



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105705149 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201480060987. 4

A61P 29/00(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 10. 02

(30) 优先权数据

61/886, 403 2013. 10. 03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 05. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/058738 2014. 10. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/051067 EN 2015. 04. 09

(71) 申请人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 河村透 藤谷靖志 泷泽正之

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 沈锦华

(51) Int. Cl.

A61K 31/69(2006. 01)

权利要求书1页 说明书22页

(54) 发明名称

用于预防或治疗系统性红斑狼疮和 / 或狼疮性肾炎的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和 / 或狼疮性肾炎的方法, 所述方法包括向所述患者施用有效量的 [(1R)-1-({[(2, 5- 二氯苯甲酰基) 氨基] 乙酰基} 氨基)-3- 甲基丁基] 硼酸或其柠檬酸酯, 或其药学上可接受的盐。

1. 一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是

2,2'-{2-[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸,

4-(R,S)-(羧甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)乙酰胺基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸,或

其混合物。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是2,2'-{2-[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是4-(R,S)-(羧甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)乙酰胺基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸。

5. 一种化合物[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐,其用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

6. 一种化合物[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐的用途,所述化合物用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物。

7. 一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中所述药物包含化合物[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐。

用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法。

背景技术

[0002] 系统性红斑狼疮(SLE)是临床表现多样并且遵循复发和缓解过程的一种慢性自体免疫性疾病。SLE可以影响任何器官系统,但主要涉及皮肤、关节、肾脏及神经系统。狼疮性肾炎(LN)是最严重的SLE并发症之一,因为它是不良预后的主要预测因素。尽管可用的疗法,如类固醇和免疫抑制剂,例如环磷酰胺和霉酚酸酯,改善了SLE和/或LN患者的结果,但仍特别需要安全并且更有效的治疗(参见Arthritis Care&Research,63,797-808(2012))。

[0003] 本发明公开了以下化合物作为预防或治疗自体免疫疾病的化合物。

[0004] 专利文献1-6和非专利文献1公开了一种用于预防或治疗自体免疫疾病的肽类化合物。

[0005] 文献清单

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:WO 96/13266

[0008] 专利文献2:WO 2009/020448

[0009] 专利文献3:WO 2009/154737

[0010] 专利文献4:WO 2010/036357

[0011] 专利文献5:WO 2011/123502

[0012] 专利文献6:WO 2012/1190567

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:Nature Medicine,第14卷,748-755,2008

发明内容

[0015] 发明解决的问题

[0016] 需要开发一种可用于预防或治疗系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎及类似疾病并且具有功效和低毒性的化合物。

[0017] 解决问题的方法

[0018] 本发明人进行了深入的研究来尝试解决以上提到的问题并且发现,[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐可用于预防或治疗系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎及类似疾病,并且具有功效和低毒性。基于这一发现,本发明人进行了深入的研究并完成本发明。

[0019] 因此,本发明提供以下内容。

[0020] (1)一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的化合物[(1R)-1-([[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐;

[0021] (2)如以上提到的(1)所述的方法,其中所述化合物是

[0022] 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸,

[0023] 4-(R,S)-(羧甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)乙酰胺基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸,或

[0024] 其混合物;

[0025] (3)如以上提到的(1)所述的方法,其中所述化合物是2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸;

[0026] (4)如以上提到的(1)所述的方法,其中所述化合物是4-(R,S)-(羧甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)乙酰胺基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸;

[0027] (5)一种化合物[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐,其用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎;

[0028] (6)一种化合物[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐的用途,所述化合物用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物;

[0029] (7)一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中所述药物包含化合物[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基)氨基)-3-甲基丁基]硼酸或其柠檬酸酯,或其药学上可接受的盐;

[0030] 及类似内容。

[0031] 发明的作用

[0032] 本发明的化合物可用于预防或治疗系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎及类似疾病,并且具有功效和低毒性。

具体实施方式

[0033] 除非另作清楚陈述,否则本文使用的术语“蛋白酶体”意图指组成型蛋白酶体、免疫蛋白酶体或二者。

[0034] 术语“约”在本文中用于指近似地、在……左右、粗略地或大约。当术语“约”与数字范围结合使用时,其通过扩大所陈述的数字的上下限值来对该范围进行修饰。一般说来,术语“约”在本文中用于以10%方差的数字值修改所陈述的值的上限和下限。

[0035] 如本文所使用,术语“包括”意思指“包括但不限于”。

[0036] 如本文所使用,术语“患者”意思指动物,优选哺乳动物,更优选人。

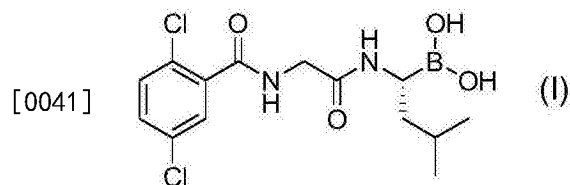
[0037] 如本文所使用,术语“有效量”意思指这样一种量,当适当地施用给患者时,该量足以(a)使所治疗的病症或疾病状态的严重程度可检测的减轻;(b)改善或缓解患者疾病或病症的症状;或(c)减慢或防止所治疗的病症或疾病状态的发展,或以其它方式使所治疗的病症或疾病状态稳定或延长其稳定状态。还应了解,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别

及饮食;施用时间;排泄速率;药物组合;治疗医师的判断;以及所治疗的特定疾病的严重程度。

[0038] 如本文所使用,术语“治疗”意思指对患有所治疗的相关病症,或有发展所治疗的相关病症的风险或经历所治疗的相关病症的复发的患者的治疗,包括抑制所治疗的相关病症的发展。

[0039] 除非另作陈述,否则本文中所描绘的结构还意图包括不同之处仅在于存在一个或多个富含同位素的原子的化合物。举例来说,具有本发明结构但氢原子被氘或氚置换,或者碳被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳置换的化合物在本发明的范围内。

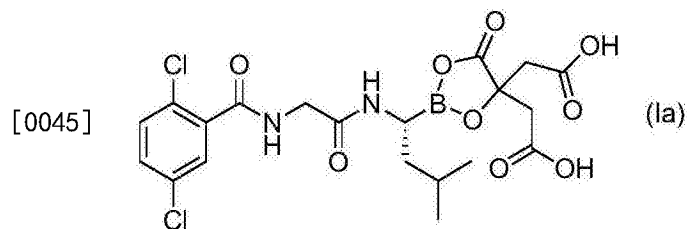
[0040] [(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基}氨基)-3-甲基丁基]硼酸(别名: N^2 -(2,5-二氯苯甲酰基)-N-[(1R)-1-(二氢硼烷基)-3-甲基丁基]甘氨酸胺)[下文中称为化合物(I)]是以式(I)表示:



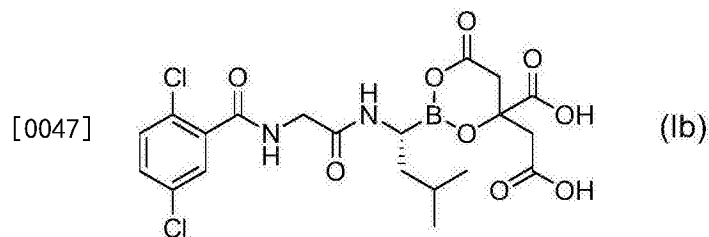
[0042] 并且公开于Olhava和Danca的美国专利号7,442,830和WO 2009/020448中,这些专利的全文通过引用并入本文中。

