(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115969814 A
(43)申请公布日 2023.04.18

(21)申请号 202310039510.9
(22)申请日 2018.03.29
(30)优先权数据
62/478,317 2017.03.29 US
(62)分案原申请数据
201880035839.5 2018.03.29
(71)申请人 法斯瑞斯公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 吴斌 P·布歇
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟
(51)Int.Cl.
A61K 9/51(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
B82Y 5/00(2011.01)
B82Y 40/00(2011.01)

权利要求书4页 说明书27页

(54)发明名称

含有靛玉红及其衍生物的新颖药物制剂以及制造和使用该药物制剂的方法

(57)摘要

本申请涉及含有靛玉红及其衍生物的新颖药物制剂以及制造和使用该药物制剂的方法。本文所述的发明提供多种用于治疗疾病的靛玉红组合物。

CN 115969814 A

1.一种药物制剂,包含靛玉红或靛玉红衍生物,以及药学可接受的聚合物,其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒。

2.根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm;或约100nm。

3.根据权利要求1或2所述的药物制剂,其中,所述药物制剂中的所述靛玉红或靛玉红衍生物在水性溶液中的溶解度为至少约100%、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍于所述靛玉红或靛玉红衍生物在相同水性溶液中的溶解度。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的药物制剂,其中所述药学可接受的聚合物选自由下列各者所组成的群组:PLA、PLGA、PEG-PLGA共聚物、PEG-PLA共聚物、PEG-PGA共聚物、聚(乙二醇)、聚己内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(羟基烷酸酯)、聚(癸二酸)、聚磷腈、聚磷酸酯、改性多(糖)、以及其混合物和共聚物。

5.根据权利要求4所述的药物制剂,其中所述药学可接受的聚合物是PLGA、或PLGA的共聚物(例如,PEG-PLGA)。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的药物制剂,其中所述药学可接受的聚合物包含选自由下列各者所组成的官能团:羧基、胺基、二胺、巯基、醛、羟基琥珀酰亚胺酯、二酰肼、羟基琥珀酰亚胺-磺酸、马来酰亚胺和叠氮基。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的药物制剂,其中所述微粒具有并入的有色染料或荧光染料。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的药物制剂,其中所述靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

9.一种制备药物制剂的方法,所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物,以及药学可接受的聚合物,其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒,所述方法为包括以下步骤的单乳液工艺:

(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液;

(b)将所述聚合物-靛玉红溶液在第二溶剂中乳化以形成乳液,其中所述第一溶剂与所述第二溶剂不混溶或仅部分地混溶;以及

(c)移除所述第一溶剂以形成微粒。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm;或约100nm。

11.根据权利要求9或10所述的方法,其中在步骤(a)中,将所述靛玉红或其衍生物溶解在所述第一溶剂的第一部分中以形成靛玉红溶液,之后与在所述第一溶剂的第二部分中单独制备的聚合物溶液混合。

12.根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中所述聚合物-靛玉红溶液还包含表面活性剂。

13.根据权利要求9至12中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前将表面活性剂溶解在所述第二溶液中。

14.根据权利要求9至13中任一项所述的方法,还包括在形成乳液之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。

15.根据权利要求9至14中任一项所述的方法，还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。

16.根据权利要求9至15中任一项所述的方法，其中使用选自由超声波处理、搅拌、均化、微流化以及其组合所组成的群组的方法实施乳化。

17.根据权利要求9至16中任一项所述的方法，还包括将生物或化学物质吸附或偶联至所述靛玉红颗粒的表面上。

18.根据权利要求9至17中任一项所述的方法，其中所述靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

19.一种制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物，以及药学可接受的聚合物，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的双乳液工艺：

(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液；

(b)将少量(例如，0.5％(体积/体积)、1％(体积/体积)、5％(体积/体积))的第二溶剂加入所述聚合物-靛玉红溶液中以形成混合物，其中所述第一溶剂与所述第二溶剂不混溶或仅部分地混溶；

(c)乳化所述混合物以形成第一乳液；

(d)在第三溶剂中乳化所述第一乳液以形成第二乳液；以及，

(e)移除所述第一溶剂以形成所述颗粒。

20.根据权利要求19所述的方法，其中所述微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

21.根据权利要求19或20所述的方法，其中所述第二溶剂和所述第三溶剂是相同的溶剂。

22.根据权利要求21所述的方法，其中所述第二溶剂和所述第三溶剂均为水。

23.根据权利要求19至22中任一项所述的方法，其中所述第三溶剂还包含表面活性剂。

24.根据权利要求23所述的方法，其中所述表面活性剂选自由洗涤剂、润湿剂、乳化剂、发泡剂和分散剂所组成的群组。

25.根据权利要求23所述的方法，其中所述表面活性剂是聚乙烯醇(PVA)。

26.根据权利要求19至25中任一项所述的方法，还包括在形成第一乳液之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。

