



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104822374 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201380061929. 9

代理人 姚亮

(22) 申请日 2013. 09. 26

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/706, 153 2012. 09. 27 US

A61K 31/19(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/061911 2013. 09. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/052583 EN 2014. 04. 03

(71) 申请人 儿童医学中心公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 总医院公司

(72) 发明人 U·奥兹坎 J·马兹欧伯

R·马兹斯柴克 I·卡奇尔

S·卡比

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

公司 11127

权利要求书6页 说明书47页 附图23页

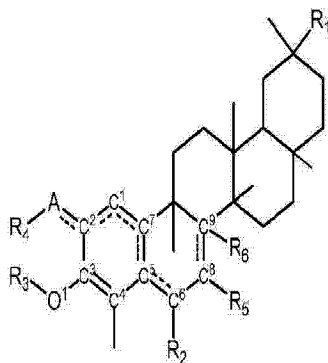
(54) 发明名称

用于治疗肥胖症的化合物和其使用方法

(57) 摘要

本文中提供五环三萜减肥剂。还提供医药制剂,其含有治疗有效量的一或多种减肥剂,或其药学上可接受的盐或前药与一或多种药学上可接受的赋形剂的组合。可向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与所述医药制剂以引起体重减轻、降低体脂肪、减少食物摄入、改良葡萄糖稳态、预防肥胖症或其组合。减肥剂也可与瘦素或瘦素类似物共同投与。

1. 一种药物制剂,其包含由式 I 定义的化合物



式 I

其中

A 与 C²、C¹与 C²、C¹与 C⁷、C⁷与 C⁵、C⁵与 C⁶以及 C⁸与 C⁹之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键；

R₁是羧酸 (-COOH)、伯酰胺 (例如 -CONH₂)、仲酰胺 (例如 -CONHR₇)、叔酰胺 (例如 -CONR₇R₇)、仲氨基甲酸酯 (例如 -OCONHR₇;-NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯 (例如 -OCONR₇R₇;-NR₇COOR₇)、尿素 (例如 -NHCONHR₇;-NR₇CONHR₇;-NHCONR₇R₇;-NR₇CONR₇R₇)、甲醇 (例如 -CH₂OH;-CHR₇OH;-CR₇R₇OH)、醚 (例如 -OR₇)、酯 (例如 -COOR₇)、酒精 (-OH)、硫醇 (-SH)、伯胺 (-NH₂)、仲胺 (例如 -NHR₇)、叔胺 (例如 -NR₇R₇)、硫醚 (例如 -SR₇)、亚磺酰基 (例如 -SOR₇)、磺酰基 (例如 -SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基: 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

R₂是氢;羟基 (-OH)、硫醇 (-SH)、醚 (例如 -OR₇)、硫醚 (例如 -SR₇)、伯胺 (-NH₂)、仲胺 (例如 -NHR₇)、叔胺 (例如 -NR₇R₇)、伯酰胺 (例如 -CONH₂)、仲酰胺 (例如 -NHCOR₇)、叔酰胺 (例如 -NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯 (例如 -OCONHR₇;-NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯 (例如 -OCONR₇R₇;-NR₇COOR₇)、尿素 (例如 -NHCONHR₇;-NR₇CONHR₇;-NHCONR₇R₇;-NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基 (例如 -SOR₇)、磺酰基 (例如 -SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基: 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

A 在 A 与 C²之间存在双键时是氮或氧,或在 A 与 C²之间存在单键时是氧;

R₃是氢、羰基 (例如 -COR₇),或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基: 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

R₄在 A 是氧且 A 与 C²之间存在双键时不存在,在 A 是氮且 A 与 C²之间存在双键时是羟基 (-OH),或在 A 是氧且 A 与 C²之间存在单键时是氢、羰基 (例如 -COR₇),或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基: 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、

硫醚、羧酸和芳基 ;或

A 是氧, A 与 C²之间存在单键, 且 R₃和 R₄与 A、C²、C³和 O¹一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环 :烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸 ;

R₅是氢 ;羟基 (-OH)、硫醇 (-SH)、醚 (例如 -OR₇)、硫醚 (例如 -SR₇)、伯胺 (-NH₂)、仲胺 (例如 -NHR₇)、叔胺 (例如 -NR₇R₇)、伯酰胺 (例如 -CONH₂)、仲酰胺 (例如 -NHCOR₇)、叔酰胺 (例如 -NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯 (例如 -OCONHR₇; -NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯 (例如 -OCONR₇R₇; -NR₇COOR₇)、尿素 (例如 -NHCONHR₇; -NR₇CONHR₇; -NHCONR₇R₇; -NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基 (例如 -SOR₇)、磺酰基 (例如 -SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基 :烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基 ;

R₆在 C⁸与 C⁹之间存在双键时不存在, 在 C⁸与 C⁹之间存在单键时是氢 ;羟基 (-OH)、硫醇 (-SH)、醚 (例如 -OR₇)、硫醚 (例如 -SR₇)、伯胺 (-NH₂)、仲胺 (例如 -NHR₇)、叔胺 (例如 -NR₇R₇)、伯酰胺 (例如 -CONH₂)、仲酰胺 (例如 -NHCOR₇)、叔酰胺 (例如 -NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯 (例如 -OCONHR₇; -NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯 (例如 -OCONR₇R₇; -NR₇COOR₇)、尿素 (例如 -NHCONHR₇; -NR₇CONHR₇; -NHCONR₇R₇; -NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基 (例如 -SOR₇)、磺酰基 (例如 -SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基 :烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基 ;或

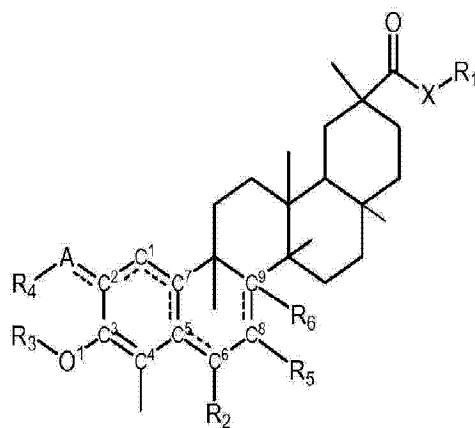
C⁸与 C⁹之间存在单键, 且 R₅和 R₆与 C₈和 C₉一起形成环丙基或环氧化物环 ;和

R₇在存在时, 在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基 :烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基 ;

或其医药学上可接受的盐或前药,

其中所述化合物以治疗有效量呈现以引起超重、肥胖或病理性肥胖患者的体重减轻 ;降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的体脂肪 ;降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的食物摄入 ;改良超重、肥胖或病理性肥胖患者的葡萄糖稳态 ;或其组合。

2. 根据权利要求 1 所述的制剂, 其中所述化合物由式 II 定义



式 II

其中

A 与 C²、C¹与 C²、C¹与 C⁷、C⁷与 C⁵、C⁵与 C⁶以及 C⁸与 C⁹之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键；

X 是 -O-、-NR₇-、-S-、-SO- 或 -SO₂-；

R₁是氢,或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和芳基；

R₂是氢;羟基(-OH)、硫醇(-SH)、醚(例如-OR₇)、硫醚(例如-SR₇)、伯胺(-NH₂)、仲胺(例如-NHR₇)、叔胺(例如-NR₇R₇)、伯酰胺(例如-CONH₂)、仲酰胺(例如-NHCOOR₇)、叔酰胺(例如-NR₇COOR₇)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONHR₇; -NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR₇R₇; -NR₇COOR₇)、尿素(例如-NHCONHR₇; -NR₇CONHR₇; -NHCONR₇R₇; -NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基(例如-SOR₇)、磺酰基(例如-SOOR₇)、亚磺基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

A 在 A 与 C²之间存在双键时是氮或氧,或在 A 与 C²之间存在单键时是氧；

R₃是氢、羰基(例如-COR₇)或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

R₄在 A 是氧且 A 与 C²之间存在双键时不存在,在 A 是氮且 A 与 C²之间存在双键时是羟基(-OH),或在 A 是氧且 A 与 C²之间存在单键时是氢、羰基(例如-COR₇)或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

A 是氧, A 与 C²之间存在单键,且 R₃和 R₄与 A、C²、C³和 O¹一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；

R₅是氢;羟基(-OH)、硫醇(-SH)、醚(例如-OR₇)、硫醚(例如-SR₇)、伯胺(-NH₂)、仲

胺（例如 $-\text{NHR}_7$ ）、叔胺（例如 $-\text{NR}_7\text{R}_7$ ）、伯酰胺（例如 $-\text{CONH}_2$ ）、仲酰胺（例如 $-\text{NHCOR}_7$ ）、叔酰胺（例如 $-\text{NR}_7\text{COR}_7$ ）、仲氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONHR}_7$ ； $-\text{NHCOOR}_7$ ）、叔氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{COOR}_7$ ）、尿素（例如 $-\text{NHCONHR}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONHR}_7$ ； $-\text{NHCONR}_7\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CONR}_7\text{R}_7$ ）、亚磺酰基（例如 $-\text{SOR}_7$ ）、磺酰基（例如 $-\text{SOOR}_7$ ）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF_3 ；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

R_6 在 C^8 与 C^9 之间存在双键时不存在，在 C^8 与 C^9 之间存在单键时是氢；羟基（ $-\text{OH}$ ）、硫醇（ $-\text{SH}$ ）、醚（例如 $-\text{OR}_7$ ）、硫醚（例如 $-\text{SR}_7$ ）、伯胺（ $-\text{NH}_2$ ）、仲胺（例如 $-\text{NHR}_7$ ）、叔胺（例如 $-\text{NR}_7\text{R}_7$ ）、伯酰胺（例如 $-\text{CONH}_2$ ）、仲酰胺（例如 $-\text{NHCOR}_7$ ）、叔酰胺（例如 $-\text{NR}_7\text{COR}_7$ ）、仲氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONHR}_7$ ； $-\text{NHCOOR}_7$ ）、叔氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{COOR}_7$ ）、尿素（例如 $-\text{NHCONHR}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONHR}_7$ ； $-\text{NHCONR}_7\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CONR}_7\text{R}_7$ ）、亚磺酰基（例如 $-\text{SOR}_7$ ）、磺酰基（例如 $-\text{SOOR}_7$ ）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF_3 ；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

C^8 与 C^9 之间存在单键，且 R_5 和 R_6 与 C_3 和 C_9 一起形成环丙基或环氧化物环；和

R_7 在存在时，在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

或其医药学上可接受的盐或前药。

3. 根据权利要求 2 所述的制剂，其中 A 是氧。

4. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中 A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。

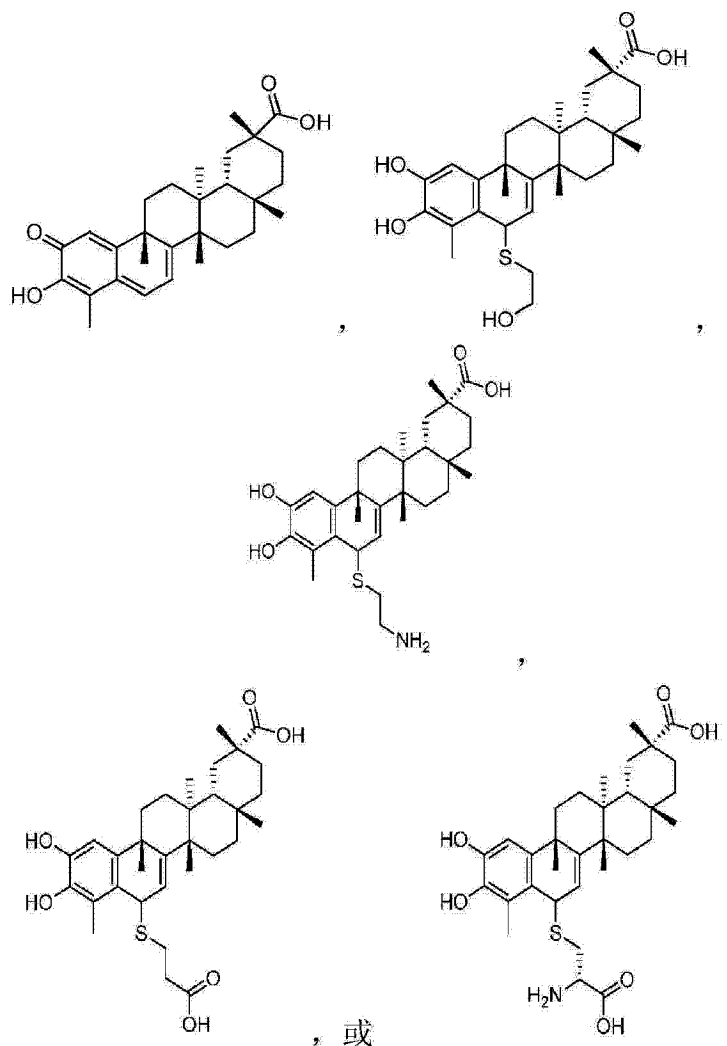
5. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中 C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 以及 C^5 与 C^6 之间存在单键。

6. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中 X 是 O 或 $-\text{NR}_5-$ 。

7. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中 R_1 是氢，或任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的烷基：烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸；且 R_2 是氢、醚（ $-\text{OR}_7$ ）或硫醚（ $-\text{SR}_7$ ）。

8. 根据权利要求 3 所述的制剂，其中 R_2 是氢、醚（ $-\text{OR}_7$ ）或硫醚（ $-\text{SR}_7$ ）；且 R_7 在每次出现时个别地是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C_1 - C_{12} ，更优选 C_1 - C_8 烷基：烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

9. 根据权利要求 8 所述的制剂，其中所述化合物是以下中的一者



10. 根据权利要求 1 所述的制剂,其进一步包含瘦素、瘦素类似物或其组合。

11. 一种引起超重、肥胖或病理性肥胖患者的体重减轻的方法,其包含投与如权利要求 1 至 10 中任一权利要求定义的药物制剂。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中投与有效量的所述药物制剂以使体重降低至少 10%,更优选至少 15%,最优选至少 20%。

13. 一种降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的体脂肪的方法,其包含投与如权利要求 1 至 10 中任一权利要求定义的药物制剂。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中投与有效量的所述药物制剂以使体脂肪降低至少 10%,更优选至少 15%,最优选至少 20%。

15. 一种降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的食物摄入的方法,其包含投与如权利要求 1 至 10 中任一权利要求定义的药物制剂。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中投与有效量的所述药物制剂以使平均每天食物摄入(就卡路里而言)降低至少 15%,更优选至少 25%,最优选至少 35%。

17. 一种改良超重、肥胖或病理性肥胖患者中的葡萄糖稳态的方法,其包含投与如权利要求 1 至 10 中任一权利要求定义的药物制剂。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中投与有效量的所述药物制剂以使平均空腹血浆血糖降低至少 10%,更优选至少 15%,最优选至少 20%。

19. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中所述药物制剂优选以可有效地使血糖含量降低至低于约 180mg/dL 的量投与。

20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中所述制剂进一步包含一或多种抗糖尿病剂以改良葡萄糖稳态。

21. 一种预防正常、超重、肥胖或病理性肥胖患者的身体质量指数增加的方法, 其包含投与如权利要求 1 至 10 中任一权利要求定义的药物制剂。

22. 根据权利要求 11 至 21 中任一权利要求所述的方法, 其进一步包含共同投与瘦素、瘦素类似物或其组合。

用于治疗肥胖症的化合物和其使用方法

技术领域

[0001] 本发明属于用于调节肥胖症的化合物以及其制备和使用方法的领域。

背景技术

[0002] 肥胖症是一种医学病状,其中过量体脂肪积聚达到其可对健康产生不良影响的程度,引起预期寿命降低和/或健康问题增加。身体质量指数(BMI),一种比较体重和身高的测量值,在个人BMI介于25与30kg/m²之间时将其定义为超重(过重或超重),且在其超过30kg/m²时定义为肥胖。肥胖症在全世界范围内是前导性可预防的死因,其在成年人和儿童中发病率增加,且官方将其视为21世纪最严重的公共健康问题之一。

[0003] 肥胖症使多种生理和精神障碍的风险增加。体重过量与多种疾病相关,尤其心血管病、2型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、某些类型的癌症以及骨关节炎。这些疾病是由肥胖症直接引起或通过共用共同病因(如不良饮食和/或久坐行为)的机制间接相关。最强的相关性之一为2型糖尿病。在64%的男性糖尿病病例和77%的女性糖尿病病例中发现体脂肪过量。体脂肪增加可改变身体对胰岛素的反应,潜在地引起胰岛素抗性。

[0004] 肥胖症最通常由过量能量摄入、缺乏身体活动和基因敏感性的组合引起,但少数病例主要由基因、内分泌病症、药物或精神疾病引起。自1994年发现瘦素以来,已阐明许多其它激素机制参与食欲和食物摄入的调节、脂肪组织的储存模式以及胰岛素抗性的发展,包括胃内激素、胰岛素、食欲素、PYY 3-36、胆囊收缩素和脂联素。

[0005] 脂肪因子是由脂肪组织产生的介体;认为其作用是调节多种肥胖症相关疾病。认为瘦素和胃内激素在其对食欲的影响方面互补,其中由胃产生的胃内激素调节短期食欲控制(即在胃空时进食且在胃撑时停止)。瘦素是由脂肪组织产生以发出身体中保留脂肪储存的信号,且介导长期食欲控制(即在脂肪储存为低时多吃且在脂肪储存为高时少吃)。尽管投与瘦素可在瘦素缺失型的小部分肥胖个体中有效,但认为大部分肥胖个体具有瘦素抗性且已发现具有大量瘦素。认为这种抗性可部分解释为何在大部分肥胖人群中投与瘦素未显示可有效抑制食欲。

[0006] 尽管瘦素和胃内激素是在周边产生,但其通过其对中枢神经系统的作用而控制食欲。具体来说,瘦素和胃内激素以及其它食欲相关激素对下丘脑起作用,下丘脑是调节食物摄入和能量消耗的大脑中枢区域。下丘脑内存在若干有助于其整合食欲的作用的回路,其中最熟悉的是黑皮质素路径。回路从弓状核开始,弓状核是具有对外侧下丘脑和腹内侧下丘脑的输出的下丘脑区域,外侧下丘脑和腹内侧下丘脑分别是大脑的进食和饱腹感中心。

[0007] 弓状核含有两种不同的神经元群组。第一群组共同表达神经肽Y(NPY)和刺鼠相关肽(AgRP)且具有对LH的刺激性输入和对VMH的抑制性输入。第二群组共同表达阿黑皮素原(POMC)以及可卡因和安非他明(amphetamine)调节的转录(CART)且具有对VMH的刺激性输入和对LH的抑制性输入。因此,NPY/AgRP神经元刺激进食且抑制饱腹感,而POMC/CART神经元刺激饱腹感且抑制进食。两个弓状核神经元群组皆由瘦素部分调节。瘦素抑制NPY/AgRP群组同时刺激POMC/CART群组。因此,瘦素信号传导不足(由于瘦素不足或瘦素

抗性)可引起进食过量。这可对一些基因性和后天性肥胖症形式做出解释。

[0008] 节食和体育锻炼是治疗肥胖症的主要手段。为了补充这些活动性或在失效情况下,可服用抗肥胖症药物以降低食欲或抑制脂肪吸收。在严重病例中,进行手术或安置胃内水球 (intragastric balloon) 以降低胃体积和 / 或肠长度,引起更早的饱腹且降低吸收来自食物的养分的能力。通常难以保持这种体重减轻且常常需要使锻炼和较低食物能量饮食成为个人生活方式的永久性部分。伴随生活方式改变的长期体重减轻保持的成功率较低,在 2-20% 范围内。

[0009] 可用于治疗肥胖症的药物数量有限。与副作用有关的问题使食欲抑制性药物的受关注度下降,尤其氟苯丙胺 (fenfluramine)、西布曲明 (sibutramine) 和苯丁胺 (phentermine),其具有严重风险且已从市场上退出。苯丁胺仅批准用于短期使用。奥利司他 (Orlistat) (罗氏鲜 (Xenical)) 是一种阻断膳食脂肪吸收的药物且也批准用于长期使用。然而,其引起不适副作用 (大便油腻),且需要补充脂溶性维生素。

[0010] 尽管手术 (诸如胃旁路) 是用于治疗肥胖症的最后一种手段,但其可极其有效。然而,其应在有经验的手术中心进行,因为这类操作可具有重大风险,尤其在手术后期间。一般建议是仅在病理性肥胖症 ($BMI > 40$ 、 $BMI > 35$ 加并存病,或 $BMI > 30$ 且伴有不可控制的糖尿病) 患者中使用手术疗法。

[0011] 可在地方药店、超市或健康食品店购得多种减肥药。在网上甚至有更多的选择。大部分未被证明有效,且一些可能存在危险。表 1 (下文) 展示常见减肥药以及关于其效用和安全性的研究结果。

[0012] 草本提取物通常是不纯的且含有太多的不同物质,使得难以评估混合物是否总体上有效,显著低于构成有效剂量所需的量。由于混合物中存在数百种或更多的不同化合物,可能一种以上化合物为活性所需,或一种化合物抑制另一种化合物的活性,由此原始源材料的来源和加工可产生无效或甚至危险的产物。

[0013] 表 1:用于体重减轻的坊间产品。来源:美国食品和药物管理局 (U. S. Food and Drug Administration), 2010 ;天然药物综合数据库 (Natural Medicines Comprehensive Database), 2010

[0014]

产品	主张	有效性	安全性
阿莱 (Alli) - 处方药 物奥利司他的 OTC 版 (罗氏鲜)	降低膳食脂肪的吸收	有效; OTC 的体重减轻量通常低于处方	FDA 研究肝损伤报告
苦橙 (Bitter orange)	增加燃烧的卡路里	未达到可信赖的证据比率	可能不安全
几丁聚醣 (Chitosan)	阻断膳食脂肪的吸收	未达到可信赖的证据比率	可能安全
铬 (Chromium)	增加燃烧的卡路里, 降低食欲且增加肌肉	未达到可信赖的证据比率	很可能安全
共轭亚油酸 (CLA)	降低体脂肪且增加肌肉	可能有效	可能安全
紫罗兰 (Country mallow) (心形叶) 麻黄属植物 (Ephedra)	降低食欲且增加燃烧的卡路里 降低食欲	未达到可信赖的证据比率 可能有效	很可能不安全且被 FDA 禁用 很可能不安全且被 FDA 禁用
绿茶提取物	增加卡路里和脂肪代谢且降低食欲	未达到可信赖的证据比率	可能安全
瓜尔胶 (Guar gum)	阻断膳食脂肪的吸收且增加饱腹感	可能无效	很可能安全
胡地亚 (Hoodia)	降低食欲	未达到可信赖的证据比率	信息不充分

[0015] 因此, 本发明的一个目的是提供用于实现体重减轻的安全、良好表征且有效的化合物, 以及其使用方法。

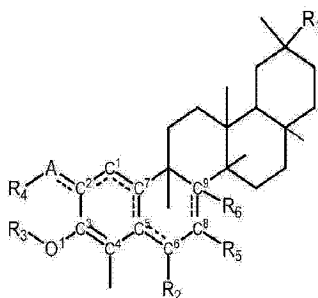
[0016] 本发明的另一个目标是提供用于促进体重减轻的剂型, 如口服剂型, 以及其使用方法。

发明内容

[0017] 本文中描述用于促进体重减轻的活性剂, 以及含有这些活性剂的制剂和其使用方法。

[0018] 例示性减肥剂包括由式 I 定义的化合物

[0019]



Formula I

式 I

[0020] 其中

[0021] A 与 C²、C¹与 C²、C¹与 C⁷、C⁷与 C⁵、C⁵与 C⁶以及 C⁸与 C⁹之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键；

[0022] R₁是羧酸(-COOH)、伯酰胺(例如-CONH₂)、仲酰胺(例如-CONHR₇)、叔酰胺(例如-CONR₇R₇)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONHR₇;-NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR₇R₇;-NR₇COOR₇)、尿素(例如-NHCONHR₇;-NR₇CONHR₇;-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇)、甲醇(例如-CH₂OH;-CHR₇OH、-CR₇R₇OH)、醚(例如-OR₇)、酯(例如-COOR₇)、乙醇(-OH)、硫醇(-SH)、伯胺(-NH₂)、仲胺(例如-NHR₇)、叔胺(例如-NR₇R₇)、硫醚(例如-SR₇)、亚磺酰基(例如-SOR₇)、磺酰基(例如-SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0023] R₂是氢；羟基(-OH)、硫醇(-SH)、醚(例如-OR₇)、硫醚(例如-SR₇)、伯胺(-NH₂)、仲胺(例如-NHR₇)、叔胺(例如-NR₇R₇)、伯酰胺(例如-CONH₂)、仲酰胺(例如-NHCOR₇)、叔酰胺(例如-NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONHR₇;-NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR₇R₇;-NR₇COOR₇)、尿素(例如-NHCONHR₇;-NR₇CONHR₇;-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基(例如-SOR₇)、磺酰基(例如-SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0024] A 在 A 与 C²之间存在双键时是氮或氧，或在 A 与 C²之间存在单键时是氧或 NR，其中 R 与 R₁相同地定义；

[0025] R₃是氢、羰基(例如-COR₇)，或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0026] R₄在 A 是氧且 A 与 C²之间存在双键时不存在，在 A 是氮且 A 与 C²之间存在双键时是羟基(-OH)，或在 A 是氧或 NR 且 A 与 C²之间存在单键时是氢、羰基(例如-COR₇)、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0027] A 是氧或 NR，A 与 C²之间存在单键，且 R₃和 R₄与 A、C²、C³和 O¹一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；

[0028] R₅是氢；羟基(-OH)、硫醇(-SH)、醚(例如-OR₇)、硫醚(例如-SR₇)、伯胺(-NH₂)、仲胺(例如-NHR₇)、叔胺(例如-NR₇R₇)、伯酰胺(例如-CONH₂)、仲酰胺(例如-NHCOR₇)、叔酰胺(例如-NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONHR₇;-NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR₇R₇;-NR₇COOR₇)、尿素(例如-NHCONHR₇;-NR₇CONHR₇;-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基(例如-SOR₇)、磺酰基(例如-SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0029] R_6 在 C^8 与 C^9 之间存在双键时不存在, 在 C^8 与 C^9 之间存在单键时是氢; 羟基 ($-OH$)、硫醇 ($-SH$)、醚 (例如 $-OR_7$)、硫醚 (例如 $-SR_7$)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_7$)、叔胺 (例如 $-NR_7R_7$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-NHCOR_7$)、叔酰胺 (例如 $-NR_7COR_7$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$)、尿素 (例如 $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$; $-NR_7CONR_7R_7$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_7$)、磺酰基 (例如 $-SOOR_7$)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF_3 ; 或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基; 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基; 或

[0030] C^8 与 C^9 之间存在单键, 且 R_5 和 R_6 与 C_3 和 C_9 一起形成环丙基或环氧化物环; 且

[0031] R_7 在存在时, 在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基; 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

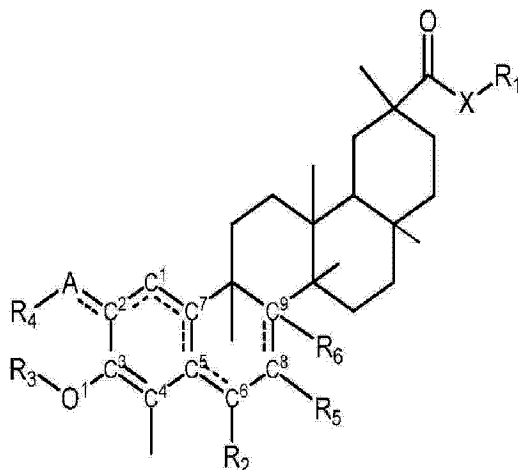
[0032] 或其医药学上可接受的盐或前药。

[0033] 在式 I 的一些实施例中, A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键, 且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。在式 I 的其它实施例中, C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键, 且 A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 以及 C^5 与 C^6 之间存在单键。

[0034] 在式 I 的特定实施例中, R_1 是羧酸、酯或酰胺; R_2 是氢、醚 ($-OR_7$) 或硫醚 ($-SR_7$); 且 R_7 是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C_3 - C_{12} , 更优选 C_1 - C_8 烷基; 烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

[0035] 在某些实施例中, 减肥剂是由式 II 定义的化合物

[0036]



式 II

[0037] 其中

[0038] A 与 C^2 、 C^1 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^7 与 C^5 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键;

[0039] X 是 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$;

[0040] R_1 是氢, 或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基; 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、

CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和芳基；

[0041] R₂是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇；-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0042] A 在 A 与 C²之间存在双键时是氮或氧，或在 A 与 C²之间存在单键时是氧或 NR；

[0043] R₃是氢、羰基（例如 -COR₇），或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0044] R₄在 A 为氧且 A 与 C²之间存在双键时不存在，在 A 为氮且 A 与 C²之间存在双键时是羟基（-OH），或在 A 为氧或 NR 且 A 与 C²之间存在单键时是氢、羰基（例如 -COR₇）、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0045] A 是氧或氮，A 与 C²之间存在单键，且 R₃和 R₄与 A、C²、C³和 O¹一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；

[0046] R₅是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇；-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0047] R₆在 C⁸与 C⁹之间存在双键时不存在，在 C⁸与 C⁹之间存在单键时是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇；-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0048] C⁸与 C⁹之间存在单键，且 R₅和 R₆与 C₈和 C₉一起形成环丙基或环氧化物环；且

[0049] R₇在存在时，在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基

取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基；烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

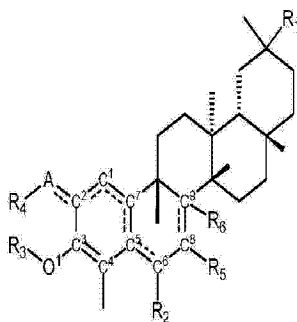
[0050] 或其医药学上可接受的盐或前药。

[0051] 在式 II 的一些实施例中，A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。在式 II 的其它实施例中， C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 以及 C^5 与 C^6 之间存在单键。

