(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106536535 A
(43)申请公布日 2017.03.22

(21)申请号 201580040316.6
(22)申请日 2015.06.02
(30)优先权数据
62/006,434 2014.06.02 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/054181 2015.06.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/186068 EN 2015.12.10
(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权(第2号)有限公司
地址 英国米德尔塞克斯
(72)发明人 B.什切潘基威茨 K.科派奇 R.B.珀尼
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉 何伟
(51)Int.Cl.
C07H 1/00(2006.01)
C07H 19/048(2006.01)
A61K 31/706(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

权利要求书3页 说明书48页 附图13页

(54)发明名称

结晶的β-D-烟酰胺核苷的制备和用途

(57)摘要

本发明提供了结晶的β-D-烟酰胺核苷氯化物组合物及其制备方法和用途。还提供了相关的药物组合物及其使用方法。结晶的β-D-烟酰胺核苷氯化物组合物可用于治疗受试者的疾病或病症或用于增加受试者的胰岛素敏感性,所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平,其包括线粒体疾病或病症、胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖。

CN 106536535 A

1.基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体,其具有大于90%(w/w)的化学纯度,含有<5000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。

2.基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物甲醇化物晶体,其具有大于90%(w/w)的化学纯度,含有0.01至1.1摩尔当量的甲醇和<1000ppm的其它溶剂。

3.权利要求2的基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体,其含有0.7至1.1摩尔当量的甲醇。

4.权利要求1或2的基本纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其包含小于1%(m/m)的3-氨基甲酰基-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2S(α)烟酰胺核苷)氯化物。

5.权利要求1或2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有大于95%(w/w)的化学纯度。

6.权利要求1或2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有大于或等于99%(w/w)的化学纯度。

7.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,含有<4000ppm的乙醇。

8.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,含有选自以下水平的乙醇:0-100ppm的乙醇、100-200ppm的乙醇、200-300ppm的乙醇、300-400ppm的乙醇和400-500ppm的乙醇。

9.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有基本如图6所示的X射线粉末衍射图。

10.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有以下X射线粉末衍射峰中的四个或更多个:约14.2°、约17.1°、约20.5°、约22.7°、约23.8°、约25.1°、约26.8°和约34.2°。

11.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有基本如图8所示的红外吸收光谱。

12.权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体,其具有基本上包含以下峰(cm^{-1})的IR光谱:3299、1700、1398、1080、982、887和795。

13.权利要求2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体,其具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图。

14.权利要求2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体,其具有以下X射线粉末衍射峰(°)中的五个或更多个:约-11.1°、约-7.1°、约-2.9°、约1.0°、约4.7°、约15.2°、约18.2°、约21.4°、约23.5°、约24.9°、约26.0°和约27.7°。

15.权利要求2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)甲醇化物晶体,其具有基本如图7所示的红外吸收光谱。

16.权利要求2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)甲醇化物晶体,其具有基本上包含以下峰(cm^{-1})的红外吸收光谱:3361、1674、1610、1394、1082、982、833和

792。

17.用于获得权利要求1的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体或权利要求2的基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体的方法,其中使用有机溶剂从水性反应混合物中将三氟甲磺酸盐萃取到所述有机溶剂中,从而从所述水性混合物除去所述三氟甲磺酸根阴离子。

18.权利要求17的方法,其中所述有机溶剂为醚类溶剂。

19.权利要求18的方法,其中所述醚类溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、3-甲基四氢呋喃、吡喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、乙醚、二-正丙基醚、二异丙醚和叔丁基甲基醚。

20.权利要求16的方法,其中所述有机溶剂选自乙腈、丙腈和丁腈。

21.权利要求16的方法,其中所述有机溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和乙腈。

22.权利要求16的方法,其中所述三氟甲磺酸盐选自三氟甲磺酸锂、三氟甲磺酸钠、三氟甲磺酸钾、三氟甲磺酸铷、三氟甲磺酸铯、三氟甲磺酸铵、三氟甲磺酸钙和三氟甲磺酸镁。

23.药物组合物,其包含权利要求1的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体。

24.权利要求23的药物组合物,其中所述药物组合物用于肠内给药。

25.权利要求24的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服给药。

26.权利要求24的药物组合物,其中所述药物组合物用于直肠或舌下给药。

27.权利要求23的药物组合物,其中所述药物组合物用于胃肠外给药。

28.权利要求27的药物组合物,其中所述药物组合物用于静脉内注射。

29.权利要求27的药物组合物,其中所述药物组合物用于鼻内给药、经皮给药、泌尿生殖系统给药、眼给药、耳给药或呼吸系统吸入给药。

30.用于被哺乳动物消耗的食品或饮料,其包含权利要求1的2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体。

31.权利要求30的食品或饮料,每100克食品或饮料包含至少约10mg的烟酰胺核苷。

32.权利要求31的食品或饮料,每克食品或饮料至少约10mg烟酰胺核苷。

33.用于制备3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷或2R(β)烟酰胺核苷)阳离子的药学可接受的非氯化物盐形式的方法,其中:

提供结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷))氯化物,和

将其化学处理以提供3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷))阳离子盐的药学可接受的非氯化物盐形式。

34.权利要求33的方法,其中所述药学可接受的非氯化物盐形式选自:硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、辛酸盐、乳酸盐、2-羟基丁酸盐、3-羟基丁酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、异柠檬酸盐和乙二胺四乙酸盐。

35.基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)非氯盐,其通过权利要求33的方法制备。

36.用于制备3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物水溶液的方法,其包括:

提供结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物,和

将所述结晶的2R(β)烟酰胺核苷氯化物与水接触。

37.治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平,其包括给予权利要求23的药物组合物。

38.权利要求37的方法,其中所述疾病或病症为胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病或肥胖。

39.权利要求37的方法,其中所述疾病或病症为线粒体疾病或病症。

40.权利要求39的方法,其中所述线粒体疾病或病症选自神经肌肉障碍、神经元不稳定的病症、神经退行性疾病和线粒体肌病。

41.权利要求39的方法,其中所述线粒体疾病或病症选自:弗里德赖希氏共济失调、肌营养不良、多发性硬化、癫痫病、偏头痛、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、局部缺血、肾小管性酸中毒、年龄相关的神经退行性病变和认知衰退、化疗疲劳、年龄相关的或化疗导致的停经或月经周期或排卵的不规律、线粒体肌病、线粒体损伤(例如,钙积累、兴奋性中毒、一氧化氮暴露、药物导致的毒性损伤或缺氧)和线粒体反常。

42.权利要求39的方法,其中所述线粒体疾病或病症为线粒体肌病,其选自进行性外眼肌麻痹、卡恩斯-塞尔综合征、MELAS综合征(线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和中风样发作)、MERFF综合征(肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维)、肢带分布型无力和婴儿肌病(良性或恶性且致死的)。

43.权利要求1至16中任一项的化合物,或权利要求23-29中任一项的组合物,其用于治疗。

44.权利要求1至16中任一项的化合物,或权利要求23-29中任一项的组合物,其用于治疗疾病或病症,所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平。

45.权利要求44的化合物或组合物,其中所述疾病或病症为胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症。

46.权利要求1至16中任一项的化合物或其药学可接受盐或权利要求23-29中任一项的组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平。

47.权利要求46中所定义的化合物或组合物,其中所述疾病或病症为胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症。

结晶的β-D-烟酰胺核苷的制备和用途

[0001] 发明背景

[0002] 在20世纪早期,维生素B3被确定为糙皮病患者的饮食中缺少的成分。通过补充烟酸(或尼克酸(niacin)),改善了皮炎的症状,并且在流行该病症的区域中防止了这种病症的发生。在20世纪30年代阐明了烟酸的生物化学作用,发现其对于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的生物合成起关键作用,其中所述NAD是细胞呼吸必需的化合物(Preiss,J.;Handler,P.Biosynthesis of Diphosphopyridine Nucleotide I.Identification of Intermediates J.Biol.Chem.1958 233,488-492.;Preiss,J.;Handler,P.Biosynthesis of Diphosphopyridine Nucleotide II.Enzymatic Aspects J.Biol.Chem.1958 233,493-500)。NAD在细胞呼吸中的具体作用是众所周知的。随着葡萄糖和脂肪酸被氧化,NAD可以接受氢化物等价物,这导致其被还原为NADH。NADH可以提供氢化物等价物,导致其被氧化回NAD。这些还原-氧化循环使用NAD来暂时存储氢离子,但其不消耗NAD。还存在以不同的方式使用NAD的其他酶,并且其目的与产生能量不直接相关。聚ADP核糖聚合酶(PARP)、ADP核糖基转移酶(ART)和沉默调节蛋白(sirtuin)都催化从NAD释放烟酰胺的反应。与ATP水解类似,该反应产生大量的能量。不易发生逆反应,因此必须通过其他机制补充NAD(Bogan,K.L.;Brenner,C.Nicotinic acid,Nicotinamide,and Nicotinamide Riboside:A Molecular Evaluation of NAD+Precursor Vitamins in Human Nutrition Annu.Rev.Nutr.2008,28,115-130)。

[0003] 尼克酸(或烟酸(吡啶-3-羧酸))及其酰胺尼克酰胺(或烟酰胺(吡啶-3-甲酰胺))在体内被转化为NAD。在哺乳动物中,尼克酰胺(而非尼克酸)可以是主要的NAD前体。从尼克酰胺到NAD的一组生物合成转化显示在图1中。该途径的限速步骤是在尼克酰胺和5-磷酸核糖-1-焦磷酸(PRPP)之间形成键的步骤,并且其通过烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)催化(Revollo,JR;Grimm,AA;Imai,S.-IJBiol.Chem.2004,279,50754-50763)。NAMPT途径被认为是已知用于烟酰胺再循环的最有效的途径。尼克酸经受了类似的一组转化,但在最后一步中,羧酸必须被转化为羧酰胺以产生NAD。由尼克酸到NAD的生物合成遵循Preiss-Handler途径(图1)。

[0004] 在1982年,研究了作为原核生物中NAD前体的烟酰胺核糖核苷(NR)(Liu,G.;Foster,J.;Manlapaz-Ramos,R.;Loivera,B.M.“Nucleoside Salvage Pathway for NAD Biosynthesis in Salmonella typhimurium”Bacteriol.1982,152,1111-1116)。与尼克酸相反,假设认为外源供应的NR绕过了Preiss-Handler途径和NAMPT途径的第一部分,也是最耗能的部分(图1)。尽管NR似乎是NAD的天然前体,但由于在膳食来源中明显缺乏NR,其可能仅对NAD生物合成贡献较少量。NR含有高能糖苷键,其在水溶液中自发不稳定,产生烟酰胺和核糖分解产物。这种自发反应根据具体的环境条件以数小时或数天的过程发生,但它使得难以在食物来源中保持任何天然存在的NR,而烟酸或烟酰胺相当稳定并且容易制备和给予。据报道,在牛奶(Bieganowski和Brenner(2004)Cell 117:495-502)和啤酒中产生NR,但是其通常存在的量可能太小而不具有显著的营养意义。

[0005] 目前,NR补充品受到可用的商业供应的限制。NR补充品可以作为对尼克酸的饮食

替代，其优点是可作为更有效的NAD前体。通过利用天然途径合成NAD，同时消耗更少的能量，NR可以为人类健康提供益处。细胞经常受到正常环境因素的损害，并且它们已经发展了修复机制以连续逆转这种损伤。修复机制通过切割高能糖苷键来消耗NAD，以产生例如聚-ADP核糖和ADP-核糖基化蛋白的物质。在严重受损的细胞中，存储的能量不足以产生维持稳态所必需的NAD，并且该损害变得不可逆。因此，富含能量的NAD前体(如NR)能够在分子水平上解决细胞和组织损伤的问题。

[0006] NR很难从天然来源分离，因此它几乎总是通过化学合成产生。第一次化学合成是由Todd及其同事在1957年完成的(Haynes,L.J.;Hughes,N.A.;Kenner,G.W.;Todd,A。J.Chem.Soc.1957,3727-3732)。该研究组产生的NR氯化物为围绕糖苷键的α和β端基异构体的混合物，其以约1:4的比例混合。该产物被描述为不能结晶的吸湿性油。从生物化学来源分离NR氯化物的其他研究者也将其描述为吸湿性油(Schlenk,F.“Nicotinamide Nucleoside”Naturwiss.1940,28,46-47;Gingrich,W.;Schlenk,F.“Codehydrogenase I and Other Pyridinium Compounds as V-Factor for Hemophilus Influenzae and H.Parainfluenzae”J.Bacteriol.1944,47,535-550)。重要的是，虽然还没有确定具体的立体化学构型，但生物化学合成应该只产生天然α-端基异构体。后续报道证实了NR氯化物的吸湿性和无定形性质(Jarman,M.;Ross,W.C.J.J.Chem.Soc.C,1969,199-203;and Atkinson,M.R.;Morton,R.K.;Naylor,R.Synthesis of Glycosylpyridinium Compounds from Glycosylamines and from Glycosyl Halides J.Chem Soc.1965,610-615)。其他研究组研究了替代的NR阴离子。一种合成方法将端基异构体纯的NR溴化物盐描述为晶体，但是没有充分描述该产物，因此无法确定该材料是否是真正的晶体或仅是无定形固体(Lee,J.;Churchill,H.;Choi,W.-B.;Lynch,J.E.;Roberts,F.E.;Volante,R.P.;Reider,P.J.“A chemical synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide(NAD$^+$)”Chem.Commun.1999,729-730)。之后制备了其它NR盐，并获得了固体，然而从未将其描述为晶体(Tanimori,S.;Ohta,T.;Kirihata,M.An Efficient Chemical Synthesis of Nicotinamide Riboside(NAR)and Analogues Bioorg.Med.Chem.Lett.2002,12,1135-1137;Franchetti,P.;Pasqualini,M.;Petrelli,R.;Ricciutelli,M.;Vita,P.;Cappellacci,L.Bioorg.Med.Chem.Lett.2004,14,4655-4658;Yang,T.;Chan,N.Y.-K.;Sauve,A.A.J.Med.Chem.2007,50,6458-6461)。

[0007] 先前描述的NR盐制剂是无定形的NR并且极其吸湿，在数秒或数分钟内变成粘性固体，并在环境温度和湿度下在数小时内崩解成油。将无定形盐保持为固体需要将其在干燥气氛下存储，或将其在约-20℃冷冻。重要的是，在环境温度下，在一天的时间内，油性混合物显著分解。该性质对NR盐的分离和处理提出了主要挑战。这也使得难以确定NR制剂的纯度，因为在分析或使用期间无法避免在环境条件下的一些处理。易于处理性和纯度为确定是否可制造一种物质以用于人类消耗的重要因素。这些也是一种物质用于任何后续目的的重要考虑，例如作为另一化学转化过程的合成中间体、作为生物化学试剂、作为分析标准品或用于要求化学纯度和稳定性的任何其它用途。

[0008] 此外，尽管前面所述的几种端基异构纯的NR盐晶体的制剂是溴盐而不是氯盐，但与相应的氯盐相比，溴盐可具有不必要的毒性或者不是所期望的药用盐形式。例如，溴化物盐，特别是溴化钾，在19世纪和20世纪初经常被用作镇静剂，但是它们于1975年在美国不再

被用于非处方镇静剂和头痛药物(例如Bromo-Seltzer)，当时由于慢性毒性，溴化物被弃用。每天0.5-1克溴化物的剂量可导致溴中毒，这是具有多种神经系统症状和皮疹的综合征(参见Olson,Kent R.(2003年11月1日).Poisoning&drug overdose(第4版)Appleton& Lange.pp.140-141)。相反，氯化物被认为是“头等”药用盐形式，其可以或多或少地不加限制地使用，因为其代表生理上常见的离子，并且事实上，甚至鼓励健康成人每天消耗2.3克氯化物以补充平均每天通过汗水损失的量，并鼓励摄取提供足够量的其他必需营养素的饮食(参见Saal,C.;Becker,A.Eur J Pharm Sci 2013,49(4),614-623;和国立大学医学研究所，2013，膳食参考摄取物：水、钾、钠、氯化物和硫酸盐，来自国立大学医学研究所：<http://www.iom.edu/Reports/2004/Dietary-Reference-Intakes-Water-Potassium-Sodium-Chloride-and-Sulfate)。因此，氯化物药用盐通常比相应的溴盐形式更安全，特别是对于需要相对高剂量的药物盐来说。

[0009] 因此，需要化学纯的和稳定形式的药学上可接受的NR盐，例如烟酰胺核苷氯化物，以及用于其大规模合成和有效制备的相应方法。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明描述了烟酰胺核苷氯化物的两种截然不同的结晶形式的制备和表征。在一个实施方案中，烟酰胺核苷氯化物结晶以得到含有烟酰胺核苷氯化物的物质，该物质具有小于5000ppm的其它成分，特别是乙醇(例如，纯度大于90％(w/w)的烟酰胺核苷氯化物晶体，具有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其他溶剂)。在第二个实施方案中，在烟酰胺核苷氯化物结晶得到的物质中，每1当量烟酰胺核苷氯化物含有0.9摩尔当量甲醇(例如，大于90％纯度(w/w)的烟酰胺核苷氯化物晶体具有小于1.1摩尔当量的甲醇(例如0.01至1.0摩尔当量的甲醇)和<1000ppm的其它溶剂)。这两种物质都反射并折射平面偏振光，使得它们通过偏振滤光器可见，同时具有暗背景。两种结晶形式在环境储存条件下均保持至少四周的稳定。在一些实施方案中，所述结晶形式稳定至少六周、八周、两个月、四个月、八个月或十二个月。在一些实施方案中，环境储存条件是通常参考的标准环境温度和压力(SATP)，其为25℃(77°F)，压力为100kPA(～1atm,14.7psi)。或者，环境条件是温度和压力的IUPAC(国际理论与应用化学联合会)标准条件，例如0℃(32°F)的温度和100kPA(～1atm,14.7psi)的压力。

[0012] 此外，在加热时，第一种晶型远比烟酰胺核苷的无定形形式更耐受分解。就其化学稳定性和纯度而言，该物质的结晶性质相对于先前描述的油状或无定形形式提供了巨大优点。除了第二实施方案中存在甲醇以外，两种晶型均由>95％纯度的烟酰胺核苷氯化物组成。结晶形式还使得对散装物质的操作比处理无定形形式容易得多。

[0013] 本发明还描述了一种适于大规模合成的用于制备烟酰胺核苷氯化物的方法。在该方法中，不采用色谱法分离任何中间体。通过用有机溶剂，特别是四氢呋喃萃取含有烟酰胺核苷、氯化钠和碱金属三氟甲磺酸盐的水溶液，实现了从三氟甲磺酸盐或乙酸盐到氯化物的离子交换。该离子交换方法避免了对离子交换树脂或繁琐的色谱法的需要，从而制备了氯化物盐。大规模制备烟酰胺核苷氯化物的能力使得可以制备烟酰胺核苷以用作食品添加剂、营养补充剂、化学合成的中间体、或用于任何需要大量(例如>1g)的烟酰胺核糖苷氯化物的其它目的。

[0014] 烟酰胺核苷氯化物，特别是>95％纯的β-烟酰胺核苷氯化物，代表了一种人类消耗

所期望的盐形式。氯阴离子通常被认为是安全的，没有任何明显的毒性或不期望的药理作用。这与之前公开的烟酰胺核苷的溴盐形式形成对比，因为已知溴化物盐具有不希望的和潜在的危险神经学效应(Friedlander,W.J.Arch.Neurol.2000,57,1782-1785)。硫酸根和磷酸根阴离子具有泻药性质(Patel,V.;Nicar,M.;Emmett,M.;Asplin,J.;Maguire,J.A.;Santa Ana,C.A.;Fordtran,J.S.Am.J.Gastroenterol.2009,104,953-965)。已知碘化物减少甲状腺素的产生并具有必须仔细监测的代谢作用(Bürgi,H.Best Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.2010,24,107-115)。已知羧酸根与NR的糖苷键反应，因此相比于氯盐，这些阴离子更难以确保最终化合物的化学纯度(Szczepankiewicz,B.G.;Koppetsch,K.J.;Perni,R.B.J.Org.Chem.2011,76,6465-6474)。其它阴离子，例如甲磺酸根，甲苯磺酸根，三氟甲磺酸根，高氯酸根，四氟硼酸根，六氟磷酸根和许多其它阴离子在被给予人类时引入了外来成分，因为这类阴离子为通常不存在于体内的化学物质。

[0015] 在本发明中，氯离子(chloride)是烟酰胺核苷的优选抗衡离子。然而，本发明的方法可适于产生盐形式，例如二(烟酰胺核苷)硫酸盐、烟酰胺核苷硫酸氢盐、单-或二-(烟酰胺核苷)磷酸盐、单-、二-、三-或四-烟酰胺核苷羧酸盐(包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐和其它单羧酸盐；以及丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐和其它二羧酸盐；柠檬酸盐、异柠檬酸盐和其它三羧酸盐；乙二胺四乙酸盐和其它四羧酸盐)、烟酰胺核苷碘化物、烟酰胺核苷甲磺酸盐、烟酰胺核苷甲苯磺酸盐、烟酰胺核苷三氟甲磺酸盐、烟酰胺核苷高氯酸盐、烟酰胺核苷碳酸氢盐、二(烟酰胺核苷)碳酸盐或任何其它烟酰核苷盐，相比于烟酰胺核苷氯化物，这些盐是次优选的形式。

[0016] 一方面，本发明提供了基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体，其化学纯度大于90％(w/w)，含有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。

[0017] 另一方面，本发明提供了基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物甲醇化物晶体，其化学纯度大于90％(w/w)，含有0.01至1.1摩尔当量的甲醇和<1000ppm的其它溶剂。在一个实施方案中，权利要求2的基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体含有0.7至1.1摩尔当量的甲醇。

[0018] 在本发明的一些实施方案中，所述基本纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体包含小于1％(mol/mol)的3-氨基甲酰基-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2S(α)烟酰胺核苷)氯化物。

[0019] 在本发明的其它实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体具有大于95％(w/w)的化学纯度。在一些实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体具有大于或等于99％(w/w)的化学纯度。

[0020] 在一些实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体含有<4000ppm的乙醇。在具体的实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体含有的乙醇水平例如为：0至100ppm的乙醇，或者100至200ppm的乙醇，或者200至300ppm的乙醇，或者300至400ppm的乙醇，或者400至500ppm的乙醇。

[0021] 在一些实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体具有基本如图6所示的X射线粉末衍射图(例如，X射线粉末衍射图具有四个以上的以下X射线粉末衍射峰：约14.2°、约17.1°、约20.5°、约22.7°、约23.8°、约25.1°、约26.8°和约34.2°(度))。

[0022] 在其它实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体具有基本如图8所示的红外吸收光谱(例如，红外吸收光谱包含大约在以下位置的峰(cm^{-1})：3299、1700、1398、1080、982、887和795)。

[0023] 在一些实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物甲醇化物晶体具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图(例如，X射线粉末衍射图具有五个以上的以下X射线粉末衍射峰：约-11.1、约-7.1、约-2.9、约1.0、约4.7、约15.2、约18.2、约21.4、约23.5、约24.9、约26.0和约27.7度)。

[0024] 在其它实施方案中，所述基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)甲醇化物晶体具有基本如图7所示的红外吸收光谱(例如，红外吸收光谱基本包含大约在以下位置的峰(cm^{-1})：3361、1674、1610、1394、1082、982、833和792)。

[0025] 在另一方面，本发明提供了获得基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体的方法，其中使用有机溶剂以将三氟甲磺酸盐从水性反应混合物萃取到有机溶剂中，从而从所述水性混合物中除去三氟甲磺酸根阴离子。在一些实施方案中，所述有机溶剂为醚类溶剂。在具体的实施方案中，所述醚类溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、3-甲基四氢呋喃、吡喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、乙醚、二-正丙基醚、二异丙醚或叔丁基甲基醚。在其它实施方案中，所述有机溶剂为乙腈、丙腈或丁腈。在其它实施方案中，所述有机溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或乙腈。在其它实施方案中，所述三氟甲磺酸盐为三氟-甲磺酸锂、三氟甲磺酸钠、三氟甲磺酸钾、三氟甲磺酸铷、三氟甲磺酸铯、三氟-甲磺酸铵、三氟甲磺酸钙或三氟甲磺酸镁。

[0026] 在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体，该晶体具有大于90％(w/w)的化学纯度，含有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。在一些实施方案中，所述药物组合物用于肠内给药。在具体的实施方案中，所述药物组合物用于口服给药。在其它实施方案中，所述药物组合物用于直肠或舌下给药。在其它实施方案中，所述药物组合物用于胃肠外给药。在其它实施方案中，所述药物组合物用于静脉内注射。在其它实施方案中，所述药物组合物用于鼻内给药、经皮给药、泌尿生殖系统给药、眼给药、耳给药或呼吸系统吸入给药。

[0027] 在另一方面，本发明提供了适合哺乳动物消耗的食品或饮料，其包含基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体，其具有大于90％(w/w)的化学纯度，包含<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。在一些实施方案中，所述食品或饮料中，每千克的食品或饮料包含至少约10mg的烟酰胺核苷。在具体的实施方案中，所述食品或饮料中，每克食品或饮料包含至少约10mg的烟酰胺核苷。

