



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105367485 B

(45)授权公告日 2018.04.17

(21)申请号 201510783936.0

A61P 25/16(2006.01)

(22)申请日 2010.10.05

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105367485 A

WO 2004037233 A2,2004.05.06,第18页21-23,25行,权利要求90.

(43)申请公布日 2016.03.02

WO 2007150064 A2,2007.12.27,第23页第6行-25页第16行,第7页22-23行.

(30)优先权数据

61/252,803 2009.10.19 US

CN 102448306 A,2012.05.09,权利要求1-30.

(62)分案原申请数据

201080056627.9 2010.10.05

CN 101117330 A,2008.02.06,全文.

(73)专利权人 阿米库斯治疗学公司

地址 美国新泽西州

Hongbin Sun et al..A new asymmetric route to substituted piperidines: synthesis of N-alkyl-3,4-dihydroxy-5-alkylpiperidines.《Tetrahedron Letters》.2000,第41卷第2802-2803页.

(72)发明人 R·博伊德 G·李

P·瑞比克金斯基

Arnaud Rives et al..Enantioselective Access to All-trans 5-Alkylpiperidine-3,4-diols: Application to the Asymmetric Synthesis of the 1-N-Iminosugar (+)-Isomagomine.《Synthesis》.2009,第19卷第3251-3258页.

(74)专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理

有限公司 11006

代理人 徐金国

审查员 徐永幸

(51)Int.Cl.

C07D 211/46(2006.01)

C07D 211/96(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

A61K 31/191(2006.01)

权利要求书3页 说明书55页

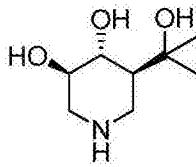
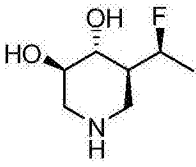
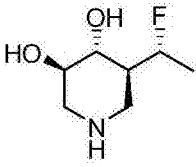
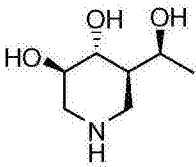
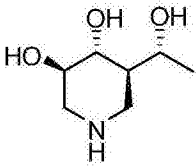
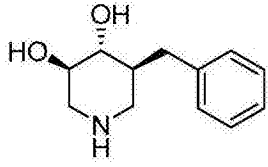
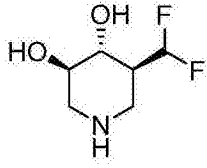
(54)发明名称

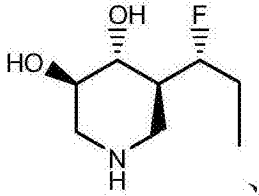
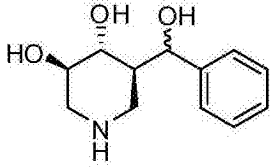
用于预防和/或治疗中枢神经系统退行性失调的新颖组合物

(57)摘要

本发明提供了新颖的化合物连同组合物以及使用它们用于预防和/或治疗中枢神经系统退行性失调的方法。具体地讲,本发明提供了用于预防和/或治疗帕金森病的方法。

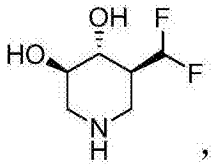
1. 一种选自以下的化合物：





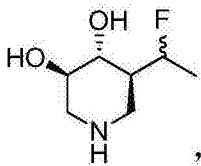
或它的一种药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物,它是:



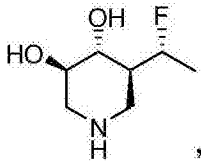
或它的一种药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物,它是:



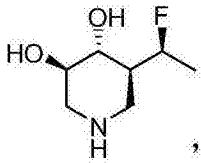
或它的一种药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物,它是:



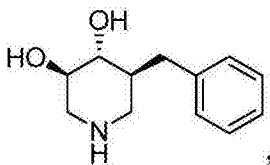
或它的一种药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的化合物,它是:



或它的一种药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1所述的化合物,它是:



或它的一种药学上可接受的盐。

7. 一种药物组合物,包括如权利要求1所述的化合物以及至少一种药学上可接受的载体。

8. 权利要求1所述的化合物在制造药剂中的用途,所述药剂用于在有危险发展或被诊断为具有帕金森病的患者体内预防和/或治疗帕金森病。

9. 权利要求2所述的化合物在制造药剂中的用途,所述药剂用于在有危险发展或被诊断为具有帕金森病的患者体内预防和/或治疗帕金森病。

10. 权利要求3所述的化合物在制造药剂中的用途,所述药剂用于在有危险发展或被诊断为具有帕金森病的患者体内预防和/或治疗帕金森病。

11. 权利要求6所述的化合物在制造药剂中的用途,所述药剂用于在有危险发展或被诊断为具有帕金森病的患者体内预防和/或治疗帕金森病。

12. 如权利要求8所述的用途,所述药剂进一步包括一个有效量的至少一种其他的治疗剂。

13. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种其他的治疗剂是左旋多巴、一种抗胆碱能药、一种儿茶酚氧位甲基转移酶抑制剂、一种多巴胺受体激动剂、一种单胺氧化酶抑制剂、一种外周脱羧酶抑制剂、或一种抗炎剂。

14. 一种药盒,包括:

一个容器,该容器具有一个有效量的一种如权利要求1所述的化合物,
或它的一种药学上可接受的盐,或两种或更多种它们的任意组合;以及
对于使用其预防和/或治疗帕金森病的说明书。

用于预防和/或治疗中枢神经系统退行性失调的新颖组合物

[0001] 本申请是中国专利申请201080056627.9的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了多种新颖的化合物(称为药物分子伴侣),连同多种组合物以及使用它们用于预防和/或治疗中枢神经系统退行性失调的方法。具体地讲,本发明提供了用于预防和/或治疗帕金森病的方法。

[0003] 发明背景

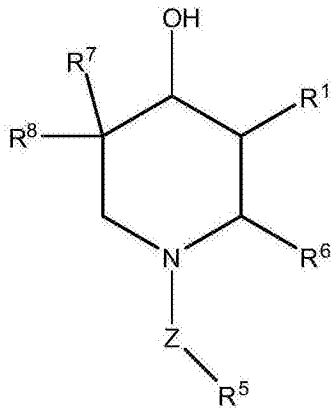
[0004] 中枢神经系统的许多退行性失调是与蛋白或脂类的病理性聚集相关。例如,突触核蛋白病是一组由突触核蛋白稳态的破坏而引起的疾病。具体地讲, α -突触核蛋白聚集是与其特征在于路易体的病理状态相关,例如帕金森病、路易体痴呆、以及多系统萎缩。同样地,在阿尔茨海默病的淀粉样蛋白斑中发现了 α -突触核蛋白片段(非Abeta组分)。最近,已经显示在脑中葡萄糖脑苷脂酶(β -糖苷酶;GCase)活性的增加预防了突触核蛋白在脑中的积聚(Sean Clark,Ying Sun,You-Hai Xu,Gregory Grabowski,and Brandon Wustman,“A biochemical link between Gaucher and Parkinson’s disease and a potential new approach to treating synucleinopathies:a pharmacological chaperone for beta-glucocerebrosidase prevents accumulation of alpha-synuclein in a Parkinson’s mouse model,”提出于Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, CA, 2007)。因此,增加GCase活性的试剂可以为有危险发展或被诊断为有中枢神经系统退行性失调的患者提供病症的减轻。

[0005] 对于可以用于预防和/或治疗中枢神经系统退行性失调的新的治疗性化合物存在一种需要,这些化合物给患者提供了更高的生命质量并且达到了更好的临床结果。具体地讲,对于预防和/或治疗突触核蛋白病如帕金森病和阿尔茨海默病的新的治疗性化合物存在一种需要,这些化合物给患者提供了更高的生命质量并且达到了更好的临床结果。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供了新颖的化合物连同组合物以及使用它们在有危险发展或被诊断为具有中枢神经系统退行性失调的患者体内预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的一种在此描述的化合物。

[0008] 在一方面,在此提供了一种化合物连同组合物以及使用它们在有危险发展或被诊断为具有中枢神经系统退行性失调的患者体内预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的一种由化学式I所定义的化合物:

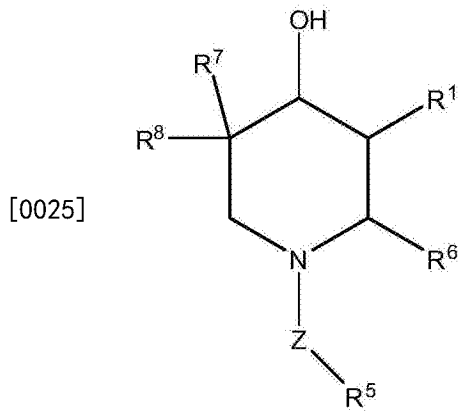


[0009]

[0010] 其中：

[0011] R¹是C(R²)(R³)(R⁴)；[0012] R²是氢、-OH或卤素；[0013] R³是氢、-OH、卤素或C₁₋₈烷基；[0014] R⁴是卤素、C₁₋₈烷基、取代的C₁₋₈烷基、芳基、取代的芳基、烷基环烷基或取代的烷基环烷基；[0015] R³和R⁴可以与它们所附连的碳联合以形成一种环烷基环，该环烷基环可以是任性地取代的，优选用卤素并且更优选地用一个或多个氟原子取代；[0016] R⁶是氢、C₁₋₈烷基、取代的C₁₋₈烷基、芳烷基、取代的芳烷基、烷芳基、或取代的烷芳基；[0017] Z是任选的，当存在时，Z是-(CH₂)₁₋₈-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-C(=S)NH-、-S(=O)₂-CH₃、C(=O)-NH-、-S(=O)₂-NR⁹R¹⁰、-C(=O)C₁₋₈烷基或-C(=O)CH(NH₂)CH₃；[0018] R⁹是氢、C₁₋₈烷基或取代的C₁₋₈烷基；[0019] R¹⁰是氢、C₁₋₈烷基或取代的C₁₋₈烷基；[0020] R⁵是氢、C₁₋₈烷基、取代的C₁₋₈烷基、芳基、取代的芳基、C₁₋₈链烯基、取代的C₁₋₈链烯基、芳烷基、取代的芳烷基、烷芳基、取代的烷芳基、氨基芳烷基或取代的氨基芳烷基；[0021] R⁷是-OH或卤素；并且[0022] R⁸是氢、卤素或C₁₋₈烷基，[0023] 条件是，当R⁴是一个卤素，Z不存在，R⁷是-OH，R⁵、R⁶并且R⁸是氢时，R²和R³不能两者都是氢。

[0024] 在另一方面，在此提供了一种化合物连同组合物以及使用它们在有危险发展或被诊断为具有中枢神经系统退行性失调的患者体内预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的方法，该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的一种由化学式II所定义的化合物：



[0026] 其中：

[0027] R^1 是C(R^2)(R^3)(R^4)；

[0028] R^2 是氢、-OH或卤素；

[0029] R^3 是氢、-OH、卤素或- CH_3 ；

[0030] R^4 是卤素、- CH_3 、苯基、氟苯基、甲基苯基、环己基甲基，其中当 R^4 是一个卤素时， R^2 和 R^3 两者都不是氢；

[0031] R^3 和 R^4 可以与它们所附连的碳联合以形成一种环烷基环，该环烷基环可以任选地用一个或多个卤素原子取代；

[0032] R^6 是氢、苯基烷基或取代的苯基烷基；

[0033] Z是任选的，当存在时，Z是-(CH_2)-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂- CH_3 、C(=O)-NH-、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NH-或-C(=O)₂- CH_3 ，

[0034] R^9 是氢或 CH_3 ；

[0035] R^{10} 是氢或 CH_3 ；

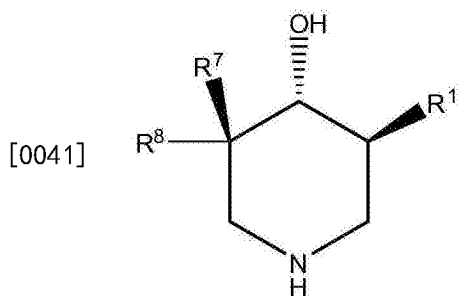
[0036] R^5 是氢或氨基苯基烷基；

[0037] R^7 是-OH或卤素；并且

[0038] R^8 是氢、卤素或- CH_3 ；

[0039] 条件是，当 R^4 是卤素，Z不存在， R^7 是-OH， R^5 、 R^6 和 R^8 是氢时， R^2 和 R^3 不能两者都是氢。

[0040] 在又一方面，在此提供了一种化合物连同组合物以及使用它们在有危险发展或被诊断为具有中枢神经系统退行性失调的患者体内预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的方法，该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的一种由化学式III所定义的化合物：



[0042] 其中：

[0043] R^1 是C(R^2)(R^3)(R^4)；

[0044] R^2 是氢、-OH或卤素；

[0045] R^3 是氢、-OH、卤素或- CH_3 ；

[0046] R^4 是卤素、- CH_3 、苯基、氟苯基、甲基苯基、环己基甲基，其中当 R^4 是一个卤素时， R^2 和 R^3 两者都不是氢；

[0047] R^3 和 R^4 可以与它们所附连的碳联合以形成一种环烷基环，该环烷基环可以任选地用一个或多个卤素原子取代；

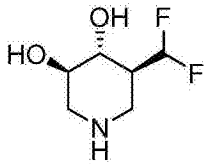
[0048] R^7 是-OH或卤素；并且

[0049] R^8 是氢、卤素或- CH_3 ；

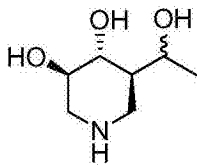
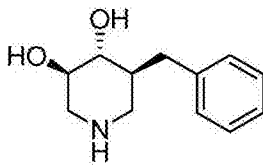
[0050] 条件是，当 R^4 是一个卤素， R^7 是-OH并且 R^6 和 R^8 是氢时， R^2 和 R^3 不能两者都是氢。

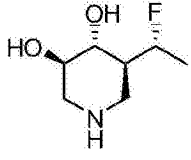
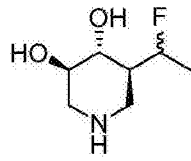
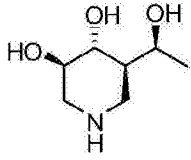
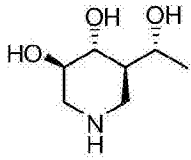
[0051] 本领域的一名普通技术人员应理解到，上述化学式I、II、以及III中的 R^2 、 R^3 以及 R^4 并非被选择为以致产生一种不稳定的分子。

[0052] 在仍另一方面，在此提供了一种化合物连同组合物以及使用它们在有危险发展或被诊断为具有中枢神经系统退行性失调的患者体内预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的方法，该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的选自以下的一种化合物：

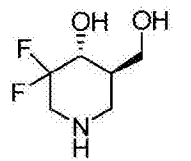
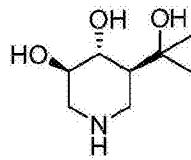
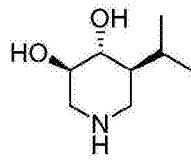
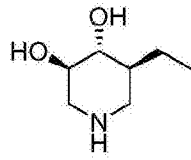
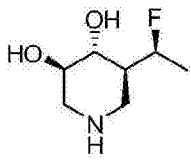


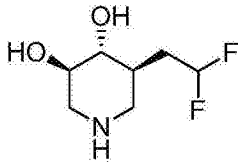
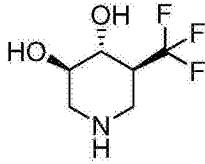
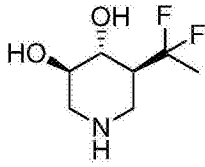
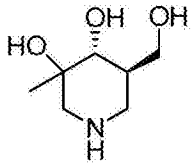
[0053]



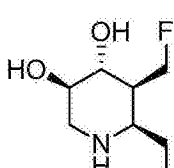
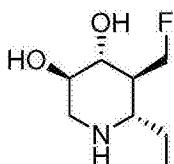
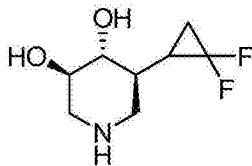
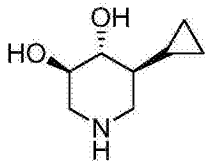
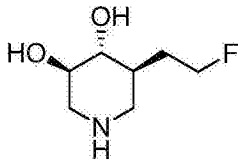


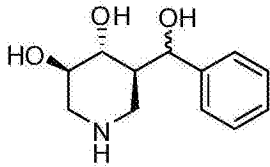
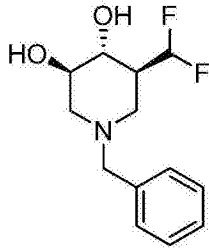
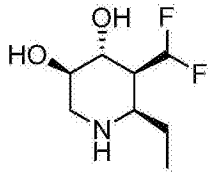
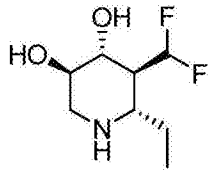
[0054]



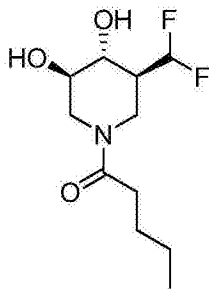
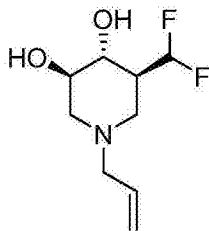
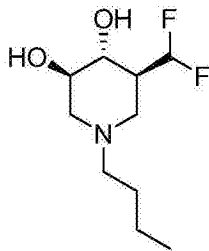


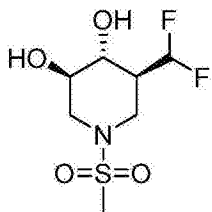
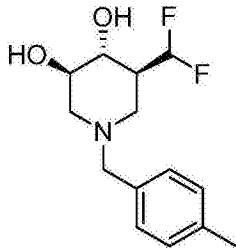
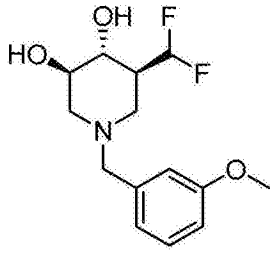
[0055]



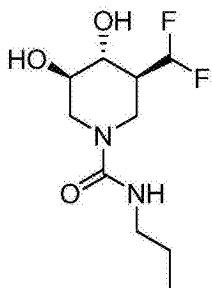
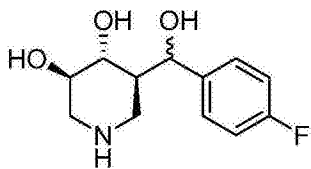
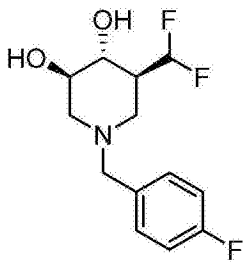


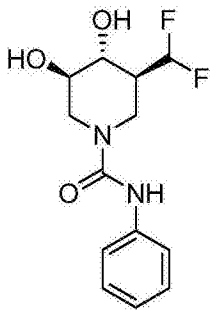
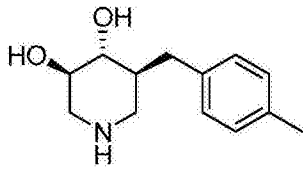
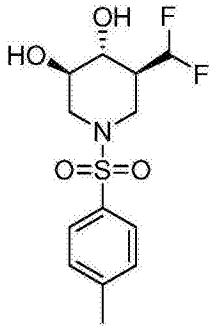
[0056]