[0043] 化合物(I)的二羟基硼烷基(-B(OH)₂)任选地用柠檬酸酯化。

[0044] 化合物(I)的柠檬酸酯的优选实例包括2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-二氯苯甲酰基)氨基]乙酰基}氨基)-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸(别名:2,2'-{2-[(1R)-1-{[N-(2,5-二氯苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-3-甲基丁基]-5-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-4,4-二基}二乙酸)[下文中称为化合物(Ia)],以下式表示:



[0046] 及4-(R,S)-(羧甲基)-2-((R)-1-(2-(2,5-二氯苯甲酰胺基)乙酰胺基)-3-甲基丁基)-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸(别名:4-(羧甲基)-2-[(1R)-1-{[N-(2,5-二氯苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-3-甲基丁基]-6-氧代-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-4-甲酸)[下文中称为化合物(Ib)],以下式表示:



[0048] 化合物(Ia)和(Ib)公开于WO 2009/154737中,该案全文通过引用并入本文中。

[0049] 除非另作陈述,否则化合物(I)或其柠檬酸酯的任何结晶形式在本发明的范围内。

[0050] 化合物(I)或其柠檬酸酯(包括化合物(Ia)和(Ib))或其药学上可接受的盐(下文中称为本发明的化合物)可用作哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴、人等)的蛋白酶体抑制剂。本发明的化合物被用作药剂,如用于预防或治疗可能受蛋白酶体影响的疾病(例如,自体免疫疾病和抗体介导的疾病)的药剂。

[0051] 具体说来,本发明的化合物可用于预防或治疗系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、类风湿性关节炎、斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome)、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、1型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、特发性肺纤维化、硬化、心内膜心肌纤维化、硬皮病/系统性硬化、抗体介导的排斥反应、器官移植中抗体介导的排斥反应、肾移植中抗体介导的排斥反应、肺移植中抗体介导的排斥反应、心脏移植中抗体介导的排斥反应、肝移植中抗体介导的排斥反应、胰腺移植中抗体介导的排斥反应、移植物抗宿主疾病等。

[0052] 本发明的化合物可用于脱敏疗法。

[0053] 在优选实施方案中,使用了本发明的化合物(优选化合物(I)的柠檬酸酯,更优选化合物(Ia))来预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

[0054] 本发明提供了一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,该方法包括向该患者施用有效量的本发明的化合物。

[0055] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,该方法包括向该患者施用有效量的化合物(Ia)。

[0056] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,该方法包括向该患者施用有效量的化合物(Ib)。

[0057] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗有需要的患者的系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的方法,该方法包括向该患者施用有效量的化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物。

[0058] 本发明提供了用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的本发明的化合物。

[0059] 在一些实施方案中,本发明提供了用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的化合物(Ia)。

[0060] 在一些实施方案中,本发明提供了用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的化合物(Ib)。

[0061] 在一些实施方案中,本发明提供了用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物。

[0062] 本发明提供了本发明化合物的用途,该化合物是用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物。

[0063] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ia)的用途,该化合物是用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物。

[0064] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ib)的用途,该化合物是用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物。

[0065] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物的用途,该混合物是用于制备供预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物。

[0066] 本发明提供了一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中该药物包含本发明的化合物。

[0067] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中该药物包含化合物(Ia)。

[0068] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中该药物包含化合物(Ib)。

[0069] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物,其中该药物包含化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物。

[0070] 本发明提供了本发明化合物的用途,该化合物是用于制备供治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物组合物(如本文所描述)。

[0071] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ia)的用途,该化合物是用于制备供治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物组合物。

[0072] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ib)的用途,该化合物是用于制备供治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物组合物。

[0073] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物的用途,该混合物是用于制备供治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的药物组合物。

[0074] 本发明提供了有效量的本发明化合物的用途,该化合物是用于治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

[0075] 在一些实施方案中,本发明提供了有效量的化合物(Ia)的用途,该化合物是用于治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

[0076] 在一些实施方案中,本发明提供了有效量的化合物(Ib)的用途,该化合物是用于治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

[0077] 在一些实施方案中,本发明提供了有效量的化合物(Ia)与化合物(Ib)的混合物的用途,该混合物是用于治疗系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎。

[0078] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是口服的。

[0079] 在某些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是口服的。在某些此类实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是以一个或多个胶囊施用的。

[0080] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是静脉内施用的。

[0081] 在某些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是静脉内施用的。

[0082] 尽管剂量取决于目标疾病、症状、施用对象、施用方法等而变化,但对于作为治疗剂口服用于系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎来说,例如该剂量一般是每千克体重约0.01-100mg,优选是每千克体重0.05-30mg,更优选是每千克体重0.5-10mg作为本发明化合物的一次剂量,该剂量是例如一天施用一次至三次、每周施用一次、每周施用两次等。

[0083] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是根据每周一次的方案施用。

[0084] 在一些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是根据每周一次的方案施用。

[0085] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是在28天周期的第1天、第8天和第15天施用。

[0086] 在一些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是在28天周期的第1天、第8天和

第15天施用。

[0087] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是根据每周两次的方案施用。

[0088] 在一些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是根据每周两次的方案施用。

[0089] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是在21天周期的第1天、第4天、第8天及第11天施用。

[0090] 在一些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是在21天周期的第1天、第4天、第8天及第11天施用。

[0091] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物是结合其它治疗方式一起施用的。

[0092] 在某些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物是结合其它治疗方式一起施用的。

[0093] 在某些此类实施方案中,所述其它治疗方式是通常施用给系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的患者的方式。

[0094] 在一些此类实施方案中,该其它治疗方式是放射疗法或血浆除去法。

[0095] 在一些此类实施方案中,该其它治疗方式是其它治疗剂。

[0096] 在一些此类实施方案中,该其它治疗方式是放射疗法和一种或多种治疗剂。

[0097] 在以上实施方案中,该其它治疗剂可以通过相同剂型或作为独立剂型施用。当以独立剂型施用时,所述其它治疗剂可以在施用本发明的化合物或其药物组合物之前、同时或之后施用。

[0098] 本发明的化合物可以与用于预防或治疗各种疾病的其它药物一起使用。

[0099] 举例来说,当使用本发明的化合物作为蛋白酶体抑制剂时,其可以与以下药物一起使用。

[0100] (1)非类固醇抗炎药(NSAID)

[0101] (i)经典NSAID

[0102] 阿氯芬酸(alcofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、依托度酸(etodolac)、非诺洛芬(fenoprofen)、噻洛芬酸(thiaprofenic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、萘丁美酮(nabumeton)、对乙酰胺基酚(acetaminophen)、非那西丁(phenacetin)、乙水杨胺(ethenzamide)、舒尔必宁(sulpyrine)、安替比林(antipyrine)、米格来宁(migrenin)、阿司匹林、甲芬那酸(mefenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、洛索洛芬钠(loxoprofen sodium)、保泰松(phenylbutazone)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、氟洛芬(flurbiprofen)、芬布芬(fenbufen)、普拉洛芬(pranoprofen)、夫洛非宁(floctafenine)、吡罗昔康(piroxicam)、依匹唑(epirizole)、盐酸噻拉米特(tiaramide hydrochloride)、扎托洛芬(zaltoprofen)、甲磺酸加贝酯(gabexate mesylate)、甲磺酸卡莫司他(camostat mesylate)、乌司他丁(ulinastatin)、秋水仙碱(colchicine)、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴马隆(benzbromarone)、别嘌醇(allopurinol)、金硫丁二钠(sodium

aurothiomalate)、透明质酸钠(hyaluronate sodium)、水杨酸钠、盐酸吗啡(morphine hydrochloride)、水杨酸、(atropine)、东莨菪碱(scopolamine)、吗啡、哌替啶(pethidine)、左啡诺(levorphanol)、羟吗啡酮(oxymorphone)或其盐等

