



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109563018 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780047165.6

(22)申请日 2017.06.13

(30)优先权数据

62/349,578 2016.06.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2017/088045 2017.06.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/215593 EN 2017.12.21

(71)申请人 心悅生醫股份有限公司

地址 中国台湾新北市

(72)发明人 G.E.蔡 王景正 谢天岚 罗元均

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

C07C 63/08(2006.01)

C07C 57/10(2006.01)

C07C 57/44(2006.01)

C07D 213/55(2006.01)

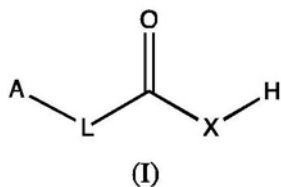
权利要求书2页 说明书34页 附图22页

(54)发明名称

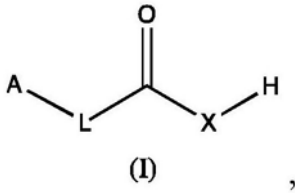
苯甲酸钠的共晶及其用途

(57)摘要

本发明提供了苯甲酸钠化合物和式(I)共形物化合物的共晶。本文还提供了制备该共晶的方法及其在治疗和/或降低神经精神病症(例如精神分裂症、精神障碍、抑郁症或阿尔茨海默病)或葡萄糖或脂质代谢紊乱(例如肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、高血压或高脂血症)的风险中的用途。



1. 苯甲酸钠化合物和共形物的共晶, 其中该共形物为式 (I) 化合物:



其中

L为烷基、碳环基、C=C、C=C-C=C、C≡C或不存在;

A为烷基、碳环基、芳基或杂芳基; 和

X=O或N-B, B是H、烷基、碳环基、芳基或杂芳基。

2. 根据权利要求1的共晶, 其中苯甲酸钠化合物和共形物以1:10至10:1的分子比存在于共晶中。

3. 根据权利要求1或权利要求2的共晶, 其中L为C=C或C=C-C=C, 且A为C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基。

4. 根据权利要求3的共晶, 其中L为C=C-C=C, A为甲基, 且X为O。

5. 根据权利要求4的共晶, 其中苯甲酸钠化合物和共形物以1:2的分子比存在于共晶中。

6. 根据权利要求5的共晶, 其中该共晶具有基本上如图2所示的粉末X射线衍射图。

7. 根据权利要求4的共晶, 其中苯甲酸钠化合物和共形物以1:1的分子比存在于共晶中。

8. 根据权利要求7的共晶, 其中该共晶具有基本上如图6所示的粉末X射线衍射图, 并且具有对应于熔点约430°C的吸热峰。

9. 根据权利要求7的共晶, 其中该共晶具有基本上如图10所示的粉末X射线衍射图。

10. 根据权利要求3的共晶, 其中L为C=C, A为苯基, 且X为O。

11. 根据权利要求10的共晶, 其中苯甲酸钠化合物和共形物以1:2的分子比存在于共晶中。

12. 根据权利要求11的共晶, 其中该共晶具有基本上如图14所示的粉末X射线衍射图, 并且具有对应于熔点约410°C的吸热峰。

13. 根据权利要求3的共晶, 其中L不存在, A为吡啶基, 且X为O。

14. 根据权利要求13的共晶, 其中苯甲酸钠化合物和共形物以1:1的分子比存在于共晶中。

15. 根据权利要求14的共晶, 其中该共晶具有基本上如图19所示的粉末X射线衍射图, 并且具有对应于熔点约405°C的吸热峰。

16. 组合物, 其包含有效量的权利要求1-15中任一项的共晶和载体。

17. 根据权利要求16的组合物, 其中该组合物为药物组合物、营养保健品组合物、健康食品或医疗食品。

18. 治疗受试者中神经精神病症或降低受试者中神经精神病症的风险的方法, 所述方法包括给予需要治疗的受试者治疗有效量的权利要求1-15中任一项的共晶或权利要求16或权利要求17的组合物。

19. 根据权利要求18的方法,其中所述神经精神病症选自:精神分裂症、精神障碍、阿尔茨海默病、痴呆、轻度认知障碍、良性健忘、闭合性头部外伤、孤独性谱群疾病、亚斯伯格症、注意力缺陷伴多动障碍、强迫性障碍、抽动障碍、儿童学习障碍、经前期综合征、抑郁症、双相型障碍、焦虑性障碍、创伤后应激障碍、慢性疼痛、进食障碍、成瘾障碍、人格障碍、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化。

20. 治疗葡萄糖或脂质代谢紊乱或降低葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的方法,所述方法包括给予需要治疗的受试者治疗有效量的权利要求1-15中任一项的共晶或权利要求16或权利要求17的组合物。

21. 根据权利要求20的方法,其中所述葡萄糖或脂质代谢紊乱选自肥胖症、糖尿病、高胆固醇血症、高血压和高脂血症。

22. 制备权利要求1-15中任一项的共晶的方法,所述方法包括:

(i) 将该苯甲酸钠化合物与该共形物在溶剂中在约40-110°C的温度下混合,形成饱和溶液,其中该苯甲酸钠化合物和该共形物的摩尔比为1:10至10:1;

(ii) 在约70-150°C的温度下加热并搅拌该溶液,以形成共晶;

(iii) 收集(ii)中形成的共晶。

23. 根据权利要求22的方法,其中步骤(i)通过如下进行:将溶剂以逐滴方式加入到苯甲酸钠化合物和共形物中,并搅拌由此形成的混合物以使苯甲酸钠化合物和共形物溶解在溶剂中。

24. 制备权利要求1-15中任一项的共晶的方法,所述方法包括:

(i) 将该苯甲酸钠化合物与该共形物在溶剂中在约40-110°C的温度下混合,形成饱和溶液,其中该苯甲酸钠和该共形物的摩尔比为1:10至10:1;

(ii) 将该溶液冷却至室温;

(iii) 将该苯甲酸钠化合物和该共形物的共晶晶种加入到(ii)的溶液中形成混合物;

(iv) 将该混合物置于室温下以形成共晶;和

(v) 收集(iv)中形成的共晶。

25. 根据权利要求24的方法,其中步骤(i)通过如下进行:将溶剂以逐滴方式加入到苯甲酸钠化合物和共形物中,并搅拌由此形成的混合物以使苯甲酸钠和共形物溶解在溶剂中。

26. 制备权利要求1-15中任一项的共晶的方法,所述方法包括:

(i) 提供权利要求1-15中任一项的共晶,

(ii) 将该共晶在约35-110°C的温度范围下溶解在溶剂中,形成溶液;

(iii) 在约40-110°C的温度下搅拌该溶液第一段时间以形成共晶;其中所述第一段时间为约1-10天;和

(iv) 收集该共晶。

27. 根据权利要求26的方法,还包括在步骤(iii)之后,将该溶液在约40-110°C的温度下搅拌第二段时间,其中该第二段时间为约1-10天。

苯甲酸钠的共晶及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年6月13日提交的美国临时申请No.62/349,578的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 共晶(co-crystal)是通过超分子合成子保持在一起的均相多组分体系,其包含至少一种药物物质(即活性成分)和至少一种共形物(co-former)。由于共晶对药物物质的潜在有利的物理化学性质的贡献,例如改善溶解度、溶解速率、生物利用度、物理和/或化学稳定性、流动性、吸湿性、加工性等,药物共晶引起了人们的极大的关注。

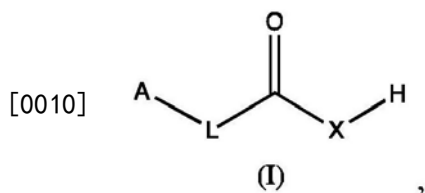
[0005] 在共晶的开发中,通常是通过基于实验误差的方法来确认用于制备特定药物物质的药物共晶的合适共形物。因此,选择用于药物物质的合适的共形物和药物物质与共形物之间的比例以产生理想的药物共晶,以及制备这种物质的方法是生产用于特定药物物质的药物共晶的主要挑战。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明至少部分地基于鉴定用于制备所需的苯甲酸钠共晶的合适共形物(例如山梨酸、反式肉桂酸和烟酸)、共形物和苯甲酸钠之间的合适比例、以及开发合适的制备所需的本文所述共晶的方法。预期这种苯甲酸钠共晶显示出改善的性质例如生物利用度和吸湿性。

[0008] 因此,本文提供了苯甲酸钠化合物和共形物的共晶,其中该共形物是如本文所述的式(I)化合物;包含这些化合物的组合物和试剂盒;制备它们的方法;以及共晶在治疗神经精神病症(例如精神分裂症、精神障碍、疼痛或阿尔茨海默病)或葡萄糖或脂质代谢紊乱(例如肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、高脂血症或代谢综合征)和/或降低神经精神病症(例如精神分裂症、精神障碍、疼痛或阿尔茨海默病)或葡萄糖或脂质代谢紊乱(例如肥胖、糖尿病、高胆固醇血症、高脂血症或代谢综合征)的风险中的用途。

[0009] 在一个方面,本发明提供了苯甲酸钠化合物(例如苯甲酸钠)和共形物的共晶,其中该共形物为式(I)化合物:



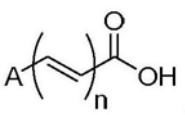
[0011] 其中

[0012] L为烷基、碳环基、C=C、C=C-C=C、C≡C或不存在;

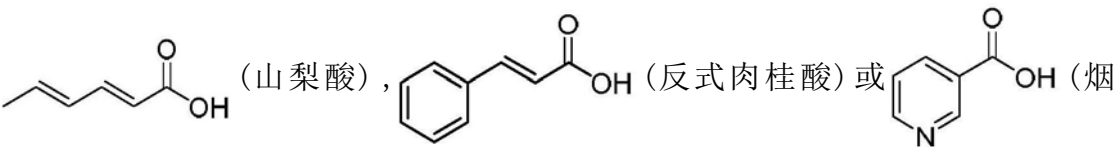
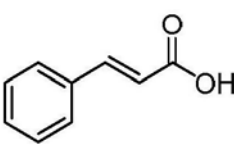
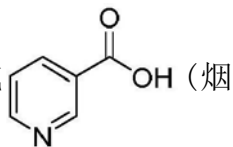
[0013] A为烷基、碳环基、芳基或杂芳基;和

[0014] X=O或N-B,B是H、烷基、碳环基、芳基或杂芳基。

[0015] 在一些实施方案中,式(I)共形物具有下式:

[0016]  其中A如文中所述,且n为0、1或2。

[0017] 示例性式(I)共形物包括但不限于:

[0018]  (山梨酸),  (反式肉桂酸) 或  (烟酸)。

[0019] 在另一方面,本发明提供了包含一种或多种本文所述的共晶和载体的组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物是药物组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物是营养保健品组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物是健康食品。在一些实施方案中,本文所述的组合物是医疗食品。本文所述的任何组合物可包含有效量的如本文所述的共晶。本文描述的有效量可以是治疗有效量或预防有效量。

[0020] 在另一个方面,本发明提供了治疗和/或降低神经精神病症(例如精神分裂症、精神障碍、抑郁症、疼痛、阿尔茨海默病或痴呆)风险的方法,该方法包括向需要治疗的受试者给药有效量的任何共晶或包含如本文所述的共晶的组合物。在另一个方面,本发明提供了治疗肥胖、高血压、葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低肥胖、高血压、葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的方法,例如该方法包括向需要治疗的受试者给药有效量的任何共晶体或包含如本文所述的共晶的组合物。

[0021] 目标神经精神病症可包括但不限于精神分裂症、精神障碍、阿尔茨海默病、痴呆、轻度认知障碍、良性健忘、闭合性头部外伤、孤独性谱群疾病、注意力缺陷伴多动障碍、强迫性障碍、抽动障碍、儿童学习障碍、经前期综合征、抑郁症、双相型障碍、焦虑性障碍、创伤后应激障碍、慢性疼痛、进食障碍、成瘾障碍、人格障碍、帕金森病、亨廷顿病或肌萎缩侧索硬化。

[0022] 目标葡萄糖或脂质代谢病症可包括但不限于肥胖症、高血压、糖尿病、高胆固醇血症或高脂血症。

[0023] 在如本文所述的任何治疗方法中,所治疗的受试者可以是哺乳动物(例如人或非人哺乳动物)。例如,受试者可以是患有或怀疑患有如本文所述的目标疾病的人类患者。

[0024] 本发明的另一方面涉及包含盛装了本文所述的共晶或其组合物于其中容器的试剂盒。本文描述的试剂盒可包括单剂量或多剂量的共晶或组合物。该试剂盒可用于本发明的方法中。在一些实施方案中,该试剂盒还包括使用共晶或组合物的说明书。

[0025] 在另一个方面,本发明提供了本文所述的共晶和组合物,其用于治疗如本文所述的神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低如本文所述的神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险和/或用于制备用于治疗目标疾病的药物。

[0026] 在此阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。根据发明详述、实施例和权利要求,本发明的其他特征、目的和优点将显而易见。

[0027] 定义

[0028] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素是根据Handbook of Chemistry and Physics,75版内页的CAS版本元素周期表所定义,且总体来说具体官能团

也根据其中所述而定义。此外,在Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中描述了有机化学的一般原则以及具体官能团和反应性。本发明不旨在通过本文描述的取代基的示例性列表以任何方式进行限制。

[0029] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以不同异构体形式存在,如对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述的化合物可为单一对映异构物、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法将异构体从混合物中分离,包括手性高效液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。例如参见:Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括本文所述的作为单个异构体的化合物,其基本不含其它异构体,或者包括作为不同异构体混合物的化合物。

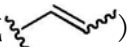
[0030] 当列出一个数值范围时,其旨在涵盖在该范围内的所有数值和亚范围。例如,“C₁₋₆”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0031] 术语“脂肪族基团”包括饱和和不饱和的直链(即非支链)、支链、非环状、环状或多环脂肪族,其任选被一个或多个官能团取代。如本领域普通技术人员所理解的,“脂肪族的”在本文中旨在包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基。因此,术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似的惯例适用于其他通用术语,例如“烯基”、“炔基”等。此外,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等包括取代和未取代的基团。在一些实施方案中,“低级烷基”用于表示具有1-6个碳原子的那些烷基(环状的、非环状的、取代的、未取代的、支链或非支链的)。

[0032] 在一些实施方案中,本发明中所使用的烷基、烯基和炔基包含1-20个脂肪族碳原子。在一些其他实施方案中,本发明中所使用的烷基、烯基和炔基包含1-10个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中,本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-8个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中,本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-6个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中,本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-4个碳原子。因此,示例性的脂肪族基团包括但不限于:例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等,其同样地可带有一个或多个取代基。烯基包括但不限于例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0033] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链的饱和烃基(“C₁₋₁₀烷基”)。在

一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如,正丙基、异丙基)、丁基(C₄) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如,正戊基、3-戊基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)和己基(C₆) (例如,正己基)。烷基基团的其他实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外指出,否则烷基基团在每种情况下独立地未取代(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,卤素,例如F)取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,所述烷基基团为未取代的C₁₋₁₀烷基(例如未取代的C₁₋₆烷基,例如-CH₃)。在一些实施方案中,所述烷基基团为取代的C₁₋₁₀烷基(例如取代的C₁₋₆烷基,例如-CF₃)。

[0034] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一或多个碳-碳双键且无叁键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基,以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的额外的实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外规定,烯基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,所述烯基是未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,所述烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基基团中,立体化学未指定的C=C双键(例如,-CH=CHCH₃或)可以为(E)-或(Z)-双键。

[0035] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔

基的其他实例包括庚炔基 (C₇)、辛炔基 (C₈) 等。除非另外规定,炔基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,所述炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,所述炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0036] “碳环基”或“碳环的”是指具有3-10个环碳原子的非芳香环烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)且在该非芳香环系统中没有杂原子。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于:环丙基 (C₃)、环丙烯基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环丁烯基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环戊烯基 (C₅)、环己基 (C₆)、环己烯基 (C₆)、环己二烯基 (C₆) 等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于上述C₃₋₆碳环基以及环庚基 (C₇)、环庚烯基 (C₇)、环庚二烯基 (C₇)、环庚三烯基 (C₇)、环辛基 (C₈)、环辛烯基 (C₈)、二环[2.2.1]庚基 (C₇)、二环[2.2.2]辛基 (C₈) 等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于上述C₃₋₈碳环基以及环壬基 (C₉)、环壬烯基 (C₉)、环癸基 (C₁₀)、环癸烯基 (C₁₀)、八氢-1H-茛基 (C₉)、十氢萘基 (C₁₀)、螺[4.5]癸基 (C₁₀) 等。如上述实例所说明,在一些实施方案中,所述碳环基是单环的(“单环碳环基”)或含有稠合、桥连或螺环系统,例如二环系统(“二环碳环基”)且可为饱和或部分不饱和的。“碳环基”还可包括环系统,其中如上文定义的所述碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中所述连接点在该碳环上,且在这种情况下,碳数仍指的是在该碳环环系统中的碳的个数。除非另外规定,碳环基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0037] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3-10个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基 (C₅) 和环己基 (C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基 (C₃) 和环丁基 (C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基 (C₇) 和环辛基 (C₈)。除非另外规定,环烷基在每种情况下独立地为未取代(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。


[0038] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-至10-元非芳香环系统的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,所述连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环系统,例如二环系统(“二环杂环基”),且可为饱和的或可为部分不饱和的。杂环基二环环系统可在一个或者两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂环与一个或多个碳环基稠合,其中所述连接点在该碳环或杂环上,或包括环系统,其中如上文所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中所述连接点在该杂环上,且在这种情况下,环原子数仍指的是在该杂环系统中的环原子个数。除非另外规定,杂环基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取

代(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,所述杂环基是未取代的3-10元杂环基。在一些实施方案中,所述杂环基是取代的3-10元杂环基。

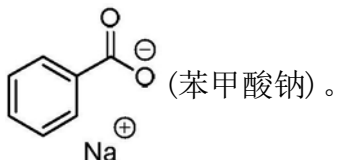
[0039] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有一个环杂原子,其选自氮、氧和硫。

[0040] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于:四氢咪喃基、二氢咪喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于:二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。示例性的含有三个杂原子的5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基和二氧杂环己基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的含有一个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C₆芳环稠合的示例性的5元杂环基(在本文也称为5,6-二环杂环)包括但不限于:二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并咪喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑酮基等。与芳环稠合的示例性的6元杂环基(在本文中也称为6,6-二环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0041] “芳基”是指单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳香环系统(例如,具有6、10或14个在环阵列中共享的π电子)的基团,其在该芳香环系统中具有6-14个环碳原子且无杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中所述基团或连接点在该芳基环上,且在这种情况下,碳原子数仍指的是在该芳基环系统中的碳原子的个数。除非另外规定,芳基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,所述芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,所述芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

[0042] “苯甲酸钠化合物”是指下式的化合物： 其中R¹为氢、C₁₋₃烷基、卤素、-

CN、-NO₂、-N₃、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-OR、-NH₂或-SR，R为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、酰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基；且a为0、1、2、3、4或5。在一些实施方案中，该苯甲酸钠化合物为



[0043] “芳烷基”是烷基和芳基的子集，且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。在一些实施方案中，所述芳烷基是任选取代的苄基。在一些实施方案中，所述芳烷基是苄基。在一些实施方案中，所述芳烷基是任选取代的苯乙基。在一些实施方案中，所述芳烷基是苯乙基。

[0044] “杂芳基”是指5-10元单环或二环4n+2芳香环系统的基团(例如，具有6或10个在环阵列中共享的π电子)，其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，所述连接点可为碳或氮原子，只要化合价允许。杂芳基二环环系统可在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统，其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合，其中所述连接点在该杂芳基环上，且在这种情况下，环原子数仍指的是在该杂芳基环系统中的环原子的个数。“杂芳基”还包括环系统，其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合，其中所述连接点在该芳基或杂芳基环上，且在这种情况下，环原子数指的是在该稠合的(芳基/杂芳基)环系统中的环原子数。在其中一个环不包含杂原子的二环杂芳基(例如，吡啶基、喹啉基、咪唑基等)中，所述连接点可在任一环上，即，在含杂原子的环上(例如，2-吡啶基)或在不含杂原子的环上(例如，5-吡啶基)。

[0045] 在一些实施方案中，杂芳基是5-10元芳香环系统，其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是5-8元芳香环系统，其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是5-6元芳香环系统，其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子，其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个环杂原子。在一些实施方案中，所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外规定，杂芳基在每种情况下任选独立地被取代，即，未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中，所述杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中，所述杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0046] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、咪唑基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和

噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-二环杂芳基包括但不限于：吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并异咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基包括但不限于：二氮杂萘基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0047] “不饱和”或“部分不饱和”是指包含至少一个双键或叁键的基团。“部分不饱和”环系统进一步旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括芳香基团(例如,芳基或杂芳基)。同样地,“饱和”是指不含有双键或叁键的基团,即,只含单键。

[0048] 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,作为二价桥连基团,使用前缀亚时,进一步表示,例如,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基。