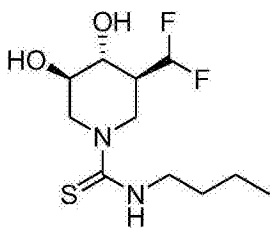
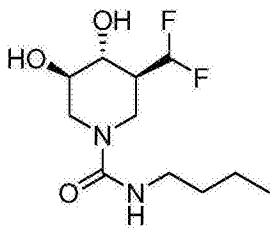
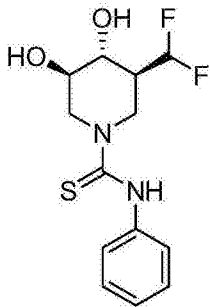


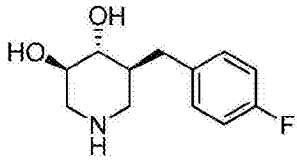
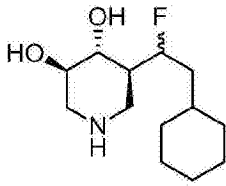
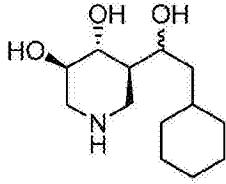
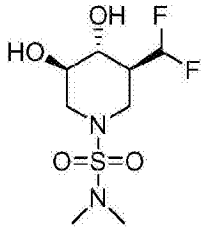
[0057]



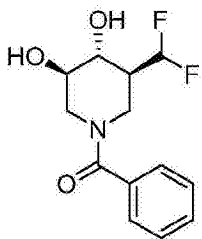
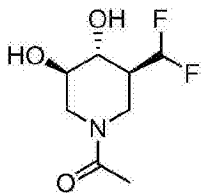
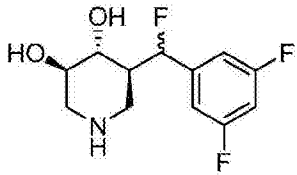
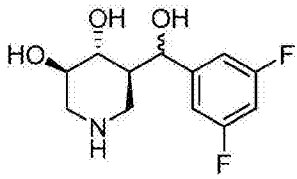


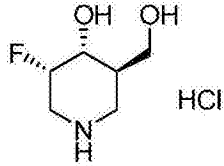
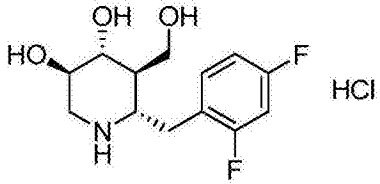
[0058]



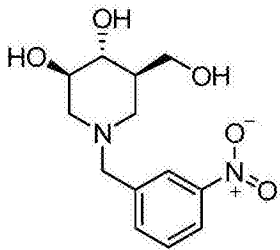
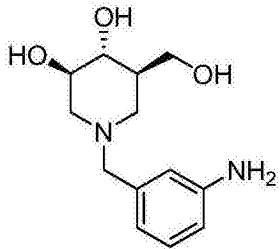
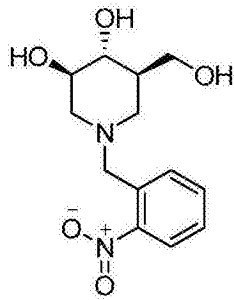


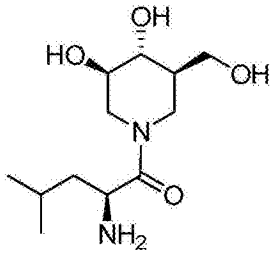
[0059]



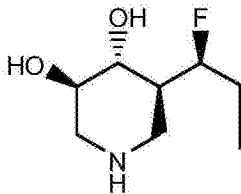
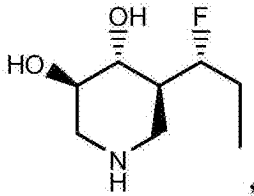
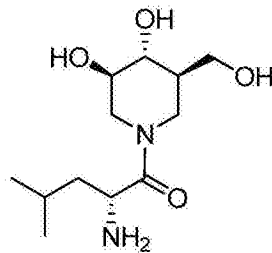


[0060]





[0061]



[0062] 或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。

[0063] 在一个实施方案中,该化合物是(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇,或它们的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该化合物是(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该化合物是(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该化合物是(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。

[0064] 在一个实施方案中,该退行性失调是一种突触核蛋白病。在一个实施方案中,该退行性失调的特征在于路易体。在一个实施方案中,该退行性失调是帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩或阿尔茨海默病。在一个实施方案中,该退行性失调是与至少一种蛋白的聚集相关。在一个实施方案中,该退行性失调是与 α -突触核蛋白的聚集相关。在一个实施方案中,该退行性失调是与非Abeta组分的聚集相关。在一个实施方案中,该退行性失调是与至少一种糖脂的积聚相关。在一个实施方案中,该退行性失调是与至少一种糖鞘脂的积聚相

关。在一个实施方案中,该退行性失调是与至少一种葡糖脑苷脂的积聚相关。在一个实施方案中,该退行性失调是与葡糖脑苷脂酶的突变相关。在一个实施方案中,该方法进一步包括给予一个有效量的至少一种其他的治疗剂。在一个实施方案中,至少一种其他治疗剂是左旋多巴、一种抗胆碱能药、一种儿茶酚氧位甲基转移酶抑制剂、一种多巴胺受体激动剂、一种单胺氧化酶抑制剂、一种外周脱羧酶抑制剂、或一种抗炎剂。

[0065] 本发明还提供了用于在有危险发展或被诊断为具有帕金森病的患者中预防和/或治疗帕金森病的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予一个有效量的任意的上述化合物、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体,或两种或更多种它们的任意组合。

[0066] 在一个实施方案中,该方法包括给予化合物(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇,或它们的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该方法包括给予化合物(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该方法包括给予化合物(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。在一个实施方案中,该方法包括给予化合物(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、或药物前体。

[0067] 在一个实施方案中,该方法包括给予一个有效量的至少一种其他的治疗剂。在一个实施方案中,至少一种其他治疗剂是左旋多巴、一种抗胆碱能药、一种儿茶酚氧位甲基转移酶抑制剂、一种多巴胺受体激动剂、一种单胺氧化酶抑制剂、一种外周脱羧酶抑制剂、或一种抗炎剂。

[0068] 本发明还提供了药盒,包括:

[0069] 一个容器,具有一个有效量的本发明的任意化合物,单独地或组合地;以及

[0070] 用于使用它以预防和/或治疗一种中枢神经系统退行性失调的说明书。

[0071] 在一个实施方案中,该中枢神经系统退行性失调是帕金森病。在一个实施方案中,该中枢神经系统退行性失调是阿尔茨海默病。

[0072] 本发明的详细说明

[0073] 如在此所使用的,下列术语应该具有以下所阐明的定义。

[0074] 如在此所使用的,短语“中枢神经系统退行性失调”是指与中枢神经系统的任何组分如神经元、髓鞘或轴突的过早退行性变相关的任何失调。此类失调包括但不限于:多发性脑梗死性痴呆、亨廷顿病、皮克病、肌萎缩性侧索硬化、克罗伊茨费尔特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额叶变性、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩或阿尔茨海默病。

[0075] 如在此所使用的,术语“治疗”是指改善与所提及的疾病相关的一种或多种症状。

[0076] 如在此所使用的,术语“预防”是指减轻所提及的疾病的一种症状。

[0077] 如在此所使用的,短语“一个有效量”是指对于预防和/或治疗有危险发展或被诊断为具有所提及的疾病的患者有效的、并且因此产生所希望的治疗效果的一个量。

[0078] 如在此所使用的,术语“患者”是指一个哺乳动物(例如一个人)。

[0079] 以下所列出的是用于描述本发明的不同术语的化学定义。这些定义应用于这些术

语,如它们贯穿本说明书使用,除非在具体情况中另外进行限制,或是单个地或是作为一个更大组的一部分。

[0080] 术语“烷基”是指具有1至20个碳原子、优选1至8个碳原子、更优选1至6个碳原子的直链或支链的未取代的烃基团。表述“低级烷基”是指具有1至4个碳原子的未取代的烷基基团。

[0081] 术语“取代的烷基”是指一种烷基基团,该烷基基团由例如一至四个取代基取代,这些取代基如卤素、羟基、烷氧基、氧代、链烷酰基、芳氧基、链烷酰氧基、氨基、烷氨基、芳氨基、芳烷基氨基、双取代的胺,其中这2个氨基取代基是选自烷基、芳基或芳烷基;烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳链烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳氨基、取代的芳链烷酰基氨基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷基硫、烷基硫羰、芳基硫羰、芳烷基硫羰、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、亚磺酰氨基、例如 SO_2NH_2 ,取代的亚磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰,例如 CONH_2 ,取代的氨基甲酰例如 CONH 烷基、 CONH 芳基、 CONH 芳烷基或这些情况,其中在氮上存在两个取代基,这两个取代基选自:烷基、芳基或芳烷基;烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基以及杂环,如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基,等等。在此注意的是取代基被进一步取代的地方,可以用烷基、烷氧基、芳基或芳烷基。

[0082] 术语“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴以及碘。

[0083] 术语“芳基”是指单环的或二环的芳香族烃基团,该芳香族烃基团在环部分上具有6至12个碳原子,如苯基、萘基、联苯基以及联苯基团,它们各自是可以取代的。

[0084] 术语“芳烷基”是指一种直接通过一种烷基基团连接的芳基基团,如苄基。类似地,术语“烷芳基”是指一种直接通过一种芳基基团连接的烷基基团,如甲苄基。

[0085] 术语“取代的芳基”是指一种芳基基团,该芳基基团由例如一至四个取代基取代,这些取代基如烷基、取代的烷基、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、烷氧基、链烷酰基、链烷酰氧基、氨基、烷氨基、芳烷基氨基、二烷氨基、烷酰基氨基、硫醇、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰、烷氧基羰基、烷基硫羰、芳基硫羰、芳基磺酰基胺、磺酸、烷基磺酰基、亚磺酰氨基、芳氧基,等等。该取代基可以进一步由羟基、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、取代的烷基或芳烷基取代。

[0086] 术语“杂芳基”是指一种可任选取代的芳香族基团,例如是一种4至7元单环的、7至11元二环的、或10至15元三环的环系统,它具有至少一个杂原子以及至少一个含碳原子的环,例如吡啶、四唑、吡唑。

[0087] 术语“链烯基”是指具有2至20个碳原子、优选2至15个碳原子、并且最优选2至8个碳原子的直链的或支链的烃基团,具有一至四个双键。

[0088] 术语“取代的链烯基”是指一种由例如一至两个取代基取代的链烯基基团,这些取代基如卤素、羟基、烷氧基、链烷酰基、链烷酰氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷酰基氨基、硫醇、烷硫基、烷基硫羰、烷基磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰、取代的氨基甲酰、胍基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等等。

[0089] 术语“炔基”是指具有2至20个碳原子、优选2至15个碳原子、并且最优选2至8个碳原子的直链的或支链的烃基团,具有一至四个三键。

[0090] 术语“取代的炔基”是指一种由例如一个取代基取代的炔基基团,这些取代基如卤素、羟基、烷氧基、链烷酰基、链烷酰氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷酰基氨基、硫醇、烷硫

基、烷基硫羰、烷基磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰、取代的氨基甲酰、胍基以及杂环,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等等。

[0091] 术语“环烷基”是指一种可任选取代的饱和的环烃环系统,优选含有1至3个环并且每个环3至7个碳,该环系统可以进一步与一种不饱和的C3-C7碳环进行稠合。示例性的基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、以及金刚烷基。示例性的取代基包括如上所述的一种或多种烷基基团,或一种或多种以上所述的作为烷基取代基的基团。

[0092] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环的(heterocyclic)”以及“杂环的(heterocyclo)”是指一种可任选取代的完全饱和的或不饱和的芳香族或非芳香族环基团,例如是一种4至7元单环的、7至11元二环的、或10至15元三环的环系统,它在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有一个杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2或3个杂原子,这些杂原子选自氮原子、氧原子以及硫原子,其中这些氮和硫杂原子还可以任选地被氧化并且这些氮杂原子还可以任选地被季铵化。该杂环基团可以连接到任何杂原子或碳原子上。

[0093] 示例性的单环杂环基团包括:吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧杂氮卓基(oxazepinyl)、氮卓基(azepinyl)、4-哌啶酮基、吡啶基、N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、硫吗啉基亚砷(thiamorpholinyl sulfoxide)、硫吗啉基砷(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊环以及四氢-1,1-二氧噻吩基、二噁烷基、异噻唑烷基、硫杂环丁基(thietanyl)、硫杂丙环基(thiiranyl)、三嗪基、以及三唑基、等等。

[0094] 示例性的二环杂环基团包括:2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,1-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基(如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基(benzopyrazolyl)、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并噻喃基砷、二氢苯并吡喃基、二氢吡啶基、异色满基、异二氢吡啶基、萘啶基、酞嗪基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基、等等。

[0095] 示例性取代基包括如上所述的一种或多种烷基或芳烷基基团,或一种或多种以上所述的作为烷基取代基的基团。

[0096] 同样包括的是更小的杂环,如环氧化物以及氮丙啶。

[0097] 术语“杂原子”应包括氧、硫以及氮。

[0098] 诊断在患者中的帕金森病可以根据英国帕金森病学会(United Kingdom Parkinson's Disease Society)脑库临床诊断标准(参见Hughes et al., Accuracy of

clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease:a clinico-pathological study of 100cases.J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184)和/或由Gelb et al.,Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease.Arch Neurol.1999;56(1):33-39描述的标准。同样地,帕金森病的严重性可以使用统一的帕金森病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)来确定。参见,例如统一的帕金森病评定量表发展委员会成员的Fahn以及Elton(Fahn and Elton,Members of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Development Committee)。统一的帕金森病评定量表。(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)。In:Fahn et al.,Recent developments in Parkinson's disease.New York:Macmillan,1987:153-163。

[0099] 诊断在患者中的阿尔茨海默病可以根据Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,4th ed.:DSM-IV.Washington,D.C.:American Psychiatric Association,1994的对于阿尔茨海默病类型的痴呆的标准。同样地,对于可能的阿尔茨海默病的标准可以根据National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association的标准来确定。还参见,McKhann et al.,Clinical diagnosis of Alzheimer's disease:report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.Neurology 1984;34:939-944。

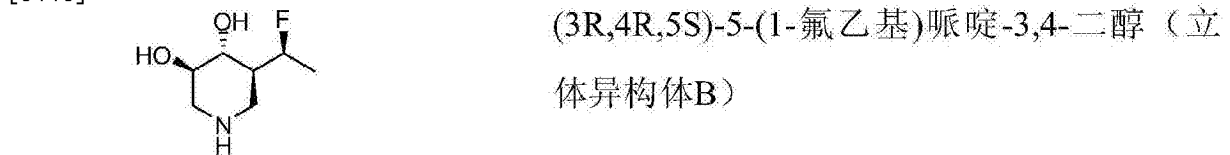
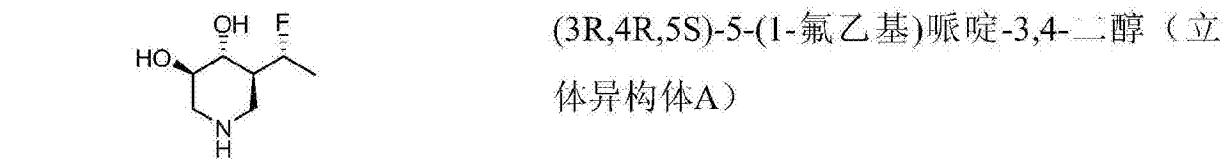
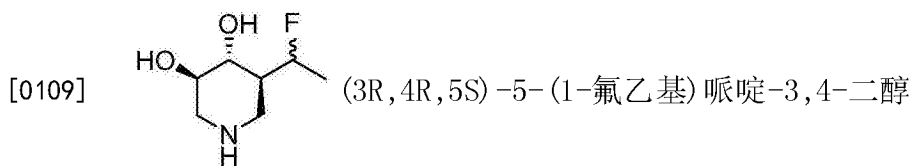
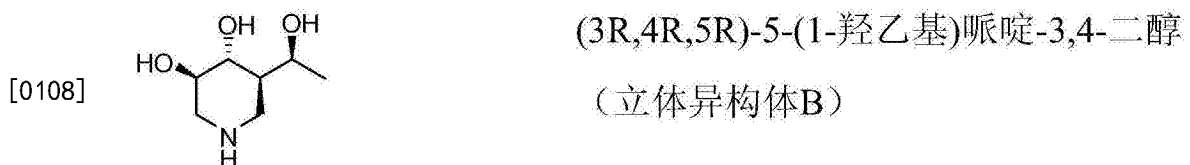
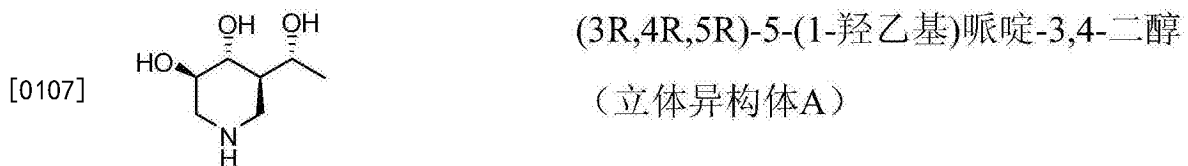
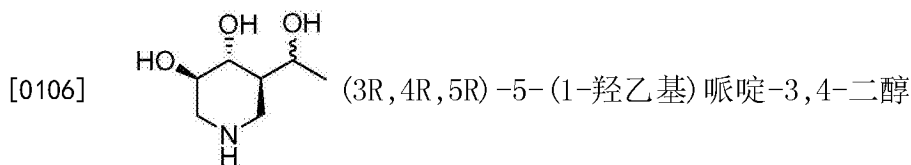
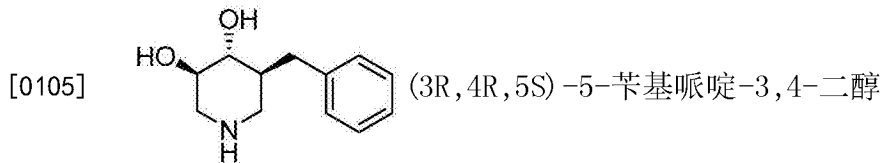
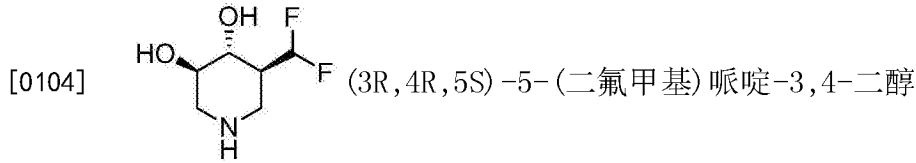
[0100] 多系统萎缩(MSA)的特征在于在大脑的运动、平衡以及自动控制中心的神经胶质细胞质包涵体(还称为Papp-Lantos体)。第一表象中,MSA的最常见的第一征象是在62%的MSA中发现了一种“运动不能僵硬综合征”(akineti-rigid syndrome)(即,运动起始缓慢,类似于帕金森病)的出现。起始时的其他常见的征象包括关于平衡的问题(在22%中发现),随后是泌尿生殖问题(9%)。对于男性,第一征象可以是勃起功能障碍(不能完成或维持勃起)。对于男性和女性,都常经历关于他们的膀胱的问题,包括尿急、尿频、不完全的膀胱排空或不能排尿(潴留)。5名MSA患者中大约有1位在他们的疾病的第一年会遭受恶化。随着该病进行,三组症状成为主流。它们是:(i)震颤麻痹(缓慢僵硬的运动,笔迹变得小并且细长);(ii)小脑功能障碍(难以协调运动和平衡);以及(iii)自主神经机能异常(受损的自主躯体功能)包括:体位性或直立性低血压,导致眩晕或站立后晕厥、尿失禁、阳痿;便秘;口和皮肤干燥;由于异常出汗的体温调节障碍;睡眠期间的异常呼吸。值得注意的是,不是所有的这些症状都被所有患者经历。