[0103] (ii)环加氧酶抑制剂(COX-1选择性抑制剂、COX-2选择性抑制剂等)

[0104] 水杨酸衍生物(例如塞来昔布(celecoxib)、阿司匹林)、依托昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、双氯芬酸、吲哚美辛、洛索洛芬(loxoprofen)等

[0105] (iii)释放一氧化氮的NSAID

[0106] (2)改善疾病的抗风湿药(DMARD)

[0107] (i)金制剂

[0108] 金诺芬(auranofin)等

[0109] (ii)青霉胺

[0110] D-青霉胺

[0111] (iii)氨基水杨酸制剂

[0112] 柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(mesalazine)、奥沙拉秦(olsalazine)、巴柳氮(balsalazide)等

[0113] (iv)抗疟疾药

[0114] 氯喹(chloroquine)等

[0115] (v)嘧啶合成抑制剂

[0116] 来氟米特(leflunomide)等

[0117] (vi)普乐可复(prograf)

[0118] (3)抗细胞因子药物

[0119] (I)蛋白质药物

[0120] (i)TNF抑制剂

[0121] 依他普特(etanercept)、英利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、聚乙二醇赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、戈利木单抗(golimumab)、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受体、TNF- α 结合蛋白、抗TNF- α 等。

[0122] (ii)白细胞介素-1抑制剂

[0123] 阿那白滞素(anakinra)(白细胞介素-1受体拮抗剂)、可溶性白细胞介素-1受体等。

[0124] (iii)白细胞介素-6抑制剂

[0125] 托珠单抗(tocilizumab)(抗白细胞介素-6受体抗体)、抗白细胞介素-6抗体等。

[0126] (iv)白细胞介素-10药物

[0127] 白细胞介素-10等

[0128] (v)白细胞介素-12/23抑制剂

[0129] 优特克单抗(ustekinumab)、贝伐珠单抗(briakinumab)(抗白细胞介素-12/23抗体)等。

[0130] (vi)B细胞活化抑制剂

[0131] 利妥昔单抗(rituximab)、贝利木单抗(belimumab)等。

[0132] (vii)共刺激分子相关蛋白质制剂

- [0133] 阿巴西普(abatacept)等。
- [0134] (II)非蛋白质药物
- [0135] (i)MAPK抑制剂
- [0136] BMS-582949等。
- [0137] (ii)基因调节剂
- [0138] 涉及信号转导的分子,如NF- κ 、NF- κ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等的抑制剂等。
- [0139] (iii)细胞因子产生抑制剂
- [0140] 艾拉莫德(iguratimod)、替托司特(tetomilast)等。
- [0141] (iv)TNF- α 转化酶抑制剂
- [0142] (v)白细胞介素-1 β 转化酶抑制剂
- [0143] VX-765等。
- [0144] (vi)白细胞介素-6拮抗剂
- [0145] HMPL-004等。
- [0146] (vii)白细胞介素-8抑制剂
- [0147] IL-8拮抗剂、CXCR1和CXCR2拮抗剂、瑞帕立辛(reparixin)等。
- [0148] (viii)趋化因子拮抗剂
- [0149] CCR9拮抗剂(CCX-282、CCX-025)、MCP-1拮抗剂等。
- [0150] (ix)白细胞介素-2受体拮抗剂
- [0151] 地尼白介素(denileukin)、地非托斯(diftitox)等。
- [0152] (x)治疗性疫苗
- [0153] TNF- α 疫苗等。
- [0154] (xi)基因治疗药物
- [0155] 旨在促进具有抗炎作用的基因的表达的基因治疗药物,如白细胞介素-4、白细胞介素-10、可溶性白细胞介素-1受体、可溶性TNF- α 受体等。
- [0156] (xii)反义化合物
- [0157] ISIS-104838等。
- [0158] (4)整合素抑制剂
- [0159] 那他珠单抗(natalizumab)、维多珠单抗(vedolizumab)、AJM300、TRK-170、E-6007等。
- [0160] (5)免疫调节剂(免疫抑制剂)
- [0161] 甲氨蝶呤、环磷酰胺、MX-68、二盐酸阿替莫德、BMS-188667、CKD-461、利美索龙(rimexolone)、环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、胍立莫司(gusperimus)、硫唑嘌呤、抗淋巴细胞血清、冷冻干燥的磺酸化正常免疫球蛋白、红细胞生成素、集落刺激因子、白细胞介素、干扰素、静脉内免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白、RSLV-132等。
- [0162] (6)蛋白酶体抑制剂
- [0163] 硼替佐米(bortezomib)等。
- [0164] (7)JAK抑制剂
- [0165] 托法替尼(tofacitinib)等
- [0166] (8)类固醇

[0167] 地塞米松、己烷雌酚(hexestrol)、甲巯咪唑(methimazole)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、氟西奈德(flucinonide)、乙酸氟轻松、泼尼松龙(predonisolone)、甲基泼尼松龙、乙酸可的松、氢化可的松、氟米龙(fluorometholone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、雌三醇等。

[0168] (9)血管紧张素转化酶抑制剂

[0169] 依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、雷米普利(ramipril)、赖诺普利(lisinopril)、西拉普利(cilazapril)、培哚普利(perindopril)等。

[0170] (10)血管紧张素II受体拮抗剂

[0171] 坎地沙坦(candesartan)、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)(TCV-116)、缬沙坦(valsartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、奥美沙坦(olmesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)等。

[0172] (11)利尿药

[0173] 氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、螺内酯(spironolactone)、呋塞米(furosemide)、吲达帕胺(indapamide)、苄氟噻嗪(bendrofluazide)、环戊噻嗪(cyclopenthiazide)等。

[0174] (12)强心药

[0175] 地高辛、多巴酚丁胺等。

[0176] (13) β 受体拮抗剂

[0177] 卡维地洛(carvedilol)、美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)等。

[0178] (14)Ca敏化剂

[0179] MCC-135等。

[0180] (15)Ca通道拮抗剂

[0181] 硝苯地平(nifedipine)、地尔硫卓(diltiazem)、维拉帕米(verapamil)等。

[0182] (16)抗血小板药,抗凝剂

[0183] 肝素、阿司匹林、华法林(warfarin)等。

[0184] (17)HMG-CoA还原酶抑制剂

[0185] 阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)等。

[0186] (18)避孕药

[0187] (i)性激素或其衍生物

[0188] 孕激素或其衍生物(例如,孕酮、 17α -羟基孕酮、甲羟孕酮、乙酸甲羟孕酮、炔诺酮、庚酸炔诺酮、炔诺酮、乙酸炔诺酮、异炔诺酮、左炔诺孕酮、炔诺孕酮、双醋炔诺醇、去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、黄体素(progestin)、依托孕烯(etonogestrel)、屈螺酮(drospirenone)、地诺孕素(dienogest)、曲美孕酮(trimegestone)、烯诺孕酮(nestorone)、乙酸氯地孕酮、米非司酮(mifepristone)、乙酸诺美孕酮、Org-30659、TX-525、EMM-310525,或者孕激素或其衍生物与雌激素或其衍生物(雌三醇、苯甲酸雌二醇、环戊丙酸雌二醇、二丙酸雌二醇、庚酸雌二醇、环己甲酸雌二醇、苯丙酸雌二醇、十一烷酸雌二醇、戊酸雌二醇、雌酮、炔雌醇(ethinylestradiol)、美雌醇(mestranol))的组合等。

