



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113365636 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(21) 申请号 202080010978.X

(22) 申请日 2020.01.30

(30) 优先权数据

19382061.0 2019.01.30 EP

62/913,259 2019.10.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/ES2020/070070 2020.01.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/157362 EN 2020.08.06

(71) 申请人 萨尼菲特治疗有限公司

地址 西班牙巴利阿里群岛马略卡岛帕尔马

(72) 发明人 M·F·巴西西

C·萨尔塞多·罗卡

J·佩雷罗·贝斯塔德

M·D·费勒·瑞尼斯

M·D·M·佩雷斯·费勒

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 郇红

(51) Int.Cl.

A61K 31/6615 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

权利要求书3页 说明书36页 附图17页

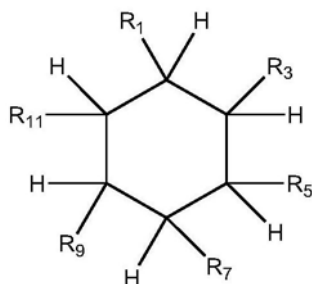
(54) 发明名称

用于增加组织灌注的磷酸肌醇化合物

(57) 摘要

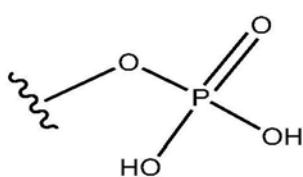
本发明涉及磷酸肌醇、其类似物、衍生物和药学上可接受的盐,其用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合,特别是在外周动脉疾病中。本发明还涉及包含所述磷酸肌醇、其类似物、衍生物和药学上可接受的盐的药物组合物,及其在增加组织灌注和/或氧合中以及用于治疗 and 预防外周动脉疾病的用途。

1. 一种通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合,

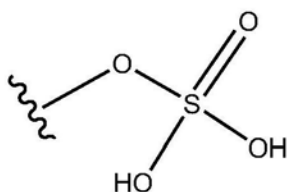


I

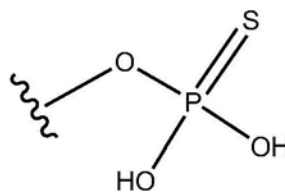
其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地选自OH、式II、III、IV的原子团和异源部分(heterologous moiety):



II



III

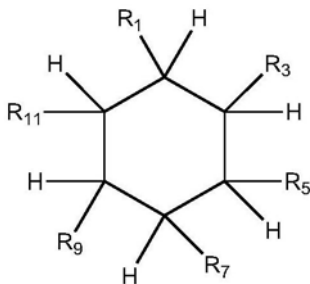


IV

条件是:

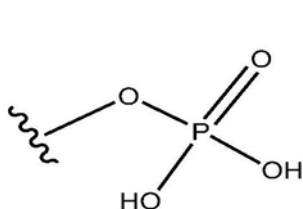
- (i)  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一选自式II、III和IV的原子团,并且
- (ii)  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的零个、一个、两个或三个为异源部分。

2. 通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状,

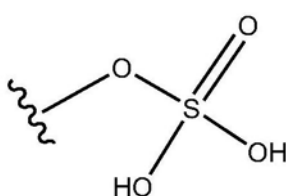


I

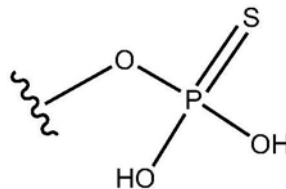
其中, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地选自OH、式II、III、IV的原子团和异源部分:



II



III



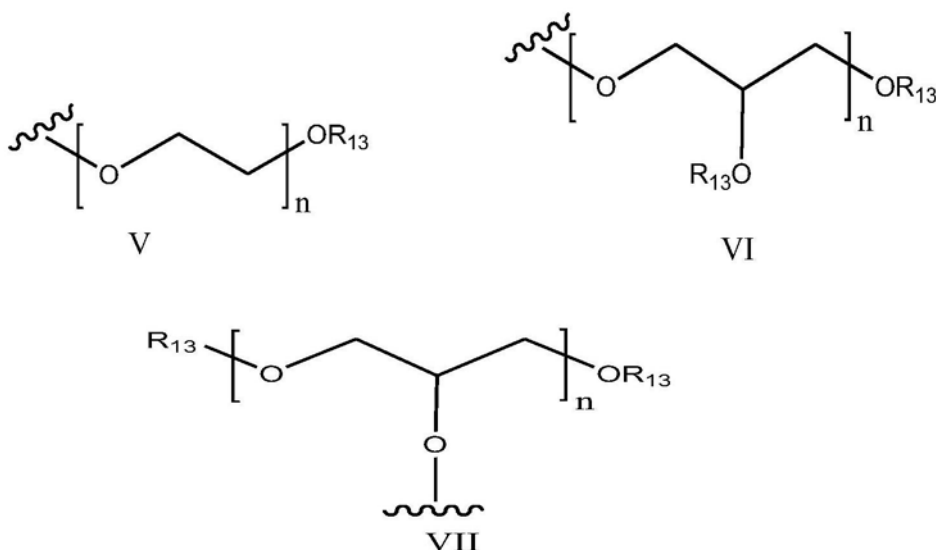
IV

条件是:

(i)  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一选自式II、III和IV的原子团,并且

(ii)  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的零个、一个、两个或三个为异源部分。

3. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物,其中所述异源部分选自式V的原子团、式VI的原子团和式VII的原子团:



其中: $n$ 为2至200的范围内的整数,并且

$R_{13}$ 选自H、甲基和乙基。

4. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物,所述化合物用于治疗或预防外周动脉疾病。

5. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物,所述化合物用于治疗或预防严重肢体缺血。

6. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物,所述化合物为钠盐。

7. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物,其中所述式I的化合物为肌醇六磷酸酯。

8. 用于根据权利要求7所述的用途的化合物,其中所述肌醇六磷酸酯为myo-肌醇六磷酸酯。

9. 用于根据权利要求7-8中任一项所述的用途的化合物,所述化合物为六钠盐。

10. 用于根据权利要求1-6中任一项所述的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的一个或两个选自式V、VI和VII的原子团。

11. 用于根据权利要求10所述的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 为式II的原子团而 $R_3$ 和 $R_7$ 为式V的原子团。

12. 用于根据权利要求11所述的用途的化合物,其中所述式V的原子团具有在2至200的范围内的 $n$ 并且 $R_{13}$ 为H。

13. 一种用于如权利要求1、3-5中任一项所定义的用途的药物组合物,所述药物组合物包含如前述权利要求中任一项所定义的化合物以及药学上可接受的赋形剂和载体。

14. 用于根据权利要求1-12中任一项所述的用途的化合物或用于根据权利要求13所述的用途的药物组合物,所述化合物或药物组合物施用于患有肾衰竭的受试者。

15. 用于根据权利要求1-12中任一项所述的用途的化合物或用于根据权利要求13所述

的用途的药物组合物,所述化合物或药物组合物施用于在透析期间的受试者。

16. 用于根据权利要求15所述的用途的化合物或药物组合物,所述化合物或药物组合物施用于在血液透析期间的受试者。

17. 用于根据权利要求16所述的用途的化合物或药物组合物,所述化合物或药物组合物施用于从所述受试者提取的未过滤血液。

18. 用于根据权利要求1-12中任一项所述的用途的化合物或用于根据权利要求13所述的用途的药物组合物,所述化合物或药物组合物通过肠胃外途径施用。

19. 用于根据权利要求18所述的用途的化合物或药物组合物,其中所述肠胃外施用为静脉内、皮下或肌肉内施用。

20. 一种根据权利要求1-12中任一项所述的通式I的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求13所述的药物组合物,其用于在有此需要的受试者中改善行走能力。

21. 一种根据权利要求1-12中任一项所述的通式I的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求13所述的药物组合物,其用于在有此需要的受试者中增加最大行走距离(MWD)、最大行走时间(MWT)或两者。

22. 用于根据前述权利要求中任一项所述的用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物以约0.001mg/kg至约60mg/kg的有效剂量施用于所述受试者。

## 用于增加组织灌注的磷酸肌醇化合物

[0001] 本申请要求于2019年1月30日提交的申请EP19382061.0和于2019年10月10日提交的US62/913,259的优先权权益。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及磷酸肌醇(IP)、其类似物和衍生物用于增加组织灌注和/或氧合的用途。本发明还涉及包含所述IP、其类似物和衍生物的药物组合物及其在动物和人类健康中的用途。

### 背景技术

[0003] 外周动脉疾病(PAD)是一种常见的病症,特征在于下肢动脉的狭窄和/或阻塞导致肌肉灌注和氧合的减少。PAD是一个重大的公共健康问题并造成遭受长期痛苦的高风险。PAD会增加组织死亡(坏疽)、截肢和过早死亡的风险。

[0004] PAD是下肢缺血的结果。其主要原因是动脉粥样硬化。在其轻度形式下,PAD可能限于间歇性跛行和下肢肢端疼痛。下肢肢端PAD是老年男性和女性残疾和活动能力丧失的主要原因并对生活质量具有决定性影响。

[0005] PAD在成年人群中的患病率为~12%。在70岁以上的人群中,这种患病率增加到超过20%。PAD现在仅在美国就影响着超过800万的男性和女性。据估计,全世界有超过2亿人患有PAD。随着一般人群的老龄化和肥胖相关2型糖尿病发病率的增加,PAD的患病率在不久的将来很可能会增加。吸烟也是另一个重要的危险因素。与一般人群相比,PAD患者的心血管(CV)发病率和死亡率增加,功能下降速度加快,且活动能力丧失率增加。

[0006] 治疗PAD患者的方案目标包括降低CV事件发生率、改善功能表现以及防止功能下降和活动能力的丧失。恢复或改善向肢体的血液灌注可有助于实现这些目标。

[0007] 虽然血管内和下肢肢端血运重建术将显著改善PAD患者的行走能力,但血运重建术对他们中的许多人来说并不是治疗选择,要么因为存在共存疾病,要么因为下肢肢端动脉粥样硬化疾病的位置和类型不适合血运重建。血运重建是侵入性的、成本高昂的,并且伴随着风险,尤其是对于老年患者。出于这些原因,需要临床医师进行改善PAD患者下肢肢端功能的有效、可及且耐受良好的医学疗法。

[0008] 目前,只有两种药剂已被联邦药物管理局(FDA)批准用于改善PAD患者的行走能力:己酮可可碱(1984)和西洛他唑(1999)。从那时起,没有新药被批准用于治疗间歇性跛行。此外,在最近对PAD患者的研究中,己酮可可碱并没有比安慰剂显著改善间歇性跛行症状或最大行走距离。由于缺乏治疗益处,最近出版的临床实践指南建议不要对间歇性跛行症状开具己酮可可碱。

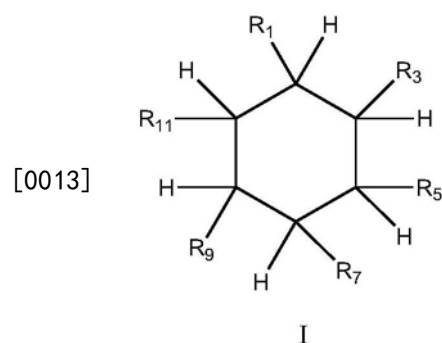
[0009] 西洛他唑是一种磷酸二酯酶抑制剂,可在有症状的PAD患者的跑步机上行走能力方面提供大约25%至40%的改善。西洛他唑是一种3型磷酸二酯酶抑制剂,其通过增加环磷酸腺苷的细胞内浓度起作用;在此过程中,药物将抑制血小板聚集并充当直接的动脉血管扩张剂,从而改善血液灌注。然而,西洛他唑改善PAD患者行走能力的机制尚不清楚。

[0010] 西洛他唑的副作用包括头痛、腹泻、心悸和头晕。存在对不要向有心血管病史的受试者开西洛他唑的黑框警告。不应向同时患有心力衰竭的PAD患者施用西洛他唑。西洛他唑会与定期向肾功能损害或心血管疾病患者开具的药物如西那卡塞、氯吡格雷和伊班膦酸盐相互作用,从而增加这些患者因联合使用西洛他唑与其他药物而产生不良反应的风险。

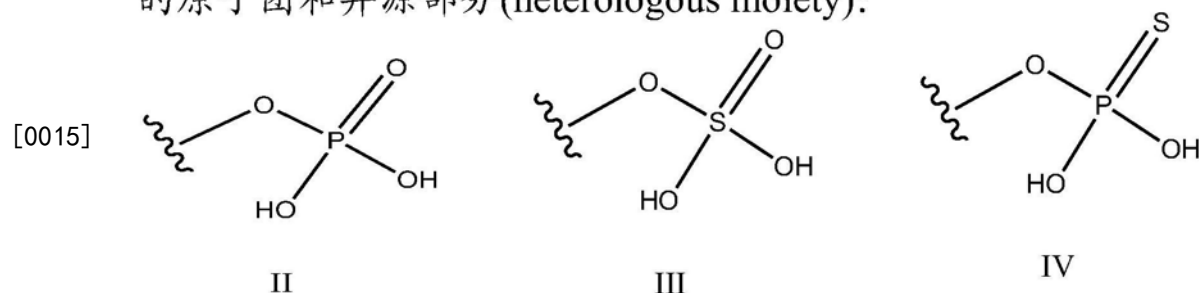
[0011] 总之,用于症状缓解的医学疗法是有限的,外科手术或血管内介入对某些个体有用,但长期结果常常令人失望。因此,需要开发更有效且更安全的治疗PAD的新疗法。

## 发明内容

[0012] 在第一个方面,本发明涉及一种通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合,



[0014] 其中, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地选自OH、式II、III、IV的原子团和异源部分(heterologous moiety):



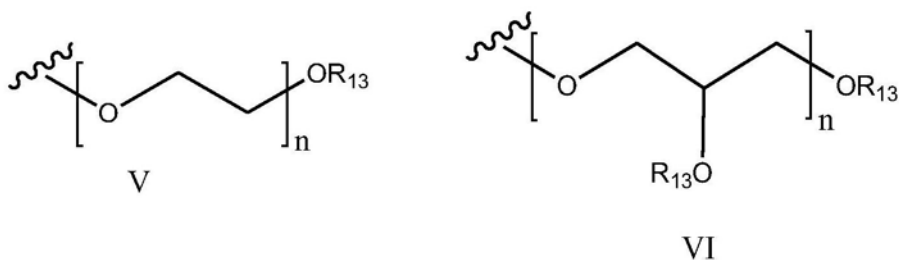
[0016] 条件是:

[0017]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一选自式II、III和IV的原子团,并且

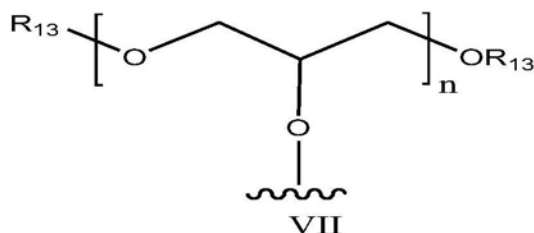
[0018]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的零个、一个、两个或三个为异源部分。

[0019] 在另一个方面,本发明涉及如上定义的通式I的化合物,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防缺血。在此方面的一种型式中,本发明涉及如上所述的通式I的化合物,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防与缺血有关的疾病或病状。

[0020] 在一些方面,本发明涉及如上定义的通式I的化合物,其中所述异源部分选自式V的原子团、式VI的原子团和式VII的原子团:



[0021]



[0022] 并且其中n为2至200的范围内的整数,并且 $R_{13}$ 选自H、甲基或乙基。

[0023] 在又一个方面,本发明还涉及一种增加组织灌注和/或氧合的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如上文所定义的式I化合物以及药学上可接受的赋形剂或载体。此方面还可确切地阐述为如上定义的式I化合物用于制造用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合的药剂的用途。

[0024] 在另一个方面,本发明还涉及一种治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的如上文所定义的式I化合物以及药学上可接受的赋形剂或载体。此方面还可确切地阐述为如上定义的式I化合物用于制造用于在有此需要的受试者中治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状的药剂的用途。

[0025] 在又一个方面,本发明涉及一种治疗或预防外周动脉疾病的方法,其包括有此需要的受试者施用治疗有效量的如上文所定义的式I化合物以及药学上可接受的赋形剂或载体。此方面还可确切地阐述为如上定义的式I化合物用于制造用于在有此需要的受试者中治疗或预防外周动脉疾病的药剂的用途。

[0026] 本发明的化合物特别适用于增加下肢的组织灌注和/或氧合,尤其适用于治疗或预防外周动脉疾病(PAD)和密切相关的病状如严重肢体缺血(CLI)。与目前用于治疗PAD的参考药物西洛他唑相比,这些化合物还表现出许多有利的性质(例如,更好的安全性)。

[0027] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含至少一种如上定义的式I化合物,其用于在有此需要的受试者中:(i)增加组织灌注和/或氧合,(ii)治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病,和/或(iii)治疗或预防PAD。此方面还可确切地阐述为包含至少一种如上定义的式I化合物的药物组合物用于制造用于在有此需要的受试者中:(i)增加组织灌注和/或氧合、(ii)治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病、和/或(iii)治疗或预防PAD的药剂的用途。

## 附图说明

[0028] 图1示出了磷酸肌醇类似物的代表性实例,其中六个X中的两个为 $\text{OPSO}_2^{2-}$ ,其余的X为 $\text{OSO}_3$ 。示出了4,6-二-(0-硫代磷酸酯)-肌醇-1,2,3,5-四-0-硫酸酯的两种具体形式。

[0029] 图2示出了可用于实施本发明的方法的磷酸肌醇类似物和磷酸肌醇衍生物。示出的分子为myo-肌醇-五磷酸酯-2-PEG400、myo-肌醇六硫酸酯和鲨(scyllo)-myo-肌醇六硫酸酯。

[0030] 图3示出了可用于实施本发明的方法的磷酸肌醇类似物和磷酸肌醇衍生物。X独立地表示含磷和/或硫的基团(例如,磷酸酯、硫酸酯或硫代磷酸酯)。R<sup>1</sup>表示异源部分(例如,PEG或PG)。

[0031] 图4示出了可用于实施本发明的方法的示例性磷酸肌醇类似物和磷酸肌醇衍生物。R<sup>1</sup>表示异源部分(例如,PEG或PG)。n可在2与200之间。

[0032] 图5示出了可用于实施本发明的方法的示例性磷酸肌醇类似物和磷酸肌醇衍生物。n可在2与200之间。

[0033] 图6示出了可用于实施本发明的方法的示例性磷酸肌醇类似物和磷酸肌醇衍生物。n可在2与200之间。

[0034] 图7示出了通过多普勒激光成像测量的D0时大鼠模型中后肢中的血流量。血流量以归一化灌注单位(PU)示出。通过比较原始数据与D0时的第1组数据来获得归一化。

[0035] 图8示出了通过多普勒激光成像测量的D6时大鼠模型中后肢中的血流量。血流量以归一化灌注单位(PU)示出。通过比较原始数据与D6时的第1组数据来获得归一化。

[0036] 图9示出了通过多普勒激光成像测量的D12时大鼠模型中后肢中的血流量。血流量以归一化灌注单位(PU)示出。通过比较原始数据与D12时的第1组数据来获得归一化。

[0037] 图10示出了D12时VitD大鼠模型中主动脉钙化的抑制百分数。处死时的钙水平通过ICP-OES测量。

[0038] 图11示出了通过多普勒激光成像测量的D12和D18(中断治疗后6天)时大鼠模型中后肢中的血流量。血流量以归一化灌注单位(PU)示出。通过比较原始数据与D12和D18时的第1组数据来获得归一化。

[0039] 图12示出了通过跑步机测试测量的D10时大鼠模型中的(A)最大行走距离(MWD)和(B)最大行走时间(MWT)。最大行走距离以米(m)示出,最大行走时间以分钟(min)示出。

[0040] 图13示出了通过跑步机测试测量的D17(中断治疗后5天)时大鼠模型中的最大行走距离(MWD)。最大行走距离以米(m)示出,行走时间至多40分钟。

[0041] 图14示出了D24(中断治疗后12天)时VitD大鼠模型中主动脉钙化的抑制百分数。处死时的钙水平通过ICP-OES测量。

[0042] 图15示出了通过多普勒激光成像测量的D0、D5和D13(开始治疗后8天)时大鼠模型中后肢中的血流量。血流量以归一化灌注单位(PU)示出。通过比较原始数据与D0、D5和D13时的第1组数据来获得归一化。

[0043] 图16示出了通过跑步机测试测量的D11(开始治疗后7天)时大鼠模型中的(A)最大行走距离(MWD)和(B)最大行走时间(MWT)。最大行走距离以米(m)示出,最大行走时间以分钟(min)示出。

[0044] 图17示出了D13(开始治疗后9天)时VitD大鼠模型中股动脉钙化的抑制百分数。处死时的钙水平通过ICP-OES测量。



## 具体实施方式

[0045] 本发明提供了用于增加组织灌注和/或氧合的化合物、药物组合物、施用方法和途径。本发明还提供了用于治疗或预防缺血和与缺血有关的疾病和病状的化合物、药物组合物、施用方法和途径。

[0046] 本发明的化合物特别适用于增加下肢的组织灌注和/或氧合,尤其适用于治疗或预防外周动脉疾病(PAD)和相关的病状如严重肢体缺血(CLI)。与其他批准用于治疗PAD和CLI的药物相比,这些化合物还表现出许多有利的性质。

[0047] 1.通用术语和表达的定义

[0048] 本发明包括其中组的确切地一个成员存在于、采用于给定的产品或过程中或以其他方式与给定的产品或过程相关的实施方案。其还包括其中不止一个或全部组成员存在于、采用于给定的产品或过程中或以其他方式与给定的产品或过程相关的实施方案。

[0049] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本说明书所涉及领域的技术人员通常所理解的相同的含义。例如,Pei-Show J, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology (第2版) (CRC Press, Boca Raton, FL, USA 2002); Lackie J, The Dictionary of Cell and Molecular Biology (第5版) (Academic Press, Cambridge, MA, USA 2013) 和 Cammack R, et al., Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (第2版) (Oxford University Press, Oxford, GB, 2006) 为技术人员提供了本说明书中使用的许多术语的通用词典。

[0050] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)接受的形式表示。数值范围包括定义该范围的数字。在记述值的范围的情况下,应理解,还具体地公开了该范围的所记述上限和下限之间的每一个中间整数值及其每一个分数,以及这样的值之间的每一个子范围。任何范围的上限和下限可独立地包括在范围内或排除在范围外,并且其中包括了任一极限、两个极限都不包括或两个极限都包括的每个范围也涵盖在本发明内。

[0051] 在明确记述值的情况下,应理解,与所记述的值为约相同的量或数量的值也在本发明的范围内。在公开组合的情况下,该组合的要素的每个子组合也被明确公开并在本发明的范围内。相反,在一个一个单独地公开不同的要素或要素组的情况下,也公开了其组合。当本发明的任何要素被公开为具有多个替代方案时,则还由此公开了其中每个替代方案被单独排除或与其他替代方案以任何组合地排除的该发明实例;发明的不止一个要素可具有这样的排除,并由此公开了具有这样的排除的要素的所有组合。

[0052] 如本文所用,术语“和/或”将被视为两个特定特征或组分中的每一个的具体发明,具有或不具有另一个。因此,如本文在表述如“A和/或B”中所用,术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独地)和“B”(单独地)。同样,如在表述如“A、B和/或C”中所用,术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独地);B(单独地);和C(单独地)。

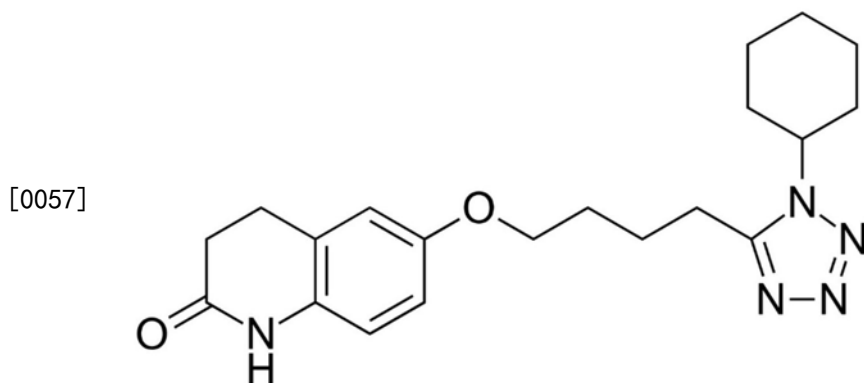
[0053] 如本文所用并如所应用于一个或多个目标值,术语“约”是指与所述及的参考值相似的值。在某些方面,除非另有陈述或从上下文明显可见,否则术语“约”是指落入在所述及的参考值的 $\pm$ (大于或小于)10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少内的值的范围(这样的数目超过可能值的100%除外)。

