



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414435 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780032282.5

(22)申请日 2017.05.25

(30)优先权数据

62/341,855 2016.05.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/034443 2017.05.25

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/205606 EN 2017.11.30

(71)申请人 奥维德医疗公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 马修·杜林

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 刘小立 高瑜

(51)Int.Cl.

A61K 31/4458(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

使用哌苯甲醇治疗行为综合征的方法

(57)摘要

提供了通过施用哌苯甲醇或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗行为综合征的方法。所述方法可以用于治疗注意力缺失障碍(ADD)和注意力缺失多动障碍(ADHD)。

1. 一种治疗选自注意力缺失障碍 (ADD) 或注意力缺失多动障碍 (ADHD) 的行为综合征的方法, 所述方法包括向需要其的患者施用药物组合物, 所述药物组合物包含哌苯甲醇或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中所述组合物在被诊断为患有行为综合征的患者中提供多动、冲动、注意力不集中或症状的降低。

3. 如权利要求1所述的方法, 其中所述哌苯甲醇或其药学上可接受的盐以约0.1mg至约50mg的范围内的日剂量被施用至所述患者。

4. 如权利要求1所述的方法, 还包括施用选自由以下组成的组的化合物: 加波沙朵、乙酰唑胺、卡马西平、氯巴占、氯硝西洋、醋酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、瑞替加滨、卢非酰胺、丙戊酸钠、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸和唑尼沙胺。

使用哌苯甲醇治疗行为综合征的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年5月26日提交的美国临时申请序列第62/341,855号的权益和优先权,其整体内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 使用包含哌苯甲醇、其衍生物、或其药学上可接受的盐的组合物用于治疗需要其的受试者中的行为综合征的方法。

[0004] 背景

[0005] 哌苯甲醇是一种温和的中枢神经系统兴奋剂,其对多巴胺和去甲肾上腺素两者的再摄取起作用。它最初作为**Meratran®** (Wm.S.Merrell Co of Cincinnati OH),并且还与几种维生素组合作为**Alertonic® Elixir**被销售。哌苯甲醇在其于20世纪50年代中后期首次上市时被认为是“使人精力充沛的物质(energetic)”并且被用于肥胖症、嗜睡症和抑郁症。哌苯甲醇也已经用于产科和妇科实践的环境中,具有多重益处,例如改善恶心和呕吐、经前症状、产后精神病和更年期相关的抑郁症Kistner和Duncan, *The New England Journal of Medicine* 254,507-510 (1956)。

[0006] 存在表明哌苯甲醇可能对儿童的行为障碍具有一定功效的有限的证据。Oettinger, *Diseases of the Nervous System* 16,299-302 (1955)。该报告得出结论,哌苯甲醇的作用在于增加注意广度(attention span)和减少易怒,以及所导致的功能增加。然而,哌苯甲醇已被与例如睡前焦虑和警觉的副作用相关联。Fabing, *Diseases of the Nervous System* 10-15 (1955年1月)。此外,尽管已经表明了一些抗惊厥活性,但高剂量的哌苯甲醇可以引起活动不协调和共济失调,随后是颤抖和阵挛性惊厥。在1962年Kefauver-Harris对FDA法案修改之后,哌苯甲醇是被特别委员会评价以确定是否存在足够的安全性和功效以保留为被批准的药物的数千种药物之一。此过程被称为药物功效评价方案倡议(Drug Efficacy Study Initiative)或DESI。审查哌苯甲醇的委员会包括精神病学家Karl Rickels,他已经发表了一项关于111名患有抑郁症的个体的研究,其中哌苯甲醇不优于安慰剂(Rickels等人, *The Journal of Clinical Pharmacology* 14,127-133;1974)。结果,哌苯甲醇被从FDA批准的药物登记表中去除。

[0007] 对于治疗行为综合征的改进方法仍然存在需求。

[0008] 概述

[0009] 提供了通过向需要其的患者施用哌苯甲醇或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗行为综合征的方法。

[0010] 所述方法和组合物可以用于治疗行为综合征,所述行为综合征包括注意力缺失障碍(ADD)、注意力缺失多动障碍(ADHD)、多动儿童综合征、最小脑损伤、最小脑功能异常(Minimal Cerebral Dysfunction)、轻微大脑功能异常(Minor Cerebral Dysfunction)和嗜睡症。