[0189] (ii)抗雌激素

- [0190] 奥美昔芬(ormeloxifene)、米非司酮(mifepristone)、Org-33628等。
- [0191] (iii)杀精子剂
- [0192] ucarcide等。
- [0193] (19)其它
- [0194] (i)T细胞抑制剂
- [0195] (ii)肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂
- [0196] 霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)等。
- [0197] (iii)粘附分子抑制剂
- [0198] ISIS-2302、选择素抑制剂、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1等。
- [0199] (iv)沙立度胺(thalidomide)
- [0200] (v)组织蛋白酶抑制剂
- [0201] (vi)基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂
- [0202] V-85546等。
- [0203] (vii)葡萄糖-6-磷酸脱氢酶抑制剂
- [0204] (viii)二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂
- [0205] (ix)磷酸二酯酶IV(PDE IV)抑制剂
- [0206] 罗氟司特(roflumilast)、CG-1088等。
- [0207] (x)磷脂酶A₂抑制剂
- [0208] (xi)iNOS抑制剂
- [0209] VAS-203等。
- [0210] (xii)微管刺激剂
- [0211] 太平洋紫杉醇等。
- [0212] (xiii)微管抑制剂
- [0213] reumacon等。
- [0214] (xiv)II类MHC拮抗剂
- [0215] (xv)前列环素激动剂
- [0216] 伊洛前列素(iloprost)等。
- [0217] (xvi)CD4拮抗剂
- [0218] 扎木单抗(zanolimumab)等。
- [0219] (xvii)CD23拮抗剂
- [0220] (xviii)LTB₄受体拮抗剂
- [0221] DW-1305等。
- [0222] (xix)5-脂氧合酶抑制剂
- [0223] 齐留通(zileuton)等。
- [0224] (xx)胆碱酯酶抑制剂
- [0225] 加兰他敏(galanthamine)等。
- [0226] (xxi)酪氨酸激酶抑制剂
- [0227] Tyk2抑制剂(WO 2010/142752)等。
- [0228] (xxii)组织蛋白酶B抑制剂

- [0229] (xxiii)腺苷脱氨酶抑制剂
- [0230] 喷司他丁(pentostatin)等。
- [0231] (xxiv)骨生成刺激剂
- [0232] (xxv)二肽基肽酶抑制剂
- [0233] (xxvi)胶原蛋白激动剂
- [0234] (xxvii)辣椒碱乳膏
- [0235] (xxviii)透明质酸衍生物
- [0236] Synvisc(hylan G-F 20)、orthovisc等。
- [0237] (xxix)硫酸葡萄糖胺
- [0238] (xxx)胺普立糖(amiprilose)
- [0239] (xxxi)CD-20抑制剂
- [0240] 利妥昔单抗、替伊莫单抗(ibritumomab)、托西莫单抗(tositumomab)、奥法木单抗(ofatumumab)等。
- [0241] (xxxii)BAFF抑制剂
- [0242] 贝利木单抗、塔巴木单抗(tabalumab)、阿塞西普(atacept)、A-623等。
- [0243] (xxxiii)CD52抑制剂
- [0244] 阿仑单抗(alemtuzumab)等。
- [0245] 除以上提到的药物外的其它伴随药物包括例如抗细菌剂、抗真菌剂、抗原虫剂、抗生素、止咳和化痰药、镇静剂、麻醉剂、抗溃疡药、抗心律不齐剂、降压利尿药、抗凝血剂、镇定剂、安定药、抗肿瘤药、降血脂药、肌肉松弛剂、抗惊厥药、抗抑郁剂、抗过敏药、强心剂、心律不齐治疗药物、血管扩张剂、血管收缩剂、降压利尿剂、糖尿病治疗药、抗麻醉药、维生素、维生素衍生物、平喘药、尿频/尿失禁治疗药、特应性皮炎治疗剂、过敏性鼻炎治疗剂、增压剂、内毒素拮抗剂或内毒素抗体、信号转导抑制剂、炎性介体活性的抑制剂、用于抑制炎性介体活性的抗体、抗炎性介体活性的抑制剂、用于抑制抗炎性介体活性的抗体等。其具体实例包括以下各物。
- [0246] (1)抗细菌剂
- [0247] (i)磺胺类药物
- [0248] 磺胺甲二唑、磺胺异噁唑、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺甲二唑、柳氮磺吡啶、磺胺嘧啶银等。
- [0249] (ii)喹诺酮类抗菌剂
- [0250] 萘啶酸、三水合吡哌酸、依诺沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、托西酸托氟沙星、盐酸环丙沙星、盐酸洛美沙星、司帕沙星、氟罗沙星等。
- [0251] (iii)抗结核剂
- [0252] 异烟肼、乙胺丁醇(盐酸乙胺丁醇)、对氨基水杨酸(对氨基水杨酸钙)、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、利福平、硫酸链霉素、硫酸卡那霉素、环丝氨酸等。
- [0253] (iv)抗耐酸细菌药物
- [0254] 二苯砒、利福平等。
- [0255] (v)抗病毒药
- [0256] 碘苷、阿昔洛韦、阿糖腺苷、更昔洛韦等。

[0257] (vi)抗HIV剂

[0258] 齐多夫定(zidovudine)、去羟肌苷(didanosine)、扎西他滨(zalcitabine)、硫酸茆地那韦乙醇盐(indinavir sulfate ethanolate)、利托那韦(ritonavir)等。

[0259] (vii)抗螺旋体药

[0260] (viii)抗生素

[0261] 盐酸四环素、氨苄西林、哌拉西林、庆大霉素、地贝卡星、卡那霉素、利维霉素、妥布霉素、阿米卡星、弗氏霉素、西索米星、四环素、氧四环素、氢吡四环素、去氧环素、氨苄西林、哌拉西林、替卡西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢噻啶、头孢克洛、头孢氨苄、头孢沙定、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢替安、头孢呋辛、头孢替安、头孢替安酯(cefotiam hexetil)、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、头孢地尼、头孢妥仑匹酯(cefditoren pivoxil)、头孢他啶、头孢匹胺、头孢磺啶、头孢甲肟、头孢泊肟罗替酯、头孢匹罗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢磺啶、头孢甲肟、头孢美唑、头孢米诺、头孢西丁、头孢拉宗、拉氧头孢、氟氧头孢、头孢唑林、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢唑肟、拉氧头孢、噻嗯霉素(thienamycin)、磺胺净素(sulfazecin)、胺曲南或其盐、灰黄霉素(griseofulvin)、兰卡杀菌素类(lankacidin-group)[Journal of Antibiotics(J.Antibiotics),38,877-885(1985)]、唑类化合物[2-[(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-4-[4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯基]-3(2H,4H)-1,2,4-三唑酮、氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)等]等。

[0262] (2)抗真菌剂

[0263] (i)聚乙烯类抗生素(例如,两性霉素B、制霉菌素、曲古霉素等。)