[0052] 在式 II 的一些实施例中，X 是 O 或 $-\text{NR}_7-$ ； R_1 是氢或任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的烷基：烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸； R_2 是氢、醚 ($-\text{OR}_7$) 或硫醚 ($-\text{SR}_7$)；且 R_7 在每次出现时个别地是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C_1 - C_{12} ，更优选 C_1 - C_8 烷基：烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

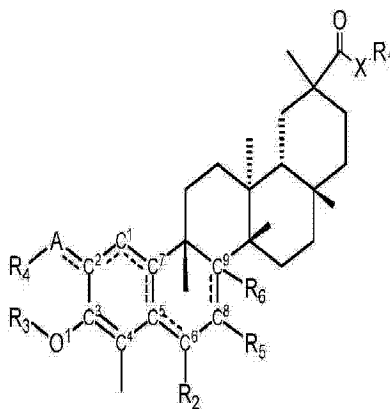
[0053] 上述化合物可具有一或多个手性中心且因此可以两种或更多种独特的立体异构体形式存在。在一些实施例中，本文中所描述的化合物具有以下立体化学：

[0054]



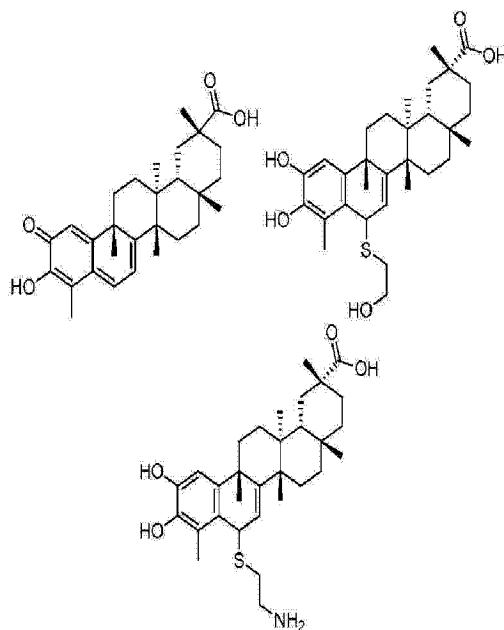
或

[0055]



[0056] 在特定实施例中，减肥剂是以下中的一种：

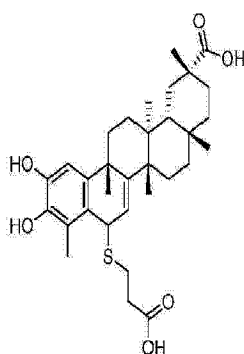
[0057]



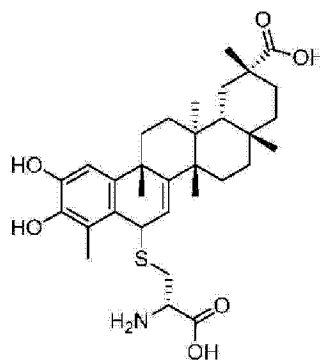
南蛇藤素 (Celastrol)

mCS1

mCS2



mCS3



mCS4

[0058] 还提供医药制剂,其含有治疗有效量的减肥剂或其医药学上可接受的盐或前药与一或多种药学上可接受的赋形剂的组合。可投与医药制剂以在超重、肥胖或病理性肥胖患者中引起体重减轻;降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的体脂肪;降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的食物摄入;改良超重、肥胖或病理性肥胖患者的葡萄糖稳态;或其组合。

[0059] 在特定实施例中,减肥剂与瘦素或瘦素类似物(如购自艾米林制药公司(Amylin Pharmaceuticals)(加利福尼亚州圣地亚哥(San Diego, Calif))的r-metHuLeptin(A-100、METRELEPTIN®))共同投与。

[0060] 在一些情况下,以可引起体重减轻的治疗有效量,优选以可使体重或体脂肪降低达至少10%,更优选达至少15%,最优选达至少20%或更高的治疗有效量和投药时间投与超重、肥胖或病理性肥胖患者含有一或多种减肥剂的药物制剂。

[0061] 在一些情况下,以可降低食物摄入、食欲或其组合的治疗有效量,优选以可使平均每天食物摄入(就卡路里来说)降低达至少15%、17%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%或更高的治疗有效量投与超重、肥胖或病理性肥胖患者含有一或多种减肥剂的药物制剂。

[0062] 在一些情况下,以可改良葡萄糖稳态的治疗有效量,优选以可使平均空腹血浆血

糖降低达至少 10%、12%、15%、18%、20%、22%、25% 或更高的治疗有效量投与超重、肥胖或病理性肥胖患者含有一或多种减肥剂的药物制剂。在投与医药制剂以校正血糖的情况下,优选以可有效地使血糖含量降低至小于约 180mg/dL 的量投与制剂。必要时,制剂可与其它抗糖尿病疗法共同投与以改良葡萄糖稳态。

附图说明

[0063] 图 1A-D 说明腹膜内 (i. p.) 投与的雷公藤红素对高脂肪饮食喂养 (HFD 喂养) 的肥胖小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 1A 是标绘 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重 (克) 与用不同剂量的雷公藤红素进行处理的时间 (天数) 之间的函数关系的曲线 (媒剂对照物 (菱形迹线)、腹膜内一天一次 10 μ g/kg 雷公藤红素 (空心圆迹线)、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素 (三角形迹线) 以及腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素 (正方形迹线))。图 1B 是标绘 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重 (克) 的降低百分比与用不同剂量的雷公藤红素进行处理的时间 (天数) 之间的函数关系的曲线 (媒剂对照物 (菱形迹线)、腹膜内一天一次 10 μ g/kg 雷公藤红素 (空心圆迹线)、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素 (三角形迹线) 以及腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素 (正方形迹线))。图 1C 是说明 HFD 喂养的肥胖小鼠在用不同剂量的雷公藤红素进行处理过程期间的食物摄入 (克/天) 的柱状图 (从左到右,媒剂对照物、腹膜内一天一次 10 μ g/kg 雷公藤红素、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素)。图 1D 是说明 HFD 喂养的肥胖小鼠在用不同剂量的雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量 (mg/dL) 的柱状图 (从左到右,媒剂对照物、腹膜内一天一次 10 μ g/kg 雷公藤红素、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素)。在所有情况下, $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验 (Student's t-test), *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ 。结果是基于在前三天期间采集的每天食物摄入资料。

[0064] 图 2A-2C 说明腹膜内 (i. p.) 投与的雷公藤红素对偏瘦小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 2A 是标绘偏瘦小鼠的体重 (克) 与用不同剂量的雷公藤红素进行处理的时间 (天数) 之间的函数关系的曲线 (媒剂对照物 (菱形迹线)、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素 (空心圆迹线)、腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素 (三角形迹线) 以及腹膜内一天一次 500 μ g/kg 雷公藤红素 (正方形迹线))。图 2B 是说明偏瘦小鼠在用不同剂量的雷公藤红素进行处理过程期间的食物摄入 (克/天) 的柱状图 (从左到右,媒剂对照物、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素、腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 500 μ g/kg 雷公藤红素)。图 2C 是说明偏瘦小鼠在用不同剂量的雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量 (mg/dL) 的柱状图 (从左到右,媒剂对照物、腹膜内一天一次 10 μ g/kg 雷公藤红素、腹膜内一天一次 50 μ g/kg 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素)。在所有情况下, $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ 。

[0065] 图 3A-3C 说明腹膜内 (i. p.) 投与的雷公藤红素对瘦素缺失型 (ob/ob) 小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 3A 是标绘 ob/ob 小鼠的体重 (克) 与用雷公藤红素进行的处理时间 (天数) 之间的函数关系的曲线 (媒剂对照物 (菱形迹线)、腹膜内一天一次于 25 μ L DMSO 中的 100 μ g/kg 雷公藤红素 (正方形迹线))。图 3B 是说明 ob/ob 小鼠在用

雷公藤红素进行的处理过程期间的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素）。图 3C 是说明 ob/ob 小鼠在用雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量（mg/dL）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素）。在所有情况下， $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验， $*$ ， $p < 0.05$ ； $**$ ， $p < 0.01$ ； $***$ ， $p < 0.001$ 。NS = 不显著。

[0066] 图 4A-4C 说明腹膜内 (i. p.) 投与的雷公藤红素对瘦素受体缺失型 (db/db) 小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 4A 是标绘 db/db 小鼠的体重（克）与用雷公藤红素进行的处理时间（天数）之间的函数关系的曲线（媒介剂对照物（菱形迹线）、腹膜内一天一次于 25 μ L DMSO 中的 100 μ g/kg 雷公藤红素（正方形迹线））。图 4B 是说明 db/db 小鼠在用雷公藤红素进行的处理过程期间的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素）。图 4C 是说明 db/db 小鼠在用雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量（mg/dL）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素）。在所有情况下， $n = 5$ 只小鼠/组。

[0067] 图 5A-5F 说明经口投与的雷公藤红素对 HFD 喂养的肥胖小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 5A 是标绘 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重（克）与用雷公藤红素进行的处理时间（天数）之间的函数关系的曲线（媒介剂对照物（菱形迹线）、经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素（正方形迹线））。图 5B 是说明 HFD 喂养的肥胖小鼠在用雷公藤红素进行的处理过程期间的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。图 5C 是说明 HFD 喂养的肥胖小鼠在用雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量（mg/dL）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。图 5D 是标绘偏瘦小鼠的体重（克）与用雷公藤红素进行的处理时间（天数）之间的函数关系的曲线（媒介剂对照物（菱形迹线）、经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素（正方形迹线））。图 5E 是说明偏瘦小鼠在用雷公藤红素进行的处理过程期间的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。图 5F 是说明偏瘦小鼠在用雷公藤红素处理两周结束时的 6 小时空腹血糖含量（mg/dL）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。在所有情况下， $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验， $*$ ， $p < 0.05$ ； $**$ ， $p < 0.01$ ； $***$ ， $p < 0.001$ 。

[0068] 图 6A-6D 说明经口投与的雷公藤红素对 ob/ob 和 db/db 小鼠的食物摄入、体重和血糖含量的作用。图 6A 是标绘 ob/ob 小鼠的体重（克）与用雷公藤红素进行的处理时间（天数）之间的函数关系的曲线（媒介剂对照物（三角形迹线）、经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素（正方形迹线））。图 6B 是标绘 db/db 小鼠的体重（克）与用雷公藤红素进行的处理时间（天数）之间的函数关系的曲线（媒介剂对照物（三角形迹线）、经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素（正方形迹线））。图 6C 是说明 ob/ob 小鼠在用雷公藤红素进行的处理过程期间的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。图 6D 是说明 db/db 小鼠在用雷公藤红素处理两周结束时的食物摄入（克/天）的柱状图（左侧条柱，媒介剂对照物；右侧条柱，经口一天一次 10mg/kg 雷公藤红素）。

[0069] 图 7A-7D 说明共同投与的瘦素和雷公藤红素对小鼠的体重和食物摄入的作用。图 7A 是标绘在用单独的雷公藤红素、单独的瘦素以及雷公藤红素与瘦素的组合处理之后, HFD 喂养的肥胖小鼠的累计食物摄入(克)与时间(小时)之间的函数关系的曲线(媒介对照物(DMSO+生理盐水, 菱形迹线)、单独的瘦素(正方形迹线)、单独的雷公藤红素(三角形迹线)以及雷公藤红素与瘦素的组合(交叉形(-x-)迹线))。图 7B 是标绘在注射瘦素后 6 小时, 偏瘦和 HFD 喂养的小鼠中食物摄入的降低百分比的柱状图(从左到右, 未用雷公藤红素处理的偏瘦小鼠、用雷公藤红素处理的偏瘦小鼠、未用雷公藤红素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠以及用雷公藤红素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠)。图 7C 是标绘在用单独的雷公藤红素、单独的瘦素以及雷公藤红素与瘦素的组合处理之后, 偏瘦小鼠的累计食物摄入(克)与时间(小时)之间的函数关系的曲线(媒介对照物(DMSO+生理盐水, 菱形迹线)、单独的瘦素(正方形迹线)、单独的雷公藤红素(三角形迹线)以及雷公藤红素与瘦素的组合(交叉形(-x-)迹线))。图 7D 是标绘在用单独的雷公藤红素、单独的瘦素以及雷公藤红素与瘦素的组合处理后, 偏瘦和 HFD 喂养的肥胖小鼠在 24 小时期间的体重变化(克)的柱状图(从左到右, 用媒介对照物(DMSO+生理盐水)处理的偏瘦小鼠、用单独的瘦素处理的偏瘦小鼠、用单独的雷公藤红素处理的偏瘦小鼠、用雷公藤红素和瘦素处理的偏瘦小鼠、用媒介对照物(DMSO+生理盐水)处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠、用单独的瘦素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠、用单独的雷公藤红素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠、用雷公藤红素和瘦素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠)。在所有情况下, $n = 3$ 只小鼠/组。

[0070] 图 8A-8D 说明雷公藤红素选择性降低 HFD 喂养的小鼠的脂肪质量(即体脂肪)的能力。图 8A 是说明在用不同剂量的雷公藤红素处理两周之后, HFD 喂养的肥胖小鼠的瘦体质量(克)(如使用双重发射 X 射线骨密度仪(dual-emission x-ray absorptiometry, DEXA)测量)的柱状图(从左到右, 媒介对照物、腹膜内一天一次 $10 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素、腹膜内一天一次 $50 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 8B 是说明在用不同剂量的雷公藤红素处理两周之后, HFD 喂养的肥胖小鼠的脂肪质量(克)(如使用 DEXA 测量)的柱状图(从左到右, 媒介对照物、腹膜内一天一次 $10 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素、腹膜内一天一次 $50 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 8C 是说明在用不同剂量的雷公藤红素处理两周之后, HFD 喂养的肥胖小鼠的体脂肪百分比(如使用 DEXA 测量)的柱状图(从左到右, 媒介对照物、腹膜内一天一次 $10 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素、腹膜内一天一次 $50 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素以及腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 8D 是标绘使用瘦素特异性 EFISA 试剂盒测量的血浆瘦素含量(ng/mL)与用雷公藤红素进行的处理时间(天数)之间的函数关系的曲线(媒介对照物(菱形迹线)、腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素(正方形迹线))。

[0071] 图 9A-9D 说明雷公藤红素对 HFD 喂养的肥胖小鼠中的葡萄糖稳态的作用。图 9A 是标绘在注射 D-葡萄糖之后, 在第 7 天经历葡萄糖耐受性测试(GTT)的 HFD 喂养的小鼠中的血浆血糖含量与时间(分钟)之间的函数关系的曲线(媒介对照物(菱形迹线)、腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素(正方形迹线))。图 9B 是标绘图 9A 中媒介对照物(左侧条柱)和雷公藤红素($100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素, 右侧条柱)的迹线的曲线下面积(AUC, min mg/dL)的柱状图。图 9C 是标绘在注射胰岛素之后, 在第 7 天经历胰岛素耐受性测试(ITT)的 HFD 喂养的小鼠中的血浆血糖含量与时间(分钟)之间的函数关系的曲线(媒介对照物

(菱形迹线)、腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素(正方形迹线))。图 9D 是标绘图 9C 中媒介对照物(左侧条柱)和雷公藤红素($100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素,右侧条柱)的迹线的曲线下面积(AUC, min mg/dL)的柱状图。在所有情况下, $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ 。

[0072] 图 10A-10C 说明在雷公藤红素的 3 周腹膜内投药结束时,雷公藤红素投药对 HFD 喂养的肥胖小鼠中葡萄糖异生酶的肝 mRNA 表达的作用,如通过定量 PCR 测定(腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 10A 是说明在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中葡萄糖 6-磷酸酶(G6pase,任意单位)的肝 mRNA 表达量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。图 10B 是说明在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK,任意单位)的肝 mRNA 表达量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。图 10C 是说明在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中过氧化物酶体增殖剂活化受体 γ 共活化剂 1- α (PGC1 α ,任意单位)的肝 mRNA 表达量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。

[0073] 图 11A-11B 说明在雷公藤红素的 3 周腹膜内投药结束时,HFD 喂养的肥胖小鼠中雷公藤红素投药对丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的血清含量的作用,如通过 ELISA 测定(腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 11A 是标绘在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中 ALT(U/F)的血清含量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。图 11B 是标绘在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中 AST(U/L)的血清含量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。在所有情况下, $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ 。

[0074] 图 12A-12B 说明在雷公藤红素的 3 周腹膜内投药结束时,雷公藤红素投药对 HFD 喂养的肥胖小鼠中甲状腺激素三碘甲状腺氨酸(T3)和甲状腺素(T4)的血清含量的作用(腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素)。图 12A 是标绘在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中 T3(ng/mL)的血清含量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。图 12B 是标绘在用雷公藤红素处理三周之后,HFD 喂养的肥胖小鼠中 T4(ng/mL)的血清含量的柱状图(左侧条柱,媒介对照物;右侧条柱,雷公藤红素投药)。在所有情况下, $n = 5$ 只小鼠/组。通过斯图登氏 t 检验, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ 。

[0075] 图 13 是标绘 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重/初始体重与用通过腹膜内一天一次以 $100 \mu\text{g/kg}$ 的剂量投与的四种不同的雷公藤红素衍生物进行的处理时间(天数)之间的函数关系的曲线(mCS1(菱形迹线)、mCS2(正方形迹线)、mCS3(三角形迹线)以及 mCS4(交叉形迹线))。

[0076] 图 14 是标绘 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重/初始体重与用雷公藤红素进行的处理时间(天数)之间的函数关系的曲线(媒介对照物(菱形迹线)、腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素(正方形迹线))。从雷公藤红素处理的第 17 天开始,以递增剂量(1mg/kg 、 2mg/kg 和 4mg/kg)共同投与瘦素,如由曲线的 x 轴上方所包括的条柱说明。

[0077] 图 15 是标绘四只 C57BF/6 小鼠(接受常规饮食和媒介对照物的小鼠(菱形迹线)、接受常规饮食和腹膜内一天一次 $100 \mu\text{g/kg}$ 雷公藤红素的小鼠(正方形迹线)、接受媒介

对照物的 HFD 喂养的小鼠（三角形迹线）以及接受腹膜内一天一次 100 μ g/kg 雷公藤红素的 HFD 喂养的小鼠（交叉形迹线）的平均体重（克）与处理时间（天数）之间的函数关系的曲线。接受媒介对照物的 HFD 喂养的小鼠发展肥胖症，而其它组的小鼠未发展。

[0078] 图 16A 和 16B 是展示在黑暗和光照循环中，对照物和雷公藤红素的 x（图 16A）和 y（图 16B）方向非卧床运动的曲线。使用哥伦布仪器综合 Fab 动物监测系统（Columbus Instruments Comprehensive Fab Animal Monitoring System）评估毒性。测量动物的运动活性。如图中所见，动物在黑暗和光照循环期间的 x 和 y 方向非卧床运动计数并非显著不同。这表明用药物处理的小鼠不会无精打采且不会显示任何可见的疾病和毒性迹象。

具体实施方式

[0079] I. 定义

[0080] “类似物”和“衍生物”在本文中可互换使用，并且是指与母体化合物具有相同五环核心，但在键级、不存在或存在一或多个原子和 / 或原子团以及其组合方面不同于母体化合物的化合物。衍生物可在例如五环核心上的一或多个取代基方面与母体化合物不同，所述一或多个取代基可包括一或多种原子、官能团或子结构。衍生物还可在五环核心内的原子之间的键级方面与母体化合物不同。通常，至少在理论上，可想像衍生物是通过化学和 / 或物理方法由母体化合物形成。举例来说，雷公藤红素的衍生物包括具有一或多个附接至五环雷公藤红素核心的取代基的化合物。

[0081] 如本文中所使用，“共同投药”包括同时和依序投药。用于依序投药的适当时程可由医师根据如患者疾病性质和患者病况的因素来选择。

[0082] 如本文中所使用的“医药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内，适合用于与人类和动物的组织接触，而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益 / 风险比相称的那些化合物、物质、组合物和 / 或剂型。

[0083] 如本文中所使用的“前药”是指以失活（或显著较低活性）形式向个体投与的药理学物质（药物）。一经投与，前药即在身体中（体内）代谢成具有所需药理学活性的化合物。

[0084] 如本文中所使用的术语“烷基”是指饱和或不饱和脂肪族基团，包括直链烷基、烯基或炔基；分支链烷基、烯基或炔基；环烷基、环烯基或环炔基（脂环基）；被烷基取代的环烷基、环烯基或环炔基；以及被环烷基取代的烷基、烯基或炔基。除非另外指明，否则直链或分支链烷基在其主链中具有 30 或少于 30 个碳原子（例如对于直链为 C_1 - C_{30} ，对于分支链为 C_3 - C_{30} ），更优选地 20 或少于 20 个碳原子，更优选地 12 或少于 12 个碳原子，并且最优选地 8 或少于 8 个碳原子。同样，优选环烷基在其环结构中具有 3-10 个碳原子，并且更优选地在环结构中具有 5、6 或 7 个碳。以上所提供的范围包括最小值与最大值之间的所有值。

[0085] 术语“烷基”包括“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”，其中后者是指具有替代烃主链中一或多个碳上的氢的一或多个取代基的烷基部分。这类取代基包括（但不限于）卤素、羟基、羰基（如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基）、硫羰基（如硫酯、硫乙酸酯或硫甲酸酯）、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基巯基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。

“杂环”还涵盖被取代和未被取代的杂芳基环。杂环的实例包括（但不限于）苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、𠔿唑基、4aH- 𠔿唑基、𠔿啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2, 3-b] 四氢呋喃、呋喃基、呋吡基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 𠔿唑基、𠔿噪烯基、𠔿噪啉基、𠔿噪嗪基、𠔿噪基、3H- 𠔿噪基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异色满基、异𠔿唑基、异𠔿噪啉基、异𠔿噪基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 2, 4- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、1, 3, 4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、羟𠔿噪基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基 (pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H- 喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、1, 2, 3- 噻二唑基、1, 2, 4- 噻二唑基、1, 2, 5- 噻二唑基、1, 3, 4- 噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基以及咕吨基。

[0092] 如本文中所使用的“杂芳基”是指含有五或六个原子的单环芳环,其由碳和1、2、3或4个各自选自以下组成的群组的杂原子组成:过氧化物氧、硫和N(Y),其中Y不存在或为H、O、(C₁-C₈)烷基、苯基或苯甲基。杂芳基的非限制性实例包括呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基(或其N-氧化物)、噻吩基、嘧啶基(或其N-氧化物)、吲哚基、异喹啉基(或其N-氧化物)、喹啉基(或其N-氧化物)等。术语“杂芳基”可包括衍生自其的具有约八至十个环原子的邻位耦合双环杂环的基团,尤其苯并衍生物或通过使亚丙基、三亚甲基或四亚甲基双基与其稠合而衍生的基团。杂芳基的实例可为呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、吡啶基(或其N-氧化物)、噻吩基、嘧啶基(或其N-氧化物)、吲哚基、异喹啉基(或其N-氧化物)、喹啉基(或其N-氧化物)等。

[0093] 如本文中所使用的“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0094] 如本文中所使用的术语“被取代的”是指本文中所描述的化合物的所有容许的取代基。在广义上而言,容许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支链和非分支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。说明性取代基包括(但不限于)卤素、羟基或以直链、分支链或环状结构形式分组的含有任何数目的碳原子(优选地含有 1-14 个碳原子)并且任选地包括一或多个杂原子(诸如氧、硫或氮)的任何其它有机基团。代表性取代基包括烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、苯基、被取代的苯基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、卤基、羟基、烷氧基、被取代的烷氧基、苯氧基、被取代的苯氧基、芳氧基、被取代的芳氧基、烷硫基、被取代的烷硫基、苯硫基、被取代的苯硫基、芳基硫基、被取代的芳基硫基、氰基、异氰基、被取代的异氰基、羰基、被取代的羰基、羧基、被取代的羧基、氨基、被取代的氨基、酰胺基、被取代的酰胺基、磺酰基、被取代的磺酰基、磺酸、磷酰基、被取代的磷酰基、膦酰基、被取代的膦酰基、聚芳基、被取代的聚芳基、C₃-C₂₀环基、被取代的 C₃-C₂₀环基、杂环基、被取代的杂环基、氨基酸、肽以及多肽基团。

[0095] 杂原子（如氮）可以具有氢取代基和 / 或满足杂原子价态的本文所述有机化合物的任何容许的取代基。应理解“取代”或“被取代的”包括暗示的限制条件，即这些取代与被取代原子和取代基的允许价态一致，并且取代产生稳定化合物，即化合物不会自发地（如通过重排、环化、消除等）进行转化。

[0096] 如本文中所使用的“肥胖”是指具有超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数的患者。如本文中所使用的“超重”和“过重”是指具有超过 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数的患者。如本文中所使用的“病理性肥胖”是指具有超过 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数、超过 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数以及一或多种并存病、超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的身体质量指数以及不可控制的糖尿病或其组合的患者。

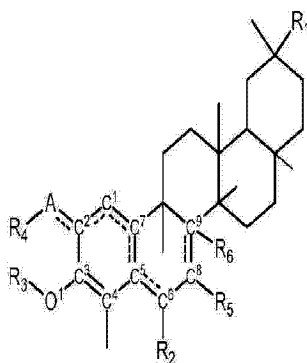
[0097] 如本文中所使用的“有效量”或“治疗有效量”是指可有效地引起超重、肥胖或病理性肥胖患者之体重减轻；降低超重、肥胖或病理性肥胖患者之体脂肪；降低超重、肥胖或病理性肥胖患者之食物摄入；改良超重、肥胖或病理性肥胖患者之葡萄糖稳态；在正常、超重、肥胖或病理性肥胖患者中预防体重增加和 / 或预防身体质量指数增加；或其组合的减肥剂的量。

[0098] II. 减肥剂

[0099] 本文中提供可投与以促进体重减轻、降低体脂肪、降低食物摄入、改良葡萄糖稳态或其组合的五环三萜。

[0100] 在某些实施例中，减肥剂是由式 I 定义的化合物

[0101]



式 I

[0102] 其中

[0103] A 与 C²、C¹与 C²、C¹与 C⁷、C⁷与 C⁵、C⁵与 C⁶以及 C⁸与 C⁹之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键；

[0104] R₁是羧酸（-COOH）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -CONHR₇）、叔酰胺（例如 -CONR₇R₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇；-NR₇CONR₇R₇）、甲醇（例如 -CH₂OH；-CHR₇OH；-CR₇R₇OH）、醚（例如 -OR₇）、酯（例如 -COOR₇）、酒精（-OH）、硫醇（-SH）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、硫醚（例如 -SR₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸

和芳基；

[0105] R_2 是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0106] A 在 A 与 C²之间存在双键时是氮或氧，或在 A 与 C²之间存在单键时是氧或 NR，其中 R 与 R₁相同地定义；

[0107] R_3 是氢、羰基（例如 -COR₇），或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0108] R_4 在 A 是氧且 A 与 C²之间存在双键时不存在，在 A 是氮且 A 与 C²之间存在双键时是羟基（-OH），或在 A 是氧或 NR 且 A 与 C²之间存在单键时是氢、羰基（例如 -COR₇）、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0109] A 是氧或 NR，A 与 C²之间存在单键，且 R_3 和 R_4 与 A、C²、C³和 O¹一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；

[0110] R_5 是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0111] R_6 在 C⁸与 C⁹之间存在双键时不存在，在 C⁸与 C⁹之间存在单键时是氢；羟基（-OH）、硫醇（-SH）、醚（例如 -OR₇）、硫醚（例如 -SR₇）、伯胺（-NH₂）、仲胺（例如 -NHR₇）、叔胺（例如 -NR₇R₇）、伯酰胺（例如 -CONH₂）、仲酰胺（例如 -NHCOR₇）、叔酰胺（例如 -NR₇COR₇）、仲氨基甲酸酯（例如 -OCONHR₇；-NHCOOR₇）、叔氨基甲酸酯（例如 -OCONR₇R₇；-NR₇COOR₇）、尿素（例如 -NHCONHR₇；-NR₇CONHR₇；-NHCONR₇R₇、-NR₇CONR₇R₇）、亚磺酰基（例如 -SOR₇）、磺酰基（例如 -SOOR₇）、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

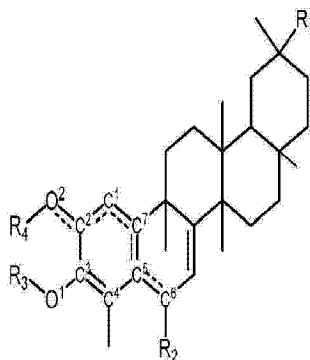
[0112] C⁸与 C⁹之间存在单键，且 R_5 和 R_6 与 C₈和 C₉一起形成环丙基或环氧化物环；且

[0113] R_7 在存在时,在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0114] 或其医药学上可接受的盐或前药。

[0115] 在式 I 的特定实施例中,减肥剂是由下文展示的结构定义的化合物

[0116]



[0117] 其中

[0118] O^2 与 C^2 、 C^1 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^7 与 C^5 以及 C^5 与 C^6 之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键;

[0119] R_1 是羧酸 ($-COOH$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-CONHR_7$)、叔酰胺 (例如 $-CONR_7R_7$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$)、尿素 (例如 $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$; $-NR_7CONR_7R_7$)、甲醇 (例如 $-CH_2OH$; $-CHR_7OH$; $-CR_7R_7OH$)、醚 (例如 $-OR_7$)、酯 (例如 $-COOR_7$)、酒精 ($-OH$)、硫醇 ($-SH$)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_7$)、叔胺 (例如 $-NR_7R_7$)、硫醚 (例如 $-SR_7$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_7$)、磺酰基 (例如 $-SOOR_7$)、亚磺基、卤素、腈或 CF_3 ;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0120] R_2 是氢;羟基 ($-OH$)、硫醇 ($-SH$)、醚 (例如 $-OR_7$)、硫醚 (例如 $-SR_7$)、伯胺 ($-NH_2$)、仲胺 (例如 $-NHR_7$)、叔胺 (例如 $-NR_7R_7$)、伯酰胺 (例如 $-CONH_2$)、仲酰胺 (例如 $-NHCOR_7$)、叔酰胺 (例如 $-NR_7COR_7$)、仲氨基甲酸酯 (例如 $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$)、叔氨基甲酸酯 (例如 $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$)、尿素 (例如 $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$; $-NR_7CONR_7R_7$)、亚磺酰基 (例如 $-SOR_7$)、磺酰基 (例如 $-SOOR_7$)、亚磺基、卤素、腈或 CF_3 ;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0121] R_3 是氢、羰基 (例如 $-COR_7$)、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0122] R_4 在 O^2 与 C^2 之间存在双键时不存在,或在 O^2 与 C^2 之间存在单键时是氢、羰基 (例如 $-COR_7$)、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、

烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基；烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0123] O^2 与 C^2 之间存在单键，且 R_3 和 R_4 与 O^2 、 C^2 、 C^3 和 O^1 一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的5至7元环：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；且

[0124] R_7 在存在时，在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

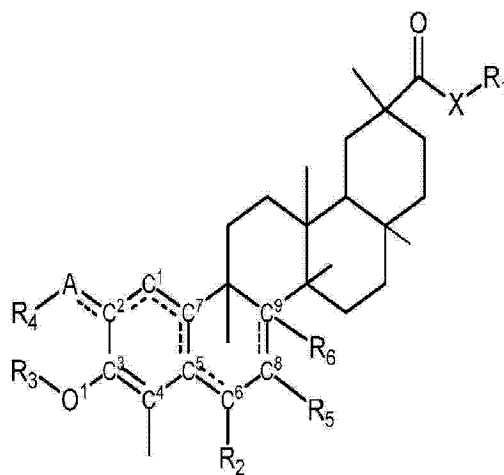
[0125] 或其医药学上可接受的盐或前药。

[0126] 在式 I 的一些实施例中，A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。在式 I 的其它实施例中， C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 以及 C^5 与 C^6 之间存在单键。

[0127] 在式 I 的特定实施例中， R_1 是羧酸、酯或酰胺； R_2 是氢、醚（ $-\text{OR}_7$ ）或硫醚（ $-\text{SR}_7$ ）；且 R_7 是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C_1 - C_{12} ，更优选 C_1 - C_{12} 烷基：烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

[0128] 在特定实施例中，减肥剂是由式 II 定义的化合物

[0129]



式 II

[0130] 其中

[0131] A 与 C^2 、 C^1 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^7 与 C^5 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键；

[0132] X 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_7-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；

[0133] R_1 是氢，或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和芳基；

[0134] R_2 是氢；羟基（ $-\text{OH}$ ）、硫醇（ $-\text{SH}$ ）、醚（例如 $-\text{OR}_7$ ）、硫醚（例如 $-\text{SR}_7$ ）、伯胺（ $-\text{NH}_2$ ）、仲胺（例如 $-\text{NHR}_7$ ）、叔胺（例如 $-\text{NR}_7\text{R}_7$ ）、伯酰胺（例如 $-\text{CONH}_2$ ）、仲酰胺（例如 $-\text{NHCOR}_7$ ）、叔酰胺（例如 $-\text{NR}_7\text{COR}_7$ ）、仲氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONHR}_7$ ； $-\text{NHCOOR}_7$ ）、叔氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{COOR}_7$ ）、尿素（例如 $-\text{NHCONHR}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONHR}_7$ ； $-\text{NHCONR}_7\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CONR}_7\text{R}_7$ ）、亚

磺酰基（例如 $-\text{SOR}_7$ ）、磺酰基（例如 $-\text{SOOR}_7$ ）、亚磺酰基、卤素、腈或 CF_3 ；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0135] A 在 A 与 C^2 之间存在双键时是氮或氧，或在 A 与 C^2 之间存在单键时是氧或 NR；

[0136] R_3 是氢、羰基（例如 $-\text{COR}_7$ ），或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0137] R_4 在 A 是氧且 A 与 C^2 之间存在双键时不存在，在 A 是氮且 A 与 C^2 之间存在双键时是羟基（ $-\text{OH}$ ），或在 A 是氧或 NR 且 A 与 C^2 之间存在单键时是氢、羰基（例如 $-\text{COR}_7$ ）、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0138] A 是氧或氮，A 与 C^2 之间存在单键，且 R_3 和 R_4 与 A、 C^2 、 C^3 和 O^1 一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的 5 至 7 元环：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸；

[0139] R_5 是氢；羟基（ $-\text{OH}$ ）、硫醇（ $-\text{SH}$ ）、醚（例如 $-\text{OR}_7$ ）、硫醚（例如 $-\text{SR}_7$ ）、伯胺（ $-\text{NH}_2$ ）、仲胺（例如 $-\text{NHR}_7$ ）、叔胺（例如 $-\text{NR}_7\text{R}_7$ ）、伯酰胺（例如 $-\text{CONH}_2$ ）、仲酰胺（例如 $-\text{NHCOR}_7$ ）、叔酰胺（例如 $-\text{NR}_7\text{COR}_7$ ）、仲氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONHR}_7$ ； $-\text{NHCOOR}_7$ ）、叔氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{COOR}_7$ ）、尿素（例如 $-\text{NHCONHR}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONHR}_7$ ； $-\text{NHCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONR}_7\text{R}_7$ ）、亚磺酰基（例如 $-\text{SOR}_7$ ）、磺酰基（例如 $-\text{SOOR}_7$ ）、亚磺酰基、卤素、腈或 CF_3 ；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0140] R_6 在 C^8 与 C^9 之间存在双键时不存在，在 C^8 与 C^9 之间存在单键时是氢；羟基（ $-\text{OH}$ ）、硫醇（ $-\text{SH}$ ）、醚（例如 $-\text{OR}_7$ ）、硫醚（例如 $-\text{SR}_7$ ）、伯胺（ $-\text{NH}_2$ ）、仲胺（例如 $-\text{NHR}_7$ ）、叔胺（例如 $-\text{NR}_7\text{R}_7$ ）、伯酰胺（例如 $-\text{CONH}_2$ ）、仲酰胺（例如 $-\text{NHCOR}_7$ ）、叔酰胺（例如 $-\text{NR}_7\text{COR}_7$ ）、仲氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONHR}_7$ ； $-\text{NHCOOR}_7$ ）、叔氨基甲酸酯（例如 $-\text{OCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{COOR}_7$ ）、尿素（例如 $-\text{NHCONHR}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONHR}_7$ ； $-\text{NHCONR}_7\text{R}_7$ ； $-\text{NR}_7\text{CONR}_7\text{R}_7$ ）、亚磺酰基（例如 $-\text{SOR}_7$ ）、磺酰基（例如 $-\text{SOOR}_7$ ）、亚磺酰基、卤素、腈或 CF_3 ；或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；或

[0141] C^8 与 C^9 之间存在单键，且 R_5 和 R_6 与 C_8 和 C_9 一起形成环丙基或环氧化物环；且

[0142] R_7 在存在时，在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基：烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基；

[0143] 或其医药学上可接受的盐或前药。

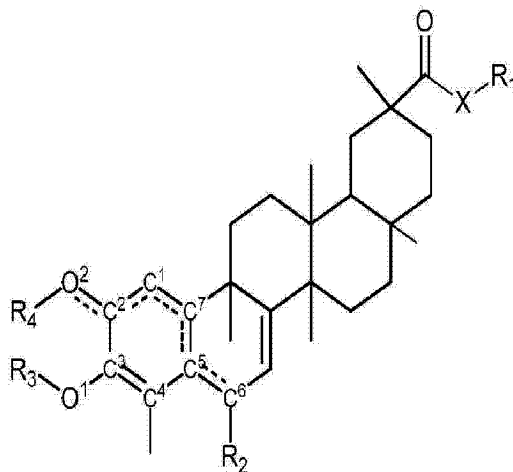
[0144] 在式 II 的一些实施例中，A 与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键，且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。在式 II 的其它实施例中， C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与

C⁹之间存在双键,且 A 与 C²、C¹与 C⁷以及 C⁵与 C⁶之间存在单键。

[0145] 在式 II 的一些实施例中, X 是 O 或 -NR₇-; R₁是氢或任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的烷基:烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸; R₂是氢、醚(-OR₇)或硫醚(-SR₇);且 R₇在每次出现时个别地是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C₁-C₁₂,更优选 C₁-C₈烷基:烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

[0146] 在特定实施例中,减肥剂是由下文展示的结构定义的化合物

[0147]



[0148] 其中

[0149] O²与 C²、C¹与 C²、C¹与 C⁷、C⁷与 C⁵以及 C⁵与 C⁶之间的点线表示在价位允许情况下可存在单键或双键;

[0150] X 是 -O-, -NR₇-, -S-, -SO- 或 -SO₂-;

[0151] R₁是氢,或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和芳基;

[0152] R₂是氢;羟基(-OH)、硫醇(-SH)、醚(例如 -OR₇)、硫醚(例如 -SR₇)、伯胺(-NH₂)、仲胺(例如 -NHR₇)、叔胺(例如 -NR₇R₇)、伯酰胺(例如 -CONH₂)、仲酰胺(例如 -NHCOR₇)、叔酰胺(例如 -NR₇COR₇)、仲氨基甲酸酯(例如 -OCONHR₇; -NHCOOR₇)、叔氨基甲酸酯(例如 -OCONR₇R₇; -NR₇COOR₇)、尿素(例如 -NHCONHR₇; -NR₇CONHR₇; -NHCONR₇R₇; -NR₇CONR₇R₇)、亚磺酰基(例如 -SOR₇)、磺酰基(例如 -SOOR₇)、亚磺酸基、卤素、腈或 CF₃;或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0153] R₃是氢、羰基(例如 -COR₇),或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0154] R₄在 O²与 C²之间存在双键时不存在,或在 O²与 C²之间存在单键时是氢、羰基(例如 -COR₇)、或任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF₃、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;或

[0155] O^2 与 C^2 之间存在单键,且 R_3 和 R_4 与 O^2 、 C^2 、 C^3 和 O^1 一起形成任选地被一至四个个别地选自以下的取代基取代的5至7元环:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚和羧酸;和

[0156] R_7 在存在时,在每次出现时个别地是任选地被一至五个个别地选自以下的取代基取代的烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、 CF_3 、酯、酰胺、尿素、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0157] 或其医药学上可接受的盐或前药。

[0158] 在式II的一些实施例中,A与 C^2 、 C^1 与 C^7 、 C^5 与 C^6 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键,且 C^1 与 C^2 以及 C^7 与 C^5 之间存在单键。在式II的其它实施例中, C^1 与 C^2 、 C^7 与 C^5 以及 C^8 与 C^9 之间存在双键,且A与 C^2 、 C^1 与 C^7 以及 C^5 与 C^6 之间存在单键。

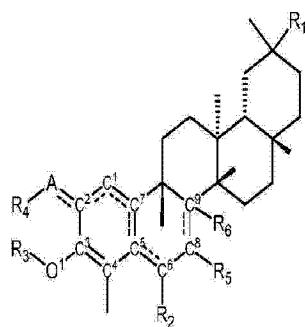
[0159] 在式II的一些实施例中,X是O或 $-NR_7-$; R_1 是氢或任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的烷基:烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸; R_2 是氢、醚($-OR_7$)或硫醚($-SR_7$);且 R_7 在每次出现时个别地是任选地被一至三个个别地选自以下的取代基取代的 C_1-C_{12} ,更优选 C_1-C_8 烷基:烷基、胺、卤素、羟基、酯、酰胺和羧酸。

[0160] 减肥剂可具有一或多个手性中心,且因此可以一或多种立体异构体形式存在。所述立体异构体可以单一对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物或外消旋混合物的形式存在。

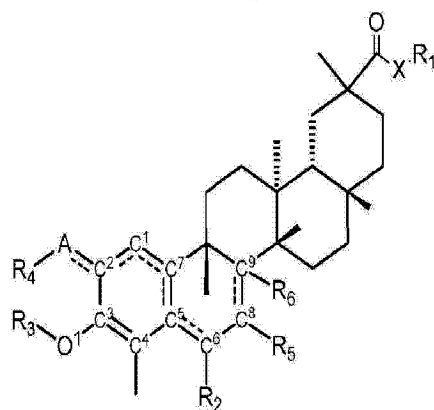
[0161] 如本文中所使用,术语“立体异构体”是指由相同原子组成并具有相同键级,但原子的不同三维排列不可互换的化合物。三维结构称为构型。如本文中所使用,术语“对映异构体”是指彼此是不可重叠镜像的两个立体异构体。如本文中所使用,术语“光学异构体”相当于术语“对映异构体”。如本文中所使用,术语“非对映异构体”是指不是镜像但也不可重叠的两个立体异构体。术语“外消旋体”、“外消旋混合物”或“外消旋修饰”是指等量对映异构体的混合物。术语“手性中心”是指连接有四个不同基团的碳原子。实现一对对映异构体的分离所必需的适当手性管柱、洗脱剂和条件的选择对本领域使用标准技术的普通技术人员而言是熟知的(参见例如雅克J(Jacques, J)等人,“对映异构体、外消旋体和拆分(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)”,约翰·威利父子公司(John Wiley and Sons, Inc.)1981)。

[0162] 在一些实施例中,本文中所描述的化合物具有以下立体化学:

[0163]

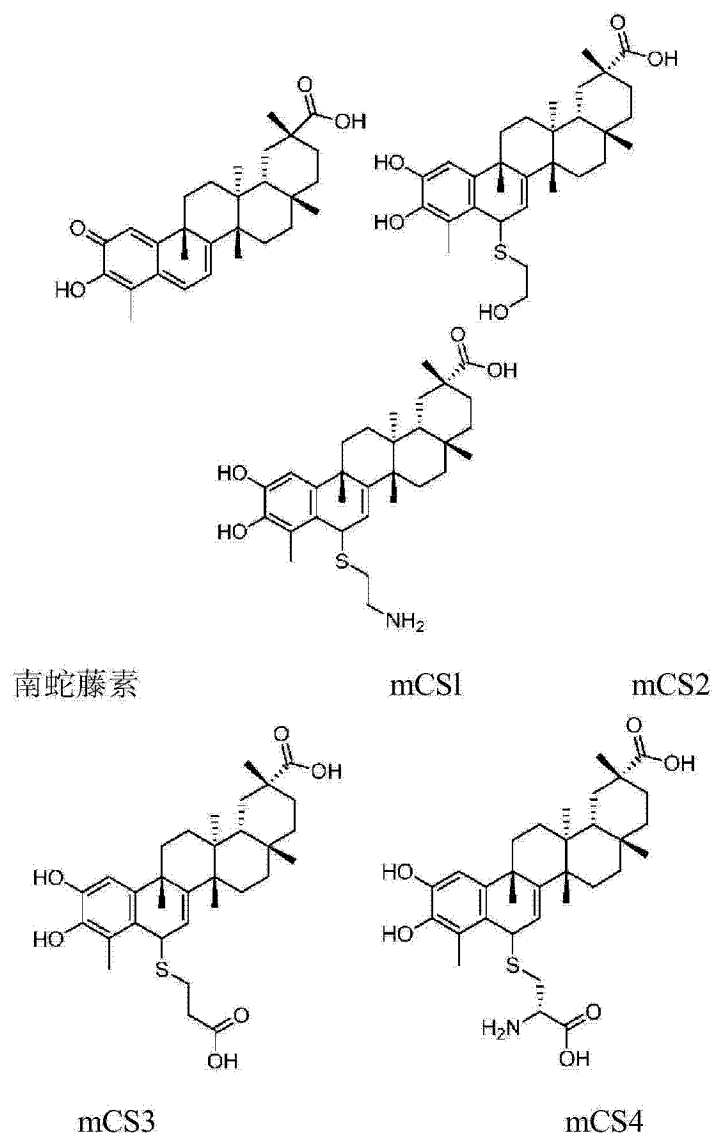


或



[0164] 在特定实施例中, 减肥剂是以下中的一种:

[0165]



[0166] 减肥剂也可是上述化合物中的任一种的医药学上可接受的盐。在一些情况下,由于盐的一或多种有利的物理特性(如增强的稳定性或所需可溶性或溶解特征曲线)而可能需要制备上述化合物的盐。

[0167] 通常,医药学上可接受的盐可通过使上述化合物的游离酸或游离碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水、有机溶剂或两者的混合物中反应来制备。通常,包括醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈在内的非水性介质是优选的。适合的盐的清单可以在雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第20版,利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社(Lippincott Williams&Wilkins),马里兰州巴尔的摩(Baltimore, MD),2000,第704页;和“医药盐手册:特性、选择与使用(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”,P.海因里希·斯塔(P. Heinrich Stahl)与卡米尔G.沃尔穆什(Camille G. Wermuth)编,威立-VCH(Wiley-VCH),魏因海姆(Weinheim),2002中找到。

[0168] 适合的医药学上可接受的酸加成盐包括来源于无机酸(如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸以及硫酸)和有机酸(如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲

烷磺酸、三氟甲烷磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸以及三氟乙酸)的酸加成盐。

[0169] 适合的有机酸通常包括例如脂肪族、环脂肪族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸。适合的有机酸的特定实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸、甲磺酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、杏仁酸盐、恩波酸盐(embonate)(双羟萘酸盐(pamoate))、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磺氨酸盐(sulfanilate)、环己氨基磺酸盐、褐藻酸、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟碱酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐以及十一烷酸盐。

[0170] 在一些情况下,医药学上可接受的盐可包括碱金属盐,包括钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,例如季铵盐。碱盐还可由会形成无毒盐的碱形成,包括铝盐、精氨酸盐、苄星盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、缓血酸胺盐以及锌盐。

[0171] 有机盐可由如以下仲胺盐、叔胺盐或季铵盐制得:缓血酸胺、二乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因(procaine)。碱性含氮基团也可用如以下试剂季铵化:低碳烷基(C_1 - C_6)卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物(例如,苯甲基和苯乙基溴化物)等。

[0172] 减肥剂还可以是上述化合物中的任一种的医药学上可接受的前药。前药是在体内代谢时经历转化成为具有所需药理学活性的化合物的化合物。前药可通过用“前部分”置换上述化合物中存在的适当官能团来制备,如例如H. 邦德伽(H. Bundgaard),前药设计(Design of Prodrugs)(1985)中所描述。前药的实例包括上述化合物的酯、醚或酰胺衍生物、上述化合物的聚乙二醇衍生物、N-酰基胺衍生物、二氢吡啶吡啶衍生物、结合于多肽的含氨基衍生物、2-羟基苯甲酰胺衍生物、氨基甲酸酯衍生物、以生物学方式还原成活性胺的N-氧化物衍生物以及N-曼尼希碱(mannich base)衍生物。关于前药的进一步论述,参见例如劳季奥J. (Rautio, J.) 等人自然综述·药物发现(Nature Reviews Drug Discovery). 7:255-270(2008)。

[0173] A. 制备方法

[0174] 上述减肥剂可使用所属领域中已知的方法制备。用于制备某些活性剂的代表性方法描述于下文中。可总体上鉴于化合物的结构来选择用于合成既定减肥剂的适合的途径,因为其官能团的相容性、保护基策略以及存在不稳定键有关。除下文论述的合成方法以外,适用于制备本文中公开的肌酸化合物的替代性反应和策略是所属领域中已知的。参见例如玛驰(March),“高级有机化学(Advanced Organic Chemistry)”第5版,2001,威利国际科学出版(Wiley-Interscience Publication),纽约(New York)。

[0175] 雷公藤红素可从商业来源获得,或通过所属领域中已知的方法从植物(例如

雷公藤 (*Tripterygium wilfordii*) 分离。参见例如卡特尼 (Kutney), 加拿大化学杂志 (*Can. J. Chem.*) 59:2677 (1981) 和张 (Zhang, W.) 等人, 药学学报 (*Acta Pharm. Sin.*) 21:592 (1986)。雷公藤红素可充当式 I 和式 II 化合物的便利的起始物质。

[0176] 作为范例, 可通过使雷公藤红素与适合的乙醇在存在酸或碱催化剂的情况下反应来制备其中 R_1 是酯的式 I 化合物。举例来说, 用过量乙醇在存在酸催化剂的情况下处理雷公藤红素可得到其中 R_1 是乙基酯 ($-COOR_5$) 的式 I 化合物。其它酯衍生物可使用适合的乙醇起始材料类似地制备。类似地, 其中 R_1 是酰胺的式 I 化合物可通过使雷公藤红素与适合的胺在标准酰胺键形成条件下 (例如在存在碳化二亚胺脱水剂 (如 N, N' -二环己基碳二亚胺 (DCC)、 N, N' -二异丙基碳化二亚胺 (DIC) 或 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDC)) 和碱 (如 DMAP 或三乙胺)) 的情况下反应来制备。

[0177] 可使用迈克尔型反应 (Michael-type reaction) 制备其中 R_2 不是氢的式 I 化合物。举例来说, 可通过雷公藤红素与适合的亲核硫醇的反应来制备其中 R_2 是硫醚的式 I 化合物。

[0178] III. 医药制剂

[0179] 提供医药制剂, 其含有治疗有效量的本文中所描述的减肥剂或其医药学上可接受的盐或前药与一或多种药学上可接受的赋形剂的组合。代表性赋形剂包括溶剂、稀释剂、pH 值调节剂、防腐剂、抗氧化剂、悬浮剂、润湿剂、粘度调节剂、张力剂、稳定剂以及其组合。适合的医药学上可接受的赋形剂优选地是选自普遍认为安全 (GRAS) 的物质, 并且可以向个体投与而不引起不希望的生物副作用或不需要的相互作用。

[0180] A. 其它治疗剂

[0181] 在一些情况下, 药物制剂可更含有一或多种额外活性剂。

[0182] 在某些实施例中, 医药制剂更含有瘦素、瘦素类似物或其组合。

[0183] 瘦素是一种肽激素, 其充当调节体内食物摄入和体重的负反馈回路中的传入信号。未处理的人类瘦素在体内以 167 氨基酸、16kDa 蛋白质前激素形式合成。未处理的瘦素包括 N 端 21-氨基酸信号序列, 其从多肽的其余部分裂解以产生成熟、循环瘦素 (含有 146 个氨基酸)。

[0184] 如本文中所使用的术语“瘦素”和“瘦素类似物”涵盖天然存在的人类瘦素、由非人类物种 (如小鼠或大鼠) 产生的天然存在的瘦素、以重组方式产生的成熟瘦素 (如美曲普汀 (metreleptin) (即重组型甲硫氨酰基人类瘦素或 r-metHuLeptin, 其是通过将甲硫氨酸以基因工程改造方式 N 端添加至 146 氨基酸、成熟、循环人类瘦素的 N 端氨基酸而产生的 147 氨基酸瘦素)) 以及瘦素片段、瘦素变体、瘦素融合蛋白质和其在所属领域中已知具有生物活性的其它衍生物。

[0185] 例示性瘦素类似物和衍生物包括以下文献中描述的瘦素类似物和衍生物: 国际专利公开案第 WO 96/05309 号、第 WO 96/40912 号; 第 WO 97/06816 号、第 WO 00/20872 号、第 WO 97/18833 号、第 WO 97/38014 号、第 WO 98/08512 号、第 WO 98/12224 号、第 WO 98/28427 号、第 WO 98/46257 号、第 WO 98/55139 号、第 WO 00/09165 号、第 WO 00/47741 号、第 WO 2004/039832 号、第 WO 97/02004 号和第 WO 00/21574 号; 国际专利申请案第 PCT/US96/22308 号和第 PCT/US96/01471 号; 美国专利第 5,521,283 号、第 5,532,336 号、第 5,552,524 号、第 5,552,523 号、第 5,552,522 号、第 5,935,810 号、第 6,001,968 号、

第 6, 429, 290 号、第 6, 350, 730 号、第 6, 936, 439 号、第 6, 420, 339 号、第 6, 541, 033 号、第 7, 112, 659 号、第 7, 183, 254 号和第 7, 208, 577 号, 和美国专利公开案第 2005/0176107 号、第 2005/0163799 号。例示性瘦素变异体包括以下: 其中位置 43 处的氨基酸被 Asp 或 Glu 取代; 位置 48 处的氨基酸被 Ala 取代; 位置 49 处的氨基酸被 Glu 取代或不存在; 位置 75 处的氨基酸被 Ala 取代; 位置 89 处的氨基酸被 Leu 取代; 位置 93 处的氨基酸被 Asp 或 Glu 取代; 位置 98 处的氨基酸被 Ala 取代; 位置 117 处的氨基酸被 Ser 取代、位置 139 处的氨基酸被 Leu 取代、位置 167 处的氨基酸被 Ser 取代以及其任何组合。

[0186] 在某些实施例中, 药物制剂包括从艾米林制药公司 (加利福尼亚州圣地亚哥) 购得的 r-metHuLeptin (A-100, METRELEPTIN®)。

[0187] 医药制剂还可包括一或多种维生素、矿物质、膳食补充剂、营养药剂, 如蛋白质、碳水化合物、氨基酸、脂肪酸、抗氧化剂以及植物或动物提取物或其组合。适合的维生素、矿物质、营养药剂以及膳食补充剂是所属领域中已知的, 且例如公开在罗伯茨 (Roberts) 等人, (营养药剂: 补充剂、草药、维生素以及康复食品的完全百科全书 (Nutriceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods), 美国营养协会 (American Nutriceutical Association), 2001) 中。营养药剂和膳食补充剂还公开于医生关于营养补充剂的桌面参考 (Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements), 第 1 版 (2001) 和医生关于草本药品的桌面参考 (The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines), 第 1 版 (2001) 中。

[0188] B. 经肠制剂

[0189] 适合的口服剂型包括片剂、胶囊、溶液、悬浮液、糖浆以及口含片。片剂可以使用所属领域中所熟知的压制或模制技术来制备。明胶或非明胶胶囊可以使用所属领域中所熟知的技术制备成硬或软胶囊外壳形式, 其可以囊封液体、固体以及半固体填充材料。

[0190] 制剂可使用一或多种医药学上可接受的赋形剂制备, 包括稀释剂、防腐剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、膨胀剂、填充剂、稳定剂以及其组合。

[0191] 赋形剂 (包括塑化剂、色素、着色剂、稳定剂和助流剂) 还可用于形成包衣组合物以便经肠投与。延迟释放剂量制剂可如标准参考文献中所述制备, 如“医药剂型片剂 (Pharmaceutical dosage form tablets)”, 利伯曼 (Lieberman) 等人编 (纽约 (New York), 马塞尔德克公司 (Marcel Dekker, Inc.), 1989)、“雷明顿 - 药学的科学与实践 (Remington - The science and practice of pharmacy)”, 第 20 版, 马里兰州巴尔的摩的利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社, 2000 和“医药剂型和药物传递系统 (Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems)”, 第 6 版, 安塞尔 (Ansel) 等人, (宾夕法尼亚州传媒 (Media, PA): 威廉姆斯与威尔金斯公司 (Williams and Wilkins), 1995)。这些参考文献提供关于用于制备片剂和胶囊以及片剂、胶囊以及颗粒的延迟释放剂型的赋形剂、材料、设备以及方法的信息。

[0192] 适合的包衣材料的实例包括 (但不限于) 纤维素聚合物, 如邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素以及丁二酸乙酸羟丙基甲基纤维素; 聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物以及可以商标名 EUDRAGIT® (德国威特史丹特罗斯药厂 (Roth Pharma, Westerstadt, Germany)) 在市面上购得的甲基丙烯酸树脂、玉米蛋白、虫胶以及多糖。

[0193] 稀释剂（也称为“填料”）典型地是增加固体剂型的体积所必需的，以便为压制片剂或形成珠粒和颗粒提供切实可行的大小。适合的稀释剂包括（但不限于）二水合磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干淀粉、水解淀粉、预胶凝化淀粉、有机硅二氧化物、氧化钛、硅酸镁铝以及粉末状糖。

[0194] 粘合剂用于赋予固体剂量制剂内聚性质，且由此确保片剂或饰珠或颗粒在剂型形成之后保持完整。适合的粘合剂材料包括（但不限于）淀粉、预胶凝化淀粉、明胶、糖（包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨糖醇）、聚乙二醇、蜡、天然和合成胶（如阿拉伯胶、黄芪胶）、海藻酸钠、纤维素（包括羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、乙基纤维素和维格姆（veegum））以及合成聚合物（如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚丙烯酸 / 聚甲基丙烯酸和聚乙烯吡咯烷酮）。

[0195] 润滑剂用于促进片剂制造。适合的润滑剂的实例包括（但不限于）硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、甘油二十二烷酸酯、聚乙二醇、滑石以及矿物油。

[0196] 崩解剂用于促进剂型在投与之后崩解或“分裂”，并且通常包括（但不限于）淀粉、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、预胶凝化淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或交联聚合物，如交联 PVP（来自 GAF 化学品公司（GAF Chemical Corp）的 Polyplasdone® XL）。

[0197] 稳定剂用于抑制或延迟药物分解反应，包括例如氧化反应。适合的稳定剂包括（但不限于）抗氧化剂，丁基化羟基甲苯（BHT）；抗坏血酸、其盐和酯；维生素 E、生育酚及其盐；亚硫酸盐，如焦亚硫酸钠；半胱氨酸和其衍生物；柠檬酸；没食子酸丙酯以及丁基化羟基苯甲醚（BHA）。

[0198] 1. 控制释放制剂

[0199] 可配制口服剂型（如胶囊、片剂、溶液以及悬浮液）用于控制释放。举例来说，可将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂配制成纳米颗粒、微粒以及其组合，并且封装于软或硬明胶或非明胶胶囊中或分散于分散介质中以形成口服悬浮液或糖浆。所述粒子可以由药物和控制释放聚合物或基质形成。或者，可以在并入成品剂型中之前用一或多种控制释放包衣涂布药物颗粒。

[0200] 在另一个实施例中，将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂分散于在水性介质（如生理流体）接触时胶凝或乳化的基质材料中。在胶凝情况下，基质膨胀从而覆埋活性剂，所述活性剂通过扩散和 / 或基质材料的降解随时间推移缓慢释放。此类基质可以配制成片剂或作为硬胶囊和软胶囊的填充材料。

[0201] 在另一个实施例中，将一或多种化合物和任选的一或多种其它活性剂配制成市售口服剂型，如片剂或胶囊，并且将固体剂型用一或多种控制释放包衣（如延迟释放包衣或延长释放包衣）涂布。包衣还可以含有化合物和 / 或其它活性剂。

