



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103826633 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201280037735. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 07. 27

A61K 31/4458(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/512, 658 2011. 07. 28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/048641 2012. 07. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/016668 EN 2013. 01. 31

(71) 申请人 凯姆制药公司

地址 美国爱荷华州

(72) 发明人 S. 冈瑟 迟国臣 B. 贝拉

T. 米克尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

权利要求书12页 说明书53页 附图24页

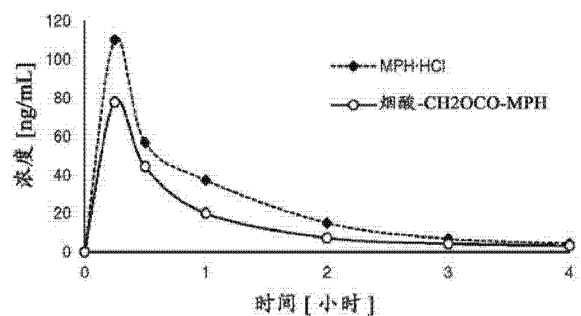
(54) 发明名称

哌甲酯前药、其制备和使用方法

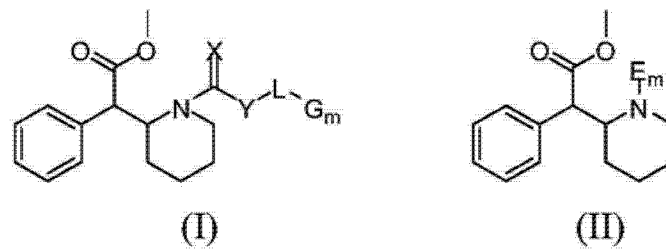
(57) 摘要

本发明技术涉及用于治疗各种疾病和 / 或障碍的前药和组合物,其包含与至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物结合的哌甲酯或者哌甲酯衍生物。在一些实施方案中,所述缀合物还包含至少一个连接体。本发明技术还涉及与至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物或者上述物质的组合结合的哌甲酯或者哌甲酯衍生物的合成。

口服 PK 曲线



1. 前药组合物,其包含至少一种具有式(I)或者式(II)的结构的前甲酯的缀合物:



其中 X 选自 O、S、Se 和  $\text{NR}^1$ ;

其中 Y 不存在或者选自 O、S、Se、 $\text{NR}^2$  和  $\text{CR}^3\text{R}^4$ ;

其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧基、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基,和聚乙二醇基团;

其中  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧基、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团和硫醇基;

其中 L 不存在或者为  $\text{-(A-Z)}_n\text{-}$ ;

其中对于每个重复亚单元, A 独立地选自  $\text{CR}^5\text{R}^6$ 、芳基、取代的芳基、亚芳基、碳环基、环烯基、环烷基、环炔基、杂环基和杂芳基;

其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  彼此独立地并且对于每个重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环

烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷基氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团和硫醇基；

其中 Z 不存在或者对于每个重复亚单元而言独立地选自 O、S、Se 和 NH；

其中 n 为 0-50；

其中 G 对于每个重复亚单元而言独立地选自醇、胺、氨基酸、铵、含氧酸、肽、聚（乙二醇）(PEG)、硫醇、它们的衍生物和上述物质的组合；

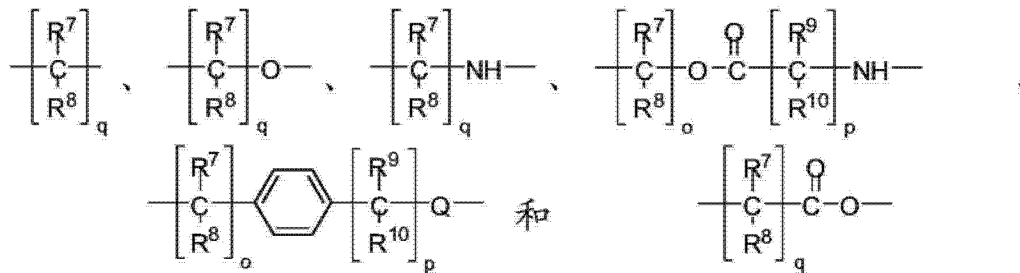
其中 E 为含氧酸；以及

其中 m 为 0-5。

2. 权利要求 1 的前药组合物，其中 X 为 O。

3. 权利要求 1 的前药组合物，其中 Y 不存在或者选自 O 和 N。

4. 权利要求 1 的前药组合物，其中 L 选自：



其中 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 彼此独立地并且对于每个重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷基、炔基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、环烯基、环烷基、环炔基、杂烷基、杂芳基，和杂环基；

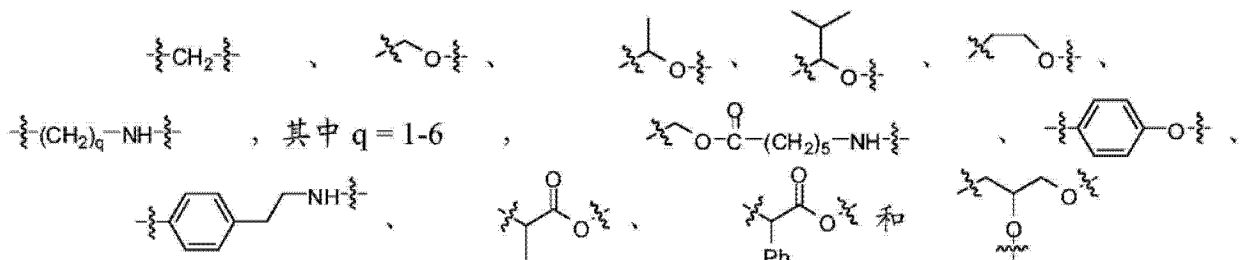
其中 q 为 1-10；

其中 o 为 0-10；

其中 p 为 0-10；以及

其中 Q 选自 NH 和 O。

5. 权利要求 1 的前药组合物，其中 L 选自：



6. 权利要求 1 的前药组合物，其中 G 选自含氧酸、叔胺和聚（乙二醇）衍生物。

7. 权利要求 6 的前药组合物，其中 G 为羧酸或者无机含氧酸。

8. 权利要求 1 的前药组合物，其中 E 为羧酸或者无机含氧酸。

9. 权利要求 1 的前药组合物, 其中一个或者多个 G 与 L、Y, 或者与另一 G 共价键合。
10. 权利要求 9 的前药组合物, 其中 G 在每次出现时相同。
11. 权利要求 9 的前药组合物, 其中 G 在每次出现时不相同。
12. 权利要求 9 的前药组合物, 其中 G 在多次出现时为相同的和不同的 G 的组合。
13. 权利要求 1 的前药组合物, 其中一个或者多个 E 与哌甲酯的哌啶环中的氮或者与另一 E 共价键合。
14. 权利要求 13 的前药组合物, 其中 E 在每次出现时相同。
15. 权利要求 13 的前药组合物, 其中 E 在每次出现时不相同。
16. 权利要求 13 的前药组合物, 其中 E 在多次出现时为相同的和不同的 E 的组合。
17. 权利要求 7 或者 8 的组合物, 其中所述羧酸选自脂族羧酸、芳基羧酸、二羧酸, 和多元羧酸。
18. 权利要求 17 的组合物, 其中所述羧酸为选自以下的脂族羧酸: 饱和羧酸、单不饱和羧酸、多不饱和羧酸、炔羧酸、取代的羧酸、含有杂原子的羧酸和含有环的羧酸。
19. 权利要求 18 的前药组合物, 其中所述饱和羧酸选自甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、2- 丙基戊酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸, 和二十烷酸。
20. 权利要求 18 的前药组合物, 其中所述单饱和羧酸选自 4- 癸烯酸、9- 癸烯酸、5- 月桂烯酸、4- 十二烯酸、9- 十四烯酸、5- 十四烯酸、4- 十四烯酸、9- 十六烯酸、6- 十六烯酸、6- 十八烯酸, 和 9- 十八烯酸。
21. 权利要求 18 的前药组合物, 其中所述多不饱和羧酸选自山梨酸、十八碳二烯酸、十八碳三烯酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸, 和二十二碳六烯酸。
22. 权利要求 18 的前药组合物, 其中所述炔羧酸选自十八碳炔酸、十八碳烯炔酸、6, 9- 十八碳烯炔酸、十七碳烯炔酸、十三碳四烯二炔酸、十三碳二烯三炔酸、十八碳二烯二炔酸、十七碳二烯二炔酸、十八碳二烯二炔酸、十八碳烯二炔酸, 和十八碳烯三炔酸。
23. 权利要求 18 的前药组合物, 其中所述取代的羧酸选自甲基丙酸、异戊酸、甲基十六烷酸、8- 甲基 -6- 壬烯酸、甲基十八烷酸、三甲基二十八烷酸、三甲基二十四碳烯酸、七甲基三十碳烷酸、四甲基十六烷酸、四甲基十五碳烷酸、乳酸、甘油酸、羟乙酸、蔗糖酸、3- 羟基丙酸、羟基十八碳三烯酸、羟基十八烯酸、羟基二十四烷酸、2- 羟基丁酸、3- 羟基丁酸、4- 羟基丁酸、4- 羟基戊酸、羟基十八碳二烯二炔酸、羟基十八碳二烯酸、10- 羟基癸酸、羟基癸烯酸、羟基二十碳烯酸、羟基二十碳二烯酸、羟基十六烷酸、二羟基二十四碳烯酸、二羟基二十二酸、羟基二十二酸、三羟基十八烷酸、三羟基十六烷酸、三羟基二十碳六烯酸、三羟基二十碳五烯酸、2- 甲氧基 -5- 十六烯酸、2- 甲氧基十六烷酸、7- 甲氧基 -4- 十四烯酸、9- 甲氧基十五碳烷酸、11- 甲氧基十七烷酸、3- 甲氧基二十二酸、二乙酰氧基二十二酸、2- 乙酰氧基二十二酸、2- 乙酰氧基二十四烷酸、2- 乙酰氧基二十六酸、9- 氧代壬酸、氧代癸酸、氧代十二烯酸、羟基氧代癸烯酸、10- 氧代 -8- 癸烯酸、氟代十八烯酸、氟代癸酸、氟代十四烷酸、氟代十六烷酸、氟代十八碳二烯酸、氯代羟基十六烷酸、氯代羟基十八烷酸、二氯代十八烷酸、3- 溴 -2- 壬烯酸、9, 10- 二溴十八烷酸、9, 10, 12, 13- 四溴十八烷酸、10- 硝基 -9, 12- 十八碳二烯酸、12- 硝基 -9, 12- 十八碳二烯酸、9- 硝基 -9- 十八烯酸、9- 氧

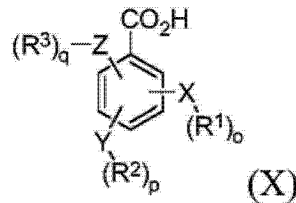
代-2-癸烯酸、9-氧代-13-十八烯酸、氧代十八碳三烯酸、15-氧代-18-二十四碳烯酸、17-氧代-20-二十六碳烯酸,和19-氧代-22-二十八碳烯酸。

24. 权利要求18的前药组合物,其中所述含有杂原子的羧酸选自9-(1,3-壬二烯氧基)-8-壬烯酸、9-(1,3,6-壬三烯氧基)-8-壬烯酸、12-(1-己烯氧基)-9,11-二十二碳二烯酸、12-(1,3-己二烯氧基)-9,11-二十二碳二烯酸、2-十二烷基硫烷基乙酸、2-十四烷基硫烷基乙酸、3-十四烷基硫烷基丙-2-烯酸,和3-十四烷基硫烷基丙酸。

25. 权利要求18的前药组合物,其中所述含有环的羧酸选自10-(2-己基环丙基)癸酸、3-(2-[6-溴-3,5-壬二烯基环丙基])丙酸、9-(2-十六烷基亚环丙基)壬-5-烯酸、8-(2-辛基-1-环丙烯基)辛酸、7-(2-辛基-1-环丙烯基)庚酸、9,10-环氧十八烯酸、9,10-环氧12-十八烯酸、12,13-环氧-9-十八烯酸、14,15-环氧-11-二十碳烯酸、11-(2-环戊烯-1-基)十一酸、13-(2-环戊烯-1-基)十三酸、13-(2-环戊烯基)-6-十三碳烯酸、11-环己基十一酸、13-环己基十三酸、7-(3,4-二甲基-5-戊基呋喃-2-基)庚酸、9-(4-甲基-5-戊基呋喃-2-基)壬酸、4-[5]-梯烷-丁酸、6-[5]-梯烷-己酸,和6-[3]-梯烷-己酸。

26. 权利要求17的前药组合物,其中所述羧酸为苯甲酸类或者杂芳基羧酸。

27. 权利要求26的前药组合物,其中所述苯甲酸类具有下式(X):

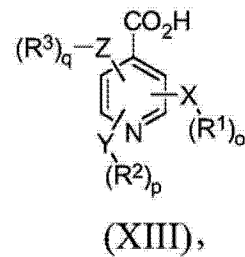
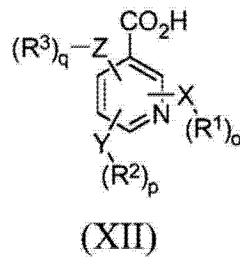
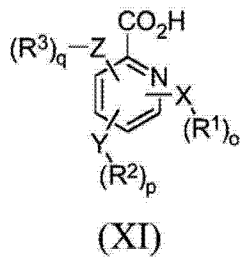


其中X、Y和Z可独立地为H、O、S或者 $-(CH_2)_x-$ 的任何组合; $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 可独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;以及o、p、q独立地选自0或者1;以及x为整数1-10。

28. 权利要求26的前药组合物,其中所述苯甲酸类选自苯甲酸、羟基苯甲酸类,和它们的组合。

29. 权利要求28的前药组合物,其中所述羟基苯甲酸类选自苯甲酸、水杨酸、乙酰基水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻,间,对-甲基水杨酸、橐如酸、4,5-二甲基水杨酸、邻,间,对-百里酸、二氟尼柳、邻,间,对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -雷琐酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-二甲氧基苯甲酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸,和3,4,5-三甲氧基苯甲酸。

30. 权利要求26的前药组合物,其中所述杂芳基羧酸包括至少一种具有式(XI)、(XII)、(XIII)中的至少一个或者其组合的杂芳基羧酸、其盐、其衍生物或者它们的组合:

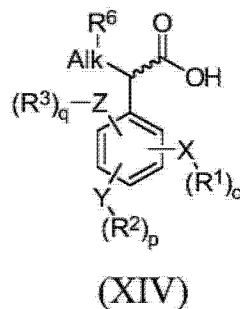


其中 X、Y 和 Z 可独立地为 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的任何组合； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；以及 o、p、q 独立地选自 0 或者 1；以及 x 为整数 1-10。

31. 权利要求 30 的组合物，其中所述杂芳基羧酸选自烟酸、异烟酸、吡啶-2-甲酸、3-羟基吡啶-2-甲酸、6-羟基烟酸、柠檬酸、2,6-二羟基烟酸、犬尿烯酸、黄尿烯酸、6-羟基犬尿烯酸、8-甲氧基犬尿烯酸、7,8-二羟基犬尿烯酸，和 7,8-二氢-7,8-二羟基犬尿烯酸。

32. 权利要求 17 的组合物，其中所述羧酸选自苯基乙酸类、支化苯基丙酸类、未支化苯基丙酸（苄基乙酸）类、苯基丙烯酸（肉桂酸）类、其盐、其衍生物，和它们的组合。

33. 权利要求 32 的组合物，其中所述羧酸包括具有式 (XIV) 的苯基乙酸类的衍生物：



其中 X、Y 和 Z 可独立地为 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的任何组合； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自 H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；

其中 o、p、q 独立地选自 0 或者 1；x 为整数 1-10；烷基包括烷基链  $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 选自 0 或者 1；以及

其中  $R^6$  可为 H、OH，或者羰基。

34. 权利要求 32 的前药组合物，其中所述苯基乙酸类选自苯基乙酸（氢化阿托酸）、2-羟基苯基乙酸、3-羟基苯基乙酸、4-羟基苯基乙酸、高原儿茶酸、尿黑酸、2,6-二羟基苯基乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬，和萘普生。

35. 权利要求 32 的前药组合物，其中所述羧酸为选自以下的苄基乙酸类：苄基乙酸、草木犀酸、3-羟基苄基丙酸、4-羟基苄基丙酸、2,3-二羟基苄基丙酸、d,1-苄基乳酸、邻，间，对-羟基-d,1-苄基乳酸，和苄基丙酮酸。

36. 权利要求 32 的前药组合物，其中所述羧酸为肉桂酸类、其衍生物和它们的组合。

37. 权利要求 36 的前药组合物，其中所述肉桂酸类选自肉桂酸、邻，间，对-香豆酸、2,3-二羟基肉桂酸、2,6-二羟基肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、5-羟基阿魏酸、芥子

酸,和 2-羟基-3-苯基丙烯酸。

38. 权利要求 17 的前药组合物,其中所述二羧酸具有通式  $\text{HOOC-R-COOH}$ ,其中 R 选自烷基、烯基、炔基、芳基,或者取代的芳基,和它们的衍生物。

39. 权利要求 38 的前药组合物,其中所述二羧酸选自草酸、丙二酸、琥珀酸、谷氨酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、巴西基酸、它普酸、苹果酸、酒石酸、二羟基丙酮二酸、 $\alpha$ -羟基戊二酸、甲基丙二酸、美格鲁托、二氨基庚二酸、氨基甲酰基天冬氨酸、富马酸、马来酸、甲基富马酸、3-甲基戊烯二酸、愈伤酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸,和吡啶二羧酸。

40. 权利要求 17 的前药组合物,其中所述多元羧酸选自柠檬酸、异柠檬酸、丙三酸,和苯均三酸。

41. 权利要求 7 或者 8 的前药组合物,其中所述至少一种无机含氧酸含有 -OH 基团。

42. 权利要求 41 的前药组合物,其中所述至少一种无机含氧酸、其有机衍生物或者其无机衍生物选自磷酸类、膦酸类、次膦酸类、氨基磷酸类、氨基亚磷酸类、二磷酸类、三磷酸类、二膦酸类、硫代磷酸类、二硫代磷酸类、亚磷酸类、硫酸类、磺酸类、氨基磺酸类、亚硫酸类、硫代硫酸类、硫代亚硫酸类、亚磺酸类、硝酸类、亚硝酸类、硼酸类、烃基硼酸类、次氯酸类、碳酸类,和氨基甲酸类。

43. 权利要求 7 或者 8 的组合物,其中所述羧酸为氨基酸。

44. 权利要求 43 的前药组合物,其中所述氨基酸选自标准氨基酸、非标准氨基酸,和合成氨基酸。

45. 权利要求 44 的前药组合物,其中所述标准氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。

46. 权利要求 44 的前药组合物,其中所述非标准氨基酸为天然存在的但是不由遗传密码编码的氨基酸。

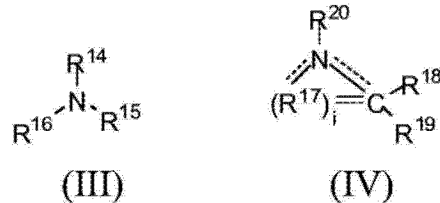
47. 权利要求 46 的前药组合物,其中所述非标准氨基酸选自鸟氨酸、高精氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、茶氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、6-氨基己酸、肌氨酸、肉碱、2-氨基己二酸、泛酸、牛磺酸、亚牛磺酸、羊毛硫氨酸、硫代半胱氨酸、胱硫醚、高半胱氨酸、 $\beta$ -氨基酸如  $\beta$ -丙氨酸、 $\beta$ -氨基异丁酸、 $\beta$ -亮氨酸、 $\beta$ -赖氨酸、 $\beta$ -精氨酸、 $\beta$ -酪氨酸、 $\beta$ -苯基丙氨酸、异丝氨酸、 $\beta$ -谷氨酸、 $\beta$ -酪氨酸、 $\beta$ -多巴(3,4-二羟基-L-苯基丙氨酸)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二取代的氨基酸如 2-氨基异丁酸、异缬氨酸、二-n-乙基甘氨酸、N-甲基酸如 N-甲基-丙氨酸、L-甲基色氨酸、4-羟基脯氨酸、5-羟基赖氨酸、3-羟基亮氨酸、4-羟基异亮氨酸、5-羟基-L-色氨酸、环状氨基酸如 1-氨基环丙基-1-羧酸、氮杂环丁烷-2-羧酸和哌可酸。

48. 权利要求 44 的前药组合物,其中所述合成氨基酸为非天然存在的氨基酸。

49. 权利要求 48 的前药组合物,其中所述合成氨基酸选自烯丙基甘氨酸、环己基甘氨酸、N-(4-羟基苯基)甘氨酸、N-(氯乙酰基)甘氨酸酯、2-(三氟甲基)-苯基丙氨酸、4-(羟基甲基)-苯基丙氨酸、4-氨基-苯基丙氨酸、2-氯苯基甘氨酸、3-胍基丙氨酸、3,4-脱氢-脯氨酸、2,3-二氨基苯甲酸、2-氨基-3-氯苯甲酸、2-氨基-5-氟苯甲酸、别-异亮氨酸、叔-亮氨酸、3-苯基丝氨酸、异丝氨酸、3-氨基戊酸、2-氨基-辛二酸、4-氯- $\beta$ -苯基

丙氨酸、β-高脯氨酸、β-高丙氨酸、3-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙酸、N-异丁酰基-半胱氨酸、3-氨基-酪氨酸、5-甲基-色氨酸、2,3-二氨基丙酸、5-氨基戊酸,和4-(二甲基氨基)肉桂酸。

50. 权利要求6的前药组合物,其中所述叔胺包含至少一种具有式(III)或者(IV)的结构叔胺:



其中对于每个重复亚单元,  $R^{17}$  独立地选自 O、S、Se、 $NR^{21}$  或者  $CR^{22}R^{23}$ ;

其中  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  独立地选自烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基,或者聚乙二醇基团;

其中  $R^{20}$  可不存在;

其中  $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  彼此独立地并且对于每个 ( $R^{17}$  的) 重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、胺基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团或者硫醇基;以及

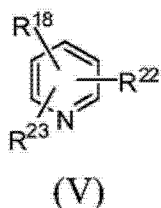
其中  $i=0-10$ 。

51. 权利要求50的前药组合物,其中所述叔胺为杂环,其环尺寸为3-10个原子,其中至少一个原子为氮原子并且至少一个原子为碳原子,并且所述环可为含有任何数目和组合的单键、双键或者三键的脂族环或者所述环可为芳族环。

52. 权利要求50的前药组合物,其中所述叔胺经它的叔氮或者经它的一个取代基的氨基、羟基或者羧基官能团与L共价键合。

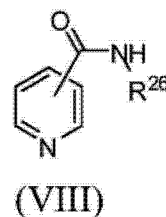
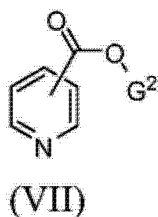
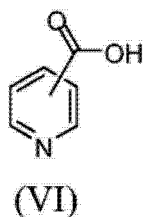


53. 权利要求 50 的前药组合物,其中所述叔胺包含至少一种具有式 (V) 的结构的叔胺:



其中 R<sup>18</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup> 如对于结构 (IV) 所定义。

54. 权利要求 50 的前药组合物,其中所述叔胺包含至少一种具有式 (VI)、(VII) 或者 (VIII) 的结构的羧基吡啶衍生物:



其中 R<sup>26</sup> 选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基,和聚乙二醇基团;以及

其中 G<sup>2</sup> 任选经酯或者酰胺键与所述羧基吡啶衍生物键合。

55. 权利要求 54 的前药组合物,其中 G<sup>2</sup> 为氢原子或者烷基。

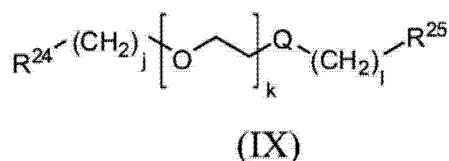
56. 权利要求 54 的前药组合物,其中所述羧基吡啶衍生物为烟酸或者其异构体。

57. 权利要求 54 的前药组合物,其中 G<sup>2</sup> 为醇或者含氧酸。

58. 权利要求 57 的前药组合物,其中所述含氧酸为权利要求 17-49 的含氧酸中的任一个。

59. 权利要求 58 的前药组合物,其中所述含氧酸为氨基酸。

60. 权利要求 6 的前药组合物,其中所述聚(乙二醇)衍生物包含至少一种具有式 (IX) 的结构的聚(乙二醇)衍生物:



其中 R<sup>24</sup> 选自 H 和 NH<sub>2</sub>;

其中 R<sup>25</sup> 选自 H、NH<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub>H;

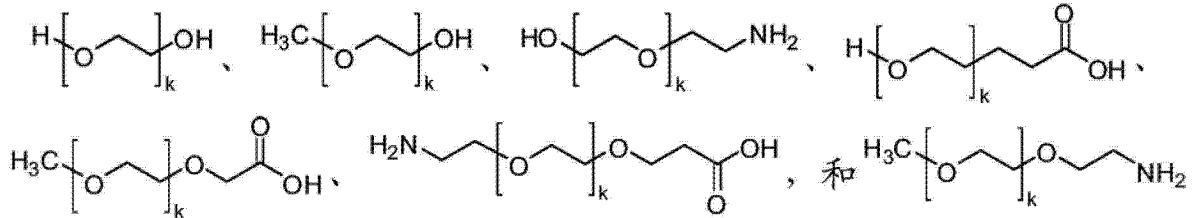
其中 Q 不存在或者为 O；

其中 J 和  $l=0-5$ ；以及

其中  $k=1-100$ 。

61. 权利要求 60 的前药组合物,其中所述聚(乙二醇)衍生物选自:

0



其中  $k=1-100$ 。

62. 权利要求 61 的前药组合物,其中  $k$  为  $1-50$ 。

63. 权利要求 61 的前药组合物,其中  $k$  为  $1-10$ 。

64. 权利要求 1 的前药组合物,其中所述至少一种哌甲酯为至少一种或者多种立体异构体。

65. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种哌甲酯选自:d-赤-哌甲酯、l-赤-哌甲酯、d-苏-哌甲酯、l-苏-哌甲酯、其盐,和它们的混合物。

66. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种哌甲酯为外消旋物的混合物,其中所述外消旋物包含苏-哌甲酯。

67. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中哌甲酯为 d-苏-哌甲酯异构体。

68. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述缀合物为中性前药组合物。

69. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述缀合物为游离酸。

70. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述缀合物为游离碱。

71. 前述权利要求中的任一项的前药组合物,其中所述缀合物为药用阴离子的、两性的、两性离子的或者阳离子的盐形式或者它们的盐混合物。

72. 权利要求 71 的前药组合物,其中所述阴离子的盐形式选自乙酸盐、l-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、d-樟脑磺酸盐、l-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、d-乳酸盐、l-乳酸盐、d, l-乳酸盐、d, l-苹果酸盐、l-苹果酸盐、甲磺酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、d-酒石酸盐、l-酒石酸盐、d, l-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、d-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐、乙酰甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐、乙基硫酸盐、糠酸盐、褐霉酸盐、半乳糖二酸盐(粘酸盐)、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐(庚酸盐)、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酰硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸

盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、羟乙酸盐、硫氰酸盐,和十一烯酸盐。

73. 权利要求 71 的前药组合物,其中所述阴离子的盐形式选自钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、铝盐、锂盐、胆碱盐、赖氨酸鎓盐、铵盐和丁三醇胺盐。

74. 权利要求 1 的前药组合物,其中所述至少一种缀合物选自烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、乳酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Asp、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala、Val-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺、6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-O<sup>t</sup>Bu、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酸酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-OEt、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶、异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯和磷酸-(对-水杨酸)-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯。

75. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物呈现与游离或者未修饰的哌甲酯相等的释放速率。

76. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未修饰的哌甲酯相比,随时间推移所述至少一种缀合物呈现较慢的释放速率。

77. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未修饰的哌甲酯相比,当口服给药时所述至少一种缀合物呈现提高的吸收。

78. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未修饰的哌甲酯相比,所述至少一种缀合物具有提高的生物利用度。

79. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未结合的哌甲酯相比,所述至少一种缀合物在口服 PK 分布方面呈现较少的患者间差异性。

80. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物以下面的量提供:与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量口服给药时足以提供提高的 AUC。

81. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物以下面的量提供:与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量口服给药时足以提供提高的 C<sub>max</sub>。

82. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物以下面的量提供:与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量口服给药时足以提供提高的 C<sub>max</sub> 和提高的 AUC。

83. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量给药时,所述至少一种缀合物提供降低的副作用。

84. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未结合的哌甲酯相比,所述至少一种缀合物提供降低的滥用可能性。

85. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物以下面的量提供:与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量给药时足以提供延长的 T<sub>最大</sub>。

86. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中所述至少一种缀合物以下面的量提供:与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量给药时足以提供相等的 T<sub>最大</sub>。

87. 权利要求 1-74 中的任一项的前药组合物,其中与未结合的哌甲酯相比,所述至少一种缀合物具有提高的水溶性。

88. 治疗具有通过控制、预防、限制或者抑制神经递质摄取 / 再摄取或者激素摄取 / 再摄取介导的疾病、障碍或者病症的患者的方法,所述方法包括向所述患者口服给药药理学有

效量的权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物。

89. 治疗具有需要刺激患者的中枢神经系统的障碍或者病症的患者的方法,其包括向所述患者口服给药药学上和 / 或治疗上有效量的权利要求 1-87 中的任一项的组合物。

90. 权利要求 88 或者 89 的方法,其中所述疾病或者病症选自注意力缺陷伴多动症、注意力缺陷障碍、自闭症谱群障碍、孤独症、阿斯佩各障碍、全身性发育障碍、睡眠障碍、肥胖症、抑郁症、双相型障碍、进食障碍、慢性疲劳综合征、精神分裂症、重度抑郁症、发作性睡眠、体位性心动过速综合征、嗜睡、抑郁症、神经损伤和肥胖症。

91. 权利要求 88 的方法,其中所述激素为儿茶酚胺。

92. 权利要求 88 的方法,其中所述神经递质选自 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。

93. 权利要求 88-92 中的任一项的方法,其中与未结合的哌甲酯相比,所述组合物或者前药的给药降低产生的代谢物的数目和 / 或量。

94. 权利要求 93 的方法,其中与未结合的哌甲酯相比,所述组合物或者前药的给药降低向利他林酸的暴露。

95. 权利要求 88-92 中的任一项的方法,其中所述缀合物与未结合的哌甲酯相比而言提高的水溶性提供所述缀合物或者前药与未结合的哌甲酯相比而言以具有较高剂量负载能力的口服薄膜或者条片的形式给药的能力。

96. 权利要求 88-92 中的任一项的方法,其中所述组合物或者前药的给药提供哌甲酯血浆浓度的降低的患者间差异性。

97. 权利要求 1-87 中的任一项的组合物,其中与未结合的哌甲酯相比,所述组合物具有改善的安全性分布。

98. 治疗注意力缺陷伴多动症的方法,其包括给药药学有效量的权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物。

99. 权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物,其用于治疗具有需要刺激患者的中枢神经系统的障碍或者病症的所述患者,其中与未结合的哌甲酯相比,在给药时所述前药组合物具有降低的滥用可能性。

100. 权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物,其中当通过肠胃外途径给药时,所述前药具有降低的或者抑制的药理学活性。

101. 权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物,其中与游离的未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔量给药时并且当鼻内或者静脉内给药时,所述前药具有释放的哌甲酯的降低的血浆或者血液浓度。

102. 权利要求 1-87 中的任一项的前药组合物,其中所述组合物具有以下形式:包括片剂、胶囊剂、小胶囊剂、锭剂、糖锭、口服粉剂、溶液剂、薄条片、口服薄膜 (OTF)、口服条片、直肠膜、透皮贴剂、糖浆剂、混悬剂、吸入混配物或者栓剂。

103. 药物试剂盒,其包含在包装中的指定量的单个剂量,所述单个剂量含有药学有效量的至少一种权利要求 1-87 中的任一项的哌甲酯的缀合物、其盐,或者它们的组合。

104. 权利要求 103 的药物试剂盒,其中所述试剂盒还包含在治疗或者预防人或者动物患者中的注意力缺陷伴多动症综合征的方法中使用所述试剂盒的指导。

105. 权利要求 103 的药物试剂盒,其中所述试剂盒还包含在治疗或者预防人或者动物患者中的注意力缺陷障碍综合征的方法中使用所述试剂盒的指导。

106. 权利要求 103 的药物试剂盒,其中所述试剂盒还包含在治疗或者预防人或者动物患者中的戒断症状的方法中使用所述试剂盒的指导。

107. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述患者为儿童患者。

108. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述患者为老年患者。

109. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述患者为常规患者。

110. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 0.5mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

111. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 2.5mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

112. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 5.0mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

113. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 10mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

114. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 20mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

115. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 50mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

116. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述单个剂量包含至少约 100mg 或者更高的至少一种哌甲酯缀合物。

117. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述试剂盒包含约 1 至约 60 个单个剂量。

118. 权利要求 103-106 中的任一项的药物试剂盒,其中所述试剂盒包含约 10 至约 30 个单个剂量。

119. 化学合成权利要求 1-87 中的任何缀合物的方法,其包括使哌甲酯与至少一种配体结合的步骤。

## 哌甲酯前药、其制备和使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2011 年 7 月 28 日提交的标题为 METHYLPHENIDATE-OXOACID CONJUGATES, PROCESSES OF MAKING AND USING THE SAME 的美国临时申请 61/512, 658 的优先权权益, 将其全部内容并入本申请作为参考。

[0003] 联邦政府资助的研究或者开发

[0004] [ 不适用 ]

### 背景技术

[0005] 哌甲酯 (methylphenidate) 为精神兴奋药, 其为链取代的苯丙胺衍生物。类似于苯丙胺和可卡因, 哌甲酯靶向中枢神经系统, 具体为多巴胺转运蛋白 (DAT) 和去甲肾上腺素转运蛋白 (NET)。哌甲酯被认为通过提高突触间隙中的多巴胺和去甲肾上腺素的浓度来发挥作用, 因为哌甲酯具有多巴胺转运蛋白 (DAT) 和去甲肾上腺素转运蛋白 (NET) 结合能力。尽管哌甲酯为苯丙胺衍生物, 但是哌甲酯和苯丙胺的药理学不同, 因为苯丙胺为多巴胺转运底物, 而哌甲酯充当多巴胺转运阻滞剂。作为去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂, 哌甲酯因此阻断多巴胺和去甲肾上腺素 (正肾上腺素) 再摄取至突触前神经元中 (并且可能刺激多巴胺以高剂量从多巴胺神经末梢释放), 由此提高多巴胺和去甲肾上腺素在突触中的水平。在一些体外研究中已经证实, 与多巴胺相比, 哌甲酯作为去甲肾上腺素摄取 / 再摄取的抑制剂更有效。然而, 一些体内研究已经指出, 与去甲肾上腺素浓度相比, 哌甲酯在提高细胞外多巴胺浓度方面更有效。不同于苯丙胺, 在科学和 / 或临床研究团体中已经提出, 在治疗剂量哌甲酯似乎不显著促进这两种单胺神经递质的释放。

[0006] 已知存在哌甲酯的四种异构体: d- 赤 - 哌甲酯、l- 赤 - 哌甲酯、d- 苏 - 哌甲酯, 和 l- 苏 - 哌甲酯。最初, 哌甲酯作为两种外消旋物 d/l- 赤 - 哌甲酯和 d/l- 苏 - 哌甲酯的混合物市售。随后的研究显示, 该混合物的大部分药理学活性与在分离的苏 - 哌甲酯外消旋物的市售中得到的苏 - 异构体相关。后来, 科学界确定, d- 苏 - 异构体对于刺激活性负大部分责任。因此, 开发了仅含 d- 苏 - 哌甲酯 (也称为 “d- 苏 - MPH”) 的新产品。

[0007] 刺激物 (包括哌甲酯 (“MPH”)) 被认为增强交感神经系统和 / 或中枢神经系统 (CNS) 的活性。刺激物如 MPH 及其各种形式和衍生物用于治疗一系列病症和障碍, 其主要包括例如注意力缺陷伴多动症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、注意力缺陷障碍 (attention deficit disorder, ADD)、肥胖症、发作性睡病、厌食、抑郁症、焦虑症和 / 或失眠症。

[0008] 哌甲酯目前由美国食品和药物管理局 (“FDA”) 批准用于治疗注意力缺陷伴多动症和发作性睡病。哌甲酯对于一些核准标示外使用的适应症 (包括抑郁症、肥胖症和嗜睡) 也显示有效。在一些实施方案中, 本发明技术的前药可给药用于治疗注意力缺陷伴多动症和发作性睡病, 或者需要阻断去甲肾上腺素和 / 或多巴胺转运蛋白的任何病症。