[0054] 如本文所用,术语“严重肢体缺血”或“CLI”是指动脉的严重阻塞,其显著减少流向

肢端的血流量并发展到严重疼痛甚至皮肤溃疡、褥疮或坏疽的程度。严重肢体缺血是外周动脉疾病的一种非常严重的情况。在一些方面,与未经治疗时相比,向有此需要的受试者施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)将改善其行走更快和更长距离的能力。

[0055] 如本文所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有异构体和同位素。如本文所用,术语“异构体”指的是化合物的任何几何异构体、互变异构体、两性离子、立体异构体、对映异构体或非对映异构体。化合物可包含一个或多个手性中心和/或双键并可因此以立体异构体存在,如双键异构体(即,几何E/Z异构体)或非对映异构体(例如,对映异构体(即,(+)或(-))或顺/反异构体)。本发明涵盖本文所述化合物的任何及所有异构体,包括立体异构体纯形式(例如,几何纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)及对映异构体和立体异构体混合物,例如外消旋物。化合物的对映异构体和立体异构体混合物及将它们拆分成其组分对映异构体或立体异构体的措施是公知的。本发明的化合物、盐或络合物可通过常规方法与溶剂或水分子组合地制备形成溶剂化物和水合物。

[0056] 如本文所用,术语“西洛他唑”是指6-[4-(1-环己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮[CAS-73963-72-1],一种抑制细胞磷酸二酯酶的喹啉酮衍生物。西洛他唑的分子式和分子量分别为 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ 和369.46g/mol。其结构式为:



[0058] 如本文所用的术语“有效量”以及关于(i)通式I的化合物(例如,磷酸肌醇、磷酸肌醇类似物、磷酸肌醇衍生物或其组合)或(ii)包含至少一种项(i)化合物的药物组合物的相关术语“有效剂量(effective dose/effective dosage)”是足以产生有益或期望的结果的量。在一些实施方案中,有益或期望的结果是例如临床结果,并因此,“有效量”取决于其所应用于的上下文。在施用增加组织灌注和/或氧合的治疗剂的情况下,治疗剂的有效量为例如与施用该治疗剂之前在受试者中观察到的相同参数相比或与在未施用该治疗剂的对照受试者群体中观察到的相同参数相比足以(a)在特定区域中加强组织灌注,(b)停止、减少、减慢特定区域中的进展或逆转特定区域中的缺血,或(c)改善受试者的活动能力或行走能力(例如,速度、距离)的量。

[0059] 如本文所用,术语“缺血”是指对组织的血液供应的限制,其导致维持细胞代谢所需的氧气的短缺。缺血不仅包括氧气不足,还包括营养物质的可用性降低和代谢废物的去除不足。缺血可以是局部的(灌注不良)或全面的。

[0060] 如本文所用,术语“最大行走距离”或“MWD”是指受试者由于精疲力竭或极度疼痛而无法继续独立行走时的距离。在评估MWD的增加的情况下,通过比较受试者在用治疗剂治疗之前和之后的MWD值或通过未治疗剂治疗的对照受试者群体比较治疗后受试者的MWD值来评估所述增量。

[0061] 如本文所用,术语“最大行走时间”或“MWT”是指受试者由于精疲力竭或极度疼痛而无法继续独立行走时的时间。在评估MWT的增加的情况下,通过比较受试者在用治疗剂治疗之前和之后的MWT值或通过未经治疗剂治疗的对照受试者群体比较治疗后受试者的MWT值来评估所述增量。

[0062] 如本文所用,术语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”指的是非肠内和局部施用的施用方式,通常通过注射,并包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼窝内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外和胸骨内注射和输注(例如,肾透析输注)。

[0063] 如本文所用,术语“外周动脉疾病”或“PAD”是指去往腿(最常见)、胃、臂和头的外周动脉的变窄。症状包括间歇性跛行(例如,行走时腿部疼痛,休息后缓解)、皮肤溃疡、皮肤发青、皮肤发冷或指甲和头发生长不良。

[0064] 如本文所用,术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指抑制受试者中疾病或病状的开始或减少其发生(例如,避免肢体中缺血组织的出现)。

[0065] 如本文所用,术语“SNF472”是指静脉内myo-肌醇六磷酸六钠配制物。SNF472通过将myo-肌醇六磷酸六钠溶解在盐水溶液中、然后进行pH调节和无菌过滤来制造。SNF472以三种不同的规格制备:(a) (i) 20mg/mL和(ii) 90mg/mL,在5mL一次性小瓶中,配制在盐水溶液中,pH 5.8至6.2,和(b) 30mg/L,在10mL一次性小瓶中,配制在盐水溶液中,pH 5.6至6.4。

[0066] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”、“动物”或“哺乳动物”是指需要诊断、预后或治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括但不限于人类、家畜、农场动物、动物园动物、运动型动物、宠物动物如狗、猫、豚鼠、兔子、大鼠、小鼠、马、牛、奶牛;灵长类动物,如猿、猴、猩猩和黑猩猩;犬科动物,如狗和狼;猫科动物,如猫、狮子和老虎;马科动物,如马、驴和斑马;熊;食用动物,如奶牛、猪和绵羊;有蹄类动物,如鹿和长颈鹿;啮齿动物,如小鼠、大鼠、仓鼠和豚鼠;等等。在某些方面,受试者为人类受试者。在一些方面,受试者为下肢肌肉中组织灌注和/或氧合减少或处于发生所述病状的风险中的人类患者。在一些进一步的方面,受试者为患有缺血和/或与缺血有关的疾病或病状、或处于发生所述缺血、与缺血有关的疾病或病状的风险中的人类患者。

[0067] 如本文所用,术语“基本上”是指表现出目标特征或性质的全部或接近全部范围或程度的定性条件。生物学领域技术人员应理解,生物和化学现象很少(如果有的话)进行到完全和/或行进到完整或者达到或避免绝对的结果。因此,术语“基本上”在本文中用于体现许多生物和化学现象中固有的完整性的潜在缺乏。

[0068] 如本文所用,术语“组织灌注”是指血液或其他灌注液的流动通过特定组织或器官的血管。如本文所用,“增加组织灌注”或“增加的组织灌注”涉及与施用所述治疗剂之前在受试者中观察到的相同参数相比或与在未施用所述治疗剂的对照受试者群体中观察到的相同参数相比在施用本发明的磷酸肌醇后受试者中特定组织区域中的血流量的增量。

[0069] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”是指在已出现疾病或病状的临床征象后施用本发明的化合物或药物组合物以(i) 减慢、(ii) 抑制进展、(iii) 停止或(iv) 逆转该疾病或病状的进展。疾病进展的控制应理解为指有益的或期望的临床结果,包括但不限于症状减轻、疾病持续时间缩短、病理状态稳定(特别是避免另外的恶化)、延迟疾病的进展、改善病理状态和缓解率(局部和全面)。与未施加治疗的预期生存期相比,疾病进展的控

制还涉及生存期的延长。在本发明的上下文中,术语“治疗(treat/treatment)”具体指(a)增加组织灌注和/或氧合,或(b)停止、减少、减慢缺血组织的进展或逆转缺血组织的发生,尤其是下肢中,或(c)改善施用了本发明的化合物或药物组合物的受试者的活动能力或行走能力(例如,速度、距离、耐力)。

[0070] 如本文所用,术语“行走能力”是指受试者在没有帮助的情况下自主行动的能力。参数MWD和MWT是受试者行走能力的指示。

## [0071] 2. 化合物

[0072] 用于本发明的化合物为如本发明的第一方面所定义的磷酸肌醇以及其类似物和衍生物。如本文所用,术语“磷酸肌醇”是指具有肌醇环和一个、两个、三个、四个、五个或六个磷酸酯(phosphate)基团的化合物或其组合。myo-肌醇六磷酸酯(IP6)是本发明的一种示例性磷酸肌醇。在一些方面,磷酸肌醇是纯的(例如,超过99%的磷酸肌醇物质是相同的物质,例如,IP6)或基本上纯的(例如,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的磷酸肌醇物质是相同的物质,例如,IP6)。在一些方面,磷酸肌醇为混合物,例如,包含可变量的IP1、IP2、IP3、IP4、IP5和IP6的混合物。在一些方面,磷酸肌醇为外消旋混合物。

[0073] 本发明还涵盖磷酸肌醇类似物。如本文所用,“磷酸肌醇类似物”是指具有相对于肌醇环(即,5或7个碳)有着不同的碳数的环和/或具有至少一个硫酸酯或硫代磷酸酯基团的化合物。例如,包含具有5、6或7个碳原子的环和至少一个磷酸酯、硫酸酯或硫代磷酸酯基团的化合物将被视为磷酸肌醇类似物。

[0074] 如本文所用,术语“磷酸肌醇衍生物”是指含有异源部分(即,不为磷酸酯、硫酸酯或硫代磷酸酯的基团)的磷酸肌醇或磷酸肌醇类似物。例如,包含聚乙二醇异源部分的肌醇五硫酸酯或包含聚甘油异源部分的myo-肌醇六磷酸酯将被认为是磷酸肌醇衍生物。

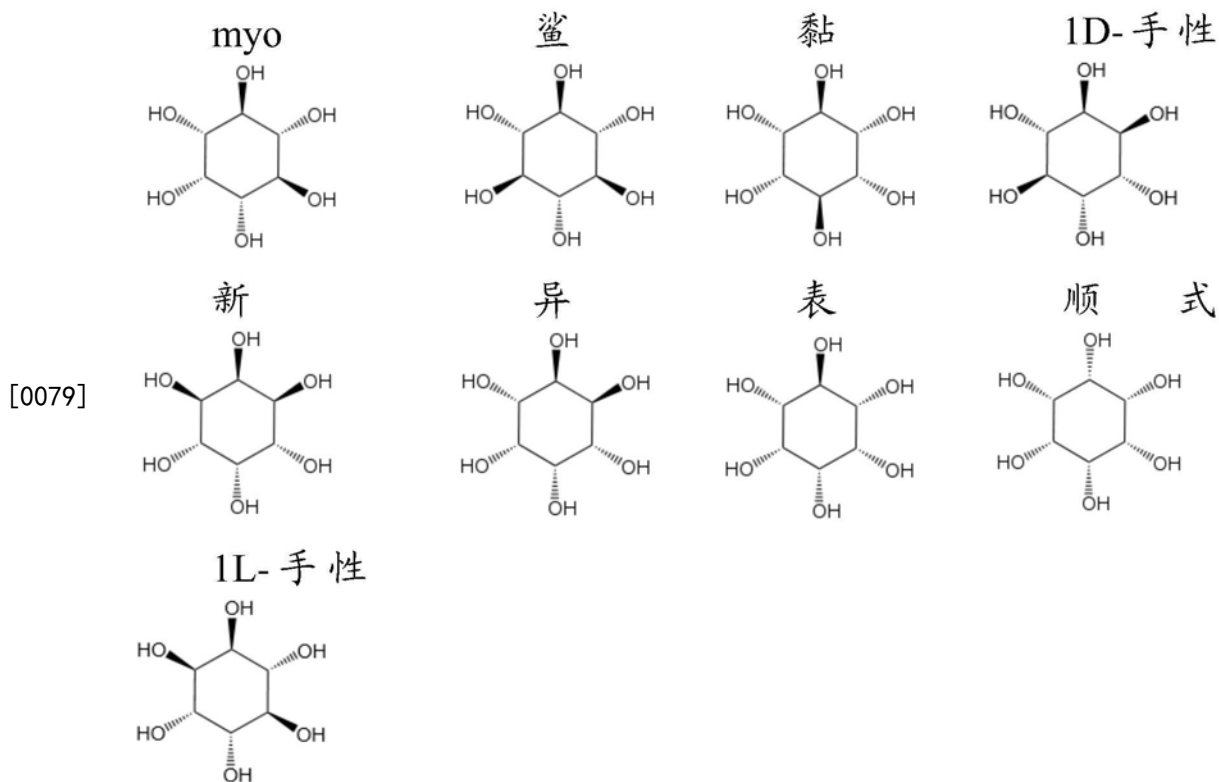
[0075] 如本文所用,术语“异源部分”是指式I的化合物中不为磷酸酯、硫酸酯或硫代磷酸酯并赋予这样的化合物以期望的性质的原子团。例如,异源部分(例如,聚甘油或聚乙二醇)可增加化合物的溶解度。在一些方面,异源部分可赋予多种期望的性质(例如,聚甘油和聚乙二醇均可增加化合物的溶解度并降低化合物的清除速率)。

[0076] 如本文所用,术语“本发明的磷酸肌醇”和“当前发明的磷酸肌醇”为通称,涵盖“磷酸肌醇”、“磷酸肌醇类似物”、“磷酸肌醇衍生物”及其组合。在一些方面,术语“本发明的磷酸肌醇”涵盖包含“磷酸肌醇”、“磷酸肌醇类似物”、“磷酸肌醇衍生物”或其组合以及至少一种另外的治疗剂的组合物。在一些方面,所述另外的治疗剂包括西洛他唑、己酮可可碱或其组合。

[0077] 在本发明的上下文中,包含具有5、6或7个碳的环和至少一个硫酸酯或硫代磷酸酯基团但无磷酸酯基团的本发明化合物仍将被认为是“磷酸肌醇类似物”或“肌醇磷酸盐类似物”。因此,术语“本发明的磷酸肌醇”不仅涵盖含磷酸酯的化合物,而且还涵盖无磷酸酯基团的化合物,该化合物包含具有5、6或7个碳的环和至少一个硫酸酯或硫代磷酸酯基团。

[0078] 本发明的代表性磷酸肌醇在图1-6中呈现。图3呈现了众多磷酸肌醇的实例,它们均呈myo-肌醇构象。除了myo-肌醇,其他天然存在的肌醇立体异构体有鲎(scyllo)-、黏(muco)-、1D-手性(chiro)-、1L-手性-、新(neo)-肌醇、异(allo)-、表(epi)-和顺式(cis)-肌醇。顾名思义,1L-和1D-手性肌醇是唯一的一对肌醇对映体,但它们是彼此的对映体,而

不是myo-肌醇的对映体。应理解,本公开中呈现的任何示例性磷酸肌醇不限于所展示的代表性构象。因此,例如,图3中呈现的实例也将涵盖鲨-、黏-、1D-手性-、1L-手性-、新-肌醇、异-、表-和顺式-肌醇构象的相应等价物。在其最稳定的构象中,myo-肌醇异构体呈椅式构象,其将最大数目的羟基移动到赤道位置,在那里它们彼此相距最远。在此构象中,天然myo-肌醇异构体具有这样的结构,其中六个羟基中的五个(第一个、第三个、第四个、第五个和第六个)在赤道上,而第二个羟基基团是轴向的。



#### [0080] 2.1 磷酸肌醇、类似物和衍生物

[0081] 在一些方面,通式I的化合物的 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一独立地表示H, —X, —OX, —NHX, —NX<sub>2</sub>, —SX, —OSO<sub>3</sub>HX, —OSO<sub>3</sub>X<sub>2</sub>或者式II、式III或式IV的化合物,其中每一个X独立地表示H、C<sub>1-30</sub>烷基、C<sub>2-30</sub>炔基或Cy<sub>1</sub>,其中C<sub>1-30</sub>烷基、C<sub>2-30</sub>烯基和C<sub>2-30</sub>炔基独立地任选被一个或多个R<sub>14</sub>所取代,其中Cy<sub>1</sub>任选被一个或多个R<sub>15</sub>所取代;Cy<sub>1</sub>表示碳环或杂环三-至10-元环,其可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的,其中所述杂环具有一至四个选自O、S和N的杂原子,其中所述环可经由任何可用的C原子与分子的其余部分结合并且其中Cy<sub>1</sub>任选地与一至四个五元或六元环稠合,每个环是饱和的、部分不饱和的或芳族的、碳环的或杂环的,并且其中所述稠合杂环可含有一或两个选自O、N和S的杂原子;每一个R<sub>13</sub>独立地表示H、C<sub>1-30</sub>烷基、—NH<sub>2</sub>、—NHC<sub>1-30</sub>烷基或N(C<sub>1-30</sub>烷基)<sub>2</sub>,其中每一个C<sub>1-30</sub>烷基独立地任选被一个或多个氢、—OH、—CN和—NO<sub>2</sub>基团所取代;并且每一个R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>独立地表示—OH、C<sub>1-30</sub>烷氧基、C<sub>1-30</sub>烷基亚硫酸酯、C<sub>1-30</sub>酰氧基、磷酸酯、卤素、三卤代C<sub>1-30</sub>烷基、腈、叠氮化物。

[0082] 在一些其他方面,每一个X独立地表示H、C<sub>1-30</sub>烷基或Cy<sub>1</sub>,其中C<sub>1-30</sub>烷基任选被一个或多个R<sub>14</sub>所取代并且其中Cy<sub>1</sub>任选被一个或多个R<sub>15</sub>所取代;并且每一个R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>独立地表示—OH、C<sub>1-30</sub>烷氧基、C<sub>1-30</sub>烷基亚硫酸酯、C<sub>1-30</sub>酰氧基、磷酸酯、卤素、三卤代C<sub>1-30</sub>烷基、腈或叠氮化物。在一些方面,每一个X表示H、C<sub>1-30</sub>烷基或Cy<sub>1</sub>。在一些方面,每一个X表示H。

[0083] 在一些另外的方面,原子团 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一独立地表示式II、式III或式IV的化合物,每一个 $R_{13}$ 独立地表示H、 $C_{1-30}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-30}$ 烷基或 $-N(C_{1-30}烷基)_2$ ,其中每一个 $C_{1-30}$ 烷基独立地任选被一个或多个卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 基团所取代;并且 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{12}$ 独立地表示H。

[0084] 在又一个方面, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地表示式II、式III或式IV的化合物,每一个 $R_{13}$ 独立地表示H或 $C_{1-30}$ 烷基,其中每一个 $C_{1-30}$ 烷基独立地任选被一个或多个卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 基团所取代;并且 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{12}$ 独立地表示H。

[0085] 在一个另外的方面, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一表示式II、式III或式IV的化合物,每一个 $R_{13}$ 独立地表示H或 $C_{1-30}$ 烷基。在另一个方面, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一表示式II、式III或式IV的化合物,每一个 $R_{13}$ 表示H。

[0086] 在一个特别的方面,化合物为肌醇六磷酸酯(IP6)。在其他方面,化合物为肌醇单磷酸酯(IP1)、肌醇二磷酸酯(IP2)、肌醇三磷酸酯(IP3)、肌醇四磷酸酯(IP4)或肌醇五磷酸酯(IP5)。在第二个方面,化合物包含IP1、IP2、IP3、IP4、IP6和IP6的组合。在一些方面,IP6可通过体内脱磷酸作用形成其他磷酸肌醇(IP5、IP4、IP3、IP2、IP1)。肌醇被假定为指分子的任何异构体形式,例如myo-肌醇。

[0087] 在一些方面,用于本发明的化合物为式I的那些,其中:

[0088]  $R_7$ 为 $OSO_3^-$ ,并且 $R_9$ 、 $R_5$ 、 $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 独立地选自 $OPO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$ 或 $OSO_3^-$ ;

[0089]  $R_9$ 、 $R_5$ 和 $R_1$ 为 $OPO_3^{2-}$ , $R_7$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ ;

[0090]  $R_9$ 、 $R_5$ 和 $R_1$ 为 $OSO_3^-$ , $R_7$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;

[0091]  $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ , $R_9$ 、 $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;

[0092]  $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ , $R_9$ 、 $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OSO_3^-$ ;

[0093]  $R_7$ 和 $R_1$ 为 $OPO_3^{2-}$ , $R_9$ 、 $R_5$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;

[0094]  $R_7$ 和 $R_1$ 为 $OSO_3^-$ , $R_9$ 、 $R_5$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;

[0095]  $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OPO_3^{2-}$ , $R_9$ 、 $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ ;或

[0096]  $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OSO_3^-$ , $R_9$ 、 $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ 。

[0097] 本发明的磷酸肌醇还涵盖在生理脱磷酸作用(或在包含硫酸酯或硫代磷酸酯基团的化合物的情况下,脱硫酸或脱硫代硫酸作用)过程中作为代谢物产生的化合物。

[0098] 在一些方面,以根据本文公开的方法的剂量施用的化合物为在经历水解或其他细胞内或细胞外加工后产生本发明的磷酸肌醇的前药。

[0099] 本发明的磷酸肌醇还涵盖本文公开的磷酸肌醇、磷酸肌醇类似物及其衍生物的任何组合。

[0100] 所有式I的化合物都含有具有C-O-P或C-O-S键的原子团,这为化合物提供了对含钙晶体的亲和力和足够不稳定的键以在体内水解,从而防止与骨中的含钙晶体如羟基磷灰石(HAP)的不可逆结合,此不可逆结合会对骨重建产生负面影响,在长期施用双磷酸酯时情况就是这样,因为所述化合物含有无法被身体水解的P-C-P键。另一个极端是不含所述C-O-P键的磷酸化化合物,如焦磷酸酯,其P-O-P键意味着它们在肠道中太容易水解,因此意味着仅肠胃外施用是可行的。具有C-O-P键、C-O-S键及其组合的本发明化合物由于其功效和身体呈现出消除所述化合物的机制的事实而恰到好处,从而减少副作用的风险(例如,具有P-C-P键的化合物可在体内呈现出数月的半衰期,从而影响例如骨重建)。

[0101] 本发明上下文中的术语“烷基”或“烷基基团”是指饱和烃部分,其可以是直链的、支链的、环状的或具有直链或支链侧链的环状烷基。术语烷基包括部分不饱和烃,如丙烯基。实例有甲基、乙基、正-或异丁基、正-或环己基。术语烷基可延伸到由杂原子连接或桥连的烷基基团。在本发明的上下文中,杂原子为氮(N)、硫(S)和氧(O)。

[0102] “胺官能”或“胺基团”为官能 $\text{NR}'\text{R}$ ,其中 $\text{R}'$ 和 $\text{R}$ 独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基。在一些方面, $\text{R}'$ 和 $\text{R}$ 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。“羟基官能”或“羟基基团”为 $\text{OH}$ 。

[0103] “硫醇官能”或“硫醇基团”为 $\text{SH}$ 。“羧酸官能”或“羧酸基团”为 $\text{COOH}$ 或其阴离子 $\text{COO}^-$ 。“羧酸酰胺”为 $\text{CONR}'\text{R}$ ,其中 $\text{R}'$ 和 $\text{R}$ 独立地具有上述含义。“磺酸”为 $\text{SO}_3\text{H}$ 。“磺酸酰胺”为 $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}$ ,其中 $\text{R}'$ 和 $\text{R}$ 独立地具有上述含义。

[0104] 在本发明的上下文中,“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基”是指具有1、2或3个碳原子的饱和直链或支链烃,其中一个碳-碳键可以是不饱和的并且一个 $\text{CH}_2$ 部分可交换为氧(醚桥)。 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基的非限制性实例有甲基、乙基、丙基、丙-2-烯基和丙-2-炔基。

[0105] 在本发明的上下文中,“ $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基”是指具有1、2、3、4或5个碳原子的饱和直链或支链烃,其中一个或两个碳-碳键可以是不饱和的并且一个 $\text{CH}_2$ 部分可交换为氧(醚桥)。 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基的非限制性实例包括上文针对 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基部分给出的实例,并还另外包括正丁基、2-甲基丙基、叔丁基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-3-烯基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、丁-3-烯基、丁-3-炔基和戊-4-炔基。在本发明的上下文中,“ $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 烷基”是指具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的饱和直链或支链烃,其中1、2或3个碳-碳键可以是不饱和的并且一个 $\text{CH}_2$ 部分可交换为氧(醚桥)。