[0028] 在又一方面，本发明提供了制备3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷或2R(β)烟酰胺核苷)阳离子的药

学可接受的非氯化物盐形式的方法，其通过提供结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷))氯化物并对其进行化学处理，以提供3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷))阳离子盐的药学可接受非氯化物盐形式。在一些实施方案中，该结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物为基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体，其具有大于90％(w/w)的化学纯度，含有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。在其它实施方案中，该结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物为基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物甲醇化物晶体，其具有大于90％(w/w)的化学纯度，含有0.01至1.1摩尔当量的甲醇和<1000ppm的其它溶剂。在其它实施方案中，该药学可接受的非氯化物盐形式为硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、辛酸盐、乳酸盐、2-羟基丁酸盐、3-羟基丁酸盐、苯甲酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、异柠檬酸盐或乙二胺四乙酸盐。

[0029] 在又一方面，本发明提供了制备3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物水溶液的方法，其通过提供结晶的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物，并将所述结晶的2R(β)烟酰胺核苷氯化物与水接触。

[0030] 在其它方面，本发明提供了治疗疾病或病症的方法，所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平，所述方法包括给予药物组合物，所述药物组合物包含β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体，其中所述β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体为基本上异构纯的3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))氯化物晶体，其具有大于90％(w/w)的化学纯度，含有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。在一些实施方案中，所述疾病或病症为胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病或肥胖。在具体的实施方案中，所述疾病或病症为线粒体疾病或病症。在一些实施方案中，所述线粒体疾病或病症为神经肌肉障碍、神经元不稳定的病症、神经退行性疾病或线粒体肌病。在其它实施方案中，所述线粒体疾病或病症为弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、肌营养不良、多发性硬化、癫痫病、偏头痛、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化、局部缺血、肾小管性酸中毒、年龄相关的神经退行性病变和认知衰退、化疗疲劳、年龄相关的或化疗导致的停经或月经周期或排卵的不规律、线粒体肌病、线粒体损伤(例如，钙积累、兴奋性中毒、一氧化氮暴露、药物导致的毒性损伤或缺氧)或线粒体反常。在其它实施方案中，所述线粒体疾病或病症为线粒体肌病，如进行性外眼肌麻痹、卡恩斯-塞尔综合征(Keams-Sayre syndrome)、MELAS综合征(线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒和中风样发作)、MERFF综合征(肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维(ragged red fiber))、肢带分布型无力或婴儿肌病(良性或恶性且致死的)。

[0031] 在其它方面，本发明提供了用于治疗的化合物或药物组合物，其中所述化合物为基本上异构纯的β-D-烟酰胺核苷(2R(β)烟酰胺核苷)氯化物晶体(3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓(β-D-烟酰胺核苷(或2R(β)烟酰胺核苷))，其具有大于90％(w/w)的化学纯度，含有<4000ppm的乙醇和<1000ppm的其它溶剂。在一个实施方案中，所述化合物或药物组合物用于治疗疾病或病症，所述疾病或病症受益于增加的NAD水平(例如，胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症)。

[0032] 在另一方面，所述化合物或其药用盐用于制备用于治疗疾病或病症的药物，所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平(例如，胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症)。

附图说明

[0033] 图1描述了影响NAD代谢的NAD生物合成途径，包括用于尼克酸结合的Preiss-Handler途径，利用外源NR的NR途径和用于烟酸结合的NAMPT途径。不同的生物合成途径以阴影表示并被相应地标记。所描述的化合物的简写：ADP-腺苷二磷酸；ATP-腺苷三磷酸；NA-烟酸；NAAD-烟酸腺嘌呤二核苷酸；NAD-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；NAMN-烟酸单核苷酸；NM-烟酰胺；NMN-烟酰胺单核苷酸；NR-烟酰胺核苷；PRPP-5-磷酸核糖-1-焦磷酸；PPi-焦磷酸盐。酶的简写：消耗NAD的酶包括：ADP核糖基转移酶、聚-ADP核糖基转移酶和沉默调节蛋白；NADSYN-NAD合成酶；NAPRT-烟酸磷酸核糖基转移酶；NAMPT-烟酰胺磷酸核糖基转移酶；NMNAT-烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶。

[0034] 图2描述了烟酰胺核苷氯化物的化学结构和编号方案。

[0035] 图3为烟酰胺核苷氯化物-0.9甲醇盐晶体在平面偏振光下放大90倍的照片。

[0036] 图4为烟酰胺核苷氯化物的甲醇盐晶体的X射线粉末衍射图。

[0037] 图5为烟酰胺核苷氯化物盐晶体在平面偏振光下放大90倍的照片。

[0038] 图6为来自乙醇的烟酰胺核苷氯化物晶体的X射线粉末衍射图，其具有<5000ppm的乙醇。

[0039] 图7为结晶的烟酰胺核苷甲醇化物的红外吸收光谱，其由甲醇溶液结晶。

[0040] 图8为结晶的烟酰胺核苷的红外吸收光谱，其由乙醇溶液结晶。

[0041] 图9为烟酰胺核苷氯化物在D_2O中的^1H NMR谱，其由乙醇结晶。

[0042] 图10为烟酰胺核苷氯化物在d_6-DMSO(氘代DMSO，其具有化学式$(CD_3)_2S=O$)中的^1H NMR谱。

[0043] 图11为溶剂的^1H NMR谱，该溶剂用于图10中所示的d_6-DMSO中的烟酰胺核苷的^1H NMR谱。

[0044] 图12为烟酰胺核苷的COSY(相关光谱法)NMR谱，证明了纯度和身份(identity)。

[0045] 图13为烟酰胺核苷的^{13}C NMR谱。

[0046] 图14为烟酰胺核苷的DEPT135(无畸变的极化转移增强)NMR谱，其显示质子(-H)的位置。

[0047] 图15为烟酰胺核苷在D_2O溶液中的HSQC(异核单量子相关)NMR谱，其显示碳-氢偶合。

[0048] 图16是条形图，其显示6小时和24小时NR氯化物剂量依赖性增加真皮成纤维细胞的NAD水平。

[0049] 发明详述

[0050] 本发明提供了烟酰胺核苷氯化物制剂及用其预防或治疗哺乳动物(例如人)的临床病症的方法，其中涉及了NAD前体，所述方法包括给予治疗有效量的β-D-烟酰胺核苷氯化物。特别地，本发明提供了用于预防或治疗疾病或病症的方法，所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平，如胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症。

[0051] 虽然可以单独给予β-D-烟酰胺核苷氯化物，但其也可以作为药物制剂提供。因此，本发明还提供了药物制剂，其包含β-D-烟酰胺核苷氯化物和药学可接受的载体或赋形剂、以及任选的一种或多种其它治疗成分。

[0052] 在下文中，除非上下文另有规定，否则术语“活性成分”是指β-D-烟酰胺核苷氯化物。

[0053] 制剂包括适于口服、胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内和关节内)、吸入(包括可通过各种类型的计量加压气溶胶、喷雾器或吸入器产生的微细颗粒粉剂或雾剂)、直肠和局部(包括经皮、含服、舌下和眼内)给予，但最合适的途径取决于例如受试者的状况和病症。该制剂可以方便地以单位剂型存在，并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。所有方法均包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。通常，制剂通过将活性成分与液体载体或微细粉碎的固体载体或两者均匀且紧密地缔合而制备，然后如果需要，将产品成型为所需的制剂。

[0054] 每个胶囊或药筒(cartridge)通常可含有20mg-10g的活性成分，其任选地与另一种治疗活性成分组合。或者，本发明的化合物可不含赋形剂而存在。制剂的包装可以适合于单位剂量或多剂量递送。

[0055] 优选的单位剂量制剂是含有上文所述的有效剂量的活性成分或其适当部分的那些。

[0056] 应当理解，除了上述特别提及的成分之外，本发明的制剂可以包含与所讨论的制剂类型有关的本领域中常规的其它试剂，例如适合于口服给药的那些制剂可包括矫味剂。

[0057] 根据本发明的化合物和药物制剂可以与一种或多种其它治疗剂组合使用，或者包括一种或多种其它治疗剂，所述治疗剂例如选自其他NAD前体，例如烟酰胺单核苷酸(NMN)和/或尼克酸(烟酸或维生素B3)。因此，本发明在其它方面提供了包含β-D-烟酰胺核苷与一种或多种其它治疗活性剂的组合，所述治疗活性剂例如选自抗炎剂(例如皮质类固醇或NSAID)。

[0058] 药物组合物、剂量和给药方案

[0059] 当用于治疗时，本发明的烟酰胺核苷氯化物盐通常配制成药物组合物。这种组合物可以使用各种方法制备。

[0060] 因此，本发明进一步提供了用于治疗疾病或病症的药物组合物，所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平，例如胰岛素抗性、代谢综合征、糖尿病、肥胖或线粒体疾病或病症，所述药物组合物包含β-D-烟酰胺核苷氯化物和药学可接受的载体。

[0061] 本发明的药物组合物可以通过在例如环境温度和/或大气压下混合而制备，其通常适于口服，胃肠外或直肠给药，因此可以是片剂、胶囊、口服液体制剂、散剂、颗粒、锭剂、

可重构散剂、可注射或可输注的溶液或悬浮液、或栓剂的形式。

[0062] 通常优选可以口服给药的药物组合物，例如片剂或胶囊。

[0063] 用于口服给药的片剂或胶囊可以是单位剂量形式，并且可以含有一种或多种赋形剂，例如粘合剂(例如聚维酮、羟丙基甲基纤维素或淀粉)、填充剂(例如甘露醇或乳糖)、微晶纤维素、润滑剂例如压片润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸)、崩解剂(例如片剂崩解剂)和/或药学可接受的润湿剂。片剂可以被包衣，例如被膜包衣，例如根据片剂包衣方法。胶囊可以是硬或软胶囊，其含有本发明的化合物或盐以及一种或多种赋形剂，例如，以散剂或丸剂形式。

[0064] 口服液体制剂可以是例如水性或油性的悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形式，或者可以是在使用前用水或其它合适的介质重构的干燥产品的形式。这些液体制剂可含有一种或多种添加剂，例如悬浮剂，乳化剂，非水性媒介物(其可包括食用油)和/或防腐剂，和/或如果需要，可含有矫味剂和/或着色剂。

[0065] 对于胃肠外给药，流体单位剂型通常使用本发明的化合物或其药学可接受的盐以及无菌媒介物制备。化合物或盐，例如，取决于所使用的介质和/或浓度，可悬浮或溶解在媒介物中。在制备溶液时，可以将化合物或盐溶解以用于注射，并过滤灭菌，然后填充到合适的小瓶或安瓿中并密封。添加剂例如局部麻醉剂、防腐剂和/或缓冲剂可被溶解在媒介物中。为了提高稳定性，组合物可以在填充到小瓶中之后冷冻，并且在真空下除去水。除了将化合物或盐悬浮而不是溶解在介质中，以及通常不通过过滤灭菌之外，通常以基本上相同的方式制备胃肠外悬浮液。在一个实施方案中，将化合物或盐灭菌(例如通过暴露于环氧乙烷)，然后将其悬浮在无菌载体中。在一个实施方案中，组合物中包含表面活性剂或润湿剂以促进化合物或盐的均匀分布。

[0066] 所述药物组合物可以含有占组合物重量的0.1％至99％的活性物质(即β-D-烟酰胺核苷氯化物盐)，具体是组合物重量的1至60％或10至60％的活性物质。例如，这可以根据给予途径和/或组合物的预期用途而变化。

[0067] 在所述药物组合物中的药学可接受的载体的总量可以例如根据所述药物组合物和/或其预期用途和/或给药途径而变化。在一个实施方案中，在所述药物组合物中的药学可接受的载体的总量(例如或即，其中存在的一种或多种赋形剂的总量，例如本文提及的一种或多种赋形剂类型)，在组合物重量的1％至99.9％的范围内，例如组合物重量的40％至99％，例如40％至90％。另外或替代地，在一个实施方案中，对于单位剂量形式的组合物(例如用于口服给药的组合物，例如片剂或胶囊)，该单位剂量形式药物组合物中药物可接受的载体的总量(例如或即，其中存在的一种或多种赋形剂的总量)可以为10mg至10,000mg、10mg至2000mg、20mg至1500mg或100mg至约1000mg。

[0068] β-D-烟酰胺核苷氯化物(例如在治疗或预防上述病症/疾病/障碍时使用的和/或包含在药物组合物中的β-D-烟酰胺核苷氯化物的剂量，例如口服剂量，可以例如以常规方式随疾病的严重性、患者的体重和/或其他类似因素而变化。在一个实施方案中，该单位剂量用于每天给予一次(例如通过口服)给药于哺乳动物，例如人；或者这样的单位剂量可用于每天给予多于一次，例如每天两次或三次(例如口服)给药于哺乳动物，例如人。这样的治疗可以延长数周、数月或数年。

[0069] 示例性用途

[0070] 在一些方面，本发明提供了治疗或预防疾病或病症的方法，所述疾病或病症将受益于增加的NAD水平，例如通过增加NAD的体内水平(例如细胞内NAD水平、组织或血浆中的NAD水平和/或生物体中总的NAD水平)。不希望限于单一机制，增加的NAD水平用于调节一种或多种沉默调节蛋白的水平和/或活性，例如通过激活SIRT1和/或SIRT3。

[0071] 在一些实施方案中，本发明提供了使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物激活沉默调节蛋白的方法，例如增加沉默调节蛋白的水平和/或活性。增加的沉默调节蛋白活性和/或增加的沉默调节蛋白水平可用于多种治疗应用，包括例如增加细胞的寿命，以及治疗和/或预防多种疾病和病症，包括例如与年龄或应激有关的疾病或病症、糖尿病、肥胖、神经退行性疾病、心血管疾病、凝血障碍、炎症、癌症和/或潮红(flushing)等。所述方法包括向有需要的受试者给予药学有效量的烟酰胺核苷氯化物盐制剂或药物制剂。

[0072] 在一些实施方案中，本文所述的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可单独使用或与其它药剂组合使用。在一个实施方案中，烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以与调节沉默调节蛋白的化合物结合给予有此需要的受试者(例如，变构性SIRT1活化剂，例如WO 2007/019346，WO 2007/019344、WO 2008/156866、WO2008/156869、WO2010/071853、WO2009/134973、WO2010/003048、WO2010/037127、WO2010/037129、WO2013/059587、WO2013/059589、WO2013/059594和WO 2011/059839中描述的那些)。在另一个实施方案中，所述烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可与一种或多种以下化合物一起给药：白藜芦醇、紫铆花素(butein)、漆黄素、白皮杉醇(piceatannol)或槲皮素。在示例性的实施方案中，所述烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可与烟酸(即尼克酸)组合给药。

[0073] 在另一个实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可与一种或多种以下降低沉默调节蛋白的水平和/或活性的化合物一起给予：烟酰胺(NAM)，suranim；EX527(6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-1-甲酰胺)；NF023(G-蛋白拮抗剂)；NF279(嘌呤能受体拮抗剂)；Trolox(6-羟基-2,5,7,8,四甲基色满-2-羧酸)；(-)-没食子儿茶精(羟基在3,5,7,3',4',5'位点上)；(-)-没食子儿茶精没食子酸酯(羟基位点为5,7,3',4',5'且没食子酸酯在3位上)；氯化花青素(3,5,7,3',4'-五羟基氯化黄鎓盐)；氯化花翠素(3,5,7,3',4',5'-六羟基氯化黄鎓盐)；杨梅黄素(杨梅黄酮；3,5,7,3',4',5'-六羟基黄酮)；3,7,3',4',5'-五羟基黄酮；棉花色素(3,5,7,8,3',4'-六羟基黄酮)，sirtinol；和splitomicin(参见例如，Howitz等人，(2003)Nature 425:191；Grozinger等人，(2001)J.Biol.Chem.276:38837；Dedalov等人，(2001)PNAS 98:15113；以及Hirao等人，(2003)J.Biol.Chem 278:52773)。在另一个实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可与一种或多种用于治疗或预防各种疾病的治疗剂一起给予，所述疾病包括：例如，癌症、糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、凝血障碍、炎症、潮红、肥胖、衰老、应激等。在各种实施方案中，包含本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物的组合疗法可以指(1)包含本发明的一种或多种烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物的药物组合物与一种或多种治疗剂的组合；和(2)将一种或多种本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物与一种或多种治疗剂共同给予，其中烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物和所述治疗剂没有被配制在相同的组合物中。当使用单独的制剂时，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与另一种治疗剂在时间上同时、间歇、交错、在其之前、之后给药或以它们组合的方式给药。

[0074] 在一些实施方案中，使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物来缓解、

预防或治疗疾病或病症的方法还可以包括增加沉默调节蛋白(例如人SIRT1或其同源物)的蛋白水平。增加蛋白质水平可以通过将一个或多个编码沉默调节蛋白的核酸拷贝引入细胞中来实现。例如,通过向哺乳动物细胞中引入编码沉默调节蛋白的核酸可以在所述哺乳动物细胞中增加沉默调节蛋白的水平(例如,通过引入编码基因库登录号NP_036370中所列的氨基酸序列的核酸来增加SIRT1的水平)。核酸可受到调节SIRT1核酸表达的启动子的控制。或者,可以在基因组中位于启动子下游的位置将核酸引入细胞。使用这些方法增加蛋白质水平的方法是本领域熟知的。

[0075] 被引入细胞以增加沉默调节蛋白的蛋白质水平的核酸可以编码与沉默调节蛋白的序列(例如,GenBank登录号NP_036370)具有至少约80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性的蛋白质。例如,编码蛋白质的核酸可以与GenBank登录号NM_012238具有至少约80%、85%、90%、95%、98%或99%的同一性。核酸还可以是(优选在严格杂交条件下)与编码野生型沉默调节蛋白的核酸(例如GenBank登录号NM_012238)杂交的核酸。严格杂交条件可包括在65℃杂交并在0.2×SSC中洗涤。当使用编码不同于野生型沉默调节蛋白的蛋白质的核酸,例如作为野生型沉默调节蛋白的片段的蛋白质时,该蛋白质优选是生物活性的,例如能够去乙酰化。仅需要在细胞中表达具有生物活性的沉默调节蛋白的一部分。例如,与具有GenBank登录号NP_036370的野生型SIRT1不同的蛋白质,优选该部分含有其核心结构。核心结构有时指GenBank登录号NP_036370的氨基酸62-293,其由GenBank登录号NM_012238的核苷酸237至932编码,其涵盖NAD结合结构域以及底物结合结构域。SIRT1的核心结构域还可以大约指GenBank登录号NP_036370的氨基酸261至447,其由GenBank登录号NM_012238的核苷酸834至1394编码;还可以大约指GenBank登录号NP_036370的氨基酸242至493,其由GenBank登录号NM_012238的核苷酸777至1532编码;或大约指GenBank登录号NP_036370的氨基酸254至495,其由GenBank登录号NM_012238的核苷酸813至1538编码。可以根据本领域已知的方法来确定蛋白质是否保持生物学功能(例如,去乙酰化能力)。

[0076] 在一些实施方案中,使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物来缓解、预防或治疗疾病或病症的方法还可以包括降低沉默调节蛋白(如人SIRT1或其同源物)的蛋白水平。降低沉默调节蛋白的蛋白水平可以根据本领域已知的方法实现。例如,可以在细胞中表达靶向沉默调节蛋白的siRNA、反义核酸或核酶。也可以使用显性负沉默调节蛋白突变体,例如不能去乙酰化的突变体。例如,可以使用SIRT1的突变体H363Y,描述于例如Luo等人,(2001)Cell 107:137中。或者,可以使用抑制转录的试剂。

[0077] 调节沉默调节蛋白水平的方法还包括调节编码沉默调节蛋白的基因转录的方法、用于使相应的mRNA稳定/失稳的方法、以及本领域已知的其它方法。

[0078] 衰老/应激

[0079] 在本发明的一个方面,将受益于增加的NAD水平的所述疾病或病症与衰老和/或应激有关。因此,在一个实施方案中,本发明提供通过使细胞与本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物接触来延长细胞寿命、增强细胞增殖能力、延缓细胞老化、促进细胞存活、在细胞中延迟细胞衰老、模拟热量限制的作用、增加抑制细胞对应激的抗性或预防细胞凋亡的方法。

[0080] 例如,本文所述的方法可以用于增加细胞,特别是原代细胞(即从生物体例如人类获得的细胞),可以在细胞培养物中保持存活的时间量。胚胎干(ES)细胞和多能细胞以及由

其所分化的细胞也可以用调节沉默调节蛋白的化合物处理，所述化合物增加沉默调节蛋白的水平和/或活性以使细胞或其后代在培养物中保持更长的时间。这样的细胞还可以用于被移植到受试者中，例如，在离体修饰后。

[0081] 在一个实施方案中，旨在被长期保存的细胞可以用增加NAD体内水平(即细胞内NAD水平)的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物进行处理。细胞可以在悬浮液(例如，血细胞，血清，生物生长培养基等)中或在组织或器官中。例如，为了输血目的从个体收集的血液可以用调节沉默调节蛋白的化合物处理，该化合物增加沉默调节蛋白的水平和/或活性以将血细胞保持更长的时间。此外，用于法医目的的血液也可以使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物来保存。可以被处理以延长其寿命或防止凋亡的其他细胞包括用于消耗的细胞，例如来自非人哺乳动物(例如肉)或植物细胞(例如蔬菜)的细胞。

[0082] 本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可以在哺乳动物、植物、昆虫或微生物的发育和生长阶段期间应用，目的是例如改变、延缓或加速发育和/或生长过程。

[0083] 在另一个实施方案中，可以使用增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物来处理用于移植或细胞治疗的细胞，包括例如实体组织移植物、器官移植、细胞悬浮液、干细胞、骨髓细胞等。细胞或组织可以是自体移植物，同种异体移植物，同种同基因移植物或异种移植物。在给予/植入之前、给予/植入的同时、和/或给予/植入到受试者中以后，可以使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物来处理细胞或组织。可在从供体个体除去细胞之前处理细胞或组织、在从供体个体除去细胞或组织后离体处理细胞或组织，或在植入受体后处理细胞或组织。例如，供体或受体个体可以用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物进行全身治疗，或者可以具有用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物局部治疗的一亚组细胞/组织，所述制剂和药物组合物增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性。在一些实施方案中，细胞或组织(或供体/受体个体)可另外用另一种用于延长移植物存活的治疗剂治疗，例如免疫抑制剂、细胞因子、血管生成因子等。

[0084] 在其他实施方案中，细胞可以用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物治疗，所述制剂和药物组合物在体内增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性，例如增加其寿命或预防凋亡。例如，通过用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物处理皮肤或上皮细胞，可以保护皮肤免于老化(例如，形成皱纹、丧失弹性等)，所述制剂和药物组合物增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性。在示例性的实施方案中，使皮肤与包含本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物的药物或化妆品组合物接触，所述制剂和药物组合物增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性。可以根据本文所述的方法治疗的示例性皮肤病或皮肤病症包括与炎症、晒伤或自然老化相关或由其引起的障碍或疾病。例如，该组合物可用于：预防或治疗接触性皮炎(包括刺激性接触性皮炎和过敏性接触性皮炎)、特应性皮炎(也称为过敏性湿疹)、光化性角化病，角质化障碍(包括湿疹)、大疱性表皮松解疾病(包括天疱疮(penfigus))、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、红斑(包括多形性红斑和结节性红斑)，由日光或其他光源引起的损伤、盘状红斑狼疮，皮肌炎，银屑病，皮肤癌和自然老化的影响。在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于处理伤口和/或烧伤以促进愈合，包括例如一度、二度或三度烧伤和/或

热灼伤、化学灼伤或电灼伤。在有效带来期望效果的给药方案的背景下，制剂可作为软膏、洗剂、乳膏、微乳液、凝胶、溶液等被局部给予于皮肤或粘膜组织，如在本文中进一步描述的那样。

[0085] 包含一种或多种提高沉默调节蛋白的水平和/或活性的沉默调节蛋白-调节性化合物的局部制剂也可用作预防性组合物，例如化学预防性组合物。当用于化学预防方法中时，在具体个体中出现任何可见病状之前处理易感皮肤。

[0086] 本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以被局部或全身递送至受试者。在一个实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物通过注射、局部制剂等被局部递送到受试者的组织或器官。

[0087] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于在受试者中治疗或预防疾病或病症，所述疾病或病症由细胞衰老诱导或加重；用于降低受试者衰老速率的方法，例如，在衰老开始后使用；延长受试者的寿命的方法；治疗或预防与寿命相关的疾病或病症的方法；用于治疗或预防与细胞的增殖能力相关的疾病或病症的方法；和用于治疗或预防由细胞损伤或死亡引起的疾病或病症的方法。在一些实施方案中，该方法不通过降低使受试者的寿命缩短的疾病的发生率起作用。在一些实施方案中，该方法不通过降低由诸如癌症的疾病引起的致死性而起作用。

[0088] 在另一个实施方案中，可以向受试者给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物，从而总体上增加细胞寿命并保护其细胞免受应激和/或凋亡。据信，用本文所述的化合物治疗受试者类似于使受试者经历毒物刺激作用，即对生物有益并且可延长其寿命的温和应激。