[0009] 儿童中的注意力缺陷伴多动症 (ADHD) 已经用刺激物治疗了许多年。然而, 最近, 用于成年人中的 ADHD 治疗的处方数目的增加有时胜过儿科市场的增长。尽管目前具有多

种用于治疗 ADHD 的药物（包括一些刺激物和一些非刺激物药物），但是哌甲酯（可从例如 Novartis International AG（位于 Basel, Switzerland）在商标 **Ritalin®** 下商购）是常用的处方药。而且，在课堂试验中显示，非刺激物在改善患有 ADHD 的儿童的行为和注意力方面与苯丙胺衍生物相比效果较差。

[0010] 当药效减弱时，通常在下午或者傍晚，在相当部分的患有 ADHD 的儿童中观察到行为恶化（反弹或者“崩溃”）。反弹症状包括例如应激性、偏执、与未给药状态相比恶化的活动过度、悲伤、哭泣，和在罕见的情况下的精神病发作。症状可快速平息或者持续数小时。一些患者可经历严重的反弹 / 崩溃，以至于必须停止治疗。通过诱使患者给药额外剂量的刺激物以预防预期的反弹 / 崩溃负面结果和副作用，反弹 / 崩溃作用也可引起成瘾行为。

[0011] 在现有技术中已经证实，刺激物如哌甲酯和苯丙胺呈现去甲肾上腺素能的和多巴胺能的效果，其可导致心血管事件，包括例如心率增快、高血压、心悸、心动过速和在个别情况下的心肌病、中风、心肌梗塞和 / 或猝死。因此，目前可利用的刺激物将患有预先存在的的心脏结构异常或者其它严重心脏适应症的患者暴露于甚至更大的健康危险中，并且在这种患者群体中经常不使用或者谨慎地使用。

[0012] 哌甲酯如同其它刺激物和苯丙胺衍生物一样，可变得上瘾并易于物质滥用。已经报导了口服滥用，并且通过鼻内和静脉内给药可实现幸福愉快感。

[0013] 哌甲酯也具有有限的水溶性，尤其是以未结合形式。有限生物利用度和有限水溶性的性质使得配制用于口服给药的哌甲酯更加困难，因为用于给药的剂型受限。在本领域中需要生物利用度和水溶性更高的哌甲酯形式，其在给药时，具体地，经口服途径给药时保持药理学益处。

## 发明内容

[0014] 本发明技术使用例如哌甲酯、其各种形式和衍生物与某些醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物的共价结合，以提供例如与未结合的哌甲酯相比而言改善的生物利用度和提高的水溶性。提高的生物利用度和 / 或提高的水溶性在一些情况中提供以下能力：前药或者组合物以未结合的哌甲酯不易使用的形式给药。例如，所述缀合物与未结合的哌甲酯相比而言提高的水溶性提供以下能力：所述缀合物或者前药以与未结合的哌甲酯相比而言具有较高剂量负载能力的口服薄膜或者条片的形式给药。

[0015] 在一个方面，本发明技术提供前药组合物，其包含至少一种缀合物，所述缀合物包含至少一种哌甲酯，和至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇，或者它们的衍生物。在一些方面，前药组合物还包含连接体，其中所述连接体使至少一种哌甲酯与至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物化学结合。在一些方面，连接体包含至少一个（酰基氧基）烷基氧基部分、其衍生物，或者其组合。

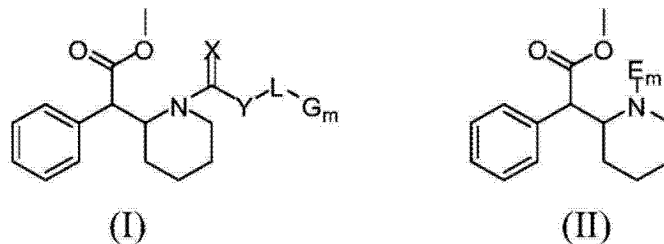
[0016] 在其它方面，本发明技术提供一种或者多种哌甲酯缀合物，所述哌甲酯缀合物包含哌甲酯、其衍生物或者它们的组合和至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物，其中所述至少一种含氧酸为羧酸。

[0017] 在另一方面，本发明技术提供至少一种前药组合物，其包含哌甲酯、哌甲酯衍生物或者它们的组合和至少一种无机含氧酸或者具有游离 -OH 基团的无机含氧酸的衍生物、无机含氧酸的有机衍生物、无机含氧酸的无机衍生物或者它们的组合的至少一种缀合物。

[0018] 在又一方面,本发明技术提供至少一种前药组合物,其包含哌甲酯、其衍生物或者它们的组合和醇、胺、含氧酸、硫醇或者它们的衍生物和连接体的至少一种缀合物,其中所述连接体包含具有通式  $-C(O)O-X-O-$  的(酰基氧基)烷基氧基、其衍生物或者它们的组合,其中 X 选自代表性基团,其包括任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的杂烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的环炔基,或者任选取代的烷氧基。

[0019] 在另一方面,本发明技术提供前药组合物,其包含至少一种具有式 (I) 或者式 (II) 的结构哌甲酯的缀合物:

[0020]



[0021] 其中 X 选自 O、S、Se 和  $NR^1$ ; 其中 Y 不存在或者选自 O、S、Se、 $NR^2$  和  $CR^3R^4$ ; 其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基, 和聚乙二醇基团; 其中  $R^3$  和  $R^4$  独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团和硫醇基; 其中 L 不存在或者为  $-[A-Z]_n-$ ; 其中对于每个重复亚单元, A 独立地选自  $CR^5R^6$ 、芳基、取代的芳基、亚芳基、碳环基、环烯基、环烷基、环炔基、杂环基和杂芳基; 其中  $R^5$  和  $R^6$  彼此独立地并且对于每个重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、



炔基、炔基氨基羰基、氨基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团和硫醇基；其中 Z 不存在或者对于每个重复亚单元而言独立地选自 O、S、Se 和 NH；其中 n 为 0-50；其中 G 对于每个重复亚单元而言独立地选自醇、胺、氨基酸、铵、含氧酸、肽、聚（乙二醇）（PEG）、硫醇，它们的衍生物和上述物质的组合；其中 E 为含氧酸；以及其中 m 为 0-5。

[0022] 在另一方面，本发明技术提供至少一种前药组合物，其包含至少一种缀合物，其中所述至少一种缀合物可为，例如，烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、乳酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Asp、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala、Val-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺、6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-O<sup>t</sup>Bu、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酸酯、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-OEt、哌甲酯-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶、异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯，或者磷酸-(对-水杨酸)-CH<sub>2</sub>OCO-哌甲酯。

[0023] 而且，本发明技术提供至少一种前药组合物，其包含至少一种氨基甲酸氧基烷基酯。

[0024] 在又一方面，通过实施适当步骤以使哌甲酯与至少一个配体结合，本发明技术提供化学合成任何本发明技术的哌甲酯缀合物的方法。

[0025] 在其它方面，本发明技术的前药组合物被认为意料不到地呈现与游离或者未修饰的哌甲酯相等的释放速率。在其它方面，本发明技术的一种或者多种前药组合物被认为令人惊讶地呈现与未修饰的哌甲酯相比随时间推移较慢的释放速率。

[0026] 在其它方面，本发明技术的缀合物或者前药被认为意料不到地呈现与未修饰的哌甲酯相比在口服给药时提高的吸收。另外，本发明技术的缀合物或者前药被认为令人惊讶地具有与未修饰的哌甲酯相比提高的生物利用度。

[0027] 在其它方面，本发明技术的缀合物或者前药被认为在口服药代动力学（PK）分布方面令人惊讶地呈现与未结合的哌甲酯相比较少的患者间差异性。

[0028] 在又一方面，本发明技术的缀合物或者前药以这样的量提供：与未结合的哌甲酯相比，当以等摩尔剂量口服给药时足以提供增加的 AUC。在其它方面，所述缀合物或者前药以这样的量提供：与未结合的哌甲酯相比，当以等摩尔剂量口服给药时足以提供意料不到的增加的 C<sub>max</sub>。

[0029] 在其它方面，本发明技术的缀合物或者前药以这样的量提供：与未结合的哌甲酯相比，当以等摩尔剂量口服给药时足以提供令人惊讶的增加的 C<sub>max</sub> 和增加的 AUC。

[0030] 在可选择方面，与未结合的哌甲酯相比，当以等摩尔剂量给药时，本发明技术的缀合物或者前药提供降低的副作用，并且还设想在一些可选择方面提供与未结合的哌甲酯相

比降低的滥用可能性。

[0031] 另外,本发明技术的缀合物或者前药也被认为意料不到地提供与未结合的哌甲酯相比当以等摩尔剂量给药时延长的  $T_{\text{最大}}$ ,和 / 或提供与未结合的哌甲酯相比当以等摩尔剂量给药时相等的  $T_{\text{最大}}$ 。

[0032] 而且,本发明技术提供至少一种治疗一种或者多种具有至少一种由控制、预防、限制或者抑制神经递质摄取 / 再摄取或者激素摄取 / 再摄取介导的疾病、障碍或者病症的患者(人或者动物)的方法,所述方法包括向一种或者多种患者口服给药药学有效量的至少一种本发明技术的前药组合物。

[0033] 在其它方面,本发明技术提供至少一种治疗具有至少一种需要刺激患者的中枢神经系统的障碍或者病症的所述患者(人或者动物)的方法,所述方法包括口服给药药学有效量的一种或者多种本发明技术的前药组合物。

[0034] 在又一方面,本发明技术提供一种或者多种给药至少一种本发明技术的[哌甲酯]组合物或者前药的方法,其中与未结合的哌甲酯相比,所述给药减少产生的代谢物的数目和 / 或量。在其它方面,所述一种或者多种给药一种或者多种本发明技术的[哌甲酯]组合物或者前药的方法被认为与未结合的哌甲酯相比减少所述患者向利他林酸的暴露。

[0035] 在又一实施方案中,与未结合的哌甲酯相比,本发明技术的一种或者多种组合物或者前药被认为提供基于哌甲酯的缀合物或者前药的提高的水溶性。在另一实施方案中,提高的水溶性被认为允许前药以比未结合的哌甲酯更高的浓度、剂量强度或者更高剂量负载能力形成某些剂型。在一些实施方案中,这种剂型包括,例如,口服薄膜或者条片。

[0036] 在又一实施方案中,与未结合的哌甲酯相比,一种或者多种基于哌甲酯的组合物或者前药的给药被认为提供哌甲酯血浆浓度的降低的患者间差异性,并且被认为具有改善的安全性分布。

[0037] 在又一可选实施方案中,本发明技术提供至少一种治疗注意力缺陷伴多动症的方法,其包括给药药学有效量的一种或者多种本发明技术的缀合物或者前药组合物。

[0038] 在另一其它实施方案中,本发明技术提供至少一种前药组合物,其用于治疗至少一种具有需要刺激患者的中枢神经系统的障碍或者病症的所述患者,其中与未结合的哌甲酯相比,所述至少一种前药或者组合物在给药时具有降低的滥用可能性。

[0039] 在另一实施方案中,与游离的未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔量给药时,本发明技术的一种或者多种基于哌甲酯的前药或者缀合物组合物预期在通过肠胃外途径给药时呈现降低的或者抑制的药理学活性,或者在通过鼻内、静脉内、肌内、皮下或者直肠给药时呈现降低的释放的哌甲酯的血浆或者血液浓度。

[0040] 在又一实施方案中,本发明技术提供至少一种基于哌甲酯的缀合物前药组合物,其与未结合的哌甲酯相比,当以等摩尔剂量口服给药时具有延长的或者受控的通过释放的哌甲酯的血浆浓度测量的释放分布。在一些实施方案中,从前药释放的哌甲酯的血浆浓度将在口服给药后更缓慢地和历经较长时间地提高,从而导致与未结合的哌甲酯相比,释放的哌甲酯的峰值血浆浓度的延迟和较长的作用持续时间。

[0041] 在另一方面,本发明技术提供药物试剂盒,其包含在包装中的指定量的单个剂量,所述单个剂量含有药学有效量的至少一种哌甲酯缀合物。

## 附图说明

- [0042] 图 1. 用于制备本发明技术的缀合物的一些羟基苯甲酸类的化学结构。
- [0043] 图 2. 用于制备本发明技术的缀合物的一些杂芳基羧酸类的化学结构。
- [0044] 图 3. 用于制备本发明技术的缀合物的一些苯基乙酸类的化学结构。
- [0045] 图 4. 用于制备本发明技术的缀合物的一些苄基乙酸类的化学结构。
- [0046] 图 5. 用于制备本发明技术的缀合物的一些肉桂酸类的化学结构。
- [0047] 图 6. 用于制备本发明技术的缀合物的一些二羧酸类的化学结构。
- [0048] 图 7. 用于制备本发明技术的缀合物的一些三羧酸类的化学结构。
- [0049] 图 8. 用于制备本发明技术的缀合物的一些无机含氧酸的化学结构。
- [0050] 图 9. 用于制备本发明技术的缀合物的一些无机含氧酸衍生物的化学结构。
- [0051] 图 10. 用于制备本发明技术的缀合物的一些标准氨基酸类的化学结构。
- [0052] 图 11. 用于制备本发明技术的缀合物的一些非标准氨基酸类的化学结构。
- [0053] 图 12. 用于制备本发明技术的缀合物的一些合成氨基酸类的化学结构。
- [0054] 图 13. 在大鼠中比较烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0055] 图 14. 在大鼠中比较磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物（从三个研究组合的数据）与未结合的哌甲酯（从六个研究组合的数据）的口服 PK 曲线。
- [0056] 图 15. 在大鼠中比较磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0057] 图 16. 在大鼠中比较没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯（从六个研究组合的数据）的口服 PK 曲线。
- [0058] 图 17. 在大鼠中比较没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0059] 图 18. 在大鼠中比较乳酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0060] 图 19. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Asp 和 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0061] 图 20. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala 和 Val-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0062] 图 21. 在大鼠中比较 6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0063] 图 22. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-O<sup>t</sup>Bu 和 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酸酯缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0064] 图 23. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-O<sup>t</sup>Bu 缀合物与未结合的哌甲酯的鼻内 PK 曲线。
- [0065] 图 24. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酸酯缀合物与未结合的哌甲酯的鼻内 PK 曲线。
- [0066] 图 25. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-OEt、MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺和 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。
- [0067] 图 26. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺缀合物与未结合的哌甲酯的鼻内 PK 曲线。
- [0068] 图 27. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶缀合物与未结合的哌甲酯的鼻内 PK 曲线。

[0069] 图 28. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺缀合物与未结合的哌甲酯的静脉内 PK 曲线。

[0070] 图 29. 在大鼠中比较 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶缀合物与未结合的哌甲酯的静脉内 PK 曲线。

[0071] 图 30. 在大鼠中比较异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 和磷酸-(对-水杨酸)-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 缀合物与未结合的哌甲酯的口服 PK 曲线。

### 具体实施方式

[0072] 本发明技术提供与至少一种有机或者无机含氧酸结合以形成氨基甲酸氧基烷基酯的至少一种哌甲酯或者其一种或者多种衍生物或者组合 (MPH, 苯基(哌啶-2-基)乙酸甲基酯), 其为哌甲酯的新颖前药组合物和 / 或缀合物。在一些实施方案中, 通过经由各种连接体分子使哌甲酯与一系列有机或者无机含氧酸结合, 意料不到地发现了至少一种本发明技术的缀合物或者前药。在一些实施方案中, 所述连接体为(酰基氧基)烷基氧基部分或者其衍生物。所述连接体链在一端经仲氨基甲酸酯键与哌甲酯连接并在另一端经酯键与含氧酸连接。

[0073] 本申请使用的术语“哌甲酯”意在包括哌甲酯的任何立体异构体形式, 其包括四种立体异构体: d-赤-哌甲酯、l-赤-哌甲酯、d-苏-哌甲酯和 l-苏-哌甲酯及其盐和衍生物。哌甲酯可与苯基(哌啶-2-基)乙酸甲酯互换。术语“哌甲酯”包括所有盐形式。哌甲酯也被称为商品名 **Ritalin®**、**Ritalin® SR**、**Methylin®**、**Methylin® ER** (均可商购自 Novartis International AG, Basel, Switzerland)。在本发明技术中使用的哌甲酯可为哌甲酯的任何立体异构体, 包括但不限于, d-赤-哌甲酯、l-赤-哌甲酯、d-苏-哌甲酯和 l-苏-哌甲酯。在一些实施方案中, 哌甲酯可为两种或者更多种外消旋物的混合物, 例如, 但不限于, d/l-赤-哌甲酯和 d/l-苏-哌甲酯。在一些优选实施方案中, 所述缀合物含有外消旋苏-哌甲酯。在其它优选实施方案中, 醇、胺、含氧酸或者硫醇与单一 d-苏-哌甲酯异构体连接。取决于连接体以及醇、胺、含氧酸和硫醇的化学结构以及它们连接的哌甲酯的手性组成, 所得前药缀合物可为异构体、外消旋混合物、单一异构体或者其组合的光学活性混合物。

[0074] 本申请使用的短语如“降低的”、“减少的”、“减小的”或者“减弱的”意在包括与未结合的哌甲酯相比, 本发明技术的缀合物的药理学活性、曲线下面积 (AUC) 和 / 或峰值血浆浓度 (C<sub>max</sub>) 的至少约 10% 的变化, 对于滥用可能性和过量可能性的降低, 优选较大的百分比变化。例如, 所述变化也可大于约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 35%、约 45%、约 55%、约 65%、约 75%、约 85%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%, 或者其中的增量。

[0075] 本申请使用的术语“前药”指的是在体内通过化学或者生物反应从药物的惰性形式转化成活性药物的物质。在本发明技术中, 前药为至少一种药物(哌甲酯)和例如至少一种含氧酸的缀合物。因此, 本发明技术的缀合物为前药并且本发明技术的前药为缀合物。

[0076] 前药经常是有用的, 因为在一些实施方案中, 它们可比母体药物较容易地给药或者处理。例如, 它们可更易于通过口服给药而生物利用, 而母体药物则不容易。与母体药物相比, 前药也可在药物组合中具有改善的溶解性。前药的实施方案将为哌甲酯缀合物, 其代谢以暴露活性部分。在某些实施方案中, 在体内给药后, 前药化学转化成化合物的在生物

学上、在药学上或者在治疗上更有效的形式。在某些实施方案中,前药通过一个或者多个步骤或者过程酶促代谢成化合物的生物学、药学或者治疗活性形式。为了制备前药,将药学活性化合物改性,使得活性化合物将在体内给药后再生。将前药设计成改变药物的代谢或者运输特征,在某些实施方案中,用于掩蔽副作用或者毒性、改善生物利用度和 / 或水溶性、改善药物的滋味,或者在其它个别实施方案中用于改变药物的其它特征或者性质。

[0077] 在一些实施方案中,本发明技术提供至少一种前药组合物,其包含至少一种缀合物。所述至少一种缀合物可包含至少一种哌甲酯和至少一种醇、胺、含氧酸、硫醇,或者它们的衍生物。在一些实施方案中,所述缀合物还包含至少一个连接体。所述连接体使哌甲酯与醇、胺、含氧酸或者硫醇经一个或者多个共价键化学结合。

[0078] 取决于连接体和与哌甲酯结合的醇、胺、含氧酸和硫醇或者它们的衍生物,形成的至少一种前药可为中性的(不带电荷)、游离酸、游离碱或者药用阴离子的或者阳离子的盐形式或者在阳性和阴性组分之间具有任何比率的盐混合物。这些阴离子的盐形式可包括但不限于,例如,乙酸盐、1-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、d-樟脑磺酸盐、1-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐 / 溴化物、盐酸盐 / 氯化物、d-乳酸盐、1-乳酸盐、d,1-乳酸盐、d,1-苹果酸盐、1-苹果酸盐、甲磺酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、d-酒石酸盐、1-酒石酸盐、d,1-酒石酸盐、内消旋-酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、d-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、醋茶碱盐(acefyllinate)、乙酰甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐(edentate)、乙基硫酸盐、糠酸盐(furate)、褐霉酸盐、粘酸盐(半乳糖二酸盐)、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐(enanthate)、羟基苯甲酸类、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酰硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚盐(tribrophenate)、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、羟乙酸盐、硫氰酸盐,或者十一烯酸盐。阳离子盐形式可包括但不限于例如,钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、铝盐、锂盐、胆碱盐、赖氨酸鎓盐、铵盐,或者丁三醇胺盐。

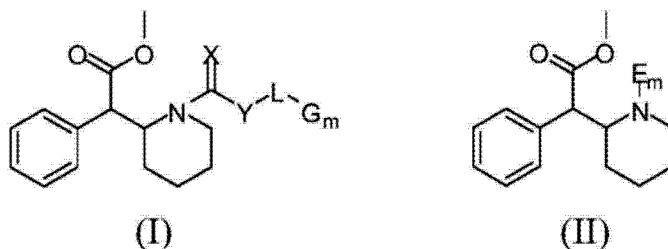
[0079] 不希望受限于以下理论,据信,本发明技术的前药 / 缀合物在体内经历酯键的酶促水解,其随后导致级联反应,从而导致哌甲酯和相应的含氧酸、其代谢物和 / 或它们的衍生物的快速再生。本发明技术的醇、胺、含氧酸、硫醇或者其衍生物无毒或者在给定剂量水平具有极低毒性,并且优选为已知药物、天然产物、代谢物,或者 GRAS(通常认为是安全的)化合物(例如,防腐剂、染料、矫味剂等)或者无毒类似物或者其衍生物。

#### [0080] 一般结构和定义

[0081] 用于本发明技术的缀合物的组分的缩写包括:MPH表示哌甲酯;MPH·HCl表示哌甲酯盐酸盐;Asp表示天冬氨酸;Val表示缬氨酸;<sup>t</sup>Bu表示叔丁基;Et表示乙基。

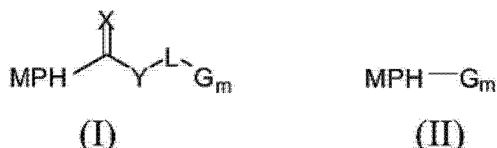
[0082] 在一些实施方案中,本发明技术的哌甲酯的前药的一般结构可通过式(I)或者通过式(II)表示:

[0083]



[0084] 为了简化图画,也可将式 (I) 和 (II) 表示为:

[0085]

[0086] 其中 X 选自 O、S、Se 或者 NR<sup>1</sup>;[0087] Y 不存在或者选自 O、S、Se、NR<sup>2</sup> 或者 CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

[0088] R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基, 或者聚乙二醇基团;

[0089] R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团或者硫醇基;

[0090] L 不存在或者为  $\text{-(A-Z)}_n\text{-}$ ;

[0091] 对于每个重复亚单元, A 独立地选自 CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 或者任选取代的芳基、亚芳基、碳环基、环烯基、环烷基、环炔基、杂环基、杂芳基;

[0092]  $R^5$  和  $R^6$  彼此独立地并且对于每个重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团或者硫醇基；

[0093] Z 不存在或者对于每个重复亚单元而言独立地选自 O、S、Se 或者 NH；

[0094] n 为 0-50；

[0095] G 对于每个重复亚单元而言独立地选自醇、胺、氨基酸、铵、含氧酸、肽、聚(乙二醇)(PEG) 或者硫醇, 或者其衍生物或者它们的组合；

[0096] E 为含氧酸；并且

[0097] m 为 0-5。

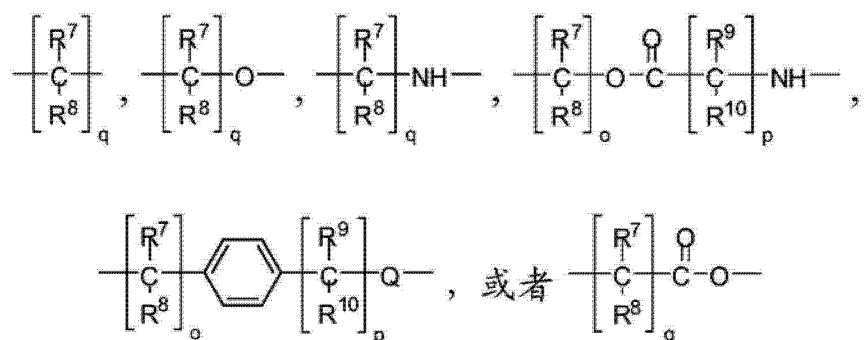
[0098] 在式 (I) 的一些实施方案中, 一个或者多个 G 本体与 L、Y (如果 L 不存在), 或者与另一个 G (例如, 一个或者超过一个另外的 G) 共价键合。G 在多次出现时可为全部相同的、全部独特地不同的或者二者的组合。在式 (II) 的一些实施方案中, 一个或者多个 E 本体 (至多 m 个本体) 与哌甲酯的哌啶环中的氮或者与另一个 E 共价键合。E 在多次出现时可为全部相同的、全部独特地不同的或者二者的组合。

[0099] 在式 (I) 的一些优选实施方案中, X 为 O。

[0100] 在式 (I) 的一些优选实施方案中, Y 不存在或者选自 O 或者 N。在式 (I) 的一些另外优选实施方案中, Y 为 N。

[0101] 在式 (I) 的其它优选实施方案中, L 选自：

[0102]



[0103] 其中对于每个重复亚单元,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷基、炔基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、环烯基、环烷基、环炔基、杂烷基、杂芳基, 或者杂环基。优选地, 对于每个重复亚单元,  $R^7$  和  $R^9$  独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳基或者取代的芳基, 以及  $R^8$  和  $R^{10}$  优选为氢；

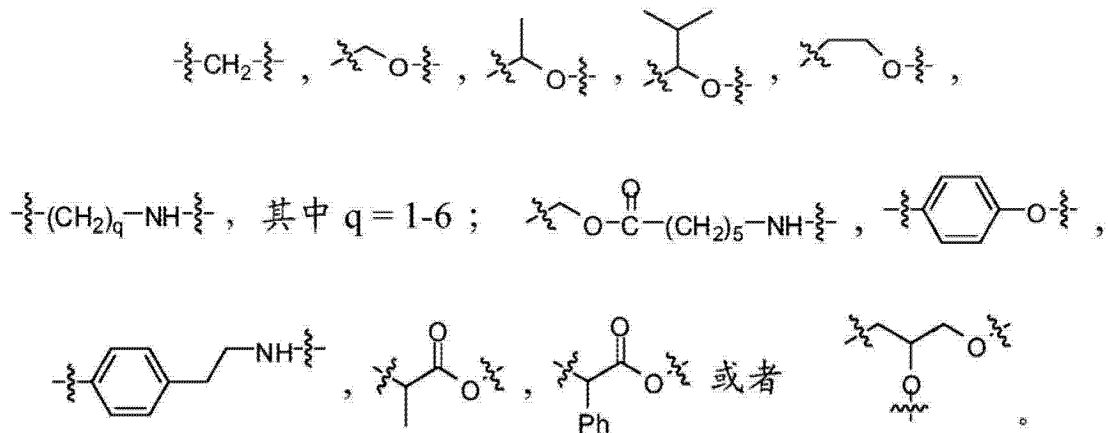
[0104] q 为 1-10, 优选为 1-5；

[0105] o 和 p 为 0-10, 优选为 0-2 ; 以及

[0106] Q 为 NH 或者 O。

[0107] 在式 (I) 的一些另外优选实施方案中, L 选自 :

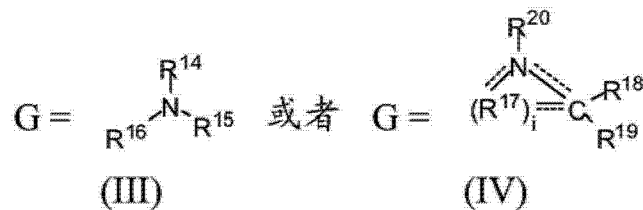
[0108]



[0109] 在式 (I) 的其它优选实施方案中, G 选自含氧酸、叔胺或者聚(乙二醇)衍生物。

[0110] 在式 (I) 的一些实施方案中, G 为通过式 (III) 和 (IV) 一般定义的叔胺 :

[0111]



[0112] 其中对于每个重复亚单元,  $\text{R}^{17}$  独立地选自 O、S、Se、 $\text{NR}^{21}$  或者  $\text{CR}^{22}\text{R}^{23}$  ;

[0113]  $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  独立地选自烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基, 或者聚乙二醇基团 ;

[0114]  $\text{R}^{20}$  也可不存在 ;

[0115]  $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$  彼此独立地并且对于 ( $\text{R}^{17}$  的) 每个重复亚单元而言独立地选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基、氨基、氨基羰基、铵基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基



磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、氰基、环烯基、环烯基烷基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、硝基、氧代、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基、聚乙二醇基团或者硫醇基；以及

[0116] i 为 0-10。

[0117] 在一些实施方案中，式 (IV) 为环尺寸为 3-10 个原子的杂环，其中至少一个原子为氮原子并且至少一个原子为碳原子，并且所述环可为含有任何化学上可行的数目和组合的单键、双键或者三键的脂族环或者所述环可为芳族环。

[0118] 在其它实施方案中，G 经它的叔氮（参见式 (III) 和 (IV)）或者经它的取代基中的一个的氨基、羟基或者羧基官能团与 L 共价键合。

[0119] 在式 (I) 的一些优选实施方案中，叔胺通过式 (V)（式 (IV) 的子集）定义，其中：

[0120]

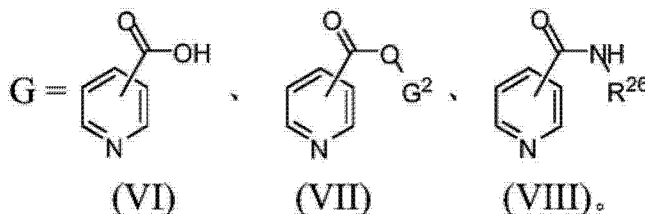


(V); 以及

[0121]  $R^{18}$ 、 $R^{22}$  和  $R^{23}$  如对于式 (IV) 所定义。

[0122] 式 (V) 的一些另外优选实施方案通过式 (VI)、(VII) 和 (VIII) 定义：

[0123]



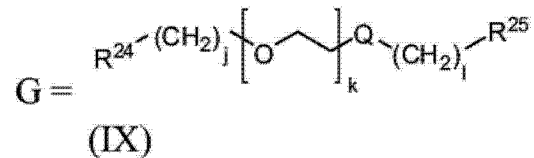
[0124] 在式 (V) 的这些实施方案中，G 为羧基吡啶衍生物，优选为任选经酯键或者酰胺键与第二部分  $G^2$  键合的烟酸。在一些实施方案中， $G^2$  优选为醇或者含氧酸，更优选为氨基酸。

[0125] 在式 (VIII) 的这些实施方案中， $R^{26}$  选自氢、烯基、烯基氨基羰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷基铵基、烷基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基硫基、炔基、炔基氨基羰基、氨基羰基、芳基、取代的芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基炔基、芳基氨基、芳基氨基羰基、芳基铵基、芳基偶氮基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氧基、芳基环烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰基氨基、芳基硫基、芳基硫基烷基、环烯基、环烯基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氨基、环烷基氧基、环炔基、环杂烷基、环杂烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基烷基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳基氧代、杂芳基氧基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基硫基、羟基、聚环烯基、聚环烯基烷基、聚环烷基、聚环烷基烷基，或者聚乙二醇基团。

[0126] 在式 (VIII) 的一些实施方案中， $R^{26}$  优选为氢或者烷基。

[0127] 在式 (I) 的其它实施方案中，聚（乙二醇）衍生物通过式 (IX) 一般定义：

[0128]

[0129] 其中  $R^{24}$  为 H 或者  $NH_2$  ;[0130]  $R^{25}$  为 H、 $NH_2$  或者  $CO_2H$  ;

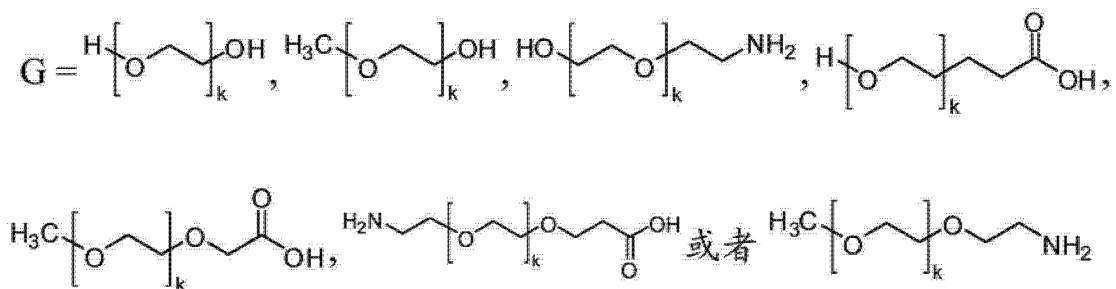
[0131] Q 不存在或者为 O ;

[0132] j 和 l 为 0-5 ; 以及

[0133] k 为 1-100。

[0134] 在式 (I) 的一些优选实施方案中, 聚(乙二醇)衍生物为:

[0135]



[0136] 其中 k 为 1-100, 优选为 1-50 或者 1-10。

[0137] 在式 (II) 的一些优选实施方案中, E 为含氧酸, 优选为氨基酸。

[0138] 含氧酸

[0139] 本发明技术的含氧酸(即, 含氧酸(oxyacids)、含氧酸(oxo acids)、含氧酸(oxy-acids)、含氧酸(oxiacids)、含氧酸(oxacids))是含有氧、至少一种其它元素和至少一个与氧键合的氢的一类化合物, 并且其通过失去一个或者多个正氢离子(质子)产生共轭碱。可将含氧酸归类为有机酸或者无机酸和它们的衍生物。有机酸包括羧酸。羧酸在自然界中分布广泛(天然存在), 但是羧酸也可为非天然的(合成的)。可将羧酸基于它们的分子结构或者分子式归类为很多种类, 并且许多不同的种类可重叠。

[0140] 不希望将范围限制为一个分类, 可将本发明技术的羧酸分为以下类别: 脂族羧酸、芳基羧酸、二羧酸、多元羧酸, 和氨基酸类。

[0141] 适用于本发明技术的脂族羧酸包括但不限于, 例如, 饱和的、单不饱和的、多不饱和的、炔属的、取代的(例如, 烷基、羟基、甲氧基、卤代等)、含有杂原子的或者含有环的羧酸。饱和羧酸的适合的实例包括但不限于例如, 甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、2-丙基戊酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸, 或者二十烷酸。适用于实践本发明技术的单不饱和羧酸包括但不限于例如, 4-癸烯酸、9-癸烯酸、5-月桂烯酸、4-十二烯酸、9-十四烯酸、5-十四烯酸、4-十四烯酸、9-十六烯酸、6-十六烯酸、6-十八烯酸, 或者 9-十八烯酸。

[0142] 适用于本发明技术的多不饱和羧酸包括但不限于例如, 山梨酸、十八碳二烯酸、十八碳三烯酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸, 或者二十二碳六烯酸。适用于本发明技术的炔羧酸包括但不限于十八碳炔酸、十八碳烯

炔酸、6, 9-十八碳烯炔酸、十七碳烯炔酸、十三碳四烯二炔酸、十三碳二烯三炔酸、十八碳二烯二炔酸、十七碳二烯二炔酸、十八碳二烯二炔酸、十八碳烯二炔酸, 或者十八碳烯三炔酸。

[0143] 适用于实践本发明技术的取代的羧酸包括但不限于例如, 甲基丙酸、异戊酸、甲基十六烷酸、8-甲基-6-壬烯酸、甲基十八烷酸、三甲基二十八烷酸、三甲基二十四碳烯酸、七甲基三十碳烷酸、四甲基十六烷酸、四甲基十五碳烷酸、乳酸、甘油酸、羟乙酸、蔗糖酸、3-羟基丙酸、羟基十八碳三烯酸、羟基十八烯酸、羟基二十四烷酸、2-羟基丁酸、3-羟基丁酸、4-羟基丁酸、4-羟基戊酸、羟基十八碳二烯二炔酸、羟基十八碳二烯酸、10-羟基癸酸、羟基癸烯酸、羟基二十碳烯酸、羟基二十碳二烯酸、羟基十六烷酸、二羟基二十四碳烯酸、二羟基二十二酸、羟基二十二酸、三羟基十八烷酸、三羟基十六烷酸、三羟基二十碳六烯酸、三羟基二十碳五烯酸、2-甲氧基-5-十六烯酸、2-甲氧基十六烷酸、7-甲氧基-4-十四烯酸、9-甲氧基十五碳烷酸、11-甲氧基十七烷酸、3-甲氧基二十二酸、二乙酰氧基二十二酸、2-乙酰氧基二十二酸、2-乙酰氧基二十四烷酸、2-乙酰氧基二十六酸、9-氧代壬酸、氧代癸酸、氧代十二烯酸、羟基氧代癸烯酸、10-氧代-8-癸烯酸、氟代十八烯酸、氟代癸酸、氟代十四烷酸、氟代十六烷酸、氟代十八碳二烯酸、氯代羟基十六烷酸、氯代羟基十八烷酸、二氯代十八烷酸、3-溴-2-壬烯酸、9, 10-二溴十八烷酸、9, 10, 12, 13-四溴十八烷酸、10-硝基-9, 12-十八碳二烯酸、12-硝基-9, 12-十八碳二烯酸、9-硝基-9-十八烯酸、9-氧代-2-癸烯酸、9-氧代-13-十八烯酸、氧代十八碳三烯酸、15-氧代-18-二十四碳烯酸、17-氧代-20-二十六碳烯酸, 或者 19-氧代-22-二十八碳烯酸。