[0011] 通常,哌苯甲醇或其衍生物以约0.1mg至约50mg的日剂量范围被施用至被诊断为

患有行为综合征的患者。在实施方案中,婴儿可施用约0.2mg至约1mg的日剂量范围的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐。在实施方案中,非婴儿的儿童可施用约1mg至约5mg的日剂量范围的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐。在实施方案中,成人可施用约5mg至约10mg的日剂量范围的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐。

[0012] 详细描述

[0013] 本文提供了用于通过向需要其的患者施用包含哌苯甲醇、其衍生物、或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗行为综合征的方法和组合物。在实施方案中,本文描述的方法和组合物包含哌苯甲醇或其药学上可接受的盐。在实施方案中,提供了用于治疗注意力缺失障碍(先前被称为儿童最小脑功能异常)的方法。

[0014] 在实施方案中,所述方法和组合物可以用于治疗注意力缺失多动障碍(ADHD)。所述方法和组合物可以用于在患有ADHD的患者中增加注意力、减少冲动和减少多动。

[0015] 在实施方案中,提供了用于治疗行为综合征例如运动过度儿童综合征、最小脑损伤、最小大脑功能异常、轻微大脑功能异常的方法。所述方法和组合物可以用于治疗发育不当症状,包括中度至重度注意力分散、注意广度短、多动、情绪不稳定和冲动。

[0016] 在实施方案中,所述方法和组合物可以用于治疗行为综合征,所述行为综合征包括注意力缺失障碍、注意力缺失多动障碍(ADHD)、多动儿童综合征、最小脑损伤、最小脑功能异常、轻微脑功能异常和嗜睡症。

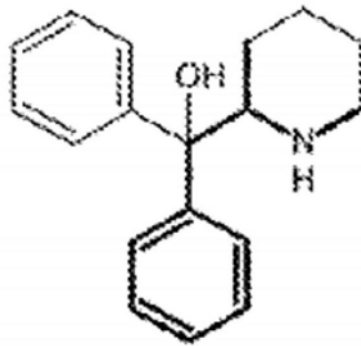
[0017] 在实施方案中,所述方法和组合物可以用于治疗ADHD中的注意功能和冲动。在实施方案中,所述方法和组合物可以用于改进ADHD中的注意功能。

[0018] 在实施方案中,所述方法和组合物可以用于治疗对立违抗性障碍、品行障碍、反社会型人格障碍、边缘型人格障碍、原发性警觉障碍、情绪障碍、双相型障碍、焦虑性障碍、强迫性障碍、图雷特综合征、学习障碍和物质滥用。

[0019] 包括在所述方法中的行为综合征可以通过包括以下的许多特征表征:注意广度短、注意力分散、情绪不稳定、冲动和中度至重度多动的长期历史。非定位性(Nonlocalizing)(软体)神经系统体征、学习障碍和异常EEG可以存在或可以不存在,并且中枢神经系统功能异常的诊断可以具备或可不具备。因此,所述方法和组合物可以用于增加对一项活动注意、对一项活动保持注意力集中和控制行为问题的能力。所述方法还可以帮助患者组织任务和提高听力技能。

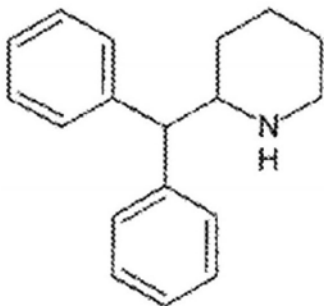
[0020] 本文描述的方法对于治疗儿童和婴儿,以及对于治疗在婴儿或童年时期发病的障碍可能是有用的。在实施方案中,所公开的方法的受试者是新生儿、婴儿、学步的孩子(toddler)、学龄前儿童、学龄儿童、在两者之间的儿童(tween)或青少年。在实施方案中,受试者是18岁或更年幼、12岁或更年幼、10岁或更年幼、8岁或更年幼、6岁或更年幼、4岁或更年幼、2岁或更年幼、1岁或更年幼。在实施方案中,受试者是超过十八岁的成人。