[0106] 作为基团或基团的一部分,术语“ $\text{C}_{1-30}$ 烷基”是指含有1至30个碳原子的直链或支链烷基基团,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、癸基和十二烷基基团等。

[0107] 术语“ $\text{C}_{2-30}$ 烯基”是指含有2至30个碳原子并还含有一个或多个双键的直链或支链烷基链。实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和1,3-丁二烯基等。

[0108] 术语“ $\text{C}_{2-30}$ 炔基”是指含有2至30个碳原子并还含有一个或多个三键的直链或支链烷基链。实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基和1,3-丁二炔基。

[0109] “ $\text{Cy}_1$ 基团”是指三-至10-元碳环或杂环环,其可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的并且其经由任何可用的C原子与分子的其余部分结合。当是杂环的时, $\text{Cy}_1$ 含有一至四个选自N、O和S的杂原子。而且, $\text{Cy}_1$ 可任选地与至多四个五元或六元碳环或杂环环稠合,所述碳环或杂环环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的。如果稠环为杂环,则所述环含有一个或两个选自N、O和S的杂原子。 $\text{Cy}_1$ 的实例包括苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、氮杂环丁烷基和氮杂环丙基等。

[0110] 作为基团或基团的一部分,“ $\text{C}_{1-30}$ 烷氧基基团”是指 $\text{-OC}_{1-30}$ 烷基基团,其中 $\text{C}_{1-30}$ 烷

基部分具有与上面相同的含义。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0111] 作为基团或基团的一部分,“ $C_{1-30}$ 烷基亚硫酸基团”是指 $-SOC_{1-30}$ 烷基基团,其中 $C_{1-30}$ 烷基部分具有与上面相同的含义。实例包括甲基亚硫酸、乙基亚硫酸、丙基亚硫酸、异丙基亚硫酸、丁基亚硫酸、异丁基亚硫酸、仲丁基亚硫酸和叔丁基亚硫酸。

[0112] 作为基团或基团的一部分,“ $C_{1-30}$ 酰氧基基团”是指 $-COC_{1-30}$ 烷基基团,其中 $C_{1-30}$ 烷基部分具有与上面相同的含义。实例包括乙酰基(acetyl)、乙酰基(ethanoyl)、丙酰基和2,2-二异丙基戊酰基。

[0113] “卤素原子团”或其卤素缩写是指氟、氯、溴和碘。

[0114] “三卤代 $C_{1-30}$ 烷基基团”是指由三个如上定义的卤素原子团取代 $C_{1-30}$ 烷基基团的三个氢原子而产生的基团。实例包括三氟甲基、三溴甲基、三氯甲基、三碘甲基、三氟乙基、三溴乙基、三氯乙基、三碘乙基、三溴丙基、三氯丙基和三碘丙基等。

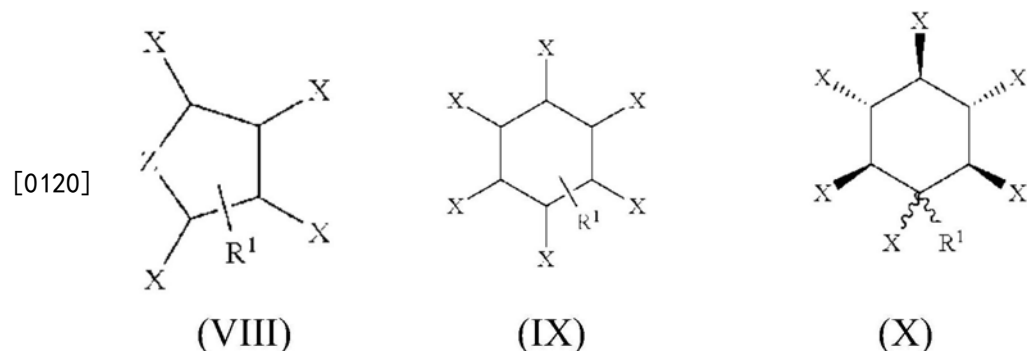
[0115] “ $-NHC_{1-30}$ 烷基基团”是指由如上定义的 $C_{1-30}$ 烷基基团取代 $-NH_2$ 基团的一个氢原子而产生的基团。实例包括甲胺、乙胺、丙胺、丁胺和戊胺等。

[0116] “ $-N(C_{1-30}烷基)_2$ 基团”是指由如上定义的 $C_{1-30}$ 烷基基团取代 $-NH_2$ 基团的两个氢原子而产生的基团。实例包括二甲胺、二乙胺、二异丙胺、二丁胺和二异丁胺等。

[0117] 表达“任选被一个或多个……所取代”表示基团可被一个或多个(例如,被1、2、3或4个)取代基所取代的可能性。在一些方面,基团可被1、2或3个取代基、甚至被1或2个取代基所取代,前提条件是该基团具有足够的可用的可被取代的位置。如果存在,取代基可相同或不同并可位于任何可用的位置处。

[0118] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇包括W02017098033和W02017098047及US 9358243中公开的化合物。在一些方面,使用的本发明的磷酸肌醇包括图1-6中公开的化合物。

[0119] 在一些方面,磷酸肌醇、磷酸肌醇类似物及其衍生物包含式(VIII)、式(IX)或式(X)的化合物:



[0121] 其中每一个X独立地选自 $OPo_3^{2-}$ 、 $OPSo_2^{2-}$ 或 $OSO_3^-$ ;Z为包含1至3个碳和/或杂原子的烷基链,任选地包含基团X,其中X也选自 $OPo_3^{2-}$ 、 $OPSo_2^{2-}$ 或 $OSO_3^-$ ;并且, $R^1$ 为任选的异源部分(参见下文2.2.部分)。在一些方面,分子包含不止一个异源部分,在此情况下,异源部分可相同或不同。

[0122] 在一些方面,如式(VIII)中所使用,Z为 $CH_2$ 、 $CHX$ 、 $CHR^1$ 、 $CXR^1$ 、 $CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-CHX$ 、 $CHX-CHX$ 、 $CHR^1-CHX$ 、 $CXR^1-CHX$ 、 $CHR^1-CH_2$ 、 $CXR^1-CH_2$ 、 $CHR^1-CHOH$ 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $CH_2-$



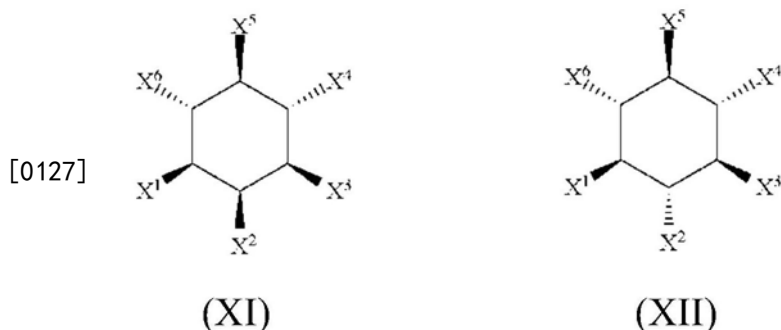
$O-CH_2-CHOH-CH_2-CH_2-CHOH-CHOH-CHR^1-CHOH-CHR^1-CHOH-CHX-CH_2-CH_2-CH_2-CHX-CH_2-CHX-CHX-CH_2-CHX-CH_2-CHX$  或  $CHX-CHR^1-CHX$ , 其中 X 独立地选自  $OPO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$  和  $OSO_3^-$ 。

[0123] 在一些方面, 如式 (VIII) 中所用, Z 为  $(CHX)_pCHX(CHX)_q$ ; 其中 p 和 q 各自彼此独立地具有 0 至 2 的值, 前提条件是 (p+q) 具有 0、1 或 2 的值; 一个或两个或三个 X 可以是异源部分 (例如, PEG) 而其余的 X 独立地选自  $OPO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$  和  $OSO_3^-$ 。在一些方面, 并非 Z 的所有 X 都是  $OPO_3^{2-}$ 。在一些方面, 并非 Z 的所有 X 都是  $OSO_3^-$ 。

[0124] 在一些方面, 式 (VIII)、式 (IX) 或式 (X) 的化合物中的 X 中的一个、两个或三个可以是异源部分而其余的 X 可独立地选自  $OPO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$  或  $OSO_3^-$ 。

[0125] 上面的式 (VII) 描述了五元、六元或七元烷基环, 并且所述一个或多个任选的异源部分与形成环的碳原子之一附连。

[0126] 在一些方面, 例如在本文公开的方法和组合物中使用的磷酸肌醇、磷酸肌醇类似物及其衍生物包括式 (XI) 或式 (XII) 的化合物:



[0128] 其中:

[0129]  $X^2$  为  $OSO_3^-$  而  $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  独立地选自  $OPO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$  或  $OSO_3^-$ ;

[0130]  $X^1$ 、 $X^3$  和  $X^5$  为  $OPO_3^{2-}$  而  $X^2$ 、 $X^4$  和  $X^6$  为  $OSO_3^-$ ;

[0131]  $X^1$ 、 $X^3$  和  $X^5$  为  $OSO_3^-$  而  $X^2$ 、 $X^4$  和  $X^6$  为  $OPO_3^{2-}$ ;

[0132]  $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  为  $OSO_3^-$  而  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  为  $OPO_3^{2-}$ ;

[0133]  $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  为  $OPO_3^{2-}$  而  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  为  $OSO_3^-$ ;

[0134]  $X^2$  和  $X^5$  为  $OPO_3^{2-}$  而  $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^6$  为  $OPO_3^{2-}$ ;

[0135]  $X^2$  和  $X^5$  为  $OSO_3^-$  而  $X^1$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^6$  为  $OPO_3^{2-}$ ;

[0136]  $X^2$  和  $X^3$  为  $OPO_3^{2-}$  而  $X^1$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  为  $OSO_3^-$ ; 或

[0137]  $X^2$  和  $X^3$  为  $OSO_3^-$  而  $X^1$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  为  $OPO_3^{2-}$ 。

[0138] 在一些方面, 可使用 US9612250 中公开的方法检测和/或定量本发明的磷酸肌醇或其代谢物。也参见 US8377909、US8778912 和 US20070066574。

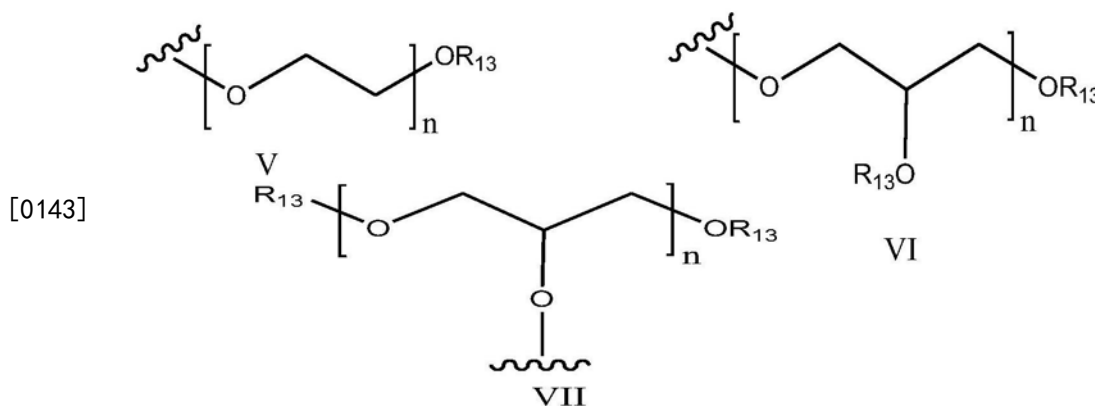
[0139] 本文公开的化合物可以制药技术中常用的任何形式存在。具体方面包括但不限于钠盐、镁盐、钾盐、铵盐、游离酸或前述形式的混合物。其他药学上可接受的盐是熟练技术人员已知的并可容易地获得。在一个特别的方面, 用于如本发明的第一方面中所定义的用途的化合物为钠盐, 例如肌醇六磷酸六钠。

[0140] 本发明还考虑了呈任何肌醇异构体形式、特别是 myo-肌醇的肌醇单磷酸钠盐、肌醇二磷酸钠盐、肌醇三磷酸钠盐、肌醇四磷酸钠盐和肌醇五磷酸钠盐。用于本发明的化合物的一个特别的实例为 myo-肌醇六磷酸六钠盐。钠盐在所得 IP6 配制物的制造和杂质水平方

面提供了若干优势。

#### [0141] 2.2异源部分

[0142] 在一些方面,本发明涉及如上定义的通式I的化合物,其中所述异源部分选自式V的原子团、式VI的原子团和式VII的原子团:



[0144] 其中n为2至200的范围内的整数,并且 $R_{13}$ 选自H、甲基或乙基。

[0145] 在一些方面,用于本发明中的化合物,例如本发明的磷酸肌醇衍生物,可包含一个或两个选自式V、VI和VII的原子团的原子团。这些原子团为异源部分,相对于缺少一个或多个这样的异源部分的相应分子而言,它们将赋予有利的性质。可由异源部分或其组合向磷酸肌醇或磷酸肌醇类似物赋予的所述有利性质的实例包括但不限于(a)增加溶解度,(b)降低降解或代谢速率,(c)增加血浆半衰期,(d)降低肝脏代谢速率,(e)降低清除速率,(f)降低毒性,(g)降低刺激性和(h)降低副作用等。这些有利性质可使用本领域已知的方法来评价或量化而无需过多的实验。

[0146] 在一些方面,异源部分为例如聚乙二醇(PEG)或聚甘油(PG)。因此,在某些方面,用于本发明中的化合物为如上文公开的方面中所定义的任何化合物,其包含异源部分,即式I的原子团之一选自式V、VI和VII的原子团。在一些方面,异源部分包含聚乙二醇(PEG)。在某些方面,异源部分由聚乙二醇组成,也就是说,根据本发明的第一方面的式I化合物的 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一为式V的原子团。或者,异源部分包含聚甘油。在某些方面,异源部分由聚甘油组成,也就是说,根据本发明的第一方面的式I化合物的 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一选自式VI或VII的原子团。在其他方面,根据本发明的第一方面的式I化合物含有一个、两个或三个选自式VI或VII的原子团的原子团,例如两个PEG(式V的原子团)、三个PEG、两个聚甘油(式VI的原子团)、三个PG或其任何组合,例如,一个PEG和一个PG,或两个PEG和一个聚甘油。在某些方面,式I的所有其余原子团(即,不是选自V、VI和VII的原子团的那些)为选自II、III和IV的原子团。在一些方面,根据本发明的第一方面的式I化合物含有两个选自式VI或VII的原子团的原子团,例如两个PEG(式V的原子团)或两个聚甘油(式VI的原子团)或一个PEG和一个聚甘油,而其余的原子团均为式II的原子团。在一些方面,式I化合物的 $R_3$ 和 $R_7$ 选自式V、VI和VII的原子团。在一些方面,式I化合物的 $R_3$ 和 $R_7$ 为式V的原子团,而式I化合物的 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 为式II的原子团。

[0147] 式V、VI和VII的原子团具有 $R_{13}$ =H、甲基或乙基并且n为2至200的整数。在一些方面, $R_{13}$ =H。在特别的方面,n为2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、

47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199或200。

[0148] 在一些方面， $n$ 在2与10之间、10与20之间、20与30之间、30与40之间、40与50之间、50与60之间、60与70之间、70与80之间、80与90之间、90与100之间、100与110之间、110与120之间、120与130之间、130与140之间、140与150之间、150与160之间、160与170之间、170与180之间、180与190之间、或190与200之间。

[0149] 在一些特定的方面， $n$ 具有2至200、2至20、10至30、或9至45的值。

[0150] 在一些方面，PEG为支化PEG。支化PEG具有三至十条从中央核心基团发出的PEG链。

[0151] 在某些方面，PEG部分为单分散聚乙二醇。在本发明的上下文中，单分散聚乙二醇(mdPEG)为具有单一的、确定的链长和分子量的PEG。mdPEG通常通过色谱法从聚合混合物中分离而产生。在某些式中，单分散PEG部分被赋予缩写mdPEG。在一些方面，PEG为星形PEG。星形PEG具有10至100条从中央核心基团发出的PEG链。

[0152] 在一些方面，PEG为梳形PEG。梳形PEG具有多个通常接枝到聚合物主链上的PEG链。

[0153] 在某些方面，PEG的摩尔质量在100g/mol与3000g/mol之间，特别是100g/mol与2500g/mol之间，更特别是大约100g/mol至2000g/mol。在某些方面，PEG的摩尔质量在200g/mol与3000g/mol之间，特别是300g/mol与2500g/mol之间，更特别是大约400g/mol至2000g/mol。

[0154] 在一些方面，PEG为PEG<sub>100</sub>、PEG<sub>200</sub>、PEG<sub>300</sub>、PEG<sub>400</sub>、PEG<sub>500</sub>、PEG<sub>600</sub>、PEG<sub>700</sub>、PEG<sub>800</sub>、PEG<sub>900</sub>、PEG<sub>1000</sub>、PEG<sub>1100</sub>、PEG<sub>1200</sub>、PEG<sub>1300</sub>、PEG<sub>1400</sub>、PEG<sub>1500</sub>、PEG<sub>1600</sub>、PEG<sub>1700</sub>、PEG<sub>1800</sub>、PEG<sub>1900</sub>、PEG<sub>2000</sub>、PEG<sub>2100</sub>、PEG<sub>2200</sub>、PEG<sub>2300</sub>、PEG<sub>2400</sub>、PEG<sub>2500</sub>、PEG<sub>1600</sub>、PEG<sub>1700</sub>、PEG<sub>1800</sub>、PEG<sub>1900</sub>、PEG<sub>2000</sub>、PEG<sub>2100</sub>、PEG<sub>2200</sub>、PEG<sub>2300</sub>、PEG<sub>2400</sub>、PEG<sub>2500</sub>、PEG<sub>2600</sub>、PEG<sub>2700</sub>、PEG<sub>2800</sub>、PEG<sub>2900</sub>或PEG<sub>3000</sub>。在一个特别的方面，PEG为PEG<sub>400</sub>。在另一个特别的方面，PEG为PEG<sub>2000</sub>。

[0155] 在其他特别的方面，式I化合物的R<sub>3</sub>和/或R<sub>7</sub>为式V的原子团，其中R<sub>13</sub>为H并且 $n$ 为9至45的整数。在其他特别的方面，式I化合物的R<sub>3</sub>和R<sub>7</sub>为式V的原子团，其中R<sub>13</sub>为H， $n$ 为9至45的整数，并且R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>11</sub>均为式II的原子团。在其他特别的方面，式I化合物为钠盐，其中R<sub>3</sub>和R<sub>7</sub>为式V的原子团，其中R<sub>13</sub>为H， $n$ 为9至45的整数，并且R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>11</sub>均为式II的原子团。

[0156] 在一些其他方面，异源部分为由式 $(R_3-O-(CH_2-CHOH-CH_2O)_n-)$ 描述的聚甘油，其中R<sub>3</sub>为氢、甲基或乙基， $n$ 具有3至200的值。在一些方面， $n$ 具有3至20的值。在一些方面， $n$ 具有10至30的值。在这些方面的一些替代方案中， $n$ 具有9至45的值。在一些方面，异源部分为由式 $(R^3-O-(CH_2-CHOR^5-CH_2-O)_n-)$ 描述的支化聚甘油，其中R<sup>5</sup>为氢，或由式 $(R^3-O-(CH_2-CHOH-CH_2-O)_n-)$ 描述的线形甘油链，并且R<sup>3</sup>为氢、甲基或乙基。在一些方面，异源部分为由式 $(R^3-O-(CH_2-CHOR^5-CH_2-O)_n-)$ 描述的超支化聚甘油，其中R<sup>5</sup>为氢，或由式 $(R^3-O-(CH_2-CHOR^6-CH_2-O)_n-)$ 描述的甘油链，其中R<sup>6</sup>为氢，或由式R<sup>3</sup>-O-

(CH<sub>2</sub>—CHOR<sup>7</sup>—CH<sub>2</sub>—O)<sub>n</sub>—)描述的甘油链,其中R<sup>7</sup>为氢,或由式(R<sup>3</sup>—O—(CH<sub>2</sub>—CHOH—CH<sub>2</sub>—O)<sub>n</sub>—)描述的线形甘油链,并且R<sup>3</sup>为氢、甲基或乙基。超支化甘油及其合成方法是本领域已知的。参见Oudshorn M, et al., Biomaterials 2006;27:5471-5479, Wilms D, et al., Acc Chem Res 2010;43:129-141,和其中引用的参考文献。

[0157] 在某些方面,PG的摩尔质量在100g/mol与3000g/mol之间,特别是100g/mol与2500g/mol之间,更特别是大约100g/mol至2000g/mol。在某些方面,PG的摩尔质量在200g/mol与3000g/mol之间,特别是300g/mol与2500g/mol之间,更特别是大约400g/mol至2000g/mol。

[0158] 在一些方面,PG为PG<sub>100</sub>、PG<sub>200</sub>、PG<sub>300</sub>、PG<sub>400</sub>、PG<sub>500</sub>、PG<sub>600</sub>、PG<sub>700</sub>、PG<sub>800</sub>、PG<sub>900</sub>、PG<sub>1000</sub>、PG<sub>1100</sub>、PG<sub>1200</sub>、PG<sub>1300</sub>、PG<sub>1400</sub>、PG<sub>1500</sub>、PG<sub>1600</sub>、PG<sub>1700</sub>、PG<sub>1800</sub>、PG<sub>1900</sub>、PG<sub>2000</sub>、PG<sub>2100</sub>、PG<sub>2200</sub>、PG<sub>2300</sub>、PG<sub>2400</sub>、PG<sub>2500</sub>、PG<sub>1600</sub>、PG<sub>1700</sub>、PG<sub>1800</sub>、PG<sub>1900</sub>、PG<sub>2000</sub>、PG<sub>2100</sub>、PG<sub>2200</sub>、PG<sub>2300</sub>、PG<sub>2400</sub>、PG<sub>2500</sub>、PG<sub>2600</sub>、PG<sub>2700</sub>、PG<sub>2800</sub>、PG<sub>2900</sub>或PG<sub>3000</sub>。在一个特别的方面,PG为PG<sub>400</sub>。在另一个特别的方面,PG为PG<sub>2000</sub>。

[0159] 在其他特别的方面,式I化合物的R<sub>3</sub>和/或R<sub>7</sub>为式VI的原子团,其中R<sub>13</sub>为H并且n为9至45的整数。在其他特别的方面,式I化合物的R<sub>3</sub>和R<sub>7</sub>为式VI的原子团,其中R<sub>13</sub>为H,n为9至45的整数,并且R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>11</sub>均为式II的原子团。在其他特别的方面,式I化合物为钠盐,其中R<sub>3</sub>和R<sub>7</sub>为式VI的原子团,其中R<sub>13</sub>为H,n为9至45的整数,并且R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>11</sub>均为式II的原子团。

### [0160] 3. 药物组合物

[0161] 在另一个方面,本发明还涉及包含如上文公开的任何方面中所定义的化合物的药物组合物。在一些方面,药物组合物包含如上文公开的任何方面中所定义的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。这些药物组合物用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合。在一些方面,这些药物组合物用于治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状。在一些方面,本发明的药物组合物用于治疗或预防PAD或CLI。

[0162] 如本文所用,术语“赋形剂”是指帮助药物组合物的要素的吸收、稳定所述要素、活化或帮助组合物的制备的物质。因此,肠胃外配制物中使用的赋形剂的实例包括但不限于抗微生物剂(例如,苯扎氯铵、间甲酚、硫柳汞)、共溶剂(例如,乙醇)、缓冲剂和pH调节因子(例如,碳酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐溶液)。

[0163] 与赋形剂的情况一样,“药学上可接受的媒介物”是用于组合物中以将其中所含的任何组分稀释至确定的体积或重量的物质。药学上可接受的媒介物为惰性物质或具有与构成本发明的药物组合物的任何要素类似的作用的物质。所述媒介物的作用是允许其他要素的掺入、允许更好的给药和施用或为组合物提供稠度和形状。

[0164] 药物组合物可包含大约1%至大约95%的如上文公开的任何方面中所定义的化合物。在一些方面,本发明的药物组合物可包含例如大约20%至大约90%、或20%至80%、或20%至70%、或20%至60%、或20%至50%、或30%至90%、或40%至90%、或50%至90%、或60%至90%、或30%至70%的如上文公开的任何方面中所定义的化合物。