[0264] (ii)灰黄霉素(griseofulvin)、吡咯尼群(pyrrolnitrin)等。

[0265] (iii)胞嘧啶代谢拮抗剂(例如,氟胞嘧啶)。

[0266] (iv)咪唑衍生物(例如益康唑(econazole)、克霉唑(clotrimazole)、硝酸咪康唑(miconazole nitrate)、联苯苄唑(bifonazole)及氯康唑(croconazole))

[0267] (v)三唑衍生物(例如氟康唑和伊曲康唑)

[0268] (vi)硫代氨基甲酸衍生物(例如三萘酚)等。

[0269] (3)抗原虫剂

[0270] 甲硝唑、替硝唑、柠檬酸乙胺嗪、盐酸奎宁、硫酸奎宁等。

[0271] (4)止咳和化痰药

[0272] 盐酸麻黄碱、盐酸那可丁、磷酸可待因、磷酸二氢可待因、盐酸异丙肾上腺素、盐酸麻黄碱、盐酸甲麻黄碱、盐酸那可丁、阿洛拉胺(alloclamide)、氯苯达诺(chlophedianol)、比哌乙胺(picoperidamine)、氯哌斯(cloperastine)、普罗托醇(protokylol)、异丙肾上腺素、沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、羟蒂巴酚(oxymetebanol)、盐酸吗啡、氢溴酸美沙芬(dextromethorfan hydrobromide)、盐酸羟考酮(oxycodone hydrochloride)、磷酸二甲吗喃(dimemorphan phosphate)、海苯酸替培啶(tipepidine hibenzate)、柠檬酸喷托维林(pentoxyverine citrate)、盐酸氯苯达诺(clofedanol hydrochloride)、苯佐那酯(benzonatate)、愈创甘油醚(guaifenesin)、盐酸溴己新(bromhexine hydrochloride)、盐酸氨溴素(ambroxol hydrochloride)、乙酰半胱氨酸、盐酸乙基半胱氨酸、羧甲基半胱氨酸(carbocysteine)等。

[0273] (5)镇静剂

[0274] 盐酸氯丙嗪、硫酸阿托品、苯巴比妥、巴比妥、异戊巴比妥、戊巴比妥、硫喷妥钠、硫戊比妥钠、硝西泮(nitrazepam)、艾司唑仑(estazolam)、氟西泮(flurazepam)、卤沙唑仑(haloxazolam)、三唑仑(triazolam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、溴戊酰脲(bromovalerylurea)、水合氯醛(chloral hydrate)、三氯福司钠(triclofos sodium)等。

[0275] (6)麻醉剂

[0276] (6-1)局部麻醉剂

[0277] 盐酸可卡因、盐酸普鲁卡因、利多卡因、盐酸辛可卡因、盐酸丁卡因、盐酸甲哌卡因、盐酸布比卡因、盐酸奥布卡因、氨基苯甲酸乙酯、奥昔卡因(oxethazaine)等。

[0278] (6-2)全身麻醉剂

[0279] (i)吸入性麻醉剂(例如,乙醚、氟烷、一氧化二氮、异氟烷、恩氟烷(enflurane)等。)

[0280] (ii)静脉内麻醉剂(例如,盐酸氯胺酮、氟哌利多(droperidol)、硫喷妥钠、硫戊比妥钠、戊巴比妥等)等。

[0281] (7)抗溃疡药

[0282] 盐酸组胺、兰索拉唑(lansoprazole)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、哌仑西平(pirenzepine)、西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尿抑胃素(urogastone)、奥昔卡因(oxethazaine)、丙谷胺(proglumide)、奥美拉唑(omeprazole)、硫糖铝(sucralfate)、舒必利(sulpiride)、西曲酸酯(cetraxate)、吉法酯(gefarnate)、尿囊素铝(aldioxa)、替普瑞酮(teprenone)、前列地尔(prostaglandin)等。

[0283] (8)抗心律失常剂

[0284] (i)Na通道阻断剂(例如,奎尼丁(quinidine)、普鲁卡因胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)、阿义马林(ajmaline)、利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)、苯妥英(phenytoin))

[0285] (ii) β -阻断剂(例如,普萘洛尔(propranolol)、阿普洛尔(alprenolol)、盐酸布非洛尔(bufetolol hydrochloride)、氧烯洛尔(oxprenolol)、阿替洛尔(atenolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、美托洛尔(metoprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、吲哚洛尔(pindolol)、卡替洛尔(carteolol)、盐酸阿罗洛尔(arotinolol hydrochloride))

[0286] (iii)K通道阻断剂(例如,氨碘酮(amiodarone))

[0287] (iv)Ca通道阻断剂(例如,维拉帕米(verapamil)、地尔硫卓(diltiazem))等。

[0288] (9)降压利尿药

[0289] 六甲溴铵(hexamethonium bromide)、盐酸可乐定(clonidine hydrochloride)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、呋塞米(furosemide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、布美他尼(bumetanide)、美夫西特(mefruside)、阿佐塞米(azosemide)、螺内酯(spironolactone)、坎利酸钾(potassium canrenoate)、氨苯蝶啶(triamterene)、阿米洛利(amiloride)、乙酰唑胺(acetazolamide)、D-甘露糖醇、异山梨醇(isosorbide)、氨茶碱(aminophylline)等。

[0290] (10)抗凝血剂

[0291] 肝素钠、柠檬酸钠、活性蛋白质C、组织因子路径抑制剂、抗凝血酶III、达肝素钠(dalteparin sodium)、华法林钾、阿加曲班(argatroban)、加贝酯(gabexate)、柠檬酸钠、

奥扎格雷钠(ozagrel sodium)、多烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、贝前列素钠(beraprost sodium)、前列地尔(alprostadil)、盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、己酮可可碱(pentoxifylline)、双嘧达莫(dipyridamole)、替索激酶(tisokinase)、尿激酶(urokinase)、链激酶(streptokinase)等。

[0292] (11)镇定剂

[0293] 地西泮(diazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、美达西泮(medazepam)、(oxazolam)、氯噁唑仑(cloxazolam)、氯噁西泮(clotiazepam)、溴西泮(bromazepam)、依替唑仑(etizolam)、氟地西泮(fludiazepam)、羟嗪(hydroxyzine)等。

[0294] (12)安定药

[0295] 盐酸氯丙嗪(chlorpromazine hydrochloride)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、盐酸硫利达嗪(thioridazine hydrochloride)、马来酸奋乃静(perphenazine maleate)、庚酸氟奋乃静(fluphenazine enanthate)、马来酸丙氯拉嗪(prochlorperazine maleate)、马来酸左美丙嗪(levomepromazine maleate)、盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride)、氟哌啶醇(haloperidol)、溴哌利多(bromperidol)、螺哌隆(spiperone)、利舍平(reserpine)、盐酸氯卡帕明(clocapramine hydrochloride)、舒必利(sulpiride)、佐替平(zotepine)等。

[0296] (13)抗肿瘤药

[0297] 6-O-(N-氯乙酰基氨甲酰基)烟霉醇、博来霉素、甲氨蝶呤、放线菌素D、丝裂霉素C、柔红霉素、多柔比星、新制癌菌素、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、四氢呋喃基-5-氟尿嘧啶、毕西巴尼(picibanil)、香菇多糖(lentinan)、左旋咪唑(levamisole)、贝他定(bestatin)、阿齐美克(azimexon)、甘草甜素(glycyrrhizin)、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸博来霉素、硫酸培洛霉素、硫酸长春新碱、硫酸长春花碱、盐酸伊立替康、环磷酰胺、美法仑、白消安、噻替哌、盐酸丙卡巴肼、顺铂、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、替加氟(tegafur)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、甲萘酮、丙酸萘酮、庚酸萘酮、美雄烷、磷雌酚、乙酸氯地孕酮、乙酸亮丙瑞林、乙酸布舍瑞林等。