27.根据权利要求19至26中任一项所述的方法，还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。

28.根据权利要求19至27中任一项所述的方法，其中使用选自由超声波处理、搅拌、均化、微流化以及其组合所组成的群组的方法实施乳化。

29.根据权利要求19至28中任一项所述的方法，还包括将生物或化学物质吸附或偶联至所述靛玉红颗粒的表面上。

30.根据权利要求19至29中任一项所述的方法，其中所述第一溶液与水不混溶，或选自

由乙酸乙酯、二氯甲烷和氯仿所组成的群组。

31.根据权利要求19至30中任一项所述的方法，其中将水混溶的溶剂与作为助溶剂的水不混溶的溶剂混合，用于溶解所述聚合物或所述API或两者。

32.根据权利要求19至31中任一项所述的方法，其中所述第二溶剂是水，或其中所述第三溶剂是水。

33.根据权利要求19至32中任一项所述的方法，其中所述聚合物溶液选自下列各者所组成的群组的浓度：1μg/mL至1g/mL(重量/重量)、1mg/mL至500mg/mL(重量/重量)、以及10mg/mL至100mg/mL(重量/重量)。

34.根据权利要求19至33中任一项所述的方法，其中所述靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

35.一种制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物，以及药学可接受的聚合物，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的沉淀工艺：

(1)将靛玉红或其衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解在第一溶剂中；

(2)任选地将包含表面稳定剂的第一溶液加入所述第一溶剂中以形成制剂；以及，

(3)在含有所述表面稳定剂的第二溶剂中的第二溶液中沉淀来自步骤(2)的制剂，其中所述第二溶剂与所述第一溶剂混溶，并且是所述聚合物和所述靛玉红或其衍生物的非溶剂。

36.根据权利要求35所述的方法，还包括若存在稳定剂或杂质，则通过渗析或渗滤移除(。

37.根据权利要求35所述的方法，其中所述微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

38.根据权利要求35至37中任一项所述的方法，其中所述靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

39.一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法，包括给药有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物。

40.根据权利要求39所述的方法，其中所述癌症是恶性胶质瘤或白血病。

41.根据权利要求39所述的方法，其中所述受试者是人类。

42.一种治疗有此需要的受试者的炎性疾病的方法，包括给药有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物。

43.根据权利要求42所述的方法，其中所述炎性疾病是炎性皮肤病如银屑病(例如慢性斑块型银屑病、滴状银屑病、红皮型银屑病、脓疱性银屑病、银屑病皮损、银屑病甲损、以及其组合)。

44.根据权利要求42所述的方法，其中所述受试者是人类。

45.一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病变的方法，包括给药有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物。

46.根据权利要求45所述的方法，其中所示神经退行性病变是阿尔兹海默症。

47.根据权利要求46所述的方法，其中所述受试者是人类。

48.一种治疗有此需要的受试者的与GSK-3异常活性相关的病变的方法，所述方法包括

给药有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的药物组合物。

49.根据权利要求48所述的方法，其中所述病变是II型糖尿病(2型糖尿病)、阿尔兹海默症、炎症、癌症(例如，神经胶质瘤和胰腺癌)、或躁郁症。

50.根据权利要求49所述的方法，其中所述受试者是人类。

含有靛玉红及其衍生物的新颖药物制剂以及制造和使用该药物制剂的方法

[0001] 本申请是中国专利申请号为201880035839.5,发明名称为“含有靛玉红及其衍生物的新颖药物制剂以及制造和使用该药物制剂的方法”,国际申请日为2018年3月29日的进入中国的PCT专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请主张2017年3月29日提交的美国临时申请62/478,317的申请日权益,该临时申请的整体内容通过引用并入本文。

[0004] 本申请也与2013年6月21日提交的国际专利申请PCT/US2013/046981和2014年12月19日提交的国际专利申请PCT/US2014/071409相关,其各自的整体内容也通过引用并入本文。

技术领域

[0005] 本申请涉及含有靛玉红及其衍生物的新颖药物制剂以及制造和使用该药物制剂的方法。

背景技术

[0006] 靛玉红提取自靛蓝植物。靛玉红是用于治疗慢性髓细胞性白血病(CML)的传统中草药配方“当归龙荟丸”的成分。在亚洲也已经用于银屑病的全身性治疗中。

[0007] 靛玉红的体外和动物研究证明了靛玉红的抗炎、抗肿瘤和神经保护效应。最近,研究者发现,靛玉红阻断了星形胶质瘤细胞的移行,从而防止它们扩散到脑部的其它区域;也阻断了内皮细胞的移行,从而防止它们形成肿瘤生长所需的新血管。在美国,恶性胶质瘤的病例为每年大约18,500例,且他们中的接近13,000例死于恶性胶质瘤。多形性成胶质细胞瘤是最常见的和致死率最高的恶性形式,在诊断后的平均生存期为15个月。