[0089] 也可以向受试者给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物，以用于治疗与细胞死亡有关的疾病(例如慢性疾病)以保护细胞免于经受细胞死亡。示例性疾病包括与神经细胞死亡、神经元功能障碍或肌细胞死亡或功能障碍相关的疾病，例如帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化症和肌营养不良；艾滋病；暴发性肝炎；与脑退化相关的疾病，例如克雅氏病(Creutzfeld-Jakob diease)、色素性视网膜炎和小脑变性；脊髓发育不良如再生障碍性贫血；缺血性疾病如心肌梗塞和中风；肝病如酒精性肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎；关节疾病如骨关节炎；动脉粥样硬化；脱发；紫外线对皮肤的伤害；扁平苔藓；皮肤萎缩；白内障；和移植排斥。细胞死亡也可以由手术、药物治疗、化学暴露或辐射暴露引起。

[0090] 也可将本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物给予至患有急性疾病(例如器官或组织的损伤)的受试者，如，患有中风或心肌梗塞的受试者或患有脊髓损伤的受试者。增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可用于修复酒精性肝脏。

[0091] 心血管疾病

[0092] 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗和/或预防心血管疾病的方法，其通过向有此需要的受试者给药本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物，所述制剂或组合物增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性。

[0093] 使用本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂

或药物组合物来治疗或预防的心血管疾病包括心肌病或心肌炎，例如特发性心肌病、代谢性心肌病、酒精中毒性心肌病、药物诱导的心肌病、缺血性心肌病和高血压性心肌病。还可使用本文所述的组合物和方法治疗或预防的是主要血管的动脉粥样化病症(大血管疾病)，所述主要血管例如为主动脉、冠状动脉、颈动脉、脑血管动脉、肾动脉、髂动脉、股动脉和腘动脉。可被治疗或预防的其他血管疾病包括与以下相关的血管疾病：血小板聚集、视网膜小动脉、肾小球小动脉、神经滋养血管、心脏小动脉和眼睛、肾脏、心脏和中枢以及外周神经系统的相关毛细血管床。增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可用于增加个体血浆中的HDL水平。

[0094] 可以用增加NAD水平和/或沉默调节蛋白活性的沉默调节蛋白-调节性化合物治疗的其它病症包括：再狭窄(例如冠状动脉介入后的再狭窄)和与异常水平的高密度胆固醇和低密度胆固醇相关的病症。

[0095] 在一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以作为与另一种心血管药剂的组合治疗的一部分，所述另一种心血管药剂包括例如：抗心律失常药、抗高血压药、钙通道阻滞剂、心脏停搏液、强心剂、纤维蛋白溶解剂、硬化溶液(sclerosing solution)、血管收缩剂、血管扩张剂、一氧化氮供体、钾通道阻滞剂、钠通道阻滞剂、他汀类或促尿钠排泄药。

[0096] 在一个实施方案中，可以将增加NAD的水平和/或活性和/或沉默调节蛋白活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物作为与抗心律失常药的组合治疗的一部分。抗心律失常药物通常根据其作用机制被分为四大组：I型，钠通道阻滞；II型，β-肾上腺素能阻滞；III型，复极化延长；和IV型，钙通道阻滞。I型抗心律失常药包括利多卡因、莫立昔嗪、美西律、妥卡尼、普鲁卡因胺、恩卡胺、氟卡尼(flecanide)、托卡胺、苯妥英、普罗帕酮、奎尼丁、丙吡胺和氟卡尼。II型抗心律失常药包括普萘洛尔和艾司洛尔。III型包括通过延长动作电位的持续时间起作用的药剂，例如胺碘酮、阿替利特、溴苄胺、氯非铵、isobutilide、索他洛尔、阿齐利特、多非利特、决奈达隆、艾生利特、伊布利特、替地沙米和曲西利特。IV型抗心律失常药包括维拉帕米、地尔硫卓、洋地黄、腺苷、氯化镍和镁离子。

[0097] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以作为与另一种心血管药剂的联合治疗的一部分给予。心血管药物的实例包括：血管扩张剂，例如肼苯哒嗪；血管紧张素转化酶抑制剂，例如，卡托普利；抗心绞痛药，例如硝酸异山梨酯、硝酸甘油和季戊四醇四硝酸酯；抗心律失常药，例如奎尼丁、普鲁卡因胺和利诺卡因；强心苷，例如，地高辛和洋地黄毒苷；钙拮抗剂，例如，维拉帕米和硝苯地平；利尿剂，例如噻嗪类和相关化合物，例如，苄氟噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、氢氯噻嗪和其他利尿剂，例如呋塞米和氨苯蝶啶；和镇静药，例如硝西泮、氟西泮和地西泮。

[0098] 其它示例性的心血管药剂包括例如：环氧合酶抑制剂，如阿司匹林或吲哚美辛；血小板聚集抑制剂，如氯吡格雷、噻氯匹定或阿司匹林；纤维蛋白原拮抗剂或利尿剂，如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪或苄噻嗪以及依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、呋塞米、木索亚胺、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和螺内酯及这些化合物的盐；血管紧张素转化酶抑制剂如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、塞拉普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利和这些化合物的盐；血管紧张素II拮抗剂，如氯沙坦、厄贝沙坦或缬沙坦；血栓溶解剂，如组织纤维蛋白溶酶原激

活剂(tPA)、重组tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和茴香酰化的纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC,Eminase,Beecham Laboratories)或动物唾液腺纤溶酶原激活剂;钙通道阻滞剂,如维拉帕米、硝苯地平或地尔硫卓;血栓素受体拮抗剂,如伊非曲班、前列环素模拟物或磷酸二酯酶抑制剂。这种组合产品如果配制成固定剂量,则在上述剂量范围内使用本发明的化合物,而其它药物活性剂在其批准的剂量范围内使用。

[0099] 其它的示例性心血管药剂包括,例如:血管扩张剂,例如,苄环烷、桂利嗪、胞磷胆碱、环扁桃酯、cyclonicate、ebumamonine、phenoxezyl、氟桂利嗪、异丁地特、艾芬地尔、洛美利嗪、naphlole、nikamate、nosergoline、尼莫地平、罂粟碱、己可可碱、nofedoline、长春胺、长春西汀、vichizyl、己酮可可碱、前列腺环素衍生物(如前列腺素E1和前列腺素I2)、内皮素受体阻滞药物(如波生坦)、地尔硫卓、尼可地尔和硝化甘油。脑保护药物的实例包括自由基清除剂(如依达拉奉、维生素E和维生素C)、谷氨酸拮抗剂、AMPA拮抗剂、红藻氨酸盐拮抗剂、NMDA拮抗剂、GABA激动剂、生长因子、阿片类拮抗剂、磷脂酰胆碱前体、血清素激动剂、Na+/Ca2+通道抑制药物和K+通道开放药物。脑代谢兴奋剂的实例包括金刚烷胺、泰必利和γ-氨基丁酸。抗凝剂的实例包括肝素(如肝素钠、肝素钾、达肝素钠、达肝素钙、肝素钙、帕肝素钠、瑞维肝素钠和达那肝素钠)、华法林、依诺肝素、阿加曲班、巴曲酶和柠檬酸钠。抗血小板药物的实例包括盐酸噻氯匹定、双嘧达莫、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、盐酸沙格雷酯、盐酸地拉卓、曲匹地尔、非甾类抗炎剂(如阿司匹林)、贝前列素钠、伊洛前列素和吲哚布芬。溶栓药的实例包括尿激酶、组织型纤溶酶原激活剂(如阿替普酶、替来激酶、那替普酶、帕米普酶、孟替普酶和rateplase)和那沙普酶。抗高血压药的实例包括血管紧张素转换酶抑制剂(如卡托普利、阿拉普利、赖诺普利、咪达普利、喹那普利、替莫普利、地拉普利、贝那普利、西拉普利、群多普利、恩纳普利、西洛普利、福辛普利、imadapril、mobertpril、培哚普利、雷米普利、螺普利和randolapril)、血管紧张素II拮抗剂(如氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、依普沙坦和依贝沙坦)、钙通道阻滞药物(如阿雷地平、依福地平、尼卡地平、巴尼地平、贝尼地平、马尼地平、西尼地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、非洛地平、氨氯地平、地尔硫卓、苄普地尔、克仑硫卓、phendilin、galopamil、米贝地尔、普尼拉明、司莫地尔、特罗地林、维拉帕米、西尼地平、依高地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、尼莫地平、桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪、洛美利嗪、苄环庚烷、依他苯酮和哌克昔林)、β-肾上腺素受体阻断药(普萘洛尔、吲哚洛尔、茚诺洛尔、卡替洛尔、布尼洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔、尼普地洛、喷布特罗、纳多洛尔、替利洛尔、卡维地洛、比索洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、布新洛尔、贝凡洛尔、拉贝洛尔、烯丙洛尔、氨磺洛尔、阿罗洛尔、苯呋洛尔、布库洛尔、布非洛尔、布非洛尔、布拉洛尔、butylidine、丁非洛尔、卡拉洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、左布诺洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、莫普洛尔、萘肟洛尔、奈比洛尔、氧烯洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、索他洛尔、sufinalol、他林洛尔、特他洛尔、托利洛尔、xybenolol和艾司洛尔)、α-受体阻断药(如氨磺洛尔、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、布那唑嗪、乌拉地尔、酚妥拉明、阿罗洛尔、达哌唑、芬司匹利、吲哚拉明、拉贝洛尔、萘哌地尔、尼麦角林、坦索罗辛、妥拉苏林、曲马唑嗪和育亨宾)、交感神经抑制剂(如可乐定、胍法辛、胍那苄、甲基多巴和利血平)、肼屈嗪、托屈嗪、布屈嗪和卡屈嗪。抗心绞痛药的实例包括硝酸类药物(如亚硝戊酯、硝化甘油和异山梨醇)、β-肾上腺素受体阻断药(如普萘洛尔、吲哚洛尔、茚诺洛尔、卡替洛尔、布尼洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔、尼普地洛、喷布特罗、纳多洛尔、替

利洛尔、卡维地洛、比索洛尔、倍他洛尔、塞利路尔、波吲洛尔、贝凡洛尔、拉贝洛尔、烯丙洛尔、氨磺洛尔、阿罗洛尔、苯呋洛尔、布库洛尔、布非洛尔、布非洛尔、布拉洛尔、butylidine、丁非洛尔、卡拉洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、左布诺洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、莫普洛尔、萘肟洛尔、奈比洛尔、氧烯洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、索他洛尔、sufinalol、他林洛尔、特他洛尔、托利洛尔和xybenolol)、钙通道阻断药(如阿雷地平、依福地平、尼卡地平、巴尼地平、贝尼地平、马尼地平、西尼地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、非洛地平、氨氯地平、地尔硫卓、苄普地尔、克仑硫卓、phendiline、galopamil、米贝地尔、普尼拉明、司莫地尔、特罗地林、维拉帕米、西尼地平、依高地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、尼莫地平、桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪、洛美利嗪、苄环庚烷、依他苯酮和哌克昔林)、三甲氧苄嗪、双嘧达莫、依他苯酮、地拉卓、曲匹地尔、尼可地尔、依诺肝素和阿司匹林。利尿剂的实例包括噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪、苄氢氯噻嗪和戊氟噻嗪)、髓袢利尿剂(如呋塞米、依他尼酸、布美他尼、吡咯他尼、阿佐塞米和托拉塞米)、保K+利尿剂(螺内酯、氨苯蝶啶和坎利酸钾)、渗透压性利尿剂(如异山梨醇、D-甘露醇和甘油)、非噻嗪类利尿剂(如美替克仑、曲帕胺、氯噻酮和美夫西特)和乙酰唑胺。强心药的实例包括洋地黄制剂(如洋地黄毒苷、地高辛、甲基地高辛、西地兰、维司力农、毛花苷C和海葱次苷)、黄嘌呤制剂(如氨茶碱、胆茶碱、二羟丙茶碱和丙羟茶碱)、儿茶酚胺制剂(如多巴胺、多巴酚丁胺和多卡巴胺)、PDE III抑制剂(如氨力农、奥普力农和米力农)、地诺帕明、癸烯醌、匹莫苯丹、左西孟旦、氨基乙磺酸、维司力农、卡培立肽和达普酸考福辛。抗心律失常药物的实例包括阿马林、吡美诺、普鲁卡因胺、西苯唑啉、丙吡胺、奎尼丁、安搏律定、美西律、利多卡因、苯妥英、吡西卡尼、普罗帕酮、氟卡尼、阿替洛尔、醋丁洛尔、索他洛尔、普萘洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔、胺碘酮、尼非卡兰、地尔硫卓、苄普地尔和维拉帕米。抗高血脂药的实例包括阿伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀钠、氟伐他汀钠、克利贝特、氯贝特、双贝特、非诺贝特、苯扎贝特、colestimide和考来烯胺。免疫抑制剂的实例包括硫唑嘌呤、咪唑立宾、环胞霉素、他克莫司、胍立莫司和甲氨喋呤。

[0100] 细胞死亡/癌症

[0101] 可以将增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物给药至最近接受过或有可能接受一定剂量的辐射或毒素的受试者。在一个实施方案中,辐射或毒素的剂量作为工作相关或医疗程序的一部分被接收,例如,在核电厂中工作、飞机飞行、X射线、CAT扫描或管理用于医学成像的放射性染料;在这样的实施方案中,将所述化合物作为预防措施给予。在另一个实施方案中,例如由于工业事故、在自然辐射地点的居住、恐怖主义行为或涉及放射性或有毒物质的战争行为,无意中接收到了辐射或毒素暴露。在这种情况下,本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物优选在暴露后尽快给予以抑制凋亡和随后的急性放射综合征的发展。

[0102] 本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可用于治疗和/或预防癌症。在一些实施方案中,增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗和/或预防癌症。已将热量限制与年龄相关的病症的发病率的减少联系了起来,所述病症包括癌症(参见例如,Bordone和Guarente,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.(2005epub);Guarente和Picard,Cell 120:473-82(2005);Berrigan等人,Carcinogenesis 23:817-822(2002);以及Heilbronn和Ravussin,Am.J.Clin.Nutr.78:

361-369(2003))。此外,来自酵母的Sir2蛋白已经显示为通过葡萄糖限制来延长寿命所需的物质(一种用于热量限制的酵母模型)(参见例如,Lin等人,Science 289:2126-2128(2000);Anderson等人,Nature 423:181-185(2003))。因此,NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的增加可用于治疗和/或预防年龄相关病症的发病,例如,癌症。

[0103] 在其它实施方案中,本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以与降低沉默调节蛋白的水平和/或活性的沉默调节蛋白-调节性化合物一起用于治疗或预防癌症。例如,抑制性化合物可以用于刺激底物如p53的乙酰化,从而增加细胞凋亡,以及减少细胞和生物体的寿命,使它们对应激更敏感,和/或提高细胞或生物体的放射敏感性和/或化学敏感性。因此,可以使用抑制性化合物,例如,用于治疗癌症。可以使用沉默调节蛋白-调节性化合物治疗的示例性癌症是脑和肾的癌症;激素依赖性癌症,包括乳腺癌、前列腺癌、睾丸癌和卵巢癌;淋巴瘤和白血病。在与实体瘤相关的癌症中,调节性化合物可以直接给药至肿瘤。可以通过将调节性化合物给药到血流或骨髓中来治疗血细胞的癌症,例如白血病。也可以治疗良性细胞生长,例如疣。可以治疗的其它疾病包括自身免疫性疾病,例如,系统性红斑狼疮,硬皮病和关节炎,其中应当除去自身免疫细胞。病毒感染如疱疹、HIV、腺病毒和HTLV-1相关的恶性和良性疾病也可以通过给予沉默调节蛋白-调节性化合物来治疗。或者,可以从受试者获得细胞,将其进行离体处理以除去一些不期望的细胞,例如,癌细胞,并将其给予回相同或不同的受试者。

[0104] 此外,化疗剂可以与烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物共同给药。本文描述的具有抗癌症活性的化疗剂(例如,诱导凋亡的化合物、降低寿命的化合物或使细胞对应激敏感的化合物)包括:氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博莱霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、柔红霉素、双烯雌酚、己烯雌酚、紫杉萜、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木素、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、依立替康、ironotecan、来曲唑、亚叶酸钙、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨喋呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、氨羟二磷酸、喷司他丁、光辉霉素、卟菲尔钠、丙卡巴嗪、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯二茂钛、托泊替康、曲妥单抗、维甲酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0105] 这些化疗剂可根据其作用机制被分为例如以下几组:抗代谢物/抗癌剂、如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟脲脱氧核苷、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)和嘌呤类似物、叶酸盐拮抗剂和相关抑制剂(巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨));抗增殖剂/抗有丝分裂剂,包括天然产物如长春花生物碱类(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、微管破坏剂如紫杉烷(紫杉醇、紫杉萜)、新长春碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本、表鬼臼毒素类(替尼泊苷)、DNA损伤剂(放射菌素、安吖啶、蒽环类抗生素、博莱霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环磷酰胺(cytoxan)、放线菌素、柔红霉素、紫杉萜、多柔比星、表柔比星、六甲三聚氰胺奥沙利铂、异环磷酰胺、美法仑、merchlorethamine、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、紫杉醇、光辉霉素、丙卡巴嗪、替尼泊

苷、三亚乙基硫化磷酰胺和依托泊苷(VP16))；抗生素如放线菌素(放射菌素D)、柔红霉素、多柔比星(亚德里亚霉素)、伊达比星、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博莱霉素、光辉霉素(光神霉素)和丝裂霉素；酶(L-天冬酰胺酶，其全身代谢L-天冬酰胺并除去不具有合成其自身天冬酰胺的能力的细胞)；抗血小板剂；抗增殖/抗有丝分裂的烷化剂，如氮芥类(氮芥、环磷酰胺及类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺类和甲基三聚氰胺类(六甲三聚氰胺和噻替派)、烷基磺酸酯-白消安、亚硝基脲类(卡莫司汀(BCNU)及类似物、链脲霉素)、莠去津类-达卡巴嗪(DTIC)；抗增殖/抗有丝分裂的抗代谢物如叶酸类似物(甲氨喋呤)；铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴嗪、羟基脲、米托坦、氨鲁米特；激素类、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁米特)和芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑)；抗凝剂(肝素、合成肝素盐和凝血酶的其它抑制剂)；纤维蛋白溶解剂(如组织纤维蛋白溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、COX-2抑制剂、双嘧达莫、噻氯匹啶、氯吡格雷、阿昔单抗；抗转移剂；抑制分泌试剂(breveldin)；免疫抑制剂(环胞霉素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、麦考酚酸吗乙酯)；抗血管生成化合物(TNP-470、染料木素)和生长因子抑制剂(血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂、表皮生长因子(EGF)抑制剂)；血管紧缩素受体阻滞剂；一氧化氮供体；反义寡核苷酸；抗体(曲妥单抗)；细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维甲酸)；mTOR抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(亚德里亚霉素)、安吖啶、喜树碱、柔红霉素、放线菌素、eniposide、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、依立替康(CPT-11)和米托蒽醌、托泊替康、依立替康)、皮质类固醇(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松和泼尼松龙)；生长因子信号转导激酶抑制剂；线粒体功能障碍诱导剂和半胱天冬酶活化剂；染色质干扰物。

[0106] 这些化疗剂可以单独使用或与本文所述的烟酰胺核苷制剂一起使用，以用于诱导细胞死亡或减少寿命或增加对应激的敏感性和/或与其它化疗剂组合。已经开发了许多组合疗法，包括但不限于表1中所列的那些。

[0107] 表1：用于治疗癌症的示例性组合疗法。

[0108]

名称	治疗剂
ABV	多柔比星、博莱霉素、长春碱
ABVD	多柔比星、博莱霉素、长春碱、达卡巴嗪
AC (乳癌)	多柔比星、环磷酰胺
AC (肉瘤)	多柔比星、顺铂
AC (神经母细胞瘤)	环磷酰胺、多柔比星
ACE	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
ACe	环磷酰胺、多柔比星
AD	多柔比星、达卡巴嗪
AP	多柔比星、顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷、柔红霉素
B-CAVe	博莱霉素、洛莫司汀、多柔比星、长春碱
BCVPP	卡莫司汀、环磷酰胺、长春碱、丙卡巴嗪、泼尼松
BEACOPP	博莱霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴嗪、泼尼松、非格司

[0109]

名称	治疗剂
	亭
BEP	博莱霉素、依托泊苷、顺铂
BIP	博莱霉素、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
BOMP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
CA	阿糖胞苷、天冬酰胺酶
CABO	顺铂、甲氨喋呤、博莱霉素、长春新碱
CAF	环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松、天冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺、多柔比星、甲氨喋呤、丙卡巴嗪
CAP	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CaT	卡铂、紫杉醇
CAV	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱
CAVE ADD	CAV 和依托泊苷
CA-VP16	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
CC	环磷酰胺、卡铂
CDDP/VP-16	顺铂、依托泊苷
CEF	环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP(B)	环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、存在或不存在/博莱霉素
CEV	环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱
CF	顺铂、氟尿嘧啶或卡铂、氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺、六甲密胺、多柔比星、顺铂
ChlVPP	苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴嗪、泼尼松
CHOP	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松

[0110]

名称	治疗剂
CHOP-BLEO	向 CHOP 添加博莱霉素
CISCA	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CLD-BOMP	博莱霉素、顺铂、长春新碱、丝裂霉素
CMF	甲氨喋呤、氟尿嘧啶、环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺、甲氨喋呤、氟尿嘧啶、泼尼松
CMFVP	环磷酰胺、甲氨喋呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
CMV	顺铂、甲氨喋呤、长春碱
CNF	环磷酰胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松
COB	顺铂、长春新碱、博莱霉素
CODE	顺铂、长春新碱、多柔比星、依托泊苷
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨喋呤、亚叶酸钙、阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺、长春新碱、甲氨喋呤、泼尼松
Cooper 方案	环磷酰胺、甲氨喋呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
COP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
COPE	环磷酰胺、长春新碱、顺铂、依托泊苷
COPP	环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴嗪、泼尼松
CP(慢性淋巴细胞性白血病)	苯丁酸氮芥、泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺、顺铂
CT	顺铂、紫杉醇
CVD	顺铂、长春碱、达卡巴嗪

[0111]

名称	治疗剂
CVI	卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠
CVP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松(Prednisome)
CVPP	洛莫司汀、丙卡巴嗪、泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪
DA	柔红霉素、阿糖胞苷
DAT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DAV	柔红霉素、阿糖胞苷、依托泊苷
DCT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂、阿糖胞苷、地塞米松
DI	多柔比星、异环磷酰胺
DTIC/他莫昔芬	达卡巴嗪、他莫昔芬
DVP	柔红霉素、长春新碱、泼尼松
EAP	依托泊苷、多柔比星、顺铂
EC	依托泊苷、卡铂
EFP	依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂
ELF	依托泊苷、亚叶酸钙、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷
EP	依托泊苷、顺铂
EVA	依托泊苷、长春碱
FAC	氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素
FAMTX	甲氨喋呤、亚叶酸钙、多柔比星
FAP	氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂
F-CL	氟尿嘧啶、亚叶酸钙
FEC	氟尿嘧啶、环磷酰胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、依托泊苷、顺铂
FL	氟他胺、亮丙瑞林

[0112]

名称	治疗剂
FZ	氟他胺、乙酸戈舍瑞林植入物
HDMTX	甲氨喋呤、亚叶酸钙
Hexa-CAF	六甲密胺、环磷酰胺、甲氨喋呤、氟尿嘧啶
ICE-T	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、紫杉醇、美司钠
IDMTX/6-MP	甲氨喋呤、巯嘌呤、亚叶酸钙
IE	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IfoVP	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IPA	异环磷酰胺、顺铂、多柔比星
M-2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、泼尼松、美法仑
MAC-III	甲氨喋呤、亚叶酸钙、放线菌素、环磷酰胺
MACC	甲氨喋呤、多柔比星、环磷酰胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲氨喋呤、亚叶酸钙、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、博莱霉素、泼尼松
MAID	美司钠、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪
m-BACOD	博莱霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、甲氨喋呤、亚叶酸钙
MBC	甲氨喋呤、博莱霉素、顺铂
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲氨喋呤、氟尿嘧啶、亚叶酸钙
MICE	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、美司钠
MINE	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷
mini-BEAM	卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法

[0113]

名称	治疗剂
	仑
MOBP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
MOP	氮芥、长春新碱、丙卡巴嗪
MOPP	氮芥、长春新碱、丙卡巴嗪、泼尼松
MOPP/ABV	氮芥、长春新碱、丙卡巴嗪、泼尼松、多柔比星、博莱霉素、长春碱
MP(多发性骨髓瘤)	美法仑、泼尼松
MP(前列腺癌)	米托蒽醌、泼尼松
MTX/6-MO	甲氨喋呤、巯嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨喋呤、巯嘌呤、长春新碱、泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨喋呤、亚叶酸钙、顺铂、多柔比星
MV(乳腺癌)	丝裂霉素、长春碱
MV(急性髓细胞性白血病)	米托蒽醌、依托泊苷
M-VAC 甲氨喋呤	长春碱、多柔比星、顺铂
MVP 丝裂霉素	长春碱、顺铂
MVPP	氮芥、长春碱、丙卡巴嗪、泼尼松
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、亚叶酸钙
NOVP	米托蒽醌、长春碱、长春新碱
OPA	长春新碱、泼尼松、多柔比星
OPPA	向 OPA 添加丙卡巴嗪
PAC	顺铂、多柔比星
PAC-I	顺铂、多柔比星、环磷酰胺
PA-CI	顺铂、多柔比星
PC	紫杉醇、卡铂或紫杉醇、顺铂
PCV	洛莫司汀、丙卡巴嗪、长春新碱
PE	紫杉醇、雌莫司汀
PFL	顺铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙
POC	泼尼松、长春新碱、洛莫司汀