[0049] 除非另外明确规定,否则本文所述的原子、部分或基团可为未取代的或取代的,只要化合价允许。术语“任选取代的”是指取代的或未取代的。

[0050] 除非另外明确规定,基团任选被取代。术语“任选取代的”是指被取代的或未取代的。在一些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被取代(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,表示存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢原子被可允许的取代基(例如,经取代形成稳定化合物的取代基,例如所述化合物不会自发进行转化,如重排、环化、消除或其他反应)取代。除非另外指明,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基,且当在任意给定结构中有超过一个位置被取代,则该取代基在各位置相同或不同。术语“取代的”旨在包括用有机化合物所有可允许的取代基(导致形成稳定化合物的本文所述的任意取代基)进行的取代。本发明包括任意和全部这种组合以得到稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或本文所述的任意适当的取代基,其满足该杂原子的化合价并形成稳定的基团。在一些实施方案中,所述取代基是碳原子取代基。在一些实施方案中,所述取代基是氮原子取代基。在一些实施方案中,所述取代基是氧原子取代基。在一些实施方案中,所述取代基是硫原子取代基。

[0051] 示例性碳原子取代基包括但不限于:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)

(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代;其中X⁻为抗衡离子;

[0052] 或碳原子上的两个偕位氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0053] 每个R^{aa}独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代;

[0054] 每个R^{bb}独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代;其中X⁻为抗衡离子;

[0055] 每个R^{cc}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团所取代;

[0056] 每个R^{dd}独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{sg}基团所取代,或两个偕位R^{dd}取代基可连接形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子;

[0057] 每个R^{ee}独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{sg}基团所取代;

[0058] 每个R^{ff}独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或

5个R^{sg}基团所取代;和

[0059] 每个R^{sg}独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHC(O₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕位R^{sg}取代基可连接形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0060] 每个R^{sg}独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHC(O₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕位R^{sg}取代基可连接形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0061] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电荷的基团缔合的带负电荷的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可为一价的(即,包括一个形式负电荷)。阴离子抗衡离子也可为多价的(即,包括一个以上的形式负电荷),例如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羟乙酸根、葡糖酸根等)、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和碳硼烷阴离子(例如,CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)。示例性的可为多价

的抗衡离子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子(例如,酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷。

[0062] “卤代”或“卤素”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0063] “酰基”是指选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 或 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 的基团,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0064] 氮原子可为取代的或未取代的,只要化合价允许,且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于:氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或连接于氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团所取代,且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所定义。

[0065] 在一些实施方案中,氮原子上存在的取代基为氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括但不限于: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如,芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团所取代,且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文所定义。氮保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999中的那些,其在此引入作为参考。

[0066] 例如,氮保护基如酰胺基团(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)包括但不限于:甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶-2-甲酰胺、吡啶-3-甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N^{r} -二硫代苄氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0067] 氮保护基如氨基甲酸酯基(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$)包括但不限于:氨基甲酸甲基酯、氨基甲酸乙基酯、氨基甲酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲基酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲基酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲基酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙基酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙基酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯

乙基酯 (TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯 (Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基酯 (t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯 (Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基酯、氨基甲酸叔丁基酯 (BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷基酯 (Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯 (Voc)、氨基甲酸烯丙基酯 (Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯 (Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯 (Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯 (Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基吡啶基酯、氨基甲酸烷基二硫基酯、氨基甲酸苄基酯 (Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄基酯 (Moz)、氨基甲酸对硝基苄基酯、氨基甲酸对溴苄基酯、氨基甲酸对氯苄基酯、氨基甲酸2,4-二氯苄基酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄基酯 (Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲基酯、氨基甲酸二苯基甲基酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙基酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙基酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙基酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲基酯 (Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯 (Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯 (Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓基乙基酯 (Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓基异丙基酯 (Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙基酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄基酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄基酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲基酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯基酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄基酯、氨基甲酸邻硝基苄基酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄基酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲基酯、氨基甲酸叔戊基酯、硫代氨基甲酸S-苄基酯、氨基甲酸对氰基苄基酯、氨基甲酸环丁基酯、氨基甲酸环己基酯、氨基甲酸环戊基酯、氨基甲酸环丙基甲基酯、氨基甲酸对癸氧基苄基酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯基酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲基酯、氨基甲酸2-咪喃基甲基酯、氨基甲酸2-碘乙基酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁基酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸p-(p'-甲氧基苯基偶氮基)苄基酯、氨基甲酸1-甲基环丁基酯、氨基甲酸1-甲基环己基酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基酯、氨基甲酸苯基酯、氨基甲酸对(苯基偶氮基)苄基酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯基酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄基酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基酯。

[0068] 氮保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$), 包括但不限于: 对甲苯磺酰胺 (Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺 (Mtb)、2,6-二甲氧基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺 (Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺 (Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 (iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺 (Pmc)、甲磺酰胺 (Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺 (DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0069] 其它氮保护基包括但不限于: 吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺 (Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物 (STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-

1,3,5-三氮杂环己-2-酮-1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[4-甲氧基苯基]二苯基甲基胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0070] 示例性氧原子取代基包括但不限于： $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ ，其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。在一些实施方案中，存在于氧原子上的氧原子取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999中的那些，其在此引入作为参考。示例性氧保护基包括但不限于：甲基、叔丁氧羰基(BOC或Boc)、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[2-氯-4-甲基]苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃(methanobenzofuran)-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氧基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚三烯基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯甲酰甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-

苊基甲基、9-蒎基、9-(9-苄基)咕吨基、9-(9-苄基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷(benzodisulfuran)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苄基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、二苄基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苄基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苄基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苄基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(米酮酸酯(mesitoate))、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苄基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苄基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苄基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苄基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0071] 术语“药学上可接受的盐”是指那些盐,其在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过分毒性、刺激性、过敏反应等且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences, 1977,66,1-19中详细描述的药理学上可接受的盐,将其引入本文作为参考。

[0072] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机和有机酸和无机和有机碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苄基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐

包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐当合适时包括使用抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子的盐,所述抗衡离子例如卤化物、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0073] 术语“溶剂化物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂缔合的化合物的形式。这种物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、乙醚等。本文所述的化合物可制备成,例如,结晶形式,且可被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在一些情况下,所述溶剂化物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液状态的溶剂化物和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0074] 术语“结晶”或“结晶形式”是指基本上呈现三维排序的固体形式。在一些实施方案中,结晶形式的固体是基本上不是无定形的固体形式。在一些实施方案中,结晶形式的X射线粉末衍射(XRPD)图包括一个或多个尖锐的限定峰。

[0075] 术语“无定形”或“无定形形式”是指基本上缺乏三维排序的固体形式(“固体形式”)。在一些实施方案中,无定形形式的固体是基本上不是晶体的固体形式。在一些实施方案中,使用CuK α 辐射,无定形形式的X射线粉末衍射(XRPD)图包括在 2θ (例如 20° 至 70° 之间,包含各数值本身)处具有峰值的宽散射带。在一些实施方案中,无定形形式的XRPD图还包括归因于晶体结构的一个或多个峰。在一些实施方案中,在 2θ 为 20° 和 70° 之间(包括 20° 和 70°)观察到的归因于晶体结构的一个或多个峰中的任何一个的最大强度不超过宽散射带最大强度的300倍、100倍、30倍、10倍或3倍。在一些实施方案中,无定形形式的XRPD图不包括归因于晶体结构的峰。

[0076] 术语“共晶”是指包含至少两种不同组分(例如苯甲酸钠和共形物)的晶体结构,其中每种组分独立地是原子、离子或分子。在一些实施方案中,所有组分都不是溶剂。在一些实施方案中,至少一种组分是溶剂。苯甲酸钠和共形物的共晶不同于由苯甲酸钠和共形物形成的盐。在盐中,苯甲酸钠与共形物以使得质子在室温下很容易从共形物转移(例如完整的质子转移)到苯甲酸钠的方式络合。然而,在该共晶中,苯甲酸钠与共形物以使得质子在室温下不易从共形物转移到苯甲酸钠的方式络合。在一些实施方案中,在该共晶中,没有质子从共形物转移到苯甲酸钠。在一些实施方案中,在该共晶中,有部分质子从共形物转移到苯甲酸钠。共晶可用于改善苯甲酸钠的性质(例如溶解度、稳定性、易配制性或生物利用度)。

[0077] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一个氢原子的正式迁移和至少一种化合价变化(例如,单键到双键,叁键到单键,或反之亦然)引起的两种或多种可互相转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可用酸或碱催化。示例性的互变异构作用包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同烯胺)的互变异构化。

[0078] 还应理解,具有相同分子式但性质或它们的原子的键合顺序或它们的原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。它们的原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0079] 彼此间不是镜像关系的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此间是非重叠镜

像关系的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,当它与四个不同的基团键合时,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且可用Cahn和Prelog的R-和S-次序规则进行描述,或通过以下方式进行描述,其中该分子在偏振光平面旋转并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单一对映异构体或其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0080] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂化物)以特定晶体堆积排列的结晶形式。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0081] 术语“前药”是指化合物,其具有可断裂基团且通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物,其在体内是药学上活性的。这种实例包括但不限于:胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本文所述化合物的其他衍生物在它们的酸或酸衍生物形式下均具有活性,但在酸敏感形式下通常在溶解度、组织相容性或哺乳动物生物体延迟释放方面提供优势(参见,Bundgard,H.,*Design of Prodrugs*,第7-9,21-24页,Elsevier,Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物,例如,通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺,或酸酐,或混合酸酐类。衍生自本文所述化合物上的酸性基团的简单的脂肪族或芳族酯、酰胺和酸酐是具体的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基酯、C₂-C₈烯基酯、C₂-C₈炔基酯、芳基酯、C₇-C₁₂取代的芳基酯和C₇-C₁₂芳基烷基酯可为优选的。

[0082] 术语“抑制”或“抑制剂”是指相对于媒介物,共晶降低、减缓、停止或阻止细胞中具体生物过程的活性的能力。

[0083] 当共晶、药物组合物、方法、用途或试剂盒被称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性地”结合第一蛋白质时,所述共晶结合第一蛋白质的结合亲和力高于结合第二蛋白质或结合不同于第一蛋白质的蛋白质的结合亲和力(例如不小于约2倍、不小于约5倍、不小于约10倍、不小于约30倍、不小于约100倍、不小于约1,000倍或不小于约10,000倍)。当共晶被称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性地”调节(例如增加或抑制)蛋白质的活性时,所述共晶调节蛋白质的活性的程度大于至少一种不同于第一蛋白质的蛋白质的活性(例如不小于约2倍、不小于约5倍、不小于约10倍、不小于约30倍、不小于约100倍、不小于约1,000倍或不小于约10,000倍)。

[0084] 术语“异常活性”是指偏离正常活性的活性。术语“增加的活性”是指比正常活性高的活性。

[0085] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0086] 预期实施给药的“受试者”是指人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童或青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))或非人动物。“患者”是指需要疾病治疗的人受试者。

[0087] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他的方式向受试者引入本申请所述的共晶,或其组合物。

[0088] 术语“治疗”和“处理”是指逆转、减轻、延迟发作或抑制本文所述疾病的进展。在一些实施方案中，治疗可在该疾病已出现或已观察到一或多种迹象或症状后施用。在其他实施方案中，治疗可在没有该疾病的迹象或症状的情况下施用。例如，治疗可在症状发作前施用至易感受试者（例如，根据症状史和/或根据对病原体的暴露）以延迟或预防疾病的发生。治疗也可在症状消失后继续，例如，以延迟和/或预防复发。

[0089] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0090] 本文所述共晶的“有效量”是指足以引起所需生物学响应（即治疗所述病症）的量。如本领域普通技术人员所理解的，本文所述共晶的有效量可根据以下因素而变化：预期生物学终点、共晶的药代动力学、所治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康状况。在一些实施方案中，有效量是治疗有效量。在一些实施方案中，有效量是预防性治疗。在一些实施方案中，有效量是在单次剂量中的本文所述共晶的量。在一些实施方案中，有效量是在多剂量中的本文所述共晶的组合量。

[0091] 本文所述共晶的“治疗有效量”是足以提供在治疗病症中的治疗益处或延迟或最小化与该病症有关的一种或多种症状的量。共晶的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合来提供治疗该病症的治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整个治疗、减轻或消除该病症的症状、迹象或病因和/或提高另一治疗剂的疗效的量。

[0092] 本文所述共晶的“预防有效量”是足以预防病症或与该病症相关的一种或多种症状，或预防其复发的量。共晶的预防有效量是指单独或与其他药物组合来提供在预防该病症中预防性益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括提高整体预防或提高另一预防剂的预防效果的量。

[0093] 术语“神经系统疾病”是指神经系统的任何疾病，包括涉及中枢神经系统（脑、脑干、脊髓和小脑）、周围神经系统（包括脑神经）和自主神经系统（其部分位于中枢和周围神经系统）的疾病。神经变性疾病是指以神经细胞损失为特征的一种神经系统疾病，包括但不限于：阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、Tau病变（包括额颞痴呆）、多系统萎缩和亨廷顿舞蹈病。神经系统疾病的实例包括但不限于：头痛、麻木和昏迷、痴呆、癫痫、睡眠障碍、创伤、感染、肿瘤、神经眼科、运动障碍、脱髓鞘疾病、脊髓疾病和外周神经、肌肉和神经肌肉接头的疾病。成瘾和精神疾病包括但不限于双相型障碍和精神分裂症，也包括在神经系统疾病的定义中。神经系统疾病的其他实例包括获得型癫痫样失语症；急性播散性脑脊髓炎；肾上腺脑白质营养不良；胼胝体发育不全；失认症；艾卡迪综合征；亚历山大病；阿尔珀斯病；交叉性肢体瘫痪；阿尔茨海默氏病；肌萎缩侧索硬化；无脑畸形；安格尔曼综合征；血管瘤病；缺氧症；失语症；失用症；蛛网膜囊肿；蛛网膜炎；阿-希畸形；动静脉畸形；阿斯佩格综合征；运动失调性毛细血管扩张症；注意力缺陷伴多动障碍；自闭症；自主功能障碍；背痛；巴藤病；贝赫切特病；贝尔麻痹；良性自发性睑痉挛；良性局灶性肌萎缩；良性颅内高压；宾斯旺格病；眼睑痉挛；布-苏综合征；臂丛神经损伤；脑脓肿；脑损伤；脑肿瘤（包括多形性成胶质细胞瘤）；脊髓肿瘤；布朗-塞卡尔综合征；卡纳万病；腕管综合征（CTS）；灼性神经痛；中枢性疼痛综合症；中心性脑桥髓鞘溶解；头部障碍；脑动脉瘤；动脉硬化；大脑萎缩；大脑性巨人症；大脑性瘫痪；夏-马-图三氏病；化学疗法诱导的神经病和神经性疼痛；Chiari畸形；舞蹈症；慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（CIDP）；慢性疼痛；慢性区域性疼痛综合症；科-勒二氏综合征；昏迷，包括持续性植物人状态；先天性面瘫；皮质基底节变性

(corticobasal degeneration); 颅动脉炎; 颅缝早闭; 克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease); 累积创伤障碍; 库欣综合征; 嗜酸性巨细胞包涵体疾病 (CIBD); 巨细胞病毒感染; 舞眼舞脚综合征 (dancing eyes-dancing feet syndrome); 丹-沃二氏综合征; 道森病; 德摩西埃综合征; 德热里纳-克隆普克瘫痪; 痴呆; 皮炎; 糖尿病神经病变; 弥漫性硬化; 自主神经机能异常; 书写困难; 诵读困难; 张力失调; 早期幼儿癫痫性脑病; 空蝶鞍综合征; 脑炎; 脑疝; 脑三叉神经血管瘤病; 癫痫; 欧勃麻痹 (Erb's palsy); 特发性震颤; 法布里病; 法尔氏综合征 (Fahr's syndrome); 昏厥; 家族性痉挛性瘫痪; 发热性惊厥; 菲希尔综合征; 弗里德赖希共济失调; 额颞痴呆和其他“Tau病变”; 戈谢病; 格斯特曼综合征; 巨细胞动脉炎; 巨细胞包涵体病; 球样细胞脑白质营养不良; 格-巴二氏综合征; HTLV-1 相关性脊髓病; 哈-斯二氏病 (Hallervorden-Spatz disease); 头部损伤; 头痛; 半面痉挛; 遗传性痉挛性截瘫; 遗传病性多神经炎样共济失调 (heredopathia atactica polyneuritiformi); 耳部带状疱疹; 带状疱疹; 平山综合征 (Hirayama syndrome); HIV-相关性痴呆和神经病 (也参见 AIDS 的神经性表现); 前脑无裂畸形; 亨廷顿舞蹈病和其他多聚谷氨酰胺病; 积水性无脑畸形; 脑积水; 皮质醇增多症; 缺氧; 免疫介导的脑脊髓炎; 包涵体肌炎; 色素失调症; 婴儿植酸贮积病; 婴儿雷弗苏姆病; 婴儿痉挛症; 炎症性肌病; 颅内囊肿; 颅内高压; 朱伯综合征; 卡恩斯-塞尔综合征; 肯尼迪病; 舞蹈眼综合征; 克-费二氏综合征; 克拉伯病; 库-韦病; 库鲁病; 拉福拉病; 朗-爱二氏肌无力综合征; Landau-Kleffner 综合征; 外侧髓质 (Wallenberg) 综合征; 学习无能; 利氏病; 伦-加综合征; 莱-蔡二氏综合征; 脑白质营养不良症; 路易体痴呆; 无脑回; 闭锁综合征; Lou Gehrig 氏病 (也称为运动神经元疾病或肌萎缩侧索硬化); 椎间盘病变; 莱姆病-神经系统后遗症; 马查多-约瑟夫病; 脑肥大; 巨脑; 迈-罗二氏综合征; 梅尼埃病; 脑膜炎; 门克斯病; 异染性脑白质营养不良症; 小头畸形; 偏头痛; 米勒菲希尔综合征; 小中风; 线粒体肌病 (mitochondrial myopathie); 墨比乌斯综合征; 单肢肌肉萎缩; 运动神经元疾病; 烟雾病; 粘多糖病; 多发梗塞性痴呆; 多灶性运动神经病; 多发性硬化和其他脱髓鞘疾病; 多系统萎缩伴体位性低血压; 肌营养不良; 重症肌无力; 脱髓鞘弥漫性硬化 (myelinoclastic diffuse sclerosis); 婴儿肌阵挛性脑病; 肌阵挛; 肌病; 先天性肌强直; 发作性睡病; 神经纤维瘤病; 神经阻滞剂恶性综合征; 艾滋病的神经性表现; 狼疮的神经后遗症; 神经性肌强直; 神经元蜡样脂褐质沉积症; 神经元移行障碍; 尼曼-皮克二氏病; O' Sullivan-McLeod 综合征; 枕神经痛; 隐性脊柱神经管闭合不全序列征; 大田原综合征; 橄榄体脑桥小脑萎缩; 斜视性眼阵挛-肌阵挛; 视神经炎 (optic neuriti); 体位性低血压; 过度使用综合征; 感觉异常; 帕金森病; 先天性副肌强直; 副肿瘤病; 阵发性发作; 帕-罗二氏综合征; 佩-梅二氏病; 周期性瘫痪; 周围神经病; 疼痛性神经病和神经性疼痛; 持续性植物人状态; 综合性精神发育障碍; 感光性喷嚏反射; 植烷酸贮积病; 皮克病; 神经挟捏; 垂体瘤; 多肌炎; 脑穿通畸形; 小儿麻痹症后期综合征; 带状疱疹后神经痛 (PHN); 感染后脑脊髓炎; 体位性低血压; 帕-魏二氏综合征; 原发性侧索硬化; 朊病毒病; 进行性单侧面萎缩; 进行性多灶性脑白质病; 进行性硬化性灰质萎缩; 进行性核上麻痹; 假脑瘤; 拉姆齐-亨特综合征 (I型和II型); Rasmussen 脑炎; 反射性交感神经营养不良综合征; 雷夫叙姆病; 重复性运动障碍; 重复性应激损伤; 不宁腿综合征; 逆转录病毒相关性脊髓病; 雷特综合征; 雷氏综合征; 舞蹈病; 桑德霍夫病; 谢尔德病; 脑裂; 透明隔-视神经发育不良; 惊吓婴儿综合征; 带状疱疹; 夏伊-德雷格综合征; 干燥综合征; 睡眠呼吸暂停; 索托综合征; 痉挛状态; 脊柱裂; 脊髓损伤; 脊髓肿瘤; 脊髓性肌萎

缩;僵人综合征;中风;斯特奇-韦伯二氏综合征;亚急性硬化性全脑炎;蛛网膜下腔出血;皮层下动脉硬化性脑病;西德纳姆舞蹈病;晕厥(syncope);脊髓空洞症;迟发性运动障碍;泰-萨克斯病;颞动脉炎;脊髓栓系综合征;汤姆森病;胸廓出口综合征;三叉神经痛;托德瘫痪;图雷特综合征;短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎(transverse myelitis);创伤性脑损伤;震颤;三叉神经痛;热带痉挛性轻截瘫;结节性硬化;血管性痴呆(多梗塞性痴呆);血管炎,包括颞动脉炎;希-林二氏病(VHL);瓦伦贝格综合征;Werdnig-Hoffman病;West综合征;急性颈部扭伤;威廉斯综合征;威尔逊病;和泽尔韦格综合征。