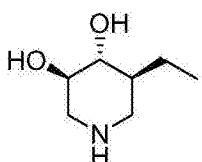
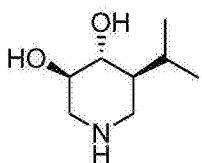
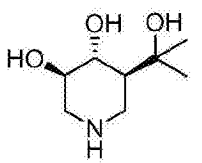
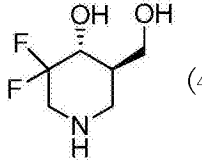
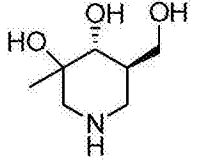
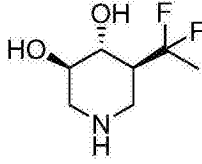
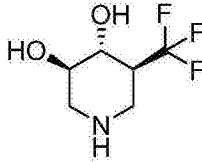
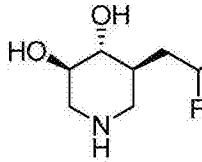
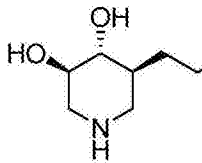
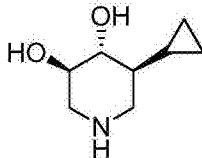
[0101] 路易体痴呆(DLB)是一种最常见类型的进行性痴呆。DLB的最主要特征是进行性认知衰退,联合三种额外定义的特征:(1)在机敏性和注意力的显著“波动”,如频繁困倦、嗜睡、或用过长时间周期凝视空间、或言语紊乱;(2)再发性幻视,以及(3)震颤性麻痹运动症状,如强直以及自发运动的丧失。人们还可能遭受抑郁。DLB的症状是由路易体在脑部区域中控制特定方面的记忆和运动控制的神经元细胞核内部的聚集引起的(积累的小块的 α -突触核蛋白)。研究人员尚未确切地知道为什么 α -突触核蛋白积聚到路易体之中或路易体怎样引起DLB的症状,但是他们的确知道 α -突触核蛋白积聚还与帕金森病、多系统萎缩、以及一些称为“突触核蛋白病”的其他疾病相关联。DLB与帕金森病之间、以及DLB与阿尔茨海默病之间的症状的相似性可能经常使得一名医生难以作出决定性的诊断。此外,路易体还

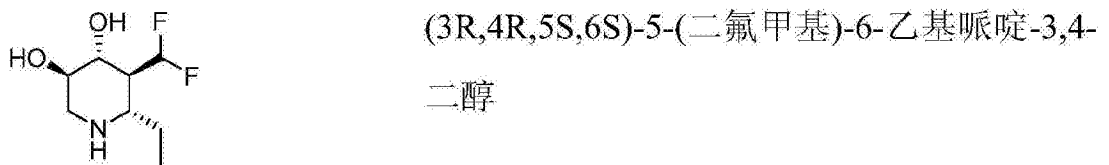
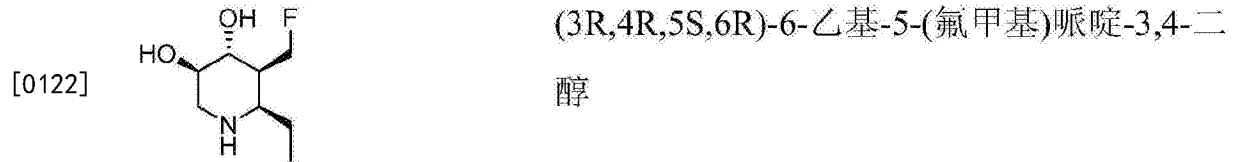
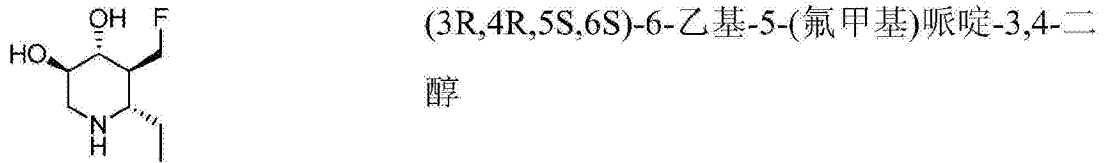
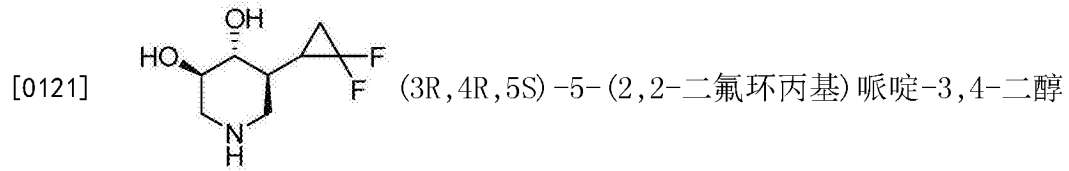
经常在患有帕金森病和阿尔茨海默病的患者的脑中发现。这些发现暗示了DLB与这些其他原因的痴呆有关或者一个个体可以在同一时间患有这两者疾病,DLB通常零星地发生在无已知的该疾病的家族史的人中。然而,偶而报道了罕见的家族案例。

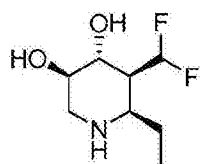
[0102] 化合物

[0103] 以下提供了本发明的新颖化合物:

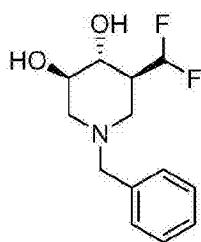


- [0111]  (3R,4R,5S)-5-乙基哌啶-3,4-二醇
- [0112]  (3R,4R,5S)-5-异丙基哌啶-3,4-二醇
- [0113]  (3R,4R,5S)-5-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇
- [0114]  (4R,5R)-3,3-二氟-5-(羟甲基)哌啶-4-醇
- [0115]  (4R,5R)-5-(羟甲基)-3-甲基哌啶-3,4-二醇
- [0116]  (3R,4R,5S)-5-(1,1-二氟乙基)哌啶-3,4-二醇
- [0117]  (3R,4R,5S)-5-(三氟甲基)哌啶-3,4-二醇
- [0118]  (3R,4R,5S)-5-(2,2-二氟乙基)哌啶-3,4-二醇
- [0119]  (3R,4R,5S)-5-(2-氟乙基)哌啶-3,4-二醇
- [0120]  (3R,4R,5S)-5-环丙基哌啶-3,4-二醇

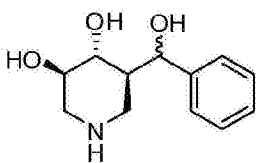




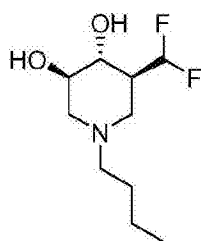
(3R,4R,5S,6R)-5-(二氟甲基)-6-乙基哌啶-3,4-二醇



(3R,4R,5S)-1-苄基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇

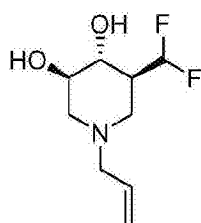


(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)哌啶-3,4-二醇

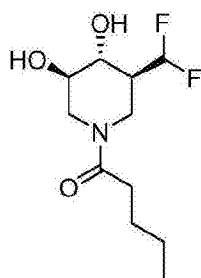


(3R,4R,5S)-1-丁基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇

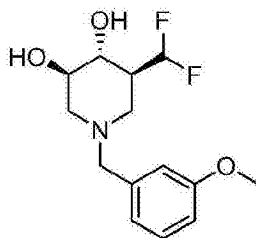
[0123]



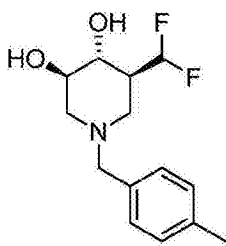
(3R,4R,5S)-1-烯丙基-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇



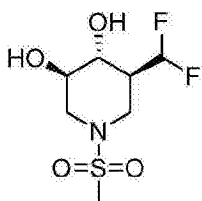
1-((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)戊烷-1-酮



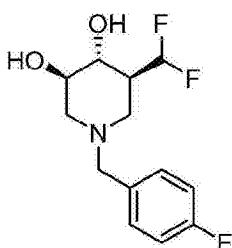
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(3-甲氧苄基)哌啶-3,4-二醇



(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲基)哌啶-3,4-二醇

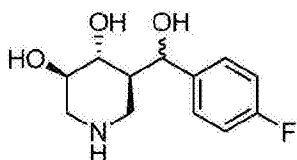


(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(甲磺酰)哌啶-3,4-二醇

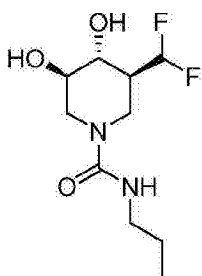


(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-氟苄基)哌啶-3,4-二醇

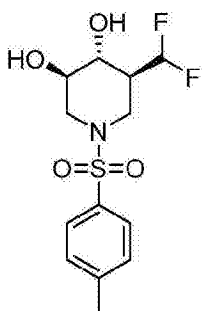
[0124]



(3R,4R,5R)-5-((4-氟苄基)(羟基)甲基)哌啶-3,4-二醇

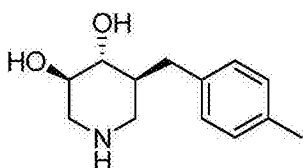


(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-丙基哌啶-1-甲酰胺

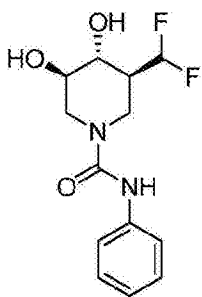


(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-甲苯磺酰基哌啶-3,4-二醇

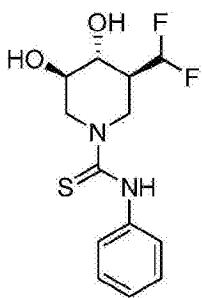
[0125]



(3R,4R,5S)-5-(4-甲基)哌啶-3,4-二醇

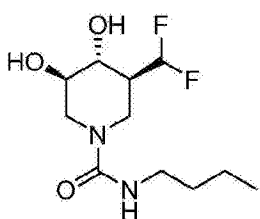


(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基
哌啶-1-甲酰胺

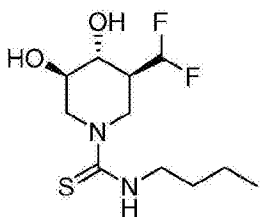


(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基
哌啶-1-硫代甲酰胺

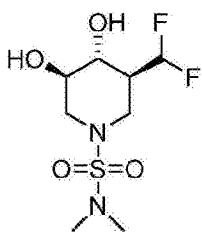
[0126]



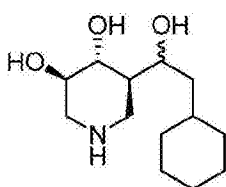
(3S,4R,5R)-N-丁基-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基
哌啶-1-甲酰胺



(3S,4R,5R)-N-丁基-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基
哌啶-1-硫代甲酰胺

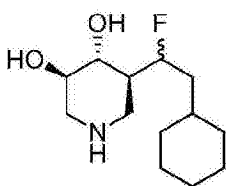


(3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N,N-二
甲基哌啶-1-氨磺胺

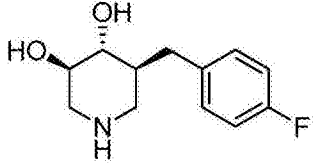
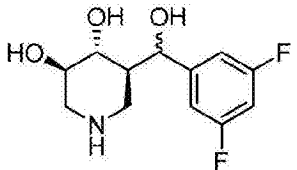
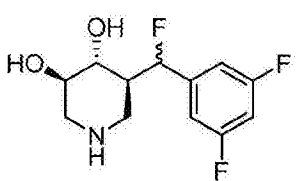
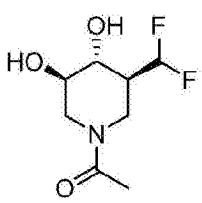
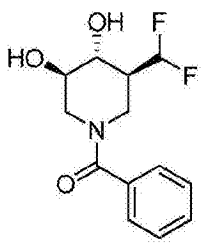
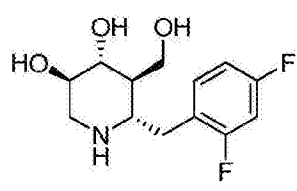
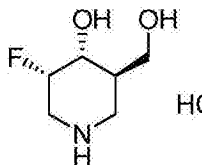


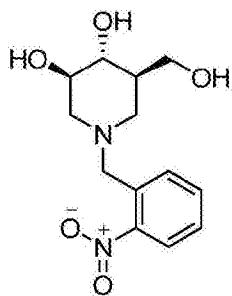
(3R,4R,5R)-5-(2-环己基-1-羟乙基)哌啶-3,4-
二醇

[0127]

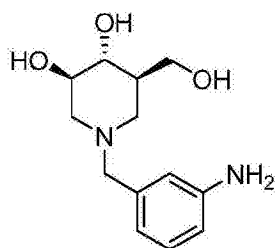


(3R,4R,5S)-5-(2-环己基-1-氟乙基)哌啶-3,4-
二醇

- [0128]  (3R,4R,5S)-5-(4-氟苄基)哌啶-3,4-二醇
-  (3R,4R,5R)-5-((3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)哌啶-3,4-二醇
-  (3R,4R,5S)-5-((3,5-二氟苯基)氟甲基)哌啶-3,4-二醇
- [0129]  1-((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)乙酮
-  ((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)(苯基)甲酮
-  HCl (3R,4R,5R,6S)-6-(2,4-二氟苄基)-5-(羟基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐
- [0130]  HCl (3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基)哌啶-4-醇盐酸盐

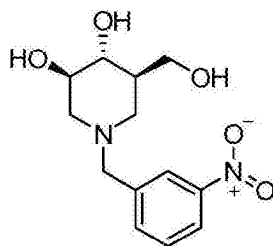


(3R,4R,5R)-5-(羟甲基)-1-(2-硝基苄基)哌啶-3,4-二醇

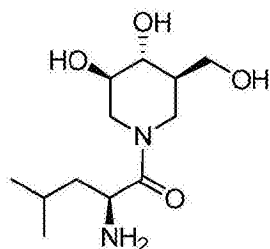


(3R,4R,5R)-1-(3-氨基苄基)-5-(羟甲基)哌啶-3,4-二醇

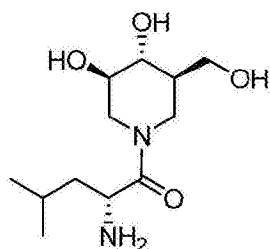
[0131]



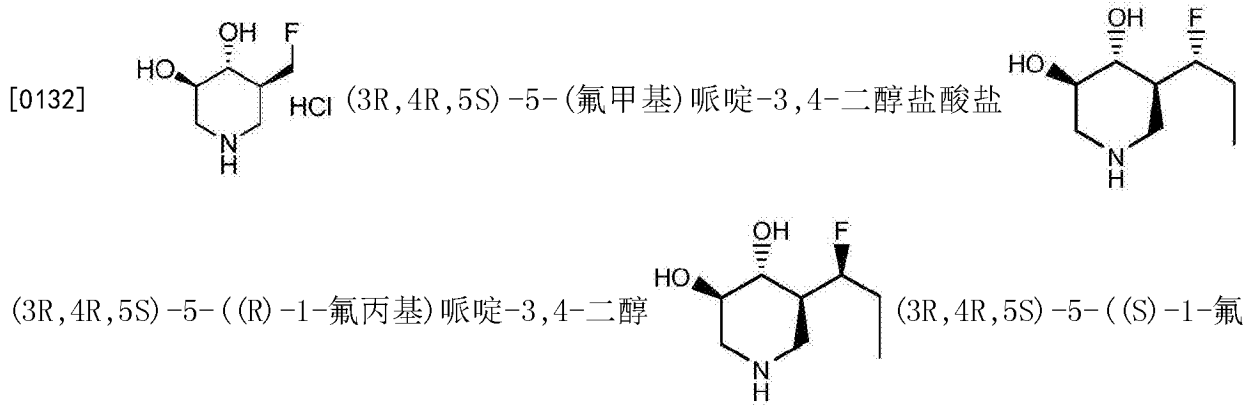
(3R,4R,5R)-5-(羟甲基)-1-(3-硝基苄基)哌啶-3,4-二醇



(S)-2-氨基-1-((3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮



(R)-2-氨基-1-((3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

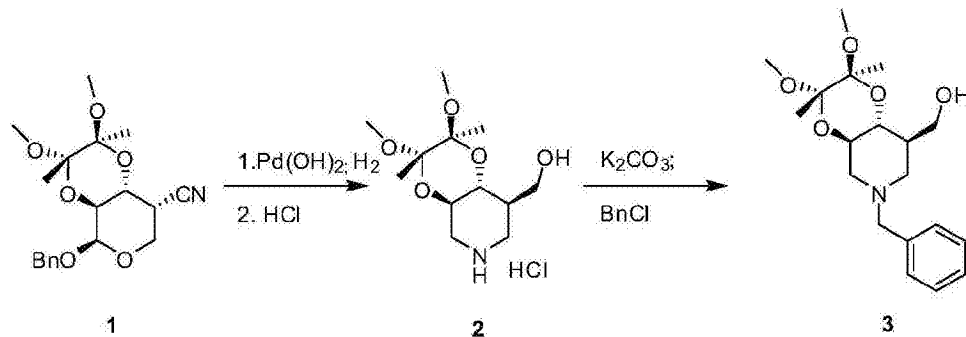


丙基)哌啶-3,4-二醇

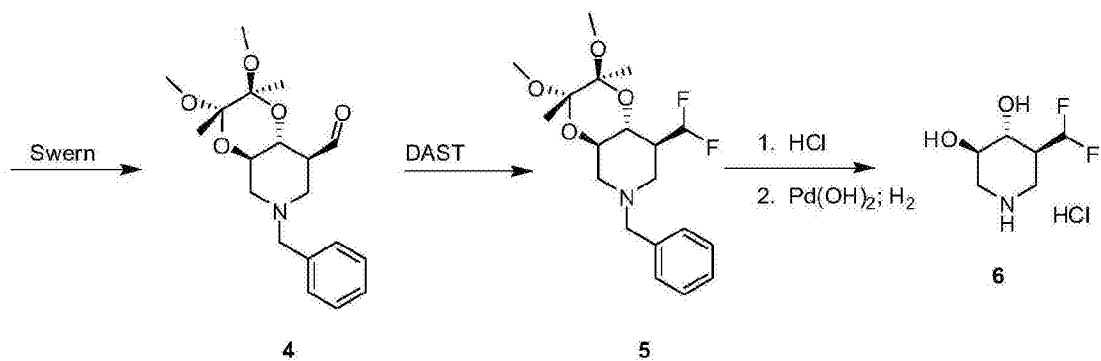
[0133] 化学过程

[0134] 可以根据一种或多种以下方案来制作本发明的组合物。

[0135] 工艺方案1:



