



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104080459 B

(45)授权公告日 2018.07.03

(21)申请号 201280055680.6

(22)申请日 2012.09.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104080459 A

(43)申请公布日 2014.10.01

(30)优先权数据

61/534,185 2011.09.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/055244 2012.09.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/040265 EN 2013.03.21

(73)专利权人 布莱阿姆青年大学

地址 美国犹他州普若佛

(72)发明人 卡尔·吉尼伯格

保罗·B·萨维奇

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 巩克栋 杨生平

(51)Int.Cl.

A61K 31/575(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

A61P 19/10(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

(56)对比文件

US 7754705 B2,2010.07.13,

W0 2010062562 A1,2010.06.03,

CN 102172356 A,2011.09.07,

审查员 赵保忠

权利要求书3页 说明书44页 附图5页

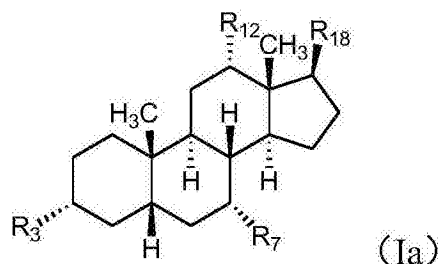
(54)发明名称

用于治疗骨疾病和断骨的组合物

(57)摘要

本文公开在受试者中促进骨生成的方法,包含给予含治疗上有效量的至少一种阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)的组合物。本文还公开了在需要所述促进的受试者中促进骨生成的方法,包括给予包含治疗上有效量的至少一种CSA的组合物。另外,本文公开包含至少一种CSA或其药学上可接受的盐的化合物和组合物,用于骨疾病的治疗或断骨的治疗。本文还涉及包含此组合物和此方法的说明的试剂盒。

1. 式 (Ia) 的阳离子类固醇抗微生物剂 (CSA), 或其药学上可接受的盐, 在制备用于骨疾病的治疗或断骨的治疗中促进骨生成的药物中的用途,



其中,

R₃、R₇和R₁₂独立地选自由氨基烷氧基和氨基烷基羧基组成的组;并且

R₁₈独立地选自由烷氨基烷基;烷氧基羰基烷基;烷基羰基氧烷基;二(烷基)氨基烷基;C-羧烷基;和烷基羧烷基组成的组。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中R₃、R₇、和R₁₂相同。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中R₃、R₇、和R₁₂为氨基烷氧基。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中R₁₈为烷氨基烷基。

5. 根据权利要求3所述的用途,其中R₁₈为烷氧基羰基烷基。

6. 根据权利要求3所述的用途,其中R₁₈为二(烷基)氨基烷基。

7. 根据权利要求3所述的用途,其中R₁₈为烷基羧烷基。

8. 根据权利要求2所述的用途,其中R₃、R₇和R₁₂为氨基烷基羧基。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中R₁₈为烷氨基烷基。

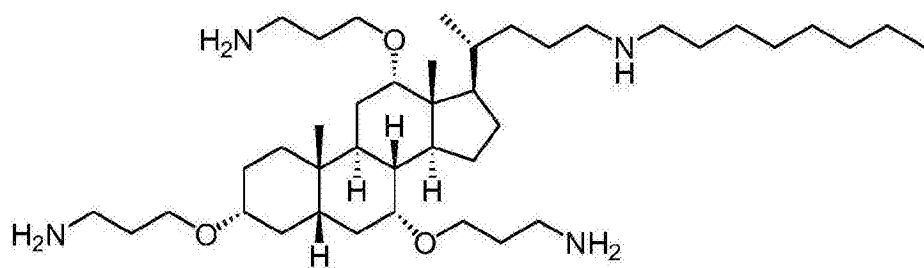
10. 根据权利要求8所述的用途,其中R₁₈为烷氧基羰基烷基。

11. 根据权利要求8所述的用途,其中R₁₈为二(烷基)氨基烷基。

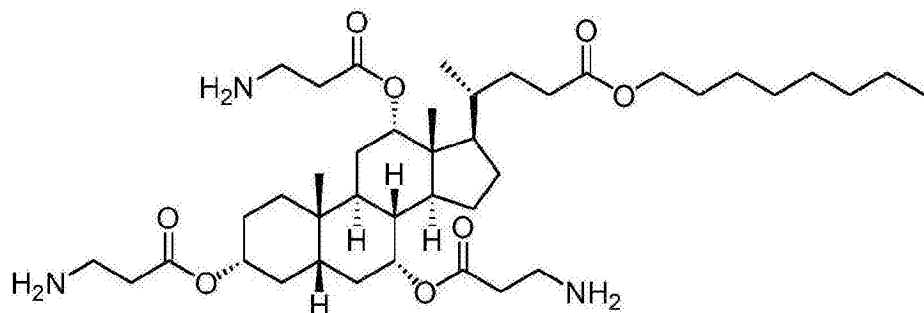
12. 根据权利要求8所述的用途,其中R₁₈为烷基羧烷基。

13. 根据权利要求1所述的用途,其中R₁₈独立地选自由C₈-烷氨基-C₅-烷基;C₈-烷氧基-羰基-C₄-烷基;二-(C₅-烷基)氨基-C₅-烷基;C-羧基-C₄-烷基;C₁₃-烷氨基-C₅-烷基;C₆-烷氧基-羰基-C₄-烷基;和C₆-烷基-羧基-C₄-烷基组成的组。

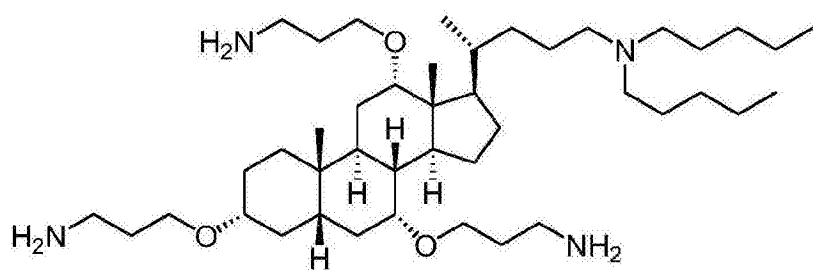
14. 根据权利要求1所述的用途,其中所述CSA,或其药学上可接受的盐,选自由以下组成的组:



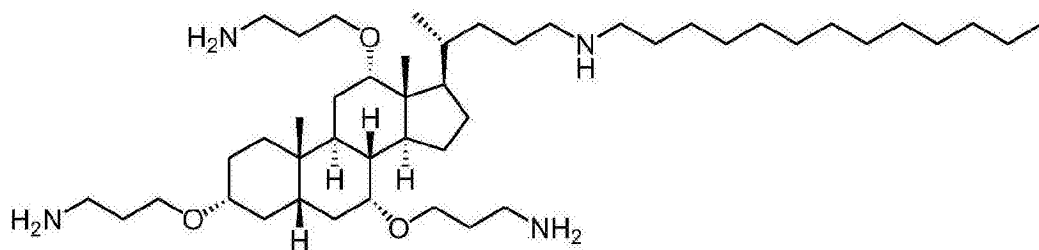
(CSA-13);



(CSA-44);

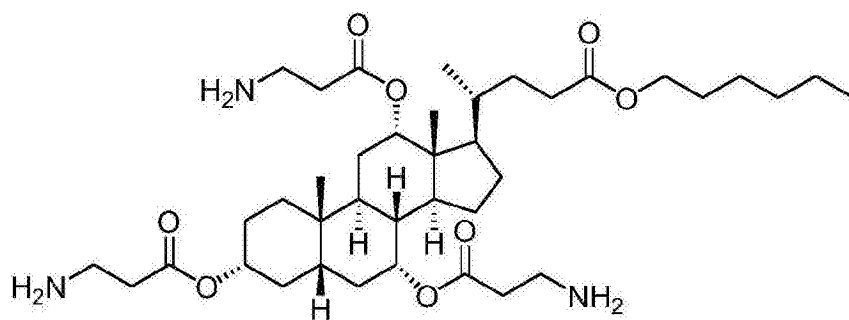


(CSA-90);



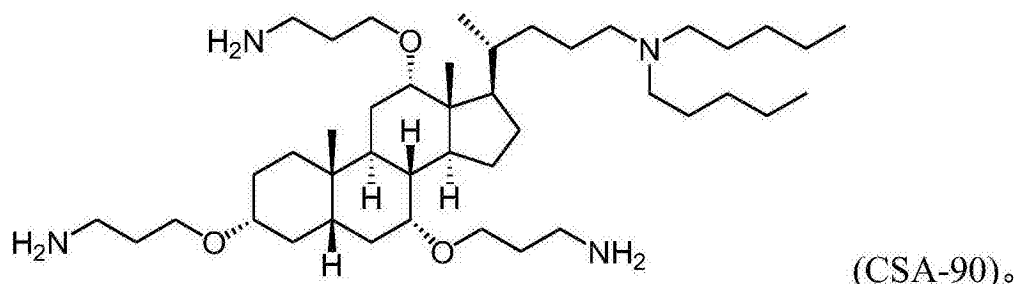
(CSA-1

38); 和



(CSA-142)。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中所述CSA或其药学上可接受的盐,为



16. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐。
17. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药学上可接受的盐为三盐酸盐。
18. 根据权利要求1-17任一项所述的用途,其中所述阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)或其药学上可接受的盐通过试剂盒提供,所述试剂盒包含:
所述阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)或其药学上可接受的盐;和
至少一种另外的组成部分。
19. 根据权利要求18所述的用途,其还包含给予至少一种生长因子。
20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述生长因子为BMP-2或rhBMP-2。
21. 根据权利要求18所述的用途,其中所述至少一种另外的组成部分包括药学上可接受的器械,所述药学上可接受的器械选自由绷带、外科敷料、纱布、粘合带、外科缝合钉、夹子、止血钳、缝合线、套管针、管和植入物组成的组。
22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述管为导管。
23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述植入物选自由丸剂、子宫内节育器、棒剂、螺钉、晶片、盘、海绵、和片剂组成的组。
24. 根据权利要求21所述的用途,其中所述植入物为小丸剂。
25. 根据权利要求18所述的用途,其中所述骨疾病选自由骨再吸收、骨关节炎、骨质疏松、骨软化、囊状纤维性骨炎、成骨细胞生成、剥脱性骨软骨炎、骨髓炎、骨质减少、骨坏死和疏松性骨肥厚组成的组。
26. 根据权利要求18所述的用途,其中所述断骨起因于创伤性骨折;极限尺寸的骨质缺损;牵拉骨生成;脊柱融合手术;关节置换;骨科植入物;或活检。
27. 根据权利要求18所述的用途,其还包含给予一种抗微生物剂以治疗或预防感染。
28. 根据权利要求18所述的用途,其中所述组合物治疗骨疾病或治愈断骨并治疗或预防感染。
29. 根据权利要求18所述的用途,其中所述组合物促进创伤伤害的治愈。

用于治疗骨疾病和断骨的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 此申请要求2011年9月13日提交的美国临时申请第61/534185号的优先权的权益,其通过引用的方式全文并入本文。

技术领域

[0003] 用于治疗特定疾病和/或促进骨生成的阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)。

背景技术

[0004] 骨生成(或骨化)是由被称为成骨细胞的细胞沉积新骨材料的过程。其与骨组织形成同义。有两个过程造成正常的、健康骨组织的形成:膜内骨化是骨的直接沉积进入原始结缔组织(间充质);而软骨内骨化涉及作为前体的软骨。在骨折治愈中,软骨内骨生成是最常见发生的过程,例如在由熟石膏治疗的长骨骨折中,然而通过切开复位和用金属板和螺钉稳定来治疗的骨折可由膜内骨生成治愈。

[0005] 骨发育被触发的确切机制仍不清楚,但其以某种方式涉及生长因子和细胞因子。因此,存在开发组合物和方法的需要以增强骨生长用于骨疾病和断骨的治疗。

发明内容

[0006] 本文公开了在受试者中促进骨生成的方法,包括给予含治疗上有效量的至少一种阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)的组合物。我们已发现CSA具有迄今为止未被认可的在影响若干促进骨形成和骨治愈的基因、生物通路和机制中的活性。我们证明了起因于给予CSA的新骨形成。本文还公开了在需要此促进的受试者中促进骨生成的方法,包含给予含治疗上有效量的至少一种CSA的组合物。另外,本文公开包含至少一种CSA或其药学上可接受的盐的化合物和组合物,用于骨疾病的治疗或断骨的治疗。本文还涉及包含此组合物和此方法的说明的试剂盒。

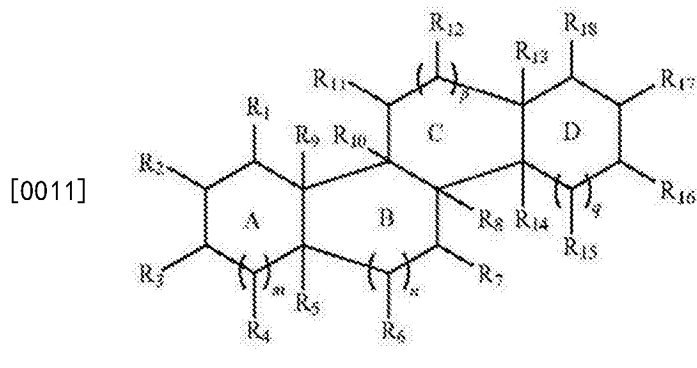
[0007] 一些实施方案规定一种组合物,其包含至少一种阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)或其药学上可接受的盐,用于骨疾病的治疗或断骨的治疗。其它实施方案规定在需要骨疾病治疗或治愈断骨的受试者中促进骨生成的方法,包含鉴定需要骨疾病治疗或治愈断骨的受试者,和给予至少一种阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物和/或方法的使用进一步包含给予至少一种生长因子。在一些实施方案中,所述组合物和/或方法的使用进一步包含给予抗微生物剂以治疗或预防感染。在一些实施方案中,所述CSA,或其药学上可接受的盐,治疗骨疾病或治愈断骨并治疗或预防感染。

[0008] 在一些实施方案中,所述组合物和/或方法的使用包含从药学上可接受的器械诸如绷带、外科敷料、纱布、粘合带、外科缝合钉、夹子、止血钳、子宫内节育器、缝合线、套管针、导管、管和植入物给予所述CSA。在一些实施方案中,植入物的实例包括丸剂、小丸剂、棒剂、螺钉、晶片、盘、海绵、和片剂。在一些实施方案中,所述海绵为可吸收的胶原海绵。

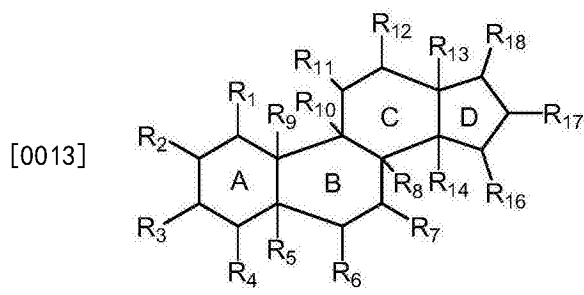
[0009] 在一些实施方案中,所述骨疾病包括骨再吸收、骨关节炎、骨质疏松、骨软化、囊状

纤维性胃炎、剥脱性骨软骨炎、骨软化、骨髓炎、成骨细胞生成、骨质减少、骨坏死和疏松性骨肥厚。在一些实施方式中,所述骨疾病不是感染。在一些实施实例中,所述断骨起因于创伤性骨折;极限尺寸的骨质缺损;牵拉骨生成;脊柱融合手术;关节置换;骨科植入物;或活检。

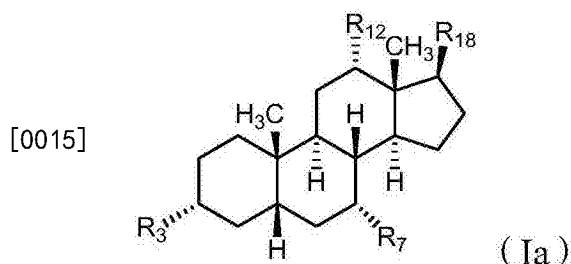
[0010] 在一些实施方案中,所述CSA为式(V)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0012] 在一些实施方案中,所述CSA或其药学上可接受的盐,为选自式(I)的化合物:



[0014] 在一些实施方案中,所述CSA或其药学上可接受的盐,为选自式(Ia)的化合物:



[0016] 在一些实施实例中,环A、B、C和D独立地为饱和的,或完全或部分不饱和的,只要环A、B、C和D的至少两个为饱和的;m、n、p和q独立地为0或1;R₁到R₄、R₆、R₇, R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆和R₁₈独立地选自由氢、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的烷基羧烷基、取代或未取代的烷氨基烷基、取代或未取代的烷氨基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氨基烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的氨基烷氧基烷基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的氨基烷基酰胺基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—N(H)—、取代或未取代的叠氨基烷氧基、取代或未取代的氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q₅)—C(O)—O—、取代或未取

代的胍基烷氧基、取代或未取代的季铵基烷基羧基、和取代或未取代的胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链(包括甘氨酸的侧链,即H),且P.G.为氨基保护基团;且当环A、B、C或D之一为不饱和时, R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{17} 独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自由氢、羟基、取代或未取代烷基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$ 、叠氮基烷氧基、氰基烷氧基、P.G.- $HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、胍基烷氧基、和胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链,P.G.为氨基保护基团,只要 R_{1-4} 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 的至少两个或三个独立地选自由取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的烷基羧基、取代或未取代的烷氨基烷氨基、取代或未取代的烷氨基烷氨基烷氨基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基烷基、取代或未取代的氨基烷氧基氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的氨基烷基酰胺基、季氨基烷基羧基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$ 、叠氮基烷氧基、氰基烷氧基、P.G.- $HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、取代或未取代的胍基烷氧基和取代或未取代的胍基烷基羧基组成的组。

[0017] 在一些实施方案中, R_1 到 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{16} ,和 R_{18} 独立地选自由氢、羟基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 羟烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷氧基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷基羧基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷氨基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷氨基- (C_1-C_{18}) 烷氨基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷氨基- (C_1-C_{18}) 烷氨基- (C_1-C_{18}) 烷氨基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氨基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 卤代烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_2-C_6 炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷氧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷氧基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基羧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基酰胺基、取代或未取代的二 (C_1-C_{18}) 烷基氨基烷基、取代或未取代的C-羧基 (C_1-C_{18}) 烷基、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、 $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$ 、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 叠氮基烷氧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氰基烷氧基、P.G.- $HN-HC(Q_5)-C(O)-O-$ 、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 胍基烷氧基、,取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 季铵基烷基羧基和取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链(包括甘氨酸的侧链,即H),且P.G.为氨基保护基团;且当环A、B、C或D之一为不饱和时, R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{17} 独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自由氢、羟基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 羟烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 烷氧基- (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 卤代烷基、取代或未取代的 (C_2-C_6) 烯基、取代或未取代的 (C_2-C_6) 炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷氧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基羧基、取代或未取代的 (C_1-C_{18}) 氨基烷基氨基羧基

