



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112770736 B

(45) 授权公告日 2025.01.21

(21) 申请号 201980051160.X

(22) 申请日 2019.08.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112770736 A

(43) 申请公布日 2021.05.07

(30) 优先权数据
18189194.6 2018.08.15 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.01

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/071903 2019.08.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/035554 EN 2020.02.20

(73) 专利权人 法玛西尔有限公司
地址 瑞典比耶勒德

(72) 发明人 G·赫德隆 A·比约克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 童春媛 梅黎

(51) Int.Cl.
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/655 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101420957 A, 2009.04.29
CN 101903027 A, 2010.12.01

审查员 白新雨

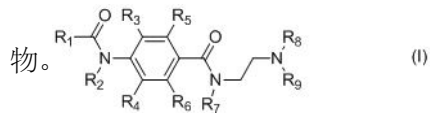
权利要求书4页 说明书22页

(54) 发明名称

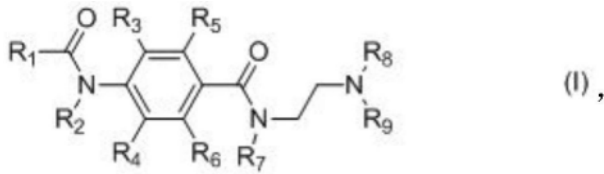
病理性炎症的新医学治疗

(57) 摘要

式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与5-ASA剂组合用于治疗由病理性炎症引起的疾病。式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与5-ASA剂的组合,以及此类组合的用途。包含此类组合的多组件药盒和药物组合物。



1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗炎性肠病的药物中的用途,



其中

R₁选自C1-C3烷基;

R₂、R₄、R₅、R₆和R₇中的每一个为氢;

R₃选自氢、C1-C3烷基和卤素;

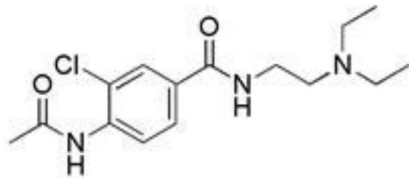
R₈和R₉独立地选自C1-C4烷基;

其中所述治疗还包括给予5-ASA剂,所述5-ASA剂选自美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪、巴柳氮、5-氨基水杨基-甘氨酸和5-氨基水杨基-牛磺酸或其药学上可接受的盐。

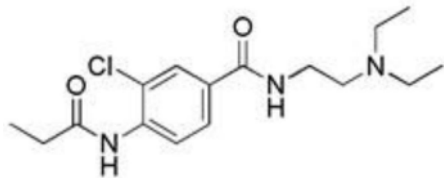
2. 根据权利要求1所述的用途,其中R₃选自氢和卤素。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中R₃选自氢和氯。

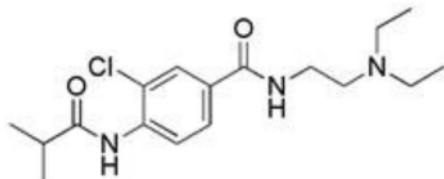
4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述式 (I) 化合物选自



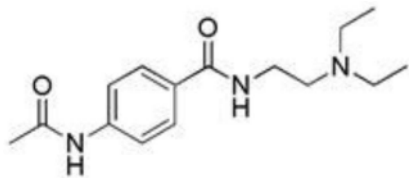
4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



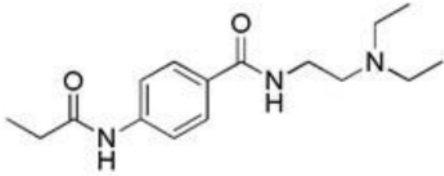
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



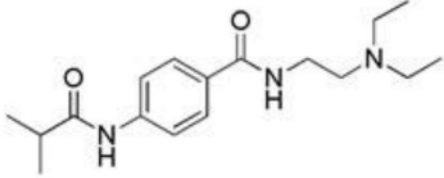
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺,和



N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(异丁酰氨基)苯甲酰胺。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述式(I)化合物为4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

6. 根据权利要求4所述的用途,其中所述式(I)化合物为4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

7. 根据权利要求4所述的用途,其中所述式(I)化合物为4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

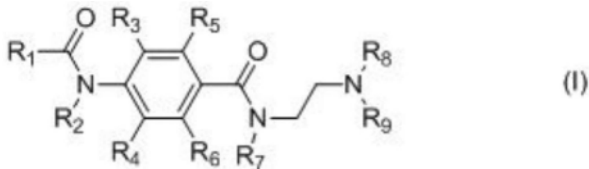
8. 根据权利要求4所述的用途,其中所述式(I)化合物为4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩氏病。

11. 以下(i)和(ii)的组合:

(i) 式(I)化合物



或其药学上可接受的盐;其中

R₁选自C1-C3烷基;

R₂、R₄、R₅、R₆和R₇中的每一个为氢;

R₃选自氢、C1-C3烷基和卤素;

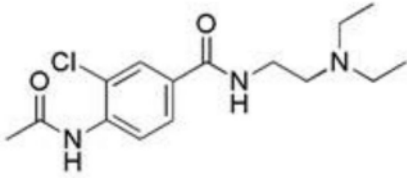
R₈和R₉独立地选自C1-C4烷基;和

(ii) 5-ASA剂,所述5-ASA剂选自美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪、巴柳氮、5-氨基水杨基-甘氨酸和5-氨基水杨基-牛磺酸或其药学上可接受的盐。

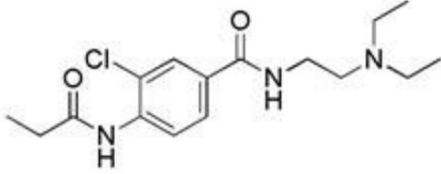
12. 根据权利要求11所述的组合,其中R₃选自氢和卤素。

13. 根据权利要求12所述的组合,其中R₃选自氢和氯。

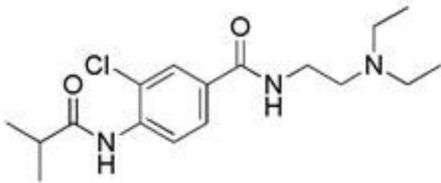
14. 根据权利要求11所述的组合,其中所述式(I)化合物选自



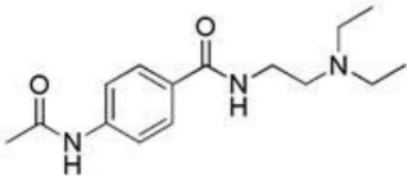
4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



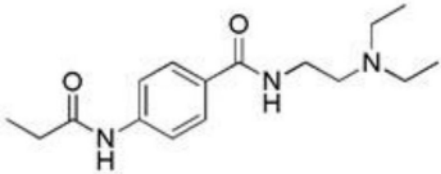
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



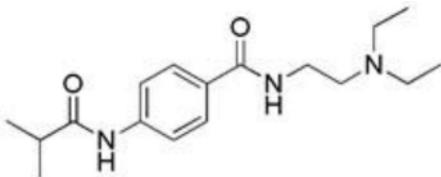
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,



N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺,和



N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(异丁酰氨基)苯甲酰胺。

15. 根据权利要求14所述的组合,其中所述式(I)化合物是4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

16. 根据权利要求14所述的组合,其中所述式(I)化合物为4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

17. 根据权利要求14所述的组合,其中所述式(I)化合物为4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

18. 根据权利要求14所述的组合,其中所述式(I)化合物为4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

19. 一种药物组合物,其包含如权利要求11至18中任一项所述的组合和任选的药学上可接受的赋形剂。

20. 一种多组件药盒,其包含如权利要求11至18中任一项所述的组合,其中组分(i)和组分(ii)中的每一种任选地与药学上可接受的赋形剂混合配制。

病理性炎症的新医学治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗由病理性炎症引起的疾病的化合物。更具体地,本发明涉及4-烷酰基氨基苯甲酰胺衍生物与5-氨基水杨酸盐(5-ASA)剂组合用于治疗炎性肠病(IBD)。此外,本发明涉及4-烷酰基氨基苯甲酰胺衍生物和5-ASA剂的组合,以及包含此类组合的药物制剂和多组件药盒(kit-of-parts)。

背景技术

[0002] 贯穿本申请中,各种(非专利)出版物以第一作者和出版年份提及。这些出版物的完整引用在紧靠权利要求书之前的参考文献部分中给出。本文提及的这些文献和出版物的公开内容通过引用整体并入本申请,以便更全面地描述本发明所属领域的状态。

[0003] 炎性肠病(IBD)

[0004] IBD主要由克罗恩氏病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)组成,是一种需要终生治疗的慢性、经常进行性的胃肠道病况。这种病况的自然史是缓解期之一,被疾病活动的复发打断。CD和UC是具有许多相似性的疾病,但是在定位和如何管理方面经常不同。UC的特征在于从直肠开始延伸到结肠的近段的复发性 and 缓解性粘膜炎症,并且其组织学特征在于存在急性炎症和慢性炎症两者。UC的诊断是基于症状、内窥镜检查发现和组织学的组合。发病机理是多因素的,包括遗传易感性、免疫反应失调和环境因素。CD可涉及胃肠系统的任何部分。大约60%的CD患者遭受结肠累及。这些患者中有一半的疾病仅限于结肠(Mills,2007)。