[0008] 靛玉红也抑制肿瘤细胞内的周期蛋白依赖性激酶。靛玉红衍生物显示增强阿霉素(Adriamycin)的细胞毒性效应。对罹患头颈癌的患者的靛玉红小型临床研究发现,来自放疗的粘膜损伤减少。甲异靛是靛玉红的代谢产物,也已经显示具有类似的特性。长期使用靛玉红治疗CML的积极效果已经有所报导。

[0009] 这些发现表明,靛玉红同步地以肿瘤侵袭和血管生成为靶向,且靛玉红家族的药物可改善恶性胶质瘤的存活率。

[0010] 但是,靛玉红的水溶性差且渗透性差,这限制了它的生物利用性、效力和递送。因此,该领域中对于可增强溶解度和生物利用性、改善临床效果、降低患者剂量变化、以及潜在地减少副作用的靛玉红制剂存在需求。

发明内容

[0011] 本发明的一个方面提供一种药物制剂,包含靛玉红或靛玉红衍生物,以及药学可接受的聚合物,其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微

粒。

[0012] 在某些实施方案中，微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

[0013] 在某些实施方案中，药物制剂中的靛玉红或靛玉红衍生物在水性溶液中的溶解度为至少约100％、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍于所述靛玉红或靛玉红衍生物在相同水性溶液中的溶解度。

[0014] 在某些实施方案中，药学可接受的聚合物选自由下列各者所组成的群组：PLA、PLGA、PEG-PLGA共聚物、PEG-PLA共聚物、PEG-PGA共聚物、聚(乙二醇)、聚己内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(羟基烷酸酯)、聚(癸二酸)、聚磷腈、聚磷酸酯、改性多(糖)、以及其混合物和共聚物。

[0015] 在某些实施方案中，药学可接受的聚合物是PLGA、或PLGA的共聚物(例如，PEG-PLGA)。

[0016] 在某些实施方案中，药学可接受的聚合物包含选自由下列各者所组成组群的官能团：羧基、胺基、二胺、巯基、醛、羟基琥珀酰亚胺酯、二酰肼、羟基琥珀酰亚胺-磺酸、马来酰亚胺和叠氮基。

[0017] 在某些实施方案中，微粒具有并入的有色染料或荧光染料。

[0018] 在某些实施方案中，靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

[0019] 本发明的另一方面提供一种制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物，以及药学可接受的聚合物，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的单乳液工艺：(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液；(b)将所述聚合物-靛玉红溶液在第二溶剂中乳化以形成乳液，其中所述第一溶剂与第二溶剂不混溶或仅部分地混溶；以及(c)移除所述第一溶剂以形成微粒。

[0020] 在某些实施方案中，微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

[0021] 在某些实施方案中，在步骤(a)中，将靛玉红或其衍生物溶解在第一溶剂的第一部分中以形成靛玉红溶液，之后与在第一溶剂的第二部分中单独制备的聚合物溶液混合。

[0022] 在某些实施方案中，聚合物-靛玉红溶液还包含表面活性剂。

[0023] 在某些实施方案中，在步骤(b)之前将表面活性剂溶解在第二溶剂中。

[0024] 在某些实施方案中，该方法还包括在形成乳液之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。

[0025] 在某些实施方案中，该方法还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。

[0026] 在某些实施方案中，使用选自由超声波处理、搅拌、均化、微流化以及其组合所组成群组的方法实施乳化。

[0027] 在某些实施方案中，该方法还包括将生物或化学物质吸附或偶联至所述靛玉红颗粒的表面上。

[0028] 在某些实施方案中，靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

[0029] 本发明的另一方面提供一种制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物，以及药学可接受的聚合物，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的双乳液工艺：(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液；(b)将少量(例如，0.5％(体积/体积)、1％(体积/体积)、5％(体积/体积))的第二溶剂加入所述聚合物-靛玉红溶液中以形成混合物，其中所述第一溶剂与所述第二溶剂不混溶或仅部分地混溶；(c)乳化所述混合物以形成第一乳液；(d)在第三溶剂中乳化所述第一乳液以形成第二乳液；以及，(e)移除所述第一溶剂以形成所述微粒。

[0030] 在某些实施方案中，微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

[0031] 在某些实施方案中，第二溶剂和第三溶剂是相同的溶剂。

[0032] 在某些实施方案中，第二溶剂和第三溶剂均为水。

[0033] 在某些实施方案中，第三溶剂还包含表面活性剂。

[0034] 在某些实施方案中，表面活性剂选自由洗涤剂、润湿剂、乳化剂、发泡剂和分散剂所组成的群组。

[0035] 在某些实施方案中，表面活性剂是聚乙烯醇(PVA)。

[0036] 在某些实施方案中，该方法还包括在形成第一乳液之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。