[0202] 延长释放制剂

[0203] 延长释放制剂通常以扩散或渗透系统形式制备，例如“雷明顿 - 药学的科学与实践”（第 20 版，马里兰州巴尔的摩的利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社，2000）中所描述。扩散系统典型地由两种类型的装置（储集器和基质）组成，并且在所属领域中熟知并且有描述。基质装置通常是通过将药物与缓慢溶解聚合物载体一起压制成片剂形式来制

备。用于制备基质装置的三种主要类型的材料是不溶性塑料、亲水性聚合物以及脂肪化合物。塑料基质包括（但不限于）丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯以及聚乙烯。亲水性聚合物包括（但不限于）纤维素聚合物（如甲基和乙基纤维素、羟基烷基纤维素（如羟丙基-纤维素、羟丙基甲基纤维素）、羧甲基纤维素钠）和 Carbopol® 934、聚环氧乙烷以及其混合物。脂肪化合物包括（但不限于）各种蜡（如巴西棕榈蜡和三硬酯酸甘油酯）和包括氢化蓖麻油或氢化植物油的蜡类型物质或其混合物。

[0204] 在某些实施例中，塑料材料是医药学上可接受的丙烯酸聚合物，包括（但不限于）丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酐）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚（甲基丙烯酸酐）以及甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。在某些实施例中，丙烯酸聚合物包含一或多种铵基甲基丙烯酸酯共聚物。铵基甲基丙烯酸酯共聚物在所属领域中是熟知的，并且在 NF XVII 中描述为具有低含量的季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的完全聚合共聚物。

[0205] 在一个实施例中，丙烯酸聚合物是如可在市面上从罗姆药厂（Rohm Pharma）以商品名 EUDRAGIT® 购得的丙烯酸树脂漆。在其它优选实施例中，丙烯酸聚合物包含可在市面上分别以商品名 EUDRAGIT® RL30D 和 EUDRAGIT® RS30D 从罗姆药厂购得的两种丙烯酸树脂漆的混合物。EUDRAGIT® RL30D 和 EUDRAGIT® RS30D 是具有低含量的季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物，在 EUDRAGIT® RL30D 中铵基与其余中性（甲基）丙烯酸酯的摩尔比是 1:20，而在 EUDRAGIT® RS30D 中是 1:40。平均分子量是约 150,000。EUDRAGIT® S-100 和 EUDRAGIT® L-100 也是优选的。代码名称 RL（高渗透性）和 RS（低渗透性）是指这些药剂的渗透性。EUDRAGIT® RL/RS 混合物不溶于水和消化道流体。然而，所形成的包括所述混合物的多微粒系统是可膨胀的并且在水溶液和消化道流体中可渗透。

[0206] 可以将上文所描述的聚合物（如 EUDRAGIT® RL/RS）以任何所需比率混合在一起，以便最终获得具有所需溶解特征曲线的持续释放制剂。可例如从 100% EUDRAGIT® RL、50% EUDRAGIT® RL 和 50% EUDRAGIT® RS 以及 10% EUDRAGIT® RL 和 90% EUDRAGIT® RS 获得所需持续释放多微粒系统。所属领域的技术人员将认可还可以使用其它丙烯酸聚合物，如 EUDRAGIT® L。

[0207] 或者，可以使用渗透系统或通过为剂型涂覆半可渗透性包衣来制备延长释放制剂。在后一种情况下，可以通过将低可渗透和高可渗透包衣材料以适合的比例组合来实现所需药物释放特征曲线。

[0208] 具有上文所描述的不同药物释放机制的装置可以组合于包含单一或多个单元的最终剂型中。多个单元的实例包括（但不限于）多层片剂和含有片剂、珠粒或颗粒的胶囊。可以借助于使用涂布或压缩工艺在延长释放核心顶部或在多单元系统（如含有延长和立即释放珠粒的胶囊）中涂覆立即释放层来向延长释放系统中加入立即释放部分。

[0209] 含有亲水性聚合物的延长释放片剂是通过所属领域中通常已知的技术（如直接

压制、湿式造粒或干式造粒)来制备。其制剂通常合并有聚合物、稀释剂、粘合剂以及润滑剂以及活性医药成分。常用稀释剂包括惰性粉末状物质,如淀粉、粉末状纤维素,尤其晶体和微晶纤维素;糖,如果糖、甘露醇以及蔗糖;谷物粉以及类似可食用粉末。典型稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(如氯化钠)以及粉末状糖。粉末状纤维素衍生物也适用。典型片剂粘合剂包括如下物质:淀粉、明胶以及糖,如乳糖、果糖以及葡萄糖。还可以使用天然和合成胶(包括阿拉伯胶)、海藻酸盐、甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。聚乙二醇、亲水性聚合物、乙基纤维素以及蜡也可以充当粘合剂。润滑剂是片剂制剂所必需的,以防止片剂和冲头粘在模具中。润滑剂选自光滑固体(如滑石、硬脂酸镁以及硬脂酸钙)、硬脂酸以及氢化植物油。

[0210] 含有蜡材料的延长释放片剂通常是使用所属领域中已知的方法(如直接掺合法、凝结法以及水性分散液法)来制备。在凝结法中,将药物与蜡材料混合并且喷雾凝结或凝结并且筛分和加工。

[0211] 延迟释放制剂

[0212] 延迟释放制剂可以通过用聚合物膜涂布固体剂型来形成,所述聚合物膜在胃的酸性环境中不溶解且在小肠的中性环境中可溶解。

[0213] 可以例如通过用所选包衣材料涂布药物或含有药物的组合物来制备延迟释放剂量单元。含药物的组合物可以是例如用于并入胶囊中的片剂、在“包衣核心”剂型中适用作内部核心的片剂或用于并入片剂或胶囊中的多个含药物的珠粒、粒子或颗粒。优选包衣材料包括生物可侵蚀、逐渐可水解、逐渐具水溶性和/或以酶促方式可降解的聚合物,并且可以是常规“肠溶”聚合物。如所属领域的技术人员将了解,肠溶聚合物在下部胃肠道的较高pH值环境中变得可溶解或随着剂型穿过胃肠道缓慢侵蚀,同时以酶促方式可降解的聚合物由下部胃肠道中(尤其结肠中)所存在的细菌性酶降解。适合用于实现延迟释放的包衣材料包括(但不限于)纤维素聚合物,如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、丁二酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三甲酸乙酸纤维素以及羧甲基纤维素钠;优选地由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯形成的丙烯酸聚合物和共聚物,以及可在市面上以商品名EUDRAGIT®(德国威特史丹特罗姆药厂(Rohm Pharma;Westerstadt, Germany))购得其它甲基丙烯酸树脂,包括EUDRAGIT® L30D-55和L100-55(在pH 5.5和高于5.5下可溶解)、EUDRAGIT® L-100(在pH 6.0和高于6.0下可溶解)、EUDRAGIT® S(由于酯化程度较高而在pH 7.0和高于7.0下可溶解)以及EUDRAGITs® NE、RL以及RS(具有不同程度的可渗透性和可扩展性的水不溶性聚合物);乙烯基聚合物和共聚物,如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯丁烯酸共聚物以及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;以酶促方式可降解的聚合物,如偶氮基聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉以及瓜尔胶;玉米蛋白和虫胶。也可以使用不同包衣材料的组合。也可以涂覆使用不同聚合物的多层包衣。

[0214] 特定包衣材料的优选包衣重量可以由所属领域的技术人员通过评估用不同量的各种包衣材料制备的片剂、珠粒以及颗粒的个别释放特征来容易地确定。仅从临床研究可以确定的是产生所需释放特征的是材料、方法以及应用形式的组合。

[0215] 包衣组合物可包括常规添加剂,如塑化剂、色素、着色剂、稳定剂、滑动剂等。A通常存在塑化剂以降低包衣的脆性,并且将通常以聚合物的干重计占约10重量%至50重量%。典型塑化剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙基乙酰酯、蓖麻油以及乙酰基化单酸甘油酯。优选地使用稳定剂来稳定分散液中的粒子。典型稳定剂是非离子型乳化剂,如脱水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯以及聚乙烯吡咯烷酮。建议使用助流剂以降低膜形成和干燥期间的粘着效应,并且通常将占包衣溶液中聚合物重量的约25重量%至100重量%。一种有效滑动剂是滑石。也可以使用其它滑动剂,如硬脂酸镁和甘油单硬脂酸酯。也可以使用颜料,如二氧化钛。也可以向包衣组合物中加入少量消泡剂,如有机硅(例如聚二甲硅氧烷)。

[0216] 脉冲式释放

[0217] 制剂可提供本文中所公开的一或多种化合物的脉冲式传递。“脉冲式”意指多个药物剂量以间隔开的时间间隔释放。通常,在摄入剂型之后,初始剂量实质上立即释放,即第一药物释放“脉冲”发生在摄入约一小时内。初始脉冲之后是第一时间间隔(滞后时间),在此期间极少或无药物从剂型中释放,在这之后接着释放第二剂量。类似地,可设计在第二与第三药物释放脉冲之间的第二个几乎无药物释放的间隔。几乎无药物释放的时间间隔的持续时间将视剂型设计(例如每天两次给药特征曲线、每天三次给药特征曲线等)而变化。对于提供每天两次剂量特征的剂型,几乎无药物释放的间隔具有在第一与第二剂量之间约3小时至14小时的持续时间。对于提供每天三次特征的剂型,几乎无药物释放的间隔具有在三次剂量中的每一者之间约2小时至8小时的持续时间。

[0218] 在一个实施例中,脉冲式释放曲线是用作为容纳至少两个含药物的“剂量单元”的封闭且优选密封的胶囊的剂型实现,其中胶囊内的每一剂量单元提供不同的药物释放特征曲线。对延迟释放剂量单元的控制是通过剂量单元上的控制释放聚合物包衣或通过在控制释放聚合物基质中并入活性剂来实现的。每一剂量单元可包含压制或模制片剂,其中胶囊内的每一片剂提供不同的药物释放特征曲线。对于模拟一天两次给药特征曲线的剂型,第一片剂在所述剂型摄入之后实质上立即释放药物,而第二片剂在所述剂型摄入之后约3小时至不到14小时释放药物。对于模拟每天三次给药特征曲线的剂型,第一片剂在所述剂型摄入之后实质上立即释放药物,第二片剂在所述剂型摄入之后约3小时至不到10小时释放药物,而第三片剂在所述剂型摄入之后至少5小时至约18小时释放药物。有可能的是所述剂型包括超过三个片剂。虽然剂型通常将不包括超过第三片剂,但可使用容纳超过三个片剂的剂型。

[0219] 或者,胶囊中的每一剂量单元可包含多个含药物的珠粒、颗粒或粒子。如本领域中已知,含药物的“珠粒”是指用药物和一或多种赋形剂或聚合物制得的珠粒。含药物的珠粒可通过将药物施加到惰性支撑物上(例如包覆有药物的惰性糖珠粒)或通过形成包含药物和一或多种赋形剂两者的“核心”来制造。如还已知,含药物的“颗粒”和“粒子”包含可包括或不包括一或多种其它赋形剂或聚合物的药物粒子。与含药物的珠粒对比,颗粒和粒子不含有惰性支撑物。颗粒通常包含药物粒子且需要进一步加工。通常,粒子小于颗粒,且不经进一步加工。尽管珠粒、颗粒和粒子可经配制以提供立即释放,但珠粒和颗粒通常用于提供延迟释放。

[0220] C. 非经肠制剂

[0221] 化合物可经配制以用于非经肠投药。如本文所用的“非经肠投药”意味着通过除通过消化道或非侵入性表面或局部途径以外的任何方法来投药。举例来说,非经肠投药可包括静脉内、皮内、腹膜内、胸膜内、气管内、肌内、皮下、通过注射和通过输注投与患者。

[0222] 可以使用所属领域中已知的技术制备呈水性组合物形式的非经肠制剂。通常,可以将此类组合物制备成可注射制剂,例如溶液或悬浮液;适合于用于在注射之前加入复原介质时制备溶液或悬浮液的固体形式;乳液,如油包水(w/o)乳液、水包油(o/w)乳液以及其微乳液、脂质体或乳脂体。

[0223] 载剂可以是含有例如水、乙醇、一或多种多元醇(例如甘油、丙二醇以及液体聚乙二醇)、油(如植物油(例如花生油、玉米油、芝麻油等))以及其组合的溶剂或分散液介质。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散液情况下维持所需粒径和/或通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情况下,优选的将是包括等张剂,例如糖或氯化钠。

[0224] 可以在适当混合有一或多种医药学上可接受的赋形剂的水或另一种溶剂或分散介质中制备呈游离酸或碱或其药理学上可接受的盐形式的活性化合物的溶液和分散液,所述赋形剂包括(但不限于)表面活性剂、分散剂、乳化剂、pH 值调节剂以及其组合。

[0225] 适合的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性或非离子型表面活性剂。适合的阴离子型表面活性剂包括(但不限于)含有羧酸根、磺酸根以及硫酸根离子的表面活性剂。阴离子型表面活性剂的实例包括长链烷基磺酸钠、烷基磺酸钾、烷基磺酸铵以及烷基芳基磺酸钠、烷基芳基磺酸钾、烷基芳基磺酸铵,如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,如双-(2-乙基硫氧基)-磺基琥珀酸钠;以及烷基硫酸盐,如月桂基硫酸钠。阳离子型表面活性剂包括(但不限于)季铵化合物,如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化硬脂酰基二甲基苯甲基铵、聚氧乙烯以及椰子胺。非离子型表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基-4-油酸酯、脱水山梨糖醇酐化物、蔗糖酐化物、PEG-150 月桂酸酯、PEG-400 单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000 鲸蜡基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂酰基单异丙醇酰胺以及聚氧乙烯氢化动物脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括 N-十二烷基-β-丙氨酸钠、N-月桂基-β-亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性乙酸酯、月桂基甜菜碱和月桂基磺基甜菜碱。

[0226] 制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂包括(但不限于)对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。制剂还可以含有抗氧化剂以防止活性剂降解。

[0227] 通常将制剂缓冲至 pH 3-8 以便在复原后非经肠投与。适合的缓冲液包括(但不限于)磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液以及柠檬酸盐缓冲液。

[0228] 制剂中通常使用水溶性聚合物以便非经肠投与。适合的水溶性聚合物包括(但不限于)聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纤维素以及聚乙二醇。

[0229] 可以通过视需要用一或多种上文所列的赋形剂将活性化合物以所需量并入适当的溶剂或分散介质中,随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌活性成分并入含有碱性分散介质和来自上文所列成分中的所需其它成分的无菌媒剂中来制备分散液。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干

干燥技术,其由先前的无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其它所需成分的粉末。可以一种方式制备粉末,使得颗粒在本质上是多孔的,这可以增加颗粒的溶解。制备多孔粒子的方法在所属领域中是熟知的。

[0230] 1. 控制释放制剂

[0231] 可以配制本文中所述的肠胃外制剂用于控制释放,包括立即释放、延迟释放、延长释放、脉冲式释放以及其组合。

[0232] 纳米粒子和微米粒子

[0233] 对于非经肠投与,可以将化合物和任选的一或多种其它活性剂并入到提供控制释放的微米粒子、纳米粒子或其组合中。在制剂含有两种或更多种药物的实施例,可以配制药用于相同类型的控制释放(例如延迟、延长、立即或脉冲式),或可以独立地配制药用于不同类型的释放(例如立即和延迟、立即和延长、延迟和延长、延迟和脉冲式等)。

[0234] 举例来说,可以将化合物和/或一或多种其它活性剂并入到提供药物的控制释放的聚合微米粒子中。药物的释放是由药物从微米粒子中扩散出来和/或聚合物粒子通过水解和/或酶促降解而降解来控制的。适合的聚合物包括乙基纤维素和其它天然或合成纤维素衍生物。

[0235] 可缓慢溶解于水性环境并且在其中形成凝胶的聚合物(如羟丙基甲基纤维素或聚环氧乙烷)也可以适用作容纳药物的微米粒子的材料。其它聚合物包括(但不限于)聚酞、聚(酯酞)、多羟基酸,如聚乳酸交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚-3-羟丁酸酯(PHB)和其共聚物、聚-4-羟丁酸酯(P4HB)和其共聚物、聚己内酯和其共聚物以及其组合。

[0236] 或者,可以将药物并入到由不溶于水溶液或可缓慢溶于水溶液但能够通过包括酶促降解、胆汁酸的表面活性剂作用和/或机械侵蚀的手段在GI道内降解的材料制成的微米粒子中。如本文所用,术语“可缓慢溶于水”是指材料在30分钟的时间内不溶解于水中。优选实例包括脂肪、脂肪性物质、蜡、蜡样物质以及其混合物。适合的脂肪和脂肪性物质包括脂肪醇(如月桂基、肉豆蔻基硬脂基、鲸蜡基或鲸蜡硬脂基醇)、脂肪酸和衍生物(包括(但不限于)脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(单甘油酯、二甘油酯以及三甘油酯))以及氢化脂肪。特定实例包括(但不限于)氢化植物油、氢化棉籽油、氢化蓖麻油、可以商品名Sterotex®获得的氢化油、硬脂酸、可可脂以及硬脂醇。适合的蜡和蜡样材料包括天然或合成蜡、烃以及普通蜡。蜡的特定实例包括蜂蜡、糖蜡、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、石蜡以及小烛树蜡(candelilla wax)。如本文所使用,蜡样材料定义为在室温下通常是固体并且熔点是约30℃至300℃的任何材料。

[0237] 在一些情况下,可能需要改变水穿透进入微粒的速率。为此目的,可以将速率控制(芯吸)剂连同上文所列的脂肪或蜡一起配制。速率控制材料的实例包括某些淀粉衍生物(例如蜡状麦芽糊精和滚筒干燥的玉米淀粉)、纤维素衍生物(例如羟丙基甲基-纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素以及羧甲基-纤维素)、海藻酸、乳糖以及滑石。另外,可以加入医学上可接受的表面活性剂(例如卵磷脂)以促进此类微米粒子降解。

[0238] 还可以使用水不溶性蛋白质(如玉米蛋白)作为用于形成容纳药物的微米粒子的材料。另外,可以将水溶性蛋白质、多糖以及其组合与药物一起配制成微米粒子并且随后交联以形成不溶性网状物。举例来说,可以使环糊精与个别药物分子复合并且随后交联。

[0239] 将药物囊封或并入到载剂材料中以产生容纳药物的微米粒子可以通过已知药物配制技术来实现。在脂肪、蜡或蜡样材料中配制的情况下,通常将载剂材料加热超过其熔融温度并且加入药物以形成包含悬浮于载剂材料中的药物粒子、溶解于载剂材料中的药物或其混合物的混合物。随后可以通过若干方法配制微米粒子,包括(但不限于)凝结、挤压、喷雾冷却或水性分散的方法。在优选方法中,加热蜡超过其熔融温度,添加药物,并且在恒定搅拌下使熔融的蜡-药物混合物随着混合物冷却而凝结。或者,可以将熔融的蜡-药物混合物挤出并且滚圆以形成球粒或珠粒。这些方法的详细描述可见于“雷明顿-药学的科学与实践”,第20版,詹纳罗(Jennaro)等人,(费城利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社(Phila,Lippencott,Williams,and Wilkens),2000)。

[0240] 对于一些载体材料,可能需要使用溶剂蒸发技术来产生容纳药物的微米粒子。在此情况下,将药物和载剂材料共同溶解于共同的溶剂中,并且随后可以通过若干技术产生微米粒子,所述技术包括(但不限于)形成于水或其它适当介质中的乳液,喷雾干燥或通过从主体溶液中蒸发掉溶剂并且研磨所得材料。在一些实施例中,使呈颗粒形式的药物均匀分散于水不溶性或水缓慢溶解性材料中。为使组合物内的药物粒子的大小减到最小,可以研磨药物粉末本身以在配制之前产生精细粒子。医药技术中已知的喷射研磨法可以用于此目的。在一些实施例中,通过将蜡或蜡样物质加热超过其熔点并且加入药物粒子同时搅拌混合物来使呈微粒形式的药物均匀分散于蜡或蜡样物质中。在此情况下,可以向混合物中添加药学上可接受的表面活性剂以促进药物颗粒的分散。

[0241] 还可以用一或多种改性释放涂层涂布粒子。可以将由脂肪酶水解的固体脂肪酸酯喷涂到微米粒子或药物粒子上。玉米蛋白是天然水不溶性蛋白质的实例。其可以通过喷涂或通过湿式造粒技术涂布到容纳药物的微米粒子或药物粒子上。除天然水不溶性材料以外,可以用交联程序处理消化酶的一些底物,引起非可溶性网状物的形成。已报导了通过化学与物理手段引发的交联蛋白质的许多方法。获得交联的最常用方法之一是使用化学交联剂。化学交联剂的实例包括醛(戊二醛和甲醛)、环氧化合物、碳化二亚胺以及京尼平(genipin)。除这些交联剂以外,已使用氧化和天然的糖来交联明胶(科特西 R.(Cortesi,R.) 等人,生物材料(Biomaterials)19(1998)1641-1649)。还可以使用酶促手段实现交联;例如已批准谷氨酰胺转氨酶作为用于交联海产食物产品的 GRAS 物质。最后,可以通过物理手段(如热处理、UV 照射以及 γ 照射)来引发交联。

[0242] 为围绕容纳药物的微米粒子或药物粒子产生交联蛋白质的涂层,可以将水溶性蛋白质喷涂到微米粒子上,并且随后通过以上所描述的方法中的一者来交联。或者,可以通过凝聚-相分离(例如通过加入盐)并且随后交联来将容纳药物的微米粒子微囊封于蛋白质内。一些适合用于此目的的蛋白质包括明胶、白蛋白、酪蛋白以及谷蛋白。

[0243] 还可以交联多糖以形成水不溶性网状物。对于许多多糖来说,此举可以通过与交联聚合物主链的钙盐或多价阳离子反应来实现。

[0244] 在多价阳离子存在下对果胶、海藻酸盐、葡聚糖、直链淀粉以及瓜尔胶进行交联。还可以形成带相反电荷的多糖之间的复合物;举例来说,果胶与壳聚糖可以通过静电相互作用复合。

[0245] 储槽式制剂

[0246] 活性剂可经配制以用于储槽式注射。在储槽式注射剂中,活性剂与一或多种医药

学上可接受的载剂一起配制,所述载剂提供活性剂在注射之后经数小时或数天的时间的逐渐释放。储槽式制剂可通过任何适合的手段投与;然而,储槽式制剂通常经由皮下或肌肉注射投与。

[0247] 多种载剂可并入到储槽式制剂中以提供活性剂的控制释放。在一些情况下,储槽式制剂含有一或多种可生物降解的聚合或寡聚载剂。适合的聚合载剂包括(但不限于)聚(乳酸)(PLA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(乳酸)-聚乙二醇(PLA-PEG)嵌段共聚物、聚酐、聚(酯酐)、聚乙交酯(PGA)、聚-3-羟基丁酸酯(PHB)和其共聚物、聚-4-羟基丁酸酯(P4HB)、聚己内酯、纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素以及其掺合物、衍生物、共聚物以及其组合。

[0248] 在含有聚合或寡聚载剂的储槽式制剂中,载剂和活性剂可配制成溶液、乳液或悬浮液。一或多种减肥剂和任选地一或多种其它活性剂也可并入聚合或寡聚微米粒子、纳米粒子或其组合中。

[0249] 在一些情况下,制剂是流体且经设计以在注射之后固化或胶凝(即,形成水凝胶或有机凝胶)。这可以由在注射后组合物的可溶性改变产生,或例如通过注射与引发剂和/或交联剂混合的预聚物来产生。聚合物基质、聚合物溶液或聚合物粒子在注射部位捕获活性剂。随着聚合载剂逐渐降解,活性剂通过药剂扩散出基质和/或基质在其被吸收时耗散来释放。活性剂从注射部位的释放速率可通过例如改变聚合载剂的化学组成、分子量、交联密度和/或浓度来加以控制。这类系统的实例包括美国专利第4,938,763号、第5,480,656号和第6,113,943号中所述的那些。

[0250] 储槽式制剂还可通过使用其它速率控制赋形剂来制备,包括疏水性材料,包括可接受的油(例如花生油、玉米油、芝麻油、棉籽油等)和磷脂、离子交换树脂和微溶性载剂。

[0251] 储槽式制剂可进一步含有溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、一或多种多元醇(例如甘油、丙二醇以及液体聚乙二醇)、油(如植物油(例如花生油、玉米油、芝麻油等))以及其组合。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散液情况下维持所需粒径和/或通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情况下,优选的将是包括等张剂,例如糖或氯化钠。

[0252] 可以在适当混合有一或多种医药学上可接受的赋形剂的水或另一种溶剂或分散介质中制备呈游离酸或碱或其药理学上可接受的盐形式的减肥剂的溶液和分散液,所述赋形剂包括(但不限于)表面活性剂、分散剂、乳化剂、pH值调节剂以及其组合。

[0253] 适合的表面活性剂可以是阴离子型、阳离子型、两性或非离子型表面活性剂。适合的阴离子型表面活性剂包括(但不限于)含有羧酸根、磺酸根以及硫酸根离子的表面活性剂。阴离子型表面活性剂的实例包括长链烷基磺酸钠、烷基磺酸钾、烷基磺酸铵以及烷基芳基磺酸钠、烷基芳基磺酸钾、烷基芳基磺酸铵,如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,如双-(2-乙基硫氧基)-磺基琥珀酸钠;以及烷基硫酸盐,如月桂基硫酸钠。阳离子型表面活性剂包括(但不限于)季铵化合物,如苯扎氯铵、苄索氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、氯化硬脂酰基二甲基苯甲基铵、聚氧乙烯以及椰子胺。非离子型表面活性剂的实例包括乙二醇单硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基-4-油酸酯、脱水山梨糖醇酐化物、蔗糖酐化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基

苯基醚、PEG-1000 鲸蜡基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂酰基单异丙醇酰胺以及聚氧乙烯氢化动物脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括 N- 十二烷基 - β - 丙氨酸钠、N- 月桂基 - β - 亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性乙酸酯、月桂基甜菜碱和月桂基磺基甜菜碱。

[0254] 制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂包括（但不限于）对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。制剂还可以含有抗氧化剂以防止活性剂降解。

[0255] 通常将制剂缓冲至 pH 3-8 以便在复原后非经肠投与。适合的缓冲液包括（但不限于）磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液以及柠檬酸盐缓冲液。

[0256] 制剂中通常使用水溶性聚合物以便非经肠投与。适合的水溶性聚合物包括（但不限于）聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、羧甲基纤维素以及聚乙二醇。

[0257] 可以通过视需要用一或多种上文所列的赋形剂将活性化合物以所需量并入适当的溶剂或分散介质中，随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常，通过将各种灭菌活性成分并入含有碱性分散介质和来自上文所列成分中的所需其它成分的无菌媒剂中来制备分散液。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下，优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由先前的无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其它所需成分的粉末。可以一种方式制备粉末，使得颗粒在本质上是多孔的，这可以增加颗粒的溶解。制备多孔粒子的方法在所属领域中是熟知的。

[0258] 植入物

[0259] 植入缓慢释放或持续释放系统以维持恒定的剂量水平也涵盖在本文中。在这类情况下，本文中提供的活性剂可分散于任选地包覆有外部速率控制膜的固体基质中。化合物从固体基质中扩散（并且任选地穿过外部膜），伴随持续的速率受控制的释放。固体基质和膜可以由所属领域中已知的任何适合的物质形成，所述物质包括（但不限于）聚合物、生物可侵蚀聚合物和水凝胶。

[0260] C. 经肺制剂

[0261] 可以配制本文中所述的化合物用于非经肠投与。用于经肺投与的医药制剂和方法是所属领域中已知的。

[0262] 呼吸道是参与大气与血流之间的气体交换的结构。呼吸道涵盖上气道，包括口咽和喉；随后是下气道，其包括气管，随后分叉成支气管和细支气管。上气道和下气道称为传导性气道。末端细支气管接着分裂成呼吸性细支气管，其接着通向最终呼吸区（肺泡或深肺），在所述最终呼吸区中发生气体交换。

[0263] 肺泡表面积在呼吸系统中最大并且其中发生药物吸收。肺泡由不具有纤毛或粘液毯并且分泌表面活性剂磷脂的薄上皮细胞覆盖。治疗剂通过经肺途径的有效传递需要活性剂经配制以便到达肺泡。

[0264] 在经肺投与的情况下，制剂可分成干粉制剂和液体制剂。干粉和液体制剂两者可用于形成气溶胶制剂。如本文中所使用的术语气溶胶是指粒子的精细雾状物的任何制剂，其可以呈溶液或悬浮液形式，无论其是否使用推进剂来产生。

[0265] 适用的制剂和制造方法由卡瓦略 (Caryalho) 等人，气溶胶医学与经肺药物传递杂志 (J Aerosol Med Pulm Drug Deliv). 2011 年 4 月；24(2):61-80. 2011 年 3 月 16 日电子出版，针对化学治疗药物到肺的传递进行描述。

[0266] 1. 干粉制剂

[0267] 干粉制剂是适于经肺投与的含有一或多种活性剂的细粉状固体制剂。在干粉制剂中,一或多种活性剂可以结晶或非晶形式并入。

[0268] 干粉制剂可通过经肺吸入投与患者而不受益于除空气或适合的推进剂之外的任何载剂。然而,干粉制剂优选地包括一或多种医药学上可接受的载剂。

[0269] 医药载剂可包括增积剂,如碳水化合物(包括单糖、多糖和环糊精)、多肽、氨基酸以及其组合。适合的增积剂包括果糖、半乳糖、葡萄糖、乳糖醇、乳糖、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露醇、松三糖、肌醇、宫殿糖醇(palatinite)、棉子糖、水苏糖、蔗糖、海藻糖、木糖醇、其水合物以及其组合。

[0270] 医药载剂可包括脂质或表面活性剂。最优选的是天然表面活性剂,如二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)。这是可商购的以便治疗早产婴儿的呼吸窘迫综合症。合成和动物来源的经肺表面活性剂包括:

[0271] 合成经肺表面活性剂

[0272] 艾克舍夫(Exosurf)-DPPC与作为扩展剂添加的十六醇和泰洛沙泊(tyloxapol)的混合物

[0273] 嘧吗坦(Pumactant;人造肺膨胀化合物或ALEC)-DPPC与PG的混合物

[0274] KL-4-由DPPC、棕榈酰基-油酰基磷脂酰甘油和棕榈酸组成,与模拟SP-B的结构特征的21个氨基酸合成肽组合。

[0275] 文提库特(Venticute)-DPPC、PG、棕榈酸和重组型SP-C

[0276] 动物来源的表面活性剂

[0277] 阿维法克(Alveofact)-从母牛肺灌洗液提取的

[0278] 库洛沙夫(Curosurf)-从来源于剁碎的猪肺的材料提取

[0279] 因法沙夫(Infasurf)-从小牛肺灌洗液提取

[0280] 舍范塔(Survanta)-从剁碎的母牛肺提取,具有额外的DPPC、棕榈酸和三棕榈酸甘油酯

[0281] 艾斯沙夫(Exosurf)、库洛沙夫、因法沙夫和舍范塔是目前FDA批准用于美国的表面活性剂。

[0282] 医药载剂还可包括一或多种稳定剂或分散剂。医药载剂还可包括一或多种pH值调节剂或缓冲液。适合的缓冲剂包括从有机酸和碱制备的有机盐,如柠檬酸钠或抗坏血酸钠。医药载剂还可包括一或多种盐,如氯化钠或氯化钾。

[0283] 干粉制剂是通常通过将一或多种活性剂与医药载剂掺合来制备的。任选地,其它活性剂可并入混合物中。混合物接着使用所属领域中已知的技术形成适于经肺投与的粒子,所述技术如冻干、喷雾干燥、聚结、喷涂、挤出工艺、热熔性粒子形成、相分离粒子形成(自发乳液粒子形成、溶剂蒸发粒子形成和溶剂去除粒子形成)、凝聚、低温浇铸、碾磨、研磨(例如空气摩擦研磨(喷射研磨)、球磨研磨)、高压均质化和/或超临界流体结晶。

[0284] 可基于所需粒径、粒径分布和粒子形态选择粒子形成的适当方法。在一些情况下,选择粒子形成的方法以便产生用于经肺投与的具有所需粒径、粒径分布的粒子群体。或者,粒子形成的方法可以产生粒子群体,例如通过筛分从所述粒子群体中分离用于经肺投与的具有所需粒径、粒径分布的粒子群体。

[0285] 所属领域中已知的是粒子形态会影响粒子渗透到肺中的深度以及药物粒子的摄取。如上文所论述,药物粒子应到达肺泡以使疗效达到最大。因此,干粉制剂被加工成具有适当质量中值空气动力学直径(MMAD)、振实密度和表面粗糙度的粒子以实现一或多种活性剂到深肺的传递。优选的用于传递到深肺的粒子形态是所属领域中已知的,且描述于例如颁予万贝佛(Vanbever)等人的美国专利第7,052,678号中。

[0286] 质量中值空气动力学直径(MMAD)大于约5微米的粒子通常不到达肺;替代地,其倾向于影响咽喉的背面且被吞咽。直径为约3至约5微米的粒子小到足以到达上肺到中肺区(传导性气道),但可能太大而无法到达肺泡。较小粒子(即,约0.5至约3微米)能够有效到达肺泡区。直径小于约0.5微米的粒子也可通过沉降而沉积于肺泡区中,不过极小粒子可被呼出。

[0287] 有效实现传递到肺泡区的精确粒径范围将取决于若干因素,包括所传递的粒子的振实密度。一般来说,随着振实密度降低,能够有效到达肺的肺泡区的粒子的MMAD增大。因此,在具有低振实密度的粒子的情况下,直径为约3至约5微米、约5至约7微米、或约7至约9.5微米的粒子可有效传递到肺。可计算供在肺内最大沉积的优选的空气动力学直径。参见例如颁予万贝佛等人的美国专利第7,052,678号。

[0288] 在一些实施例中,干粉制剂由多个粒子组成,所述粒子的中值质量空气动力学直径在约0.5至约10微米之间,更优选地在约0.5微米至约7微米之间,最优选地在约0.5至约5微米之间。在一些实施例中,干粉制剂由多个粒子组成,所述粒子的中值质量空气动力学直径在约0.5至约3微米之间。在一些实施例中,干粉制剂由多个粒子组成,所述粒子的中值质量空气动力学直径在约3至约5微米之间。在一些实施例中,干粉制剂由多个粒子组成,所述粒子的中值质量空气动力学直径在约5至约7微米之间。在一些实施例中,干粉制剂由多个粒子组成,所述粒子的中值质量空气动力学直径在约7至约9.5微米之间。

[0289] 在一些情况下,传递直径大于约3微米的粒子可有优势。随着粒子直径增大超过约3微米,肺泡巨噬细胞对粒子的吞噬陡然减少。川口H.(Kawaguchi, H.)等人,生物材料(Biomaterials)7:61-66(1986);以及努特S.(Rudt, S.)和穆勒R.H.(Muller, R.H.),控制释放杂志(J. Contr. Rel), 22:263-272(1992)。通过投与空气动力学体积大于3微米的粒子,肺泡巨噬细胞的吞噬吞没和从肺中的清除可降到最低。

[0290] 在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径小于约10微米,更优选地小于约7微米,最优选地为约5微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径大于约0.5微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径大于约0.1微米。

[0291] 在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径大于约0.5微米且小于约10微米,更优选地大于约0.5微米且小于约7微米,最优选地大于约0.5微米且小于约5微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径大于约0.5微米且小于约3微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒子的空气动力学直径大于约3微米且小于约5微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约80%、更优选地至少约90%、最优选地至少约95%的粒

子的空气动力学直径大于约 5 微米且小于约 7 微米。在一些实施例中,干粉制剂中至少约 80%、更优选地至少约 90%、最优选地至少约 95%的粒子的空气动力学直径大于约 7 微米且小于约 9.5 微米。

[0292] 在一些实施例中,粒子的振实密度小于约 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$,更优选小于约 $0.25\text{g}/\text{cm}^3$,最优选地小于约 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。有助于低振实密度的特征包括不规则表面纹理和多孔结构。

[0293] 在一些情况下,粒子的形状是球形或卵形。粒子可具有光滑或粗糙表面纹理。粒子还可包覆有聚合物或其它适合材料以控制一或多种活性剂在肺中的释放。

[0294] 干粉制剂可使用所属领域中已知的适合方法以干粉形式投与。或者,干粉制剂可悬浮于下文所述的液体制剂中,且使用传递液体制剂的领域中已知的方法投与到肺。

[0295] 2. 液体制剂

[0296] 液体制剂含有一或多种溶解或悬浮于液体医药载剂中的减肥剂。

[0297] 适合的液体载剂包括(但不限于)蒸馏水、去离子水、纯水或超纯水、生理食盐水以及含有盐和/或缓冲剂的其它生理学上可接受的水溶液,如磷酸盐缓冲盐水(PBS)、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠,或可接受用于投与动物或人类的任何其它水溶液。

[0298] 优选地,液体制剂相对于生理流体是等张的且具有大致相同的 pH 值,例如在约 pH 4.0 至约 pH 7.4 范围内,更优选地在约 pH 6.0 至 pH 7.0 范围内。液体医药载剂可包括一或多种生理学上相容的缓冲液,如磷酸盐缓冲液。所属领域的技术人员可易于确定适用于经肺投与的水溶液的生理食盐水含量和 pH 值。

[0299] 液体制剂可包括一或多种悬浮剂,如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶或卵磷脂。液体制剂还可包括一或多种防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0300] 在一些情况下,液体制剂可含有一或多种作为低毒性有机(即非水性)第 3 类残留溶剂的溶剂(如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚以及丙醇)。这些溶剂可基于其易于气溶胶化制剂的能力加以选择。包括在液体制剂中的任何所述溶剂不应不利地与一或多种存在于液体制剂中的活性剂反应。溶剂应具充分挥发性以能够形成溶液或悬浮液的气溶胶。其它溶剂或气溶胶化试剂(如氟利昂、乙醇、乙二醇、聚乙二醇或脂肪酸)也可按需要包括在液体制剂中以增加溶液或悬浮液的挥发性和/或改变其气溶胶化行为。

[0301] 液体制剂还可含有少量聚合物、表面活性剂或所属领域人员所熟知的其它赋形剂。在此情形中,“少量”意指不存在可能不利地影响一或多种活性剂在肺中的摄取的赋形剂。

[0302] 3. 气溶胶制剂

[0303] 上述干粉和液体制剂可用于形成气溶胶制剂以便经肺投与。用于将治疗剂传递到呼吸道的气溶胶是所属领域中已知的。如本文中所使用的术语气溶胶是指悬浮于气体中的固体或液体粒子的细雾的任何制剂。在一些情况下,气体可为推进剂;然而,这并非所需。气溶胶可使用多种标准技术制造,包括超声波处理或高压处理。

[0304] 优选地,如上文所述的干粉或液体制剂使用一或多种推进剂配制到气溶胶制剂中。适合的推进剂包括空气、烃(如戊烷、异戊烷、丁烷、异丁烷、丙烷和乙烷)、二氧化碳、氯氟碳化物、碳氟化合物以及其组合。适合的碳氟化合物包括含有 1-6 个氢的碳氟化合物

(如 CHF_2CHF_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{F}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3\text{CHFCH}_3$) 以及氟化醚 (如 $\text{CF}_3\text{-O-CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{H-O-CHF}_2$ 和 $\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CH}_3$)。适合的碳氟化合物还包括全氟碳化合物, 如 1-4 个碳的全氟碳化合物, 包括 CF_3CF_3 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ 和 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0305] 优选地, 推进剂包括 (但不限于) 一或多种氢氟烷烃 (HFA)。适合的 HFA 推进剂包括 (但不限于) 1, 1, 1, 2, 3, 3- 七氟 - 正丙烷 (HFA 227)、1, 1, 1, 2- 四氟乙烷 (HFA134) 1, 1, 1, 2, 253, 3, 3- 七氟丙烷 (推进剂 227) 或这些推进剂的任何混合物。

[0306] 优选地, 一或多种推进剂具有足够的蒸气压以使其有效作为推进剂。优选地, 选择一或多种推进剂以使混合物的密度与气溶胶制剂中的粒子密度匹配以便将气溶胶制剂中粒子的沉淀或乳状液分层减到最少。

[0307] 推进剂优选地以足以推进来自气溶胶罐的气溶胶制剂的多个所选剂量的量存在。

[0308] 4. 用于经肺投与的装置

[0309] 在一些情况下, 装置用于将制剂投与到肺中。适合的装置包括 (但不限于) 干粉吸入器、加压定剂量吸入器、喷雾器和电流体动力学气溶胶装置。

[0310] 吸入可通过患者的鼻和 / 或口腔进行。投与可通过在吸入时自我投与制剂、或通过经由呼吸器将制剂投与到戴呼吸器的患者来进行。

[0311] 干粉吸入器

[0312] 上述干粉制剂可使用干粉吸入器 (DPI) 投与到患者的肺。DPI 装置通常使用如突发气体的机制在容器内部形成干粉云, 所述干粉云可接着由患者吸入。

[0313] 在干粉吸入器中, 待投与剂量以非加压干粉形式储存, 且在驱动吸入器时, 粉末的粒子被个体吸入。在一些情况下, 压缩气体 (即推进剂) 可用于分配粉末, 与加压定剂量吸入器类似 (pMDI)。在一些情况下, DPI 可为呼吸驱动的, 意味着气溶胶精确响应于吸气而形成。通常, 干粉吸入器投与少于几十毫克 / 吸入的剂量以避免激发咳嗽。

[0314] DPI 通过多种机械手段起作用以将制剂投与到肺。在一些 DPI 中, 储集器中含有穿过干粉制剂的刮刀或挡闸滑板, 其将制剂剔除到流动路径中, 借此患者可在单次呼吸中吸入粉末。在其它 DPI 中, 干粉制剂以预成型剂型包装, 如泡壳、小片 (tabule)、片剂或软胶囊, 其被刺穿、碾碎或以其它方式开封, 从而将干粉制剂释放到流动路径中以便后续吸入。其它 DPI 将干粉制剂释放到腔室或胶囊中, 且使用机械或电气搅拌器以保持干粉制剂悬浮于空气中直到患者吸入。

[0315] 干粉制剂可以各种形式包装, 如疏松粉末、饼、或经压制的形状以用于插入到 DPI 的储集器中。

[0316] 用于投与上述制剂的适合的 DPI 实例包括 **Turbohaler®** 吸入器 (特拉华州威明顿的阿斯特拉捷利康公司 (Astrazeneca, Wilmington, Del.))、**Clickhaler®** 吸入器 (英国诺丁汉雷丁顿的英诺伐拓公司 (Innovata, Ruddington, Nottingham, UK))、**Diskus®** 吸入器 (英国米德尔塞克斯郡格林福德的葛兰素公司 (Glaxo, Greenford, Middlesex, UK))、**EasyHaler®** (芬兰艾斯波的俄里翁 (Orion, Espoo, FI))、**Exubera®** 吸入器 (纽约州纽约的辉瑞公司 (Pfizer, New York, N. Y.))、**Qdose®** 吸入器 (新泽西州蒙茅斯章克申的麦克道斯公司 (Microdose, Monmouth Junction, N. J.)) 和 **Spiros®** 吸入器 (加利福尼亚州圣地亚哥的德韧公司 (Dura, San Diego, Calif.))。

[0317] 加压定剂量吸入器

[0318] 上述液体制剂可使用加压定剂量吸入器 (pMDI) 投与到患者的肺。

[0319] 加压定剂量吸入器 (pMDI) 通常包括至少两个组件:罐,其中在压力下容纳液体制剂与一或多种推进剂的组合,和容器,用于保持和致动罐。罐可含有单一或多个剂量的制剂。罐可包括阀门,通常是计量阀门,罐的内含物可从所述阀门排放。气溶胶化药物通过以下方式从 pMDI 分配:对罐施加力以将其推到容器中,由此打开阀门,且使得药物粒子从阀门通过容器出口传送。在从罐排放时,液体制剂被雾化,形成气溶胶。

[0320] pMDI 通常采用一或多种推进剂来对罐的内含物加压且将液体制剂推出容器出口,形成气溶胶。可使用任何适合的推进剂,包括上文所论述的那些。推进剂可采用多种形式。举例来说,推进剂可为压缩气体或液化气体。氯氟碳化物 (CFC) 一度常用作液体推进剂,但现已被禁止。其已被现广泛接受的氢氟烷 (HFA) 推进剂所取代。

[0321] pMDI 可购自多个供应商,包括 3M 公司 (3M Corporation)、安万特公司 (Aventis)、勃林格殷格翰公司 (Boehringer Ingelheim)、森林实验室公司 (Forest Laboratories)、葛兰素-威康公司 (Glaxo-Wellcome)、先灵葆雅公司 (Schering Plough) 和维克多拉公司 (Vectura)。在一些情况下,患者通过与吸气协同地从 pMDI 人工排放气溶胶化制剂来投与气溶胶化制剂。以此方式,气溶胶化制剂被夹带在吸气气流内且传送到肺。

[0322] 在其它情况下,可使用呼吸致动的触发器,如包括于 Tempo®吸入器 (加利福尼亚州山景城的 MAP 药物公司 (MAP Pharmaceuticals, Mountain View, Calif.)) 中的触发器,其在感测到吸入时同时排放一剂制剂。这些在使用者开始吸气时排放气溶胶制剂的装置被称为呼吸致动的加压定剂量吸入器 (baMDI)。

[0323] 喷雾器

[0324] 上述液体制剂也可使用喷雾器投与。喷雾器是将上述液体制剂 (通常是基于水溶液的组合物) 转化成小液滴的雾或云的液体气溶胶产生器,所述小液滴优选地具有小于 5 微米质量中值空气动力学直径的直径,其可被吸入到下呼吸道中。这一过程被称为雾化。在吸入气溶胶云时,液滴将一或多种活性剂带入鼻、上气道或深肺中。任何类型的喷雾器都可被用于将制剂投与患者,包括 (但不限于) 气动 (喷射) 喷雾器和电动机械喷雾器。

[0325] 气动 (喷射) 喷雾器使用加压的气体供应作为雾化液体制剂的动力。压缩气体通过喷嘴或喷射器传递以形成低压域,所述低压域带走周围液体制剂且将其剪切成薄膜或长丝。所述膜或长丝是不稳定的且破碎成小液滴,所述小液滴由压缩气体流携带到吸气呼吸中。插入到液滴卷流中的挡板筛出较大液滴且将其传回主体液体储集器。气动喷雾器的实例包括 (但不限于) PARIPlus®、PARI LCSprint®、Devilbiss PulmoAide®和 Boehringer Ingelheim Respima®。

[0326] 电动机械喷雾器使用电产生的机械力来雾化液体制剂。电机驱动可例如通过以超声波频率振动液体制剂或通过迫使主体液体以薄膜形式通过小洞来施加。所述力产生薄液体膜或长丝流,其破碎成小液滴以形成可在吸气流中夹带的缓慢移动的气溶胶流。

[0327] 在一些情况下,电机机械喷雾器是超声波喷雾器,其中液体制剂与以在超声波范围内的频率振荡的振动器偶联。所述偶联是通过使液体与振动器 (如固持杯中的板或环) 直接接触或通过大液滴置放在固体振动投射器 (角状物) 上来实现的。振动产生环状支持

膜, 在其边缘破碎成液滴以雾化液体制剂。超声波喷雾器的实例包括 DuroMist®、Drive Medical Beetle Neb®、Oactive Tech Densylogic® 和 John Bunn Nano-Sonic®。

[0328] 在一些情况下, 电机机械喷雾器是筛网喷雾器, 其中液体制剂被驱动通过具有直径在 2 至 8 微米范围内的小洞的筛网或膜, 从而产生薄长丝, 所述薄长丝破碎成小液滴。在某些设计中, 通过以下方式迫使液体制剂通过筛网: 用电磁活塞驱动器 (例如 AERx® 喷雾器) 施加压力; 或将液体包夹在压电振动板与筛网之间, 这会产生振荡泵送作用 (例如 EFlow®, AerovectRx® 或 TouchSpray® 喷雾器)。在其它情况下, 筛网通过直立液体柱来回振动以将其泵送通过孔洞。这类喷雾器的实例包括 AeroNeb Go®, AeroNeb Pro®, PARI EFlow®, Omron 22UE®; 和 Aradigm AERx®。

[0329] 电流体动力学气溶胶装置

[0330] 上述液体制剂还可使用电流体动力学 (EHD) 气溶胶装置投与。EHD 气溶胶装置使用电能将液体药物溶液或悬浮液气溶胶化。EHD 气溶胶装置的实例是所属领域中已知的。参见例如, 颁予诺克斯 (Noakes) 等人的美国专利第 4, 765, 539 号和颁予卡菲 R. A. (Coffee, R. A.) 的美国专利第 4, 962, 885 号。

[0331] 制剂的电化学特性可为在用 EHD 气溶胶装置将液体制剂传递到肺时优化的重要参数, 且所述优化常规地由所属领域的技术人员执行。

[0332] V. 治疗方法

[0333] 可投与含有本文中所描述的减肥剂中的一或多种的医药制剂以引起超重、肥胖或病理性肥胖患者的体重减轻; 降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的体脂肪; 降低超重、肥胖或病理性肥胖患者的食物摄入; 改良超重、肥胖或病理性肥胖患者的葡萄糖稳态; 在正常、超重、肥胖或病理性肥胖患者中预防体重增加和 / 或预防身体质量指数增加; 或其组合。

[0334] 在某些实施例中, 向患有肥胖症 (例如超重、肥胖或病理性肥胖患者)、肥胖症相关疾病或病症、糖尿病、胰岛素抗性综合症、脂肪代谢障碍、非酒精性脂肪性肝炎、心血管疾病、多囊性卵巢综合症或代谢综合症的患者投与医药制剂。

[0335] 在投与医药制剂以校正血糖的情况下, 优选以可有效地使血糖含量降低至小于约 180mg/dL 的量投与制剂。必要时, 制剂可与其它抗糖尿病疗法共同投与以改良葡萄糖稳态。

[0336] 也可以向患有引起肥胖症或倾向于使患者变得肥胖的疾病或病症 (如巴尔得 - 别德尔综合症 (Bardet-Biedl syndrome) 或编码黑皮质素受体 4 (MC4R) 蛋白质的基因的突变 (即 MC4R 突变)) 的患者投与医药制剂。

[0337] A. 剂量

[0338] 投与患者的精确剂量将取决于许多因素 (包括患者的身体特征 (例如体重)、待治疗的疾病或病症的严重程度以及存在或不存在其它并发疾病或病症) 且可易于由开处方的医生确定。

[0339] 在某些实施例中, 以相当于每天每公斤体重约 0.005mg 与约 500mg 之间, 更优选每天每公斤体重约 0.05mg 与约 100mg 之间, 最优选每天每公斤体重约 0.1mg 与约 10mg 之间的经口剂量的剂量投与减肥剂。在特定实施例中, 以相当于每天每公斤体重约 1.0mg 与 5.0mg 之间的经口剂量的剂量投与减肥剂。

[0340] 在一些情况下, 向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种

减肥剂的药物制剂以引起体重减轻。在某些实施例中，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以使体重降低至少 10%，更优选至少 15%，最优选至少 20%。

[0341] 在一些情况下，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以降低体脂肪。在某些实施例中，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以使体脂肪降低至少 10%，更优选至少 15%，最优选至少 20%。

[0342] 在一些情况下，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以降低食物摄入、食欲或其组合。在某些实施例中，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以使平均每天食物摄入（就卡路里而言）降低至少 15%、17%、20%、22%、25%、28%、30%、32%、35%或更多。

[0343] 在一些情况下，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以改良葡萄糖稳态。在某些实施例中，向超重、肥胖或病理性肥胖患者投与治疗有效量的含有一或多种减肥剂的药物制剂以使平均空腹血浆血糖降低至少 10%、12%、15%、18%、20%、22%、25%或更多。在投与医药制剂以校正血糖的情况下，制剂优选以可有效地使空腹血浆葡萄糖含量降低至小于约 180mg/dL，更优选小于约 160mg/dL，更优选小于约 140mg/dL 的量投与。

[0344] B. 治疗性投药

[0345] 医药制剂可例如以单一剂量形式、以连续剂量形式每天一或多次、或较不频繁（如一周一次）投与。医药制剂可一天一次或多于一天一次（如一天两次、一天三次、一天四次或更多次）投与。在某些实施例中，制剂每天一次或少于每天一次地经口投与。

[0346] 医药制剂以有效量且持续有效时间段投与以引发所需治疗效益。在某些实施例中，在至少一周、两周、三周、四周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、一年或更长时间内每天一次、每周两次、每周一次、每月两次或每月一次投与药物制剂。

[0347] 也可以预防性投与医药制剂，例如投与处于疾病或病症（如糖尿病或肥胖症）风险中的患者或个体。因此，方法还可涉及在投与制剂之前鉴别处于糖尿病或肥胖症风险中的个体。

[0348] 所需制剂的准确量将因为个体不同而变化，取决于个体的物种、年龄、性别、体重和一般情况、个体疾病的程度、投药途径、方案中是否包括其它药物等。因此，不可能限定每种制剂的准确剂量。然而，可由所属领域的技术人员仅使用常规实验测定适当的剂量。举例来说，用于投与组合物的有效剂量和时程可以凭经验确定，并且进行这类确定在所属领域的技术范围内。

[0349] 剂量可以变化，并且可以每天一或多次投药剂量进行投与，持续一天或若干天。对指定类别的医药产品的适当剂量可以在文献中找到指导。

[0350] 1. 与活性剂共同投与

[0351] 在其它实施例中，本文中所公开的化合物可与一或多种其它治疗剂、防治剂或诊断剂共同投与。如本文中所使用的共同投与包括在相同剂型内或不同剂型内投与。对于其中本文所述的化合物和一或多种其它治疗剂、防治剂或诊断剂以不同剂型投与的那些

实施例,所述剂型可同时(例如同时或基本上同时)或依序投与。如本文中所使用的“基本上同时”通常意指在十分钟内,优选地在五分钟内,更优选地在两分钟内,最优选地在一分钟内。依序投与的剂型可在彼此数小时内投与,例如十小时、九小时、八小时、七小时、六小时、五小时、四小时、三小时、两小时、一小时、30 分钟、20 分钟或 15 分钟。

[0352] 在某些实施例中,本文中所描述的减肥剂与瘦素或瘦素类似物共同投与。在这些情况下,可在一部分治疗周期内或在整个治疗周期期间将瘦素或瘦素类似物与减肥剂共同投与。在优选实施例中,减肥剂与购自艾米林制药公司(加利福尼亚州圣地亚哥)的 r-metHuLeptin(A-100、METRELEPTIN®) 共同投与。

[0353] 在某些实施例中,患者患有糖尿病。在这些情况下,本文中所描述的减肥剂可与一或多种用于糖尿病的疗法共同投与。

[0354] 实例

[0355] 实例 1 :向肥胖小鼠投与雷公藤红素

[0356] 雷公藤红素是从商业来源获得。向 C57B1/6J 小鼠供应高脂肪饮食(HFD ; ,研究饮食, D12451, 45 千卡%脂肪)持续 16 周。在产生肥胖症和瘦素抗性之后,首先通过腹膜内(i. p.) 注射投与小鼠不同剂量的雷公藤红素(10、50 和 100 μ g/kg, 于 25 μ l DMSO 中,每天一次)和媒剂(DMSO, 25 μ l)。除非另有说明,否则动物随意进食和饮水。

[0357] 在所有实验中,在药物投药之前四天,动物经历驯化时期,其中向动物提供生理食盐水(25 μ l) 以降低腹膜内注射产生的压力作用。在四天驯化之后,以增加的剂量(10、50 和 100 μ g/kg) 每天通过腹膜内注射投与 HFD 喂养的肥胖小鼠雷公藤红素持续三周(于 25 μ l DMSO 中)。对照组通过腹膜内注射接收相同体积的 DMSO。

[0358] 如图 1A 中所示,雷公藤红素的腹膜内投药以剂量依赖性方式显著降低 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重(图 1A, $p<0.001$, 100 μ g/kg ;图 1B, $p<0.05$, 10 μ g/kg ; $p<0.001$, 50 和 100 μ g/kg) 和食物摄入(图 1C, $p<0.01$, 第一周药物投药内的三天平均值)。在试验的第 14 天,我们测量小鼠的 6 小时空腹血糖。如图 1D 中所示,雷公藤红素降低肥胖小鼠的血糖。

[0359] 实例 2 :向偏瘦小鼠投与雷公藤红素

[0360] 使用上述相同方案,通过腹膜内注射在进食时以 50、100 或 500 μ g/kg 向偏瘦小鼠投与雷公藤红素持续三周。如图 2A 和图 2B 中所示,雷公藤红素引起食物摄入的显著但较小降低;然而,其并不引起偏瘦小鼠体重减轻,即使在以比可有效地降低肥胖小鼠的体重高五倍的剂量投与偏瘦小鼠时。这些发现表明雷公藤红素的厌食作用仅限于肥胖动物。在偏瘦小鼠中,在 2 周药物注射之后,仅测试的最高剂量(500 μ g/kg) 引起显著血糖降低(图 2C, $p<0.05$)。

[0361] 结合起来,这些发现表明可投与有效量的雷公藤红素(例如在这些研究中 100 μ g/g) 以在肥胖小鼠中但不在偏瘦小鼠中引起体重减轻。

[0362] 实例 3 :雷公藤红素活性的瘦素依赖性的检验。

[0363] 向肥胖症的瘦素缺失型(ob/ob) 和瘦素受体缺失型(db/db) 小鼠模型投与雷公藤红素(100 μ g/kg, 一天一次,于 25 μ l DMSO 中)。在雷公藤红素投药后,这些小鼠模型皆未展示显著食欲降低(ob/ob 小鼠,图 3 ;db/db 小鼠,图 4)。在 ob/ob 和 db/db 小鼠中,体重持续增加,与对照(媒剂处理) 组类似(ob/ob, 图 3A ;db/db, 图 4A)。另外,在 2 周药物注射之后,雷公藤红素未能降低 ob/ob(图 3C) 或 db/db(图 4C) 小鼠的 6 小时空腹血糖。

[0364] 也检验雷公藤红素在经口投与时发挥抗肥胖症作用的能力。当以卡布迪索悬浮液形式以 10mg/kg 经口投与时,雷公藤红素在 HFD 喂养的肥胖小鼠中引起体重 (图 5A, $p<0.001$) 和食物摄入 (图 5B, $p<0.001$) 的稳固且显著的降低。另外,口服雷公藤红素降低 HFD 喂养的肥胖小鼠的 6 小时空腹血糖含量 (图 5C, $p<0.001$, 葡萄糖降低至低血糖水平)。然而,在用雷公藤红素经口处理偏瘦小鼠时,未发现食物摄入 (图 5D) 或体重 (图 5E) 的显著变化。在这一剂量下,在三周处理之后,口服雷公藤红素投药引起偏瘦小鼠的血糖含量的较小但显著的降低 (图 5F)。此外,ob/ob 和 db/db 小鼠对口服雷公藤红素处理完全无反应 (图 6A-D)。

[0365] 雷公藤红素在 HFD 喂养的肥胖小鼠但不在 ob/ob 或 db/db 小鼠中降低体重和食物摄入的事实表明雷公藤红素的厌食作用是通过瘦素信号传导来介导。尽管 HFD 喂养的肥胖小鼠具有升高的瘦素含量,但其发展瘦素抗性且不对外源性瘦素投药起反应。因此,假设雷公藤红素通过增加 HFD 喂养的肥胖小鼠的大脑中的瘦素敏感性来发挥抗肥胖症作用。为了测试这一假设,向用雷公藤红素或媒剂处理的 HFD 喂养的肥胖动物投与瘦素。为了避免由雷公藤红素投药引起的体重减轻或食物摄入降低的任何可能的瘦素敏感作用,在如下文所描述的急性雷公藤红素处理之后进行瘦素注射。

