



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115398004 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 25

(21) 申请号 202080099590.1

(22) 申请日 2020.09.08

(30) 优先权数据

62/972,677 2020.02.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/049671 2020.09.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/162750 EN 2021.08.19

(71) 申请人 尊严健康公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 J·吴 M·奥尔森

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 王贵杰

(51) Int.Cl.

C12P 21/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书25页 附图38页

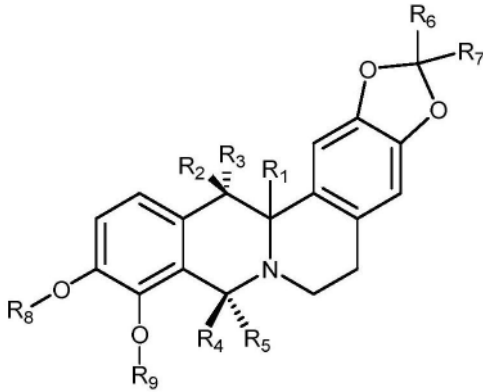
(54) 发明名称

小檗碱化合物、小檗碱组合物及其施用方法

(57) 摘要

公开了用于减少烟碱依赖的化合物和包含这类化合物的小檗碱组合物。还公开了用于施用所述小檗碱组合物的方法。所述化合物可以具有式(I)的结构。在式(I)中,R1,R2,R3,R4和R5独立地为H或D;R6和R7独立地为氢,氘,卤素,C₄-C₈未取代的芳基,C₄-C₈取代的芳基,C₂-C₆未取代的杂环,C₂-C₆取代的杂环,C₁-C₆未取代的烷基,C₁-C₆取代的烷基,C₃-C₁₀未取代的环烷基,C₃-C₁₀取代的环烷基,或者R₆和R₇一起作为=O或=S;且R8和R9独立地选自甲基,CHF2和CF3。

1. 式 (I) 的化合物或其盐:



式(I);

其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 独立地为H或D;

R_6 和 R_7 独立地为氢, 氘, 卤素, C_4-C_8 未取代的芳基, C_4-C_8 取代的芳基, C_2-C_6 未取代的杂环, C_2-C_6 取代的杂环, C_1-C_6 未取代的烷基, C_1-C_6 取代的烷基, C_3-C_{10} 未取代的环烷基, C_3-C_{10} 取代的环烷基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为=O或=S; 且

R_8 和 R_9 独立地选自甲基, CHF_2 和 CF_3 。

2. 权利要求1的化合物, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 独立地为氢或氘; R_6 和 R_7 独立地为氢, 氘, 卤素, C_5-C_7 未取代的芳基, C_5-C_7 取代的芳基, C_4-C_6 未取代的杂环, C_4-C_6 取代的杂环, C_1-C_4 未取代的烷基, C_1-C_4 取代的烷基, C_5-C_7 未取代的环烷基, C_5-C_7 取代的环烷基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为=O或=S; 且

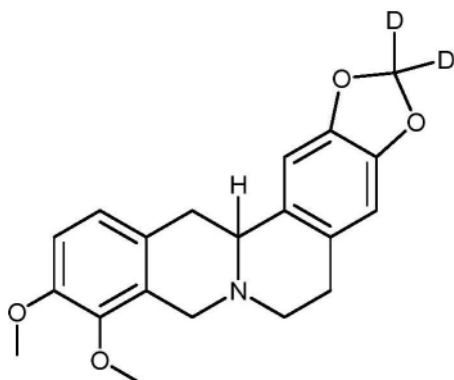
R_8 和 R_9 独立地选自甲基, CHF_2 和 CF_3 。

3. 权利要求1的化合物, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 独立地为氢或氘; R_6 和 R_7 独立地为氢, 氘, 氘, 氯, 氟, 溴, 苯基, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 环戊基, 环己基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为=O或=S; 且

R_8 和 R_9 为甲基。

4. 权利要求1的化合物, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 为氘; 且 R_8 和 R_9 为甲基。

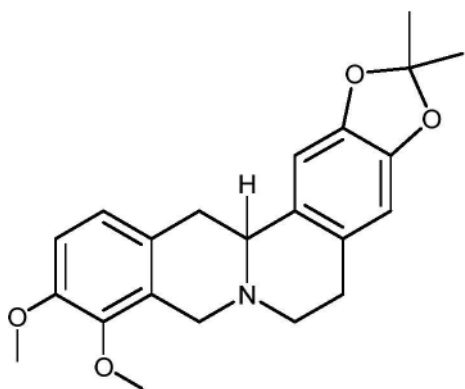
5. 权利要求4的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物具有式 (II) 的结构:



式(II)。

6. 权利要求1的化合物, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 为甲基; 且 R_8 和 R_9 为甲基。

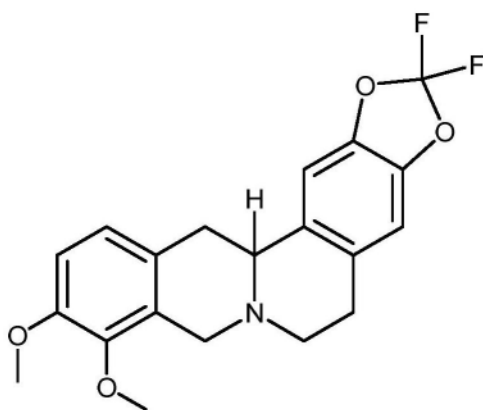
7. 权利要求6的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物具有式 (III) 的结构:



式(III)。

8. 权利要求1的化合物,其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 为氟;且 R_8 和 R_9 为甲基。

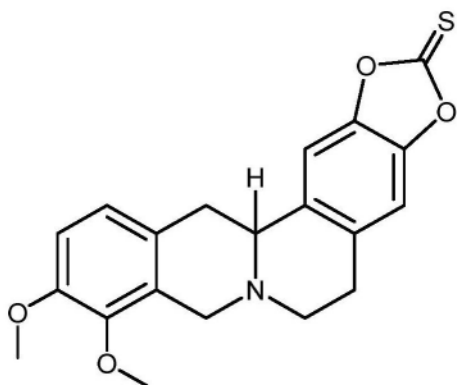
9. 权利要求8的化合物,其中所述式(I)的化合物具有式(IV)的结构:



式(IV)。

10. 权利要求1的化合物,其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 一起作为=S;且 R_8 和 R_9 为甲基。

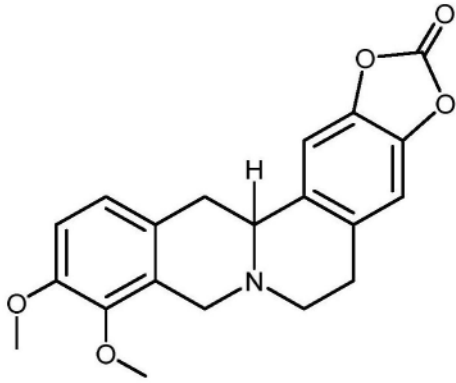
11. 权利要求10的化合物,其中所述式(I)的化合物具有式(V)的结构:



式(V)。

12. 权利要求1的化合物,其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 一起作为=O;且 R_8 和 R_9 为甲基。

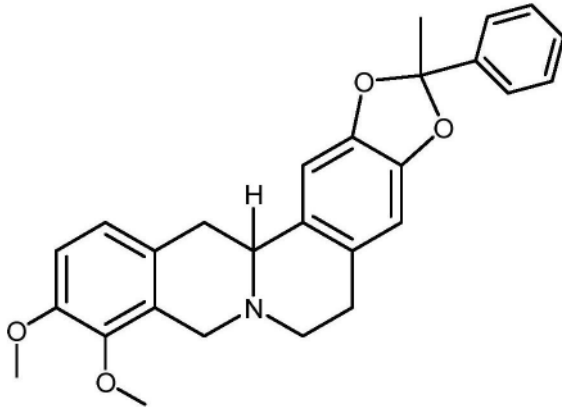
13. 权利要求12的化合物,其中所述式(I)的化合物具有式(VI)的结构:



式(VI)。

14. 权利要求1的化合物,其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 为甲基; R_7 为苯基;且 R_8 和 R_9 为甲基。

15. 权利要求14的化合物,其中所述式(I)的化合物具有式(VII)的结构:

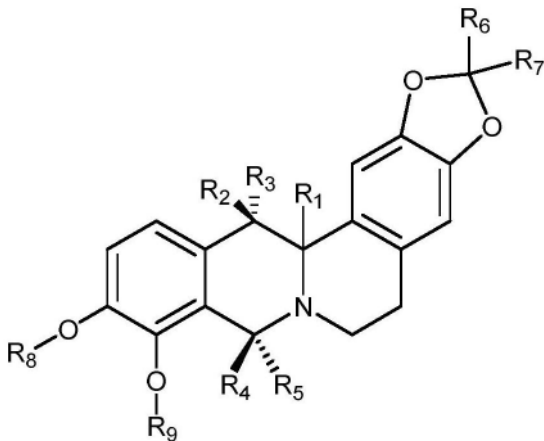


式(VII)。

16. 权利要求1-9中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物为非对映异构体的混合物,单一非对映异构体,外消旋混合物,(R)对映异构体或(S)对映异构体。

17. 权利要求3-8中任一项的化合物,其中所述式(I)的化合物为(R)对映异构体,(S)对映异构体或外消旋混合物。

18. 小檗碱组合物,包含一定量的式(I)的化合物或其盐:



式(I);

其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 独立地为H或D;

R_6 和 R_7 独立地为氢, 氘, 卤素, C_4-C_8 未取代的芳基, C_4-C_8 取代的芳基, C_2-C_6 未取代的杂环, C_2-C_6 取代的杂环, C_1-C_6 未取代的烷基, C_1-C_6 取代的烷基, C_3-C_{10} 未取代的环烷基, C_3-C_{10} 取代的环烷基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为=O或=S; 且

R_8 和 R_9 独立地选自甲基, CHF_2 和 CF_3 。

19. 权利要求18的小檗碱组合物, 其中所述组合物包含治疗有效量的式(I)的化合物。

20. 权利要求18的小檗碱组合物, 其中所述组合物包含至少一种赋形剂。

21. 权利要求18-20中任一项的小檗碱组合物, 其中所述组合物还包含至少一种四氢原小檗碱, 四氢巴马亭, 千金藤啶碱或其两种或更多种的组合。

22. 权利要求21的小檗碱组合物, 其中所述四氢巴马亭为1-四氢巴马亭。

23. 权利要求21的小檗碱组合物, 其中所述千金藤啶碱为1-千金藤啶碱。

24. 权利要求19的小檗碱组合物, 其中包含式(I)的化合物的治疗有效量大于约 $1\mu\text{g}$ 。

25. 用于减少烟碱成瘾的方法, 所述方法包括向受试者施用权利要求18-20中任一项的组合物。

26. 权利要求25的方法, 其中所述组合物减少个体的 K_{ATP} 通道信号传导。

27. 权利要求26的方法, 其中所述 K_{ATP} 通道信号传导是多巴胺能受体, 肾上腺素能受体和/或5-羟色胺受体的一部分。

28. 权利要求27的方法, 其中所述多巴胺能受体为D1, D2, D3或D4受体亚型。

小檗碱化合物、小檗碱组合物及其施用方法

本公开的领域

[0001] 本发明一般涉及可用于减少烟碱依赖的化合物和包含这类化合物的小檗碱组合物。另外，本公开涉及施用小檗碱组合物的方法，且特别是涉及治疗烟碱成瘾的方法。

本公开的背景

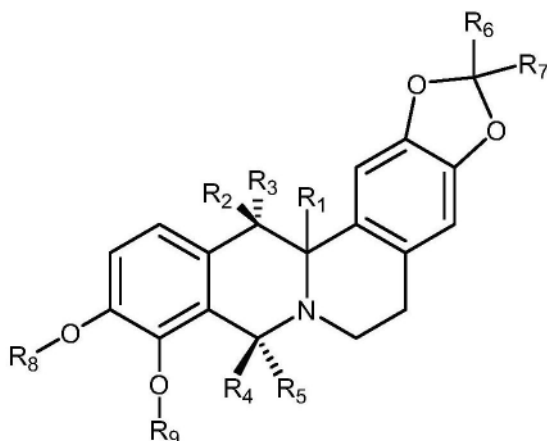
[0002] 在美国，吸烟是导致疾病，残疾和死亡的主要可预防原因之一。典型地，在美国，与吸烟相关的死亡导致每年超过400,000人死亡。烟碱是烟草中的主要生物碱，并且是烟草依赖的主要原因。人的烟草依赖的引发和维持归因于某些生物行为和神经分子机制。人的烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 是烟碱的初始结合位点。烟碱与nAChR的结合通过触发人脑中的多巴胺释放来调节大脑的“奖励”功能。

[0003] 尽管多种精神药理学作用有助于增强作用，但存在烟碱奖励的中脑边缘多巴胺能通路是主要的假设。中脑边缘多巴胺能通路起源于中脑的中脑腹侧被盖区 (VTA)，并投射到前脑结构，包括前额皮质和边缘区，例如嗅结节，杏仁核，隔区 (septal region) 和伏隔核。许多研究表明，人脑伏隔核中的多巴胺释放是“奖励的”或传递遇到来自环境的“奖励”的信号。

[0004] 目前，美国食品和药物管理局 (“FDA”) 已经批准了几种用于解决烟碱成瘾和促进戒烟的药物。两组常见的FDA批准的解决烟碱成瘾的药物包括烟碱替代药物 (“NRT”) 和 $\alpha\beta$ 2nAChR部分激动剂伐尼克兰。包含伐尼克兰的产品常常具有不良副作用，例如恶心，失眠，异常梦境和头痛。抑郁，自杀念头和自杀行为也与包含伐尼克兰的产品有关。试图戒烟的个体可以通过正式场所 (例如戒烟诊所) 用药物治疗法 (有时与行为干预相结合) 来获得帮助。然而，约75%至85%的使用这些干预程序的人在6个月内复发。因此，需要更有效的治疗烟碱成瘾的药物。

本公开的概述

[0005] 在一个方面，提供了式 (I) 的化合物或其盐：



式(I)

其中

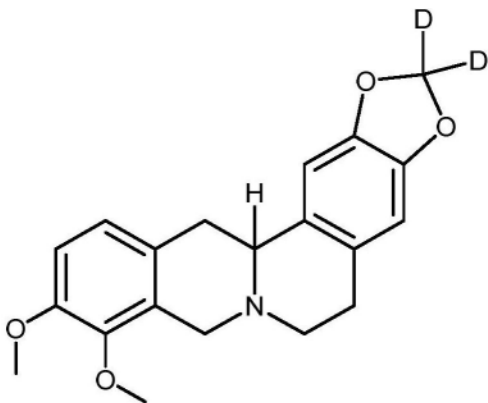
$-R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 独立地为 H 或 D;

-R₆和R₇独立地为氢,氘,卤素,C₄-C₈未取代的芳基,C₄-C₈取代的芳基,C₂-C₆未取代的杂环,C₂-C₆取代的杂环,C₁-C₆未取代的烷基,C₁-C₆取代的烷基,C₃-C₁₀未取代的环烷基,C₃-C₁₀取代的环烷基,或者R₆和R₇一起作为=O或=S;且

-R₈和R₉独立地选自甲基,CHF₂和CF₃。

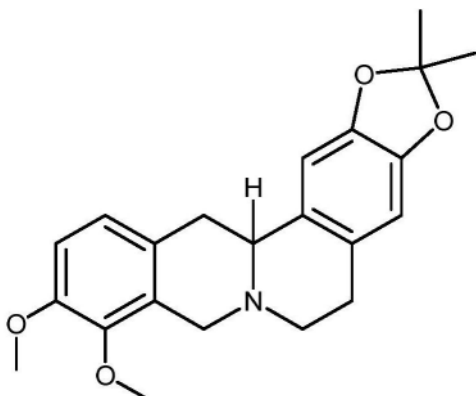
[0006] 式(I)的化合物可以具有这样的结构,其中R₁,R₂,R₃,R₄和R₅独立地为氢或氘;R₆和R₇独立地为氢,氘,卤素,C₅-C₇未取代的芳基,C₅-C₇取代的芳基,C₄-C₆未取代的杂环,C₄-C₆取代的杂环,C₁-C₄未取代的烷基,C₁-C₄取代的烷基,C₅-C₇未取代的环烷基,C₅-C₇取代的环烷基,或者R₆和R₇一起作为=O或=S;且R₈和R₉独立地选自甲基,CHF₂和CF₃。

[0007] 在一些情况下,式(I)的化合物可以具有这样的结构,其中R₁,R₂,R₃,R₄和R₅独立地为氢或氘;R₆和R₇独立地为氢,氘,氯,氟,溴,苯基,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,环戊基,环己基,或者R₆和R₇一起作为=O或=S;且R₈和R₉为甲基。例如,R₁,R₂,R₃,R₄和R₅可以为氢,而R₆和R₇为氘,且R₈和R₉为甲基。在一种情况下,式(I)的化合物具有式(II)的结构:



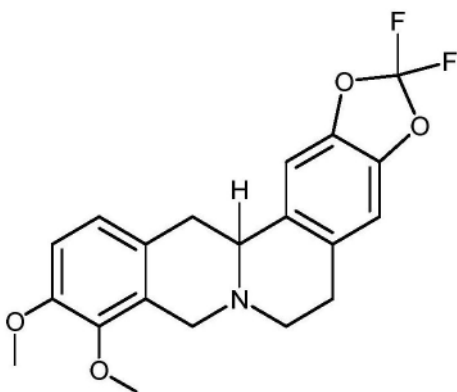
式(II)。

[0008] 式(I)的化合物可以具有R₁,R₂,R₃,R₄和R₅,其为氢;R₆和R₇,其为甲基;和R₈和R₉,其为甲基。例如,式(I)的化合物可以具有式(III)的结构:



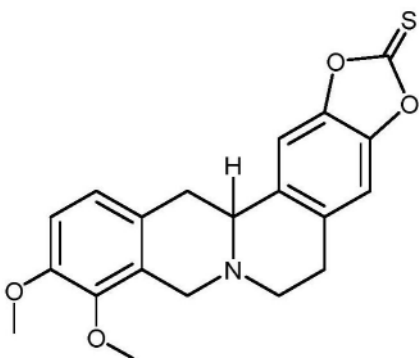
式(III)。

[0009] 在一些情况下,式(I)的化合物具有这样的结构,其中R₁,R₂,R₃,R₄和R₅为氢;R₆和R₇为氟;且R₈和R₉为甲基。在至少一种情况下,式(I)的化合物具有式(IV)的结构:



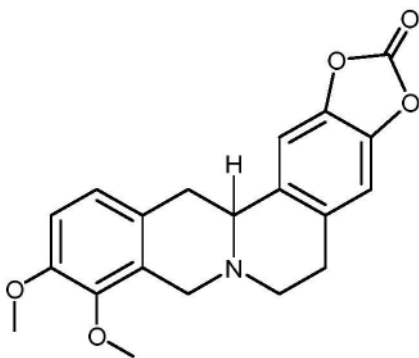
式(IV)。

[0010] 式(I)的化合物可以具有 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 , 其为氢; R_6 和 R_7 , 其一起作为= S; 和 R_8 和 R_9 , 其为甲基。例如, 式(I)的化合物可以具有式(V)的结构:



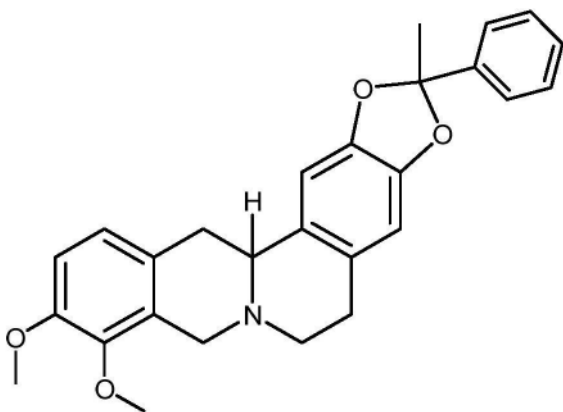
式(V)。

[0011] 另外或可替代地, 式(I)的化合物可以具有这样的结构, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 和 R_7 一起作为= O; 且 R_8 和 R_9 为甲基。在至少一种情况下, 式(I)的化合物具有式(VI)的结构:



式(VI)。

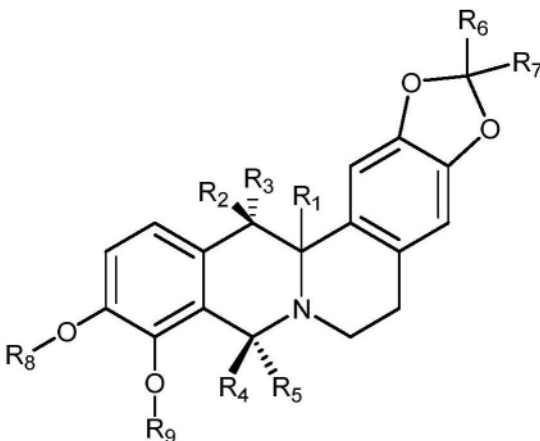
[0012] 式(I)的化合物可以具有这样的结构, 其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 为氢; R_6 为甲基; R_7 为苯基; 且 R_8 和 R_9 为甲基。在至少一种情况下, 式(I)的化合物具有式(VII)的结构:



式(VII)。

[0013] 式(I)的化合物可以包括非对映异构体混合物,单一对映异构体,外消旋混合物或对映异构体。在一些实施方案中,式(I)的化合物为(R)对映异构体,(S)对映异构体或外消旋混合物。

[0014] 在另一个方面,提供了小檗碱组合物,其包含一定量的式(I)的化合物或其盐:



式(I)

其中

-R₁, R₂, R₃, R₄和R₅独立地为H或D;

-R₆和R₇独立地为氢,氘,氟,氯,溴,碘, C₁-C₈未取代的芳基, C₄-C₈取代的芳基, C₂-C₆未取代的杂环, C₂-C₆取代的杂环, C₁-C₆未取代的烷基, C₁-C₆取代的烷基, C₃-C₁₀未取代的环烷基, C₃-C₁₀取代的环烷基, 或者R₆和R₇一起作为=O或=S; 且

-R₈和R₉独立地选自甲基, CHF₂和CF₃。

[0015] 小檗碱组合物可以包含治疗有效量的式(I)的化合物。在一些情况下,治疗有效量可以大于约1μg。典型地,小檗碱组合物还可以包含至少一种赋形剂。在一些情况下,小檗碱组合物可以包含至少一种四氢原小檗碱,四氢巴马亭,千金藤啶碱或其两种或更多种的组合。四氢巴马亭可以优选为1-四氢巴马亭。千金藤啶碱可以优选为1-千金藤啶碱。

[0016] 在另一个方面,提供了减少烟碱依赖的方法。所述方法典型地包括向个体施用包含式(I)的化合物的小檗碱组合物。所述方法可以包括施用减少个体中K_{ATP}通道信号传导的小檗碱组合物。减少的K_{ATP}通道信号传导可以为多巴胺能受体,肾上腺素能受体和/或5-羟

色胺受体的一部分。在一些情况下,多巴胺能受体为D1,D2,D3或D4受体亚型。

本公开的附图

[0017] 现在将仅通过实施例的方式并且参考附图描述本技术的实施,其中:

[0018] 图1A-1C为根据本公开的方面的示例THPB对异源表达的SH-EP1细胞系中人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导的电流的影响的示意图。

[0019] 图2A为根据本公开的方面的THB和1-SPD对H-EBDN结合的亲和力的示意图。

[0020] 图2B为根据本公开的方面的显示对THB和1-SPD的 $^{86}\text{Rb}^+$ 流出mM Carb响应的示意图。

[0021] 图3A-3C提供了根据本公开的方面的显示 $30\mu\text{M}$ THB抑制大鼠和人细胞中的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的示意图。

[0022] 图4为根据本公开的方面的显示THB以浓度依赖性方式抑制人 $\alpha 4\beta 2$ nAChR-介导的电流的示意图。

[0023] 图5A为根据本公开的方面的在NIC暴露之前,期间和在THB+NIC共同暴露期间的mEPSC的迹线的示意图。

[0024] 图5B为根据本公开的方面的显示烟碱诱发的mEPSC频率增加的直方图。

[0025] 图5C为根据本公开的方面的比较对照,烟碱和烟碱+THB暴露之间的mEPSC频率(校准)的条形图。

[0026] 图5D为根据本公开的方面的显示烟碱和烟碱+THB不影响mEPSC振幅的条形图。

[0027] 图6A为根据本公开的方面的显示THB增强的VTA DA神经元放电速率和爆发分数的迹线。

[0028] 图6B为根据本公开的方面的显示在注射THB之后放电模式变化的示意图。

[0029] 图6C和6D为根据本公开的方面的在注射THB之后的功率光谱分析的示意图。

[0030] 图6D为根据本公开的方面的显示THB对VTA DA神经元放电的影响和THB对烟碱诱发的VTA DA神经元放电增加的影响的条形图。

[0031] 图7为根据本公开的方面的显示1-THP抵消烟碱诱发的CPP的条形图。

[0032] 图8A显示根据本公开的方面的示例了在共同施用不同浓度的THB6的情况下 $3\mu\text{M}$ 烟碱(NIC,约 EC_{50} 浓度)诱发电流的变化典型的迹线。

[0033] 图8B至8D提供了根据本公开的方面的通过测量峰值电流,稳态电流和净电荷(电流响应面积/Cm)的浓度-抑制功效曲线的示意图。

[0034] 图9A提供了根据本公开的方面的共同施用THB6对ACh诱发电流的迹线的示意图。

[0035] 图9B提供了根据本公开的方面的THB6预处理1min对ACh诱发电流的影响的迹线的示意图。

[0036] 图9C提供了根据本公开的方面的显示THB6抑制ACh诱发电流的峰值化合物的统计结果的条形图。

[0037] 图10A为根据本公开的方面的在人SH-EP1细胞中转染的人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中ACh诱发的全细胞电流的迹线的示意图。

[0038] 图10B为根据本公开的方面的在VTA多巴胺神经元中转染的小鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中ACh诱发的全细胞电流的迹线的示意图。

[0039] 图10C和图10D提供了根据本公开的方面的显示THB6抑制ACh诱发电流的峰值和稳

态化合物的统计结果的条形图。

[0040] 图11A为根据本公开的方面的在小鼠VTA神经元中使用细胞粘附式膜片记录模式的胞外动作电位放电的迹线的示意图。

[0041] 图11B为根据本公开的方面的显示使用THB6化合物的校准的放电速率的统计结果的条形图。

[0042] 图12A提供了根据本公开的一个方面的VTA切片的图像。

[0043] 图12B为根据本公开的一个方面的记录电极轨迹的位置的描绘。

[0044] 图12C为根据本公开的方面的描绘单一胞外动作电位的示意图。

[0045] 图12D和图12E为根据本公开的方面的显示THB6防止烟碱诱发的放电速率增加的示意图。

[0046] 图12F-12H为根据本公开的方面的描绘响应于THB6的神经元放电速率的示意图。

[0047] 图12I和图12J为根据本公开的方面的显示在包含烟碱和/或THB6的注射剂2分钟时和8分钟后的神经元放电速率的直方图和条形图。

[0048] 图13A为根据本公开的方面的显示单独注射THB6不改变小鼠的自主活动的示意图。

[0049] 图13B为根据本公开的方面的显示THB6防止烟碱诱发的小鼠自主活动增加的统计结果。

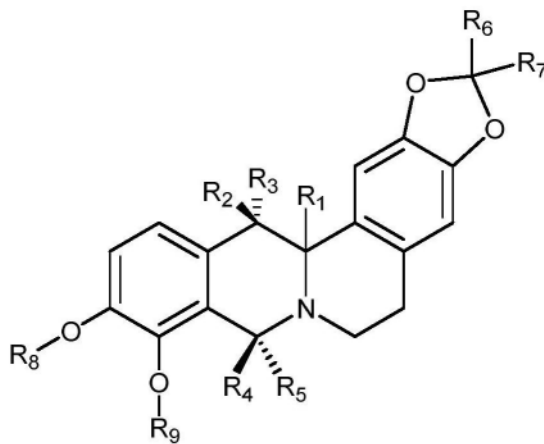
[0050] 应当理解,各个方面不限于附图中所示的排布和手段。

本公开的详细描述

[0051] 本公开的方面概括了化合物和包含这类化合物的小檗碱组合物,其可用于减少烟碱依赖。所述化合物及其小檗碱组合物可以减少烟碱冲动,从而减少烟碱依赖。例如,所述化合物及其小檗碱组合物可以对D1型和D2型DA受体结合具有等效作用。因此,本公开的化合物可以有效阻断烟碱诱发的DA释放,这是烟碱奖励和依赖的主要细胞机制。

[0052] 在一些方面,小檗碱组合物包含特定量的化合物的某些组合,以同时减少烟碱依赖,同时减少与四氢小檗碱(“THB”)相关的不良副作用。优选地,基于等量的活性成分,与仅包含THB的组合物相比,小檗碱组合物提供增强的烟碱依赖减少。

[0053] 根据本公开的一个方面,提供了具有式(I)的结构化合物:



式(I);

其中

$-R_1, R_2, R_3, R_4$ 和 R_5 独立地为H或D;

$-R_6$ 和 R_7 独立地为氢, 氘, 卤素, C_4-C_8 未取代的芳基, C_4-C_8 取代的芳基, C_2-C_6 未取代的杂环, C_2-C_6 取代的杂环, C_1-C_6 未取代的烷基, C_1-C_6 取代的烷基, C_3-C_{10} 未取代的环烷基, C_3-C_{10} 取代的环烷基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为 $=O$ 或 $=S$; 且

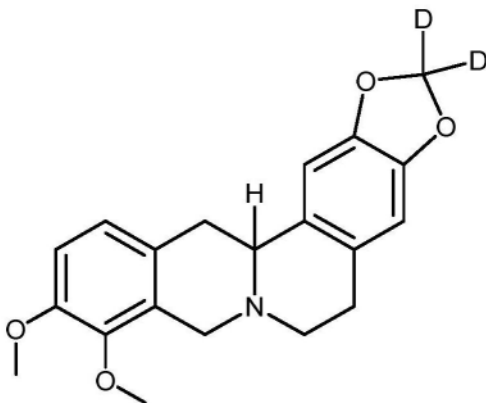
$-R_8$ 和 R_9 独立地选自甲基, CHF_2 和 CF_3 。

[0054] 式(I)的化合物可以具有这样的结构, 其中 R_2 和 R_3 中的至少一个为氘, 且 R_4 和 R_5 中的至少一个为氘。在一些情况下, R_1, R_2 和 R_3 中的至少一个, 和 R_4 和 R_5 中的至少一个为氘。尽管式(I)的化合物典型地包括 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 中的至少一个为氢, 但是在一些情况下, R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 各自为氘。在至少一种情况下, 式(I)的化合物具有这样的结构, 其中 R_1 为氘。

[0055] 式(I)的化合物的 R_6 和 R_7 可以独立地为氢, 氘, 卤素, C_4-C_8 未取代的芳基, C_4-C_8 取代的芳基, C_2-C_6 未取代的杂环, C_2-C_6 取代的杂环, C_1-C_6 未取代的烷基, C_1-C_6 取代的烷基, C_3-C_{10} 未取代的环烷基, C_3-C_{10} 取代的环烷基, 或者 R_6 和 R_7 一起作为 $=O$ 或 $=S$ 。 R_6 和 R_7 可以选自 C_4-C_8 未取代或取代的芳基, 例如 C_5-C_8 芳基, C_6-C_8 芳基, C_7-C_8 芳基, C_5-C_7 芳基或 C_5-C_6 芳基。式(I)的化合物可以具有这样的结构, 其中 R_6 和 R_7 中的至少一个为包含至少一个氮的 C_4-C_6 未取代或取代的杂环。例如, R_6 和 R_7 可以独立地为 C_4-C_6 未取代或取代的杂环, 其选自具有4个碳, 5个碳或6个碳的杂环。杂环可以包含至少一个氮, 硅, 氧, 磷和/或硫。另外或可替代选择地, 式(I)的化合物的 R_6 和 R_7 可以独立地为 C_1-C_6 未取代或取代的烷基, 包括, 例如 C_1-C_5 烷基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_3 烷基, C_1-C_2 烷基, C_2-C_6 烷基, C_3-C_6 烷基, C_4-C_5 烷基或 C_5-C_6 烷基。在一些情况下, R_6 和 R_7 可以独立地为甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基或叔丁基。式(I)的化合物的 R_6 和 R_7 可以独立地为 C_3-C_{10} 未取代或取代的环烷基, 例如 C_3-C_9 环烷基, C_3-C_8 环烷基, C_3-C_7 环烷基, C_3-C_6 环烷基, C_3-C_5 环烷基, C_3-C_4 环烷基, C_4-C_{10} 环烷基, C_5-C_{10} 环烷基, C_6-C_{10} 环烷基, C_7-C_{10} 环烷基, C_8-C_{10} 环烷基或 C_9-C_{10} 环烷基。在一些情况下, R_6 和 R_7 可以一起作为 $=O$ 或 $=S$ 。

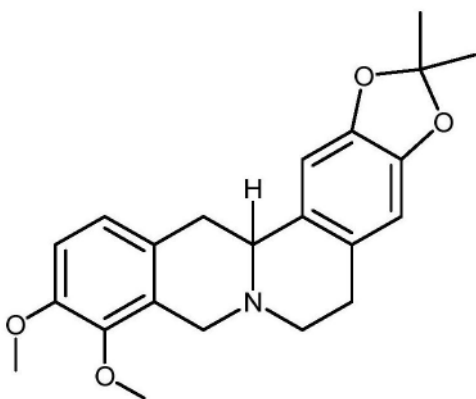
[0056] R_8 和 R_9 可以独立地选自甲基, CF_2 和 CF_3 。优选地, R_8 和 R_9 中的至少一个为甲基。在一些情况下, R_8 和 R_9 均为甲基。在其他情况下, R_8 和 R_9 中的至少一个为 CF_2 和/或 CF_3 。

[0057] 在至少一个实施方案中, 式(I)的化合物具有式(II)的结构:



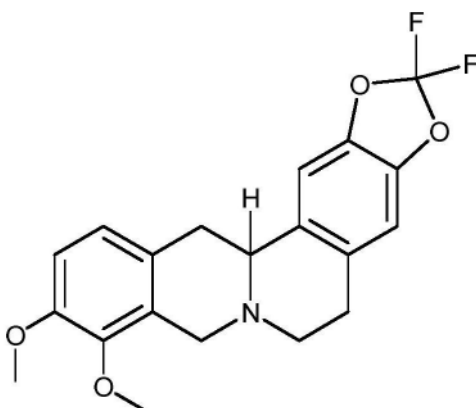
式(II)。

[0058] 在其他的实施方案中, 式(I)的化合物具有式(III)的结构:



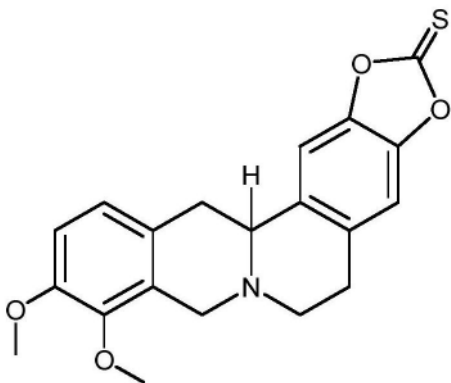
式(III)。

[0059] 在另外的实施方案中,式(I)的化合物具有式(IV)的结构:



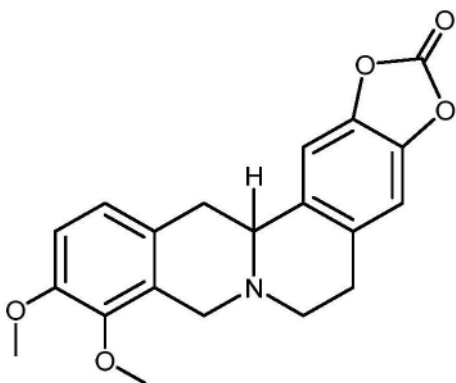
式(IV)。

[0060] 在仍然另外的实施方案中,式(I)的化合物具有式(V)的结构:



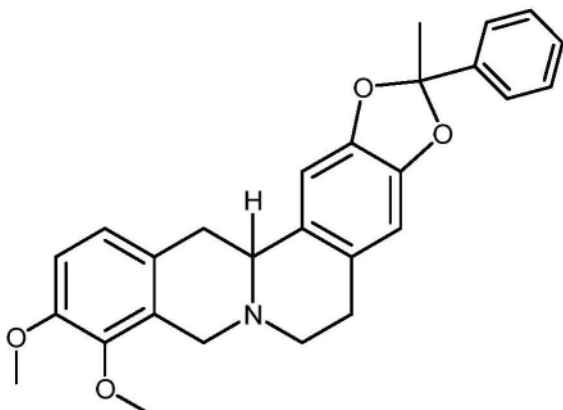
式(V)。

[0061] 在仍然其他的实施方案中,式(I)的化合物具有式(VI)的结构:



式(VI)。

[0062] 在仍然另外的实施方案中,式(I)的化合物具有式(VII)的结构:



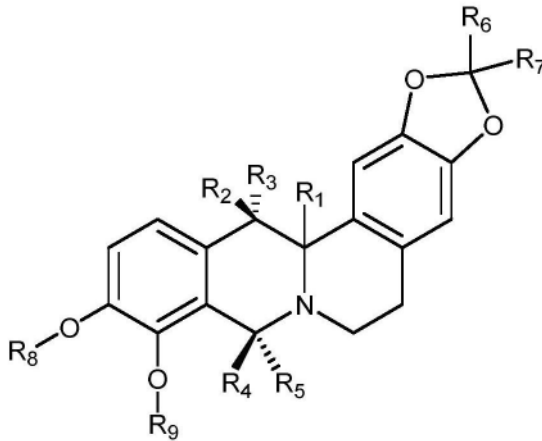
式(VII)。

[0063] 式(I)的化合物可以为非对映异构体的混合物,单一非对映异构体,外消旋混合物或对映异构体。在一些情况下,式(I)的化合物为(R)对映异构体,(S)对映异构体或外消旋混合物。

[0064] 式(I)的化合物可以为游离碱或盐。当化合物为盐形式时,盐可以为药学上可接受的盐。药学上可接受的盐可以包括但不限于盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,甲磺酸盐,乙酸盐,甲酸盐,酒石酸,酒石酸氢盐,硬脂酸盐,邻苯二甲酸盐,氢碘酸盐,乳酸盐,一水合物,粘酸盐,硝酸盐,磷酸盐,水杨酸盐,苯丙酸盐,异丁酸盐,次磷酸盐,马来酸盐,苹果酸盐,柠檬酸盐,异柠檬酸盐,琥珀酸盐,乳酸盐,葡糖酸盐,葡糖醛酸盐,丙酮酸盐,草酸盐,富马酸盐,丙酸盐,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,苯甲酸盐,对苯二甲酸盐等。在其他实施方案中,药学上可接受的盐包括碱金属或碱土金属离子盐。特别地,可以使用钠盐,钾盐或其他药学上可接受的无机盐。盐形式可以是无定形的或各种聚合物形式,包括水合物,或与醇或其他溶剂的溶剂合物。

[0065] 在一些情况下,式(I)的化合物的 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 和/或 R_9 可以为取代的基团或未取代的基团。在一些情况下, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ 和/或 R_9 可以被至少一个除氢以外的原子取代,包括其中碳链原子被杂原子例如氮,氧,硅,磷,硼或卤素原子取代的部分,和其中碳链包含另外的取代基的部分。这些取代基包括烷基,烷氧基,酰基,酰氧基,烯基,烯氧基,芳基,芳氧基,氨基,酰氨基,缩醛,氨基甲酰基,碳环基,氰基,酯,醚,卤素,杂环基,羟基,酮基,缩酮,二氧磷基,硝基和硫代基团。

[0066] 在另一个方面,提供了小檗碱组合物,其包含一定量的式(I)的化合物或其盐:



式(I)

其中

-R₁, R₂, R₃, R₄和R₅独立地为H或D;

-R₆和R₇独立地为氢, 氘, 卤素, C₁-C₈未取代的芳基, C₄-C₈取代的芳基, C₂-C₆未取代的杂环, C₂-C₆取代的杂环, C₁-C₆未取代的烷基, C₁-C₆取代的烷基, C₃-C₁₀未取代的环烷基, C₃-C₁₀取代的环烷基, 或者R₆和R₇一起作为=O或=S; 且

-R₈和R₉独立地选自甲基, CHF₂和CF₃。

[0067] 小檗碱组合物可以包含如上所述的任一式(I)的化合物。优选地,小檗碱组合物中式(I)的化合物的量为治疗有效量。如本文所用,“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指治疗有效实现期望的治疗结果的量。在一些实施方案中,期望的治疗结果是烟碱依赖的减少和/或烟碱冲动的减少。例如,治疗有效量可以是将烟碱依赖和/或冲动减少至少10%,优选20%或更多,优选25%或更多,优选30%或更多,优选35%或更多,优选40%或更多,优选45%或更多,优选50%或更多等的量。

[0068] 在一些情况下,存在于小檗碱组合物中的式(I)的化合物的量大于约1μg。例如,小檗碱组合物可以包含约2μg或更多,约5μg或更多,约10μg或更多,约100μg或更多,约500μg或更多,约1000μg或更多,约1500μg或更多,约2000μg或更多,约2500μg或更多,约3000μg或更多,约3500μg或更多,约4000μg或更多,约4500μg或更多,约5000μg或更多,约5500μg或更多,约6000μg或更多,约6500μg或更多,约7000μg或更多,约7500μg或更多,约8000μg或更多,约8500μg或更多,约9000μg或更多,约9500μg或更多,约10mg或更多,约20mg或更多,约30mg或更多,约40mg或更多,约50mg或更多,约60mg或更多,约70mg或更多,约80mg或更多,约90mg或更多,约100mg或更多,约150mg或更多,约200mg或更多,约250mg或更多,约300mg或更多,约350mg或更多,约400mg或更多,约450mg或更多,约500mg或更多,约550mg或更多,约600mg或更多,约650mg或更多,约700mg或更多,约800mg或更多,约900mg或更多,或约1g或更多的量的式(I)的化合物。

[0069] 另外或可替代地,存在于小檗碱组合物中的式(I)的化合物的量可以为约0.01wt.%至约95wt.%,约0.1wt.%至约95wt.%,约1wt.%至约95wt.%,约5wt.%至约95wt.%,约10wt.%至约95wt.%,约15wt.%至约95wt.%,约20wt.%至约95wt.%,约30wt.%至约95wt.%,约40wt.%至约95wt.%,约50wt.%至约95wt.%,约60wt.%至约

95wt.%, 约70wt.%至约95wt.%, 约80wt.%至约95wt.%; 约0.01wt.%至约85wt.%, 约0.1wt.%至约85wt.%, 约1wt.%至约85wt.%, 约5wt.%至约85wt.%, 约10wt.%至约85wt.%, 约15wt.%至约85wt.%, 约20wt.%至约85wt.%, 约30wt.%至约85wt.%, 约40wt.%至约85wt.%, 约50wt.%至约85wt.%, 约60wt.%至约85wt.%, 约70wt.%至约85wt.%; 约0.01wt.%至约75wt.%; 约0.1wt.%至约75wt.%, 约1wt.%至约75wt.%, 约5wt.%至约75wt.%, 约10wt.%至约75wt.%, 约15wt.%至约75wt.%, 约20wt.%至约75wt.%, 约30wt.%至约75wt.%, 约40wt.%至约75wt.%, 约50wt.%至约75wt.%, 约60wt.%至约75wt.%; 约0.01wt.%至约65wt.%, 约0.1wt.%至约65wt.%, 约1wt.%至约65wt.%, 约5wt.%至约65wt.%, 约10wt.%至约65wt.%, 约15wt.%至约65wt.%, 约20wt.%至约65wt.%, 约30wt.%至约65wt.%, 约40wt.%至约65wt.%, 约50wt.%至约65wt.%; 约0.01wt.%至约55wt.%, 约0.1wt.%至约55wt.%, 约1wt.%至约55wt.%, 约5wt.%至约55wt.%, 约10wt.%至约55wt.%, 约15wt.%至约55wt.%, 约20wt.%至约55wt.%, 约30wt.%至约55wt.%, 约40wt.%至约55wt.%; 约0.01wt.%至约45wt.%, 约0.1wt.%至约45wt.%, 约1wt.%至约45wt.%, 约5wt.%至约45wt.%, 约10wt.%至约45wt.%, 约15wt.%至约45wt.%, 约20wt.%至约45wt.%, 约30wt.%至约45wt.%; 约0.01wt.%至约35wt.%, 约0.1wt.%至约35wt.%, 约1wt.%至约35wt.%, 约5wt.%至约35wt.%, 约10wt.%至约35wt.%, 约15wt.%至约35wt.%, 约20wt.%至约35wt.%; 约0.01wt.%至约25wt.%, 约0.1wt.%至约25wt.%, 约1wt.%至约25wt.%, 约5wt.%至约25wt.%, 约10wt.%至约25wt.%; 约0.1wt.%至约15wt.%, 约1wt.%至约15wt.%, 约5wt.%至约15wt.%, 约10wt.%至约15wt.%; 约0.01wt.%至约25wt.%, 约0.1wt.%至约10wt.%, 约1wt.%至约10wt.%或约5wt.%至约10wt.%, 包括其范围和子范围, 基于所述小檗碱组合物的总重量。