[0094] 术语“精神疾病”是指精神方面的疾病,包括由美国精神病学协会(Washington D.C.) (1994, 2015)出版的“精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV, DSM-V)”中列出的疾病和紊乱。精神疾病包括但不限于,焦虑性障碍(例如,急性应激障碍、广场恐怖症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交恐惧症和特异性恐惧症)、儿童期障碍(例如,注意力缺陷/多动障碍、行为紊乱和对立违抗性障碍)、进食障碍(例如,神经性厌食症和神经性贪食症),心境障碍(例如,抑郁症、I和II型双相型障碍、循环情感性精神障碍、情绪恶劣性障碍和重度抑郁症)、人格障碍(例如反社会人格障碍、回避型人格障碍、边缘型人格障碍、依赖型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍、强迫型人格障碍、偏执型人格障碍、分裂型人格障碍和精神分裂型人格障碍)、精神障碍(例如,短时精神障碍、妄想症、情感性分裂症、精神分裂症样精神障碍、精神分裂症和感应性精神疾患)、物质相关障碍(例如酒精依赖或滥用、安非他明依赖或滥用、大麻依赖或滥用、可卡因依赖或滥用、致幻剂依赖或滥用、吸入剂依赖或滥用、尼古丁依赖或滥用、阿片样物质依赖或滥用、苯环利定依赖或滥用和镇静剂依赖或滥用)、适应性障碍、自闭症、亚斯伯格症(Asperger's disorder)、谵妄、痴呆、多发性脑梗死性痴呆、学习和记忆障碍(例如,健忘症和年龄相关的记忆丧失)和图雷特氏精神障碍。

[0095] 术语“神经精神病症”,包括神经疾病或精神病症,或指涉及由器质性大脑障碍引起的精神症状或综合征的病症。神经精神症状的主要特征包括各种精神症状的发生、认知障碍、神经症状或早期脑发育症状的可能性。

[0096] 术语“代谢紊乱”是指涉及碳水化合物、脂质、蛋白质、核酸或其组合的正常代谢改变的任何病症。代谢紊乱与代谢途径中的缺乏或过量相关,导致核酸、蛋白质、脂质和/或碳水化合物的代谢失衡。影响代谢的因素包括但不限于内分泌(激素)控制系统(例如胰岛素途径、肠内分泌激素包括GLP-1、PYY等),神经控制系统(例如在大脑中的GLP-1)等。代谢紊乱的实例包括但不限于糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病),高血糖症,超高胰岛素血症,胰岛素抵抗,高血压和肥胖症。

[0097] 术语“葡萄糖或脂质代谢紊乱”是指涉及葡萄糖、脂质或其组合的正常代谢改变的代谢病症。

[0098] 术语“健康食品”或“健康食品产品”是指用于滋补人类和动物的任何种类的液体和固体/半固体材料,用于改善基本的行为功能、活动过度、焦虑、抑郁症、感觉运动门控(sensorimotor gating)、疼痛阈值、记忆和/或认知功能、体重,或用于促进对本文所述的任何目标疾病的治疗。术语“营养保健品组合物”是指含有来自食物来源的组分并且除了食物中发现的基本营养价值之外还赋予额外健康益处的组合物。

[0099] 术语“医疗食品”是指配制成肠内食用或施用的食品,包括通常在医生的监督下用

于对目标疾病(例如本文所述的那些)进行特定的饮食管理的食品。“医疗食品”组合物可以指对于需要治疗的患者(例如患有疾病或需要使用该产品作为主要活性剂的人类患者,通过特定的饮食管理来减轻疾病或病症)而言特别配制和加工的组合物(与天然状态下使用的天然食品相反)。

附图说明

[0100] 图1示出了由实施例1获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:2共晶)的¹H-NMR。

[0101] 图2示出了由实施例1获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:2共晶)的X射线粉末衍射(XRPD),具有峰(°):4.8;7.4;8.2;8.4;14.5;17.4;19.3;19.7;22.1;22.8;23.4;25.5;25.9;27.3;30.6。

[0102] 图3示出了由实施例1获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:2共晶)的热重量分析(TGA)。

[0103] 图4示出了苯甲酸钠:山梨酸(1:2共晶)与实施例1获得的苯甲酸钠和山梨酸的IR对比。

[0104] 图5示出了由实施例2获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)的¹H-NMR。

[0105] 图6示出了由实施例2获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)的XRPD,具有峰(°):4.9;5.7;7.4;8.2;9.1;11.4;13.0;14.9;16.1;16.9;17.5;17.8;18.3;20.0;21.5;22.5;22.8;23.4;24.8;25.5;27.2;27.6;28.5;29.7;30.5;31.5;32.5;36.0;37.0;39.1;40.0;41.0;43.2。

[0106] 图7示出了由实施例2获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)(顶线)与苯甲酸钠(底线)和山梨酸(中间线)的熔点(通过差示扫描量热法(DSC)测定)对比。

[0107] 图8示出了由实施例2获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)(顶部追踪曲线)与苯甲酸钠(中部追踪曲线)和山梨酸(下部追踪曲线)的IR对比。

[0108] 图9示出了由实施例3获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)的¹H-NMR。

[0109] 图10示出了由实施例3获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)的XRPD,具有峰(°):4.7;5.7;14.5;17.3;19.2;21.1;22.2;25.5;26.3;27.2;29.7;30.6;33.5;35.8。

[0110] 图11示出了由实施例3获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)的TGA。

[0111] 图12示出了由实施例3获得的苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)(顶部追踪曲线)与苯甲酸钠(中部追踪曲线)和山梨酸(下部追踪曲线)的IR对比。

[0112] 图13示出了由实施例4获得的苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)的¹H-NMR。

[0113] 图14示出了由实施例4获得的苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)的XRPD,具有峰(°):5.2;7.1;7.5;8.0;10.2;12.8;13.9;14.5;16.2;17.2;17.6;18.5;20.7;21.2;22.1;23.0;23.8;24.7;25.4;25.8;26.6;27.2;27.8;29.1;30.1;30.9;31.3和33.6。

[0114] 图15示出了由实施例4获得的苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)的TGA。

[0115] 图16示出了通过DSC确定的由实施例4获得的苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)的熔点。

[0116] 图17示出了由实施例4获得的苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)(顶部追踪曲线)与苯甲酸钠(中部追踪曲线)和反式肉桂酸(下部追踪曲线)的IR对比。

[0117] 图18示出了由实施例5获得的苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)的¹H-NMR。

[0118] 图19示出了由实施例5获得的苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)的XRPD,具有峰(°):6.5;

11.1;13.1;15.5;16.7;17.5;18.4;19.7;20.3;20.7;21.2;21.6;22.3;22.8;24.4;24.8;
25.9;26.9;28.0;28.7;29.2;30.0;30.6;31.6;32.3;33.6;34.1;35.8;36.3;37.2;38.3;
39.1;39.9;41.2;41.8;42.8。

[0119] 图20示出了由实施例5获得的苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)的TGA。

[0120] 图21示出了通过DSC确定的由实施例5获得的苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)的熔点。

[0121] 图22示出了由实施例5获得的苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)(顶部追踪曲线)与苯甲酸钠(中部追踪曲线)和烟酸(下部追踪曲线)的IR对比。

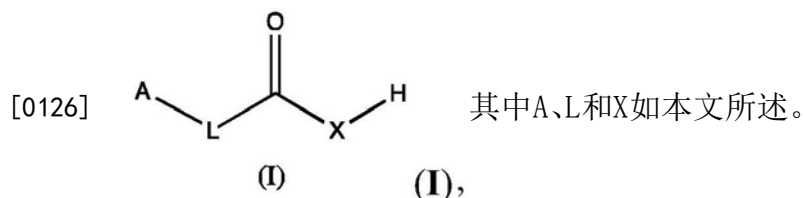
发明内容

[0122] 本发明提供了苯甲酸钠化合物(如苯甲酸钠)和共形物(其为本文所述的式(I)化合物)的共晶。相对于非共晶形式或不同共晶形式的苯甲酸钠化合物,预期这种共晶具有有利的物理、化学、生理和/或治疗特征。例如,预期该苯甲酸钠共晶显示出有利的性质,包括改善的溶解度、溶解速率、物理稳定性、化学稳定性、生物利用度、可加工性和优异的药代动力学和/或治疗性质。该共晶可用于治疗和/或降低各种疾病和病症的风险,包括受试者中的神经精神病症和/或葡萄糖或脂质代谢紊乱。因此,本文还提供了制备该共晶、组合物、试剂盒的方法和使用本文所述共晶治疗和/或降低本文所述任何目标疾病风险的方法。

[0123] 苯甲酸钠和共形物的共晶

[0124] 本公开的一个方面涉及如本文所述的苯甲酸钠化合物和共形物的共晶,以及它们的水合物、多晶型物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。这些共晶可用于治疗和/或降低受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。

[0125] 在一些实施方案中,本文所述的共晶是苯甲酸钠化合物(例如苯甲酸钠)和共形物(其中该共形物为式(I)化合物)的共晶、或其溶剂化物、水合物、多晶型物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药:



[0127] 在式(I)中,在一些实施方案中,A可为烷基。在一些实施方案中,A可以是取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,A可为甲基。在一些实施方案中,A可为乙基。在一些实施方案中,A可为丙基。在一些实施方案中,A可以是取代或未取代的碳环基(例如在碳环系统中包含零个、一个或两个双键的取代或未取代的3-至7-元单环碳环基)。在一些实施方案中,A可以是取代或未取代的芳基(例如苯基或苄基)。在一些实施方案中,A可以是取代或未取代的苯基。在一些实施方案中,A可为苯基。在一些实施方案中,A可以是取代或未取代的5-至7-元单环杂芳基,其中该杂芳基环系统中的一个、两个、三个或四个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中,A可为吡啶。

[0128] 在式(I)中,在一些实施方案中,L可为烷基。在一些实施方案中,L可以是取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,L可为甲基。在一些实施方案中,L可为乙基。在一些实施方案中,L可为丙基。在一些实施方案中,L可以是取代或未取代的碳环基(例如在碳环系统中包含零个、一个或两个双键的取代或未取代的3-至7-元单环

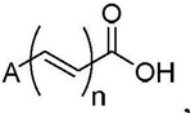
碳环基)。在一些实施方案中,L可为C=C。在一些实施方案中,L可为C=C-C=C。在一些实施方案中,L可为C≡C。在一些实施方案中,L可不存在。

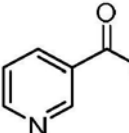
[0129] 在一些实施方案中,X可为0。在一些实施方案中,X可为-N(B),其中B为H、烷基、碳环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X可为-NH。在一些实施方案中,X可为-N(烷基)(例如-N(取代或未取代的C₁₋₆烷基))。在一些实施方案中,X可为-N(甲基)。在一些实施方案中,X可为-N(乙基)。在一些实施方案中,X可为-N(丙基)。在一些实施方案中,X可为-N(碳环基)(例如-N(在碳环系统中包含零个、一个或两个双键的取代或未取代的3-至7-元单环碳环基))。在一些实施方案中,X可为-N(芳基)(例如-N(取代或未取代的芳基))。在一些实施方案中,X可为-N(苯基)。在一些实施方案中,X可为-N(苄基)。在一些实施方案中,X可为-N(杂芳基)(例如-N(取代或未取代的5-至7-元单环杂芳基,其中杂芳基环系统中的一个、两个、三个或四个原子独立地为氮、氧或硫))。

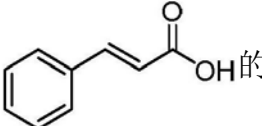
[0130] 在一些实施方案中,L可为C=C,且A可为C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,L可为C=C,且A可为芳基。在一些实施方案中,L可为C=C,且A可为杂芳基(例如取代或未取代的5-至7-元单环杂芳基,其中杂芳基环系统中的一个、两个、三个或四个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中,L可为C=C-C=C,且A可为C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,L可为C=C-C=C,且A可为芳基。在一些实施方案中,L可为C=C-C=C,且A可为杂芳基(例如取代或未取代的5-至7-元单环杂芳基,其中杂芳基环系统中的一个、两个、三个或四个原子独立地为氮、氧或硫)。

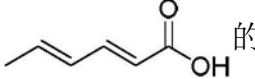
[0131] 在一些实施方案中,L可为C=C-C=C,A可为甲基,且X可为0。在一些实施方案中,L可为C=C,A可为苯基,且X可为0。在一些实施方案中,L可不存在,A可为吡啶基,且X可为0。

[0132] 在一些实施方案中,式(I)共形物为下式的化合物:

[0133]  其中A如文中所述,且n为0、1或2。在一些实施方案中,n为0。在一些

实施方案中,该共形物化合物为式  的化合物(例如烟酸)。在一些实施方案中,n

为1。在一些实施方案中,该共形物化合物为式  的化合物(例如反式肉桂

酸)。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,该共形物化合物为式  的化合物(例如山梨酸)。

[0134] 在一些实施方案中,该苯甲酸钠和共形物可以1:10至10:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和共形物可以1:5至5:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和共形物可以1:3至3:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和共形物可以1:2至2:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和共形物可以1:2的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和山梨酸共形物可以1:2的分子比存在。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和反式肉桂酸共形物可以1:2

的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和烟酸共形物可以1:2的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物可以1:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和反式肉桂酸共形物可以1:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和烟酸共形物可以1:1的分子比存在于共晶中。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和山梨酸共形物可以1:1的分子比存在。

[0135] 在一些实施方案中,该共晶具有基本上如图2所示的粉末X射线衍射图。在一些实施方案中,该共晶具有基本上如图6所示的粉末X射线衍射图,并且具有对应于熔点约430°C的吸热峰。在一些实施方案中,该吸热峰对应于约400°C的熔点。在一些实施方案中,该共晶具有基本上如图10所示的粉末X射线衍射图。在一些实施方案中,该共晶具有基本上如图14所示的粉末X射线衍射图,并且具有对应于熔点约410°C的吸热峰。在一些实施方案中,该吸热峰对应于约400°C的熔点。在一些实施方案中,该共晶具有基本上如图19所示的粉末X射线衍射图,并且具有对应于熔点约405°C的吸热峰。在一些实施方案中,该吸热峰对应于约400°C的熔点。

[0136] 合成方法

[0137] 在一些实施方案中,苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的合成包括将苯甲酸钠和式(I)共形物混合的第一步,接着加热并搅拌该溶液的步骤,以及收集形成的共晶的步骤。在一些实施方案中,在合成苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶中的第一步是将苯甲酸钠和共形物在约40-110°C的温度下混合形成饱和溶液,其中该苯甲酸钠和该共形物的摩尔比为1:10至10:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在40-50°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在40-60°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在40-80°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在40-100°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在50-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在50-100°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在60-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在80-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物在100-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:5至5:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:3至3:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:2至2:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比为1:2。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比为1:1。

[0138] 在一些实施方案中,在合成苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶中的第二步是在约70-150°C的温度下加热并搅拌该溶液以形成共晶的步骤。在一些实施方案中,在合成共晶的第二步中,将该溶液加热并搅拌至约70-125°C的温度。在一些实施方案中,在合成共晶的第二步中,将该溶液加热并搅拌至约70-100°C的温度。在一些实施方案中,在合成共晶的第二步中,将该溶液加热并搅拌至约80-150°C的温度。在一些实施方案中,在合成共晶的第二步中,将该溶液加热并搅拌至约100-150°C的温度。在一些实施方案中,在合成共晶的第二步中,将该溶液加热并搅拌至约125-150°C的温度。在一些实施方案中,在合成苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶中的第三步是收集第二步中形成的共晶的步骤。在一些实施方案中,第一

步是通过将溶剂以逐滴方式加入到苯甲酸钠和共形物中并搅拌由此形成的混合物以使苯甲酸钠和共形物溶解在溶剂中进行。

[0139] 在一些实施方案中,苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的合成包括第一步将苯甲酸钠和式(I)共形物混合,接着第二步将该溶液冷却至室温,接着第三步将苯甲酸钠和共形物的共晶晶种加入到该冷却的溶液中形成混合物,第四步将该混合物在室温下放置以形成共晶的,并且最后一步收集形成的共晶。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在40-50°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在40-60°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在40-80°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在40-100°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在50-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在50-100°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在60-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在80-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,将苯甲酸钠和共形物在100-110°C的温度下混合,形成饱和溶液。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:5至5:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:3至3:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比范围为1:2至2:1。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比为1:2。在一些实施方案中,该苯甲酸钠和该共形物的分子比为1:1。在一些实施方案中,在苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的五步合成中,第一步通过如下进行:将溶剂以逐滴方式加入到苯甲酸钠和共形物中,并搅拌由此形成的混合物使苯甲酸钠和共形物溶解在溶剂中。

[0140] 在一些实施方案中,苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的合成包括提供苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的第一步,然后在约35-100°C的温度下将该共晶溶解在溶剂中形成溶液的第二步,然后在约40-110°C的温度下搅拌该溶液第一段时间以形成该共晶的第三步;其中第一段时间是约1-10天,以及收集形成的共晶的最后一步。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约40-100°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约60-100°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约80-100°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约35-50°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约35-60°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,溶解该共晶的第二步是在溶剂中在约35-80°C的温度下进行以形成溶液。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约40-110°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约40-60°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约40-100°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约50-110°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约70-110°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步是在约90-110°C的温度下进行第一段时间,以形成共晶。在一些实施方案中,搅拌该溶液的第三步进行1-10天(例如1-4天、1-6天、1-8天、3-10天、4-10天、6-10天或8-10天)的第一段时间。在一些实施方案中,在苯甲酸钠和式(I)共形物的共晶的四步合成中,最后一步之后是约40-110°C的温

度下搅拌该溶液第二段时间的步骤,其中该第二段时间为约1-10天。

[0141] 在一些实施方案中,将该溶液搅拌第二段时间的步骤是在约40-110°C(例如40-60°C、40-80°C、40-100°C、50-100°C、70-100°C或90-100°C)的温度下进行。在一些实施方案中,搅拌该溶液的步骤是约1-10天(例如1-4天、1-6天、1-8天、3-10天、4-10天、6-10天或8-10天)的第二段时间。

[0142] 下面提供用于制备本文所述共晶的示例性方法:

[0143] 方法1:通过在饱和溶液中加热进行结晶

[0144] 在一些实施方案中,结晶可以通过在饱和溶液中加热来进行。在室温或高温(例如60-65°C)水浴中,可将苯甲酸钠和共形物以1:10至10:1的摩尔比混合并置于圆底烧瓶中。可以通过加料漏斗将溶剂(例如甲醇、乙醇等)滴加到烧瓶中,搅拌所得溶液直至所有粉末完全溶解。可将该混合物在约70-75°C下加热并搅拌,形成共晶。当共晶的形成停止时,可以停止加热和搅拌。可以使溶液冷却至室温,并可通过抽滤收集共晶,并且如果需要,可以在室温或高温下在烘箱中干燥过夜之前用母液洗涤。

[0145] 方法2:通过冷却饱和溶液进行结晶

[0146] 在一些实施方案中,结晶可以通过在饱和溶液中缓慢冷却来进行,如下所示。苯甲酸钠和共晶形成剂可以1:10至10:1的摩尔比混合,并置于高温(例如60-65°C)的水浴中的圆底烧瓶中。可以通过加料漏斗将溶剂(例如甲醇、乙醇等)滴加到烧瓶中,搅拌所得溶液直至所有粉末完全溶解。可以停止加热和搅拌,并可使溶液的温度回到室温,然后加入少量由方法1生成的晶种。可以使溶液在室温下静置直至共晶的形成停止。然后通过抽滤收集该共晶,并用母液洗涤,然后在环境温度或高温下在烘箱中干燥过夜。

[0147] 方法3:通过在饱和溶液中再溶解和加热进行结晶

[0148] 结晶可以通过在如下示例的饱和溶液中再溶解和加热来进行。在室温或高温(例如40-65°C)下,可将通过方法1或2获得的苯甲酸钠的共晶和苯甲酸钠或共晶形成剂以1:10至10:1的摩尔比混合,并在合适的溶剂中重新溶解。该混合物可以在升高的温度下搅拌一段时间(例如1-7天),并通过蒸发减少甲醇的体积,然后进一步搅拌另一段时间(例如1-3天)。可以使溶液冷却至室温,然后可通过抽滤收集形成的共晶,并且如果需要,在室温或高温下在烘箱中干燥过夜之前用母液洗涤。

[0149] 组合物

[0150] 本发明提供了包含本文所述的共晶和载体的组合物。在一些实施方案中,该载体是药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含本文所述的共晶和载体。本文所述的组合物可用于治疗和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。

[0151] 在一些实施方案中,该组合物为药物组合物。在一些实施方案中,该组合物为营养保健品组合物。在一些实施方案中,该组合物为健康食品。在一些实施方案中,本文所述的组合物可为健康食品或健康食品产品,其可以是用于滋补人类和动物的任何种类的液体和固体/半固体材料,用于改善基本的行为功能、活动过度、焦虑、抑郁症、感觉运动门控(sensorimotor gating)、疼痛阈值、记忆和/或认知功能,或用于促进治疗本文所述的任何目标疾病(例如神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱,包括文中所述的那些)。该健康食品产品可以是食品(例如茶饮料、果汁、软饮料、咖啡、牛奶、果冻、饼干、谷物、巧克力、点心