[0136]



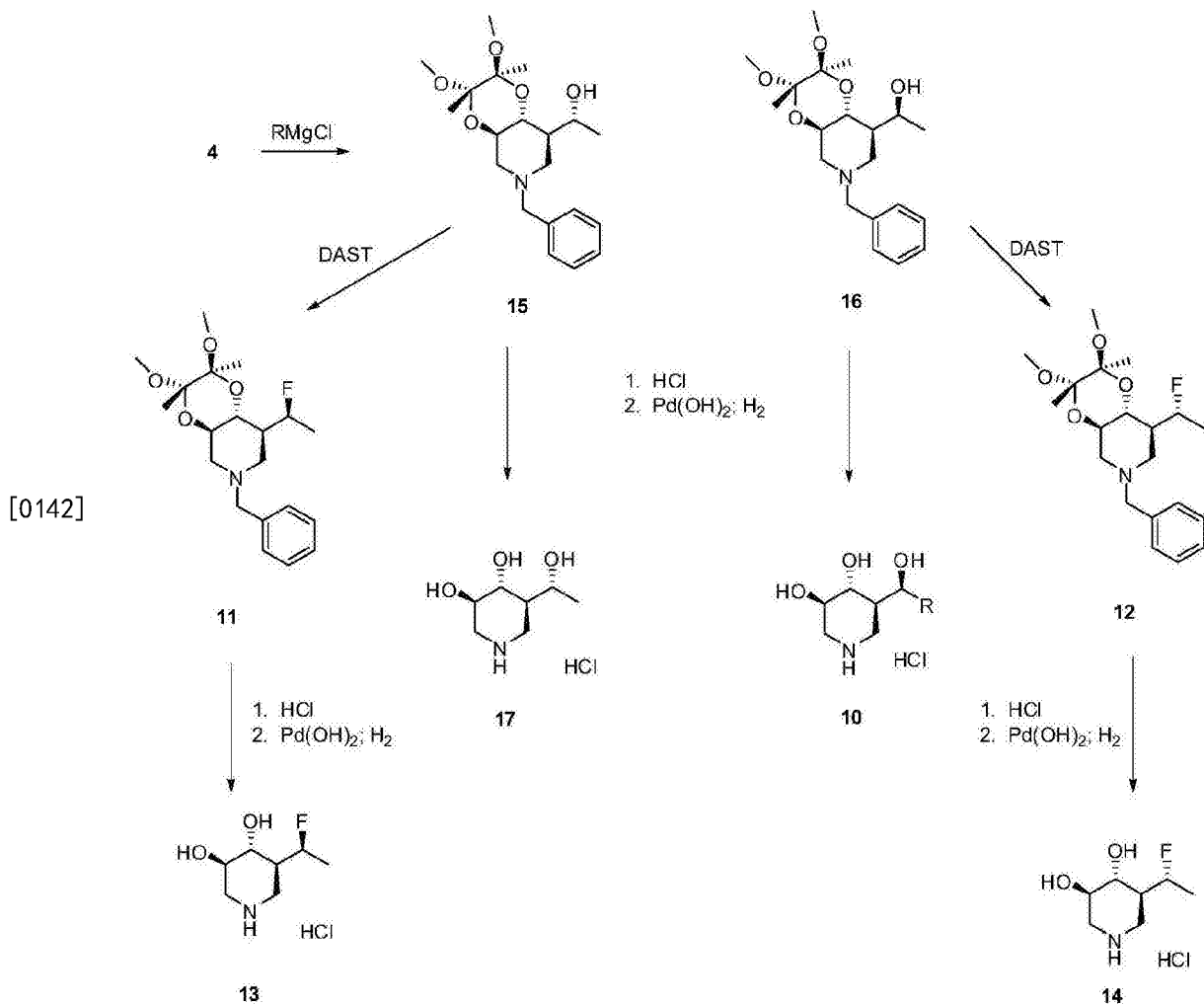
[0137] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基)甲醇盐酸盐(2)。将1(20.0g,55.0mmol)在MeOH(500mL)中的溶液与Pd(OH)₂(4-6g)以及甲酸铵(14g,220mmol)合并,并且将混合物在50℃-55℃下加热。经下一个8小时加入额外量(3x 100.0mmol)的甲酸铵。在最终的加入之后,将反应混合物进一步搅拌并且在50℃-55℃下加热额外的16小时。通过过滤将催化剂去除,并且将滤液在真空中蒸发。将粗产物溶解在丙酮(150mL)中,过滤,并且加入在2-PrOH中的HCl。进行引晶并且然后在一个冰浴中冷却之后,将产物收集,为一种白色结晶固体(11.0g,71%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.45(s, 2H), 4.80(t, 1H, ex), 3.85(m, 1H), 3.0-3.75(m, 11H), 2.8(q, 2H), 1.95(m, 1H), 1.2(2, 6H)。

[0138] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基) 甲醇 (3)。向2 (14.85g, 50.0mmol) 在DMF (200mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (17.25g, 125mmol), 并且将混合物在40℃下搅拌大约4小时。在这时, 一次性加入BnCl (5.7mL, 50.0mmol) 并且将反应在40℃下搅拌过夜。将溶剂在真空中蒸发, 并且将残余物悬浮在水 (600mL) 中, 并且加入HCl以溶解残余物。将溶液用Et₂O洗涤并且然后用Na₂CO₃进行碱化。将溶液用EtOAc (2x) 萃取, 并且将合并的萃取物用水然后是盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥。将溶液过滤并且将滤液在真空中蒸发以给出标题化合物 (17.2g, >95%), 为一种无色至非常浅黄色的粘性油, 将其使用而未经进一步纯化。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (t, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.268 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (br s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (t, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

[0139] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基) 羧醛 (通用步骤A) (4)。向在CH₂Cl₂ (150mL) 中的冷却到-78℃的DMSO (7.3g, 96.9mmol) 溶液中逐滴加入在CH₂Cl₂中的草酰氯 (6.1mL, 72.8mmol) 溶液。在加入完成后, 将反应混合物搅拌额外30分钟, 在这时逐滴加入在CH₂Cl₂中的3 (17.0g, 48.4mmol) 的溶液。在加入完成后, 将反应在-78℃下搅拌1小时并且然后逐滴加入二异丙基乙胺 (34.4mL, 193mmol)。在这次加入完成后, 当加入饱和NaHCO₃时, 将冷却浴去除并且允许反应混合物加温到0℃。将混合物用一些额外的CH₂Cl₂稀释并且然后将有机层分离并且经MgSO₄干燥。在过滤后, 将溶剂在真空中蒸发并且将粗产物通过硅胶层析法 (Hex/EtOAc) 进行纯化以给出标题化合物 (12.7g, 75%), 为一种粘性油。¹H NMR (CDCl₃) 9.73 (s, 1H), 7.2 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.25 (2s, 6H)。

[0140] ((2S,3S,4aR,8S,8aR)-6-苄基-8,8-二氟甲基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶盐酸盐 (通用步骤B) (5)。向在CH₂Cl₂ (50mL) 中的冷却到-15℃的DAST (1.4mL, 10.3mmol) 溶液中逐滴加入4 (2.4g, 6.9mmol) 的溶液。10分钟后, 将冰浴去除并且将反应在室温下搅拌过夜。在这时, 将反应混合物在一个冰浴中再次冷却并且通过加入饱和NaHCO₃ (开始时逐滴加入, 由于这确实产生了轻微的放热) 将反应骤冷。将有机层分离并且经Na₂SO₄干燥、进行过滤并且将溶剂在真空中蒸发以给出一种黄色的油。通过在硅胶 (Hex/EtOAc) 上进行层析纯化残余物以给出标题化合物 (1.6g, 62%), 为一种无色油。¹H NMR (CDCl₃) 7.2 (m, 5H), 6.0 (dt, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.2 (2s, 6H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (br s, 1H), 1.2 (2s, 6H)。

[0141] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基) 哌啶3,4-二醇盐酸盐 (通用步骤C) (6)。将化合物5 (1.6g, 4.3mmol) 在EtOH/H₂O/HCl (40mL/40mL/5mL) 的混合物中在回流下加热并且将该反应通过HPLC进行监控直到不再检测到起始材料。将溶剂在真空中蒸发并且然后用EtOH共蒸发两次。将残余物溶解在MeOH中并且经Pd(OH)₂氢化。当完成后, 通过过滤将催化剂去除, 并且将滤液在真空中蒸发。将残余物从EtOH (50mL) 再结晶以给出标题化合物 (0.55g, 66%), 为一种白色固体 (mp 168℃-170℃)。¹H NMR (D₂O) 6.15 (dt, 1H), 4.3-4.8 (m, 2H), 3.0 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.3 (m, 1H)。



[0143] (R) 和 (S) -1-((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基)乙醇通用步骤D (15/16)。向在干THF (100mL) 中的4 (7.0g, 20.0mmol) 的溶液中加入MeMgBr (20.0mL, 1.4M在3:1THF/甲苯中), 并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应用饱和NH₄Cl骤冷, 并且将混合物用EtOAc (2x) 进行萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥, 并且将滤液在真空中蒸发。将残余物通过硅胶层析法 (己烷/2-PrOH) 进行纯化以给出主要异构体 (15) (1.6g, 24.6%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.5-3.9 (m, 3H), 3.3 (2s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.0 (2m, 4H), 1.3 (2s, 6H), 1.2 (d, 3H)。还分离出次要异构体 (16) (0.55g, 7.5%) 7.3 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (t, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.2 (2s, 6H), 1.0 (d, 3H)。

[0144] (3R,4R,5R)-5((R)-1-羟乙基)哌啶3,4-二醇 (17)。将化合物15 (0.55g, 1.5mmol) 在9/1TFA:H₂O (20mL) 的混合物中搅拌直到通过HPLC不再检测到起始材料。将挥发性物质去除并且将残余物用EtOH共蒸发2-3次并且溶解在EtOH中并且用固体K₂CO₃处理。在将固体过滤之后, 将滤液在真空中蒸发, 并且将残余物转化成一种HCl盐并且经Pd(OH)₂氢化。将催化剂过滤并且将滤液在真空中蒸发。使用一种离子交换树脂 (Dowex50WX8-200) (用0.1N NH₄OH洗脱) 将粗产物纯化。将合适的部分合并、并且冻干以给出标题化合物 (0.12g, 50%)。¹H NMR (D₂O) 4.2 (q, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (d, 3H)。

[0145] (3R,4R,5R)-5((S)-1-羟乙基)哌啶3,4-二醇 (10)。如以上所描述将化合物16

(0.34g, 0.93mmol) 脱保护以给出标题化合物 (0.11g, 75%)。¹H NMR (D₂O) 4.15 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (d, 3H)。

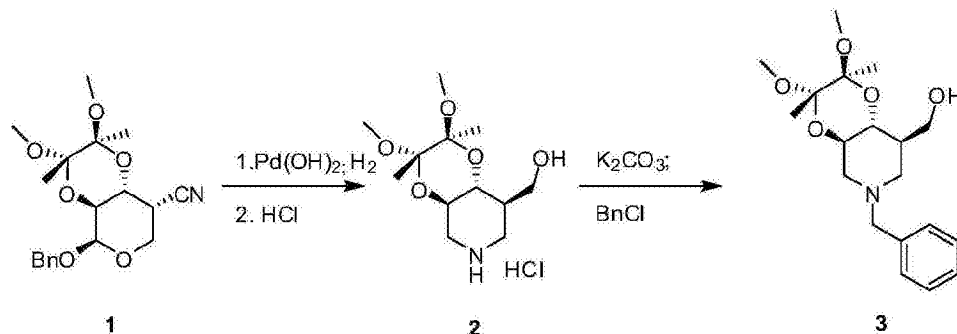
[0146] ((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) -6-苄基-8(S) - (1-氟乙基) -2, 3-二甲氧基-2, 3-二甲基八氢-[1, 4]二氧杂并[2, 3-c]吡啶 (11)。使用通用步骤B将化合物15 (1.8g, 5.0mmol) 氟化。硅胶层析法 (Hex/EtOAc) 给出了标题化合物 (0.42g, 23%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.25 (m, 5H), 4.7-4.9 (dq, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (2s, 6H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 1.35 (dd, 3H), 1.2 (2s, 6H)。

[0147] (3R, 4R, 5R) -5 ((S) -1-氟乙基) 哌啶3, 4-二醇盐酸盐 (13)。如在通用步骤C中所述, 将化合物11 (0.42g, 1.14mmol) 脱保护。将催化剂去除之后, 将滤液在真空中蒸发并且然后用EtOH (2x) 共蒸发。将生成的残余物用丙酮研磨以给出标题化合物 (0.20g, 88%), 为一种白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.0 (br s, 2H), 5.6 (d, 1H, ex), 5.4 (d, 1H, ex), 5.0-5.2 (dq, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (t, 1H), 2.7 (t, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.3 (dd, 3H)。

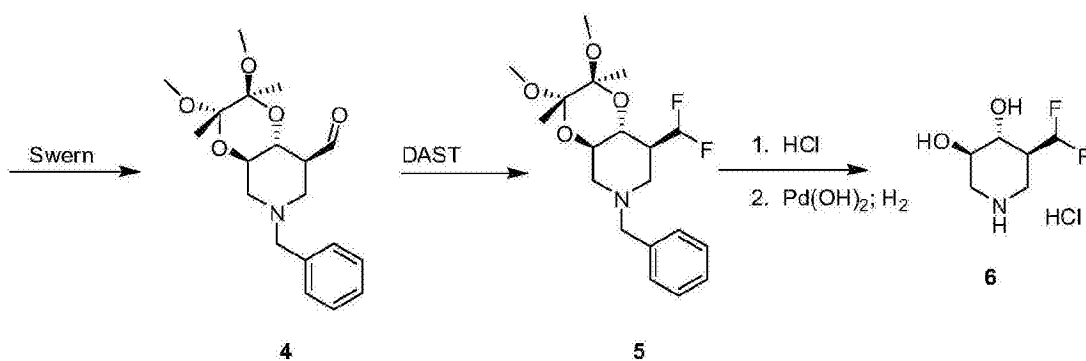
[0148] ((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) -6-苄基-8(R) - (1-氟乙基) -2, 3-二甲氧基-2, 3-二甲基八氢-[1, 4]二氧杂并[2, 3-c]吡啶 (12)。使用通用步骤B将化合物16 (0.55g, 1.5mmol) 氟化以给出标题化合物 (0.22g, 40%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H), 5.0 (dq, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 3H), 3.3 (2s, 6H), 3.0 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3 (2s, 6H)。

[0149] (3R, 4R, 5R) -5 ((R) -1-氟乙基) 哌啶3, 4-二醇盐酸盐 (14)。如在通用步骤C中所述, 将化合物12 (0.22g, 0.6mmol) 脱保护。将催化剂去除之后, 将滤液在真空中蒸发并且然后用EtOH (2x) 共蒸发。将生成的残余物用丙酮研磨以给出标题化合物 (0.08g, 67%), 为一种白色固体。¹H NMR (D₂O) 5.1 (dq, 1H), 3.5 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.3 (dd, 3H)。

[0150] 工艺方案2:



[0151]



[0152] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基)甲醇盐酸盐(2)。将在MeOH(500mL)中的1(20.0g,55.0mmol)的溶液与Pd(OH)₂(4-6g)以及甲酸铵(14g,220mmol)合并,并且将混合物在50°C-55°C下加热。经下一个8小时加入额外量(3x 100.0mmol)的甲酸铵。在最终的加入之后,将反应混合物进一步搅拌并且在50°C-55°C下加热额外的16小时。通过过滤将催化剂去除,并且将滤液在真空中蒸发。将粗产物溶解在丙酮(150mL)中,过滤,并且加入在2-PrOH中的HCl。进行引晶并且然后在一个冰浴中冷却之后,将产物收集,为一种白色结晶固体(11.0g,71%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.45(s,2H),4.80(t,1H,ex),3.85(m,1H),3.0-3.75(m,11H),2.8(q,2H),1.95(m,1H),1.2(2,6H)。

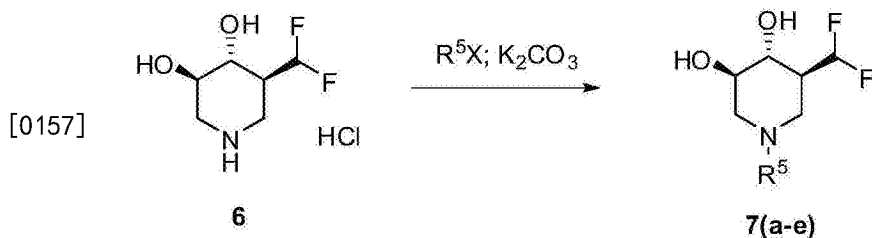
[0153] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基)甲醇(3)。向在DMF(200mL)中的2(14.85g,50.0mmol)的溶液中加入K₂CO₃(17.25g,125mmol),并且将混合物在40°C下搅拌大约4小时。在这时,一次性加入BnCl(5.7mL,50.0mmol)并且将反应在40°C下搅拌过夜。将溶剂在真空中蒸发,并且将残余物悬浮在水(600mL)中,并且加入HCl以溶解残余物。将溶液用Et₂O洗涤并且然后用Na₂CO₃进行碱化。将溶液用EtOAc(2x)萃取,并且将合并的萃取物用水然后是盐水洗涤,然后经MgSO₄干燥。将溶液过滤并且将滤液在真空中蒸发以给出标题化合物(17.2g,>95%),为一种无色至非常浅黄色的粘性油,将其使用而未经进一步纯化。¹H NMR(CDCl₃) 7.3(m,5H),3.6-3.8(m,2H),3.5(s,3H),3.4(t,1H),3.26(s,3H),3.268(s,3H),2.9(m,2H),2.2(br s,1H),2.05(m,1H),1.85(t,1H),1.28(s,3H),1.26(s,3H)。

[0154] ((2S,3S,4aR,8R,8aR)-6-苄基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶-8-基)羧醛(通用步骤A)(4)。向在CH₂Cl₂(150mL)中的冷却到-78°C的DMSO(7.3g,96.9mmol)溶液中逐滴加入在CH₂Cl₂中的草酰氯(6.1mL,72.8mmol)溶液。在加入完成后,将反应混合物搅拌额外30分钟,在这时逐滴加入在CH₂Cl₂中的3(17.0g,48.4mmol)的溶液。在加入完成后,将反应在-78°C下搅拌1小时并且然后逐滴加入二异丙基乙胺(34.4mL,193mmol)。在这次加入完成后,当加入饱和NaHCO₃时,将冷却浴去除并且允许反应混合物加热到0°C。将混合物用一些额外的CH₂Cl₂稀释并且然后将有机层分离并且经MgSO₄干燥。在过滤后,将溶剂在真空中蒸发并且将粗产物通过硅胶层析法(Hex/EtOAc)进行纯化以给出标题化合物(12.7g,75%),为一种粘性油。¹H NMR(CDCl₃) 9.73(s,1H),7.2(m,5H),3.75(m,2H),3.5(q,2H),3.2(2s,6H),2.7-3.0(m,3H),2.05(m,2H),1.25(2s,6H)。