[0005] 根据疾病的范围,UC患者可以被分类为具有1)仅累及直肠的溃疡性直肠炎,2)累及脾曲远端的结肠直肠的左侧UC,和3)累及脾曲近端的结肠的大面积UC(包括全结肠炎)。症状可根据炎症的程度和范围而变化。根据疾病严重性的一种或多种量度,将患者分类为具有轻度、中度或重度疾病活动。UC的标志性症状为出血性腹泻,伴有大便急迫。其他症状包括腹部绞痛、食欲不振、疲劳、体重减轻和发烧。传统上,发现在北美和欧洲的发达国家CD和UC两者的发生率最高。患病率估计为每100,000人有70-500例,男性和女性受到同样的影响。人们更经常是年龄在15岁至35岁之间被诊断为UC,并且在年龄55岁至65岁之间具有第二个较小的峰值。诊断时的中值年龄为30岁。在15%的病例中,UC在儿童期被诊断出,并且可能在学龄前存在。CD和UC为健康护理系统和社会带来了巨大的成本。

[0006] UC由于早期发作和缺乏治愈而对患者的生活质量有实质性影响。目前的药物是中等有效的,并且副作用是个问题。因此,迫切需要通过建立新的治疗策略来改善临床管理。治疗目标是导和维持缓解以及预防并发症。没有或具有非常轻微的体征和症状的粘膜愈合的患者被认为处于缓解。所有UC患者的最终治疗目标是无类固醇临床和内窥镜缓解。对炎症过程的影响是必需的,因为即使在存在症状控制的情况下缺乏炎症控制也与差的长期结果相关。在对医疗管理无响应的患者中结肠切除术和结肠直肠癌的风险增加。UC的肠外表现包括原发性硬化性胆管炎,以及关节、皮肤和眼睛表现。

[0007] IBD的治疗

[0008] 治疗建议取决于疾病位置、疾病严重性和疾病并发症。轻度至中度UC的一线治疗

包括给予5-氨基水杨酸盐/酯(5-ASA;美沙拉嗪[CAS号89-57-6])剂。柳氮磺胺吡啶(SASP [CAS号599-79-1]),即5-ASA的偶氮键合的前药,是母体5-ASA剂。SASP对治疗轻度至中度活性CD提供适度的益处(Lim,2016)。5-ASA药物无效或不完全响应的患者可以用皮质类固醇或免疫调节剂(硫代嘌呤)治疗。肿瘤坏死因子- α (TNF α)阻断剂适用于治疗患有中度至重度活性UC的UC患者,以及常规治疗失败的UC患者。然而,严重的副作用限制了这些类型药物的使用。显然,明显需要具有更高的诱发和然后维持临床和内窥镜缓解的功效和安全性的新药物。

[0009] UC中的5-ASA

[0010] 轻度至中度UC的主要疗法是5-ASA剂(Hanauer,2004)。在引入SASP (Svartz 1942)之后,UC的成功管理非常便利。通常认为5-ASA代表SASP的治疗活性部分(Azadkhan1977;van Hees 1980)。口服摄取的SASP在结肠中被酶促分解为5-ASA和磺胺吡啶(CAS号144-83-2)(Peppercorn 1972),从而释放局部作用于结肠粘膜的5-ASA。其他偶氮键合的5-ASA剂包括奥沙拉嗪(CAS号15722-48-2)和巴柳氮(CAS号80573-04-2)。其他5-ASA递送系统使用例如pH依赖性延迟释放制剂以在结肠中直接释放足够浓度的5-ASA (Amidon 2015)。口服疗法和直肠疗法都有效诱发和维持缓解。每日一次是最佳剂量,并且有超出2400 mg/天的显著剂量-反应效应的边缘证据。

[0011] 对具有活性轻度至中度UC的患者进行的系统性综述和荟萃分析将5-ASA与安慰剂进行比较,表明5-ASA显著优于安慰剂(Wang 2016a;Wang 2016b)。71%的5-ASA患者未能进入临床缓解,相比之下安慰剂患者有83%。还发现5-ASA在维持治疗方面优于安慰剂。41%的5-ASA患者复发,相比之下安慰剂患者有58%。在5-ASA和SASP之间没有发现在诱发缓解的功效方面具有统计学显著性差异(Wang 2016a)。然而,发现SASP在维持缓解方面显著优于5-ASA (Wang 2016b)。

[0012] 5-ASA作用机理

[0013] 5-ASA剂发挥作用的机制尚不清楚,但是解释5-ASA对多种炎症途径的抑制作用的中心机制可能是由于其抑制核因子 κ B (NF κ B)活化(MacDermott,2000)。已经表明,SASP是NF κ B活化的有效抑制剂,能够抑制NF κ B依赖性转录,并且由于抑制性 κ B α (I κ B α)磷酸化和随后的降解的抑制而能够防止NF κ B的核转位(Wahl,1998;Zhao,2010)。已经证实5-ASA抑制TNF α 刺激的NF κ B活化、NF κ B核转位和I κ B α 的降解(Kaiser,1999)。

[0014] NF κ B的活化

[0015] NF κ B被认为是属于转录因子(TF)的Rel家族的蛋白质的异源二聚体。属于Rel家族的TF的调控的一个共同特点是它们在细胞质中作为无活性的复合物与一类称为I κ B的抑制分子螯合。用不同诱发剂(例如TNF α)处理细胞导致细胞质复合物解离和游离NF κ B转位到细胞核。哺乳动物细胞中有两种主要的生化表征形式的I κ B蛋白——I κ B α 和I κ B β 。I κ B α 和I κ B β 之间的主要差异在于它们对NF κ B活性的不同诱发剂的反应。一类诱发剂通过主要影响I κ B α 复合物而引起NF κ B的快速但瞬时的活化,而另一类诱发剂通过影响I κ B α 复合物和I κ B β 复合物两者而引起NF κ B的持久活化。因此,NF κ B的总体活化由两个重叠期组成,即由I κ B α 介导的过渡期和由I κ B β 介导的持续期。刺激后,两种I κ B的不同行为满足由多种I κ B同种型的存在所提示的差异调控的预示。尽管两种主要的I κ B同种型与相同的Rel蛋白相互作用,但它们被不同的信号传导途径活化,可能引起非常不同的生理反应。虽然I κ B α 反应用于立即对瞬

时的应激状态作出反应,但通过I κ B β 产生的持续反应可用于慢性炎症、感染、应激或分化的状态(Thompson,1995)。

[0016] 4-氨基苯甲酰胺

[0017] 包括甲氧氯普胺(CAS号364-62-5)和普鲁卡因胺(CAS号51-06-9)的4-氨基苯甲酰胺构成一类化合物,它们已针对许多临床适应症而开发,并被筛选或用作止吐药、抗心律失常药、局部麻醉剂、抗炎剂、抗肿瘤剂和放射/化学增敏剂(Stanley,1982;Rang,1995;Pero,1998和1999)。这些药物的多样临床应用与同样多样的作用特性模式并行。美国专利号3,177,252公开了用于治疗呕吐和行为障碍的4-氨基苯甲酰胺。甲氧氯普胺属于多巴胺拮抗剂的类别。EP 0 927 030 B1包括使用地氯普胺(CAS号891-60-1)抑制或杀死肿瘤或癌细胞。在许多小分子NF κ B抑制剂中列出了地氯普胺作为治疗自身免疫疾病(包括IBD)的潜在治疗剂(Ivanenkov,2011)。使用组合的5-ASA和普鲁卡因胺以试图改进5-ASA的抗结肠炎功效。组合的5-ASA和普鲁卡因胺的直肠给药在2,4,6-三硝基苯磺酸诱发的大鼠结肠炎模型中引起相加的抗结肠炎作用(Kim,2016)。无论是组合的5-ASA和普鲁卡因胺的直肠给药,还是偶氮键合到普鲁卡因胺的5-ASA(5-ASA-azo-PA)的口服给药都没有显示出优于单独口服SASP。

[0018] 众所周知的潜在严重的神经和心血管不良事件以及抗核抗体形成的风险可能胜过在长期治疗中使用4-氨基苯甲酰胺的潜在临床益处(Harrington,1983;Harron,1990)。

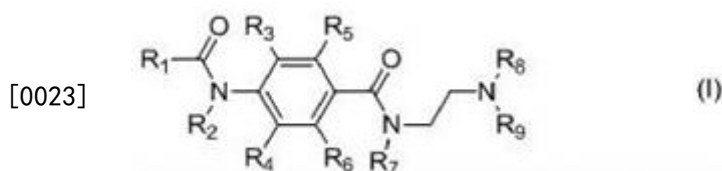
[0019] 4-烷酰基氨基苯甲酰胺

[0020] 美国专利号3,177,252公开了用于治疗呕吐和行为障碍的4-烷酰基氨基苯甲酰胺。WO 99/63987公开了4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺(N-乙酰基地氯普胺;下文为化合物A)及其抑制或杀死肿瘤或癌细胞以及作为治疗炎症病症的潜在治疗剂的用途。N-乙酰普鲁卡因胺(aceccainide,CAS号32795-44-1)已经用于治疗或预防心律失常。