基、取代或未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—N(H)—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)叠氮基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q₅)—C(O)—O—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基和(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组,其中Q₅为任意氨基酸的侧链,且P.G.为氨基保护基团;只要R₁₋₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少两个或三个独立地选自取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基(C₁-C₁₈)烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)季铵基烷基羧基、取代或未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—N(H)—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)叠氮基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q₅)—C(O)—O—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基和取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组。

[0018] 在一些实施方案中,R₁到R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆和R₁₈独立地选自自由氢、羟基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基-(C₁-C₁₈)烷基、氧代、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羰基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)季铵基烷基羧基和未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组;当环A、B、C或D之一为不饱和时,R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄和R₁₇独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃和R₁₄独立地选自自由氢、羟基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷基、(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基-(C₁-C₁₈)烷基、氧代、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羰基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)季铵基烷基羧基和未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组;条件是R₁₋₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少两个或三个独立地选自自由氢、羟基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基-(C₁-C₁₈)烷基、氧代、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基-

(C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基氨基羰基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₁₈烷基) 氨基烷基、取代或未取代的 C-羧基 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷基羧基组成的组。

[0019] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氢、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 羟烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基羧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基、未取代的芳氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基烷基烷基羰基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₁₈烷基) 氨基烷基、取代或未取代的 C-羧基 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷基羧基组成的组; 且R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇独立地选自由氢和未取代的 (C₁-C₆) 烷基组成的组。

[0020] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氢、未取代的 (C₁-C₆) 烷基、未取代的 (C₁-C₆) 羟烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷基羧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷基、(C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₆) 氨基烷基、未取代的芳氨基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₆) 氨基烷氧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷基氨基羰基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₅烷基) 氨基- (C₁-C₅) 烷基、取代或未取代的 C-羧基 (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₆) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₆) 胍基烷基羧基组成的组。

[0021] 在一些实施方案中, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₄、R₁₆和R₁₇各自为氢; 且R₉和R₁₃各自为甲基。

[0022] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氨基烷氧基; 氨基烷基羧基; 烷氨基烷基; 烷氧基羰基烷基; 烷基羰基烷基; 二 (烷基) 氨基烷基; C-羧烷基; 烷氧基羰基烷基; 和烷基羧烷基组成的组。

[0023] 在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂独立地选自由氨基烷氧基和氨基烷基羧基组成的组; 且R₁₈选自由烷氨基烷基; 烷氧基羰基烷基; 烷基羰基氧烷基; 二 (烷基) 氨基烷基; C-羧烷基; 烷氨基烷基; 烷氧基羰基烷基; 和烷基羧烷基组成的组。

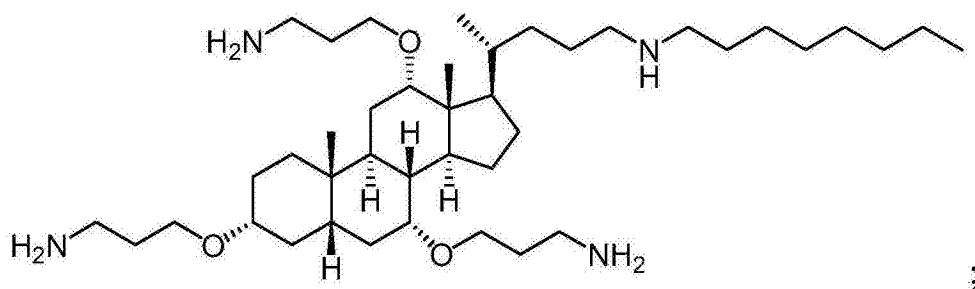
[0024] 在一些实施方案中R₃、R₇和R₁₂相同。在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂为氨基烷氧基。在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂为氨基烷基羧基。

[0025] 在一些实施方案中, R₁₈为烷氨基烷基, 在一些实施方案中, 为烷氧基羰基烷基。在一些实施方案中, R₁₈为二 (烷基) 氨基烷基。在一些实施方案中, R₁₈为烷基羧烷基。在一些实施方案中, R₁₈为C-羧烷基。

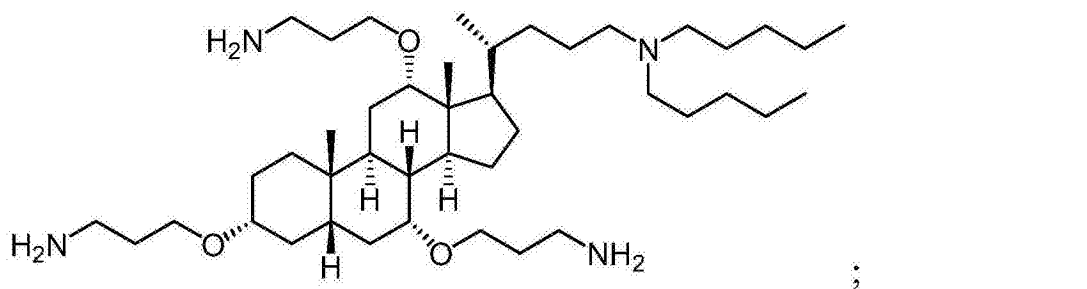
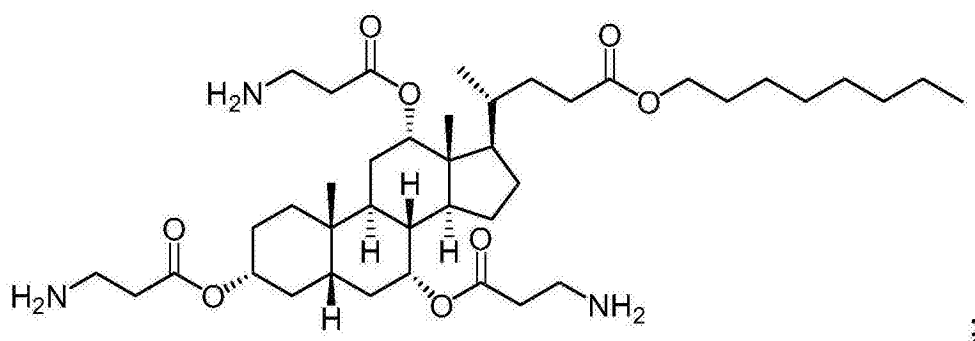
[0026] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氨基-C₃-烷氧基; 氨基-C₃-烷基-羧基; C₈-烷氨基-C₅-烷基; C₈-烷氧基-羰基-C₄-烷基; C₈-烷基-羰基-C₄-烷基; 二- (C₅-烷基) 氨基-C₅-烷基; C-羧基-C₄-烷基; C₁₃-烷氨基-C₅-烷基; C₆-烷氧基-羰基-C₄-烷基; 和C₆-烷基-

羧基-C₄-烷基组成的组。

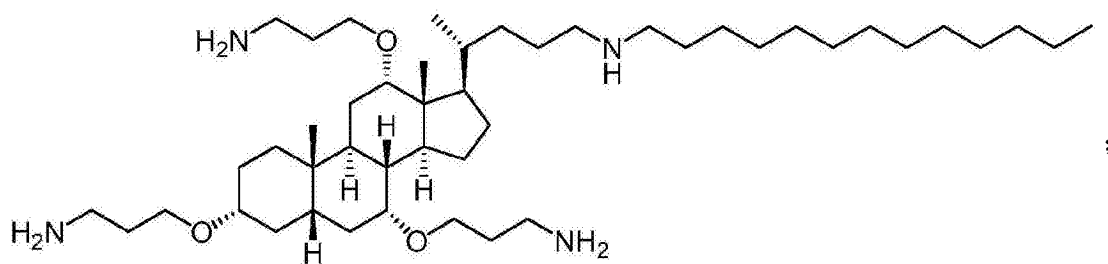
[0027] 在一些实施方案中,所述CSA或其药学上可接受的盐为:



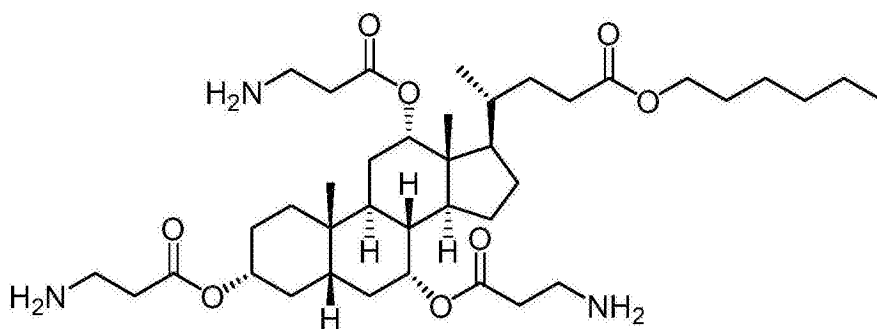
[0028]



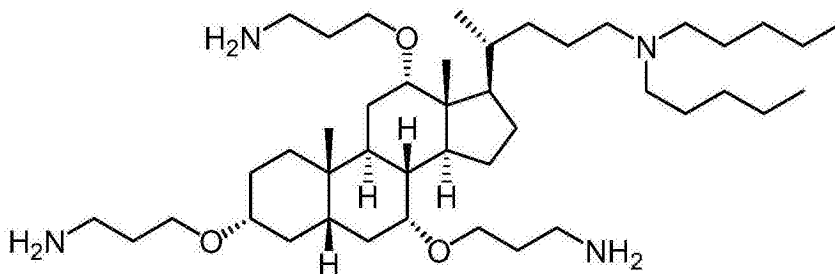
[0029]



[0030] 和/或



[0032] 在一些实施方案中,所述CSA或其药学上可接受的盐为:



[0034] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为三盐酸盐。

[0035] 另外的特征和优势将在以下的说明书部分,和从说明书中将变得明显或可通过本文公开的实施方案的实行知晓的部分中提出。本文所公开的实施方案的目的和优势将借助在所附的权利要求中特别指出的元素和组合来实现和达到。应当理解的是前述简要内容和以下具体说明均仅为示例和解释,并不为本文公开的或要求保护的实施方案的限定。

附图说明

[0036] 图1:使用CSA处理的hMSC细胞中给药8小时后的BMP上调。

[0037] 图2:使用CSA处理的hMSC中给药8小时后BMP上调的三联测试。

[0038] 图3:使用CSA8、13、44、54、90、92、97和98(分别为组1-8)处理的hMSC中给药8小时后的BMP上调。

[0039] 图4:用或未用rhBMP-2、0-50 μ M CSA-90、且用或未用海藻酸钠处理的MC3T3-E1细胞。

[0040] 图5:使用rhBMP-2和/或CSA-90处理的小鼠四头肌X-射线分析。

[0041] 图6:起因于使用rhBMP-2和/或CSA-90处理的骨体积增长。

[0042] 图7:递送至肌袋模型中的CSA-90的微型CT扫描。

具体实施方式

[0043] 本文公开的实施方案现将通过引用一些更具体的实施方案进行描述,同时间或引用所述附图。然而,这些实施方案可以不同的形式体现且不应解释为对本文提出的实施方案的限制。反而,提供这些实施方案使得此公开内容将为彻底且完整的,并将向本领域技术人员完全传达所述实施方案的范围。

[0044] 定义:

[0045] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语具有跟这些实施方案所属领域的普通技术人员之一通常理解的相同的含义。本文说明书中所用的术语仅用于描述特殊的实施方案且不在限制所述实施方案。如在说明书和所附的权利要求中所用的,单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“所述(the)”旨在还包括复数形式,除非该语境清楚地另外指出。本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考通过引用其全文并入本文。

[0046] 此申请中所用的术语和短语及其变体,特别在所附的权利要求中,除非另有特意地陈述,应当解释为与限制相反的开放的。如前述的实例,所述术语“包括(including)”应解读为表示“包括但不限于(including, without limitation)”,“包括但不限于(including but not limited to)”及其类似;本文所用的术语“包含(comprising)”与“包括(including)”、“含有(containing)”或“特征在于(characterized by)”同义,且为包含的或开放的,且不排除另外的、未列举的元素或方法步骤;术语“有(having)”应被解释为“至少有(having at least)”；术语“包括(includes)”应解释为“包括但不限于(includes but is not limited to)”；术语“实例(example)”用于提供讨论中项目的代表性实例,并非其全部的或限制的列举;且术语例如“优选地(preferably)”、“优选的(preferred)”、(所需的“desired)”或“可取的(desirable)”以及类似含义的词的使用不应理解为表示特定特征对于本发明的结构或功能为关键的、必要的或甚至重要的,相反仅旨在突出在特殊实施方案中可被或不被应用的可选或另外的特征。另外,术语“包含(comprising)”应与所述短语“至少有(having at least)”或“至少包括(including at least)”被同义地解释。当用于某过程的语境中,所述术语“包含(comprising)”表示所述过程至少包括所列举的步骤,但可包括另外的步骤。当用于化合物、组合物或装置的语境中时,所述术语“包含(comprising)”表示该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,还可包括另外的特征或组分。同样地,使用连接词“和(and)”连接的一组项目不应被解读为需要那些项目的各个和每一个都在该分组中存在,但却更应该解读为“和/或(and/or)”,除非另有特意地陈述。类似地,使用连接词“或(or)”连接的一组项目不应该被解读为需要在该组中相互排斥,但却更应该解读为“和/或(and/or)”,除非另有特意地陈述。

[0047] 应理解的是,在本文描述的具有一个或更多手性中心的任意化合物中,如果没有特意地指出绝对立体化学,那么各个中心可独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可为对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的、或立体异构体混合物。另外应理解的是,在本文描述的具有一个或更多双键的任意化合物中,所述双键产生可定义为E或Z的几何异构体,各个双键可独立地为E或Z或其混合物。

[0048] 同样地,应理解的是,在任意所描述的化合物中,旨在包括所有的互变异构形式。

[0049] 应理解的是,在本文所公开化合物具有未填满的化合价之处,则所述化合价将用氢或其同位素例如氢-1(氕)和氢-2(氘)进行填充。

[0050] 应理解的是,本文描述的化合物可被同位素标记。用同位素诸如氘的取代可提供特定的治疗优势,起因于更强的代谢稳定性诸如,例如增长的体内半衰期或降低的剂量需求。在化合物结构中作为代表的各个化学元素可包括所述元素的任意同位素。例如,在化合物结构中氢原子可被明确地公开或理解为存在于该化合物。在氢原子可存在的所述化合物的任意位置,所述氢原子可为氢的任意同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,

本文对于化合物的引用包含所有可能的同位素形式,除非该语境另外清楚的指出。

[0051] 应理解的是本文描述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶形体,其包括一个化合物同样元素组成的不同晶体堆积排列)、无定型相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所描述的化合物同药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇及其类似物以溶剂化的形式存在。在其它的实施方案中,本文所描述的化合物以非溶剂化的形式存在。溶剂化物含有化学计算量的或非化学计算量的溶剂,且可形成于与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇或其类似物的结晶化过程期间。当所述溶剂为水时形成水合物,或当所述溶剂为乙醇时形成乙醇化物。另外,本文提供的化合物可以非溶剂化和溶剂化的形式存在。通常,出于本文所提供的化合物和方法的目的,所述溶剂化形式被认为等同于所述非溶剂化形式。

[0052] 除非另外指出,表达成分数量、反应条件等等用于说明书和权利要求中的所有数字被理解为在所有实例中由术语“约(about)”进行修饰。因此,除非指出相反地,在所述说明书和所附的权利要求中提出的数字参数为近似值,其可取决于该实施例寻求获得的所需的性质而变化。至少,且不作为试图限制所述权利要求范围等同物的原则的应用,应根据有效数字的数字和普通舍入方法解释各个数值参数。

[0053] 虽然所述提出所述实施方案宽范围的数字范围和参数为近似值,但尽可能精确的报道在具体实例中提出的数值。然而,任意数值固有地必然地含有特定的误差,起因于其各自的测试测量值中发现的标准偏差。此说明书和权利要求通篇给出的各个数字范围将包括属于这种较宽数字范围之中的各个较窄的数字范围,假使这种较窄的数字范围都被特意地在本文中记录。在提供数值范围之处,应当理解的是,该上限和下限以及每个所述范围上限和下限之间的中间值都包含于所述实施方案内。

[0054] 如本文所用,任意“R”基团例如但不限于, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 代表可连接至所指出的原子的取代基。除非另外地指定,R基团可为取代或不取代的。

[0055] 本文所用的“环(ring)”可为杂环或碳环。本文所用术语“饱和(saturated)”指所述环中各个原子被氢化或者被取代使得各个原子的化合价是满的的环。本文所用术语“不饱和的(unsaturated)”指其中所述环的各个原子的化合价未用氢或其它取代基填满。例如,在所述稠环中相邻的碳原子可双重地互相结合。不饱和性还可包括删除至少以下一对并用双键完成在这些被删除位置的环碳原子的化合价;诸如 R_5 和 R_9 、 R_8 和 R_{10} ;和 R_{13} 和 R_{14} 。

[0056] 每当基团被描述为“取代的”,该基团可被一个、两个、三个或更多所指出的取代基取代,其可为相同或不同,各自取代一个氢原子。如果未指出取代基,其意味着所指出的“取代的”基团可被一个或更多单独且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、酰烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基酸、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、被保护的羟基、烷氧基、芳氧基、酰基、巯基、烷巯基、芳巯基、氰基、卤素(例如F、Cl、Br和I),硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-氨基、N-氨基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、被保护的C-羧基、O-羧基、异氰酸酯基、硫氰酸酯基、异硫氰酸酯基、硝基、氧代、甲硅烷基、巯基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲基磺酰基、三卤代甲基磺酰胺基、氨基、单取代氨基和二取代氨基、 $R^aO(CH_2)_mO-$ 、 $R^b(CH_2)_nO-$ 、 $R^cC(O)O(CH_2)_pO-$ 及其被保护的衍生物的基团所取代。所述取代基可在不止一个连接点连接至所述基团,例如,芳基可用杂芳基在两个连接点取代以形成