[0037] 在某些实施方案中，该方法还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。

[0038] 在某些实施方案中，使用选自由超声波处理、搅拌、均化、微流化以及其组合所组成组的方法实施乳化。

[0039] 在某些实施方案中，该方法还包括将生物或化学物质吸附或偶联至所述靛玉红颗粒的表面上。

[0040] 在某些实施方案中，第一溶液与水不混溶，或选自由乙酸乙酯、二氯甲烷和氯仿所组成的群组。

[0041] 在某些实施方案中，将水混溶的溶剂与作为助溶剂的水不混溶的溶剂混合，用于溶解所述化合物或所述API或两者。

[0042] 在某些实施方案中，第二溶剂是水，或其中第三溶剂是水。

[0043] 在某些实施方案中，聚合物溶液具有选自下列各者所组成组的浓度：1μg/mL至1g/mL(重量/重量)、1mg/mL至500mg/mL(重量/重量)、以及10mg/mL至100mg/mL(重量/重量)。

[0044] 在某些实施方案中，靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

[0045] 本发明的另一方面提供一种制备药物制剂的方法，所述药物制剂包含靛玉红或靛玉红衍生物，以及药学可接受的聚合物，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的沉淀工艺：(1)将靛玉红或其衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解在第一溶剂中；(2)任选地将包含表面稳定剂的第一溶液加入所述第一溶剂中以形成制剂；以及，(3)在含有所述表面稳定剂的第二溶剂中的第二溶液中沉淀来自步骤(2)的制剂，其中所述第二溶剂与第一溶剂混溶，并且是所述聚合物和所

述靛玉红或其衍生物的非溶剂。

[0046] 在某些实施方案中，第一溶剂选自由下列各者所组成的群组：DMSO、DMF、丙酮、醇类、乙腈和THF。

[0047] 在某些实施方案中，第二溶剂选自由下列各者所组成的群组：水、甲醇、乙醇、异丙醇、苯甲醇。在某些实施方案中，第二溶剂是水。

[0048] 在某些实施方案中，该方法还包括通过渗析或渗滤移除不想要的稳定剂或任何杂质(若存在)。

[0049] 在某些实施方案中，微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm;或约100nm。

[0050] 在某些实施方案中，靛玉红衍生物是6-溴靛玉红-3'-肟(6-BIA)。

[0051] 本发明的另一方面提供一种治疗有此需要的受试者的癌症的方法，所述方法包括向该受试者给药有效量的药物组合物。

[0052] 在某些实施方案中，癌症是恶性胶质瘤或白血病。

[0053] 在某些实施方案中，受试者是人类。

[0054] 本发明的另一方面提供一种治疗有此需要的受试者的炎性疾病的方法，所述方法包括向该受试者给药有效量的药物组合物。

[0055] 在某些实施方案中，炎性疾病是银屑病。

[0056] 在某些实施方案中，受试者是人类。

[0057] 本发明的另一方面提供一种治疗有此需要的受试者的神经退行性病变的方法，所述方法包括向该受试者给药有效量的药物组合物。

[0058] 在某些实施方案中，神经退行性病变是阿尔兹海默症(Alzheimer'sdisease)。

[0059] 在某些实施方案中，受试者是人类。

[0060] 本发明的另一方面提供一种治疗有此需要的受试者的与GSK-3异常活性相关的病变的方法，所述方法包括向该受试者给药有效量的药物组合物。

[0061] 在某些实施方案中，该病变是II型糖尿病(2型糖尿病)、阿尔兹海默症、炎症、癌症(例如，神经胶质瘤和胰腺癌)、或躁郁症。

[0062] 在某些实施方案中，受试者是人类。

[0063] 应理解，除非明确放弃或不适合，否则本文所述的任一实施方案，包括仅在实施例中描述的或仅在详细说明书的一个章节内描述的那些，可与任何一个或多个实施方案联合。

具体实施方式

[0064] 本公开提供含有靛玉红或其衍生物(简便起见，后文统称为“靛玉红”)的用于治疗多种人类疾病的新颖药物制剂。

[0065] 本发明的药物制剂至少部分地基于下述令人惊奇的发现：可通过将靛玉红颗粒封装在某些聚合物如生物可降解和生物相容的聚合物PLA和PLGA的纳米颗粒中而改善靛玉红的溶解度和生物利用性。可使用本文所述的任何方法实现封装。

[0066] 聚合物，尤其是生物可降解和生物相容的聚合物，已经用于将活性药物成分(API)封装为微球和纳米颗粒。举例而言，基于聚丙交酯(PLA)和聚乙丙交酯(PLGA)的微球，是多

种商用成品如醋酸亮丙瑞林(Lupron Depot)和艾塞那肽(Bydureon)的基础。但是,这些微球已经主要用于提供持续的药物释放(例如,长达几周或几个月的持续药物释放)。此外,PLGA、PLA和其它生物可降解的聚合物也已经用于将药物封装为进行靶向递送的纳米颗粒。申请人不清楚此类微球和纳米颗粒是否已经被用来有意地增加水溶性差的API的溶解度/生物利用性,或者此类微球和纳米颗粒是否能封装水溶性差的API或者是否能用来增加所有水溶性差的API尤其是极难溶解的化合物如靛玉红的溶解度/生物利用性。