[0165] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯或其类似物或衍生物,或其组合)在每一剂药物组合物中的浓度在约12.5mM与约135mM之间。在此方面的一些型式,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯或其类似物或衍生物,或其组合)在每一剂

药物组合物中的浓度为约25mM、约39mM或约114mM。

[0166] 适合于肠胃外施用的药物组合物的配制物包含与药学上可接受的载体(例如,无菌水或无菌等渗盐水溶液)混合的如上文公开的任何方面中所定义的化合物。这样的配制物可以适合于推注施用或适合于连续施用的形式制备、包装或出售。可注射配制物可以单位剂型制备、包装或出售,如在安瓿中或在含有防腐剂的多剂量容器中。用于肠胃外施用的配制物包括但不限于混悬剂、溶液剂、在油性或水性媒介物中的乳液剂、糊剂和可植入的持续释放或可生物降解配制物。这样的配制物还可包含一种或多种附加成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。

[0167] 在一些方面,在用于肠胃外施用的配制物中,活性剂(例如,如上文公开的任何方面中所定义的化合物)以干燥(即,粉末或颗粒)形式提供以用合适的媒介物(例如,无菌无热原水)重构并随后肠胃外施用该重构组合物。

[0168] 药物组合物可以无菌可注射水性或油性混悬剂或溶液剂的形式制备、包装或出售。此混悬剂或溶液剂可根据已知的技术配制,并且除了活性剂(例如,如上文公开的任何方面中所定义的化合物)外还可包含本文描述的附加成分如分散剂、润湿剂或悬浮剂。这样的无菌可注射配制物可使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂如水或1,3-丁二醇来制备。其他可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和非挥发性油如合成的单甘油酯或二甘油酯。

[0169] 其他可用的可肠胃外施用的配制物包括包含呈微晶形式、脂质体制剂或为可生物降解聚合物体系的组分的活性剂(例如,如上文公开的任何方面中所定义的化合物)的那些。

[0170] 用于持续释放或植入的组合物可包含药学上可接受的聚合物或疏水材料如乳液、离子交换树脂、微溶聚合物或微溶盐。

[0171] 本发明的药物组合物的受控或持续释放配制物可使用常规技术制备。在一些情况下,待使用的剂型可提供为其中一种或多种活性剂缓慢或受控释放,例如使用羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透学系统、多层包衣、微粒、脂质体或微球或其组合以提供不同比例的期望释放曲线。可容易地选择本领域已知的合适的受控释放配制物,包括本文描述的那些,以与本发明的药物组合物一起使用。因此,适合于肠胃外或局部施用的单一单位剂型,如适于受控释放的可注射溶液剂、凝胶剂、乳膏剂和软膏剂,都是本发明所涵盖的。

[0172] 大多数受控释放药物产品的共同目标是相对于其非受控对应物所获得的疗效而言改善疗效。理想地,医学治疗中优化设计的受控释放制剂的使用特征在于采用最少的治疗剂在最短的时间内治愈或控制病状。受控释放配制物的优点包括延长治疗剂的活性、降低给药频率和提高患者依从性。另外,可使用受控释放配制物来影响起效时间或其他特性,如治疗剂的血药水平,并可因此影响副作用的发生。

[0173] 大多数受控释放配制物被设计成最初释放迅速产生期望的治疗效果的量的治疗剂,并逐渐且持续地释放其他的量的治疗剂以在长时间内维持该治疗效果水平。为了在体内维持治疗剂的这种恒定水平,治疗剂必须以将替代从体内代谢和排泄的治疗剂的量的速率从剂型中释放。

[0174] 活性剂的受控释放可通过各种诱导剂刺激,例如pH、温度、酶、水或其他生理条件

或化合物。在本发明的上下文中，术语“受控释放组分”在本文中定义为将促进活性剂的受控释放的一种或多种化合物，包括但不限于聚合物、聚合物基质、凝胶、渗透膜、脂质体或微球或其组合。

[0175] 在某些方面，本发明的配制物可以是但不限于短期的、快速补偿的 (rapid-offset) 以及受控的，例如持续释放、延迟释放和脉冲释放配制物。

[0176] 术语持续释放以其常规意义使用，是指提供治疗活性剂在长时间内的逐渐释放并可(但不一定)导致治疗剂的血药水平在长时间内基本恒定的治疗剂配制物(例如，如上文公开的任何方面中所定义的化合物)。该时间段可长达一个月或更长时间并应是比较以推注形式施用的相同量的药剂更长的释放。

[0177] 对于持续释放，可将化合物与合适的聚合物或疏水材料一起配制，所述聚合物或疏水材料为化合物提供持续释放性质。因此，用于本发明的方法的化合物可以微粒形式例如通过注射施用或以圆片或圆盘状物形式通过植入施用。在某些方面，使用持续释放配制物将本发明的化合物单独地或与另一药剂组合地施用于患者。

[0178] 术语延迟释放在本文中以其常规意义使用，是指在治疗剂施用后的一定延迟之后提供治疗剂的初始释放的治疗剂配制物。所述延迟可为约10分钟至约12小时。术语脉冲释放在本文中以其常规意义使用，是指以施用后产生治疗剂的脉冲血浆特性的方式提供治疗剂的释放的治疗剂配制物。术语立即释放以其常规意义使用，是指在施用后立即提供治疗剂的释放的治疗剂配制物。

[0179] 本发明的组合物的其他配制物和剂型包括如US6340475、US6488962、US6451808、US5972389、US5582837和US5007790；US20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688和20020051820；WO 2003035041、WO2003035040、WO2003035029、WO200335177、WO2003035039、WO2002096404、WO2002032416、WO2001097783、WO2001056544、WO2001032217、WO1998055107、WO1998011879、WO1997047285、WO1993018755和WO1990011757中所描述的剂型。

[0180] 根据本发明的药剂通过本领域已知的方法制造，尤其是通过常规的混合、包衣、造粒、溶解或冻干。

[0181] 本发明还提供了如在本发明的任何上述方面中所定义的、在给出的最广泛的定义内的、或如在上述任何方面中所指定的化合物、化合物的组合或药物配制物，用作药剂。

[0182] 4. 施用方法和途径

[0183] 在一些方面，如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物或组合制剂与另一治疗剂共同、同时或顺序施用。在此方面的一些型式，另外的治疗剂包括西洛他唑、己酮可可碱或其组合。

[0184] 在一些方面，提供了有效量的如上文的任何方面中所定义的化合物、药物组合物或组合制剂的施用。所述化合物、药物组合物或组合制剂可肠胃外施用，例如静脉内、腹膜内、肌肉内、动脉内、皮内、鞘内、硬膜外或经脊柱或皮下。肠胃外施用可通过推注或通过静脉内输注进行。

[0185] 在本发明的一个特别的方面，myo-肌醇六磷酸酯(或包含myo-肌醇六磷酸酯的配制物如SNF472)经由静脉内输注施用。在本发明的另一个特别的方面，myo-肌醇六磷酸酯皮下施用。在另一个方面，肌醇的衍生物或myo-肌醇六磷酸酯衍生物，例如，其中R<sub>3</sub>和R<sub>7</sub> = 式V

的原子团、其中 $R_{13}$ 为H并且n为2至200的整数而 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 均为式II的原子团的式I化合物(或其钠盐),经由静脉内输注施用。在另一个方面,肌醇的衍生物或myo-肌醇六磷酸酯衍生物,例如,其中 $R_3$ 和 $R_7$ 为式V的原子团、其中 $R_{13}$ 为H并且n为2至200的整数而 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 均为式II的原子团的式I化合物(或其钠盐),皮下施用。

[0186] 或者,可将化合物、药物组合物或组合制剂作为血液透析、血液滤过或腹膜透析溶液或体系的组分施用。

[0187] 在接受透析治疗的患者的特别情况下,非常合适的施用方法包括经由透析装置施用(例如,非推注型施用)本发明的磷酸肌醇(在过滤之前或之后)而不是将本发明的磷酸肌醇直接静脉内注射到患者体内。因此,当血液离开患者并循环通过透析回路时可用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)处理血液,此时,含有本发明的磷酸肌醇的血液返回到身体。

[0188] 因此,在一些方面,如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物或组合制剂在血液透析期间施用于患者。在一些方面,如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物或组合制剂在血液透析期间、优选在其过滤之前(即,治疗剂被施用于透析回路中患者的未过滤血液)施用于从患者提取的血液。在一些方面,化合物为肌醇六磷酸酯,特别是myo-肌醇六磷酸钠盐或其衍生物,即,其中 $R_3$ 和 $R_7$ 为式V的原子团、其中 $R_{13}$ 为H并且n为2至200的整数而 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 均为式II的原子团的式I化合物(或其钠盐)。

[0189] 在透析患者的情况下,经由透析装置施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)允许血液在返回到身体之前与透析液平衡;因此,虽然本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)会螯合离子钙,但当血液通过透析过滤器时这一事实将得到补偿,从而消除了所述副作用并显著提高了安全性。另外,伴随着血液透析施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯),特别是当施用于血液透析期间从患者提取的未过滤血液时,将允许减少化合物的剂量,随之而来的优势是降低毒性和最小化不良副作用。

[0190] 在一些方面,如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物或组合制剂在透析治疗之前或透析治疗之后施用于正接受血液透析治疗的患者。

[0191] 通常,根据本文公开的方法施用的本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的有效剂量将取决于例如所关注化合物的相对功效、所治疗病症的严重程度及受试者的物种和体重。在一些方面,对于特定物种(例如,人)的受试者,本发明的磷酸肌醇的有效剂量可基于对不同或参考物种(例如,大鼠)可得的实验数据来计算。

[0192] 因此,例如,作为包括向大鼠受试者施用20mg/kg剂量的方案的一部分施用的myo-肌醇六磷酸酯的剂量将等同于以4.2mg/kg的剂量向人类受试者施用相同的活性剂(即,向体重大约70kg的人类受试者施用总剂量为300mg的myo-肌醇六磷酸酯)。同样,对于大鼠受试者40mg/kg的剂量将等同于以8.4mg/kg的剂量向人类受试者施用如前文所定义的myo-肌醇六磷酸酯。剂量可使用本领域已知的方法(Pan S., et al., Patient Prefer Adherence 2016;10:549-560;Pai M, Pharmacotherapy 2012;32:856-868;Hacker M., et al., Eds, "Pharmacology: Principles and Practice" (Academic Press; Burlington, MA, USA, 2009)根据受试者年龄、物种、体重、体表、肾清除率、性别、病理状态、施用途径、一种或多种其他药物的同时施用以及广泛的生理和心理因素来调节。如本文所用,术语“mg/kg”是指本发明的磷酸肌醇的mg数每千克受试者身体质量(体重)。

[0193] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量包括约0.001mg/kg至约60mg/kg的根据本发明的磷酸肌醇、磷酸肌醇类似物、磷酸肌醇衍生物或其组合。在一些进一步的方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.001mg/kg与约20.0mg/kg之间、约20.0mg/kg与约40.0mg/kg之间、或约40.0mg/kg与约60.0mg/kg之间。

[0194] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.001mg/kg与约1.0mg/kg之间、约1.0mg/kg与约10.0mg/kg之间、约10.0mg/kg与约20.0mg/kg之间、约20.0mg/kg与约30.0mg/kg之间、约30.0mg/kg与约40.0mg/kg之间、约40.0mg/kg与约50.0mg/kg之间、或约50.0mg/kg与约60.0mg/kg之间。

[0195] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.001mg/kg与约0.5mg/kg之间、约0.5mg/kg与约1.0mg/kg之间、约1.0mg/kg与约5.0mg/kg之间、约5.0mg/kg与约10.0mg/kg之间、约10.0mg/kg与约15.0mg/kg之间、约15.0mg/kg与约20.0mg/kg之间、约20.0mg/kg与约25.0mg/kg之间、约25.0mg/kg与约30.0mg/kg之间、约30.0mg/kg与约35.0mg/kg之间、约35.0mg/kg与约40.0mg/kg之间、约40.0mg/kg与约45.0mg/kg之间、或约45.0mg/kg与约50.0mg/kg之间。

[0196] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.001mg/kg与约0.25mg/kg之间、约0.25mg/kg与约0.5mg/kg之间、约0.5mg/kg与约0.75mg/kg之间、约0.75mg/kg与约1.0mg/kg之间、约1.0mg/kg与约2.50mg/kg之间、约2.50mg/kg与约5.0mg/kg之间、约5.0mg/kg与约7.5mg/kg之间、约7.5mg/kg与约10.0mg/kg之间、约10.0mg/kg与约12.5mg/kg之间、约12.5mg/kg与约15.0mg/kg之间、约15.0mg/kg与约17.5mg/kg之间、约17.5mg/kg与约20.0mg/kg之间、约20.0mg/kg与约22.5mg/kg之间、约22.5mg/kg与约25.0mg/kg之间、约25.0mg/kg与约27.5mg/kg之间、约27.5mg/kg与约30.0mg/kg之间、约30.0mg/kg与约32.5mg/kg之间、约32.5mg/kg与约35.0mg/kg之间、约35.0mg/kg与约37.5mg/kg之间、约37.5mg/kg与约40.0mg/kg之间、约40.0mg/kg与约42.5mg/kg之间、约42.5mg/kg与约45.0mg/kg之间、约45.0mg/kg与约47.5mg/kg之间、约47.5mg/kg与约50.0mg/kg之间、约50.0mg/kg与约52.5mg/kg之间、约52.5mg/kg与约55.0mg/kg之间、约55.0mg/kg与约57.5mg/kg之间、或约57.5mg/kg与约60.0mg/kg之间。

[0197] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.25mg/kg与约60.0mg/kg之间、约0.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约0.75mg/kg与约60.0mg/kg之间、约1.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约2.50mg/kg与约60.0mg/kg之间、约5.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约7.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约10.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约12.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约15.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约17.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约20.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约22.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约25.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约27.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约30.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约32.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约35.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约37.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约40.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约42.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约45.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约47.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约50.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、约52.5mg/kg与约60.0mg/kg之间、约55.0mg/kg与约60.0mg/kg之间、或约57.5mg/kg与约60.0mg/kg之间。



[0198] 在一些方面,本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)的剂量在约0.001mg/kg与约57.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约55.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约52.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约50.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约47.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约45.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约42.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约40.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约37.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约35.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约32.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约30.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约27.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约25.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约22.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约20.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约17.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约15.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约12.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约10.0mg/kg之间、约0.001mg/kg与约7.5mg/kg之间、约0.001mg/kg与约5.0mg/kg之间、或约0.001mg/kg与约2.5mg/kg之间。

[0199] 5. 适应症

[0200] 如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径可用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合。

[0201] 如本文所用,术语“与缺血有关的疾病或病状”是指与缺血事件或损伤有关或由缺血事件或损伤引起的任何疾病或病状。与缺血有关的疾病或病状的实例包括但不限于脑血管(例如,中风、短暂性脑缺血发作(TIA)、蛛网膜下腔出血、血管性痴呆)、心血管(例如,心肌梗死、心绞痛)、胃肠道(例如,结肠炎)、外周(例如,急性肢体缺血)和皮肤(例如,发绀、坏疽)疾病或病状。

[0202] 在一些方面,本发明的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径可用于在有此需要的受试者中治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状。

[0203] 如本文所用,术语“肾衰竭”是指导致肾功能进行性丧失并伴随肾小球滤过率(GFR)或指数的降低的疾病。肾衰竭也被称为肾功能损害或肾脏疾病。肾脏疾病可分类为(i)急性肾损伤(AKI),一种进行性的肾功能丧失,其通常会导致尿过少及体液和电解质失衡;和(ii)慢性肾脏疾病(CKD),一种在数月或数年内的缓慢得多的肾功能丧失。取决于肾功能的程度,基于GFR定义CKD的五期:(a)1期,GFR正常或高( $>90\text{ml/min}$ ), (b)2期:轻度CKD,  $\text{GFR}=60\text{--}89\text{ml/min}$ , (c)3期,中度CKD,  $\text{GFR}=30\text{--}59\text{ml/min}$ , (d)4期,重度CKD,  $\text{GFR}=15\text{--}29\text{ml/min}$ 和(e)5期,终末期CKD,  $\text{GFR}<15\text{ml/min}$ 。在5期中,需要透析或肾移植来维持健康状态。AKI和CKD可同时发生,这被称为慢性肾衰合并急性肾衰。

[0204] 在一些方面,本发明的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径可用于在患有肾脏疾病的受试者中增加组织灌注。受试者的肾脏疾病可以是急性的、慢性的或两者兼有。在一些方面,受试者正在进行透析(例如,腹膜透析、血液透析)。在此方面的另一种形式中,受试者正在进行血液透析。在一些其他方面,受试者不在进行透析(例如,CKD处于1至4期的受试者)。在此方面的一种型式中,以约0.001mg/kg至约60mg/kg的有效剂量向受试者施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)。

[0205] 在一些方面,本发明的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径可用于在患有肾脏疾病的受试者中治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状。受试者的肾脏疾病可以是急性的、慢性的或两者兼有。在此方面的一种型式中,受试者正在进行透析(例

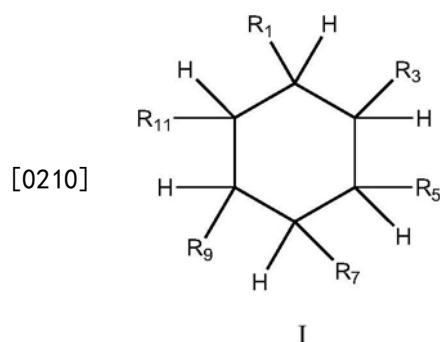
如,腹膜透析、血液透析)。在此型式的又一种形式中,受试者正在进行血液透析。在此方面的另一种型式中,受试者不在进行透析(例如,CKD处于1至4期的受试者)。在此方面的一种型式中,以约0.001mg/kg至约60mg/kg的有效剂量向受试者施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)。

[0206] 在一些方面,本发明的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径可用于改善有此需要的受试者的行走能力。在一些方面,本发明的化合物、药物组合物、施用方法和途径可用于在有此需要的受试者中增加最大行走距离(MWD)、最大行走时间(MWT)或两者。在一些方面,受试者患有肾脏疾病。受试者的肾脏疾病可以是急性的、慢性的或两者兼有。在此方面的一种型式中,受试者正在进行透析(例如,腹膜透析、血液透析)。在此型式的又一种形式中,受试者正在进行血液透析。在此方面的另一种型式中,受试者不在进行透析(例如,CKD处于1至4期的受试者)。在此方面的一种型式中,以约0.001mg/kg至约60mg/kg的有效剂量向受试者施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)。

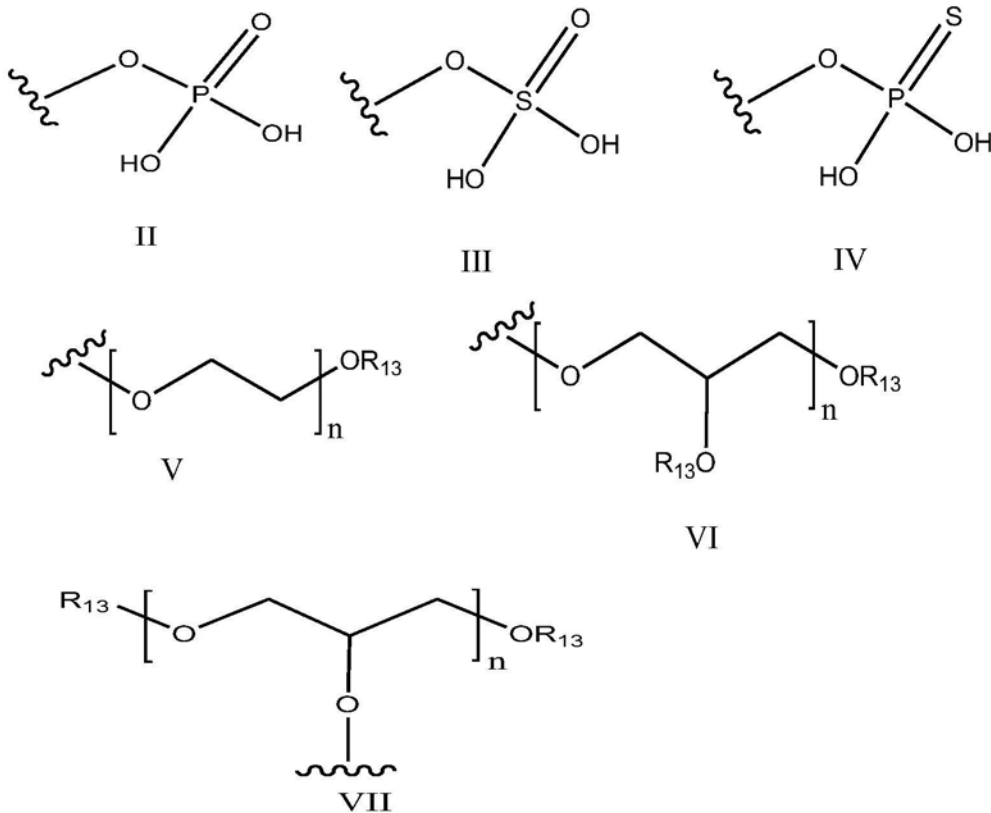
[0207] 本发明的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径特别可用于增加下肢中的组织灌注和/或氧合,尤其是用于治疗 and 预防外周动脉疾病。可受益于本发明的磷酸肌醇的使用的又一病状为严重肢体缺血。在特别的方面,如上文公开的任何方面中所定义的化合物、药物组合物、组合制剂、施用方法和途径用于增加尤其是下肢中的组织灌注和/或氧合并尤其是用于治疗 and 预防PAD和/或CLI。在一些方面,受试者正在进行透析(例如,腹膜透析、血液透析)。在一些进一步的方面,受试者正在进行血液透析。在一些其他方面,受试者不在进行透析(例如,CKD处于1至4期的受试者)。在此方面的一种型式中,以约0.001mg/kg至约60mg/kg的有效剂量向受试者施用本发明的磷酸肌醇(例如,myo-肌醇六磷酸酯)。

[0208] 以下实施方案进一步示意了本发明的范围。

[0209] 实施方案1.一种通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合



[0211] 其中, $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地选自OH、式II、III、IV、V、VI和VII的原子团:



[0213] 其中： $n$ 为2至200的范围内的整数，并且 $R_{13}$ 选自H、甲基、乙基和 $C_3$ - $C_{10}$ 烷基；

[0214] 条件是：

[0215]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少之一选自式II、III和IV的原子团，并且

[0216]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的零个、一个、两个或三个选自式V、VI和VII的原子团。

[0217] 实施方案2.用于根据实施方案1的用途的化合物，所述化合物用于治疗或预防外周动脉疾病。

[0218] 实施方案3.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物，所述化合物用于治疗或预防严重肢体缺血。

[0219] 实施方案4.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物，所述化合物用于治疗正经受透析、优选血液透析的受试者。

[0220] 实施方案5.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物，所述化合物为钠盐。

[0221] 实施方案6.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物，其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个选自式V、VI和VII的原子团。

[0222] 实施方案7.用于根据前一实施方案的用途的化合物，其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个为式V的原子团。

[0223] 实施方案8.用于根据前一实施方案的用途的化合物，其中所述式I的化合物为肌醇六磷酸酯。

[0224] 实施方案9.用于根据前一实施方案的用途的化合物，所述化合物为六钠盐。

[0225] 实施方案10.用于根据实施方案7的用途的化合物，其中：

[0226]  $R_7$ 为 $OSO_3^-$ ，且 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 独立地选自 $OPSO_3^{2-}$ 、 $OPSO_2^{2-}$ 或 $OSO_3^-$ 。