[0114]

名称	治疗剂
ProMACE	泼尼松、甲氨喋呤、亚叶酸钙、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷
ProMACE/cytaBOM	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷、博莱霉素、长春新碱、甲氨喋呤、亚叶酸钙、磺胺甲基异恶唑
PRoMACE/MOPP	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、氮芥、长春新碱、丙卡巴嗪、甲氨喋呤、亚叶酸钙
Pt/VM	顺铂、替尼泊苷
PVA	泼尼松、长春新碱、天冬酰胺酶
PVB	顺铂、长春碱、博莱霉素
PVDA	泼尼松、长春新碱、柔红霉素、天冬酰胺酶
SMF	链脲霉素、丝裂霉素、氟尿嘧啶
TAD	氮芥、多柔比星、长春碱、长春新碱、博莱霉素、依托泊苷、泼尼松
TCF	紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶
TIP	紫杉醇、异环磷酰胺、美司钠、顺铂
TTT	甲氨喋呤、阿糖胞苷、氢化可的松
Topo/CTX	环磷酰胺、托泊替康、美司钠
VAB-6	环磷酰胺、放线菌素、长春碱、顺铂、博莱霉素
VAC	长春新碱、放线菌素、环磷酰胺
VACAdr	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、放线菌素、长春新碱
VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松
VATH	长春碱、多柔比星、噻替派、Flouxymesterone
VBAP	长春新碱、卡莫司汀、多柔比星、泼尼

[0115]

名称	治疗剂
	松
VBCMP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VC	长春瑞滨、顺铂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松
VD	长春瑞滨、多柔比星
VelP	长春碱、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VIP	依托泊苷、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VM	丝裂霉素、长春碱
VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VP	依托泊苷、顺铂
V-TAD	依托泊苷、硫鸟嘌呤、柔红霉素、阿糖胞苷
5+2	阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌
7+3	阿糖胞苷，具有柔红霉素或伊达比星或米托蒽醌
"8 合 1"	甲基泼尼松龙、长春新碱、洛莫司汀、丙卡巴嗪、羟基脲、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪

[0116] 除了常规化疗剂之外，本文描述的能够诱导细胞死亡或减少寿命的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可与反义RNA、RNAi或其它多核苷酸一起使用以抑制细胞组分的表达，所述细胞组分的表达助长了不期望的细胞增殖(其为常规化疗的靶标)。这样的靶标为(仅仅为了说明)生长因子、生长因子受体、细胞周期调节蛋白、转录因子或信号转导激酶。

[0117] 包含本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物以及常规化疗剂的组合疗法可优于本领域已知的组合疗法，因为所述组合允许常规化疗剂在较低剂量下发挥更大的作用。在优选的实施方案中，当与烟酰胺核苷氯化物制剂组合使用时，化疗剂或常规化疗剂的组合的有效剂量(ED 50)比单独使用所述化疗剂时的ED 50低至少2倍，甚至更优选低5倍、低10倍或甚至低25倍。相反，当与本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物组合使用时，这种化疗剂或这种化疗剂的组合的治疗指数(TI)可以比单独使用常规化疗剂方案的TI高至少2倍，甚至更优选高5倍、高10倍或甚至高25倍。

[0118] 神经疾病/障碍

[0119] 在一些方面，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于治疗患有神经退行性疾病以及中枢神经系统(CNS)或周围神经系统(PNS)的创伤性或机械性损伤的患者。神经退行性疾病通常涉及人脑的质量和体积的减少，这可能是由于脑细胞的萎缩和/或死亡，其比健康人中由于衰老导致的萎缩和/或死亡更加严重。在长时间的正常脑功能之后，由于特定脑区域的进行性退化(例如，神经细胞功能障碍和死亡)，神经退行性疾病逐渐发展。脑退化的实际发作可以发生在有临床表现之前多年。神经退行性疾病的实例包括但不限于阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿病(HD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS;Lou Gehrig氏病)、弥漫性路易体病、舞蹈样棘红细胞增多症、原发性侧索硬化、眼部疾病(眼神经炎)、化疗导致的神经病(例如，由长春新碱、紫杉醇、硼替佐米导致)、糖尿病诱导的神经病和弗里德赖氏共济失调。增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗这些病症和其他下述疾病。

[0120] AD是慢性的、不可治愈且不可遏制的CNS疾病，其逐渐发生，导致记忆丧失、异常行为、人格改变和思维能力的下降。这些损失与特定类型的脑细胞的死亡以及它们之间的连接的破坏有关。AD已被描述为童年倒回。在大多数AD患者中，症状出现在60岁以后。最早的症状包括近期记忆丧失、错误判断和人格变化。在疾病晚期，那些患有AD的患者会忘记如何做简单的任务，如洗手。最终，AD患者失去所有推理能力，并依赖于其他人的日常护理。最后，疾病使人变得虚弱，以至于患者卧床不起，并且通常发展出共存疾病。

[0121] PD是慢性，不可治愈和不可阻挡的CNS疾病，其逐渐发生并导致不受控制的身体运动、僵直、震颤和步态困难。这些运动系统问题与大脑中产生多巴胺(一种有助于控制肌肉活动的化学物质)区域的脑细胞死亡有关。在大多数PD患者中，症状出现在50岁以后。PD的最初症状是影响四肢的明显震颤，特别是在手或嘴唇处。PD的后续特征症状是运动的僵直或缓慢、曳行行走、弯腰姿势和平衡受损。存在广泛的继发性症状，如记忆丧失、痴呆、抑郁、情绪变化、吞咽困难、异常言语、性功能障碍和膀胱和肠道问题。这些症状将开始干扰日常活动，如拿叉子或读报纸。最后，PD患者变得残疾，以至于他们需要卧床不起。

[0122] ALS(运动神经元疾病)是一种慢性、不可治愈且不可遏制的CNS疾病，其攻击运动神经元，即将脑与骨骼肌连接的CNS组分。在ALS中，运动神经元恶化并最终死亡，并且尽管人的大脑仍然保持正常的完整功能和警觉，但是移动的命令从不到达肌肉。大多数患有ALS的人在40至70岁之间。被减弱的第一运动神经元是通向手臂或腿的运动神经元。那些有ALS的人会产生行走障碍，他们会掉东西、跌倒，他们的言语模糊、并且无法控制地大笑或哭泣。最终，肢体中的肌肉由于不使用而开始萎缩。这种肌肉无力会使人虚弱，患者将需要轮椅或变得无法起床。

[0123] 这些神经疾病的原因仍然很大程度上未知。它们通常被定义为不同的疾病，但是在基本过程中清楚地显示出非凡的相似性，并且通常表现出远超过仅由于偶然所预期的重叠症状。目前的疾病定义不能适当地处理重叠的问题，并且已经呼吁对神经退行性疾病进行新的分类。

[0124] HD是由大脑一些区域中的神经元的遗传性程序性退化引起的另一种神经退行性疾病。这种退化导致不受控制的运动、智力能力的丧失和情感障碍。HD是一种家族性疾病，通过野生型基因中的显性突变从亲本传递到子代。HD的一些早期症状是情绪波动、抑郁、易

怒或无法驾驶、学习新事物、记事或做出决定。随着疾病的进展，将注意力集中于智力任务变得越来越困难，并且患者可能难以自己进食且难以吞咽。

[0125] Tay-Sachs病和Sandhoff病是由缺乏溶酶体β-己糖胺酶引起的糖脂贮积病(Gravel等人，The Metabolic Basis of Inherited Disease，eds.Scriver等人，McGraw-Hill，New York，2839-2879，1995)。在这两种疾病中，GM2神经节苷脂和用于β-己糖苷酶的相关糖脂底物在神经系统中积累并引发急性神经退化。在最严重的形式中，症状的发作开始于婴儿早期。然后发生陡然的神经退化过程，受影响的婴儿表现出运动功能障碍、癫痫、视觉丧失和耳聋。死亡通常发生在2-5岁之间。已经证明了由于凋亡机制造成的神经元损失(Huang等人，Hum.Mol.Genet.6:1879-1885，1997)。

[0126] 众所周知，凋亡在免疫系统中的AIDS发病机理中起作用。然而，HIV-1也诱导神经疾病。Shi等人，(J.Clin.Invest.98:1979-1990，1996)在体外模型和艾滋病患者的脑组织中检测到了由CNS的HIV-1感染诱导的凋亡，发现原代脑培养物的HIV-1感染在体外诱导神经元和星形胶质细胞的凋亡。在11个艾滋病患者的10个中的脑组织中也检测到神经元和星形胶质细胞的凋亡，包括5/5个HIV-1痴呆的患者和4/5个非痴呆的患者。

[0127] 神经元损失也是朊病毒疾病的突出特征，例如人的克罗伊茨费尔特-雅各布病、牛的BSE(疯牛病)、绵羊和山羊的羊瘙痒病和猫的猫海绵状脑病(FSE)。提高沉默调节蛋白的水平和/或活性的沉默调节蛋白-调节性化合物可用于治疗或预防由这些现有疾病引起的神经元损失。

[0128] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于治疗或预防任何涉及轴突病的疾病或病症。远端轴突病是由周围神经系统(PNS)神经元的一些代谢或毒性紊乱引起的一种周围神经病。它是神经对代谢或毒性紊乱最常见的反应，因此可由代谢性疾病如糖尿病、肾衰竭、缺乏综合征如营养不良和酒精中毒或毒素或药物的影响而引起。远端轴突病的最常见原因是糖尿病，最常见的远端轴突病是糖尿病性神经病。轴突的最远端部分通常最先退化，并且轴突萎缩向神经的细胞体缓慢前进。如果除去有害刺激，则可以进行再生，尽管预后根据刺激的持续时间和严重性而降低。那些具有远端轴突病变的患者通常存在对称的袜子-手套型感觉-运动障碍。深部肌腱反射和自主神经系统(ANS)功能也在受影响区域中丧失或减弱。

[0129] 糖尿病性神经病是与糖尿病相关的神经性病症。这些病症通常由涉及供应神经的小血管(神经滋养血管)的糖尿病性微血管损伤引起。与糖尿病性神经病变相关的相对常见的病症包括：第三神经麻痹；单神经病；多发性单神经病；糖尿病性肌肉萎缩；疼痛性多发性神经病；自主神经病；和胸腹神经病。糖尿病性神经病的临床表现包括例如：感觉运动性多发性神经病如麻木、感觉丧失、感觉迟钝和夜间疼痛；自主神经病如延迟胃排空或胃轻瘫；以及颅神经病如眼球运动(第三)神经病变或胸或腰的脊髓神经的单神经病。

[0130] 周围神经病变是周围神经系统的神经损伤的医学术语，其由神经疾病或由全身性疾病的副作用引起。周围神经病在其表现和起源方面不同，并且可影响神经或神经肌肉接头。周围神经病变的主要原因包括癫痫、营养缺乏和HIV，但糖尿病是最可能的原因。由于停留在一个位置过长而造成的机械压力、肿瘤、神经内出血，身体暴露于极端条件(如辐射、寒冷的温度或有毒物质)也可导致周围神经病变。

[0131] 在示例性的实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰

胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于治疗或预防多发性硬化(MS),包括复发性MS和单症状MS,以及其它脱髓鞘病症,例如,慢性炎性脱髓鞘多发性神经病(CIDP)或与其相关的症状。

[0132] MS是中枢神经系统的一种慢性、通常是致残性的疾病。各种证据以及证据汇聚线表明该疾病是由免疫功能紊乱引起的,但该紊乱的原因尚未确定。这种紊乱使免疫系统细胞"攻击"髓磷脂,即包含围绕位于中枢神经系统("CNS")中神经轴突的含脂肪的绝缘鞘。当髓磷脂损伤时,电脉冲不能快速或正常沿着脑和脊髓中的神经纤维通路行进。这导致轴突内的正常电导率紊乱、疲劳和视力、体力、协调、平衡、感觉和膀胱和肠功能的紊乱。

[0133] 因此,MS现在是常见且众所周知的神经病症,其特征在于炎症和脱髓鞘的偶发性斑块,其可在CNS中的任何地方发生。然而,几乎总是没有与其相关的外周神经的任何参与。脱髓鞘产生与由围绕电线的绝缘体中的裂缝或撕裂产生的情况类似的情况。也就是说,当绝缘鞘被破坏时,电路被"短路",并且与其相关联的电设备将间歇地起作用或根本不起作用。围绕神经纤维的髓磷脂的这种损失导致穿过脑和脊髓的神经中的短路,从而导致MS的症状。进一步发现,这种脱髓鞘发生在斑块中,而不是沿整个CNS。此外,这种脱髓鞘可以是间歇性的。因此,这种事件在时间和空间上都是分散的。

[0134] 据认为,发病机理涉及血脑屏障的局部破坏,其引起局部免疫和炎症反应,随后对髓磷脂以及因此对神经元造成损伤。

[0135] 临床上,MS存在于两种性别中,并且可以发生在任何年龄。然而,其最常见的表现是在相对年轻的成年人中,通常具有单个局灶性病变,例如视神经的损伤、存在麻醉区域(感觉丧失)或感觉异常(局部丧失感觉)或肌肉虚弱。此外,在脖子屈曲时可发生眩晕、重影、局部疼痛、失禁以及手臂和腿部的疼痛,以及各种不太常见的症状。

[0136] MS的初始发作通常是短暂的,并且几周、几个月或几年后才发生下一次发作。一些人可在多年间享有稳定的,相对无事件的状况,而其他不那么幸运的人可经历连续的恶化过程直至完全麻痹。最常见的是一系列缓解和复发,其中每次复发使患者比以前更差一些。复发可由应激事件、病毒感染或毒素引发。其中,升高的体温,即发烧,将使病症更糟,或者温度降低(例如冷浴),可以使病症变好。

[0137] 在另一个实施方案中增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于治疗神经的创伤,包括由于疾病的创伤、损伤(包括外科手术介入)或环境创伤(例如,神经毒素,酒精中毒等)引起的创伤。

[0138] 增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可用于预防,治疗和缓解如下所述的各种PNS病症的症状。PNS由指向CNS或由CNS分支出来的神经组成。外周神经处理身体中的各种功能,包括感觉、运动和自主功能。当个体患有周围神经病时,PNS的神经受损。神经损伤可由许多原因引起,如疾病、物理伤害、中毒或营养不良。这些药剂可影响传入神经或传出神经。根据损伤的原因,神经细胞轴突、其保护性髓鞘或两者可被损伤或破坏。

[0139] 术语"周围神经病"包括大范围的病症,其中脑和脊髓之外的神经(外周神经)已被损伤。外周神经病也可以称为外周神经炎,或者如果涉及许多神经,则可以使用术语多发性神经病或多发性神经炎。

[0140] 外周神经病是一种广泛的疾病,并且有许多潜在原因。这些原因中的一些是常见

的，如糖尿病，而其他是非常罕见的，如丙烯酰胺中毒和一些遗传性疾病。外周神经病最常见的全球性原因是麻风病。麻风病是由麻风分枝杆菌引起的，其攻击受影响人的外周神经。

[0141] 麻风在美国极为罕见，其中糖尿病是周围神经病最常见的原因。据估计，在美国和欧洲有超过1700万人患有糖尿病相关的多发性神经病。许多神经病是特发性的；还没有找到已知的原因。在美国最常见的遗传性外周神经病是Charcot-Marie-Tooth病，其影响约12.5万人。

[0142] 另一种更为人所知的外周神经病是吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome)，其由与病毒性疾病(如巨细胞病毒，EB病毒(Epstein-Barr virus)和人类免疫缺陷病毒(HIV))或细菌感染(包括空肠弯曲杆菌和莱姆病)相关的并发症引起。全世界的发病率是每年每100,000人约1.7例。周围神经病变的其他众所周知的原因包括慢性酒精中毒、水痘带状疱疹病毒的感染，肉毒杆菌中毒和脊髓灰质炎。外周神经病可以作为主要症状发展，或者可以是由于另一种疾病。例如，周围神经病只是疾病，如淀粉样神经病、一些癌症或遗传性神经病的一个症状。这些疾病可影响PNS和CNS以及其他身体组织。

[0143] 可用提高沉默调节蛋白活性水平的化合物治疗的其它PNS疾病包括：臂丛神经病变(颈部和第一胸神经根、神经干、脊髓和臂丛-神经的周围神经组分的疾病。临床表现包括局部疼痛、感觉异常；肌肉无力和上肢感觉减少。这些疾病可与创伤有关，包括出生损伤；胸廓出口综合征；赘生物、神经炎、放射治疗；和其他病症，参见Adams等人，Principles of Neurology，第6版，pp1351-2)；糖尿病性神经病(与糖尿病相关的外周、自主神经和颅神经病症)。这些病症通常由涉及供应神经的小血管(神经滋养血管)的糖尿病性微血管损伤引起。可与糖尿病性神经病变相关的相对常见的病症包括：第三神经麻痹；单神经病；多发性单神经病；糖尿病性肌萎缩；疼痛性多发性神经病；自主神经病；和胸腹神经病(参见Adams等人，Principles of Neurology，第6版，p1325)；单神经病(孤立地涉及单个外周神经的疾病或创伤，或不符合弥漫性周围神经功能障碍的证据的疾病或创伤)。多发性单神经病是指以多个独立神经损伤为特征的病症。单神经病可以由各种原因引起，包括局部缺血；外伤性损伤；压迫；结缔组织疾病；累积性创伤性疾病；和其他病症；神经痛(沿着外周神经或颅神经的方向或分布的剧烈疼痛或疼痛)；外周神经系统肿瘤(由周围神经组织产生的肿瘤)。这包括神经纤维瘤；徐旺氏细胞瘤(Schwannomas)；粒细胞肿瘤；和恶性外周神经鞘瘤。参见DeVita Jr等，Cancer:Principles and Practice of Oncology，第5版，pp1750-1)；和神经压迫综合征(来自内部或外部原因的神经或神经根的机械压迫)。这些可导致对神经冲动的传导阻滞，例如由于髓鞘功能障碍或轴突损失。神经和神经鞘的损伤可由局部缺血；炎症；或直接机械效应；神经炎(指示外周或颅神经的炎症的一般术语)引起。临床表现可包括疼痛；感觉异常；轻瘫；或知觉异常；多发性神经病变(多发性外周神经的疾病)。根据受影响的神经的类型(例如，感觉、运动或自主)、通过神经损伤的分布(例如，远端vs.近端)、通过主要被影响的神经组分(例如，脱髓鞘vs.轴突)、通过病因或通过遗传模式分类出各种形式。

[0144] 在一个实施方案中，组合药物方案可包括用于治疗或预防神经退行性疾病或与这些病症相关的继发性病症的药物或化合物。因此，组合药物方案可以包括本发明的一种或多种烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物(其增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性)以及一种或多种抗神经退行性病变剂。例如，本发明的一种或多种烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与有效量的一种或多种以下物质组合：L-DOPA；多巴胺激动剂；腺苷A2A受

体拮抗剂;COMT抑制剂;MAO抑制剂;NOS抑制剂;钠通道拮抗剂;选择性N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂;AMPA/红藻氨酸受体拮抗剂;钙通道拮抗剂;GABA-A受体激动剂;乙酰胆碱酯酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;p38MAP激酶或c-jun-N-末端激酶的抑制剂;TPA;NDA拮抗剂;β-干扰素;生长因子;谷氨酸盐抑制剂;和/或作为细胞治疗的一部分。

[0145] 示例性的N-NOS抑制剂包括4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基苯酚6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2,3-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-吡咯烷基-乙氧基)-2,3-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(4-(n-甲基)哌啶氧基)-2,3-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-吡咯烷基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1h-异喹啉-2-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-{3-甲氧基-4-[2-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-乙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-吡咯烷基-乙氧基)-3-乙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-异丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、4-(6-氨基-吡啶基)-3-环丙基-苯酚6-[2-环丙基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丙基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、3-[3-(6-氨基-吡啶-2-基)-4-环丙基-苯氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯6-[2-环丙基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-环丁基-苯酚6-[2-环丁基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-环戊基-苯酚6-[2-环戊基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环戊基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、3-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯6-[4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、4-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基-]-哌啶-1-羧酸叔丁酯6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(烯丙基氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-6-烯丙基-苯酚12和4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-2-烯丙基-苯酚134-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-6-丙基-苯酚6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-5-丙基-苯基]-吡啶基-胺、6-[2-异丙基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(哌啶-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(1-甲基-哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺6-[2-异丙基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(2-甲基-2-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、2-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯酚2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙酰胺6-[4-(2-氨基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(3,

4-二氢-1h-异喹啉-2-基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙醇6-{2-甲氧基-4-[2-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-1-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-1-基)-乙酮6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-2-基-甲氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-丙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙氧基]-2-丙氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺6-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-异丙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-2-异丙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-乙氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙氧基]-2-乙氧基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-[2-乙氧基-4-(3-甲基-丁氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、1-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-乙氧基-苯氧基]-乙酮6-[2-乙氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、3-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-乙氧基-苯氧基]-乙基}-3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基-胺、1-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙酮3-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙基}-3-氮杂-二环[3.-1.0]己-6-基-胺、6-[2-异丙氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙氧基]-2-异丙氧基-苯基-}-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-5-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[5-烯丙基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[5-烯丙基-2-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[3-烯丙基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-乙氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、3-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯6-[4-(氮杂环丁烷-3-基-氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(2-甲基-2-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(1-乙基-哌啶-4-基-氧基)-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[5-烯丙基-2-甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2,6-二甲基-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2,6-二甲基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-

{2,6-二甲基-4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-[2,6-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙氧基]-2,6-二甲基-苯基}-吡啶-2-基-胺、2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-乙酰胺6-[4-(2-氨基-乙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-异丙基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、2-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-6-[2-异丙基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶6-{4-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-2-异丙基-苯基}-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2-异丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-叔丁基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-叔丁基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基-]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-吡咯烷基-乙氧基)-2,5-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-2,5-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-乙氧基)-2,5-二甲基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丙基-4-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[环丁基-4-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(烯丙基氧基)-2-环丁基-苯基]-吡啶-2-基胺、2-烯丙基-4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-环丁基-苯酚和2-烯丙基-4-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-环丁基-苯酚4-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-环丁基-2-丙基-苯酚4-(6-氨基-吡啶-2-基)-3-环丁基-2-丙基-苯酚6-[2-环丁基-4-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙氧基)-5-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙氧基)-3-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-5-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2-环丁基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-5-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[环丁基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-3-丙基-苯基]-吡啶-2-基-胺、2-(4-苄氧基-5-羟基-2-甲氧基-苯基)-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-5-乙氧基-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[5-乙基-2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[5-乙基-2-甲氧基-4-(哌啶-4-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[2,5-二甲氧基-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基-氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺、6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-5-乙基-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基-胺。

[0146] 示例性的NMDA受体拮抗剂包括(+)-(1S,2S)-1-(4-羟基-苯基)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶子基)-1-丙醇、(1S,2S)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶子基)-1-丙醇、(3R,4S)-3-(4-(4-氟苯基)-4-羟基哌啶-1-基-)-色满-4,7-二醇、(1R*、2R*)-1-(4-羟基-3-甲基苯基)-2-(4-(4-氟-苯基)-4-羟基哌啶-1-基)-丙-1-醇-甲磺酸酯或其药学可接受的酸加成盐。

[0147] 示例性的多巴胺激动剂包括ropininole;L-多巴脱羧酶抑制剂如卡比多巴或苄丝肼、溴隐亭、二氢麦角隐亭、乙舒麦角、AF-14、alaptide、培高利特、吡贝地尔;多巴胺D1受体激动剂如A-68939、A-77636、dihydrexine和SKF-38393;多巴胺D2受体激动剂如卡麦角林、麦角乙脲、N-0434、那高利特、PD-118440、普拉克索、喹吡罗和罗平尼咯;多巴胺/β-肾上腺素能受体激动剂如DPDMS和多培沙明;多巴胺/5-HT摄取抑制剂/5-HT-1A激动剂如罗克吲哚;多巴胺/鸦片受体激动剂如NIH-10494;α2-肾上腺素拮抗剂/多巴胺激动剂如特麦角脲;α2-肾上腺素拮抗剂/多巴胺D2激动剂如麦角灵和他利克索;多巴胺摄取抑制剂如GBR-12909、GBR-13069、GYKI-52895和NS-2141;单胺氧化酶-B抑制剂如司来吉兰、N-(2-丁基)-

N-甲基炔丙基胺、N-甲基-N-(2-戊基)炔丙基胺、AGN-1133、麦角衍生物、拉扎贝胺、LU-53439、MD-280040和莫非吉兰;和COMT抑制剂如CGP-28014。