棒 (snack bars)、草药提取物、乳制品 (例如冰淇淋和酸奶))、食物/膳食补充品或营养制剂。

[0152] 本文所述的健康食品产品可包含一种或多种可食用载体,其赋予如本文所述产品的一种或多种益处。可食用载体的实例包括淀粉、环糊精、麦芽糖糊精、甲基纤维素、羧基甲氧基纤维素(carbonmethoxy cellulose)、黄原胶及其水溶液。正如本领域普通技术人员所知的,其他实例包括溶剂、分散介质、涂料、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、稳定剂、凝胶、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等相关材料及其组合。在一些实例中,本文所述的健康食品产品可进一步包括神经保护食品,例如鱼油、亚麻籽油和/或苯甲酸盐。

[0153] 在一些实例中,该健康食品产品是营养保健品组合物,其是指包含来自食物来源的组分并且除了食物中发现的基本营养价值之外还赋予额外健康益处的组合物。如本文所述的营养保健品组合物包含本文所述的共晶(例如本文所述的苯甲酸钠化合物和共晶)以及促进健康和/或增强共晶的稳定性和生物活性的其他成分和补充剂。

[0154] 营养保健品组合物的作用可能是快速的或/和短期的,或可能有助于实现本文所述的长期健康目标,例如在患有神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱或有风险的人类受试者中改善基本的行为功能、活动过度、焦虑、抑郁症、感觉运动门控、疼痛阈值、记忆和/或认知功能。该营养保健品组合物可以包含在可食用材料中,例如,作为膳食补充剂或药物制剂。作为膳食补充剂,可以包括额外的营养素,例如维生素、矿物质或氨基酸。该组合物还可以是饮料或食品,例如茶、软饮料、果汁、牛奶、咖啡、饼干、谷物、巧克力和点心棒。如果需要,可以通过加入甜味剂如山梨糖醇、麦芽糖醇、氢化葡萄糖浆和氢化淀粉水解物、高果糖玉米糖浆、蔗糖、甜菜糖、果胶或三氯蔗糖(sucralose)来增甜组合物。

[0155] 本文公开的营养保健品组合物可以是溶液的形式。例如,营养制剂可以在介质(例如缓冲剂、溶剂、稀释剂、惰性载体、油或霜剂)中提供。在一些实例中,该制剂存在于水溶液中,所述水溶液任选地含有非水共溶剂例如醇。该营养保健品组合物也可以是粉末、糊剂、胶冻剂、胶囊或片剂的形式。乳糖和玉米淀粉通常用作胶囊的稀释剂和片剂的载体。通常加入润滑剂如硬脂酸镁以形成片剂。

[0156] 该健康食品产品可以配制用于合适的给药途径,例如口服给药。对于口服给药,该组合物可以采取例如片剂或胶囊形式,其通过常规方法与可接受的赋形剂一起制备,所述赋形剂例如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠);或湿润剂(例如十二烷基硫酸钠)。片剂可以利用本领域熟知的方法进行涂布。还包括棒(bars)和其他可咀嚼的制剂。

[0157] 在一些实例中,该健康食品产品可以是液体形式,并且一种或多种可食用载体可以是溶剂或分散介质,包括但不限于乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)、脂质(例如甘油三酯、植物油、脂质体)或其组合。例如,通过使用诸如卵磷脂的包衣;通过分散在载体(例如液体多元醇或脂质)中维持所需的粒度;通过使用表面活性剂(例如羟丙基纤维素);或其组合可维持适当的流动性。在许多情况下,建议包含等渗剂例如糖、氯化钠或其组合。

[0158] 用于口服给药的液体制剂可以采取例如溶液、糖浆或混悬液形式,或它们可以干

燥产物形式存在,在使用之前用水或其它合适载体进行配制。在一个实施方案中,该液体制剂可配制成与果汁一起给药。这种液体制剂可以通过常规方法,与药学上可接受的添加剂进行制备,所述添加剂例如助悬剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水载体(例如杏仁油、油酯、乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸酯或山梨酸酯)。

[0159] 在一些实施方案中,该组合物为医疗食品。医疗食品是一种配制成肠内消耗或施用的食品。这种食品通常在医生的监督下用于目标疾病(例如本文所述的那些)的特定饮食管理。在某些情况下,这种医疗食品组合物是专门为需要治疗的患者(例如患有疾病或需要使用该产品作为主要活性剂的人类患者,通过特定的饮食管理来减轻疾病或病症)配制和加工的(与在自然状态下使用的天然食品相反)。在一些实例中,本文所述的医疗食品组合物不是仅由医生推荐作为整体饮食的一部分来控制症状或降低疾病或病症风险的那些组合物之一。

[0160] 本文所述的任何医药食品组合物包含苯甲酸钠及其式(I)共形物和至少一种载体(例如本文所述的那些),其可以是液体溶液的形式;粉末、棒、薄片、适当液体或合适乳液中的悬浮液,如下所述。所述至少一种载体(其可以是天然存在的或合成的(非天然存在的))将赋予组合物中的苯甲酸钠和共形物一种或多种有益效果,例如稳定性、生物利用度和/或生物活性。本文所述的任何载体可用于制备医药食品组合物。在一些实施方案中,该医药食品组合物可进一步包含一种或多种选自下列的其他成分,包括但不限于天然香料、人造香料、主要微量和超微量矿物质、矿物质、维生素、燕麦、坚果、香料、牛奶、蛋、盐、面粉、卵磷脂、黄原胶和/或甜味剂。可将该医药食品组合物置于合适的容器中,其可以进一步包含至少一种另外的治疗剂,例如本文所述的那些。

[0161] 在一些实施方案中,本文所述的共晶以有效量提供在药物组合物中。在一些实施方案中,该有效量是治疗有效量(例如在有此需要的受试者中有效治疗神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的量)。在一些实施方案中,该神经精神病症是神经障碍,例如阿尔茨海默病。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢病症是肥胖症。在一些实施方案中,该有效量是预防有效量(例如在有此需要的受试者中有效预防神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的量)。

[0162] 本文所述药物组合物可通过药理学领域任何已知的方法制备。通常,这种制备方法包括以下步骤:将本文所述的共晶(即“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或多种其他助剂成分组合,然后,如果必须和/或需要,将该产物成型和/或包装成所需的单-或多剂量单位。

[0163] 药物组合物可以单一单位剂量和/或多个单一单位剂量进行制备、包装和/或散装出售。“单位剂量”是包含预定量活性成分的药物组合物的离散量(discrete amount)。所述活性成分的量通常等于给药至受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的简单分数,例如,该剂量的二分之一或三分之一。

[0164] 在本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任意额外的成分的相对量将根据所治疗的受试者的特性、体型和/或病症而变化且进一步地根据该组合物的给药途径而变化。该组合物可包含0.1%至100%(w/w)的活性成分。

[0165] 在制备所提供的药物组合物中所用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分

散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于该组合物中。

[0166] 用于口服和肠胃外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酞剂。除活性剂外,所述液体剂型可含有本领域通常使用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,及其混合物)。除惰性稀释剂外,口服组合物可包含辅料如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在肠胃外给药的一些实施方案中,本发明的络合物与增溶剂如Cremophor[®]、醇类、油类、改良的油类、二醇类、聚山梨醇酯类、环糊精类、聚合物类和其组合混合。

[0167] 根据已知技术使用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂可配置可注射制剂,例如可注射的灭菌水性或油性混悬液。可注射的灭菌制剂可为在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的可注射的灭菌溶液、混悬液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。其中可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,灭菌的、不挥发油常规用作溶剂或助悬介质。针对该目的,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单-或二酯。此外,脂肪酸如油酸用于可注射制剂的制备。

[0168] 可注射制剂可例如通过经由细菌截留滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过掺入在使用前可以溶解或分散在无菌水或其它可注射无菌介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。

[0169] 为了延长药物疗效,通常期望减慢皮下或肌内注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。然后,该药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率本身可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,胃肠外施用的药物形式的延迟吸收可通过将该药物溶解或悬浮于油性媒介物中而实现。

[0170] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,所述活性成分与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质进行混合:a)填充剂或膨胀剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂,如甘油,d)崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液阻滞剂如石蜡,f)吸收促进剂如季铵化合物,g)润湿剂,例如单硬脂酸鲸蜡醇酯和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂如高岭土和膨润土,和i)润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,所述剂型可包含缓冲剂。

[0171] 可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊中的填充剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和外壳如肠溶包衣和药理学领域中众所周知的其他包衣来制备。它们可任选含有遮光剂,并且可以是任选以延释方式,仅在或优选在消化道的一部分释放一种或多种活性成分的组合物。可使用的包封组合物的实例包括聚合物和蜡。可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊中的填充剂。

[0172] 所述活性成分可与一种或多种上述赋形剂形成微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶包衣、控释包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣)进行制备。在该固体剂型中,可将所述活性成分与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这种剂型可包含,如一般实践,除惰性稀释剂之外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包封剂的实例包括但不限于聚物质和蜡。

[0173] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适用于给药至人的药物组合物,但这种组合物通常适用于给药至各种动物。对适用于给药至人的药物组合物进行修改以使得该组合物适用于给药至各种动物是熟知的,且本领域普通兽医药理学家可设计和/或用普通的试验实施这种修改。

[0174] 本文提供的化合物通常配制成易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是将理解本发明组合物的总的每日剂量将由医生在合理的医学判断范围内来决定。对任意具体受试者或生物体而言的具体治疗有效剂量水平将取决于各种因素,包括所治疗的疾病和该疾病的严重性;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似的因素。

[0175] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。提供的试剂盒可包括本文所述的药物组合物或共晶,以及容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或分配包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒还可任选包括第二容器,其包括用于稀释或悬浮本文所述药物组合物或共晶的药物赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物或共晶提供在第一容器中,且组合第二容器以形成一个单位剂型。

[0176] 在一些实施方案中,本文所述的试剂盒包括装有本文所述的共晶或组合物的第一容器。在一些实施方案中,本文所述的试剂盒可用于治疗有此需要的受试者中神经精神病症和/或降低有此需要的受试者中神经精神病症的风险或治疗葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。

[0177] 在一些实施方案中,本文描述的试剂盒还包括使用试剂盒中包含的共晶或组合物的说明书。本文描述的试剂盒还可以包括管理机构(例如美国食品和药物管理局(FDA))所要求的信息。在一些实施方案中,该试剂盒中包含的信息是处方信息。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书用于治疗有此需要的受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低有此需要的受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。本文描述的试剂盒可包括一种或多种本文所述的另外的药剂作为单独的组分。

[0178] 治疗方法

[0179] 本发明提供了在有此需要的受试者中治疗神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量(例如治疗有效量)的本文所述的共晶或其组合物。

[0180] 本发明的另一方面涉及在有此需要的受试者中预防神经精神病症或葡萄糖或脂

质代谢紊乱的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量(例如预防有效量)的本文所述的共晶或其组合物。

[0181] 本文所述的共晶和组合物可用于治疗和/或预防神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱。在一些实施方案中,该神经精神病症为精神分裂症。在一些实施方案中,该神经精神病症为精神疾病。在一些实施方案中,该神经精神病症为阿尔茨海默病。在一些实施方案中,该神经精神病症为痴呆。在一些实施方案中,该神经精神病症为轻度认知障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为良性健忘。在一些实施方案中,该神经精神病症为闭合性头部外伤。在一些实施方案中,该神经精神病症为孤独性谱群疾病包括亚斯伯格症。在一些实施方案中,该神经精神病症为注意力缺陷伴多动障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为强迫性障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为抽动障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为儿童学习障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为经前期综合征。在一些实施方案中,该神经精神病症为抑郁症,包括心境恶劣和丧亲之痛。在一些实施方案中,该神经精神病症为双相型障碍包括I和II型双相型障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为焦虑性障碍包括惊恐障碍和恐怖性障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为创伤后应激障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为慢性疼痛。在一些实施方案中,该神经精神病症为进食障碍包括食欲亢进和食欲缺乏。在一些实施方案中,该神经精神病症为成瘾障碍包括物质依赖或滥用。在一些实施方案中,该神经精神病症为人格障碍。在一些实施方案中,该神经精神病症为帕金森病。在一些实施方案中,该神经精神病症为亨廷顿病。在一些实施方案中,该神经精神病症为肌萎缩侧索硬化。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢紊乱为肥胖症。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢紊乱为糖尿病。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢紊乱为高胆固醇血症。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢紊乱为高脂血症。在一些实施方案中,该葡萄糖或脂质代谢紊乱为高血压。

[0182] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括向受试者施用另外的药剂。在一些实施方案中,本文所述的方法还包括使生物样品与另外的药剂接触。在一些实施方案中,本文所述的方法还包括使组织与另外的药剂接触。在一些实施方案中,本文所述的方法还包括使细胞与另外的药剂接触。

[0183] 本文提供的共晶和组合物可通过任意途径进行给药,包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮、皮内、皮下、真皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)。特别考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药和/或直接给药至受感染部位。通常,最合适的给药途径将取决于各种因素,包括药剂的性质(例如,在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,所述受试者是否能忍受口服给药)。

[0184] 需要达到有效量的共晶的确切量因受试者而异,取决于,例如,受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重性、具体共晶的特性、给药方式等。有效量可以包括在单剂量(例如,单一口服剂量)或多剂量(例如,多个口服剂量)中。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至生物样品、组织或细胞时,所述多剂量的任意两个剂量包括不同量或基本上相同量的本文所述的共晶。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至生物样品、组织或细胞时,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂、一天两剂、一天一剂、隔天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周一

剂、每月一剂或每两月一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天两剂。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至生物样品、组织或细胞时,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或受试者、生物样品、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为三个月、六个月或一年。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为受试者、生物样品、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,本文所述的剂量(例如,单剂量或多剂量的任意剂量)独立地包括1mg和3mg之间、3mg和10mg之间、10mg和30mg之间、30mg和100mg之间、100mg和300mg之间、300mg和1,000mg之间或1g和10g之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。在一些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括3mg和10mg之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。在一些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括10mg和30mg之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。在一些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括30mg和100mg之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。在一些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括100mg和300mg之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。在一些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括300mg和1000mg之间(包括端点在内)的本文所述的共晶。

[0185] 本文所述的剂量范围为将所提供的药物组合物给药至成人提供指导。给药至例如儿童或青少年的量可由医生或本领域技术人员确定且可比施用至成人的量稍低或相同。

[0186] 本文所述的共晶或组合物可以与一种或多种其他药剂(例如,治疗和/或预防性活性剂)组合给药用于治疗神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。所述共晶或组合物可以与其他药剂组合给药以在受试者、生物样品、组织或细胞内,提高它们的活性(例如在有此需要的受试者中治疗神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的活性(例如效力和/或有效性))、提高生物利用度、提高安全性、降低药物耐药性、降低和/或改进代谢、抑制排泄和/或改善分布。还应当理解,应用的治疗可以对相同病症取得所需效果,和/或可以取得不同的效果。在一些实施方案中,包含本文所述的共晶和其他药剂的本文所述的药物组合物显示协同作用,该协同作用在包含该共晶和其他药剂之一而非二者的药物组合物中不存在。

[0187] 可将该共晶或组合物与一种或多种额外的药剂同时给药、在所述一种或多种额外的药剂之前或之后给药所述共晶或组合物,其可用作例如组合疗法以治疗受试者中的神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低受试者中的神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,例如药物化合物或其共晶(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(CFR)中的人或兽用化合物)、肽类、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、抗体、连接蛋白的小分子如抗体、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,所述额外的药剂是用于治疗受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的药剂。在一些实施方案中,所述额外的药

剂是由管理机构(例如美国FDA)批准用于治疗受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低受试者中神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的药剂。每种额外的药剂可以该药剂确定的剂量和/或时间表进行给药。所述额外的药剂也可彼此一起和/或与本文所述的共晶或组合物一起,以单一剂量进行给药或以不同剂量分别进行给药。在该方案中所采用的具体组合将考虑本文所述的共晶与额外的药剂的相容性和/或将实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,预期所述额外的药剂在组合使用时所采用的水平是以不超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,该组合所使用的水平将低于它们单独使用时的水平。

[0188] 在一些实施方案中,另外的药剂是用于治疗神经精神病症和/或降低神经精神病症风险的药剂,用于治疗葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低葡萄糖或脂质代谢紊乱风险的药剂,或其组合。在一些实施方案中,本文所述的共晶或药物组合物可以与用于治疗神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱和/或降低神经精神病症或葡萄糖或脂质代谢紊乱的风险的疗法组合施用。

[0189] 无需进一步详细说明,相信本领域技术人员基于以上描述可以最大程度地利用本发明。因此,以下具体实施方案应被解释为仅是说明性的,并且不以任何方式限制本发明的其余部分。出于本文引用的目的或主题,本文引用的所有出版物均以引用的方式并入。

实施例

[0190] 为了可以更全面地理解本发明,阐述了以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物实施例以说明本文提供的共晶、化合物、组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0191] 以下是制备本文所述共晶的示例性方法。

[0192] 实施例1:通过在饱和溶液中加热制备苯甲酸钠:山梨酸(1:2共晶)

[0193] 向圆底烧瓶中加入苯甲酸钠(50.0g,350mmol)、山梨酸(38.9g,350mmol)和甲醇(740ml)。将混合物在65°C下搅拌直至所有固体完全溶解。将温度升至75°C并缓慢蒸馏出甲醇以形成苯甲酸钠:山梨酸的1:2共晶。继续蒸馏直至烧瓶中残留200ml甲醇。使溶液回到室温,然后过滤形成的共晶,并在室温下真空干燥过夜,得到20g所需的共晶。

[0194] 热重量分析(TGA):TGA数据通过Pyris 1TGA(Perkin Elmer)用铂坩埚测量,加热速率为10°C/min,在50°C-700°C之间。

[0195] 差式扫描量热法:使用差示扫描量热仪(DSC)方法测定共晶的熔点。DSC数据通过DSC 8000(Perkin Elmer)用T-zero铝低质量锅以10°C/min的加热速率和50°C-450°C的加热范围进行测量。

[0196] X射线粉末衍射仪:在D8ADVANCE(Bruker AXS GmbH,德国)上获得X射线衍射图。将样品以连续模式由0-45°(2 θ),步长为0.02°,在40kV和40mA下的旋转台上用Cu K α 辐射扫描。入射光束路径配备有0.2mm发散狭缝和0.02mm空气散射屏。衍射光束配有Ni滤光片。用Lynxeye检测器完成检测(Bruker AXS)。

[0197] ¹H-NMR:¹H核磁共振(NMR)分析在Bruker Fourier 400(Bruker)上在氘代溶剂如d-甲醇中于25°C进行。图1、5、9、13和18的NMR在25°C的甲醇中进行。

[0198] IR:通过KBr压片法在Spectrum 100FT-IR光谱仪(Perkin Elmer)上进行红外(IR)

分析。

[0199] 通过实施例1中描述的方法获得的共晶的¹H-NMR、粉末X射线衍射、热分析和IR分析结果分别显示在图1-4中。

[0200] 实施例2:通过由饱和溶液冷却制备苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)

[0201] 在室温下向圆底烧瓶中的苯甲酸钠(10.0g, 69.4mmol)和山梨酸(7.8g, 69.4mmol)的混合物中加入甲醇(150ml)。将混合物在65°C下搅拌直至所有试剂完全溶解。然后将混合物冷却至室温,然后加入催化量晶种(由实施例1获得的苯甲酸钠:山梨酸1:2共晶)。在环境温度下通过蒸发缓慢除去溶剂,该晶体开始在溶液中形成。当甲醇减少至约120ml时,通过抽滤收集晶体,并在室温下真空干燥过夜,得到9.0g苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶I)。

[0202] 通过实施例1中描述的方法获得的共晶的¹H-NMR、粉末X射线衍射、热分析和IR分析结果分别显示在图5-8中。

[0203] 实施例3:通过在饱和溶液中再溶解和加热制备苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)

[0204] 在50°C的圆底烧瓶中向搅拌的苯甲酸钠(20.8g, 140mmol)的甲醇(480ml)溶液中加入苯甲酸钠:山梨酸1:2共晶。将混合物在50°C下搅拌5天。然后在搅拌2小时下蒸馏出甲醇直至甲醇减少至300mL。将所得混合物在50°C下进一步搅拌48小时。将形成的晶体过滤并在真空下干燥过夜,得到苯甲酸钠:山梨酸(1:1共晶II)。通过上述实施例1中描述的方法获得的共晶的¹H-NMR、粉末X射线衍射、热分析和IR分析结果分别显示在图9-12中。

[0205] 实施例4:通过在饱和溶液中加热制备苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)

[0206] 向圆底烧瓶中的苯甲酸钠(5.0g, 17.3mmol)和反式肉桂酸(2.6g, 17.3mmol)的混合物中加入180mL甲醇。将浆液在65°C下搅拌直至所有固体粉末完全溶解。将混合物进一步搅拌至75°C,并通过缓慢蒸发除去甲醇,共晶开始沉淀。当甲醇减少至约120ml时停止蒸发。然后过滤晶体并在室温下真空干燥过夜,得到3.2g苯甲酸钠:反式肉桂酸(1:2共晶)。将获得的共晶进行¹H-NMR、粉末X射线衍射、热分析和IR分析,示于图13-17中。