[0021] 在实施方案中,提供了用于通过向需要其的患者施用包含哌苯甲醇或其药学上可接受的盐的药物组合物的治疗行为综合征的方法和组合物。在实施方案中,与哌苯甲醇或其衍生物或类似物结构上相关的化合物被施用。这样的化合物可以包括,例如,脱氧哌苯甲醇(desoxypipradrol)、二苯基脯氨酸、2-(二苯基甲基)吡咯烷或其药学上可接受的盐。

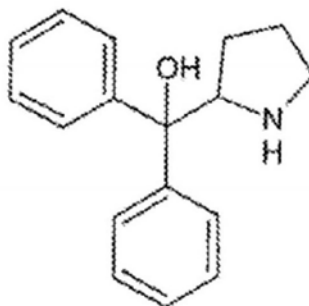


哌苯甲醇

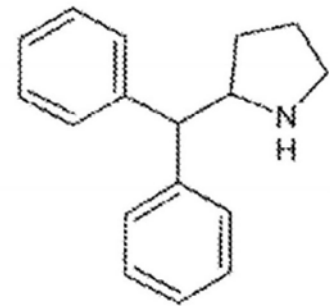
[0022]



脱氧哌苯甲醇



二苯基脯氨酸



2-(二苯基甲基)吡咯烷

[0023] 在所公开的方法中有用的哌苯甲醇、其衍生物、类似物和结构上相关的化合物包括这些化合物的任何形式,例如碱(两性离子)、药学上可接受的盐,例如,药学上可接受的酸加成盐、碱或盐的水合物或溶剂化物以及无水物,并且还有无定形或结晶形式。

[0024] 在实施方案中,可以使用氘化哌苯甲醇或哌苯甲醇衍生物的氘化形式。对于一些种类的药物,先前已经证明药物的氘化改进了药代动力学(PK)、药效动力学(PD)和毒性特征谱。因此,富含氘的哌苯甲醇的使用被设想并且在本文描述的方法和组合物的范围内。根据本领域已知的合成程序,氘可以被以合成方式掺入任何位置以代替氢。例如,氘可以经由质子-氘平衡交换被掺入至具有可交换的质子的多种位置,例如胺N-H。因此,氘可以通过本领域已知的方法被选择性地或非选择性地掺入以提供富含氘的哌苯甲醇。

[0025] 富含氘的哌苯甲醇可以通过在分子中的给定位置处代替氢的氘的掺入百分比来描述。例如,给定位置处1%的氘富含率意指,给定样品中1%分子在该指定位置处包含氘。氘富含率可以使用常规的分析方法例如质谱法和核磁共振光谱学来确定。在实施方案中,富含氘的哌苯甲醇意指指定位置富含的氘高于天然存在的分布(即,高于约.0156%)。在实施方案中,在指定位置处氘的氘富含率,例如,不少于约1%、不少于约5%、不少于约10%、不少于约20%、不少于约50%、不少于约70%、不少于约80%、不少于约90%、或不少于约98%。在实施方案中,氘富含率可以被定义为,例如,在指定位置处的氘多于约60%、多于约65%、多于约75%、多于约80%、多于约85%、多于约95%。

[0026] 在实施方案中,哌苯甲醇或其药学上可接受的盐可以包括外消旋混合物,以及单独地包含各对映异构体的多种组合物。与哌苯甲醇的外消旋混合物相比,本文设想的组合物和方法可以提供减少的给药频率、减少的不良事件和/或增加的功效。在实施方案中,单

独包含各对映异构体的组合物和方法与包含次要对映异构体的组合物相比,可以提供降低的给药频率、降低的不良事件和/或增加的功效。因此,例如,本文设想的是提供基本上不含R对映异构体的哌苯甲醇的S对映异构体或其药学上可接受的盐的组合物和治疗方法。在实施方案中,本文的方法和组合物包括基本上不含S对映异构体的哌苯甲醇的R对映异构体或其药学上可接受的盐。“基本上不含”其意指组合物包含少于50%的次要对映异构体。在实施方案中,本文的组合物和方法可以包含少于约,例如,25%、15%、10%、8%、5%、3%、2%、或少于1%的次要对映异构体。