[0021] 已知4-氨基苯甲酰胺抑制NF κ B,并且还发现这些化合物诱发细胞凋亡(Liberg,1999)。地氯普胺的乙酰化,得到化合物A,消除了细胞凋亡的诱发(Liberg 1999;Lindgren 2003),尽管如此,与相应的4-氨基苯甲酰胺相比,显著增强了NF κ B抑制(Liberg,1999;Lindgren,2001)。虽然4-氨基苯甲酰胺抑制I κ B α 分解和NF κ B拯救途径,但4-烷酰基氨基苯甲酰胺类似物抑制I κ B β 分解,且不影响NF κ B拯救途径(Lindgren,2003)。

发明内容

[0022] 一方面是与5-ASA剂组合用于治疗由病理性炎症引起的疾病的用途的式(I)化合物



[0024] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中

[0025] R₁选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基;

[0026] R₂选自H和C1-C3烷基;

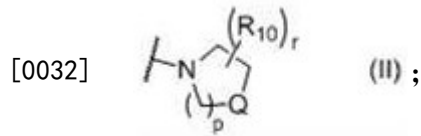
[0027] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、卤素、苯基和苄基,其中任何烷基任选被一个或多个氟取代;

[0028] R_7 选自氢和C1-C3烷基;

[0029] R_8 和 R_9 独立地选自C1-C6烷基,或

[0030] R_8 和 R_9 与它们两者都连接的氮原子一起形成以下部分:

[0031] 式(II)



[0033] r为0或1;

[0034] R_{10} 选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、 COOR_{12} 或 NHR_{13} 取代;

[0035] Q选自 CHR_{11} 、 NR_{11} 和O;

[0036] R_{11} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、 COOR_{12} 或 NHR_{13} 取代;

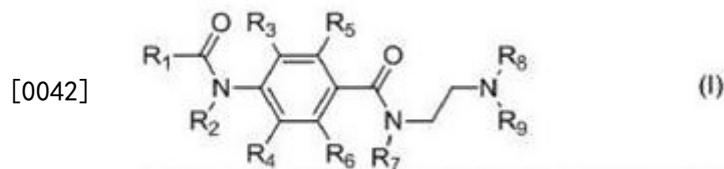
[0037] R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;

[0038] 当Q为 CHR_{11} 时,p为1、2或3;并且

[0039] 当Q选自 NR_{11} 和O时,p为2或3。

[0040] 一方面是以下(i)和(ii)的组合:

[0041] (i) 式(I)化合物



[0043] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中

[0044] R_1 选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基;

[0045] R_2 选自H和C1-C3烷基;

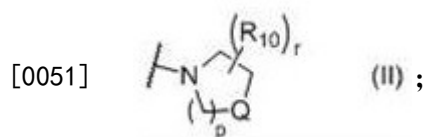
[0046] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3烷硫基、卤素、苯基和苄基,其中任何烷基任选被一个或多个氟取代;

[0047] R_7 选自氢和C1-C3烷基;

[0048] R_8 和 R_9 独立地选自C1-C6烷基,或

[0049] R_8 和 R_9 与它们两者都连接的氮原子一起形成以下部分:

[0050] 式(II)



[0052] r为0或1;

[0053] R_{10} 选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、

COOR₁₂或NHR₁₃取代;

[0054] Q选自CHR₁₁、NR₁₁和O;

[0055] R₁₁选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、COOR₁₂或NHR₁₃取代;

[0056] R₁₂和R₁₃独立地选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;

[0057] 当Q为CHR₁₁时,p为1、2或3;并且

[0058] 当Q选自NR₁₁和O时,p为2或3;和

[0059] (ii) 5-ASA剂。

[0060] 另一个方面是药物组合物,其包含如本文所定义的组合和任选的药学上可接受的赋形剂。所述组合物可用于治疗病理性炎症,特别是用于治疗IBD。

[0061] 另一个方面是包含如本文所定义的组合的多组件药盒,其中组分(i)和(ii)中的每一种任选地与药学上可接受的赋形剂混合配制。所述多组件药盒可用于治疗病理性炎症,且特别是用于治疗IBD。

[0062] 本发明的再另一个方面是如本文所定义的式(I)化合物或其盐或溶剂化物在制造用于治疗由病理性炎症引起的疾病的药物中的用途,其中所述治疗还包括给予5-ASA剂。

[0063] 本发明的再另一个方面是如本文所定义的式(I)化合物或其盐或溶剂化物在制造用于治疗由病理性炎症引起的疾病的药物中的用途,其中所述药物还包含5-ASA剂。

[0064] 再另一个方面是式(I)化合物或其盐或溶剂化物和5-ASA剂在制造用于治疗病理性炎症(例如IBD)的多组件药盒中的用途。

[0065] 另一个方面是治疗由病理性炎症引起的疾病的方法,其包括对需要这种治疗的哺乳动物给予治疗有效量的式(I)化合物或其盐或溶剂化物,组合对所述哺乳动物给予5-ASA剂。

[0066] 通过参考下面的详细描述和实施例,将理解本发明的其他特点和优点。

具体实施方式

[0067] 定义

[0068] 如本文所用,并且除非另外陈述或从上下文中另外显而易见,否则以下术语中的每一个应具有以下所阐述的定义。

[0069] 术语“C_n烷基”是指在链中含有n个碳原子的直链或支链饱和烃基,即式C_nH_{2n+1}的部分。

[0070] 术语“C_n-C_m烷基”是指在链中含有数目在n至m范围内的碳原子的直链或支链烷基,其中n和m都是整数,并且m高于n。

[0071] 术语“C_n环烷基”是指式C_nH_{2n-1}的环状烃基。

[0072] 术语“C_n-C_m环烷基”是指在环中含有数目在n至m范围内的碳原子的环状烃基,其中n和m都是整数,并且m高于n。

[0073] 术语“C_n-C_m烷氧基”是指下式的部分



[0075] 其中R为C_n-C_m烷基。例如,甲氧基为C1烷氧基。

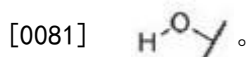
[0076] 术语“C_n-C_m烷硫基”是指下式的部分



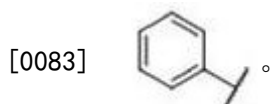
[0078] 其中R为C_n-C_m烷基。例如,甲硫基为C₁烷硫基。

[0079] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I;优选F、Cl或Br。

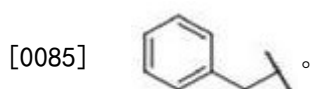
[0080] 术语“羟基”是指以下部分



[0082] 术语“苯基”是指下式的基团



[0084] 术语“苄基”是指下式的基团



[0086] 如本文所用,“AABZ”意指如本文所述的式(I)化合物。除非另外指明或从上下文显而易见,否则该术语还包括其药学上可接受的盐或溶剂化物(包括水合物)。

[0087] 如本文所用,在数值或范围的上下文中,“约”意指所列举或要求保护的数值或范围的±20%。

[0088] 如本文所用,“添加”或“添加疗法”意指试剂的集合用于疗法中,其中接受该疗法的受试者开始一种或多种试剂的第一治疗方案,然后除第一治疗方案外开始一种或多种不同试剂的第二治疗方案,使得该疗法中使用的并非所有试剂都同时启动。

[0089] 如本文所用,“给药”、“给予”等意指对受试者(例如哺乳动物受试者,优选人)给与、分配或施用药物、药品或治疗剂以减轻或治愈病理病况。口服给药是一种对受试者给予本发明化合物的方式。

[0090] 如本文所用,化合物(例如AABZ)的以毫克计量的“量”或“剂量”是指制剂中存在的化合物的毫克数,而与制剂的形式无关。“5.0 mg化合物的剂量”意指制剂中化合物的量为5.0 mg,而与制剂的形式无关。因此,当以盐(例如盐酸盐)形式时,由于另外的酸的存在,所以提供5.0 mg剂量的游离碱化合物所需的盐形式的重量将大于5.0 mg。

[0091] 如本文所用,术语“5-ASA剂”意指含有5-氨基水杨酸部分的化合物。如本文所用,除非另外指明或从上下文显而易见,否则该术语还包括化合物的盐或溶剂化物。

[0092] 如本文所用,“组合”意指通过同时或分开(例如,序贯或伴随)给予而用于疗法的化合物的集合。同时给药是指两种活性成分(例如AABZ和5-ASA剂)的混合物(无论是真正的混合物、悬浮液、乳液,还是其他物理组合)的给药。在这种情况下,所述组合可以是AABZ和5-ASA剂的混合物;或者AABZ和5-ASA剂可以在分开的容器中提供,并在临给药前组合。分开给药可以是序贯的(即连续的)或伴随的(即同时发生)。

[0093] 分开给药是指AABZ和5-ASA剂作为分开的制剂、但是同时或一起在足够接近的时间伴随或序贯给药,以便观察到相对于单独的AABZ和5-ASA剂中的任一种的活性而言至少是累加的活性。