稠合多环芳香环系统。联苯和萘为芳环被第二个芳环所取代的两个实例。

[0057] 如本文所用,“C_a”或“C_a”至“C_b”,其中“a”和“b”为指烷基、烯基或炔基基团中的碳原子数,或环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基的环中的碳原子数的整数。即所述烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、环炔基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂脂环基的环可包含由“a”至“b”(含)的碳原子数。因此,例如“C₁至C₄烷基”基团指具有从1至4个碳的所有烷基基团,即,CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果对于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基基团,没有指定“a”和“b”,将假定这些定义中的最宽范围。

[0058] 如本文所用,“烷基”指包含完全饱和(无双或三键)烃基的直或支链。所述烷基可具有1至25个碳原子(尽管本定义也涵盖所述术语“烷基”的出现,其中不指定数字范围,但每当其出现,数字范围诸如“1至25”指在所述给出范围中的各个整数;例如,“1至25个碳原子”意味着所述烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等等,高至并包括25个碳原子组成)。所述烷基基团还可为具有1至15个碳原子的中等大小的烷基。所述烷基基团还可为具有1至6个碳原子的低级烷基。所述化合物的烷基基团可被指定为“C₄”或“C₁-C₄烷基”或类似的指定。仅作为实例,“C₁-C₄烷基”表明在所述烷基链中有一至四个碳原子,即,所述烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。所述烷基基团可为取代或未取代的。

[0059] 如本文所用,“烯基”指在直或支链中含有一个或更多双键的烷基基团。所述烯基基团可具有2至25个碳原子(尽管本定义也涵盖所述术语“烯基”的出现,其中不指定数字范围,但每当其出现,数字范围例如“2至25”指在所述给出范围中的各个整数;例如,“2至25个碳原子”意味着所述烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子等等,高至并包括25个碳原子组成)。所述烯基基团还可为具有2至15个碳原子的中等大小烯基。所述烯基还可为具有1至6个碳原子的低级烯基。所述化合物的烯基基团可指定为“C₄”或“C₂-C₄烷基”或类似的指定。烯基基团可为未取代的或取代的。

[0060] 如本文所用,“炔基”指在直或支链中含有一个或更多三键的烷基基团。所述炔基基团可具有2至25个碳原子(尽管本定义也涵盖所述术语“炔基”的出现,其中不指定数字范围,但每当其出现,数字范围例如“2至25”指在所述给出范围中的各个整数;例如,“2至25个碳原子”意味着所述炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子等等,高至并包括25个碳原子组成)。所述炔基基团还可为具有2至15个碳原子的中等大小炔基。所述炔基还可为具有1至6个碳原子的低级炔基。所述化合物的炔基基团可指定为“C₄”或“C₂-C₄烷基”或类似的指定。炔基基团可为未取代的或取代的。

[0061] 如本文所用,“芳基”指碳环(都为碳)单环或多环芳香环系统(包括其中两个碳环共用一个化学键的稠环系统),其具有遍及所有环完全离域的派电子。芳基集团中的碳原子数目可变化。例如,所述芳基基团可为C₆-C₁₄芳基基团、C₆-C₁₀芳基基团或C₆芳基基团(尽管当不指定数字范围时,C₆-C₁₀芳基的定义涵盖“芳基”的出现)。芳基基团的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可为取代或未取代的。

[0062] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”指通过低级亚烷基基团作为取代基被连接的芳基基团。所述芳烷基基团可具有6至20个碳原子(尽管本定义也涵盖所述术语“芳烷基”

的出现,其中不指定数值范围,但每当其出现,数字范围诸如“6至20”指在所述给出范围中的各个整数;例如,“6至20个碳原子”意味着所述芳烷基基团可由6个碳原子、7个碳原子、8个碳原子等等,高至并包括20个碳原子组成)。芳烷基的所述低级亚烷基和芳基基团可为取代或未取代的。实例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0063] “低级亚烷基基团”指 C_1-C_{25} 直链烷基系链基团,诸如 $-CH_2-$ 系链基团,其通过其终端碳原子形成键以连接分子片段。实例包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)和亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。低级的亚烷基基团可通过用在所述“取代的”定义下列举的取代基替换所述低级亚烷基一个或更多氢而被取代。

[0064] 如本文所用,“环烷基”指完全饱和(无双或三键)的单或多环烃环系统。当由两个或更多环组成时,所述环可以以稠合的形式结合在一起。环烷基基团可在环中含有3至10个原子,或在环中含有3至8个原子。环烷基基团可为未取代或取代的。典型的环烷基基团包括但不限于,环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷。

[0065] 如本文所用,“环烯基”指在至少一个环中含有一个或更多双键的单或多环烃环系统;尽管如此,如果有多于一个,所述双键不能形成遍及所有环完全离域的派电子系统(否则所述基团将为如本文所定义的“芳基”)。当由两个或更多环组成时,所述环可以以稠合的形式连接到一起。环烯基基团可为未取代或取代的。

[0066] 如本文所用,“环炔基”指在至少一个环中含有一个或更多三键的单或多环烃环系统。如果有多于一个三键,所述三键不能形成遍及所有环完全离域的派电子系统。当由两个或更多环组成时,所述环可以以稠合的形式结合杂一起。环烯基基团可为未取代或取代的。

[0067] 如本文所用,“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkyloxy)”指式-OR,其中R为如上所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或环炔基。环烷基的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。烷氧基可为取代或未取代的。

[0068] 如本文所用,“酰基”指通过羰基基团作为取代基被连接的氢、烷基、烯基、炔基、芳基或杂芳基。实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代或未取代的。

[0069] 如本文所用,“烷氧基烷基(alkoxyalkyl)”或“烷氧基烷基(alkoxyalkyl)”指通过低级亚烷基基团作为取代基被连接的烷氧基基团。实例包括具有本文定义的术语烷基和烷氧基的烷基-O-烷基-和烷氧基-烷基-。

[0070] 如本文所用,“羟烷基”指其中一个或更多氢原子被羟基基团代替的烷基基团。典型的羟烷基基团包括但不限于,2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、和2,2-二羟基以及。羟烷基可为取代或未取代的。

[0071] 如本文所用,“卤代烷基”指其中一个或更多氢原子被卤素取代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这种基团包括但不限于,氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1-氯-2-氟-甲基、2-氟异丁基。卤代烷基可为取代或未取代的。

[0072] 本文所用的术语“氨基”指 $-NH_2$ 基团。

[0073] 如本文所用,所述术语“羟基”指 $-OH$ 基团。

[0074] “氰基”基团指 $-CN$ 基团。

[0075] “羰基”或“氧代”基团指 $C=O$ 基团。

[0076] 本文所用术语“叠氮基”指-N₃基团。

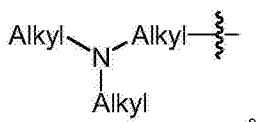
[0077] 如本文所用,“氨基烷基”指通过低级亚烷基基团作为取代基被连接的氨基基团。实例包括具有本文所定义术语烷基的H₂N-烷基-。

[0078] 如本文所用,“烷基羧烷基”指作为取代基被连接至羧基基团的烷基基团,所述羧基作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基的烷基-C(=O)-O-烷基-和烷基-O-C(=O)-烷基。

[0079] 如本文所用,“C-羧烷基”指作为取代基被连接至烷基基团的羧基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基的HO-(C=O)-烷基。

[0080] 如本文所用,“烷氨基烷基”指作为取代基被连接至氨基基团的烷基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有本文所定义术语烷基的烷基-NH-烷基-。

[0081] 如本文所用,“二烷氨基烷基(dialkylaminoalkyl)”或“二(烷基)氨基烷基(di(alkyl)aminoalkyl)”指各作为取代基被连接至氨基基团的两个烷基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基的



[0082] 如本文所用,“烷氨基烷氨基”指作为取代基被连接至氨基基团的烷基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团,该烷基基团作为取代基被连接至氨基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基的烷基-NH-烷基-NH-。

[0083] 如本文所用,“烷氨基烷氨基烷氨基”指作为取代基被连接至氨基基团的烷基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团,该烷基基团作为取代基被连接至氨基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基的烷基-NH-烷基-NH-烷基-。

[0084] 如本文所用,“芳氨基烷基”指作为取代基被连接至氨基基团的芳基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有如本文所定义术语芳基和烷基的芳基-NH-烷基-。

[0085] 如本文所用,“氨基烷氧基”指作为取代基被连接至烷氧基基团的氨基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基和烷氧基的H₂N-烷基-O-和H₂N-烷氧基-。

[0086] 如本文所用,“氨基烷氧基烷基”指作为取代基被连接至烷氧基基团的氨基基团,所述烷氧基基团作为取代基被连接至烷基基团。实例包括具有如本文所定义术语烷基和烷氧基的H₂N-烷基-O-烷基-和H₂N-烷氧基-烷基-。

[0087] 如本文所用,“氨基烷基羧基”指作为取代基被连接至烷基基团的氨基基团,所述烷基作为取代基被连接至羧基基团。实例包括具有如本文所定义术语烷基的H₂N-烷基-C(=O)-O-和H₂N-烷基-O-C(=O)-。

[0088] 如本文所用,“氨基烷基氨基羰基”指作为取代基被连接至烷基基团的氨基基团,所述烷基基团作为取代基被连接至氨基基团,所述氨基基团作为取代基被连接至羰基基团。实例包括具有如本文所定义术语烷基的H₂N-烷基-NH-C(=O)-。

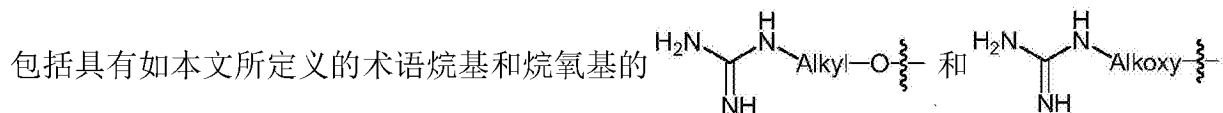
[0089] 如本文所用,“氨基烷基酰胺基”指作为取代基被连接至烷基基团的氨基基团,所

述烷基基团作为取代基被连接至羰基基团,所述羰基基团作为取代基被连接至氨基基团。智力包括具有如本文所定义术语烷基的 $\text{H}_2\text{N}-\text{烷基}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 。

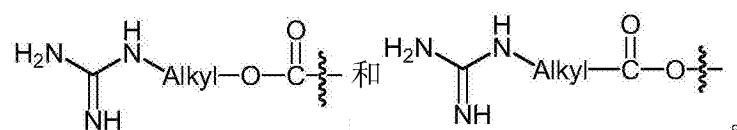
[0090] 如本文所用,“叠氮基烷氧基”指作为取代基被连接至烷氧基基团的叠氮基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基和烷氧基的 $\text{N}_3-\text{烷氧基}-$ 。

[0091] 如本文所用,“氰基烷氧基”指作为取代基被连接至烷氧基基团的氰基基团。实例包括具有如本文所定义的术语烷基和烷氧基的 $\text{NC}-\text{烷基}-\text{O}-$ and $\text{NC}-\text{烷氧基}-$ 。

[0092] 如本文所用,“胍基烷氧基”指作为取代基被连接至烷氧基基团的胍基基团。实例



[0093] 如本文所用,“胍基烷基羧基”指作为取代基连接至烷基基团的胍基基团,所述烷基基团作为取代基连接至羧基基团。实例包括具有如本文所定义术语烷基的



[0094] 如本文所用,“季铵基烷基羧基”指作为取代基被连接至烷基基团的季铵化氨基基团,所述烷基基团作为取代基被连接至羧基基团。实例包括具有如本文定义术语烷基的



[0095] 如本文所用的术语“卤原子”或“卤素”,表示元素周期表第7列的放射稳定原子的任意之一,诸如氟、氯、溴和碘。

[0096] 当取代基的数目未指定时(例如卤代烷基),可有一个或更多取代基存在。例如“卤代烷基”可包括一个或更多相同或不同的卤素。

[0097] 如本文所用,所述术语“氨基酸”指任意氨基酸(标准和非标准氨基酸两者),包括但不限于 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸和 δ -氨基酸。适合的氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸、天冬氨酸、天冬氨酸盐、半胱氨酸、谷氨酸盐、谷氨酰胺,甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸另外的实例包括但不限于鸟氨酸、hypusine、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、 β -丙氨酸、 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

[0098] 连接基团为用于连接一个类固醇至另一个类固醇的二价部分。在一些实施方案中,所述连接基团用于连接第一CSA和第二CSA(其可为相同或不同)。连接基团的一个实例为 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基。

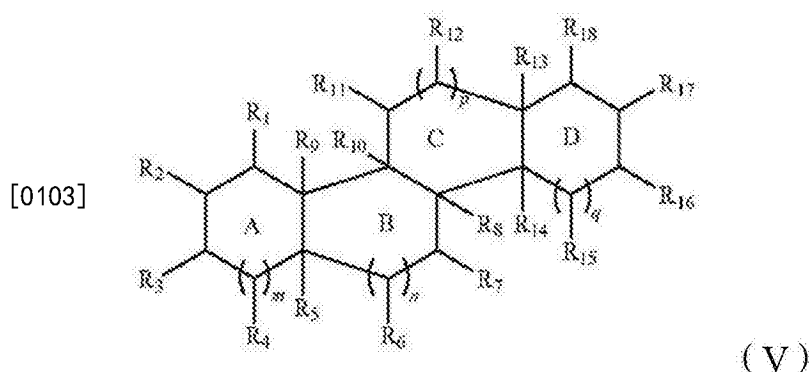
[0099] 本文所用的术语“P.G.”或“保护基团(protecting group)”或“保护基团(protecting groups)”指加至分子中的任意原子或原子团以预防所述分子中存在的基团经受不需要的化学反应。保护基团部分的实例描述于T.W.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999中,和在J.F.W.McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, 其二者为了公开适合的保护基团的有限目的通过引用并入本文。所述保护基团部分可以这种方式

选择,即他们对特定的反应条件稳定且在使用从本领域得知的方法学的便利时期容易被除去。保护基团的非限制性列举包括苄基;取代苄基;烷基羰基和烷氧基羰基(例如,叔丁氧基羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基);芳烷基羰基和芳基烷氧基羰基(例如,苄氧基羰基);取代甲醚(例如甲氧基甲基醚);取代乙醚;取代苄醚;四氢吡喃基醚;甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅氧基甲基、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基;酯(例如苯甲酸酯基);碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯);磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯);无环缩醇酮(例如二甲基乙缩醛);环状缩醇酮(例如,1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环以及本文所描述的那些);无环乙缩醛;环状乙缩醛(例如,本文所描述的那些);无环半缩醛;环状半缩醛;环状酮缩硫醇(例如,1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环);原酸酯(例如,本文所描述的那些)和三芳基甲基基团(例如,三苯甲基;单甲氧基三苯甲基(MMTr);4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr);4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr);以及本文所描述的那些)。氨基保护基团对本领域技术人员已知。通常,保护基团的种类不是关键的,只要其对于在所述化合物其它位置上的任意随后反应条件稳定,并可在合适的点被除去同时不有害地影响所述分子的其余部分。另外,在真正的合成转换为完整的之后,保护基团可被另一个取代。明显地,一个化合物不同于本文公开的化合物之处仅在所公开的化合物的一个或更多保护基团已被不同的保护基团取代,所述化合物在本公开内容之内。

[0100] 化合物和组合物

[0101] 本文既通用地又带有特殊性地描述根据此公开内容有用的,和在通过引用并入本文的美国专利Nos.6,350,738、6,486,148、6,767,904、7,598,234、和7,754,705之中的化合物。化合物包括类固醇衍生物,诸如表现一种或更多骨生成活性或功能的阳离子类固醇抗微生物剂(“CSAs”)。技术人员将识别在本文提出的通式之内的化合物。使用本文以及领域内提出的试验描述和特征化具有一种或更多骨生成活性或功能的所述公开内容中另外的化合物。

[0102] 本文公开的一些实施方案涉及选自式(V)的化合物或前述的药学上可接受的盐,并可具有结构:



[0104] 其中环A、B、C和D独立地为饱和的,或完全或部分不饱和的,只要环A、B、C和D的至少两个为饱和的;m、n、p和q独立地为0或1;R₁到R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆和R₁₈独立地选自由氢、羟基、取代或未取代烷基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的烷基羧烷基、取代或未取代的烷氨基烷基、取代或未取代的烷氨基烷氨基、取代或未取代的烷氨基烷氨基烷氨基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取

代的芳氨基烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的氨基烷氧基烷基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的氨基烷基酰胺基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 、取代或未取代的叠氮基烷氧基、取代或未取代的氰基烷氧基、 $\text{P.G.}-\text{HN}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、取代或未取代的胍基烷氧基、取代或未取代的季铵基烷基羧基、和取代或未取代的胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链(包括甘氨酸的侧链,即H),且P.G.为氨基保护基团;以及当环A、B、C或D之一为不饱和时, R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{17} 独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地选自自由氢、羟基、取代或未取代烷基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 、取代或未取代的叠氮基烷氧基、取代或未取代的氰基烷氧基、 $\text{P.G.}-\text{HN}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、取代或未取代的胍基烷氧基、和取代或未取代的胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链,P.G.为氨基保护基团,只要 R_{1-4} 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 的至少两个或三个独立地选自自由取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的氨基烷氧基、取代或未取代的烷基羧基、取代或未取代的烷氨基烷氨基、取代或未取代的烷氨基烷氨基烷基、取代或未取代的氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基烷基、取代或未取代的氨基烷氧基氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的氨基烷基酰胺基、取代或未取代的季氨基烷基羧基、取代或未取代的二(烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基烷基、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 、取代或未取代的叠氮基烷氧基、取代或未取代的氰基烷氧基、 $\text{P.G.}-\text{HN}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、取代或未取代的胍基烷氧基和取代或未取代的胍基烷基羧基组成的组。

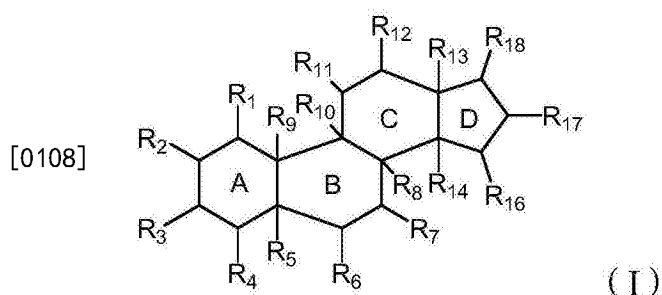
[0105] 在一些实施方案中, R_1 到 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、 R_{16} ,和 R_{18} 独立地选自自由氢、羟基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 羟烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基羧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氨基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氨基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氨基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 卤代烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 (C_2-C_6) 炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷氧基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷基羧基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氨基烷基酰胺基、取代或未取代的二 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基氨基烷基、取代或未取代的C-羧基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ 、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 叠氮基烷氧基、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 氰基烷氧基、 $\text{P.G.}-\text{HN}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 胍基烷氧基、,取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 季铵基烷基羧基和取代或未取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 胍基烷基羧基组成的组,其中 Q_5 为任意氨基酸的侧链(包