[0144] 含有杂原子的羧酸的适合的实例包括但不限于例如, 9-(1, 3-壬二烯氧基)-8-壬烯酸、9-(1, 3, 6-壬三烯氧基)-8-壬烯酸、12-(1-己烯氧基)-9, 11-二十二碳二烯酸、12-(1, 3-己二烯氧基)-9, 11-二十二碳二烯酸、2-十二烷基硫烷基乙酸、2-十四烷基硫烷基乙酸、3-十四烷基硫烷基丙-2-烯酸, 或者 3-十四烷基硫烷基丙酸。含有环的羧酸的适合的实例包括但不限于例如, 10-(2-己基环丙基) 癸酸、3-(2-[6-溴-3, 5-壬二烯基环丙基) 丙酸、9-(2-十六烷基亚环丙基) 壬-5-烯酸、8-(2-辛基-1-环丙烯基) 辛酸、7-(2-辛基-1-环丙烯基) 庚酸、9, 10-环氧十八烷酸、9, 10-环氧 12-十八烯酸、12, 13-环氧-9-十八烯酸、14, 15-环氧-11-二十碳烯酸、11-(2-环戊烯-1-基) 十一酸、13-(2-环戊烯-1-基) 十三酸、13-(2-环戊烯基)-6-十三碳烯酸、11-环己基十一酸、13-环己基十三酸、7-(3, 4-二甲基-5-戊基咪喃-2-基) 庚酸、9-(4-甲基-5-戊基咪喃-2-基) 壬酸、4-[5]-梯烷-丁酸、6-[5]-梯烷-己酸, 或者 6-[3]-梯烷-己酸。

[0145] 在本发明技术中适用于结合哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的芳基羧酸包括例如, 含有至少一个与芳环连接的羧基的化合物。本发明技术的适合的芳基羧酸可包括但不限于例如:

[0146] (a) 芳基羧酸, 其中所述羧酸基与芳基部分直接连接, 其包括但不限于苯甲酸类或者杂芳基羧酸类;

[0147] (b) 芳基羧酸, 其中所述羧酸基被一个碳从芳基部分隔开, 其包括但不限于支化的苯基丙酸, 或者苯基乙酸的其它衍生物; 或者

[0148] (c) 芳基羧酸, 其中所述羧酸基被两个碳从芳基部分隔开, 其包括但不限于苄基乙酸类、其取代的衍生物或者肉桂酸类似物。

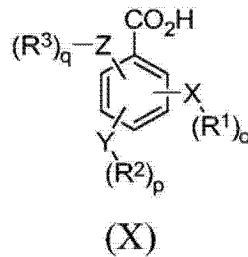
[0149] 本发明技术的一些实施方案提供与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合结合的类别

(a)、(b) 或者 (c) 的芳基羧酸。本发明技术的一些实施方案提供与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合结合类别 (a) 的芳基羧酸, 其中所述类别 (a) 的芳基羧酸为苯甲酸类、杂芳基羧酸类或者它们的衍生物。

#### [0150] 苯甲酸类

[0151] 本发明技术的一些实施方案提供哌甲酯、其衍生物或者它们的组合和至少一种苯甲酸类的至少一种缀合物。适合的常用苯甲酸类包括但不限于例如, 苯甲酸, 或者羟基苯甲酸类 (例如, 水杨酸类似物)。用于本发明技术的苯甲酸类的一般结构在式 (X) 中示出:

[0152]



[0153] 其中 X、Y 和 Z 可独立地选自包括 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的代表性基团;  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自例如任何以下基团: H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基或者环炔基; o、p、q 可独立地为 0 或者 1; 以及 x 为整数 1-10。

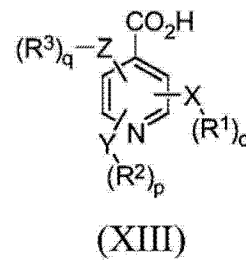
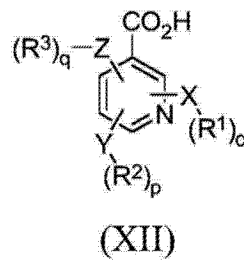
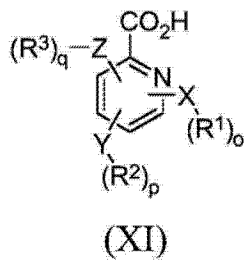
[0154] 苯甲酸类是自然界中常见的并且可以以它们的游离形式、作为盐, 或者作为酯和酰胺存在。在食品和药品工业中也使用许多苯甲酸类似物。一些更丰富的苯甲酸类是具有羟基的衍生物。羟基官能团可以以它的游离形式存在或者用另一个化学部分封端, 所述化学部分优选但不限于甲基或者乙酰基。苯环可具有另外的取代基。

[0155] 适合的苯甲酸类包括但不限于例如, 苯甲酸, 或者羟基苯甲酸类 (例如, 水杨酸类似物)。适用于本发明技术的羟基苯甲酸类的实例包括但不限于例如, 苯甲酸、水杨酸、乙酰基水杨酸 (阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻, 间, 对-甲基水杨酸、槲如酸、4, 5-二甲基水杨酸、邻, 间, 对-百里酸、二氟尼柳、邻, 间, 对-茴香酸、2, 3-二羟基苯甲酸 (2, 3-DHB)、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -雷琐酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2, 3-二甲氧基苯甲酸、2, 4-二甲氧基苯甲酸、2, 5-二甲氧基苯甲酸、2, 6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸 (3, 4-二甲氧基苯甲酸)、3, 5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2, 3, 4-三羟基苯甲酸、2, 3, 6-三羟基苯甲酸、2, 4, 5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸 (3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸 (4-OMGA)、3, 4-O-二甲基没食子酸、丁香酸, 或者 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸。适用于实践本发明技术的羟基苯甲酸类的一些结构可参见图 1。

#### [0156] 杂芳基羧酸类

[0157] 在其它实施方案中, 本发明技术提供前药组合物, 其包含哌甲酯、其衍生物或者它们的组合和一种或者多种芳基或者杂芳基羧酸类的至少一种缀合物。适合地, 常见天然产物和代谢物的杂原子是氮。杂芳基羧酸类及其衍生物的一般结构阐述于式 (XI)、(XII) 和 (XIII):

[0158]



[0159] 其中 X、Y 和 Z 可独立地选自包括 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的代表性基团； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自任何以下基团：H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基或者环炔基；o、p、q 可独立地选自 0 或者 1；以及 x 为整数 1-10。

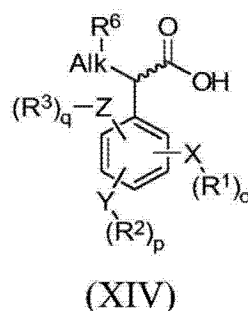
[0160] 氮杂环化合物在自然界中常见并且牵涉在植物和动物中的数种生物功能中。适用于实践本发明技术的杂芳基羧酸类的实例包括但不限于例如，吡啶衍生物，其中的一些在烟酸酯和色氨酸代谢中发挥重要作用。在这些化合物中，苯环的一个碳被氮原子替代。除了羧基，这组化合物还可具有另外的取代基，优选但不限于羟基。

[0161] 适用于本发明技术的杂芳基羧酸类的实例包括但不限于烟酸（尼克酸）、异烟酸、吡啶-2-甲酸、3-羟基吡啶-2-甲酸、6-羟基烟酸、柠檬酸、2,6-二羟基烟酸、犬尿烯酸、黄尿烯酸、6-羟基犬尿烯酸、8-甲氧基犬尿烯酸、7,8-二羟基犬尿烯酸，或者 7,8-二氢-7,8-二羟基犬尿烯酸。适用于实践本发明技术的杂芳基羧酸类的一些结构可参见图 2。

#### [0162] 芳基羧酸

[0163] 本发明技术的一些实施方案提供与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合结合的类别 (b) 的芳基羧酸，其中具有被一个碳从芳基部分隔开的羧基的适合的羧酸包括但不限于例如，支化苯基丙酸（即，2-甲基-2-苯基乙酸类）或者苯基乙酸类的其它衍生物，例如，具有下式 (XIV) 中所述通式的化合物。在一些实施方案中，羧酸为苯基乙酸类、支化苯基丙酸类、未支化苯基丙酸类（苄基乙酸类）、苯基丙烯酸类（肉桂酸类）、其盐、其衍生物，或者它们的组合。这些化合物的适合的实例包括但不限于某些类型的 NSAID（非甾体抗炎药）如洛芬类（profens），或者酪氨酸代谢物（例如对羟基苯基丙酮酸类）等。本发明技术的苯基丙酸或者苯基乙酸类的其它衍生物的一般结构示于式 (XIV)：

[0164]



[0165] 其中 X、Y 和 Z 可独立地选自包括 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的代表性基团； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自任何以下基团：H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基或者环炔基；o、p、q 可独立地为 0 或者 1；Alk 为烷基链  $-(CH_2)_n-$ ，n 为 0 或者 1；x 为整数 1-10；以及  $R^6$  选自 H、OH 或者羧基。

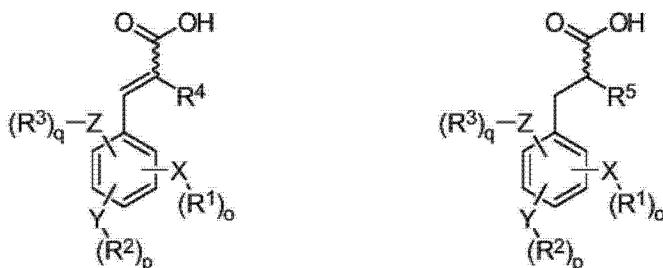
## [0166] 苯基乙酸类

[0167] 苯基乙酸类包括天然产物、代谢物和药物的多个子集。一个这种药物子集为“洛芬类”，其为一种类型的 NSAID 和某些苯基丙酸的衍生物（即，2- 甲基 -2- 苯基乙酸类似物）。一些其它苯基乙酸类在苯基丙氨酸和酪氨酸代谢中具有重要功能。本发明技术的适合的苯基乙酸类包括但不限于苯基乙酸（氢化阿托酸）、2- 羟基苯基乙酸、3- 羟基苯基乙酸、4- 羟基苯基乙酸、高原儿茶酸、尿黑酸、2, 6- 二羟基苯基乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d, 1- 托品酸、双氯芬酸、d, 1- 扁桃酸、3, 4- 二羟基 -d, 1- 扁桃酸、香草基 -d, 1- 扁桃酸、异香草基 -d, 1- 扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬，或者萘普生。适用于实践本发明技术的苯基乙酸类的一些结构可参见图 3。

## [0168] 苄基乙酸类和肉桂酸类

[0169] 在本发明技术的一些实施方案中，使类别 (c) 的芳基羧酸与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合结合，其中所述类别 (c) 的芳基羧酸包括但不限于例如，苄基乙酸类、其取代的衍生物或者肉桂酸类似物，例如具有下面的通式 (XV) 和 (XVI) 的化合物：

[0170]



[0171] (XV)

(XVI)

[0172] 其中 X、Y 和 Z 可独立地选自包括 H、O、S 或者  $-(CH_2)_x-$  的代表性基团； $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  可独立地选自任何以下基团：H、烷基、烷氧基、芳基、取代的芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基或者环炔基；o、p、q 可独立地为 0 或者 1；x 为 1-10 的整数； $R^4$  为 H 或者 OH；以及  $R^5$  为 H、OH 或者羰基。两类化合物以天然产物或者代谢物（例如，苯基丙氨酸代谢）的形式在自然界中丰富。羧基可与芳环直接连接或者被烷基或者烯基链隔开。用于本发明技术的烷基或者烯基的链长应该优选不超过两个未支化碳，但是不限制潜在侧链或者另外的官能团上的原子数目。

[0173] 本发明技术也包括仅含碳的芳基和具有杂原子的芳基（杂芳基）。与羧基官能团直接连接或者通过烷基或者烯基链连接的芳基或者杂芳基应该优选为 6 元环，并且应该优选不含杂原子或者含有一个杂原子。本领域技术人员应承认的是，另外的取代的或者未取代的芳族或者脂族环可与该 6 元芳基或者杂芳基部分稠合。

[0174] 苄基乙酸类在羧基官能团和苯环之间通过亚乙基限定。烷基链和芳基部分可具有例如取代基，优选为羟基。这种类型的一些化合物可在苯基丙氨酸代谢中发现。适用于实践本发明技术的苄基乙酸类的实例包括但不限于例如，苄基乙酸、草木犀酸、3- 羟基苯基丙酸、4- 羟基苯基丙酸、2, 3- 二羟基苯基丙酸、d, 1- 苯基乳酸、邻，间，对 - 羟基 -d, 1- 苯基乳酸，或者苯基丙酮酸。适用于实践本发明技术的苄基乙酸类的一些结构可参见图 4。

[0175] 肉桂酸（3- 苯基丙烯酸）是苄基乙酸的不饱和类似物，其在植物和水果中无所不在。肉桂酸类以两种异构体形式出现：顺式 (Z) 和反式 (E)。在本发明技术中使用的肉桂酸

类可为异构体形式,但是优选为反式构型。类似于苄基乙酸类,肉桂酸的衍生物在分子的烯基或者芳基部分上可为取代的。优选取代基为羟基和甲氧基。某些肉桂酸类在苯基丙氨酸代谢中发挥重要作用。用于本发明技术的一些适合的肉桂酸类包括但不限于例如,肉桂酸、邻,间,对-香豆酸、2,3-二羟基肉桂酸、2,6-二羟基肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、5-羟基阿魏酸、芥子酸,或者2-羟基-3-苯基丙烯酸。适用于实践本发明技术的肉桂酸类的结构可参见图5。

#### [0176] 二羧酸和三羧酸类

[0177] 在一些实施方案中,可使哌甲酯、其衍生物或者它们的组合与一种或者多种二羧酸或者三羧酸类结合。二羧酸类是具有两个羧基的化合物,通式为 $\text{HOOC-R-COOH}$ ,其中R可为烷基、烯基、炔基或者芳基,或者它们的衍生物。二羧酸类可具有直碳链或者支化碳链。碳链长度可为短的或者长的。多元羧酸是具有三个或者更多个羧基的羧酸。适用于实践本发明技术的二羧酸和三羧酸类的实例包括但不限于例如,草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、巴西基酸、它普酸、苹果酸、酒石酸、二羟基丙酮二酸、 $\alpha$ -羟基戊二酸、甲基丙二酸、美格鲁托、二氨基庚二酸、氨基甲酰基天冬氨酸、富马酸、马来酸、甲基富马酸、3-甲基戊烯二酸、愈伤酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸、吡啶二羧酸、柠檬酸、异柠檬酸、丙三酸,或者苯均三酸。适用于实践本发明技术的二羧酸类的一些结构可参见图6,以及适用于实践本发明技术的三羧酸类的一些结构可参见图7。

#### [0178] 无机含氧酸

[0179] 在本发明技术的一些实施方案中,使至少一种哌甲酯、其衍生物或者它们的组合与至少一种无机含氧酸或者其有机或者无机衍生物结合。本发明技术的无机含氧酸含有-OH基团(例如,磷酸)或者它们可为无机含氧酸的有机或者无机衍生物(例如,膦酸类、二磷酸类)。无机含氧酸和它们的衍生物的一些适合的实例包括但不限于磷酸类、膦酸类、次膦酸类、氨基磷酸类、氨基亚磷酸类、二磷酸类、三磷酸类、二磷酸类、硫代磷酸类、二硫代磷酸类、亚磷酸类、硫酸类、磺酸类、氨基磺酸类、亚硫酸类、硫代硫酸类、硫代亚硫酸类、亚磺酸类、硝酸类、亚硝酸类、硼酸类(borate)、羟基硼酸类(boronate)、次氯酸类、碳酸类,或者氨基甲酸类。用于实践本发明技术的一些无机含氧酸的一般结构可参见图8,以及用于实践本发明技术的无机含氧酸的一些有机或者无机衍生物的结构可参见图9。

[0180] 本发明技术的优选实施方案包括一种或者多种无机含氧酸,其为磷酸酯。更优选的实施方案包括这样的无机含氧酸:磷酸单酯,甚至更优选为磷酸。

[0181] 本发明技术的另外优选的含氧酸包括脂肪酸、羟基羧酸、氨基酸、任选酯化的磷酸和任选酯化的二羧酸类。本发明技术的更优选的含氧酸为 $\text{C}_{2-24}$ 羧酸、芳基羧酸、氨基己酸、磷酸、标准氨基酸类和非标准氨基酸类。

#### [0182] 氨基酸类

[0183] 氨基酸类是生命的最重要结构单元之一。它们构成蛋白质、肽和许多次级代谢物的结构亚单元。除了组成蛋白质主链的22种标准(蛋白原的)氨基酸类之外,还存在数百种其它天然(非标准)氨基酸类,其以游离形式或者作为天然产物中的组分被发现。在本发明的前药的一些实施方案中使用的氨基酸类包括天然氨基酸类、合成(非天然的,非自然的)氨基酸类,和它们的衍生物。

#### [0184] 标准氨基酸类

[0185] 目前具有 22 种已知的标准或者蛋白原的氨基酸类,其组成蛋白质的单体单元并在遗传密码中编码。标准氨基酸类包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。这些标准氨基酸类具有图 10 中所示的一般结构,其中 R 表示  $\alpha$ -碳上的侧链。

#### [0186] 非标准氨基酸类

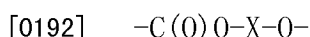
[0187] 非标准氨基酸类可在通过化学修饰已经合并并在蛋白质中的标准氨基酸类而产生的蛋白质中发现。该组也包括没有在蛋白质中发现,但是仍以游离形式或者与其它分子本体结合地存在于活的生物体中的氨基酸类。非标准氨基酸类主要作为标准氨基酸类的代谢途径中的中间体出现并不通过遗传密码编码。非标准氨基酸类的实例包括但不限于鸟氨酸、高精氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、高丝氨酸、茶氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、6-氨基己酸、肌氨酸、肉碱、2-氨基己二酸、泛酸、牛磺酸、亚牛磺酸、羊毛硫氨酸、硫代半胱氨酸、胱硫醚,高半胱氨酸、 $\beta$ -氨基酸类如  $\beta$ -丙氨酸、 $\beta$ -氨基异丁酸、 $\beta$ -亮氨酸、 $\beta$ -赖氨酸、 $\beta$ -精氨酸、 $\beta$ -酪氨酸、 $\beta$ -苯基丙氨酸、异丝氨酸、 $\beta$ -谷氨酸、 $\beta$ -酪氨酸、 $\beta$ -多巴(3,4-二羟基-L-苯基丙氨酸)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二取代的氨基酸如 2-氨基异丁酸、异缬氨酸、二-n-乙基甘氨酸、N-甲基酸如 N-甲基-丙氨酸、L-甲基色氨酸、羟基-氨基酸类如 4-羟基脯氨酸、5-羟基赖氨酸、3-羟基亮氨酸、4-羟基异亮氨酸、5-羟基-L-色氨酸、环状氨基酸如 1-氨基环丙基-1-羧酸、氮杂环丁烷-2-羧酸和哌可酸。可在本发明的前药的一些实施方案中使用的合适的非标准氨基酸类的一些结构在图 11 中示出。

#### [0188] 合成氨基酸类

[0189] 合成氨基酸类非天然存在,而是合成制备。实例包括但不限于烯丙基甘氨酸、环己基甘氨酸、N-(4-羟基苯基)甘氨酸、N-(氯乙酰基)甘氨酸酯、2-(三氟甲基)-苯基丙氨酸、4-(羟基甲基)-苯基丙氨酸、4-氨基-苯基丙氨酸、2-氯苯基甘氨酸、3-胍基丙氨酸、3,4-脱氢-脯氨酸、2,3-二氨基苯甲酸、2-氨基-3-氯苯甲酸、2-氨基-5-氟苯甲酸、别-异亮氨酸、叔-亮氨酸、3-苯基丝氨酸、异丝氨酸、3-氨基戊酸、2-氨基-辛二酸、4-氯- $\beta$ -苯基丙氨酸、 $\beta$ -高脯氨酸、 $\beta$ -高丙氨酸、3-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙氨酸、N-异丁酰基-半胱氨酸、3-氨基-酪氨酸、5-甲基-色氨酸、2,3-二氨基丙氨酸、5-氨基戊酸,和 4-(二甲氨基)肉桂酸。可在本发明的前药的一些实施方案中使用的合适的合成氨基酸类的一些结构在图 12 中示出。

#### [0190] 连接体

[0191] 在本发明技术的一些实施方案中,可使哌甲酯、其衍生物或者它们的组合与一种或者多种有机或者无机含氧酸经一个或者多个连接体结合。本发明技术的连接体部分(其使一种或者多种有机或者无机含氧酸与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合连接)优选为至少一个(酰基氧基)烷基氧基或者其衍生物,其具有以下通式:



[0193] 其中 X 选自包括任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的杂烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的环炔基或者任选取代的烷氧基取代基的代表性基团。



[0194] 本发明技术的优选实施方案包括这样的连接体：其中 X 为至少一个脂族基团。更优选的实施方案包括这样的连接体：其中 X 为至少一个烷基。更加优选的实施方案为（酰基氧基）甲基氧基、（酰基氧基）乙基氧基，或者（酰基氧基）甲基（甲基）氧基连接体。

#### [0195] 给药、制剂和优点

[0196] 本发明技术的前药或者缀合物组合物可口服给药，并且在给药后，在体内水解后释放活性哌甲酯、其衍生物或者它们的组合。不希望被任何特定理论束缚，本发明技术的与哌甲酯、其衍生物或者它们的组合结合的含氧酸是天然存在的代谢物、药学活性化合物或者其模拟物或者其衍生物。据信，本发明技术的前药或者缀合物可被生理系统容易地识别出，从而导致水解和哌甲酯的释放。

[0197] 本发明技术的前药本身被认为没有或者具有有限的药理学活性，并因此可遵循不同于母体药物（即，哌甲酯）的代谢途径。不被任何理论束缚，据信，通过选择适合的连接体和含氧酸（“配体”），可控制哌甲酯向体循环中的释放，甚至当前药经不同于口服给药的途径给药时。

[0198] 在一个实施方案中，至少一种本发明技术的经结合的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合被认为意料不到地释放哌甲酯、其衍生物或者它们的组合，其类似于游离或者未修饰的哌甲酯。在另一可选实施方案中，至少一种本发明技术的经结合的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合被认为意料不到地以受控或者持续的形式释放。

[0199] 已经意料不到地发现，在本发明技术的一些实施方案中，与未结合的哌甲酯相比，本申请的前药或者缀合物提供提高的生物利用度。在一些实施方案中，与未结合的哌甲酯相比，本发明技术的前药或者缀合物意料不到地提供提高的水溶性。在一些实施方案中，本发明技术的前药或者组合物的水溶性是未结合的哌甲酯的至少约 1.2 倍或者至少约 1.5 倍。在一些实施方案中，本发明技术的前药或者组合物具有至少约 1.7 倍、至少约 2.0 倍、至少约 2.2 倍、至少约 2.5 倍、至少约 3.0 倍、至少约 4.0× 或者至少约 5 倍的未结合的哌甲酯的水溶性，并包括其中或者较高的任何倍数，其具有大于未结合的哌甲酯的水溶性。不被任何特定理论束缚，水溶性的提高可允许所述缀合物以与未结合的哌甲酯相比而言较高浓度、剂量强度或者较高剂量负载能力形成某些剂型。在一些实施方案中，这些剂型包括但不限于需要水溶性的形式，其包括但不限于液体和口服薄膜或者条片。

[0200] 在另一实施方案中，至少一种本发明技术的前药或者缀合物被认为与未修饰的哌甲酯相比而言意料不到地具有提高的吸收。在又一实施方案中，至少一种本发明技术的前药或者缀合物被认为与未结合的哌甲酯相比而言意料不到地具有提高的生物利用度。在一些实施方案中，所述缀合物能够酶促或者水解活化或者转化成活性形式。在一个实施方案中，本申请所述的组合物或者前药将释放哌甲酯、它的活性代谢物和 / 或衍生物和它们的组合，从而当与等摩尔剂量的游离或者未结合的哌甲酯相比时，导致哌甲酯、它的活性代谢物和 / 或衍生物和它们的组合的提高了的峰值血浆浓度和 / 或暴露。不被任何特定理论束缚，据信，这可允许当与未修饰的哌甲酯相比时给药较低剂量并得到相等或者改善的治疗效果，但是具有较少和 / 或较不严重的副作用，由此改善药物的安全性分布。哌甲酯的常见副作用是神经质、烦躁、焦虑，和失眠或者嗜睡。其它常见副作用为腹痛、体重减轻、超敏反应、恶心、眩晕、心悸、头痛、运动障碍、血压、脉搏变化、心动过速、咽痛，和心律不整。

[0201] 在另一实施方案中，相对于未修饰的哌甲酯而言提高的吸收，或者相对于游离哌

甲酯而言改善的水溶性可提供较好的哌甲酯生物利用度,其涉及较高的曲线下面积 (AUC) 或者具有较高的循环血浆浓度。

[0202] 在一个实施方案中,通过例如改变体内的哌甲酯和它的代谢物如惰性利他林酸的量和 / 或比率,至少一种本发明技术的前药或者缀合物将改变哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的代谢分布。例如,所述至少一种前药或者缀合物将降低由未修饰的哌甲酯产生的代谢物(包括活性的、惰性的、毒性的或者非毒性的代谢物)的数目和 / 或量。不希望被任何特定理论束缚,据信,这种代谢变化可潜在地减轻某些副作用并改善哌甲酯的安全性分布。

[0203] 在另一实施方案中,本发明技术的前药或者缀合物将意料不到地产生在哌甲酯血浆浓度方面降低的患者间差异性。不被任何特定理论束缚,可假定,哌甲酯血浆浓度的患者间差异性的降低可由于提高的生物利用度或者改变的代谢途径或者二者的组合。在另一实施方案中,与未修饰的哌甲酯相比,本发明技术的前药将改变释放的哌甲酯的代谢途径。据信,这种新的代谢可降低患者间差异性和 / 或降低与未结合的哌甲酯或者任何它的代谢物相关的副作用。

[0204] 在另一实施方案中,至少一种本发明技术的前药或者缀合物可包含外消旋 d- 和 l- 哌甲酯,其优选在体内水解成 d- 哌甲酯,并因此递送更多治疗活性的 d- 异构体。不希望被任何特定理论束缚,这可降低由 l- 哌甲酯和 / 或它的代谢物导致的潜在的副作用。

[0205] 在另一实施方案中,当以等摩尔剂量口服给药时,至少一种本发明技术的前药或者缀合物被认为意料不到地产生高于由未结合的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合产生的  $C_{max}$  值的释放的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的  $C_{max}$  值。在另一实施方案中,当以等摩尔剂量口服给药时,至少一种前药或者缀合物被认为令人惊讶地产生高于由未结合的哌甲酯产生的 AUC 值的释放的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的 AUC 值。在又一实施方案中,当以等摩尔剂量口服给药时,至少一种前药或者缀合物被认为令人惊讶地产生高于由未结合的哌甲酯产生的  $C_{max}$  和 AUC 值的释放的哌甲酯的  $C_{max}$  和 AUC 值。

[0206] 在一些实施方案中,当以等摩尔剂量口服给药时,AUC 为未结合的哌甲酯的 AUC 的约 110% 或者更大,例如约 110% 至约 260%,可选择地约 120% 至约 260%,可选择地约 110% 至约 250%,包括但不限于约 110%、约 130%、约 150%、约 170%、约 190%、约 210%、约 230%、约 250% 或者其中的任何量,增量为约 0.5%、约 1%、约 2%、约 2.5%、约 5%、约 10%,或者约 20%。

[0207] 在一些实施方案中,当以等摩尔剂量口服给药时, $C_{max}$  为未结合的哌甲酯的  $C_{max}$  的约 110% 或者更大,例如约 110% 至约 260%,可选择地约 120% 至约 260%,可选择地约 110% 至约 250%,包括但不限于约 110%、约 130%、约 150%、约 170%、约 190%、约 210%、约 230%、约 250% 或者其中的任何量,增量为约 0.5%、约 1%、约 2%、约 2.5%、约 5%、约 10%,或者约 20%。

[0208] 在另一实施方案中,当以等摩尔剂量给药时,所述至少一种前药或者缀合物被认为意料不到地产生长于由未结合的哌甲酯产生的  $T_{最大}$  值的释放的哌甲酯的  $T_{最大}$  值。在另一实施方案中,当以等摩尔剂量给药时,所述至少一种前药或者缀合物被认为令人惊讶地产生类似于由未结合的哌甲酯产生的  $T_{最大}$  值的释放的哌甲酯的  $T_{最大}$  值。

[0209] 在一些实施方案中,当以等摩尔剂量鼻内或者静脉内给药时,所述 AUC 为未结合的哌甲酯的 AUC 的约 50% 或者更小,例如约 50% 至约 0.1%,可选择地约 25% 至约 0.1%,可选择地约 50% 至约 1%,包括但不限于约 50%、约 40%、约 30%、约 20%、约 10%、约 1% 或者其中的

任何量,增量为约 0.5%、约 1%、约 2%、约 2.5%、约 5% 或者约 10%。

[0210] 哌甲酯是成瘾的并易于物质滥用,因为它与可卡因和苯丙胺的药理学相似性。已经报导,口服滥用导致幻觉、偏执、欣快,和妄想障碍。口服滥用可随后升级至静脉内和鼻内滥用。欣快已经在静脉内给药哌甲酯后报导。当鼻内给药时发现,效果类似于苯丙胺的鼻内使用。

[0211] 在本发明技术的一些可选实施方案中,本发明技术的化合物、前药、组合物和 / 或方法被认为提供降低的过量可能性、降低的滥用可能性和 / 或改善哌甲酯、其衍生物或者它们的组合在毒性或者次优释放分布方面的特征。在本发明技术的一些可选实施方案中,当通过给药的注射或者鼻内途径给药时,本发明技术的一些组合物可优选不具有药理学活性或者具有大量降低的药理学活性。但是,它们仍然口服可生物利用。不希望限制于下面的理论,据信,过量保护可发生,这是由于在口服给药后所述缀合物暴露于不同的酶和 / 或代谢途径,由此相对于暴露于循环中的酶或者鼻中的粘膜(这限制哌甲酯、其衍生物或者它们的组合从所述缀合物释放的能力),本发明技术的缀合物暴露于肠和首过代谢。因此,在一些可选实施方案中,通过限制可选给药途径的效力,提供耐滥用性。再次,不希望被任何特定理论束缚,生物利用度可为在口服给药后化学连接(即,共价连接)水解的结果。在至少一个可选实施方案中,经非口服途径,本发明技术的前药预期不水解或者以降低的速度或者以有限的程度水解。结果,当注射或者鼻吸时,与通过这些途径给药的游离哌甲酯相比,本发明技术的前药被认为不产生高的释放的哌甲酯的血浆或者血液浓度。

[0212] 在一些可选实施方案中,可以预期的是,至少一些包含一种或者多种哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的前药的本发明技术的组合物对通过在非法使用期间经常使用的肠胃外给药途径如静脉内“注射”或者鼻内“嗅吸”的滥用耐受。在至少一个预期的可选实施方案中,当本发明技术的组合物通过肠胃外途径递送时,哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的释放被降低。在一些其它预期的可选实施方案中,通过例如磨碎或者碾碎固体形式的方法,物理处理本发明技术的缀合物不能使哌甲酯、其衍生物或者它们的组合从所述结合的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合释放,因为它们被认为包含共价结合的哌甲酯、其衍生物或者它们的组合。而且,本发明技术的一些可选缀合物预期在潜在药物滥用者可用于“提取”分子的活性部分(例如,通过所述缀合物进行沸腾,或者酸性或者碱性溶液处理)的条件下对化学水解呈现耐性。在一些可选实施方案中,优选地,一些含有本发明技术的前药或者缀合物的组合物在通过注射或者鼻内给药途径给药时没有药理学活性或者具有大量降低的药理学活性。但是,它们仍然口服可生物利用。

[0213] 例如,在一个可选实施方案中,在碾碎用于递送治疗性组分(即,活性成分 / 药物)的片剂、胶囊剂或者其它口服剂型后,至少一种本发明技术的前药或者缀合物预期令人惊讶地保持它的效力和滥用耐性,这被认为是由于固有释放分布是组合物的性质,而非制剂的性质。相反,用于控制哌甲酯释放的常规的延长释放制剂在碾碎后立即经历至多所有哌甲酯内容物的释放。当注射或者嗅吸碾碎的片剂的内容物时,大剂量的哌甲酯产生成瘾者追求的“快感”效果。

[0214] 本发明技术提供基于刺激物的治疗方法和剂型,用于需要刺激 CNS 的某些障碍,例如,注意力缺陷伴多动症 (ADHD)、注意力缺陷障碍 (ADD)、自闭症谱群障碍 (autistic spectrum disorder)、孤独症、阿斯佩各障碍 (Asperger's disorder)、全身性发育障碍、

睡眠障碍、肥胖症、抑郁症、双相型障碍、进食障碍、慢性疲劳综合征、精神分裂症、重度抑郁症、发作性睡病,或者自闭症谱群障碍。尽管不希望被任何特定理论束缚,但是据信,与现有的刺激物治疗方法和剂型相比,用本发明技术的组合物治疗上述的这种 CNS 病症导致提高的生物利用度。在一个优选实施方案中,至少一种本发明技术的前药或者组合物用于治疗注意力缺陷伴多动症 (ADHD)。

[0215] 在一些实施方案中,至少一种本发明技术的组合物或者前药可在一种或者多种治疗具有至少一种需要刺激一种或者多种患者的中枢神经系统的疾病、障碍或者病症的所述患者的方法中使用,所述方法包括口服给药药理学有效量的至少一种组合物或者前药。

[0216] 在一些实施方案中,至少一种本发明技术的组合物或者前药可在一种或者多种治疗一种或者多种患者的方法中使用,所述患者具有至少一种通过控制、预防、限制或者抑制神经递质摄取 / 再摄取或者激素摄取 / 再摄取而介导的疾病、障碍或者病症,所述方法包括向至少一种患者给药药理学有效量的至少一种前药或者组合物。在一些实施方案中,所述神经递质为 5-羟色胺、多巴胺或者去甲肾上腺素。在一些实施方案中,所述激素为儿茶酚胺。

[0217] 至少一些包含哌甲酯、其衍生物或者它们的组合的前药的本发明技术的组合物也可用于治疗刺激物 (可卡因、甲基苯丙胺) 滥用和成瘾,用于改善战场警觉性,和 / 或用于打击疲劳。

[0218] 至少一种本发明技术的前药或者缀合物可配制成口服给药的剂型。这些剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、小胶囊剂、锭剂、糖锭、粉剂、混悬剂、糖浆剂、溶液剂、口服薄膜 (OTF)、口服条片、吸入混配物或者栓剂。优选的口服给药形式为胶囊剂、片剂、溶液剂和 OTF。本发明技术的适合的配制媒介物包括但不限于水、磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、10%Tween 水溶液,和 50%PEG-400 水溶液。

[0219] 固体剂型可任选包含以下的赋形剂类型:抗粘附剂、粘合剂、包衣、崩解剂、填充剂、矫味剂和着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂和甜味剂。

[0220] 本发明技术的口服制剂也可包含在水性液体或者非水性液体中的溶液剂或者混悬剂中。制剂也可作为乳剂,例如水包油液体乳剂或者油包水液体乳剂。所述油可通过以下方法给药:将纯化的和杀菌的液体添加至制备的肠制剂,然后将肠制剂置于不能吞咽的患者的喂食管中。

[0221] 软凝胶或者软明胶胶囊剂可例如通过以下方法制备:将制剂分散在适当的媒介物 (常使用植物油) 中,形成高粘度混合物。然后将这种混合物用基于凝胶的膜,使用软凝胶工业中的技术人员已知的技术和机械进行包封。然后将如此形成的单个单位干燥至恒重。