[0148] 示例性的乙酰基胆碱酯酶抑制剂包括多奈哌齐、1-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(2-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(2-甲基-6-苯并噻唑基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(2-甲基-6-苯并噻唑基)-3-[1-[(2-甲基-4-噻唑基)甲基]-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-甲基-苯并[b]噻吩基-2-基)-3-[1-(苯基甲基)4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(3,5-二甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(苯并呋喃-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(1-苯基磺酰基-6-甲基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(1-苯基磺酰基-5-氨基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-氨基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;和1-(5-乙酰基氨基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-喹啉基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-吲哚基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-苯并噻吩基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-喹唑啉基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-苯并噁唑基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-苯并呋喃基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-甲基-苯并咪唑-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲基-苯并咪唑-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-氮杂吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-氮杂苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(1H-2-氧代-吡咯并[2',3',5,6]苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲氧基-吲哚-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(6-乙酰基氨基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1-丙酮;1-(5-乙酰基氨基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-[1-(苯基甲基-)-4-哌啶基]-1-丙酮;6-羟基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;5-甲基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基-]乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-甲氧基-3[2-[1(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-乙酰胺基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-氨基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-(4-吗啉基)-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;5,7-二氢-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噻唑;3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙烯基]-1,2-苯并异噁唑;6-苯基氨基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2,-苯并异噁唑;6-(2-噻唑基)-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-(2-噁唑基)-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,2-苯并异噁唑;6-吡咯烷基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-1,-2-苯并异噁唑;5,7-二氢-5,5-二甲基-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;6,8-二氢-3-[2-[1-(苯

基甲基)-4-哌啶基]乙基]-7H-吡咯并[5,4-g]-1,2-苯并异噁唑-7-酮;3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-5,6,-8-三氢-7H-异噁唑[4,5-g]-喹啉-7-酮;1-苄基-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-苄基-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-亚基)甲基哌啶、1-苄基-4-((5-甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-苄基-4-((5,6-二乙氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-苄基-4-((5,6-亚甲基二氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-(间-硝基苄基)-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-环己基甲基-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-(间-氟苄基)-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶、1-苄基-4-((5,6-二甲氧基-1-茚酮)-2-基)丙基哌啶和1-苄基-4-((5-异丙氧基-6-甲氧基-1-茚酮)-2-基)甲基哌啶。

[0149] 示例性的钙通道拮抗剂包括地尔硫卓、ω-芋螺毒素GVIA、甲氧基维拉帕米、氨氯地平、非洛地平、拉西地平和米贝地尔。

[0150] 示例性的GABA-A受体调节剂包括氯美噻唑;IDDB;加波沙朵(4,5,6,7-四氢异噁唑[5,4-c]吡啶-3-醇);加奈索酮(3-α-羟基-3-β-甲基-5-α-孕烷-20-酮);酚加宾(2-[(丁基亚氨基)-(2-氯苯基)甲基]-4-氯苯酚);2-(4-甲氧基苯基)-2,5,6,7,8,9-六氢-吡唑并[4,3-c]噌啉-3-酮;7-环丁基-6-(2-甲基-2H-1,2,4-三唑-3-基甲氧基)-3-苯基-1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪;(3-氟-4-甲基苯基)-N-({-1-[(2-甲基苯基)甲基]-苯并咪唑-2-基}甲基)-N-戊基甲酰胺;和3-(氨基甲基)-5-甲基己酸。

[0151] 示例性的钾通道开放剂包括二氮嗪、氟普拉嗪、吡那地尔、左色满卡林、利马卡林、克洛卡林、PCO-400和SKP-450(2-[2″(1″,3″-二氧杂环戊二烯酮)-2-甲基]-4-(2'-氧代-1'-吡咯烷基)-6-硝基-2H-1-苯并吡喃)。

[0152] 示例性的AMPA/红藻氨酸受体拮抗剂包括6-氰基-7-硝基喹喔啉-2,3-二酮(CNQX);6-硝基-7-氨磺酰基苯并[f]喹喔啉-2,3-二酮(NBQX);6,7-二硝基喹喔啉-2,3-二酮(DNQX);1-(4-氨基苯基)-4-甲基-7,8-亚甲基二氧基-5H-2,3-苯二氮䓬盐酸盐;和2,3-二羟基-6-硝基-7-氨磺酰基苯并[f]喹喔啉。

[0153] 示例性的钠通道拮抗剂包括阿义马林、普鲁卡因胺、氟卡尼和利鲁唑。

[0154] 示例性的基质-金属蛋白酶抑制剂包括4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺酰基氨基]四氢吡喃-4-羧酸羟基酰胺;5-甲基-5-(4-(4'-氟苯氧基)-苯氧基)-嘧啶-2,4,6-三酮;5-正丁基-5-(4-(4'-氟苯氧基)-苯氧基)-嘧啶-2,4,6-三酮和prinomistat。

[0155] 示例性的p38MAP激酶和c-jun-N-末端激酶抑制剂包括吡啶基咪唑,如PD 169316,同分异构的PD 169316,SB 203580,SB 202190,SB 220026和RWJ 67657。其它描述于美国专利6,288,089中,且将其合并于此以作为参考。

[0156] 在示例性的实施方案中,用于治疗或预防MS的组合疗法包括治疗有效量的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物(其提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性)以及Avonex®(干扰素β-1a)、Tysabri®(那他珠单抗)或Fumaderm®(BG-12/口服富马酸盐)中的一种或多种。

[0157] 在另一个实施方案中,用于治疗或预防糖尿病性神经病变或与其相关的病症的组合疗法包含治疗有效量的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物(其增加NAD的水平和/沉默调节蛋白的活性)和一种或多种三环抗抑郁药(TCA)(包括例如,丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明和去甲替林),5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)(包括例如氟西汀、帕罗西汀、舍

曲林和西酞普兰)和抗癫痫药(AED)(包括例如,加巴喷丁,卡马西平和topimirate)。

[0158] 血液凝固病症

[0159] 在其方面,增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗或预防血液凝固病症(或止血障碍)。如本文可互换使用的,术语"止血","血液凝固"和"凝血"是指对出血的控制,包括血管收缩和凝血的生理特性。血液凝固有助于在损伤、炎症、疾病、先天性缺陷、功能障碍或其他破坏后维持哺乳动物循环的完整性。凝血开始后,通过将一些血浆原酶相继激活成它们的酶形式来进行血液凝固(参见例如,Coleman,R.W.等人(编辑),Hemostasis and Thrombosis,第二版,(1987))。这些血浆糖蛋白,包括因子XII、因子XI、因子IX、因子X、因子VII和凝血酶原是丝氨酸蛋白酶的酶原。这些凝血障碍酶中的大多数仅在与蛋白辅因子(如因子VIII和因子V)组合成膜表面上的复合物时在生理规模上有效。其它血液因子调节并定位凝块的形成,或溶解血块。活化蛋白C是使促凝血组分失活的特异性酶。钙离子参与许多组分反应。血液凝固遵循内在途径(其中所有蛋白质组分存在于血液中)或外在途径(其中细胞膜蛋白质组织因子起关键作用)。当纤维蛋白原被凝血酶切割形成纤维蛋白时,发生凝块形成。血块由活化的血小板和纤维蛋白组成。

[0160] 此外,血凝块的形成不仅在损伤(止血)的情况下限制出血,还会通过闭塞重要的动脉或静脉在动脉粥样硬化疾病的情况下导致严重的器官损伤和死亡。因此,血栓形成是在错误的时间和地点形成血块。它涉及循环血液蛋白(凝血因子)、血细胞(特别是血小板)和损伤的血管壁的元件之间的复杂和受控的级联生化反应的后果。

[0161] 因此,本发明提供了抗凝血和抗血栓形成的治疗,目的在于抑制血凝块的形成,以预防或治疗血液凝固病症,例如心肌梗塞、中风、由外周动脉疾病或肺栓塞导致的肢体损失。

[0162] 如本文可互换使用的,"调节止血或止血的调节"和"控制止血或止血的控制"包括诱导止血(例如,刺激或增加止血),以及抑制止血(例如,减少或降低止血)。

[0163] 在一个方面,本发明提供通过给予本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物而在受试者中减轻或抑制止血的方法,所述烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性。本文公开的组合物和方法可用于治疗或预防血栓性病症。如本文所用,术语"血栓性病症"包括以过度或不期望的凝固或止血活性或高凝状态为特征的任何病症或状况。血栓性疾病包括涉及血小板粘附和血栓形成的疾病或病症,并且可以表现为形成增加的形成血栓倾向,例如,血栓数量增加、早期血栓形成、家族性血栓形成倾向和在不常见部位的血栓形成。血栓性病症的实例包括但不限于血栓栓塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、中风、心肌梗塞、流产、与抗凝血酶III缺乏相关的血栓形成倾向、蛋白C缺乏、蛋白S缺乏、对活化蛋白C的抗性、异常纤维蛋白原血症、纤维蛋白溶解性疾病、同型胱氨酸尿症、怀孕、炎性疾病、骨髓增生性疾病、动脉硬化、心绞痛(例如不稳定心绞痛)、弥漫性血管内凝血,血栓性血小板减少性紫癜、癌症转移、镰状细胞贫血病、肾小球肾炎和药物导致的血小板减少(包括例如,肝素诱导的血小板减少)。此外,可以给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物,以防止血栓形成事件或防止在治疗性凝块溶解期间或之后,或在如血管成形术或手术的程序期间或之后发生再闭塞。

[0164] 在另一个实施方案中，组合药物方案可包括药物或化合物，其用于治疗或预防血液凝固病症或与这些病症相关的继发性病症。因此，组合药物方案可以包括本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物，以及一种或多种抗凝血剂或抗血栓形成剂。例如，一种或多种烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与有效量的一种或多种下列物质组合：抑制VitK-依赖因子的阿司匹林、肝素和口服华法林；抑制因子X和II的低分子量肝素；凝血酶抑制剂；血小板GP IIbIIIa受体的抑制剂；组织因子(TF)的抑制剂；人von Willebrand因子的抑制剂；一种或多种参与止血(特别是凝血级联反应)的因子的抑制剂。此外，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与血栓溶解剂如t-PA、链激酶、立止血(reptilase)、TNK-t-PA和葡萄球菌激酶。

[0165] 体重控制

[0166] 在另一方面，提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于在受试者中治疗或预防体重增加或肥胖。例如，可以使用增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物来治疗或预防遗传性肥胖、膳食脂肪、激素相关的肥胖、与给药有关的肥胖、减少受试者的体重、或减少或防止受试者体重增加。需要这种治疗的受试者可以是肥胖的、可能变得肥胖的、超重或可能变得超重的受试者。可以例如基于家族史、遗传学、饮食、活动水平、药物摄入或其各种组合来鉴定可能变为肥胖或超重的受试者。

[0167] 在其他实施方案中，可以向患有多种其他疾病和病症的受试者给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物，所述其他疾病和病症可通过促进受试者体重减轻来治疗或预防。这些疾病包括例如：血压过高、高血压、高血胆固醇、血脂异常、2型糖尿病、胰岛素抗性、葡萄糖不耐受、高胰岛素血症、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、中风、胆结石、胆囊炎和胆石病、痛风、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停和呼吸问题、一些类型的癌症(如子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌和结肠癌)、妊娠并发症、女性生殖健康不良(如月经不规则、不育、不规则排卵)、膀胱控制问题(如应激性尿失禁)；尿酸性肾结石；心理障碍(如抑郁症、进食障碍、扭曲的身体意象和低自尊)。Stunkard AJ,Wadden TA.(编辑)Adiposity:theory and therapy,第二版,New York:Raven Press,1993。最后，AIDS患者可以针对AIDS的组合疗法产生脂肪营养不良或胰岛素抗性。

[0168] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于在体外或体内抑制脂肪形成或脂肪细胞分化。特别地，将阻止高循环水平的胰岛素和/或胰岛素样生长因子(IGF)1募集前脂肪细胞以分化成脂肪细胞。这样的方法可以用于治疗或预防肥胖。

[0169] 在其它实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于减少食欲和/或增加饱足感，从而引起体重减轻或避免体重增加。需要这种治疗的受试者可以是超重的、肥胖的或可能变成超重或肥胖的受试者。该方法可以包括每日或每隔一天或每周一次向受试者给予一定剂量(例如，以丸剂形式)。剂量可以是“减少食欲的剂量”。

[0170] 在其它实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗患有恶病质或可发展恶病质的受试者。也可以给予药剂的组合。该方法可以进一步包括在受

试者中监测例如脂肪组织中疾病的状态或NAD水平和/或沉默调节蛋白的活化。用于促进食欲和/或增加体重的方法可以包括，例如通过称量受试者、测定受试者的BMI、或评价受试者的脂肪含量或受试者的细胞中的沉默调节蛋白活性，来预先确定受试者是否需要减少脂肪或脂质代谢。该方法还可以包括例如，在给予本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物期间和/或之后监测受试者。给予可以包括一个或多个剂量，例如，以大丸剂(bolus)递送或连续递送。监测可以包括评估激素或代谢物。示例性的激素包括瘦素、脂联素、抵抗素和胰岛素。示例性的代谢物包括甘油三酯、胆固醇和脂肪酸。

[0171] 调节体重的方法可以进一步包括监测受试者的体重和/或(例如，在脂肪组织中的)NAD水平(例如细胞内NAD水平、组织或血浆中NAD的水平和/或生物体中的总NAD水平)和/或调节沉默调节蛋白。

[0172] 在示例性的实施方案中，可以将增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物作为治疗或预防体重增加或肥胖的组合疗法给予。例如，可以与一种或多种抗肥胖剂组合给予一种或多种本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物(其增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性)。示例性的抗肥胖剂包括例如，苯基丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丁胺、胆囊收缩素-A激动剂、一元胺再摄取抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经剂、5-羟色胺能剂(如右芬氟拉明或氟苯丙胺)、多巴胺激动剂(如溴隐亭)、促黑细胞激素受体激动剂或模拟物、促黑细胞激素类似物、大麻素受体拮抗剂、黑色素聚集激素拮抗剂、OB蛋白(瘦素)、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂或GI脂肪酶抑制剂或消耗剂(如奥利司他)。其它厌食剂包括蛙皮素激动剂、脱氢异雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂和拮抗剂、阿立新受体拮抗剂、尿皮素结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1受体的激动剂如Exendin和睫状神经营养因子如Axokine。

[0173] 在另一个实施方案中，可以给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物，以减少药物诱导的体重增加。例如，本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以作为与可刺激食欲或引起体重增加(特别是由于除保水以外的因素引起的体重增加)的药物的组合疗法。可引起体重增加的药物的实例包括例如：糖尿病治疗，包括例如，磺酰脲(如格列吡嗪和格列本脲)、噻唑烷二酮类(如吡格列酮和罗格列酮)、氯茴苯酸类、那格列奈、瑞格列奈、磺脲类药物和胰岛素；抗抑郁药，包括例如三环抗抑郁药(如阿米替林和丙咪嗪)、不可逆单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、安非他酮、帕罗西汀和米尔塔扎平；类固醇类，例如，泼尼松；激素治疗；锂碳酸盐；丙戊酸；卡马西平；氯丙嗪；thiothixene；β阻滞剂(如普萘洛尔)；α阻滞剂(如可乐定、哌唑嗪和特拉唑嗪)；和避孕药，包括口服避孕药(节育药丸)或含有雌激素和/或孕酮的其它避孕药(Depo-Provera，Norplant，Ortho)、睾酮或甲地孕酮。在另一个示例性实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以作为戒烟程序的一部分给予，以防止体重增加或减轻已经获得的体重。

[0174] 代谢性病症/糖尿病

[0175] 在另一方面，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗或预防代谢病症，如胰岛素耐药性、前糖尿病状态、II型糖尿病和/或其并发症。给予本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷

氯化物制剂或药物组合物可以增加受试者中的胰岛素敏感性和/或降低胰岛素水平。需要这种治疗的受试者可以是患有胰岛素抗性或II型糖尿病的其他前体症状、患有II型糖尿病或可能发展任何这些病症的受试者。例如，受试者可为具有胰岛素抗性(例如具有高循环水平的胰岛素)和/或相关病症的受试者，所述相关病症例如为高脂血症、脂质生成障碍、高胆固醇血症、葡萄糖耐量受损、高血糖水平、综合征X的其他表现、高血压、动脉粥样硬化和脂肪营养不良。

[0176] 在示例性的实施方案中，本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可作为治疗或预防代谢紊乱的组合疗法。例如，一种或多种本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与一种或多种抗糖尿病剂组合给予。示例性的抗糖尿病药包括例如，醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服生物可利用的胰岛素制剂)、胰岛素模拟物、二甲双胍、阿卡波糖、过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPAR-γ)配体(如曲格列酮，罗格列酮，吡格列酮或GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯磺丙脲，其中第一和第二化合物的量产生治疗效果。其它抗糖尿病剂包括葡糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素、PPARα/γ双重激动剂、氯茴苯酸和αP2抑制剂。在示例性的实施方案中，抗糖尿病剂可以是二肽基肽酶IV(DP-IV或DPP-IV)抑制剂，例如来自Novartis的LAF237(NVP DPP728;1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷)或来自Merck的MK-04301(参见例如，Hughes等人，Biochemistry 38:11597-603(1999))。

[0177] 炎性疾病

[0178] 在其它方面，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗或预防与炎症相关的疾病或病症。可以在炎症发生之前、期间或之后给予增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物。当预防性使用时，组合物优选在任何炎症反应或症状出现之前提供。给予组合物可以预防或减弱炎症反应或症状。

[0179] 示例性的炎性病症包括例如：多发性硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、退行性关节病、脊柱关节病、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮、幼年型关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、糖尿病(例如、胰岛素依赖性糖尿病或青少年型糖尿病)、经期痉挛、囊性纤维化、炎性肠病、肠易激综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、食道炎、胰腺炎、腹膜炎、阿尔茨海默病、休克、强直性脊柱炎、胃炎、结膜炎、胰腺炎(急性或慢性)、多器官损伤综合征(例如、继发于败血症或创伤)、心肌梗塞、动脉粥样硬化、中风、再灌注损伤(例如、由于心肺转流术或肾透析)、急性肾小球肾炎、血管炎、热损伤(即晒伤)、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输注相关综合征和/或干燥综合征(Sjogren syndrome)。示例性皮肤的炎性病症包括例如：湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、schleroderma、牛皮癣和具有急性炎症成分的皮肤病。

[0180] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗或预防过敏和呼吸病症，包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征和任何慢性阻塞性肺病(COPD)。所述化合物可用于治疗慢性肝炎感染，包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0181] 另外，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可用于治疗自身免疫性疾病和/或与自身免疫性疾病相关的炎症，如器官组织自身免疫性疾病(例如雷诺氏综合征))、硬皮病、重症肌无力、移植排斥、内毒素性休克、败血症、牛皮癣、湿疹、皮炎、多发性硬化、自身免疫性甲状腺炎、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、爱迪生氏病、自身免疫性多腺体疾病(也称为自身免疫多腺体综合征)和格雷夫斯病。

[0182] 在一些实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白活性的本发明的一种或多种烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可单独使用或与其它有效治疗或预防炎症的化合物组合使用。示例性的抗炎剂包括，例如，甾类(例如，皮质醇、可的松、氟氢可的松、泼尼松、6-α-甲基泼尼松、曲安奈德、倍他米松or地塞米松)、非甾类抗炎药(NSAIDS(例如，阿司匹林、对乙酰氨基酚、托麦汀、布洛芬、甲芬那酸、吡罗昔康、萘丁美酮、罗非考昔、塞来考昔、依托度酸或尼美舒利)。在另一个实施方案中，其它治疗剂为抗生素(例如，万古霉素、青霉素、阿莫西林、氨苄西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢克肟、利福平甲硝唑、多西环素或链霉素)。在另一个实施方案中，其它治疗剂为PDE4抑制剂(例如，罗氟司特或咯利普兰)。在另一个实施方案中，其它治疗剂为抗组胺剂(例如，赛克利嗪、羟嗪、异丙嗪或苯海拉明)。在另一个实施方案中，其它治疗剂为抗疟药(例如，青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯、磷酸氯奎、盐酸甲氟喹、盐酸多西环素、盐酸氯胍、阿托伐醌或氯氟菲醇)。在一个实施方案中，其它治疗剂为drotrecogin alfa。

[0183] 抗炎剂的其它实例包括，例如，醋氯芬酸、阿西美辛、e-6-乙醚氨基己酸、对乙酰氨基酚、醋氨沙罗、乙酰苯胺、乙酰水杨酸、S-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬他尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿米洛芬、阿洛普令、阿法罗定、二(乙酰水杨酸)铝、安西奈德、氨芬酸、氨基氯西诺嗪、3-氨基-4-羟基丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氨丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、倍氯米松、苄吲酸、贝诺酯、苯噁丙酸、苄哌吡酮、苄达明、苄吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、倍他米松-17-戊酸盐、氰苯咪呱啶、α.-没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺、5-溴水杨酸乙酸盐、溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、布马地宗、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺、卡马西平、卡比芬、卡洛芬、卡沙兰、氯丁醇、氯泼尼松、氯西诺嗪、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯茚酸、氯氟美松、氯氟土龙、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、氯泼尼醇、clove、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、可的松、可的伐唑、克罗丙胺、克罗乙胺、环唑辛、地夫可特、去氢睾酮、地索吗啡、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松-21-异烟酸酯、dexoxadrol、吗拉迈得、右丙氧芬、去氧皮质酮、地佐辛、地恩丙胺、diamorphone、双氯芬酸、二苯酰胺吡唑、联苯吡胺、二氟拉松、二氟可龙、二氟尼柳、二氟泼尼酯、二氢可待因、醋氢可待酮、二氢吗啡、二羟基乙酰水杨酸铝、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、diprocetyl、安乃近、地他唑、哚昔康、依莫法宗、苯乙氨茴酸、甘草次酸、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙柳酰胺、依索庚嗪、依托沙秦、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、依托尼秦、丁香油酚、联苯乙酸、芬布芬、芬克洛酸、苯吲柳酸、非诺洛芬、芬太尼、芬替酸、非普地醇、非普拉酮、夫洛非宁、氟扎可特、氟二氯松、氟芬那酸、氟米松、氟尼缩松、氟胺烟酸、氟诺洛芬、醋酸氟轻松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟考丁酯、氟可龙、氟苯乙砜、氟米龙、氟培龙、氟普拉嗪、氟泼尼定、氟泼尼龙、氟丙喹宗、氟氢缩松、氟比洛芬、氟替卡松、氟甲酰龙、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸乙二醇酯、愈创蓝油烃、哈西

奈德、halobetasol、卤米松、溴氟龙、海洛因、氢可酮、氢可松氨酯、氢化可的松、乙酸氢化可的松、琥珀酸氢化可的松、半琥珀酸氢化可的松、氢化可的松21-赖氨酸盐、环戊丙酸氢化可的松、氢吗啡酮、羟哌替啶、异丁芬酸、布洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、吲哚美辛、吲哚洛芬、三苯唑酸、异氟泼尼龙、乙酸异氟泼尼龙、isoladol、异美沙酮、异尼辛、伊索克酸、伊索昔康、凯托米酮、酮洛芬、酮咯酸、对乙氧乳酰苯胺、来苯胺、烯丙左吗喃、左啡诺、左芬啡烷、罗芬太尼、氯那唑酸、氯诺昔康、洛索洛芬、赖氨酸乙酰水杨酸、马泼尼酮、甲氯灭酸、甲羟孕酮、甲芬那酸、美洛昔康、哌替啶、甲基强的松、美普他酚、美沙拉嗪、美他佐辛、美沙酮、甲氧异丁嗪、甲基泼尼松龙、乙酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙琥珀酸钠、硫酸甲基泼尼松龙(methylprednisolone suleptnate)、甲嗪酸、甲氧夫啉、美托酮、莫非保松(mofebutazone)、莫苯唑酸、莫米松、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨酸吗啉、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、纳洛芬、1-萘基水杨酸酯、萘普生、罂粟碱、奈福泮、尼可吗啡、烟胺比林、尼氟灭酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、奥沙拉嗪、鸦片、奥沙西罗、oxametacine、奥沙普嗪、羟考酮、羟吗啡酮、羟基保泰松、全阿片素、帕拉米松、瑞尼托林、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、非诺啡烷、苯乙酰基水杨酸酯、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡酮洛芬、皮米诺定、哌布宗、哌立酮、吡拉唑酸、哌腈米特、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙哌利定、丙吡兰、丙氧芬、异丙安替比林、普罗喹宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、醋水扬胺(salacetamide)、水杨苷、水杨酰胺、水杨酰胺-o-乙酸、水杨酸、水杨酰硫酸酯、双水杨酸酯、沙维林(salverine)、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥丁唑酮、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、汉防己甲素、噻唑丁炎酮、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、巯氢可的松、托芬那酸、托麦汀、曲马多、曲安奈德、醋酸曲安奈德、tropesin、维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬和苯酰吡酸钠。

[0184] 在示例性的实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可与选择性COX-2抑制剂一起给予，以用于治疗或预防炎症。示例性的选择性COX-2抑制剂包括，例如，地拉考昔、帕瑞昔布、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、依托考昔、罗美昔布、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮、(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸、2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-哒嗪酮、4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺、1-苄基-4-[(4-氧代哌啶-1-基}磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯、4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺、其盐及其前药。

[0185] 潮红

[0186] 在另一方面，提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于降低作为病症的症状的潮红和/或潮热。例如，本发明的方法包括单独使用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物(其增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性)，或与其它药剂组合使用，用于在癌症患者中降低潮红和/或潮热的发生率或严重性。在其它实施方案中，该方法提供了本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物的用途，以在绝经和绝经后妇女中降低潮红