[0298] (14)抗高血脂药

[0299] 氯贝丁酯(clofibrate)、2-氯-3-[4-(2-甲基-2-苯基丙氧基)-苯基]丙酸乙酯[Chemical and Pharmaceutical Bulletin(Chem.Pharm.Bull)],38,2792-2796(1990)]、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普罗布考(probucol)、苯扎贝特(bezafibrate)、克利贝特(clinofibrate)、尼可莫尔(nicomol)、考来烯胺(cholestyramine)、硫酸葡聚糖钠等。

[0300] (15)肌肉松弛剂

[0301] 普立地诺(pridinol)、筒箭毒碱(tubocurarine)、巴夫龙(pancuronium)、盐酸托哌酮、氨基甲酸氯苯甘醚(chlorphenesin carbamate)、巴氯芬(baclofen)、氯美扎酮(chlormezanone)、美芬新(mephenesin)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、乙哌立松(eperisone)、替扎尼定(tizanidine)等

[0302] (16)抗惊厥剂

[0303] 苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethosuximide)、乙酰唑胺(acetazolamide)、氯氮

卓、三甲双酮(trimethadione)、卡巴氮平(carbamazepine)、苯巴比妥、扑米酮(primidone)、硫噻嗪(sulthiame)、丙基戊酸钠、氯硝西泮(clonazepam)、地西泮(diazepam)、硝西泮(nitrazepam)等。

[0304] (17)抗抑郁剂

[0305] 丙米嗪(imipramine)、氯米帕明(clomipramine)、诺昔替林(noxiptiline)、苯乙肼(phenelzine)、盐酸阿米替林(amitriptyline hydrochloride)、盐酸去甲替林(nortriptyline hydrochloride)、阿莫沙平(amoxapine)、盐酸米安色林(mianserin hydrochloride)、盐酸马普替林(maprotiline hydrochloride)、舒必利、马来酸氟伏沙明(flvoxamine maleate)、盐酸曲唑酮(trazodone hydrochloride)等。

[0306] (18)抗过敏药

[0307] 苯海拉明(diphenhydramine)、氯菲安明(chlorpheniramine)、曲吡那敏(tripelennamine)、米托地胺(metodilamine)、克立咪唑(clemizole)、二苯拉林(diphenylpyraline)、甲氧那明(methoxyphenamine)、色甘酸钠(sodium cromoglicate)、曲尼司特(tranilast)、瑞吡司特(repirinast)、氨米占司(amlexanox)、异丁司特(ibudilast)、酮替芬(ketotifen)、特非那定(terfenadine)、美喹他嗪(mequitazine)、盐酸氮卓斯汀(azelastine hydrochloride)、依匹斯汀(epinastine)、盐酸奥扎格雷(ozagrel hydrochloride)、普鲁司特水合物(pranlukast hydrate)、塞曲斯特(seratrodast)等。

[0308] (19)强心剂

[0309] 反- π -氧代樟脑、特瑞非洛(terephyllo1)、氨茶碱(aminophylline)、依替福林(etilefrine)、多巴胺(dopamine)、多巴酚丁胺、地诺帕明、氨茶碱、苯克林(bencirin)、氨力农(amrinone)、匹莫苯(pimobendan)、泛癸利酮(ubidecarenone)、洋地黄毒苷(digitoxin)、地高辛(digoxin)、甲基地高辛(methyldigoxin)、毛花苷C(lanatoside C)、G-毒毛花苷(G-strophanthin)等。

[0310] (20)血管舒张剂

[0311] 奥昔非君(oxyfedrine)、地尔硫卓(diltiazem)、妥拉唑林(tolazoline)、海索苯定(hexobendine)、巴美生(bamethan)、可乐定(clonidine)、甲基多巴(methyldopa)、胍那苳(guanabenz)等。

[0312] (21)血管收缩剂

[0313] 多巴胺、多巴酚丁胺(dobutamine)、地诺帕明(denopamine)等。

[0314] (22)降压利尿药

[0315] 六甲溴铵、血安定(pentolinium)、美卡拉明(mecamylamine)、乙肼苯吡嗪(ecarazine)、可乐定、地尔硫卓、硝苯地平等。

[0316] (23)抗糖尿病药

[0317] 甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、醋酸己脲(acetohexamide)、格列本脲(glibenclamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、阿卡波糖(acarbose)、依帕司他(epalrestat)、曲格列酮(troglitazone)、胰高血糖素(glucagon)、格列嘧啶(glymidine)、格列吡嗪(glipizide)、苯乙双胍(phenformin)、丁福明(buformin)、二甲双胍(metformin)等。

[0318] (24)抗麻醉药

[0319] 左洛啡烷(levallorphan)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)或其盐等。

[0320] (25)脂溶性维生素

[0321] (i)维生素A:维生素A₁、维生素A₂及视黄醇棕榈酸酯

[0322] (ii)维生素D:维生素D₁、D₂、D₃、D₄及D₅

[0323] (iii)维生素E:α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚、δ-生育酚、dl-α-生育酚烟酸酯

[0324] (iv)维生素K:维生素K₁、K₂、K₃及K₄

[0325] (v)叶酸(维生素M)等

[0326] (26)维生素衍生物

[0327] 维生素的各种衍生物,例如维生素D₃衍生物,如5,6-反-胆钙化醇、2,5-羟基胆钙化醇、1-α-羟基胆钙化醇等;维生素D₂衍生物,如5,6-反-麦角钙化醇等;等等。

[0328] (27)平喘药

[0329] 盐酸异丙肾上腺素、硫酸沙丁胺醇、盐酸丙卡特罗(procaterol hydrochloride)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、盐酸曲托喹酚(trimetoquinol hydrochloride)、盐酸妥洛特罗(tulobuterol hydrochloride)、硫酸奥西那林(orcioprenaline sulfate)、氢溴酸非诺特罗(fenoterol hydrobromide)、盐酸麻黄碱、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、氧托溴铵(oxitropium bromide)、氟托溴铵(flutropium bromide)、茶碱(theophylline)、氨茶碱、色甘酸钠(sodium cromoglicate)、曲尼司特(tranilast)、瑞吡司特(repirinast)、氨米占司(amlexanox)、异丁司特(ibudilast)、酮替芬、特非那定(terfenadine)、美喹他嗪(mequitazine)、氮卓斯汀(azelastine)、依匹斯汀(epinastine)、盐酸奥扎格雷(ozagrel hydrochloride)、普鲁司特水合物(pranlakast hydrate)、塞曲斯特(seratrovast)、地塞米松、泼尼松龙、氢化可的松、氢化可的松琥珀酸钠(hydrocortisone sodium succinate)、二丙酸倍氯米松(beclometasone dipropionate)等。

[0330] (28)尿频/尿失禁治疗剂

[0331] 盐酸黄酮哌酯等。

[0332] (29)特应性皮炎治疗剂

[0333] 色甘酸钠等。

[0334] (30)过敏性鼻炎治疗剂

[0335] 色甘酸钠、马来酸氯菲安明(chlorpheniramine maleate)、酒石酸阿利马嗪(alimemazine tartrate)、富马酸氯马斯汀(clemastine fumarate)、盐酸高氯环素(homochlorcyclizine hydrochloride)、非索非那定(fexofenadine)、美喹他嗪(mequitazine)等。