[0207] 实施例5:通过在饱和溶液中加热制备苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)

[0208] 在65°C下向苯甲酸钠(5g, 17.3mmol)和烟酸(2.1g, 17.3mmol)的混合物中加入190mL甲醇直至所有固体溶解。然后将混合物在75°C下加热以通过蒸发除去甲醇,并在溶液中开始形成共晶。将甲醇减少至约130mL后,将该溶液冷却至室温,通过抽滤收集晶体,并在室温下真空干燥过夜,得到4.3g苯甲酸钠:烟酸(1:1共晶)。将获得的共晶进行¹H-NMR、粉末X射线衍射、热分析和IR分析,示于图18-22中。

[0209] 等同方案和范围

[0210] 在权利要求中,例如“一个”、“该”和“所述”可能是指一个或一个以上,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。对于在一或多个组成员之间包含“或”的权利要求或说明书,如果所述组的一个、一个以上或全部成员均存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关,则被认为是满足要求的,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。本发明包括实施方案,其中该组中仅有一个成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。本发明包括实施方案,其中该组中一个以上或全部成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。

[0211] 此外,本发明包括所有的变化、组合和排列,其中一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、要素、字句和描述性术语被引入到另一权利要求中。例如,从属于另一权利

要求的任意权利要求可被修改以包括从属于同一基础权利要求的任意其他权利要求中的一种或多种限定。当要素以列表呈现,例如,以马库什组形式,该要素的各子集也均被公开,且任意要素可从该组中除去。应理解,在一般情况下,当本发明或本发明的各方面被指定包括具体要素和/或特征时,本发明的一些实施方案或本发明的各方面由这种要素和/或特征组成,或基本上由这种要素和/或特征组成。出于简明的目的,那些实施方案在本文中并没有用文字具体提及。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放性的且允许包括其他要素或步骤。当给出范围时,包括端点。此外,除非另外提及或在上下文和本领域技术人员的理解中有其他明确指示,用范围表达的值可采用在本发明不同实施方案中所陈述的范围内的任意具体值或子范围,至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文中另有明确说明。

[0212] 本申请是指各种出版的专利、公开的专利申请、期刊和其他出版物,将其全部引入本文作为参考。如果在所引用的任意参考文献和本申请之间存在冲突,应以本说明书为准。此外,落入现有技术中的本发明的任意具体实施方案可从任一项或多项权利要求中明确排除。因为这种实施方案被认为是本领域技术人员已知的,即使该排除在本文中未明确提及,它们也可被排除。本发明的任意具体实施方案可出于任意原因从任意权利要求中排除,无论是否涉及现有技术存在。

[0213] 本领域技术人员将理解或能够通过使用不超出常规的实验确定出许多与本文所述具体实施方案相当的内容。本文所述的具体实施方案的范围不旨在被上述说明书所限定,而是在所附权利要求中提及。那些本领域技术人员将理解,在不背离如权利要求所限定的本发明的精神或范围内的情况下,可对本说明书进行各种变化和修饰。