[0222] 可咀嚼片剂例如可通过以下方法制备:将制剂与赋形剂混合,所述赋形剂设计成形成相对软的矫味的片剂剂型,所述相对软的矫味的片剂剂型意图被咀嚼而非吞咽。可使用常规片剂机械和操作,例如,直接压缩和造粒,即,或者在压缩之前预压。在药物固体剂型制备中涉及的那些个体精通所使用的方法和机械,因为可咀嚼剂型是药物工业中的非常普通的剂型。

[0223] 包衣片剂例如可通过以下方法制备:使用诸如旋转锅包衣方法或者空气悬浮方法的技术包衣片剂,以在片剂上沉积连续膜层。

[0224] 压缩片剂例如可通过以下方法制备:将制剂与赋形剂混合,所述赋形剂用于将粘合性质结合至崩解性质。使用本领域技术人员已知的方法和机械,将混合物直接压缩,或者

造粒,然后压缩。然后将所得压缩片剂剂量单位根据市场需要包装,例如,包装在单位剂量、卷、散装瓶、泡罩包装等中。

[0225] 本发明技术也涵盖生物可接受的载体的使用,所述生物可接受的载体可由很多种材料制备。非限制性地,这种材料包括稀释剂、粘合剂和胶粘剂、润滑剂、增塑剂、崩解剂、着色剂、填充物质、矫味剂、甜味剂和杂料如缓冲剂和吸附剂,以制备特定的加入药物的组合物。

[0226] 粘合剂可选自很多种材料,例如羟基丙基甲基纤维素、乙基纤维素,或者其它适合的纤维素衍生物、聚维酮、丙烯酸的和甲基丙烯酸的共聚物、药用釉料、树胶、乳衍生物如乳清、淀粉和衍生物,以及本领域技术人员已知的其它常规粘合剂。示例性非限制性溶剂为水、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或者其混合物和它们的组合。示例性非限制性填充物质包括糖、乳糖、明胶、淀粉,和二氧化硅。

[0227] 应理解的是,除了上面特别提及的成分之外,本发明技术的制剂可包括其它适合的试剂如矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。这种抗氧化剂为食物可接受的,并且可包括维生素E、胡萝卜素、BHT 或者其它抗氧化剂。

[0228] 混合物可包含的其它化合物例如为药物惰性成分,例如,用于片剂或者胶囊剂的固体和液体稀释剂如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、淀粉或者磷酸钙,用于软胶囊剂的橄榄油或者油酸乙酯,和用于混悬剂或者乳剂的水或者植物油;润滑剂如硅石、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或者硬脂酸钙和/或聚乙二醇;胶凝剂如胶状粘土;增稠剂如黄蓍树胶或者藻酸钠;粘合剂如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或者聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂如淀粉、藻酸、藻酸盐或者淀粉羟乙酸钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;湿润剂如卵磷脂、聚山梨酯或者硫酸月桂基酯(laurylsulfates);以及其它治疗上可接受的辅助成分如湿润剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂,其为用于这种制剂的已知添加剂。

[0229] 为了口服给药,含有稀释剂、分散剂和/或表面活性剂的细粉剂或者颗粒剂可以以饮剂、水或者糖浆剂、干燥状态的胶囊剂或者囊剂、非水性混悬剂(其中可包含助悬剂),或者在水或者糖浆中的混悬剂存在。在希望的情况下,可包含矫味剂、防腐剂、助悬剂、增稠剂或者乳化剂。

[0230] 用于口服给药的液体分散体可为糖浆剂、乳剂或者混悬剂。糖浆剂可例如含有蔗糖或者包含甘油和/或甘露醇和/或山梨醇的蔗糖作为载体。具体地,作为载体,用于糖尿病患者的糖浆剂可仅含不代谢成葡萄糖或者仅很少量地代谢成葡萄糖的产物,例如山梨醇。混悬剂和乳剂可含有载体,例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或者聚乙烯醇。

[0231] 哌甲酯以多种剂型和以多种剂量强度,作为 d- 和 l- 苏 - 哌甲酯的外消旋混合物或者作为单一 d- 苏 - 异构体市售(表 1)。推荐的日剂量取决于剂型、活性成分(单一异构体或者外消旋混合物)和单个患者滴定。

[0232] 表 1. 市售哌甲酯剂型和剂量强度的实例。

[0233]

活性成分	剂型	剂量强度	商标名
哌甲酯盐酸盐	立即释放片剂	5, 10, 20 mg	Ritalin <sup>®</sup>
右旋哌甲酯盐酸盐	立即释放片剂	2.5, 5, 10 mg	Focalin <sup>®</sup>
哌甲酯盐酸盐	延长释放片剂	10, 20 mg	Methylin ER <sup>®</sup> , Metadate ER <sup>®</sup>
哌甲酯盐酸盐	延长释放片剂	10, 18, 20, 27, 36, 54 mg	Concerta <sup>®</sup>
哌甲酯盐酸盐	可咀嚼片剂	2.5, 5, 10 mg	Methylin
哌甲酯盐酸盐	延长释放胶囊剂	10, 20, 30, 40 mg	Ritalin LA <sup>®</sup>
哌甲酯盐酸盐	延长释放胶囊剂	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Metadate CD <sup>®</sup>
右旋哌甲酯盐酸盐	延长释放胶囊剂	5, 10, 15, 20, 30, 40 mg	Focalin XR <sup>®</sup>
哌甲酯	透皮贴剂	10, 15, 20, 30 mg/9 h	Daytrana <sup>®</sup>
哌甲酯盐酸盐	口服溶液	5, 10 mg/5 mL	Methylin <sup>®</sup>

[0234]

[0235] 本发明技术的前药的剂量与未结合的哌甲酯的剂量相比可较高或者较低,取决于它们的分子量、作为全部缀合物或者缀合物盐的一部分的哌甲酯的相应的重量百分数和它们的生物利用度(关于释放的哌甲酯)。因此,剂量与游离哌甲酯的剂量相比可较高或者较低。剂量可基于哌甲酯盐酸盐的剂量强度(其每剂量为例如,但不限于,约2.5mg至约54mg)计算。从哌甲酯盐酸盐至哌甲酯前药的剂量转化可使用下面的方程式实施:

[0236]

$$\text{剂量(MPH 前药)} = f_{BA} \times \text{剂量(MPH 盐酸盐)} \times \frac{\text{MW(MPH 前药)}}{269.77 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}$$

[0237] MPH= 哌甲酯

[0238] MW= 分子量

[0239]  $f_{BA}$ = 解决在未修饰的哌甲酯和本发明技术的前药之间的生物利用度差异的校正因数。此校正因数对于每种前药是特异性的。

[0240] 本发明技术的结合的哌甲酯或者前药的适合的剂量包括但不限于包含与未结合的哌甲酯的量等摩尔的结合的哌甲酯的量的制剂,约0.5mg或者更高,可选择地约2.5mg或者更高,可选择地约5.0mg或者更高,可选择地约7.5mg或者更高,可选择地约10mg或者更高,可选择地约20mg或者更高,可选择地约30mg或者更高,可选择地约40mg或者更高,可选择地约50mg或者更高,可选择地约60mg或者更高,可选择地约70mg或者更高,可选择地约80mg或者更高,可选择地约90mg或者更高,可选择地约100mg或者更高,并包含其任何额外增量,例如,约0.1、约0.2、约0.25、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.75、约0.8、约0.9或者约1.0mg及其相乘因数(例如,约×1、约×2、约×2.5、约×5、约×10、约×100等)。本发明技术还包括包含目前批准的哌甲酯制剂(参见表1)的剂量制剂,其中剂量可使用通过哌甲酯盐酸盐的量测定的上述方程式计算。本发明技术提供作为单一疗法或者作为组合疗法配制的剂型。

[0241] 在一些实施方案中,与未结合的哌甲酯相比,哌甲酯和含氧酸结合以形成前药具有一个或者多个优点,包括但不限于减少的或者改善的副作用分布、形成较少的潜在毒性代谢物、形成较少的惰性代谢物、改善的水溶性、减少的药物滥用可能性和/或在血浆浓度

方面减少的患者间差异性。

#### [0242] 合成方案

[0243] 在一些实施方案中,可使一个或者多个保护基团与可干扰与哌甲酯偶联的任何另外的反应性官能团连接。取决于官能团类型和反应条件,可使用任何适合的保护基团。适用于本发明技术的一些保护基团包括但不限于乙酰基 (Ac)、叔丁氧基羰基 (Boc)、苄基氧基羰基 (Cbz)、对甲氧基苄基羰基 (Moz)、9-苄基甲基氧基羰基 (Fmoc)、苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)、3,4-二甲氧基苄基 (DMPM)、对甲氧基苄基 (PMP)、甲苯磺酰基 (Ts),或者酰胺基团(如乙酰胺基团、邻苯二甲酰胺基团等)。

[0244] 在其它实施方案中,在本发明哌甲酯的前药的合成方案中的任何步骤可需要碱。适合的碱包括但不限于 4-甲基吗啉 (NMM)、4-(二甲基氨基)吡啶 (DMAP)、N,N-二异丙基乙基胺、二(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂 (LDA)、任何碱金属叔丁氧化物(例如,叔丁醇钾)、任何碱金属氢化物(例如,氢化钠)、任何碱金属烷氧化物(例如,甲醇钠)、三乙胺或者任何其它叔胺。

[0245] 在本发明哌甲酯的前药的合成方案中的任何步骤可用于任何反应的适合的溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、丁醇、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚 (MTBE)、异丙醇、乙酸异丙酯、二异丙基醚、四氢呋喃、甲苯、二甲苯或者水。

[0246] 在一些实施方案中,可使用酸除去某些保护基团。适合的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸和硝酸。对于某些其它保护基团,可使用催化氢化,例如,在氢气存在下的钯/炭。

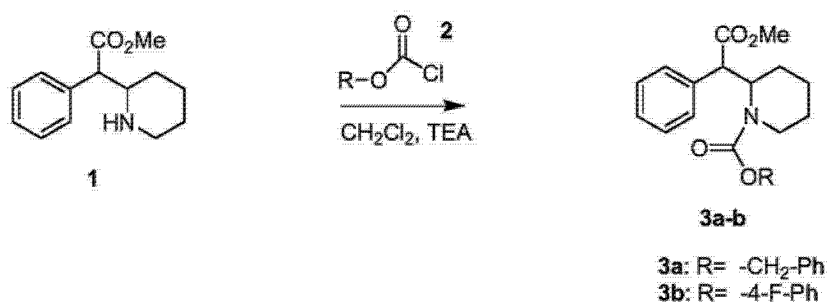
[0247] 在一个实施方案中,使含氧酸与哌甲酯连接的一般合成包括以下反应。向哌甲酯的氨基甲酸酯甲酯 (1-1.5mmol) 在甲苯 (25-50mL) 中的溶液添加相应的含氧酸的银盐 (3当量)。取决于含氧酸,将反应混合物从 80°C 加热至回流并保持 3 小时。随后,过滤固体并浓缩滤液。将残留物通过柱色谱纯化,得到连接的含氧酸-哌甲酯缀合物。

[0248] 取决于含氧酸,所述缀合物为最终产物或者需要脱保护。例如,保护磷酸酯缀合物的苄基通过以下方法除去:在甲醇中使用氢气气球用 10%Pd/C 氢化 2 小时。过滤催化剂,将滤液浓缩并干燥,得到最终脱保护的缀合物。

[0249] 在一些实施方案中,所述前药为亲水的并因此比未结合的哌甲酯更易溶于水。

[0250] 在一些实施方案中,用于合成具有烷基或者芳基 (3) 的哌甲酯 (MPH) 的氨基甲酸酯衍生物的一般操作如下:

[0251]



[0252] 在室温向哌甲酯盐酸盐 (MPH · HCl) (1mmol) 和三乙胺 (TEA) (4mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (8mL) 中的溶液滴加氯甲酸酯 2 (2mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液。在 4-6 小时后,将反应

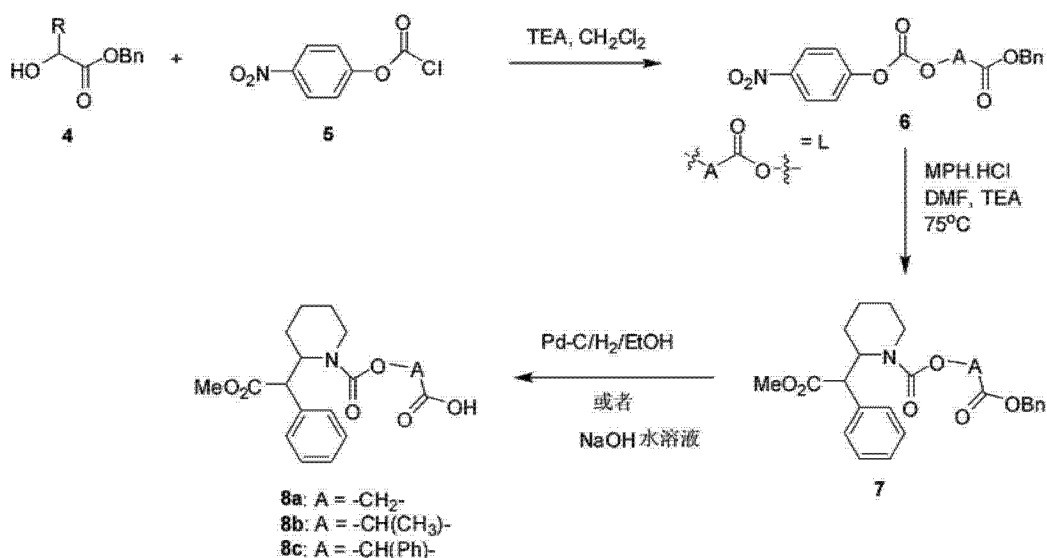
混合物用水 (1mL) 淬灭并搅拌 15 分钟。减压蒸发溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯 (EtOAc) (50mL) 中并用 5% 碳酸氢钠水溶液 (NaHCO<sub>3</sub>) (2×40mL) 和盐水 (1×40mL) 洗涤。将有机相在硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 下干燥并真空浓缩。将油状残留物通过硅胶色谱或者制备性 HPLC 纯化。

[0253] 在其它实施方案中, 4- 氟苯酚 -CO-MPH (3b) 的合成如下:

[0254] 在室温向 MPH·HCl (0.25g, 0.93mmol) 和 TEA (0.52mL, 3.7mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液滴加氯甲酸 4- 氟苯基酯 (0.33g, 1.86mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液。在室温将反应混合物搅拌 6 小时, 然后用水 (1mL) 淬灭。减压蒸发溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (50mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×40mL) 和盐水 (1×40mL) 洗涤。将有机相在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 下干燥并真空浓缩。将油状残留物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 3b (0.35g)。

[0255] 在一些实施方案中, 用于合成具有羟基羧酸 (8) 的 MPH 的氨基甲酸酯衍生物的一般操作如下:

[0256]



[0257] 向经保护的羟基酸 4 (1mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液添加 TEA (2.5mmol), 并将溶液冷却至 0°C。在 0°C 滴加氯甲酸 4- 硝基苯基酯 (5, 1mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液。在添加后, 使反应混合物缓慢达到室温并留置过夜。将溶剂蒸发并真空干燥, 得到碳酸酯衍生物 6。将化合物 6 溶解在二甲基甲酰胺 (DMF) 中并向此溶液添加 TEA (3mmol) 和 MPH·HCl (1.05mmol)。将混合物在 75°C 加热 8 小时。减压除去溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (60mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×40mL) 和盐水 (1×40mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 8, 其通过制备性 HPLC 纯化。

[0258] 在其它实施方案中, MPH-CO-1- 乳酸酯 (8b, A=-CH(CH<sub>3</sub>)-) 的合成如下:

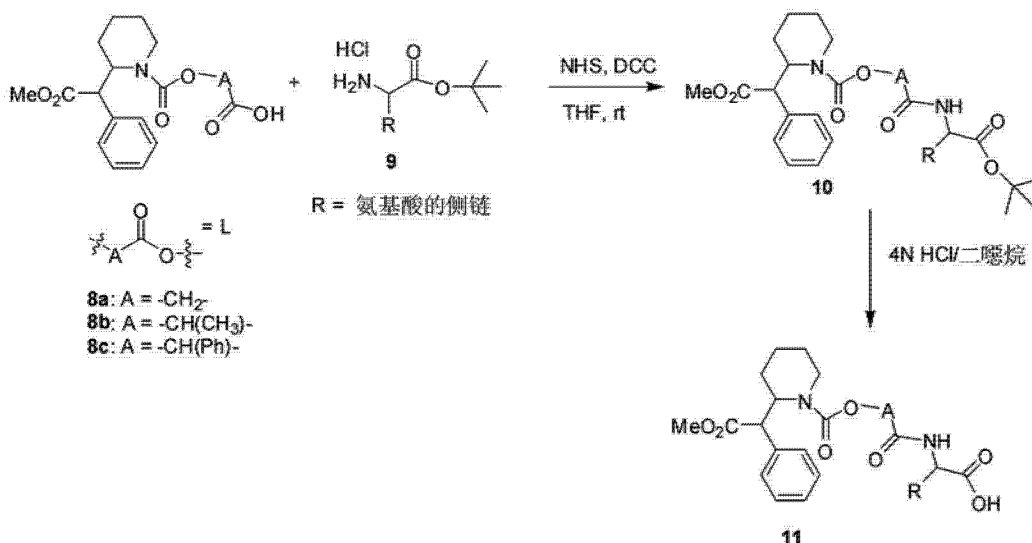
[0259] 向乳酸苄基酯 4 (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-; 0.39g, 2mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液添加 TEA (0.69mL, 5mmol), 并将溶液冷却至 0°C。在 0°C 滴加氯甲酸 4- 硝基苯基酯 5 (0.436g, 2.1mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液。随后, 使反应混合物缓慢达到室温并留置过夜。将溶剂真空蒸发并干燥, 得到碳酸酯衍生物 6 (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-)。将化合物 6 溶解在 DMF (12mL) 中并向溶液添加 TEA (0.84mL, 6mmol) 和 MPH·HCl (0.604g, 2.23mmol)。在 65°C 将混合物加热 20 小时。减压除去溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (40mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×30mL) 和盐水 (1×30mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发至干并通过制备性 HPLC 纯化, 得到



8b (0.62g)。

[0260] 在其它实施方案中,用于合成具有羟基羧酸连接体(11)的MPH的氨基酸衍生物的一般操作如下:

[0261]



[0262] 向 8 (1mmol)、H-AA-O<sup>t</sup>Bu (AA= 氨基酸) (9, 1.1mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) (1.1mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液添加 TEA (2mmol), 并将混合物搅拌 10 分钟。随后, 添加 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC) (1.1mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌过夜。过滤反应混合物, 并将滤液蒸发至干, 得到经保护的衍生物 10, 其通过制备性 HPLC 纯化。

[0263] 将化合物 10 溶解在 4N HCl/二噁烷溶液 (8mL) 中, 并将溶液在室温搅拌 6 小时。将溶液在真空下蒸发, 与乙酸异丙酯共蒸发并干燥, 得到 11。

[0264] 在一些实施方案中, MPH-CO-乳酰基-Lys (11a; A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) 的合成如下:

[0265] 向 8b (0.12g, 0.34mmol)、H-Lys (Boc)-O<sup>t</sup>Bu · HCl (0.145g, 0.37mmol)、NHS (0.044g, 0.37mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液添加 TEA (0.15mL, 1.02mmol) 并将混合物搅拌 10 分钟。随后, 添加 DCC (0.076g, 0.37mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液并将混合物在室温搅拌过夜。过滤反应混合物, 并将滤液蒸发至干。将粗产物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 10a (0.14g)。

[0266] 将化合物 10a (A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) (0.135g) 溶解在 4N HCl/二噁烷 (8mL) 中, 并将溶液在室温搅拌 6 小时。将溶液真空蒸发, 与乙酸异丙酯 (IPAc) 共蒸发并干燥, 得到 11a (0.12g)。

[0267] 在其它实施方案中, MPH-CO-乳酰基-Ala (11b; A=-CH(CH<sub>3</sub>)-, R=-CH<sub>3</sub>) 的合成如下:

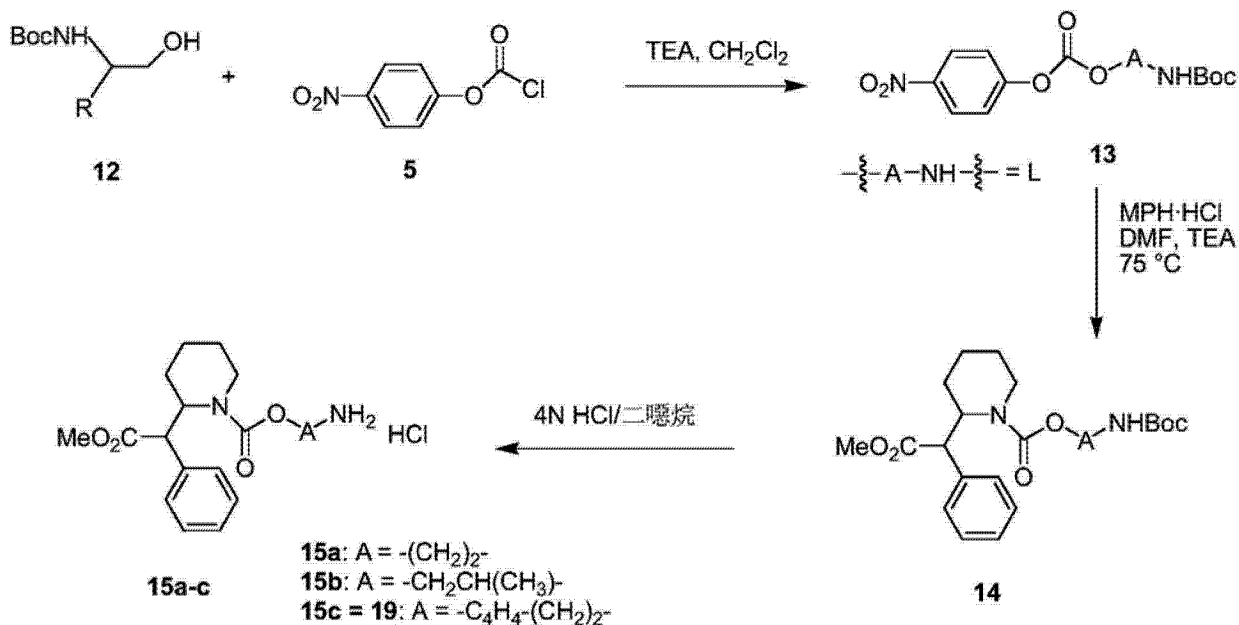
[0268] 向 8b (0.12g, 0.34mmol)、H-Ala-O<sup>t</sup>Bu · HCl (0.065g, 0.36mmol)、NHS (0.044g, 0.37mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液添加 TEA (0.15mL, 1.02mmol) 并将混合物搅拌 10 分钟。随后, 添加 DCC (0.075g, 0.36mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。过滤悬浮液, 并将滤液蒸发至干。将粗产物通过制备性 HPLC 纯化, 得到

10b (A = -CH(CH<sub>3</sub>)-, R = -CH<sub>3</sub>) (0.095g)。

[0269] 将化合物 10b (A = -CH(CH<sub>3</sub>)-, R = -CH<sub>3</sub>) (0.09g) 溶解在 4N HCl/二噁烷 (8mL) 中, 并将溶液在室温搅拌 4 小时。将溶液真空蒸发, 与乙酸异丙酯 (IPAc) 共蒸发并干燥, 得到 11b (0.085g)。

[0270] 在其它实施方案中, 用于合成具有氨基醇 (15) 的 MPH 的氨基甲酸酯衍生物的一般操作如下:

[0271]



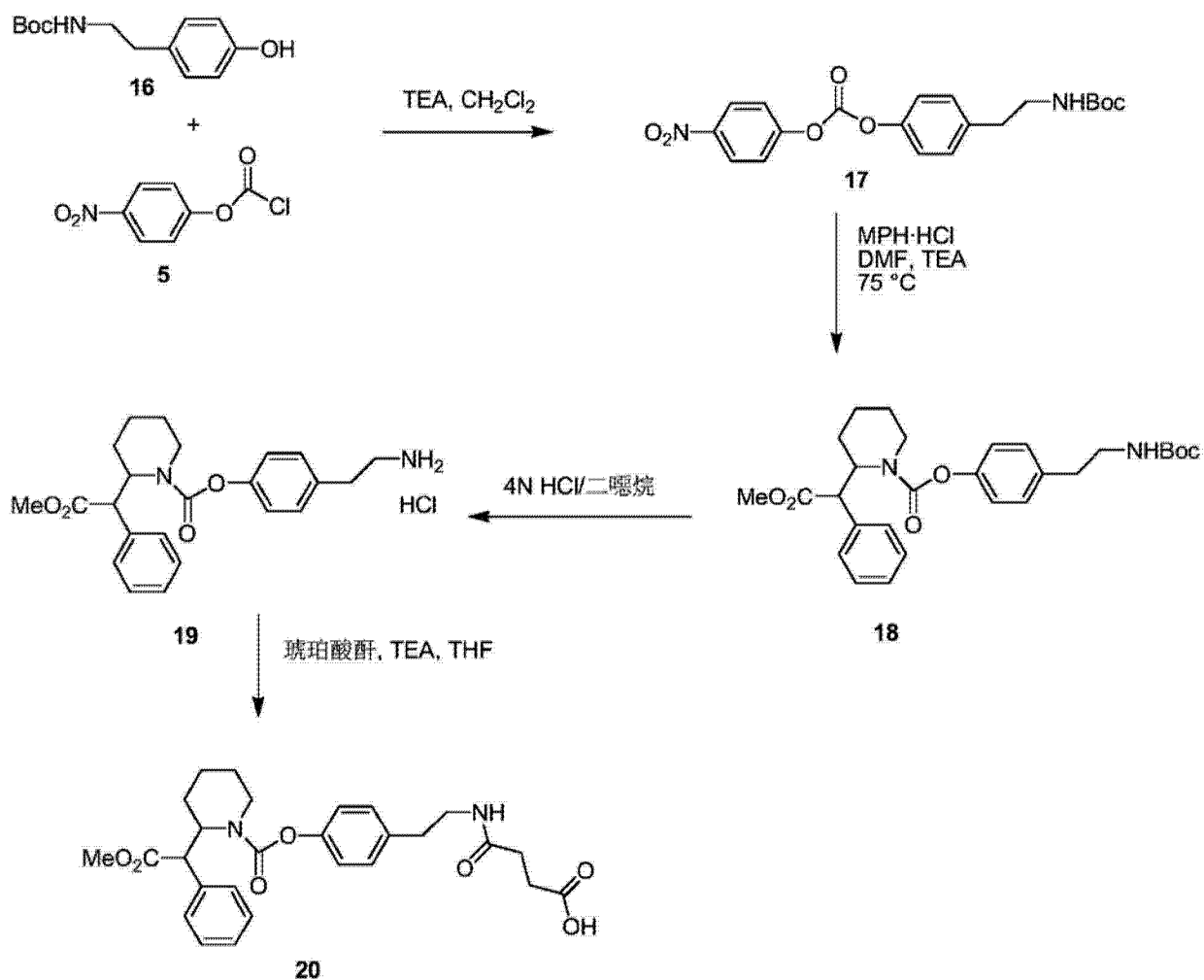
[0272] 向氨基醇 12 (1mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液添加 TEA (2.5mmol) 并将溶液冷却至 0°C。在 0°C 滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯 (5, 1mmol) 在 DCM 中的溶液。随后, 使反应混合物缓慢达到室温并在室温留置过夜。将溶剂真空蒸发并干燥, 得到碳酸酯衍生物 13。将化合物 13 溶解在 DMF 中并向此溶液添加 TEA (3mmol) 和 MPH·HCl (1.05mmol)。将混合物在 65°C 加热 15 小时。减压除去溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (40mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×30mL) 和盐水 (1×30mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 14, 其通过制备性 HPLC 纯化。将化合物 14 溶解在 4N HCl/二噁烷中, 并将溶液在氩气下搅拌 3-6h, 取决于氨基酸衍生物。将溶剂蒸发, 与 IPAc 共蒸发并干燥, 得到 15。

[0273] 在其它实施方案中, 所述酰胺 -CO-MPH (19) 的合成如下:

[0274] 向 Boc-酰胺 16 (1mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液添加 TEA (2.5mmol) 并将溶液冷却至 0°C。在 0°C 滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯 (5, 1mmol) 在 DCM 中的溶液。随后, 除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌 4 小时。将溶剂在真空下蒸发并干燥, 得到碳酸酯衍生物 17。将化合物 17 溶解在 DMF 中并向此溶液添加 TEA (3mmol) 和 MPH·HCl (1.05mmol)。将混合物在 65°C 加热 15 小时。减压除去溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (40mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×30mL) 和盐水 (1×30mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 18, 其通过制备性 HPLC 纯化。将化合物 18 用 4N HCl/二噁烷脱保护, 得到 19 (0.38g)。

[0275] 在一些实施方案中, 琥珀酸-酰胺 -CO-MPH (20) 的合成如下:

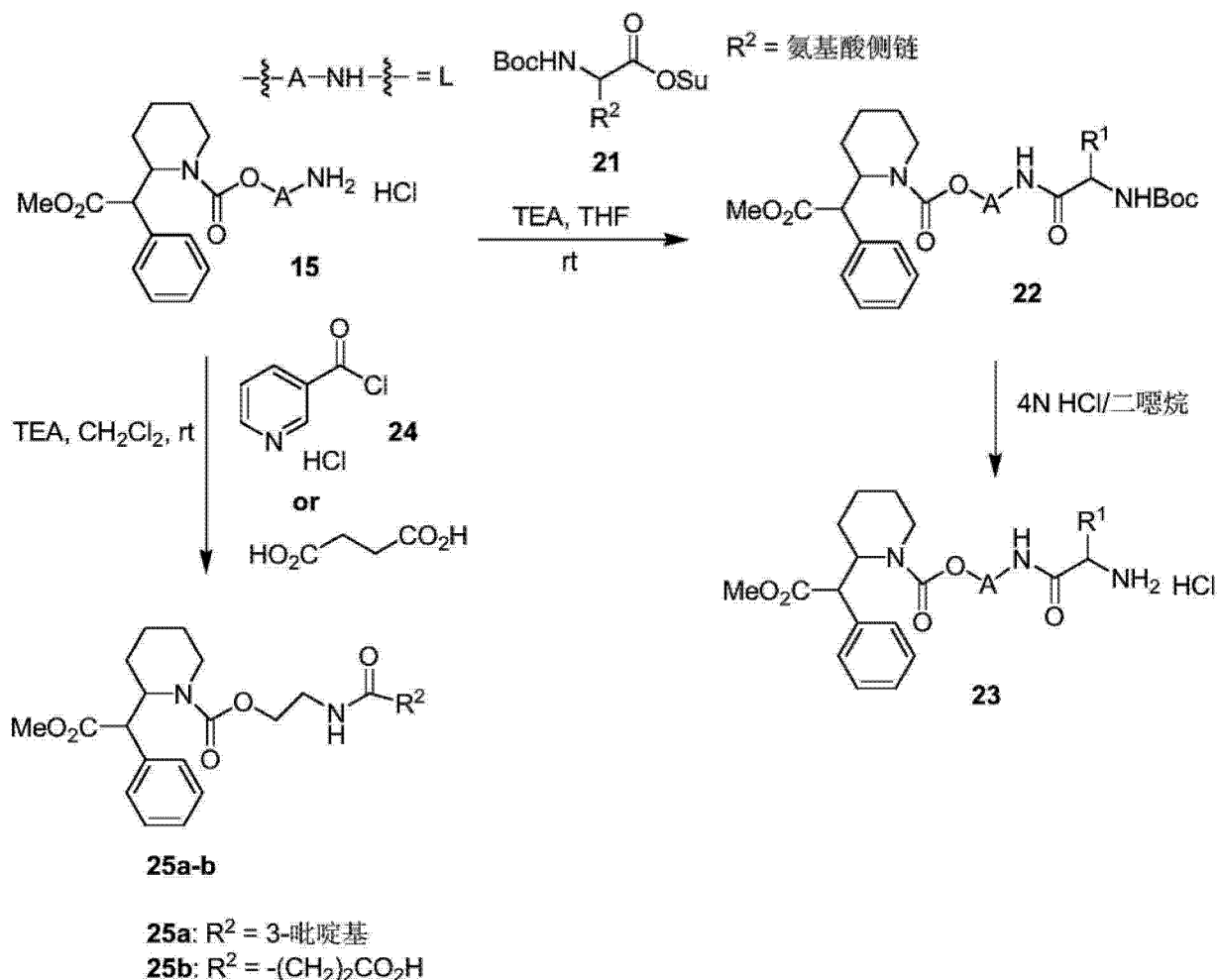
[0276]



[0277] 向 19 (0.1g, 0.23mmol) 和 TEA (0.095mL, 0.69mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液添加琥珀酸酐 (0.025g, 0.25mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。减压蒸发溶剂并将残留物溶解在 EtOAc (50mL) 中。将 EtOAc 相用 1% 硫酸氢钠水溶液 (NaHSO<sub>4</sub>) (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 20 (0.11g), 为白色固体。

[0278] 在其它实施方案中, 具有氨基醇连接体 (23 和 25) 的 MPH 的羧酸衍生物的合成的一般操作如下:

[0279]



[0280] 向 15 (1mmol) 在 THF 中的溶液添加 TEA (2.5mmol) 和 Boc-AA-OSu (AA= 氨基酸) (21, 1.05mmol) 并将溶液在室温搅拌 3 小时。真空蒸发溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (50mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×30mL) 和盐水 (1×40mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 22。在纯化后, 将化合物 22 溶解在 4N HCl/二噁烷中并在室温搅拌 3-6 小时。蒸发溶剂, 将残留物与 IPAc 共蒸发并干燥, 得到 23。

[0281] 在一些实施方案中, Lys-丙氨酸醇-CO-MPH (23; A=-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) 的合成如下:

[0282] 向 15b (0.09g, 0.24mmol) 在 THF 中的溶液添加 TEA (2.5mmol) 和 Boc-Lys(Boc)-OSu21 (0.113g, 0.25mmol) 并将溶液在室温搅拌 3 小时。真空蒸发溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (50mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×30mL) 和盐水 (1×40mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到 22 (A=-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>1</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)。在纯化后, 将化合物 22 (0.135g) 溶解在 4N HCl/二噁烷中并在室温搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 将残留物与 IPAc 共蒸发并干燥, 得到 23 (0.13g)。

[0283] 在其它实施方案中, 烟酸-乙醇胺-CO-MPH (25a; R<sup>2</sup>=3-吡啶基) 的合成如下:

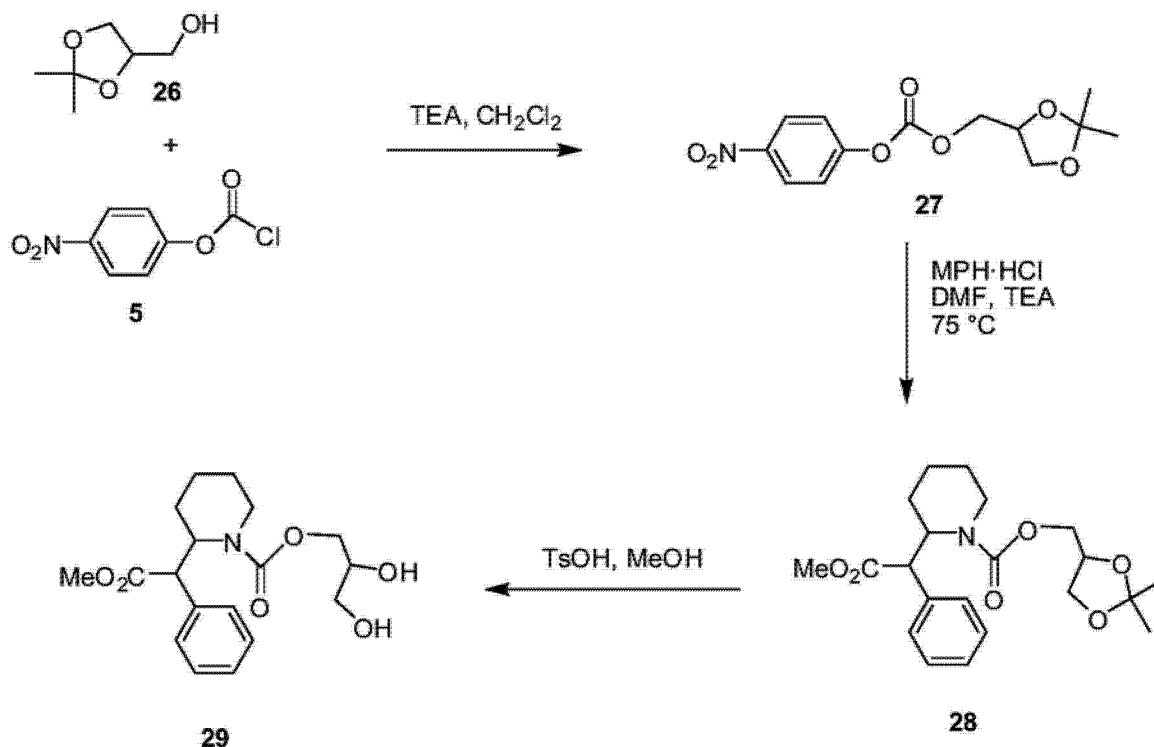
[0284] 向 15a (0.1g, 0.28mmol) 和 TEA (0.15mL, 1.12mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液添加烟酰氯 (0.055g, 0.31mmol)。在室温搅拌 2h 后, 用水 (1mL) 淬灭反应混合物并将溶剂蒸发至干。将残留物溶解在 EtOAc (60mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2×50mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干, 得到烟酸衍生物 25a (0.13g)。