[0027] 在实施方案中,所述方法和组合物包含(S)-哌苯甲醇、或其药学上可接受的盐。在实施方案中,所述组合物包含多于,例如,约75%、约85%、约90%、约95%或约98%的(S)-哌苯甲醇。在实施方案中,组合物包含在,例如,约50%至约75%、约75%至约100%、约85%至约100%、约90%至约100%、或约95%至约100%之间的(S)-哌苯甲醇。

[0028] 在实施方案中,本文的方法和组合物包含(R)-哌苯甲醇、或其药学上可接受的盐。在实施方案中,组合物包含多于,例如,约75%、约85%、约90%、约95%或约98%的(R)-哌苯甲醇。在实施方案中,组合物包含在,例如,约50%至约75%、约75%至约100%、约85%至约100%、约90%至约100%、或约95%至约100%之间的(R)-哌苯甲醇。

[0029] 在实施方案中,哌苯甲醇或其药学上可接受的盐以范围从约0.001mg/kg需要其的患者的体重至约10mg/kg需要其的患者的体重,例如从约0.01mg/kg至2.0mg/kg的剂量被每天至少一次施用。例如,剂量可以包括在约,例如,1mg至30mg、1mg至20mg、1mg至15mg、0.01mg至10mg、0.1mg至15mg、0.15mg至12.5mg、或0.2mg至10mg的范围内的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐的量,其中0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12mg、15mg、20mg、25mg、和30mg的剂量是具体的剂量实例。

[0030] 通常地,哌苯甲醇或其药学上可接受的盐的剂量被每天一次或每天两次施用至需要其的患者。本文描述的方法和组合物可以提供降低的给药频率和降低的不良事件和/或增加的功效。在实施方案中,剂量是约,例如,0.1mg/天-20mg/天、或0.2mg/天-15mg/天、或0.5mg/天-10mg/天、或0.75mg/天-5mg/天,例如0.2mg/天、0.5mg/天、0.75mg/天、1mg/天、1.5mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、或10mg/天。在实施方案中,哌苯甲醇、或其衍生物或类似物以每天一次在婴儿中以0.2mg至1mg的剂量或在成人中以1mg-20mg的剂量被施用。

[0031] 提供了通过向需要其的受试者施用有效量的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物或其组合治疗行为综合征的方法。有效量或治疗有效量可以是足以治疗、抑制或减轻行为综合征中的一种或更多种症状的剂量。

[0032] 精确的剂量将根据多种因素变化,例如受试者依赖性变量(例如,年龄、免疫系统健康、临床症状等)。例如,可将包含哌苯甲醇或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物的组合物对特定症状、药理学指标或生理学指标的影响与未被治疗的受试者、或治疗之前受试者的状况比较。在实施方案中,测量受试者在治疗之前的症状、药理学指标和/或生理学指标,并且在治疗开始之后再测量一次或更多次。在实施方案中,对照是基于测量不患有待治疗的疾病或状况的一个或更多个受试者(例如,健康受试者)中的症状、药理学指标或生理

学指标确定的参考水平或平均值。在实施方案中,将治疗的效果与本领域已知的常规治疗比较。

[0033] 如本文描述的哌苯甲醇或其药学上可接受的盐、衍生物或类似物可以被认为是兴奋剂,因为它们“刺激”运动行为。这些效果可能以一定代价出现,因为在某些情况下,兴奋剂可能增加激动和焦虑、降低睡眠并且抑制食欲。此外,许多人可能成瘾,并且具有滥用可能性。在较高剂量时,兴奋剂可能诱发惊厥。在最简单的层面上,兴奋剂可以被认为与镇静剂(depressant)相反,并且镇静剂例如巴比妥类(barbiturates)和苯二氮卓类(benzodiazepines)可以具有稳健的抗癫痫活性。因此,通常认为某些兴奋剂可以是促惊厥剂,并且在一些障碍的治疗中通常可能被认为是禁忌的。事实上,存在一些临床证据,即某些兴奋剂可以降低先前有癫痫发作史的患者、不存在癫痫发作的有先前脑电图(EEG)异常的患者以及罕见的没有癫痫发作史和癫痫发作的先前EEG证据的患者中的惊厥阈值。