[0336] (31)升压药

[0337] 多巴胺、多巴酚丁胺、地诺帕明、洋地黄毒苷、地高辛、甲基地高辛、毛花苷C、G-毒毛花苷等。

[0338] (32)其它

[0339] 羟基喜树碱(hydroxycam)、双醋瑞因(diacerein)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、尼麦角林(nicergoline)、前列地尔等。

[0340] 配制和施用

[0341] 如果在这些组合物中利用化合物(I)或其柠檬酸酯的药理学上可接受的盐,那么该盐优选是衍生自无机或有机酸或碱。有关适合的盐的评述,例如参见Berge等人, J.Pharm.Sci.66:1-19(1977);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,A.Gennaro编辑,Lippincott Williams&Wilkins,2000。

[0342] 适合的酸加成盐的非限制性实例包括下述:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐(lucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基-丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐及十一烷酸盐。

[0343] 适合的碱加成盐包括但不限于,铵盐;碱金属盐,如锂盐、钠盐和钾盐;碱土金属盐,如钙盐和镁盐;其它多价金属盐,如锌盐;与有机碱,如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叔丁基胺、乙二胺、乙醇胺及胆碱等形成的盐;以及与如精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成的盐。

[0344] 所述药物组合物包含本发明化合物和药理学上可接受的载体。

[0345] 术语“药理学上可接受的载体”在本文中用于指这样一种材料,该材料与接受对象,优选哺乳动物,更优选人相容,并且适于将活性剂递送到目标部位,同时不会终止该药剂的活性。与该载体相关的毒性或副作用(如果存在)优选与用于活性剂预定用途的合理风险/效益比相称。

[0346] 术语“载体”、“佐剂”或“媒剂”在本文中可互换使用,并且包括任何和所有溶剂、稀释剂及其它液体媒剂、分散助剂或悬浮助剂、表面活性剂、pH调节剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等;而且适于所希望的特定剂型。Remington:The science and Practice of Pharmacy,第20版,A.Gennaro,Lippincott Williams&Wilkins,2000公开了用于配制药理学上可接受的组合物的各种载体及其已知的制备技术。除非任何常规载体介质与本发明的化合物不相容,如产生任何不希望的生物作用或另外以有害的方式与药理学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用,否则预期其使用在本发明的范围内。可以用作药理学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于,离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白类如人血清白蛋白、缓冲物质类如磷酸盐、碳酸盐、氢氧化镁及氢氧化铝、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、无热源水、盐或电解质(如硫酸钾、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠及锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖、蔗糖及甘露糖醇)、淀粉(如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素、粉末状黄芪胶;麦芽、明胶、滑石、赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、油(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油)、二醇类(如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、海藻酸、等渗生理盐水、林格氏溶液、醇类(如乙醇、异丙醇、十六烷醇及甘油)、环糊精类(如羟丙基 β -环糊精和磺基丁基醚 β -环糊精)、润滑剂类(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、石油烃类(如矿物油和矿脂)。根据配方设计者的判断,所述组合物中还可以存在着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂以及抗氧

化剂。

[0347] 本发明的药物组合物可以通过本领域众所周知的方法,如常规制粒、混合、溶解、囊封、冻干或乳化法等制造。该药物组合物可以被制成各种形式,包括颗粒、沉淀物或微粒、粉末(包括冻干的粉末、旋转干燥的粉末或喷雾干燥的粉末、无定形粉末)、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳液、酏剂、悬浮液或溶液。

[0348] 本发明的药物组合物被配制用于向哺乳动物,优选人施用药物。此类本发明的药物组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、表面、直肠、经鼻、经颊、阴道或经由植入的储集器施用。如本文所使用,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内及颅内注射或输注技术。优选地,所述药物组合物是经口、静脉内或皮下施用。该药物组合物可以被设计成短效、快速释放或长效的。又另外,该药物组合物可以通过局部而非全身方式施用。

[0349] 供口服的液体剂型包括但不限于,药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除本发明的化合物外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、环糊精、二甲基甲酰胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[0350] 可以根据已知技术,使用适合的分散剂或润湿剂及悬浮剂来配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.及等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外,在可注射制剂中使用了脂肪酸,如油酸。可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过并入在使用前可溶解于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来对可注射配制物进行灭菌。配制用于肠胃外施用的组合物可以通过快速注射或通过定时推注进行注射,或者可以通过连续输注施用。

[0351] 供口服的固体剂型包括胶囊、片剂、粉剂及颗粒剂。在这些固体剂型中,将本发明的化合物与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载剂,如柠檬酸钠或磷酸氢二钙,和/或以下各物混合:a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及硅胶;b)粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸酯、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;e)溶解延迟剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)润湿剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,如高岭土和膨润土;及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂,如磷酸盐或碳酸盐。

[0352] 还可以使用如乳糖(lactose)或奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂,将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。固体剂型片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂及颗粒剂,可以用包衣和外壳制备,如肠溶包衣和本领域中众所周知的其

它包衣。其可以任选地含有遮光剂并且还可以是使其在肠道某一部分中任选地以延缓的方式只释放活性成分或优先释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。还可以使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂,将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0353] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物经口服施用。

[0354] 在某些实施方案中,化合物(Ia)或其药物组合物经口服施用。

[0355] 在一些此类实施方案中,包含化合物(Ia)的药物组合物被制备成明胶胶囊形式,如WO 2009/154737中所描述,该案全文通过引用并入本文中。

[0356] 在一些此类实施方案中,药物组合物包含化合物(Ia)、填充剂、任选使用的润滑剂、任选使用的流动助剂及任选使用的缓冲剂。

[0357] 在一些此类实施方案中,药物组合物包含化合物(Ia)、填充剂、润滑剂及流动助剂。

[0358] 在以上实施方案中,药物组合物包含约0.2%至约12%的化合物(Ia)或其结晶形式,约76.5%至约99.8%的填充剂,任选使用的最多约1.5%的润滑剂,及任选使用的最多约5%的流动助剂。口服药物组合物可以通过Elliott等人的WO 2009/154737中所描述的方法制备,该案全文通过引用并入本文中。

[0359] 本发明的化合物还可以是在一种或多种上述赋形剂存在下形成的微囊封形式。固体剂型片剂、糖衣锭、胶囊、丸剂及颗粒剂可以利用包衣及外壳制备,如肠溶包衣、控释包衣及药物配制技术中众所周知的其它包衣。在这些固体剂型中,可以将本发明的化合物与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。与常规实践相同,这些剂型也可以包含除惰性稀释剂外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,这些剂型还可以包含缓冲剂。其可以任选地含有遮光剂并且还可以是使其在肠道某一部分中任选地以延缓的方式只释放活性成分或优先释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0360] 供局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括油膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载剂以及可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用配制物、滴耳液及滴眼液也涵盖在本发明的范围内。此外,本发明涵盖使用透皮贴片,这些贴片具有向身体提供控制性递送化合物的附加益处。此类剂型可以通过将本发明的化合物溶解或分散于适当介质中制得。还可以使用吸收增强剂来增加本发明化合物穿过皮肤的通量。通过提供速率控制膜,或通过将本发明的化合物分散于聚合物基质或凝胶中,可以控制速率。