括甘氨酸的侧链,即H),且P.G.为氨基保护基团;且当环A、B、C或D之一为不饱和时,R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄和R₁₇独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃和R₁₄独立地选自由氢、羟基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)卤代烷基、取代或未取代的(C₂-C₆)烯基、取代或未取代的(C₂-C₆)炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—N(H)—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)叠氮基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q₅)—C(O)—O—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基和取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组,其中Q₅为任意氨基酸的侧链,且P.G.为氨基保护基;只要R₁₋₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少两个或三个独立地选自由取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基(C₁-C₁₈)烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基(C₁-C₁₈)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)季铵基烷基羧基、取代或未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、取代或未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q₅)—C(O)—N(H)—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)叠氮基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₈)氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q₅)—C(O)—O—、取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基和取代或未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组。

[1016] 在一些实施方案中, R₁到R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆和R₁₈独立地选自自由氢、羟基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基-(C₁-C₁₈)烷基、氧代、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、未取代的C-羧基(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)季铵基烷基羧基和未取代的(C₁-C₁₈)胍基烷基羧基组成的组;且当环A、B、C或D之一为不饱和时, R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄和R₁₇独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃和R₁₄独立地选自自由氢、羟基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)羟烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷基羧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)烷氨基-(C₁-C₁₈)烷氨基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基-(C₁-C₁₈)烷基、氧代、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷氧基-(C₁-C₁₈)烷基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基氨基羧基、未取代的(C₁-C₁₈)氨基烷基酰胺基、未取代的二(C₁-C₁₈烷基)氨基烷基、未

取代的C-羧基 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷基羧基组成的组；只要R₁₋₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少两个或三个独立地选自由氢、羟基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 羟烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基羧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基、未取代的芳基、未取代的芳氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、氧代、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基氨基羰基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₁₈烷基) 氨基烷基、取代或未取代的C-羧基 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷基羧基组成的组。

[0107] 在一些实施方案中,式(V)所述化合物或其药学上可接受的盐也可由式(I)表示:



[0109] 其中取代基如本文所定义。

[0110] 在一些实施方案中,环A、B、C和D独立地为饱和的。

[0111] 在一些实施方案中,环A、B、C和D的一个或更多为杂环。

[0112] 在一些实施方案中,环A、B、C和D为非杂环。

[0113] 在一些实施方案中,在一些实施方案中,R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氢、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 羟烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基羧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷氨基- (C₁-C₁₈) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基、未取代的芳氨基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷氧基- (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 烷基烷基氨基羰基、未取代的 (C₁-C₁₈) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₁₈烷基) 氨基烷基、未取代的C-羧基 (C₁-C₁₈) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₈) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₈) 胍基烷基羧基组成的组；且R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇独立地选自由氢和未取代的 (C₁-C₆) 烷基组成的组。

[0114] 在一些实施方案中,R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氢、未取代的 (C₁-C₆) 烷基、未取代的 (C₁-C₆) 羟烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷基羧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₁₆) 烷氨基- (C₁-C₅) 烷氨基、未取代的 (C₁-C₁₆) 氨基烷基、未取代的芳氨基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₆) 氨基烷氧基- (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷基羧基、未取代的 (C₁-C₅) 氨基烷基氨基羰基、未取代的

(C₁-C₅) 氨基烷基酰胺基、未取代的二 (C₁-C₅烷基) 氨基-(C₁-C₅) 烷基、未取代的C-羧基 (C₁-C₅) 烷基、未取代的 (C₁-C₅) 胍基烷氧基、未取代的 (C₁-C₁₆) 季铵基烷基羧基和未取代的 (C₁-C₁₆) 胍基烷基羧基组成的组；

[0115] 在一些实施方案中, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₄、R₁₆和R₁₇各自为氢;且R₉和R₁₃各自为甲基。

[0116] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氨基烷氧基;氨基烷基羧基;烷氨基烷基;烷氧基羰基烷基;烷基羰基烷基;二(烷基)氨基烷基;C-羧烷基;烷氧基羰基烷基;和烷基羧烷基组成的组。

[0117] 在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂独立地选自由氨基烷氧基和氨基烷基羧基组成的组;且R₁₈独立地选自由烷氨基烷基;烷氧基羰基烷基;烷基羰基氧烷基;二(烷基)氨基烷基;C-羧烷基;烷氨基烷基;烷氧基羰基烷基;和烷基羧烷基组成的组。

[0118] 在一些实施方案中R₃、R₇和R₁₂相同。

[0119] 在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂为氨基烷氧基。

[0120] 在一些实施方案中, R₃、R₇和R₁₂为氨基烷基羧基。

[0121] 在一些实施方案中, R₁₈为烷氨基烷基。

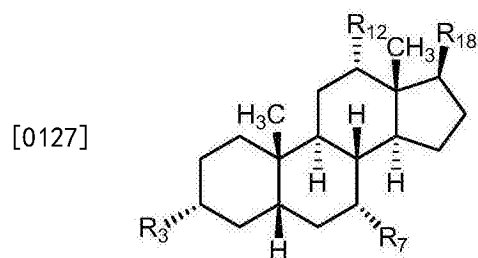
[0122] 在一些实施方案中, R₁₈为烷氧基羰基烷基。

[0123] 在一些实施方案中, R₁₈为二(烷基)氨基烷基。

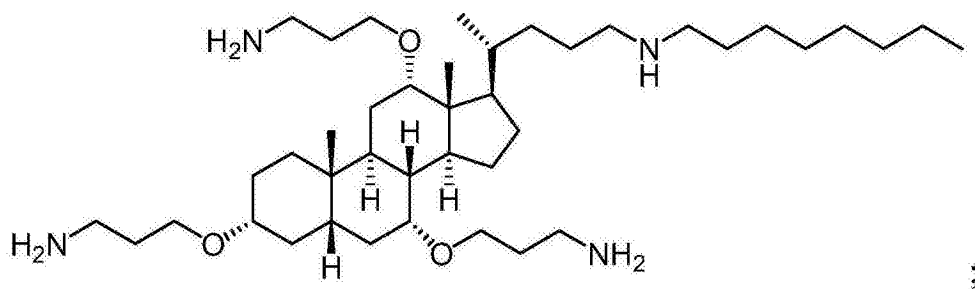
[0124] 在一些实施方案中, R₁₈为烷基羧烷基。

[0125] 在一些实施方案中, R₃、R₇、R₁₂和R₁₈独立地选自由氨基-C₃-烷氧基;氨基-C₃-烷基-羧基;C₈-烷氨基-C₅-烷基;C₈-烷氧基-羰基-C₄-烷基;C₈-烷基-羰基-C₄-烷基;二-(C₅-烷基)氨基-C₅-烷基;C-羧基-C₄-烷基;C₁₃-烷氨基-C₅-烷基;C₆-烷氧基-羰基-C₄-烷基;和C₆-烷基-羧基-C₄-烷基组成的组。

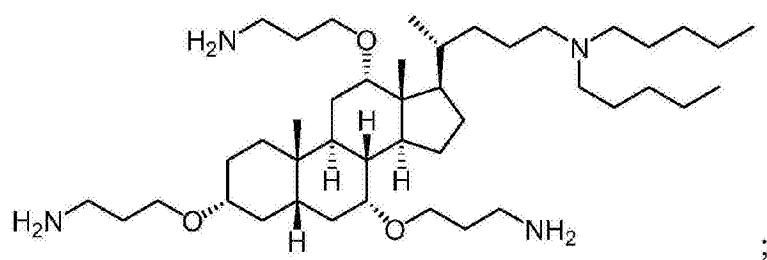
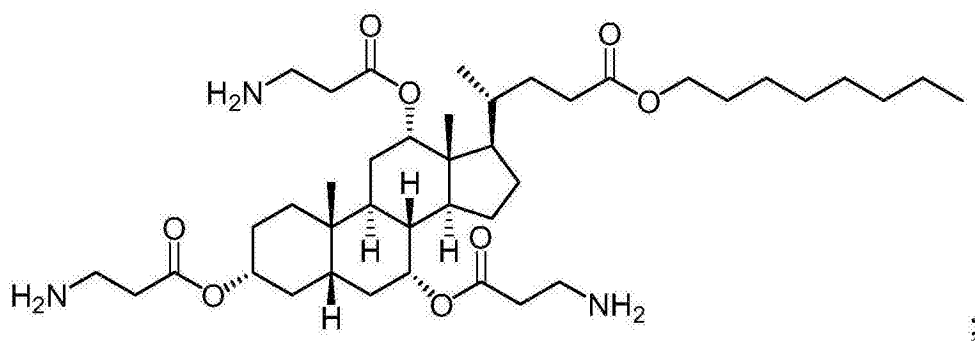
[0126] 在一些实施方案中, 式 (V) 化合物或其药学上可接受的盐还可式 (Ia) 表示:



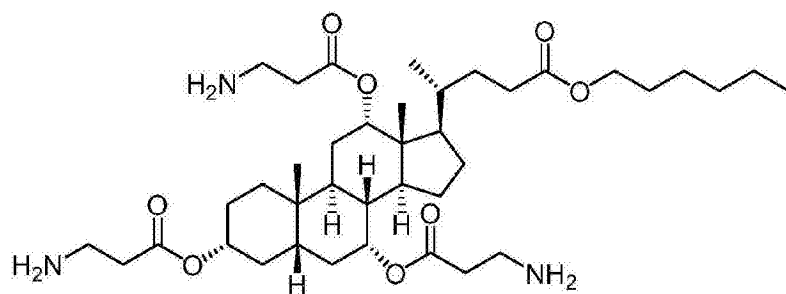
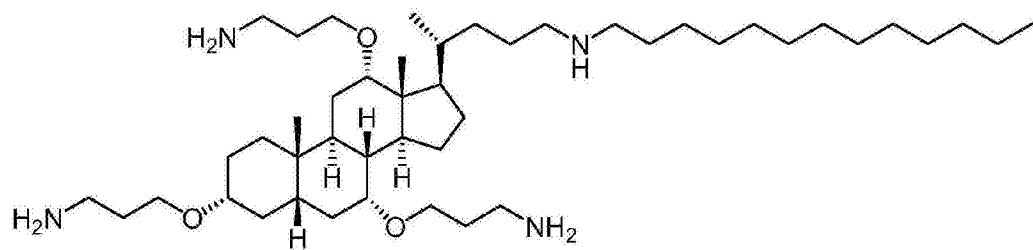
[0128] 在一些实施方案中, 式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐壳选自由以下组成的组:



[0129]

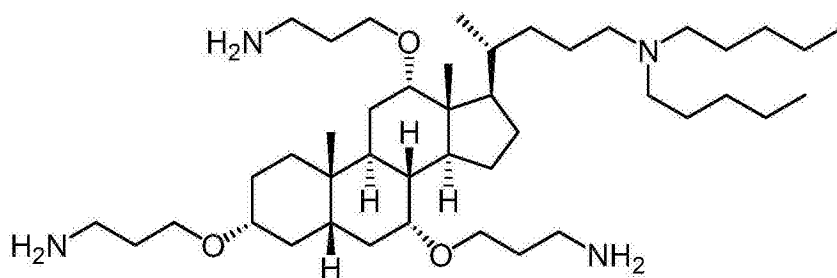


[0130]



[0131] 在一些实施方案中,式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐为:

[0132]

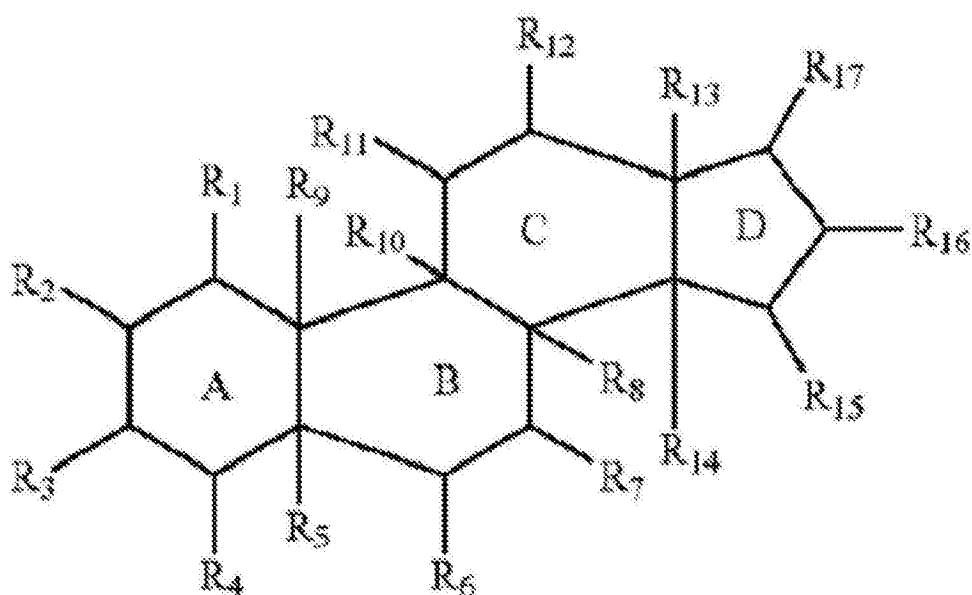


[0133] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为盐酸盐。

[0134] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐为三盐酸盐。

[0135] 在一些实施方案中,式(I)的化合物可如下表示:

[0136]



(I)

[0137] 其中稠环A、B、C和D独立地为饱和的或完全或部分不饱和;且R₁至R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆和R₁₇各自独立地选自由氢、羟基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)羟烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基羧基-(C₁-C₁₀)烷基、C₁-C₁₀烷氨基-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷氨基-(C₁-C₁₀)烷氨基、(C₁-C₁₀)烷氨基-(C₁-C₁₀)烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氨基-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基烷氧基-(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基酰胺基、H₂N-Hc(Q5)-C(O)-O-、H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-、(C₁-C₁₀)叠氨基烷氧基、(C₁-C₁₀)氰基烷氧基、P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-、(C₁-C₁₀)胍基烷氧基、(C₁-C₁₀)季铵基烷基羧基和(C₁-C₁₀)胍基烷基羧基组成的组,其中Q5为任意氨基酸的侧链(包括甘氨酸的侧链,即,H),PG.为氨基保护基团,且以及当稠环A、B、C或D之一为不饱和和时,R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价,或选自由氢、羟基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)羟烷基、(C₁-C₁₀)烷氧基-(C₁-C₁₀)烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基、取代或未取代的芳基、C₁-C₁₀卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷氧基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基羧基、取代或未取代的(C₁-C₁₀)氨基烷基氨基羧基、H₂N-HC

(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀) 叠氮基烷氧基、(C₁-C₁₀) 氰基烷氧基、P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀) 胍基烷氧基和 (C₁-C₁₀) 胍基烷基羧基组成的组, 其中Q5为任意氨基酸的侧链, PG. 为氨基保护基团, 条件是R₁至R₁₄的至少两个独立地选自自由取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷氧基、(C₁-C₁₀) 烷基羧基- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基、(C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基 (C₁-C₁₀) 烷基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷氧基- (C₁-C₁₀) 烷基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基氨基羧基、(C₁-C₁₀) 季铵基烷基羧基、H₂N-HC(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀) 叠氮基烷氧基、(C₁-C₁₀) 氰基烷氧基、PG.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀) 胍基烷氧基和 (C₁-C₁₀) 胍基烷基羧基; 或其药学上可接受的盐组成的组。

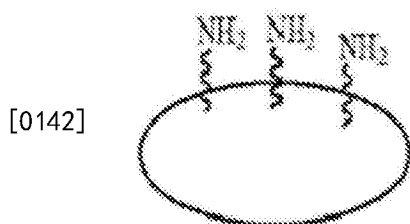
[0138] 在一些实施方案中, 化合物包含至少4个稠环的环系统, 其中每个所述环有从5-7个原子。所述环系统具有两个面, 并含有连接至相同面的3条链。各个链含有被至少一个原子从所述环系统隔开的含氮基团; 所述含氮基团为氨基基团, 例如, 一级氨基基团, 或胍基基团。所述化合物还含有一个连接至所述类固醇骨架的疏水基诸如取代的 (C₃-₁₀) 氨基烷基基团、(C₁-C₁₀) 烷氧基 (C₃-₁₀) 烷基基团或 (C₁-C₁₀) 烷氨基 (C₃-₁₀) 烷基基团。例如, 所述化合物可具有式(V), 其中所述含有含氮基团的三条链的每一个独立地选自R₁至R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈, 其中: 各个稠环A、B、C和D独立地为饱和的, 或完全或部分不饱和的, 只要A、B、C和D的至少两个为饱和的, 其中环A、B、C和D形成环系统; m、n、p和q各自独立地为0或1; R₁至R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自自由选自由氢、羟基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 羟烷基、(C₁-C₁₀) 烷氧基- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷基羧基- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基、(C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基- (C₁-C₁₀) 烷氨基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氨基- (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷氧基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 烷基烷氧基- (C₁-C₁₀) 烷基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基羧基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基氨基羧基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基酰胺基、H₂N-HC(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀) 叠氮基烷氧基、(C₁-C₁₀) 氰基烷氧基、P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀) 胍基烷氧基、(C₁-C₁₀) 季铵基烷基羧基和 (C₁-C₁₀) 胍基烷基羧基组成的组, 其中Q5为任意氨基酸的侧链 (包括甘氨酸的侧链, 即, H), PG. 为氨基保护基团, 并且当稠环A、B、C或D之一为不饱和时, R₅、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地被删除以满足在该位点的碳原子的化合价, 或选自由氢、羟基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 羟烷基、(C₁-C₁₀) 烷氧基- (C₁-C₁₀) 烷基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基、取代或未取代的芳基、C₁-C₁₀ 卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、氧代、连接至第二个类固醇的连接基团、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷氧基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基羧基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基氨基羧基、H₂N-HC(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, (C₁-C₁₀) 叠氮基烷氧基、(C₁-C₁₀) 氰基烷氧基、P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, (C₁-C₁₀) 胍基烷氧基和 (C₁-C₁₀) 胍基烷基羧基组成的组, 其中Q5为任意氨基酸的侧链, PG. 为氨基保护基团, 只要R₁至R₄、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈的至少三个安排在所述环系统的同一个面且独立地选自自由取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基、取代或未取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷氧基、(C₁-C₁₀) 烷基羧基- (C₁-