[0155] ((2S,3S,4aR,8S,8aR)-6-苄基-8,8-二氟甲基-2,3-二甲氧基-2,3-二甲基八氢-[1,4]二氧杂并[2,3-c]吡啶盐酸盐(通用步骤B)(5)。向在CH₂Cl₂(50mL)中的冷却到-15°C的DAST(1.4mL,10.3mmol)溶液中逐滴加入4(2.4g,6.9mmol)的溶液。10分钟后,将冰浴去除并且将反应在室温下搅拌过夜。在这时,将反应混合物在一个冰浴中再次冷却并且通过加入饱和NaHCO₃(开始时逐滴加入,由于这确实产生了轻微的放热)将反应骤冷。将有机层分离并且经Na₂SO₄干燥、进行过滤并且将溶剂在真空中蒸发以给出一种黄色的油。通过在硅胶(Hex/EtOAc)上进行层析纯化残余物以给出标题化合物(1.6g,62%),为一种无色的油。¹H NMR(CDCl₃) 7.2(m,5H),6.0(dt,1H),3.75(m,1H),3.55(m,3H),3.2(2s,6H),2.95(m,1H),2.85(m,1H),2.3(m,2H),1.5(br s,1H),1.2(2s,6H)。

[0156] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶3,4-二醇盐酸盐(通用步骤C)(6)。将化合物5

(1.6g, 4.3mmol) 在EtOH/H₂O/HCl (40mL/40mL/5mL) 的混合物中在回流下加热并且将该反应通过HPLC进行监控直到不再检测到起始材料。将溶剂在真空中蒸发并且然后用EtOH共蒸发两次。将残余物溶解在MeOH中并且经Pd(OH)₂氢化。当完成后,通过过滤将催化剂去除,并且将滤液在真空中蒸发。将残余物从EtOH (50mL) 再结晶以给出标题化合物 (0.55g, 66%), 为一种白色固体 (mp 168°C-170°C)。¹H NMR (D₂O) 6.15 (dt, 1H), 4.3-4.8 (m, 2H), 3.0 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.3 (m, 1H)。



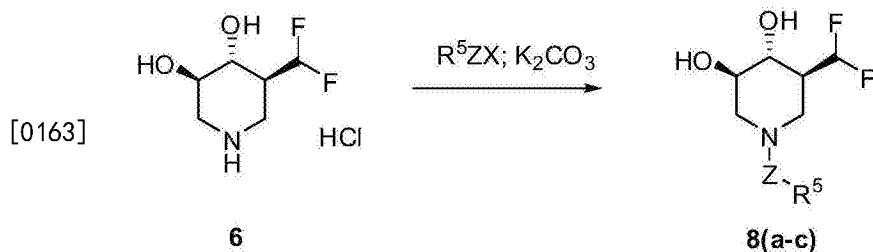
[0158] (3R,4R,5S)-1-丁基-5-(二氟甲基)哌啶3,4-二醇 (通用步骤D) (7a; R⁵=Bu)。将6 (0.30g, 1.4mmol)、K₂CO₃ (0.48g, 3.5mmol) 与BuBr (0.20g, 1.4mmol) 的混合物在DMF (10mL) 中合并,并且在60°C下加热过夜。将溶剂在真空中蒸发,并且将残余物溶解在EtOAc中,用水然后是盐水洗涤并且经Na₂SO₄干燥。在过滤之后,将滤液在真空中蒸发以给出粗产物,将其通过层析(CH₂Cl₂/ (9:1) MeOH/NH₄OH) 进行纯化以给出标题化合物 (0.25g, 80%), 为一种无色浆。MH⁺=224。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.2 (t, 1H, J=57Hz), 5.13 (d, 1H, ex), 4.91 (d, 1H, ex), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.2-1.5 (2m, 4H), 0.9 (t, 3H)。

[0159] (3R,4R,5S)-1-烯丙基-5-(二氟甲基)哌啶3,4-二醇 (7b; R⁵=哌啶)。遵循通用步骤D,使用烯丙基溴 (0.17g, 1.4mmol), 得到了标题化合物,为一种白色固体 (0.22g, 76%)。MH⁺=208。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.2 (t, 1H, J=57Hz), 5.8 (m, 1H), 5.2 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (1H), 2.95 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 1.9 (br m, 2H), 1.75 (t, 1H)。

[0160] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-氟苄基)哌啶3,4-二醇 (7c; R⁵=4-氟苄基)。除了在室温下进行反应并且使用4-氟苄基溴 (0.26g, 1.4mmol) 外,遵循通用步骤D,得到了标题化合物,为一种白色固体 (0.22g, 56%)。MH⁺=276。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.4 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.2 (t, 1H, J=57Hz), 5.2 (d, 1H, ex), 4.9 (d, 1H, ex), 3.5 (q, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。

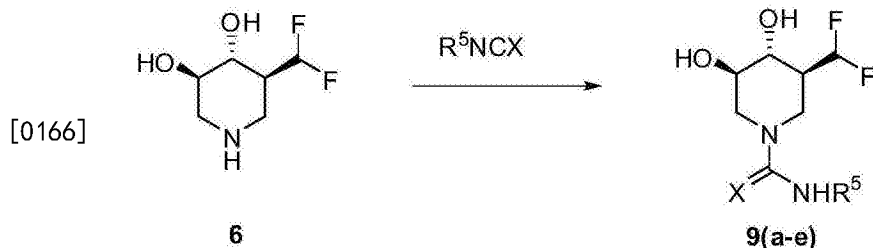
[0161] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲苄基)哌啶3,4-二醇 (7d; R⁵=4-甲苄基)。除了在室温下进行反应并且使用4-甲苄基溴 (0.26g, 1.4mmol) 外,遵循通用步骤D,得到了标题化合物,为一种白色固体 (0.30, 81%)。MH⁺=272。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.2 (m, 4H), 6.2 (t, 1H, J=57Hz), 5.2 (d, 1H, ex), 4.9 (d, 1H, ex), 3.5 (q, 2H), 3.3 (1H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。

[0162] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶3,4-二醇 (7e; R⁵=4-甲氧基苄基)。除了在室温下进行反应并且使用4-甲氧基苄基氯 (0.26g, 1.4mmol) 外,遵循通用步骤D,得到了标题化合物,为一种无色浆 (0.19g, 49%)。MH⁺=288。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.3 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.2 (t, 1H, J=57Hz), 5.2 (d, 1H, ex), 4.9 (d, 1H, ex), 3.75 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.8 (t, 1H)。



[0164] 1-((3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基哌啶-1-基)戊烷-1-酮 (8a; Z=CO; R⁵=丁基)。除了在室温下进行反应并且使用戊酰基氯 (0.17g, 1.4mmol) 外, 遵循通用步骤D, 得到了标题化合物, 为一种白色固体 (0.26g, 71%)。MH⁺=252。¹H NMR (DMSO-d₆) 5.9-6.5 (dt, 1H), 5.35 (m, 1H, ex), 5.25 (m, 1H), ex), 4.2 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.3 (t, 2H), 1.9br m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

[0165] (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-(甲磺酰基)哌啶3,4-二醇 (8b; Z=SO₂; R⁵=Me) 除了在室温下进行反应并且使用甲磺酰氯 (0.16g, 1.4mmol) 外, 遵循通用步骤D, 得到了标题化合物, 为一种白色固体 (0.17g, 51%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.2 (t, 1H, J=53Hz), 5.43 (d, 1H, ex), 5.38 (d, 1H, ex), 3.2-3.7 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.7 (t, 1H), 2.1 (br s, 1H)。(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-1-甲苯磺酰基哌啶3,4-二醇 (8b; Z=SO₂; R⁵=Ph) 除了在室温下进行反应并且使用甲苯磺酰氯 (0.26, 1.4mmol) 外, 遵循通用步骤D, 得到了标题化合物, 为一种白色固体 (0.35g, 67%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.6 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.25 (t, 1H, J=53Hz), 5.4 (2d, 2H, ex), 3.3-3.55 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.4 (t, 1H), 2.1 (m, 1H)。



[0167] (3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-丙基哌啶-1-甲酰胺 (通用步骤E) (9a; X=O; R⁵=丙基)。向在干DMF (5mL) 中的6 (游离碱) (0.29g, 1.2mmol) 的溶液中加入异氰酸丙酯 (0.10g, 1.2mmol) 并且将反应在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空中蒸发, 并且将残余物通过层析法进行纯化 (CH₂Cl₂/MeOH) 以给出标题化合物, 为一种白色固体 (0.14g, 48%)。MH⁺=253。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.7 (t, 1H), 6.22 (t, 1H, J=53Hz), 5.25 (d, 1H, ex), 5.15 (d, 1H, ex), 4.05 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.8 (br d, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

[0168] (3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基哌啶-1-甲酰胺 (9b; X=O; R⁵=苯基)。遵循通用步骤E, 使用异氰酸苯酯 (0.14g, 1.2mmol), 得到了标题化合物, 为一种白色固体 (0.21g, 62%)。MH⁺=287。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.7 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.3 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.3 (t, 1H, J=53Hz), 5.35 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.85 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 1.95 (br d, 1H)。

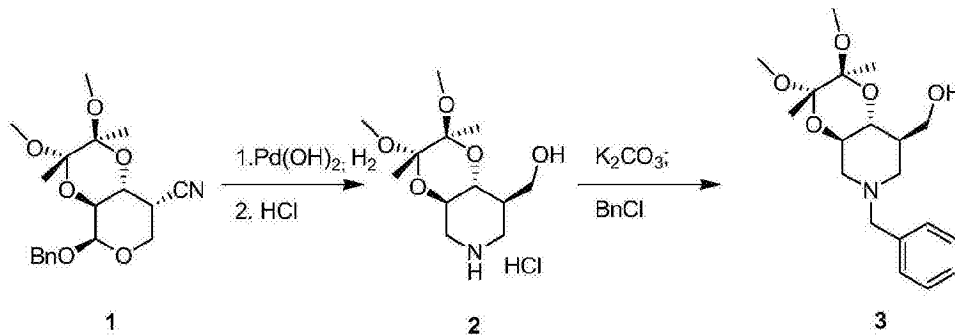
[0169] (3S,4R,5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-丁基哌啶-1-甲酰胺 (9c; X=O; R⁵=丁基)。遵循通用步骤E, 使用异氰酸丁酯 (0.12g, 1.2mmol), 得到了标题化合物, 为一种白色固

体 (0.24g, 76%)。MH⁺ = 267。¹H NMR (DMSO-d₆) 6.6 (t, 1H), 6.2 (t, 1H, J = 53Hz), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.65 (t, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.8 (br d, 1H), 1.2-1.4 (2m, 4H), 0.85 (t, 3H)。

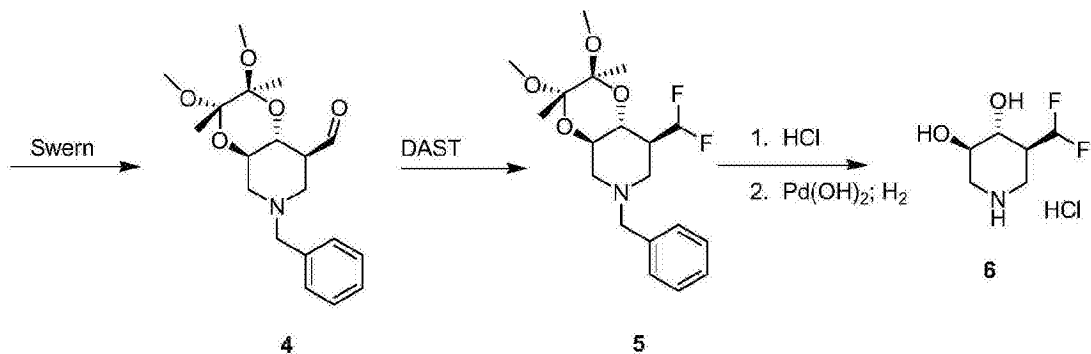
[0170] (3S, 4R, 5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-丁基哌啶-1-硫代甲酰胺 (9d; X=S; R⁵=丁基)。遵循通用步骤E, 并且使用异硫氰酸丁酯 (0.14g, 1.2mmol), 得到了标题化合物, 为一种无色浆 (0.21g, 63%)。MH⁺ = 283。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85 (t, 1H), 6.25 (t, 1H), 5.35 (2d, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.8 (t, 1H), 1.85 (br d, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.95 (t, 3H)。

[0171] (3S, 4R, 5R)-3-(二氟甲基)-4,5-二羟基-N-苯基哌啶-1-硫代甲酰胺 (9e; X=S; R⁵=苯基)。遵循通用步骤E, 使用异硫氰酸苯酯 (0.16g, 1.2mmol), 得到了标题化合物, 为一种白色固体 (0.31g, 86%)。MH⁺ = 303。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.5 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.35 (2d, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.2 (t, 1H), 3.0 (t, 1H), 2.05 (br d, 1H)。

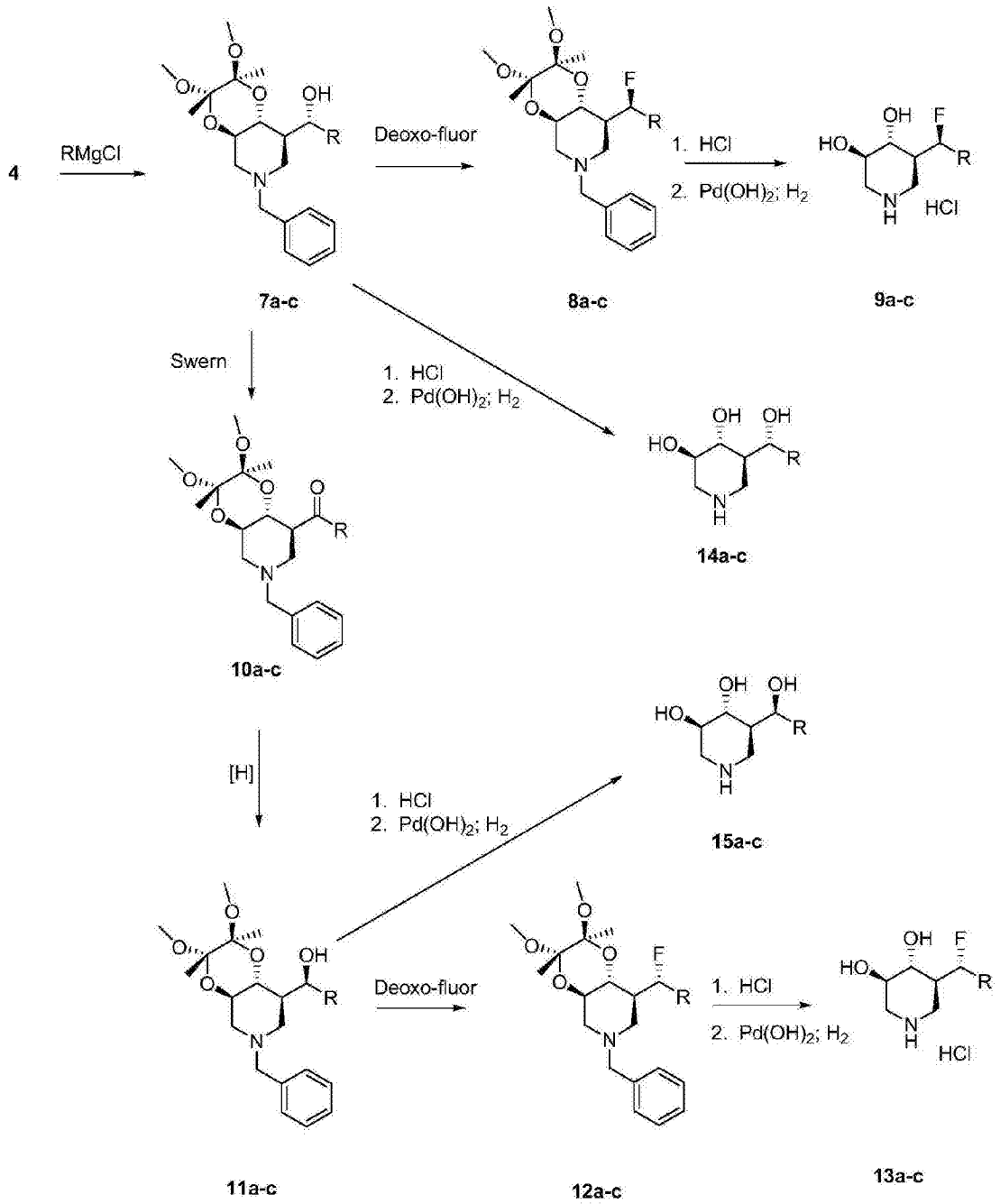
[0172] 本发明的化合物还可以由本领域的一名普通技术人员使用以下通用方案来制作:



[0173]

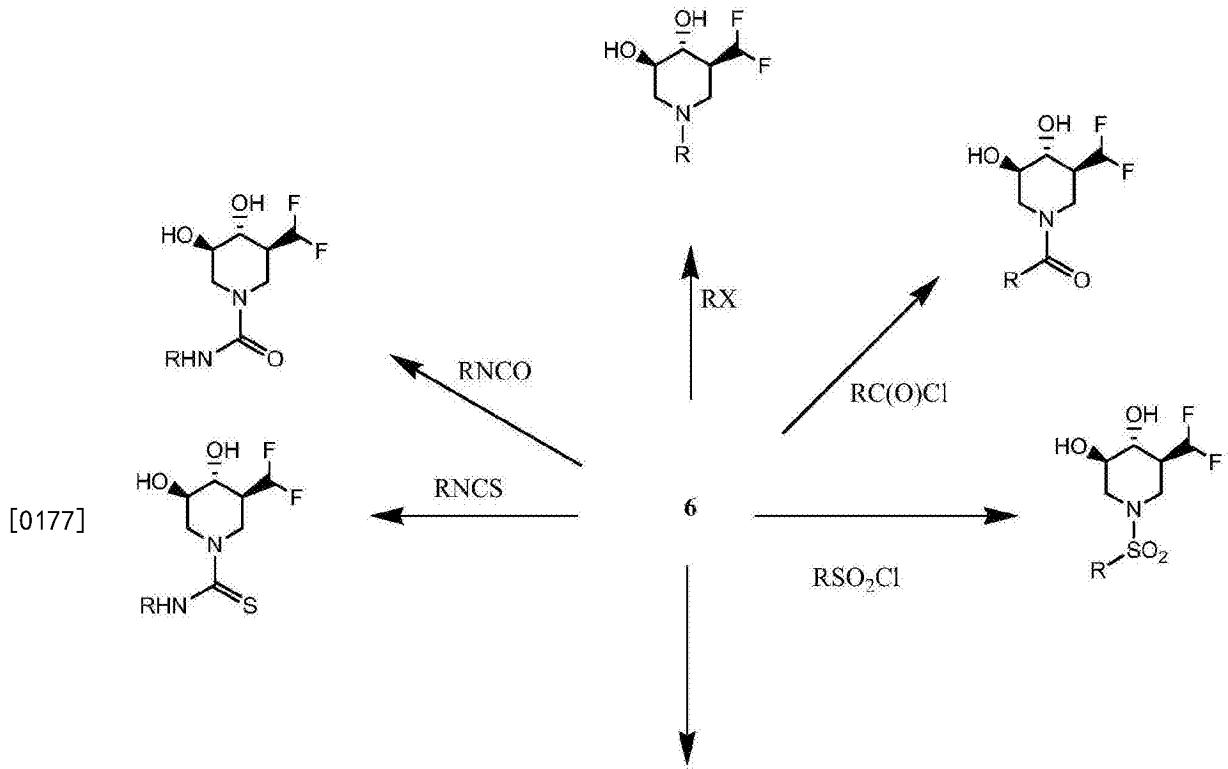


[0174] 方案3

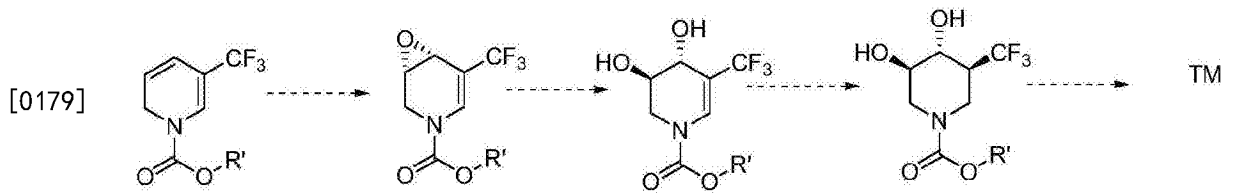


[0175]