- [0094] 如本文所用,“CD”意指克罗恩氏病。
- [0095] 本文所用,“化合物A(Cpd A)”意指4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺(N-乙酰基地氯普胺)盐酸盐。
- [0096] 如本文所用,“DSS”意指硫酸葡聚糖钠。
- [0097] 如本文所用,当提及AABZ或5-ASA剂的量时,“有效”是指当以本发明的方式使用时,足以产生所需治疗反应而没有过度的不良副作用(例如毒性、刺激或过敏反应)的量,与合理的效益/风险比相称。
- [0098] 如本文所用,“赋形剂”是出于例如以下的目的而包括的、与药物活性成分一起配制的物质:长期稳定,提供固体制剂的体积,充当载体和/或稀释剂,赋予最终剂型中活性成分的治疗增强作用(例如通过促进吸收、降低粘度或增强溶解度)。赋形剂也可例如通过促进粉末流动性或提供非粘性性质而用于制造过程。赋形剂的实例是抗粘附剂、粘合剂、包衣剂、着色剂、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂和媒介物(载体)。
- [0099] 如本文所用,“由病理性炎症引起的疾病”是指疾病,例如炎性肠病、风湿性疾病、自身免疫性疾病和病症,以及进一步地,炎症起主要作用的此类疾病,例如阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化和中风。更特别地,如本文所用,“由病理性炎症引起的疾病”是指选自溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、银屑病、多发性硬化和I型糖尿病的疾病和病症,并且特别地,是指选自溃疡性结肠炎和克罗恩氏病的疾病。
- [0100] 如本文所用,“IBD”意指炎性肠病。
- [0101] 如本文所用,受试者中疾病进展或疾病并发症的“抑制”是指预防或减少受试者中的疾病进展和/或疾病并发症。
- [0102] 如本文所用,“NF κ B”意指核因子 κ B。
- [0103] 如本文所用,“I κ B”意指 κ B的抑制剂。
- [0104] 如本文所用,“药学上可接受的”是指适合供人和/或动物使用,在正常使用时通常是安全且无毒的,即没有过度的不良副作用(例如毒性、刺激和过敏反应),与合理的效益/风险比相称。
- [0105] 如本文所用,“SASP”意指柳氮磺胺吡啶。
- [0106] 如本文所用,“其盐”是已经通过制备本发明化合物的酸或碱盐而进行了改性的本发明化合物的盐。术语“药学上可接受的盐”在这方面是指本发明化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。例如,一种制备这种盐的方法是用无机酸处理本发明的化合物。
- [0107] 如本文所用,“溶剂化物”意指化合物(例如式(I)化合物)与一个或多个溶剂分子的物理缔合,例如通过氢键结合。“溶剂化物”涵盖溶液相溶剂化物和可分离的溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化的方法是本领域普通技术人员通常已知的。
- [0108] 如本文所用,“患有由病理性炎症引起的疾病的受试者”意指临床上已被诊断为具有这种疾病的受试者。
- [0109] 如本文所用,与由病理性炎症引起的疾病相关的“症状”包括与所述疾病相关的任何临床或实验室表现,并且不限于受试者可以感觉或观察的症状。
- [0110] 如本文所用,“TF”意指转录因子。

[0111] 如本文所用,“TNF”意指肿瘤坏死因子。

[0112] 如本文所用,“TNF- α ”意指肿瘤坏死因子 α 。

[0113] 如本文所用,“治疗”涵盖例如诱发疾病或病症(例如IBD)的抑制、消退或停滞,或减轻、减低、遏制、抑制、降低疾病或病症的严重性,消除或基本上消除或改善疾病或病症的症状。

[0114] 如本文所用,“UC”意指溃疡性结肠炎。

[0115] 包括UC和CD的IBD是慢性、复发性和缓解性病症,而没有明确的治愈。目前的药物对于诱发和维持临床和内窥镜缓解是中等有效的,并且副作用是一个问题。因此,不是所有IBD患者都对目前可用的疾病缓解药物充分反应。

[0116] 本发明的一个重要目的是提供一种用于治疗由病理性炎症引起的疾病(例如IBD),最终目标是改变疾病进程的新药物和方法。不希望受任何理论的束缚,本发明人得出结论,对例如这类疾病的更有效的治疗不仅涉及NF κ B抑制,而且涉及使用相组合能对NF κ B活性发挥双重作用的NF κ B抑制剂。通过将一起同时抑制两种主要形式的I κ B蛋白(即I κ B α 和I κ B β)的降解的NF κ B抑制剂组合,可以获得优于单独用5-ASA的现有疗法的治疗。本发明人出乎意料地且惊讶地发现,将式(I)化合物与大于最小有效量的如上文所定义的5-ASA剂组合,产生协同增强的治疗效果,具有有利的安全特性。

[0117] 因此,另一个方面是AABZ,其与5-ASA剂组合用于治疗病症(由病理性炎症引起的疾病,例如IBD),所述病症与NF κ B活性相关(例如由NF κ B活性介导)。另一个方面是AABZ,其与5-ASA剂组合用于抑制哺乳动物(例如人)细胞中的NF κ B活性,以治疗与NF κ B活性相关(例如由NF κ B活性介导)的病症(由病理性炎症引起的疾病,例如IBD)。另一个方面是AABZ,其与5-ASA剂组合用于抑制细胞中I κ B α 和I κ B β 的降解,以治疗与细胞中NF κ B活性相关(例如由NF κ B活性介导)的病症(由病理性炎症引起的疾病,例如IBD)。另一个方面是一种用于治疗与NF κ B活性相关(例如由NF κ B活性介导)的病症(由病理性炎症引起的疾病,例如IBD)的方法,所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物组合给予治疗有效量的AABZ以及治疗有效量的5-ASA剂。

[0118] 式(I)化合物

[0119] 在如本文所定义的式(I)化合物中, R_1 选自C1-C6烷基和C3-C6环烷基。在一些实施方案中, R_1 选自C1-C5烷基和C3-C5环烷基,例如选自C1-C4烷基和C3-C4环烷基,或选自C1-C3烷基和C3环烷基。在一些实施方案中, R_1 选自C1-C6烷基,例如选自C1-C5烷基或选自C1-C4烷基或选自C1-C3烷基,或选自C1-C2烷基。在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、新戊基和环戊基;例如选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基和新戊基。在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和环丁基,例如选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,例如选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基和新戊基;例如选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;或选自甲基、乙基、正丙基和异丙基;例如选自甲基、乙基和异丙基。在一些实施方

案中, R_1 为甲基或乙基。在一些实施方案中, R_1 为甲基。在一些实施方案中, R_1 为乙基。在一些实施方案中, R_1 为异丙基。

[0120] 所述部分 R_2 选自氢和 C1-C3 烷基。在一些实施方案中, R_2 选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基; 例如选自氢、甲基和乙基; 或选自氢和甲基。在一些实施方案中, R_2 为氢。

[0121] 所述部分 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷硫基、卤素、苯基和苄基, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。

[0122] 在一些实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷硫基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在一些实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在再其他实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在再其他实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在再其他实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷氧基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在再其他实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷硫基和卤素, 其中任何烷基任选被一个或多个氟取代。在再另外的实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢和卤素。

[0123] 当 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的任一个选自 C1-C3 烷基时, 其例如可以选自甲基和乙基; 特别地, 其可以为甲基。

[0124] 当 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的任一个选自 C1-C3 烷氧基时, 其例如可以选自甲氧基和乙氧基; 特别地, 其可以为甲氧基。

[0125] 当 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的任一个选自 C1-C3 烷硫基时, 其例如可以选自甲硫基和乙硫基; 特别地, 其可以为甲硫基。

[0126] 当 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的任一个选自卤素时, 所述卤素例如可以选自氟、氯和溴; 特别地, 所述卤素可以为氯或溴, 例如氯。在一些另外的实施方案中, 当 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中任一个选自卤素时, 所述卤素更特别选自氟和氯。

[0127] 在一些实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、氟、氯、溴、三氟甲基、苯基和苄基, 例如选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、氟、氯、溴和三氟甲基; 或选自氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴和三氟甲基; 例如选自氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴和三氟甲基; 或选自氢、甲基、甲氧基、氯和三氟甲基, 或选自氢、甲基、甲氧基和氯; 或选自氢、甲氧基和氯; 或选自氢、甲基和氯; 例如选自氢和氯。

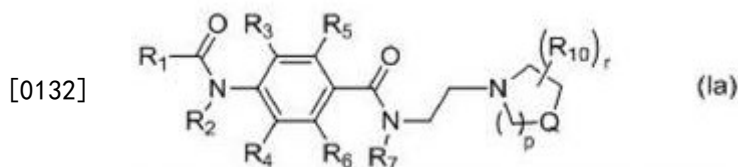
[0128] 在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的至少一个、更优选至少两个为氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的两个为氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的三个为氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的每一个为氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的至少一个不同于氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个不同于氢, 并且其他三个为氢; 例如 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个 (例如 R_3) 为卤素, 例如氯; 并且其他三个为氢。在上述实施方案中的一些中, R_3 不同于氢, 并且 R_4 、 R_5 和 R_6 中的每一个为氢。在一些实施方案中, R_5 不同于氢, 并且 R_3 、 R_4 和 R_6 中的每一个为氢。在一些实施方案中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个 (例如 R_3) 为氟、氯或溴, 特别为氯; 并且其他三个为氢。在一些实施方案中, R_3 为氢或卤素、氢和氯; 并且 R_4 、 R_5 和 R_6 为氢。在一些实施方案中, R_4 和 R_6 为氢; 例如 R_4 和 R_6 为氢, 并且 R_3 和 R_5 中的至少一个不同于氢, 例如 R_3 和 R_5 都不同于氢。在一