C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 烷氨基-(C₁-C₁₀) 烷氨基、(C₁-C₁₀) 烷氨基-(C₁-C₁₀) 烷氨基-(C₁-C₁₀) 烷氨基、取代或未取代的(C₁-C₁₀) 氨基烷基羧基、取代或未取代的芳氨基(C₁-C₁₀) 烷基、取代或未取代的(C₁-C₁₀) 氨基烷氧基-(C₁-C₁₀) 烷基烷基氨基羰基、取代或未取代的(C₁-C₁₀) 氨基烷基氨基羰基、取代或未取代的(C₁-C₅) 烷基烷基酰胺基、(C₁-C₁₀) 季铵基烷基羧基、H₂N—HC(Q5)—C(O)—O—、H₂N—HC(Q5)C(O)—N(H)—、(C₁-C₁₀) 叠氮基烷氧基、(C₁-C₁₀) 氰基烷氧基、P.G.—HN—HC(Q5)—C(O)—O—、(C₁-C₁₀) 胍基烷氧基;或其药学上可接受的盐组成的组。在各种方面,m、n、p和q的至少两个,或至少三个,为1。

[0139] 在一些实施方案中,本文提出的化合物保留特定的发现于类固醇的立体化学和电子特性。如本文所用的术语“相同的构型”指在所述稠合的类固醇上具有相同立体化学方向的取代基。例如,在一些实施方案中,取代基R₃、R₇和R₁₂均为β-取代或α-取代。

[0140] 在一些实施方案中,化合物包括,但不限于具有共价连接至类固醇骨架或在任意碳位支架的胺基或胍基基团的化合物,例如,胆酸。在不同的实施方案中,基团共价连接于所述类固醇骨架或支架的位置C₃、C₇和C₁₂的任意一个或更多。在另外的实施方案中,基团缺失于所述类固醇骨架或支架的位置C₃、C₇和C₁₂的任意一个或更多。包括这样的基团的化合物可包括系链,所述系链具有各种链长度或大小。如本文所用,所述术语“系链(tether)”或“系链的(tethered)”,当引用化合物使用时,指在类固醇骨架或支架与末端氨基或胍基基团之间的原子的链。在不同的实施方案中,系链共价连接于位置C₃、C₇和C₁₂的任意之一或更多。在另外的实施方案中,在位置C₃、C₇和C₁₂的任意之一或更多系链缺失。系链长度可包括共价连接至所述类固醇骨架的杂原子(O或N)。

[0141] 在一些实施方案中,还可使用其它的环系统,例如,5-元稠环。还涉及具有含5-和6-元环的骨架的化合物的组合。胺基或胍基基团可被至少一个、两个、三个、四个或更多原子从所述骨架隔开。所述骨架可用于定向在所述类固醇一个面(face)或平面(plane)上的胺基或胍基基团。例如,显示在骨架的一个面或平面上具有一级胺基基团的化合物的图解如下所示:



[0143] 药学上可接受的盐

[0144] 本文公开的化合物和组合物任选地以药学上可接受的盐进行制备。本文所用术语“药学上可接受的盐”为广义术语,且对于技术人员其普通的和习惯性的含义将被给定(且不限于特殊的或自定义的含义),并不限制地指对于被给予其的器官不引起显著刺激,且不消除所述化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,所述盐为所述化合物的酸加成盐。药物盐可通过将化合物与无机酸诸如氢卤酸(例如,氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸反应获得。药物盐还可通过将化合物与有机酸诸如脂肪族或芳香族羧基或磺基酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸、苯丁酸、丙戊酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙

磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸或萘磺酸反应获得。药物盐还可通过将化合物与碱反应形成盐获得,诸如铵盐,碱金属盐诸如锂、钠或钾盐,碱土金属盐诸如钙、镁或铝盐,有机碱诸如二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己基胺、二环己基胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三羟甲基甲胺的盐,以及有氨基酸诸如精氨酸和赖氨酸的盐;或无机碱诸如氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠,或其类似物的盐。

[0145] 药物组合物

[0146] 尽管单独给予本文所描述的化合物是可能的,将所述化合物配制成药物组合物可为优选的。照此,在另一个方面,提供可用于该方法和所公开的实施方案的使用的药物组合物。更具体地,本文所描述的药物组合物尤其可用于治疗或预防骨疾病和/或断骨。药物组合物为可在体内或在体外或两者向受试者给药以治疗或减轻病况的任意组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物为兽用。在一个优选的实施方案中,药物组合物可被体内给药。受试者可包括一个或更多细胞或组织、或器官。在一些典型的实施方案中,所述受试者为动物。在一些实施方案中,所述动物为哺乳动物。在一些实施方案中所述哺乳动物可为人类或灵长类。哺乳动物包括任意哺乳动物,诸如作为非限制性实例,牛、猪、绵羊、山羊、马、骆驼、牛、猫、狗、大鼠、小鼠和人类。在一些实施方案中,所述受试者为脊椎动物。在其它的实施方案中,所述受试者为非人类的动物

[0147] 如本文所用术语“药学上可接受”和“生理学上可接受”表示生物学上相容的制剂、气体、液体或固体,或其混合物,其适用于一种多更多种给药途径,体内递送,或接触。制剂是相容的在于其不破坏其中活性成分(例如,CSA)的活性,也不诱导远远大于任意预防或治疗作用或利益的不良副作用。

[0148] 在一个实施方案中,所述药物组合物可用药学上可接受的赋形剂诸如载体、溶剂、稳定剂、辅助剂、稀释剂等等进行配制,取决于给药的具体方式和剂型。通常应配制所述药物组合物至达到生理上相容的pH,且可在从约3的pH到约11的pH的范围,优选地约pH3至约pH7,取决于所述制剂和给药途径。在另外的实施方案中,调节pH至从约pH5.0至pH8的范围是优选的。更具体地,所述药物组合物可包含治疗上或预防上有效量的至少一种如本文所描述的化合物,连同一种或更多药学上可接受的赋形剂。任选地,所述药物组合物可包含本文所描述的化合物的组合,或可包括用于微生物感染的治疗和预防的第二活性成分(例如,抗菌或抗微生物剂)。

[0149] 制剂,例如,用于胃肠外或口服给药,最通常为固体、液体溶液、乳剂或混悬剂,而用于肺部给药的可吸入制剂通常为液体或粉体,通常优选粉体制剂。优选的药物组合物还可被配制成冻干固体,其在给药前用生理上相容的溶液重新组成。另外的药物组合物可被配制成糖浆、乳膏剂、软膏剂、片剂及其类似。

[0150] 所述术语“药学上可接受的赋形剂”指用于药剂诸如本文所描述的化合物的给药的赋形剂。所述术语指可被给予且无过度毒性的任意药物赋形剂。

[0151] 药学上可接受的赋形剂部分由被给予的特殊组合物,还由用于给予所述组合物的特殊方法所决定。因此,存在广泛种类的药物组合物的适合制剂(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences)。

[0152] 合适的赋形剂可为载体分子,其包括大的、缓慢代谢的高分子诸如蛋白质、多聚糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物、和灭活的病毒颗粒。其它典型的赋形剂

包括抗氧化剂诸如抗坏血酸；螯合剂诸如EDTA；碳水化物诸如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸；液体诸如油、水、生理盐水、甘油和乙醇；润湿或乳化剂；pH缓冲物质；及其类似。脂质体也包括在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0153] 本文所描述的药物组合物可被配制成适用于要给药方法的任意形式。当意欲例如口服使用时，可制备片剂、锭剂、含片、水或油混悬剂、非水溶液、松散粉剂或颗粒剂（包括微粒化颗粒或纳米颗粒）、乳剂、硬或软胶囊、糖浆或酏剂。意欲口服使用的组合物可根据药物组合物的制造领域已知的任意方法制备，且这样的组合物可含有一种或更多试剂，包括甜味剂、增味剂、着色剂和防腐剂，以提供适口制剂。

[0154] 特别地适于连同片剂使用的药学上可接受的赋形剂包括，例如，惰性稀释剂，诸如纤维素、钙或钠碳酸盐、乳糖、钙或钠磷酸盐；崩解剂，诸如交联聚维酮、玉米淀粉、或海藻酸；粘合剂，诸如聚维酮、淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

[0155] 片剂可为不包衣的或通过包括微囊的已知技术包衣以延迟在胃肠道的崩解和吸收，从而提供随着更长时期的持续作用。例如，可单独或连同蜡采用时间延迟材料诸如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯。

[0156] 用于口服用途的制剂还可呈现为硬明胶胶囊，其中所述活性成分与惰性固体稀释剂，例如纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土混合，或为软明胶胶囊，其中所述活性成分与非水或油媒介，诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0157] 在另一个实施方案中，药物组合物可被配制成混悬剂，其包含与适用于混悬剂制备的至少一种药学上可接受的赋形剂混合的所述实施方案的化合物。

[0158] 在另一个实施方案中，药物组合物可被配制成松散粉剂和颗粒剂，其通过加入合适的赋形剂适用于混悬剂的制备。

[0159] 适于与混悬剂关联使用的赋形剂包括悬浮剂，诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶、阿拉伯胶，分散或润湿剂诸如天然生成的磷脂（例如，卵磷脂）、烯化氧和脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯）、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物（例如，十七烷基乙烯氧鲸蜡醇）、环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯）；多糖和多糖样化合物（例如糊精硫酸酯）；甘油氨基聚糖和甘油氨基聚糖样化合物（例如，透明质酸）；和增稠剂，诸如卡波姆、蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂可还包括一种或更多防腐剂诸如乙酸、对羟基苯甲酸甲酯和/或正丙酯；一种或更多着色剂；一种或更多增味剂；和一种或更多甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0160] 所述药物组合物还可也为水包油形式的乳剂。该油相可为植物油，诸如橄榄油或花生油，矿物油诸如液体石蜡，或这些的混合物。合适的乳化剂包括自然生成的胶诸如阿拉伯胶和黄芪胶；自然生成的磷脂，诸如大豆卵磷脂、衍生于脂肪酸的酯或偏酯；己糖醇酐，诸如脱水山梨糖醇单油酸酯；和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单甘油酸酯。所述乳剂还可含有甜味和增味剂。糖浆和酏剂可用甜味剂诸如甘油、山梨醇或蔗糖配制。这样的制剂还可含有缓和剂、防腐剂、增味或着色剂。

[0161] 此外，所述药物组合物可为无菌注射制剂，诸如无菌注射水乳状液或油质混悬液的形式。此乳状液或混悬液可根据已知技术使用那些合适的上述分散或润湿剂和悬浮剂来

配置。所述无菌注射制剂还可为溶于无毒胃肠道可接受的稀释剂或溶液的无菌注射溶液或混悬液,诸如溶于1,2-丙二醇的溶液。

[0162] 所述无菌注射制剂还可制备成冻干粉剂。在可接受的载体和溶剂中,可采用的为水、Ringer's溶液和等渗氯化钠溶液。另外,可采用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮媒介。为此可采用任意温和的不挥发油,包括合成的单或双甘油酯。另外,脂肪酸诸如油酸可同样地用于注射剂的制备。

[0163] 为获得药物组合物稳定的水溶性剂型,本文所描述的化合物的药学上可接受的盐可溶解于有机或无机酸的水溶液,诸如琥珀酸或更优选地,柠檬酸的0.3M溶液。如果不能获得可溶性盐形式,所述化合物可溶解于适合的共溶剂或共溶剂的组合。合适的共溶剂的实例包括范围在从总体积约0至约60%浓度的乙醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨醇酯80、甘油及其类似物。在一个实施方案中,所述活性化合物溶解于DMSO并用水稀释。

[0164] 所述药物组合物还可为溶于合适的水性载体,诸如水或等渗生理盐水或葡萄糖的所述活性组分的盐形式的溶液形式。还涉及被使他们更适合递送(例如,增加溶解性、生物活性、适口性,降低不良反应等)的化学或生化部分的替代或添加修饰的化合物,例如被酯化、糖基化、PEG化等。

[0165] 在一个实施方案中,本文所描述的化合物可被配置在适合低溶解性化合物的基于脂质的制剂中用于口服给药。基于脂质的制剂通常可增强这样的化合物的口服生物利用度。

[0166] 照此,药物组合物包含治疗或预防有效量的本文所描述的化合物,连同选自由中链脂肪酸或其丙二醇酯(例如,可食用脂肪酸诸如辛酸和癸酸脂肪酸的丙二醇酯)和药学上可接受的表面活性剂诸如聚乙二醇40氢化蓖麻油组成的组的至少一种药物上可接受的赋形剂。

[0167] 在另一个优选的实施方案中,环糊精可作为水溶性增强剂加入。优选的环糊精包括 α -、 β -和 γ 环糊精的羟丙基、羟乙基、葡萄糖基、麦芽糖基和麦芽三糖基衍生物。特别优选的环糊精溶解性增强剂为羟丙基- α -环糊精(BPBC),其可被添加至任意以上描述的化合物以进一步提高所述实施方案的所述化合物的水溶性特征。在一个实施方案中,所述组合物包含约0.1%至约20%的羟丙基- α -环糊精,更优选地约1%至约15%的羟丙基- α -环糊精,和甚至更优选地从约2.5%至约10%的羟丙基- α -环糊精。所使用的溶解性增强剂的量取决于组合物中实施例所述化合物的量。

[0168] 在一些典型的实施方案中,CSA包括多聚体(例如,二聚体、三聚体、四聚体或更高级多聚体)。在一些典型的实施方案中,所述CSA可被并入药物组合物或制剂中。这样的药物组合物/制剂可用于向受试者体内或离体给药。药物组合物和制剂包括载体或赋形剂用于向受试者给药。

[0169] 这样的制剂包括与药物使用或在体内接触或递送相容的溶剂(水或非水)、溶液(水或非水)、乳剂(例如,水包油或油包水)、混悬剂、糖浆、酏剂、分散和悬浮媒介、包衣剂、等渗和吸收促进或延迟剂。水或非水溶剂、溶液和混悬剂可包括混悬剂和增稠剂。这样的药学上可接受的载体包括片剂(包衣或未包衣)、胶囊剂(硬或软)、微珠、粉剂、颗粒剂和晶体。补充的活性化合物(例如,防腐剂、抗菌、抗病毒和抗真菌剂)也可并入所述组合物。

[0170] 共溶剂和辅助剂也可被添加至所述制剂。共溶剂的非限制性实例含有羟基基团或

其它极性基团,例如,醇类诸如异丙醇;二醇类,诸如丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚;甘油;聚氧乙烯醇类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。辅助剂包括,例如,表面活性剂诸如大豆磷脂和油酸;脱水山梨糖醇酯诸如脱水山梨糖醇三油酸酯;和聚乙烯吡咯烷酮。

[0171] 药物组合物含有足够获得预期治疗效果的所述活性成分的总量。

[0172] 方法和使用

[0173] 本文共开了包含至少一种阳离子类固醇抗微生物剂(CSA)或其药学上可接受的盐的组合物,用于骨疾病的治疗或断骨的治疗。一些实施方案为在需要骨疾病治疗或治愈断骨的受试者中促进骨生成的方法,包含鉴定需要骨疾病治疗或治愈断骨的受试者,和给予CSA或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述骨疾病不是感染或不与感染相关。

[0174] 在一些实施方案中,所述组合物或方法进一步包含使用至少一种生长因子。所被给予的生长因子可为骨生长因子,其可增强所述受试者中的骨生成。在一些实施方案中,所述骨生长因子为重组骨形态发生蛋白。在一些实施方案中,所述重组骨形态发生蛋白为重组人骨形态发生蛋白。在一些实施方案中,所述骨形态发生蛋白为BMP-2。在其它的实施方案中所述骨形态发生蛋白为BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7和/或任意前述BMP的组合。在一些实施方案中,所述骨生长因子为 **INFUSE®** BMP-2和/或OP-1BMP-7。所述骨生长因子和CSA之间的相互作用可为协同相互作用,结果是较从仅使用CSA或仅生长因子的单独治疗预期更高水平的骨生成。在一些实施方案中,所述骨生长因子和CSA之间的相互作用允许更低量BMP-2或rhBMP-2的使用。在其它的实施方案中,CSA与生长因子包括BMP-2或rhBMP-2组合的使用,减小所述生长因子的不良后果,包括不预期的生长。在一些典型的实施方案中,所述方案进一步包含使用骨生成营养剂、骨生成补充剂或其组合。

[0175] 在一些实施方案中,给予所述CSA以治疗骨疾病。骨疾病的实例包括骨再吸收、骨关节炎、骨质疏松、骨软化、囊状纤维性骨炎、剥脱性骨软骨炎、成骨细胞生成、骨软化、骨髓炎、骨质减少、骨坏死和疏松性骨肥厚。在一些实施方案中,所述骨病不是感染和/或不与感染相关。

[0176] 在一些实施方案中,给予所述CSA以治疗断骨。断骨的示例包括骨折(包括创伤性骨折、应力性骨折和以部分破损为特征的骨折诸如青枝骨折);极限尺寸的骨质缺损;牵拉骨生成;外科骨变化(包括脊柱融合手术);和起因于关节置换、骨科植入物或活检的骨破坏。一个另外的用途在于难治愈骨病况,诸如骨折或手术切除或骨移植的治疗。当本文所公开的CSA可用作影响骨或断骨的外科程序的治疗时,其中这样的骨顽固不治愈的现存病况可使用本文所公开的方法和材料进行处理。

[0177] 本文所公开的组合物可向任意骨,在促进骨治愈或骨合成是可取的任意处给药;例如,所述组合物可被给药至断骨中的骨折固定(诸如骨折治愈),或骨质疏松性骨的治疗(例如,为促进骨生成且增强所述骨)。所述组合物还用于增强或修复其中没有许多用于开始的新生骨材料的骨质疏松性骨。在这个典型的实施方案中,所述组合物可促进所述骨质疏松性骨内加速的骨生成,从而增强所述骨。这可达到同时极少或无所述骨质疏松性骨的破坏;例如,所述组合物可简单地包覆在所述骨质疏松性骨上,或者,被用于填满缺损。另外,在缺失骨,例如,肿瘤切除后、多发创伤或其组合的实例中所述组合物可用于重建节段性缺损。通常,所述组合物可在骨内或邻近骨需要促进骨生成的任意处给药。