- [0227]  $R_9$ 、 $R_5$ 和 $R_1$ 为 $OPO_3^{2-}$ ,  $R_7$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ ;
- [0228]  $R_9$ 、 $R_5$ 和 $R_1$ 为 $OSO_3^-$ ,  $R_7$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;
- [0229]  $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ ,  $R_9$ 、 $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;
- [0230]  $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ,  $R_9$ 、 $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OSO_3^-$ ;
- [0231]  $R_7$ 和 $R_1$ 为 $OPO_3^{2-}$ ,  $R_9$ 、 $R_5$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^-$ ;
- [0232]  $R_7$ 和 $R_1$ 为 $OSO_3^-$ ,  $R_9$ 、 $R_5$ 、 $R_3$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ ;
- [0233]  $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OPO_3^{2-}$ ,  $R_9$ 、 $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OSO_3^-$ ;或
- [0234]  $R_7$ 和 $R_5$ 为 $OSO_3^-$ ,  $R_9$ 、 $R_3$ 、 $R_1$ 和 $R_{11}$ 为 $OPO_3^{2-}$ 。
- [0235] 实施方案11.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物,其中所述式I的化合物具有myo-肌醇构象。
- [0236] 实施方案12.用于根据实施方案1-6中任一项的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的一个、两个或三个选自式V、VI和VII的原子团。
- [0237] 实施方案13.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的四个为式II的原子团并且 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的两个选自式V、VI和VII的原子团。
- [0238] 实施方案14.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的四个为式II的原子团并且 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 中的两个为式V的原子团。
- [0239] 实施方案15.用于根据实施方案12-14中任一项的用途的化合物,其中:
- [0240] (i)  $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 为式II的原子团而 $R_3$ 和 $R_7$ 选自式V、VI和VII的原子团,
- [0241] (ii)  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 为式II的原子团而 $R_5$ 和 $R_7$ 选自式V、VI和VII的原子团。
- [0242] 实施方案16.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中所述选自V、VI和VII的原子团为式V的原子团。
- [0243] 实施方案17.用于根据实施方案12-16中任一项的用途的化合物,其中所述式V、VI或VI的原子团具有在2至200的范围内的n。
- [0244] 实施方案18.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中n在9至30的范围内。
- [0245] 实施方案19.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中n在15至30的范围内。
- [0246] 实施方案20.用于根据实施方案17的用途的化合物,其中n在3至9的范围内。
- [0247] 实施方案21.用于根据实施方案12-20中任一项的用途的化合物,其中 $R_{13}$ 为H。
- [0248] 实施方案22.用于根据实施方案21的用途的化合物,其中 $R_1$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 和 $R_{11}$ 为式II的原子团而 $R_3$ 和 $R_7$ 为式V的原子团。
- [0249] 实施方案23.一种用于如实施方案1-4中任一项所定义的用途的药物组合物,其包含如前述实施方案中任一项所定义的化合物以及药学上可接受的赋形剂和载体。
- [0250] 实施方案24.根据前一实施方案的药物组合物,其中所述化合物以总组合物的20至90%(重量/重量)存在。
- [0251] 实施方案25.根据前一实施方案的药物组合物,其中所述化合物以总组合物的30至80%(重量/重量)存在。
- [0252] 实施方案26.根据前一实施方案的药物组合物,其中所述化合物以总组合物的40至70%(重量/重量)存在。
- [0253] 实施方案27.根据实施方案23-26中任一项的药物组合物,其中所述组合物呈干燥形式以用合适的媒介物重构。

[0254] 实施方案28.根据实施方案23-26中任一项的药物组合物,其中所述组合物在溶液中,优选等渗盐水溶液。

[0255] 实施方案29.根据实施方案23-27中任一项的药物组合物,所述组合物形成血液透析、血液滤过或腹膜透析溶液的一部分。

[0256] 实施方案30.根据实施方案23-29中任一项的药物组合物,其中所述组合物用于受控释放。

[0257] 实施方案31.用于根据实施方案1-22中任一项的用途的化合物或用于根据实施方案23-30中任一项的用途的药物组合物,其施用于正经受透析的患者。

[0258] 实施方案32.用于根据前一实施方案的用途的化合物,其中所述透析为血液透析。

[0259] 实施方案33.用于根据实施方案31-32中任一项的用途的化合物或药物组合物,其在透析之前施用。

[0260] 实施方案34.用于根据实施方案31-32中任一项的用途的化合物或药物组合物,其在透析期间施用。

[0261] 实施方案35.用于根据实施方案31-32中任一项的用途的化合物或药物组合物,其在透析之后施用。

[0262] 实施方案36.用于根据实施方案31-35中任一项的用途的化合物或药物组合物,其通过肠胃外途径施用。

[0263] 实施方案37.用于根据前一实施方案的用途的化合物或药物组合物,其中所述肠胃外施用为静脉内、皮下或肌肉内施用。

[0264] 实施方案38.用于根据前一实施方案的用途的化合物或药物组合物,其中所述静脉内施用通过推注或通过静脉内输注进行。

[0265] 实施方案39.用于根据实施方案34的用途的化合物或药物组合物,其施用于从患者提取的未过滤血液。

[0266] 实施方案40.用于根据前述实施方案中任一项的用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物以约0.001mg/kg至约60mg/kg的治疗有效剂量施用于受试者。

[0267] 实施方案41.用于根据实施方案40的用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物以约15mg/kg至约45mg/kg的治疗有效剂量施用于受试者。

[0268] 实施方案42.一种用于人类健康的组合制剂,其包含:(i) (a) 至少一种根据实施方案1-22中任一项的化合物或 (b) 至少一种根据实施方案23-30中任一项的药物组合物,和 (ii) 至少一种另外的治疗剂。

[0269] 实施方案43.根据前一实施方案的组合制剂,其中所述另外的治疗剂为西洛他唑、己酮可可碱或其组合。

[0270] 实施方案44.一种在有此需要的受试者中增加组织灌注和/或氧合的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-41中任一项的化合物或药物组合物或者根据实施方案42-43中任一项的组合制剂。

[0271] 实施方案45.一种在有此需要的受试者中治疗或预防缺血和/或与缺血有关的疾病或病状的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-41中任一项的化合物或药物组合物或者根据实施方案42-43中任一项的组合制剂。

[0272] 实施方案46.一种在有此需要的受试者中改善行走能力的方法,其包括向所述受

试者施用治疗有效量的根据实施方案1-41中任一项的化合物或药物组合物或者根据实施方案42-43中任一项的组合制剂。

[0273] 实施方案47.一种在有此需要的受试者中增加最大行走距离 (MWD)、最大行走时间 (MWT) 或两者的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-41中任一项的化合物或药物组合物或者根据实施方案42-43中任一项的组合制剂。

[0274] 实施方案48.一种在有此需要的受试者中治疗或预防外周动脉疾病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1-41中任一项的化合物或药物组合物或者根据实施方案42-43中任一项的组合制剂。

[0275] 实施方案49.根据实施方案44-48中任一项的方法,其中所述组合制剂共同、同时或顺序地施用于受试者。

[0276] 本发明还通过以下实施例来进一步说明,这些实施例不应理解为是限制性的。在整个本申请中引用的所有文件的内容均通过引用整体并入本文。

[0277] 一般程序

[0278] 1. 肢体血液灌注

[0279] 使用PeriCam PSI NR成像仪 (Perimed AB, Järfälla, SE) 通过激光多普勒灌注成像评价体位肢体血液灌注和缺血状态 (即,血液灌注,包括灌注单位、灌注差和灌注比)。受试者在测量前使用在100%氧气中以1L/min的流速递送的3%异氟醚麻醉。通过比较每组的基线与任何指示的中期或最终读数来计算灌注差和灌注比。在受试活性剂的 $C_{max}$ 附近评估血流量 (即,在用SNF472治疗后15分钟、用IP4-BIS-PEG100治疗后20分钟和用西洛他唑治疗后3至4小时)。

[0280] 2. 行走能力测试

[0281] 行走能力的量化 (最大行走时间 (MWT) 和最大行走距离 (MWD)) 通过强制增量跑步机跑步试验来测量。采用双道啮齿动物跑步机 (LE8709TS; PanLab/Harvard Apparatus (美国马萨诸塞州霍丽斯顿))。跑步机保持15%的倾斜度,在前5分钟内以15m/min (25cm/sec) 的速度运行,然后在接下来的5分钟内以33cm/sec的速度运行,最后以40cm/sec的速度再运行最多30分钟。

[0282] 在受试活性剂的 $C_{max}$ 附近评估肢体功能 (即,在用SNF472治疗后15分钟和用西洛他唑治疗后3至4小时)。在测试前让受试者按设定的方案在跑步机上锻炼以便适应。未遵守方案的受试者被排除在试验之外。

[0283] 在试验过程中,受试者保持跑步达40分钟或直至筋疲力尽 (即,它们在电击网格上停留连续五秒)。然后对每只动物计算MWD和MWT。

[0284] 3. 组织和血液采集、钙化测定

[0285] 通过异氟醚吸入麻醉受试者。通过心脏穿刺放血来获得血液。然后处死受试者并采集其组织 (例如,左右股动脉、主动脉)。对血液和组织进行处理和分析以确定它们的钙含量。

[0286] 使用Optima 7300DV ICP-OES System光谱仪 (PerkinElmer, Inc. (美国马萨诸塞州沃尔瑟姆)), 根据制造商的说明,经由电感耦合等离子体光发射光谱法 (ICP-OES) 量化组织样品中的钙含量。血浆中的myo-肌醇六磷酸酯水平通过本领域中描述的LC-MS/MS色谱方法量化。参见W02013050603。

[0287] 实施例1

[0288] 预防肢体缺血

[0289] 在血液灌注中的影响

[0290] 使用大鼠模型测试SNF472、IP4-4,6-双PEG100钠盐和西洛他唑对血液灌注的预防性效果,持续时间为12天。除假手术组未诱导缺血外,其余受试者均从D1起诱导肢体缺血。然后从D1至D12用安慰剂和活性剂配制物治疗诱导了缺血的受试者以评估它们在预防肢体缺血中的影响。在D1至D12的治疗期间于若干时间点进行观察。所有受试者在治疗前均每天称重。

[0291] 1. 肢体缺血的诱导

[0292] 使用五十四只重大约250-275g的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (Envigo Corp. (英国亨廷登))。受试者被喂食A04日粮 (Scientific Animal Food&Engineering;Carpe Bio (荷兰阿默斯福特))。将受试者如下分为5组,每组8至10只大鼠:

[0293] 组1-对照(假手术组)

[0294] 组2a安慰剂-生理盐水溶液

[0295] 组2b安慰剂-5%的羧甲基纤维素(CMC)钠盐溶液

[0296] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ )

[0297] 组4-IP4-4,6-双PEG100钠盐

[0298] 组5-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ )

[0299] 在D1至D3期间每天通过皮下施用120,000IU/kg在生理盐水溶液(2mL/kg)中的维生素D<sub>3</sub>(胆钙化醇,Duphafrol D<sub>3</sub> 1000;Zoetis Inc.(美国新泽西州帕西帕尼))来在组2a-5的受试者中诱导肢体缺血。假手术组1受试者在D1至D3期间每天皮下施用生理盐水溶液(2mL/kg)而无维生素D<sub>3</sub>。

[0300] 组1和2a中的受试者在D1至D12期间每天皮下施用生理盐水溶液(2mL/kg)。组2b中的受试者在D1至D12期间每天经口施用5%的CMC钠盐水溶液(5mL/kg)。

[0301] 通过激光多普勒灌注成像测定在组2a、2b和3-5中的受试者的后肢中因施用维生素D<sub>3</sub>诱导的缺血。

[0302] 2. 缺血挽救及对肢体血液灌注的效果-激光多普勒成像测定

[0303] 在D1至D12期间每天通过分别皮下施用20mg/kg在生理盐水溶液(2mL/kg)中的SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ;游离碱:600g/mol)和IP4-4,6-双PEG100钠盐(游离碱696.27g/mol)来在组3和4的受试者中诱导肢体血液灌注。在D1至D12期间每天通过经口施用20mg/kg在5%CMC钠盐水溶液(5mL/kg)中的西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ,游离碱369.46g/mol;批号LRAB9590,Sigma-Aldrich Corp.(美国密苏里州圣路易斯))来在组5受试者中诱导肢体血液灌注。

[0304] 通过激光多普勒灌注成像在所有大鼠中于D0(基线)、D6和D12评价肢体缺血状态。通过比较每组的D0基线与D6和D12读数中的任一个来计算灌注差和灌注比。特别地,通过比较组1(对照)与(a)组2a和2b安慰剂(即,生理盐水溶液,5%CMC钠盐水溶液)、(b)组3(SNF472)、(c)组4(IP4-4,6-双PEG100钠盐)和(d)组5(西洛他唑)读数来计算灌注差和灌注比。

[0305] 在进行涉及活性剂的使用的血液灌注测试的当天(即,D6、D12),施用剂量如下:

[0306] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ):读数前15分钟

[0307] 组4-IP4-4,6-双PEG100钠盐:读数前20分钟

[0308] 组5-西洛他唑 ( $C_{20}H_{27}N_5O_2$ ):读数前3至4小时

[0309] 在上述方案中,在进行测试读数时,活性剂应处于其最大血清浓度 ( $C_{max}$ ) 下。

[0310] 组1受试者的灌注参数没有显示出任何显著变化。

[0311] 与安慰剂和西洛他唑相比,SNF472和IP4-4,6-双PEG100钠盐的施用减弱了组3-5 (即,经用维生素D3处理)的受试者的肢体中血液灌注的下降。这些结果表明,SNF472和IP4-4,6-双PEG100比西洛他唑更有效地增加经治疗受试者后肢中的血液灌注。参见图7、8和9。

[0312] 3. 钙含量和钙化-ICP-OES

[0313] SNF472显示有效抵抗血管钙化,因为与安慰剂相比,SNF472在每日皮下给药20mg/kg后抑制了主动脉钙化 ( $31 \pm 16\%$ )。在相同剂量下,西洛他唑对抵抗钙化没有活性。参见图10。

[0314] 4. 药代动力学

[0315] 在放血后处死组1、2、3和5的受试者。然后,对它们进行尸检,并采集它们的主动脉。将组织冻干24小时并称重。然后在干浴培养箱中使用1:1的 $HNO_3:HClO_4$ 混合物于180°C下将冻干组织消化2-4小时。随后使用超纯Milli-Q水 (MilliporeSigma (Merck KGaA) (美国马萨诸塞州伯灵顿)) 将经消化的组织稀释至10mL的最终体积。主动脉样品中的钙含量经由ICP-OES量化。

[0316] 于D12麻醉组1、2、3、4和5的受试者并获得其血液。每个受试者取约8-10mL的总血并分到收集管中以用于血浆测试 (K3EDTA, 大约6mL血液) 和血清测试 (大约2-3mL血液)。血浆以一份600 $\mu$ L的等分试样和其他几份500 $\mu$ L的等分试样储存。将血清分成两份等分试样。

[0317] 通过本领域描述的LC-MS/MS色谱方法量化组3受试者的血浆中的myo-肌醇六磷酸酯水平 (即,在 $C_{max}$ 附近取血,最后一次SNF472给药后15分钟)。参见W02013050603。

[0318] 将组3中的所有受试者充分暴露于SNF472产品。在D12中最后一次皮下给药后15分钟的血浆水平为 $15587 \pm ng/mL$  ( $24 \pm 12\mu M$ )。在以20mg/kg每日给药后大鼠中的血浆水平与在经由静脉途径以4.2mg/kg的剂量用SNF472治疗的血液透析患者中发现的水平相当。

[0319] 实施例2

[0320] 预防肢体缺血

[0321] 对最大行走距离 (MWT) 和最大行走时间 (MDT) 的影响

[0322] 使用大鼠模型测试SNF472和西洛他唑对血液灌注、行走能力和组织钙化的预防性效果,持续时间为24天。另外,还测试了SNF472和西洛他唑的联合治疗对血液灌注的效果。除假手术组未诱导缺血外,其余受试者均在D1至D3诱导肢体缺血。然后从D1至D12用安慰剂和活性剂配制物治疗诱导了缺血的受试者以评估它们在预防 (a) 肢体缺血和组织钙化及 (b) 行走能力退化中的影响。所有受试者的治疗在D13至D24均中断。在D1至D24的治疗期间和治疗后阶段于若干时间点进行观察。所有受试者在治疗前均每天称重。

[0323] 1. 肢体缺血的诱导

[0324] 使用五十四只重大约250-275g的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (Envigo Corp. (英国亨廷登))。受试者被喂食A04日粮 (Scientific Animal Food&Engineering;Carpe Bio (荷兰阿姆斯特福特))。将受试者如下分为5组,每组8至10只动物:

[0325] 组1-对照 (假手术组)



[0326] 组2a安慰剂-生理盐水溶液

[0327] 组2b安慰剂-5%的CMC钠盐溶液

[0328] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ )

[0329] 组4-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ )

[0330] 组5-西洛他唑+SNF472

[0331] 在D1至D3期间每天通过皮下施用120,000IU/kg在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的维生素D<sub>3</sub> (胆钙化醇, Duphafrol D<sub>3</sub> 1000; Zoetis Inc. (美国新泽西州帕西帕尼)) 来在组2a-5的受试者中诱导肢体缺血。假手术组1受试者在D1至D3期间每天皮下施用生理盐水溶液 (2mL/kg) 而无维生素D<sub>3</sub>。

[0332] 组1和2a中的受试者在D1至D12期间每天皮下施用生理盐水溶液 (2mL/kg)。组2b中的受试者在D1至D12期间每天经口施用5%的CMC钠盐溶液 (5mL/kg)。

[0333] 2. 缺血挽救及对血液灌注的效果-激光多普勒成像测定

[0334] 组1和2a中的受试者从D1至D12经由皮下途径每天施用2mL/kg的生理盐水溶液。组2b中的受试者从D1至D12每天经口施用5mL/kg 5%的CMC钠盐溶液。另外, 组3中的受试者从D1至D12每天经由皮下途径施用20mg/kg在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ , 游离碱: 600g/mol) 钠盐 (游离碱696.27g/mol)。组4中的受试者从D1至D12每天经口施用20mg/kg在5% CMC钠盐溶液 (5mL/kg) 中的西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 游离碱369.46g/mol; 批号LRAB9590, Sigma-Aldrich Corp. (美国密苏里州圣路易斯))。组5中的受试者经口施用 (i) 20mg/kg在5% CMC钠盐溶液 (5mL/kg) 中的西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 游离碱369.46g/mol; 批号LRAB9590, Sigma-Aldrich Corp. (美国密苏里州圣路易斯)), 然后经由皮下途径施用 (ii) 20mg/kg在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ , 游离碱: 600g/mol)。从D1至D12每天进行施用。

[0335] 在进行涉及活性剂的使用的血液灌注测试的当天 (即, D6、D12和D18), 施用剂量如下:

[0336] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ): 读数前15分钟

[0337] 组4-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ): 读数前3至4小时

[0338] 组5-西洛他唑+SNF472: 对于SNF472, 读数前15分钟, 而对于西洛他唑, 读数前3至4小时

[0339] 在上述方案中, 在进行测试读数时, 活性剂应处于其最大血浆浓度 ( $C_{\max}$ ) 下。

[0340] 在所有大鼠中通过激光多普勒灌注成像于治疗期间和治疗中断后 (即, D0、D6、D12、D18) 评价肢体缺血状态。通过比较每组的基线与D6、D12和D18读数中的任一个来计算灌注差和灌注比。特别地, 通过比较组1 (对照) 与 (a) 组2a和2b安慰剂 (生理盐水溶液, 5% CMC钠盐溶液)、(b) 组3 (SNF472)、(c) 组4 (西洛他唑) 和 (d) 组5 (西洛他唑/SNF472联合) 读数来计算灌注差和灌注比。

[0341] SNF472本身或与西洛他唑联合都减弱了大鼠肢体缺血。在该模型中, 单独用西洛他唑的治疗无效。SNF472对血液灌注的效果甚至在中断治疗后6天时仍保持。参见图11。

[0342] 3. 对行走能力的效果-跑步机跑步试验

[0343] 于D0、D5、D10和D17通过跑步机跑步试验 (每组和每个时间点8至10只动物) 在组1-4中评估最大行走时间 (MWT) 和最大行走距离 (MWD)。

[0344] 在进行试验之前,让受试者适应跑步机两天。第一天,受试者在跑步机速度范围从15m/min渐进地增至24m/min的情况下锻炼5至10分钟。第二天,受试者最初在15m/min的速度下锻炼5分钟。然后让它们在19.8m/min (33cm/sec) 下再锻炼5分钟。最后,受试者在24m/min (40cm/sec) 下锻炼另外最多30分钟。获得术前行走时间和距离记录。未遵守方案的动物被排除在试验之外。

[0345] 在相应的每日施用后15分钟使用跑步机跑步试验在组1、2和3中评估肢体功能(MWT和MWD)。在治疗后3至4小时评估组4中的肢体功能。

[0346] 在上述方案中,在进行跑步测试读数时,活性剂应处于其最大血浆浓度( $C_{\max}$ )下。

[0347] 受试者保持跑步40分钟或直至筋疲力尽(即,它们在电击网格上停留连续五秒)。然后对每只动物计算MWD和MWT。

[0348] 与媒介物相比,SNF472和西洛他唑改善了大鼠中的行走能力(+54%MWD和+46%MWT)。参见图13。而且,SNF472改善行走能力的效果甚至在中断治疗后5天(D17)时仍保持。相反,西洛他唑在中断治疗后立即失去其有益效果。参见图13。

[0349] 4. 钙含量和钙化-ICP-OES

[0350] 于D24麻醉受试者并获得其血液。在放血后处死受试者。然后,对它们进行尸检,并采集它们的主动脉。将组织冻干24小时并称重。然后在干浴培养箱中使用1:1的 $\text{HNO}_3:\text{HClO}_4$ 混合物于180°C下将冻干组织消化2-4小时。随后使用超纯Milli-Q水(MilliporeSigma (Merck KGaA) (美国马萨诸塞州伯灵顿))将经消化的组织稀释至10mL的最终体积。组织样品中的钙含量经由ICP-OES量化。

[0351] SNF472显示有效抵抗血管钙化,因为与安慰剂相比,SNF472在以20mg/kg每日皮下给药后抑制了主动脉钙化( $41 \pm 9\%$ )。在相同剂量下,西洛他唑对抵抗钙化没有活性。参见图14。

[0352] 实施例3

[0353] 肢体缺血的治疗

[0354] 使用大鼠模型测试肢体缺血开始后SNF472和西洛他唑对血液灌注、行走能力和组织钙化的效果,持续时间为13天。除假手术组未诱导缺血外,其余组均在D1至D3诱导肢体缺血。从D5起向诱导了缺血的受试者施用安慰剂和活性剂配制物以在开始治疗之前让缺血发展。从D5至D13,对受试者进行治疗以评估治疗对肢体缺血、行走能力和组织钙化的影响。在D1至D13的治疗期间于若干时间点进行观察。所有受试者在治疗前均每天称重。

[0355] 1. 肢体缺血的诱导

[0356] 使用六十六只重大约250-275g的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (Envigo Corp. (英国亨廷登))。受试者被喂食A04日粮 (Scientific Animal Food&Engineering;Carpe Bio (荷兰阿默斯福特))。将受试者如下分为5组,每组8至14只动物:

[0357] 组1-对照(假手术组)

[0358] 组2-D5 Ca基线

[0359] 组3a安慰剂-生理盐水溶液

[0360] 组3b安慰剂-5%的CMC钠盐溶液

[0361] 组4-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ )

[0362] 组5-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ )

[0363] 在D1至D3期间每天通过皮下施用120,000IU/kg在生理盐水溶液(2mL/kg)中的维生素D<sub>3</sub>(胆钙化醇,Duphafral D<sub>3</sub> 1000;Zoetis Inc.(美国新泽西州帕西帕尼))来在组2-5的受试者中诱导肢体缺血。组1受试者在D1至D3期间每天皮下施用生理盐水溶液(2mL/kg)而无维生素D<sub>3</sub>。

[0364] 2. 缺血挽救及对血液灌注的效果-激光多普勒成像测定

[0365] 组1中的受试者从D1至D13经由皮下途径每天施用2mL/kg的生理盐水溶液。组2中的受试者从D1至D5经由皮下途径每天施用2mL/kg的生理盐水溶液。在D5,处死组1的四只受试者和组2的所有受试者以确定其Ca基线值。

[0366] 组3a安慰剂中的受试者从D5至D13经由皮下途径每天施用2mL/kg的生理盐水溶液。组3b安慰剂中的受试者从D5至D13每天经口施用5mL/kg 5%的CMC钠盐水溶液。另外,组4中的受试者从D5至D13每天经由皮下途径施用40mg/kg在生理盐水溶液(2mL/kg)中的SNF472(Na<sub>6</sub>IP<sub>6</sub>,游离碱:600g/mol)。