[0034] 在实施方案中,提供了具有低剂量的哌苯甲醇的组合物和治疗方法,使得为患者提供与行为综合征相关的一种或更多种有益效果,例如减少的癫痫发作活动、减少的疲劳、增加的情绪、增加的注意力集中(concentration)、增加的行为控制和/或增加的认知能力。已知哌苯甲醇具有相对长的半衰期,这可以导致患者中延长的效果和药物积累。本文提供了给药方案,所述给药方案允许以潜在有限或基本上很少的不利副作用例如惊厥和/或睡眠中断来有效治疗行为综合征。因此,本文描述的方法可以提供对行为综合征的治疗,这可以被认为是出人意料且意想不到的。例如,本文提供了治疗需要其的患者中的行为综合征的方法,所述方法可以不引起睡眠中断。在实施方案中,本文描述的方法可以提供对行为综合征的有效治疗而不中断慢波睡眠。在实施方案中,提供了治疗行为综合征而不引起失眠或入睡困难的方法。在一些实施方案中,提供了用于治疗睡眠障碍例如嗜睡症的方法。

[0035] 据信所公开的化合物例如哌苯甲醇、其药学上可接受的盐、衍生物和/或类似物可以作为以哌苯甲醇或其药学上可接受的盐作为唯一的活性剂的单一疗法使用。例如,提供了使用哌苯甲醇或其药学上可接受的盐作为唯一的活性剂和药学上可接受的载体治疗行为综合征的方法。在实施方案中,治疗行为综合征的方法包括与一种或更多种其他活性化合物组合施用哌苯甲醇、其药学上可接受的盐、衍生物和/或类似物。组合疗法可以包括在同一混合物中一起施用活性剂、或者在不同的混合物中施用活性剂。在实施方案中,药物组合物包含两种、三种或更多种活性剂。在实施方案中,所述组合对疾病或障碍的治疗产生多于加和效应的效应。因此,提供了利用组合起来可以提供增强功效的协同效应的剂的组合治疗行为综合征的方案。

[0036] 在实施方案中,所公开的方法包括向受试者施用哌苯甲醇与加波沙朵的组合。在所公开的方法中有用的加波沙朵、其衍生物、类似物和结构上相关的化合物包括化合物的任何形式,例如碱(两性离子)、药学上可接受的盐,例如,药学上可接受的酸加成盐、碱或盐的水合物或溶剂化物、以及无水物,并且还有无定形或结晶形式。在实施方案中,哌苯甲醇或其衍生物与加波沙朵或其衍生物的共同疗法比单独施用的任一化合物更有效地降低受试者中的癫痫发作频率或严重程度。在实施方案中,与单独施用的化合物相比,共同疗法产生多于加和的结果。

[0037] 以举例的方式,通常在所公开的方法中有用的剂量形式可以包括0.1mg至20mg、1mg至15mg、5mg至20mg、7.5mg至25mg、或10mg至30mg、或12.5mg至20mg、或15mg至25mg、或

10mg至40mg、或5mg至50mg、或22.5mg至60mg、或25mg至50mg范围内的剂量的加波沙朵、其衍生物、类似物和结构上相关的化合物,以及1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、75mg、和100mg的剂量的加波沙朵、其衍生物、类似物和结构上相关的化合物。通常,这样的剂量被每天一次、每天两次、或每天三次或者每隔一天施用至例如被诊断为患有行为综合征的患者。

[0038] 示例性口服剂量形式可以包括从约2.5mg至约30mg的加波沙朵。在实施方案中,加波沙朵呈结晶形式。在实施方案中,所述剂量形式可以包括以下有效量的加波沙朵:从2.5mg至20mg,例如2.5mg至4mg、4mg至6mg、6mg至8mg、8mg至10mg、10mg至12mg、12mg至14mg、14mg至16mg、16mg至18mg、或18mg至20mg,例如2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、或20mg。例如,剂量形式可以包括约5mg至约20mg的结晶加波沙朵,例如加波沙朵的盐酸盐。在实施方案中,24小时时间段内被施用至受试者的总量是1mg至50mg。在实施方案中,受试者可以以低剂量开始并递增剂量。以这种方式,可以确定是否药物在受试者中被良好耐受。用于儿童的剂量可以比用于成人的剂量低。