[0178] 在一些实施方案中,所述CSA同抗微生物剂给药。在一些实施方案中,所述抗微生物

物剂为CSA。在其它的实施方案中,所述抗微生物剂为促进骨疾病或断骨治疗的CSA。在一些实施方案中,单一的促进抗微生物剂作用并治疗骨疾病或断骨的CSA被给药。

[0179] 在一些实施方案中,所述CSA同提供对骨疾病或断骨的治疗效果的另外的化合物给药。在一些实施方案中,所述CSA同一种或更多二膦酸盐给药。二膦酸盐的实例包括依替膦酸盐、氯甲双膦酸盐、替鲁膦酸盐、帕米膦酸盐、奈立膦酸盐、奥帕膦酸盐、阿仑膦酸盐、埃本膦酸盐、利塞膦酸盐、和/或唑来膦酸盐。在一些实施方案中,所述CSA同钙和/或维生素D给药。在一些实施方案中,所述CSA同用于骨质疏松治疗的化合物使用。在一些实施例中,所述CSA同特立帕肽、雷尼酸锶、雷洛昔芬和/或狄诺塞麦给药。

[0180] 其它的实施方案包括包含CSA组合物和所公开方法的说明的试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒包括被包装入合适的包装材料的化合物(例如,CSA)、组合成分及其药物组合物/制剂。在一个实施方案中,试剂盒包括包装材料、CSA和说明。在不同的方面,所述说明是用于给予所述CSA以:提供受试者对抗发病原的预防;治疗受试者的发病原;降低受试者对于发病原的敏感性;或减少或预防由发病源引起的不良副作用。所述发病原包括如上描述的骨病和断骨。

[0181] 所述术语“包装材料”指储藏所述试剂盒一种或更多组分的物理结构。所述包装材料可保持所述组分无菌,并可由通常用于此目的的材料制成(例如,纸、波纹纤维、玻璃、塑料、箔、安瓿、药瓶、试管等等)。试剂盒可含有多种组分,例如,任选地灭菌的单独或与骨生成剂或治疗或药物组合的两种或更多化合物。

[0182] 试剂盒任选地包括标签或插页,其包括所述组分的说明(类型、含量、剂量等等)、在体外、体内或离体使用和其中任意其余组分的说明。标签或插页包括“印刷品”,例如,纸或卡片板,其或隔开或粘贴于组分、试剂盒或包装材料(例如盒子),或附于含有试剂盒组分的安瓿、试管或药瓶。标签或插页可另外地包括计算机可读媒介,诸如磁盘(例如,软盘、硬盘、ZIP盘)、光盘诸如CD-或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁带或电子储存媒介诸如RAM和ROM或这些的杂合诸如磁/光储存媒介、FLASH媒介或记忆型卡片。

[0183] 这些典型的实施方案所属领域内的普通技术人员将理解所述组合物可以许多方式给药。例如,给药可意味着简单地将所述组合物直接应用于骨。在一些典型的实施方案中,给药可为肠内、胃肠外或局部的。用于化合物可任意配置的接触或体内递送的其它典型给药途径包括吸入、呼吸、插管、肺内灌输、口服(口腔、舌下、粘膜)、肺内、直肠、阴道、子宫内、皮内、局部、皮肤、胃肠道外(例如,皮下、肌肉内、静脉内、皮内、眼内,气管内和硬膜外)、鼻内、鞘内、关节内、腔内、经皮、电子导入、眼睛、视觉(例如,角膜)、腺内、气管内、和/或淋巴管内。

[0184] 所述递送形式可为均质的,例如,其中所述组合物溶于溶液的形式,或非均质的,例如,其中所述组合物被包含在脂质体或微球内的形式。所述形式可产生即时效果,也可不,或另外地,产生延长的效果。例如,脂质体或微球,或提供所述组合物的延长释放的其它类似手段,其可用于延长组合物暴露至靶向区域的时期;不密封的组合物还可用于提供即时效果。

[0185] 在一些实施方案中,所述组合物或方法包括从药学上可接受的器械例如绷带、外科敷料、纱布、粘合带、外科缝合钉、夹子、止血钳、子宫内节育器、缝合线、套管针、导管、管和植入物给予CSA。在一些实施方案中,所述植入物为丸剂、小丸剂、棒剂、螺钉、晶片、盘、海

绵、和/或片剂。在一些实施方案中,所述海绵为可吸收的胶原海绵。所述器械可递送所述组合物至靶向区域延续所需的时间周期。在一些典型的实施方案中,所述组合物可并入医疗器械涂料。在一些实施方案中,所述涂料含有0.1重量%、1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、50重量%、大约任意上述数字,和/或由上述数字任意两个界定的范围。

[0186] 根据所述公开内容的器械可根据已知方法制备,且可包括,或可由聚合材料制备。在一些实例中,所述聚合材料将为可吸收的材料且在其它实例中,为不可吸收材料,或在其它实例中为可再吸收材料。当然,器械可包括可吸收、不可吸收、再吸收材料及其组合。

[0187] 可吸收材料可为合成材料和非合成材料。可吸收合成材料包括,但不限于纤维素聚合物、乙醇酸聚合物、甲基丙烯酸酯聚合物、乙烯醋酸乙烯酯聚合物、乙烯乙二醇共聚物、聚己内酰胺(polycaprolactam)、丙交酯和乙交酯共聚物、聚二噁烷酮、聚乳酸羟基乙酸(polyglactin)、聚卡普隆、聚葡萄糖酸酯、聚葡萄糖酸盐及其组合。可吸收非合成材料包括但不限于,肠线、卡吉耳氏膜、阔筋膜、明胶、胶原及其组合。

[0188] 不可吸收的合成材料包括但不限于尼龙、人造丝、聚酯、聚烯烃及其组合。不可吸收的非合成材料包括,但不限于蚕丝、人工真皮蚕丝、棉、亚麻及其组合。

[0189] 还可预想前述器械和载体/溶媒的组合。例如,CSA凝胶或软膏可被浸渍入绷带或伤口敷料用以所述CSA至靶向部位的递送。如另一个实例,可植入可吸收器械可以用CSA溶液装载,并随着所需的时间从所述器械释放所述溶液。该用于递送所述CSA的物理形式不是关键的且这样器械的选择和设计完全在领域内人员的技术水平之内。

[0190] 在本方法的实践中规定其它情况是可取的。例如,确保靶向区域被充分充满氧是可取的;通常大气中的氧气存在是足够的。保持所需水平的湿度和特别的温度也是可取的;在一些实施方案中,温暖、潮湿的环境是可取的。建立或保持无菌环境也是可取的,但不要求。

[0191] 另外,在所述制剂中包括其它治疗上有益的试剂是可取的。例如,所述溶媒(vehicles)或载体(carriers)还可包括湿润剂或保湿剂以保持所述治疗区域内所需的湿度水平。其它的可能性包括药物诸如麻醉剂或抗生素,其提供其它所需的作用。此外,所述可能性不做限制且由从业者决定。在一些典型的实施方案中所述组合物可包含第二CSA,为了CSA已知起作用的目的。

[0192] 剂量

[0193] 为了方便,所述制剂可以以单位剂量形式制备或提供。制备技术包括使所述活性成分(例如,CSA)和药学载体或赋形剂相配伍。通常,制剂通过使所述活性成分和液相载体或仔细分离的固相载体或两者均匀且密切地相配伍来制备,然后,如果必要的话,使所述产品成型。例如,片剂可通过压缩或塑模制备。压缩的片剂可通过在合适的机器中压缩处于自由流动形式诸如粉末或颗粒的活性成分(例如,CSA)来制备,其任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性或分散剂混合。塑模片剂可通过在合适的机器中塑模用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物(例如,CSA)的混合物来生产。所述片剂可任选地进行包衣或刻痕,并可进行配置以提供其中所述活性成分的缓慢或控制释放。

[0194] 包括药物制剂的化合物(例如,CSA),可以以单位剂量形式包装以便于给予药和剂量的均一性。本文所用的“单位剂量形式”指适合作为单位剂量用于将受治疗的受试者的

物理离散单位；各个单位含有任选地与药物载体（赋形剂、稀释剂、载体或填充剂）相配伍的化合物的预设数量，其当被以一个或更多剂量给药时，被计算以产生所需的效果（例如，预防或质量效果或利益）。单位剂量形式可包括所给予的化合物（例如，CSA）的每日剂量或单位、每日亚剂量或其适当的分数。单位剂量形式还包括，例如，胶囊、锭剂、扁囊剂、含片、片剂、安瓿和药瓶，所述安瓿和药瓶可包括在冷冻干燥（freeze-dried）或冻干（lyophilized）状态中的组合物；无菌液体载体，例如，可在体内给药或递送前加入。单位剂量形式另外包括，例如，具有在其中分散的液体组合物的安瓿和药瓶。单位制剂形式进一步包括用于经皮给药的化合物，诸如与所述受试者的表皮接触以延长或简短时间周期的“贴剂”。该单独单位剂量形式可包含于多剂量试剂盒或容器中。药物制剂可被包装与单一或多单位剂量形式以便于给药和剂量的均一性。

[0195] 所述方法的化合物（例如，CSA）可以任意频率给药，所述频率如单一剂量或多剂量例如，一、二、三、四、五或更多次每小时、每日、每周、每月、或每年或约1至10日、周、月或延续只要适当的长度之间。典型的频率通常为1-7次、1-5次、1-3次、2次或1次每日、每周或每月。接触、离体给药或体内递送的时间安排受所述待治疗的感染、发病原、症状、病理学或不良副作用指示。例如，在症状或不良反应发作、发病原、或疫苗的基本同时，或1-60分钟或小时内，可向所述受试者给予一个量。长效药物组合物取决于所述特殊制剂的半衰期和清除率可一天两次、一天一次、每两天一次、一周三次、一周、每3至4天或每周两次给药。例如，在一个实施方案中，药物组合物含有如本文所描述的化合物的一个量，其被选择用于按选自：一天两次、一天一次、每两天一次、一周三次、一周两次和一周一次的时间表向患者给药

[0196] 还涉及局部递送，包括但不限于其中化合物被植入、注射、输液或其它局部递送的递送技术。局部递送特征在于相对所述药物系统性浓度，在所需作用的位点（例如，待治疗的骨或断裂）的更高药物浓度。可使用熟知的局部递送形式，包括长效注射；直接进入该作用位点的输液；储库递送形式；控制或持续递送组合物；经皮贴剂；输液泵；及其类似。所述CSA可进一步被并入生物可降解或生物可侵蚀材料或被放入或放在医疗器械上。

[0197] 剂量可取决于所述治疗是治疗的还是预防的，所述症状的发作、进展、严重程度、频率、持续时间、可能性或易感性，治疗针对的致病原的类型，所需的临床终点，先前、同时或随后的治疗，所述受试者的总体健康、年龄、性别或人种，生物利用度，潜在不良系统性、区域性或局部副作用，所述受试者中其它失调或疾病的存在，和将由技术人员理解的其它因素（例如，药物或家族历史）而变化。剂量的量、频率或持续时间，由所述治疗（treatment）或治疗（therapy）所需的临床转归、感染程度、症状或病理学、任意不良副作用所指示可增长或减小。技术人员将理解可影响为提供提供预防或治疗效果或利益足够或有效量所需的剂量、频率和时间安排的因素。该精确剂量将由从业者根据设计需要治疗的所述受试者的因素决定。剂量和给药被调整以提供所述活性剂的足够水平或保持所需的效果。将被理解的是，如本文所描述的治疗包括预防疾病、减轻症状、减缓疾病进展、反转损伤、或治疗疾病。

[0198] 所述剂量可在广泛的范围内，取决于所需的效果、治疗指征和给药模式。或者剂量可基于并计算于该患者的表面积，如本领域技术人员所理解。尽管所述精确剂量将在逐药服用的基础上决定，但是可作出关于所述剂量的一些概括。用于人类患者的给药方案可为，例如，用于局部递送的在约0.1 μ g/g至约50 μ g/g之间的剂量。在一些实施方案中，所述用于

局部或系统性递送(基于所述患者的重量)的给药方案可为约1 μ g/g、5 μ g/g、10 μ g/g、50 μ g/g、100 μ g/g、200 μ g/g、500 μ g/g、750 μ g/g、1000 μ g/g、或少于任意前述数字、或由前述数字的任意两个界定的范围。在一些实施方案中,约0.001mg至约3000mg之间的活性成分被局部或系统性地递送并给药。在一些实施方案中,约5–15mg的活性成分被局部或系统性地给药。在其它实施方案中,约0.001mg、0.01mg、0.1mg、1mg、5mg、10mg、15mg、25mg、50mg、100mg、500mg、1000mg或少于任意前述数字、或由前述数字的任意两个界定的范围被局部或系统性地给药。所述剂量可为在一天或更多天期间内给药的单一或两个或更多的系列,如所述受试者所需要。在一些实施方案中,所述化合物将在连续治疗的期间内给药,例如持续一周或更长,或持续数月或数年。

[0199] 在其中对于不同化合物的动物和/或人类剂量对于至少一些病况已被建立的情况下,可使用那些一样的剂量,或所述建立的东河和/或人类剂量的约0.1%和500%,更优选地约25%和250%之间的剂量。例如对于INFUSE®BMP-2和/或OP-1BMP-7的剂量是已知的且可用于推断在所公开的实施方案中使用的剂量。在无动物和/或人类剂量被建立处,如将为新发现的药物组合物的实例,可从ED₅₀或ID₅₀值,或源自体外或体内研究的其它适当的值推断合适的动物和/或人类剂量,如由在动物中的毒性研究和药效研究证明合格的。

[0200] 对于药学上可接受的盐的给药,剂量可以以该游离碱形式计算。如将为本领域技术人员所理解,,在特定情况下为了有效地且侵袭性地治疗特别侵袭性的疾病或病况,以超过,或甚至远远超过以上陈述的优选剂量范围给药本文所公开的化合物可为必要的。

[0201] 剂量的量和间隔时间可被独立地调整以提供所述足够维持调节效果,或最小有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。所述MEC对于各个化合物将变化但可从体外数据进行估计。为达到所述MEC必须的剂量将取决于个体特性和给药途径。然而,HPLC测试或生物测试可用于决定血浆浓度。剂量时间间隔也可用MEC值决定。组合物应使用维持血浆水平在所述MEC之上持续10–90%的时间,优选30–90%之间且最优选50–90%之间的方案给药。在局部给药或选择性摄取的实例中,所述药物的有效局部浓度可不于血浆浓度相关。

[0202] 可使用已知方法评估本文所公开的化合物的有效性和毒性。例如,共有特定化学部分的特殊化合物、或所述化合物的亚单位的毒理学可通过测定对于细胞系诸如哺乳类,优选人类细胞系的体外毒性来建立。这样的研究的结果通常预测动物诸如哺乳动物或更具体地,人类中的毒性。或者,在动物模型诸如小鼠、大鼠、兔或猴中特殊化合物的毒性可使用已知方法测定。特殊化合物的有效性可使用数个被认可的方法建立,诸如体外方法、动物模型或人类临床试验。当选择模型以测定有效性时,技术人员可由现有技术指导来选择适当的模型、剂量、给药途径和/或方案。

[0203] 如本文所描述,所述实施方案的方法还包括本文所描述的一个化合物或多个化合物连同一个或更多另外的治疗剂对于疾病病况的治疗的用途。因此,例如,活性成分的组合可为:(1)共配置和在一个组合制剂中同时给药或递送;(2)交替或如分开的制剂平行递送;或(3)通过本领域已知的任意其它组合治疗方案。当在交替治疗中递送时,本文所描述的方法包含依序地给药或递送所述活性成分,例如,在分开的溶液、乳剂、混悬剂、片剂、丸剂或胶囊剂中,或通过在分开的注射器中的不同注射剂。通常,在交替治疗期间,各个活性成分的有效剂量被依序地即,连续地给药,然而在同时治疗中,两种或更多活性成分的有效剂量一起给药。还可使用间歇的组合治疗的各种顺序。

[0204] 试剂盒

[0205] 还公开了包含所述组织治疗组合物和进行这样的方法的说明的试剂盒。所述公开内容还提供包括被包装入合适的包装材料的化合物(例如,CSA)、组合成分和其药物组合物/制剂的试剂盒。在一个实施方案中,为试剂盒包装材料、CSA和说明。在不同的方面,所述说明用于给予所述CSA以提高受试者中的骨生长和/或治疗断骨。

[0206] 所述术语“包装材料”指储藏所述试剂盒一种或更多组分的物理结构。所述包装材料可保持所述组分无菌,并可由通常用于此目的的材料制成(例如,纸、波纹纤维、玻璃、塑料、箔、安瓿、药瓶、试管等等)。试剂盒可含有多种组分,例如,任选地灭菌的单独或与生长因子或治疗或药物组合的两种或更多化合物。

[0207] 试剂盒任选地包括标签或插页,其包括所述组分的说明(类型、含量、剂量等等)、在体外、体内或离体使用和其中任意其余组分的说明。标签或插页包括“印刷品”,例如,纸或卡片板,其或隔开或粘贴于组分、试剂盒或包装材料(例如盒子),或附于含有试剂盒组分的安瓿、试管或药瓶。标签或插页可另外地包括计算机可读媒介,诸如磁盘(例如,软盘、硬盘、ZIP盘)、光盘诸如CD-或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁带或电子储存媒介诸如RAM和ROM或这些的杂合诸如磁/光储存媒介、FLASH媒介或记忆型卡片。

[0208] 实施例

[0209] BMP调节

[0210] 使用SABiosciences自定义阵列板(Cat#PAHS-026)测量BMP表达。当对所建议的情况和试剂使用时,验证这些阵列板的有效性。在第一天,使用具有10%FBS、溶于所建议的媒介的10mL每公升的青霉素和链霉素的6-孔板,在200000细胞/孔下接种原发人类MSC细胞。仅使用细胞的早期传代。

[0211] 在第二天,使用溶于DMSO的化合物处理细胞,所述DMSO被1:1000或更多稀释以避免溶剂效应。未处理的阴性对照组(图1,“对照组”)同含有0.1 μ M的PS1阳性对照组(图1,“组1”)一起评估。CSA-90的最终测试浓度为5.0 μ M(图1,“组2”)、2.5 μ M(图1,“组3”)和1.2 μ M(图1,“组4”)。处理持续8小时,接着是使用QIAGEN Miniprep Kit的RNA分离。RNA在260/280nm下使用NanoDrop2000测量,并标准化至250ng。使用QIAGEN First Strand试剂盒完成cDNA制备。