[0367] 组5中的受试者从D5至D13每天经口施用40mg/kg在5%CMC钠盐水溶液(5mL/kg)中的西洛他唑(C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>,游离碱369.46g/mol;批号LRAB9590,Sigma-Aldrich Corp.(美国密苏里州圣路易斯))。大鼠中40mg/kg剂量的西洛他唑与PAD患者中8.4mg/kg的治疗剂量相当。

[0368] 在进行涉及活性剂的使用的血液灌注测试的当天(即,D5、D13),施用剂量如下:

[0369] 组4-SNF472(Na<sub>6</sub>IP<sub>6</sub>):读数前15分钟

[0370] 组5-西洛他唑(C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>):读数前3至4小时

[0371] 在上述方案中,在进行测试读数时,活性剂应处于其最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)下。

[0372] 于D0和D5在所有组中以及于D13在组1、3a、3b、4和5中通过激光多普勒灌注成像评价肢体功能和缺血状态。通过比较每组的基线与D5和D13读数中的任一个来计算灌注差和灌注比。特别地,通过比较组1(对照)与:(a)组3a和3b安慰剂(生理盐水溶液,5%CMC钠盐水溶液)、(b)组4(SNF472)和(c)组5(西洛他唑)读数来计算灌注差和灌注比。

[0373] VitD<sub>3</sub>施用在组3a、3b、4和5中诱导了后肢中血液灌注的下降(在疗法施用前即刻进行D5测量)。在D13中,与治疗前的D5相比,只有经用SNF472治疗的动物表现出肢体血液灌注的显著改善。与D5相比,D13中在经用安慰剂或西洛他唑治疗的动物中没有报告任何改善或缺血挽救。参见图16。

[0374] 3. 对行走能力的效果-跑步机跑步试验

[0375] 于D0在所有组中并于D6和D11在组1、3a、3b、4和5中通过跑步机跑步试验(每组和每个时间点8至12只动物)评估最大行走时间(MWT)和最大行走距离(MWD)。在进行试验之前,让受试者适应跑步机两天。第一天,受试者在跑步机速度范围从15m/min渐进地增至24m/min的情况下锻炼5至10分钟。第二天,受试者最初在15m/min的速度下锻炼5分钟。然后让它们在19.8m/min(33cm/sec)下再锻炼5分钟。最后,受试者在24m/min(40cm/sec)下锻炼另外最多30分钟。获得术前行走时间和距离记录。未遵守方案的动物被排除在试验之外。

[0376] 在相应的每日施用后15分钟使用跑步机跑步试验在组1、3a、3b和4中评估肢体功能(MWT和MWD)。在治疗后3至4小时评估组5中的肢体功能。

[0377] 在上述方案中,在进行测试读数时,活性剂应处于其最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)下。

[0378] 受试者保持跑步40分钟或直至筋疲力尽(即,它们在电击网格上停留连续五秒)。

然后对每只动物计算MWD和MWT。

[0379] SNF472与媒介物相比改善了大鼠行走能力(+49%MWD),甚至在缺血诱导后5天开始治疗时,而西洛他唑在相同条件和治疗剂量(40mg/kg/天)下无效。参见图16。

[0380] 4. 钙含量和钙化-ICP-OES

[0381] 在D5处死组1的四只受试者和组2的所有受试者以确定其Ca基线值。组1的其余受试者及组3a、3b、4、5和6的所有受试者在D13处死。

[0382] 在放血后处死受试者。然后,对它们进行尸检,并采集它们的左右股动脉。将组织冻干24小时并称重。然后在干浴培养箱中使用1:1的 $\text{HNO}_3:\text{HClO}_4$ 混合物于180°C下将冻干组织消化2-4小时。随后使用超纯Milli-Q水(MilliporeSigma (Merck KGaA) (美国马萨诸塞州伯灵顿))将经消化的组织稀释至10mL的最终体积。组织样品中的钙含量经由ICP-OES量化。

[0383] SNF472在D13显示有效对抗血管钙化。与安慰剂相比,SNF472在每日皮下给药40mg/kg后将股动脉中的钙化抑制了约(30%)。参见图17。

[0384] 5. 药代动力学

[0385] 于D13麻醉组1、3a、3b、4和5的受试者并获得其血液。每个受试者取约8-10mL的总血并分到收集管中以用于血浆测试(K3EDTA,大约6mL血液)和血清测试(大约2-3mL血液)。血浆以一份600 $\mu\text{L}$ 的等分试样和其他几份500 $\mu\text{L}$ 的等分试样储存。将血清分成两份等分试样。

[0386] 通过本领域描述的LC-MS/MS色谱方法量化组4受试者的血浆中的myo-肌醇六磷酸酯水平(即,在 $C_{\text{max}}$ 附近取血,最后一次SNF472给药后15分钟)。参见W02013050603。

[0387] 将组4中的所有受试者充分暴露于SNF472产品。在D13中最后一次皮下给药后15分钟的血浆水平为 $40078 \pm 15024 \text{ ng/mL}$  ( $60.7 \pm 22.8 \mu\text{M}$ )。在以20mg/kg每日给药后大鼠中的血浆水平与在经由静脉途径以8.4mg/kg的剂量用SNF472治疗的血液透析患者中发现的水平相当。

[0388] 实施例4

[0389] SN472药物相互作用

[0390] 分析了SNF472与其他定期向肾功能损害受试者开具的药物的相容性。

[0391] 用:(i)皮下(s.c.)施用SNF472,(ii)SNF472+司维拉姆(经口),(iii)SNF472(s.c.)+西那卡塞(经口),(iv)SNF472(s.c.)+Vit D(s.c.),(v)SNF472(s.c.)+硫代硫酸钠(s.c.)和SNF472(s.c.)+伊班膦酸盐(s.c.)治疗Wistar大鼠(Charles River Labs, Inc. (美国马萨诸塞州威尔明顿))。在SNF472单独施用或与任何其他测定药物联合施用之间没有观察到显著的差异。

[0392] 实施例5

[0393] 预防肢体缺血

[0394] 对最大行走距离(MWT)和最大行走时间(MDT)的SNF472剂量-反应影响

[0395] 使用大鼠模型测试SNF472的若干不同剂量和最高耐受西洛他唑剂量对血液灌注、行走能力和组织钙化的预防性效果,持续12天。除假手术组外,其余受试者均在D1至D3诱导肢体缺血。然后从D1至D12用安慰剂和活性剂配制物治疗诱导了缺血的动物以评估它们在预防(a)肢体缺血和组织钙化及(b)行走能力退化中的影响。在D1至D12的治疗期期间于若干时间点进行观察。所有受试者在治疗前均每天称重。

[0396] 1. 肢体缺血的诱导

[0397] 使用一百零二只重大约250-275g的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (Envigo Corp. (英国亨廷登))。受试者被喂食A04日粮 (Scientific Animal Food&Engineering;Carpe Bio (荷兰阿默斯福特))。将受试者如下分为5组, 每组8至12只动物:

[0398] 组1-对照(假手术组)

[0399] 组2a安慰剂-生理盐水溶液, 皮下

[0400] 组2b安慰剂-5%的CMC钠盐溶液, 经口

[0401] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 1mg/kg, 皮下

[0402] 组4-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 7.5mg/kg, 皮下

[0403] 组5-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 15mg/kg, 皮下

[0404] 组6-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 30mg/kg, 皮下

[0405] 组7-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 45mg/kg, 皮下

[0406] 组8-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ), 45mg/kg, 经口

[0407] 在D1至D3期间每天通过皮下施用120,000IU/kg在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的维生素D<sub>3</sub> (胆钙化醇, Duphafral D<sub>3</sub> 1000; Zoetis Inc. (美国新泽西州帕西帕尼)) 来在组2-8的受试者中诱导肢体缺血。假手术组1受试者在D1至D3期间每天皮下施用生理盐水溶液 (2mL/kg) 而无维生素D<sub>3</sub>。

[0408] 组1和2a中的受试者在D1至D12期间每天皮下施用生理盐水溶液 (2mL/kg)。组2b中的受试者在D1至D12期间每天经口施用5%的CMC钠盐溶液 (5mL/kg)。

[0409] 2. 缺血挽救及对血液灌注的效果-激光多普勒成像测定

[0410] 组1和2a中的受试者从D1至D12经由皮下途径每天施用2mL/kg的生理盐水溶液。组2b中的受试者从D1至D12每天经口施用5mL/kg 5%的CMC钠盐溶液。另外, 对组3、4、5、6和7中的受试者分别施用1mg/kg、7.5mg/kg、15mg/kg、30mg/kg和45mg/kg的SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ , 游离碱: 600g/mol) 钠盐 (游离碱696.27g/mol)。从D1至D12每天经由皮下途径施用在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的SNF472。组8中的受试者从D1至D12每天经口施用45mg/kg在5%CMC钠盐溶液 (5mL/kg) 中的西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 游离碱369.46g/mol; 批号LRAB9590, Sigma-Aldrich Corp. (美国密苏里州圣路易斯))。

[0411] 在进行涉及活性剂的使用的血液灌注测试的当天 (即, D6和D12), 施用剂量如下:

[0412] 组3、4、5、6和7-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ): 读数前15分钟

[0413] 组8-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ): 读数前3至4小时

[0414] 在上述方案中, 在进行测试读数时, 活性剂应处于其最大血浆浓度 ( $C_{\max}$ ) 下。

[0415] 在所有大鼠中通过激光多普勒灌注成像于治疗期间 (即, D0、D6和D12) 评价肢体缺血状态。通过比较每组的基线与D6和D12读数中的任一个来计算灌注差和灌注比。特别地, 通过比较组1 (对照) 与 (a) 组2a和2b安慰剂 (生理盐水溶液, 5%CMC钠盐溶液)、(b) 组3、4、5、6和7 (SNF472) 和 (c) 组8 (西洛他唑) 读数来计算灌注差和灌注比。

[0416] SNF472以剂量-反应方式减弱大鼠肢体缺血。在该模型中, 单独用西洛他唑的治疗无效。

[0417] 3. 对行走能力的效果-跑步机跑步试验

[0418] 于D0、D5和D10通过跑步机跑步试验 (每组和每个时间点8至12只动物) 在组1-8中

评估最大行走时间 (MWT) 和最大行走距离 (MWD)。

[0419] 在进行试验之前,让受试者适应跑步机两天。第一天,受试者在跑步机速度范围从15m/min渐进地增至24m/min的情况下锻炼5至10分钟。第二天,受试者最初在15m/min的速度下锻炼5分钟。然后让它们在19.8m/min (33cm/sec) 下再锻炼5分钟。最后,受试者在24m/min (40cm/sec) 下锻炼另外最多30分钟。获得术前行走时间和距离记录。未遵守方案的动物被排除在试验之外。

[0420] 在相应的每日施用后15分钟使用跑步机跑步试验在组1、2、3、4、5、6和7中评估肢体功能 (MWT和MWD)。在治疗后3至4小时评估组8中的肢体功能。

[0421] 在上述方案中,在进行跑步测试读数时,活性剂应处于其最大血浆浓度 ( $C_{\max}$ ) 下。

[0422] 受试者保持跑步40分钟或直至筋疲力尽 (即,它们在电击网格上停留连续五秒)。然后对每只动物计算MWD和MWT。

[0423] 与媒介物相比,SNF472和西洛他唑改善了大鼠中的行走能力。而且,SNF472对改善行走能力的效果是剂量-反应依赖性的。

[0424] 4. 钙含量和钙化-ICP-OES

[0425] 于D12麻醉受试者并获得其血液。在放血后处死受试者。然后,对它们进行尸检,并采集它们的心脏和主动脉。将组织冻干24小时并称重。然后在干浴培养箱中使用1:1的  $\text{HNO}_3:\text{HClO}_4$  混合物于180℃下将冻干组织消化2-4小时。随后使用超纯Milli-Q水 (MilliporeSigma (Merck KGaA) (美国马萨诸塞州伯灵顿)) 将经消化的组织稀释至10mL的最终体积。组织样品中的钙含量经由ICP-OES量化。

[0426] SNF472显示出以剂量-反应方式有效对抗心脏和血管钙化,例如心脏和主动脉钙化。在相同剂量下,西洛他唑对抵抗钙化没有活性。

[0427] 实施例6

[0428] 腺嘌呤诱导尿毒症大鼠模型中肢体缺血的预防

[0429] SNF472对肢体血液灌注的影响

[0430] 使用相关慢性肾脏疾病大鼠模型测试SNF472和西洛他唑剂量对血液灌注和组织钙化的预防性效果,持续时间为21天。

[0431] 除假手术组既未诱导尿毒症也未诱导缺血外,其余动物均在D1至D21诱导尿毒症和肢体缺血。然后从D1至D21用安慰剂和活性剂配制物治疗诱导了缺血的动物以评估它们在预防 (a) 肢体缺血和 (b) 组织钙化中的影响。在D1至D21的治疗期期间于若干时间点进行观察。所有受试者在治疗前均每天称重。

[0432] 1. 尿毒症和肢体缺血的诱导

[0433] 使用六十八只重大约250-275g的雄性Sprague Dawley (SD) 大鼠 (Envigo Corp. (英国亨廷登))。随意喂食颗粒状高磷日粮 (SM R, 10mm颗粒, 1.06%Ca, 1.03%P) (SSNIF Spezialdiäten (Soest, DE))。将受试者如下分为6组,每组8至12只动物:

[0434] 组1-对照 (假手术组)

[0435] 组2a安慰剂-生理盐水溶液,皮下,一天一次

[0436] 组2b安慰剂-生理盐水溶液,皮下,Alzet泵4周

[0437] 组3-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 30mg/kg, 皮下, 一天一次

[0438] 组4-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 45mg/kg, 皮下, 一天一次

[0439] 组5-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ), 总剂量为400mg/4周(100mg/周), 皮下, Alzet泵4周, 在腺嘌呤施用前于D1植入

[0440] 组6-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ), 45mg/kg/天, 经口, 一天一次

[0441] 在前10天, 通过施用每日剂量的腺嘌呤 (500mg/kg, 悬浮在1%的羧甲基纤维素中, 经口施用) 来在组2-6中诱导尿毒症和肢体缺血, 然后从D11至D19施用 $\alpha$ -骨化醇的剂量 (100ng/kg, 在橄榄油中, 经口施用), 每周三次, 以加速和均匀化心血管钙化和缺血的发展。

[0442] 在第21天, 处死动物, 并采集血液和组织样品。使用相应的Beckman Coulter检测试剂盒 (Beckman Coulter, Inc. (美国加州Brea)) 测定血清中的肌酐 (参考编号0SR6178) 和尿素 (参考编号0SR6134) 水平。

[0443] 假手术组1动物从D1至D10每天经口施用1%的羧甲基纤维素溶液 (5mL/kg), 然后从D11至D19每周三次经口施用橄榄油。假手术组中既未诱导尿毒症也未诱导缺血。

[0444] 2. 缺血挽救及对血液灌注的效果-激光多普勒成像测定

[0445] 组2a中的受试者在21天期间一天两次皮下施用生理盐水溶液 (2mL/kg)。组2b中的受试者使用Alzet泵经由皮下施用4周的生理盐水溶液。

[0446] 另外, 对组3和4中的动物分别一天两次皮下施用30mg/kg和45mg/kg的SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ , 游离碱: 600g/mol) 钠盐 (游离碱696.27g/mol)。从D1至D21一天两次经由皮下途径施用在生理盐水溶液 (2mL/kg) 中的SNF472。组5中的动物使用Alzet泵经由皮下施用4周400mg/4周的SNF472, 其溶解在生理盐水溶液中。

[0447] 组6中的动物从D1至D21每天经口施用45mg/kg在5%CMC钠盐水溶液 (5mL/kg) 中的西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ , 游离碱369.46g/mol; 批号LRAB9590, Sigma-Aldrich Corp. (美国密苏里州圣路易斯))。

[0448] 在进行涉及活性剂的使用的血液灌注测试的当天 (即, D10、D17和D21), 施用剂量如下:

[0449] 组3和4-SNF472 ( $\text{Na}_6\text{IP}_6$ ): 读数前15分钟

[0450] 组6-西洛他唑 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ ): 读数前3至4小时

[0451] 在上述方案中, 在进行测试读数时, 活性剂应处于其最大血浆浓度 ( $C_{\max}$ ) 下。

[0452] 在所有大鼠中通过激光多普勒灌注成像于治疗期间 (即, D0、D10、D17和D21) 评价肢体缺血状态。通过比较每组的基线与D10、D17和D21读数来计算灌注差和灌注比。特别地, 通过比较组1 (对照) 与 (a) 组2a和2b安慰剂、(b) 组3、4和5 (SNF472) 和 (c) 组6 (西洛他唑) 读数来计算灌注差和灌注比。

[0453] SNF472以剂量-反应方式减弱尿毒症大鼠中的大鼠肢体缺血。在该模型中, 单独用西洛他唑的治疗无效。

[0454] 3. 钙含量和钙化-ICP-OES

[0455] 于D21麻醉受试者并获得其血液。在放血后处死受试者。然后, 对它们进行尸检, 并采集它们的心脏和主动脉。将组织冻干24小时并称重。然后在干浴培养箱中使用1:1的  $\text{HNO}_3:\text{HClO}_4$  混合物于180℃下将冻干组织消化2-4小时。随后使用超纯Milli-Q水 (MilliporeSigma (Merck KGaA) (美国马萨诸塞州伯灵顿)) 将经消化的组织稀释至10mL的最终体积。组织样品中的钙含量经由ICP-OES量化。