些实施方案中, R_4 和 R_5 为氢;例如 R_4 和 R_5 为氢,并且 R_3 和 R_6 中的至少一个不同于氢,例如 R_3 和 R_6 都不同于氢。

[0129] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 为氢;例如 R_3 和 R_4 为氢,并且 R_5 和 R_6 中的至少一个不同于氢,例如 R_5 和 R_6 都不同于氢。在上述实施方案的一些中, R_5 和 R_6 不为甲氧基或乙氧基。

[0130] 所述部分 R_7 选自氢和C1-C3烷基。在一些实施方案中, R_7 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基;例如选自氢、甲基、乙基和丙基。在一些实施方案中, R_7 选自氢、甲基和乙基。在一些实施方案中, R_7 选自氢和甲基。在一些实施方案中, R_7 为氢。

[0131] 所述部分 R_8 和 R_9 独立地选自C1-C6烷基,或 R_8 和 R_9 与它们都连接的氮原子一起形成如本文所定义的式(II)部分。在一些实施方案中, R_8 和 R_9 独立地选自C1-C6烷基。当 R_8 和 R_9 选自C1-C6烷基时, R_8 和 R_9 例如可以选自C1-C5烷基;或选自C1-C4烷基;或选自C1-C3烷基;例如选自甲基和乙基。在一些实施方案中,当 R_8 和 R_9 选自C1-C6烷基时, R_8 和 R_9 两者都为乙基。在一些实施方案中, R_8 和 R_9 与它们两者都连接的氮原子一起形成如本文所定义的式(II)部分,在这种情况下,式(I)化合物可以由式(Ia)表示



[0133] 其中 R_1 - R_7 、 R_{10} 、 Q 、 p 和 r 如本文所定义。

[0134] 在式(II)部分中, r 为0或1。在一些实施方案中, r 为0。在一些实施方案中, r 为1。

[0135] 所述部分 R_{10} 选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、 $COOR_{12}$ 或 NHR_{13} 取代。在一些实施方案中, R_{10} 选自甲基、乙基和环丙基,所述甲基、乙基和环丙基任选被羟基、卤素、氰基、 $COOR_{12}$ 或 NHR_{13} 取代。在一些实施方案中, R_{10} 选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基,任选被羟基、卤素和氰基取代;例如被卤素(例如氟)取代。在一些实施方案中, R_{10} 选自C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如甲基、乙基和环丙基,例如甲基。

[0136] 所述部分 Q 选自 CHR_{11} 、 NR_{11} 和0。在一些实施方案中, Q 选自 CHR_{11} 和 NR_{11} 。在一些实施方案中, Q 选自 CHR_{11} 和0。在一些实施方案中, Q 为 CHR_{11} 。在一些其他实施方案中, Q 选自 NR_{11} 和0。

[0137] 所述部分 R_{11} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基;所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素、氰基、 $COOR_{12}$ 或 NHR_{13} 取代。在一些实施方案中, R_{11} 选自氢、甲基、乙基和环丙基,所述甲基、乙基和环丙基任选被羟基、卤素、氰基、 $COOR_{12}$ 或 NHR_{13} 取代。在一些实施方案中, R_{11} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基,所述烷基和环烷基任选被羟基、卤素或氰基取代;例如被卤素,诸如氟取代。在一些实施方案中, R_{11} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基,例如氢、甲基、乙基和环丙基,或氢、甲基和乙基;特别是氢和甲基。在一些实施方案中, R_{11} 为氢。在一些其他实施方案中, R_{11} 如上文定义,但不同于氢。

[0138] 当 R_{11} 为被羟基、卤素、氰基、 $COOR_{12}$ 或 NHR_{13} 取代的C1-C3烷基或C3-C4环烷基时,这些取代基的数量可以为一个或多个,例如1-3个或1-2个或1个。

[0139] 所述部分 R_{12} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在一些实施方案中, R_{12} 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,例如选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基;或选自氢、甲基和乙基,例如选自氢和甲基。在一些实施方案中, R_{12} 选自氢、C1-C3烷基和C3-C4环烷基。在

一些实施方案中, R_{12} 选自 C1-C3 烷基和 C3-C4 环烷基, 例如选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基; 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基; 或选自甲基和乙基, 例如 R_{12} 为甲基。在一些其他实施方案中, R_{12} 为氢。

[0140] 所述部分 R_{13} 选自氢、C1-C3 烷基和 C3-C4 环烷基。在一些实施方案中, R_{13} 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基, 例如选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基; 或选自氢、甲基和乙基, 例如选自氢和甲基。在一些实施方案中, R_{13} 选自氢、C1-C3 烷基和 C3-C4 环烷基。在一些实施方案中, R_{13} 选自 C1-C3 烷基和 C3-C4 环烷基, 例如选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基; 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基; 或选自甲基和乙基, 例如 R_{13} 为甲基。在一些其他实施方案中, R_{13} 为氢。

[0141] 在式 (II) 部分中, 当 Q 为 CHR_{11} 时, p 为 1、2 或 3; 并且当 Q 选自 NR_{11} 和 O 时, p 为 2 或 3。在一些实施方案中, p 为 2 或 3。在一些实施方案中, p 为 2。在一些实施方案中, Q 为 CHR_{11} , 且 p 为 1 或 2。在一些实施方案中, Q 为 CHR_{11} , 且 p 为 2。在一些其他实施方案中, Q 为 CHR_{11} , 且 p 为 1。

[0142] 在式 (I) 化合物的一些实施方案中, R_1 为 C1-C6 烷基; R_2 为氢; R_7 为氢; R_8 和 R_9 独立地选自 C1-C6 烷基, 或 R_8 和 R_9 与它们两者都连接的氮原子一起形成如本文所定义的式 (II) 部分; R_{10} 为 C1-C3 烷基; Q 为 CHR_{11} ; 并且 R_{11} 选自氢和 C1-C3 烷基。

[0143] 在一些实施方案中, R_1 为 C1-C6 烷基; R_2 为氢; R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 独立地选自 C1-C6 烷基。在这些实施方案的一些中, R_1 、 R_8 和 R_9 独立地选自 C1-C3 烷基。

[0144] 在一些另外的实施方案中, R_1 为 C1-C3 烷基; R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 独立地选自 C1-C3 烷基。在这些实施方案的一些中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。

[0145] 在一些另外的实施方案中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。

[0146] 在一些实施方案中, R_2 选自氢和甲基; R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢和氯; R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。

[0147] 在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; R_2 为氢或甲基; R_3 为氯或氢; R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。在一些另外的实施方案中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; R_2 为氢或甲基; R_3 为氯或氢; R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 为乙基。在一些其他实施方案中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; R_2 为氢; R_3 为氯或氢; R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。

[0148] 在一些实施方案中, R_1 选自甲基、乙基和异丙基; R_2 为氢; R_3 为氯; R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 为氢; 并且 R_8 和 R_9 相同或不同且选自甲基、乙基和正丙基。

[0149] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物选自:

[0150] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0151] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0152] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0153] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,

[0154] N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺, 和

[0155] N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(异丁酰氨基)苯甲酰胺。

[0156] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物选自

- [0157] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,
 [0158] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,
 [0159] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺,和
 [0160] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。

[0161] 在一些实施方案中,式(I)化合物是4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)化合物是4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)化合物是4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)化合物是4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)化合物是N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(丙酰氨基)苯甲酰胺。在一些实施方案中,式(I)化合物是N-[2-(二乙基氨基)乙基]-4-(异丁酰氨基)苯甲酰胺。

[0162] 在一些实施方案中,AABZ是式(I)化合物的盐酸盐,例如任何上文列出的式(I)化合物的盐酸盐,例如AABZ是

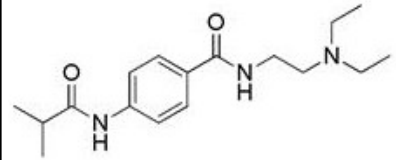
[0163] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐。