[0212] 含有0.1 μ M的PS1(蛋白酶体抑制剂-1)的阳性对照组较所述对照组产生3倍BMP-2mRNA的上调。0.1 μ M的PS1另外的基因调节数据提供于表1。

[0213] 表1:PS1对比未处理对照组的基因调节

[0214]

基因符号	上调倍数	描述性名称
MSX1	6.2916	Msh 同源异型框 1
CSF2	6.205	集落刺激因子2 (粒细胞-巨噬细胞)
MMP8	3.7453	基质金属蛋白酶8 (中性粒细胞胶原酶)
BMP-2	3.0816	骨形态发生蛋白2
BMP-6	2.642	骨形态发生蛋白6
TGFB3	2.2234	转化生长因子, β 3
TGFBR1	2.0059	转化生长因子, β 受体1

[0215]

PHEX	1.9871	磷酸调节肽链内切酶同族体, X连锁
TNF	1.8055	肿瘤坏死因子 (TNF超家族, 成员2)
COL10A1	1.5421	胶原, X型, $\alpha 1$
IGF1	1.5067	胰岛素样生长因子1 (生长调节素C)
ICAM1	1.5053	细胞间粘附分子 1
SERPIN H1	1.4764	丝氨酸肽酶抑制剂, 分化支H(热休克蛋白 47), 成员1 (胶原结合蛋白1)
TUFT1	1.4326	成簇蛋白 1
FGF2	1.3957	纤维母细胞生长因子2 (基本的)
MMP10	1.3516	基质金属蛋白酶10 (溶基质素2)
ITGAM	1.3319	整合素, αM (补体成分3受体3亚基)
ITGA1	1.325	整合素, $\alpha 1$
SMAD4	1.3022	SMAD 家族成员4
PPC	1.2774	阳性PCR对照
COMP	1.2648	软骨低聚基质蛋白
PPC	1.2343	阳性PCR对照
COL15A1	1.2144	胶原, XV型, $\alpha 1$
SCARB1	1.1791	清道夫受体家族B, 成员1

[0216]

ITGB1	1.1614	整合素, β 1(纤连蛋白受体, β 多肽, 抗原CD29 包括MDF2、MSK12)
GAPDH	1.161	甘油醛-3-磷酸脱氢酶
RTC	1.1269	反转录控制
BMP-5	1.124	骨形态发生蛋白5
CALCR	1.124	降钙素受体
DMP1	1.124	牙本质基质酸性磷酸酶1
DSPP	1.124	牙本质涎磷蛋白
ENAM	1.124	釉质素
GDF10	1.124	生长分化因子 10
HGDC	1.124	人类基因组DNA污染
ANXA5	1.1236	膜联蛋白 A5
TFIP11	1.1041	成簇蛋白 interacting protein 11
PPC	1.1022	阳性PCR对照
FN1	1.099	纤连蛋白1
COL5A1	1.0927	胶原, V型, α 1
COL12A1	1.0767	胶原, XII型, α 1
SMAD2	1.0462	SMAD家族成员2

[0217]

PDGFA	1.0421	血小板源生长因子 α 多肽
RTC	1.0199	反转录控制
TGFB2	1.0081	转化生长因子, β 2
VEGFA	-1.0162	血管内皮生长因子 A
CD36	-1.0202	CD36分子 (血小板反应蛋白受体)
COL4A3	-1.0619	胶原, IV型, α 3 (Goodpasture抗原)
RTC	-1.0657	反转录控制
COL1A2	-1.0689	胶原, I型, α 2
IGF1R	-1.0699	胰岛素样生长因子1受体
COL3A1	-1.0806	胶原, III型, α 1
ITGA2	-1.0945	整合素, α 2 (CD49B, VLA-2受体 α 2亚基)
FGFR1	-1.0999	纤维母细胞生长因子受体1
BMP-3	-1.1038	骨形态发生蛋白3
NFKB1	-1.1038	B-细胞1中核因子 κ 光多肽基因增强剂
VEGFB	-1.1191	血管内皮生长因子 B
MMP2	-1.1194	基质金属蛋白酶2 (明胶酶A, 72kDa明胶酶, 72kDa IV型胶原酶)
BMP-1	-1.1214	骨形态发生蛋白1

[0218]

BGN	-1.1323	二聚糖
COL1A1	-1.1935	胶原, I型, $\alpha 1$
IGF2	-1.2388	胰岛素样生长因子2 (生长调节素A)
MMP9	-1.2449	基质金属蛋白酶 9 (明胶酶B, 92kDa明胶酶, 92kDa IV型胶原酶)
EGF	-1.2529	表皮生长因子 (β -尿抑胃素)
FGFR2	-1.2644	成纤维细胞生长因子受体2
TGFB1	-1.2644	转化生长因子, $\beta 1$
CTSK	-1.2679	组织蛋白酶K
SMAD1	-1.2813	SMAD家族成员1
FGF3	-1.3257	纤维母细胞生长因子3 (小鼠乳腺癌病毒整合位点 (v-int-2) 致癌基因同族体)
AHSG	-1.3295	α -2-HS-糖蛋白
BGLAP	-1.3879	骨 γ -c-羧基谷氨酸酯 (gla) 蛋白
ACTB	-1.4183	肌动蛋白, β
COL2A1	-1.4242	胶原, II型, $\alpha 1$
ALPL	-1.4723	碱性磷酸酶, 肝/骨/肾
COL11A1	-1.4875	胶原, XI型, $\alpha 1$

[0219]

FGF1	-1.4948	纤维母细胞生长因子1 (酸性)
VDR	-1.5248	维生素D (1,25- 二羟基维生素D3) 受体
COL14A1	-1.5279	胶原, XIV型, α 1
EGFR	-1.8532	表皮生长因子受体 (成红细胞白血病病毒 (v-erb-b) 致癌基因同族体, 鸟类)
AMELY	-1.8864	牙釉基因, Y连锁
ITGA3	-1.8917	整合素, α 3 (抗原CD49C, VLA-3受体的 α 3亚基)
AMBN	-1.9272	成釉蛋白 (釉质基质蛋白)
TWIST1	-2.197	扭曲同族体1 (果蝇)
BMP-4	-2.2148	骨形态发生蛋白4
CDH11	-2.2309	钙粘素11, 2型, OB-钙粘素 (成骨细胞)
STATH	-2.2674	富酪蛋白
TGFBR2	-2.3752	转化生长因子, β 受体II (70/80kDa)
VCAM1	-2.406	血管细胞粘附分子1
CSF3	-2.4364	集落刺激因子3 (粒细胞)
SMAD3	-2.771	SMAD家族成员3
FLT1	-2.7821	Fms-相关酪氨酸激酶1 (血管内皮生长因子/血管

[0220]

		渗透生长因子)
RUNX2	-3.542	Runt-相关转录因子2

[0221] 重复以三联形式重复所述实验提供在图表2中所示的结果,其中所述对照组为未处理的;组1为5 μ M的CSA-90;组2为2.5 μ M的CSA-90;和组3为1.2 μ M的CSA-90。使用用CSA8、13、44、54、90、92、97和98(分别为;图3)处理的hMSC进行另外的实验。CSA-90连同其它CSA,有效地上调BMP-2mRNA的表达(对于5 μ M浓度的CSA-90,~6倍上调)。另外CSA-90的基因调节数据提供于表2。

[0222] 表2: CSA-90对比未处理对照组的基因调节

[0223]

基因符号	上调倍数	描述性名称
IGF1	15.8816	胰岛素样生长因子1(生长调节素C)
BMP-6	14.8826	骨形态发生蛋白6
BMP-2	6.7295	骨形态发生蛋白2
TGFB3	3.2853	转化生长因子, β 3
CSF2	3.2231	集落刺激因子2(粒细胞-巨噬细胞)
TNF	2.7072	肿瘤坏死因子(TNF超家族, 成员2)
ITGAM	2.5974	整合素, α M(补体成分3受体3亚基)
STATH	2.5891	富酪蛋白
PPC	2.3361	阳性PCR对照
MMP10	2.1233	基质金属蛋白酶10(溶基质素2)

[0224]

BMP-5	2.1036	骨形态发生蛋白5
CALCR	2.1036	降钙素受体
DMP1	2.1036	牙本质基质酸性磷酸酶 1
DSPP	2.1036	牙本质涎磷蛋白
ENAM	2.1036	釉质素
GDF10	2.1036	生长分化因子 10
HGDC	2.1036	人类基因组DNA污染
MMP9	2.0169	基质金属蛋白酶9 (明胶酶B, 92kDa明胶酶, 92kDa IV型胶原酶)
PPC	1.9116	阳性PCR对照
IGF1R	1.6854	胰岛素样生长因子1受体
TGFB2	1.619	转化生长因子, β 2
ITGA2	1.6174	整合素, α 2 (CD49B, VLA-2受体 α 2亚基)
RTC	1.6043	反转录控制
COMP	1.5909	软骨低聚基质蛋白
RTC	1.5346	反转录控制
TGFBR1	1.5219	转化生长因子, β 受体1
RTC	1.4817	反转录控制

[0225]

AHSG	1.4077	α -2-HS-糖蛋白
BMP-3	1.3888	骨形态发生蛋白3
ICAM1	1.3786	细胞间粘附分子 1
VEGFA	1.3548	血管内皮生长因子 A
CSF3	1.3504	集落刺激因子3 (粒细胞)
ITGA1	1.2807	整合素, α 1
VEGFB	1.2749	血管内皮生长因子B
COL3A1	1.1521	胶原, III型, α 1
COL15A1	1.1217	胶原, XV型, α 1
EGFR	1.0894	表皮生长因子受体(成红细胞白血病病毒 (v-erb-b) 致癌基因同族体, 鸟类)
CTSK	1.0843	组织蛋白酶K
COL2A1	1.0817	胶原, II型, α 1
COL14A1	1.0661	胶原, XIV型, α 1
COL10A1	1.0439	胶原, X型, α 1
NFKB1	1.0365	B-细胞1中核因子 κ 光多肽基因增强剂
AMELY	-1.008	牙釉基因, Y-连锁
MMP8	-1.0189	基质金属蛋白酶 8 (中性粒细胞胶原酶)

[0226]

ANXA5	-1.0287	膜联蛋白A5
AMBN	-1.0298	成釉蛋白(釉质基质蛋白)
FGF2	-1.0498	纤维母细胞生长因子2(基本)
GAPDH	-1.0501	甘油醛-3-磷酸脱氢酶
SMAD4	-1.0529	SMAD家族成员4
VCAM1	-1.1098	血管细胞粘附分子1
BGLAP	-1.1336	骨 γ -羧基谷氨酸酯(gla)蛋白质
PDGFA	-1.1381	血小板源生长因子 α 多肽
MSX1	-1.1393	Msh同源异型框1
RUNX2	-1.1998	Runt-相关转录因子 2
SMAD2	-1.2016	SMAD家族成员2
SMAD1	-1.2436	SMAD家族成员1
ITGB1	-1.3007	整合素, β 1 (纤连蛋白受体, β 多肽, 抗原CD29 包括MDF2、MSK12)
TGFB1	-1.3031	转化生长因子, β 1
COL12A1	-1.366	胶原, XII型, α 1
EGF	-1.3949	表皮生长因子 (β -尿抑胃素)
BMP-1	-1.4719	骨形态发生蛋白1

[0227]

FN1	-1.4863	纤连蛋白1
COL1A2	-1.525	胶原, I型, $\alpha 2$
FGF3	-1.5325	纤维母细胞生长因子3 (小鼠乳腺癌病毒整合位点(v-int-2)癌症基因同族体)
FGFR1	-1.5568	成纤维细胞生长因子受体1
MMP2	-1.6002	基质金属蛋白酶2 (明胶酶A, 72kDa明胶酶, 72kDa IV型胶原酶)
COL5A1	-1.603	胶原, V型, $\alpha 1$
TFIP11	-1.6592	成簇蛋白互作蛋白11
TWIST1	-1.6813	扭曲同族体1 (果蝇)
FGF1	-1.7551	纤维母细胞生长因子1 (酸性)
TGFBR2	-1.7799	转化生长因子, β 受体II (70/80kDa)
COL1A1	-1.9589	胶原, I型, $\alpha 1$
PHEX	-2.0881	磷酸调节肽链内切酶同族体, X-连锁
ITGA3	-2.1172	整合素, $\alpha 3$ (抗原CD49C, VLA-3受体 $\alpha 3$ 亚基)
FLT1	-2.1823	Fms-related 酪氨酸激酶 1 (血管内皮生长因子/血管渗透生长因子受体)
BGN	-2.2679	二聚糖

[0228]

CD36	-2.3276	CD36 molecule (血小板反应蛋白受体)
CDH11	-2.6119	钙粘素11, 2型, OB-钙粘素(成骨细胞)
IGF2	-2.6412	胰岛素样生长因子2 (生长调节素A)
SERPIN H1	-2.6434	丝氨酸蛋白酶抑制剂, 分化支H (热休克蛋白47), 成员1, (胶原结合蛋白1)
SCARB1	-2.7137	清道夫受体家族B, 成员1
COL1A1	-2.8055	胶原, XI型, $\alpha 1$
SMAD3	-2.8152	SMAD受体成员3
FGFR2	-3.1961	成纤维细胞生长因子受体2
BMP-4	-3.7558	骨形态发生蛋白4
ACTB	-4.1173	肌动蛋白, β
TUFT1	-4.5431	成簇蛋白1
ALPL	-5.8397	碱性磷酸酶, 肝/骨/肾
VDR	-6.6007	维生素D (1,25-二羟基维生素D3) 受体
COL4A3	-9.7105	胶原, IV型, $\alpha 3$ (Goodpasture抗原)

[0229] 体外分析

[0230] 用或未用200ng/mL rhBMP-2(重组人类BMP-2)、0-50 μ M CSA-90、且用或未用50 μ M 海藻酸钠处理在分化的第四天的MC3T3-E1细胞。定量光谱ALP(碱性磷酸酶)测试在多个孔上进行并标准化至活细胞数目。试验测试独立进行两次。此分析的数据提供于图4(从左到右0、0.5、1、5、10、25和50 μ M CSA-90用或不用BMP-2和海藻酸钠测试)。见与CSA-13的对比结果。

[0231] 体内分析

[0232] 10 μ g rhBMP-2连同0、25 μ g或250 μ g的CSA-90植入小鼠四头肌。对照组接受单独250 μ gCSA-90 (无rhBMP-2)。允许骨头在3周异位地形成。然后收获用于XR (图5) 和微型CT (图7) 的样品。

[0233] 使用Skyscan1174微型CT扫描仪进行所有样本的微型CT扫描。扫描数据证实随着CSA-90的加入骨体积 (BV) 增长 (见图6)。基于比较25 μ g CSA90和250 μ g CSA90与单独rhBMP-2的参数测试,这些增长为统计上显著的(*P=0.02, 分别地P<0.01)。此数据指出CSA-90的加入约3.2倍增加由rhBMP-2诱导的异位骨体积。

[0234] 另外,递送在所述肌袋模型中的单独CSA-90 (250 μ g) 似乎也导致骨形成 (见图7,表示由矿化组织细网示例的重新骨形成)。

[0235] 结论

[0236] 此外,尽管为了清楚和理解通过图示和实例前述已被相当详细地描述,但是本领域技术人员将理解的是,在不偏离本公开内容精神的情况下可进行许多和各种修饰。因此,应当清楚理解的是,本文所公开的形式仅为说明性的,不意图限制本公开内容的范围,而旨在还覆盖伴随本发明真实范围和精神的所有修饰和选择。