[0070] 小檗碱组合物还可以包含至少一种四氢原小檗碱, 四氢巴马亭, 千金藤啶碱或其两种或更多种的组合。在一个实施方案中, 四氢巴马亭为1-四氢巴马亭。在另一个实施方案中, 千金藤啶碱为1-千金藤啶碱。小檗碱组合物可以包含四氢原小檗碱, 四氢巴马亭, 千金藤啶碱或其组合, 其量为约0.1wt.%至约95wt.%, 基于所述小檗碱组合物的总重量。例如, 小檗碱组合物可以包含四氢原小檗碱, 四氢巴马亭, 千金藤啶碱或其组合, 其量为约0.01wt.%至约95wt.%, 约0.1wt.%至约95wt.%, 约1wt.%至约95wt.%, 约5wt.%至约95wt.%, 约10wt.%至约95wt.%, 约15wt.%至约95wt.%, 约20wt.%至约95wt.%, 约30wt.%至约95wt.%, 约40wt.%至约95wt.%, 约50wt.%至约95wt.%, 约60wt.%至约95wt.%, 约70wt.%至约95wt.%, 约80wt.%至约95wt.%; 约0.01wt.%至约85wt.%, 约0.1wt.%至约85wt.%, 约1wt.%至约85wt.%, 约5wt.%至约85wt.%, 约10wt.%至约85wt.%, 约15wt.%至约85wt.%, 约20wt.%至约85wt.%, 约30wt.%至约85wt.%, 约40wt.%至约85wt.%, 约50wt.%至约85wt.%, 约60wt.%至约85wt.%, 约70wt.%至约85wt.%; 约0.01wt.%至约75wt.%, 约0.1wt.%至约75wt.%, 约1wt.%至约75wt.%, 约5wt.%至约75wt.%, 约10wt.%至约75wt.%, 约15wt.%至约75wt.%, 约20wt.%至约75wt.%, 约30wt.%至约75wt.%, 约40wt.%至约75wt.%, 约50wt.%至约75wt.%, 约60wt.%至约75wt.%; 约0.01wt.%至约65wt.%; 约0.1wt.%至约65wt.%, 约1wt.%至约65wt.%, 约5wt.%至约65wt.%, 约10wt.%至约65wt.%, 约15wt.%至约65wt.%, 约

20wt.%至约65wt.%,约30wt.%至约65wt.%,约40wt.%至约65wt.%,约50wt.%至约65wt.%;约0.01wt.%至约55wt.%,约0.1wt.%至约55wt.%,约1wt.%至约55wt.%,约5wt.%至约55wt.%,约10wt.%至约55wt.%,约15wt.%至约55wt.%,约20wt.%至约55wt.%,约30wt.%至约55wt.%,约40wt.%至约55wt.%;约0.01wt.%至约45wt.%,约0.1wt.%至约45wt.%,约1wt.%至约45wt.%,约5wt.%至约45wt.%,约10wt.%至约45wt.%,约15wt.%至约45wt.%,约20wt.%至约45wt.%,约30wt.%至约45wt.%;约0.01wt.%至约35wt.%,约0.1wt.%至约35wt.%,约1wt.%至约35wt.%,约5wt.%至约35wt.%,约10wt.%至约35wt.%,约15wt.%至约35wt.%,约20wt.%至约35wt.%;约0.01wt.%至约25wt.%,约0.1wt.%至约25wt.%,约1wt.%至约25wt.%,约5wt.%至约25wt.%,约10wt.%至约25wt.%;约0.01wt.%至约15wt.%;约0.1wt.%至约15wt.%,约1wt.%至约15wt.%,约5wt.%至约15wt.%,约10wt.%至约15wt.%;约0.01wt.%至约10wt.%;约0.1wt.%至约10wt.%,约1wt.%至约10wt.%或约5wt.%至约10wt.%,包括其范围和子范围,基于所述小檗碱组合物的总重量。

[0071] 另外或可替代地,可以配制小檗碱组合物以使至少一种式(I)的化合物(例如具有式(VI)的结构化合物)与四氢原小檗碱,四氢巴马亭,千金藤啶碱或其组合的重量比为1:100至100:1,1:50至50:1,1:20至20:1,1:10至10:1,1:9至10:1,1:8至10:1,1:7至10:1,1:6至10:1,1:5至10:1,1:4至10:1,1:3至10:1,1:2至10:1,1:1至10:1,1:10至9:1,1:10至8:1,1:10至7:1,1:10至6:1,1:10至5:1,1:10至4:1,1:10至3:1,1:10至2:1或1:10至1:1,包括其范围和子范围。在一种情况下,式(I)的化合物总重量与四氢原小檗碱,四氢巴马亭和千金藤啶碱总重量的重量比为1:10至10:1,1:9至10:1,1:8至10:1,1:7至10:1,1:6至10:1,1:5至10:1,1:4至10:1,1:3至10:1,1:2至10:1,1:1至10:1,1:10至9:1,1:10至8:1,1:10至7:1,1:10至6:1,1:10至5:1,1:10至4:1,1:10至3:1,1:10至2:1或1:10至1:1,包括其范围和子范围。鉴于本文的公开内容,本领域普通技术人员将能够使用已知方法和/或本领域中的方法制备式(I)的化合物。

[0072] 小檗碱组合物还可以包含至少一种赋形剂。适合的赋形剂包括药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂,粘合剂,填充剂,缓冲剂,pH调节剂,崩解剂,分散剂,防腐剂,润滑剂,掩味剂,矫味剂,着色剂或其组合。用于形成药物组合物的赋形剂的量和类型可以根据制药科学的已知原理来选择。

[0073] 在一个实施方案中,赋形剂可以为稀释剂。稀释剂可以为可压缩的(即,可塑性变形的)或研磨脆性的。适合的可压缩稀释剂的非限制性实例包括微晶纤维素(MCC),纤维素衍生物,纤维素粉末,纤维素酯(即乙酸酯和丁酸酯混合酯),乙基纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,玉米淀粉,磷酸化玉米淀粉,预胶化玉米淀粉,稻米淀粉,马铃薯淀粉,木薯淀粉,淀粉-乳糖,淀粉-碳酸钙,羟基乙酸淀粉钠,葡萄糖,果糖,乳糖,乳糖一水合物,蔗糖,木糖,拉替克醇,甘露糖醇,麦芽糖醇,山梨醇,木糖醇,麦芽糖糊精和海藻糖。适合的研磨脆性稀释剂的非限制性实例包括磷酸氢钙(无水的或二水合物),磷酸钙,碳酸钙和碳酸镁。

[0074] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为粘合剂。适合的粘合剂包括但不限于淀粉,预胶化淀粉,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,乙基纤维素,聚丙烯酰胺,聚乙烯基噁唑烷酮(polyvinylloxazolidone),聚乙烯醇,C₁₂-C₁₈脂肪酸醇,聚乙二

醇,多元醇,糖类。

[0075] 在另一个实施方案中,赋形剂可以是填充剂。适合的填充剂包括但不限于碳水化合物,无机化合物和聚乙烯吡咯烷酮。作为非限制性实例,填充剂可以为硫酸钙(二碱价和三碱价的(both di-and tri-basic)),淀粉,碳酸钙,碳酸镁,微晶纤维素,磷酸氢钙,碳酸镁,氧化镁,硅酸钙,滑石粉,改性淀粉,乳糖,蔗糖,甘露糖醇或山梨醇。

[0076] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为缓冲剂。适合的缓冲剂的代表性实例包括但不限于磷酸盐,碳酸盐,柠檬酸盐,Tris缓冲液和缓冲盐水盐(例如,Tris缓冲盐水或磷酸缓冲盐水)。

[0077] 在不同的实施方案中,赋形剂可以为pH调节剂。作为非限制性实例,pH调节剂可以为碳酸钠,碳酸氢钠,柠檬酸钠,柠檬酸或磷酸。

[0078] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为崩解剂。崩解剂可以为非泡腾的或泡腾的。非泡腾崩解剂的适合实例包括但不限于淀粉,例如玉米淀粉,马铃薯淀粉,其预胶化和改性淀粉;甜味剂;粘土,例如膨润土;微晶纤维素;藻酸盐;羧基乙酸淀粉钠;树胶,例如琼脂,瓜尔胶,刺槐豆胶,梧桐胶,果胶和黄蓍胶。适合的泡腾崩解剂的非限制性实例包括碳酸氢钠与柠檬酸的组合和碳酸氢钠与酒石酸的组合。

[0079] 在仍然另一个实施方案中,赋形剂可以为分散剂或分散增强剂。适合的分散剂可包括但不限于淀粉,藻酸,聚乙烯吡咯烷酮,瓜尔胶,高岭土,膨润土,纯化木纤维素,羧基乙酸淀粉钠,同型无定形硅酸盐和微晶纤维素。

[0080] 在另一个可供选择的实施方案中,赋形剂可以为防腐剂。适合的防腐剂的实例包括抗氧化剂,例如BHA,BHT,维生素A,维生素C,维生素E或棕榈酸视黄酯,柠檬酸,柠檬酸钠;螯合剂,例如EDTA或EGTA;和抗微生物剂,例如对羟基苯甲酸酯,三氯叔丁醇或苯酚。

[0081] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为润滑剂。适合的润滑剂的非限制性实例包括矿物质,例如滑石粉或二氧化硅;和脂肪,例如植物硬脂精,硬脂酸镁或硬脂酸。

[0082] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为掩味剂。掩味材料包括纤维素醚;聚乙二醇;聚乙烯醇;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物;甘油单酯或甘油三酯;丙烯酸聚合物;丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物;醋酸邻苯二甲酸纤维素;及其组合。

[0083] 在另一个实施方案中,赋形剂可以为矫味剂。矫味剂可以选自合成香味油和风味芳香剂和/或天然油,来自植物,叶,花,果实的提取物,及其组合。

[0084] 在仍然另一个实施方案中,赋形剂可以为着色剂。适合的着色添加剂包括但不限于食品,药物和化妆品着色剂(FD&C),药物和化妆品着色剂(D&C),或外用药物和化妆品着色剂(Ext.D&C)。

[0085] 组合物中赋形剂或赋形剂的组合的重量分数可以为小檗碱组合物总重量的约99%或更少,约97%或更少,约95%或更少,约90%或更少,约85%或更少,约80%或更少,约75%或更少,约70%或更少,约65%或更少,约60%或更少,约55%或更少,约50%或更少,约45%或更少,约40%或更少,约35%或更少,约30%或更少,约25%或更少,约20%或更少,约15%或更少,约10%或更少,约5%或更少,约2%或更少,或约1%或更少。

[0086] 小檗碱组合物可以配制成各种剂型,并通过许多不同的方式施用,这些方式将递送治疗有效量的活性成分。这类组合物可以根据需要以包含常规无毒性药学上可接受的载

体,佐剂和媒介物的剂量单位制剂口服,肠胃外或局部施用。局部施用还可以牵涉使用透皮施用,例如透皮贴剂或离子电渗疗法装置。如本文所用,术语“肠胃外”包括皮下,静脉内,肌内或胸骨内注射或输注技术。药物的配制在例如Gennaro,A.R.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.(第18版,1995)和Lieberman,H.A.和Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Dekker Inc.,New York,N.Y.(1980)中讨论。在一个具体实施方案中,小檗碱组合物可以为食品补充剂或化妆品。

[0087] 用于口服施用的固体剂型可以包含在胶囊,片剂,胶囊形片剂,丸剂,粉剂,丹剂和颗粒剂中。在这类固体剂型中,活性成分通常与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合,其实例如上所述。口服制剂也可以作为水性悬浮液,酏剂或糖浆施用。对于这些,可以将活性成分与各种甜味剂或矫味剂,着色剂和(如果需要的话)乳化剂和/或助悬剂以及稀释剂(例如水,乙醇,甘油及其组合)合并。

[0088] 对于肠胃外施用(包括皮下,皮内,静脉内,肌内和腹膜内),制剂可以是基于水或基于油的溶液。水溶液可以包括无菌稀释剂,例如水,盐水溶液,药学上可接受的多元醇,例如甘油,丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂和/或抗真菌剂,例如苄醇,对羟基苯甲酸甲酯,三氯叔丁醇,苯酚,硫柳汞等;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐;和/或用于调节张力的试剂,例如氯化钠,右旋糖或多元醇,例如甘露糖醇或山梨醇。水溶液的pH可以用酸或碱例如盐酸或氢氧化钠调节。基于油的溶液或混悬液可以进一步包含芝麻油,花生油,橄榄油或矿物油。组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前立即加入无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和混悬液可以由无菌粉末,颗粒和片剂制备。

[0089] 对于局部(例如透皮或跨粘膜)施用,制剂中通常包括适合于渗透屏障的渗透剂。适于局部给药的药物小檗碱组合物可以配制成软膏,霜剂,混悬液,洗剂,粉末,溶液,糊剂,凝胶,喷雾剂,气雾剂或油。在一些实施方案中,药物小檗碱组合物作为局部软膏或霜剂施用。当配制成软膏时,可以将活性成分与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。或者,活性成分可以用水包油型霜剂基质或油包水型基质配制成霜剂。适于局部施用于眼部的药物小檗碱组合物包含滴眼剂,其中将活性成分溶于或混悬于适合的载体,尤其是水性溶剂中。适于在口中局部施用的药物小檗碱组合物包含锭剂,软锭剂和漱口剂。跨粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂,气雾剂,片剂或栓剂来实现,并且透皮施用可以通过软膏,油膏,凝胶,贴剂,混悬液或霜剂来实现,如本领域通常已知的。

[0090] 在某些实施方案中,将包含式(I)的化合物或式(I)的化合物的盐的小檗碱组合物包封在适合的媒介物中,以有助于将式(I)的化合物递送至靶细胞,增加组合物的稳定性,或使组合物的潜在毒性最小化。正如本领域技术人员会理解的,多种媒介物适合于递送本发明的组合物。结构化流体递送系统的非限制性实例可以包括纳米粒,脂质体,微乳液,胶束,树枝状聚合物和其他含磷脂的系统。将组合物掺入递送媒介物中的方法是本领域已知的。

[0091] 在一个可替代选择的实施方案中,可以使用脂质体递送载体。根据实施方案的不同,鉴于其结构和化学特性,脂质体可以用于递送包含式(I)的化合物或式(I)的化合物的

盐的小檗碱组合物。通常,脂质体是具有磷脂双层膜的球形囊泡。脂质体的脂双层可以与其他双层(例如细胞膜)融合,从而将脂质体的内容物递送至细胞。

[0092] 脂质体可以由具有不同烃链长度的各种不同类型的磷脂组成。磷脂通常包含通过磷酸甘油酯与多种极性基团之一连接的两个脂肪酸。适合的磷脂包括磷脂酸(PA),磷脂酰丝氨酸(PS),磷脂酰肌醇(PI),磷脂酰甘油(PG),二磷脂酰甘油(DPG),磷脂酰胆碱(PC)和磷脂酰乙醇胺(PE)。包含磷脂的脂肪酸链的长度可以在约6至约26个碳原子的范围内,并且脂质链可以是饱和的或不饱和的。适合的脂肪酸链包括(括号中给出的俗名)正十二烷酸酯(月桂酸酯),正十四烷酸酯(肉豆蔻酸酯),正十六烷酸酯(棕榈酸酯),正十八烷酸酯(硬脂酸酯),正二十烷酸酯(花生酸酯),正二十二烷酸酯(山嵛酸酯),正二十四烷酸酯(木脂酸酯),顺式-9-十六碳烯酸酯(棕榈油酸酯),顺式-9-十八烷酸酯(油酸酯),顺式,顺式-9,12-十八碳二烯酸酯(亚油酸酯),全顺式-9,12,15-十八碳三烯酸酯(亚麻酸酯)和全顺式-5,8,11,14-二十碳四烯酸酯(花生四烯酸酯)。磷脂的两个脂肪酸链可以相同或不同。可接受的磷脂包括二油酰基PS,二油酰基PC,二硬脂酰基PS,二硬脂酰基PC,二肉豆蔻酰基PS,二肉豆蔻酰基PC,二棕榈酰基PG,硬脂酰基,油酰基PS,棕榈酰基,亚麻烯基PS等。

[0093] 磷脂可以来源于任何天然来源,且照此可以包含磷脂的混合物。例如,蛋黄富含PC,PG和PE,大豆包含PC,PE,PI和PA,并且动物脑或脊髓富含PS。磷脂也可以来源于合成来源。可以使用具有不同比例的单独磷脂的磷脂混合物。不同磷脂的混合物可以产生具有有利活性或活性稳定性的脂质体组合物。上述举出的磷脂可以以最佳比例与阳离子脂质混合,例如N-(1-(2,3-二油酰氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化铵,1,1'-双十八烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶羰花青高氯酸盐,3,3'-去庚氧碳菁碘化物,1,1'-去十二烷基-3,3,3',3'-四甲基吡啶羰花青高氯酸盐,1,1'-二油酰基-3,3,3',3'-四甲基吡啶羰花青甲磺酸盐,N-4-(去亚油酰基氨基苯乙烯基)-N-甲基吡啶鎓碘化物或1,1,-二亚油酰基-3,3,3',3'-四甲基吡啶羰花青高氯酸盐。

[0094] 脂质体可以任选地包含鞘脂,其中鞘氨醇是甘油和磷酸甘油酯或胆固醇即动物细胞膜的主要成分的一种脂肪酸之一的结构对应物。脂质体可以任选地包含聚乙二醇化脂质,其为与聚乙二醇(PEG)的聚合物共价连接的脂质。PEG的大小可以在约500至约10,000道尔顿的范围内。

[0095] 脂质体可以进一步包含适合的溶剂。所述溶剂可以为有机溶剂或无机溶剂。适合的溶剂包括但不限于二甲亚砜(DMSO),甲基吡咯烷酮,N-甲基吡咯烷酮,乙腈,醇类,二甲基甲酰胺,四氢呋喃或其组合。

[0096] 携带包含式(I)的化合物的组合物的脂质体可以通过制备用于药物递送的脂质体的任何已知方法制备,例如在美国专利号4,241,046,4,394,448,4,529,561,4,755,388,4,828,837,4,925,661,4,954,345,4,957,735,5,043,164,5,064,655,5,077,211和5,264,618中详述的,其公开内容通过引用整体并入本文。例如,脂质体可以通过在水溶液中超声处理脂质,溶剂注射,脂质水合,反向蒸发或通过重复冷冻和解冻进行冷冻干燥来制备。在一个优选的实施方案中,通过超声处理形成脂质体。脂质体可以是多层的,其具有许多层如洋葱,或单层的。脂质体可以是大的或小的。连续的高剪切超声处理倾向于形成较小的单层脂质体。

[0097] 对于本领域普通技术人员显而易见的是,可以改变控制脂质体形成的所有参数。

这些参数包括但不限于温度, pH, 甲硫氨酸化合物的浓度, 脂质的浓度和组成, 多价阳离子的浓度, 混合速率, 存在的溶剂和浓度。

[0098] 小檗碱组合物可以配制成微乳液的一部分。微乳液通常是澄清的热力学稳定的溶液, 其包含水溶液, 表面活性剂和“油”。在这种情况下, “油”是超临界流体相。表面活性剂停留在油-水界面处。多种表面活性剂中的任一种适用于微乳液制剂, 包括本文所述或本领域已知的那些。适用于本发明的水性微区通常具有约5nm至约100nm的特征结构尺寸。这种尺寸的聚集体是可见光的不良散射体, 因此这些溶液是光学透明的。如本领域技术人员将理解的, 微乳液可以并且将具有多种不同的微观结构, 包括球形, 棒形或盘形聚集体。在一个实施方案中, 所述结构可以是胶束, 其是最简单的微乳液结构, 通常为球形或圆柱形物体。胶束类似于水中的油滴, 而反胶束类似于油中的水滴。在一个可替代选择的实施方案中, 微乳液结构为薄片。其包含由表面活性剂层隔开的连续水层和油层。微乳液的“油”最佳地包含磷脂。上文针对脂质体详述的任何磷脂适用于涉及微乳液的实施方案。可以通过本领域通常已知的任何方法将包含至少一种抗病毒治疗衍生物的组合物包封在微乳液中。

[0099] 在另一个实施方案中, 包含式(I)的化合物或其盐的小檗碱组合物可以以树枝状大分子或树枝状聚合物递送。通常, 树枝状聚合物为分支的树状分子, 其中每个分支是分子的互连链, 其在一定长度后分成两个新的分支(分子)。这种分支继续直到分支(分子)变得如此密集以致冠层形成球体。通常, 树枝状聚合物的性质由其表面的官能团决定。例如, 亲水端基, 如羧基, 典型地会形成水溶性树枝状聚合物。或者, 可将磷脂掺入树枝状聚合物的表面中以促进穿过皮肤的吸收。详述用于脂质体实施方案中的任何磷脂适用于树枝状聚合物实施方案中。可以使用本领域通常已知的任何方法来制备树枝状聚合物并将本发明的组合物包封在其中。例如, 树枝状聚合物可以通过反应步骤的迭代顺序产生, 其中每次额外的迭代产生更高级的树枝状聚合物。因此, 它们具有规则的, 高度分支的3D结构, 具有几乎均匀的尺寸和形状。此外, 树枝状聚合物的最终尺寸典型地由合成期间使用的迭代步骤的数量控制。多种树枝状聚合物尺寸适用于本发明。通常, 树枝状聚合物的大小可以在约1nm至约100nm的范围内。

[0100] 另外, 本公开涉及施用包含式(I)的化合物和/或其盐的小檗碱组合物的方法。本文公开的方法可以用于治疗烟碱成瘾, 减少烟碱依赖和/或减少烟碱冲动。如本文所用, 术语“治疗(treatment)”, “治疗(treating)”等在本文中可互换使用, 通常意指获得期望的药理学和/或生理学效果。这些术语以与典型使用的术语稍微不同的方式使用, 因为本发明的治疗方法旨在允许患者通过使用本文公开的小檗碱组合物和式(I)的化合物以减少他们对烟碱的冲动来减少他们的烟碱依赖, 从而帮助患者戒烟。

[0101] 施用于个体的小檗碱组合物的量可以并且将根据小檗碱组合物的类型或形式, 个体和具体的施用方式的不同而改变。本领域技术人员会理解, 剂量也可以使用来自Goodman&Goldman的*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第10版(2001), 附录II, pp.475-493和医师案头参考(Physicians' Desk Reference)的指导原则来确定。

[0102] 本公开的方法可以包括局部, 口服或肠胃外施用一定量的包含一种或多种式(I)的化合物的小檗碱组合物。对于局部施用, 小檗碱组合物的剂型可以为霜剂, 浆液, 洗剂, 凝胶等形式。在至少一种情况下, 小檗碱组合物的剂量包含在粘合性凝胶贴剂的凝胶中。

[0103] 对于口服施用, 该方法可以包括以固体剂量或液体剂量的形式施用一定量的小檗

碱组合物。用于口服施用的固体剂型包括胶囊,片剂,胶囊形片剂,丸剂,粉剂,丹剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,将式(I)的化合物典型地与一种或多种赋形剂(例如上述那些)合并。小檗碱组合物的液体剂型可以为水性混悬液,酏剂或糖浆的形式。为此,可以将小檗碱组合物与各种甜味剂或矫味剂,着色剂和乳化剂和/或助悬剂(如果需要的话)以及稀释剂例如水,乙醇,甘油及其组合合并。

[0104] 对于肠胃外施用,小檗碱组合物的剂型可以是水溶液,基于油的溶液或固体剂型。水溶液可以包括无菌稀释剂,例如水,盐水溶液,药学上可接受的多元醇,例如甘油,丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂和/或抗真菌剂,例如苯醇,对羟基苯甲酸甲酯,三氯叔丁醇,苯酚,硫柳汞等;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐;和/或用于调节张力的试剂,例如氯化钠,右旋糖或多元醇,例如甘露糖醇或山梨醇。水溶液的pH可以用酸或碱例如盐酸或氢氧化钠调节。基于油的溶液或混悬液可以进一步包含芝麻油,花生油,橄榄油或矿物油。在一些情况下,肠胃外施用可以为皮下,静脉内,肌内或胸骨内注射或输注。