[0456] 在每日皮下给药或/和通过Alzet泵递送后, 与安慰剂相比, SNF472显示出在尿毒

症大鼠中以剂量-反应方式有效对抗心脏和血管钙化,例如心脏和主动脉钙化。在相同剂量下,西洛他唑对抵抗钙化没有活性。



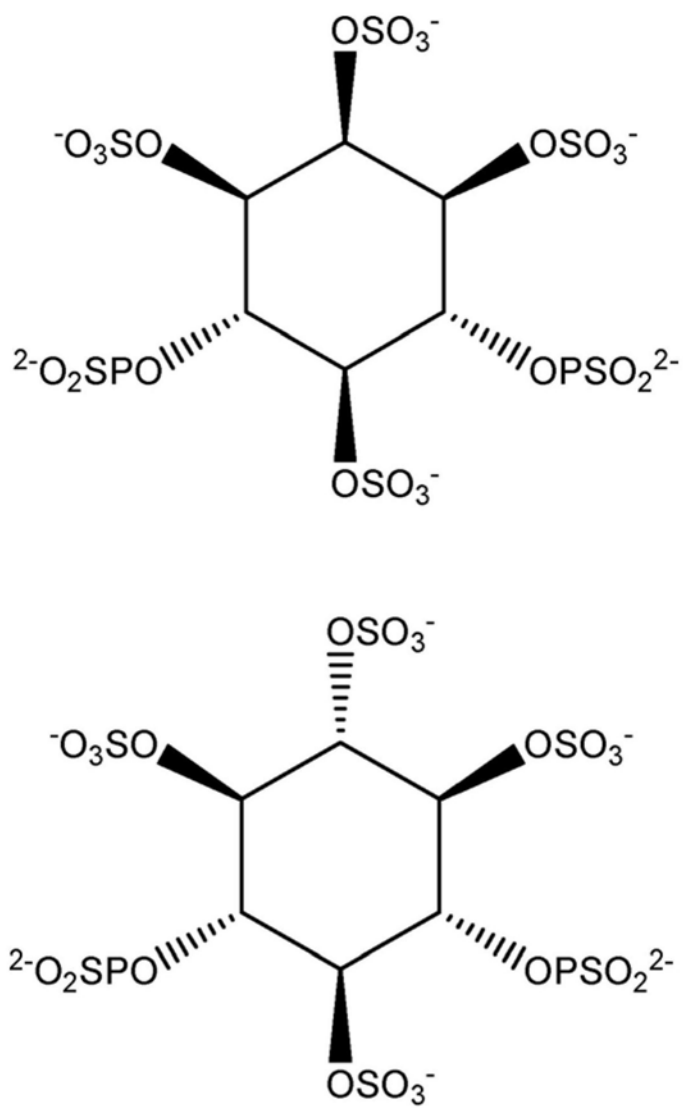


图1

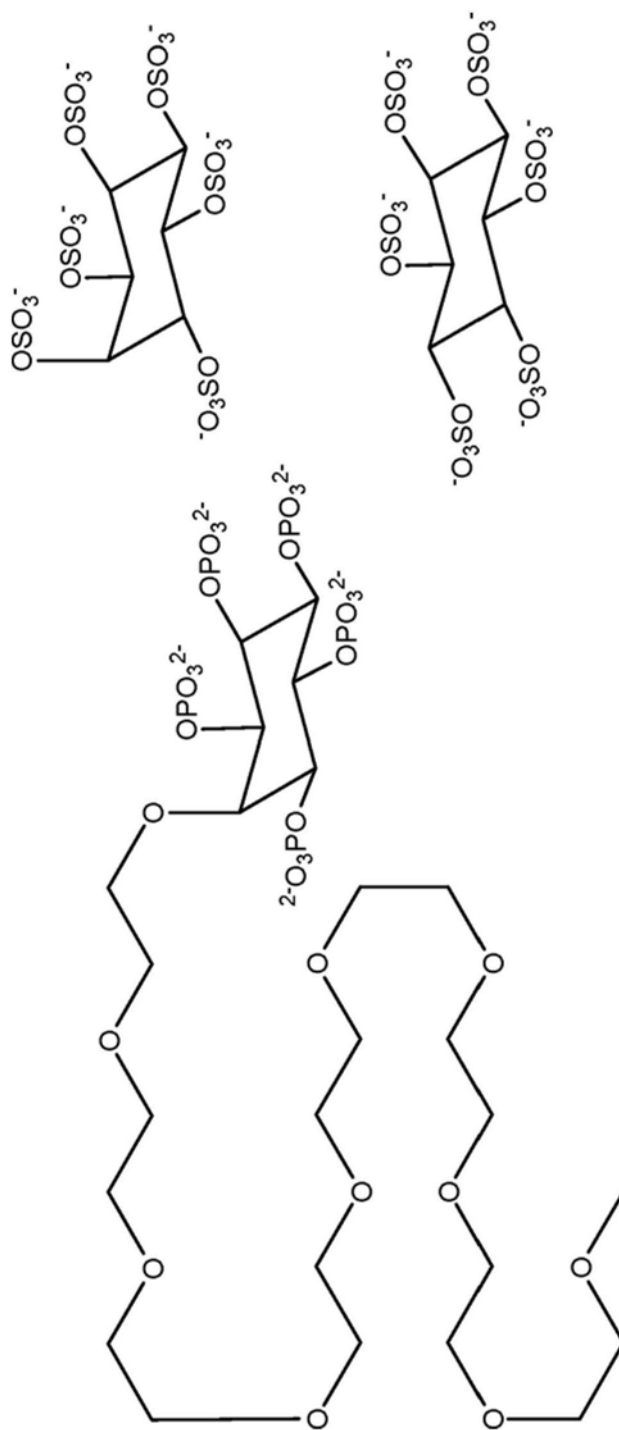


图2

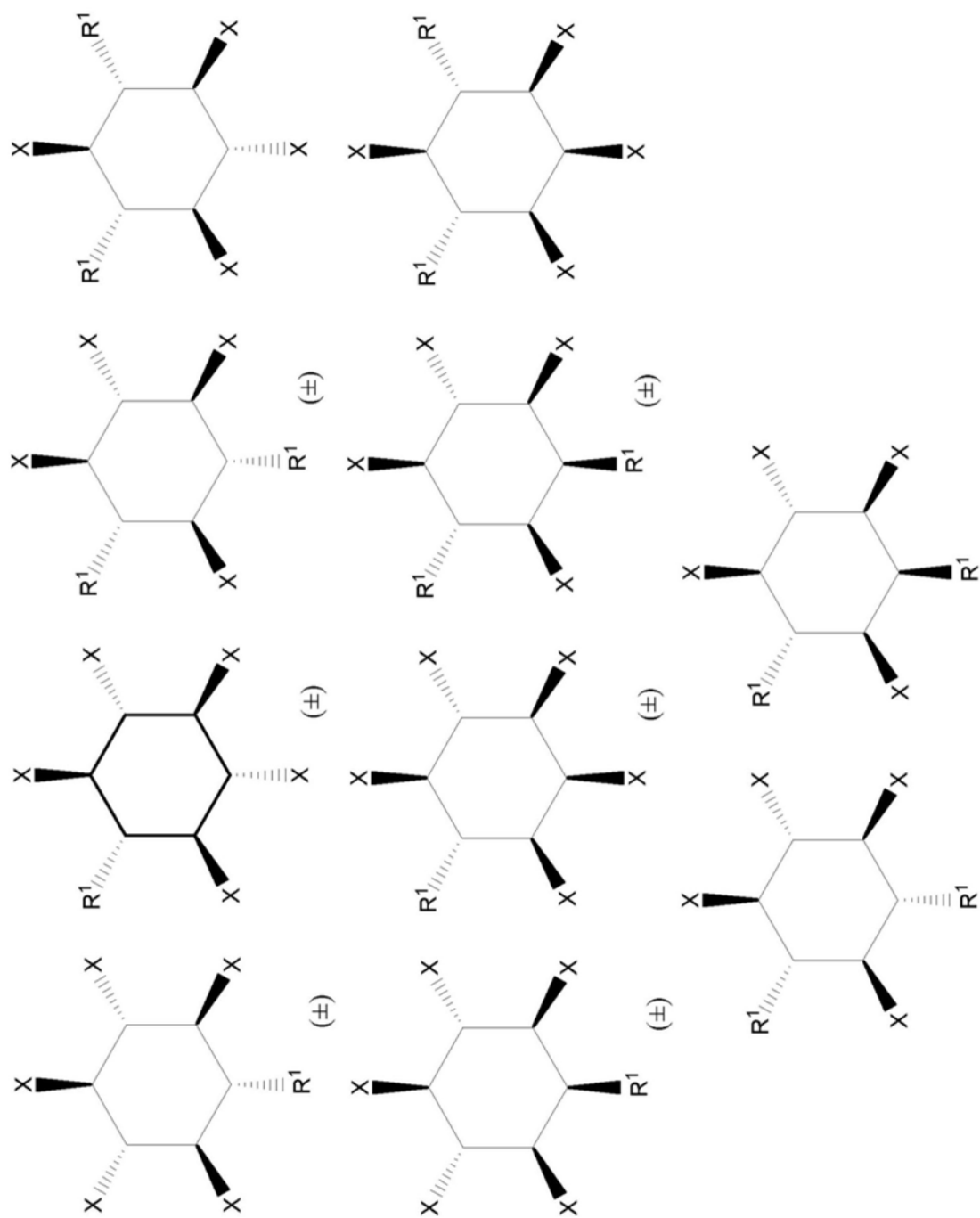


图3

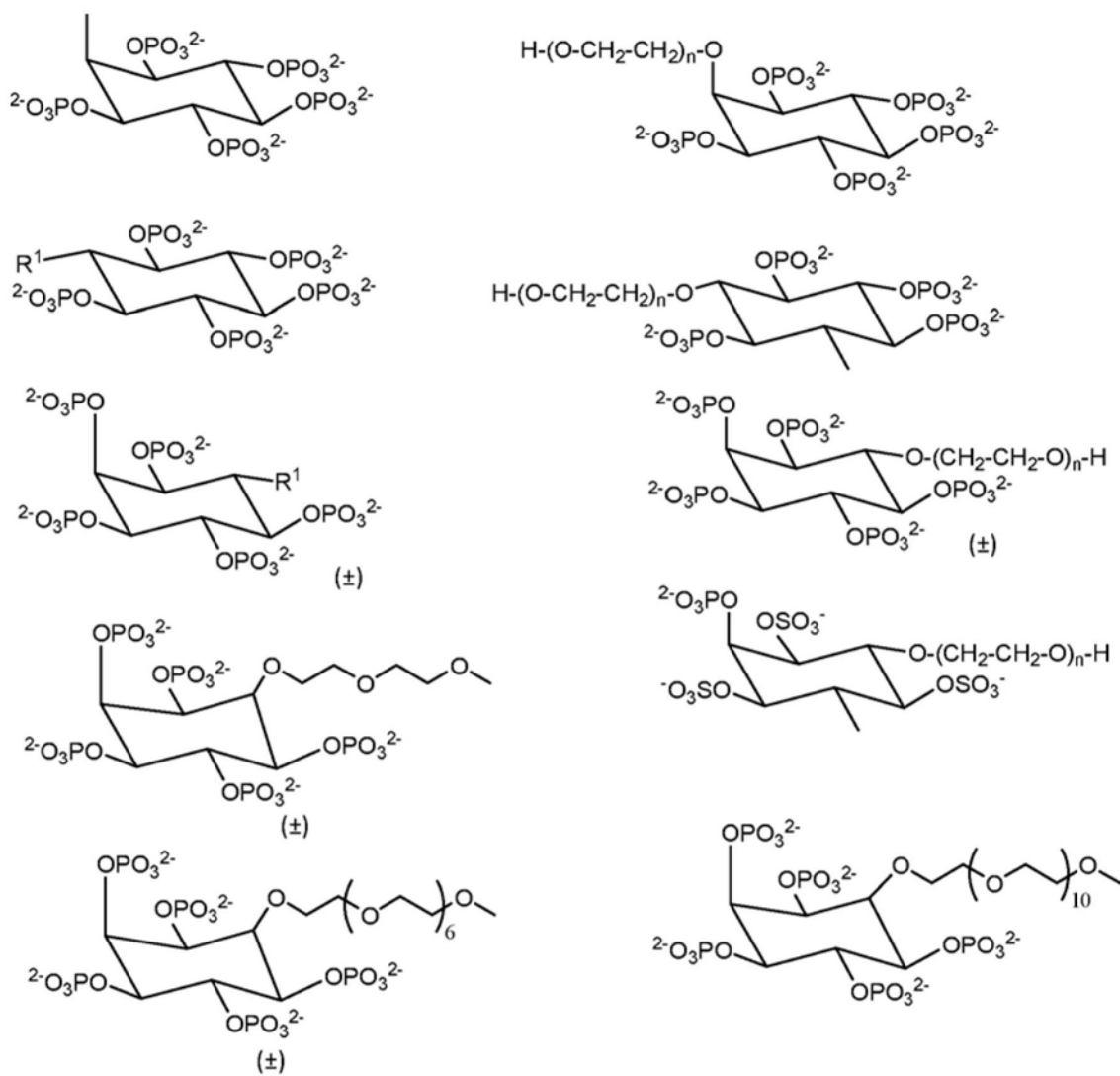


图4

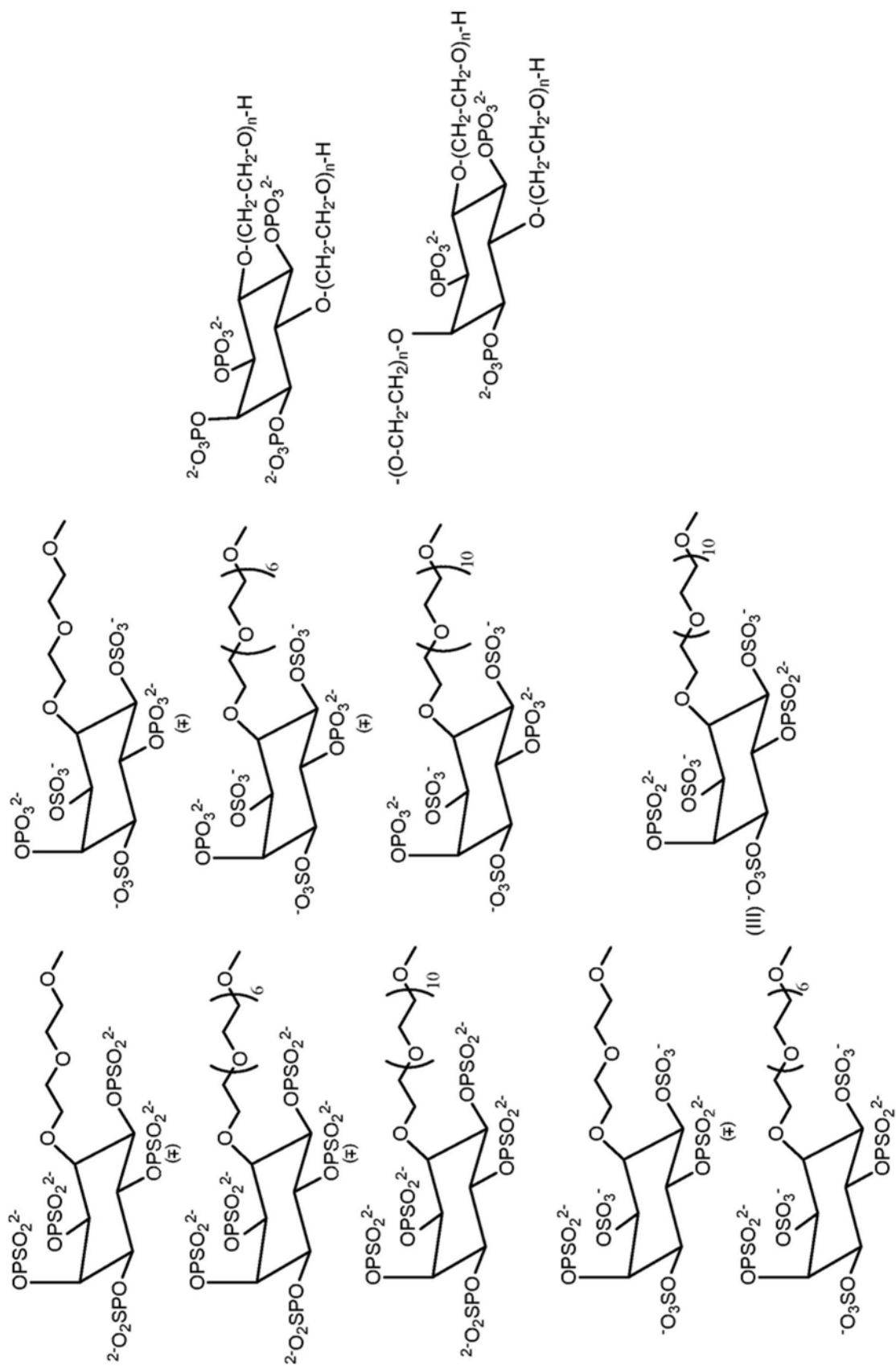


图5

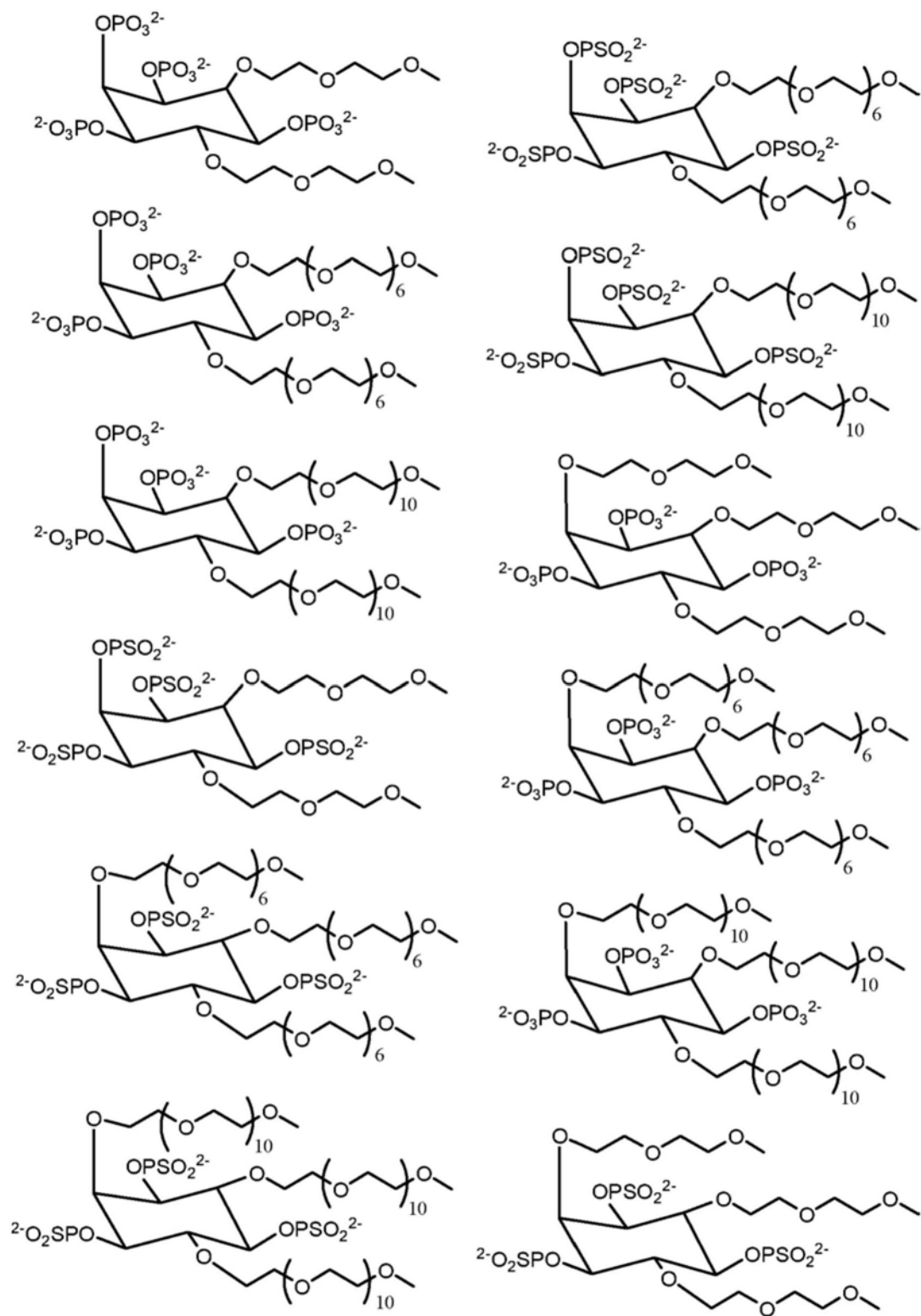


图6

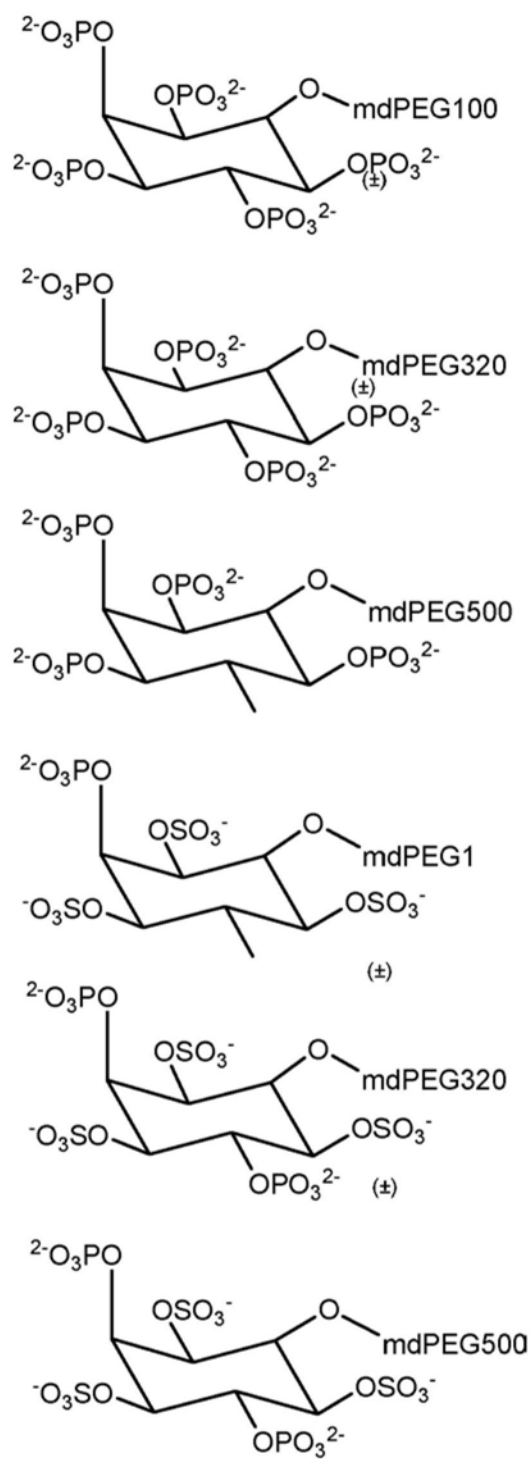


图6(续)

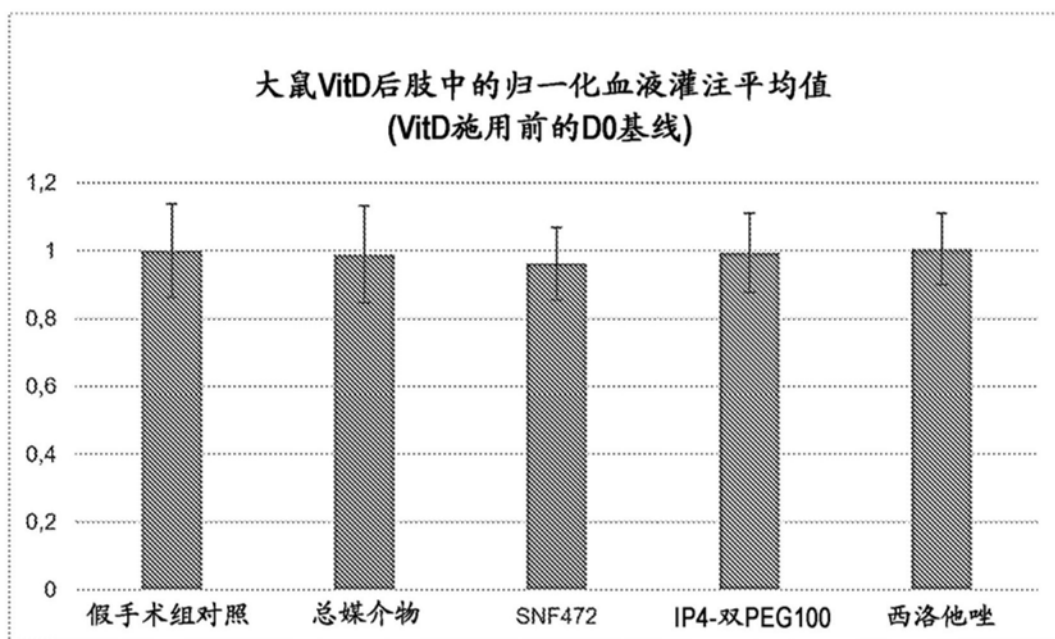
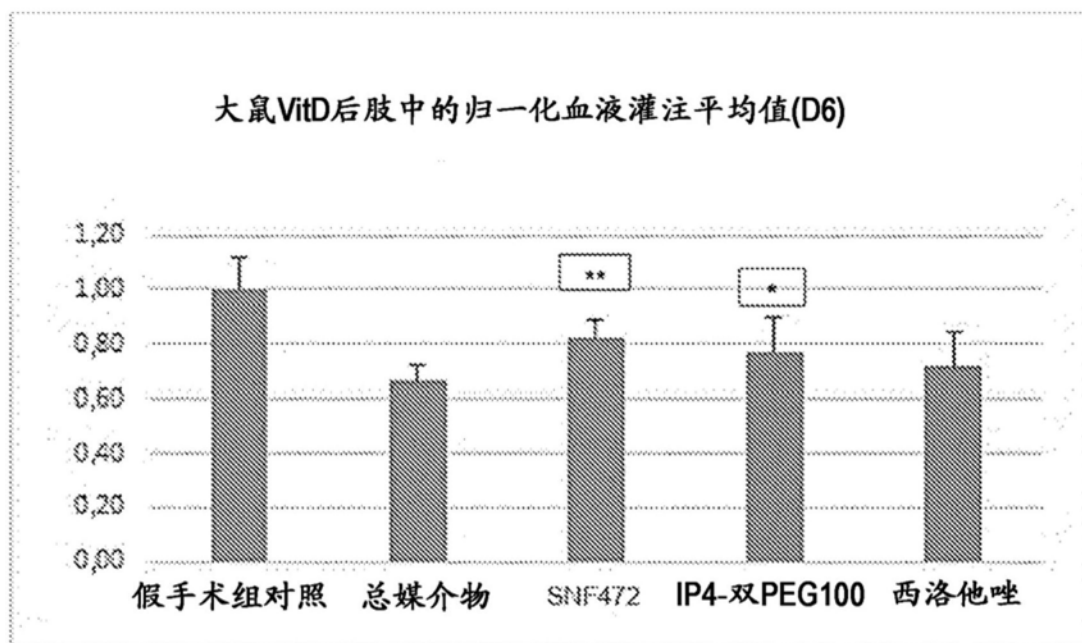


图7

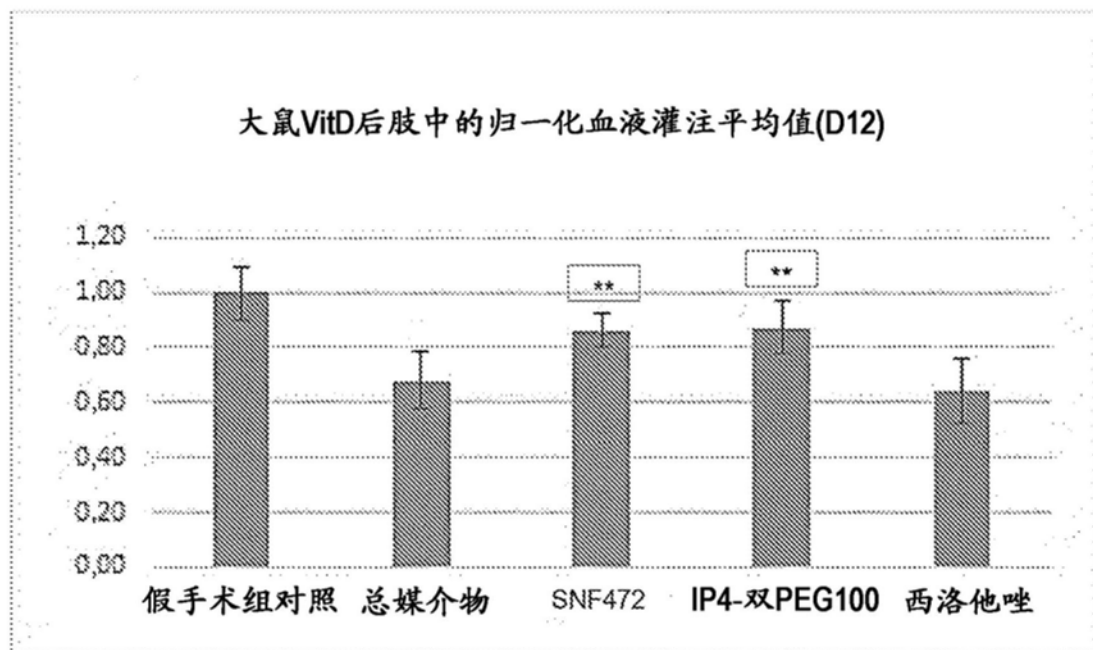


\* 与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.001$  (学生t检验)

\*\*与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.0001$  (学生t检验)

图8





\*\* 与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.0001$  (学生t检验)