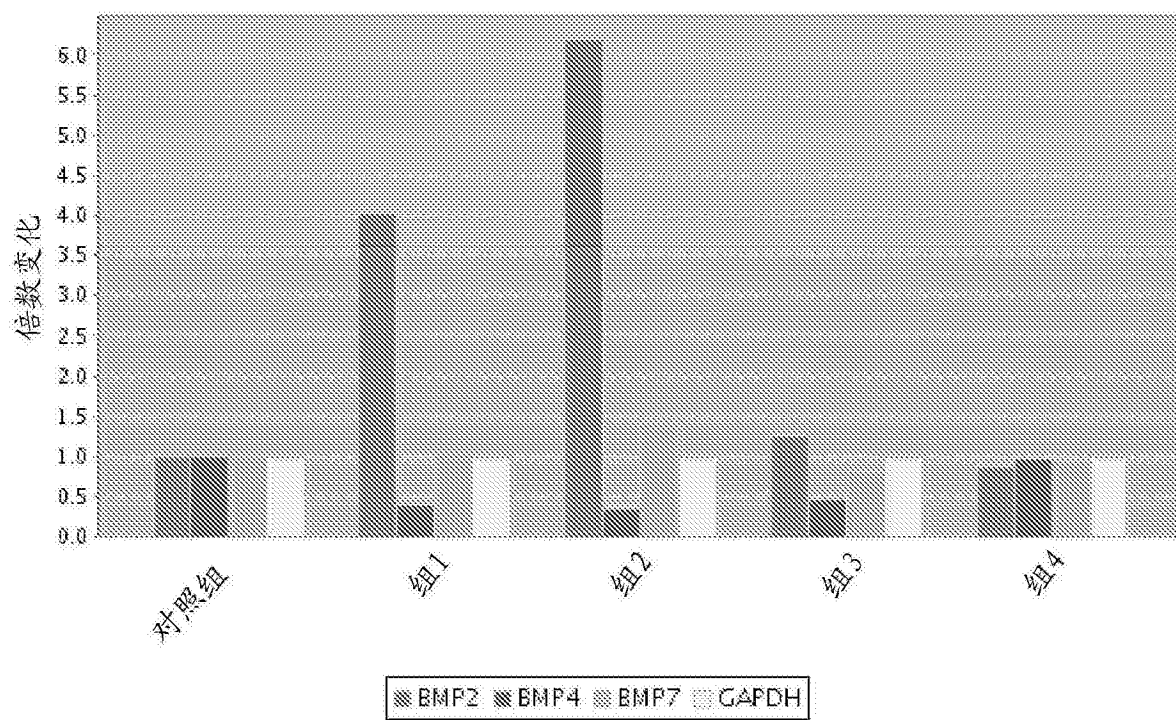


图1

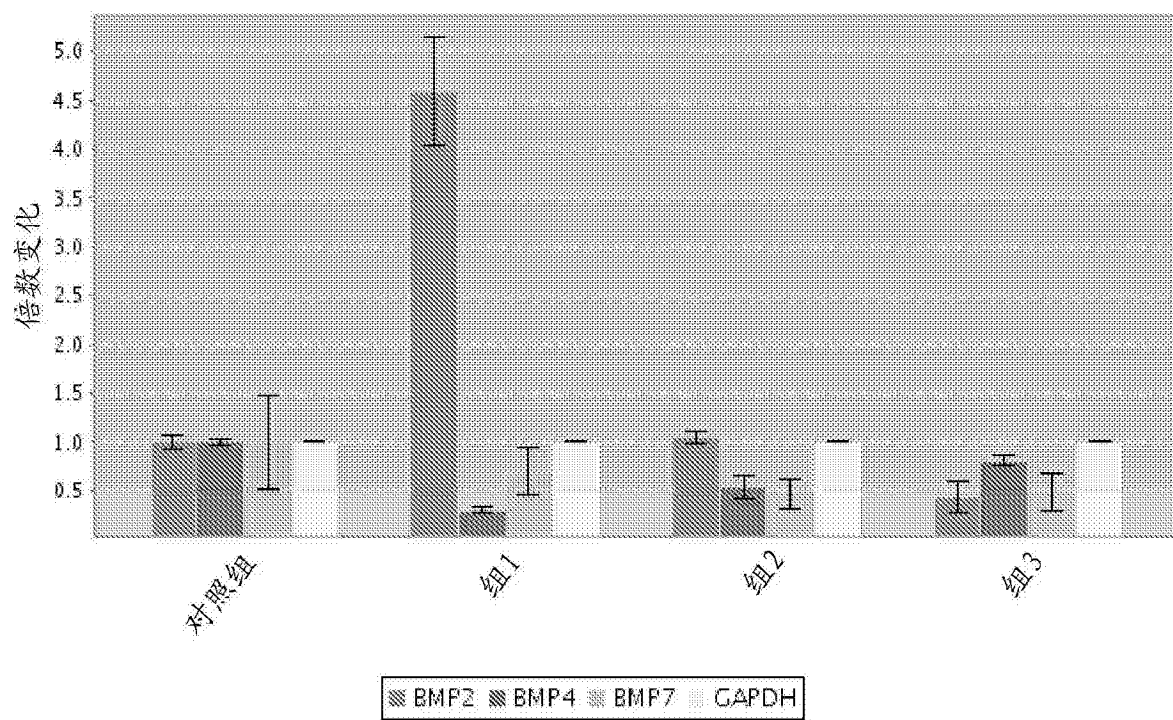


图2

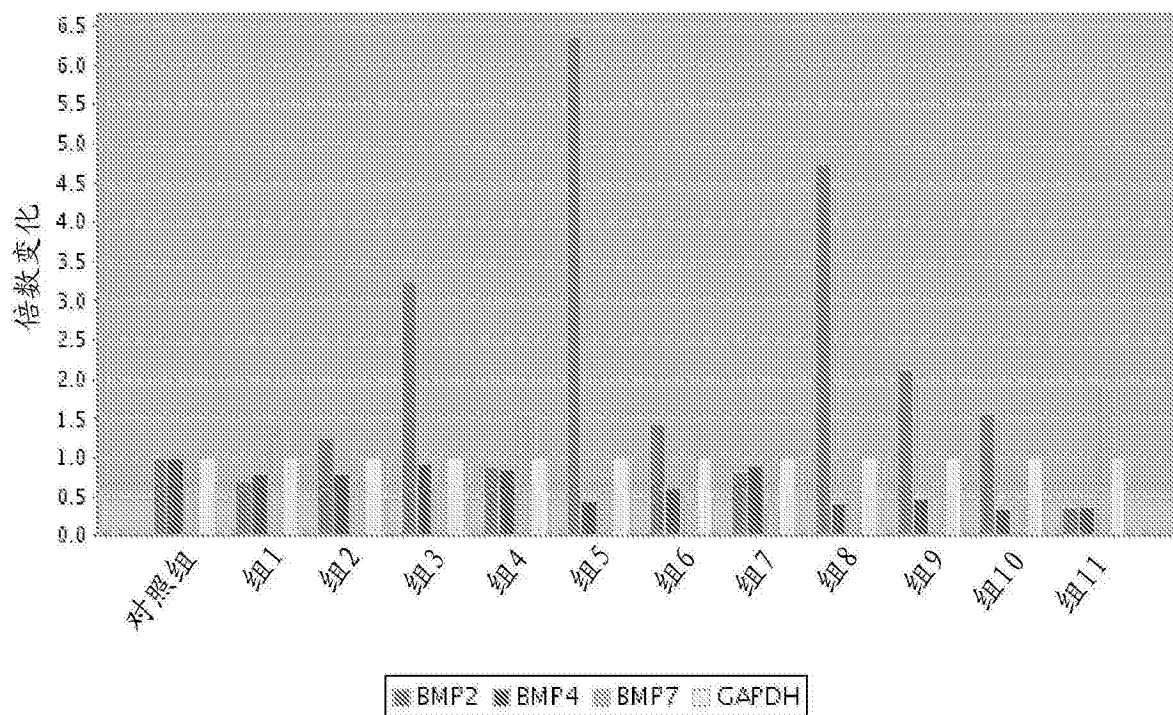


图3

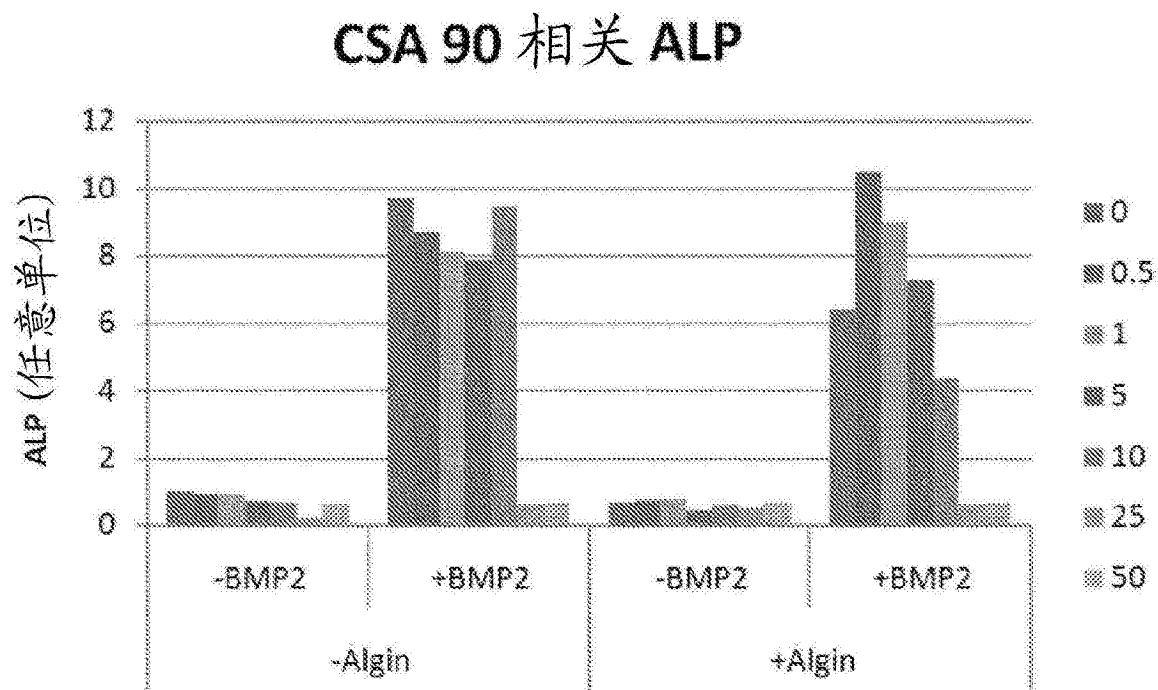
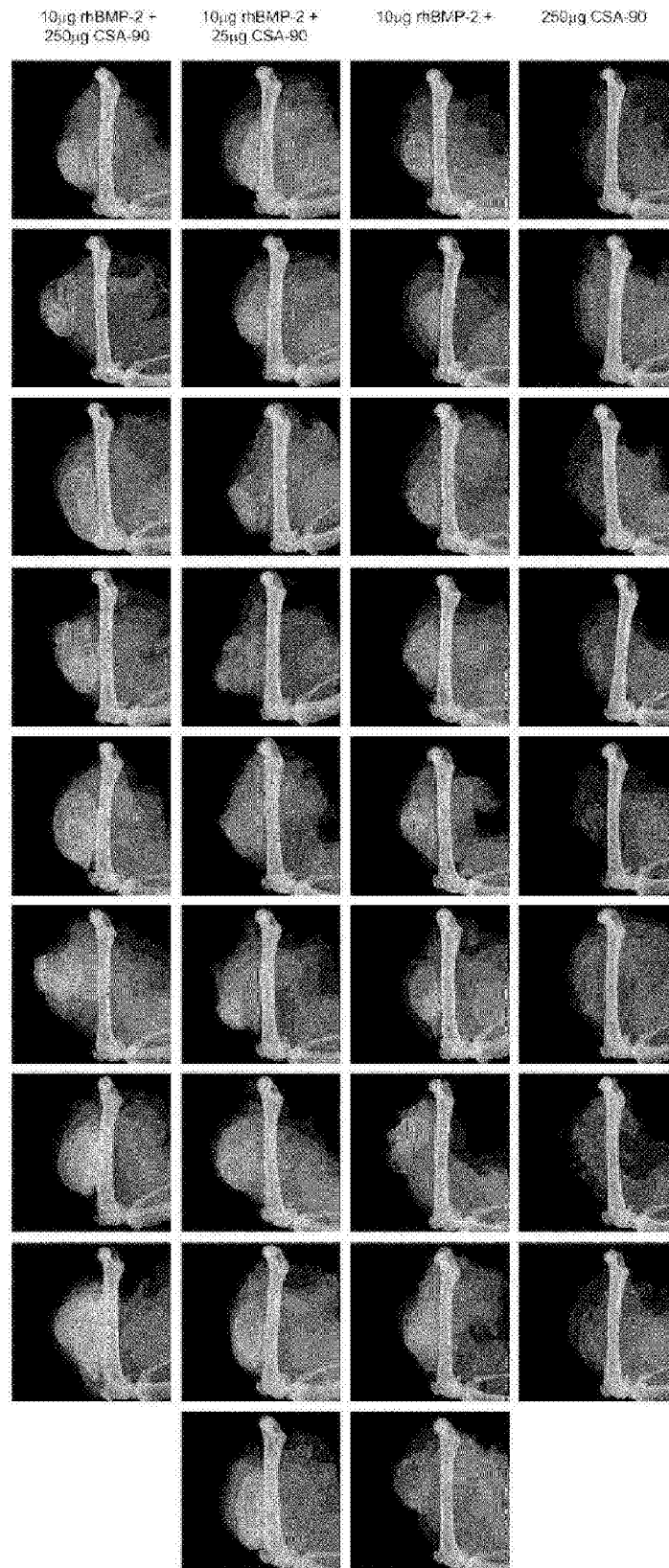


图4



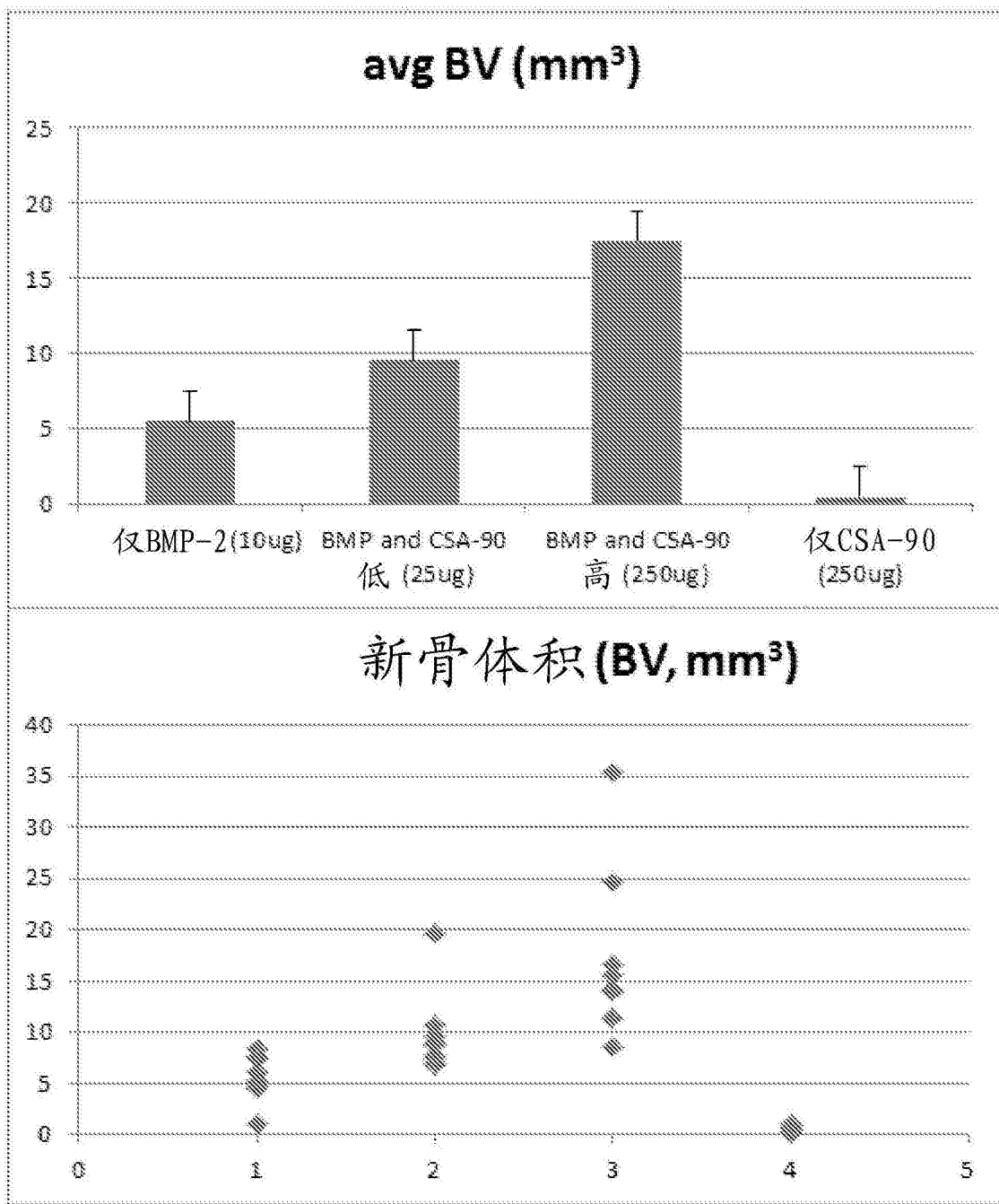


图6

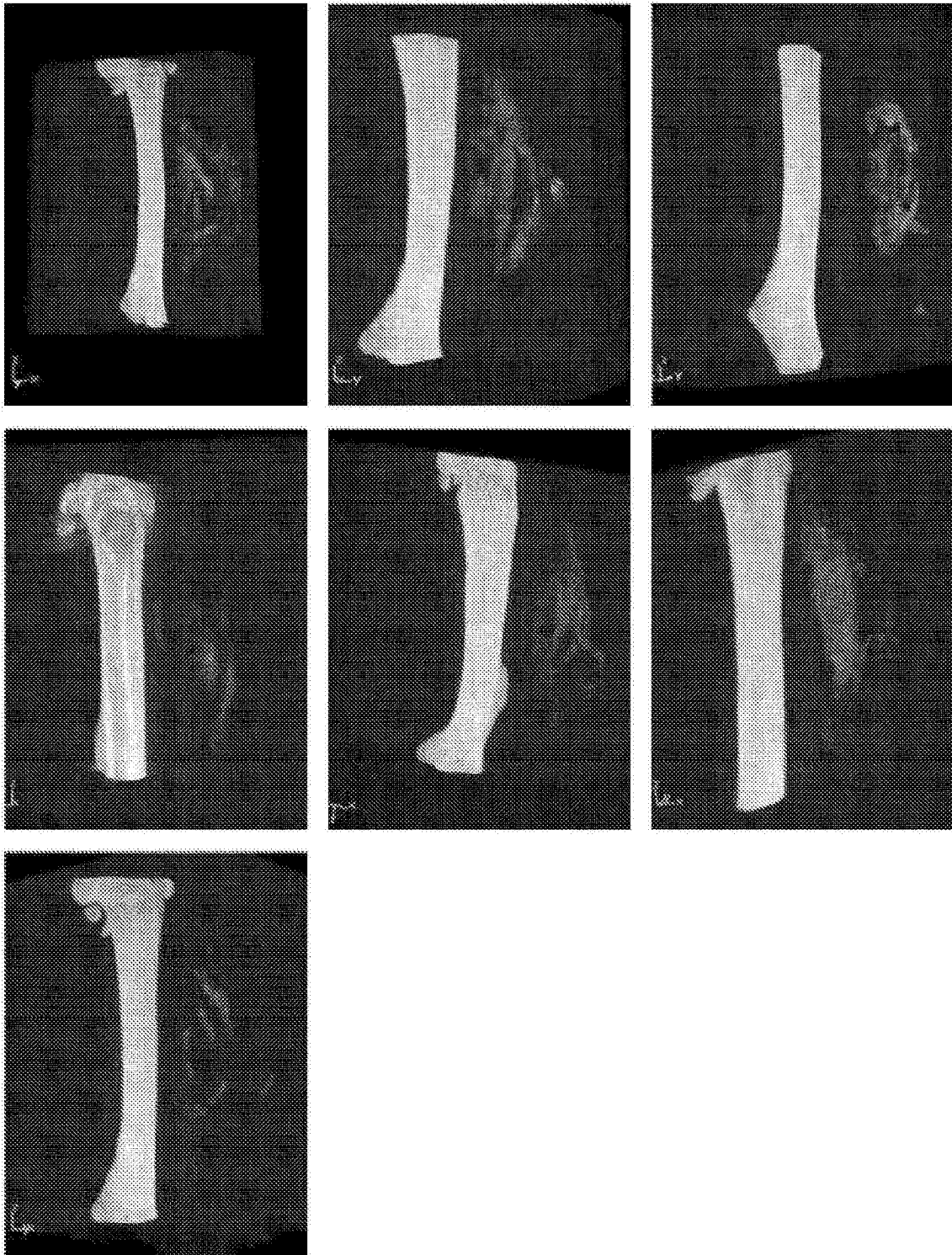


图7