[0105] 式(I)的化合物和/或其盐的施用可以定期或不定期进行。例如,所述方法可以包括当使用者需要小檗碱组合物的剂量时,例如当使用者具有烟碱冲动或确定他们可能在之后不久具有烟碱冲动时,施用小檗碱组合物。小檗碱组合物的施用可以基于来自医疗从业者的投入或决定。

[0106] 然而,在一些情况下,该方法可以包括定期施用小檗碱组合物。例如,所述方法可以包括每小时一次,每两小时一次,每三小时一次,每四小时一次,每五小时一次,每六小时一次,每七小时一次,每八小时一次等施用包含小檗碱组合物的预定剂量。作为一些小檗碱组合物和施用方法,定期施用可以是隔天一次,每天一次,每天两次或每天多于两次或频率低于隔天一次,例如每周两次,每周一次,每两周一次(每两周),每个月一次,每两个月一次或每三个月一次。总体治疗可以是至少两周,至少一个月,至少6个月等。当烟碱成瘾停止时,可以停止治疗。

[0107] 应当理解,本文关注的某些类型的剂量制剂良好地适应于频率低于每天一次的施用,例如局部薄膜或透皮贴剂,其可以适合于每月一次,每隔一个月一次或每90天一次施用;或适于每月一次,每隔一个月一次或每三个月一次施用的持续或延长释放微粒制剂。施用包含治疗有效量的小檗碱组合物的治疗有效剂量制剂的时间期限可以并且将根据许多因素的不同而变化,包括所治疗病症的严重程度,制剂类型,施用途径和频率,受试者的年龄等。通常,施用期限为每天和/或每周至少几次。

[0108] 在某些实施方案中,所述方法可以包括将第一剂量的小檗碱组合物定期施用一定量的时间(例如,两周),且随后将第二剂量的小檗碱组合物定期施用一定量的时间(例如,两周)。优选地,第二剂量包含的小檗碱组合物的量小于第一剂量中的小檗碱组合物的量。在一些情况下,所述方法可以包括第三,第四和/或第五剂量,在每个较晚的剂量中使用连续较低量的小檗碱组合物,以有助于个体脱离小檗碱组合物。

[0109] 所述方法可以减少个体中的 K_{ATP} 通道信号传导。在一些情况下, K_{ATP} 通道信号传导是多巴胺能受体,肾上腺素能受体和/或5-羟色胺受体的一部分。例如,所述方法可以包括减少 K_{ATP} 通道信号传导多巴胺能受体,所述多巴胺能受体具有D1,D2,D3或D4受体亚型。

[0110] 如本文所用,单独或作为另一基团的术语“酰基”表示通过从有机羧酸的基团COOH

上除去羟基而形成的部分,例如 $RC(O)-$,其中R为 R^X , R^XO- , R^XR^YN- 或 R^XS- , R^X 为烃基,杂取代的烃基或杂环基,且 R^Y 为氢,烃基或取代的烃基。

[0111] 本文所用的单独或作为另一基团的组成部分的术语“酰氧基”表示通过氧键(O)键合的如上所述的酰基,例如 $RC(O)O-$,其中R如术语“酰基”中所定义。

[0112] 本文所用的术语“烯丙基”不仅指含有简单烯丙基($CH_2=CH-CH_2-$)的化合物,而且指含有取代的烯丙基或形成环体系组成部分的烯丙基的化合物。

[0113] 本文所用的术语“烷基”描述优选是主链中含有1至8个碳原子的低级烷基且至多20个碳原子的基团。它们可以是直链或支链或环状的,并且包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,己基等。

[0114] 本文所用的术语“烯基”描述优选是主链中包含2至8个碳原子的低级烯基且至多20个碳原子的基团。它们可以是直链或支链或环状的,并且包括乙烯基,丙烯基,异丙烯基,丁烯基,异丁烯基,己烯基等。

[0115] 本文所用的术语“炔基”描述优选是主链中包含2至8个碳原子的低级炔基且至多20个碳原子的基团。它们可以是直链或支链的,并且包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,异丁炔基,己炔基等。

[0116] 本文所用的术语“芳族”单独或作为另一基团的一部分表示任选取代的含离域电子的同-或杂环共轭平面环或环系。这些芳族基团优选是在环部分中包含5至14个原子的单环(例如呋喃或苯),双环或三环基团。术语“芳族”涵盖下文定义的“芳基”基团。

[0117] 本文所用的术语“芳基”或“Ar”,单独或作为另一基团的一部分,表示任选取代的碳环芳族基团,优选在环部分包含6至10个碳的单环或双环基团,例如苯基,联苯基,萘基,取代的苯基,取代的联苯基或取代的萘基。

[0118] 本文所用的术语“碳环基”或“碳环的”,单独或作为另一基团的一部分,表示任选取代的芳族或非芳族碳环或环系,其中环中的所有原子均为碳,其中优选每个环中有5或6个碳原子。示例性取代基包括以下基团中的一个或多个:烃基,取代的烃基,烷基,烷氧基,酰基,酰氧基,烯基,烯氧基,芳基,芳氧基,氨基,酰氨基,缩醛,氨基甲酰基,碳环基,氰基,酯,醚,卤素,杂环基,羟基,酮基,缩酮,二氧磷基,硝基和硫代基团。

[0119] 如本文所用,单独或作为另一基团的一部分的术语“卤素”或“卤代”是指氯,溴,氟和碘。

[0120] 本文所用的术语“杂原子”是指除碳和氢以外的原子。

[0121] 本文所用的术语“杂芳族”,单独或作为另一基团的一部分,表示在至少一个环中具有至少一个杂原子,优选在每个环中具有5或6个原子的任选取代的芳族基团。杂芳族基团可以在环中具有1至4个氧,氮,硅和/或硫原子(例如1或2个氧原子和/或1至4个氮原子),并且通过碳与分子的其余部分键合。示例性基团包括呋喃基,苯并呋喃基,噁唑基,异噁唑基,噁二唑基,苯并噁唑基,苯并噁二唑基,吡咯基,吡唑基,咪唑基,三唑基,四唑基,吡啶基,嘧啶基,吡嗪基,哒嗪基,吡啶基,异吡啶基,吡嗪基,苯并咪唑基,吡唑基,苯并三唑基,四唑并哒嗪基,咔唑基,嘌呤基,喹啉基,异喹啉基,咪唑并吡啶基等。示例性取代基包括如下基团中的一个或多个:烃基,取代的烃基,烷基,烷氧基,酰基,酰氧基,烯基,烯氧基,芳基,芳氧基,氨基,酰氨基,缩醛,氨基甲酰基,碳环基,氰基,酯,醚,卤素,杂环基,羟基,酮基,缩酮,二氧磷基,硝基和硫代基团。

[0122] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环的”，单独或作为另一基团的一部分，表示任选取代的，完全饱和或不饱和的，单环或双环的，芳族或非芳族基团，其在至少一个环中具有至少一个杂原子，且优选在每个环中具有5或6个原子。杂环基可以在环中具有1或2个氧原子和/或1至4个氮原子，并且通过碳或杂原子与分子的其余部分键合。示例性杂环基包括如上所述的杂芳族化合物。示例性取代基包括如下基团中的一个或多个：烷基，取代的烷基，烷基，烷氧基，酰基，酰氧基，烯基，烯氧基，芳基，芳氧基，氨基，酰氨基，缩醛，氨基甲酰基，碳环基，氰基，酯，醚，卤素，杂环基，羟基，酮基，缩酮，二氧磷基，硝基和硫代基团。

[0123] 本文所用的术语“烃”和“烃基”是指仅由元素碳和氢组成的有机化合物或基团。这些部分包括烷基，烯基，炔基和芳基部分。这些部分还包括被其他脂族或环状烃基取代的烷基，烯基，炔基和芳基部分，例如烷芳基，烯芳基和炔芳基。除非另有说明，否则这些部分优选包含1至20个碳原子。

[0124] 本文所述的化合物可以具有不对称中心。包含不对称取代的原子的本公开的化合物可以以旋光或外消旋形式分离。除非特别指出特定的立体化学或异构形式，否则预期结构的所有手性，非对映异构体，外消旋形式和所有几何异构体形式。

[0125] 当引入本文所述实施方案的要素时，冠词“一个”，“一种”，“该”和“所述”旨在表示存在一个或多个要素。术语“包含”，“包括”和“具有”旨在是包含性的，并且意味着可能存在除所列要素之外的附加要素。

[0126] 因为在不脱离本发明的范围的情况下，可以对上述方法进行各种改变，因此所有内容都旨在包含在以上描述和以下给出的实施例的术语应被解释为示例性的而非限制性的含义。

实施例

[0127] 包括以下实施例主要是为了使本领域技术人员能够制备和使用本公开。然而，本领域技术人员会理解，在不脱离本公开的精神和范围的情况下，可以在本公开中进行许多改变并且仍然获得相同或相似的结果，因此所阐述的所有内容应被解释为示例性的而非限制性的含义。

实施例1. 关于THPB对 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的影响的膜片钳研究。

[0128] 在体外评价THPB对 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的影响。具体地，在用人SH-EP1细胞系转染的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中采用全细胞膜片钳记录技术。图1A提供了示例 $30\mu\text{M}$ 1-THP, d1-THB或1-SPD预处理1min对SH-EP1细胞系中1mM ACh诱发电流的影响的示意图。如图1A中所示，在使用THPB（每种 $30\mu\text{M}$ ）预处理1分钟内，1mM ACh诱发的全细胞电流得到显著消除。

[0129] 图1B显示了说明在SH-EP1细胞中共同施用 $30\mu\text{M}$ 1-THP, d1-THB或1-SPD对1mM ACh诱发电流的影响的示意图。如图1B中所示，如果THPB与ACh共同施用，则ACh诱发电流也在稳态分量处被抑制，但峰值电流分量仅略微降低。该结果启示THPB可能对ACh结合位点具有缓慢的动力学亲和力。因此，当THPB与激动剂共同施用，它在激动剂打开通道后影响受体功能。按照这种方式，THPB在预处理的情况下显著降低nAChR电流，但当其与激动剂共同施用时，主要仅降低稳态电流（不是峰值电流）。图1C显示了在SH-EP1细胞（ $n=8$ ）中共同施用1-THP对1mM ACh诱发电流的浓度依赖性抑制。电流净电荷的 IC_{50} 值（激动剂暴露期间全细胞电流的面积除以 C_m ）为 $5.2 \times 10^{-6}\text{M}$ ，且希尔（Hill）系数为0.4。这些结果启示THPB为人 $\alpha 4\beta 2$ -

nAChR的拮抗剂。

实施例2. THB影响人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导的响应的生化研究。

[0130] 异源表达的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR的作用导致 ^3H -标记的地棘蛙素(epibatidine)的高亲和力,特异性结合(H-EBDN;宏观 $K_D=10\text{pM}$; $k_{\text{on}}=0.74/\text{min/nM}$, $k_{\text{off}}=0.013/\text{min}$)。H-EBDN结合竞争研究揭示出对THB的高亲和力和对1-SPD的较低亲和力(例如,如图2A中所示)。使用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流出试验的异源表达的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能性研究表明,THB和1-SPD均与卡巴胆碱诱发的响应竞争,但THB显示出低于1-SPD($30\mu\text{M}$)的 IC_{50} 值($7\mu\text{M}$) (图2B)。这些结果证明了转染的SH-EP1细胞作为研究人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR的模型的用途,并且THB可能是抑制人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的有效化合物。

实施例3. HB对人与大鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导的全细胞电流之间的ACh诱发电流的评估。

[0131] 使用人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR(转染到SH-EP1细胞)和在VTA DA神经元中天然表达的大鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR评价THB诱发的抑制对 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的作用。 $30\mu\text{M}$ THB(没有预处理)抑制两种类型(人和大鼠)的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能,并且与峰值电流相比,稳态电流部分对THB更敏感(图3A-3C)。

实施例4. 浓度对抑制 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导电流的THB的影响的评估。

[0132] 在SH-EP1细胞中的人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中进一步检验了不同浓度的THB对 1mM ACh诱发的全细胞电流的影响。发现THB抑制ACh诱发电流,其随着THB浓度的增加而降低(参见例如图4)。稳态电流比峰值电流对THB更敏感。 I_p 和 I_s 的 IC_{50} 值分别为 $2.2\mu\text{M}$ 和 $37\mu\text{M}$ 。

实施例5. THB对烟碱诱发的VTA DA神经元中兴奋性突触后突触电流增加的影响的评估。

[0133] 已知烟碱增加VTA DA神经元中的EPSC,这是烟碱诱发的突触可塑性和中脑边缘回路中神经元适应的重要机制。因此,研究了1-THP对这种烟碱诱发的EPSC增强的影响。图4显示了通过在VTA切片中膜片钳全细胞记录所记录的VTA DA神经元中的微型EPSC(图3A)。 $1\mu\text{M}$ 烟碱的浴施加显著增加mEPSC频率(图5A-C),但不增加振幅(参见图5D)。具体地,图5A显示了在NIC暴露之前(a),NIC暴露期间(c)和在THB+NIC共同暴露期间(c)的mEPSC的典型迹线。共同施用 $10\mu\text{M}$ 1-THP消除了烟碱诱发的mEPSC增强(参见图5A和5C)。这些结果启示,THB能够减少VTA DA神经元中烟碱诱发的突触前谷氨酸释放。

实施例6. THB对麻醉大鼠VTA多巴胺神经元放电影响的体内研究。

[0134] 测试全身注射THB是否影响VTA DA神经元放电。如图6A-6C中所示,注射THB(1mg/kg , i.v.)增加了VTA DA神经元放电速率,爆发分数(图6A)和缓慢振荡(图6B-6D)。然而,在注射THB 5min后,全身注射烟碱(0.5mg/kg , i.v.)不能增加VTA DA放电频率和爆发分数。图6E中提供了统计分析概括。不受任何特定理论的限制,这些结果启示THB本身可能通过其阻断VTA DA神经元上的D2自身受体以及还激活皮质5-TH受体来增强VTA DA神经元放电。THB显然通过其对nAChR的阻断来消除烟碱效应。因此,THB的作用与THB阻断nAChR(特别是 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR)并增强DA从VTA释放到DA神经元靶标的双靶标假设一致。

实施例7. 1-THP对抗烟碱诱发的CPP的动物行为研究。

[0135] 对雄性C57BL/6小鼠进行常规偏移CPP。将小鼠放入双隔室CPP装置(Med Associate Inc.VT)中,每天适应一次(20min),持续3天,并监测对隔室任何特定侧的偏好。

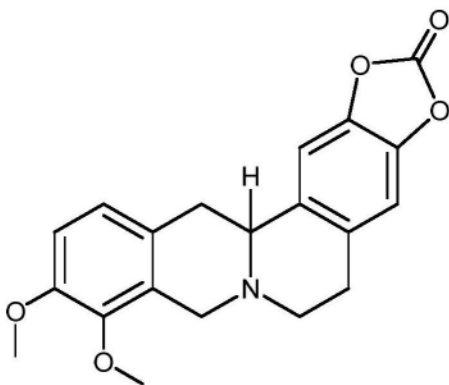
将小鼠分成3组(每组5只小鼠),并每天接受2次训练期,持续4天。

[0136] 第一组小鼠(烟碱组)接受烟碱(1.5mg/Kg)或盐水注射。当小鼠接受烟碱时,将小鼠置于最不偏好的一侧20min。当小鼠接受盐水注射时,将其置于相对侧20min。第二组小鼠(1-THP+烟碱组)接受烟碱注射,并置于最不偏好侧20min。或者,第二组小鼠接受盐水注射并置于相对侧。第三组小鼠(仅1-THP组)接受1-THP i.p.注射(10mg/Kg)并置于最不偏好侧20min。或者,小鼠接受盐水注射并置于相对侧。

[0137] 在第5天,通过允许自由进入两个调节隔室20分钟来测试小鼠的位置偏好。在第6天重复上述4天训练期。第1组小鼠接受它们的治疗而没有改变。第2组小鼠用1-THP(i.p.注射10mg/Kg)处理,5min后给予烟碱注射。烟碱注射后,将第2组的小鼠置于最不偏好的隔室中20min。或者,第2组小鼠接受盐水注射,且然后在5min后接受盐水注射。注射盐水后,将第2组的小鼠置于相对的隔室中4天。在第10天,测试小鼠的位置偏好20min(参见图8)。这些结果启示烟碱诱导了显著的CPP,并且1-THP抵消了CPP建立后的烟碱奖励作用。

实施例8. 式(I)的化合物对SH-EP1细胞中人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR功能的影响。

[0138] 生产具有以下式(VI)的结构式(I)的化合物。



式(VI)。

[0139] 式(VI)的化合物(以下称作“THB6”)具有的化学式为 $C_{20}H_{19}NO_5$,分子量为353.37, tPSA为57.23, CLogP为2.392, 和logS为-3.905。图8A显示了在共同施用不同浓度的THB6的情况下3 μ M烟碱(NIC, 约 EC_{50} 浓度)诱发电流的变化典型的迹线。图8B-8D提供了通过测量峰值电流(参见图8B), 稳态电流(图8C)和净电荷(电流响应面积/Cm)(参见图8D)的浓度-抑制功效曲线的示意图。

实施例9. THB6对使用和不使用预处理的SH-EP1细胞中人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导的电流的影响。

[0140] 类似于实施例2, 在使用和不使用预处理的SH-EP1细胞中对人 $\alpha 4\beta 2$ -mAChR介导的电流评价包含30 μ M THB6化合物的剂量。

图9A提供了共同施用THB6对ACh诱发电流的迹线的示意图。图9B提供了THB6预处理1min对ACh诱发电流的影响的迹线的示意图。图9C提供了显示THB6抑制ACh诱发电流的峰值化合物的统计结果的条形图。图9C中呈现的条形图的每一个条代表来自4个细胞的平均值, 而垂直条表示+Se。在图9C中, 给出“*”以指示 $p < 0.05$, 而给出“***”以指示 $p < 0.001$ 。使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)来分析数据。

实施例10. THB6对人和小鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-介导的电流的影响。

[0141] 对人和小鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR介导的电流评价包含100 μ M THB6化合物的剂量。图10A提供了在人SH-EP1细胞中转染的人 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中ACh诱发的全细胞电流的迹线的示意图。图10B提供了在VTA多巴胺神经元中转染的小鼠 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR中ACh诱发的全细胞电流的迹线的示意图。如图10B中所示,迹线显示了在共同施加NIC和THB6之前(左),期间(中)和之后(右)对ACh诱发电流的改变。图10C和10D提供了显示THB6抑制ACh诱发电流的峰值和稳态化合物的统计结果的条形图。图10C的条形图中的每个条代表来自4个细胞的平均值,而垂直条表示+SE。给出“*”以指示 $p < 0.05$ 。在图9C中给出“***”以指示 $p < 0.001$ 。使用单因素方差分析来分析数据。

实施例11. THB6对烟碱诱发的放电速率的影响。

[0142] 基于在VTA切片上评价包含THB6化合物的剂量,确定THB6防止VTA DA神经元中烟碱诱发的放电速率增加。图11A是在小鼠VTA神经元中使用细胞粘附式膜片记录模式的胞外动作电位(AP)放电的迹线的示意图,并且显示单独的THB6不影响DA神经元放电,但防止烟碱诱发的放电增加。图11B为显示THB6化合物的校准的放电速率的统计结果的条形图。

实施例12. 全身注射THB6对小鼠VTA DA神经元放电的影响。

[0143] 全身注射THB6对小鼠VTA DA神经元放电的影响通过给麻醉小鼠IV施用10mg/kg来评价,并进行胞外单一单位记录。图12A提供了VTA切片的图像,其显示实验后的记录电极轨迹和记录位点。记录电极轨迹的位置如图12B中所示。如图12C中所示,具有长持续时间的单一胞外动作电位(AP),启示为DA神经元。如图12D和图12E中所示,单独的THB6不影响神经元放电速率,但防止烟碱诱发的放电速率增加。如图12F-12H中所示,频谱分析示例THB6对DA放电缓慢振荡的影响。图12I和图12J是显示全身注射烟碱在注射后2分钟增加神经元放电速率,但在8分钟后恢复到正常水平的示意图。

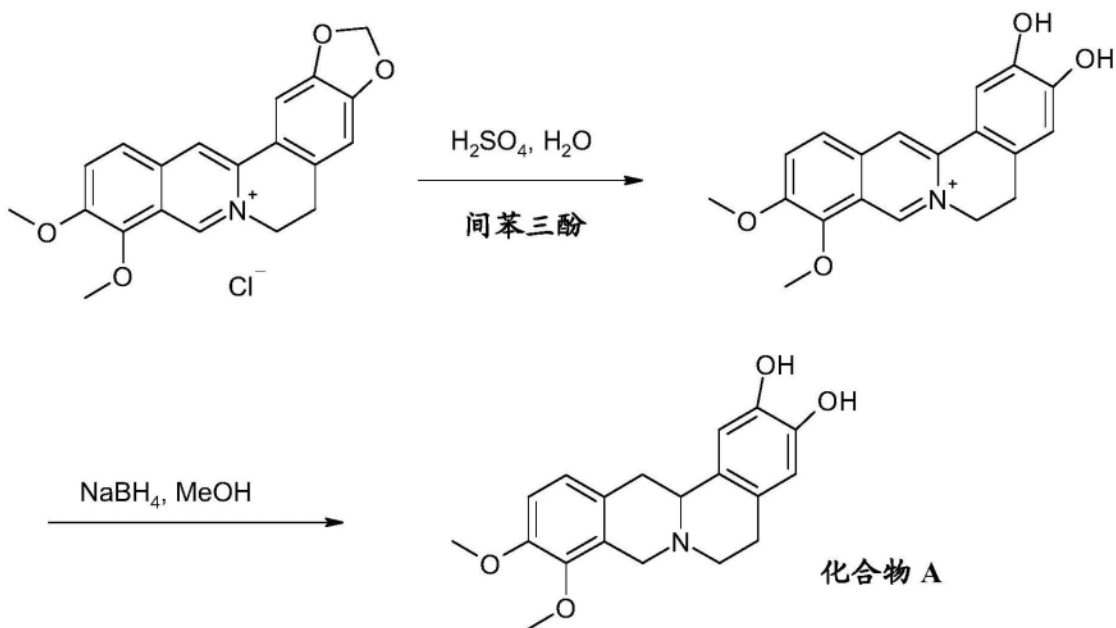
实施例13. 全身注射THB6对小鼠VTA DA神经元放电的影响。

[0144] 向小鼠全身注射包含THB6的剂量,并研究小鼠的自主活动。图13A为显示注射单独包含THB6的剂量不改变自主活动,但用烟碱预处理包含THB6的剂量防止烟碱诱发的自主活动增加的示意图。图13B显示了THB6防止烟碱诱发的小鼠自主活动增加的统计结果。

实施例14. 式(I)的小檗碱化合物的制备。

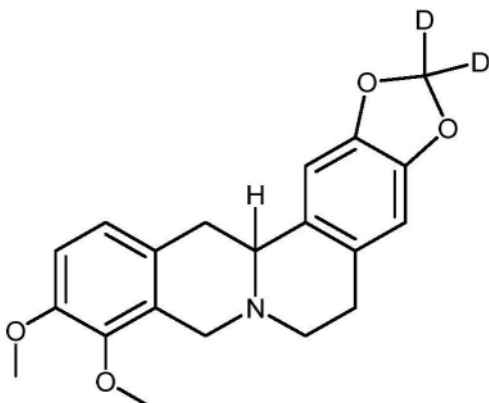
[0145] 根据以下合成步骤制备五种化合物。本领域普通技术人员将理解如何基于本公开和以下合成步骤制备和利用下列化合物。