[0366] 将偏瘦和 HFD 喂养的肥胖小鼠分成四组:1)DMSO+ 生理食盐水,2)DMSO+ 瘦素,3)雷公藤红素+生理食盐水,和 4)雷公藤红素+瘦素 ($n=3$ 只/组)。在黑暗循环 (第 0 天) 之前一小时,向小鼠注射 (腹膜内) 100 μ g/kg 雷公藤红素或媒剂 (DMSO)。24 小时之后,第二次向小鼠注射雷公藤红素或 DMSO (第 1 天),并且接着所有动物经历 24 小时空腹。在第二天,在禁食 21 小时时,小鼠接受最后一次 DMSO 或雷公藤红素注射。在黑暗循环之前 30 分钟,在空腹 23.5 小时时,小鼠接收瘦素 (10mg/kg, 溶解于生理食盐水中) 或生理食盐水的单次腹膜内注射。30 分钟之后 (空腹 24 小时结束时),小鼠随意进食前述膳食 (或常规食物或 HFD)。记录 1、3、6、15 和 24 小时食物摄入和 24 小时体重变化 (图 7A)。在 6 小时时间点时,瘦素使 DMSO 处理的偏瘦和 HFD 喂养的肥胖组中的食物摄入降低约 40%。用雷公藤红素处理的偏瘦小鼠在瘦素注射后展示食物摄入降低 60%,而 HFD 喂养的小鼠在瘦素注射后呈现食物摄入降低 80% (图 7B)。在 24 小时随意进食期间,所有偏瘦小鼠和用媒剂处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重增加,而用雷公藤红素处理的 HFD 喂养的肥胖小鼠持续呈现体重减轻。这种体重减轻由瘦素投药进一步增加 (约两倍) (图 7D)。这在以百分比值计算用雷公藤红素处理的小鼠的食物摄入时特别明显 (图 7B)。另外,HFD 喂养的肥胖小鼠对瘦素的体重降低作用具有低抗性,除非其接收雷公藤红素 (图 7D)。应注意的是,如所预期,单独的雷公藤红素在不存在外源性瘦素投药的情况下降低 HFD 喂养的肥胖小鼠的体重增量,可能归因于 HFD 喂养的肥胖小鼠中已经升高的瘦素含量。

[0367] 为了分析在雷公藤红素处理 (腹膜内 100 μ g/kg) 期间身体组成的变化,使用双重发射 X 射线骨密度仪 (DEXA) 测量小鼠的瘦体质量和脂肪质量。瘦体质量在两周慢性雷公藤红素投药之后保持不变 (图 8A)。这与雷公藤红素不具有引起厌食的毒性作用一致,因为保持瘦体质量。然而,用雷公藤红素处理的 HFD 喂养的动物中的脂肪质量和脂肪百分比显著降低 (图 8B-8C)。与脂肪质量降低一致,显示瘦素含量在慢性雷公藤红素投药期间逐渐降低 (图 8D)。另外,在研究进行期间,HFD 喂养的肥胖小鼠的食物摄入随内源瘦素含量降低而逐渐增加。这一发现支持雷公藤红素的厌食作用依赖于瘦素信号传导的假设。

[0368] 用雷公藤红素处理的小鼠的运动活性也是正常的。这与雷公藤红素不具有引起厌食和体重减轻的毒性作用一致,因为体重减轻与运动活性降低相关联。

[0369] 实例 4:雷公藤红素投药对葡萄糖稳态的作用。

[0370] 如上文所描述,雷公藤红素的腹膜内和经口投药引起 HFD 喂养的肥胖小鼠中血糖含量的稳固降低。为了分析雷公藤红素对葡萄糖稳态的作用,在慢性腹膜内雷公藤红素投药 (100 μ g/kg) 之后进行葡萄糖耐受性测试 (GTT) 和胰岛素耐受性测试 (ITT)。

[0371] 对于 GTT,在一周雷公藤红素处理之后,为空腹隔夜并且在早晨接受腹膜内 D- 葡萄糖注射 (0.75g/kg)。对于 ITT,在 16 天雷公藤红素处理之后,小鼠空腹 6 小时 (从 8a.m. 到 2p.m.) 且腹膜内注射重组型人类胰岛素 (1IU/kg,来自礼来公司 (Eli Lilly))。在两种程序中,在注射后 0、15、30、60、90 和 120 分钟时由尾部静脉血液测量血糖。

[0372] 如图 9A 中所示,在一周雷公藤红素处理之后,当与用媒介剂处理小鼠相比时,用雷公藤红素处理的小鼠中的葡萄糖稳态显著改良,如由 GTT 的曲线下面积 (AUC) 的差异证明 (图 9B, $p < 0.001$)。在第 16 天,进行 ITT。HFD 喂养的肥胖小鼠也呈现改良的胰岛素敏感性 (图 9C-9D, $p < 0.01$)。与改良的葡萄糖稳态一致,用雷公藤红素处理的小鼠呈现葡萄糖异生酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、葡萄糖 6-磷酸酶 (G6Pase) 和过氧化物酶体增殖剂活化受体 γ 共活化剂 1- α (PGC1 α) 的肝 mRNA 表达降低 (图 10)。

[0373] 实例 5:雷公藤红素投药对肝、肾脏和甲状腺功能的作用。

[0374] 为了研究雷公藤红素投药对肝功能的作用,在小鼠中在三周雷公藤红素处理 (100 μ g/kg,腹膜内) 之后测量丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 的血清含量。使用酶联免疫吸附分析 (ELISA) 试剂盒 (来自生物科学公司 (Bio Scientific)) 测量 ALT 和 AST。

[0375] 如图 11 中所示,雷公藤红素投药使 HFD 喂养的肥胖小鼠的 ALT 和 AST 含量降低,表明肝功能改良。这一发现在组织学上进一步确认。从这些小鼠采集的肝组织在福尔马林中固定隔夜,切片且用苏木精 (Hematoxylin) 和曙红 (Eosin) (H&E) 染色。HFD 喂养的肥胖动物中的脂肪肝因雷公藤红素处理而降低。从用雷公藤红素处理的小鼠获得的肝切片显示与偏瘦小鼠的肝几乎相同。类似地,这些小鼠的肾脏形态不存在可侦测的变化。这些结果表明雷公藤红素处理也降低脂肪肝。

[0376] 已知甲状腺激素可增加基础代谢率且因此增加能量消耗。已知甲状腺激素含量升高可降低体重且具有多种不良副作用。为了检验甲状腺激素是否可在雷公藤红素的厌食作用中起作用,在 3 周雷公藤红素处理 (100 μ g/kg,腹膜内) 之后测量 HFD 喂养的肥胖小鼠的血浆 T3 和 T4 含量。已知 HFD 喂养的肥胖动物中的甲状腺激素 (包括 T3 和 T4) 升高。

[0377] 如图 12 中所示,雷公藤红素使 HFD 喂养的肥胖小鼠中的 T3 和 T4 含量降低。这一降低可能是体重减轻的结果,并且表明雷公藤红素的体重降低作用并不由甲状腺激素活性增加来介导。

[0378] 实例 6:雷公藤红素衍生物的制备和活性

[0379] 雷公藤红素是迈克尔受体 (Michael acceptor),并且可与亲核试剂 (如蛋白质的半胱氨酸残基) 形成迈克尔加合物。制备雷公藤红素的四种衍生物 (mCS1-mCS4),其在雷公藤红素的反应性位置 (式 I 的 C⁶ 碳原子) 处含有阻断迈克尔加合物形成的取代基。预期这些衍生物将不再发挥迈克尔受体的功能。

[0380] 制备 mCS1

[0381] 20mg (0.0378mmol) 雷公藤红素在室温下溶解于 1mL 乙醇中, 添加 50 μ L 2-巯基乙醇, 并且在室温下搅拌反应物 30 分钟。在反应时间期间, 反应混合物的颜色从亮橙色变成无色。通过 FC/MS 确认起始物质完全消耗。接着在减压下去除溶剂以产生定量产率的呈淡橙色薄膜状的 mCS1ml。可在硅胶上进行进一步纯化。

[0382] 制备 mCS2

[0383] 10mg (0.0189mmol) 雷公藤红素在室温下溶解于 1mL 乙醇中。添加 3mg 胱氨并且搅拌反应物。在 10 分钟内发现颜色从亮橙色变成几乎无色。在室温下搅拌隔夜之后, mCS2 沉淀, 通过过滤分离, 并且在减压下干燥。

[0384] 制备 mCS3

[0385] 10mg (0.0189mmol) 雷公藤红素在室温下溶解于 1mL 乙醇中。添加 5 μ L 3-巯基丙酸并且搅拌反应物。在室温下搅拌 1 小时内发现颜色从亮橙色变成几乎无色。在减压下去除溶剂以产生定量产率的呈淡橙色薄膜状的 mCS3。

[0386] 制备 mCS4

[0387] 10mg (0.0189mmol) 雷公藤红素在室温下溶解于 1mL 乙醇中。添加 5mg D-半胱氨酸并且在室温下搅拌反应物。在室温下搅拌 1 小时内发现颜色从亮橙色变成几乎无色。在减压下去除溶剂以产生定量产率的呈灰白色固体状的 mCS4。

[0388] mCS1-mCS4 的活性

[0389] 将四种雷公藤红素衍生物 (mCS1-mCS4) 投与 HFD 喂养的肥胖小鼠 (100 微克 / 千克 / 天持续 25 天, 腹膜内)。如图 13 中所示, mCS1-mCS4 降低体重和食物摄入, 其具有与雷公藤红素类似的效能。

[0390] 实例 7 : 雷公藤红素与瘦素的共同投药

[0391] 共同投与雷公藤红素和瘦素以降低肥胖小鼠的体重。向 C57BL/6J 小鼠提供高脂肪饮食持续 16 周。接着, 投与雷公藤红素 (100 微克 / 千克 / 天, 腹膜内) 持续 40 天时间。

[0392] 如图 14 中所示, 用雷公藤红素处理的小鼠的体重逐渐降低并且在约第 17 天达到稳定水平。此时, 向对照组和雷公藤红素组投与瘦素 (1 毫克 / 千克 / 天, 腹膜内)。如图 14 中所示, 用雷公藤红素处理的小鼠通过体重降低对瘦素起反应, 一种由增加瘦素剂量而增强的反应。

[0393] 实例 8 : 投与雷公藤红素以预防肥胖症

[0394] 收集四组年龄为 3 周的断奶的 C57BL/6 小鼠。向其中两组提供常规饮食, 并且向另外两组提供高脂肪饮食。在 6 个月时间内, 每种饮食中的一组每天接受雷公藤红素注射 (100 微克 / 千克 / 天, 腹膜内), 并且每种饮食中的另一组接受媒介剂注射 (每天 25 μ L DMSO, 腹膜内) 作为对照。在整个研究期间测量的体重报导于附图中。如图 15 所示, 媒介剂-HFD 组发展肥胖症, 而另一组未发展。

[0395] 图 16A 和 16B 是展示在黑暗和光照循环中, 对照物和雷公藤红素的 x (图 16A) 和 y (图 16B) 方向非卧床运动的曲线。使用哥伦布仪器综合 Fab 动物监测系统评估毒性, 我们测量动物的运动活性。如图中所见, 动物在黑暗和光照循环期间的 x 和 y 方向非卧床运动计数并非显著不同。这表明用药物处理的小鼠不会无精打采, 因此不会显示任何可见的疾病和毒性迹象。