[0067] 令人惊奇的是,发现靛玉红及其衍生物可被封装在生物可降解聚合物如PLGA和PLA的纳米颗粒内。更重要的是,通过将靛玉红及其衍生物封装在生物可降解聚合物如PLGA和PLA的纳米颗粒中,此类生物可降解聚合物可急剧增加靛玉红及其衍生物的溶解速率。

[0068] 此外,令人惊奇的是,发现靛玉红及其衍生物可被封装在生物可降解聚合物如PLGA和PLA的纳米颗粒内,而基本上无需吸附在靛玉红或其衍生物表面上或与之关联的表面稳定剂。此类表面稳定剂包括阴离子表面稳定剂、阳离子表面稳定剂、两性离子表面稳定剂和离子表面稳定剂,它们在例如WO2013/192493(通过引用并入本文)中有所描述。换句话说,就任何表面稳定剂在封装靛玉红的生物可降解聚合物的纳米颗粒中的总体存在而言,表面稳定剂不与靛玉红或其衍生物直接接触。

[0069] 因此,本发明提供一种药物制剂,包含靛玉红或靛玉红衍生物,以及至少一种药学可接受的聚合物,其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒。

[0070] 在某些实施方案中,微粒基本上没有被吸附在靛玉红或其衍生物表面上或与之关联的表面稳定剂。

[0071] 在某些实施方案中,颗粒为微米颗粒或纳米颗粒。举例而言,颗粒可以是纳米颗粒。任选地,纳米颗粒具有约1nm至500μm、约1nm至200μm、约1nm至100μm、约1nm至50μm、约1nm至10μm、约1nm至5μm、约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20nm至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至100nm、或约100nm的平均粒径。

[0072] 在某些实施方案中,药物制剂中的靛玉红或靛玉红衍生物在水性溶液(例如,水)中的溶解度为至少约100%、2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍于所述靛玉红或靛玉红衍生物在相同水性溶液中的溶解度。

[0073] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物选自由下列各者所组成的群组:PLA、PLGA、PEG-PLGA共聚物、PEG-PLA共聚物、PEG-PGA共聚物、聚(乙二醇)、聚己内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(羟基烷酸酯)、聚(癸二酸)、聚磷腈、聚磷酸酯、改性多(糖)、其混合物和共聚物。

[0074] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物是PLGA、或PLGA的共聚物(例如,PEG-PLGA)。

[0075] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物任选地包含官能团。举例而言,官能团可以是含有下列的官能团:羧基、胺基、二胺、巯基、醛、羟基琥珀酰亚胺酯、二酰肼、羟基琥珀酰亚胺-磺酸、马来酰亚胺和叠氮基。

[0076] 在某些实施方案中,有色染料或荧光染料可并入纳米颗粒中以促进对该颗粒的成像。

[0077] 本发明也提供制造包含靛玉红或其衍生物的目标药物组合物/制剂(或聚合物颗

粒)的方法。更具体地,本文所述的发明提供一种制备目标药物组合物/制剂(或聚合物颗粒)的方法,所述药物制剂为例如包含靛玉红或靛玉红衍生物以及药学可接受的聚合物,其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒,所述方法为包括以下步骤的单乳液工艺:(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液;(b)将所述聚合物-靛玉红溶液在第二溶剂中乳化以形成乳液,其中所述第一溶剂与第二溶剂不混溶或仅部分地混溶;以及(c)移除所述第一溶剂以形成微粒。

[0078] 在某些实施方案中,微粒基本上没有被吸附在靛玉红或其衍生物表面上或与之关联的表面稳定剂。

[0079] 在某些实施方案中,颗粒为微米颗粒或纳米颗粒。举例而言,颗粒可以是纳米颗粒。任选地,纳米颗粒具有约1nm至500μm、约1nm至200μm、约1nm至100μm、约1nm至50μm、约1nm至10μm、约1nm至5μm、约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20nm至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至100nm、或约100nm的平均粒径。

[0080] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物选自由下列各者所组成的群组:PLA、PLGA、PEG-PLGA共聚物、PEG-PLA共聚物、PEG-PGA共聚物、聚(乙二醇)、聚己内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(羟基烷酸酯)、聚(癸二酸)、聚磷腈、聚磷酸酯、改性多(糖)、其混合物和共聚物。

[0081] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物是PLGA、或PLGA的共聚物(例如,PEG-PLGA)。

[0082] 在某些实施方案中,药学可接受的聚合物任选地包含官能团。举例而言,官能团可以是含有下列的官能团:羧基、胺基、二胺、巯基、醛、羟基琥珀酰亚胺酯、二酰肼、羟基琥珀酰亚胺-磺酸、马来酰亚胺和叠氮基。