[0164] 本文提及的一些化合物的结构式示于表1中。

[0165] 表1

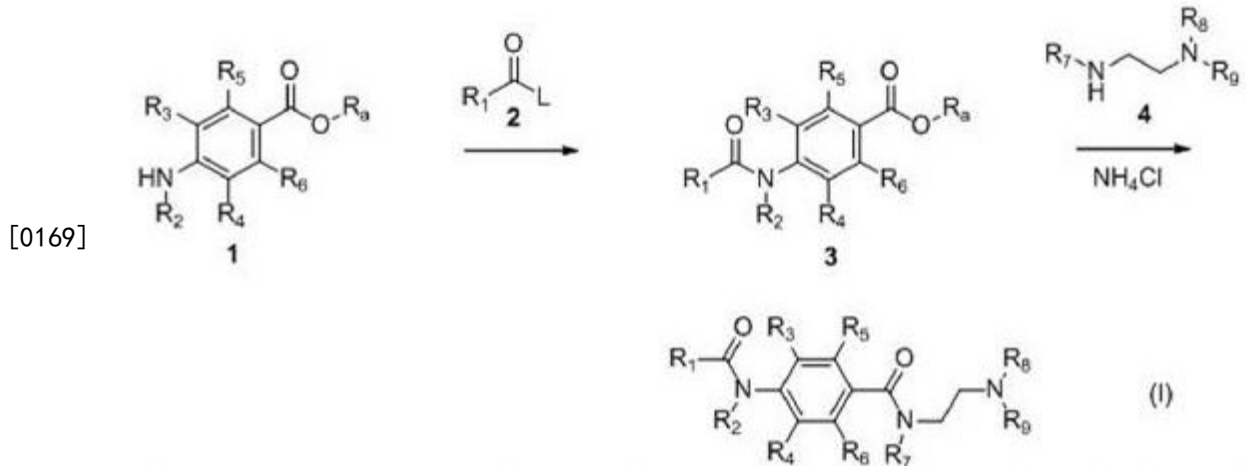
[0166] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺	
4-丙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺	

4-异丁酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺



[0167] 制备式(I)化合物的方法

[0168] 式(I)化合物可以由本领域普通技术人员例如通过遵循如美国专利申请第2011/0027179号和WO 2005/025498中所公开的一般程序容易地制备。例如,式(I)化合物可以通过包括两个连续亲核取代反应的方法制备,如下列反应方案所示。



[0170] 在上述反应方案中,使化合物1 (其中 R_a 为例如C1-C3烷基)与化合物2 (其中L为合适的离去基团,例如Cl)反应,获得化合物3。随后在作为反应催化剂的氯化铵存在下,使化合物3与仲胺4反应,获得如本文所定义的式(I)化合物。式(I)化合物可以任选地转变成合适的药学上可接受的盐或溶剂化物,例如盐酸盐。

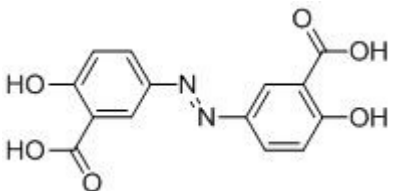
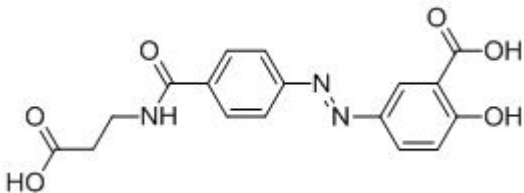
[0171] 5-ASA剂

[0172] 根据本发明的5-ASA剂的实例是美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪或巴柳氮(其也可以称为巴沙拉嗪(balsalazine))或其药学上可接受的盐。在表2中,显示出一些5-ASA剂的结构式。

[0173] 表2

[0174]

5-ASA剂	结构式
美沙拉嗪	
柳氮磺胺吡啶	

奥沙拉嗪	
巴柳氮	

[0175] 在一些实施方案中,5-ASA剂是美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶、奥沙拉嗪或巴柳氮,或这些化合物中的任一种的药学上可接受的盐或溶剂化物。然而,应注意的是,本发明并不限于这些化合物。相反,任何能够在体内释放5-ASA或其盐或溶剂化物的5-ASA前药或制剂都预期是根据本发明可用的。

[0176] 在一些实施方案中,5-ASA剂是美沙拉嗪或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,5-ASA剂是柳氮磺胺吡啶或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,5-ASA剂是奥沙拉嗪或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,5-ASA剂是巴柳氮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0177] 在一些实施方案中,5-ASA剂是设计用于实现结肠递送的5-ASA的结肠特异性前药。这种前药包含通过5-ASA的羧基或羟基官能团连接到5-ASA的载体部分。作为5-ASA的结肠特异性前药,已报道了酯和酰胺 (Amidon, 2015), 并且任何这样的前药都预期可用于本文。

[0178] 特别地,Amidon等 (2015) 在第731页描述了结肠特异性药物递送的标准。在一些实施方案中,5-ASA剂是结肠特异性前药,其满足结肠特异性递送的这种标准。

[0179] 可用于本文的5-ASA前药的另外实例公开于例如美国专利第7,157,444号以及Jung (1998)和Jung (2003)中;例如5-氨基水杨基-甘氨酸和5-氨基水杨基-牛磺酸。

[0180] 在一些实施方案中,5-ASA剂是在体内(例如在结肠中)能够释放5-ASA或其盐或溶剂化物、或者能够释放5-ASA前药的制剂。在一些实施方案中,5-ASA剂是能够在结肠中延迟释放5-ASA或其盐(例如盐酸盐)的制剂。

[0181] 药学上可接受的盐

[0182] AABZ可以式(I)化合物的药学上可接受的盐(例如酸加成盐)的形式提供。同样,5-ASA剂可以药学上可接受的盐(例如碱加成盐)的形式提供。在酸或碱加成盐的制备中,优选使用形成合适的治疗上可接受的盐的酸或碱。这类酸的实例是氢卤酸,硫酸,磷酸,硝酸,脂族、脂环族、芳族或杂环羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、丙酮酸、对羟基苯甲酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、卤素苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。碱加成盐包括那些衍生自无机碱的盐,例如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等,和衍生自有机碱的盐,例如醇盐、烷基酰胺、烷基和芳基胺等。可用于制备本发明的盐的碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾等。

[0183] 在一些实施方案中,式(I)化合物作为盐酸盐提供。在一些实施方案中,5-ASA剂作

为强碱的盐(例如碱金属盐,如钠盐)提供。

[0184] 关于本文所用的盐制剂及其制备方法的相关教导例如描述在美国专利第3,177,252号中,并且这样的教导在此通过引用并入本申请。

[0185] *药学上可接受的溶剂化物*

[0186] 根据本发明,涵盖任何药学上可接受的溶剂化物都预期是可能的。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。在一些实施方案中,所述溶剂化物是水合物。

[0187] *AABZ和5-ASA剂的组合使用*

[0188] 一个方面是如本文所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(AABZ),其与5-ASA剂组合用于治疗由病理性炎症引起的疾病。

[0189] 在一些实施方案中,所述治疗包括向受试者(哺乳动物患者,例如人类患者)给予一定量的AABZ和大于最小有效量的5-ASA剂,其中这些量当合在一起时有效治疗所述受试者。在一些实施方案中,当AABZ和5-ASA剂一起给予以治疗受试者时,相比以相同总量单独给予任一组分所产生的效果的简单加和,AABZ和5-ASA剂的总量产生总体更好的效果,即协同效果。

[0190] 在一些实施方案中,所述治疗包括在治疗患有病理性炎症、IBD(例如UC或CD)的受试者中,向受试者(哺乳动物患者,例如人类患者)给予AABZ作为添加疗法或与5-ASA剂组合。优选地,所述治疗在具有轻度至中度至重度疾病活动的患者中提供临床和内窥镜缓解的诱发和维持。在一些实施方案中,治疗旨在用于缓解中的患者以预防疾病复发。

[0191] 在一些实施方案中,AABZ是式(I)化合物的药学上可接受的盐,特别是盐酸盐。

[0192] 在一些实施方案中,AABZ通过口服给予。在一些实施方案中,AABZ以优选固体单位制剂给予,所述固体单位制剂更优选为片剂。

[0193] 在一些实施方案中,AABZ的给药量是每天0.1-25 mg/kg(每kg受试者体重的药物mg数)(任何重量值都基于非盐、非溶剂化物形式)。在其他实施方案中,AABZ的给药量是每天0.3-10 mg/kg。

[0194] 在一些实施方案中,AABZ的给药量是5.0-2000 mg/天,或10-1000 mg/天。

[0195] 在一些实施方案中,每天给予AABZ,例如每天一次。在其他实施方案中,每天给予AABZ两次。在其他实施方案中,每天给予AABZ三次。在又其他实施方案中,每天给予AABZ四次。

[0196] 在一些实施方案中,通过口服给药给予5-ASA剂。在又其他实施方案中,通过直肠给药给予5-ASA剂。

[0197] 在一些实施方案中,每天给予5-ASA剂。在一些实施方案中,5-ASA剂的给药量是250 mg/天至8000 mg/天(任何重量值都是基于非盐、非溶剂化物形式)。在一些实施方案中,5-ASA剂的给药量小于8000 mg/天。在其他实施方案中,5-ASA剂的给药量小于6750 mg/天。在其他实施方案中,5-ASA剂的给药量小于4000 mg/天。在其他实施方案中,5-ASA剂的给药量小于2000 mg/天。

[0198] 在一些实施方案中,每天给予5-ASA剂一次。在其他实施方案中,每天给予5-ASA剂两次。在其他实施方案中,每天给予5-ASA剂三次。在又其他实施方案中,每天给予5-ASA剂四次。

[0199] AABZ的和5-ASA剂的和量当合在一起时优选有效地减轻受试者中病理性炎症(例如IBD)的症状。症状根据炎症的严重程度而变化,并且可以从轻度到重度变化。CD和UC两者共同的体征和症状包括腹泻和急迫、发热和疲劳、腹痛和痉挛、便血和食欲降低。自身免疫性疾病的症状随疾病而变化。