[0039] 在实施方案中,例如组合疗法,用于儿童的加波沙朵的剂量可以是0.1mg/kg至1mg/kg,并且哌苯甲醇的剂量可以是0.01mg/kg至0.1mg/kg。在实施方案中,加波沙朵和哌苯甲醇的重量/重量比可以是10比1。然而,基于活性药物成分(API)的毫克数的给药比可以是范围分别从加波沙朵比哌苯甲醇0.1比1至100比1。

[0040] 在实施方案中,所公开的方法包括向受试者施用哌苯甲醇与以下的组合:乙酰唑胺、卡马西平、氯巴占、氯硝西洋、醋酸艾司利卡西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、硝基安定、奥卡西平、吡仑帕奈、吡拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、扑米酮、瑞替加滨、卢非酰胺、丙戊酸钠、司替戊醇、噻加宾、托吡酯、氨基烯酸和唑尼沙胺。

[0041] 本文行为综合征(例如,ADD或ADHD)的有效治疗可以通过在一定时间段之后与基线相比显示一种或更多种症状的频率或严重程度降低来建立。例如,在1个月的基线时间段之后,在注意力缺失多动障碍(ADHD)的DSM-IV诊断之后,患者可以随机被分配哌苯甲醇或安慰剂。患者的学校教师可以在基线和每周结束时完成Conners ADHD/DSM-IV教师量表(CADS-T)。CADS-T评价多动和注意力不集中的症状。在治疗的最后一周期间从(CADS-T)量表的基线变化可以作为主要功效参数被分析。ADHD的症状还可以由社区学校教师使用注意力不集中/具有攻击性的活动过度(Inattention/Overactivity with Aggression, IOWA) Conners量表或使用专门测量ADHD的课堂表现的SKAMP实验室学校评定量表来评估。相比于接收安慰剂的患者,用哌苯甲醇治疗的患者在症状评分上会显示出自基线的统计学上显著的改进。

[0042] 可以在其他有对照的研究中建立哌苯甲醇对于治疗所公开的行为综合征,例如ADHD的有效性。注意力缺失多动障碍(ADHD;DSM-IV)的诊断暗示着多动-冲动或注意力不集中症状的存在,这些症状导致损害并且在7岁之前存在。这些症状很可能导致例如社交、学业或职业功能方面的临床上显著的损害,并且很可能存在于两种或更多种环境中,例如学校环境(或工作环境)和在家。这些症状很可能无法由另一种精神障碍更好地解释。对于注意力不集中的类型,以下症状中的至少6种必须已经持续了至少6个月:缺乏对细节的注意力/粗心大意的错误;缺乏持续的注意力;差劲的聆听者;不能坚持完成任务;组织能力差;逃避需要持续脑力劳动的任务;丢失东西;容易分心;健忘。对于多动-冲动类型,以下症状

中的至少6种必须已经持续了至少6个月:坐立不安/扭动;离开座位;不适当的跑步/攀爬;静态活动有困难;“忙个不停”;多话;未加思索说出答案;迫不及待;打扰性的。组合的类型要求满足注意力不集中和多动-冲动标准两者。

[0043] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有本文公开内容所属领域的技术人员通常理解的不同含义。

[0044] 如本文使用的术语“约”或“大约”意指在如由本领域普通技术人员确定的对于特定值的可接受误差范围之内,所述可接受的误差范围将部分地取决于所述值如何被测量或确定,即,测量系统的局限性。例如,按照本领域的实践,“约”可以意指在3个或更多于3个标准偏差内。可选择地,“约”可以意指给定值的多达20%、优选地多达10%、更优选地多达5%并且还更优选地多达1%的范围。可选择地,特别地,关于生物系统或过程,该术语可以意指在值的数量级内,优选地在值的5倍内,并且更优选地在值的2倍内。

[0045] 如本文使用的,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指的是缓解、减轻或延缓可能罹患或易患一种疾病或状况但尚未经历或显示该疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者中的该疾病或状况的临床症状的出现。在某些实施方案中,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”可以指的是防止可能罹患或易患一种疾病或状况但尚未经历或显示该疾病或状况的临床症状或亚临床症状的受试者中的该疾病或状况的临床症状的出现。“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还可以指的是抑制疾病或状况,例如,阻止或减少其发展或其至少一种临床症状或亚临床症状。“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”还指的是缓解疾病或状况,例如,引起疾病或状况或至少一种其临床症状或亚临床症状的消退。对待治疗的受试者的益处可以是统计学上显著的、数学上显著的或至少是受试者或和/或医师可感知的。尽管如此,预防性治疗(预防性(preventive)治疗)和治疗性治疗是本文公开内容的两个单独的实施方案。