[0146] 作为初始步骤,通过将盐酸小檗碱(5g, 0.013mol)和间苯三酚(5g, 0.04mol)与60% H_2SO_4 (40mL)混合并在95 $^{\circ}C$ 下在油浴中搅拌20min来制备化合物A。冷却该混合物,浓缩,并重新悬浮于 H_2O /丙酮(1:1)中,然后通过硅胶色谱法($CHCl_3$ /MeOH, 15:1)纯化中间体,得到2.18g。反应收率为44%。将中间体(2.18g, 0.006mol)和MeOH(45mL)的混合物回流20min以溶解,然后在室温下在搅拌下以小部分加入 $NaBH_4$ (1.13g, 0.03mol)。2小时后,过滤所得固体,用MeOH洗涤,通过硅胶色谱法($CHCl_3$ /MeOH, 25:1)纯化,得到化合物A1.05g(53%)。不受任何特定理论的限制,根据以下反应制备化合物A:



[0147] 通过将乙基二异丙基胺 (1.15g, 9mmol) 和三光气 (445mg, 1.5mmol) 加入到化合物A (327mg, 1mmol) 在10mL的THF中的溶液中制备具有实施例8中所示结构的THB6。将该合并的溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入20mL的DCM和10mL蒸馏水。分离DCM溶液,用10mL水洗涤2次。然后用无水 Na_2SO_4 干燥有机溶液,过滤并蒸发,得到95mg的化合物5。反应收率为27%。

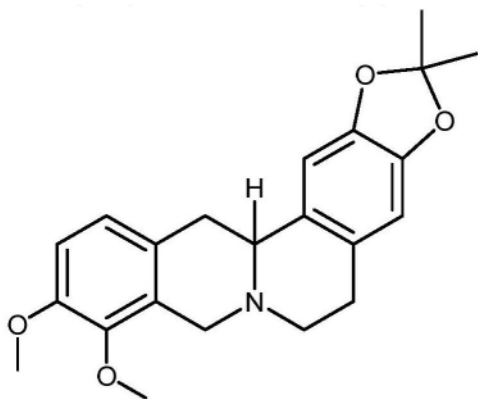
[0148] 生产具有式(II)的结构的式(I)的化合物:



式(II)。

[0149] 如下制备式(II)的化合物:将化合物A (327mg, 1mmol), Cs_2CO_3 (488mg, 1.5mmol), CD_2Cl_2 (188mg, 2mmol) 和3ml的DMF在密封管中在100℃下加热10小时,通过硅胶色谱法($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 25:1)纯化,得到10.11g。反应收率为33%。

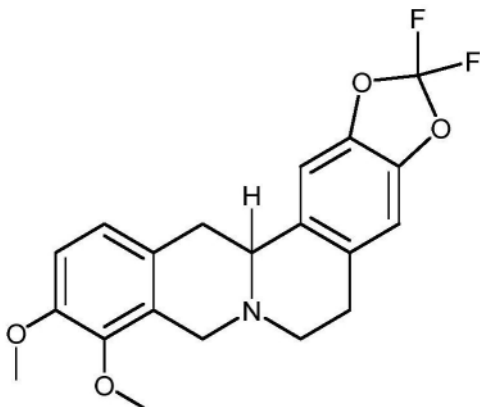
[0150] 生产具有式(III)的结构的式(I)的化合物:



式(III)。

[0151] 具体地,将化合物A (327mg, 1mmol) 转化为TFA-盐,将其溶于5mL的THF和10mL丙酮中。然后加入1.3g的 P_4O_{10} ,并将该混合物回流2小时。然后加入1g的 P_4O_{10} ,并将该溶液回流2小时。然后再次加入另外的1g的 P_4O_{10} ,并回流2小时。冷却该溶液,用 $NaHCO_3$ 水溶液中和,用DCM萃取,然后通过硅胶色谱法($CHCl_3/MeOH, 25:1$)纯化。得到化合物2 0.05g (13%)。

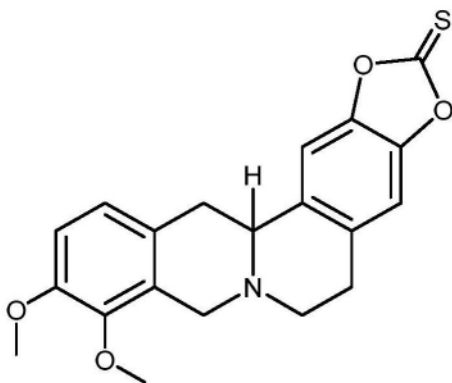
[0152] 制备具有式(IV)的结构式(I)的化合物:



式(IV)。

[0153] 为了制备式(IV)的化合物,将化合物A (327mg, 1mmol), Cs_2CO_3 (488mg, 1.5mmol), CF_2Br_2 (627mg, 3mmol) 和3ml的DMF在密封管中于95℃下加热16小时,然后通过硅胶色谱($CHCl_3/MeOH, 25:1$)纯化,得到10mg。反应收率为3%。

[0154] 制备具有式(V)的结构式(I)的化合物:



式(V)。

[0155] 为了制备式(V)的化合物,将乙基二异丙基胺(388mg,3mmol)和硫代羰基二咪唑(534mg,3mmol)加入到化合物A(327mg,1mmol)在10mL的THF中的溶液中。将该溶液在室温下搅拌40小时。蒸发溶剂,向残余物中加入20mL的DCM和10mL的蒸馏水。分离DCM溶液,用10mL水洗涤2次。用无水 Na_2SO_4 干燥有机溶液,过滤并蒸发,得到105mg的化合物4。反应收率为30%。