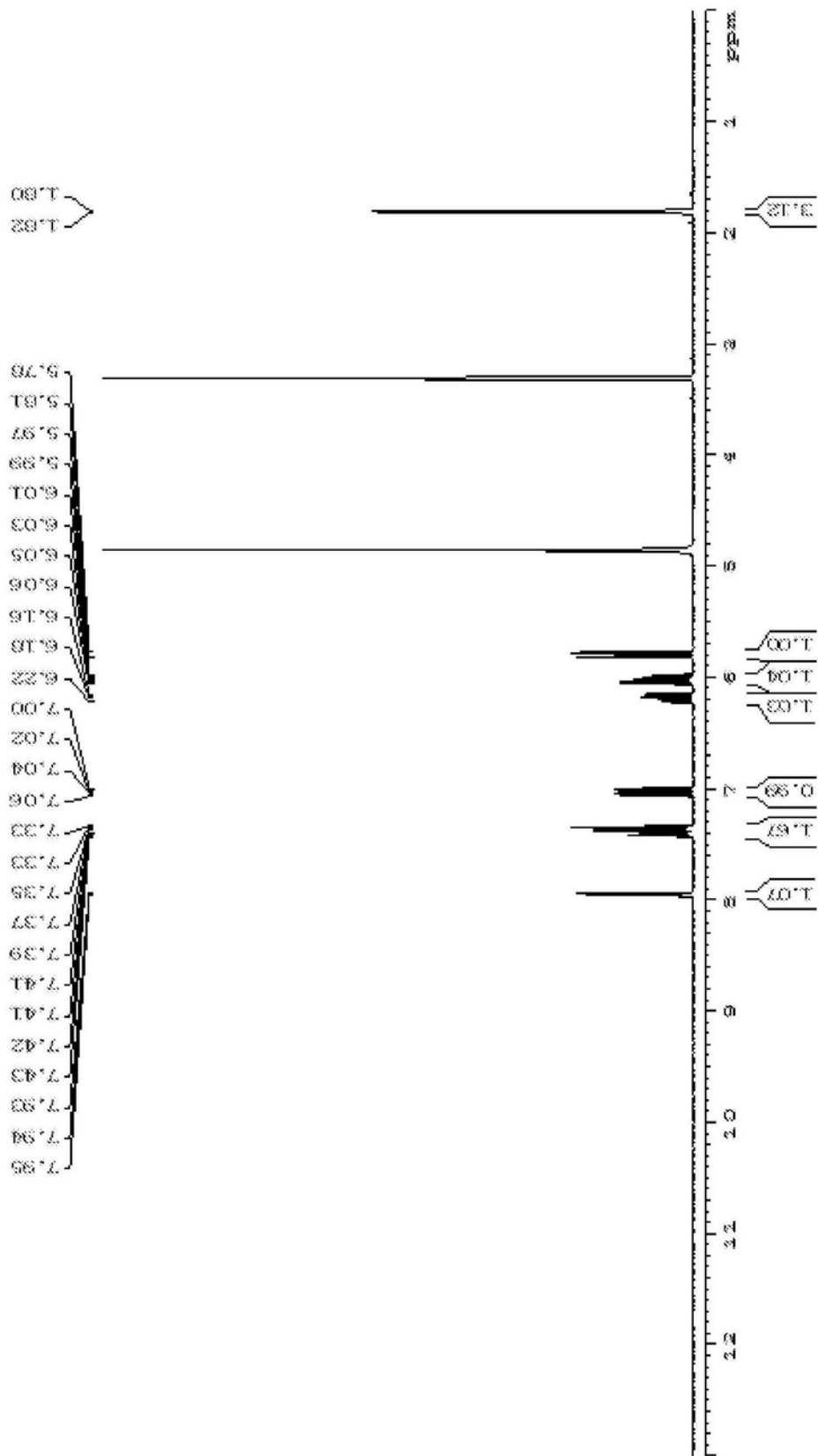


图1

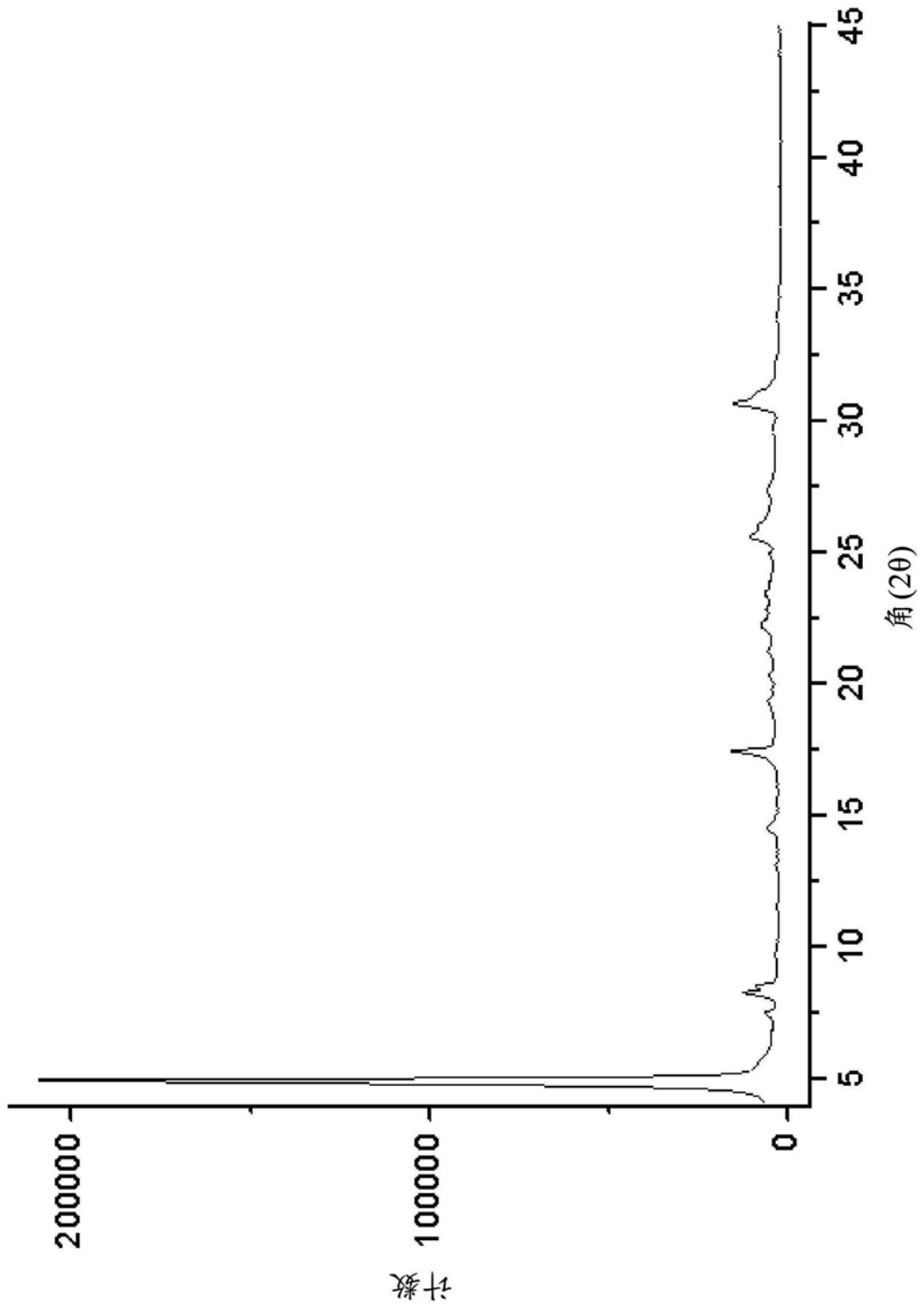


图2

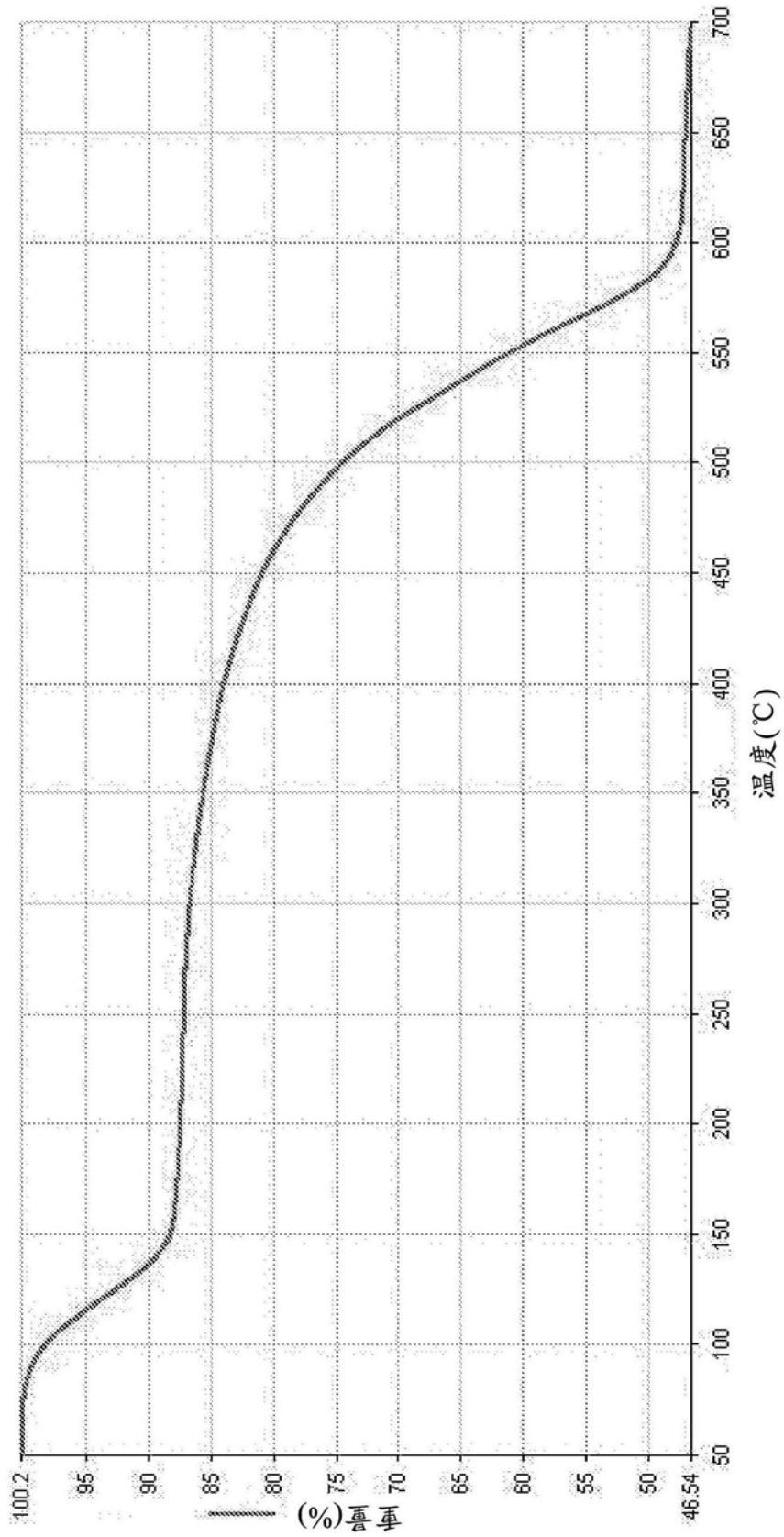


图3

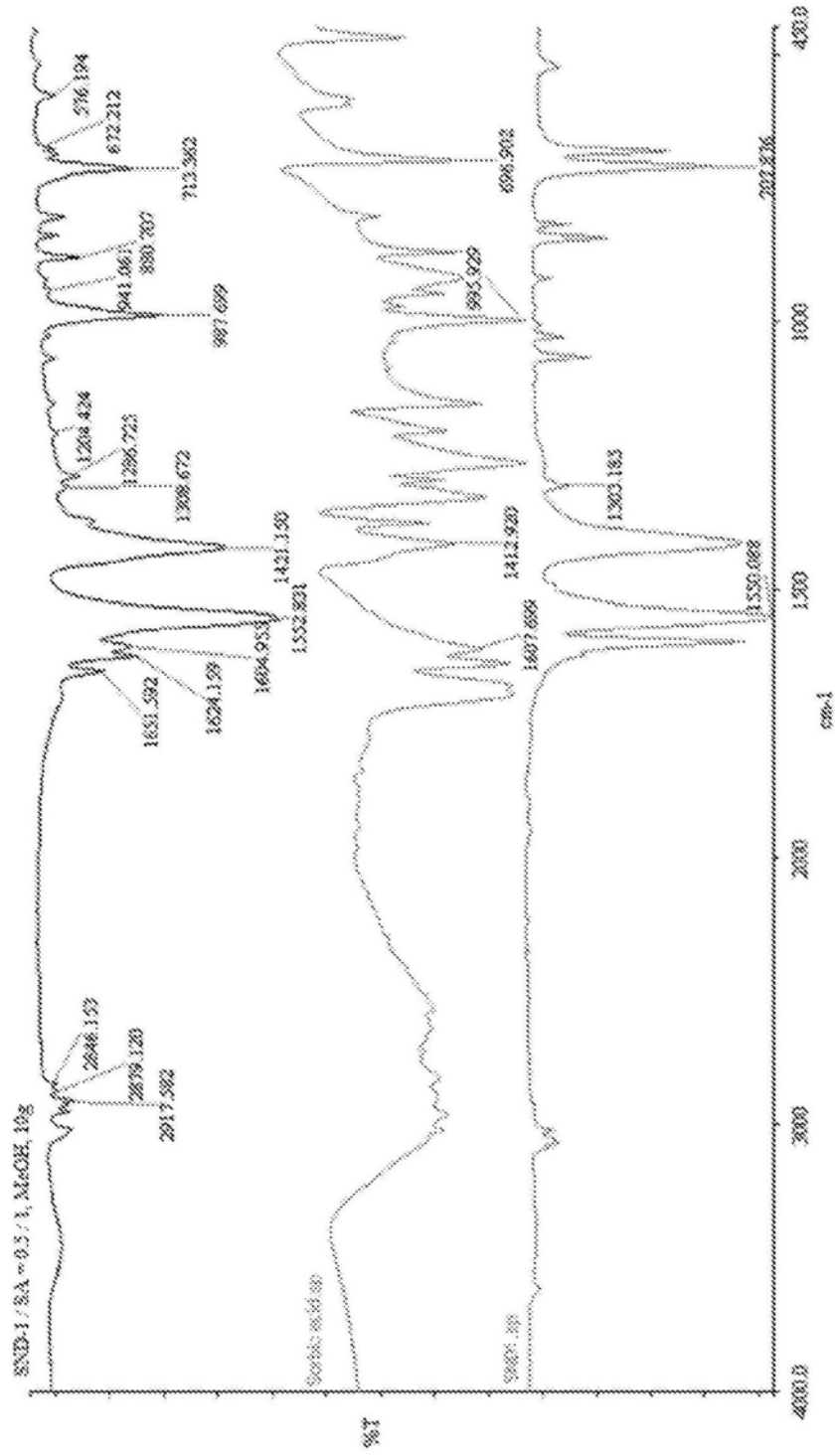


图4

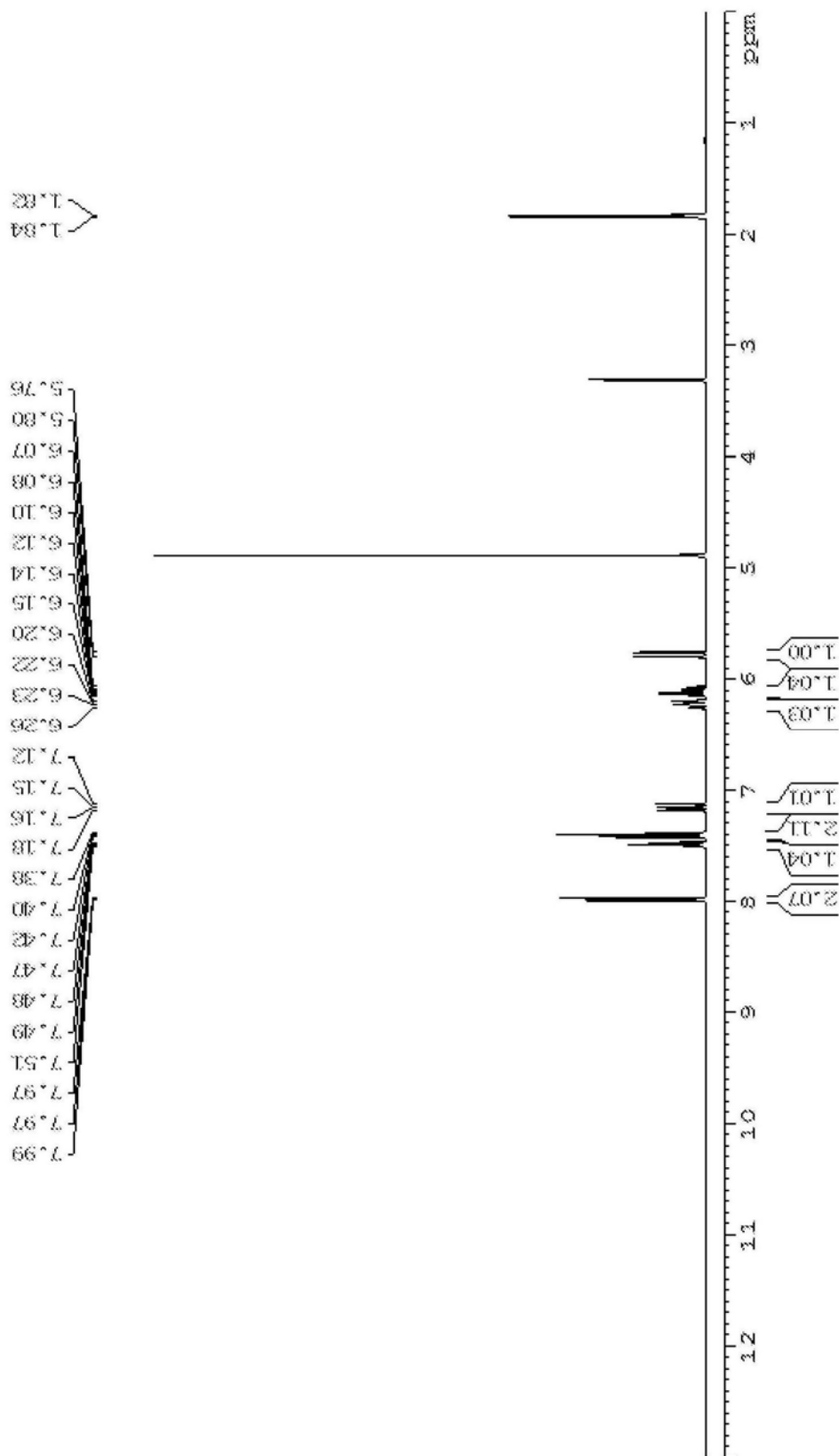


图5

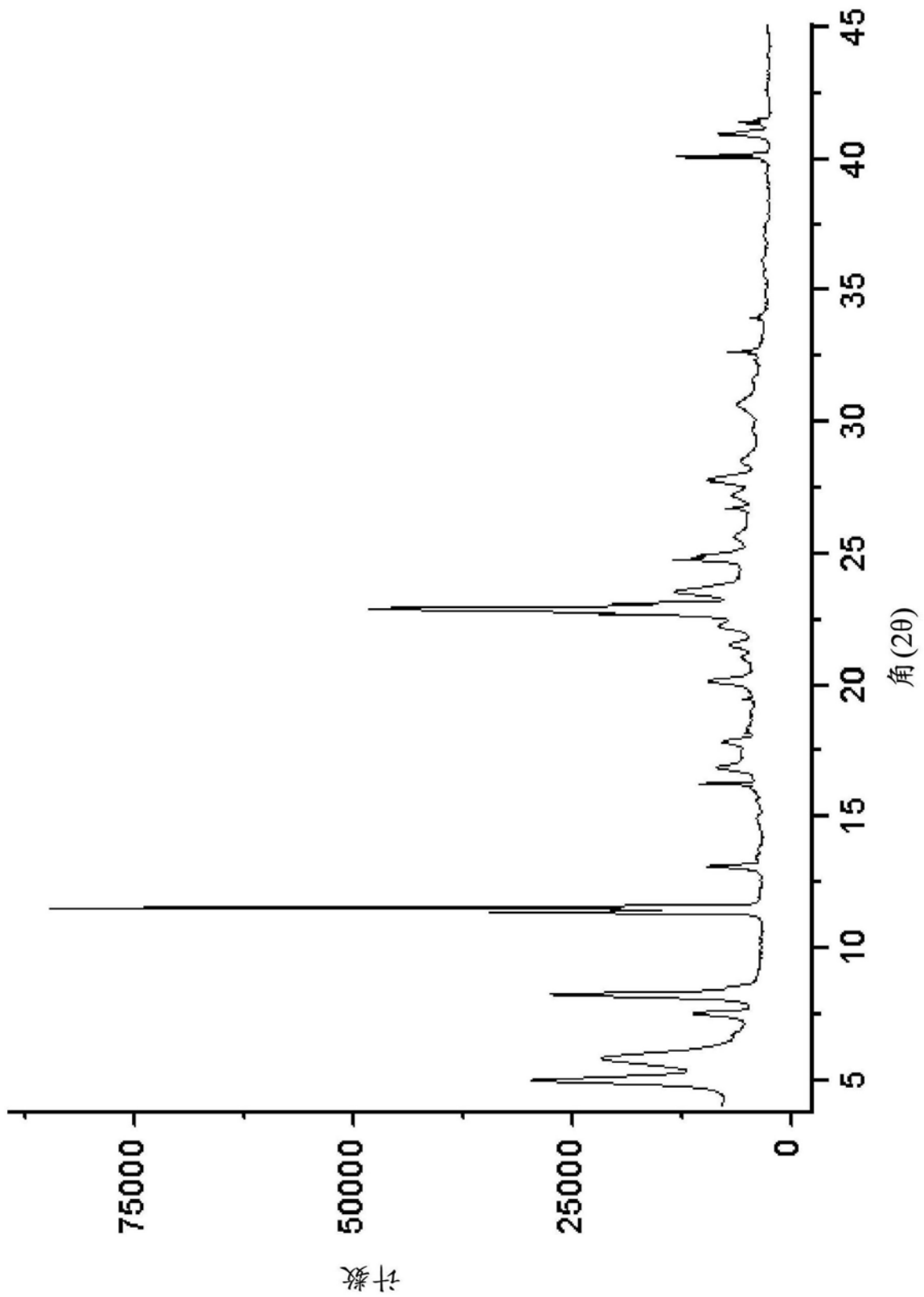


图6

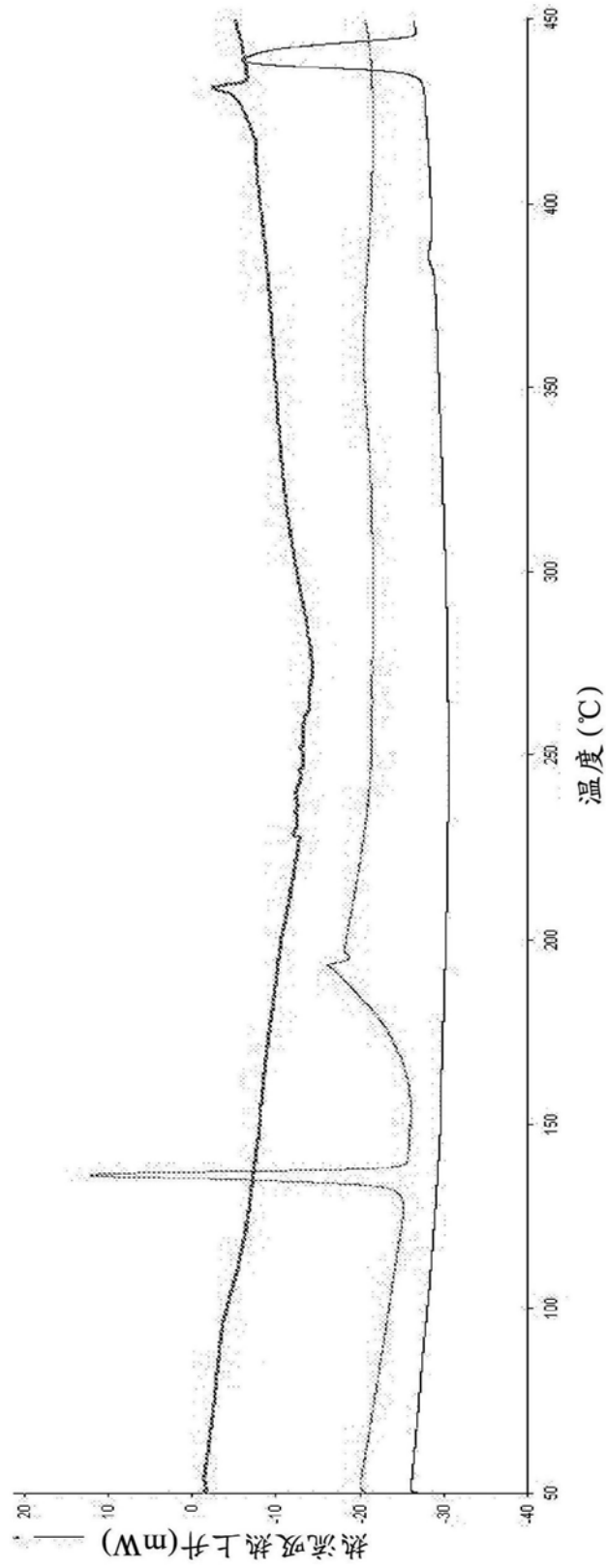


图7