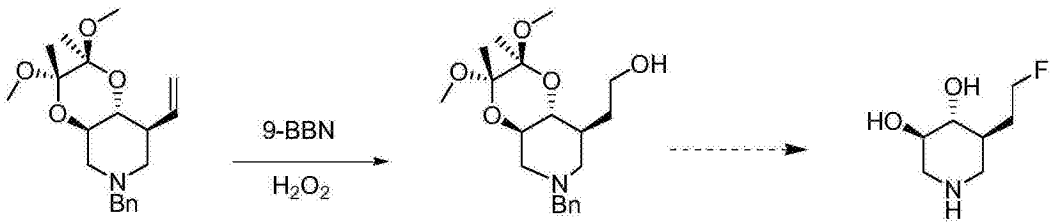
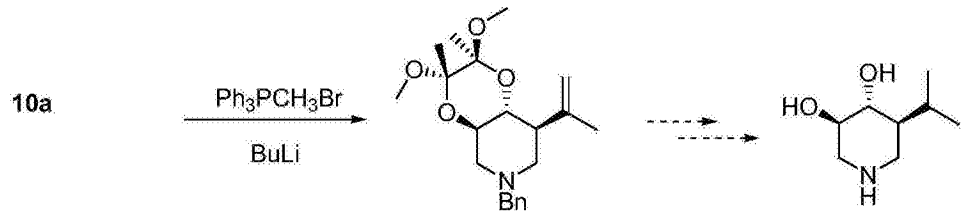
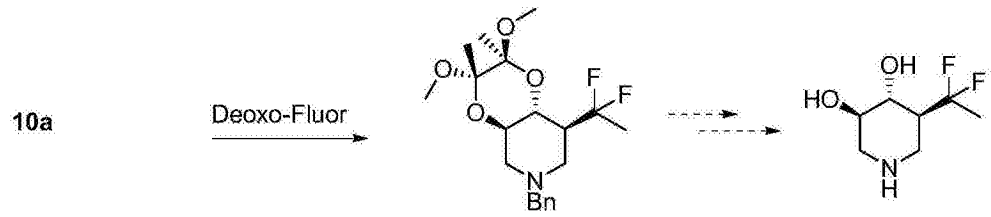
[0176] 方案4



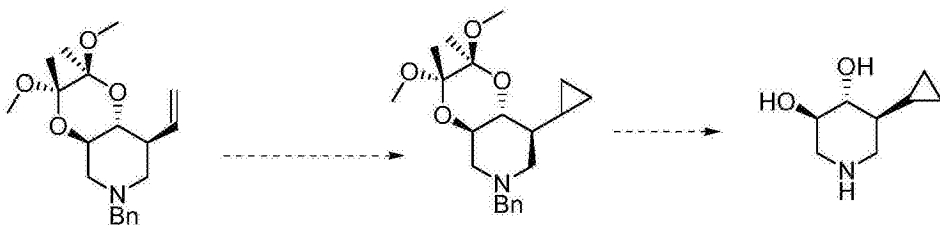
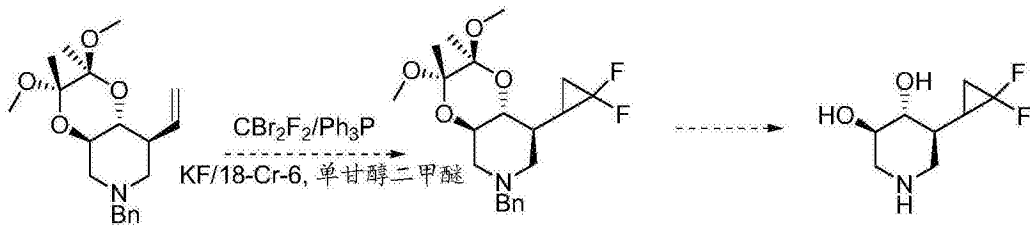
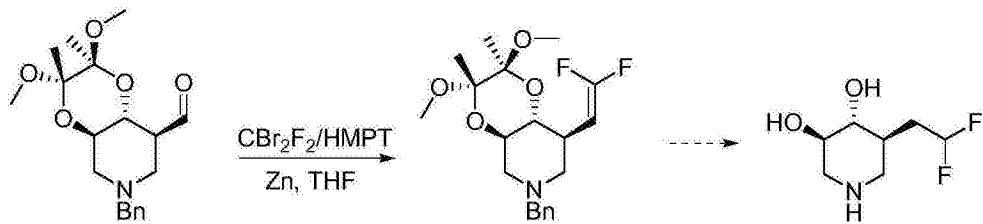
[0178] 方案5



[0180] 方案6



[0181]



[0182] 方案7

[0183] 盐、溶剂化物以及药物前体

[0184] 本发明的化合物包括在此披露的化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物以及药物前体。药学上可接受的盐包括：衍生自无机碱如Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Mn的盐；有机碱

如N,N'-二乙酰基乙二胺、葡糖胺、三乙胺、胆碱、氢氧化物、二环己胺、二甲双胍、苜胺、三烷基胺、硫胺素的盐；手性碱如烷基苯胺、甘氨酸(glycinol)、苯甘氨酸(phenyl glycinol)的盐,天然氨基酸如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸(omithine)、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸的盐；非天然氨基酸如D-异构体或取代的氨基酸类的盐；胍、取代的胍的盐,其中取代基是选自：硝基、氨基、烷基、链烯基、炔基,铵或取代的铵盐以及铝盐。盐可以包括酸加成盐,其中合适的是盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、扑酸盐(palmoates)、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐。在一个实施方案中,在此披露的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0185] “溶剂化物”表示一种化合物与一种或多种溶剂分子的一种物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子键结合和共价键结合,包括氢键结合。在某些情况下,该溶剂化物能够分离,例如当一种或多种溶剂分子被掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。“水合物”是一种溶剂化物,其中的溶剂分子是H₂O。合适的溶剂化物的其他非限制性实例包括醇(例如,乙醇化物、甲醇化物,等)。

[0186] 药物前体是在体内转化成活性形式的化合物(参见,例如R.B.Silverman,1992,“The organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”,Academic Press,Chapter 8,通过引用结合在此)。此外,在T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Volume 14of the A.C.S.Symposium Series和Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche,ed.,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了药物前体的讨论,两者都通过引用到其上而结合在此。药物前体可以用于改变一种特定化合物的生物学分布(例如,允许了典型地不进入蛋白酶的活性位点的化合物)或药物代谢动力学。例如,可以将一种羧酸基团例如用一个甲基基团或一个乙基基团进行酯化以产生一种酯。当将该酯给予受试者时,该酯是酶促地或非酶促地、还原地、氧化地、或水解地裂开的,以露出阴离子基团。一种阴离子基团可以用裂开的部分(例如酰氧基甲基酯)进行酯化以露出一一种中间体化合物,该中间体化合物随后分解以给出活性化合物。

[0187] 药物前体的例子和它们的用途在本领域中是熟知的(参见,例如,Berge et al.(1977)“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66:1-19)。这些药物前体可以在这些化合物的最终分离和纯化过程中在原处制备,或者通过分别地使纯化的化合物与一种合适的衍生试剂反应来制备。例如,通过在一种催化剂的存在下用一种羧酸进行处理,可以将羟基基团转化成酯。可裂开的醇药物前体部分的实例包括：取代的和未取代的、支链的或无支链的低级烷基酯部分(例如乙基酯)、低级链烯基酯、二-低级烷基-氨基低级-烷基酯(例如,二甲基氨基乙基酯)、酰氨基低级烷基酯、酰氧基低级烷基酯(例如新戊酰氧基甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低级烷基酯(例如苄基酯)、取代的(例如用甲基、卤素、或甲氧基取代基)芳基以及芳基-低级烷基酯、酰胺、低级-烷基酰胺、二-低级烷基酰胺、以及羟基酰胺。

[0188] 在此披露的化合物(包括这些化合物的那些盐、溶剂化物以及药物前体,连同药物前体的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),如由于不同取代基上的不对称碳而可以存在的那些,包括对映异构体形式(它们甚至可以在没有不对

称碳下存在)、旋转异构形式、阻转异构体,以及非对映异构体形式,考虑在本发明的范围之内。这些化合物的单个立体异构体可以例如是实质上不含其他异构体的,或可以是例如作为消旋体或与所有其他的,或其他选择的,立体异构体混合的。上述化合物的手性中心可以具有S或R构型,如由IUPAC 1974 Recommendations所定义的。术语“盐”、“溶剂化物”、“药物前体”等的使用旨在平等地应用在此披露的本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、消旋体或药物前体的盐、溶剂化物、以及药物前体。

[0189] 配制品

[0190] 可以配制适合于任何给药途径的一种或多种治疗剂,包括例如,处于片剂或胶囊或液体的口服形式,或处于用于注射的无菌水溶液的形式。当一种或多种治疗剂被配制用于口服给药时,可以通过常规方法用药学上可接受的赋形剂制备片剂或胶囊,这些赋形剂如粘结剂(例如预胶凝玉米淀粉、聚乙烯基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乙醇酸钠);或湿润剂(例如月桂基硫酸钠)。可以通过本领域中所熟知的方法将片剂进行包被。用于口服给药的液体配制品可以采取例如溶液、糖浆或悬浮液的形式,或它们可以作为一种干产品(在使用前用水或其他合适的载体进行构成(constitution))而存在。这些液体制品可以通过常规方法用药学上可接受的添加剂来制备,这些添加剂如助悬剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化的可食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性载体(例如杏仁油、油状酯、乙醇或分馏的植物油);或防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。这些液体配制品还可以含有如适当的缓冲盐、调味剂、着色剂或甜味剂。用于口服给药的配制品可以适当地配制以给出控制释放或持续释放的一种或多种治疗剂。

[0191] 在本发明的某些实施方案中,这一种或多种治疗剂是以一种允许全身摄取的剂型来给予的,这样使得这一种或多种治疗剂可以穿过血脑屏障从而在神经元细胞上发挥作用。例如,适合用于肠胃外的/可注射的用途的治疗剂的药物配制品总体上包括:无菌水溶液(其中水溶性的)、或分散体、以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的并且必须是流动的(达到存在容易的可注射性的程度)。它在生产和贮存条件下必须是稳定的并且必须是免受微生物(如细菌和真菌)污染作用而保存的。载体可以是一种溶剂或分散介质,包含例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、聚乙二醇等),它们的合适的混合物、或植物油。例如可以通过使用一种包衣如卵磷脂、通过维持在分散体的情况下所要求的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过不同的抗细菌剂以及抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、苯甲醇、山梨酸等)带来微生物的作用的预防。在许多情况下,包括等渗剂例如糖类或氯化钠将是合理的。可以通过在这些组合物中使用吸收延迟剂(例如单硬脂酸铝或明胶)带来可注射的组合物的延长的吸收。

[0192] 无菌的可注射溶液是通过将一种或多种治疗剂以所要求的量在合适的溶剂中与不同的以上列举的其他成分(如所要求的)进行结合、随后通过过滤或末端灭菌来制备的。总体上,分散体是通过将不同的已灭菌的活性成分结合到一种无菌载体(该无菌载体含有一种碱性分散介质以及来自那些以上列举的所要求的其他成分)中来制备的。在用于制备无菌的可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是从它的以前无菌过滤的溶液进

行真空干燥以及冷冻干燥的技术,它们给出了活性成分加上任何额外的所希望的成分的一种粉末。

[0193] 该配制品可以含有一种赋形剂。可以包括在该配制品中的药学上可接受的赋形剂是:缓冲剂如柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、以及碳酸氢盐缓冲剂、氨基酸、脲、醇、抗坏血酸、磷脂;蛋白,如血清白蛋白、胶原、以及明胶;盐类,如EDTA或EGTA、以及氯化钠;脂质体;聚乙烯吡咯烷酮;糖类,如葡聚糖、甘露醇、山梨糖醇、以及甘油;丙二醇以及聚乙二醇(例如PEG-4000、PEG-6000);甘油;甘氨酸或其他氨基酸;以及脂类。与配制品使用的缓冲剂体系包括:柠檬酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐、以及磷酸盐缓冲剂。磷酸盐缓冲剂是一个优选的实施方案。

[0194] 该配制品还可以包含一种非离子洗涤剂。优选的非离子洗涤剂包括:聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、曲通X-100、曲通X-114、诺纳德P-40、辛基 α -葡萄糖苷、辛基 β -葡萄糖苷、Brij 35、普卢兰尼克、以及吐温20。

[0195] 给药途径

[0196] 这一种或多种治疗剂可以口服地或胃肠外地(包括静脉内地、皮下地、动脉内地、腹膜内地、眼地、肌内地、口腔地、经直肠地、经阴道地、眶内地、脑内地、真皮内地、颅内地、脊柱内地、室内地、鞘内地、脑池内地、囊内地、肺内地、鼻内地、穿粘膜地、经皮地、或通过吸入)给予。在一个优选的实施方案中,这一种或多种治疗剂是口服给予的。

[0197] 一种或多种治疗剂的给予可以通过周期性注射配制品的团,或可以从一个储藏库通过静脉内或腹膜内给药来给予,该储藏库可以是外部的(例如一个i.v.袋子)或内部的(例如一个生物可蚀性植入物)。参见,例如美国专利号4,407,957和5,798,113,各自通过引用结合在此。肺内递送方法和装置例如描述于美国专利号5,654,007、5,780,014和5,814,607,各自通过引用结合在此。其他有用的肠胃外递送系统包括:乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统、泵递送、包封的细胞递送、脂质体递送、针递送注射、无针注射、喷雾器、雾化器、电穿孔、以及经皮贴剂。无针注射装置描述于美国专利号5,879,327;5,520,639;5,846,233以及5,704,911,它们的说明书通过引用结合在此。以上描述的任何配制品可以使用这些方法来给予。

[0198] 皮下注射具有允许自己给药的优点,与静脉给药相比,还导致了血浆半衰期的延长。此外,为了患者的方便而设计的多种装置,如可再装的注射笔以及无针注射装置,可以与在此讨论的本发明的配制品使用。

[0199] 剂量

[0200] 一种合适的药物制剂是处于一种单位剂型的形式。在这种形式中,该制剂被细分成适当大小的单位剂量,该剂量含有合适量的活性成分,例如一个有效量以达到所希望的目的。在某些实施方案中,该一种或多种治疗剂是以一次或多次日剂量来给予的(例如,一日一次、一日两次、一日三次)。在某些实施方案中,该一种或多种治疗剂是间歇地给予的。

[0201] 示例性的给药方案描述于:2008年6月11日作为W0 2008/134628公开的国际专利申请PCT/US08/61764、以及2008年10月24日提交的美国临时专利申请61/108,192中,两者都通过引用以其整体结合在此。在一个实施方案中,这一种或多种治疗剂是以一种间歇给药方案来给予的,该剂量方案包括:每日给予一个初始的“负荷剂量”,随后是一段时期的非每日的间隔给药。

[0202] 用于预防或治疗所提及的疾病的有效的治疗剂的量可以由本领域的一名普通技术人员根据个案的实际情况来确定。这一种或多种治疗剂的给药量和给药频率可以根据考虑这些因素(如年龄、患者的病况和大小、连同发展疾病的危险性或治疗的所提及的疾病的症状的严重性)的主治医生(医师)的判断来调整。

[0203] 组合药物治疗

[0204] 本发明的治疗剂可以与至少一种其他的治疗剂组合给药。本发明的治疗剂与至少一种其他的治疗剂的给药应理解为包括顺序给药或同时给药。在一个实施方案中,这些治疗剂是以分开的剂型来给予的。在另一个实施方案中,两种或更多种治疗剂是以相同的剂型同时给予的。

[0205] 在某些实施方案中,本发明的治疗剂是与至少一种其他的治疗剂组合给予的,该至少一种其他的治疗剂是一种抗运动障碍剂(例如卡比多巴、左旋多巴)、一种抗感染剂(例如麦格司他)、一种抗肿瘤剂(例如白消安、环磷酰胺)、一种胃肠道药物(例如甲基强的松龙)、一种微量营养素(例如骨化三醇、胆钙化甾醇、麦角钙化醇、维生素D)、一种血管收缩药(例如骨化三醇)。

[0206] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与别孕烯醇酮、一种低胆固醇饮食或降胆固醇剂如他汀类(例如Lipitor®)、贝特如非诺贝特(Lipidil®)、烟酸、和/或结合树脂(binding resin)如考来烯胺(Questran®)组合给予的。

[0207] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与基因治疗组合给予的。就置换基因如葡糖脑苷脂酶基因或用于SNCA基因的抑制性RNA(siRNA)两者考虑了基因治疗。基因治疗更详细地描述于2004年2月17日提交的美国专利号7,446,098中。

[0208] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他的治疗剂组合给予的,该至少一种其他的治疗剂是一种抗炎剂(例如布洛芬或其他NSAID)。

[0209] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与葡糖脑苷脂酶的一种底物抑制剂组合给予的,该底物抑制剂如N-丁基-脱氧野尻霉素(Zavesca®;麦格司他,可从Actelion Pharmaceuticals,US,Inc.,South San Francisco,CA,US得到)。

[0210] 还考虑了本发明的一种或多种治疗剂与至少一种其他的治疗剂的组合,该至少一种其他的治疗剂是用于一种或多种其他溶酶体酶的一种治疗剂。以下是用于溶酶体酶的治疗剂的非限制性列表。

[0211] 表1:

[0212]

溶酶体酶	治疗剂
------	-----

[0213]