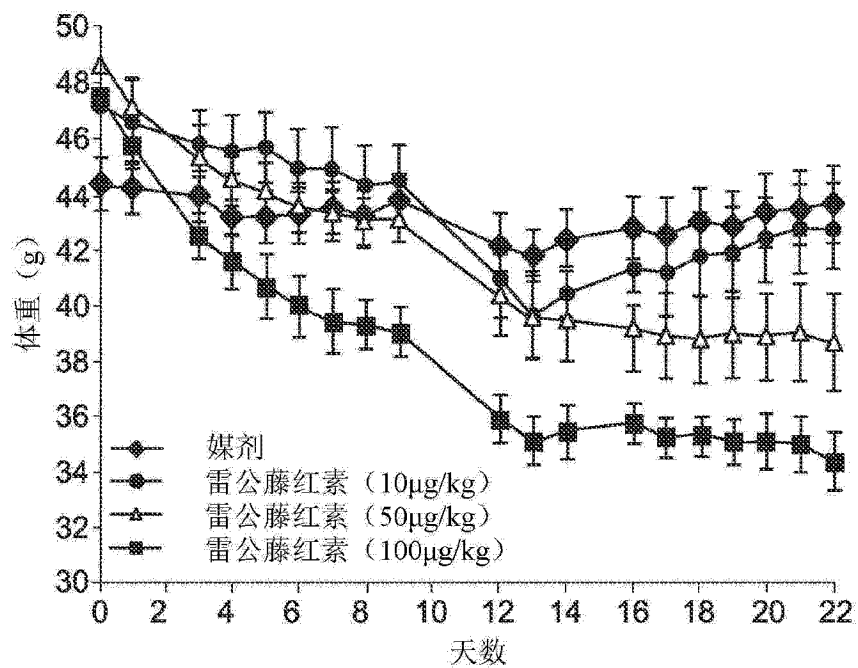


图 1A

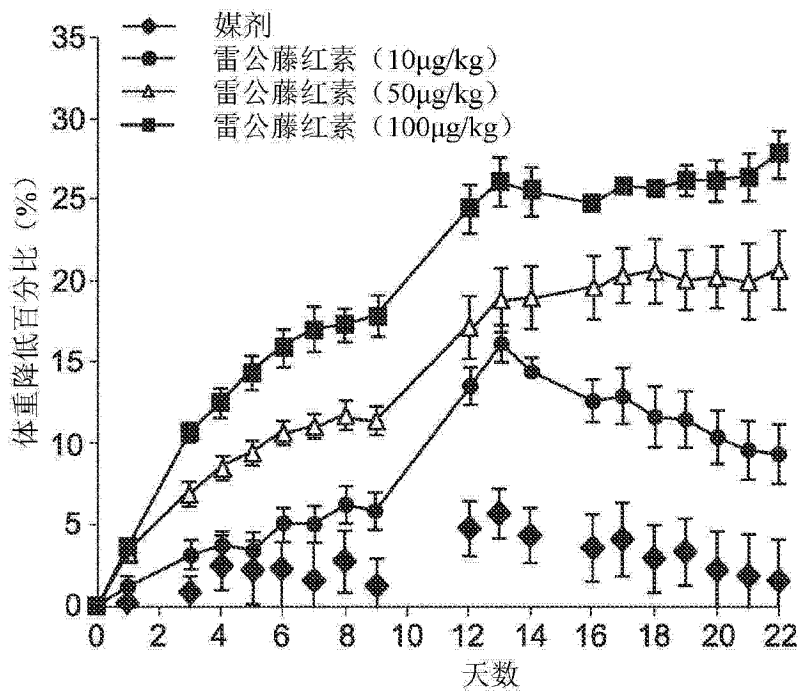


图 1B

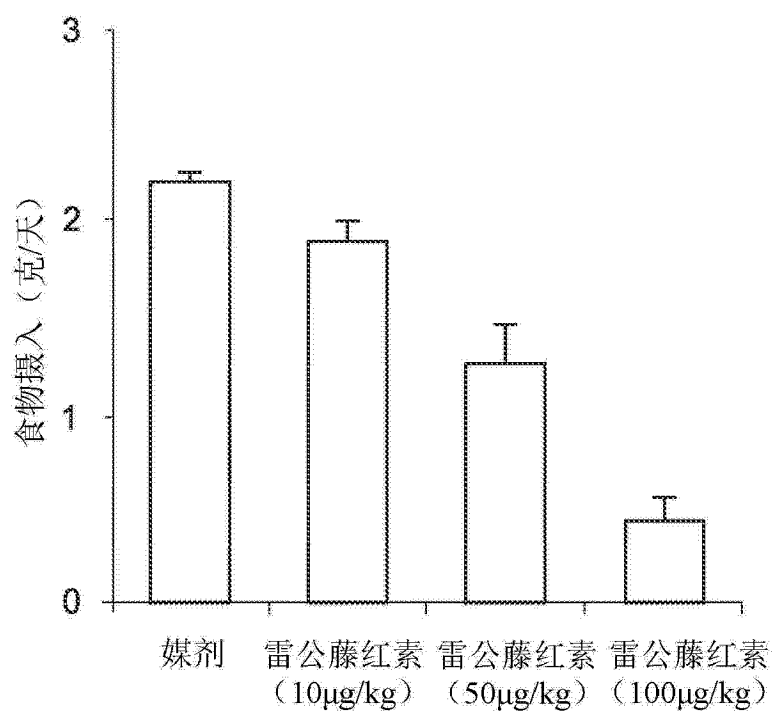


图 1C

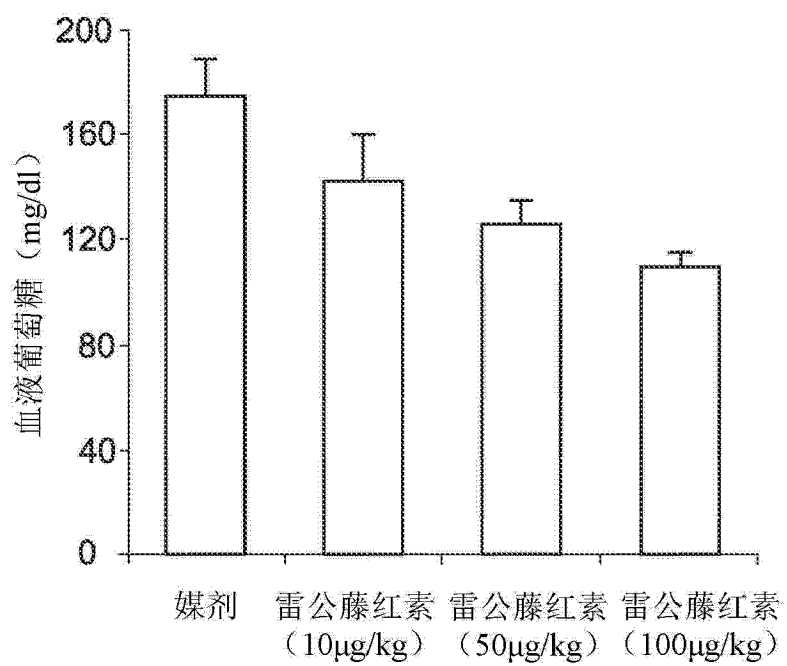


图 1D

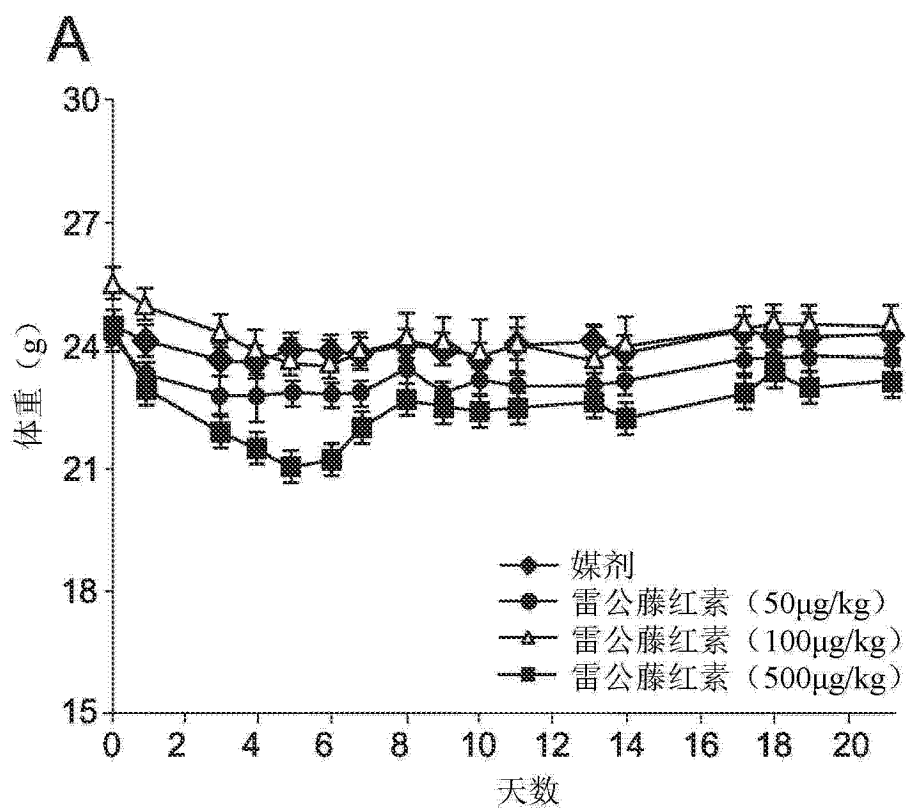


图 2A

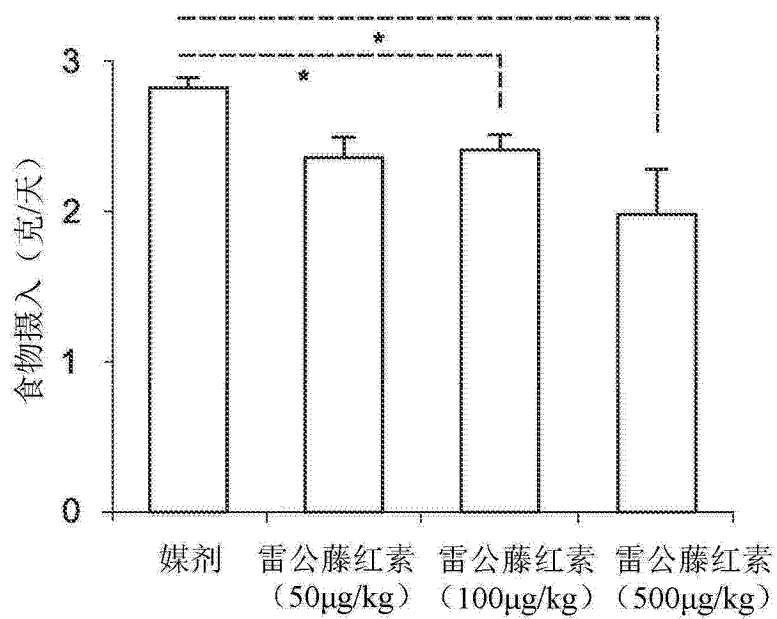


图 2B

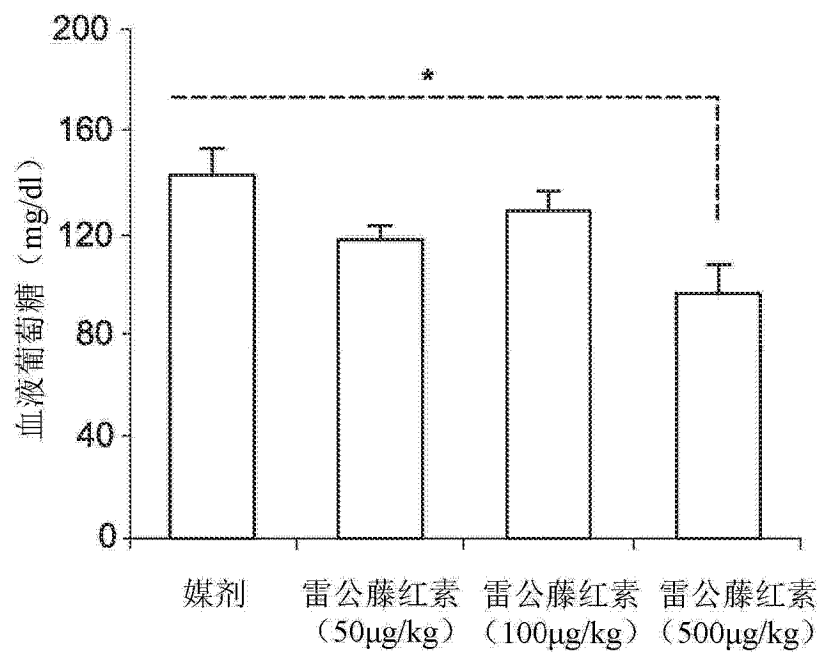


图 2C

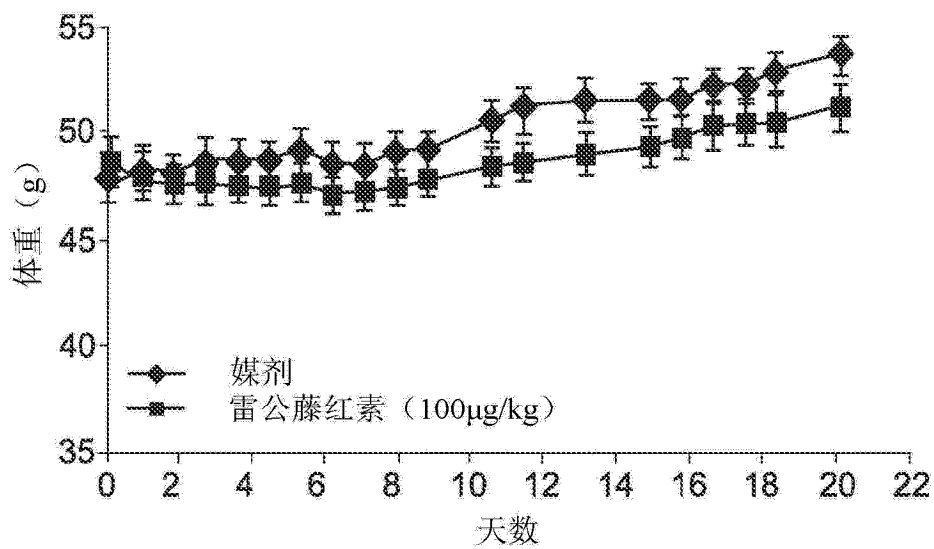


图 3A

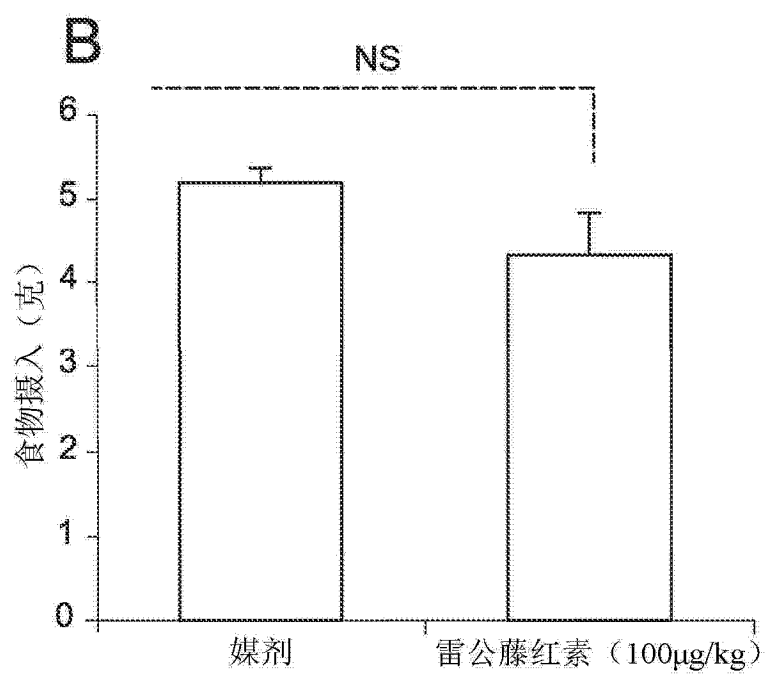


图 3B

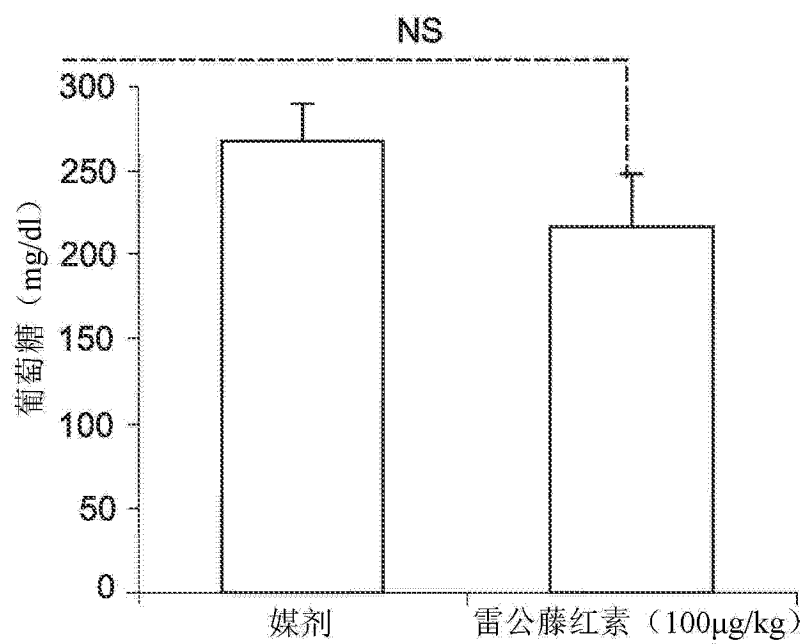


图 3C

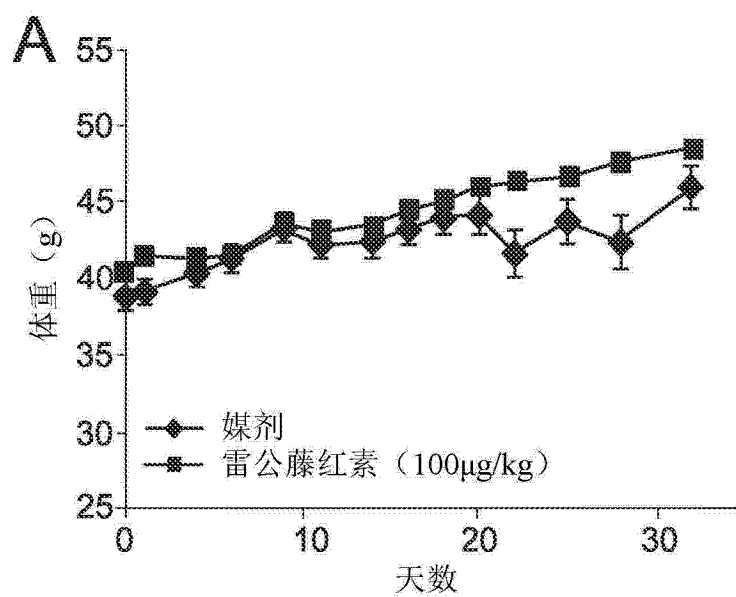


图 4A

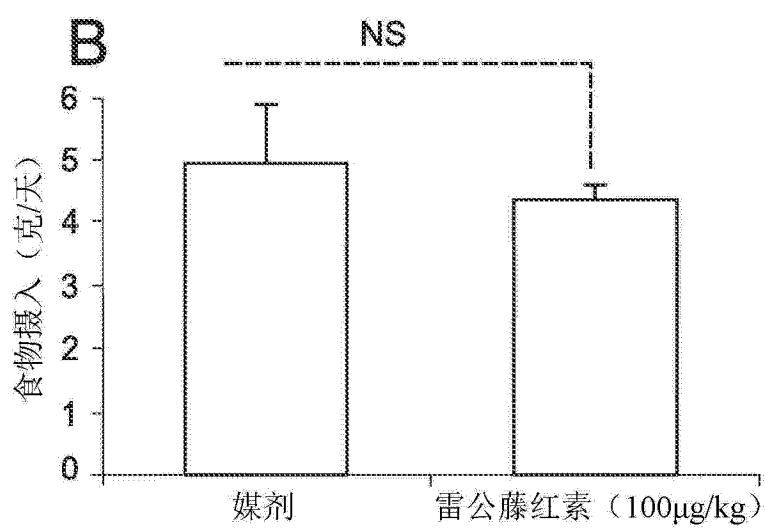


图 4B

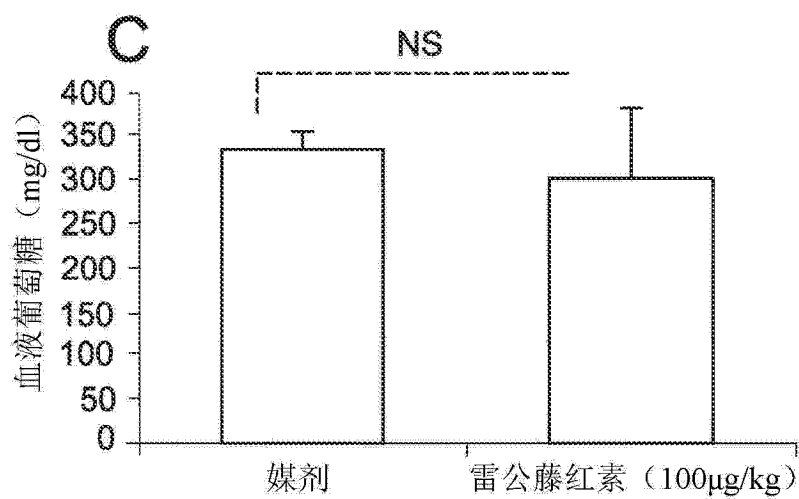


图 4C

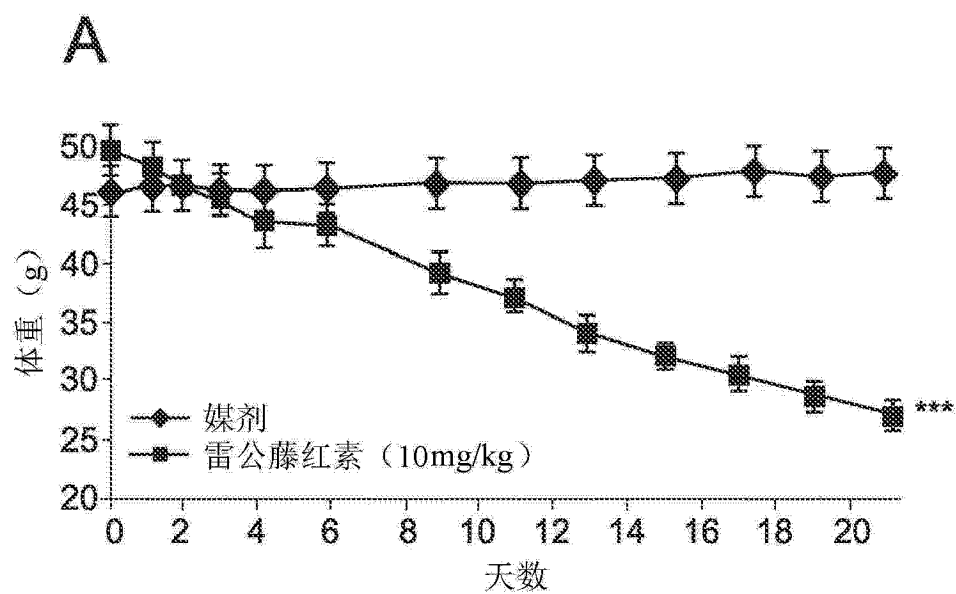


图 5A

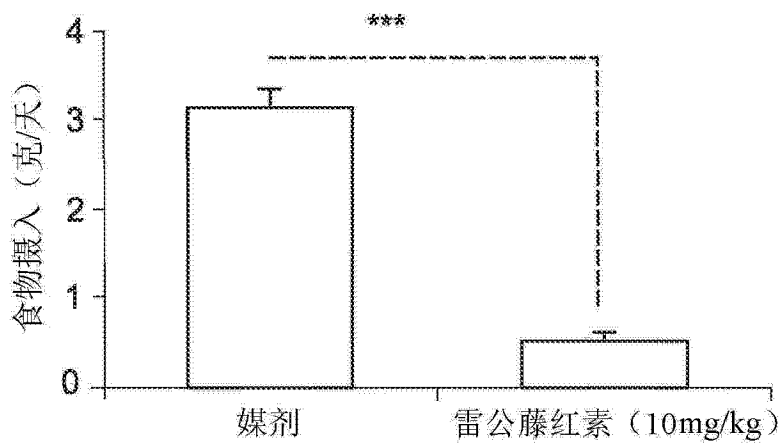


图 5B

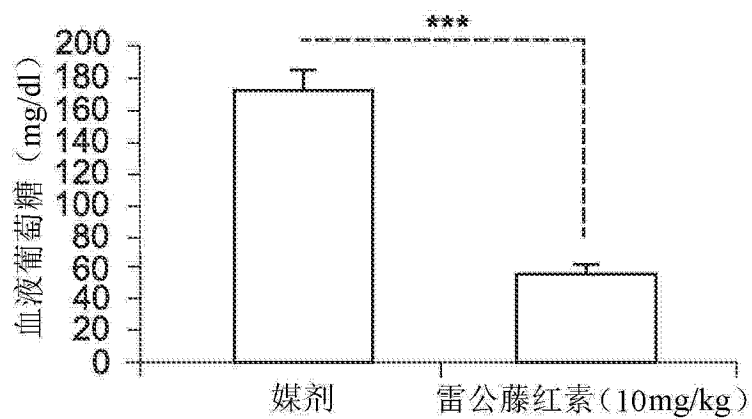


图 5C

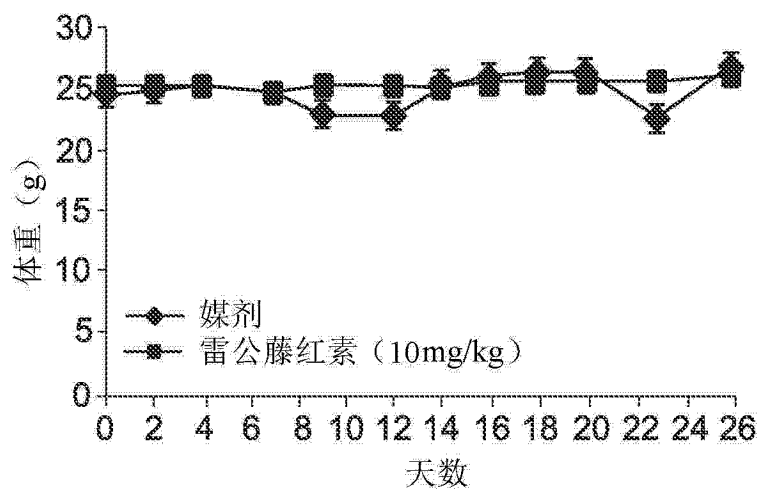


图 5D

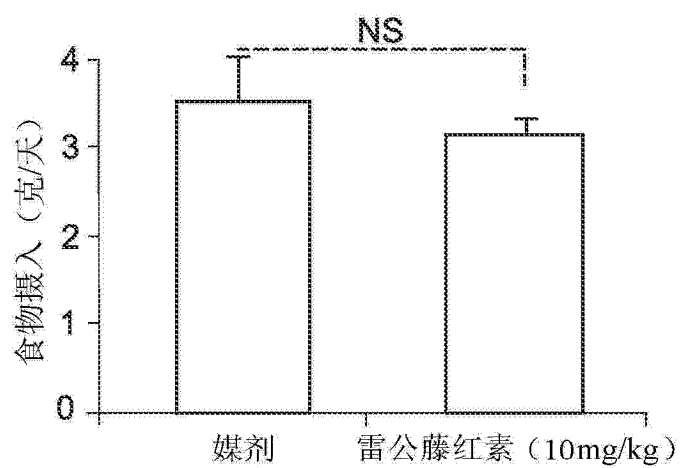


图 5E

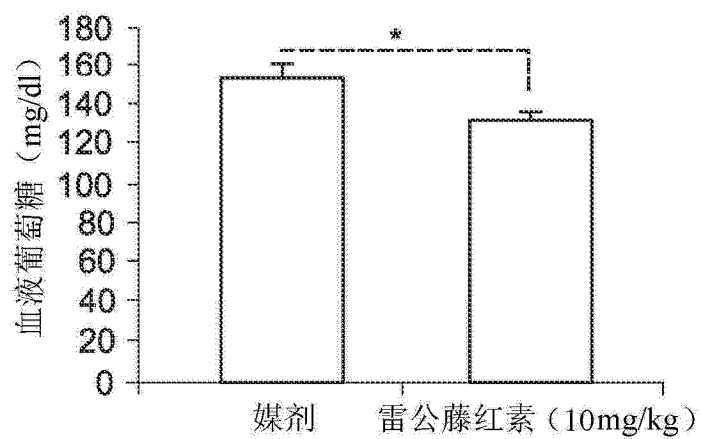


图 5F

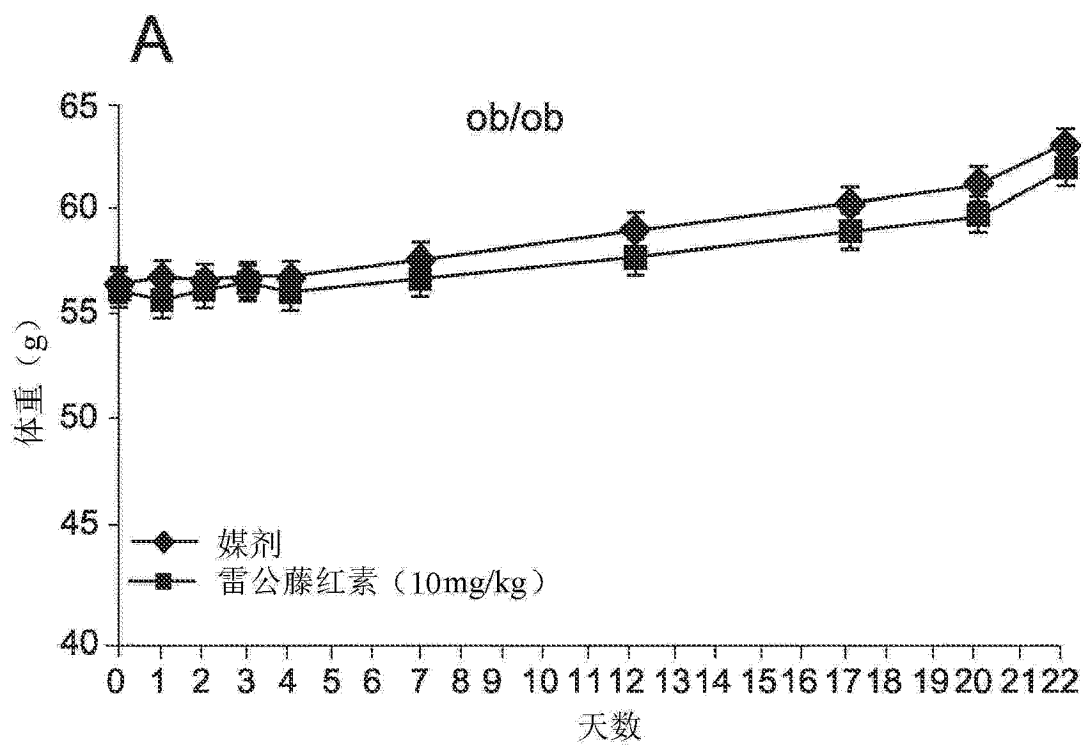


图 6A

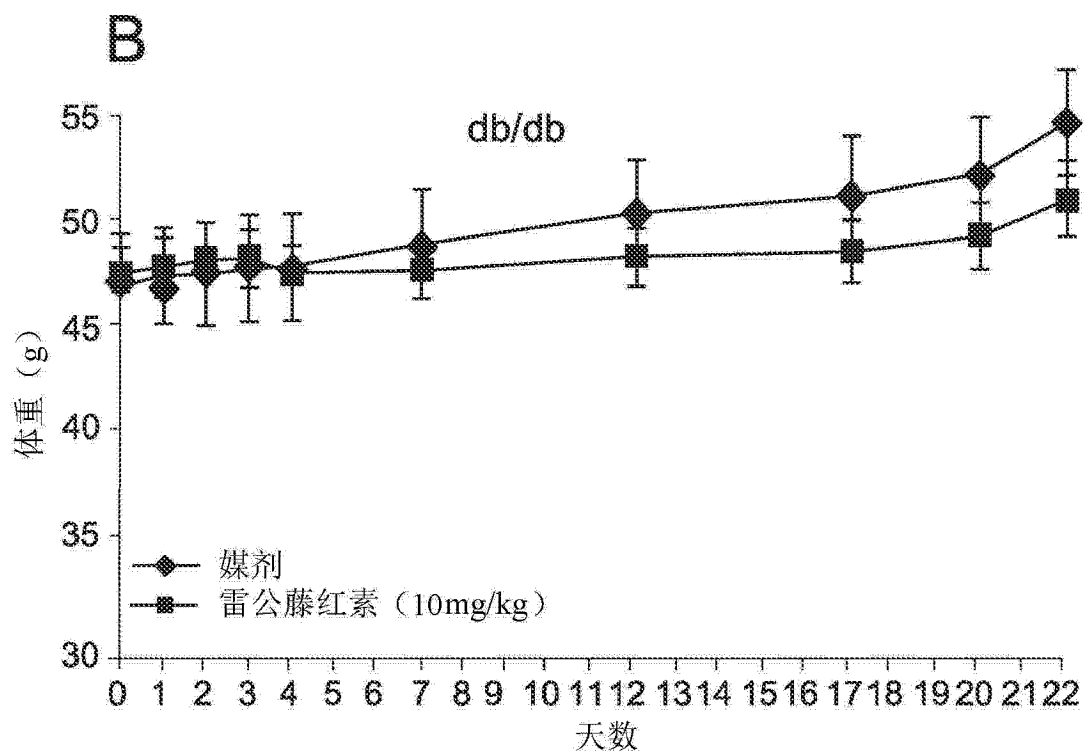


图 6B

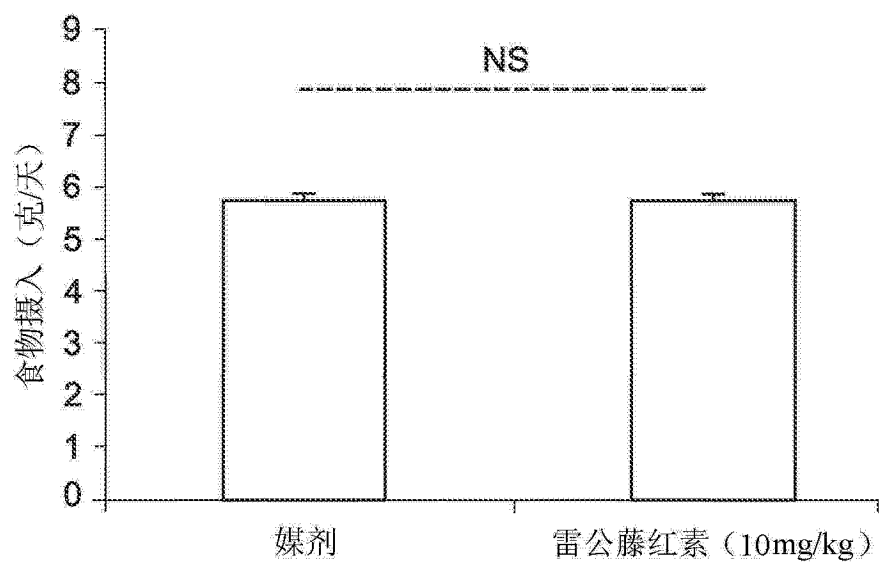


图 6C

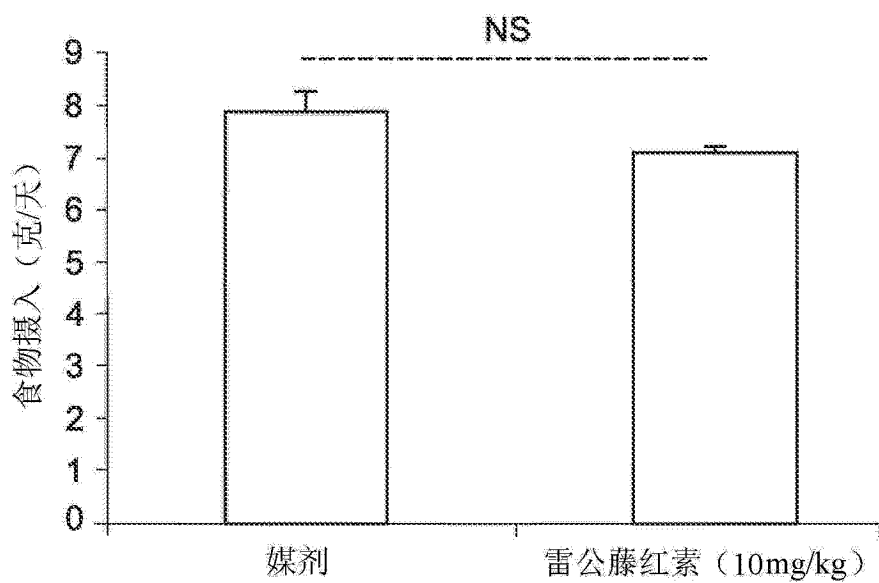


图 6D

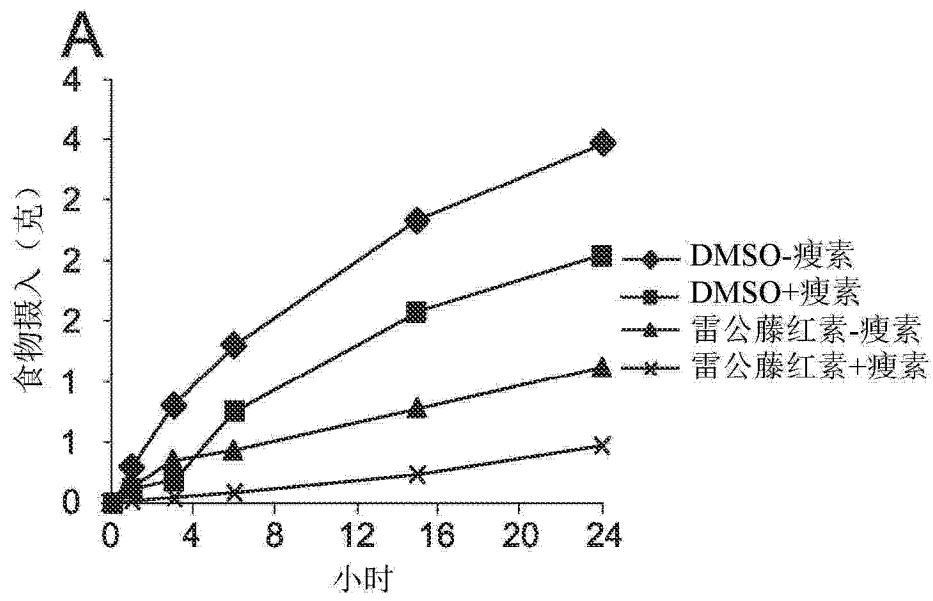