[0285] 在一些实施方案中,琥珀酸-乙醇胺-CO-MPH(25b;  $R^2 = -(CH_2)_2CO_2H$ ) 的合成如下:

[0286] 向 15a(0.11g, 0.31mmol) 和 TEA(0.13mL, 0.9mmol) 在 THF(8mL) 中的溶液添加琥珀酸酐(0.034g, 0.34mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。5 用水淬灭反应混合物并减压蒸发溶剂。将残留物溶解在 EtOAc(50mL) 中并用 1%NaHSO<sub>4</sub> 水溶液(2×40mL)、盐水(50mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干,得到 25b(0.12g), 为固体。

[0287] 在其它实施方案中,甘油-CO-MPH(29) 的合成如下:

[0288]

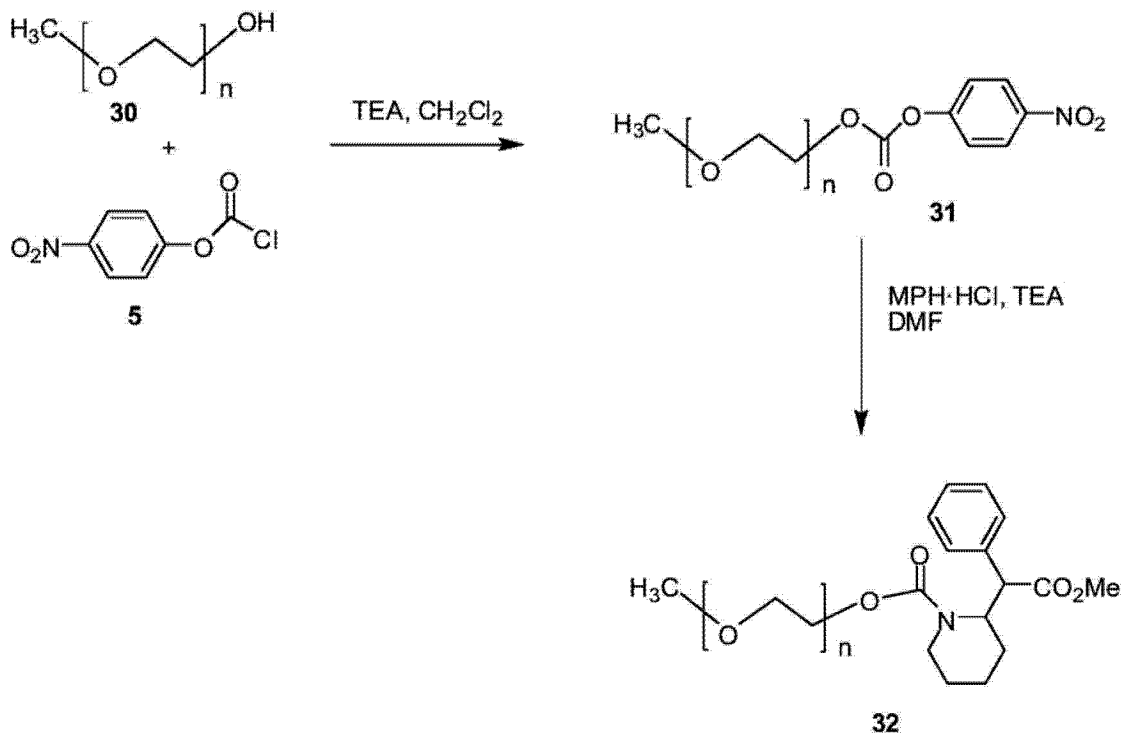


[0289] 将 1,2-异亚丙基甘油 26(0.265g, 2mmol) 和 TEA(0.55mL, 4mmol) 在 DCM(8mL) 中的溶液冷却至 0 °C。随后,滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯 5(0.425g, 2mmol) 在 DCM 中的溶液。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌 5 小时。真空蒸发溶剂并干燥,得到碳酸酯衍生物 27。将化合物 27 溶解在 DMF 中并向此溶液添加 TEA(0.69mL, 5mmol) 和 MPH·HCl(0.502g, 1.85mmol)。将混合物在 70 °C 加热 15 小时。减压除去溶剂。将残留物溶解在 EtOAc(70mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2×50mL) 和盐水(1×50mL) 洗涤。将有机部分用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干,在通过制备性 HPLC 纯化后得到氨基甲酸酯衍生物 28(0.61g)。

[0290] 将异亚丙基衍生物 28(0.6g) 溶解在甲醇(MeOH)(20mL) 中并向此溶液添加甲苯磺酸一水合物(TsOH·H<sub>2</sub>O)(0.035g)。在室温搅拌 3 小时后,用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(1mL) 淬灭反应混合物并将溶剂蒸发至干。将残留物溶解在 EtOAc(70mL) 中并用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2×50mL) 和盐水(1×50mL) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发至干,得到甘油衍生物 29(0.46g)。

[0291] 在其它实施方案中,具有聚(乙二醇)衍生物的 MPH 的氨基甲酸酯缀合物(32) 的合成如下:

[0292]



[0293] 在一些实施方案中, Me-PEG-CO-MPH(32a) 的合成如下:

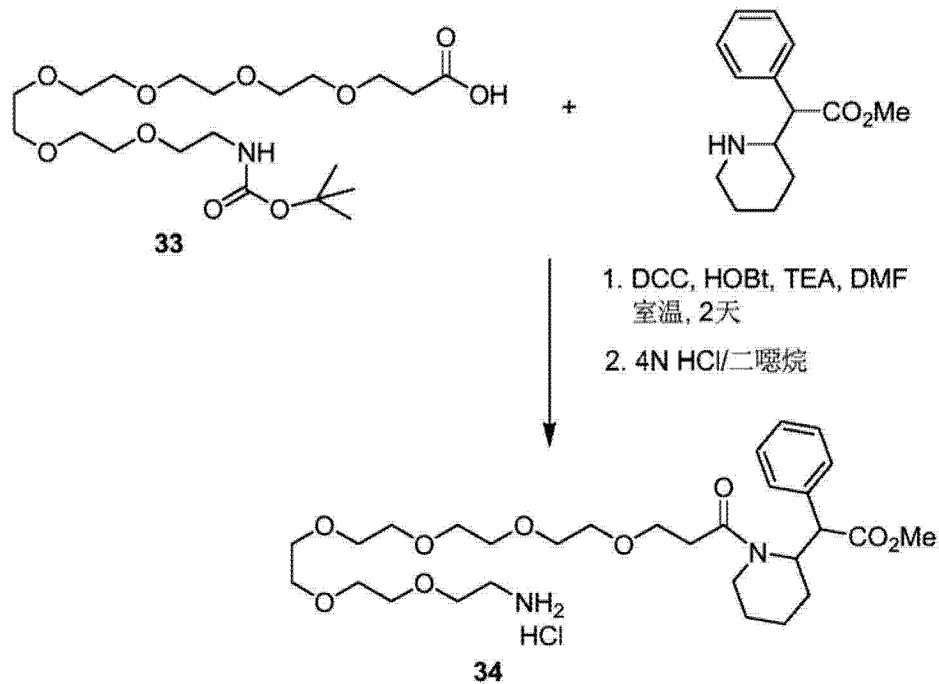
[0294] 在室温向 Me-PEG(聚(乙二醇)甲基醚) 30(1mmol) 和 TEA(2mmol) 在 DCM(8mL) 中的溶液滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯 5(1.05mmol) 在 DCM(3mL) 中的溶液。将溶液在室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂并干燥, 得到碳酸酯衍生物 31。将化合物 31 溶解在 DMF 中并向此溶液添加 TEA(3mmol) 和 MPH·HCl(1.05mmol)。将混合物在 70°C 加热 15 小时。减压除去溶剂。将油状残留物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 32a, 为油状物。

[0295] 在其它实施方案中, Me-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCO-MPH(32b ;n=3) 的合成如下:

[0296] 在室温向 Me-PEG30(n=3 ;0.165g, 1mmol) 和 TEA(0.3mL, 2mmol) 在 DCM(8mL) 中的溶液滴加氯甲酸 4-硝基苯基酯 5(0.212g, 1.05mmol) 在 DCM(3mL) 中的溶液。将溶液在室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂并干燥, 得到碳酸酯衍生物 31(n=3)。将化合物 31 溶解在 DMF 中并向此溶液添加 TEA(0.42mL, 3mmol) 和 MPH·HCl(0.273g, 1.05mmol)。将混合物在 75°C 加热 6 小时。减压除去溶剂。将油状残留物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 32b(n=3)(0.24g), 为油状物。

[0297] 在一些实施方案中, H<sub>2</sub>N-PEG-CO-MPH(34) 的合成如下:

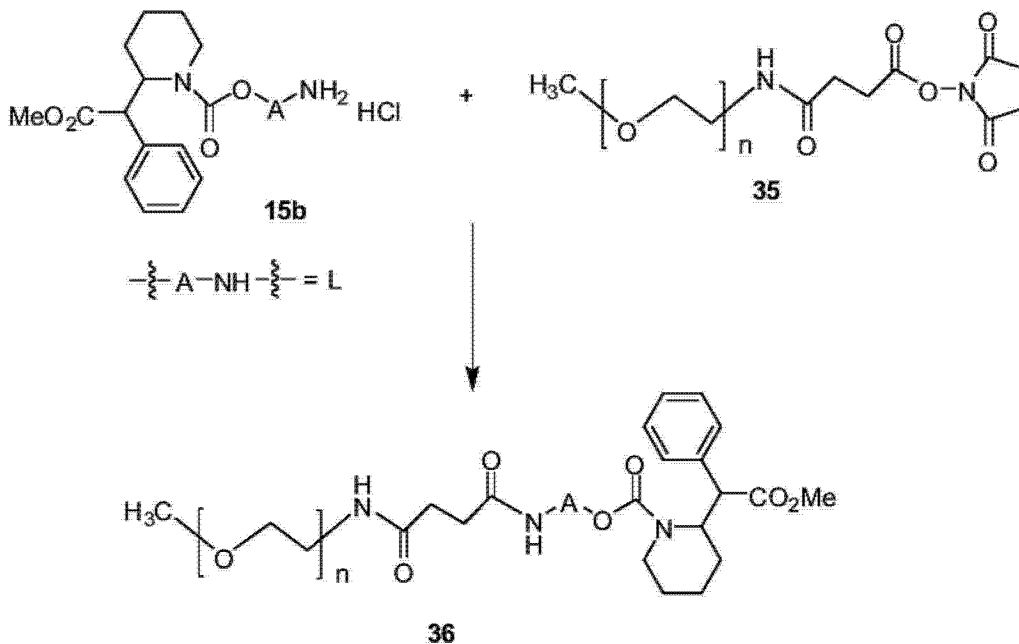
[0298]



[0299] 向 0-[2-(Boc-氨基)乙基]-0'-(2-羧基乙基)聚乙二醇 (Boc-NH-PEG-CO<sub>2</sub>H) 33 (0.12g, 0.26mmol)、MPH·HCl (0.93g, 0.35mmol)、1-羟基苯并三唑 (HOBT) (0.035g, 0.26mmol) 和 TEA (0.11mL, 0.78mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液滴加 DCC (0.056g, 0.27mmol) 溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 天。过滤悬浮液并将滤液真空蒸发至干。将残留物纯化并用 4N HCl/二噁烷脱保护, 得到酰胺衍生物 34 (0.13g), 为油状物。

[0300] 在其它实施方案中, Me-PEG-NH-琥珀酰基-丙氨酸醇-CO-MPH (36) 的合成如下:

[0301]

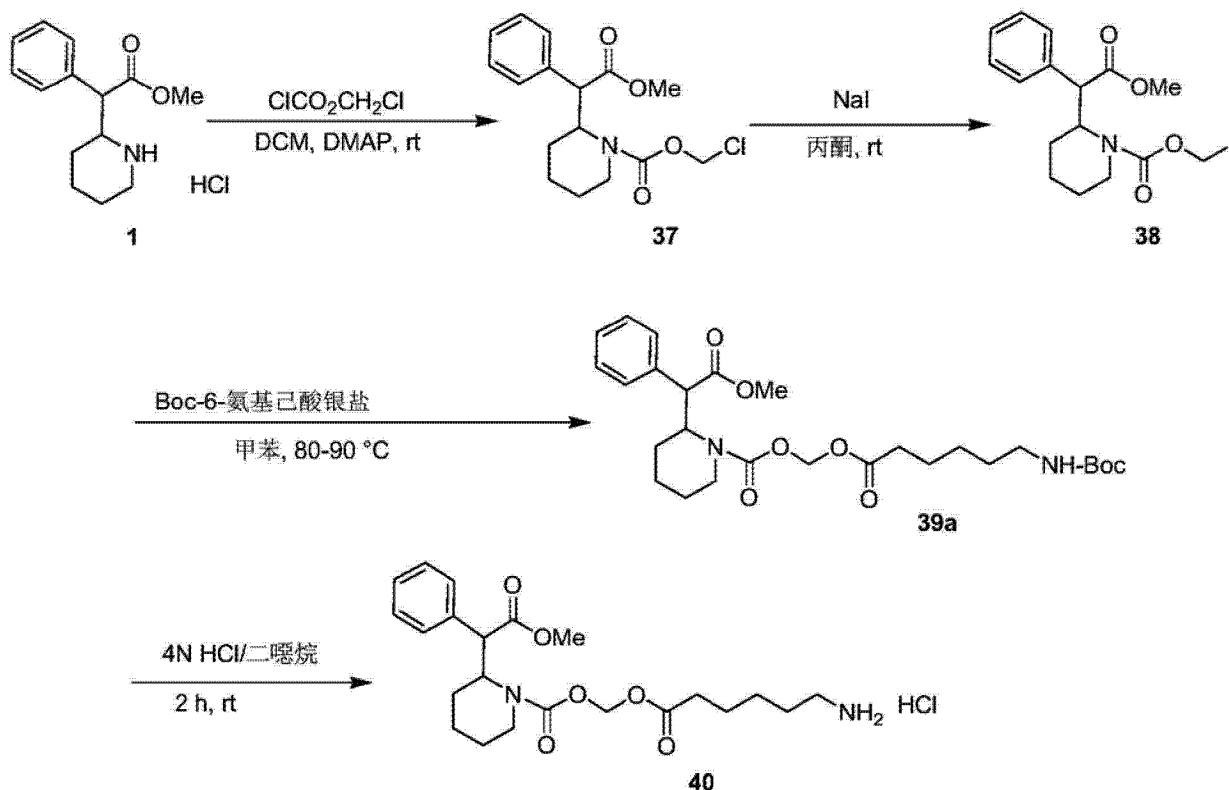


[0302] 向 15b (0.075g, 0.2mmol) 和 TEA (0.085mL, 0.6mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液添加 0-[ (N-琥珀酰亚氨基) 琥珀酰基-氨基乙基 ]-0'-甲基聚乙二醇 (Me-PEG-Suc-OSu) 35 (平均  $M_p=750$ , 0.15g, 0.2mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 天。减压蒸发溶剂并通过制备性

HPLC 纯化残留物, 得到 36, 为油状物。

[0303] 在一些实施方案中, 6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH(40) 的合成如下:

[0304]



[0305] A. Boc-6-氨基己酸银盐的合成:

[0306] 将 Boc-6-氨基己酸 (0.85g, 3.68mmol) 添加至水 (4mL) 并在冰浴中冷却。在恒定搅拌下向此悬浮液添加 1N NaOH, 直到溶液的 pH 约为 7 并且混合物变为澄清溶液。向此溶液缓慢添加硝酸银 (0.63g, 3.68mmol) 的水 (2mL) 溶液。将所得析出物过滤并用水洗涤。将固体用五氧化二磷真空干燥, 得到白色固体 (1.09g) (收率, 88%)。

[0307] B. 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸氯甲基酯 (37) 的合成:

[0308] 将哌啶甲酯盐酸盐 (1) (2.70g, 10mmol) 悬浮在 DCM (75mL) 中并在冰浴中冷却。添加 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (4.887g, 40mmol), 并将所得混合物搅拌 10 分钟。缓慢添加氯甲酸氯甲基酯 (3.224g, 25mmol) 的 DCM (10mL) 溶液。除去冰浴并将反应混合物在室温搅拌 5 小时。添加乙酸乙酯 (250mL), 然后添加水 (20mL), 以淬灭反应混合物。将乙酸乙酯层分离并用 1NHCl (40mL) 和盐水 (2×40mL) 洗涤并用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱 (己烷:EtOAc, 3:1) 纯化残留物, 得到 37, 为无色油状物 (2.60g) (收率, 80%)。

[0309] C. 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 (38) 的合成:

[0310] 将 37 (0.28g, 0.86mmol) 和碘化钠 (0.387g, 2.58mmol) 在丙酮 (6mL) 中的混合物搅拌过夜。蒸发丙酮。将残留物溶解在乙酸乙酯 (80mL) 中并用饱和硫酸氢钠 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤并用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂并真空干燥残留物, 得到 38, 为糖浆剂 (0.263g) (收率, 73%)。

[0311] D. Boc-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH(39a) 的合成:

[0312] 将 38 (0.43g, 1.03mmol) 和 Boc-6-氨基己酸银盐 (1.05g, 3.09mmol) 在甲苯 (30mL)



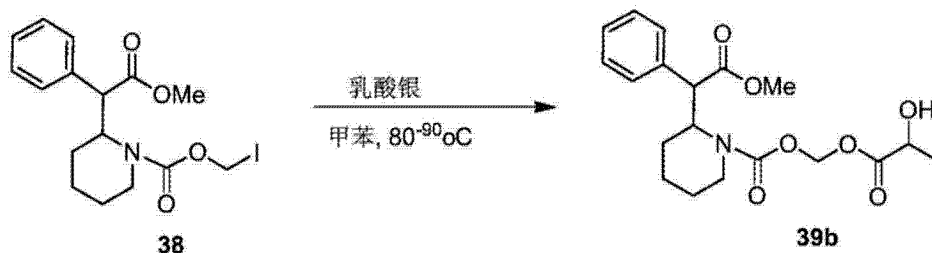
中的混合物回流 3 小时。过滤固体并将滤液浓缩至干。将粗残留物通过制备性 HPLC 纯化，得到 39a，为吸湿固体 (0.375g) (收率, 70%)。

[0313] E. 6-氨基己酸 -CH<sub>2</sub>OCO-MPH(40) 的合成：

[0314] 在室温将化合物 39a (0.21g, 0.40mmol) 与 4N HCl/二噁烷 (5-6mL) 一起搅拌 2 小时。将溶剂浓缩至干，得到 40，为吸湿固体 (0.166g) (收率, 91%)。

[0315] 在其它实施方案中，乳酸 -CH<sub>2</sub>OCO-MPH(39b) 的合成如下：

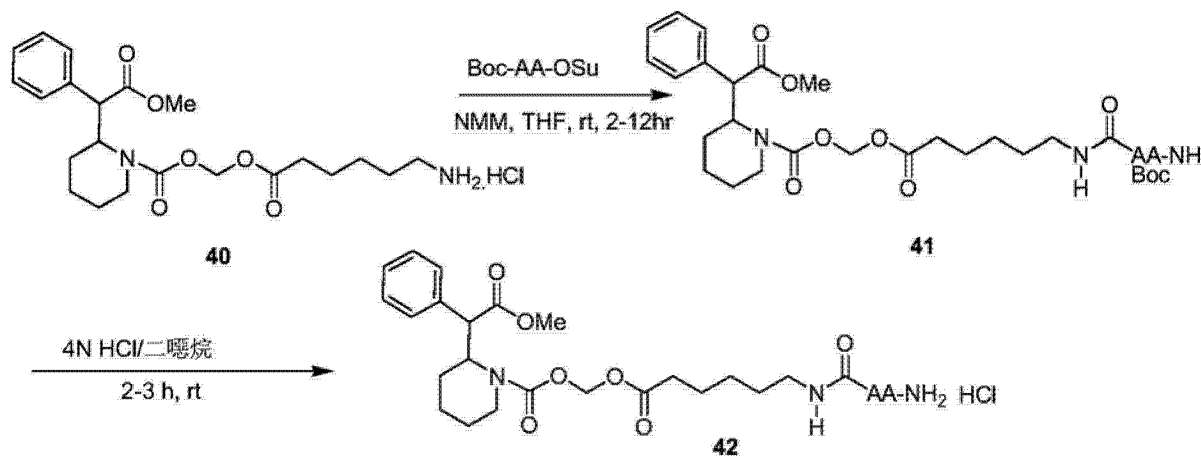
[0316]



[0317] 将化合物 38 (0.428g, 1.03mmol) 和乳酸银 (0.61g, 3.09mmol) 在 30mL 甲苯中的混合物在 80-90°C 加热 3 小时。过滤固体并将滤液浓缩至干。将粗残留物通过制备性 HPLC 纯化，得到 39b，为浆状物 (0.28g) (收率, 64%)。

[0318] 在一些实施方案中，用于合成哌甲酯-1-羧酸(6-氨基己酰氧基)甲基酯缀合物的氨基酸和肽衍生物 (42) 的一般操作如下：

[0319]

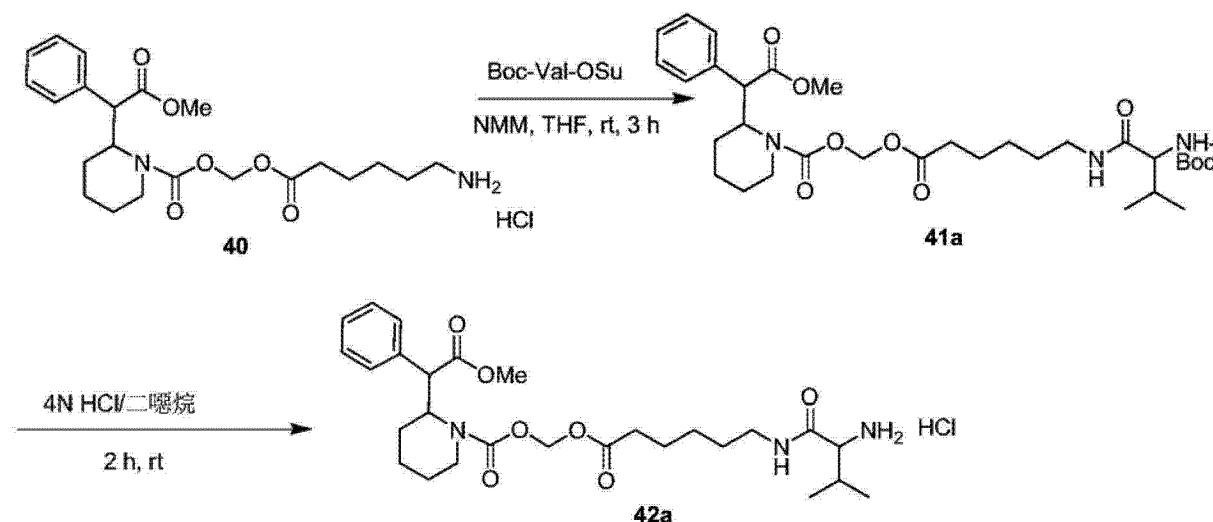


AA = 氨基酸或者二肽

[0320] 在 N-甲基吗啉 (NMM) (3 当量) 的存在下在 THF 中，在室温将 40 的盐酸盐 (1 当量) 用 Boc 保护的氨基酸或者肽的琥珀酰亚胺酯 (1.05 当量) 处理 2-12 小时。将反应混合物浓缩至干，将粗残留物吸收在 EtOAc 中并用饱和碳酸氢盐、氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩至干，得到 Boc 保护的氨基酸或者肽衍生物 41。在室温将 Boc 保护的衍生物 41 使用 4N HCl/二噁烷脱保护 2-3 小时。将溶剂蒸发至干，得到氨基酸或者肽衍生物的盐酸盐 42。

[0321] 在其它实施方案中，Val-6-氨基己酸 -CH<sub>2</sub>OCO-MPH(42a) 的合成如下：

[0322]



[0323] A. 合成 Boc-Val-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>O-CO-MPH(41a) :

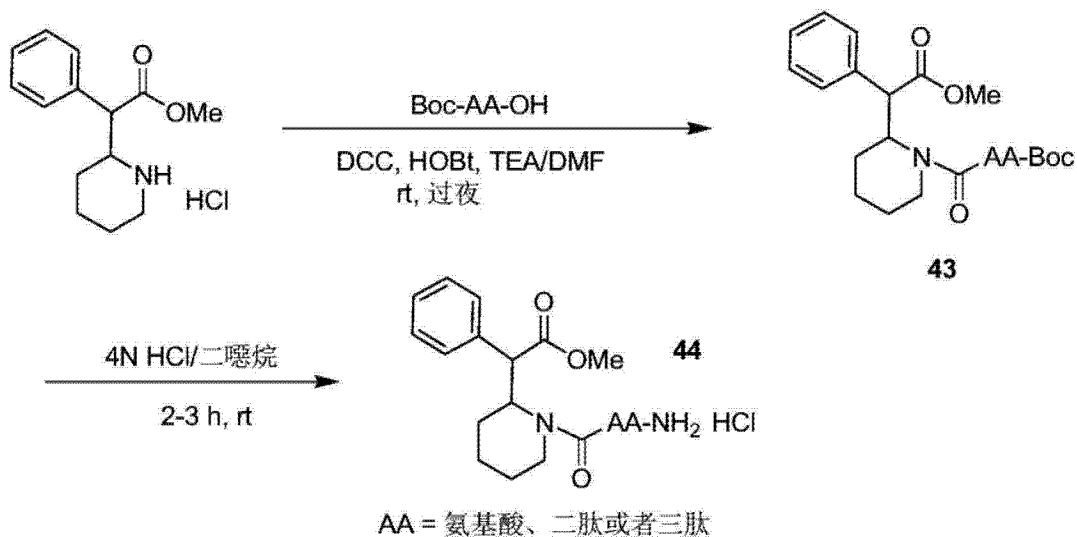
[0324] 将化合物 40(0.08g, 0.175mmol) 吸收在无水 THF(10mL) 中。添加 NMM(0.06mL, 0.525mmol) 和 Boc 保护的琥珀酰亚氨基酯 (0.06g, 0.184mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将溶剂浓缩至干并将粗产物吸收在乙酸乙酯 (100mL) 中, 用饱和碳酸氢盐 (40mL)、氯化铵溶液 (40mL) 和盐水 (40mL) 各洗涤一次。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩至干, 得到 41a(0.084g) (收率, 77%)。

[0325] B. 合成 Val-6-氨基己酸-CH<sub>2</sub>O-CO-MPH(42a) :

[0326] 将化合物 41a(0.084g, 0.14mmol) 溶解在 4N HCl/二噁烷 (4-5mL) 中并在室温搅拌 2 小时。将二噁烷浓缩至干, 得到 42a(0.078g) (收率, 100%)。

[0327] 在其它实施方案中, 用于合成哌甲酯的氨基酸和肽缀合物的一般操作 (44) 如下:

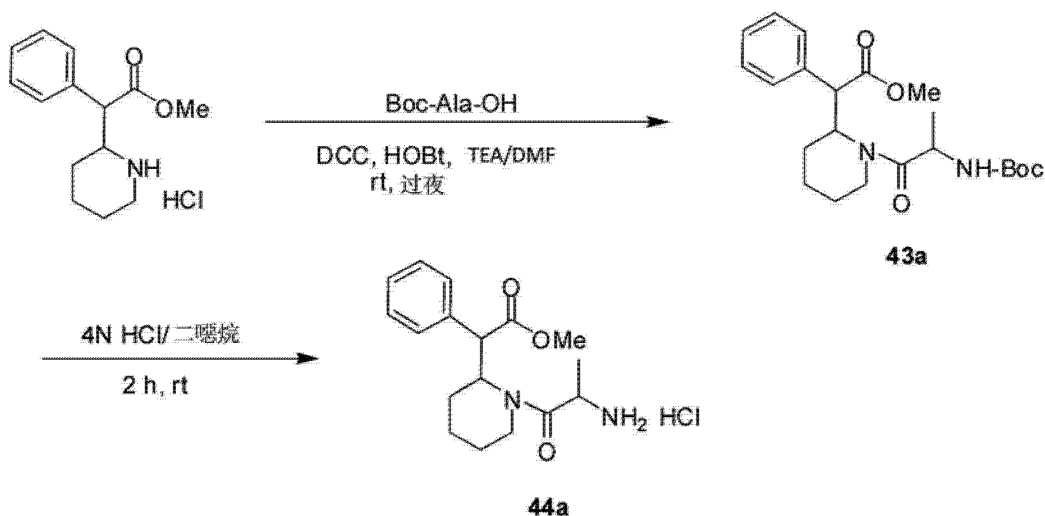
[0328]



[0329] 将哌甲酯盐酸盐 (1 当量) 吸收在无水 DMF 中。添加 Boc 保护的氨基酸或者肽 (1.05 当量)、DCC(1.05 当量)、HOBT(1.1 当量) 和 TEA(2.5 当量)。将混合物在室温搅拌过夜。真空蒸发 DMF 并将残留物溶解在乙酸乙酯中。将有机层用 1% 硫酸氢钠和盐水洗涤。将有机层浓缩至干, 得到 Boc 保护的缀合物。Boc 基团通过以下方法脱保护: 在室温用 4N HCl/二噁烷处理 2-3 小时。将二噁烷蒸发至干, 得到哌甲酯的氨基酸或者肽的衍生物 (44)。

[0330] 在一些实施方案中, Ala-MPH(44a) 的合成如下:

[0331]



[0332] A. 合成 Boc-Ala-MPH(43a):

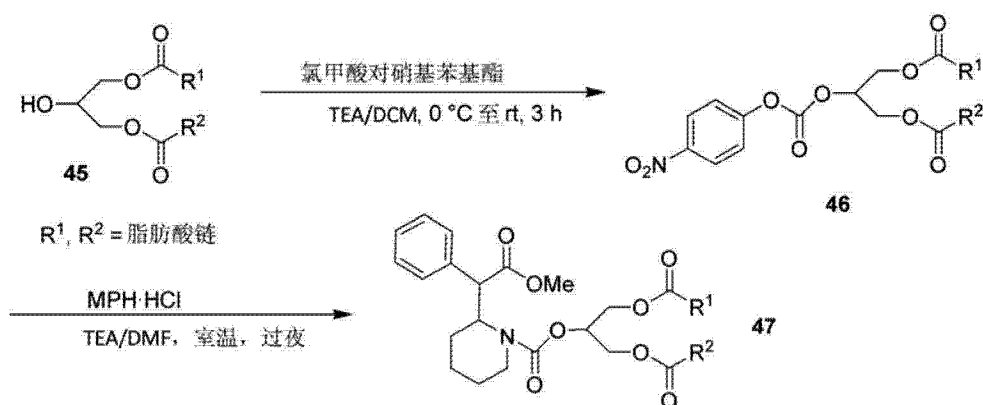
[0333] 将哌甲酯盐酸盐 (0.274g, 1.02mmol) 吸收在无水 DMF(10mL) 中。添加 Boc-Ala-OH(0.20g, 1.07mmol)、TEA(0.35mL, 2.54mmol)、HOBT(0.15g, 1.11mmol) 和 DCC(0.22g, 1.07mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将 DMF 蒸发至干并将残留物吸收在 EtOAc(200mL) 中,并用 1% 硫酸氢钠 (60mL) 和盐水 (60mL) 各洗涤一次。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩至干,得到 43a(0.37g) (收率, 90%)。

[0334] B. 合成 Ala-MPH · HCl(44a):

[0335] 将化合物 43a(0.37g) 吸收在 4N HCl/二噁烷 (8mL) 中并在室温搅拌 2 小时。将二噁烷蒸发至干,得到 44a(0.31g) (收率, 100%)。

[0336] 在其它实施方案中,用于合成包含或者不含连接体的哌甲酯的 1,3-二甘油酯衍生物(羧酸的链长优选为 C<sub>14</sub> 或者更长)的一般操作如下:

[0337]

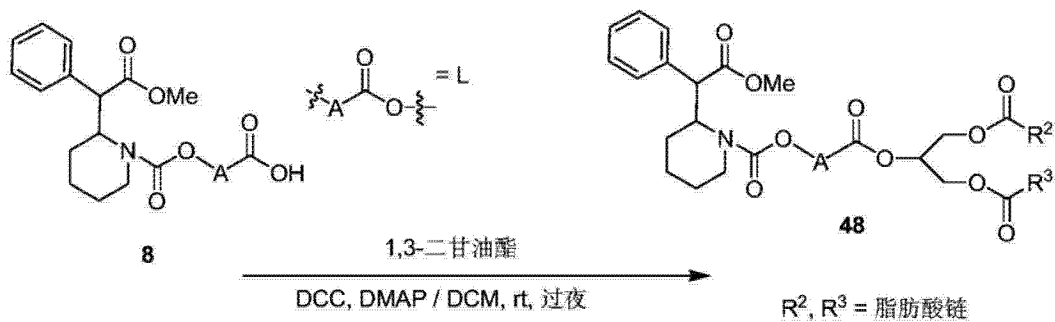


[0338] 1,3-二甘油酯 (45) 的羟基可用氯甲酸对硝基苯基酯活化。然后可将活化的 1,3-二甘油酯 46 在 TEA 的存在下在 DMF 中用哌甲酯盐酸盐处理,得到相应的氨基甲酸酯衍生物 47。1,3-二甘油酯的实例包括但不限于 1,3-二棕榈酸甘油基酯、1,3-二硬脂酸甘油基酯或者 1-棕榈酰基-3-硬脂酰基-甘油。

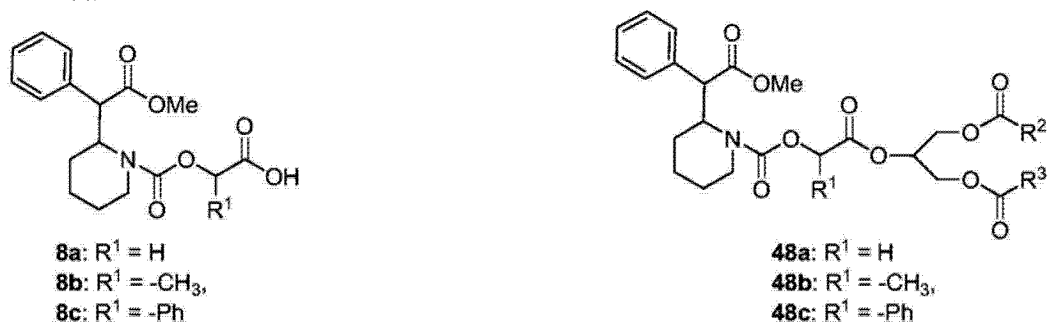
[0339] 在一些实施方案中,具有羟基羧酸连接体的 MPH 的 1,3-二甘油酯衍生物 (48) 的

合成如下：

[0340]