<p>α-糖苷酶 GenBank 登录号Y00839</p>	<p>1-脱氧野尻霉素 (DNJ) α-高野尻霉素 (homonojirimycin) 澳粟精胺</p>
<p>酸性β-糖苷酶 (β-葡糖脑苷脂酶) GenBank 登录号J03059</p>	<p>异桑叶生物碱 (Isogomine) C-苄基异桑叶生物碱(C-benzyl isogomine) 及其衍生物 N-烷基 (C9-12)-DNJ 葡糖并咪唑(Glucoimidazole) (及其衍生物) C-烷基-IFG (及其衍生物) N-烷基-β-井冈霉烯胺 (N-alkyl-β-valeinamine) 氟奋乃静 (Fluphenazine) 打碗花素A₃、B₁、B₂以及C₁</p>
<p>α-半乳糖苷酶 A Genbank 登录号NM000169</p>	<p>1-脱氧半乳糖野尻霉素 (deoxygalactonojirimycin) (DGJ) α-别高野尻霉素(α-allo-homonojirimycin) α-半乳糖高野尻霉素 (α-galactonojirimycin) β-1-C-丁基-脱氧野尻霉素 打碗花素A₂以及B₂ N-甲基打碗花素A₂以及B₂</p>
<p>酸性β-半乳糖苷酶 GenBank 登录号M34423</p>	<p>4-表异桑叶生物碱 1-脱氧半乳糖野尻霉素</p>
<p>半乳糖脑苷脂酶 (酸性β-半乳糖苷酶) GenBank 登录号D25283</p>	<p>4-表异桑叶生物碱 1-脱氧半乳糖野尻霉素</p>
<p>酸性α-甘露糖苷酶 GenBank 登录号U68567</p>	<p>1-脱氧甘露野尻霉素 斯旺松宁 甘露糖苷酶素(Mannostatin A)</p>
<p>酸性β-甘露糖苷酶 GenBank 登录号U60337</p>	<p>2-羟基-异桑叶生物碱</p>
<p>酸性α-L-岩藻糖苷酶 GenBank 登录号NM_000147</p>	<p>1-脱氧岩藻糖野尻霉素 (1-deoxyfuconojirimycin) β-高岩藻糖野尻霉素 (homofuconojirimycin) 2,5-亚氨基-1,2,5-三脱氧-L-葡萄糖醇 2,5-脱氧-2,5-亚氨基-D-岩藻糖醇 2,5-亚氨基-1,2,5-三脱氧-D-阿卓糖醇</p>
<p>α-N-乙酰葡糖胺糖苷酶</p>	<p>1,2-双脱氧-2-N-乙酰氨基-野尻霉素</p>

[0214]

GenBank 登录号U40846	
α -N-乙酰半乳糖胺酶 GenBank 登录号M62783	1,2-双脱氧-2-N-乙酰氨基-半乳糖野尻霉素
β -己糖胺酶A GenBank 登录号NM_000520	2-N-乙酰氨基-Isogomine 1,2-双脱氧-2-乙酰氨基-野尻霉素 Nagstatin
β -己糖胺酶B GenBank 登录号NM_000521	2-N-乙酰氨基-异桑叶生物碱 1,2-双脱氧-2-乙酰氨基-野尻霉素 Nagstatin
α -L-艾杜糖苷酸酶 GenBank 登录号NM_000203	1-脱氧艾杜糖野尻霉素 (1-deoxyiduronojirimycin) 2-羧基-3,4,5-三脱氧哌啶
β -葡萄糖醛酸酶 GenBank 登录号NM_000181	6-羧基异桑叶生物碱 2-羧基-3,4,5-三脱氧哌啶
唾液酸酶 GenBank 登录号U84246	2,6-双脱氧-2,6, 亚氨基-唾液酸 制唾液酸酶素B
艾杜糖醛酸硫酸酯酶 GenBank 登录号AF_011889	2,5-脱水甘露醇-6-硫酸盐
酸性鞘磷脂酶 GenBank 登录号M59916	去甲丙咪嗪, 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸盐

[0215] 在某些实施方案中,本发明的治疗剂是与至少一种治疗剂组合给予的,该至少一种其他的治疗剂是一种抗运动障碍剂(例如卡比多巴、左旋多巴)、一种抗感染剂(例如环孢霉素、麦格司他、乙胺嘧啶)、一种抗肿瘤剂(例如阿仑单抗、硫唑嘌呤、白消安、氟达拉滨、环磷酰胺、美法仑、甲氨蝶呤、利妥昔单抗)、一种抗风湿药(例如利妥昔单抗)、一种胃肠道药物(例如甲基强的松龙)、一种微量营养素(例如骨化三醇、胆钙化甾醇、麦角钙化醇、叶酸、维生素D)、一种生殖控制剂(例如甲氨蝶呤)、一种呼吸系统药(例如四氢唑啉)、一种血管收缩药(例如骨化三醇、四氢唑啉)。

[0216] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种治疗剂组合给予的,该至少一种治疗剂是一种用于 β -己糖胺酶A的治疗剂和/或一种用于酸性 β -半乳糖苷酶的治疗剂。在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种治疗剂组合给予的,该至少一种治疗剂是一种抗感染剂(例如麦格司他)、一种抗肿瘤剂(例如阿仑单抗、白消安、环磷酰胺)、一种胃肠道药物(例如甲基强的松龙)。

[0217] 本发明的一种或多种治疗剂可以与至少一种其他治疗剂组合给予,该至少一种其他治疗剂包括但不限于:RNAi、多巴胺代替物(例如左旋多巴(levodopa, L-DOPA))、多巴胺代替物稳定剂(例如卡比多巴、以及恩他卡朋)、抗胆碱能药(例如苯海索、甲磺酸苯并托品(Cogentin®)、苯海索HCL(Artane®)、以及丙环定)、儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂(例如恩他卡朋(Comtan®)以及托卡朋(Tasmar®))、巴胺受体激动剂(例如溴隐亭(Parlodel®)、普拉克索(Mirapex®)、罗匹尼罗(Requip®))、培高利特(Permax)、以

及APOKYN™注射液(盐酸阿扑吗啡)、单胺氧化酶(MAO)抑制剂(即MAO-A和/或MAO-B抑制剂,例如司来吉兰(Deprenyl、Eldepryl®、Carbex®)、司来吉兰HCL口腔崩解片(Zelapar®)、以及雷沙吉兰(Azilect®)、外周脱羧酶抑制剂、金刚烷胺(Symmetrel®)、以及酒石酸利伐斯的明(Exelon®)。

[0218] 还考虑的是本发明的一种或多种治疗剂与多种其他治疗剂的组合。其他治疗剂的示例性组合包括但不限于:卡比多巴/左旋多巴(Sinemet®或Parcopa®)、卡比多巴、左旋多巴以及恩他卡朋(Stalevo®)、左旋多巴与一种多巴胺受体激动剂如溴隐亭(Parlodel®)、普拉克索(Mirapex®)、罗匹尼罗(Requip®)、培高利特(Permax)、或APOKYN™注射液(阿扑吗啡盐酸盐)。

[0219] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与疫苗疗法组合给予的,如包括 α -突触核蛋白以及一种辅助剂的一种疫苗(Pilcher et al., Lancet Neurol. 2005; 4 (8): 458-9)。

[0220] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂可以是保护的,如右美沙芬(Li et al., FASEB J. 2005; Apr; 19 (6): 489-96);木黄酮(Wang et al., Neuroreport. 2005; Feb 28; 16 (3): 267-70)、或米诺环素(minocycline)(Blum et al., Neurobiol Dis. 2004; Dec; 17 (3): 359-66)。

[0221] 在一个实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂是对于 α -突触核蛋白的治疗剂(例如Hsp70)。

[0222] 患有帕金森病的患者经历了震颤、强直、运动过慢、以及姿势不平衡。患有路易体痴呆的患者除了心智衰弱如记忆丧失以及不能执行简单任务外还经历了强烈的精神病症状(幻视)。可观察的症状上的改进、或在有危险发展一种紊乱的患者中某些症状的延迟发作、或该疾病的进展的延迟是对于在此提供的治疗的有利反应的证据。

[0223] 此外,可测量的替代标记物对于评价对治疗的反应也是有用的。例如,一些研究者已经报道了已经在患有帕金森病的患者的血浆中检测出更高水平的 α -突触核蛋白或 α -突触核蛋白的低聚物形式(Lee et al., J Neural Transm. 2006; 113 (10): 1435-9; El-Agnaf et al., FASEB J. 2006; 20 (3): 419-25),而一些研究者已经报道了与正常对照相比在帕金森患者中降低的血浆 α -突触核蛋白(Li et al., Exp Neurol. 2007; 204 (2): 583-8)。

[0224] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂是:一种醇抑制剂(如阿坎酸)、一种麻醉性镇痛药(例如瑞芬太尼)、一种抗运动障碍药(例如金刚烷胺、阿扑吗啡、苄丝肼、溴隐亭、卡麦角林、卡比多巴、右苄替米特、屈昔多巴、恩他卡朋、左旋多巴、麦角乙脲、美金刚、吡贝地尔、普拉克索、罗匹尼罗、司来吉兰、信尼麦)、一种抗感染药(例如金刚烷胺、阿莫西林、克拉仙霉素、乙醇、干扰素、米诺环素、PS-K)、一种减肥药(例如苯丙醇胺、托吡酯)、一种抗惊厥药(例如乙拉西坦、托吡酯)、一种止吐剂(例如曲美苄胺)、一种抗高血压剂(例如群多普利)、一种抗肿瘤剂(例如卡麦角林、PS-K)、中枢神经系统抑制剂(例如阿立哌唑、苯佐卡因、氯氮平、可卡因、右美托咪定、苯海拉明、异氟烷、锂、碳酸锂、美哌隆、吗啡、丙泊酚、喹硫平、雷氯必利、瑞芬太尼、羟丁酸钠)、一种中枢神经系统兴奋剂(例如柠檬酸咖啡因、莫达非尼、尼古丁Polacrilex)、一种凝血药(例如精氨酸加压素、去氨基精氨酸加压素、加压素)、一种皮肤用药(例如氯雷

他定、普鲁米近)、一种胃肠道药物(例如苯海拉明、多潘立酮、奥美拉唑、曲美苳胺)、一种催眠和/或镇静剂(例如瑞芬太尼)、一种微量营养素(例如 α -生育酚、辅酶Q10、麦角钙化醇、羟钴胺、铁、乙酸生育酚、生育酚、维生素B12、维生素D、维生素E)、一种神经保护剂(例如依利罗地、莫达非尼、雷沙吉兰、利伐斯的明、托吡酯)、一种益智药(例如多奈哌齐、乙拉西坦)、一种精神药物(例如阿立哌唑、西酞普兰、氯氮平、度洛西汀、锂、碳酸锂、美哌隆、去甲替林、帕罗西汀、喹硫平、雷氯必利、文拉法辛)、一种呼吸系统药物(例如右美沙芬、愈创甘油醚、异丙托铵、萘甲唑林、氧甲唑啉、苯肾上腺素、苯丙醇胺)、一种血管收缩药(例如萘甲唑林、氧甲唑啉、苯肾上腺素、苯丙醇胺)。

[0225] 在一个优选的实施方案中,上述的其他治疗剂是当该疾病是帕金森病时给予的。

[0226] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂是一种烟碱的 α -7激动剂(例如MEM 3454或MEM 63908,两者从Memory Pharmaceuticals都是可得的)。在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂是R3487和/或R4996(两者从Roche都是可得的)。还考虑的是本发明的一种或多种治疗剂与多种其他治疗剂的组合。其他治疗剂的示例性组合包括但不限于R3487/MEM 3454以及R4996/MEM 63908。

[0227] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐(商标名Aricept)、加兰他敏(商标名Razadyne)、以及利伐斯的明(商标为Exelon和Exelon Patch))组合给予的。

[0228] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种非竞争性NMDA受体拮抗剂(例如,美金刚(商标名Akatinol、Axura、Ebixa/Abixa、Memox和Namenda))组合给予的。

[0229] 在某些实施方案中,本发明的一种或多种治疗剂是与至少一种其他治疗剂组合给予的,该至少一种其他治疗剂是:一种非麻醉性镇痛剂(例如塞来考昔、白藜芦醇、罗非考昔、TNFR-Fc融合蛋白)、一种抗运动障碍药(例如右苳替米特、加巴喷丁、左旋多巴、美金刚)、一种抗感染药(例如乙酰半胱氨酸、阿昔洛韦、苯甲酸盐、脱氧葡萄糖、多西环素、干扰素A-2a、干扰素- α 、干扰素、莫西沙星、PS-K、米帕林、利福平、水杨酸、伐昔洛韦、一种抗炎剂(例如阿司匹林、塞来考昔、姜黄素、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、白藜芦醇、罗非考昔、TNFR-Fc融合蛋白)、一种减肥剂(例如苯丙醇胺)、一种抗惊厥药(例如加巴喷丁、高牛磺酸、拉莫三嗪)、一种止吐剂(例如奥氮平)、一种抗高血压剂(例如群多普利)、一种抗血脂药(例如阿托伐他汀、胆碱、氯贝酸、普伐他汀、辛伐他汀)、一种抗肿瘤剂(例如苔藓抑素1、卡莫司汀、环磷酰胺、干扰素A-2a、亮丙立德、甲羟孕酮17-醋酸盐、甲睾酮、PK 11195、强的松、PS-K、白藜芦醇、2,3-二氢-1H-咪唑并(1,2-b)吡唑)、一种抗风湿药(例如阿司匹林、塞来考昔、姜黄素、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、白藜芦醇、罗非考昔、TNFR-Fc融合蛋白)、一种中枢神经系统抑制剂(例如阿立哌唑、苯佐卡因、可卡因、加巴喷丁、氟哌啶醇、氟哌啶醇癸酸盐、锂、碳酸锂、劳拉西洋、咪达唑仑、奥氮平、奋乃静、丙泊酚、喹硫平、利哌利酮、羟丁酸钠、曲唑酮、丙戊酸、唑吡坦)、一种中枢神经系统兴奋剂(例如柠檬酸咖啡因、莫达非尼、尼古丁Polacrilex)、一种通道阻滞剂(例如加巴喷丁、拉莫三嗪)、一种凝血药(例如抗血纤维蛋白溶素、维生素K)、一种皮肤用药(例如矿物油、水杨酸)、一种胃肠道药物(例如胆碱、氟哌啶醇、劳拉西洋、奥氮平、奥美拉唑、TNFR-Fc融合蛋白)、一种催眠和/或镇静剂(例如唑吡坦)、

一种降血糖药(例如胰岛素、Asp (B28)-、罗格列酮)、一种微量营养素(例如 α -生育酚、抗坏血酸、辅酶Q10、酮、叶酸、羟钴胺、肌醇、铁、烟酸、烟酰胺、烟酸、吡哆素、硒、硫辛酸、乙酸生育酚、生育酚、维生素B12、维生素B6、维生素E、维生素K)、一种神经保护剂(例如石杉碱甲、莫达非尼、奈非西坦、雷沙吉兰、利伐斯的明、(3-氨基丙基)(正丁基)次膦酸)一种益智药(例如多奈哌齐、奈非西坦)、一种抗血小板聚集药(例如白藜芦醇)、一种精神药物(例如阿立哌唑、安非他酮、西酞普兰、度洛西汀、加巴喷丁、氟哌啶醇、氟哌啶醇癸酸盐、锂、碳酸锂、劳拉西泮、咪达唑仑、奈非西坦、奥氮平、帕罗西汀、奋乃静、喹硫平、利哌利酮、舍曲林、曲唑酮、色氨酸、丙戊酸、文拉法辛)、一种生殖控制剂(例如雌二醇17 β -环戊丙酸盐、雌二醇3-苯甲酸盐、戊酸雌二醇、吡啶美辛、亮丙立德、甲羟孕酮、甲羟孕酮17-乙酸盐、米非司酮)、一种呼吸系统药物(例如乙酰半胱氨酸、右美沙芬、愈创甘油醚、萘甲唑林、氧甲唑啉、苯肾上腺素、苯丙醇胺)、或一种血管收缩药(例如萘甲唑林、氧甲唑啉、苯肾上腺素、苯丙醇胺)。

[0230] 在一个优选的实施方案中,当该疾病是阿尔茨海默病时给予上述的其他的治疗剂。

[0231] 实例

[0232] 通过以下提出的实例,对本发明进行进一步说明。这些例子的用途仅是用于说明而绝非限制本发明的范围和意义或任何例证术语。同样地,本发明不限于在此所述的任何特定的优选实施方案。的确,经过阅读本说明书,本发明的多种改变和变更对本领域的普通技术人员应是清楚的。因此本发明仅仅由所附的权利要求的术语连同权利要求所赋予权利的等效物的全部范围限制。

[0233] 实例1:抑制常数的确定

[0234] 对于本发明的新颖化合物的GCase的结合亲和性(在此通过 K_i 结合常数所定义)是使用酶抑制测定经验地确定的。简要地,所使用的酶抑制测定监测了一种测试化合物以一种依赖浓度的方式结合并且阻止一种荧光底物的水解的能力。确切地,使用4-甲基伞形酮基- β -D-吡喃葡萄糖苷(4-MU- β -D-Glc)荧光底物在不存在或存在不同量的各种测试化合物下测定了重组人GCase(rhGCase; **Cerezyme**[®], Genzyme Corp.)的酶活性。通过将所有测试样品与无抑制对照样品(无化合物;对应于100%酶活性)进行比较以测定在存在测试化合物下的剩余酶活性,将得到的数据进行分析。随后将归一化的剩余活性数据(在y轴上)相对于测试化合物的浓度(在x轴上)作图以推断导致酶活性50%抑制的测试化合物的浓度(定义为 IC_{50})。然后将对于各种测试化合物的 IC_{50} 值带入Cheng-Prusoff方程(以下详细说明)以得到精确反映测试化合物的对于Gcase的结合亲和性的绝对抑制常数 K_i 。在pH 7.0(内质网pH)和pH 5.2(溶酶体pH)两者下进行了酶抑制测定以获得在内质网和溶酶体中化合物对GCase的结合亲和性的深入理解(即效能)。

[0235] 体外测定

[0236] 在缓冲液“M”(其组成为:50mM磷酸钠缓冲液与0.25%牛磺胆酸钠,在pH 7.0和pH 5.2下)中制备了不同浓度的测试化合物。将酶(**Cerezyme**[®],一种重组形式的人酶 β -葡萄糖脑苷脂酶)在相同的缓冲液“M”中在pH 7.0和pH 5.2下稀释。底物溶液的组成为在具有0.15%曲通X-100的缓冲液“M”中的3mM 4-甲基伞形酮 β -D-吡喃葡萄糖苷(在两者的pH下)。将5微升的稀释的酶加入到15 μ l的不同抑制剂浓度或单独缓冲液“M”中并且在37 $^{\circ}$ C下与50 μ l底物制剂孵育1小时以评定在pH 7.0和pH 5.2下的 β -糖苷酶活性。通过加入等体积的0.4M

甘氨酸 (pH 10.6) 使反应停止。使用355nm激发和460nm发射,在一个微孔板检测仪上以1秒/孔测量荧光。使用在没有加入酶或没有加入抑制剂下的孵育以分别定义无酶活性以及最大活性,并且对于一个给定的测定进行归一化%抑制。对于参比化合物IFG-酒石酸盐和一些测试化合物的此类体外抑制测定的结果总结在以下表2A中

[0237]