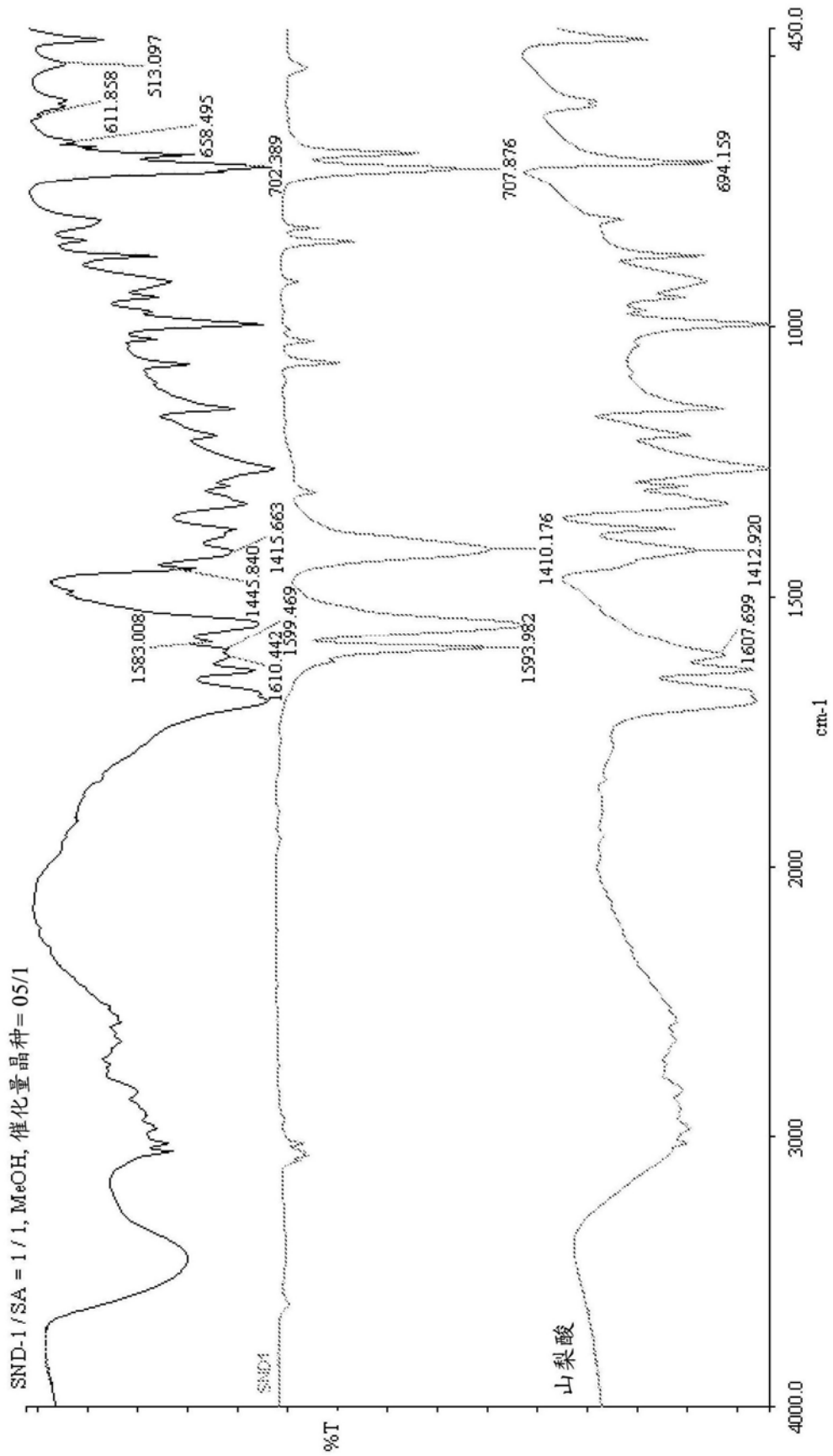


图8

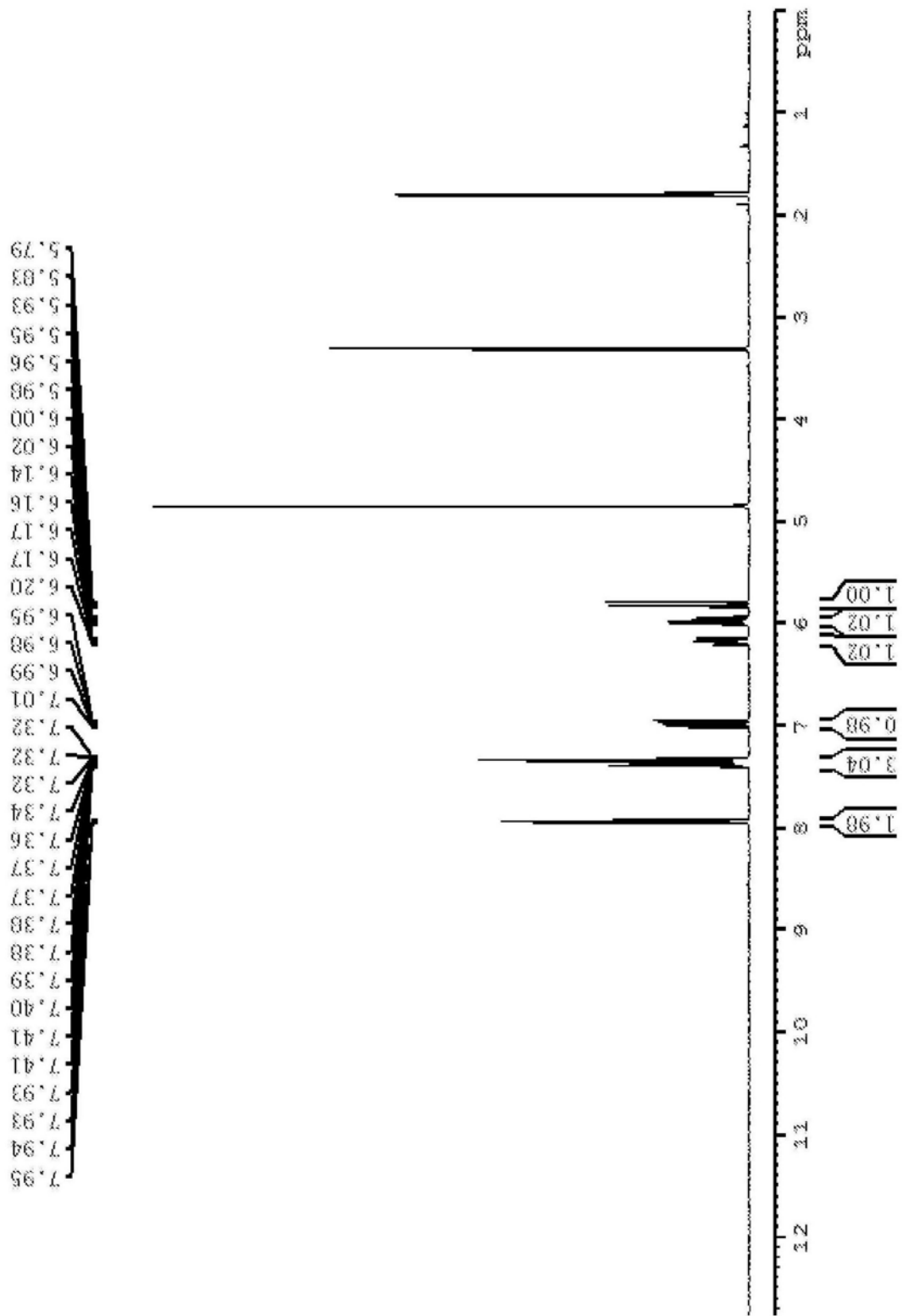


图9

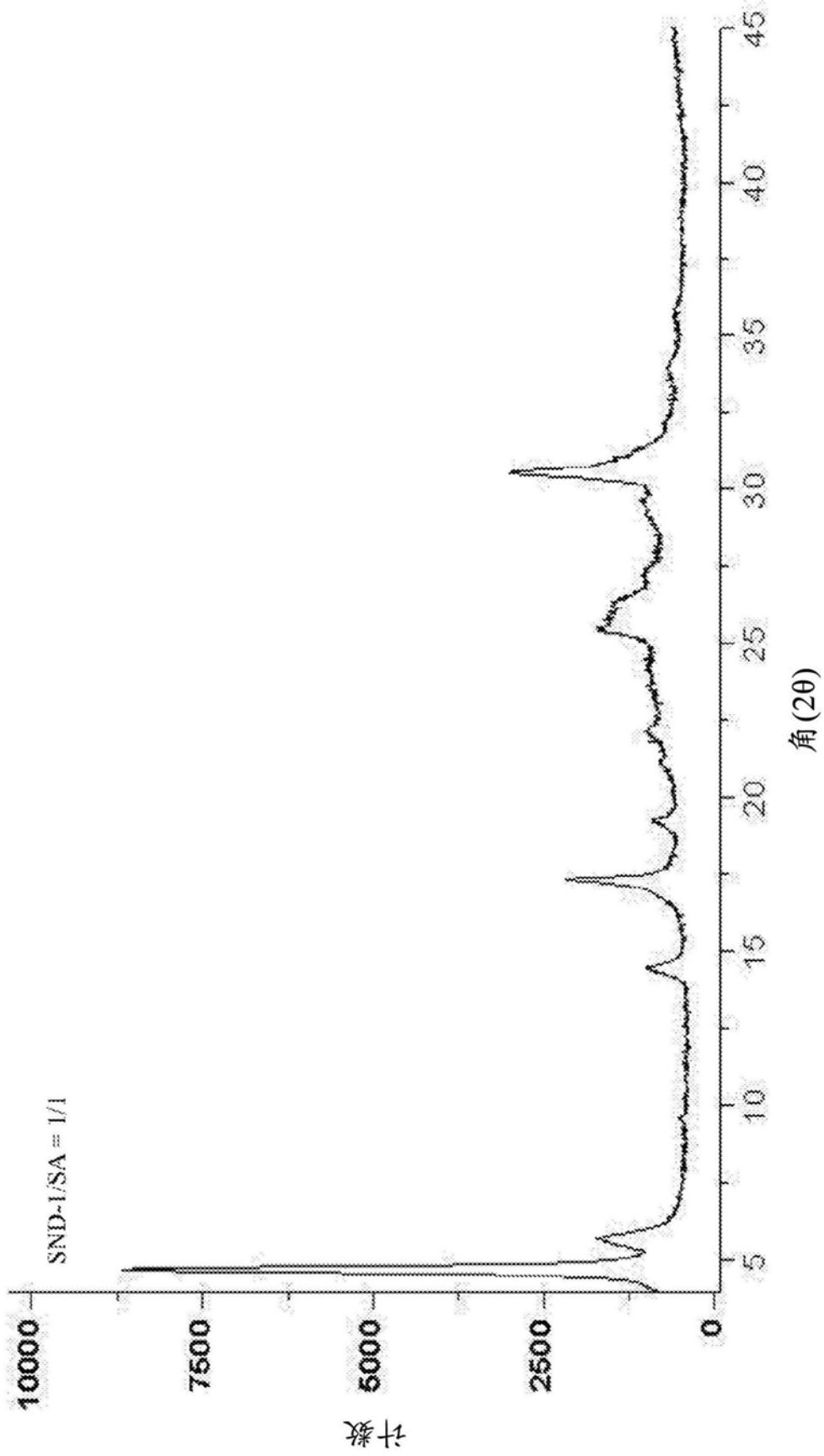


图10

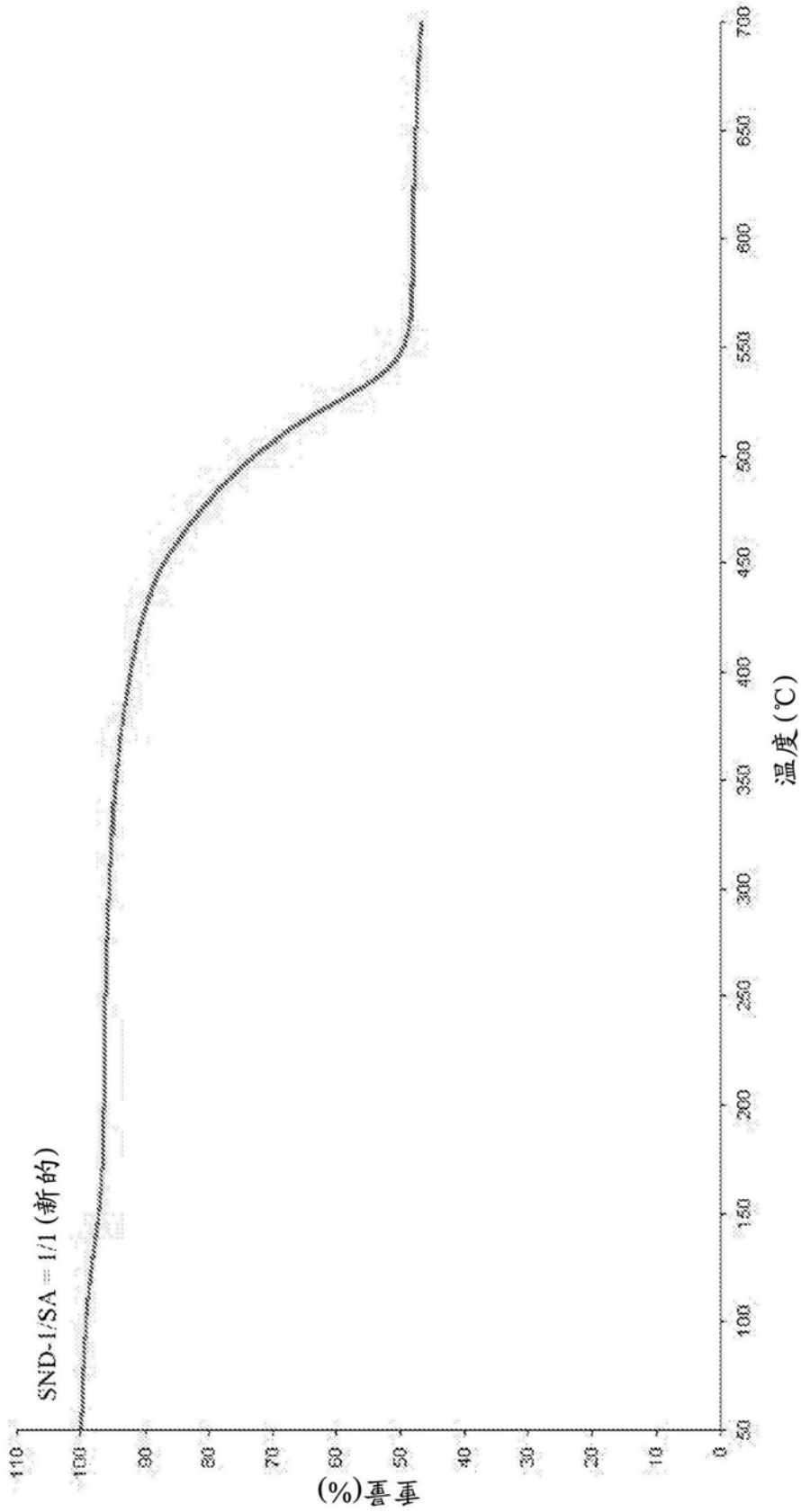


图11

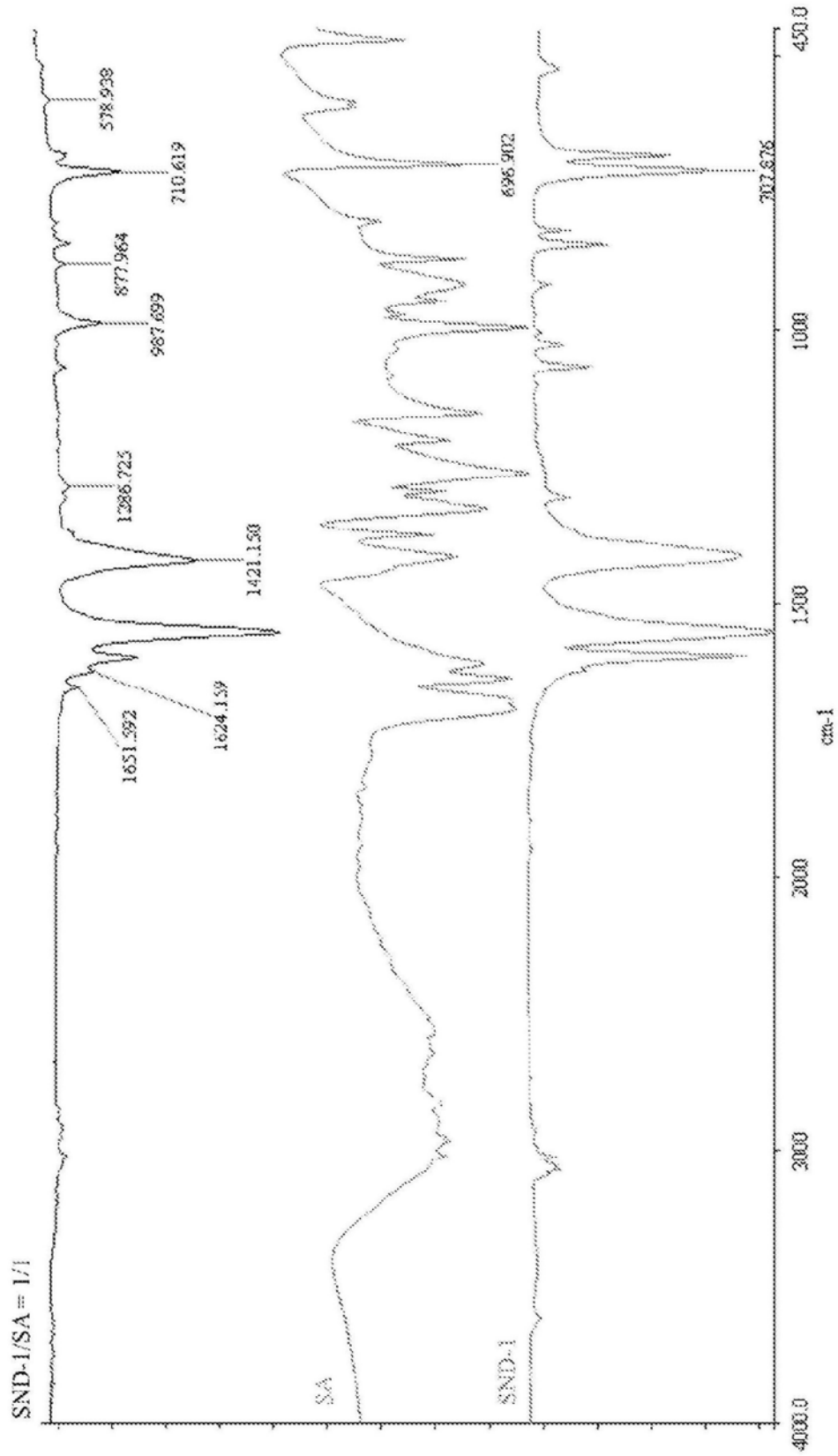


图12

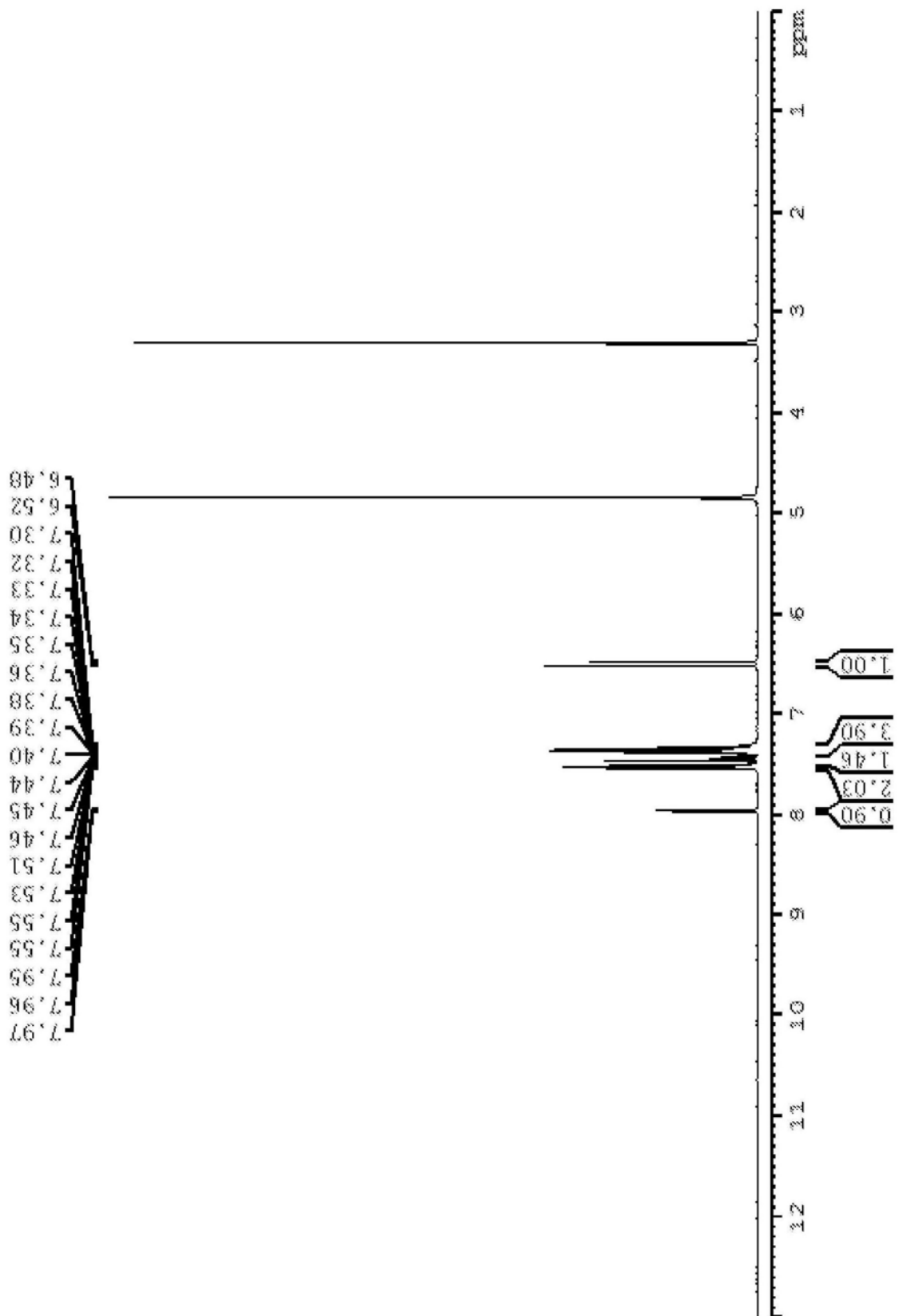


图13

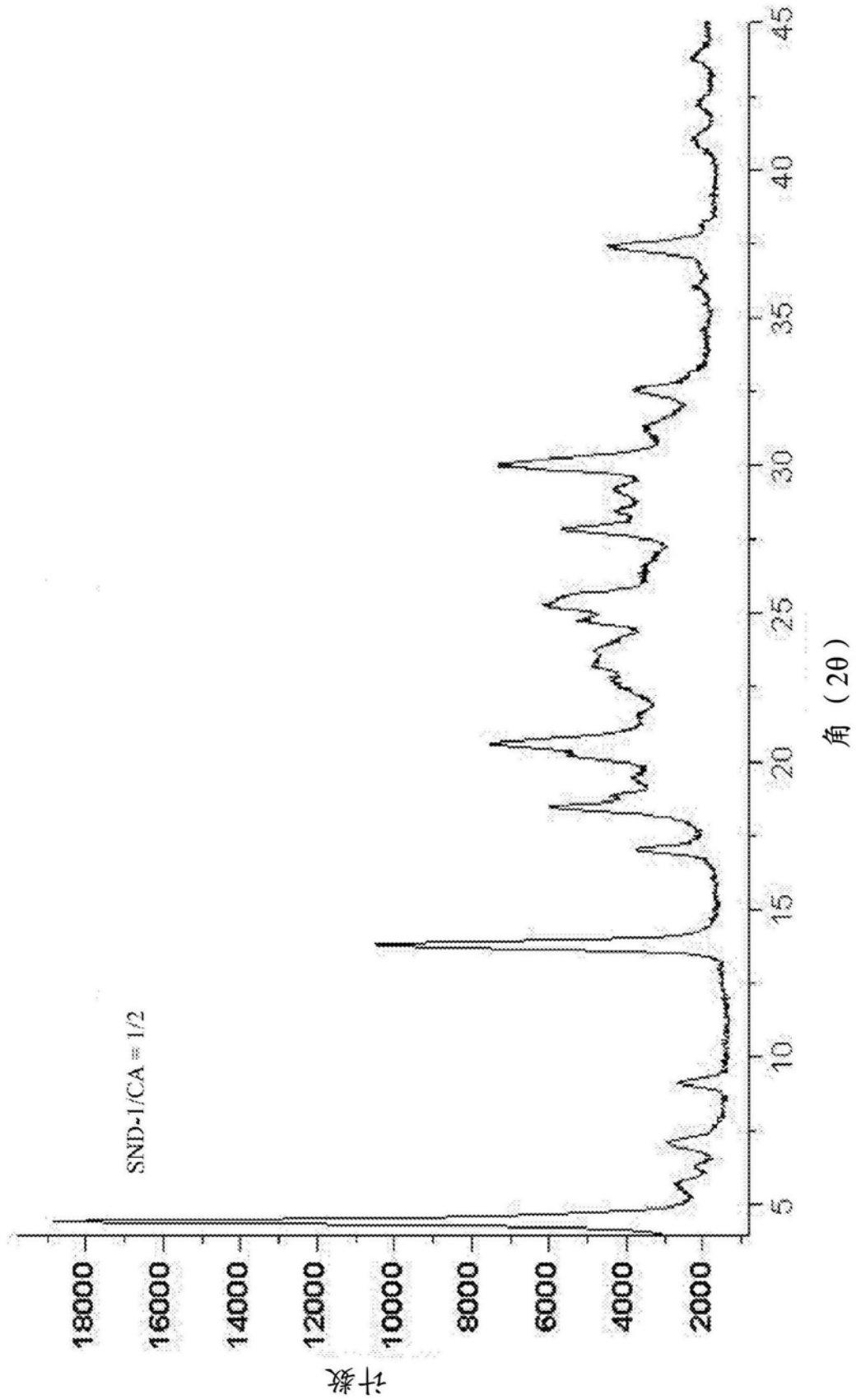


图14

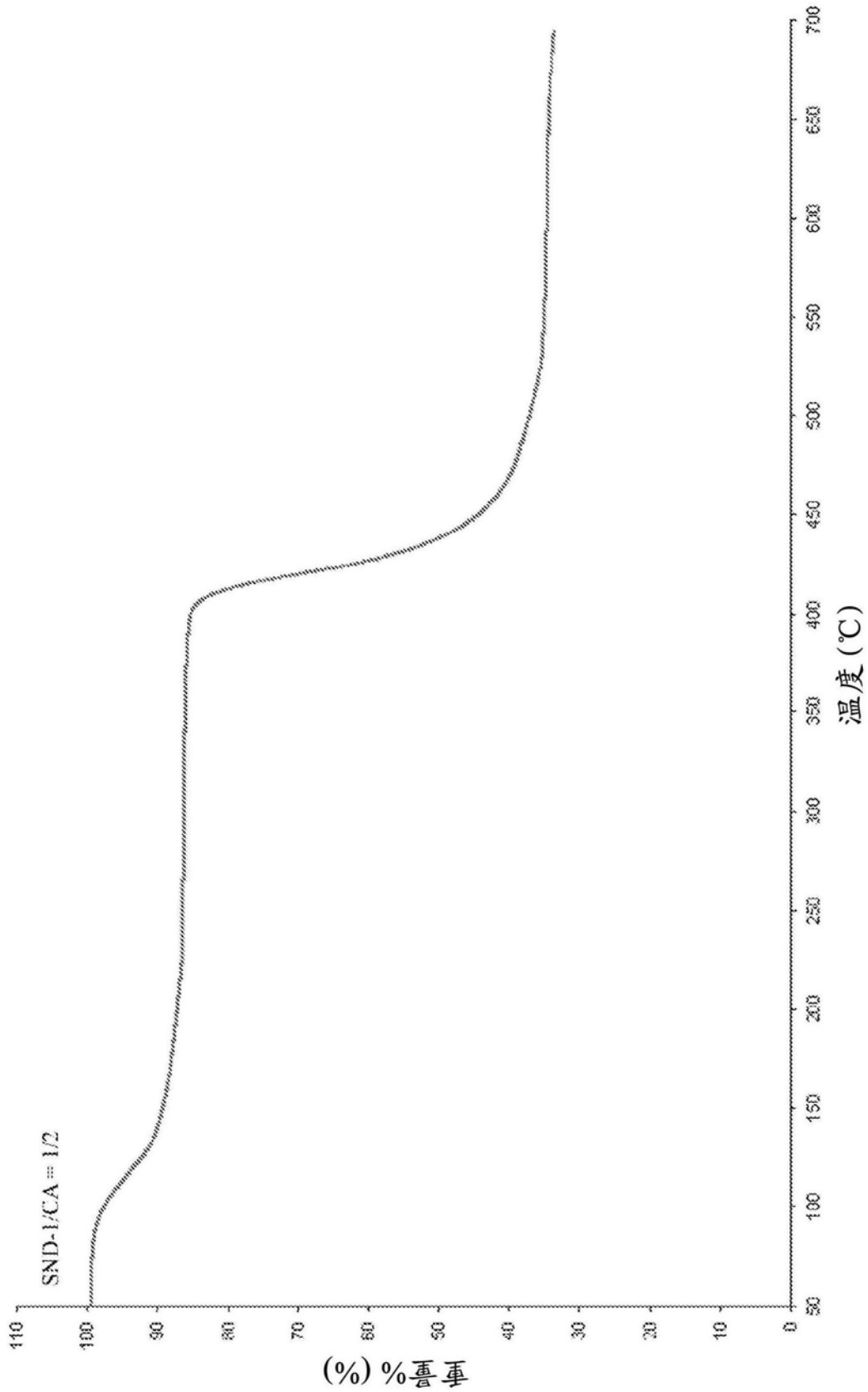