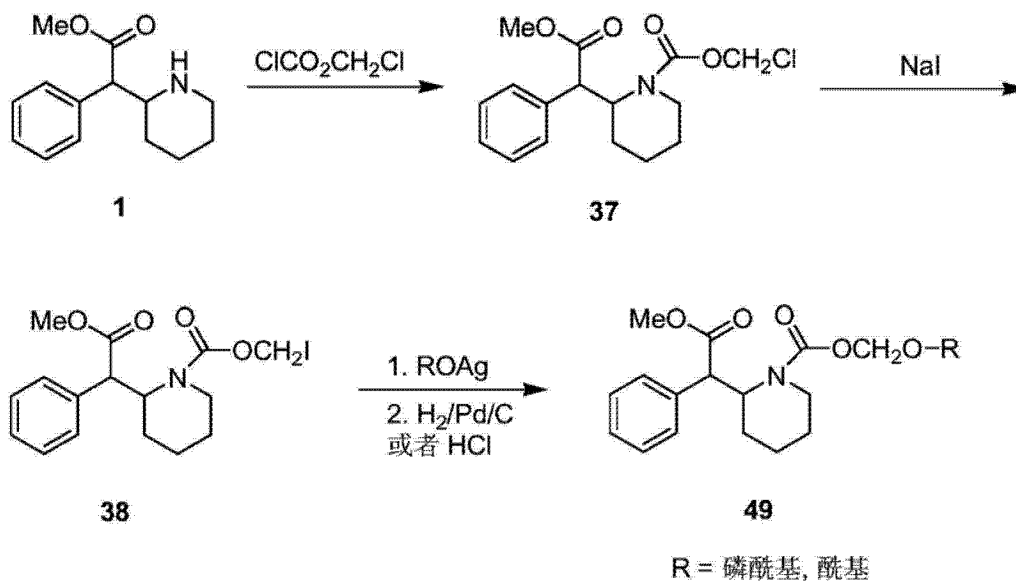
例如：



[0341] 具有游离末端羧酸基团的哌甲酯和连接体的氨基甲酸酯也可与 1,3-二甘油酯衍生物连接。例如,使用 DCC 和 DMAP,在 DCM 中,可使具有羟基羧酸的哌甲酯氨基甲酸酯缀合物与 1,3-二甘油酯偶联,得到相应的脂肪酸甘油衍生物 48。1,3-二甘油酯的实例包括但不限于 1,3-二棕榈酸甘油基酯、1,3-二硬脂酸甘油基酯或者 1-棕榈酰基-3-硬脂酰基-甘油。

[0342] 在其它实施方案中,用于合成具有  $-C(O)OCH_2O-$  连接体的哌甲酯缀合物的一般操作如下：

[0343]

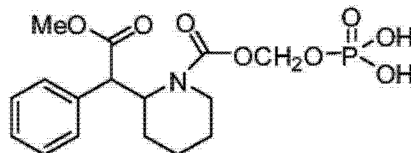


[0344] 向哌甲酯的氨基甲酸碘甲基酯 38 (1-1.5mmol) 在甲苯 (25-50mL) 中的溶液添加酸的银盐 (3 当量)。将混合物从 80°C 加热至回流并保持 3 小时,取决于酸的银盐。在反应结

束后,过滤固体并浓缩滤液。将残留物通过柱纯化,得到所述缀合物。所述缀合物为最终产物或者需要脱保护。在这些操作中的所有保护基团为苄基,但是也可使用其它保护基团。使用氢气球,将在甲醇中的缀合物用 10%Pd/C 氢化 2 小时。过滤催化剂。将滤液浓缩并干燥,得到最终缀合物 49。

[0345] 在一些实施方案中,磷酸  $-\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ (49a) (其结构在下面示出) 的合成如下在步骤 A、B 和 C 中:

[0346]



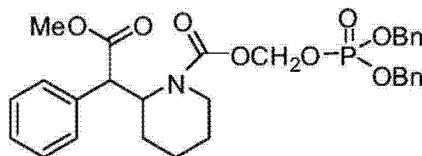
49a

[0347] A. 合成磷酸银二苄基酯:

[0348] 将磷酸二苄基酯 (2.78g, 10mmol) 的水 (40mL) 溶液在冰浴中冷却。随后,添加 1N NaOH,同时振摇烧瓶,直到溶液的 pH 约为 7。固体几乎完全溶解。然后缓慢添加硝酸银 (1.89g, 11mmol) 的水 (20mL) 溶液。在添加后,将所的固体通过过滤收集并用水洗涤。将固体用五氧化二磷真空干燥,得到磷酸银二苄基酯 (3.18g) (收率, 82.5%),为白色固体。

[0349] B. 合成  $(\text{BnO})_2$ -磷酸  $-\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ :

[0350]



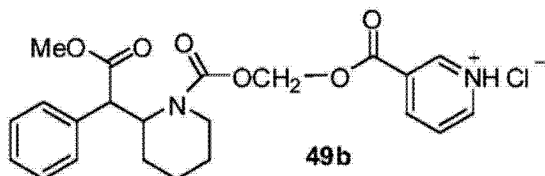
[0351] 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38 (0.260g, 0.62mmol) 和磷酸银二苄基酯 (0.719g, 1.87mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液回流 1.5 小时。过滤固体。浓缩滤液并将残留物通过硅胶柱色谱 (己烷:EtOAc, 3:1 至 1:1) 纯化,得到经保护的缀合物 (0.27g) (收率, 76.3%),为无色油状物。

[0352] C. 合成磷酸  $-\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ (49a):

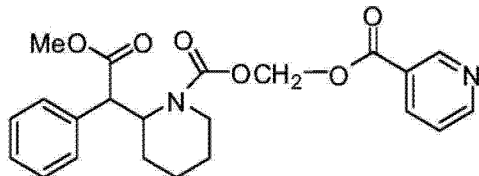
[0353] 使用氢气球,将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸(二(苄基氧基)磷酰基氧基)甲基酯 (0.267g, 0.47mmol) 的甲醇 (8mL) 溶液在 10%Pd/C (干燥, 90mg) 下氢化 2 小时。通过硅藻土过滤催化剂。将滤液蒸发至干,得到 49a (0.136g) (收率, 74.6%),为白色无定形固体。

[0354] 在一些实施方案中,烟酸  $-\text{CH}_2\text{OCO-MPH} \cdot \text{HCl}$  (49b) (其结构在下面示出) 的合成如下在步骤 A 和 B 中:

[0355]



A. 合成烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, 其结构在下面示出:



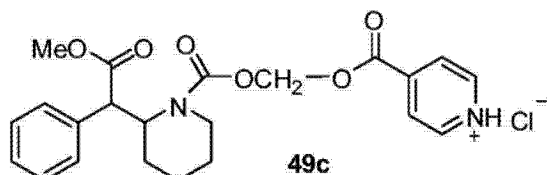
[0356] 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38 (0.457g, 1.10mmol) 和烟酸银 (0.755g, 3.28mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液回流 2 小时。过滤固体。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱 (己烷:EtOAc, 2:1 至 1:1) 纯化残留物, 得到游离碱形式的 49b (0.256g) (收率, 56.7%), 为无色油状物。

[0357] B. 合成烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49b):

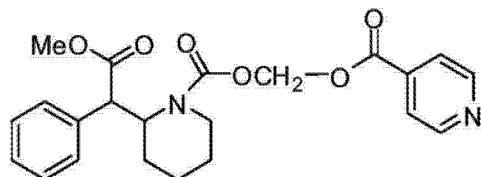
[0358] 用 1.25N HCl/MeOH (0.75mL, 0.93mmol) 处理烟酸 (2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧基氧基) 甲基酯 (0.256g, 0.62mmol) 的丙酮 (8mL) 溶液。在室温蒸发溶剂。将所得残留物与丙酮 (2×3mL) 共蒸发, 然后溶解在丙酮 (0.8mL) 中并添加乙醚 (20mL)。通过用刮铲刮擦, 固体逐渐形成并通过过滤收集, 得到 49b (0.180g) (收率, 64.6%)。

[0359] 在其它实施方案中, 异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49c) (其结构在下面示出) 的合成如下在步骤 A 和 B 中:

[0360]



A. 合成异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH, 其结构在下面示出:



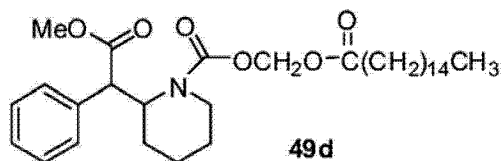
[0361] 在 90 °C 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38 (0.555g, 1.33mmol) 和异烟酸银 (0.918g, 3.99mmol) 的甲苯 (50mL) 溶液加热 1.5 小时。通过硅藻土过滤固体。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱 (己烷:EtOAc, 1.2:1 至 1:1) 纯化残留物, 得到游离碱形式的 49c (0.286g) (收率, 52.1%), 为浆状物。

[0362] B. 合成异烟酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH·HCl (49c):

[0363] 用 1.25N HCl/MeOH (1mL, 1.25mmol) 处理异烟酸 (2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧基氧基) 甲基酯 (0.286g, 0.62mmol) 的甲醇 (4mL) 溶液。在室温蒸发溶剂。将残留物与甲醇 (2×5mL) 共蒸发并添加丙酮 (4mL)。逐渐形成固体并蒸发丙酮。将固体收集并用乙醚 (4×2mL) 洗涤, 得到 49c (0.228g) (收率, 73.2%), 为灰白色固体。

[0364] 在其它实施方案中,棕榈酸酯-CH<sub>2</sub>OCO-MPH(49d)(其结构在下面示出)的合成如下:

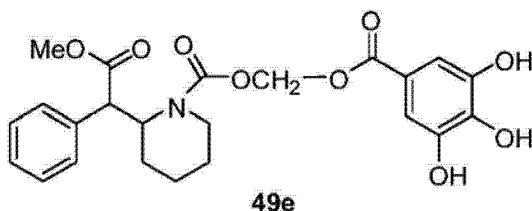
[0365]



[0366] 在 95 °C 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38(0.472g, 1.13mmol) 和棕榈酸银(1.233g, 3.39mmol) 的甲苯(50mL) 溶液加热 1 小时。过滤固体。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱(己烷:EtOAc, 5:1) 纯化残留物,得到 49d(0.48g)(收率, 77.8%), 为白色固体。

[0367] 在一些实施方案中,没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH(49e)(其结构在下面示出)的合成如下:

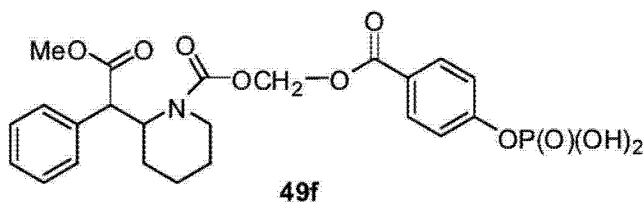
[0368]



[0369] 在 85 °C 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38(0.477g, 1.14mmol) 和 3,4,5-三(苄基氧基)苯甲酸银(1.877g, 3.43mmol) 的甲苯(50mL) 溶液加热 1 小时。通过硅藻土过滤固体。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱(己烷:EtOAc, 3:1) 纯化残留物,得到 0.55g 无定形固体,将其在 10%Pd/C(干燥, 150mg) 下在甲醇(25mL) 中用氢气球氢化 2 小时。通过硅藻土过滤催化剂。将滤液蒸发至干,得到 49e(0.315g)(收率, 60.1%), 为无定形固体。

[0370] 在其它实施方案中,磷酸-(对-水杨酸)-CH<sub>2</sub>OCO-MPH(49f)(其结构在下面示出)的合成如下:

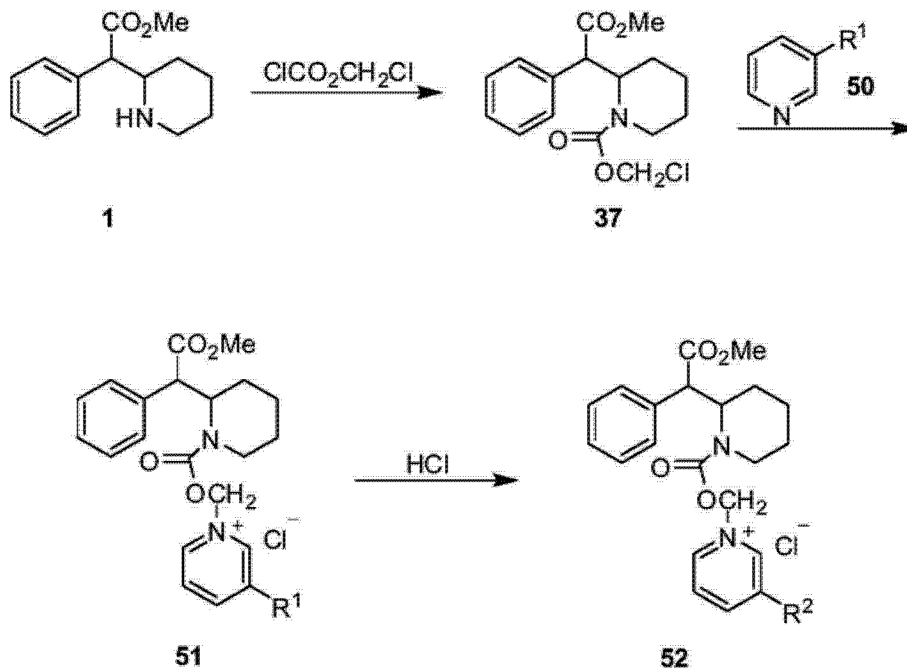
[0371]



[0372] 在 90 °C 将 2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羧酸碘甲基酯 38(0.47g, 1.13mmol) 和 4-(二(苄基氧基)磷酰基氧基)苯甲酸银(1.01g, 2mmol) 的甲苯(50mL) 溶液加热 1 小时。通过硅藻土过滤固体。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱(己烷:EtOAc, 3:1-2:1) 纯化残留物,得到 0.45g 无色油状物,将其在 10%Pd/C(干燥, 100mg) 下在甲醇(15mL) 中用氢气球氢化 1 小时。通过硅藻土过滤催化剂。蒸发滤液,得到 49f(0.326g)(收率, 56.8%), 为无定形固体。

[0373] 在一些实施方案中,用于合成哌甲酯的吡啶鎓型缀合物的一般操作如下:

[0374]



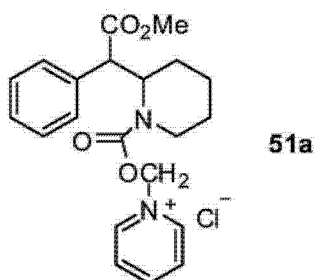
[0375]  $R^1 = \text{H}, -\text{CO}_2\text{Et}, -\text{CONH}_2, -\text{CO}_2^t\text{Bu}, -\text{CO-Gly-Ala-O}^t\text{Bu}, -\text{CO-Val-O}^t\text{Bu}, -\text{CO-Asp(O}^t\text{Bu)-O}^t\text{Bu}$

[0376]  $R^2 = -\text{CO-Gly-Ala}, -\text{CO-Val}, -\text{CO-Asp}, -\text{CO}_2\text{H}$

[0377] 在 70 °C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (1-1.5 mmol) 和吡啶或者吡啶衍生物 50 (1-7 mmol) 在乙腈 (6-10 mL) 中加热 3.5 小时至 48 小时。在反应结束后, 蒸发溶剂。纯化残留物, 得到所述缀合物。所述缀合物为最终产物或者需要脱保护。用于这些反应的所有保护基团为叔丁基, 其用 4N HCl/ 二噁烷除去, 但是也可使用其它保护基团。

[0378] 在其它实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶氯化物 (51a) (其结构在下面示出) 的合成如下:

[0379]

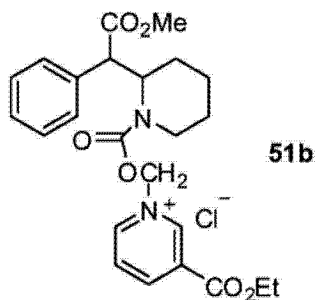


[0380] 在 70 °C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.326g, 1 mmol) 和吡啶 (0.566 mL, 7 mmol) 的乙腈 (6 mL) 溶液加热 3.5 小时。将溶剂蒸发, 然后与甲苯 (2 × 5 mL) 共蒸发。将所得残留物溶解在 DCM (1 mL) 中并添加叔丁基甲基醚 (TBME) (15 mL)。将乳状液体倾出。将残留物真空干燥, 得到 51a (0.404g) (收率, 99.8%), 为无定形固体。

[0381] 在其它实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-OEt 氯化物 (51b) (其结构在下面示出) 的合成如下:

[0382]

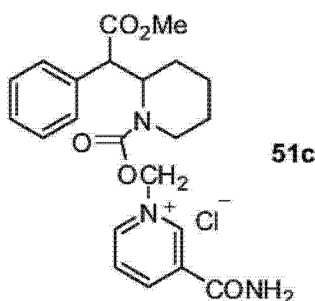




[0383] 在 70 °C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.326g, 1mmol) 和烟酸乙基酯 (0.453g, 3mmol) 的乙腈 (6mL) 溶液加热 24 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM (1.5mL) 中并添加 TBME (40mL)。固体形成并倾出液体。将上面的操作重复两次。将所得残留物真空干燥, 得到 51b (0.325g) (收率, 68.1%), 为灰白色固体。

[0384] 在一些实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰胺氯化物 (51c) (其结构在下面示出) 的合成如下:

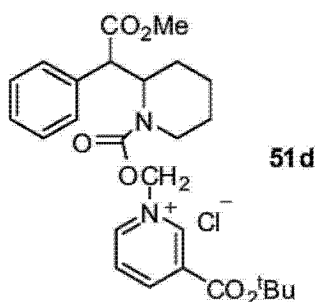
[0385]



[0386] 在 70 °C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.326g, 1mmol) 和烟酰胺 (0.122g, 1mmol) 的乙腈 (6mL) 溶液加热 26 小时。蒸发溶剂并向所得残留物添加 EtOAc (40mL)。通过用刮铲刮擦, 固体逐渐形成并通过过滤收集。将固体用 EtOAc (3×3mL) 进一步洗涤并真空干燥, 得到 51c (0.298g) (收率, 66.5%), 为灰白色固体。

[0387] 在一些实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基 -<sup>t</sup>Bu 氯化物 (51d) (其结构在下面示出) 的合成如下:

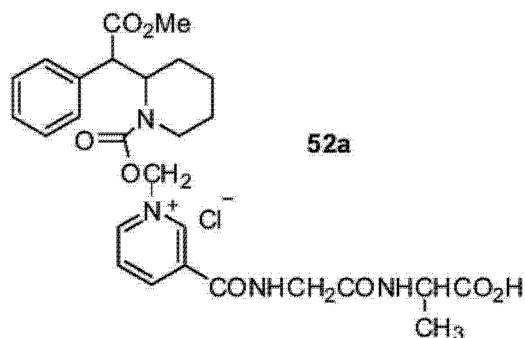
[0388]



[0389] 在 70 °C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.489g, 1.5mmol) 和烟酸叔丁基酯 (0.806g, 4.5mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液加热 7 小时。蒸发溶剂。向残留物的 DCM (1mL) 溶液添加 TBME (40mL)。将液体倾出并将残留物溶解在 DCM (1mL) 中, 然后添加 TBME (30mL)。将所得固体收集, 用 TBME (3×4mL) 洗涤并真空干燥, 得到 51d (0.325g) (收率, 47.4%), 为灰白色固体。

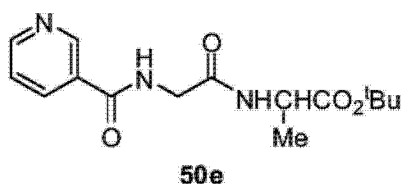
[0390] 在其它实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala 氯化物 (52a) (其结构在下面示出) 的合成如下在步骤 A、B 和 C 中:

[0391]



[0392] A. 合成 2-(2-(烟酰氨基)乙酰氨基)丙酸叔丁基酯 (50e), 其结构在下面示出:

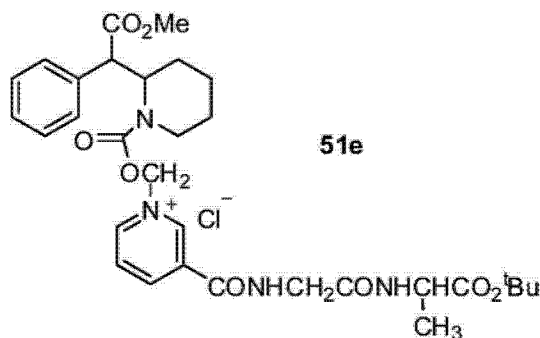
[0393]



[0394] 向 H-Gly-Ala-O<sup>t</sup>Bu (0.85g, 4.2mmol) 的 DCM (30mL) 溶液添加 Et<sub>3</sub>N (1.17mL, 8.4mmol)。在冰浴中, 逐份添加烟酰氯盐酸盐 (0.748g, 4.2mmol) (4 次, 历时 20 分钟)。在添加后, 在低于 5°C 将混合物搅拌 1 小时。添加水 (30mL) 淬灭反应混合物, 然后添加 DCM (50mL)。将 DCM 层用 5%NaHCO<sub>3</sub> 和盐水 (各 30mL) 进一步洗涤, 并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱 (6%MeOH/DCM) 纯化残留物, 得到 50e (0.881g) (收率, 68.3%), 为无定形固体。

[0395] B. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala-O<sup>t</sup>Bu 氯化物 (51e), 其结构在下面示出:

[0396]



[0397] 在 70°C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.489g, 1.5mmol) 和 2-(2-(烟酰氨基)乙酰氨基)丙酸叔丁基酯 50e (0.461g, 1.5mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液加热 24 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM (1.5mL) 中并添加 TBME (25mL)。固体形成并倾出液体。将上面的操作重复四次。将固体收集, 用 TBME (3×2mL) 洗涤并真空干燥, 得到 51e (0.576g) (收率, 60.7%), 为灰白色固体。

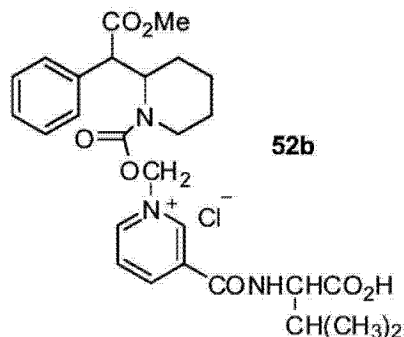
[0398] C. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Ala 氯化物 (52a):

[0399] 向 51e (0.367g, 0.58mmol) 的 DCM (1mL) 溶液添加 4M HCl / 二噁烷 (5mL)。将混合

物搅拌 2 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM(2mL) 中并添加 TBME(25mL)。将所得固体收集,用 TBME(2×1mL) 洗涤并真空干燥,得到 52e(0.322g)(收率,96.1%),为固体。

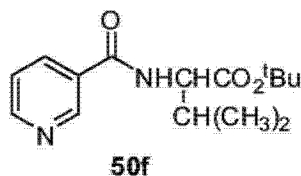
[0400] 在其它实施方案中,MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val 氯化物(52b)(其结构在下面示出)的合成如下在步骤 A、B 和 C 中:

[0401]



[0402] A. 合成 3-甲基-2-(烟酰氨基)丁酸叔丁基酯(50f),其结构在下面示出:

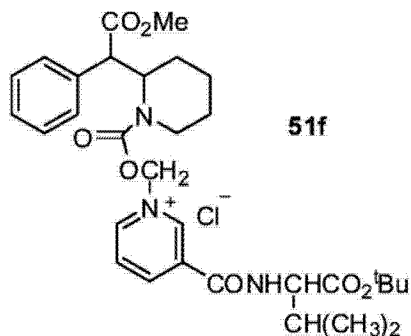
[0403]



[0404] 50f 通过与 50e 相同的操作制备并通过硅胶柱色谱(3%MeOH/DCM)纯化,得到 50f(0.882g, 3mmol 规模)(收率,98.4%),为浆状物。

[0405] B. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val-O<sup>t</sup>Bu 氯化物(51f),其结构在下面示出:

[0406]



[0407] 在 70°C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37(0.489g, 1.5mmol) 和 3-甲基-2-(烟酰氨基)丁酸叔丁基酯 50f(0.278g, 1mmol) 的乙腈(10mL) 溶液加热 40 小时。蒸发溶剂。向残留物的 TBME(5mL) 溶液添加己烷(10mL)。将所得固体收集,用 TBME/己烷(1:1, 6×3mL) 洗涤并真空干燥,得到 51f(0.464g)(收率,76.8%)。

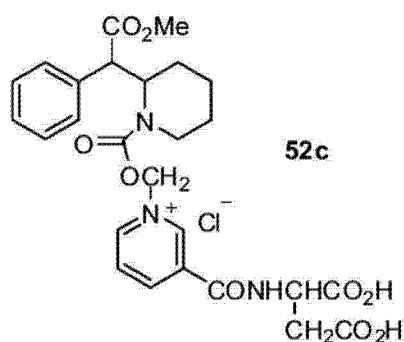
[0408] C. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Val 氯化物(52b):

[0409] 向 51f(0.302g, 0.5mmol) 的 DCM(1mL) 溶液添加 4N HCl/二噁烷(5mL)。将混合物搅拌 5 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM(1.5mL) 中并添加 TBME(25mL)。将所得固体收集,用 TBME(4×2mL) 洗涤并真空干燥,得到 52b(0.329g)(收率,100%),为固体。

[0410] 在其它实施方案中,MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Gly-Asp 氯化物(52c)(其结构在下面示

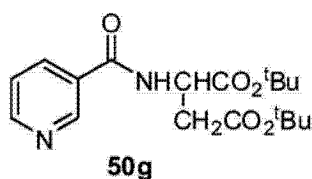
出)的合成如下在步骤 A、B 和 C 中:

[0411]



[0412] A. 合成 2-(烟酰氨基)琥珀酸二-叔丁基酯 (50g), 其结构在下面示出:

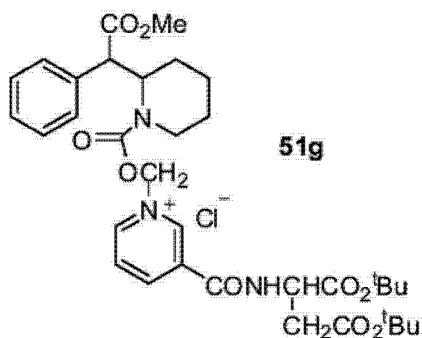
[0413]



[0414] 50g 通过与 50e 相同的操作制备。

[0415] B. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu 氯化物 (51g), 其结构在下面示出:

[0416]



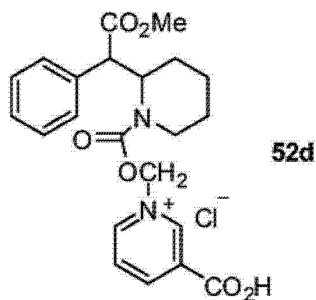
[0417] 在 70°C 将哌甲酯的氨基甲酸氯甲基酯 37 (0.489g, 1.5mmol) 和 2-(烟酰氨基)琥珀酸二-叔丁基酯 50g (0.35g, 1mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液加热 24 小时。蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱 (7%MeOH/DCM, 然后 11%MeOH/DCM) 纯化残留物, 得到 51g (0.452g) (收率, 66.8%), 为无定形固体。

[0418] C. 合成 MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酰基-Asp 氯化物 (52c):

[0419] 将 51g (0.45g, 0.67mmol) 的 4N HCl/二噁烷 (5mL) 溶液搅拌 3 小时。蒸发溶剂。将残留物与 DCM (4×5mL) 共蒸发, 然后溶解在 DCM (4mL) 中并添加 TBME (25mL)。将所得固体收集, 用 TBME (4×2mL) 洗涤并真空干燥, 得到 52c (0.357g) (收率, 95.1%), 为固体。

[0420] 在其它实施方案中, MPH-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-烟酸酯氯化物 (52d) (其结构在下面示出) 的合成如下:

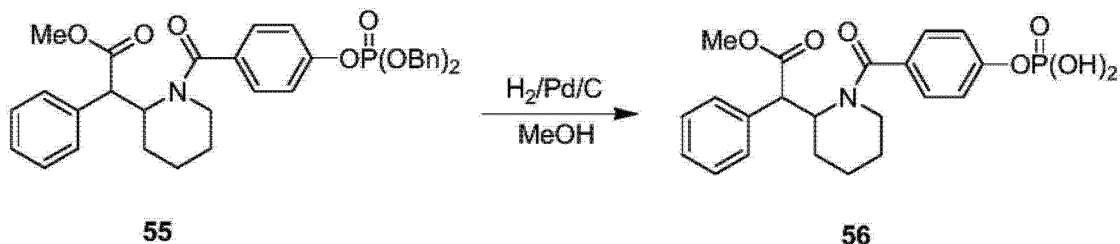
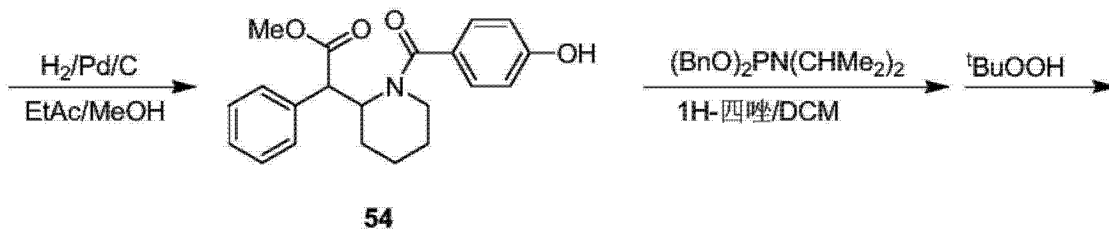
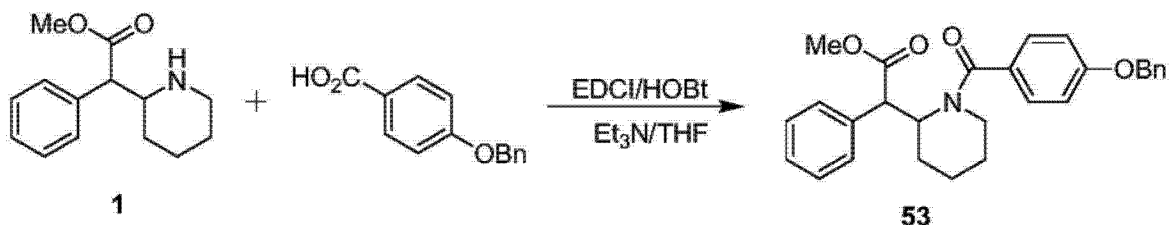
[0421]



[0422] 将 3-(叔丁氧基羰基)-1-((2-(2-甲氧基-2-氧代-1-苯基乙基)哌啶-1-羰基)甲基)吡啶鎓氯化物 51d (0.202g, 0.4mmol) 的 4N HCl/二噁烷 (5mL) 溶液搅拌 24 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM (1mL) 中并添加 TBME (20mL)。将所得固体收集,用 TBME (3×1mL) 洗涤并真空干燥,得到 52d (0.172g) (收率, 95.8%), 为固体。

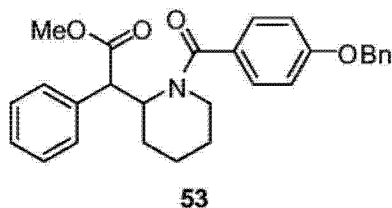
[0423] 在一些实施方案中,磷酸-(对-水杨酸)-MPH (56) (其结构在下面示出) 的合成如下在步骤 A、B、C 和 D 中:

[0424]



[0425] A. 合成 BnO-对-水杨酸酯-MPH (53), 其结构在下面示出:

[0426]

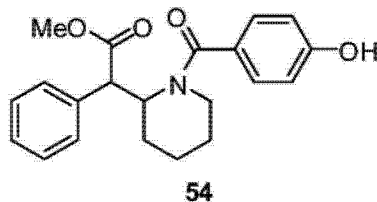


[0427] 将哌甲酯盐酸盐 (2.698g, 10mmol)、4-苄基氧基苯甲酸 (2.282g, 10mmol) 和

HOBt·H<sub>2</sub>O(1.532g, 10mmol) 的 THF(60mL) 溶液添加至 Et<sub>3</sub>N(3.07mL, 22mmol), 然后添加 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) 盐酸盐 (EDCI) (2.109g, 11mmol)。将混合物搅拌 4 天。添加 EtOAc(200mL), 并将混合物用水 (30mL)、5%HOAc(50mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥 EtOAc 层。蒸发溶剂并将残留物从 EtOAc(12mL) 结晶。将固体通过过滤收集并用冷 EtOAc(3×4mL) 洗涤, 得到 53(3.48g) (收率, 78.5%), 为白色固体。

[0428] B. 合成对-水杨酸酯-MPH(54), 其结构在下面示出:

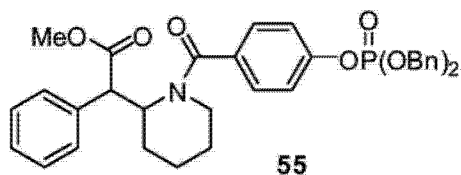
[0429]



[0430] 将 53(3.48g, 7.85mmol) 在 10%Pd/C(湿, 700mg) 下在 MeOH(10mL) 和 EtOAc(100mL) 中用氢气球氢化 15 小时。通过硅藻土过滤催化剂。蒸发滤液, 得到 54(2.94g), 为无定形固体。

[0431] C. 合成 (BnO)<sub>2</sub>-磷酸-(对-水杨酸)-MPH(55), 其结构在下面示出:

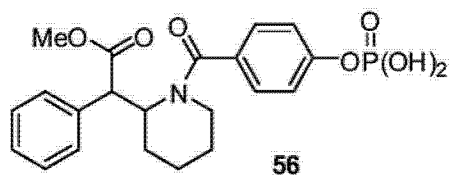
[0432]



[0433] 向 54(0.7g, 1.98mmol) 的 DCM(20mL) 溶液添加二异丙基氨基亚磷酸二苄基酯 (dibenzyl diisopropylphosphoramidite) (0.752g, 2.178mmol), 然后添加 1N-四唑的乙腈溶液 (0.45M, 4.84mL, 2.178mmol)。将混合物搅拌 3 小时。随后, 添加 0.6mL 70%tert-BuOOH/水并搅拌 20 分钟。蒸发溶剂。将残留物的 EtOAc(100mL) 溶液用水和盐水 (各 30mL) 洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱纯化残留物 (EtOAc: 己烷, 1.2:1), 得到 55(0.99g) (收率, 81.5%), 为浆状物。

[0434] D. 合成磷酸-(对-水杨酸)-MPH(56), 其结构在下面示出:

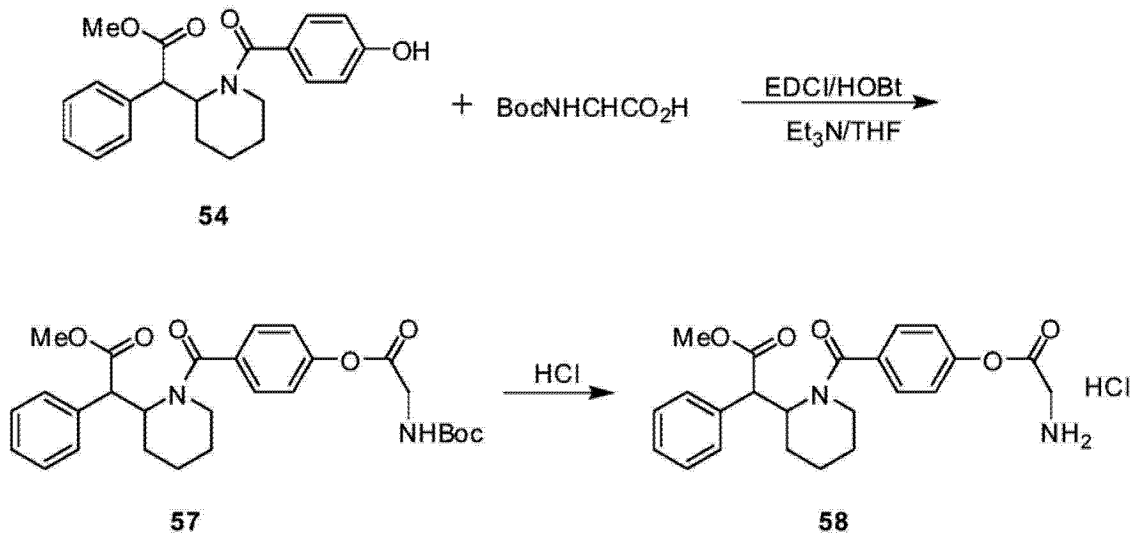
[0435]



[0436] 将 55(0.99g, 1.61mmol) 在 10%Pd/C(湿, 300mg) 下在甲醇 (20mL) 中用氢气球氢化 3 小时。通过硅藻土过滤催化剂。蒸发滤液, 得到 56(0.675g) (收率, 96.5%), 为无定形固体。

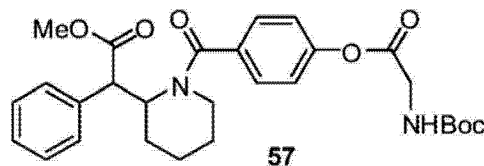
[0437] 在一些实施方案中, Gly-(对-水杨酸)-MPH(58) 的合成如下在步骤 A 和 B 中:

[0438]



[0439] A. 合成 Boc-Gly-(对-水杨酸)-MPH(57), 其结构在下面示出:

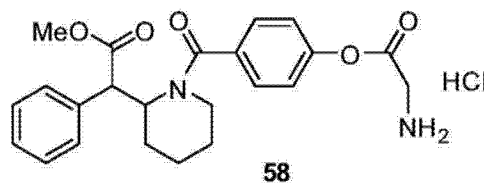
[0440]