[0083] 在某些实施方案中,有色染料或荧光染料可并入纳米颗粒中以促进对该颗粒的成像。

[0084] 在某些实施方案中,在步骤(a)中(在步骤(b)乳化之前),将靛玉红或其衍生物溶解在第一溶剂的第一部分中以形成靛玉红溶液,之后与在第一溶剂的第二部分中单独制备的聚合物溶液混合。

[0085] 在某些实施方案中,聚合物-靛玉红溶液还包含表面活性剂。

[0086] 在某些实施方案中,在步骤(b)(乳化)之前任选地将表面活性剂溶解在第二溶剂中。

[0087] 在某些实施方案中,该方法还包括在形成乳液之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。在某些实施方案中,API可溶于第二溶剂。在某些实施方案中,API是生物物质。举例而言,生物物质可以选自下列所组成的群组:蛋白质、肽、生长因子、寡核苷酸、抗体、聚碳水化合物、酶、氨基酸、DNA、RNA和配体。在某些实施方案中,API在治疗可通过靛玉红或其衍生物治疗的疾病或病症中是有效的。

[0088] 在某些实施方案中,API选自:氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、抗反而胖药物、保健营养品、膳食补充剂、中枢神经症状兴奋剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、烷基黄嘌呤、肿瘤治疗剂、止吐剂、镇痛剂、阿片类药物、退热药、心血管类药物、抗炎剂、驱肠虫剂、抗心律不齐类药物、抗生素、抗凝血剂、抗抑郁剂、抗糖尿病药、抗癫痫药、

抗组胺药、抗高血压剂、抗毒蕈碱剂、抗分枝杆菌药物、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗甲状腺药、抗病毒剂、抗焦虑药、镇静剂、收敛剂、α-肾上腺素能受体阻断剂、β-肾上腺素受体阻断剂、血液制品、血液代用品、心肌收缩药、造影剂、皮质类固醇、止咳药、诊断剂、诊断成像剂、利尿剂、多巴胺能药物、止血剂、免疫制剂、脂质调节剂、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和二膦酸盐、前列腺素、放射性药物、性激素、抗过敏药、兴奋剂、减食欲药、拟交感神经药、甲状腺药物、血管舒张药、血管调节药、黄嘌呤、μ受体拮抗剂、κ受体拮抗剂、非麻醉性镇痛药、单胺摄取抑制剂、腺苷调节剂、大麻类药物、P物质拮抗、神经激肽-1受体拮抗剂、和钠通道阻断剂。营养制剂可选自叶黄素、叶酸、脂肪酸、水果提取物、蔬菜提取物、维生素补充剂、矿物质补充剂、磷酯酰丝氨酸、硫辛酸、褪黑素、葡萄糖苯胺/软骨素、库拉索芦荟(Aloe Vera)、印度没药(Guggul)、谷氨酰胺、氨基酸、绿茶、番茄红素、完整食物、食品添加剂、草药、植物营养素、抗氧化剂、水果的黄酮类成分、月见草油、亚麻籽、鱼油、海洋动物油、以及益生菌。

[0089] 在某些实施方案中，该方法还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。在某些实施方案中，第一附加API可溶于第一溶剂。在某些实施方案中，第二附加API可溶于第二溶剂。在某些实施方案中，第一附加API是生物物质。在某些实施方案中，第二附加API是生物物质。在某些实施方案中，第一附加API和/或第二附加API在治疗可通过靛玉红或其衍生物治疗的疾病或病症中是有效的。

[0090] 在某些实施方案中，使用选自超声波处理、搅拌、均化、微流化以及它们的群组合所组成组的方法实施乳化。在一个实施方案中，使用微流化实施乳化。在某些实施方案中，在选自1至100,000psi、1,000至70,000psi、和5,000至30,000psi所组成组的施加压力下实施微流化。在某些实施方案中，以1mL/分钟至100L/分钟且优选1mL/分钟至1L/分钟的流速实施微流化。在某些实施方案中，令乳液循环通过微流化器1至10次，优选2至10次。

[0091] 上述方法还可包括，在乳化步骤(b)之后但在移除第一溶剂之前，加入第三溶剂并在第三溶剂的存在下再次乳化以形成第二乳化的步骤。

[0092] 因此，在一个相关方面中，本发明也提供一种制备聚合物颗粒的方法，例如制备剂包含靛玉红或靛玉红衍生物以及药学可接受的聚合物的药物制剂的方法，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的双乳液工艺：(a)将靛玉红或靛玉红衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解于第一溶剂中以形成聚合物-靛玉红溶液；(b)将少量(例如，0.5％(体积/体积)、1％(体积/体积)、5％(体积/体积))的第二溶剂加入所述聚合物-靛玉红溶液中以形成混合物，其中所述第一溶剂与所述第二溶剂不混溶或仅部分地混溶；(c)乳化所述混合物以形成第一乳液；(d)在第三溶剂中乳化所述第一乳液以形成第二乳液；以及，(e)移除所述第一溶剂以形成所述微粒。