图9

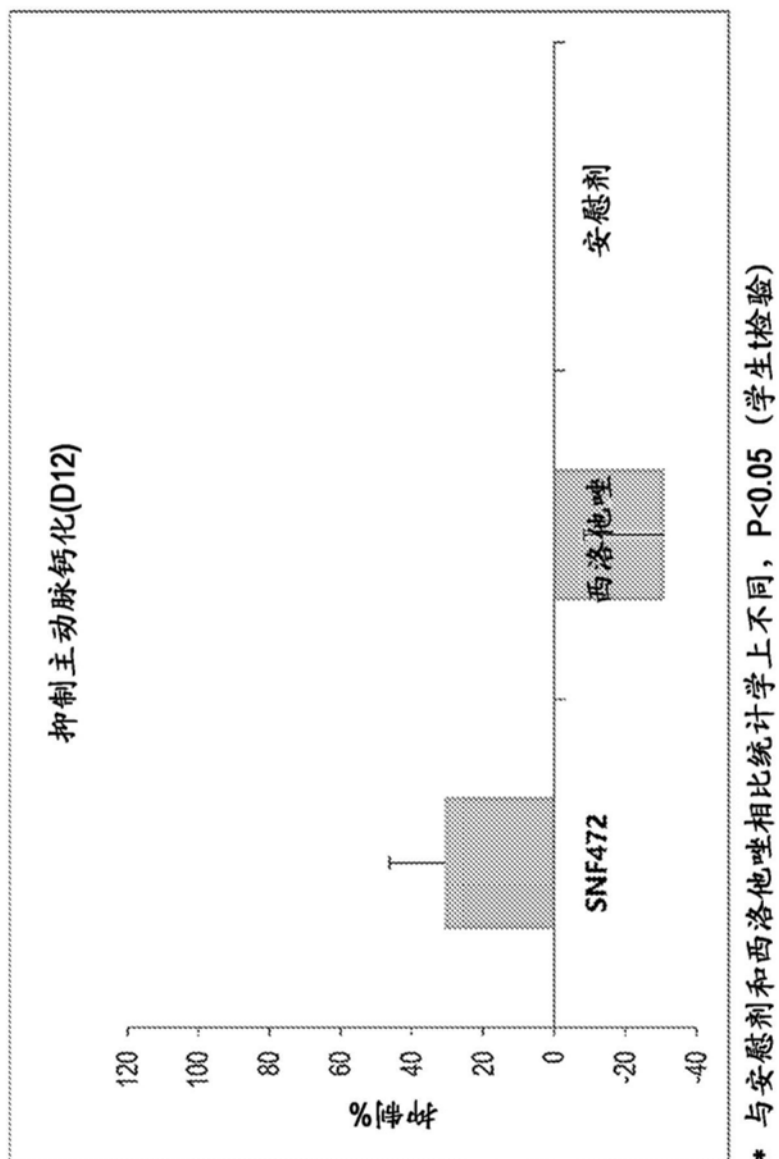


图10

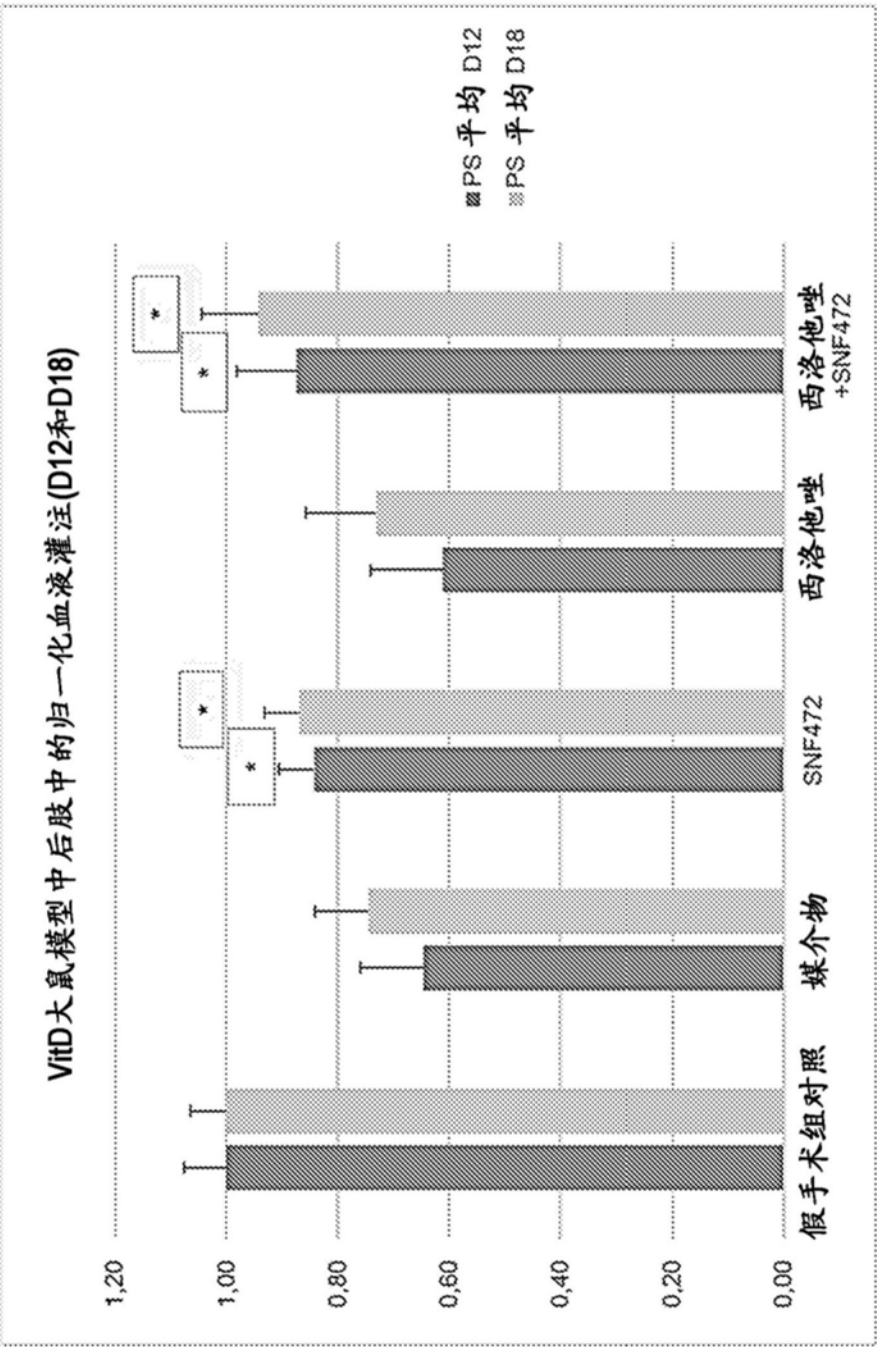
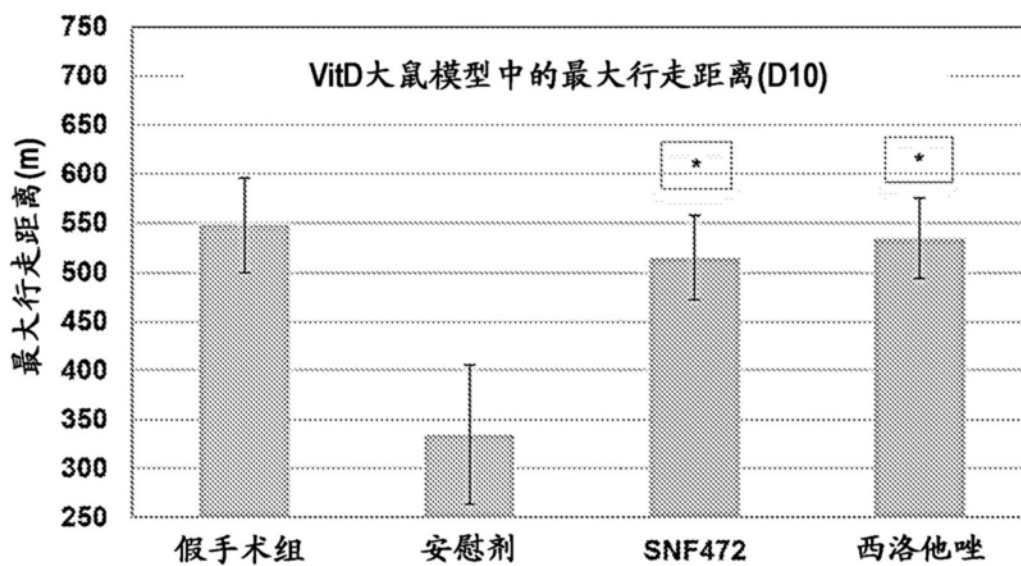


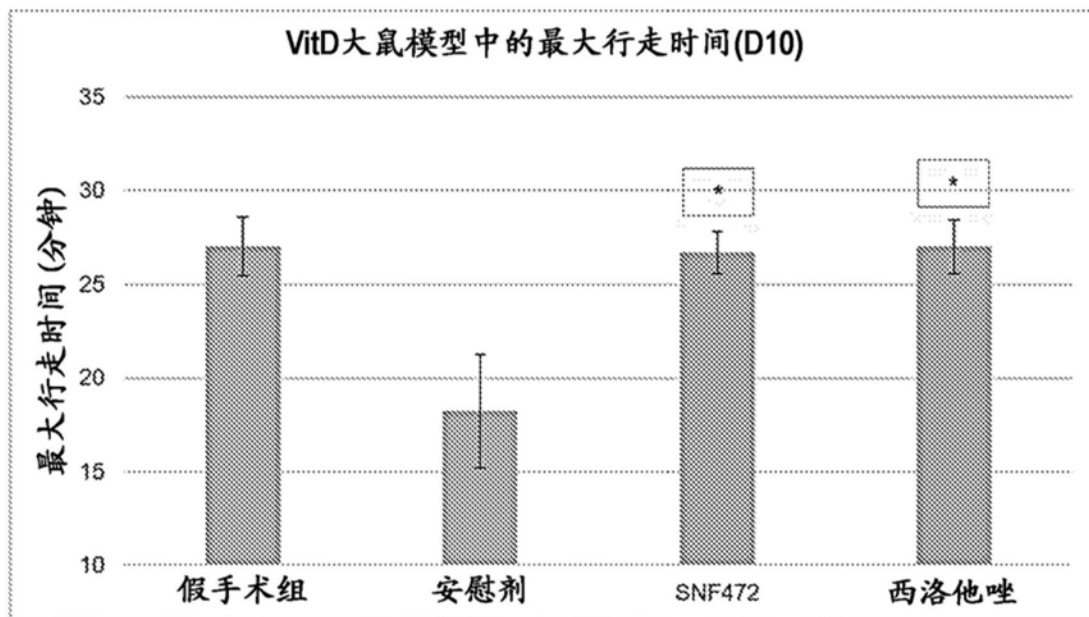
图11

## A) 最大行走距离(MWD)



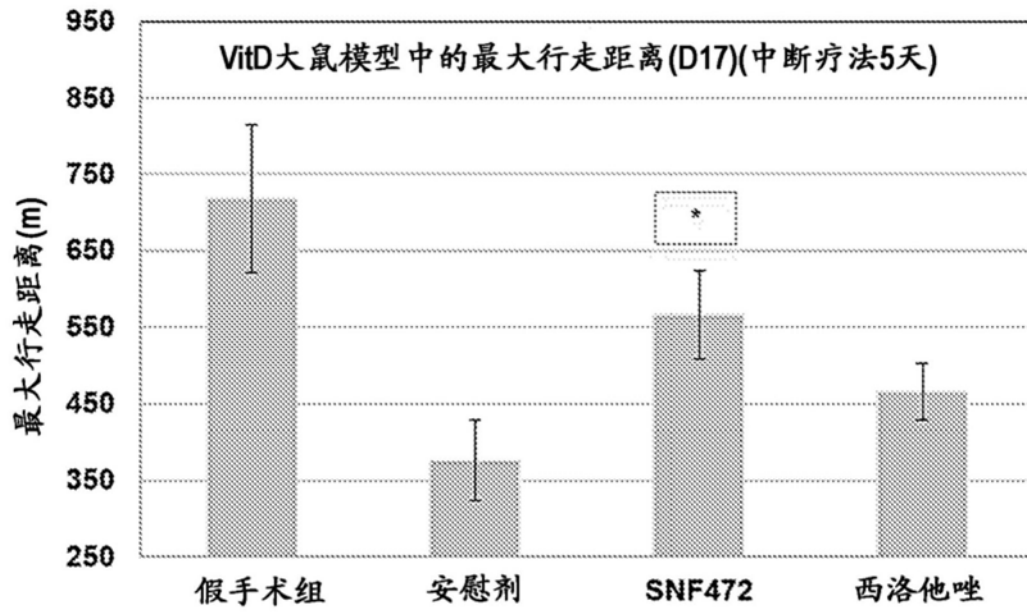
\* 与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

## B) 最大行走时间(MWT)



\* 与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

图12



\* 与媒介物组2相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

图13

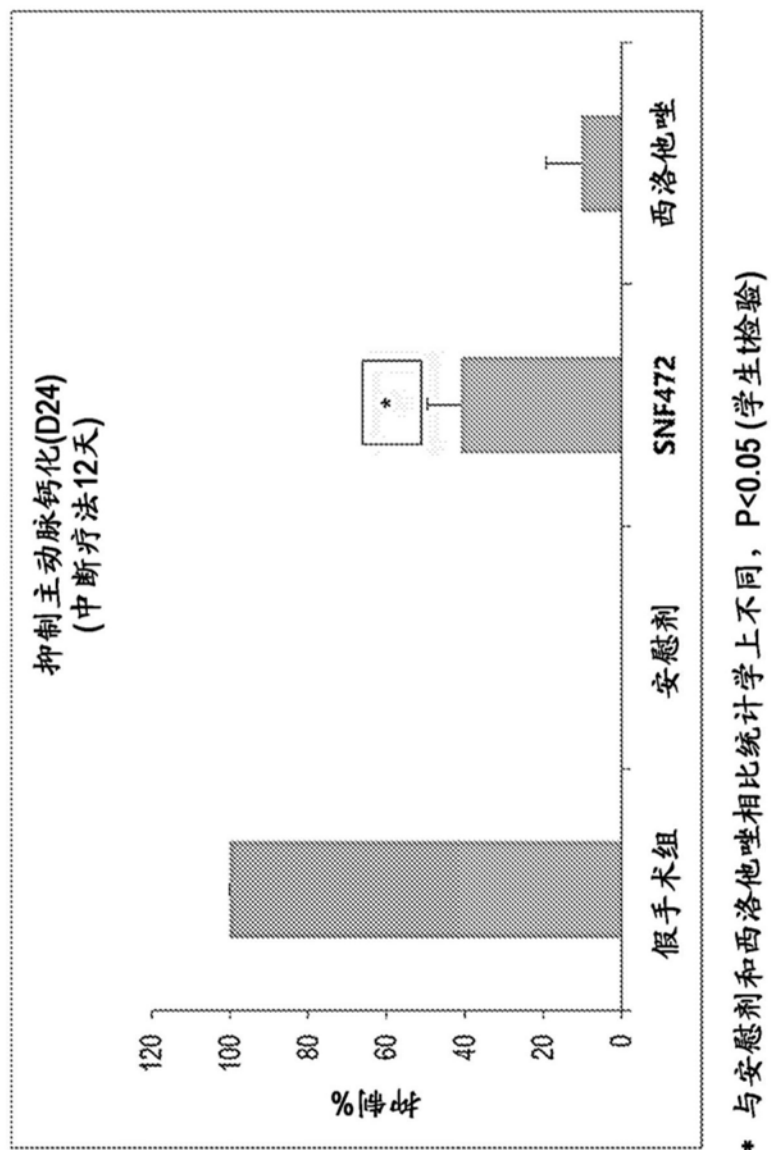
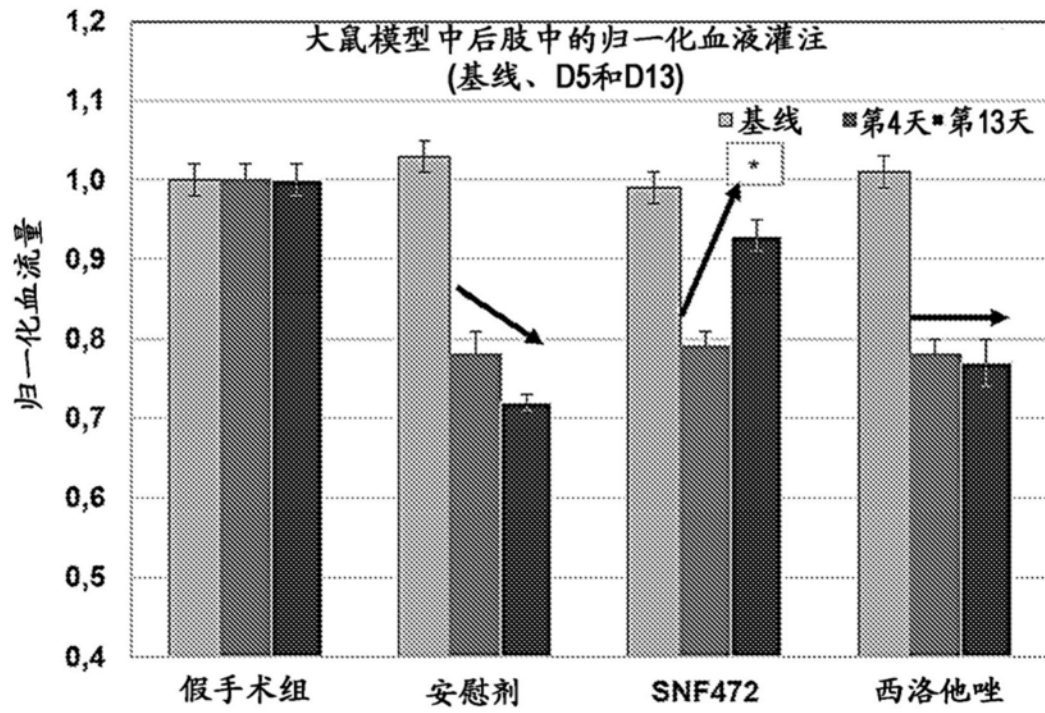


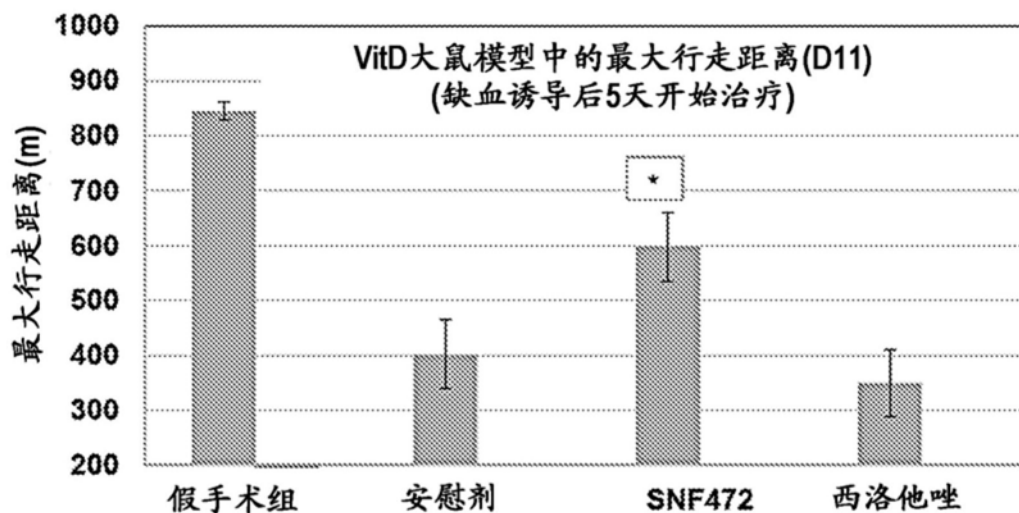
图14



\* 与媒介物组3相比统计学上不同,  $P < 0.001$  (学生t检验)

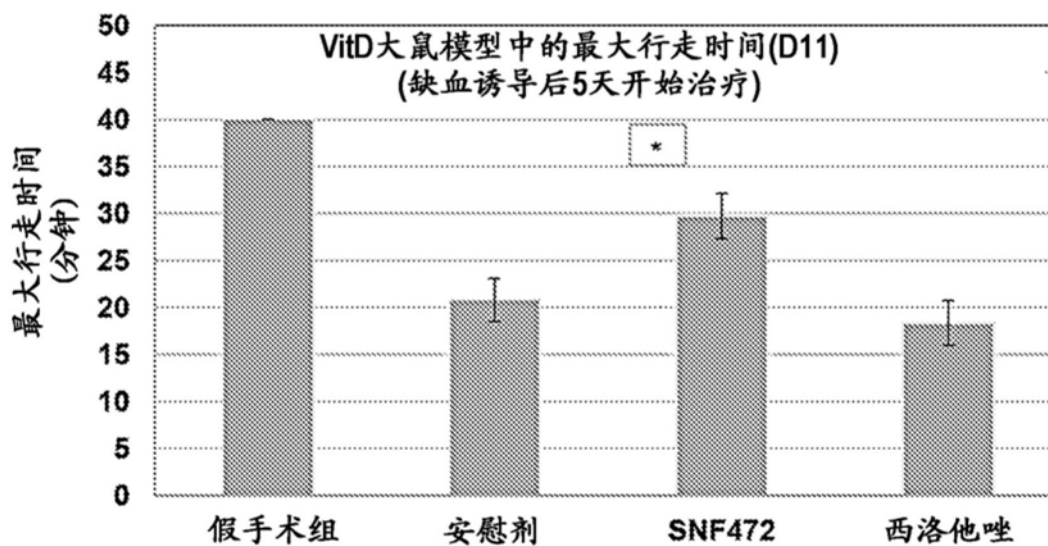
图15

## A) 最大行走距离(MWD)



\* 与媒介物组3相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

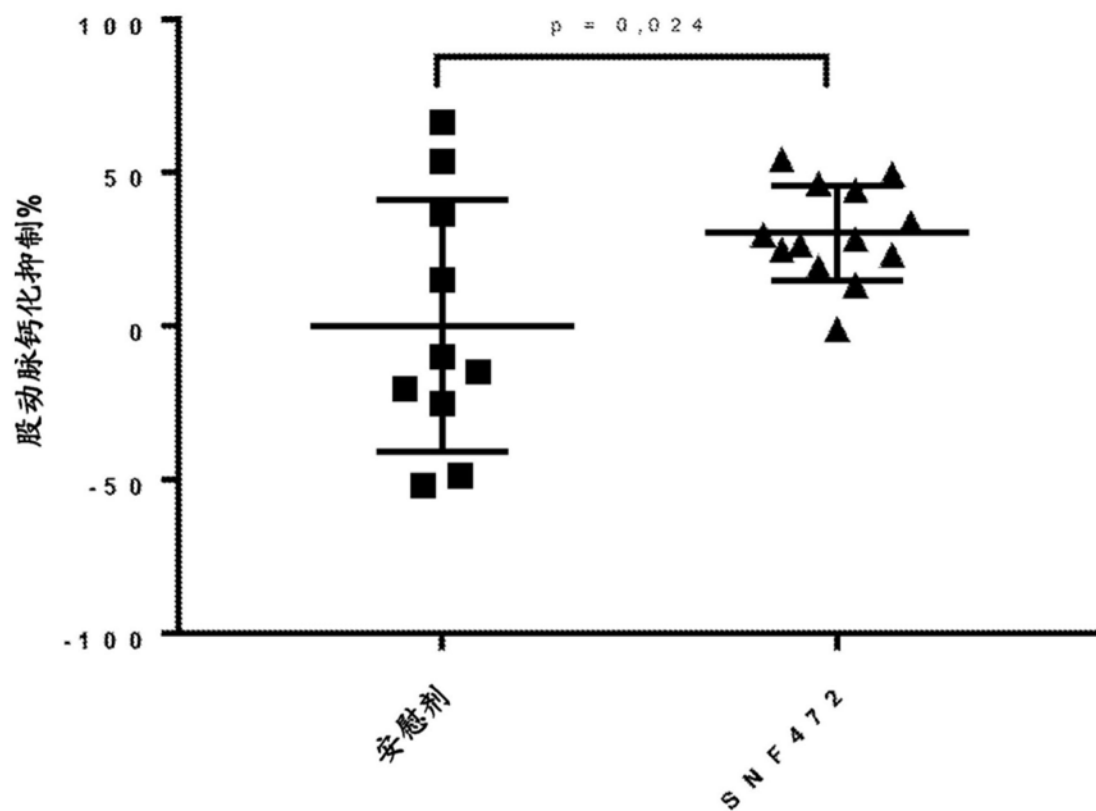
## B) 最大行走时间(MWT)



\* 与媒介物组3相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

图16





\* 与安慰剂相比统计学上不同,  $P < 0.05$  (学生t检验)

图17