图 7A

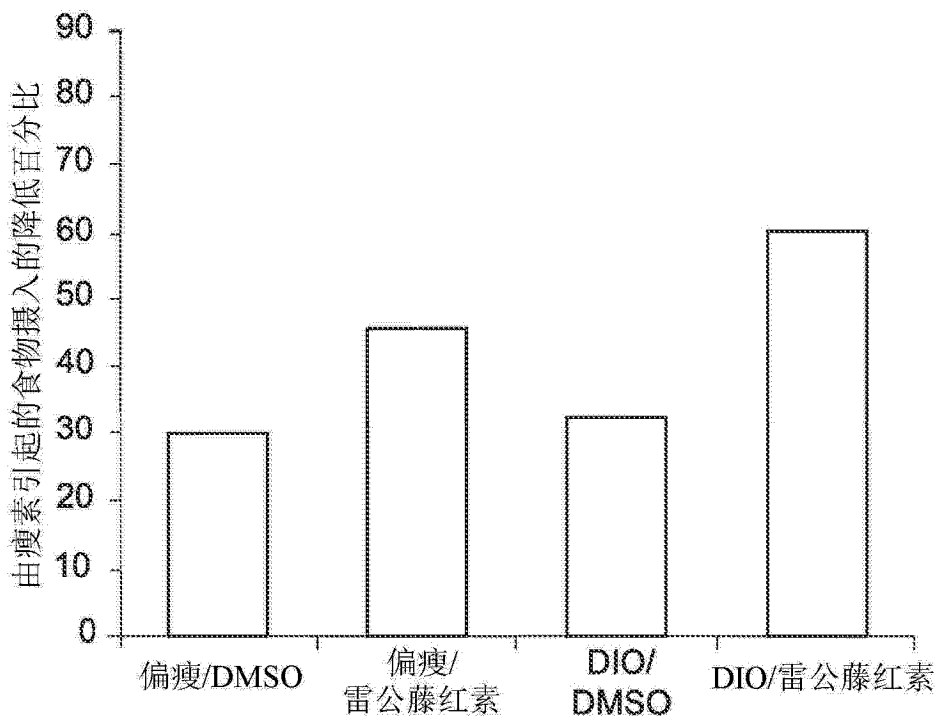


图 7B

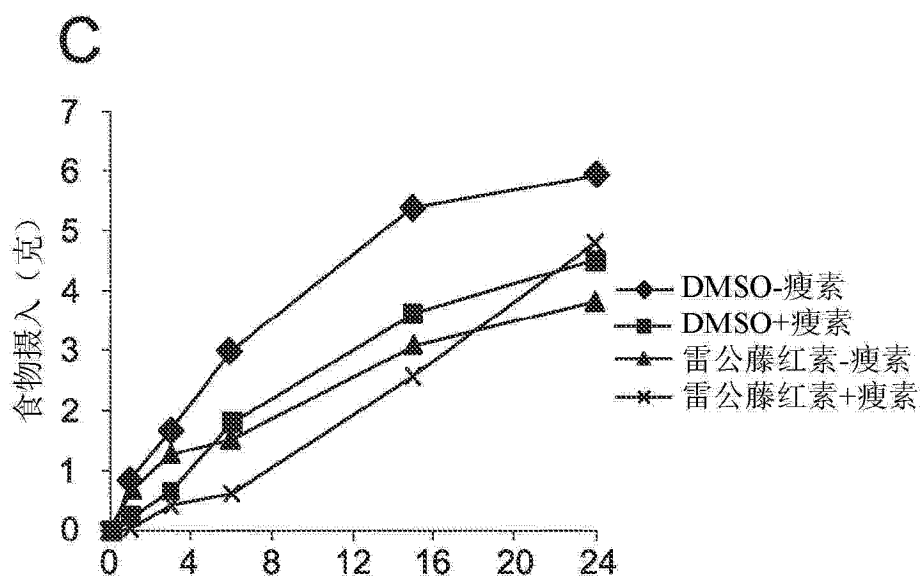


图 7C

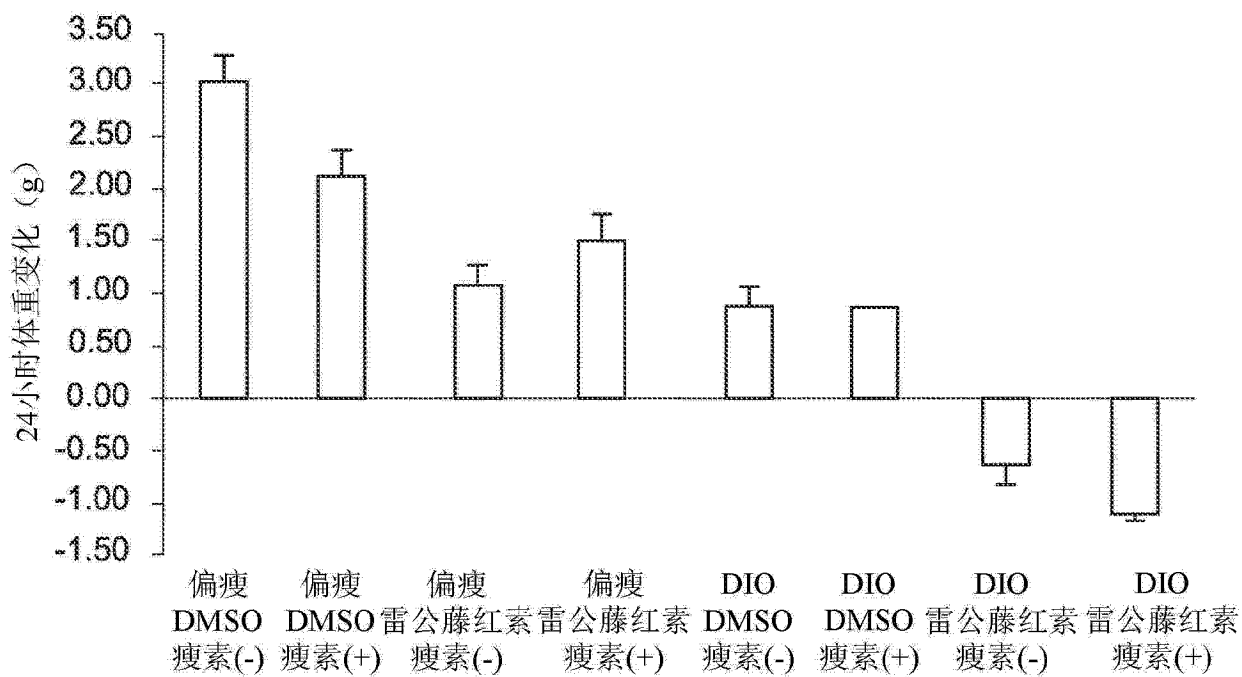


图 7D

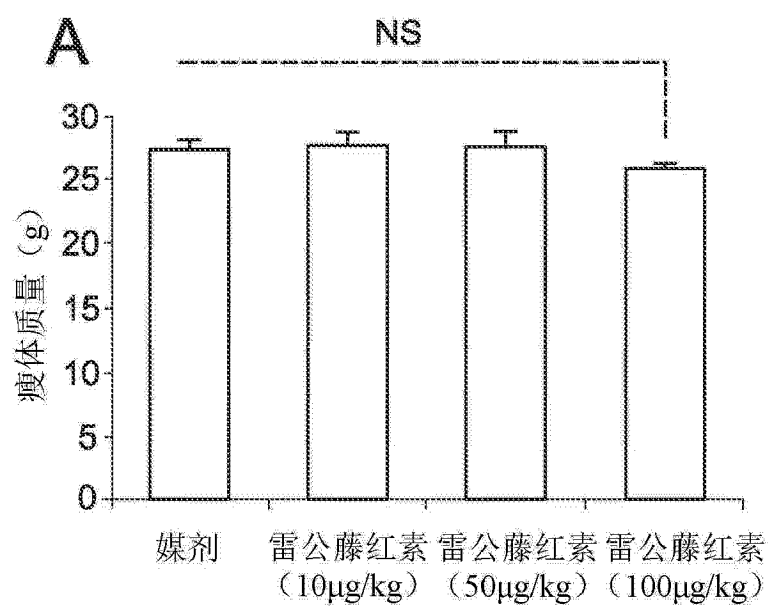


图 8A

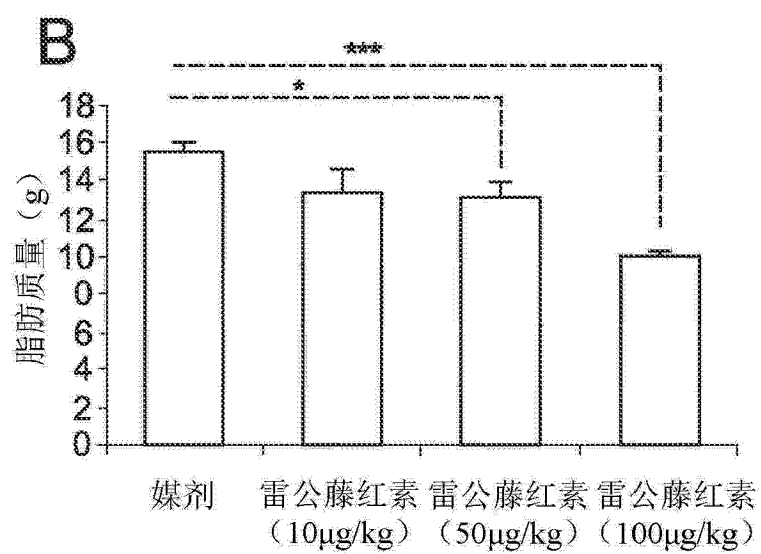


图 8B

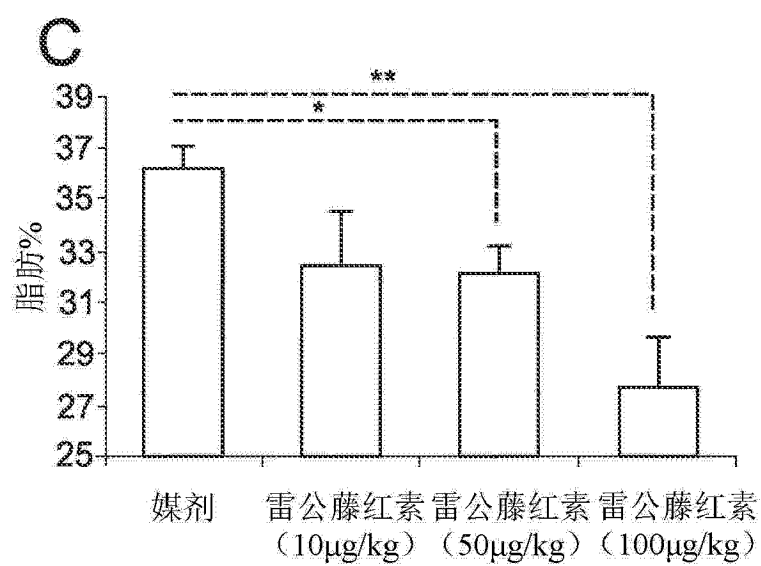


图 8C

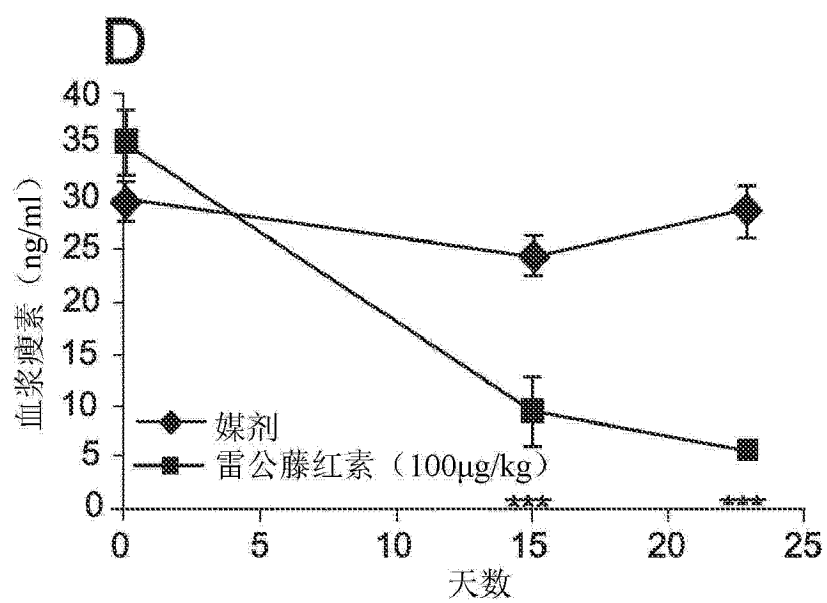


图 8D

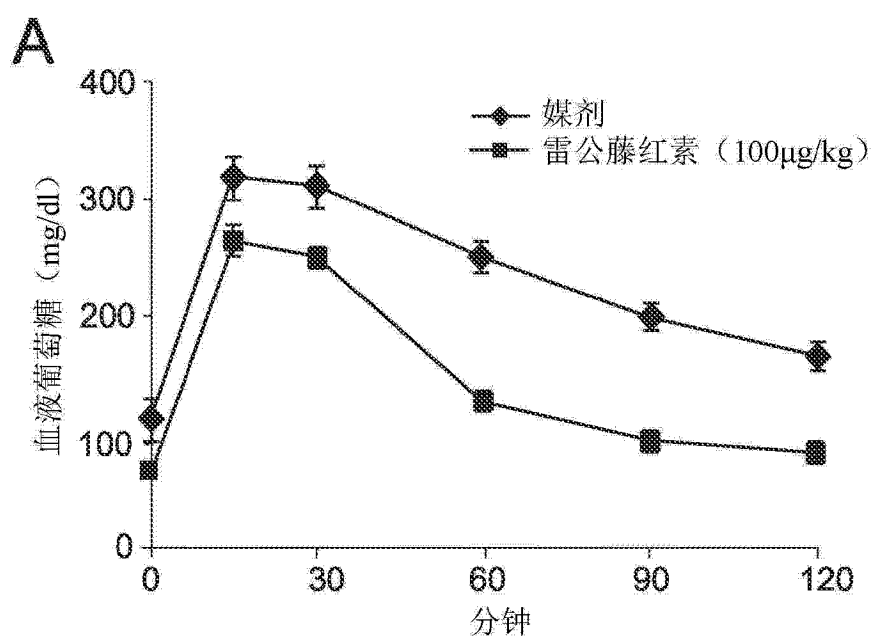


图 9A

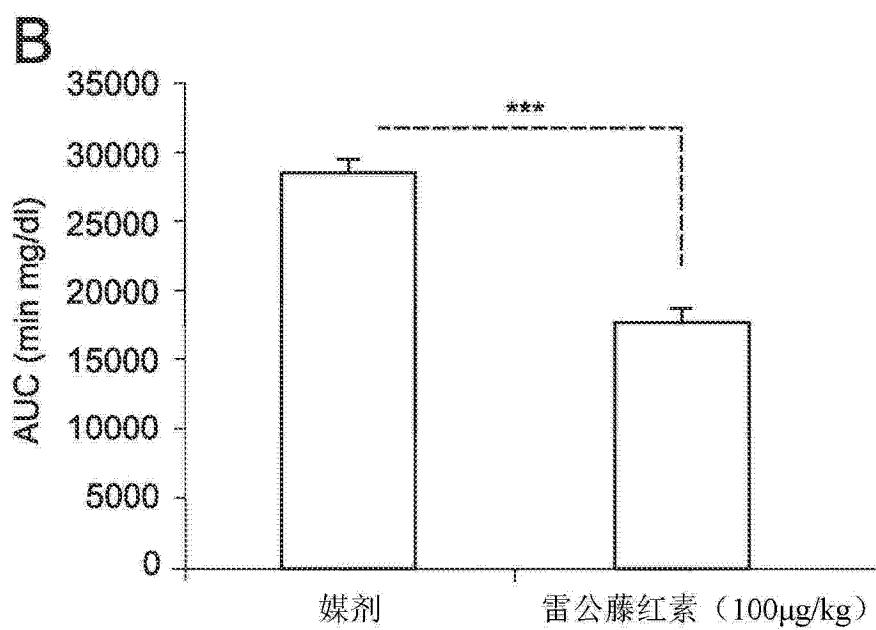


图 9B

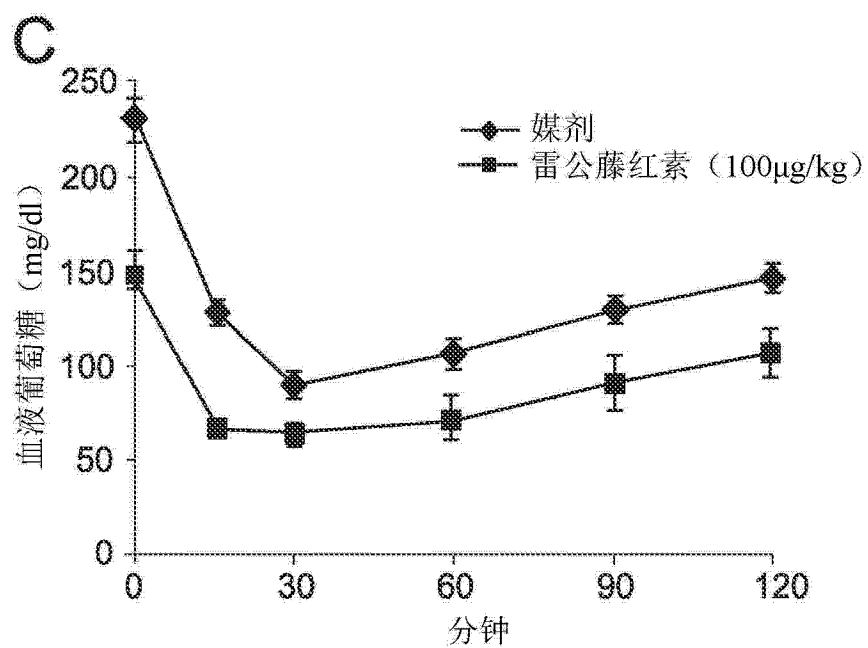


图 9C

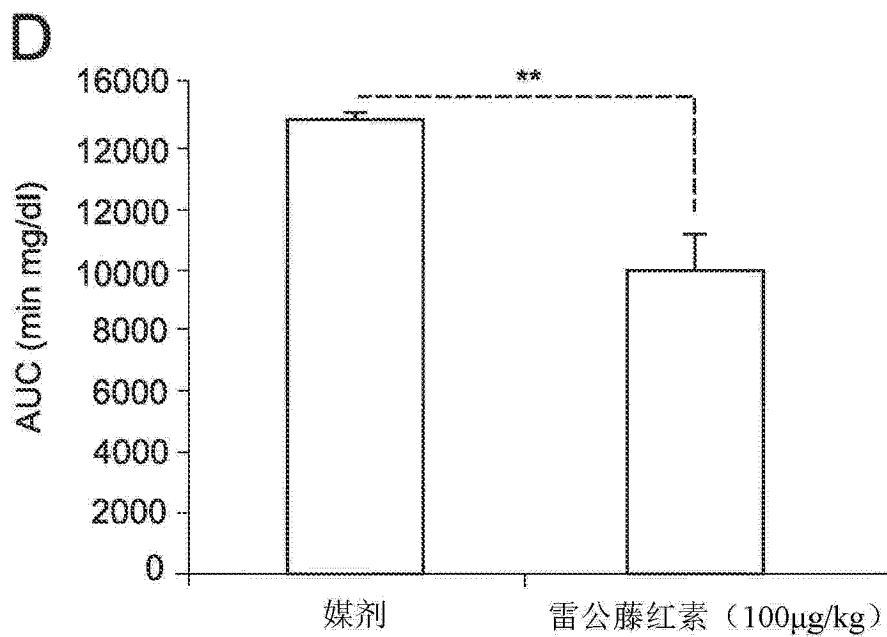


图 9D

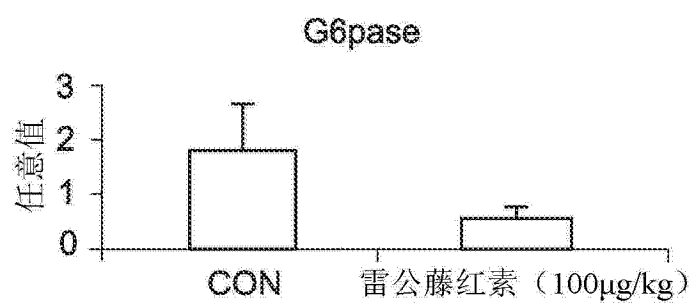


图 10A

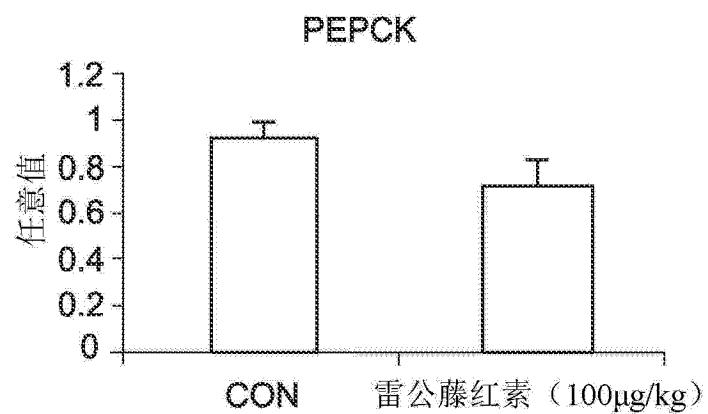


图 10B

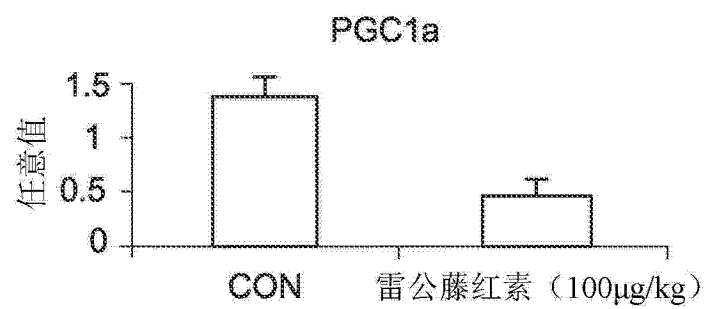


图 10C

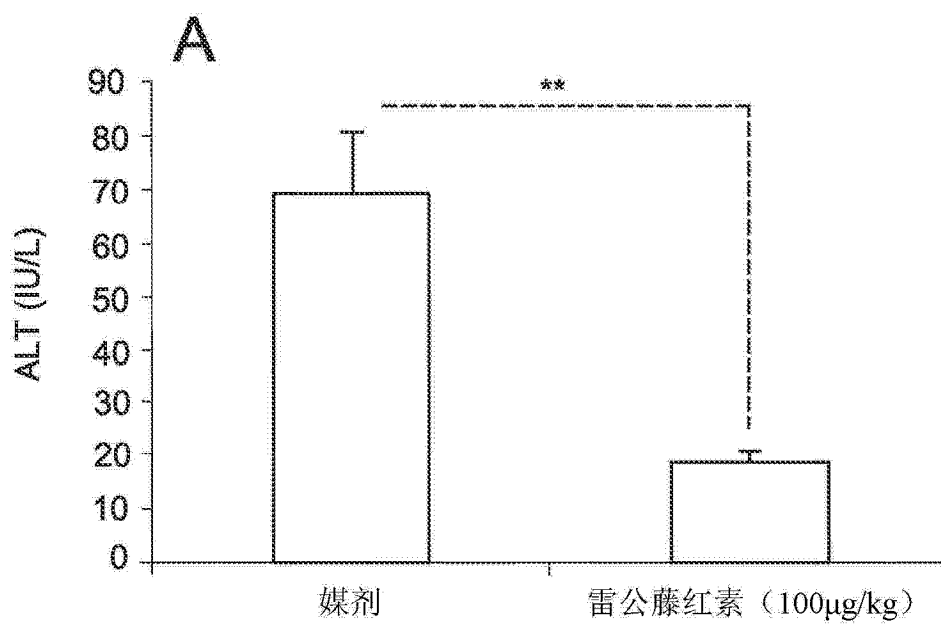


图 11A

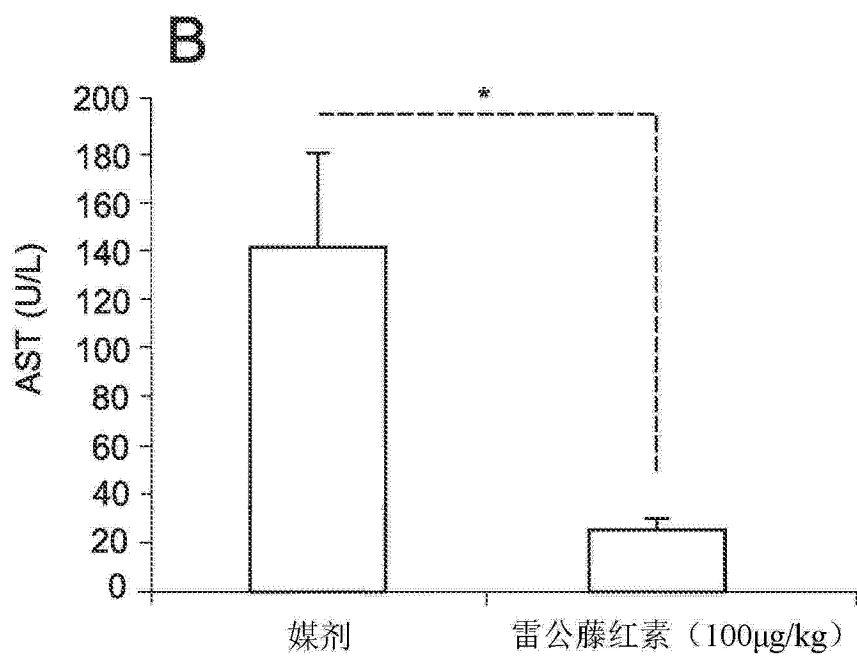


图 11B

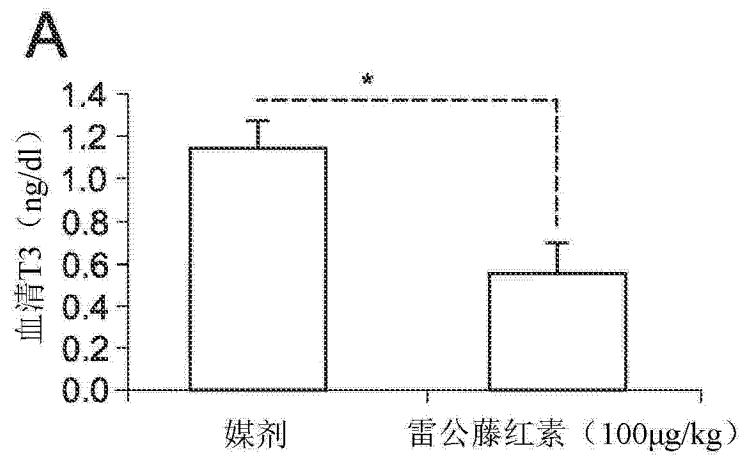


图 12A

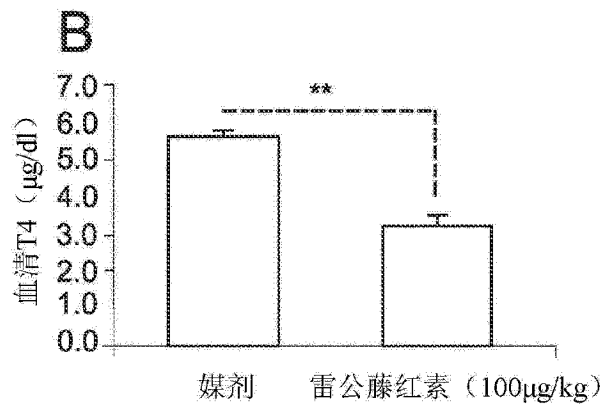


图 12B

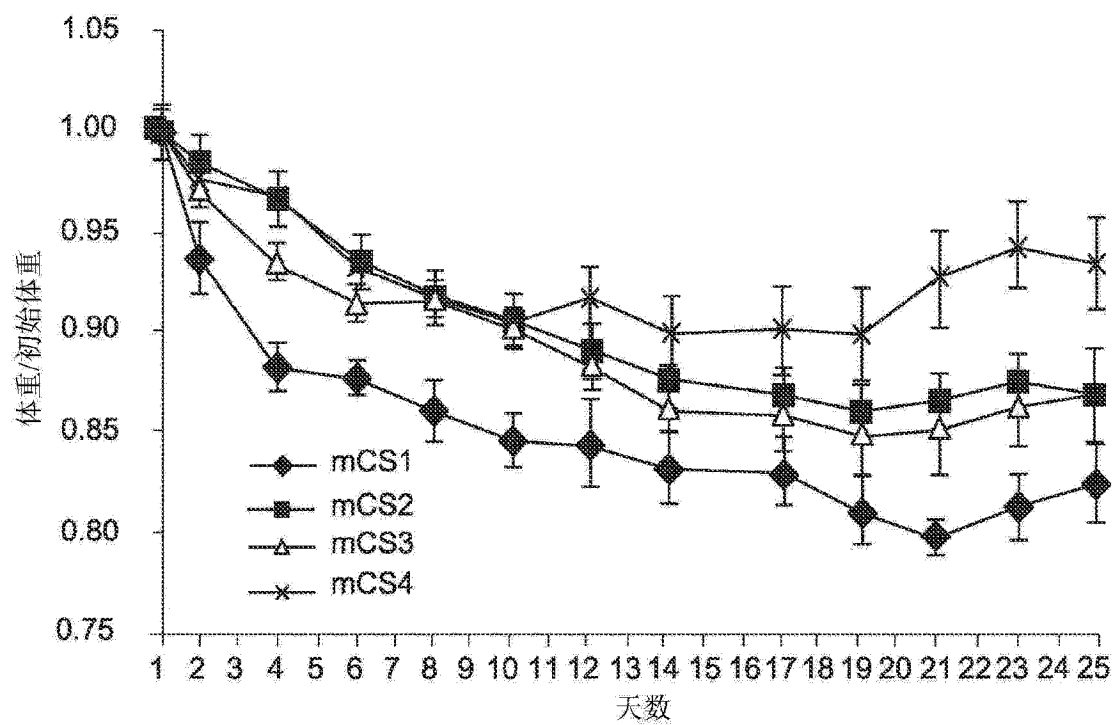


图 13

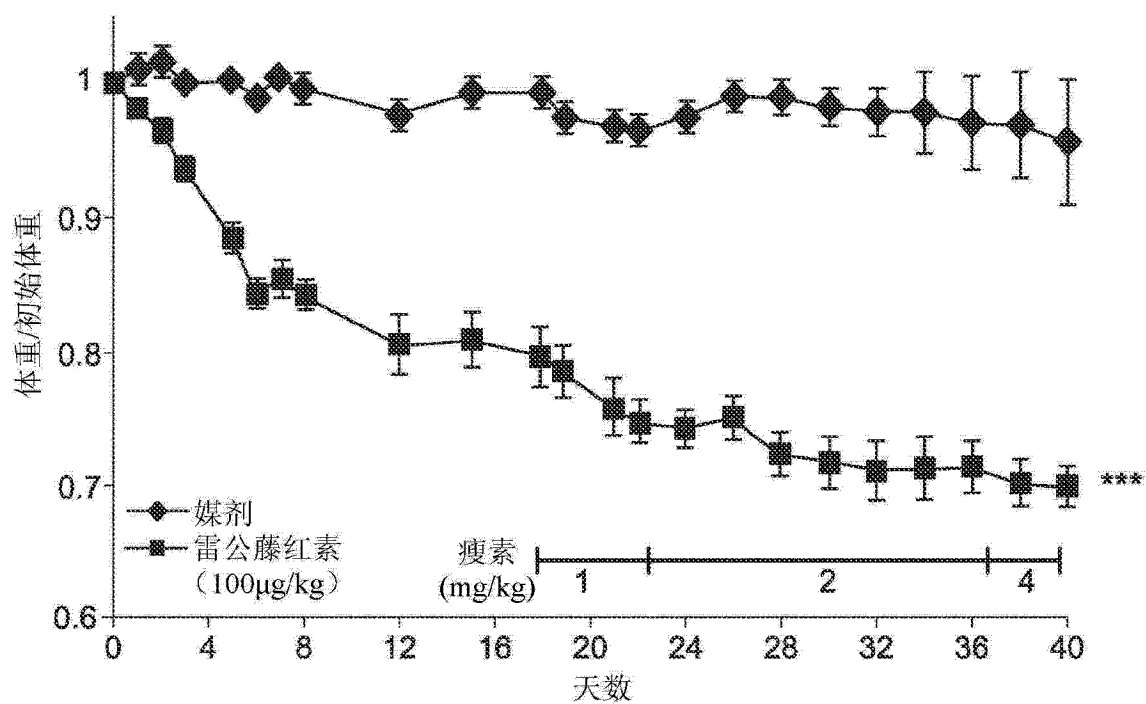


图 14

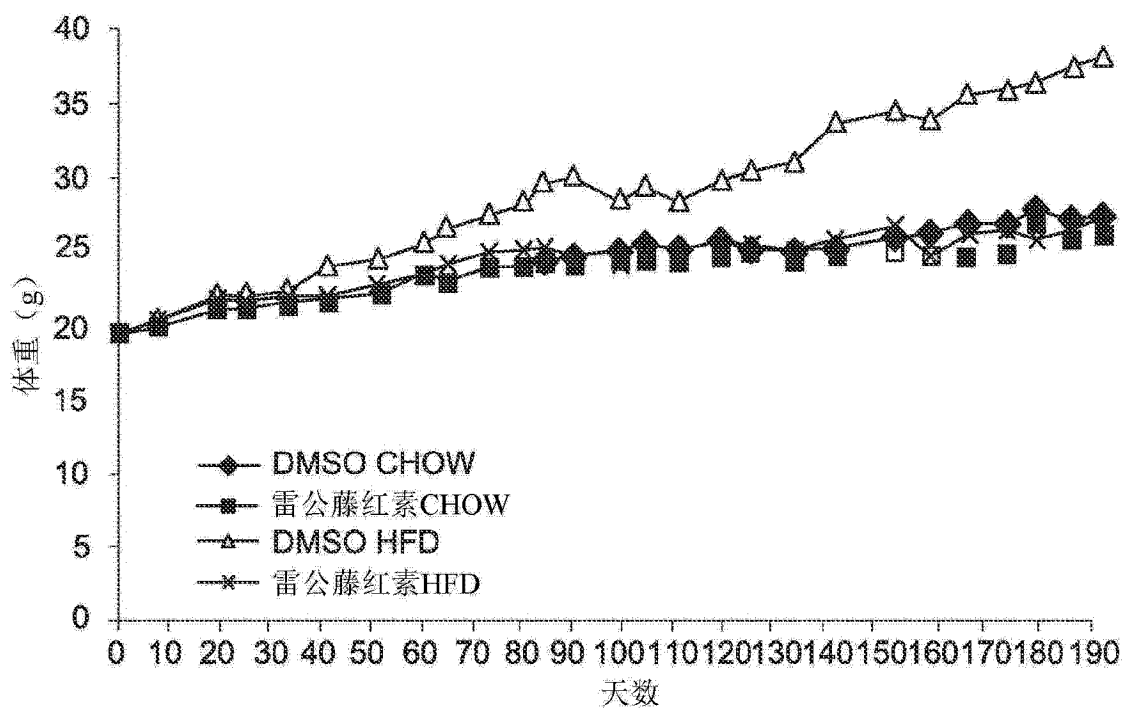


图 15

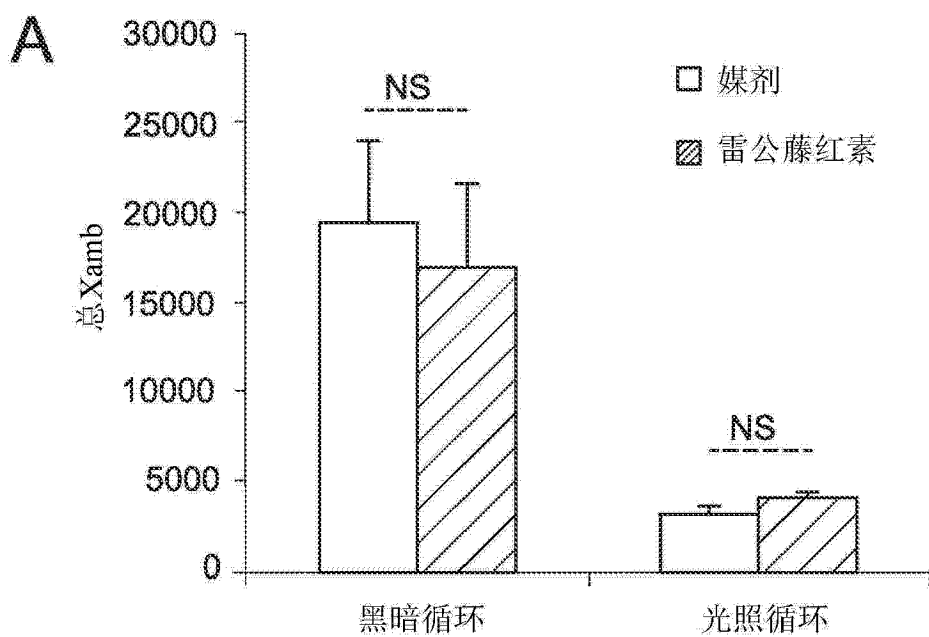


图 16A

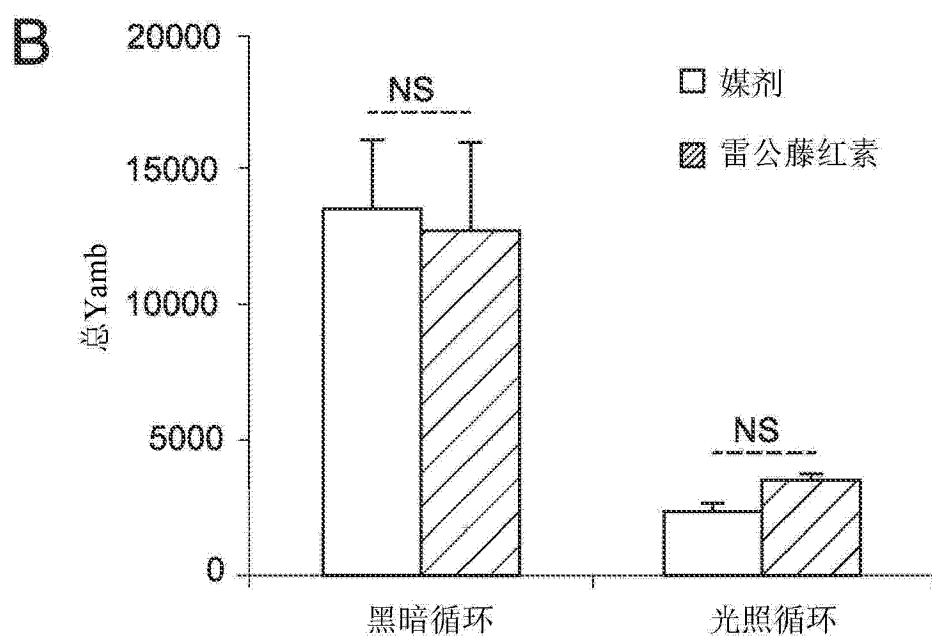


图 16B