和/或潮热的发病率或严重性。

[0187] 在另一方面，可以将增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物用作疗法以降低潮红和/或潮热的发病率或严重性，所述潮红和/或潮热是另一种药物疗法的副作用，例如药物诱发的潮红。在一些实施方案中，用于治疗和/或预防药物诱导的潮红的方法包括向有需要的患者给予包含至少一种诱导潮红的化合物和至少一种本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物。在其它实施方案中，用于治疗药物导致的潮红的方法包括分别给予一种或多种诱导潮红的化合物和一种或多种本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物，例如其中本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物和潮红诱导剂未配制在相同的组合物中。当使用分开的制剂时，烟酰胺核苷氯化物可以与潮红诱导剂：(1)同时给予；(2)与潮红诱导剂间歇给予；(3)相对于潮红诱导剂交错给予；(4)在给予潮红诱导剂之前给予；(5)在给予潮红诱导剂之后给予；和(6)其各种组合。示例性的潮红诱导剂包括例如尼克酸、faloxifene、抗抑郁药、抗精神病药、化疗药、钙通道阻滞剂和抗生素。

[0188] 在一个实施方案中，提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于减少血管扩张剂或抗血脂剂(包括抗胆碱酯剂和抗脂肪肝剂)的潮红副作用。在示例性的实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以与尼克酸一起给予以减少潮红。

[0189] 烟酸、3-吡啶羧酸或尼克酸是抗血脂剂，其以例如商品名Nicolar®,Sloniacin®, Nicobid®和Time Release Niacin®出售。多年来已经使用烟酸来治疗脂血病症，如高脂血症、高胆固醇血症和动脉粥样硬化。长期以来已知该化合物表现出降低人体中总胆固醇、低密度脂蛋白或“LDL胆固醇”、甘油三酯和载脂蛋白a(Lp(a))的有益效果，同时增加所需的高密度脂蛋白或“HDL胆固醇“。

[0190] 典型剂量范围为每天约1克至约3克。烟酸通常在饭后每天给药两到四次，这取决于所选择的剂型。烟酸目前可以两种剂型商购获得。一种剂型是立即或快速释放片剂，其应每天给予三或四次。立即释放(“IR”)烟酸制剂通常在摄入后约30至60分钟内释放几乎所有的烟酸。另一种剂型是适合于每天给药两至四次的持续释放形式。与IR制剂相反，持续释放(“SR”)烟酸制剂被设计成在特定的时间间隔内释放大量药物从而被吸收到血流中，以便在延长的时间内(如摄入后12或24小时)维持治疗水平的烟酸。

[0191] 如本文所用，术语“烟酸”意在包括烟酸或除烟酸本身以外的化合物，该化合物被身体代谢为烟酸，因此产生与烟酸基本相同的效果。产生类似于烟酸的效果的示例性的化合物包括例如：酒石酸烟醇，梨醇烟酯，烟酸铝，戊四烟酯和d-1-α-生育酚烟酸酯。所有这样的化合物在本文中统称为“烟酸”。

[0192] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种用于治疗和/或预防高脂血症的方法，其中减少了潮红副作用。该方法包括以下步骤：向有需要的受试者给予治疗有效量的烟酸和本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物，其量足以减少潮红。在示例性的实施方案中，烟酸和/或本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以夜间给予。

[0193] 在另一个代表性实施方案中，该方法涉及使用本发明的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物以减少雷洛昔芬的潮红副作用。雷洛

昔芬的作用在身体的一些部位作用与雌激素相似，但不是激素。它有助于防止已经达到停经的妇女患有骨质疏松症。骨质疏松导致骨骼逐渐变细、变脆，并且更可能破裂。Evista减缓停经时发生的骨量损失，降低由于骨质疏松引起的脊柱骨折的风险。雷洛昔芬的常见副作用是潮热(出汗和潮红)。对于已经由于停经而患有潮热的妇女来说这是不舒服的。

[0194] 在另一个代表性实施方案中，该方法涉及使用增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物，以减少抗抑郁药或抗精神病药的潮红副作用。例如，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以与以下物质联合使用(单独给予或一起给予)：血清素再摄取抑制剂、5HT2受体拮抗剂、抗惊厥药、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、α-肾上腺受体拮抗剂、NK-3拮抗剂、NK-1受体拮抗剂、PDE4抑制剂、神经肽Y5受体拮抗剂、D4受体拮抗剂、5HT1A受体拮抗剂、5HT1D受体拮抗剂、CRF拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂或镇静催眠药。

[0195] 在一些实施方案中，可以使用增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物用作5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)治疗的一部分以减少潮红。在一些优选的实施方案中，SRI是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)，如类氟西汀(氟西汀，诺氟西汀)或类奈法唑酮(奈法唑酮，羟基奈法唑酮，氧奈法唑酮(oxonefazodone))。其他示例性的SSRI包括度洛西汀、文拉法辛、米那普仑、西酞普兰、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林。增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物也可以用作镇静催眠药的治疗的一部分，如选自苯二氮䓬(如阿普唑仑、氯氮䓬、氯硝西泮、氯氮䓬盐、氯巴占、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮)，唑吡坦和巴比妥盐。在其它实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以用作5-HT1A受体部分激动剂治疗的一部分，如选自丁螺环酮、氟噁克生、吉吡隆和伊沙匹隆。增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物也可用作去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗的一部分，如选自叔胺三环化合物和仲胺三环化合物。示例性的叔胺三环包括阿米替林、氯丙咪嗪、多虑平、丙咪嗪和三甲丙咪嗪。示例性的仲胺三环包括阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林。在一些实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以用作单胺氧化酶抑制剂治疗的一部分，如选自异卡波肼、苯乙肼、苯环丙胺、司来吉兰和吗氯贝胺。

[0196] 在另一个代表性实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或药物组合物可以用于减少化疗剂如环磷酰胺和他莫昔芬的潮红副作用。

[0197] 在另一个实施方案中，增加NAD水平和/或沉默调节蛋白活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于减少钙通道阻滞剂如氨氯地平的潮红副作用。

[0198] 在另一个实施方案中，可以使用增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物来减少抗生素的潮红副作用。例如，提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可以与左氧氟沙星组合使用。左氧氟沙星用于治疗由易感细菌引起的鼻窦、皮肤、肺、耳、气道、骨骼和关节的感染。左氧氟沙星也常用于治疗尿路感染，包括对其他抗生素耐药的感染，以及治疗前列腺炎。左氧氟沙星在治疗由大肠杆菌、空肠弯曲杆菌和志贺氏菌引起的感染性腹泻中

是有效的。左氧氟沙星也可用于治疗各种产科感染，包括乳腺炎。

[0199] 其它用途

[0200] 提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可用于治疗或预防病毒感染(如流感病毒、疱疹病毒或乳头状瘤病毒的感染)或作为抗真菌剂。在一些实施方案中，可以将增加NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物可作为与另一种治疗剂的组合药物治疗的一部分以用于治疗病毒性疾病，所述另一种治疗剂包括例如阿昔洛韦、更昔洛韦和齐多夫定。在另一个实施方案中，可以将增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物作为与另一种抗真菌剂的组合药物治疗的一部分，所述另一种抗真菌剂包括例如局部抗真菌剂(如环吡酮，克霉唑，益康唑，咪康唑，制霉菌素，奥昔康唑，特康唑和托萘酯)或全身抗真菌(如氟康唑(Diflucan)，伊曲康唑(Sporanox)，酮康唑)和咪康唑(Monistat I.V.))。

[0201] 可以如本文所述治疗的受试者包括真核生物，例如哺乳动物，例如人、绵羊、牛、马、猪、犬、猫、非人灵长类动物、小鼠和大鼠。可以处理的细胞包括：真核细胞，例如来自上述受试者的真核细胞，或者植物细胞、酵母细胞；和原核细胞，例如细菌细胞。例如，烟酰胺核苷氯化物制剂和本发明的药物组合物可以给予于农场动物以提高其更长时间耐受农业条件的能力。

[0202] 提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和药物组合物也可以用于增加植物的寿命、抗应激性和对细胞凋亡的抗性。在一个实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物被应用于植物(例如，周期性地给予)或真菌。在另一个实施方案中，植物被遗传修饰以产生化合物。在另一个实施方案中，在采摘和运输之前用本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物处理植物和果实以增加运输期间对损坏的抗性。植物种子也可以与本文所述的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物接触，例如，以使它们防腐。

[0203] 在其它实施方案中，提高NAD的水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物可用于调节酵母细胞的寿命。可希望延长酵母细胞寿命的情况包括使用酵母的任何过程，例如制作啤酒、酸奶和烘焙产品(例如面包)。使用具有延长的寿命的酵母可以导致使用较少的酵母或使酵母具有更长时间的活性。用于重组产生蛋白质的酵母或其他哺乳动物细胞也可以如本文所述进行处理。

[0204] 增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物也可用于增加昆虫的寿命，抗应激性和对细胞凋亡的抗性。在该实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物将被应用于有益的昆虫，例如，蜜蜂和参与植物授粉的其它昆虫。在具体的实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物将被应用于参与蜂蜜生产的蜜蜂。通常，本文所述的方法可以应用于可具有商业重要性的任何生物体，例如真核生物。例如，它们可被应用于鱼类(水产养殖)和鸟类(例如，鸡和家禽)。

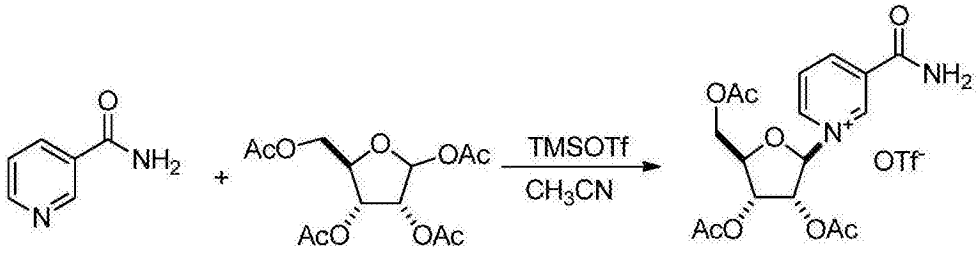
[0205] 更高剂量的增加NAD水平和/或沉默调节蛋白的活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物也可以用作杀虫剂，其干扰沉默基因的调节以及发育过程中凋亡的调节。在该实施方案中，本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂或组合物可以使用本领域已知的方法被给予于植物，所述方法确保所述化合物对昆虫幼虫是生物可利用的，而非植物。

[0206] 至少基于繁殖和长寿之间的联系(Longo和Finch,Science,2002),增加NAD水平和/或沉默调节蛋白活性的本发明的烟酰胺核苷氯化物制剂和组合物可被应用以影响生物体如昆虫、动物和微生物的繁殖。

实施例

[0207] 现在对本发明进行一般性描述,通过参考以下实施例,本发明将更容易理解,所述实施例仅仅是为了说明本发明的一些方面和实施方案的目的,并且不意图以任何方式限制本发明。

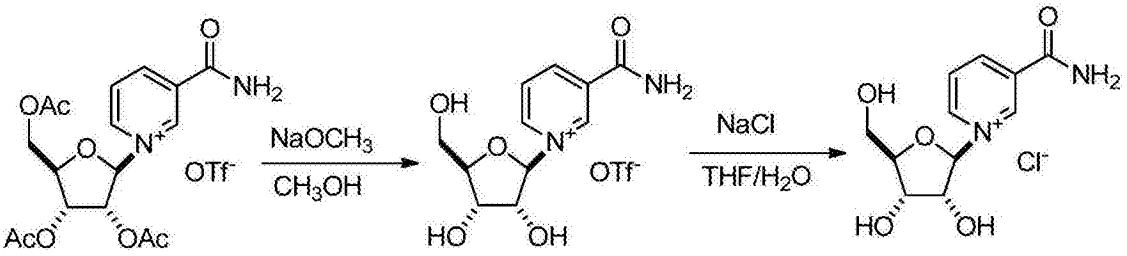
[0208] 实施例1:制备端基异构纯的烟酰胺核苷三乙酸酯三氟甲磺酸盐。

[0209] 

[0210] 向20L反应器添加576g(4.71mol)的烟酰胺(Aldrich或其它商业来源)和7.5L CH_3CN。向搅拌的悬浮液中加入1.57L(8.64mol)三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(TMSOTf)(Oakwood或其它商业来源),一次性全部加入。搅拌混合物直至所有烟酰胺都溶解,然后加入溶于1.25L CH_3CN中的500g(1.57mmol)α/β-D-呋喃核糖1,2,3,5-四乙酸酯的溶液(Zhang,P.;Dong,Z.E.;Cleary,T.P.Org.Proc.Res.Dev.2005,9,583-592),一次性全部加入。将残留在加料管中的核糖酯溶于250mL的CH_3CN,并将该溶液加入反应混合物中。在室温搅拌反应混合物30分钟,期间形成白色沉淀(包含烟酰胺三氟甲烷-硫酸盐)。在30分钟的反应时间之后,通过添加50mL的1.2M $NaHCO_{3(水溶液)}$引发过量TMSOTf的水解,允许产生的气体被排出,然后沉降。分批加入额外425g(5.06mol)的$NaHCO_{3(s)}$以控制气体产生。在添加了所有的$NaHCO_3$后,将悬浮液搅拌15分钟。此时,反应pH为3。将固体过滤,并用CH_3CN(3x500mL)清洗滤饼。将合并的滤液和洗液在真空下浓缩以除去8.5L的溶剂。为了方便,可以中止浓缩,并可将残留溶液在-20℃储存长达18h。将残留的溶液转移回20L反应器,使用250mL甲醇将最后痕量的反应浓缩物清洗到反应器中。用5L的CH_2Cl_2稀释该溶液,获得白色沉淀,其主要由三氟甲磺酸钠(NaOTf)和烟酰胺三氟甲烷硫酸盐组成。过滤该混合物,然后用2L的CH_2Cl_2清洗滤饼。将合并的滤液和洗液在真空下浓缩直至成为粘稠油状物。(为了方便,可以中止浓缩,并可将残留溶液在-20℃储存长达18h)。在CH_2Cl_2蒸馏的速度慢至痕量后,将剩余的油状物吸收在1L甲醇中,然后将溶液在真空浓缩以除去任何残留的CH_2Cl_2。

[0211] 实施例2:通过将烟酰胺核苷三氟甲烷磺酸盐和乙酸盐离子交换为氯离子而制备烟酰胺核苷氯化物。

[0212]



[0213] 使用7.5L甲醇将残留物转移回20L反应器。对反应器施加冰浴将内部温度调整为3℃。另一方面,将3.75L(3.75mol)的溶于甲醇中的1M $NaOCH_3$冷却至3℃,然后将该溶液经10分钟加入反应器。在添加期间,将内部温度保持为低于5℃。在完成添加后,将反应混合物搅拌30分钟,然后缓慢添加1.25L(3.75mol)的3M HCl,将内部温度保持为低于5℃。在添加HCl结束时,pH=3。在真空下除去溶剂。(为了方便,可将部分浓缩的溶液在4℃储存长达48h)。在完成浓缩后,可将残留物在-20℃储存长达18h。为了除去残留的甲醇,将蒸发残留物溶于水中并在真空下浓缩(3x 1L)。将残留物吸收在5L水中,并用2M $NaOH_{(水溶液)}$将pH调为4。向溶液中加入氯化纳(NaCl),并将混合物在室温下搅拌直到NaCl饱和,剩下约5g的未溶解的NaCl。用四氢呋喃(THF,3x 5L)萃取该饱和溶液。通过^1H NMR监控水层以确认在萃取完成后已除去了乙酸。

[0214] 用2M $NaOH_{(水溶液)}$将水相调节至pH=6-7,然后用THF(4x 5L)萃取。通过^1H NMR监控水层以确认相对于烟酰胺核苷,残留烟酰胺为<5mol%。还使用^{19}F NMR确认在水层中不存在三氟甲磺酸盐。然后在真空下浓缩水层以除去2.5L水。用5L乙醇将残留悬浮液稀释,过滤,用2.5L乙醇清洗盐沉淀。在真空下将合并的滤液和洗液浓缩为粘稠油状物。将其与1.5L甲醇一起搅拌,过滤沉淀,并将溶液在真空下浓缩。另外用1.5L甲醇与残留物一起搅拌,过滤沉淀并将溶液在真空下浓缩。将残留物与第三份1.5L的甲醇一起搅拌,过滤沉淀,并将溶液在真空下浓缩,获得385g橙红色油状物。通过^1H NMR确认残留的甲醇量为34g,粗产物收率为351g(77%)。

[0215] THF萃取物用于除去大多数过量的烟酰胺。由于三氟甲磺酸钠可溶于THF,萃取也从溶液中除去了三氟甲磺酸钠,同时将烟酰胺核苷与其抗衡离子氯离子留在水层中。与此前合成烟酰胺核苷氯化物相反(其递送了烟酰胺核苷氯化物的端基异构体混合物(Jarman,M.Ross,W.C.J.J.Chem.Soc.(C)1969,199-203;Haynes,L.J.;Hughes,N.A.;Kenner,G.W.;Todd,A.J.Chem.Soc.1957,3727-3732)),这允许制备端基异构纯的烟酰胺核苷氯化物。烟酰胺核苷最近的合成已获得端基异构体纯的材料,其为溴化物盐、三氟甲磺酸盐或三氟乙酸盐,它们相对于氯化物盐,对于人类消耗来说不那么理想。

[0216] 实施例3:烟酰胺核苷氯化物●0.9甲醇晶体的制备。

[0217] 将来自上述实施例的粗产物(351g)溶解在1.5L甲醇中,然后真空除去625mL甲醇。对于初始结晶实验,将该溶液置于玻璃圆底烧瓶中,用金属刮刀刮擦其侧面。然后将溶液在-20℃下储存几个星期,直到形成结晶沉淀物。结晶固体与无定形固体不同,因为其可在环境条件下过滤,同时保持自由流动。相反,无定形固体在暴露于环境湿度时在过滤器上形成琥珀色粘性物质。对于随后的制备,将甲醇溶液用100mg结晶烟酰胺核苷氯化物接种,并将溶液置于环境温度,同时使产物在几小时的过程中结晶。使用布氏漏斗过滤装置过滤晶体并用200mL冰冷的甲醇洗涤。将产物在过滤器上干燥,置于空气中1.5小时然后在高真空

(<1.0mM Hg)下在环境温度搅拌18小时。产量为157g(34%)淡黄色固体。通过^{1}H NMR积分确定产物含有0.9摩尔当量的甲醇(即烟酰胺核苷氯化物●0.9甲醇晶体)。在<40℃下额外干燥并不能除去该残留甲醇。所得产物是烟酰胺核苷氯化物(即3-氨基甲酰基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)吡啶-1-鎓氯化物)的生物活性形式的无水晶型。^{1}H NMR(300MHz,D_2O),数据与从乙醇分离所报道的那些一致,除了在3.30ppm的额外信号,其对应于0.9当量的CH_3OH。IR(cm^{-1})3361,1674,1610,1394,1082,982,833,792(图7为IR图)。通过使用偏振光的光学显微镜证实该产物的结晶性质(图3)。图4为X-射线粉末衍射数据(XRPD(度)-11.1,-7.1,-2.9,1.0,4.7,15.2,18.2,21.4,23.5,24.9,26.0,27.7。

[0218] 实施例4:制备含有<5000ppm乙醇的烟酰胺核苷氯化物晶体。

[0219] 为了制备第一批晶体以用作随后按比例放大规模批次的晶种,将含有0.9摩尔当量的甲醇的100mg烟酰胺核苷氯化物溶解在5mL甲醇中,然后将溶液用10mL的乙醇稀释。将溶液真空浓缩至5mL体积,然后加入5mL乙醇。将溶液第二次真空浓缩至体积为5mL,然后加入另外5mL乙醇。将溶液在真空中第三次浓缩至体积为5mL,然后加入含有0.9摩尔当量的甲醇的5-10mg烟酰胺核苷氯化物晶体,但不发生结晶。将混合物浓缩至3mL,得到无定形沉淀物。向该混合物中加入2mL的乙醇以溶解沉淀物,得到溶液。将该烧瓶用橡胶隔膜盖上,并在环境温度放置4天。从晶体中倒出溶剂,然后将这些晶体真空干燥,得到15mg浅棕色半球体。将该物质用于紧随其后的结晶过程中的接种。

[0220] 将含有0.9摩尔当量甲醇的75g的结晶烟酰胺核苷氯化物溶解在100mL水中。在搅拌下,将该溶液用2.0L乙醇稀释,然后使其在环境温度静置5分钟。接下来,将溶液用50mg无水烟酰胺核苷氯化物晶体接种。将混合物在环境温度静置15小时,然后使用布氏漏斗过滤结晶产物,用100mL乙醇洗涤,然后在过滤器上干燥,连续抽吸并使其接触空气1.5小时,得到43.2g浅棕褐色晶体。将上清液在40℃真空浓缩至500mL,然后将所得悬浮液搅拌2.25小时。将沉淀物过滤,用100mL乙醇洗涤,然后在过滤器上干燥,得到12.8g额外产物。总产量为56g烟酰胺核苷氯化物。

[0221] 在D_2O溶液中的^{1}H NMR分析显示该产物不含甲醇,并且含<5000ppm的残余乙醇(图9)。^{1}H NMR分析(d6-DMSO)显示这些晶体是无水的(图10)。该产物的结晶性质通过使用偏振光的光学显微镜证实(图5)。将50mg的该物质在高真空(<1.0mm Hg)下和环境温度干燥48小时。该晶体没有显示出明确的熔点。该物质在100℃、<1mmHg下在17分钟内完全分解,不熔化(在加热期后,通过在D_2O溶液中的^{1}H NMR谱分析证实分解。)相比之下,样品可以在80℃、<1mm Hg加热1小时,分解<3%。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)9.63(s,1H,H2),9.31(d,1H,J=5.9Hz,H4),9.01(dd,1H,J=8.0Hz,1.0Hz,H6),8.32(dd,1H,J=8.0Hz,5.9Hz,H5),6.29(d,1H,J=3.9Hz,H1'),4.55(t,1H,J=3.9Hz,H2'),4.50(m,1H,H4'),4.38(t,1H,J=3.9Hz,H3'),4.08(dd,1H,J=12,3Hz,H5'),3.93(dd,1H,J=12,3,Hz,H5');^{13}C NMR(75MHz,D_2O)165.8(C7),145.6(C6),,142.6(C4),140.4(C2),133.9(C3),128.4(C5),99.9(C1'),87.6(C4'),77.4(C2'),69.7(C3'),60.1(C5');IR(cm-1)3299,1700,1398,1080,982,887,795(参见图8)。XRPD(度)14.2,17.1,20.5,22.7,23.8,25.1,26.8,34.2。图6为X-射线粉末衍射(XRPD)数据。XRPD作为其中仅存在痕量残留溶剂的烟酰胺核苷氯化物晶体的指纹。

[0222] 实施例5:NR氯化物增加真皮成纤维细胞中的NAD。

[0223] 将源自成人皮肤的人原代真皮成纤维细胞(HDFa,Life technologies,Grand

Island,NY,传代2-4)在补充有低血清生长补充剂(LSGS)(Life Technologies)的培养基106(Life Technologies)中生长,并在12孔板中接种,其中每孔密度为2×10^5个细胞,每个孔中加入1ml培养基。

[0224] 以100mM的浓度在水中新鲜制备NR氯化物(MW:322.742,GSK3002633B)原液。如图5所示,将细胞用不同浓度的NR氯化物处理6小时和24小时,用含有5mM EDTA的PBS洗涤两次,然后进行烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)测量。

[0225] 简言之,向每个孔中加入乙腈(ACN)裂解缓冲液(乙酸铵(50mM)和90%乙腈)(200μl/孔),通过在培养板振荡器上低速轻轻旋转,将细胞在室温下裂解,保持5-10分钟。将酶混合物(enzyme master mix)(300μM的5-氨基-(3,4'-联吡啶)-6(1H)-酮(Inamrinone)(Sigma-Aldrich)(ADP核糖基环化酶(ADPR环化酶)的底物)和在75mM HEPES pH7缓冲液中的30nM ADPR环化酶(Sigma,St.Louis,MO)(Life Technologies))加入裂解的细胞(400μl酶混合物/孔)。将酶反应混合物在室温孵育一30分钟。孵育结束时,将来自每个孔的反应溶液的上清液(200μl)转移到96孔板中的每个孔中,并在96孔板中使用酶标仪(Spectra Maxplus,Molecular Devices,Sunnyvale,CA)在405nm读取吸光度两次。使用2:1比例的酶混合物和ACN提取溶液的混合物作为空白参照物。使用分离的化学纯的NAD(Sigma)作为阳性对照。其他NAD测定是本领域已知的或者可为公众可获得的试剂盒(参见,例如Beuber,D.,等人,Biochim,Biophys.Acta,1964,92,610-12;Emanuelli,M.,等人.J.Chromatog.B.676,13-18;和Cayman Chemical提供的基于细胞的NAD/NADH测定试剂盒)。图16所示的结果表明,NR氯盐剂量依赖性地增加真皮成纤维细胞中的细胞内NAD水平。