图15

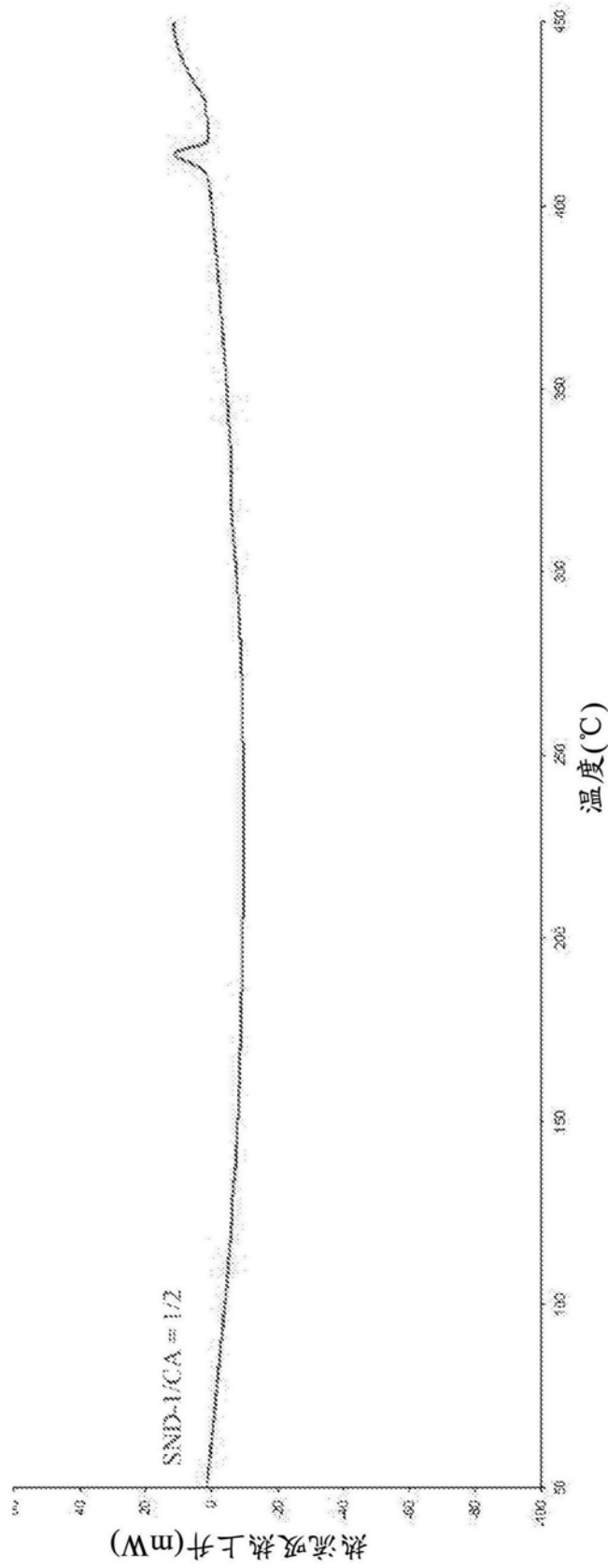


图16

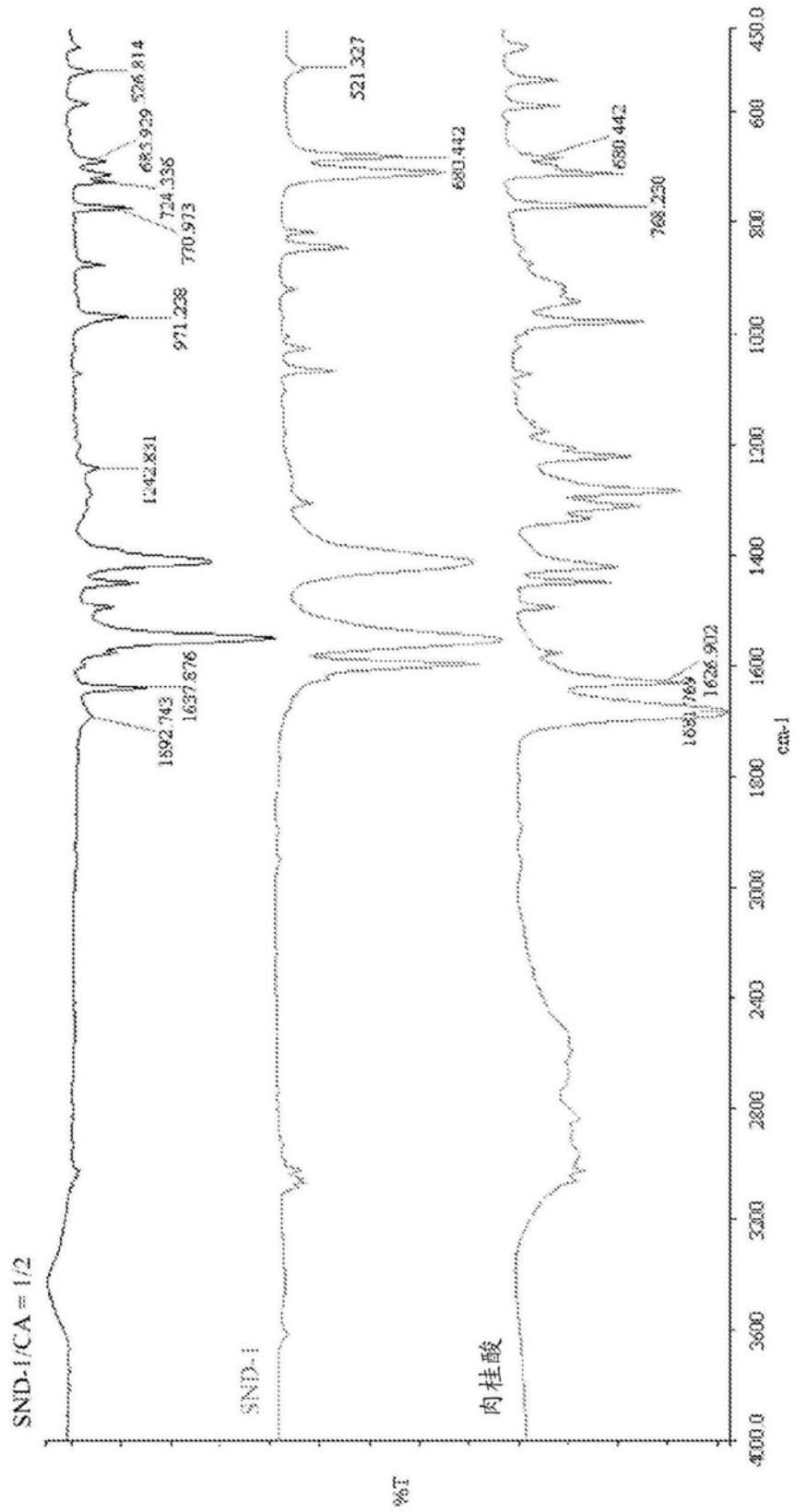


图17

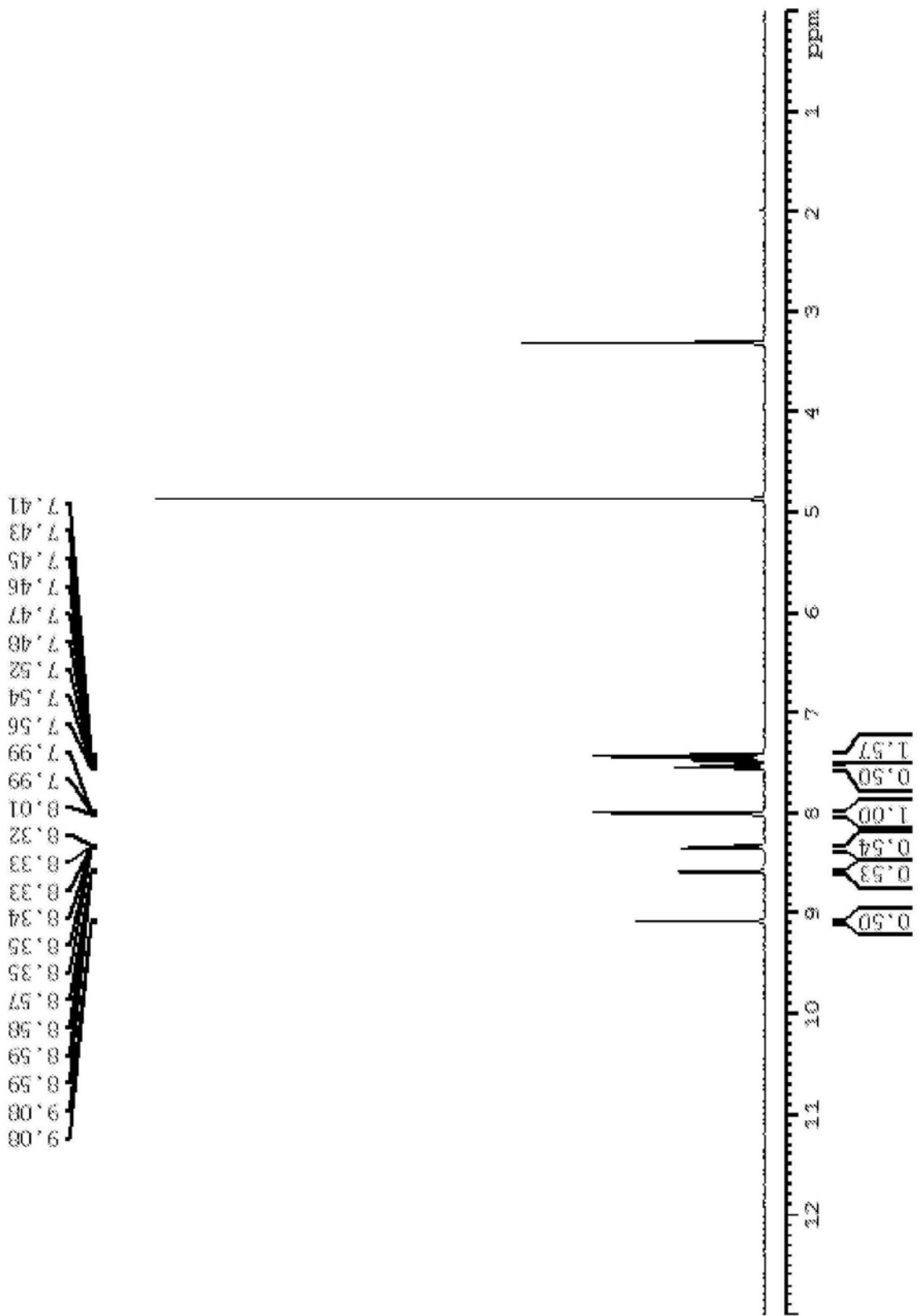


图18

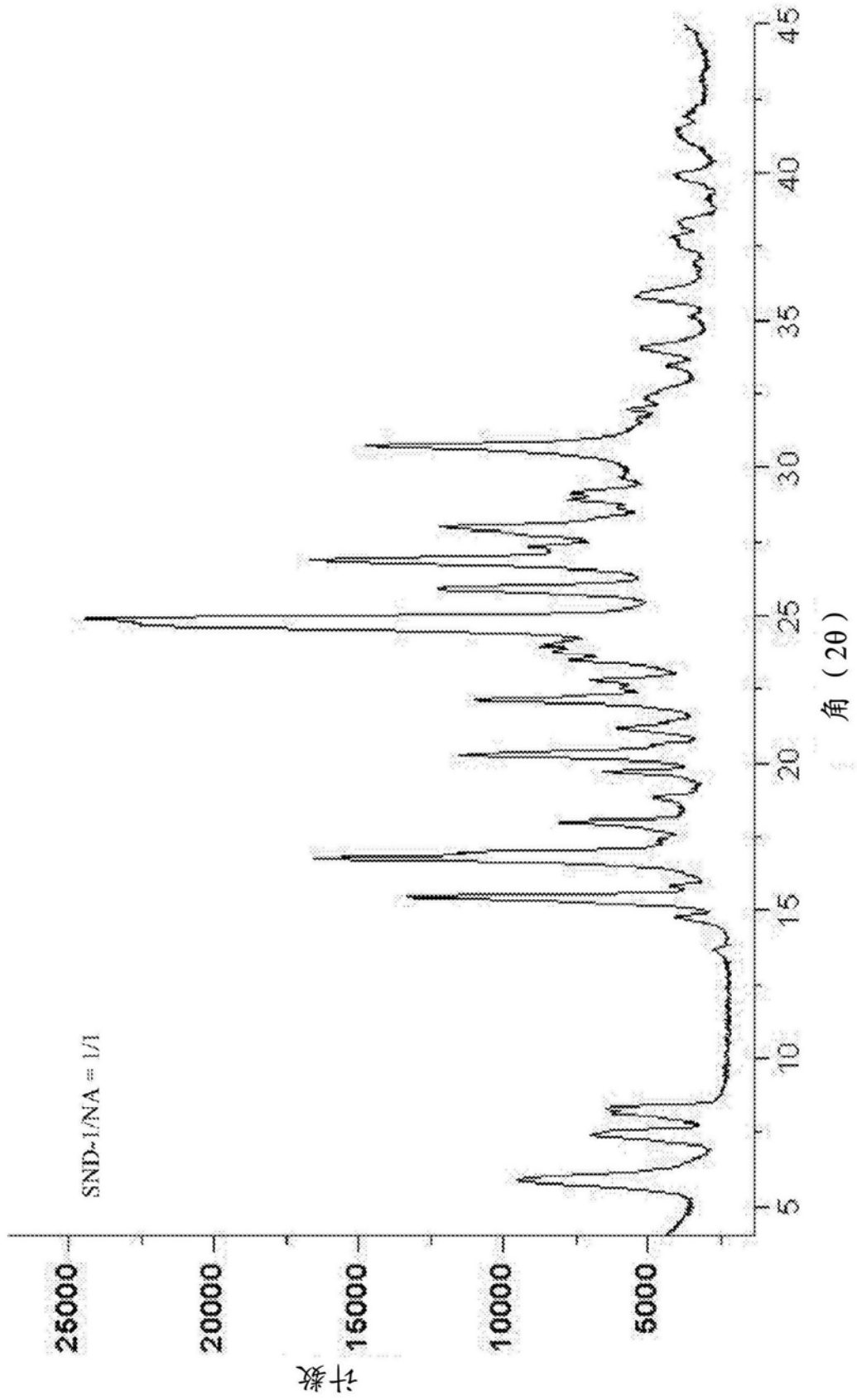


图19

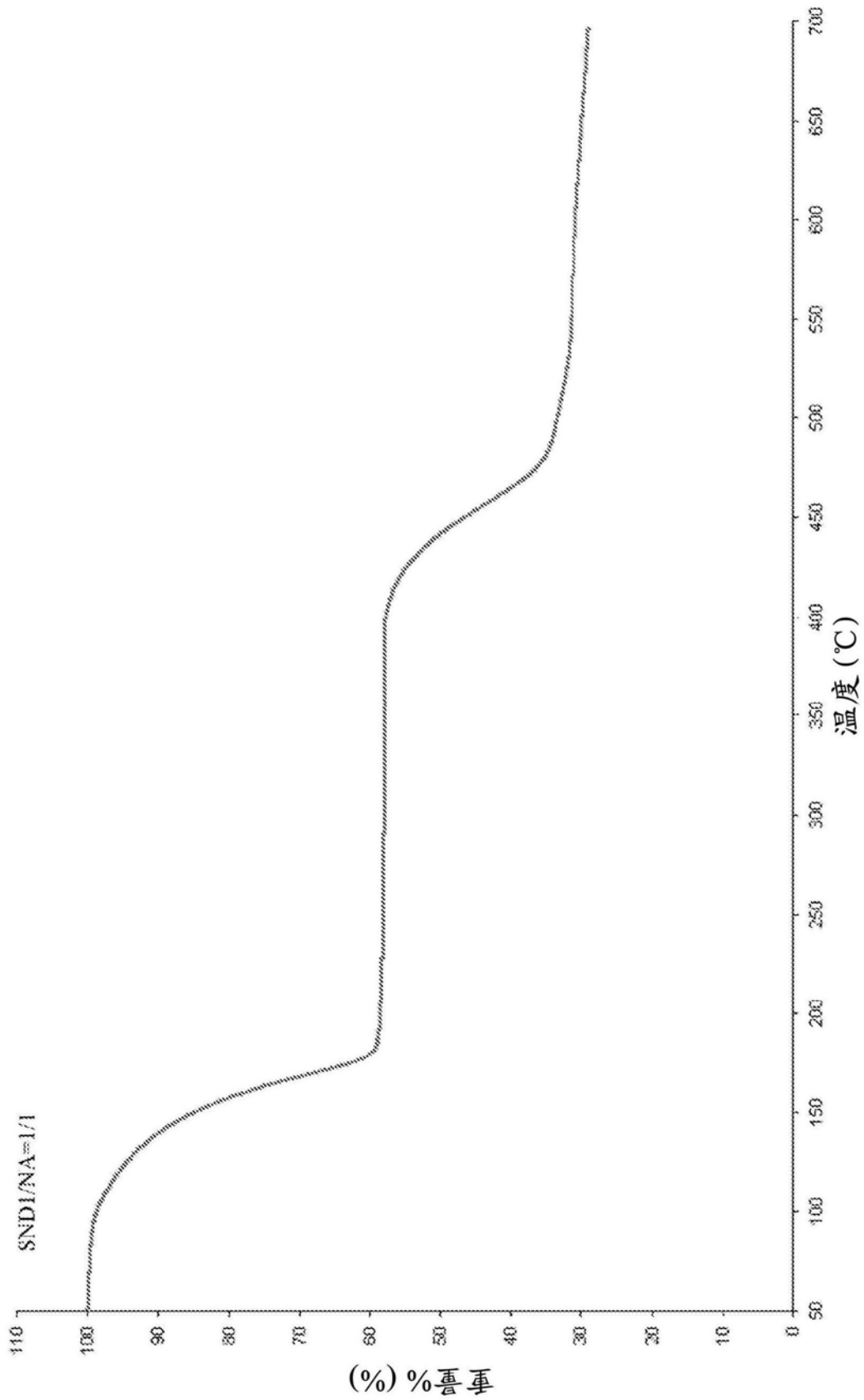


图20

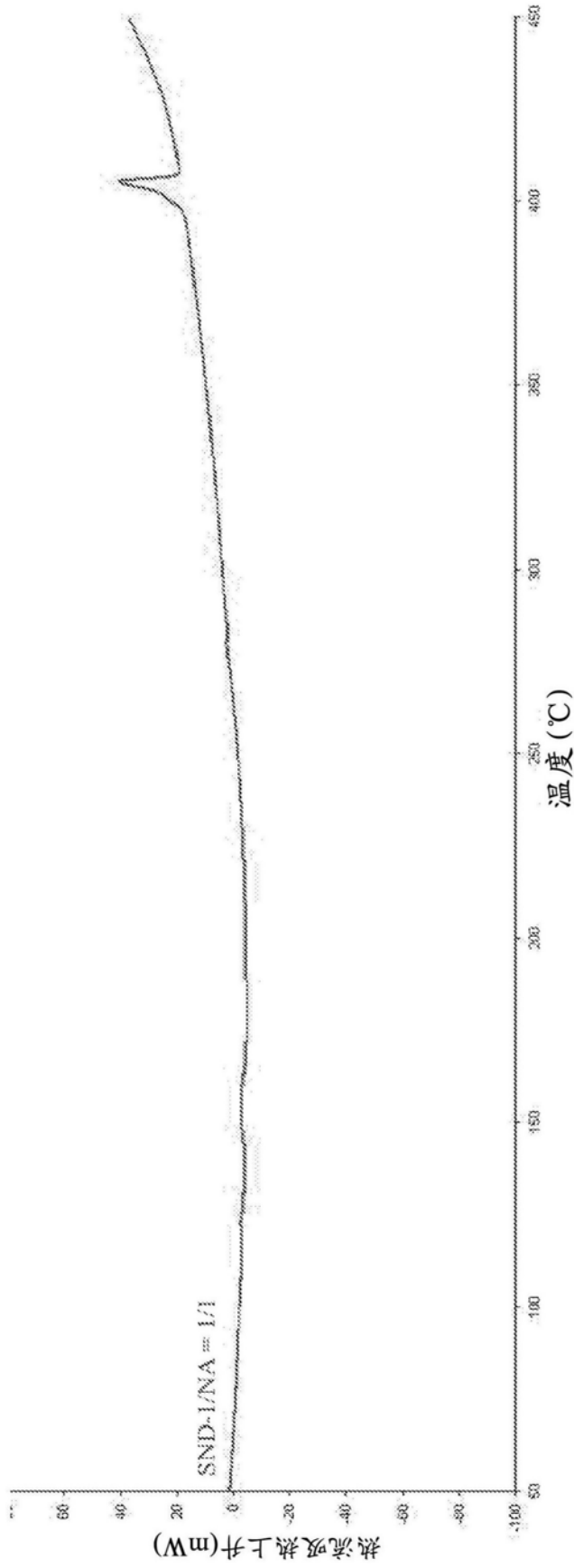


图21

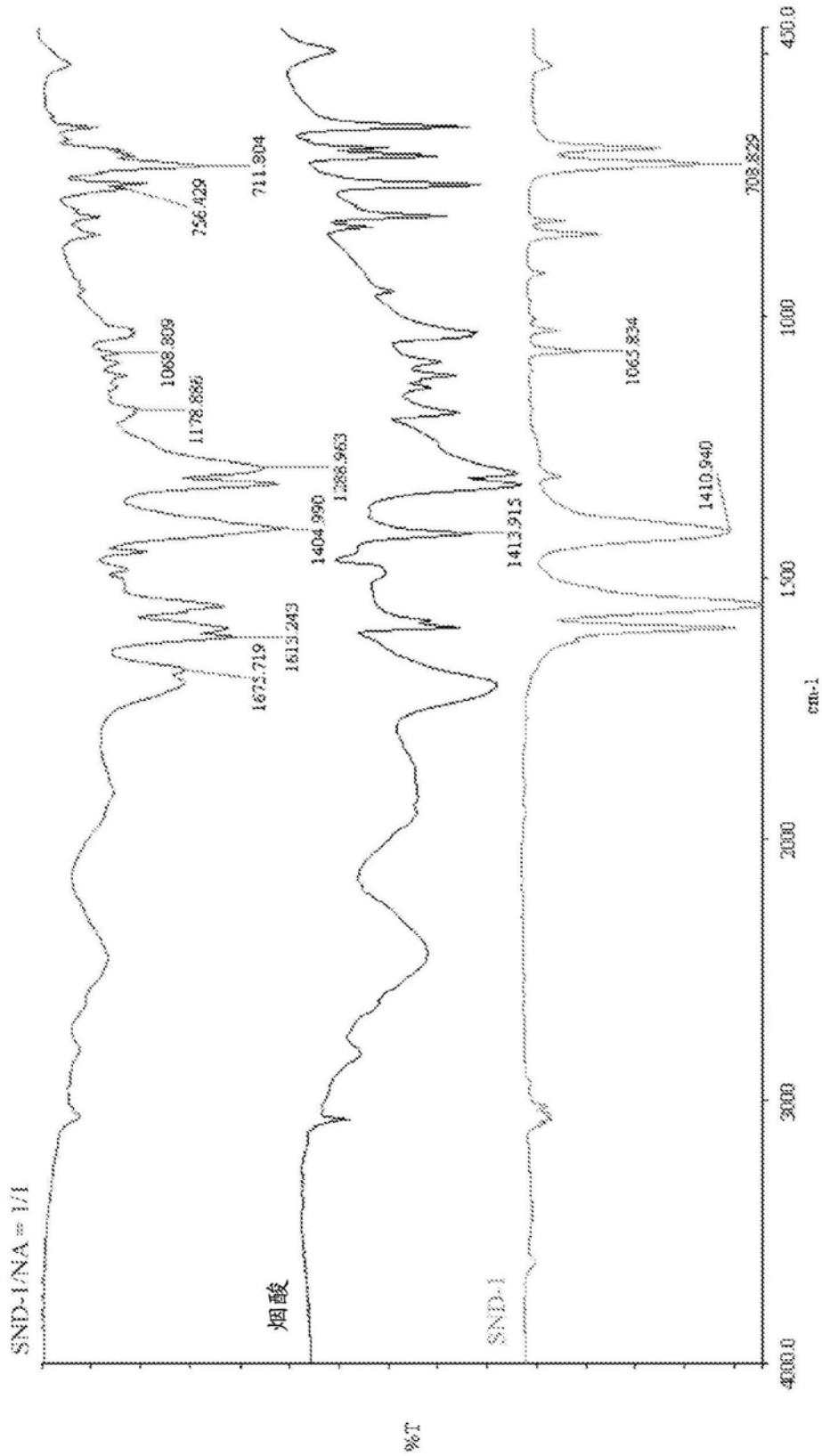


图22