[0046] “有效量”或“治疗有效量”意指足以减轻所治疗的障碍、疾病或状况的一种或更多种症状、或者以其他方式提供期望的药理学作用和/或生理学作用的剂量。

[0047] “药学上可接受的”指的是“通常被认为是安全的”,例如,是生理上可耐受的并且当被施用至人类时典型地不产生过敏或类似的不良反应,例如胃部不适等的分子实体和组合物。在实施方案中,此术语指的是这样的分子适体和组合物,其被联邦或州政府的管理机构批准作为根据联邦食品、药物和化妆品法案的第204(s)和409节的GRAS列表(该列表经历上市之前审查并且被FDA批准)或类似列表,美国药典或用于动物并且更特别地用于人类的另一公认的药典。

[0048] 如本文使用的,术语“预防(prevention)”或“预防(preventing)”意指将组合物施用至处于由疾病或障碍引起的一种或更多种症状的风险或具有由疾病或障碍引起的一种或更多种症状的倾向的受试者或系统,以促进该疾病或障碍的特定症状的停止、该疾病或障碍的一种或更多种症状的减少与预防、该疾病或障碍的严重程度的降低、该疾病或障碍的完全消除、该疾病或障碍的稳定或发展或进展的延迟。

[0049] 如本文使用的,“前药”指的是以无活性(或活性显著较小的)形式被施用至受试者的药理学物质(药物)。在施用后,前药在身体内(体内)代谢为具有期望的药理学活性的化合物。

[0050] “类似物”和“衍生物”在本文可互换使用,并且指的是与亲本化合物具有相同的核

心但可以在键级、一个或更多个原子和/或原子基团的不存在或存在及其组合方面与亲本化合物不同的化合物。衍生物可以例如,在核上存在的一个或更多个取代基方面与亲本化合物不同,这可以包括一个或更多个原子、官能团或亚结构。通常,可以至少在理论上设想经由化学和/或物理过程由亲本化合物形成衍生物。

[0051] 如本文使用的,“立体异构体”指的是具有相同分子式和键合原子顺序(构成),但它们的原子在空间中的三维取向不同的异构体分子。立体异构体的实例包括对映异构体和非对映异构体。如本文使用的,对映异构体指的是光学活性或手性分子的两种镜像形式中的一种。非对映异构体(diastereomer)(或非对映异构体(diastereoisomer))是,不是对映异构体(彼此的镜像不可重叠)的立体异构体。手性分子包含手性中心,也被称为立构中心(stereocenter)或立体源中心(stereogenic center),其是携带使得任何两个基团的交换导致立体异构体的基团的分子中的任何点,但不一定是原子。在有机化合物中,手性中心典型地是碳原子、磷原子或硫原子,但也可能的是其他原子是有机化合物和无机化合物中的立构中心。分子可以具有多个立构中心,赋予它许多立体异构体。在其立体异构现象是由于四面体立体源中心(例如,四面体碳)引起的化合物中,假设可能的立体异构体的总数不会超过 2^n ,其中 n 是四面体立构中心的数目。具有对称性的分子通常具有比最大可能的立体异构体数目少的立体异构体数目。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物。可选择地,对映异构体的混合物可以是对映异构体富集的,使得一种对映异构体以大于50%的量存在。对映异构体和/或非对映异构体可以使用本领域已知的技术来分辨或分离。“手性”还包括轴向手性和平面手性。

[0052] 如本文使用的,术语“药学上可接受的盐”指的是本文定义的化合物的衍生物,其中亲本化合物通过制备成其酸盐或碱盐被改变。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基例如胺的无机酸盐或有机酸盐;和酸性残基例如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的亲本化合物的常规的无毒性的盐或季铵盐。此类常规的无毒性的盐包括来源于无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的那些盐;以及由例如以下的有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸,以及羟基乙磺酸盐。

[0053] 化合物的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由包含碱性部分或酸性部分的亲本化合物合成。

[0054] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文描述的实施方案的许多等同方式。这样的等同方式意图被以下权利要求涵盖。