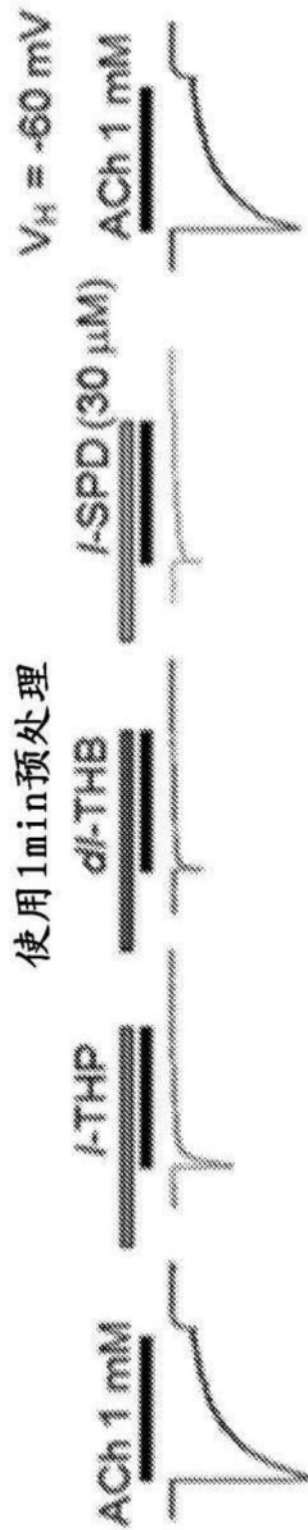


图1A

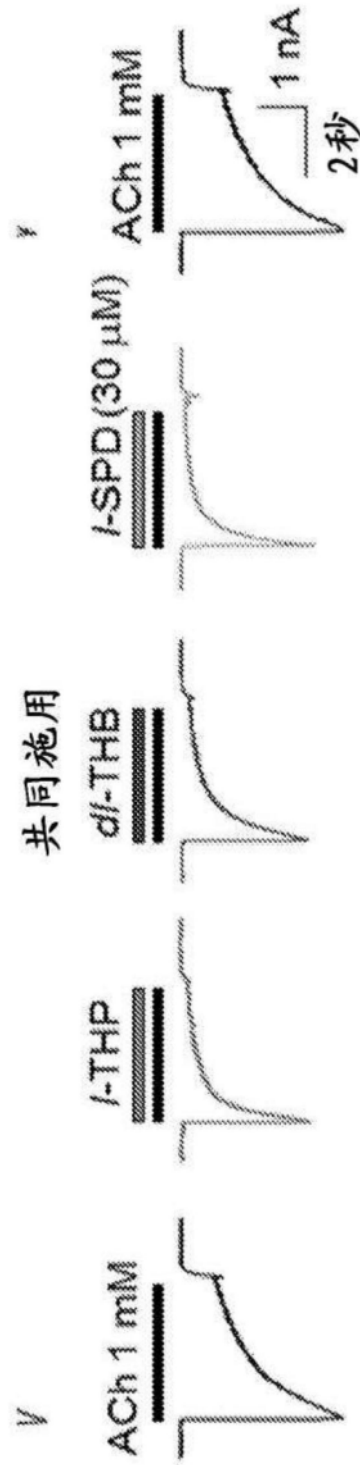


图1B

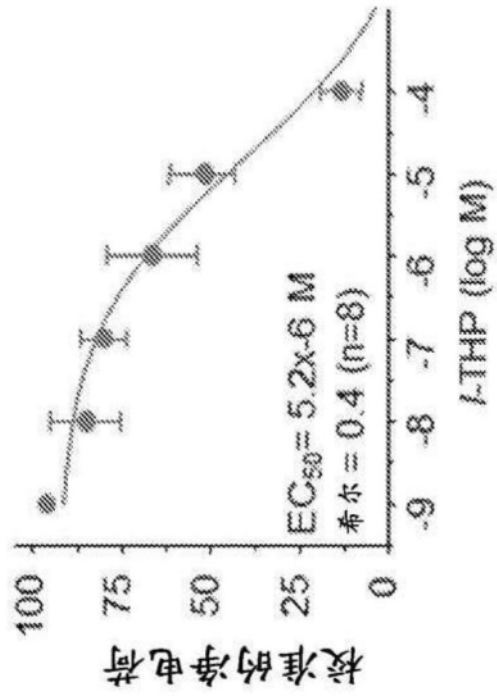


图1C

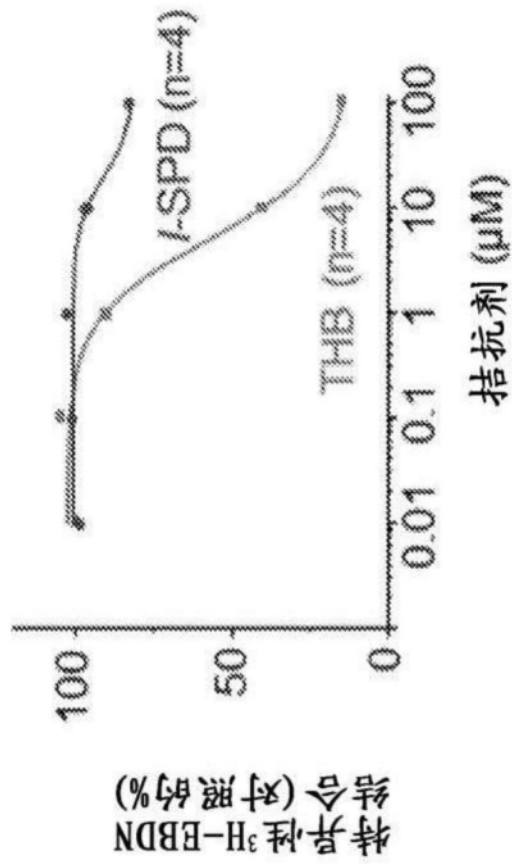


图2A

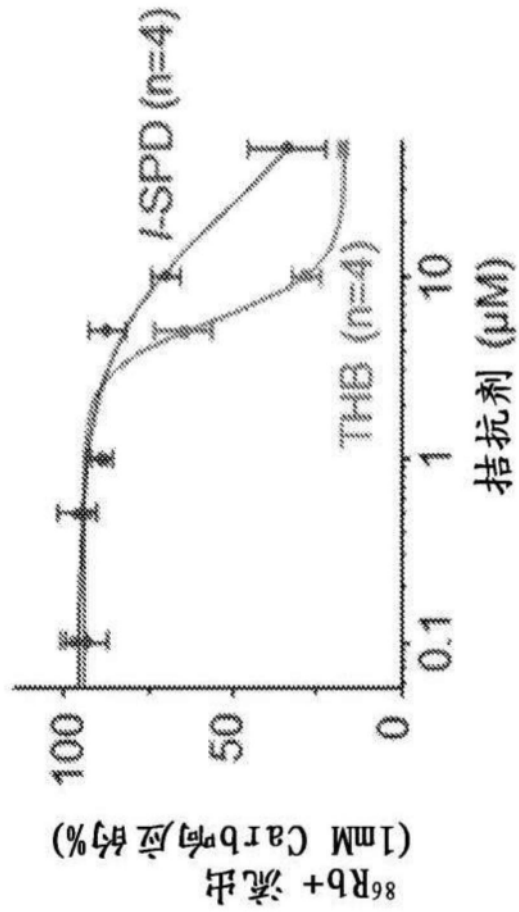


图2B

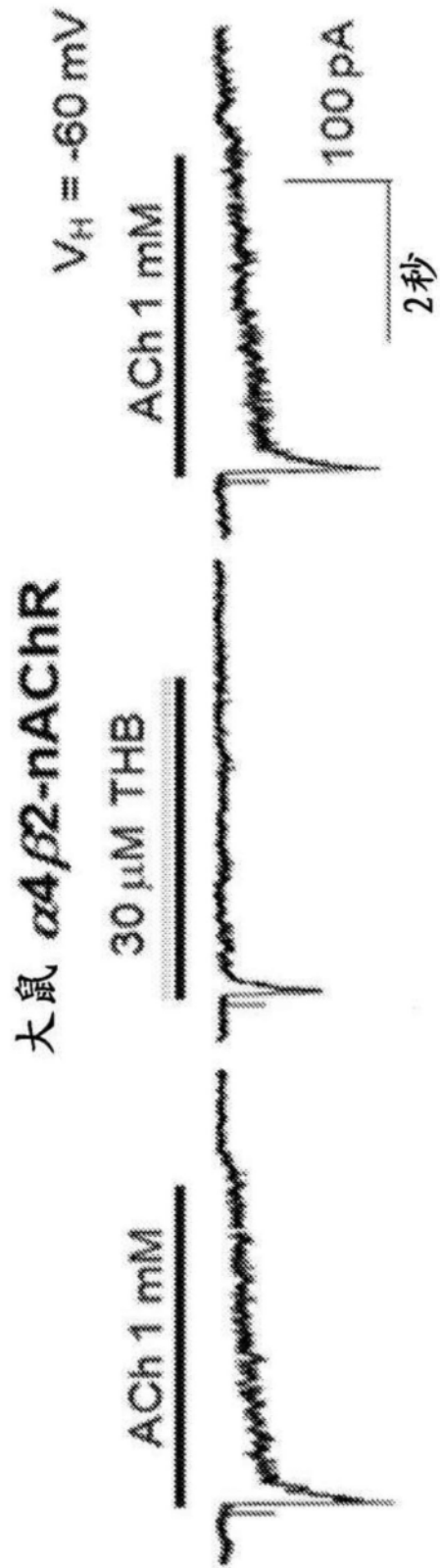


图3A

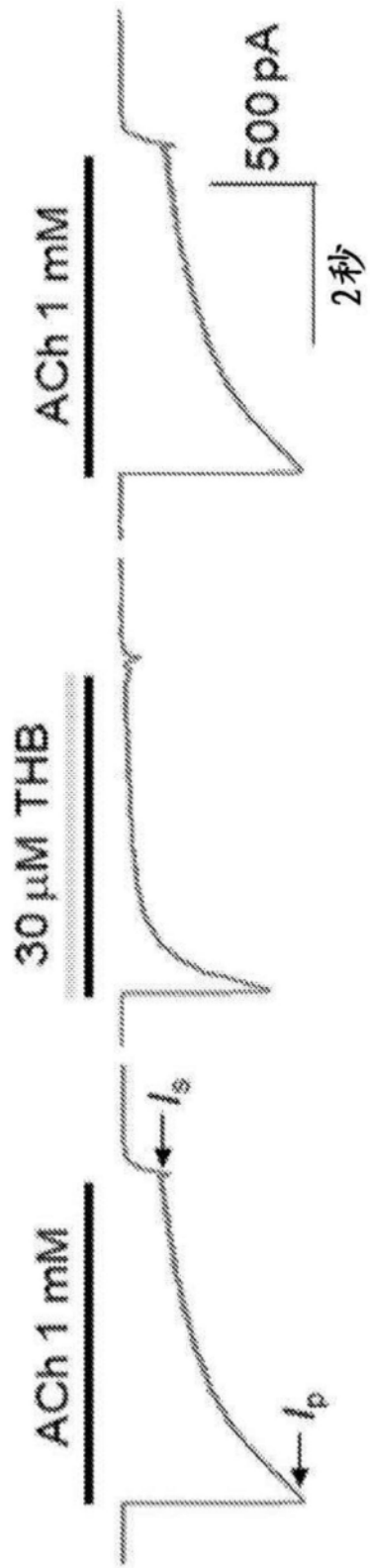


图3B

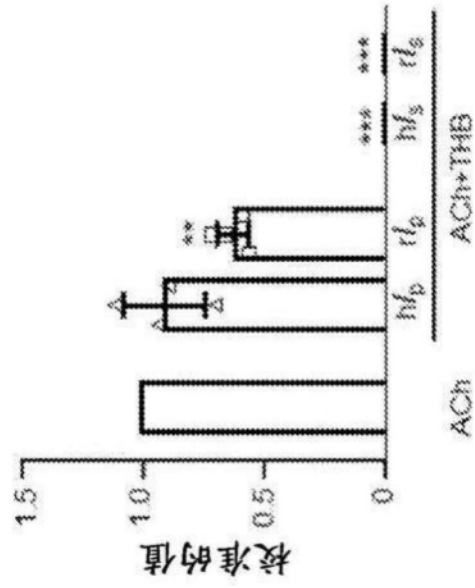


图3C

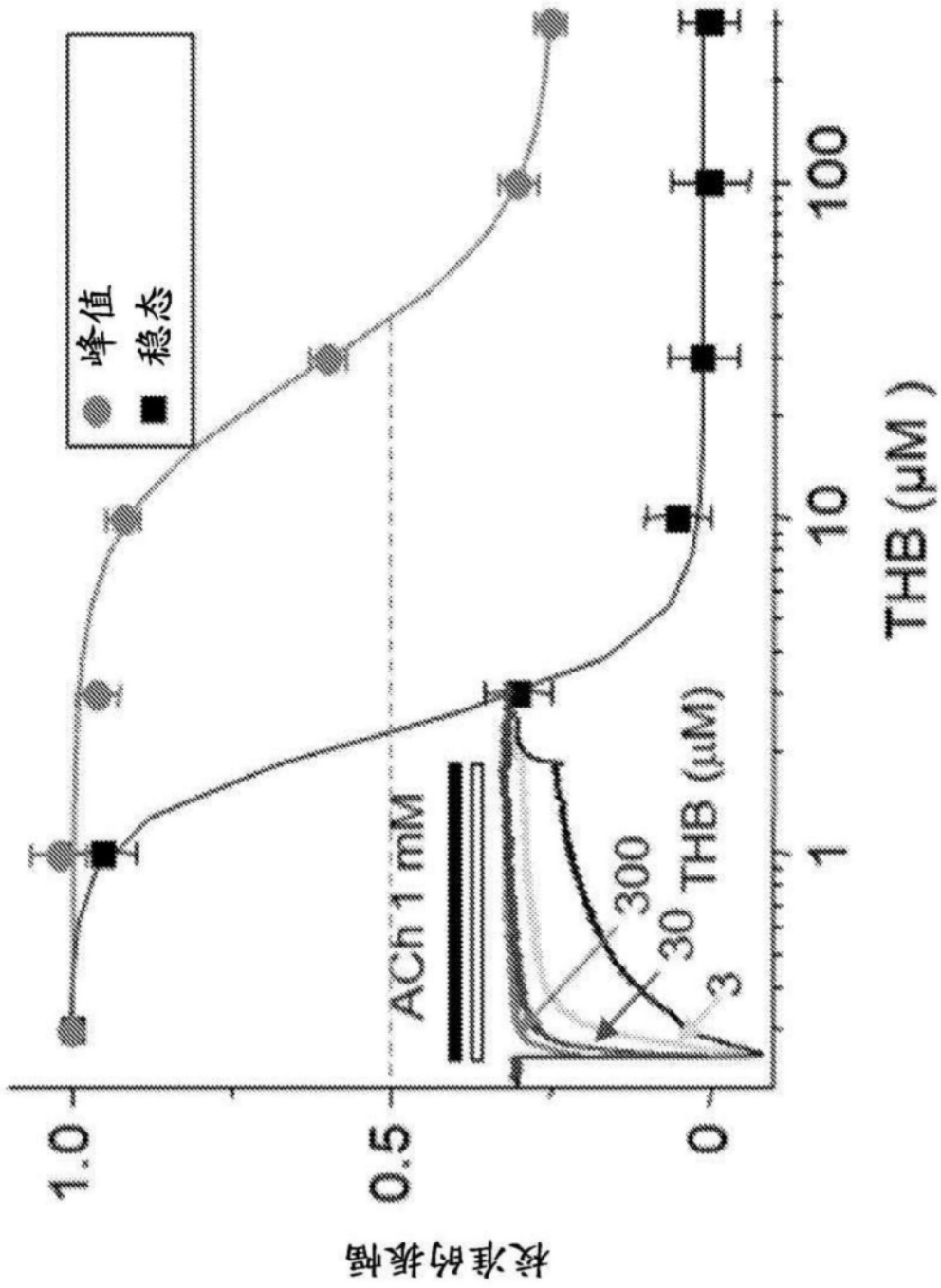


图4

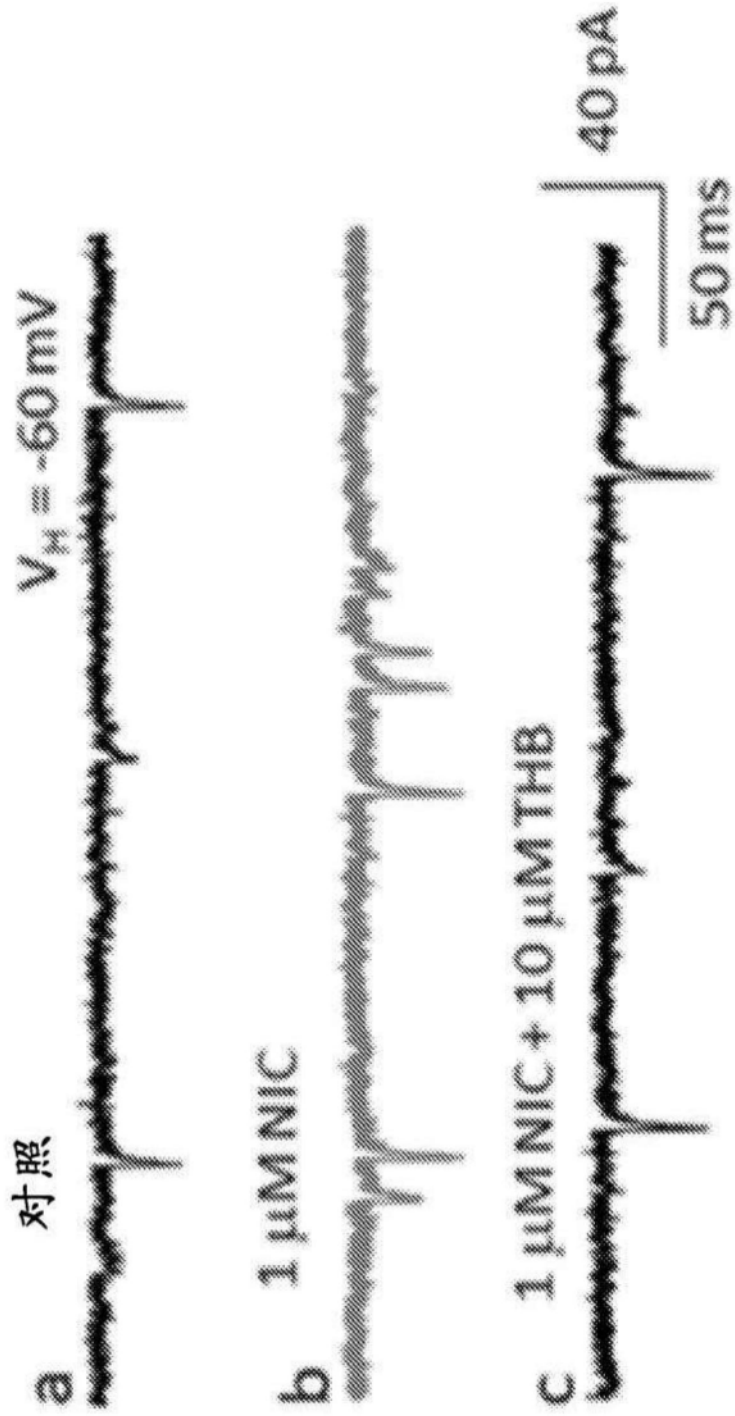


图5A

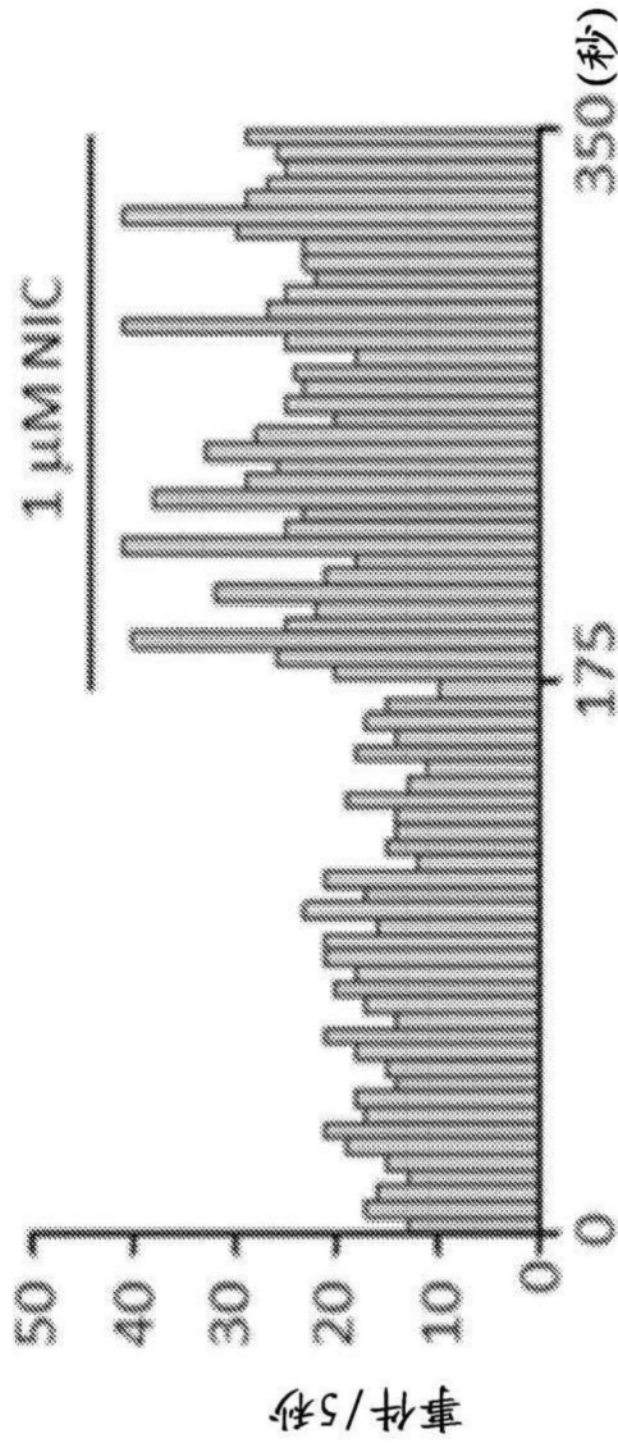


图5B

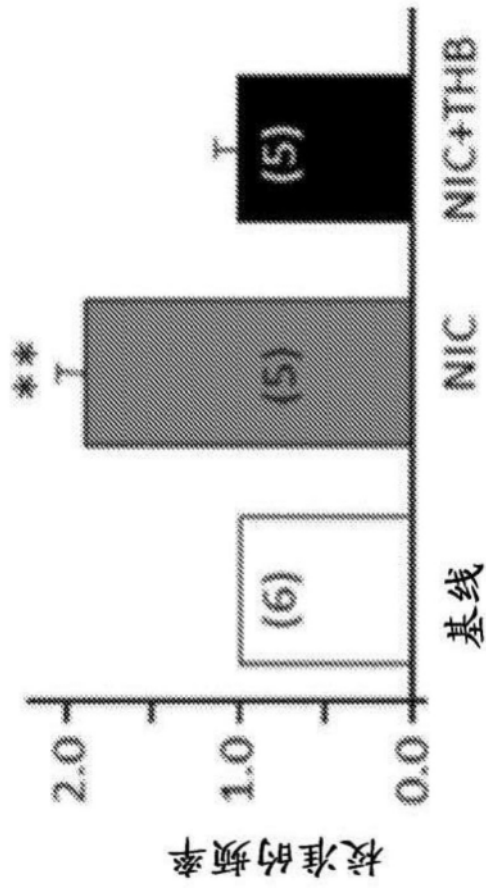


图5C

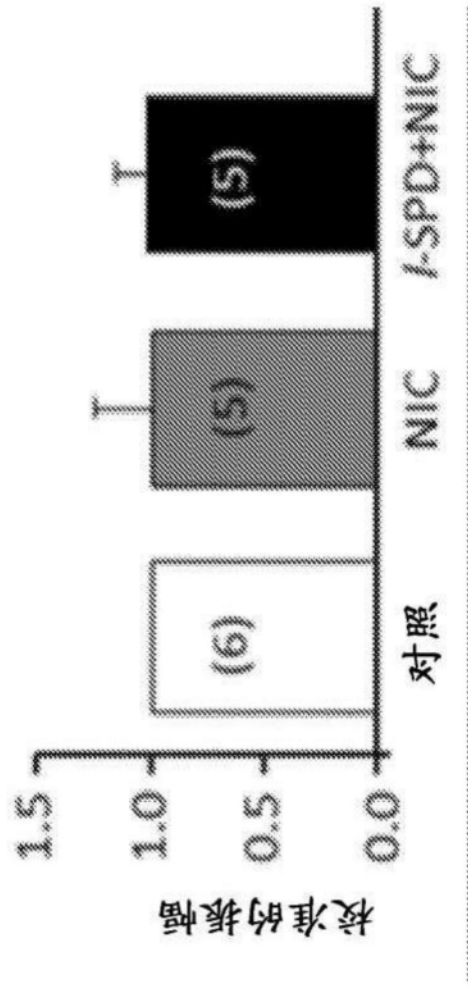


图5D

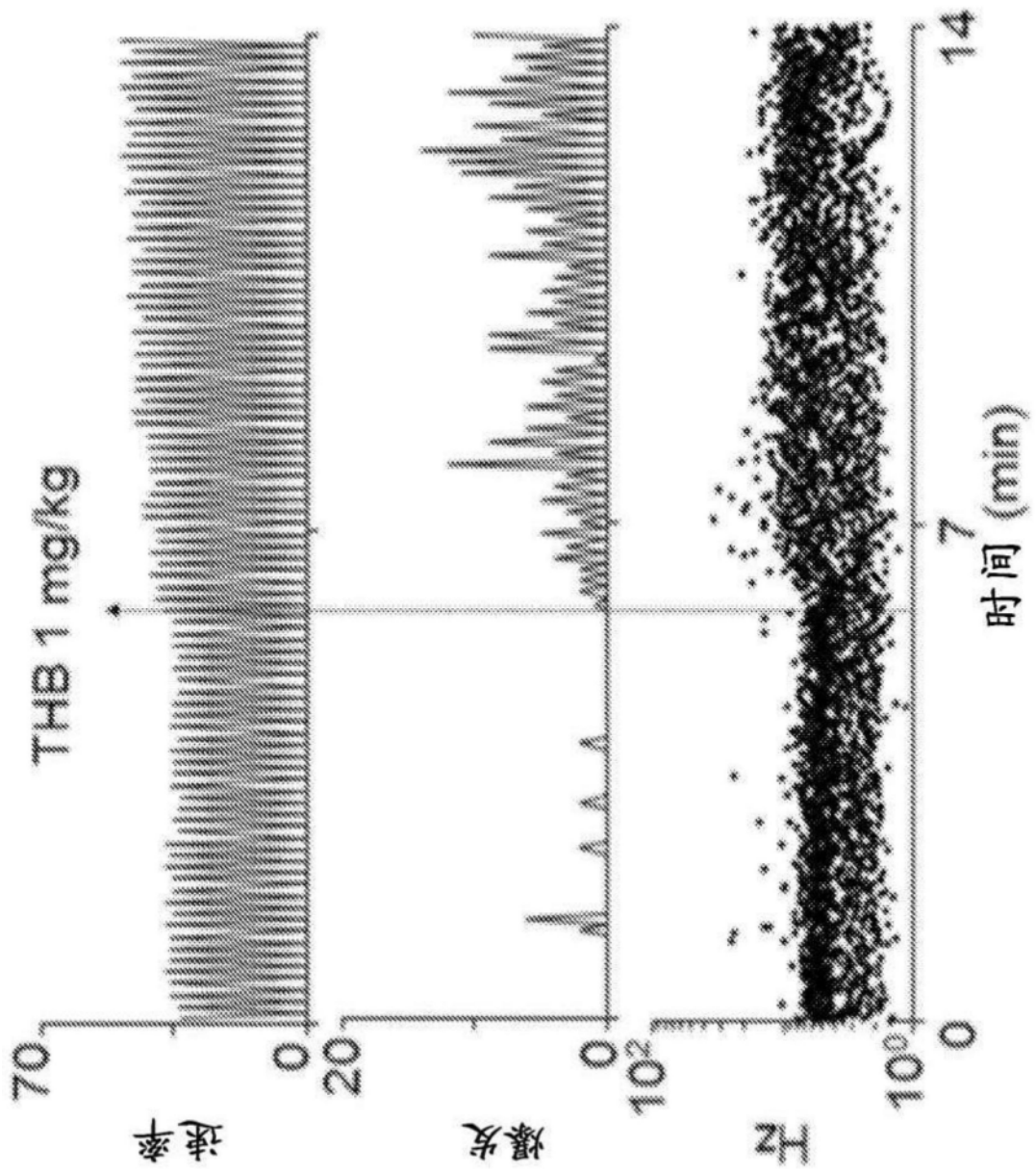


图6A