[0441] 向 54(0.353g, 1mmol)、Boc-Gly-OH(0.175g, 1mmol) 和 HOBt · H<sub>2</sub>O(0.153g, 1mmol) 的 THF(10mL) 溶液添加 Et<sub>3</sub>N(0.15mL, 1.1mmol), 然后添加 EDCI(0.211g, 1.1mmol)。将混合物搅拌 15 小时。然后添加另外 0.4mmol Boc-Gly-OH 并添加 EDCI, 并将混合物再搅拌 3 小时。添加 EtOAc(100mL), 并将混合物用水 (2×30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥 EtOAc 层。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱 (2%MeOH/DCM) 纯化残留物, 得到 57(0.452g) (收率, 88.5%), 为无定形固体。

[0442] B. 合成 Gly-(对-水杨酸)-MPH(58):

[0443]



[0444] 向 57(0.45g, 0.88mmol) 的 DCM(1mL) 溶液添加 4M HCl/二噁烷 (5mL)。将混合物搅拌 1 小时。蒸发溶剂。将残留物与 DCM(3×5mL) 共蒸发, 然后溶解在 DCM(2mL) 中。添加 EtOAc(10mL) 和 TBME(10mL)。将所得固体收集, 用 EtOAc/TBME(1:1, 3×2mL) 洗涤并真空干燥, 得到 58(0.329g) (收率, 83.5%), 为白色固体。

[0445] 药物试剂盒

[0446] 在一些实施方案中, 本发明技术提供药物试剂盒, 其包含本发明技术的前药或者组合物, 所述本发明技术的前药或者组合物与未结合的哌甲酯相比具有增加的水溶性。在一些实施方案中, 在包装中的特定量的单个剂量含有药学有效量的本发明技术的前药或者缀合物。在一些其它实施方案中, 试剂盒包含口服薄膜或者条片, 所述口服薄膜或者条片包

含本发明技术的前药或者缀合物。本发明技术提供药物试剂盒,其用于治疗或者预防患者中的 ADHD、ADD 或者戒断症状。患者可为人或者动物患者。适合的人类患者包括儿童患者、老人(老年)患者,和常规患者。试剂盒包含在包装中的特定量的单个剂量,其含有药理学有效量的至少一种本发明技术的哌甲酯缀合物。试剂盒还可包含试剂盒的使用说明书。单个剂量的特定量可含有约 1 至约 100 单个剂量,可选择地约 1 至约 60 单个剂量,可选择地约 10 至约 30 单个剂量,包括约 1、约 2、约 5、约 10、约 15、约 20、约 25、约 30、约 35、约 40、约 45、约 50、约 55、约 60、约 70、约 80、约 100,并包含其任意额外增量,例如,约 1、约 2、约 5、约 10 及其相乘因数(例如,约  $\times 1$ 、约  $\times 2$ 、约  $\times 2.5$ 、约  $\times 5$ 、约  $\times 10$ 、约  $\times 100$  等)。

[0447] 通过参考以下实施例,将更好地理解本申请描述的技术及其优点。提供这些实施例以描述本发明技术的具体实施方案。提供的这些具体实施例不意图限制本发明技术的范围和主旨。本领域技术人员应理解的是,本申请所述技术的全部范围涵盖本说明书所附的权利要求所限定的主题,和这些权利要求的任何改变、修饰,或者等同物。

[0448] 实施例

[0449] 实施例 1:哌甲酯和含氧酸的缀合物的口服药代动力学(PK)分布的比较

[0450] 本发明技术的示例性前药缀合物如上所述合成。在大鼠中,在口服给药后,将从烟酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、磷酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、没食子酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、乳酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰基-Asp、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰基-Val、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰基-Gly-Ala、Val-6-氨基己酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰胺、6-氨基己酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰基- $\text{O}^t\text{Bu}$ 、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酸酯、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -烟酰基-OEt、 $\text{MPH-CO}_2\text{CH}_2$ -吡啶、异烟酸- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 和磷酸-(对-水杨酸)- $\text{CH}_2\text{OCO-MPH}$ 释放的哌甲酯的口服血浆浓度与未结合的哌甲酯进行比较。向大鼠给药相当于 2mg/kg 哌甲酯游离碱的经结合的前药的口服溶液,并与未结合的哌甲酯盐酸盐的等摩尔溶液比较。

[0451] 通过 LC-MS/MS 测量随时间推移哌甲酯的血浆浓度。图 13-30 示出通过不同哌甲酯缀合物实现的不同 PK 曲线并与未结合形式比较,以及所有特定药代动力学参数数据在表 2-4 中提供。哌甲酯从前药的释放取决于与哌甲酯连接的连接体和含氧酸而改变。与未结合的哌甲酯盐酸盐相比,通过曲线下面积测量的从前药释放的哌甲酯的量的变化为 0-185%-AUC。

[0452] 用于 PK 实验的给药媒介物如下:图 13-10%Tween 水溶液。图 14 和 15-水。图 16-缀合物在 50%PEG-400 水溶液中;对照物:水。图 17-50%PEG-400 水溶液。图 18-10%Tween 水溶液。图 19-27-水。图 28 和 29-磷酸盐缓冲盐水(PBS)。图 30-10%Tween 水溶液。

[0453] 表 2. 在大鼠中经口服强饲法给药的哌甲酯的前药的 PK 参数

[0454]



缓合物	AUC <sub>0-4h</sub> [ng/mL×h]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>最大</sub> [h]	哌甲酯			AUC- %	C <sub>max</sub> - %	T <sub>最大</sub> - %
				AUC <sub>0-4h</sub> [ng/mL×h]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>最大</sub> [h]			
烟酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	64.3	83.8	0.300	93.0	110.1	0.250	69%	76%	120%
磷酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO) <sup>a</sup>	154.5	158.9	0.250	106.1	113.8	0.283	146%	140%	88%
磷酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	110.8	110.8	0.250	59.8	77.0	0.250	185%	144%	100%
没食子酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO) <sup>b</sup>	85.6	77.3	0.600	106.1	113.8	0.283	81%	68%	212%
没食子酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	85.6	77.3	0.600	187.2	176.8	0.450	46%	44%	133%
乳酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	132.3	122.5	0.300	182.3	162.8	0.250	73%	75%	120%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-Asp(PO)	125.6	97.3	0.300	116.3	111.1	0.250	108%	88%	120%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-Val(PO)	91.4	75.2	0.350	121.6	111.1	0.250	75%	68%	140%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-Gly-Ala(PO)	71.0	71.8	0.250	76.9	89.6	0.300	92%	80%	83%
Val-6-氨基己酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	44.9	52.7	0.250	76.9	89.6	0.300	58%	59%	83%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-6-氨基己酸(PO)	63.4	78.6	0.300	49.5	86.8	0.250	128%	91%	120%
6-氨基己酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	145.6	173.5	0.350	177.9	159.1	0.400	82%	109%	88%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-O <sup>t</sup> Bu(PO)	71.4	54.9	0.400	78.1	73.9	0.300	91%	74%	133%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-烟酸酯(PO)	75.5	52.6	0.450	78.1	73.9	0.300	97%	71%	150%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-OEt(PO)	62.7	36.9	0.450	49.5	86.8	0.250	127%	43%	180%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -吡啶(PO)	72.0	87.1	0.250	49.5	86.8	0.250	145%	100%	100%
异烟酸-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	51.9	69.8	0.250	42.1	79.9	0.250	123%	87%	100%
磷酸-(对-水杨酸)-CH <sub>2</sub> OCO-MPH(PO)	35.3	57.1	0.250	42.1	79.9	0.250	84%	72%	100%

[0455] <sup>a</sup> 用于从三个研究的组合数据计算的磷酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 和用于从六个研究的组合数据计算的哌甲酯盐酸盐的 PK 参数。

[0456] <sup>b</sup> 用于从一个研究的数据计算的没食子酸-CH<sub>2</sub>OCO-MPH 和用于从六个研究的组合数据计算的哌甲酯盐酸盐的 PK 参数。

[0457] 表 3. 在大鼠中鼻内给药的哌甲酯的前药的 PK 参数

[0458]

缓合物	AUC <sub>0-4h</sub> [ng/mL×h]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>最大</sub> [h]	哌甲酯			AUC- %	C <sub>max</sub> - %	T <sub>最大</sub> - %
				AUC <sub>0-4h</sub> [ng/mL×h]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	T <sub>最大</sub> [h]			
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-IN)	121.4	213.4	0.083	957.5	2137.0	0.083	13%	10%	100%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-O <sup>t</sup> Bu(IN)	51.6	156.3	0.083	824.0	2373.5	0.083	6%	7%	100%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺基-烟酸酯(IN)	38.8	122.0	0.083	1045.3	2210.4	0.116	4%	6%	71%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -吡啶(IN)	29.2	59.9	0.187	879.2	2128.4	0.083	3%	3%	226%

[0459] 表 4. 在大鼠中静脉内给药的哌甲酯的前药的 PK 参数

[0460]

缓合物	AUC <sub>0-4h</sub> C <sub>max</sub> T <sub>最大</sub>			AUC <sub>0-4h</sub> C <sub>max</sub> T <sub>最大</sub>			AUC- C <sub>max</sub> - T <sub>最大</sub> -%		
	[ng/mL×h]	[ng/mL]	[h]	[ng/mL×h]	[ng/mL]	[h]	%	%	%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -烟酰胺(IV)	62.5	67.3	0.633	320.2	295.8	0.517	20%	23%	123%
MPH-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -吡啶(IV)	13.2	10.6	0.417	414.9	439.4	0.266	3%	2%	156%

[0461]

[0462] 实施例 2 :本发明技术的哌甲酯缓合物的水溶性

[0463] 磷酸 -CH<sub>2</sub>OCO- 哌甲酯和未结合的哌甲酯的水溶性在环境温度测定,以

[0464] 及结果在表 5 中。

[0465] 表 5. 具有含氧酸的哌甲酯缓合物的水溶性

[0466]

化合物	在水中的溶解度
磷酸 -CH <sub>2</sub> OCO- 哌甲酯	432mg/mL
哌甲酯盐酸盐	169mg/mL

[0467] 未结合的哌甲酯盐酸盐的结果与在文献中发现的溶解度数据 (191mg/mL, 在 32°C ) 一致。磷酸 -CH<sub>2</sub>OCO- 哌甲酯缓合物的水溶性是未结合形式的水溶性的约 2.5 倍。

[0468] 在本说明书中,单数的使用包括复数,除非明确指明。

[0469] 现在以全面、清楚、简明和准确的术语描述了本申请所述技术,以使本领域任何技术人员能够实践本发明。应理解的是,前文描述了本发明技术的优选实施方案,以及可对其进行修饰而不脱离所附权利要求阐述的本发明的主旨或者范围。



一些杂芳基羧酸的结构

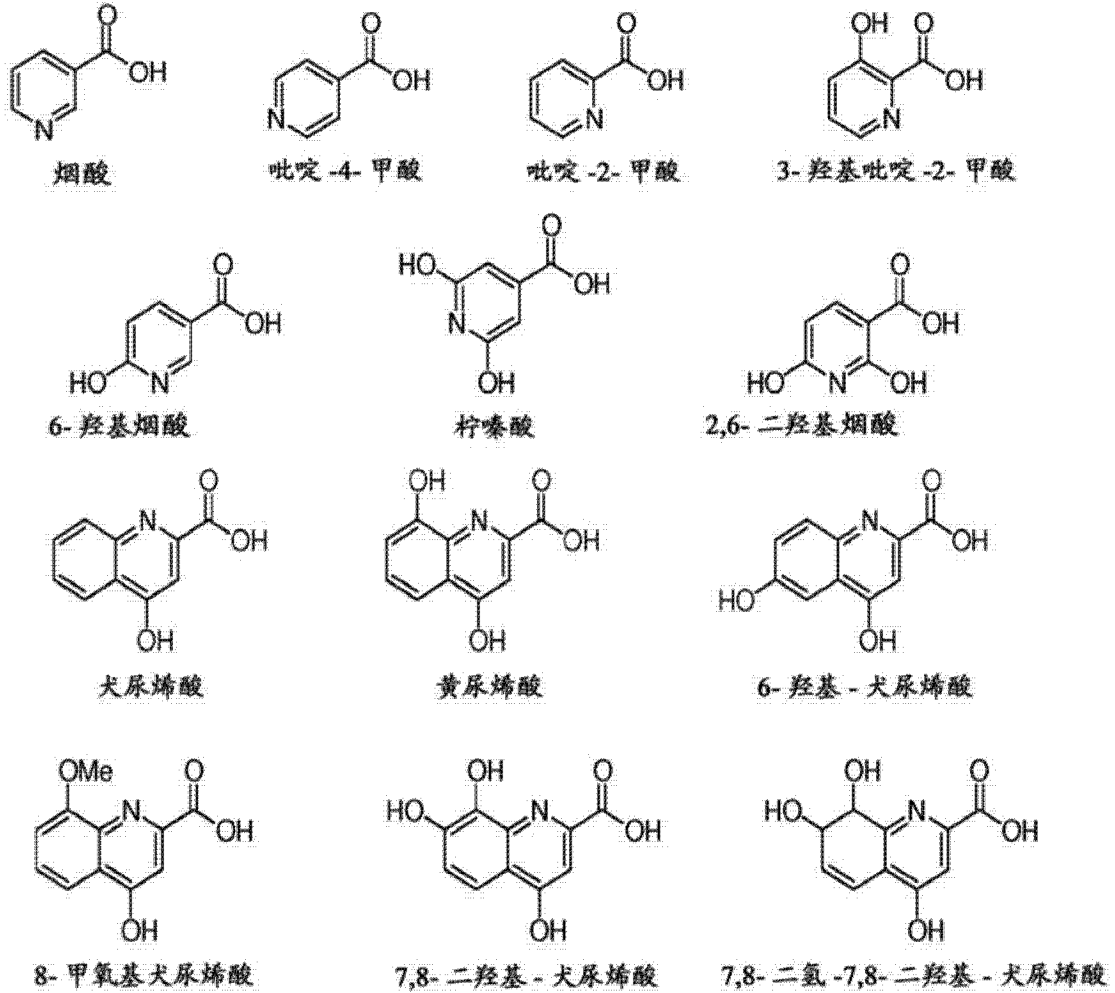


图 2

一些苯基乙酸类的结构

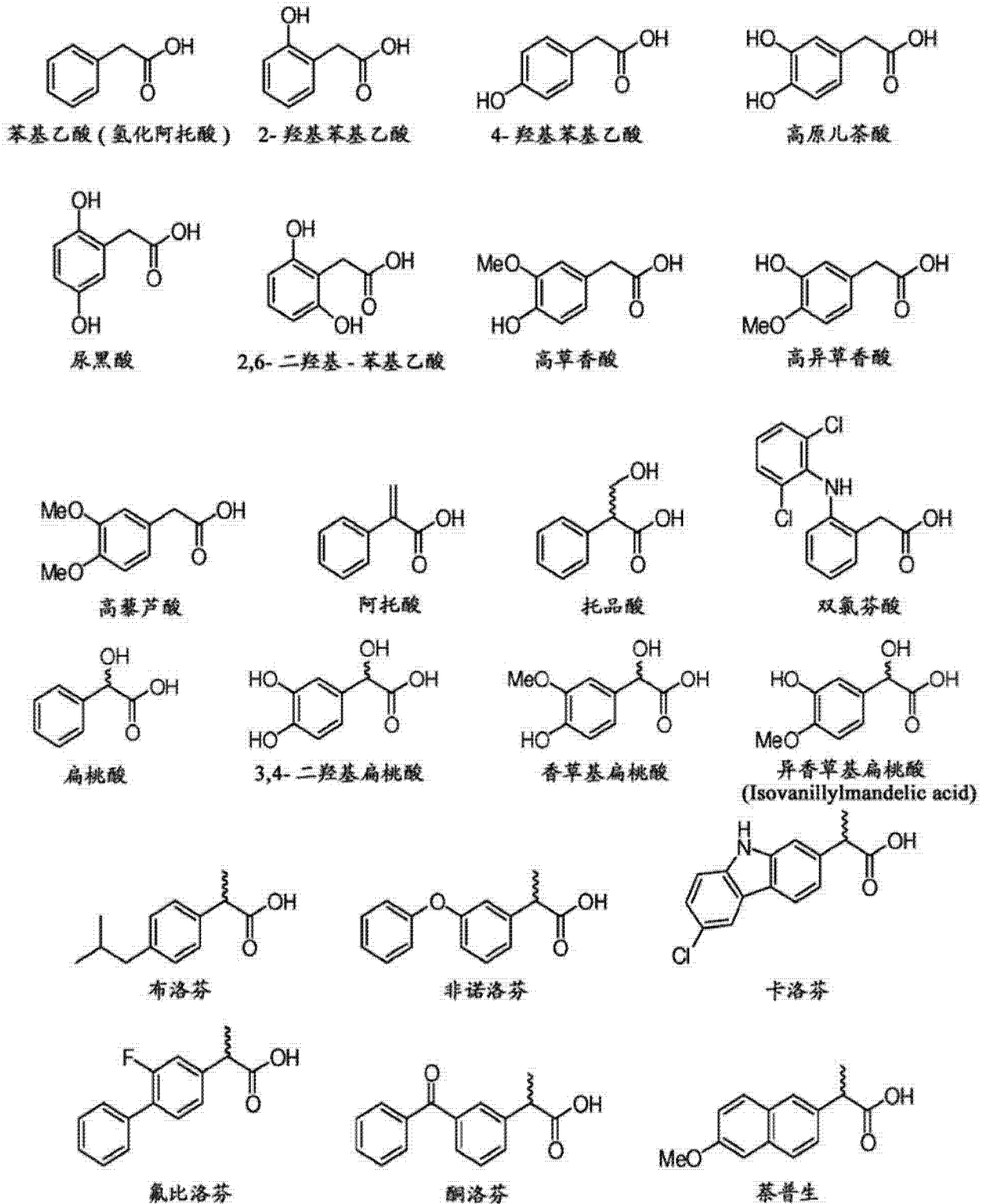


图 3

一些苄基乙酸类的结构

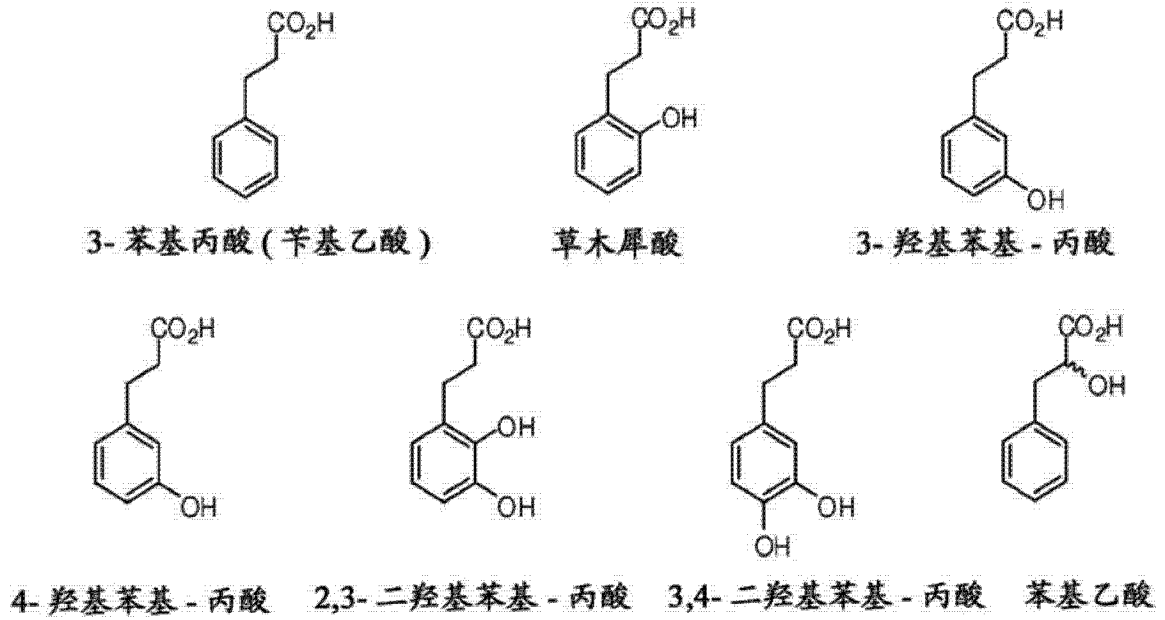


图 4

### 一些肉桂酸类的结构

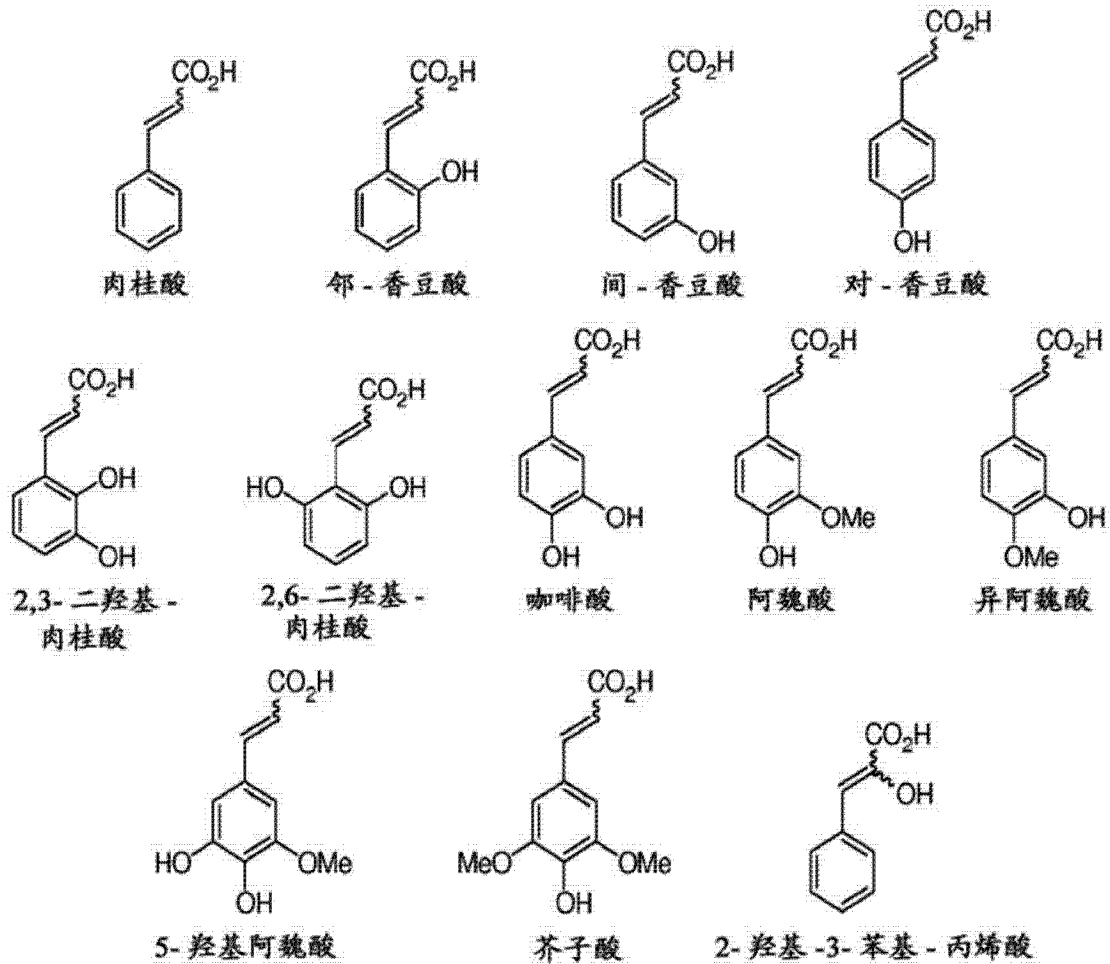
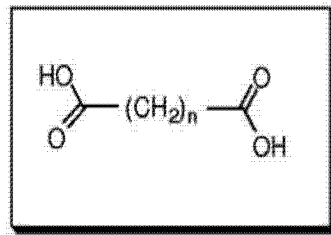
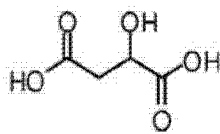


图 5

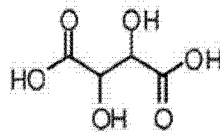
一些二羧酸的结构



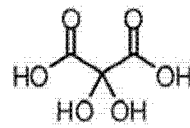
- 当
- n=0 草酸
  - n=1 丙二酸
  - n=2 琥珀酸
  - n=3 戊二酸 (Glutaic acid)
  - n=4 己二酸
  - n=5 庚二酸
  - n=6 辛二酸
  - n=7 壬二酸
  - n=8 癸二酸



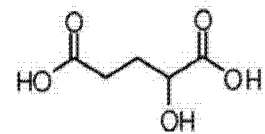
苹果酸



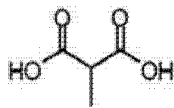
酒石酸



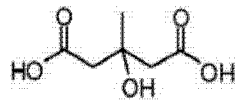
二羟基丙酮二酸



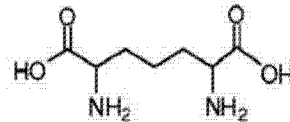
α-羟基戊二酸



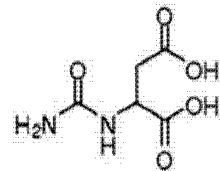
甲基丙二酸



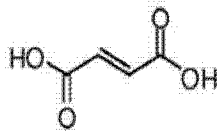
美格鲁托



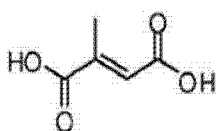
二氨基庚二酸



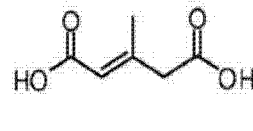
氨基甲酰基天冬氨酸



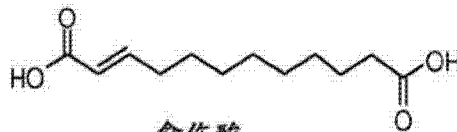
富马酸 (反式异构体)  
马来酸 (顺式异构体)



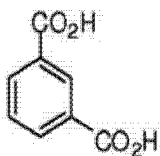
甲基富马酸



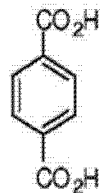
3-甲基戊烯二酸



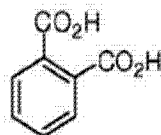
愈伤酸



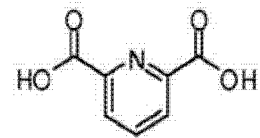
异酞酸



对酞酸



酞酸



吡啶二羧酸

图 6



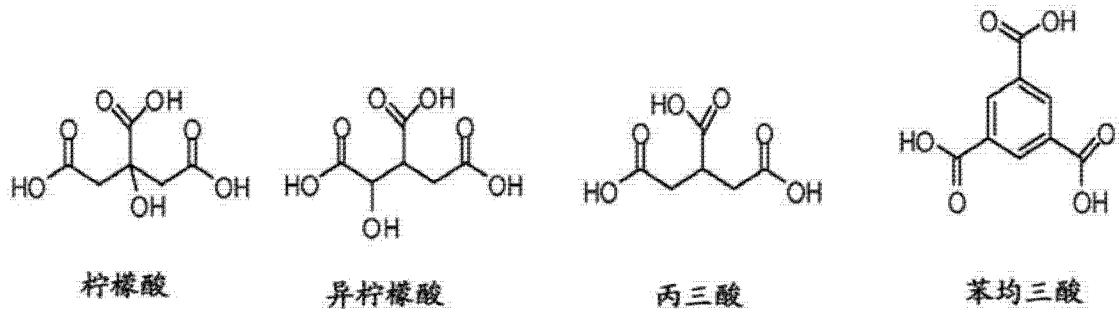
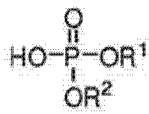
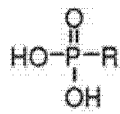
一些三羧酸的结构

图 7

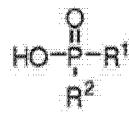
一些无机含氧酸的一般结构



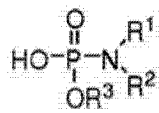
磷酸类



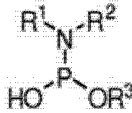
麟酸类



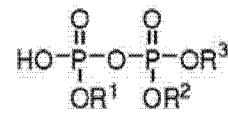
次麟酸类



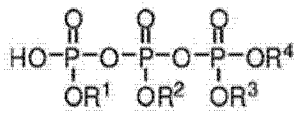
氨基磷酸类



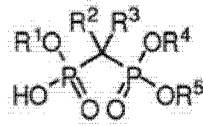
氨基亚磷酸类



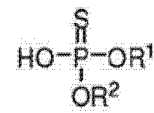
二磷酸类



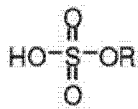
三磷酸类



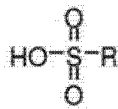
二麟酸类 (Biphosphonate)



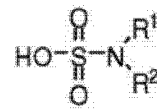
硫代磷酸类



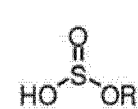
硫酸类



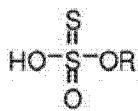
磺酸类



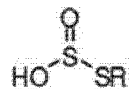
氨基磺酸类



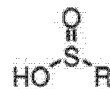
亚硫酸类



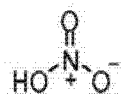
硫代硫酸类



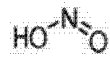
硫代亚硫酸类



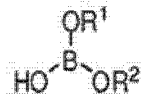
亚磺酸类



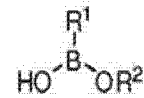
硝酸类



亚硝酸类



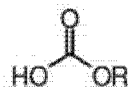
硼酸类



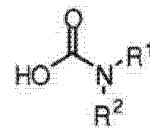
烃基硼酸类



次氯酸类



碳酸类



氨基甲酸类

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = 烷基或者芳基。

图 8

### 一些无机含氧酸衍生物的结构

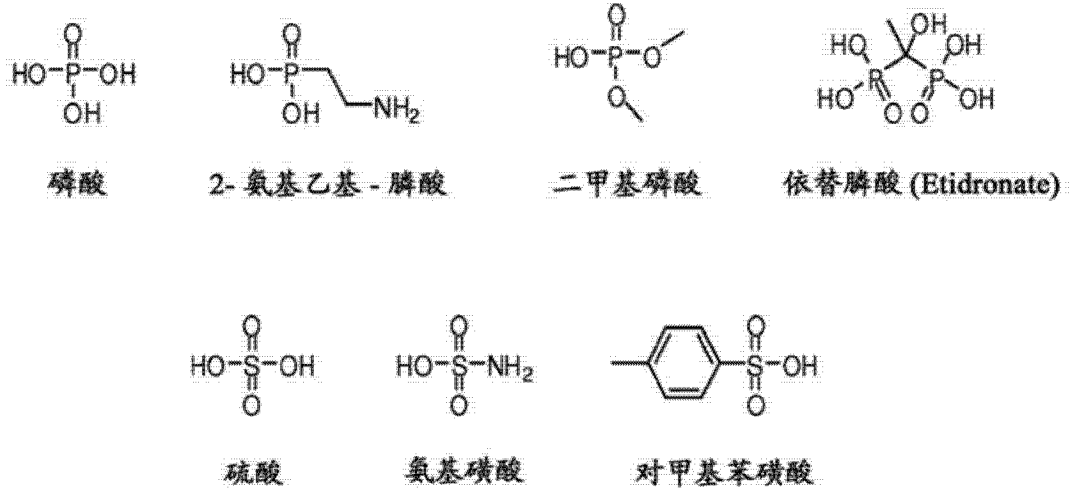
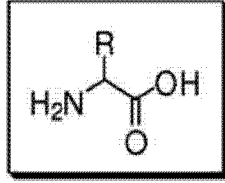


图 9

标准氨基酸的一般结构



R =

<chem>[H]</chem>	甘氨酸	<chem>CC1=CN=CN1</chem>	组氨酸
<chem>CC</chem>	丙氨酸	<chem>CCO</chem>	丝氨酸
<chem>CC1=CC=CC=C1</chem>	苯丙氨酸	<chem>CCS</chem>	半胱氨酸
<chem>CC1=CC=C(O)C=C1</chem>	酪氨酸	<chem>CC(C)O</chem>	苏氨酸
<chem>CCC(=O)O</chem>	天冬氨酸	<chem>CCSC</chem>	甲硫氨酸
<chem>CCCC(=O)O</chem>	谷氨酸	<chem>CC(C)C</chem>	缬氨酸
<chem>CCC(=O)N</chem>	天冬酰胺	<chem>CC(C)C(C)C</chem>	亮氨酸
<chem>CCCC(=O)N</chem>	谷氨酰胺	<chem>CC(C)C(C)C</chem>	异亮氨酸
<chem>CCCCN</chem>	赖氨酸	<chem>CC1=CNC2=CC=CC=C12</chem>	色氨酸
<chem>CCCCNC(=N)N</chem>	精氨酸	<chem>C1CCNC1</chem>	脯氨酸
<chem>CC[SeH]</chem>	硒代胱氨酸	<chem>CCCCNC(=O)C1CN(C)CC1</chem>	吡咯赖氨酸