[0226] 等效方案

[0227] 本发明尤其提供烟酰胺核苷NAD前体化合物及其盐及其使用方法。尽管已经讨论了本发明的具体实施方案,但上述说明书是说明性的而不是限制性的。在阅读本说明书后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应当通过参考权利要求及其等同物的全部范围以及说明书以及这些变化来确定。

[0228] 通过引用合并

[0229] 本文提及的所有出版物和专利,包括下面列出的那些项目整体并入本文作为参考,如同每个单独的出版物或专利被具体地和单独地指示并入以作为参考那样。在冲突的情况下,以本申请(包括本文的任何定义)为主。

[0230] 整体并入本文作为参考的是参考与公共数据库中的条目相关的登录号的任何多核苷酸和多肽序列,如由基因组研究院(TIGR)(www.tigr.org)和/或国家生物技术信息中心(NCBI)(www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0231] 以下也被合并于此以作为参考:PCT公开WO2005/002672;2004/016726;WO 2006/086454;和WO 2006/105440。

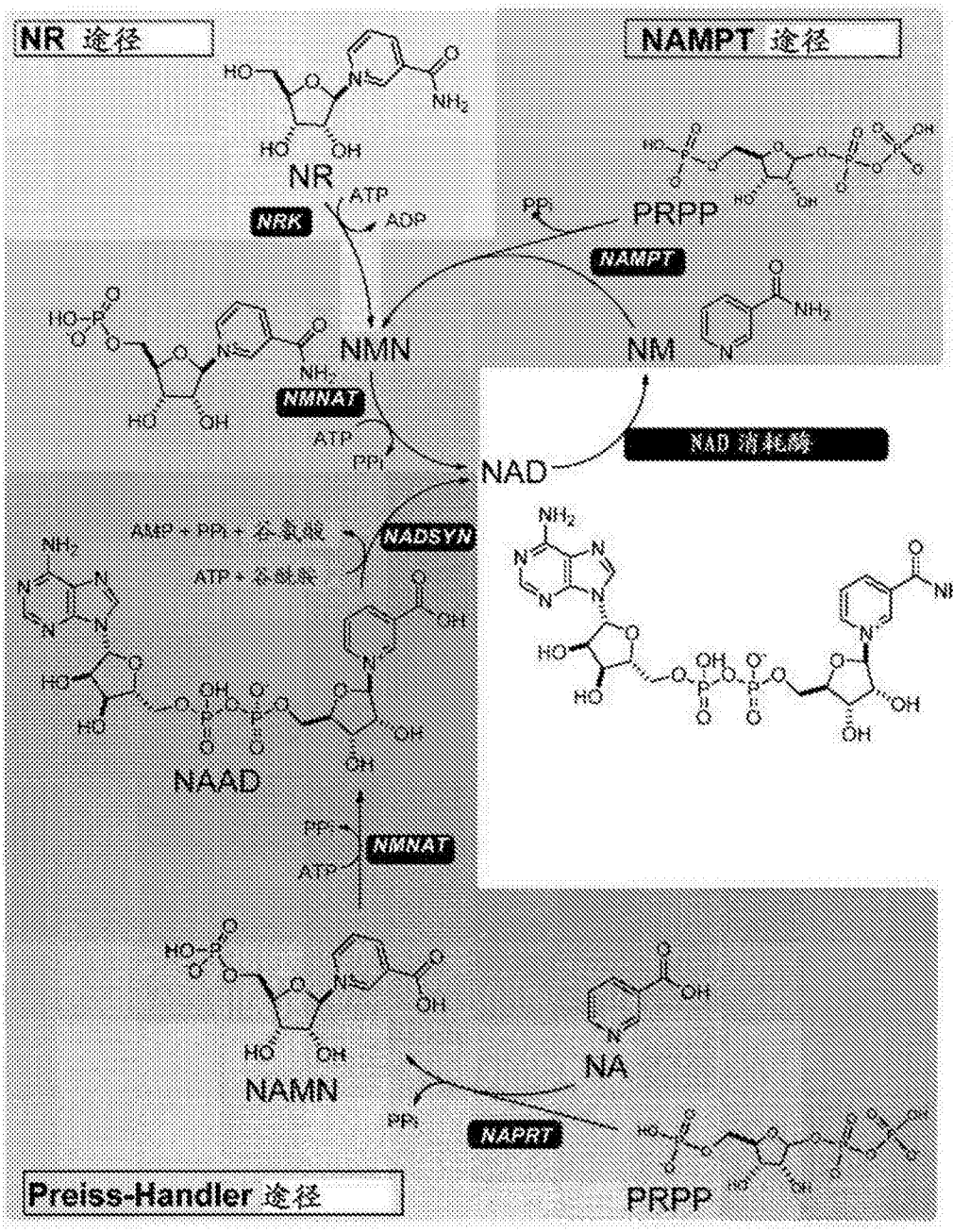

NR 途径
NAMPT 途径
NR
ATP
ADP
NRK
PRPP
NAMPT
NMN
NM
NMNAT
ATP
PPi
NAD
NAD 消耗物
NADSYN
NAAD
NMNAT
NAMN
NA
NAPRT
PRPP
Preiss-Handler 途径

图1

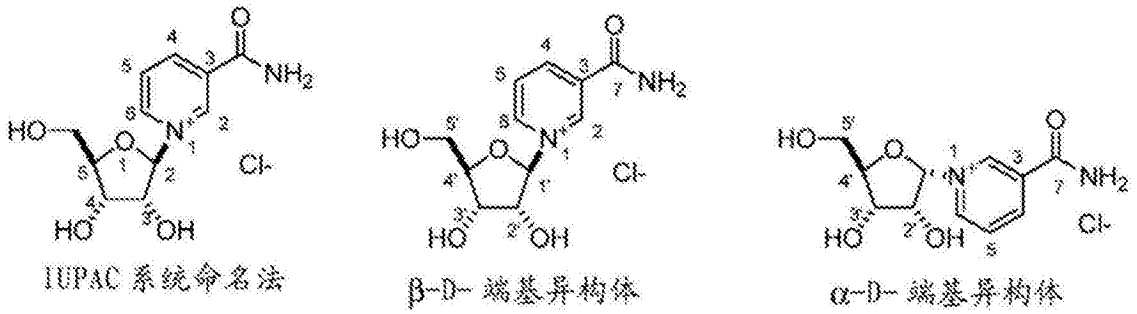


图2

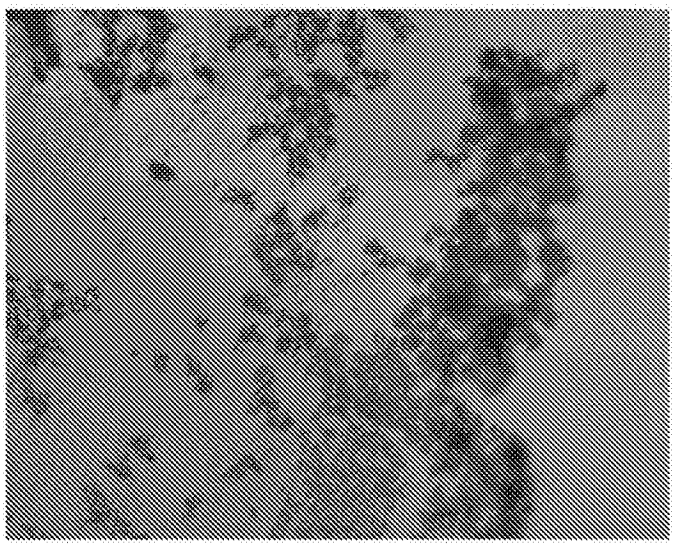


图3

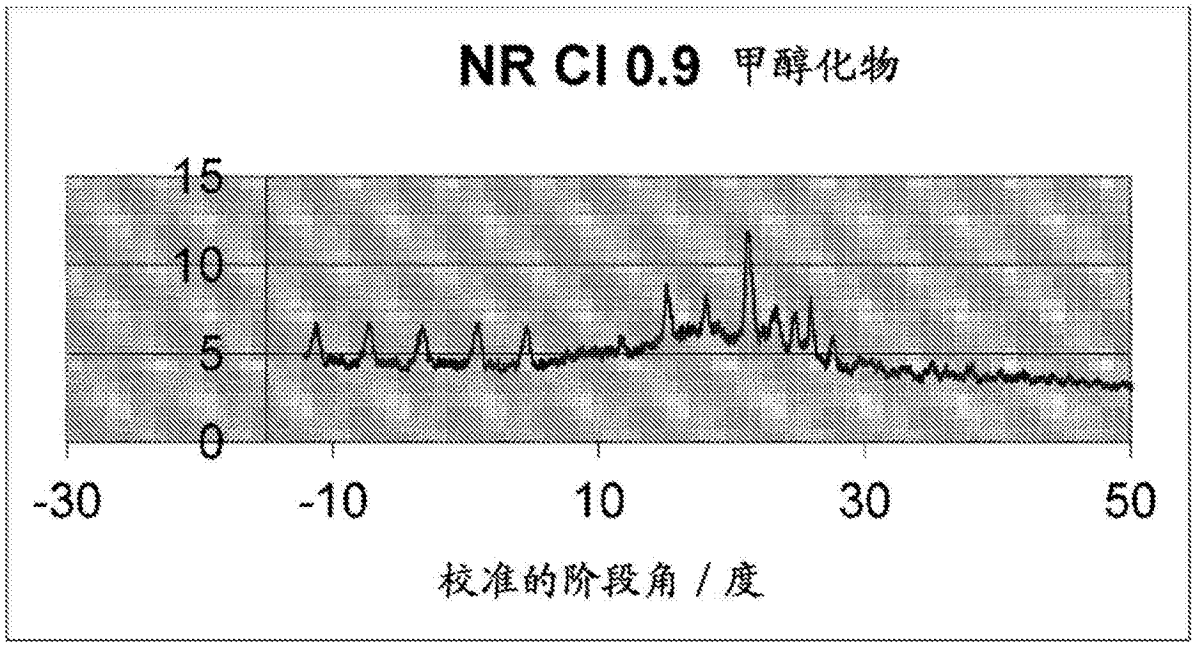


图4

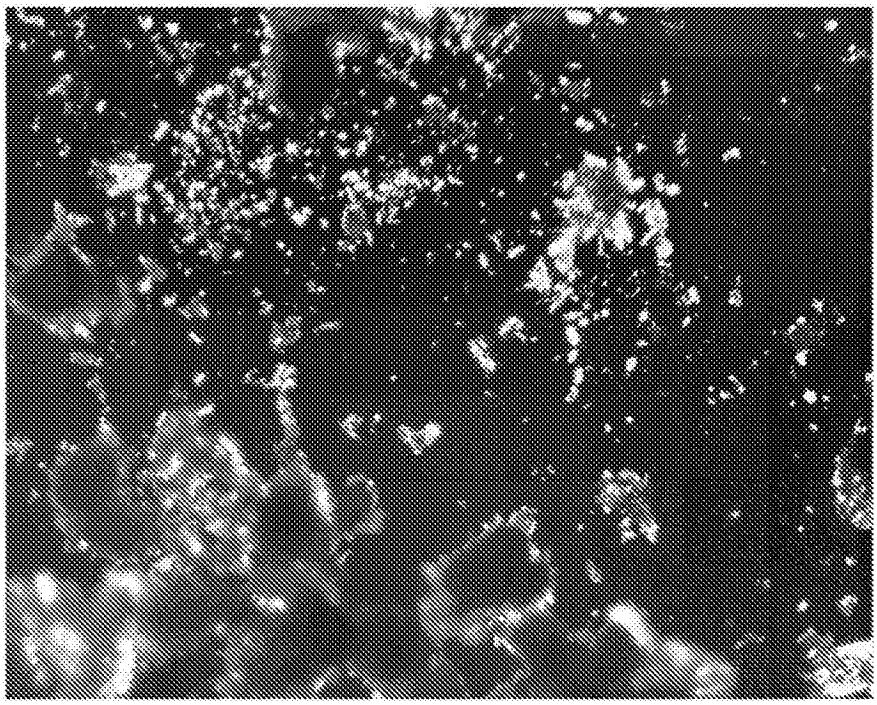


图5

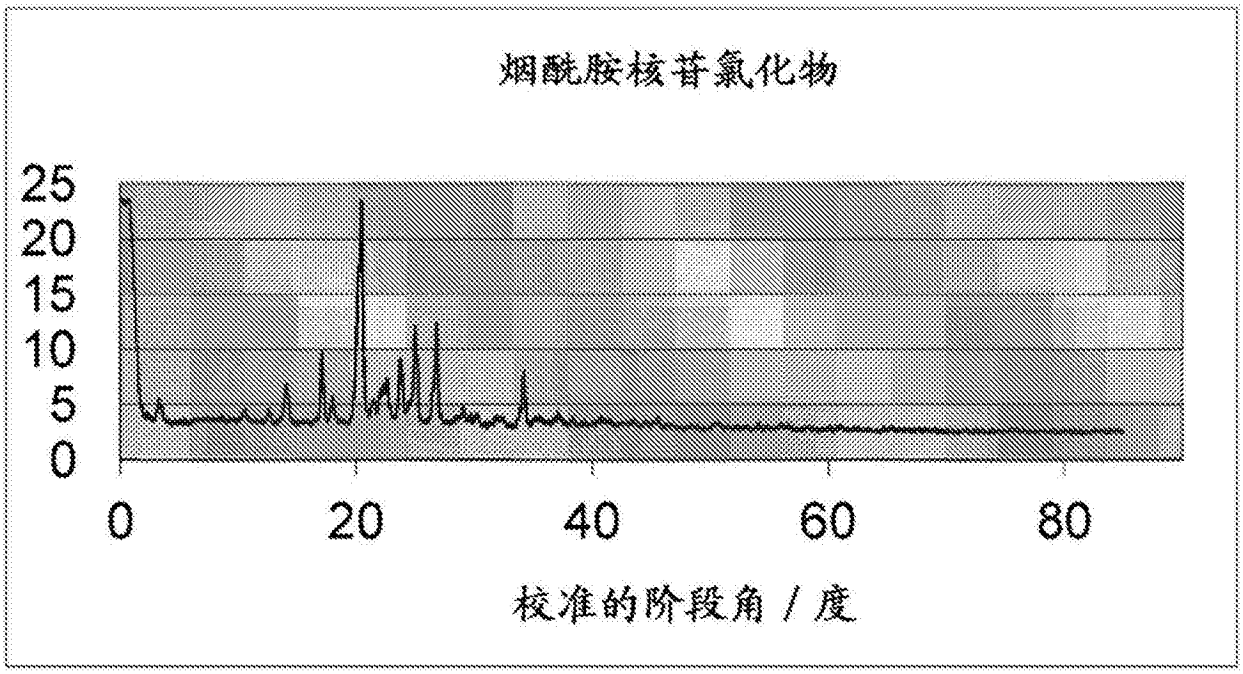

烟酰胺核苷氯化物
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
校准的阶段角 / 度

图6

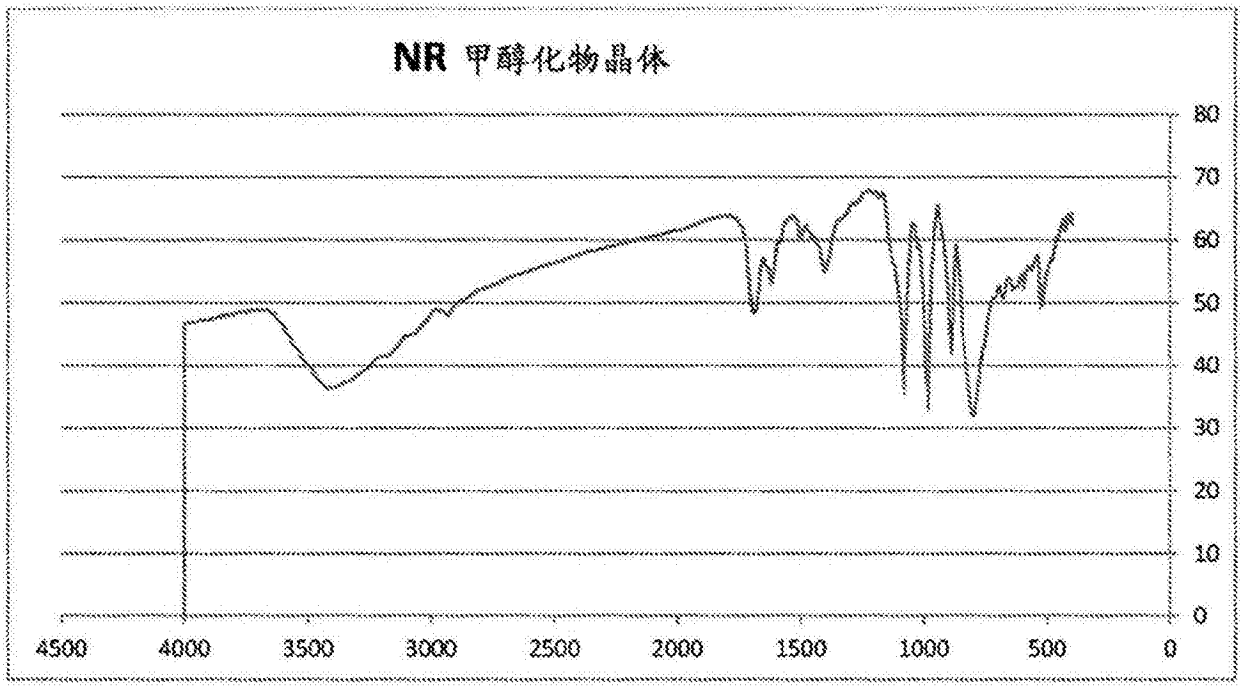

NR 甲醇化物晶体
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0

图7

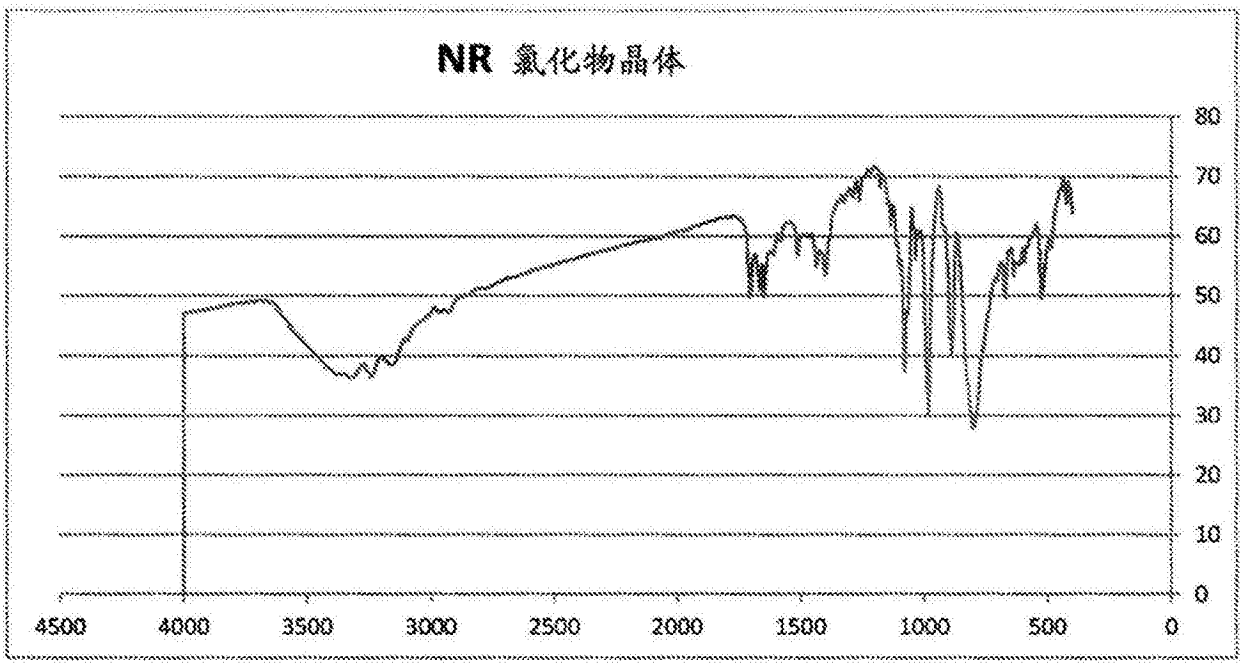

NR 氯化物晶体
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0

图8

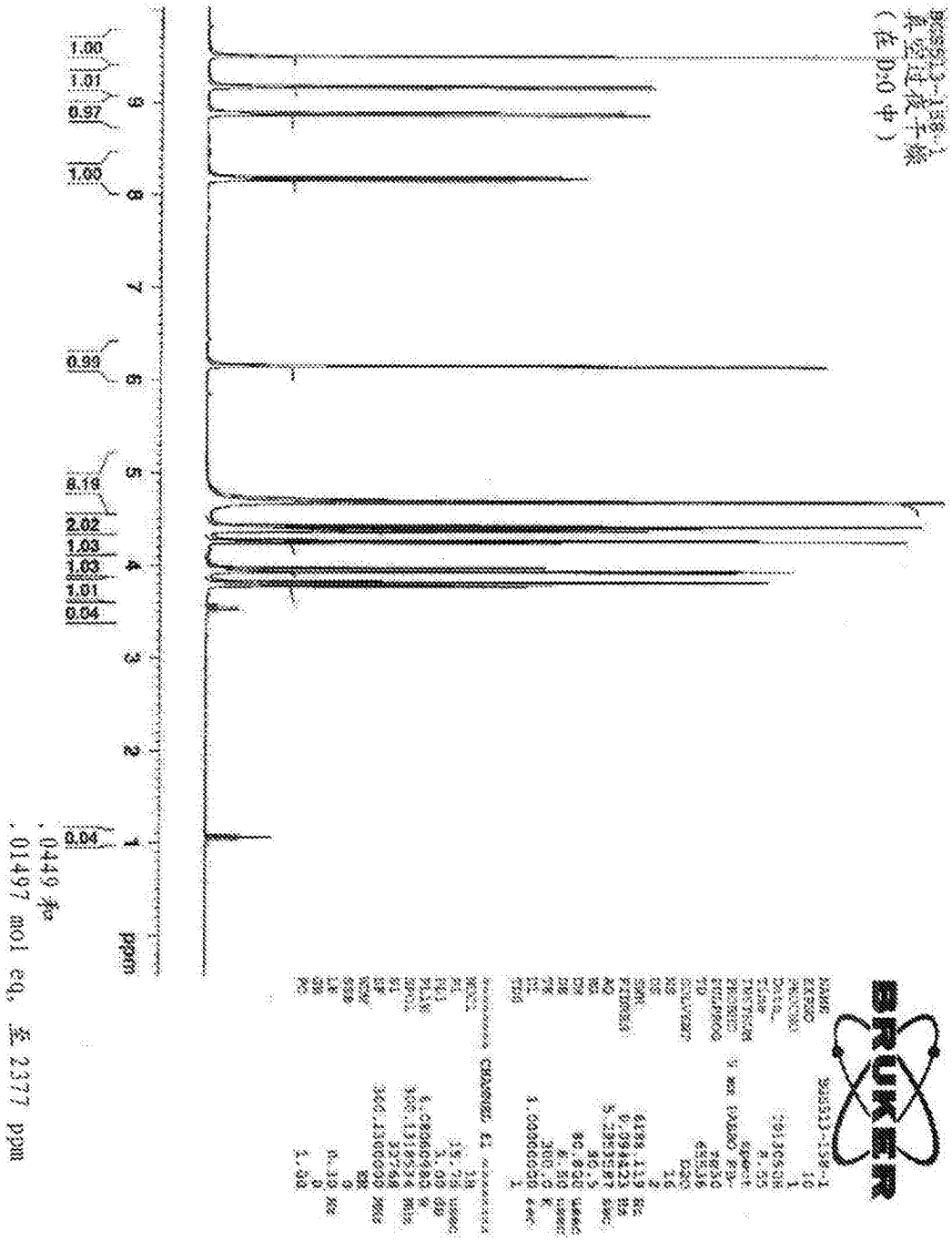

1.00
1.01
0.97
1.03
0.99
8.16
2.02
1.03
1.03
1.01
0.84
0.84
ppm
.0449 g,
.01497 mol eq, 至 2377 ppm