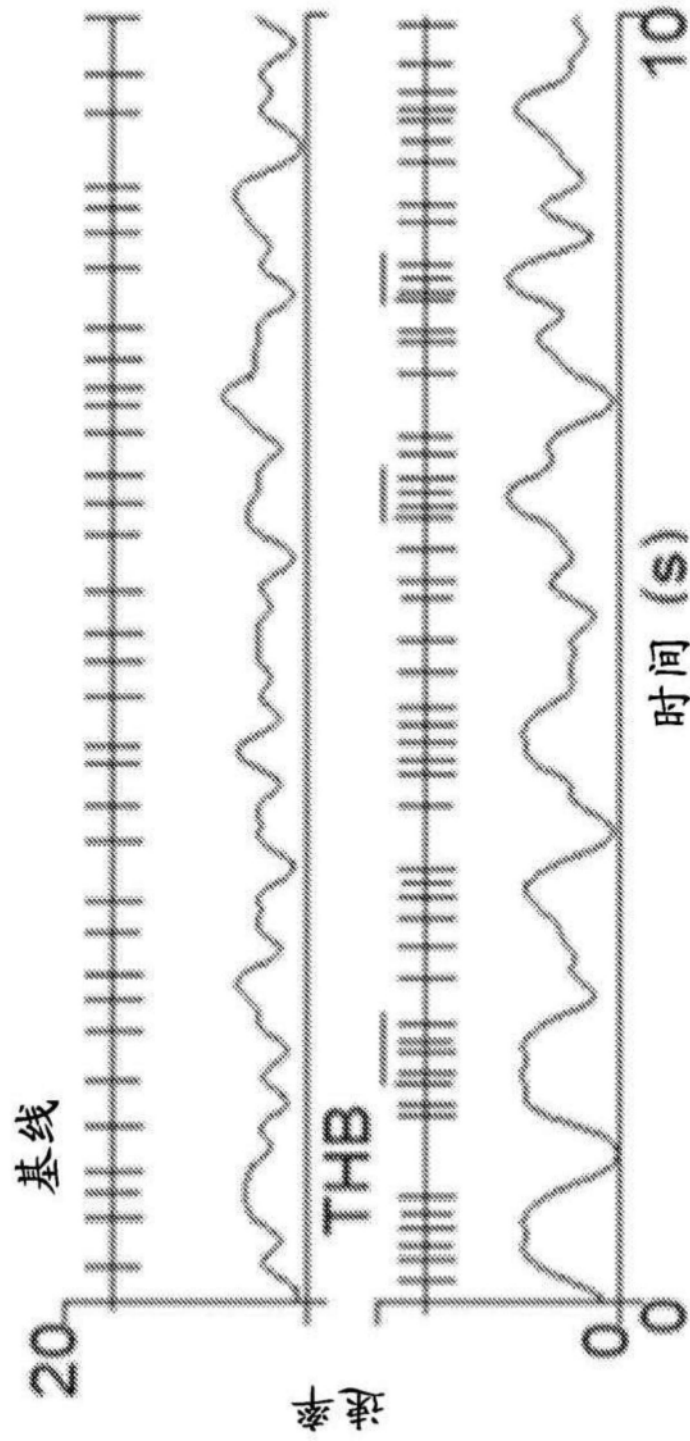


图6B

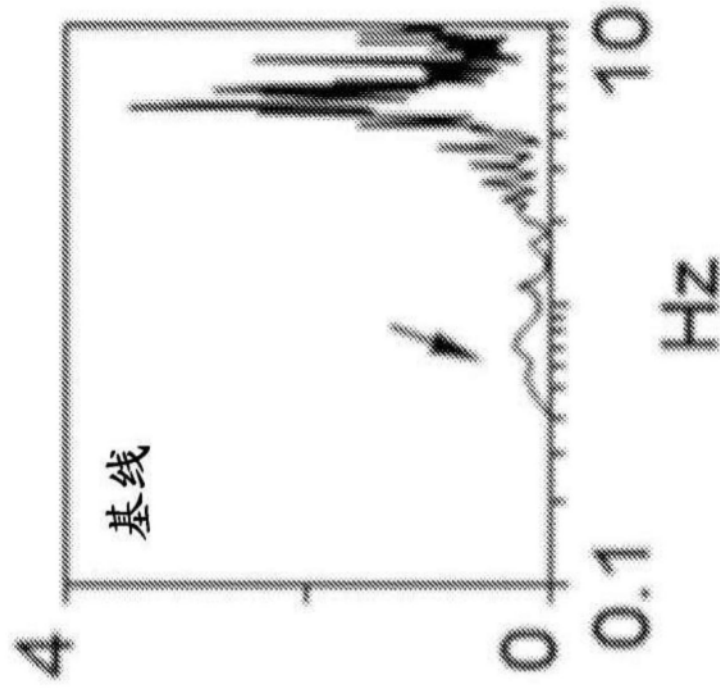


图6C

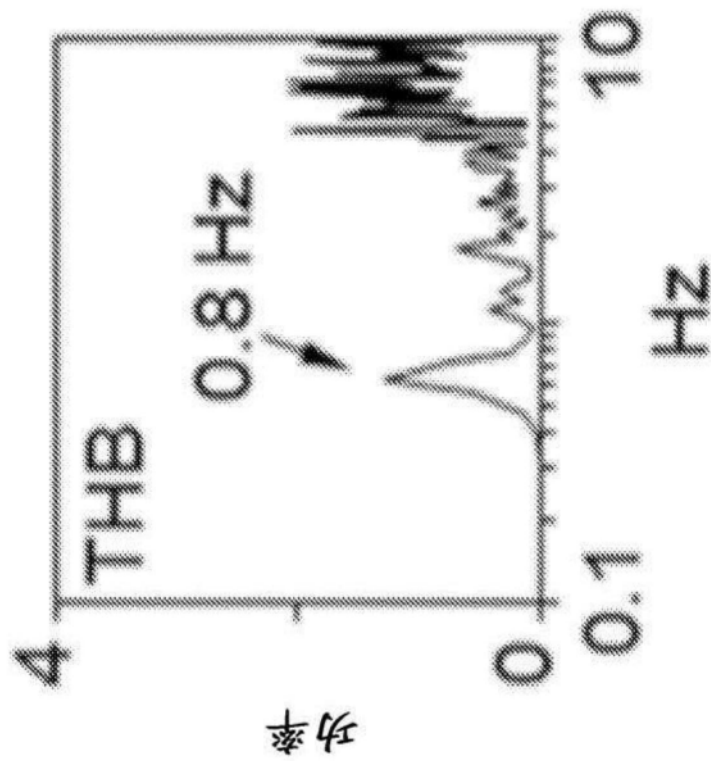


图6D

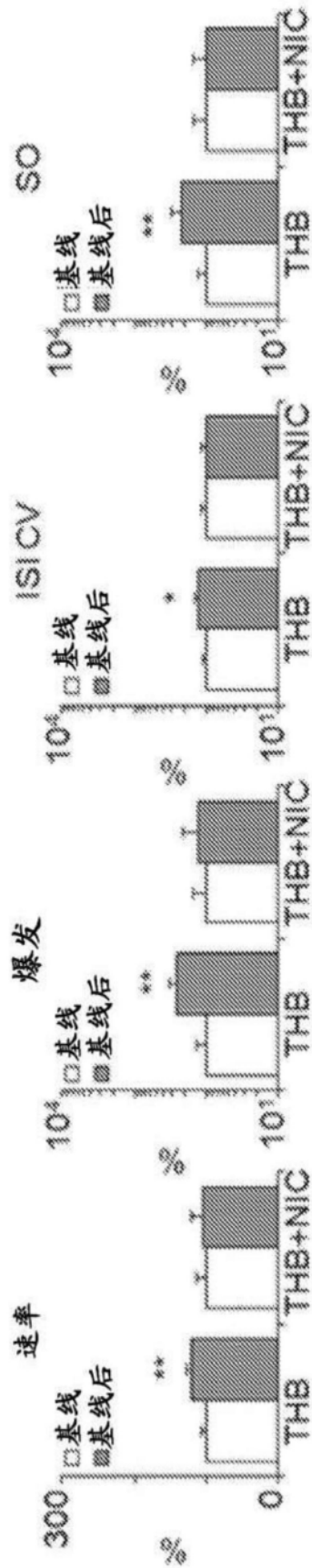


图6E

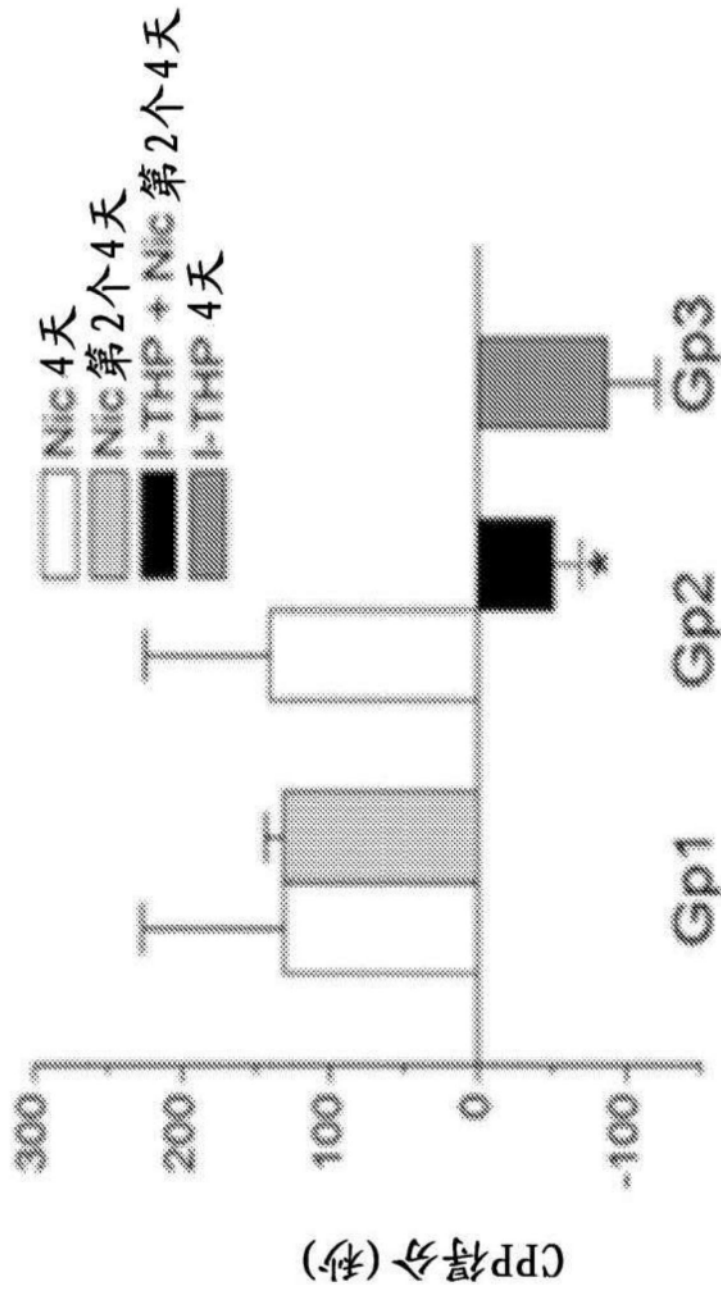


图7

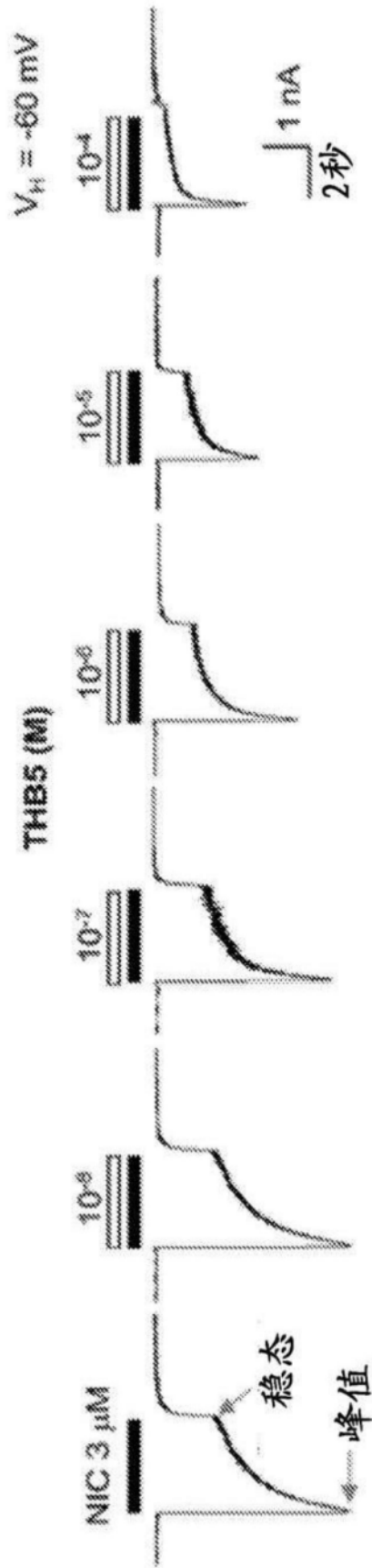


图8A

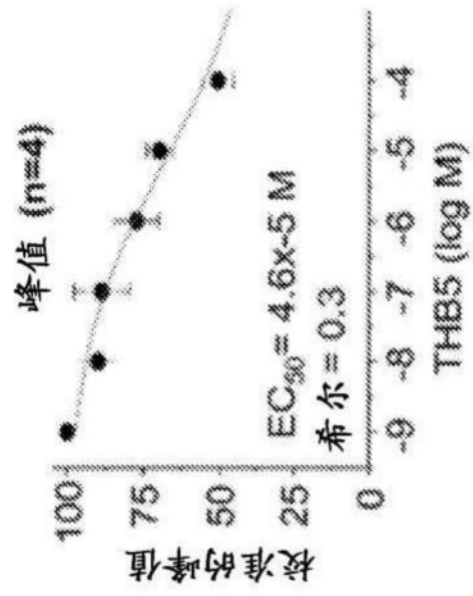


图8B

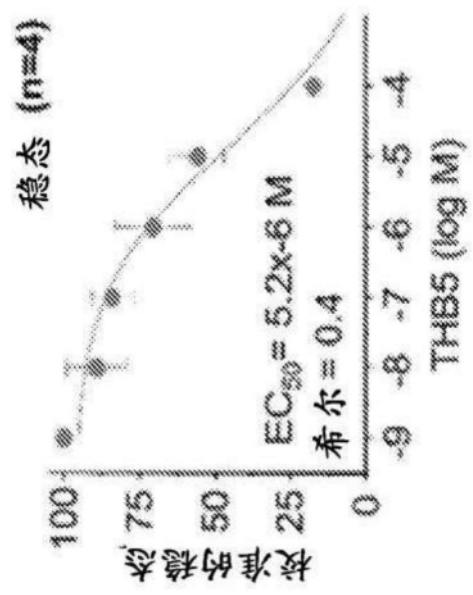


图8C

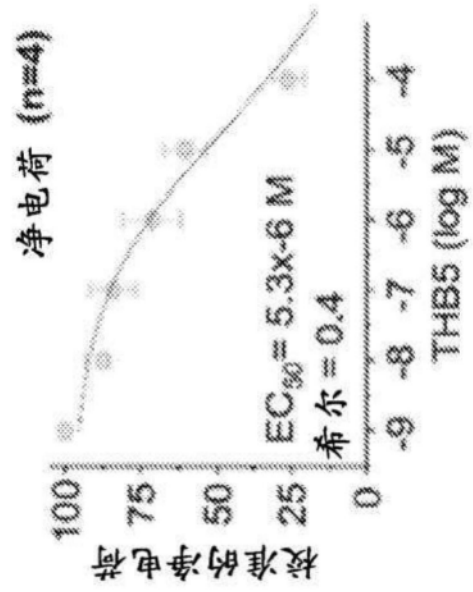


图8D

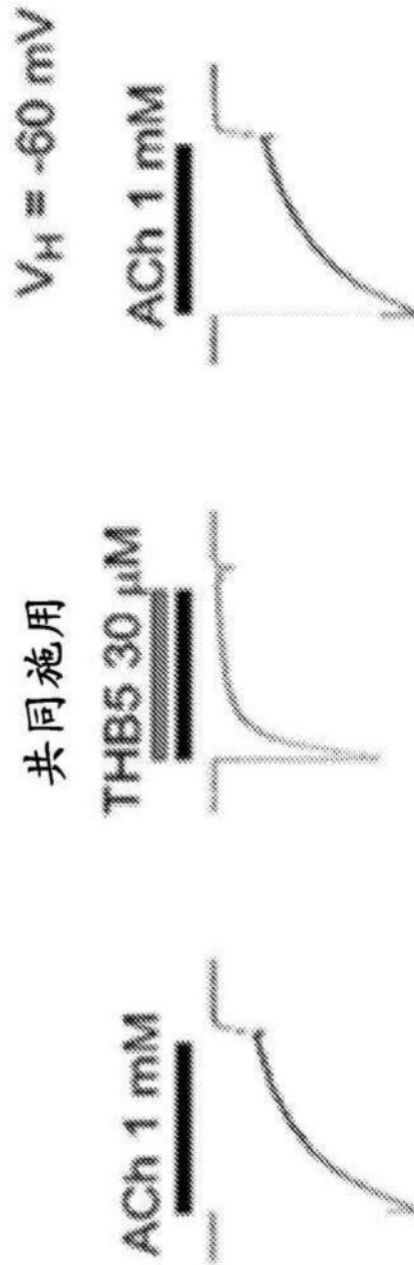


图9A

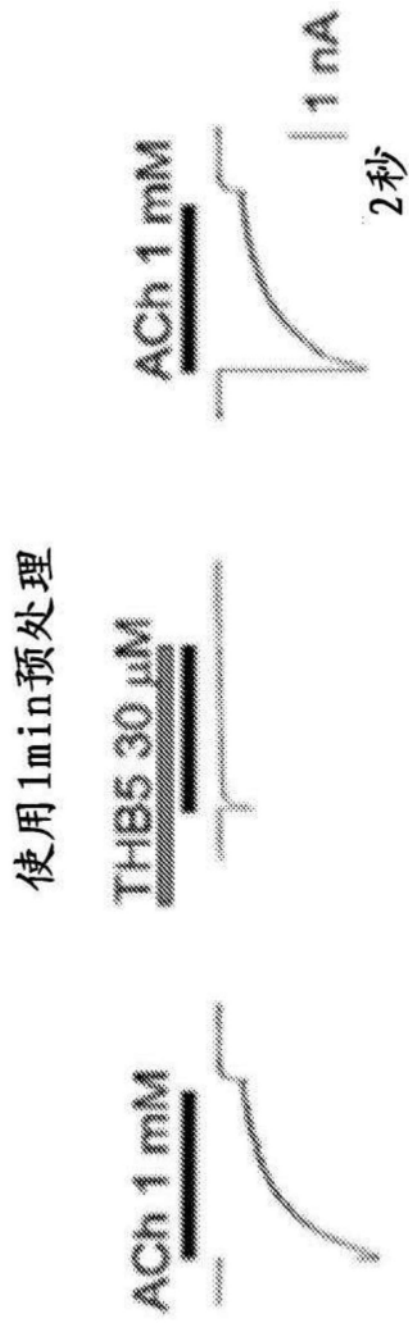


图9B

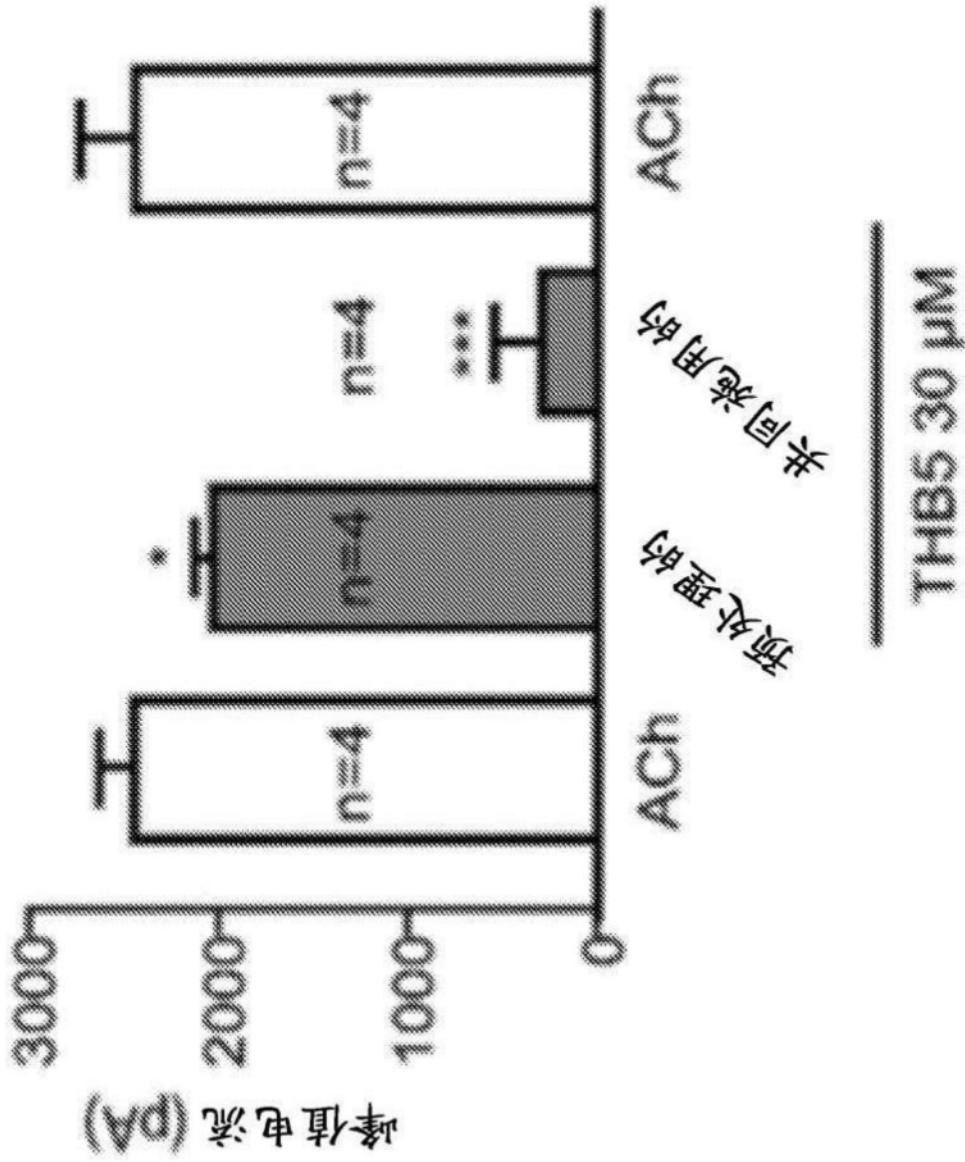


图9C

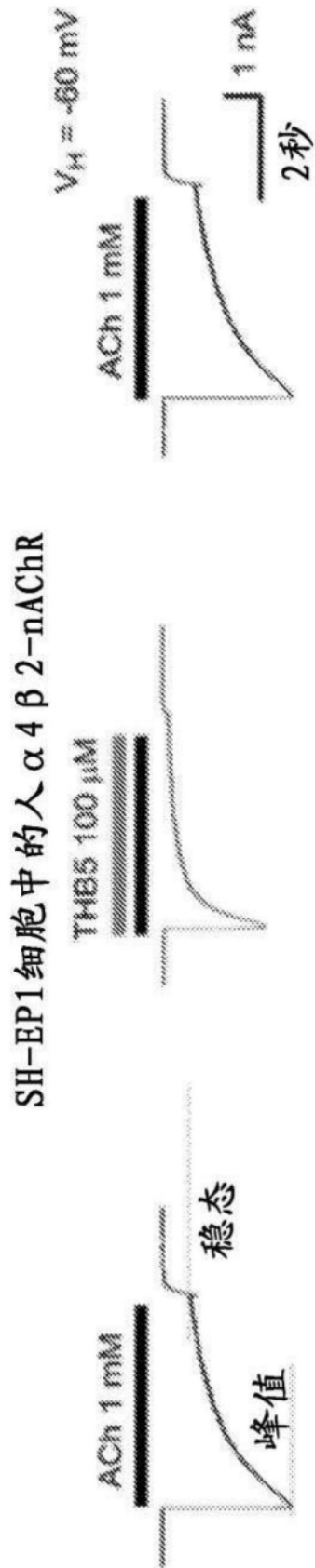


图10A

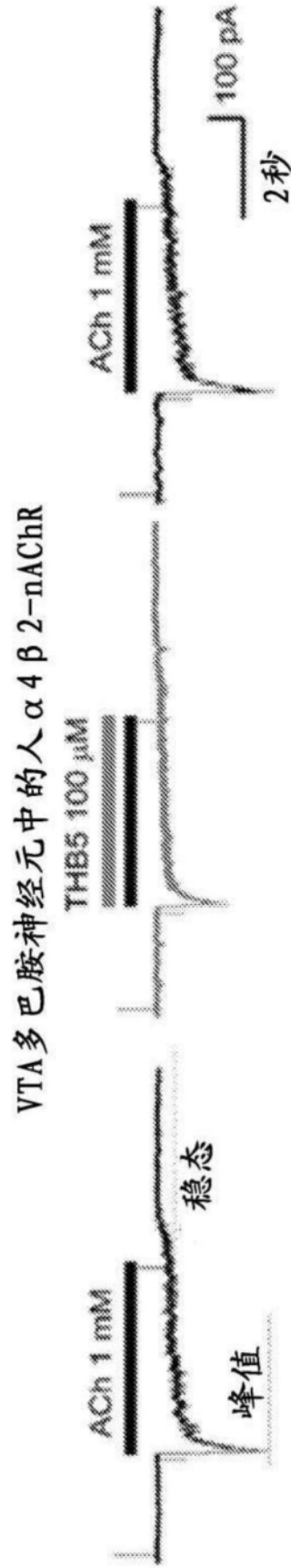


图10B