[0200] 在一些实施方案中,5-ASA剂的给药明显先于AABZ的给药,即受试者在开始通过给予AABZ进行治疗之前接受通过给予5-ASA剂进行的治疗。

[0201] 在一些实施方案中,在开始通过给予AABZ进行治疗之前,受试者接受通过给予5-ASA剂进行的治疗至少6个月。在一些实施方案中,在开始通过给予AABZ进行治疗之前,受试者接受通过给予5-ASA剂进行的治疗至少12个月。在一些实施方案中,在开始通过给予AABZ进行治疗之前,受试者接受通过给予5-ASA剂进行的治疗至少24个月。

[0202] 在一些实施方案中,治疗包括给予至少一种另外的药物,所述另外的药物例如选自非甾体抗炎药(NSAID)、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和抗体。

[0203] 在一些实施方案中,AABZ和5-ASA剂的给药持续至少2周。在其他实施方案中,AABZ和5-ASA剂的给药持续3个月或更长时间。在又其他实施方案中,AABZ和5-ASA剂的给药持续12个月或更长时间。

[0204] 在一些实施方案中,AABZ和5-ASA剂以AABZ与5-ASA的摩尔比为1:100至100:1,例如1:50至50:1,或1:20至20:1,或1:10至10:1,或1:5至5:1,或1:2至2:1,例如约1:1彼此组合(同时,或分开和伴随或序贯地)给药。

[0205] 在一些实施方案中,4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如盐酸盐)和柳氮磺胺吡啶或其药学上可接受的盐(例如钠盐)彼此组合给药。

[0206] AABZ可以与根据预期给药形式适当选择并与常规药学实践一致的合适的药物稀释剂、增量剂或载体或任何其他药学上可接受的赋形剂混合给药。优选的剂量单位将是适于口服给药的形式。AABZ可以单独给药,但通常与药学上可接受的载体混合,并且以片剂或胶囊、脂质体形式或作为聚集粉末共同给药。合适的固体载体的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂可以容易地配制并且可以制造成易于吞咽或咀嚼;其他固体形式包括颗粒和散装粉末。

[0207] 片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱发剂和融化剂。例如,对于以片剂或胶囊的剂量单位形式口服给药,活性药物组分可以与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素等组合。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米淀粉、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、滑石等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠等。

[0208] 另一个方面是AABZ,其用作添加疗法或与5-ASA剂组合用于治疗患有病理性炎症(例如IBD)的受试者。

[0209] 另一个方面是5-ASA剂,其通过对患有病理性炎症(例如IBD)的受试者给予所述5-ASA剂和AABZ而用于治疗所述受试者。

[0210] 治疗的受试者

[0211] 根据本发明治疗的受试者是哺乳动物,包括人和非人哺乳动物(动物)。非人哺乳动物的实例是灵长类动物,家养动物,例如家畜,例如牛、羊、猪、马等,以及宠物动物,例如犬和猫等。在优选的实施方案中,所述受试者是人。在一些其他实施方案中,所述受试者是非人哺乳动物,例如犬或马。

[0212] 疾病

[0213] 根据本发明治疗的疾病是如本文所定义的由病理性炎症引起的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是IBD。在一些实施方案中,所述疾病是UC。在一些实施方案中,所述疾病是CD。如上所提及,CD可能影响胃肠道的任何部分。在一些实施方案中,所述CD影响结肠。

[0214] 多组件药盒

[0215] 一个方面是一种包含AABZ和5-ASA剂的组合的多组件药盒,其中组分AABZ和5-ASA剂中的每一种任选地与药学上可接受的赋形剂(例如载体)混合配制。在一些实施方案中,提供一种多组件药盒(例如用于治疗IBD),其包含:a)第一药物组合物,其包含一定量的AABZ和药学上可接受的载体;b)第二药物组合物,其包含一定量的5-ASA剂和药学上可接受的载体;和c)一起使用第一药物组合物和第二组合物的说明书。

[0216] 药物组合物

[0217] 一方面是一种药物组合物,其包含一定量的AABZ、一定量的5-ASA剂和任选的(但优选的)至少一种药学上可接受的赋形剂(例如载体)。在一些实施方案中,所述药物组合物用于治疗患有IBD的受试者。

[0218] 通常,合适的药物组合物是如上文所述的与AABZ的药物制剂有关的药物组合物,但是除了AABZ之外,所述组合物还含有5-ASA剂。

[0219] 在一些实施方案中,AABZ是式(I)化合物的药学上可接受的盐,例如盐酸盐。

[0220] 在一些实施方案中,组合物中AABZ的量为5-500 mg(任何量都基于非盐形式和非溶剂化物形式的式(I)化合物)。在其他实施方案中,AABZ的量是10-100 mg。在其他实施方案中,AABZ的量是5-25 mg。在一个实施方案中,组合物中AABZ的量是500 mg。在其他实施方案中,AABZ的量是25 mg。在其他实施方案中,AABZ的量是100 mg。在其他实施方案中,AABZ的量是10 mg。在其他实施方案中,AABZ的量小于10 mg。

[0221] 在一些实施方案中,组合物中5-ASA剂的量是225-1200 mg(任何量都基于非盐形式和非溶剂化物形式的式(I)化合物)。在其他实施方案中,5-ASA剂的量是500-1000 mg。在其他实施方案中,5-ASA剂的量是225-450 mg。在一个实施方案中,组合物中5-ASA剂的量是750 mg。

[0222] 在一些实施方案中,药物组合物中AABZ与5-ASA的摩尔比为1:100至100:1,例如1:50至50:1,或1:20至20:1,或1:10至10:1,或1:5至5:1,或1:2至2:1,例如所述摩尔比可以是约1:1。

[0223] 在一些实施方案中,AABZ和5-ASA剂的总量是制剂的0.1重量%至95重量%,例如0.5重量%至50重量%,或1重量%至20重量%,剩余部分包含例如载体和任何其他赋形剂。

[0224] 在一些实施方案中,药物组合物包含4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如盐酸盐)和柳氮磺胺吡啶或其药学上可接受的盐(例如钠盐)。

[0225] 可以用于配制本发明的口服剂型的技术、药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例描述于例如EP 1 720 531 B1中。用于制造可用于本发明的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中:Modern Pharmaceutics,第9章和第10章(Banker和Rhodes编辑,1979);Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman等,1981);Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第2版(1976);Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)(和后续版本);Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones编,1992);Advances in Pharmaceutical Sciences,第7卷(David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity编,1995);Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences,系列36 (James McGinity编,1989);Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences,第61卷(Alain Rolland编,1993);Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences.Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy,S. S. Davis,Clive G. Wilson编);以及Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences,第40卷(Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes编)。这些参考文献通过引用整体并入本申请。

[0226] 下列实施例旨在说明本发明而不限制其范围。

实施例

[0227] 中间物1

[0228] 4-乙酰氨基-3-氯苯甲酸乙酯

[0229] 将4-氨基-3-氯苯甲酸乙酯(2.0 g,10 mmol)和1.4 g三乙胺溶解在20 mL二氯甲烷中。在0℃下滴加在5 mL二氯甲烷中的0.9 g乙酰氯。使反应混合物达到室温,搅拌3小时,用水洗涤,且干燥。蒸发溶剂,产生2.0 g标题产物。

[0230] 实施例1

[0231] 4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0232] 将1.5 g 4-乙酰氨基-3-氯苯甲酸乙酯(1.5 g,6.2 mmol)与催化量的氯化铵一起溶解在15 mL N',N'-二乙基乙烷-1,2-二胺中。将反应混合物回流3小时。添加二氯甲烷,并用水洗涤4次,去除过量的二胺。干燥并蒸发溶剂,产生标题化合物的游离碱。将残余物溶解在乙醇-乙醚中,并用氯化氢乙醇溶液酸化。收集沉淀的固体,得到标题化合物(1.1 g,3.1 mmol,50%产率)。

[0233] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,23 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,17-3,23 (6H), 3,65 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H)。

[0234] 实施例2

[0235] 4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0236] 在50℃下将4-氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐(0.5 g,1.6 mmol)、吡啶(5.0 mL)和丙酸酐(5.0 mL)搅拌2.5小时。然后使用旋转蒸发器去除挥发物。添

加水 (5 mL) 并蒸发。将残余物从水中冷冻干燥, 且得到标题化合物 (0.6 g, 100% 产率, HPLC 纯度 98%)。

[0237] ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.52 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[0238] 实施例3

[0239] 4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0240] 通过使用异丁酸酐代替丙酸酐, 以基本相同的方式获得化合物4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐。根据HPLC, 纯度为99%。

[0241] ^1H NMR (400 Mhz, 甲醇- d_4) δ 8.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.80 (七重峰, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

[0242] 实施例4

[0243] 4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐

[0244] 在20 mL无水吡啶中搅拌4-氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐 (2.5 g, 9.1 mmol) 的悬浮液。向所述悬浮液中添加10 mL乙酸酐。反应轻微放热。1小时后, 滤出沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 且干燥, 提供标题化合物 (2.83 g, 9.0 mmol, 99% 产率)。根据NMR, 纯度为98%。

[0245] ^1H NMR (400 Mhz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (t, 6H)。