图9

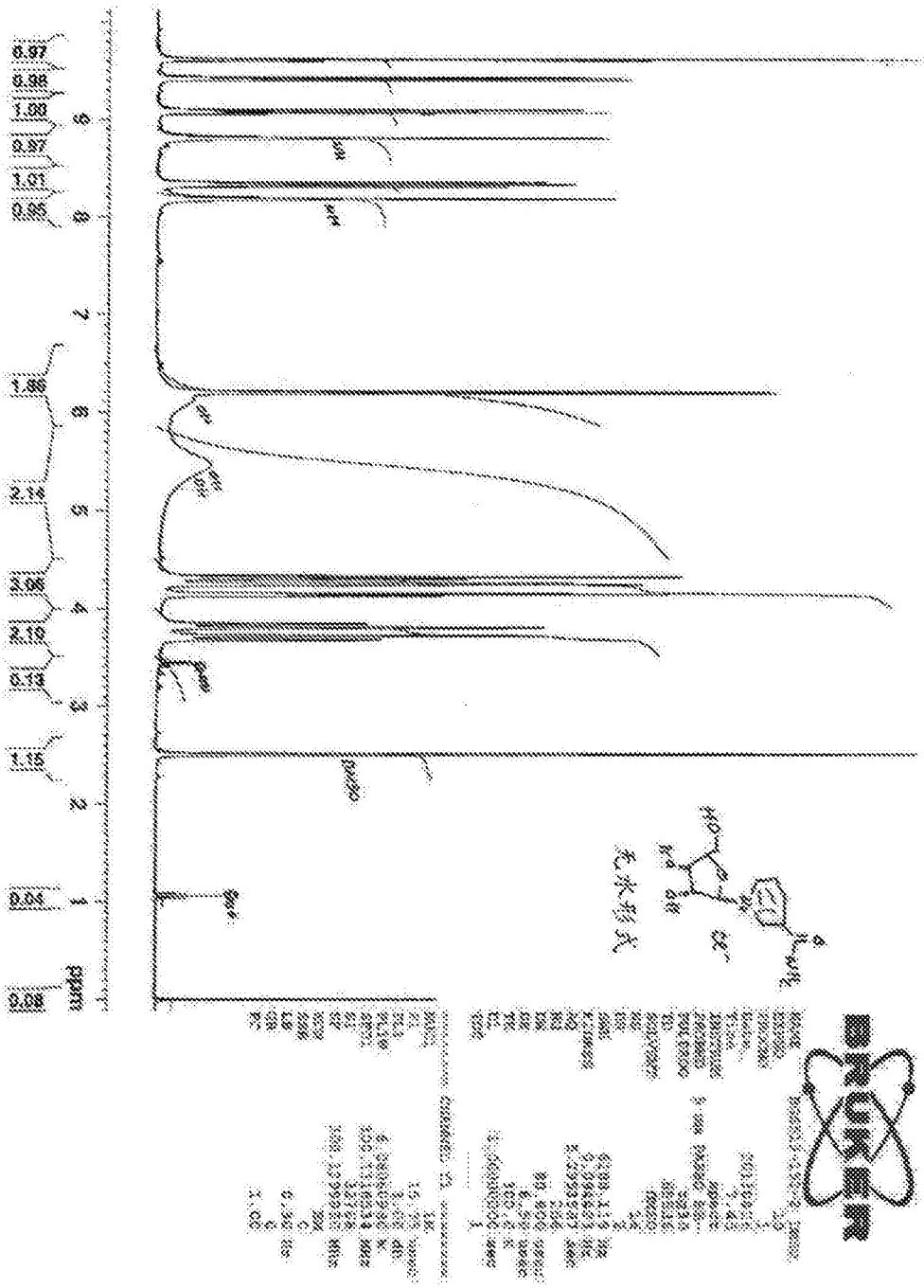


图10

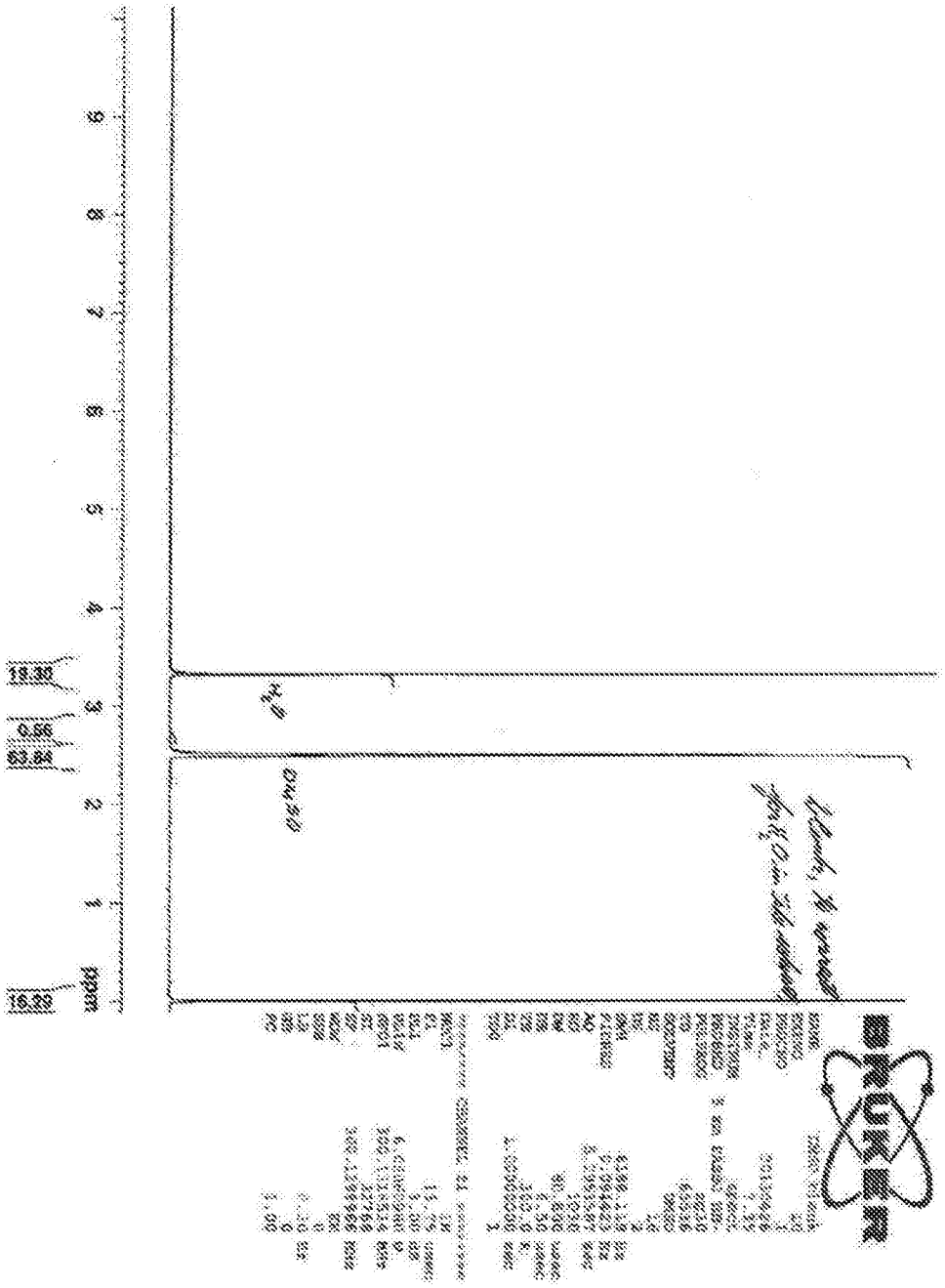


图11

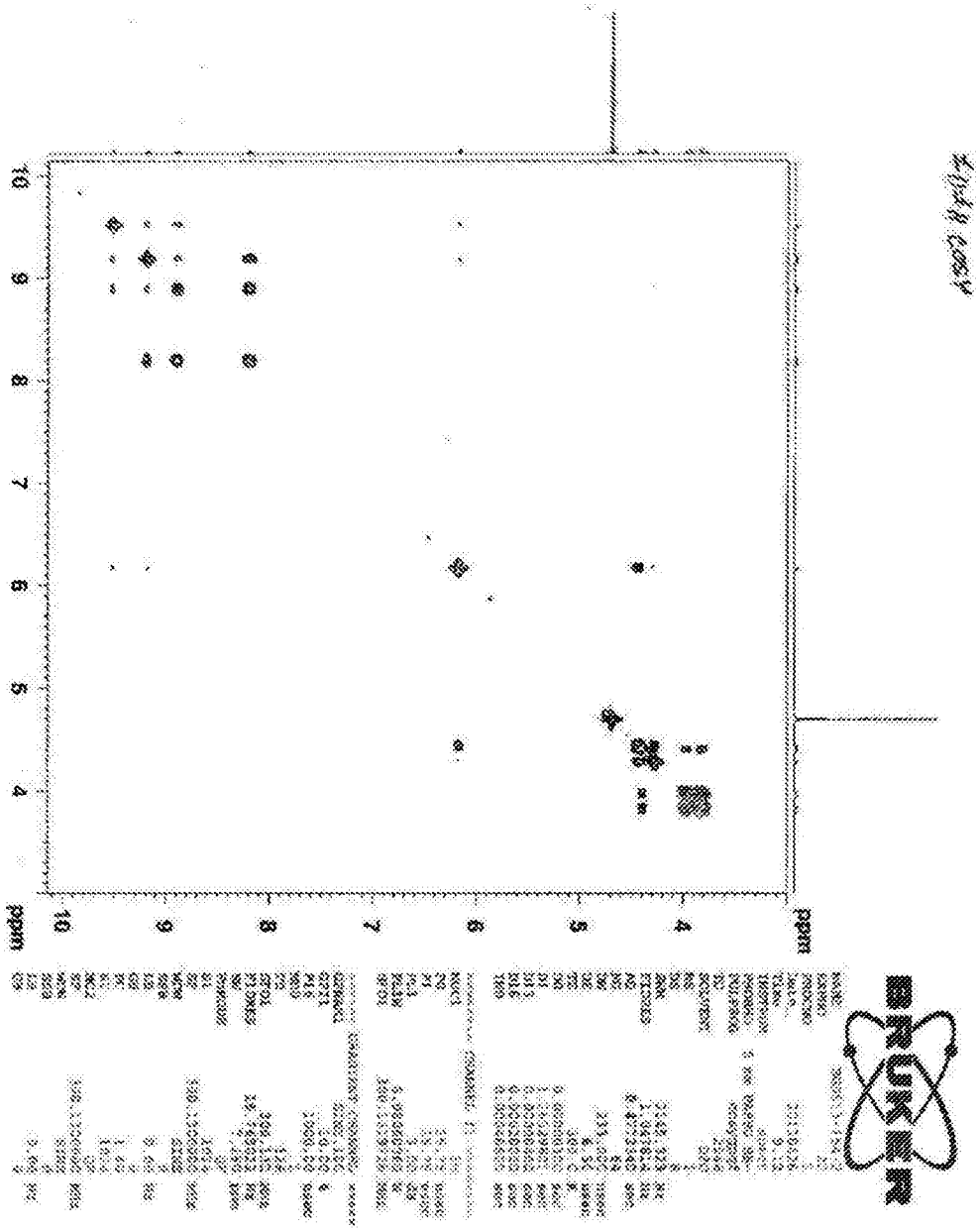


图12

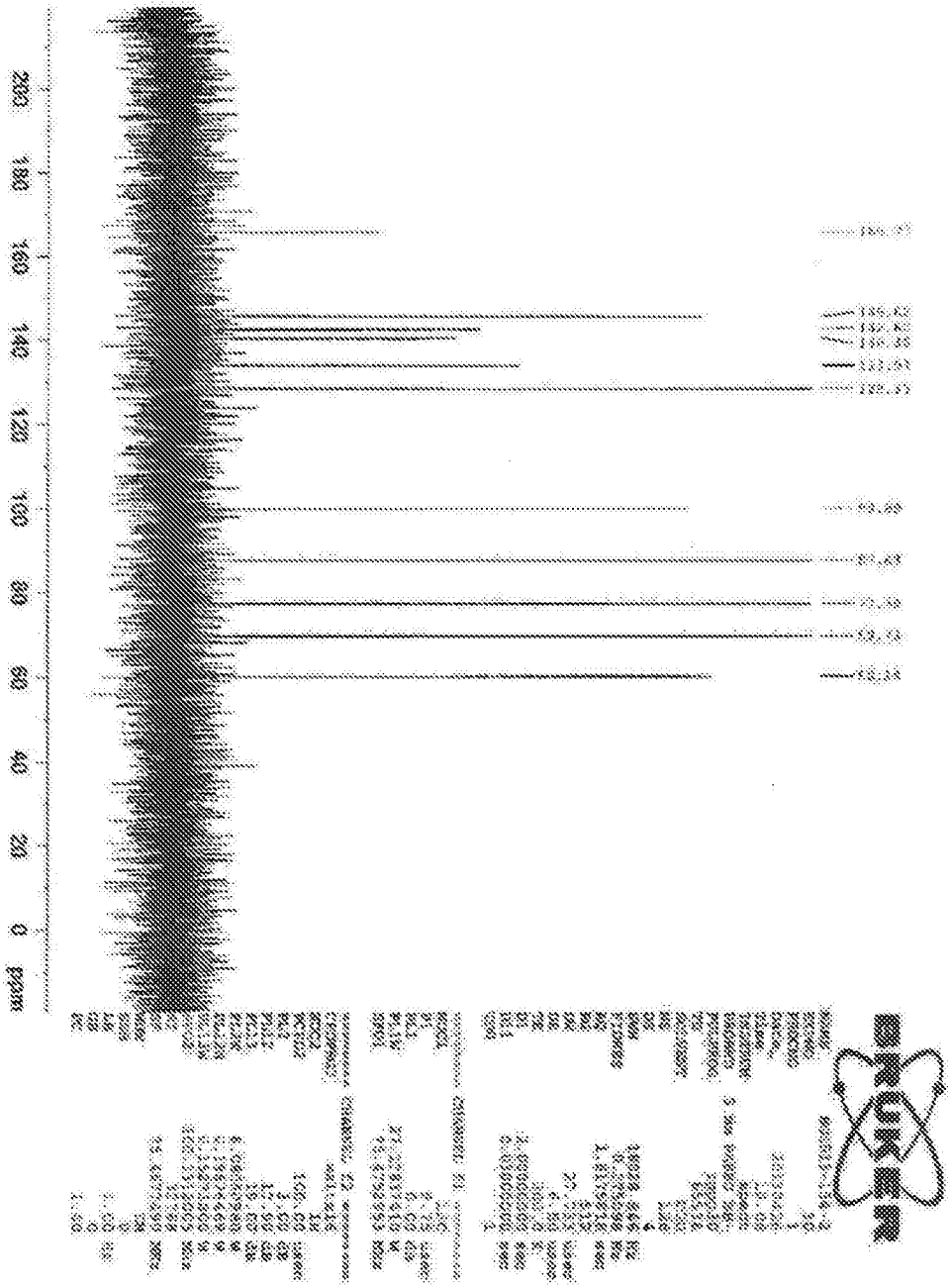


图13

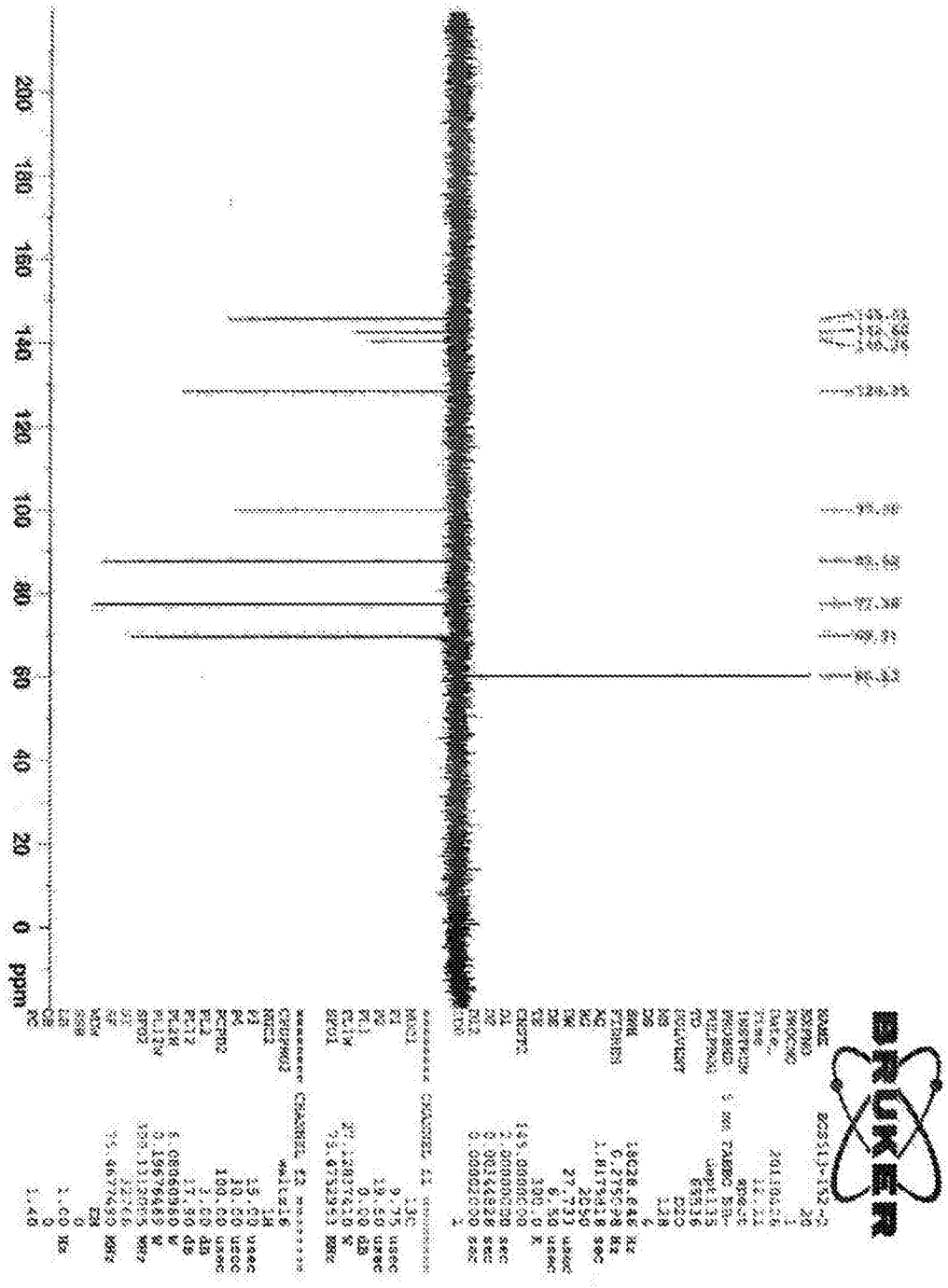


图14

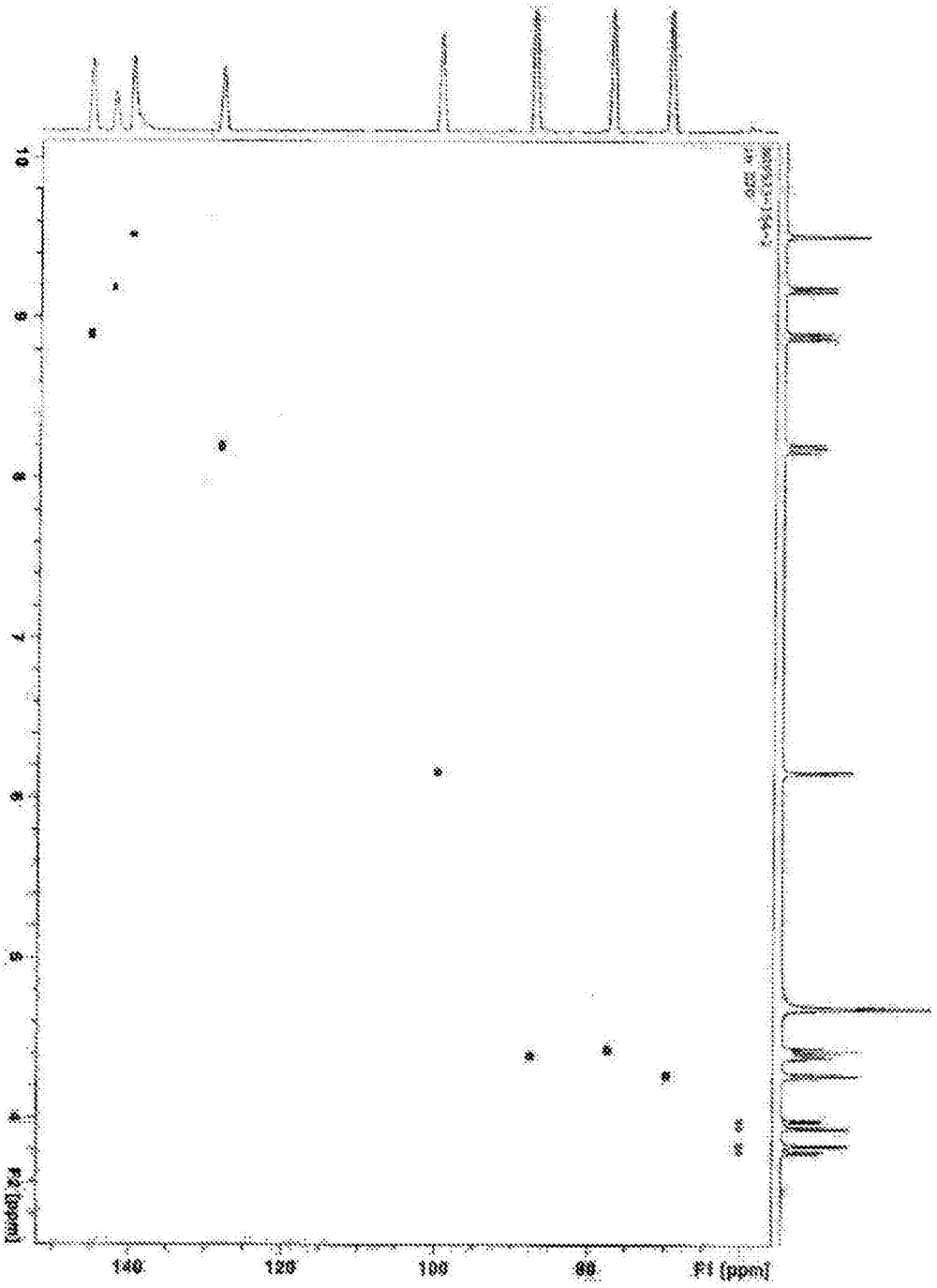


图15

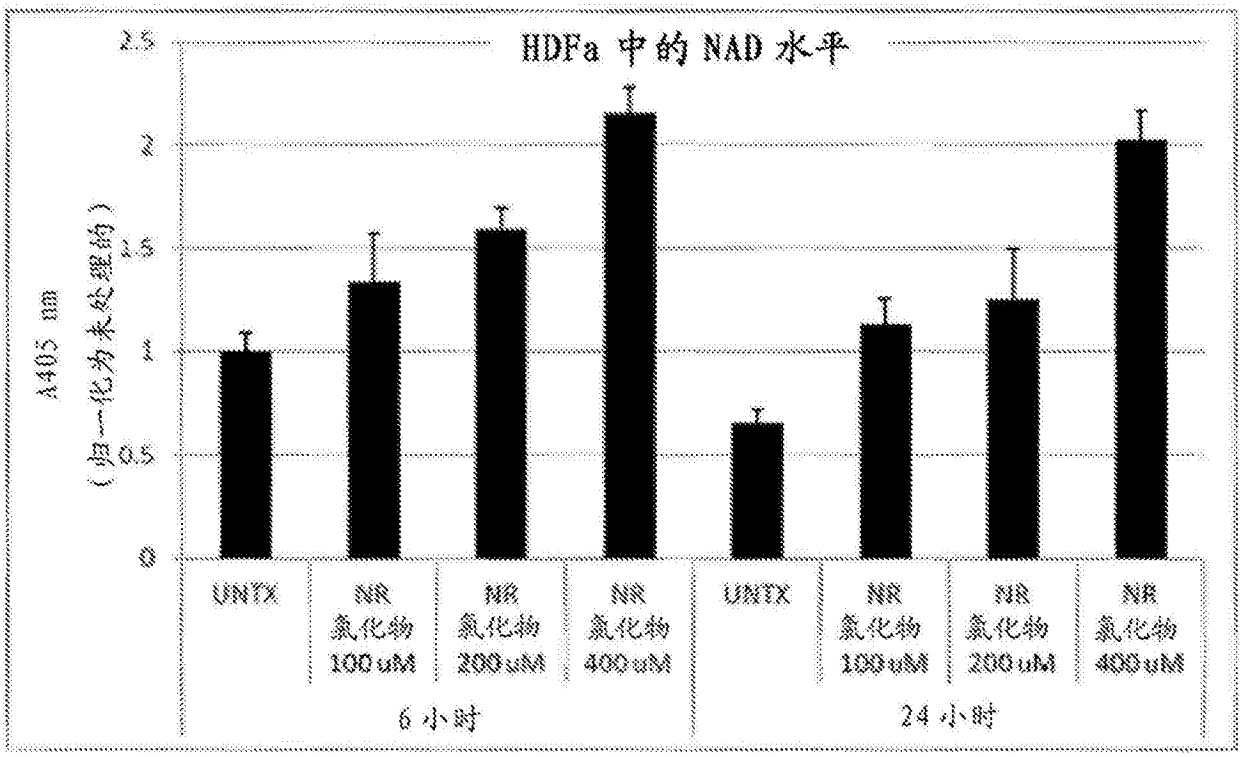

HDFa 中的 NAD 水平
A405 nm
（归一化为未处理的）
2.5
2
1.5
1
0.5
0
UNTX
NR
氯化物
100 uM
NR
氯化物
200 uM
NR
氯化物
400 uM
UNTX
NR
氯化物
100 uM
NR
氯化物
200 uM
NR
氯化物
400 uM
6 小时
24 小时

图16