[0093] 在某些实施方案中，微粒基本上没有被吸附在靛玉红或其衍生物表面上或与之关联的表面稳定剂。

[0094] 在某些实施方案中，颗粒为微米颗粒或纳米颗粒。举例而言，颗粒可以是纳米颗粒。任选地，纳米颗粒具有约1nm至500μm、约1nm至200μm、约1nm至100μm、约1nm至50μm、约1nm至10μm、约1nm至5μm、约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20nm至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至100nm、或约100nm的平均粒径。

[0095] 在某些实施方案中，第二溶剂和第三溶剂是相同的溶剂，且任选地，该相同的溶剂是水。

[0096] 在某些实施方案中，第三溶剂还包含表面活性剂。任选地，表面活性剂选自由洗涤剂、润湿剂、乳化剂、发泡剂和分散剂所组成的群组。任选地，表面活性剂是聚乙烯醇。

[0097] 在某些实施方案中，该方法还包括在乳化之前将附加的API溶解或分散在所述第二溶液中。在某些实施方案中，API可溶于第二溶剂。在某些实施方案中，API是生物物质。举例而言，生物物质可以选自下列各者所组成的群组：蛋白质、肽、生长因子、寡核苷酸、抗体、聚碳水化合物、酶、氨基酸、DNA、RNA和配体。在某些实施方案中，API在治疗可通过靛玉红或其衍生物治疗的疾病或病症中是有效的。

[0098] 在某些实施方案中，该方法还包括将第一附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第一溶剂中，以及将第二附加API(除靛玉红或其衍生物之外)溶解或分散在所述第二溶剂中。在某些实施方案中，第一附加API可溶于第一溶剂。在某些实施方案中，第二附加API可溶于第二溶剂。在某些实施方案中，第一附加API是生物物质。在某些实施方案中，第二附加API是生物物质。在某些实施方案中，第一附加API和/或第二附加API在治疗可通过靛玉红或其衍生物治疗的疾病或病症中是有效的。

[0099] 在某些实施方案中，使用选自由超声波处理、搅拌、均化、微流化以及其组合所组成组的方法实施乳化。在一个实施方案中，使用微流化实施乳化。在某些实施方案中，在选自由1至100,000psi、1,000至70,000psi、和5,000至30,000psi所组成的群组的施加压力下实施微流化。在某些实施方案中，以1mL/分钟至100L/分钟且优选1mL/分钟至1L/分钟的流速实施微流化。在某些实施方案中，令乳液循环通过微流化器1至10次，优选2至10次。

[0100] 在某些实施方案中，该方法还包括将生物或化学物质吸附或偶联至所述靛玉红颗粒的表面上。

[0101] 在另一实施方案中，第一溶剂与水不混溶。举例而言，第一溶剂可选自由含有乙酸乙酯、二氯甲烷和氯仿的群组。任选地，水混溶的溶剂可与作为助溶剂的水不混溶的溶剂混合，用于溶解所述化合物或所述API或两者。

[0102] 在另一实施方案中，第二溶剂是乙醇或水。在另一实施方案中，第二溶剂是水。

[0103] 在另一实施方案中，第三溶剂是乙醇或水。在另一实施方案中，第三溶剂是水。

[0104] 在另一实施方案中，聚合物溶液具有选自下列所组成组的浓度：1μg/mL至1g/mL，重量百分比；1mg/mL至500mg/mL，重量百分比；以及10mg/mL至100mg/mL，重量百分比。

[0105] 本发明的一个相关方面提供一种制备聚合物颗粒的方法，例如制备剂包含靛玉红或靛玉红衍生物以及药学可接受的聚合物的药物制剂的方法，其中所述药学可接受的聚合物封装所述靛玉红或靛玉红衍生物以形成微粒，所述方法为包括以下步骤的微沉淀工艺：(1)将靛玉红或其衍生物与药学可接受的聚合物一起溶解在第一溶剂中；(2)任选地将包含表面稳定剂的第一溶液加入所述第一溶剂中以形成制剂；以及，(3)在含有所述表面稳定剂的第二溶剂中的第二溶液中沉淀来自步骤(2)的制剂，其中所述第二溶剂与第一溶剂混溶，并且是所述聚合物和所述靛玉红或其衍生物的非溶剂。

[0106] 在某些实施方案中，第二溶剂选自由下列各者所组成的群组：水、甲醇、乙醇、异丙醇、苯甲醇。

[0107] 在某些实施方案中，第一溶剂选自由下列各者所组成的群组：DMSO、DMF、丙酮、醇

类、乙腈和THF。在某些实施方案中，第二溶剂是水。

[0108] 在某些实施方案中，该方法还包括通过渗析或渗滤移除不想要的稳定剂或任何杂质(若存在)。任选地，该方法还包括通过任何传统手段浓缩该悬浮液。

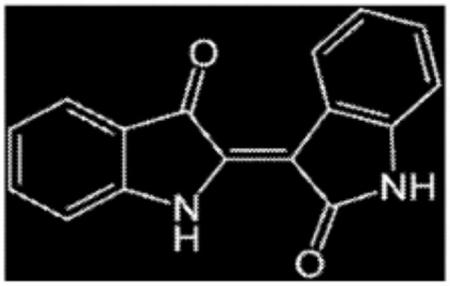
[0109] 在某些实施方案中，微粒的平均粒径为约1nm至约1,000nm、约10nm至约300nm、约20至500nm、约20nm至约200nm、约50nm至约100nm；或约100nm。