[0246] 生物学测定

[0247] UC是特征在于炎症细胞 (例如巨噬细胞) 浸润到病变结肠中的炎症性疾病。巨噬细胞通过释放促炎介质 (例如TNF- α) 而在炎症反应的引发和传播中起关键作用。脂多糖 (LPS) 是炎症反应的有效引发剂。在LPS刺激期间, NF- κ B信号传导被激活以调节参与免疫和炎症的许多基因的转录, 产生促炎细胞因子, 例如TNF- α 。通过评价TNF- α 的产生, 来研究用AABZ处理的RAW264.7巨噬细胞中LPS诱发的TNF- α 产生的抑制。本研究的目的是评价AABZ的抗炎活性。

[0248] 硫酸葡聚糖钠 (DSS) 和三硝基苯磺酸 (TNBS) 两者诱发的结肠炎是得到确立的粘膜炎症动物模型, 所述模型已经在IBD发病机理的研究和新疗法的临床前研究中使用了超过二十年。DSS诱发的结肠炎模型与其他结肠炎动物模型相比时具有一些优点 (Perse, 2012), 并且因此被选择用于分析组合治疗效果。

[0249] 实施例5

[0250] 在用AABZ处理的巨噬细胞中LPS诱发的TNF- α 产生的抑制。

[0251] 将RAW264.7巨噬细胞系维持在补充有5% FBS的DMEM中, 在37°C下在5% CO_2 加湿的空气环境中。将RAW264.7细胞以 1×10^5 /ml的密度和200 μl /孔的体积接种在96孔板中。将细胞在补充有10% FBS的培养基中孵育24小时, 然后在有或没有指示浓度的测试物质的情况下预孵育2小时, 之后添加LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。随后在不同时间点收获上清液, 并使用市售可

得的酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒根据制造商的方案测定培养基中促炎细胞因子TNF- α 的产生。

[0252] 1 mM的本发明的一些AABZ对RAW264.7鼠巨噬细胞中LPS诱发的TNF-产生的影响示于表3中。

[0253] 表3. 1 mM的AABZ对RAW264.7鼠巨噬细胞中LPS诱发的TNF-产生的影响

化合物	TNF产生的抑制%
LPS处理的对照	0
4-乙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐*	45
4-丙酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	50
4-异丁酰氨基-3-氯-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	63
4-乙酰氨基-N-[2-(二乙基氨基)乙基]苯甲酰胺盐酸盐	56

[0255] * 化合物A。

[0256] 观察到与LPS处理的对照组相比,不同浓度(0.3 mM、1.0 mM和3.0 mM)的化合物显著降低TNF的表达水平。这些结果支持如本文公开的化合物用于治疗由病理性炎症引起的疾病的有用性。

[0257] 实施例6

[0258] 评估单独的化合物A或与SASP组合的化合物A在硫酸葡聚糖钠(DSS)诱发的炎性肠病中的功效

[0259] 在一周的适应期后,用6-8周龄的雌性Balb/c小鼠执行实验。重18-25 g的小鼠购自Taconic (丹麦),并维持在温度和光照受控制的设施中,使其自由获取标准啮齿动物食物和水。在开始治疗之前五天将小鼠随机分到各组中,并保持每笼5至6只动物。在适应期之后,通过饮用水给予5% DSS溶液(来自TdBConsultaryAB, 瑞典的DSS;MW ~ 40000)持续五天(第0天至第5天)来诱发急性结肠炎,其导致特征在于腹泻、直肠出血、体重减轻、粘膜溃疡、隐窝破坏和白细胞浸润的可重现性结肠炎。每天评估DSS摄入量。

[0260] 首先将SASP (来自Sigma-Aldrich, 瑞典)以高于所需终浓度的浓度溶解于0.2 M氢氧化钠(NaOH)中。添加磷酸盐缓冲盐水(PBS),达到所需浓度,且用NaOH或盐酸将pH调节到7.5-8.0。在该pH下,SASP保持完全溶解。将化合物A盐酸盐溶解在PBS中,达到所需浓度。

[0261] 所有动物组在整个试验期间可自由获取5% DSS水溶液。从第0天至第5天,通过管饲法口服(SASP)或腹腔内(化合物A)给予治疗剂,并且给药体积为5 ml/kg,每天两次,间隔约8小时。对照组(仅DSS)每天两次口服接受水(0.2 ml)。实验中记录的参数是粪便稠度(0,正常;2,稀便;4,水样腹泻),粪便中血液的出现(0,正常;2,隐血+;4,严重出血),和体重减轻(0,无;1,1-5%;2,5-10%;3,10-20%;4,>20%)。通过总结这三个参数的评分来计算疾病活动指数(DAI)。还记录结肠长度和髓过氧化物酶(MPO)的结肠含量。数据用方差分析(ANOVA)进行统计学评价。计算最小二乘平均值(LS平均值)和LS平均值的标准误差(SE)。

[0262] 表4显示在第5天记录的硫酸葡聚糖钠效果的抑制百分比(100% = 完全归一化,0% = 没有效果)。

[0263] 表4. 相对于对照,在第5天的硫酸葡聚糖钠疾病活动指数的抑制百分比

[0264] (100% = 完全归一化,0% = 无效果)。

AABZ	剂量 mg/kg/天, 一日两次, 腹腔注射	5-ASA 剂	剂量 mg/kg/天, 一日两次, 口服	疾病活动指数		
				LS 平均值 ±SE	相对于对 照的 p-值	评分降低百 分比
[0265]						
				6.9±0.3		
		SASP	20	6.4±0.5	0.34	8
		SASP	40	4.4±0.4	<0.0001	36
	化合物 A 50			6.4±0.5	0.41	7
	化合物 A 50	SASP	20	3.4±0.7	<0.0001	51

[0266] 给予5% DSS 5天导致严重的急性结肠炎,伴有腹泻、便血和体重减轻。腹泻和便血从第3天出现,并且这些症状加重,直至第5天研究结束。用SASP口服治疗(发现40 mg/kg/天、一日两次是最佳剂量)改善结肠炎的这些表现中的一些。从第3天开始,腹泻以及便血改善。在第3天,腹泻的频率(粪便稠度评分为2和4)在对照组中为22%,且在SASP 40 mg/kg/天、一日两次组中为8%。在第5天,相应的数字分别为98%和71%。化合物A (50 mg/kg/天,一日两次)与SASP (20 mg/kg/天,一日两次)的组合导致结肠炎参数的优异改善(表4)。化合物A与SASP组合在改善DSS诱发的急性结肠炎中协同作用($p < 0.008$)。相较于对照组,组合治疗使疾病活动指数(DAI)评分显著降低51%($p < 0.0001$),且相较于SASP (20 mg/kg/天,一日两次)单独的组,组合治疗使疾病活动指数(DAI)评分显著降低47%($p < 0.0002$)。

[0267] 参考文献

[0268] Amidon S等人. AAPS PharmSciTech. 2015 16:731-41.

[0269] Azad Khan AK等人. Lancet. 1977 310:892-5.

[0270] Hanauer SB. Aliment Pharmacol Ther 2004 20:60-65.

[0271] Harrington RA等人. Drugs 1983 25:451-94.

[0272] Harron DWG等人. Drugs 1990 39: 720-740.

[0273] Ivanenkov YA等人. Mini Rev Med Chem. 2011 1:55-78.

[0274] Jung YJ等人. Arch Pharm Res. 1998 21:174-8.

[0275] Jung YJ等人. Arch Pharm Res. 2003 26:264-9.

[0276] Kaiser GC等人. Gastroenterology. 1999 116:602-9.

[0277] Kim W等人. Mol Pharm. 2016 13:2126-35.

[0278] Liberg D等人. Br J Cancer. 1999 81:981-8.

[0279] Lim WC等人. Cochrane Database Syst Rev. 2016 7:CD008870.

[0280] Lindgren H等人. Mol Immunol. 2001 38:267-77.

[0281] Lindgren H等人. BiochemBiophys Res Commun. 2003 301:204-11.

[0282] MacDermott RP. Am J Gastroenterol. 2000 95:3343-5.

[0283] Mills S等人. Clin Colon Rectal Surg. 2007 20: 309-313.

[0284] Peppercorn MA等人. J Pharmacol Exp Ther. 1972 181:555-62.

- [0285] Pero RW等人. *Cancer Detect Prev.* 1998 22: 225-236.
- [0286] Pero RW等人. *Mol. Cell. Biochem.* 1999 193:119-125.
- [0287] Perše M等人. *J Biomed Biotechnol.* 2012 2012:718617.
- [0288] Rang HP等人. *Br J Anaesth.* 1995 75:145-56.
- [0289] Stanley M等人. 1982 *The Benzamides: Pharmacology, Neurobiology and Clinical Aspects.* Raven Press: New York.
- [0290] Svartz N. *Acta Medica Scandinavica.* 1942 110:577-598.
- [0291] Thompson JE等人. *Cell.* 1995 80:573-82.
- [0292] van Hees PA等人. *Gut.* 1980 21:632-5.
- [0293] Wahl C等人. *J Clin Invest.* 1998 101:1163-74.
- [0294] Wang Y等人. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016a 4:CD000543.
- [0295] Wang Y等人. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016b 5:CD000544.
- [0296] Zhao W等人. *YakugakuZasshi.* 2010 130:1239-49。