图 10

## 一些非标准氨基酸的结构

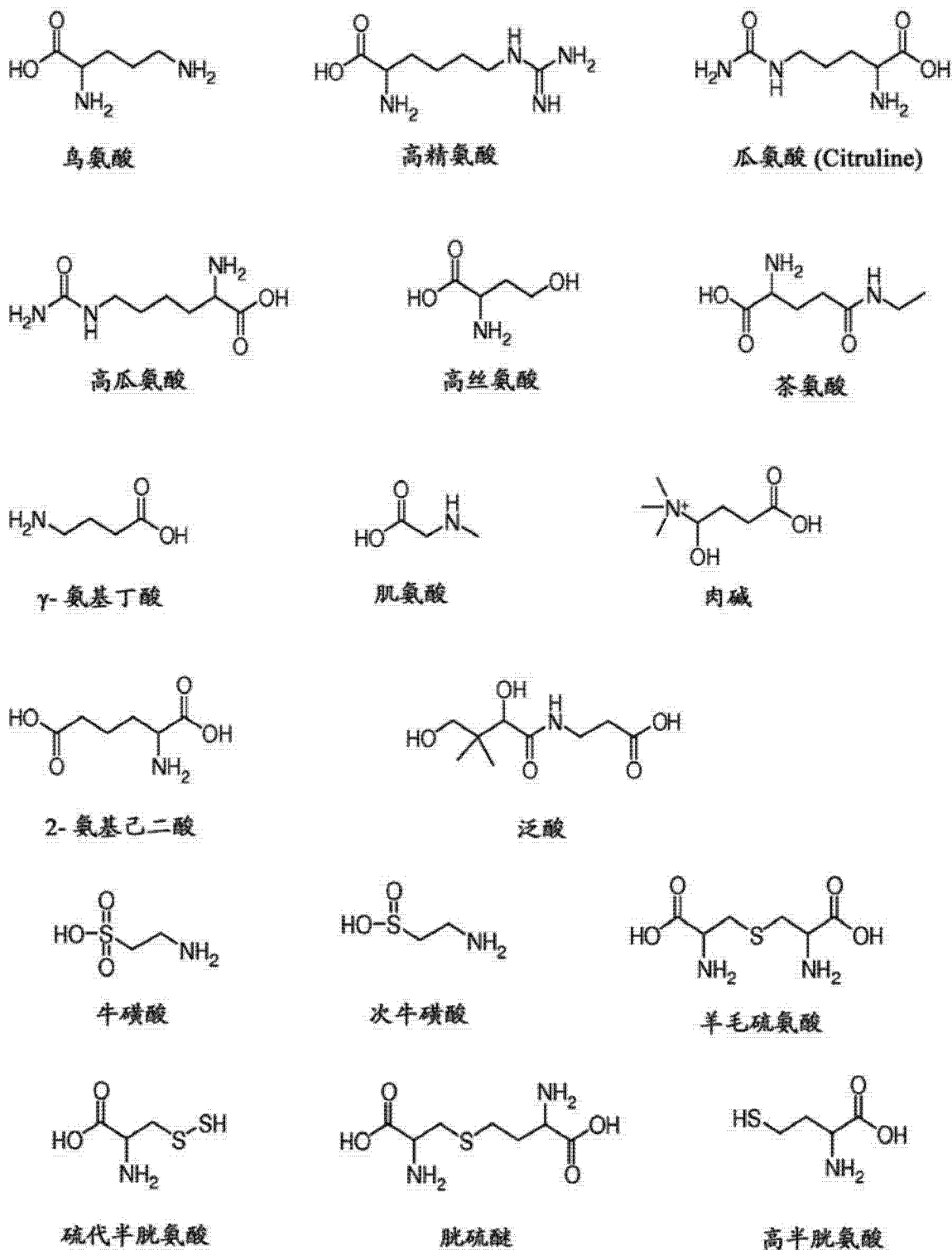


图 11

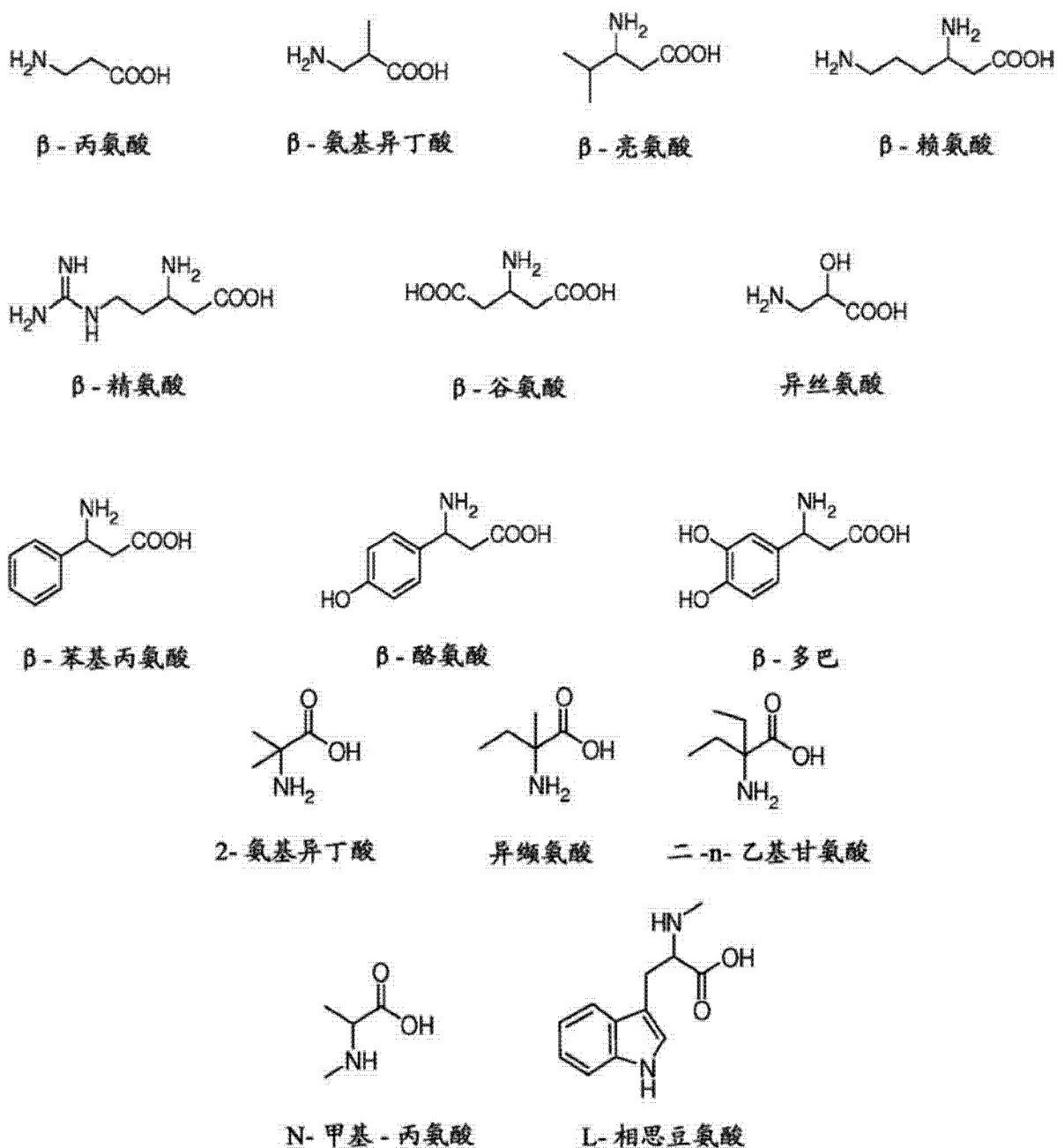
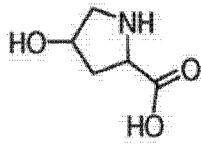
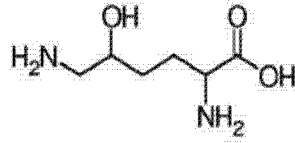


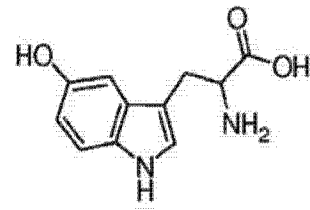
图 11(续)



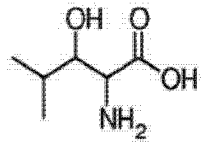
4-羟基脯氨酸



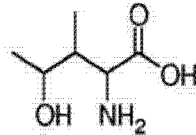
5-羟基赖氨酸



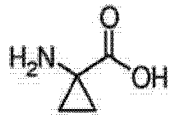
5-羟基-色氨酸



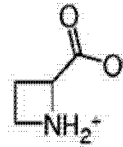
3-羟基亮氨酸



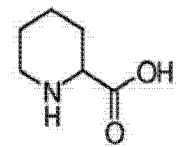
4-羟基异亮氨酸



1-氨基环丙基-1-羧酸



氮杂环丁烷-2-羧酸



哌可酸

图 11(续)

### 一些合成氨基酸的结构

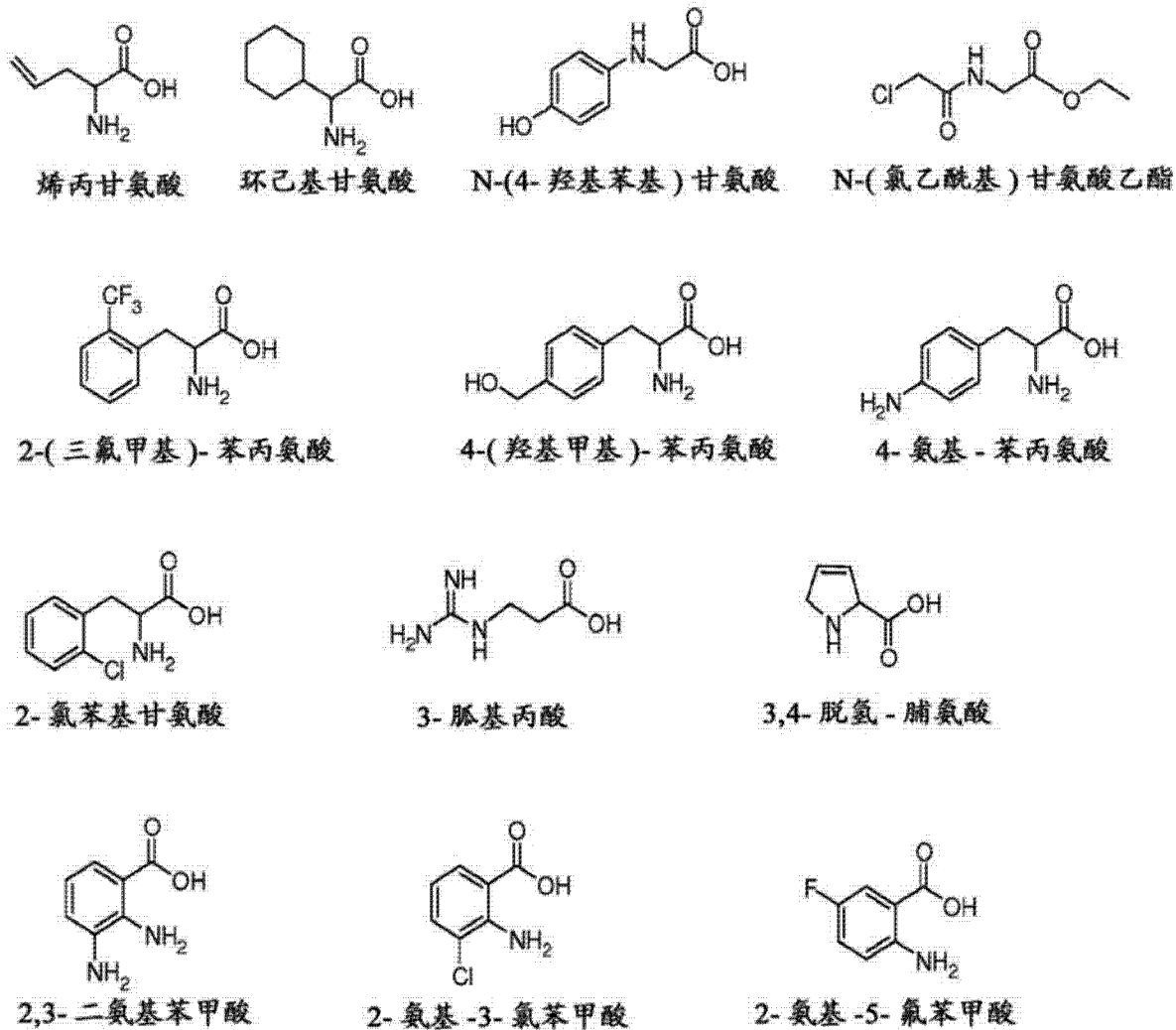


图 12



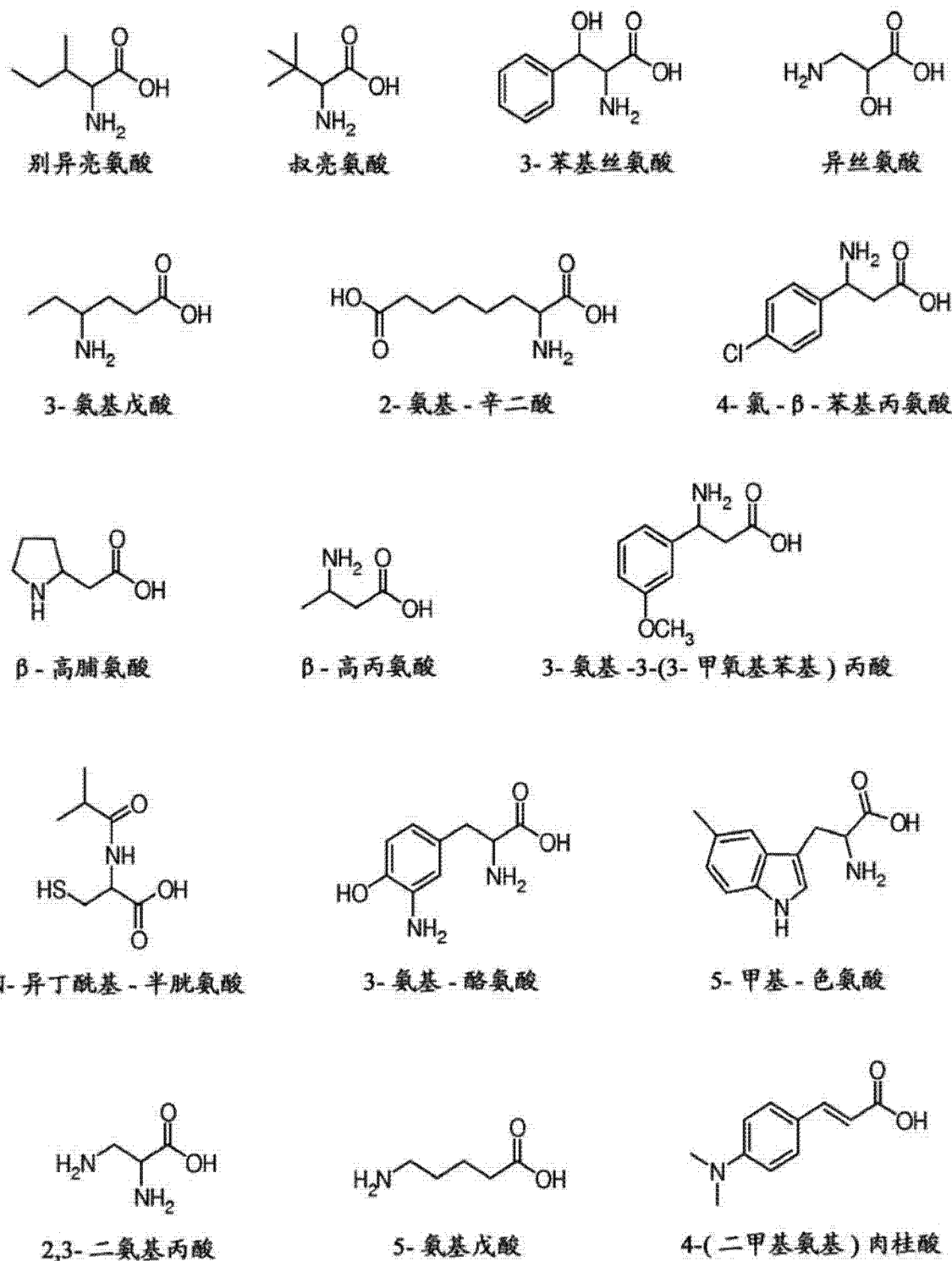


图 12(续)

口服 PK 曲线

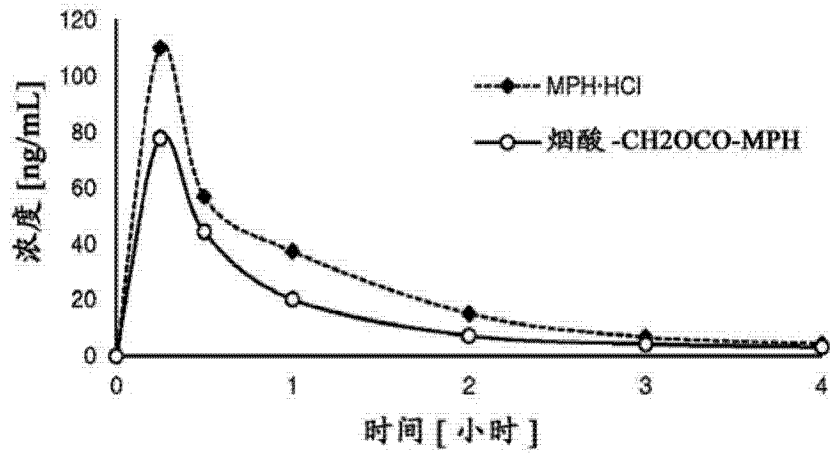


图 13

口服 PK 曲线

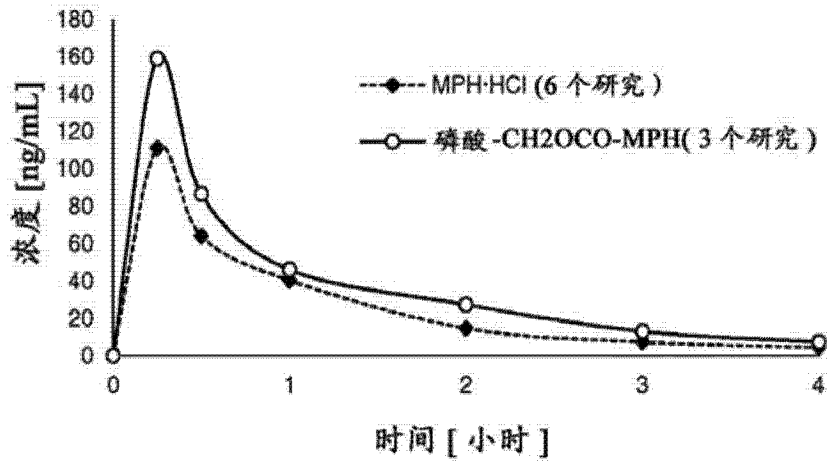


图 14

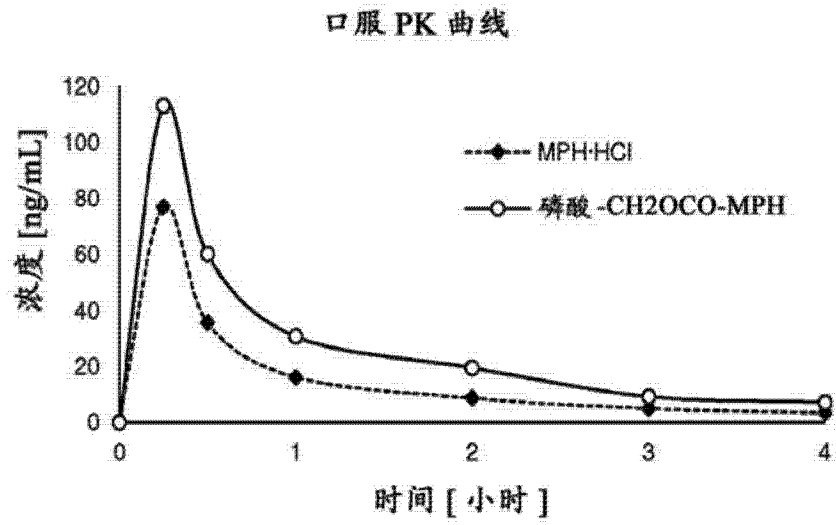


图 15

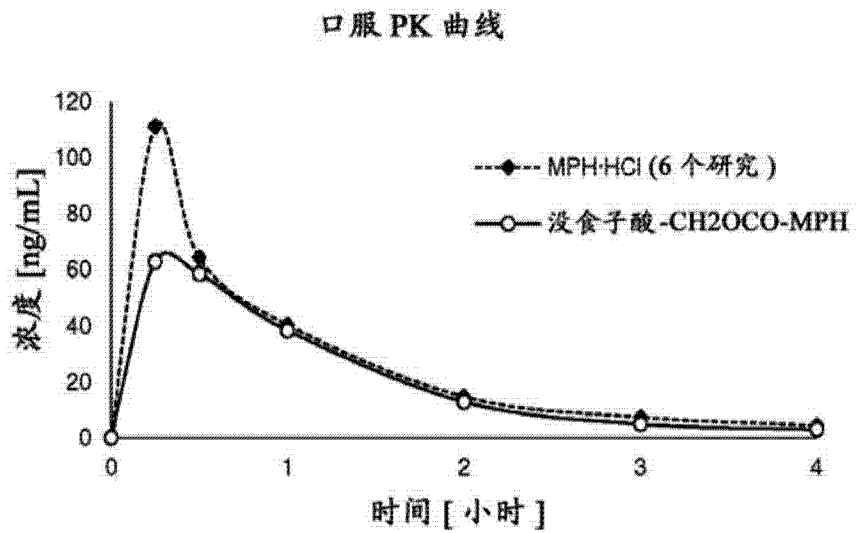


图 16

口服 PK 曲线

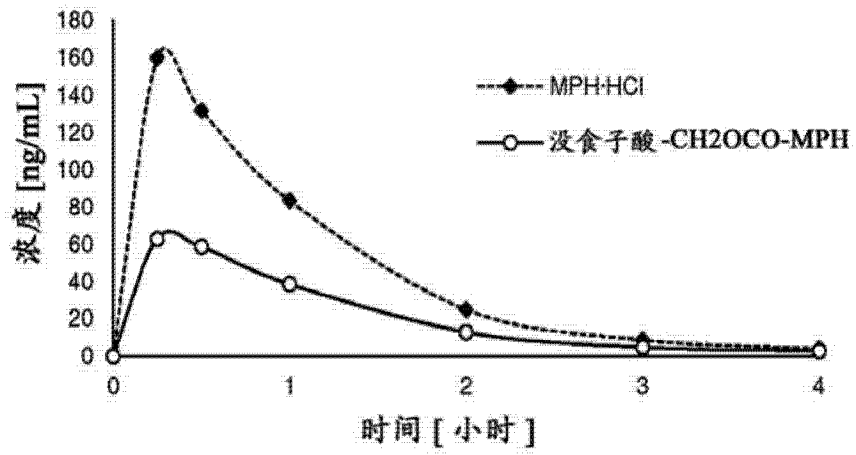


图 17

口服 PK 曲线

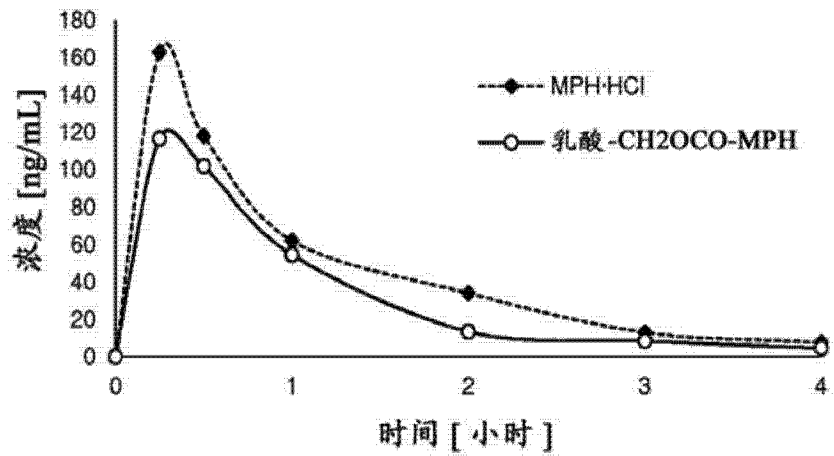


图 18

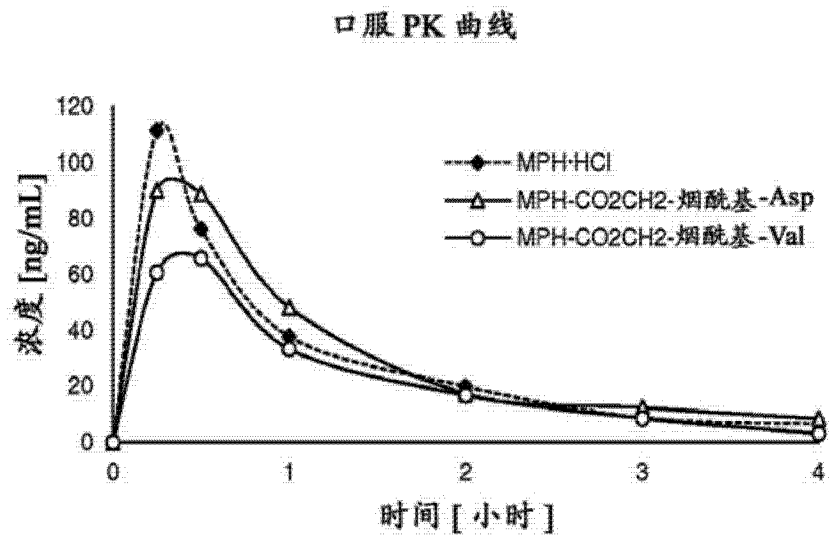


图 19

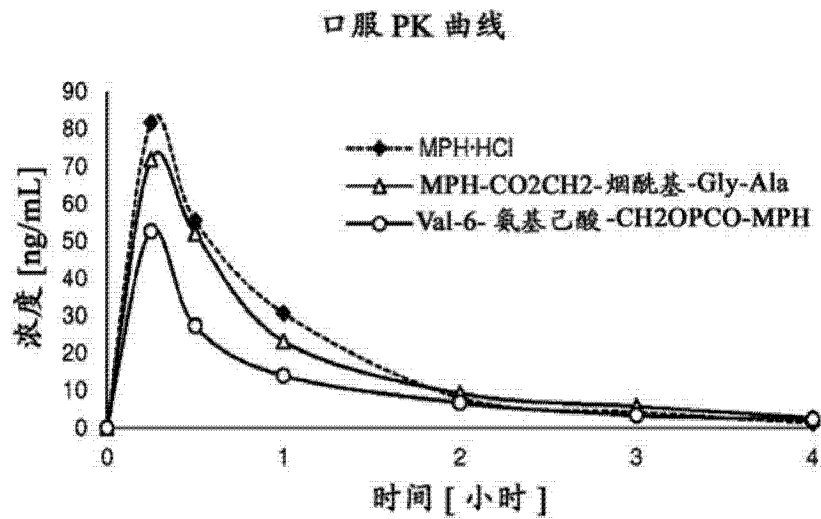


图 20

口服 PK 曲线

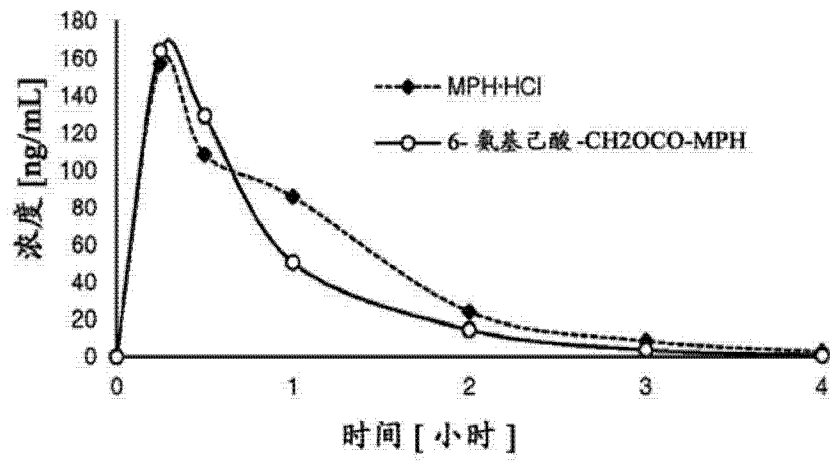


图 21

口服 PK 曲线

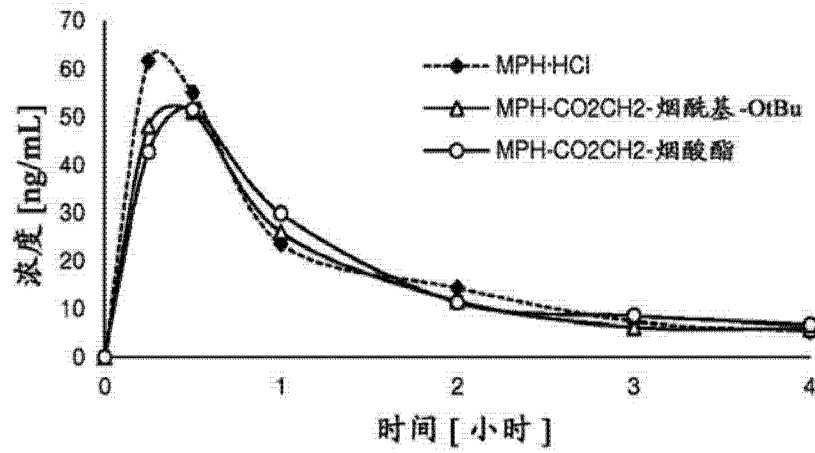


图 22

鼻内 PK 曲线

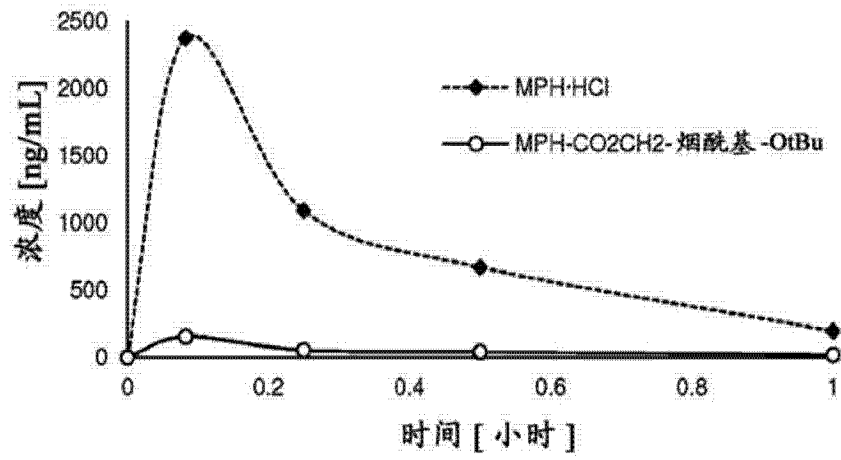


图 23

鼻内 PK 曲线

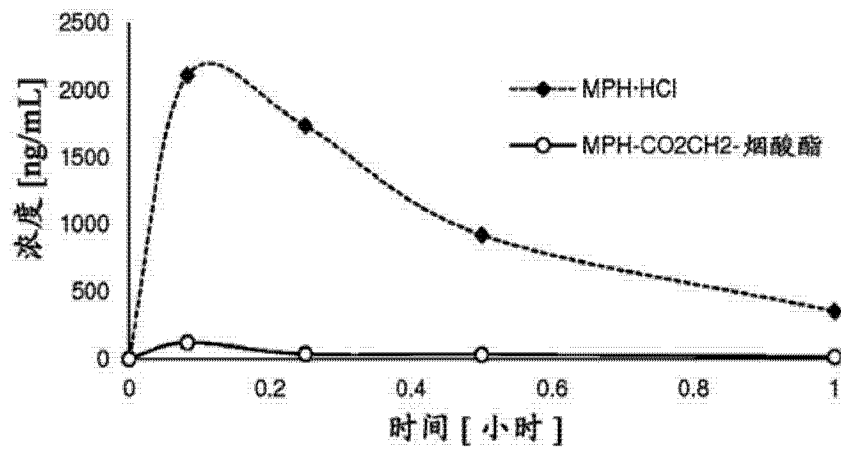


图 24

口服 PK 曲线

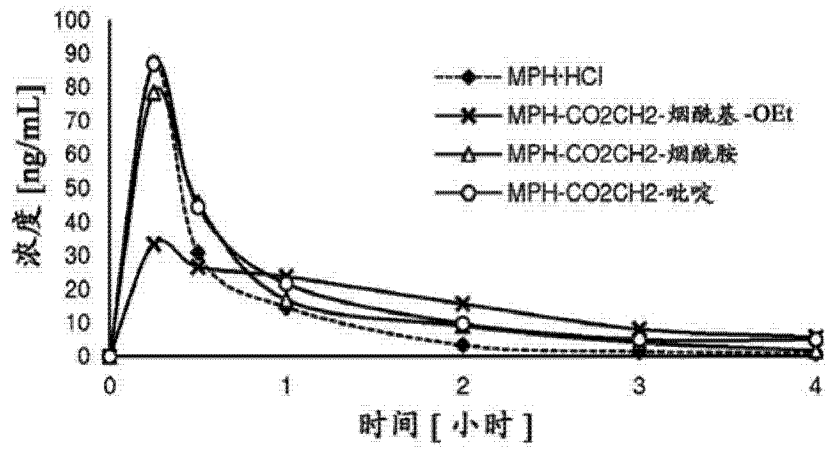


图 25

鼻内 PK 曲线

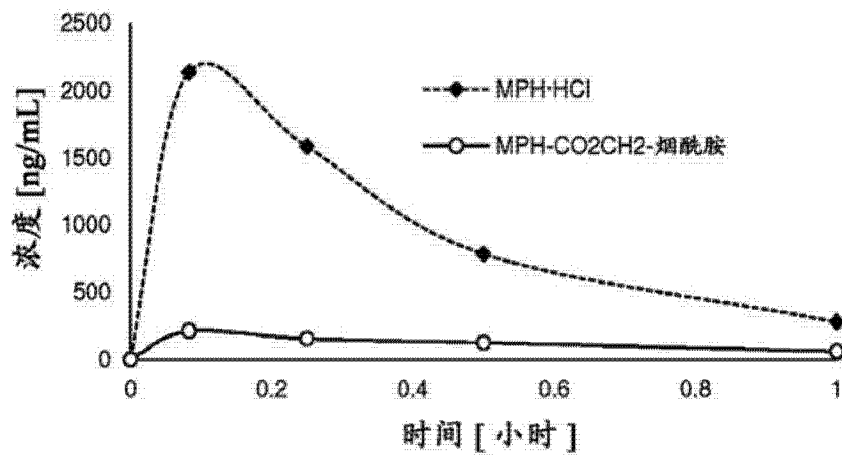


图 26



鼻内 PK 曲线

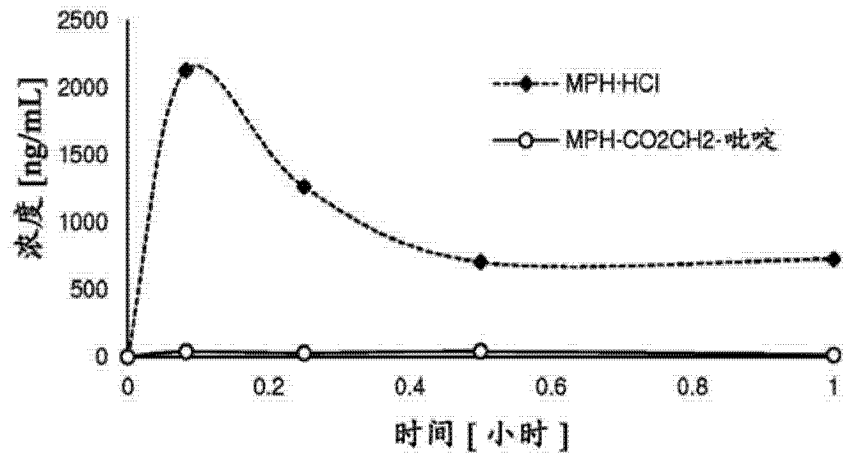


图 27

FIGURE 28

静脉内 PK 曲线

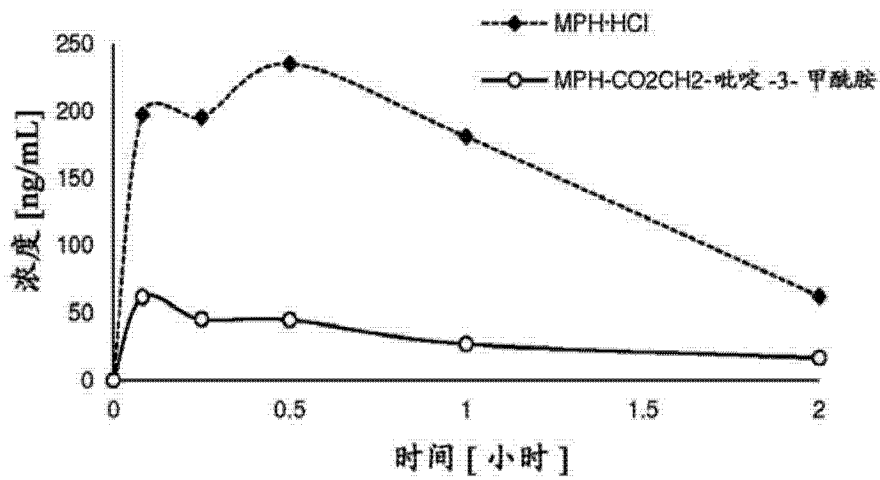


图 28

静脉内 PK 曲线

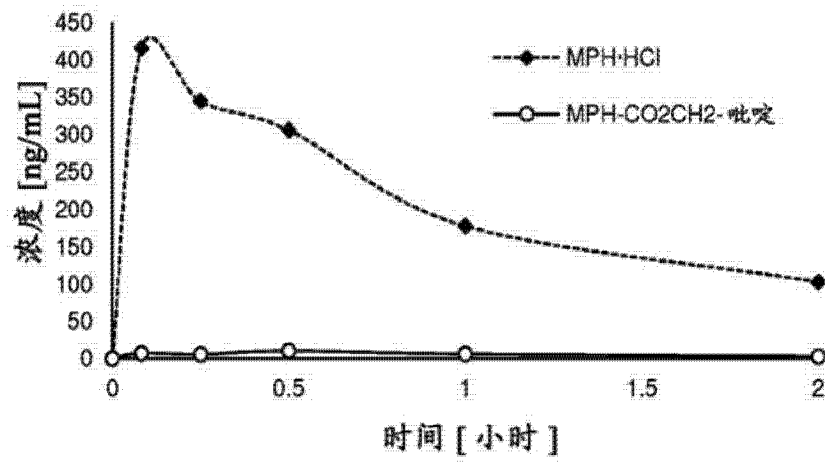


图 29

口服 PK 曲线

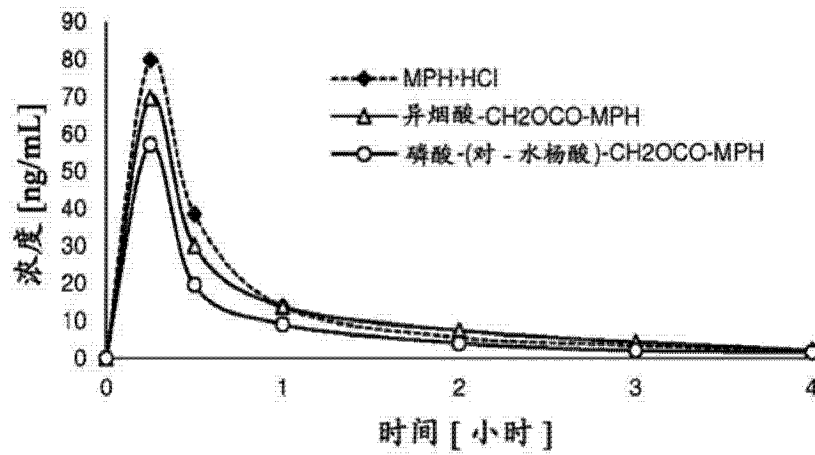


图 30