[0361] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物经静脉内施用。在一些此类实施方案中,本发明的化合物或其药物组合物可以被制备成冻干粉的形式,如WO02/059131(其全文通过引用并入本文中)或WO 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所描述。在一些实施方案中,该冻干粉还包含游离硼酸络合剂。优选地,混合物中游离硼酸络合剂与化合物(I)的摩尔比在约0.5:1至约100:1范围内,更优选在约5:1至约100:1范围内。在各个实施方案中,所述冻干粉包含游离硼酸络合剂和相应的硼酸酯,其摩尔比在约10:1至约100:1范围内、约20:1至约100:1范围内或约40:1至约100:1范围内。

[0362] 在一些实施方案中,所述冻干粉包含游离硼酸络合剂与化合物(I),基本上不含其

它组分。不过,药物组合物可以另外包含一种或多种其它药学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、膨胀剂、稳定剂、增溶剂及本领域中众所周知的其它物质。含有这些物质的药学上可接受的配制物的制备描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,A.Gennaro编辑,Lippincott Williams&Wilkins,2000,或最新版本中。在一些实施方案中,药物组合物包含本发明化合物、膨胀剂及缓冲剂。在一些实施方案中,药物组合物包含化合物(Ia)或其药学上可接受的盐、膨胀剂及缓冲剂。

[0363] 包含本发明化合物的冻干粉可以根据W0 02/059131(其全文通过引用并入本文中)或W0 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所描述的方法制备。在一些实施方案中,用于制备所述冻干粉的方法包括:(a)制备包含化合物(I)和硼酸络合剂的水性混合物;及(b)将该混合物冻干。在一些实施方案中,用于制备所述冻干粉的方法包括:(a)制备包含化合物(Ia)、膨胀剂及缓冲剂的水性混合物;及(b)将该混合物冻干。

[0364] 冻干粉优选通过添加适于药物施用的水性溶剂进行复水。适合的复水溶剂的实例包括但不限于,水、生理盐水及磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。优选地,冻干粉用标准(0.9%)生理盐水进行复水。复水后,在硼酸酯化合物与化合物(I)之间建立平衡。在一些实施方案中,在添加水性介质后例如10-15分钟内迅速达到平衡。平衡时存在的硼酸酯化合物和化合物(I)的相对浓度取决于多种参数,如溶液的pH、温度、硼酸络合剂的性质,及冻干粉中存在的硼酸络合剂与硼酸酯化合物的比率。

[0365] 用于本发明中的药物组合物优选被配制施用给患有系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎,或有发展系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎的风险或经历系统性红斑狼疮和/或狼疮性肾炎复发的患者。用于本发明中的优选的药物组合物是被配制口服、静脉内或皮下施用的那些。含有治疗有效量本发明化合物的以上剂型中的任一种在常规实验范围内并且在本发明范围内。在一些实施方案中,用于本发明中的药物组合物另外包含其它治疗剂。

[0366] 本发明组合物中存在的另外的治疗剂的量通常不超过通常以包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物施用时的量。优选地,另外的治疗剂的量将在通常存在于包含该药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%至约100%范围内。

[0367] 为了更充分地了解本发明,陈述以下制备和测试实施例。这些实施例说明了如何制备或测试特定组合物,并且不应解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0368] 实施例

[0369] 实施例1:制备化合物和药物组合物

[0370] 化合物(I)通过Olhava和Danca的美国专利号7,442,830(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ia)通过Elliott等人的W0 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ia)的口服胶囊配制物通过Elliott等人的W02009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ia)的静脉内配制物通过Elliott等人的W0 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。适于复水成静脉内配制物的化合物(Ia)的冻干配制物通过W0 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ib)通过Elliott等人的W02009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ib)的口服胶囊配制物通过Elliott等人的W0 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。化合物(Ib)的静脉内配制物通过Elliott等人的W0 2009/154737(其全文通过引用并入本

文中)中所公开的方法制备。适于复水成静脉内配制物的化合物(Ib)的冻干配制物通过WO 2009/154737(其全文通过引用并入本文中)中所公开的方法制备。

[0371] 实施例2:

[0372] 动物实验

[0373] 第0天和第14天,用KLH加佐剂对F344大鼠(雄性,7周龄)进行两次免疫。从最后一次免疫后8天开始,每周两次向大鼠施用媒剂或化合物(I)(0.3mpk,静脉内或1.5mpk,口服),持续4周,然后处死大鼠并收集血清、脾及骨髓。所有研究方案都获得了TAKEDA动物护理和使用委员会的批准。

[0374] 针对抗KLH IgG的ELISA

[0375] 将血清在-80℃下储存待用。血清中抗KLH IgG的滴度通过ELISA(KLH大鼠IgG ELISA试剂盒,Shibayagi)测量。

[0376] ELISpot测定

[0377] 从脾和骨髓中收集脾细胞和骨髓细胞。这些细胞在预先涂有KLH(Sigma,H7017-20MG)的96孔板上培养2小时,然后用PBS洗涤,随后将这些板与山羊抗大鼠IgG HRP偶联物(Millipore,AP136P)一起孵育1小时。通过添加TMB底物来观察产生抗KLH抗体的细胞,并通过ELISpot读取系统(AID)对产生抗KLH抗体的细胞的数量进行计数。

[0378] 统计分析

[0379] 数据表示平均值+s.e.m.(n=10)。使用学生t检验进行统计分析(*p<0.05,**p<0.01,相对于对照)。

[0380] 结果

[0381] 用化合物(I)(0.3mpk,静脉内或1.5mpk,口服)处理KLH免疫的大鼠四周明显抑制了抗KLH IgG滴度。此外,在ELISpot测定中,化合物(I)抑制脾和骨髓中产生抗KLH IgG的细胞的数量。总体来说,化合物(I)在大鼠KLH-TDAR模型中通过耗尽骨髓和脾中的抗体分泌细胞来显著抑制抗KLH IgG滴度的增加。

	抗 KLH IgG 滴度	抗 KLH IgG 分泌细胞的数量	
		骨髓 (/3×10 ⁵ 个细胞)	脾 (/1×10 ⁶ 个细胞)
[0382] 对照	770.6±101.5	244.0±42.2	114.8±24.5
化合物(I) 0.3mpk, 静脉内	509.5±54.4*	103.9±16.9**	37.0±6.8**
化合物(I) 1.5mpk, 口服	545.8±67.0*	156.4±32.0	50.1±12.2*

[0383] 数据是平均值加SE(n=10)*:p<0.05,**:p<0.01相对于对照(t检验)

[0384] 尽管前述发明出于清楚和理解的目的略微详细地进行了描述,但这些特定实施方案应视为说明性而非限制性的。应理解,本领域技术人员通过阅读本公开,在不背离本发明的真实范围的情况下,可以在形式和细节方面进行各种修改,本发明的范围由所附权利要求书而非具体实施方案界定。

[0385] 本文中提到的专利和科学文献确定了本领域技术人员可用的知识。除非另作定义,否则本文中使用的所有科技术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所了解

相同的含义。本文中引用的发布的专利、申请和参考文献都通过引用并入本文中,其引用程度就如同具体并且个别地指示其各自通过引用并入一般。在相矛盾的情况下,将以本公开(包括定义在内)为准。

[0386] 本申请是基于在美国提交的专利申请号61/886,403,其内容通过引用并入本文中。