表 2A: 抑制常数的体外测定

化合物#	化合物名称	IC ₅₀ (μM) pH 5.2	K _i (μM) pH 5.2	IC ₅₀ (μM) pH 7.0	K _i (μM) pH 7.0
6	(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-哌啶-3,4-二醇	0.0259 ± 0.0014	0.0136 ± 0.0008	0.0058 ± 0.00023	0.00306 ± 0.00012
13	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.0946 ± 0.0028	0.0498 ± 0.0015	0.0171 ± 0.0008	0.009 ± 0.0004
9	(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.107 ± 0.0041	0.044 ± 0.0017	0.020 ± 0.0008	0.010 ± 0.0004
10	(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.343 ± 0.021	0.142 ± 0.0088	0.066 ± 0.0041	0.035 ± 0.0021
14	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.038 ± 0.0016	0.016 ± 0.0007	0.007 ± 0.0003	0.004 ± 0.0001
无	(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	0.291 ± 0.006	0.121 ± 0.0026	0.060 ± 0.0029	0.031 ± 0.0015
无	(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	0.659 ± 0.028	0.273 ± 0.012	0.127 ± 0.01	0.067 ± 0.005
无	(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)-哌啶-3,4-二醇	3.29 ± 0.25	1.36 ± 0.10	0.017 ± 0.0035	0.0089 ± 0.0018
无	(3R,4R,5S)-5-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇	0.234 ± 0.0037	0.097 ± 0.0015	0.029 ± 0.0013	0.015 ± 0.0007
无	IFG-酒石酸盐	0.049 ± 0.0029	0.026 ± 0.0015	0.0074 ± 0.00007	0.0039 ± 0.000037
注释: * 立体异构体A和/或B					

[0238] 原位测定

[0239] 使用成纤维细胞(从一个正常受试者建立)在原位测定了本发明的新颖化合物对溶酶体GCase活性的效果。将种在48孔板上的细胞与指示浓度的化合物孵育16-24小时。对于剂量反应测定,将细胞与原位底物5-(五氟苯甲酰氨基)荧光素二-β-D-吡喃葡萄糖苷(PFBFDβGlu)孵育1小时并且随后溶解以测定在化合物存在下底物水解的程度。该测定使用12个浓度的范围,包括5个数量级,中心在IC₅₀上。确切地,使用了以下浓度范围:(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇:1.0x 10⁻³至3.0x10⁻⁹M; (3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇:1.0x 10⁻⁴至3.0x 10⁻¹⁰M;以及(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇:1.0x 10⁻³至3.0x 10⁻¹¹M;其中化合物从在特定范围内的最高浓度被连续稀释1:3。抑制测定为存在化合物下的活性与不存在化合物下的活性之比。对于清除测定,将细胞用化合物在等于IC₉₀的浓度下处理16-24小时。将细胞彻底洗涤并且在不含药物的介质中孵育以允许净化合物从细胞流出。然后以2小时的间隔,经过总共8小时的时间,测定细胞的溶酶体GCase活性,随后去除化合物。将随着时间的活性增加与一种单指数函数拟合以测定化合物的清除时间。对于参比化合物IFG-酒石酸盐和一些测试化合物的这些原位抑制测定的结果总结在以下表2B中。

[0240]

化合物#	化合物名称	原位IC ₅₀ (μM)	原位清除 (小时)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)
6	(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-哌啶-3,4-二醇	0.408 ± 0.046	2.1 ± 0.30	0.018 ± 0.008	105.6 ± 8.7
13	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.650 ± 0.172	2.7 ± 0.12	0.044 ± 0.005	92.8 ± 6.6
9	(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.518 ± 0.022	10.5 ± 1.75	0.49 ± 0.06	83.7 ± 2.9
10	(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.798 ± 0.043	12 ± 1.65	1.06 ± 0.12	99.3 ± 4.9
14	(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	0.061 ± 0.019	3.7 ± 0.63	0.026 ± 0.003	89.7 ± 3.5
无	(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	0.972 ± 0.201	ND	0.086 ± 0.002	84.0 ± 4.1
无	(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	1.299 ± 0.323	1.2 ± 0.13	0.18 ± 0.01	98.0 ± 4.5
无	(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)-哌啶-3,4-二醇	ND	ND	4.99 ± 0.86	72.1 ± 3.5
无	(3R,4R,5S)-5-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇	ND	ND	0.791 ± 0.162	109.3 ± 3.6

[0241]

无	IFG-酒石酸盐	0.271 ± 0.012	8.2 ± 0.04	0.31 ± 0.11	105.5 ± 12.8
注释: * 立体异构体A和/或B <i>Cheng-Prusoff 方程</i> $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$ 其中[S] = 底物浓度; 使用 2.5 mM 4-MU-β-D-Glc K _m = 米氏常数, 定义了底物亲和性; 对于 4-MU-β-D-Glc 是 1.8 ± 0.6 mM (Liou等人., (2006) <i>J Biol. Chem.</i> 281 (7), 4242-53)					

[0242] 当与参比化合物IFG-酒石酸盐相比较时, 以下是值得注意的: (i) 发现测试化合物(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇引起一种浓度依赖的GCCase活性增加并且在更低的浓度下增加的酶活性达到与参比化合物IFG-酒石酸盐同样最大的水平; (ii) 测试化合物(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇比参比化合物IFG-酒石酸盐相当更快地从溶酶体分隔区洗出(原位清除); 以及(iii), 测试化合物(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇抑制了GCCase活性。

[0243] 实例2: 血脑屏障穿透

[0244] 在对小鼠口服给药之后, 测定了参比化合物IFG-酒石酸盐以及一些本发明化合物(即, (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二

醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)的血脑屏障(BBB)穿透。为此目的,通过强饲法向8周龄的野生型雄性小鼠(C57BL/6)给予一个单一30mg/kg(游离碱当量)口服剂量的参比或测试化合物(n=3小鼠每时间点)。在水中制备了给药溶液。在给药后,在以下时间点:给药后0、0.5、1、以及4小时,用CO₂使小鼠安乐死。在安乐死之后,从下腔静脉将全血收集到锂肝素管(lithium heparin tube)中。类似地,从各小鼠收集脑。通过在4°C在2,700x g下旋转全血10分钟得到血浆,随后在干冰上贮存。将全部的脑在冷PBS中洗涤以去除污染的血液、吸干、在干冰上闪冻、并且最后在-80°C下保存,直到进行分析。为了制备脑样品用于分析,将50-100mg组织(以400μl水/mg组织)匀浆化。然后通过离心使样品澄清。然后,将25μl的脑匀浆上清液或25μl的血浆与25μl的乙腈:水(95/5)合并。向其中补充25μl的乙腈以及50μl的内标物(在(70:30)乙腈:甲醇中的0.5%甲酸中的100ng/mL IFG-酒石酸盐13C2-15N)。再一次通过离心使样品澄清,并且将75μl上清液与75μl乙腈合并。然后通过LC-MS/MS于PPD Inc.(3230Deming Way,Middleton,WI53562)分析样品的化合物水平。简要地,使用一个Thermo Betasil,Silica-100,50x 3mm,5μ柱,用组成为5mM甲酸铵与0.05%甲酸在(A)95:5乙腈:水或(B)70:20:10甲醇:水:乙腈中的流动相的混合物将该柱平衡。注入20μl与30μl之间的样品用于分析。为了计算药物浓度,使用相应化合物的分子量并且假定1g组织相当于1mL体积,将对于血浆(ng/mL)和脑(ng/g)的原始数据转化成nM。在GraphPad Prism版本4.02中以浓度作为时间的函数进行绘图。

[0245] 在给予一个单一30mg/kg(游离碱当量)口服剂量的参比化合物(例如IFG-酒石酸盐)或测试化合物(即,(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、或(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)的小鼠中检测到的血浆水平和脑水平反映出(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇相对于IFG-酒石酸盐更容易穿过血脑屏障。此外,在脑中检测到的(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇水平比给予IFG-酒石酸盐后的实测水平高。

[0246] 实例3:GCase增加

[0247] 评定了口服给予的测试化合物((3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、或(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)在小鼠中提高GCase水平的能力。为此目的,向8周龄的野生型雄性小鼠(C57BL/6)给予一个单一口服(强饲法)剂量的一种本发明的化合物(即,(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)哌啶-3,4-二醇盐酸盐、或(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇)。对于各化合物所给予的剂量细节提供于表3A和3B中。在水中制备了给药溶液。化合物经2周给予如下:第一周,周一至周五(给药),周六至周日(不给药),第二周,周一至周四(给药);周五尸体剖检。因此,对于每个小鼠,总共给予9个剂量(每天新鲜制备给药溶液),在最后一次给药与尸体剖检之间清除(washout)24小时。

[0248] 在完成给药后,用CO₂使小鼠安乐死,然后将全血从下腔静脉提取到锂肝素管中。通过在2700g在4℃下旋转血液10分钟收集血浆。移出肝、脾、肺、以及脑组织,在冷PBS中洗涤、吸干、在干冰上闪冻,并且在-80℃下贮存,直到进行分析。通过将大约50mg组织在500μL McIlvane (MI) 缓冲液(100mM柠檬酸钠、200mM磷酸氢二钠、0.25%牛磺胆酸钠、以及0.1%曲通X-100,pH 5.2)中在pH 5.2下在冰上用一个小微匀浆器匀浆化处理3-5秒钟,测定GCCase水平。然后在室温下,在没有或有2.5mM牛磺菜醇-B-环氧化物(CBE)下,将匀浆孵育30分钟。最后,加入3.7mM 4-甲基伞形酮基-β-葡萄糖苷(4-MUG)底物并且在37℃下孵育60分钟。通过加入0.4M甘氨酸(pH 10.6)使反应停止。使用355nm激发和460nm发射,在一个微孔板检测仪上以1秒/孔测量荧光。根据生产厂家的说明书,在使用MicroBCA试剂盒测定了溶解产物中的总蛋白。平行进行范围从1.0nM至50μM的一个4-甲基伞形酮(4-MU)标准曲线用于将原始荧光数据转化成绝对GCCase活性(在存在或不存在CBE下)并且表达为纳摩尔的4-MU释放每毫克蛋白每小时(nmol/mg蛋白/小时)。使用Microsoft Excel (Redmond, WA) 和GraphPad Prism版本4.02计算了GCCase水平和蛋白水平。

[0249] 表3A和3B总结了如上所描述的对于所检查的各化合物在小鼠中给予的剂量,连同分别在脑和脾中GCCase增加的结果的水平、在组织中的化合物浓度、在GCCase测定中的化合物浓度以及抑制常数(Ki)。

[0250]

表 3A: 在脑中的GCCase增加

化合物名称	剂量 (mg/ kg) FBE	GCCase增加 (倍数)	组织中的化合物浓度 2.2 nmol/kg	GCCase测定中的化合物浓度 (μM)	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-哌啶-3,4-二醇	10	2.1	55	0.0002	0.0136 ± 0.0008
(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)-哌啶-3,4-二醇	100	2.6	301	0.0010	
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.5	50	0.0002	0.0498 ± 0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.4	415	0.0014	
(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.044 ± 0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.142 ± 0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.5	BLQ (1)	BLQ	0.016 ± 0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.2	41	0.0001	

[0251]

基)-哌啶-3,4-二醇*					
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	10	0.9	BLQ (2)	BLQ	0.121 ± 0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	100	1.1	38	0.0001	
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	10	1.2	ND	ND	0.273 ± 0.012
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	100	1.4	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)-哌啶-3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	1.36 ± 0.10
(3R,4R,5S)-5-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	0.097 ± 0.0015
注释:					
* 立体异构体A和/或B					
(1) BLQ < 7.4 nmol/kg; (2) BLQ < 2.2 nmol/kg					
ND: 未测定					

[0252]

表 3B: 在脾脏中的GCCase增加					
化合物名称	剂量 (m g/kg) FBE	GCa se增 加 (倍 数)	组织中的 化合物浓度	GCCase 测定中的 化合物浓度	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(二氟 甲基)-哌啶-3,4-二醇	10	1.9	100	0.0003	0.0136 ± 0.0008
(3R,4R,5S)-5-(二氟 甲基)-哌啶-3,4-二醇	100	2.4	435	0.0015	
(3R,4R,5S)-5-(1-氟 乙基)-哌啶-3,4-二醇 *	10	1.0	BLQ (1)	BLQ	0.0498 ± 0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1-氟 乙基)-哌啶-3,4-二醇	100	1.5	948	0.0032	

[0253]

*					
(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.044 ± 0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1-羟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	ND	ND	ND	ND	0.142 ± 0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	10	1.6	BLQ (2)	BLQ	0.016 ± 0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)-哌啶-3,4-二醇*	100	2.3	99	0.0003	
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	10	0.7	21	0.0001	0.121 ± 0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-氟丙基)-哌啶-3,4-二醇盐酸盐	100	0.7	60	0.0002	
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	10	1.0	ND	ND	0.273 ± 0.012
(3R,4R,5S)-5-苄基-哌啶-3,4-二醇	100	1.2	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)-羟基(苯基)甲基)-哌啶-3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	1.36 ± 0.10
(3R,4R,5S)-5-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-3,4-二醇	ND	ND	ND	ND	0.097 ± 0.0015
注释： * 立体异构体A和/或B (1) BLQ < 6.8 nmol/kg; (2) BLQ < 7.9 nmol/kg ND: 未测定					

[0254] 如在表3A和3B中所反映出的,给予(3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、或(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇的小鼠在脑和脾脏中证明了显著的GCase增加。

[0255] 实例4:大鼠药物代谢动力学

[0256] 在大鼠中得到了药物代谢动力学 (PK) 数据以评定测试化合物的生物利用率。具体地讲, 计算以下PK参数: 通过浓度/时间曲线下的面积 (AUC) 测定的生物利用率、可供使用的剂量分数 (%F; 以下进一步定义)、清除率 (CL)、分布体积 (Vd)、以及半衰期 ($t_{1/2}$)。为此目的, 给予8周龄的斯普拉-道来 (Sprague-Dawley) 雄性大鼠或者一个单一静脉内 (IV) 剂量 (等于3mg/kg游离碱) 或单一的增加的口服 (强饲法) 剂量的测试化合物 (等于10、30、以及100mg/kg游离碱)。每个给药组, 使用3只大鼠。经过一个24小时的时间收集血液。在静脉内给药后的血液收集的时间点是: 0、2.5、5、10、15、30、45分钟, 1、2、4、8、12、以及24小时; 在口服给药后的血液收集的时间点是: 0、5、15、30、45分钟, 1、2、3、4、8、12、以及24小时。通过LC-MS/MS在PPD分析了血浆样品的化合物水平。通过非隔室分析以Win-nonLin分析了原始数据以计算V_D、%F、CL、以及 $t_{1/2}$ 。

[0257] 对于基于上述研究的 (3R, 4R, 5S) -5-(二氟甲基) 哌啶-3, 4-二醇、(3R, 4R, 5S) -5-(1-氟乙基) 哌啶-3, 4-二醇、以及 (3R, 4R, 5S) -5-苄基哌啶-3, 4-二醇的不同的药物代谢动力学参数详细描述于以下表4A-D中。

[0258]

剂 量 (mg/kg)								
盐	游离碱	途径	AUC _{last} (hr*ng/ ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/m L)	CL (mL/h r/kg)	V _D (mL/ kg)
3.65	3	IV	AUC _{0-12hr} 2044 ± 294	N/A	1.1 ± 0.05	2323 ± 348	1555 ± 218	2612 ± 269
12.1 8	10	PO	AUC _{0-12hr} 6714 ± 524	106 ± 8.6	2.58 ± 0.78	3363 ± 219	N/A	N/A

[0259]

36.5 4	30	PO	AUC _{0-24hr} 21685 ± 1515	101 ± 6.9	2.75 ± 0.36	10037 ± 865	N/A	N/A
121. 81	100	PO	AUC _{0-24hr} 79389 ± 8570	121 ± 12.9	2.41 ± 0.16	33200 ± 4990	N/A	N/A

注释:
 非隔室分析平均值 (N = 3 只大鼠)
 BLD 低于检出限 (< 0.5ng/mL)
 BLQ 低于定量限
 $\%F = \frac{AUC\ PO \times 100}{AUC\ IV}$ 归一化的剂量
 AUC_{last} = 在浓度/时间曲线下至最后一个数据点的面积

[0260]

表 4B: 对于(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇-HCl*的大鼠PK								
剂 量 (mg/kg)								
盐	游离碱	途径	AUC _{last} (hr*ng/ ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/m L)	CL (mL/h r/kg)	V _D (mL/ kg)
3.67	3	IV	AUC _{0-24hr} 1421 ± 188.1	N/A	2.6 ± 0.64	2328 ± 373	2708 ± 410	9774 ± 1551
12.2 3	10	PO	AUC _{0-24hr} 7097 ± 606	148 ± 12.5	2.8 ± 0.50	2680 ± 167	N/A	N/A
36.7 0	30	PO	AUC _{0-24hr} 21664 ± 1708	155 ± 12.2	2.7 ± 0.12	6917 ± 451	N/A	N/A
122. 34	100	PO	AUC _{0-24hr} 59481 ± 1005	142 ± 2.5	2.5 ± 0.19	19433 ± 3031	N/A	N/A

注释:
 * 立体异构体A和/或B

[0261]

表 4C: 对于(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇-HCl*的大鼠PK

剂 量 (mg/kg)	

[0262]

盐	游离碱	途径	AUC _{last} (hr*ng/ ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/m L)	CL (mL/h r/kg)	V _D (mL/ kg)
3.67	3	IV	AUC _{0- 24hr} 1370 ± 109	N/A	2.06 ± 0.47	2427 ± 192	2188 ± 173	6304 ± 927
12.2 3	10	PO	AUC _{0- 24hr} 4251 ± 88	98 ± 1.85	3.0 ± 0.22	1127 ± 60	N/A	N/A
36.7 0	30	PO	AUC _{0- 24hr} 14229 ± 127	104 ± 0.88	2.6 ± 0.16	4680 ± 369	N/A	N/A
122. 34	100	PO	AUC _{0- 24hr} 50946 ± 713	104 ± 1.5	2.4 ± 0.16	15733 ± 622	N/A	N/A
注释: * 立体异构体A和/或B								

[0263]

剂 量 (mg/kg)								
盐	游离碱	途径	AUC _{last} (hr*ng/ ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/m L)	CL (mL/h r/kg)	V _D (mL/ kg)
3.53	3	IV	AUC _{0-12hr} 592 ± 60.9	N/A	1.7 ± 1.5	969 ± 104	5145 ± 532	12570 ± 1792
11.7 6	10	PO	AUC _{0-24hr} 1200 ± 46.4	61.7 ± 2.4	3.86 ± 0.6	641 ± 48.7	N/A	N/A
35.2 8	30	PO	AUC _{0-24hr} 3690 ± 71.5	62.3 ± 1.2	3.8 ± 0.19	1703 ± 133	N/A	N/A
117. 59	100	PO	AUC _{0-24hr} 13519 ± 2177	68.3 ± 10.8	2.9 ± 0.11	7140 ± 1357	N/A	N/A

[0264] 如在表4A-D中所反映出的, (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇对于药物研制具有有利的药物代谢动力学曲线。具体地讲, (3R,4R,5S)-5-(二氟甲基)哌啶-3,4-二醇、(3R,4R,5S)-5-(1-氟乙基)哌啶-3,4-二醇、以及(3R,4R,5S)-5-苄基哌啶-3,4-二醇显示出优异的口服生物利用率(大约50%-100%)以及剂量比例性、1.0至4.0小时的半寿期、以及暗示了一个足够的穿透进入外周组织的分布体积。