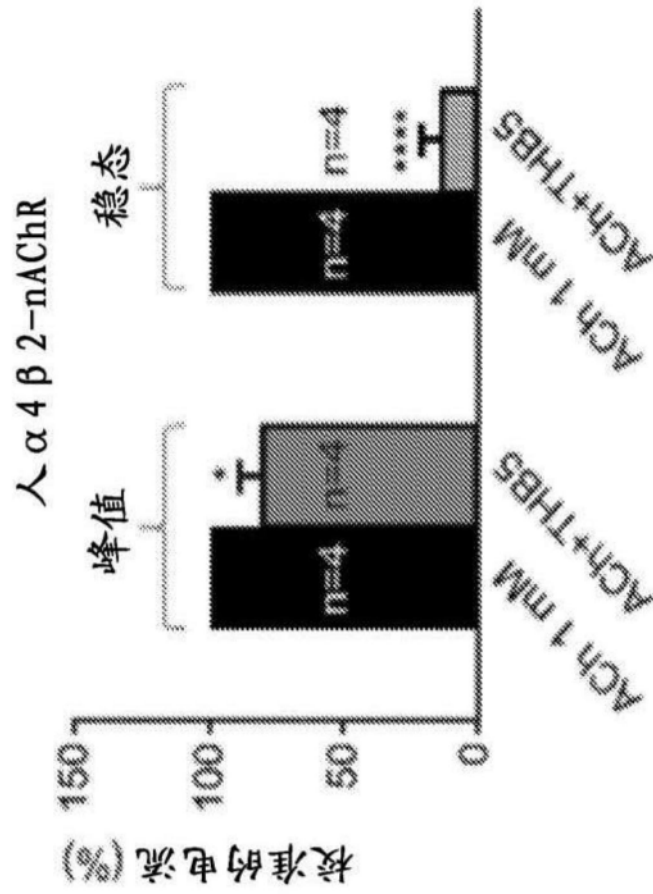


图10C

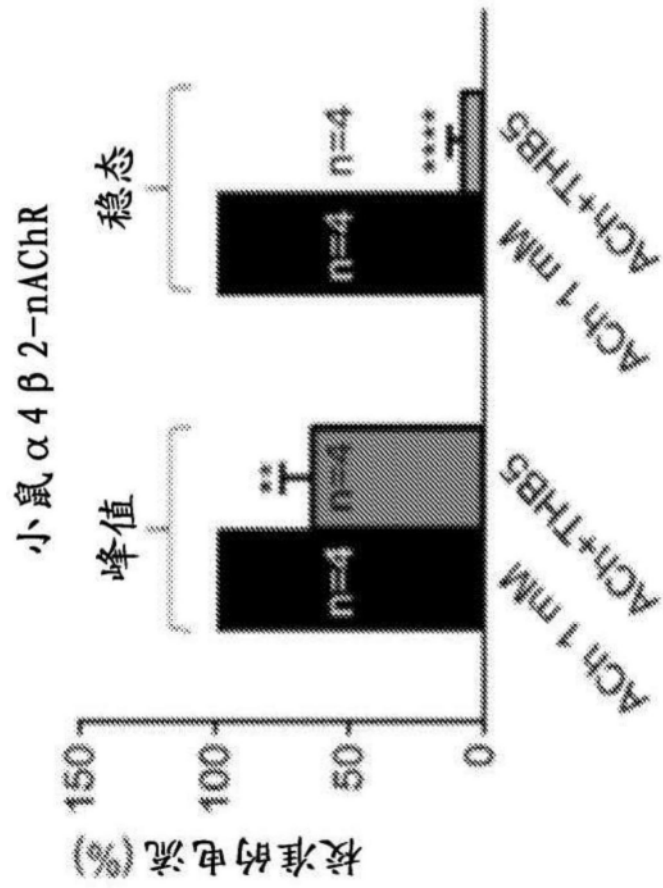


图10D

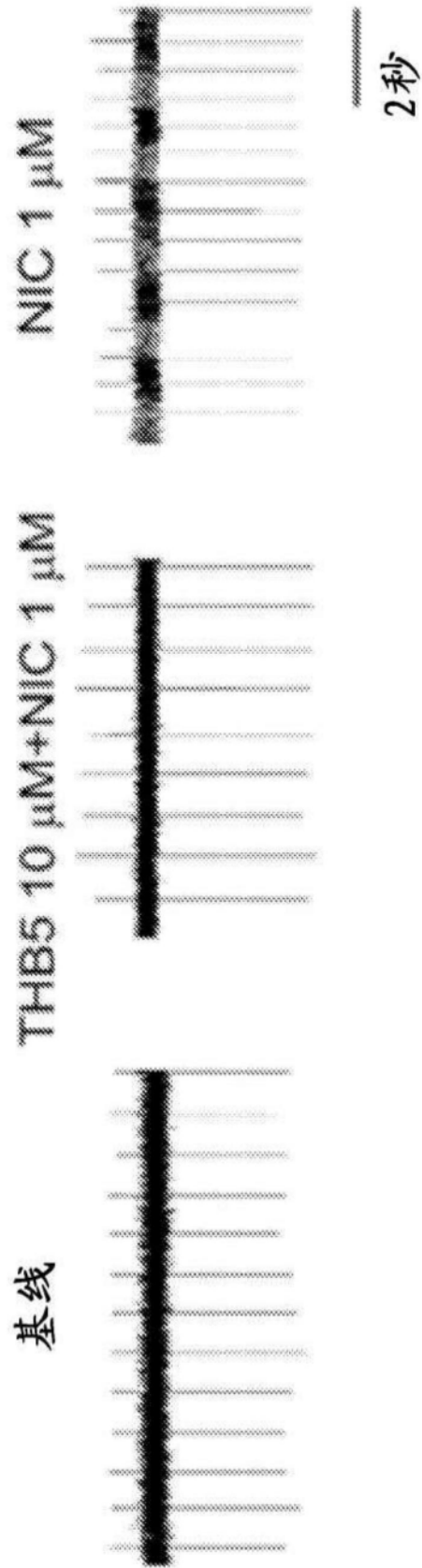


图11A

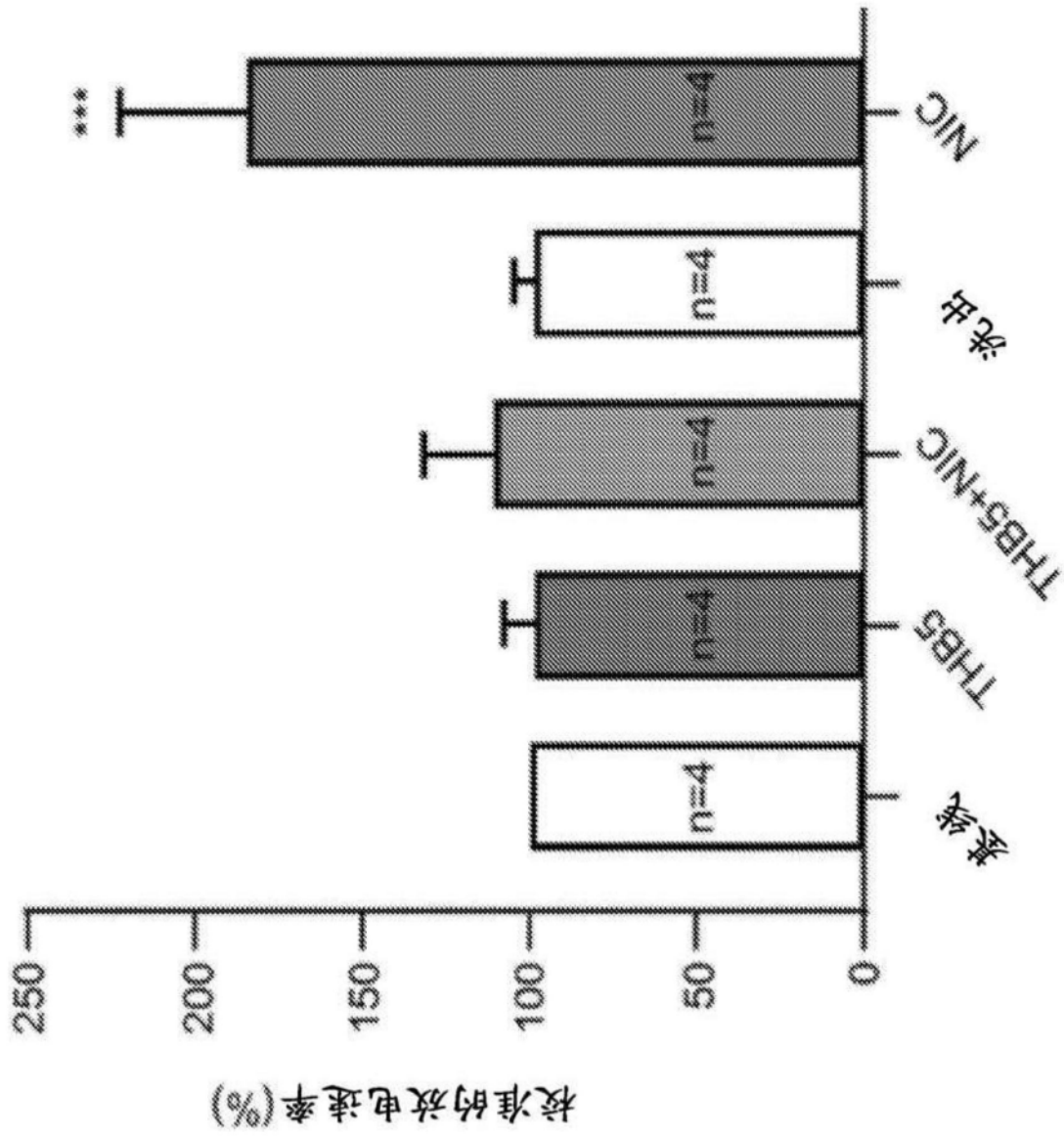


图11B

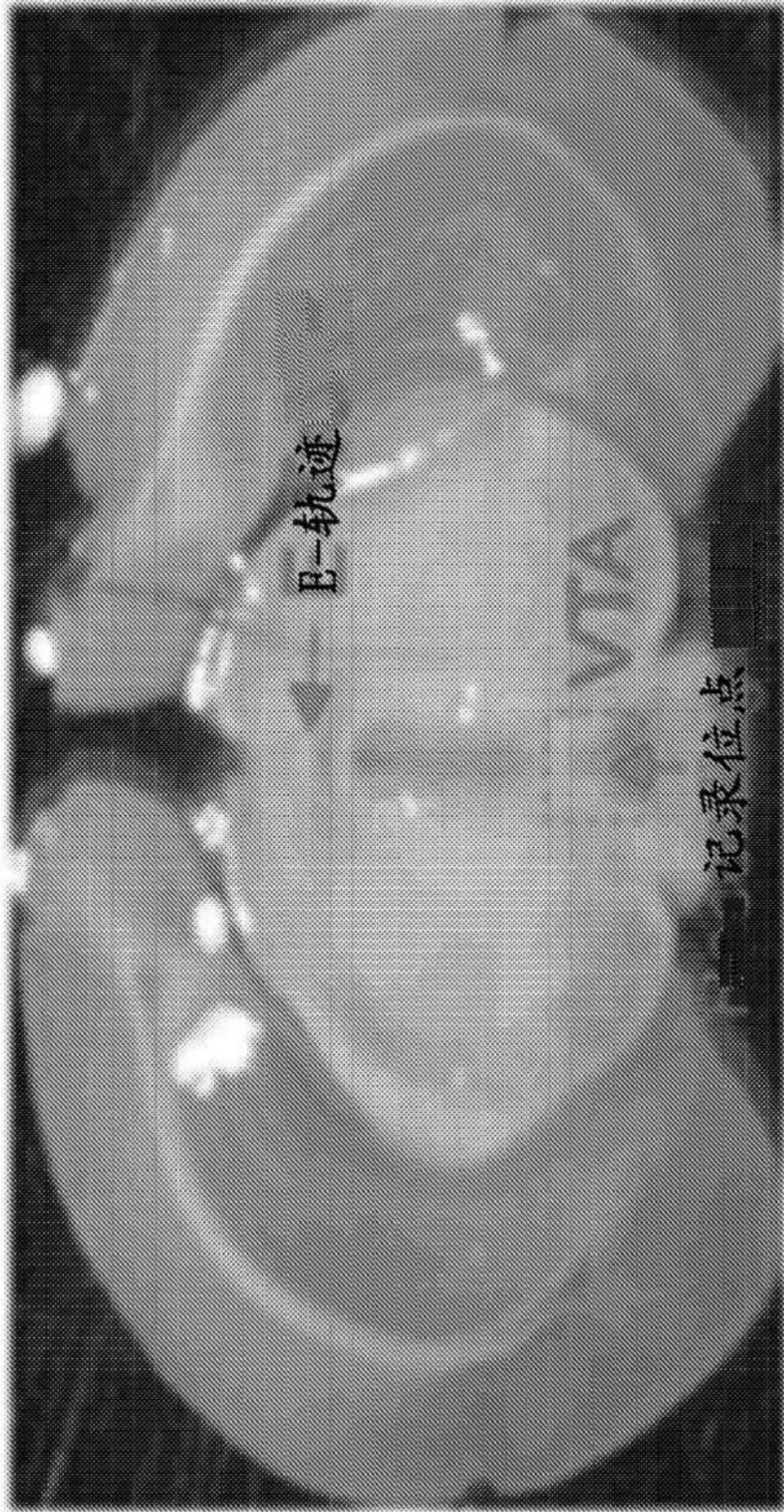


图12A

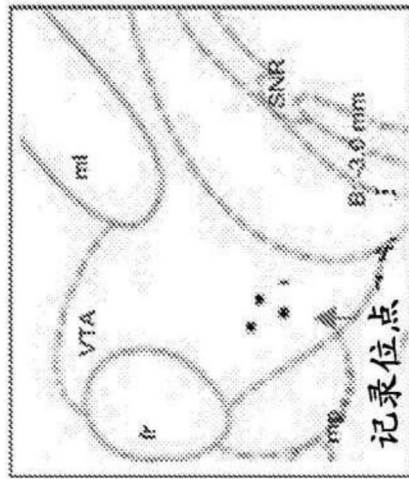


图12B

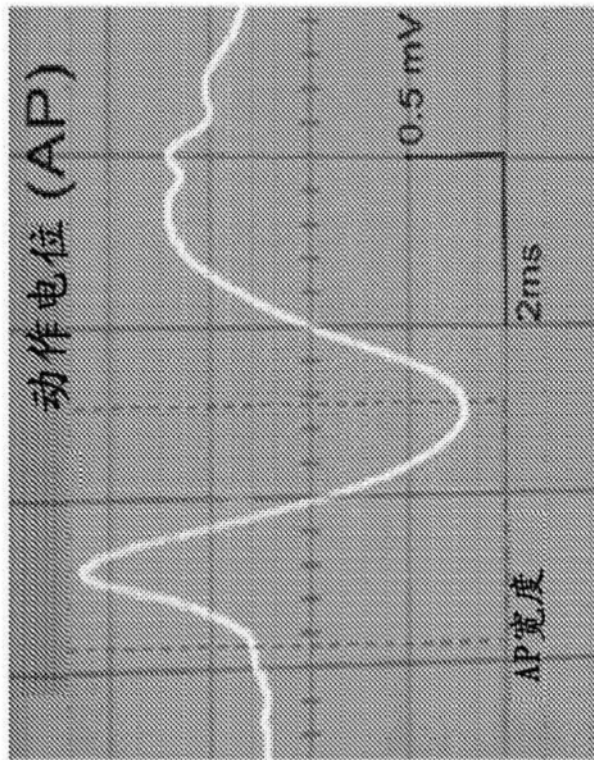


图12C

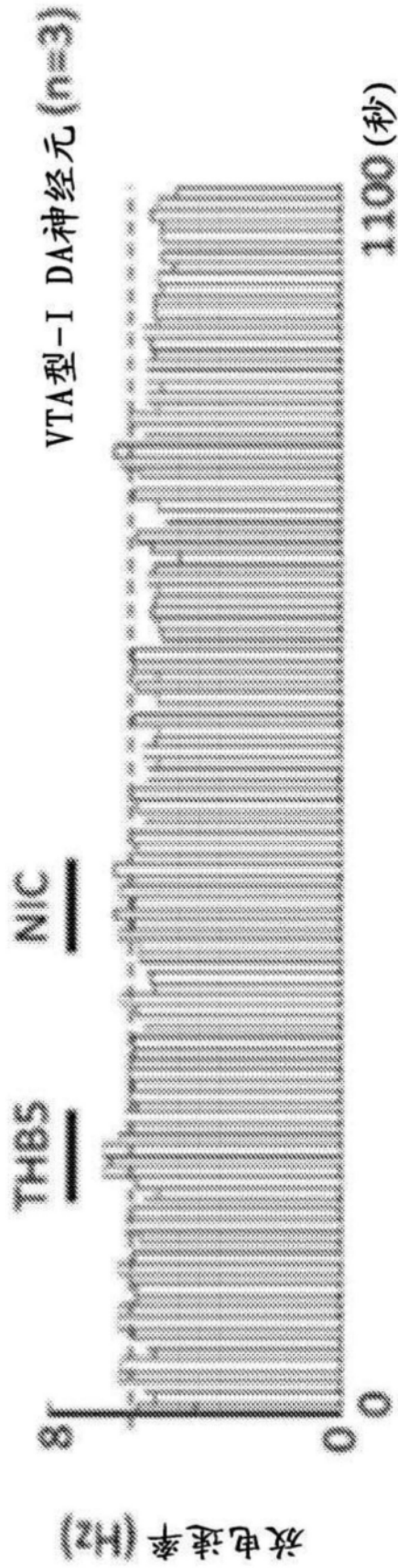


图12D

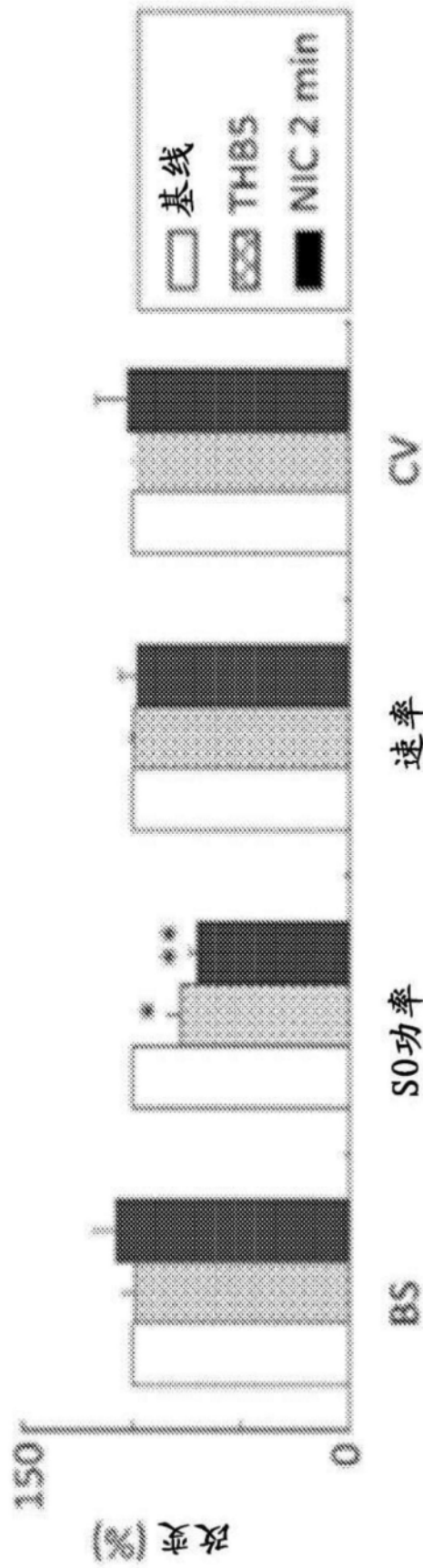


图12E

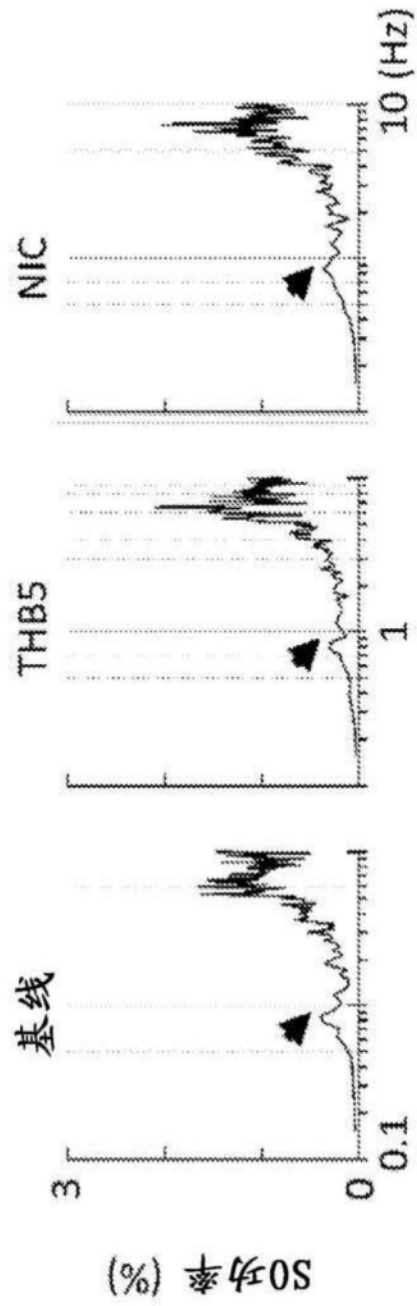


图12H

图12G

图12F

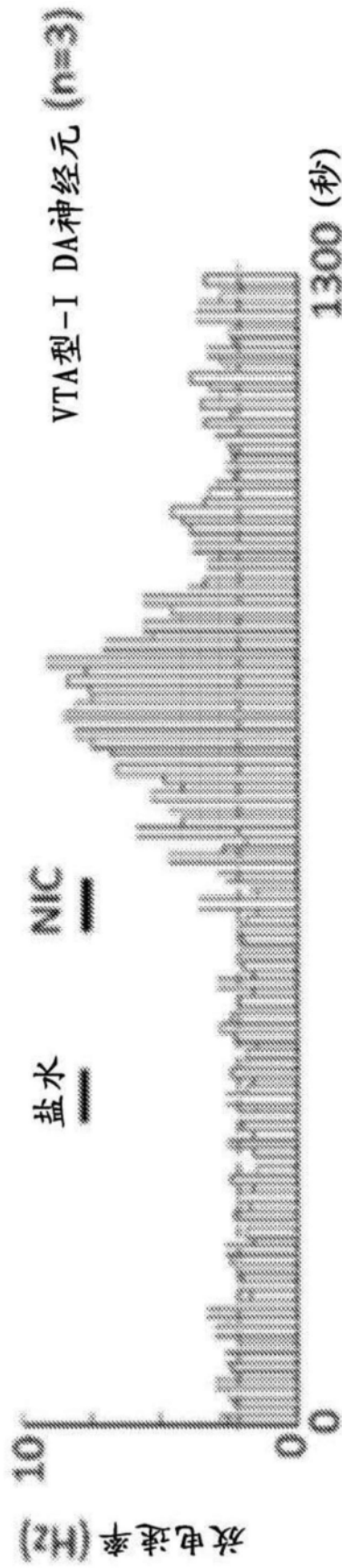


图12I

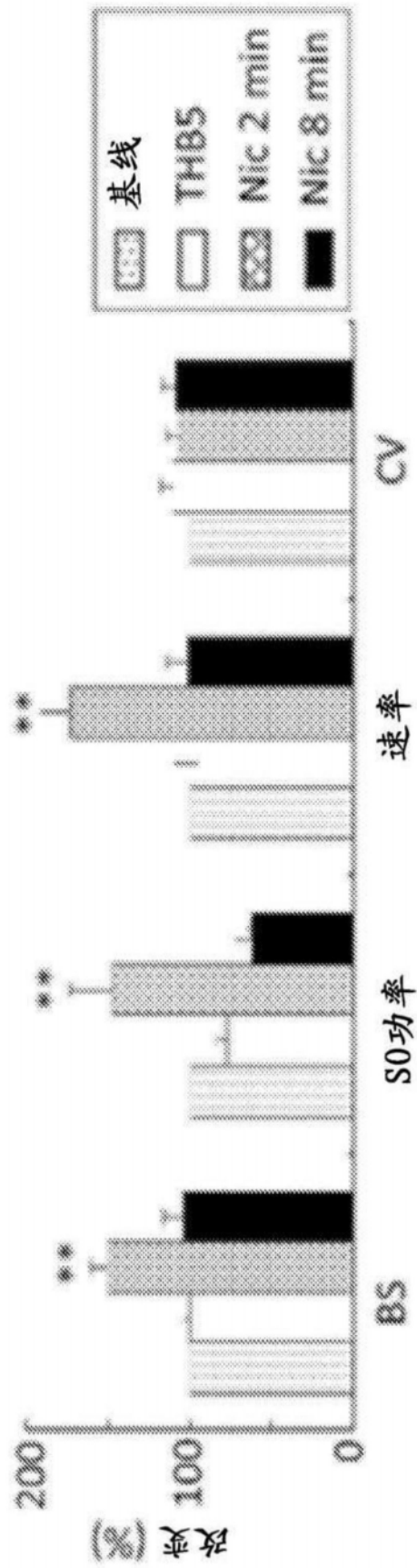


图12J

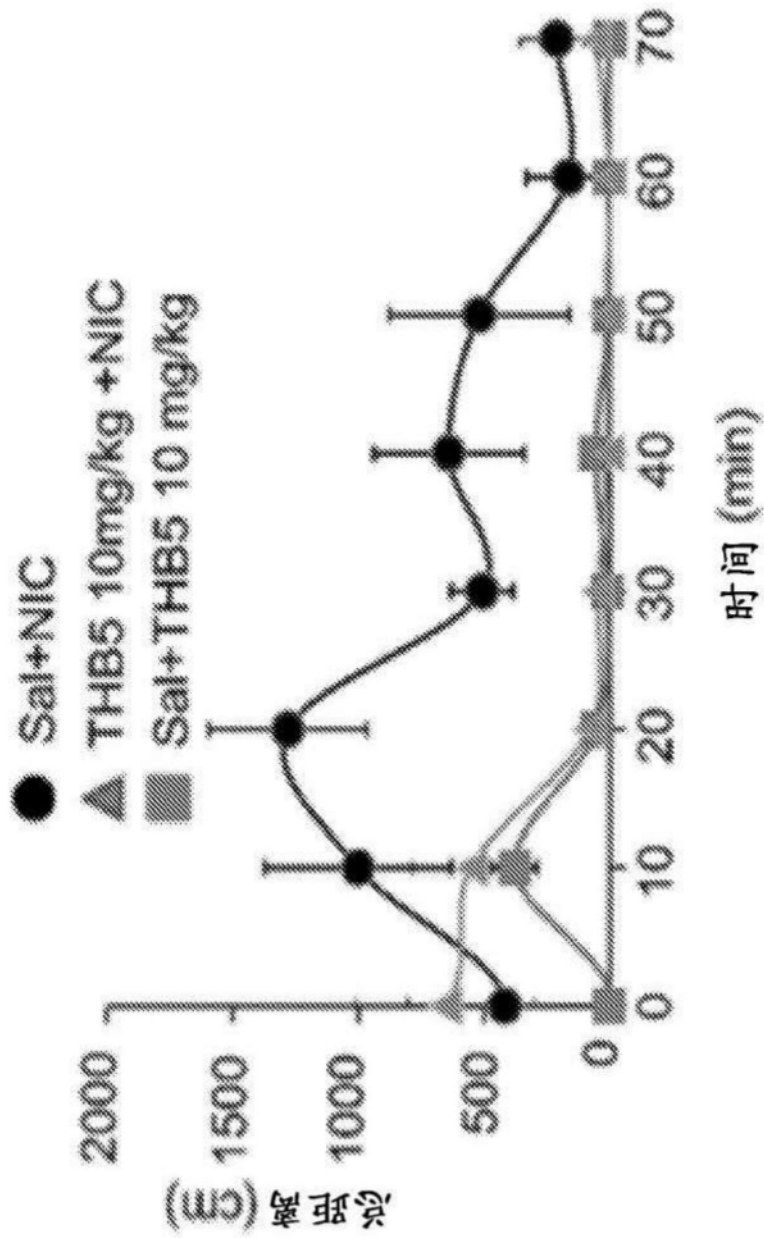


图13A

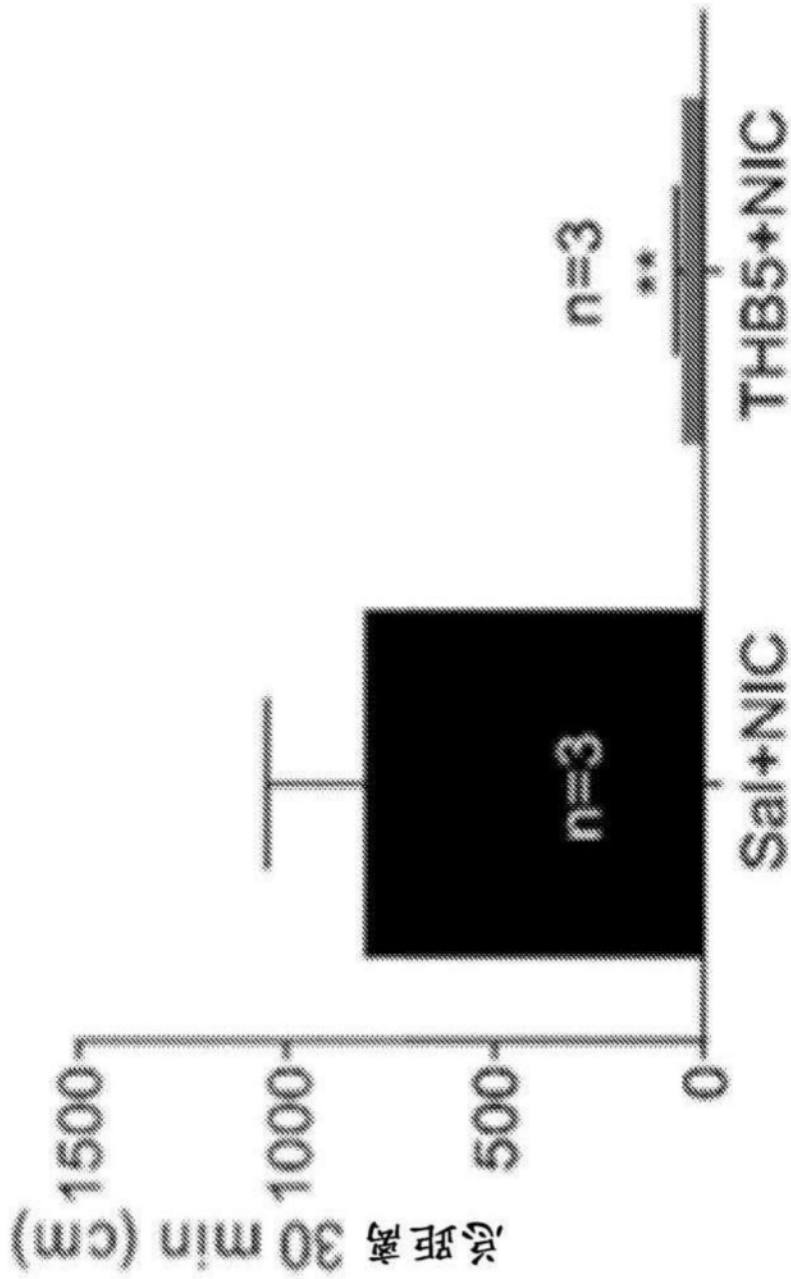


图13B