[0110] 应理解，该领域技术人员可轻易地将本文所述的任一实施方案，包括下述具体实施例，与本发明的任何其它实施方案在本发明的精神范畴内组合。

[0111] 靛玉红及其衍生物

[0112] 本发明的方法可用于封装靛玉红或其衍生物、类似物、盐、溶剂合物、同类物质、生物电子等排体、水解产物、代谢物、前体和前药。

[0113] 靛玉红的分子结构显示如下。

[0114] 

[0115] 在某些实施方案中，靛玉红的衍生物可包括：甲异靛、靛玉红3'肟类(例如，靛玉红-3'-肟、5'-硝基-靛玉红肟、5'-氟-靛玉红肟、5'-溴-靛玉红-3'-单肟、6'-溴-靛玉红-3'-单肟、7'-溴-靛玉红-3'-单肟、以及5'-三甲基乙酰胺基-靛玉红肟)、IDR-E804(Shim et al.,BMC Cancer,12:164(May 3,2012))、或其药学或生理学可接受的盐。

[0116] 在某些实施方案中，靛玉红的衍生物可包括：5-碘-靛玉红-3'-单肟、5-溴-靛玉红、5-氯-靛玉红、5-氟-靛玉红、5-甲基-靛玉红、5-硝基-靛玉红、5-SO_3H-靛玉红、5'-溴-靛玉红、5-5'-二溴-靛玉红、5'-溴-靛玉红-5-磺酸、靛玉红-5-磺酸钠盐、5-5'-二溴-靛玉红-5-磺酸-靛玉红-3'-肟、靛玉红-3'-丙酮肟、靛玉红-3'-甲肟、N-乙酰基-靛玉红、5-NH-三甲基乙酰基-靛玉红-3-肟、靛玉红-5-硝基-3'-肟(INO)、5-卤素-靛玉红、N-乙基-靛玉红、N-甲基异靛、6-羟基-5-甲基靛玉红、6,7'-二羟基-5-甲基靛玉红、或靛玉红-3'-(2,3-二羟基丙基)-肟醚、或其药学或生理学可接受的盐。

[0117] 在某些实施方案中，靛玉红的衍生物可包括：(1)靛玉红-3'-单肟；(2)靛玉红-5-磺酸；(4)1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮；(5)5-氟-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮；(6)1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(7)1-乙酰基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮；(8)5'-硝基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮；(9)5'-硝基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(10)5-氟-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(11)5'-甲基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(12)5'-氯-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(13)5'-碘-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(14)5',7'-二甲基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(15)5'-氯-7'-甲基-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(16)5-溴-1H,1'H-[2,3]联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟；(17)3,2'-二氧代-1,3,1',2'-四氢-[2,3']联二氢亚吲哚-5'-磺酸钠；(18)3-羟基亚胺基-2'-氧代-,3,1',2'-四氢-[2,3']联二氢亚吲哚-5'-磺酸钠；

(19)5-溴-1H,1'H-[2,3]-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(20)5-溴-5'-硝基-1H,1'H-[2,3']-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟;(21)5'-甲基-1H,1'H-[2,3]-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(22)5'-氯-1H,1'H-[2,3]-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(23)5'-碘-1H,1'H-[2,3']-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(24)5',7'-二甲基-1H,1'H-[2,3]-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(25)5'-氯,7'-甲基-1H,1'H-[2,3']-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(26)5'-氨基-1H,1'H-[2,3']-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮;(27)5-NH-三甲基乙酰基-靛玉红-3-肟;(28)5'-氨基-1H,1'H-[2,3]-联二氢亚吲哚-3,2'-二酮-3-肟;(29)6-羟基-5-甲基靛玉红;(30)6,7'-二羟基-5-甲基靛玉红;(31)3,4,5-三羟基-6-(5-甲基-1H,1'H-[2',3]双-二氢亚吲哚-2,3'-二酮-6-基)-四氢吡喃-2-甲酸;(32)3,4,5-三羟基-6-(7'-羟基-5-甲基-1H1'H-[2',3]双二氢亚吲哚-2,3'-二酮-6-基)-四氢吡喃-2-甲酸;(33)5-甲基靛玉红;(34)靛玉红-5-磺酰胺;(35)靛玉红-5-磺酸(2-羟基乙基)-酰胺;(36)5-碘靛玉红-3'-单肟;(37)5-氟靛玉红;(38)5,5'-二溴靛玉红;(39)5-硝基靛玉红;(40)5-溴靛玉红;(41)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-肟(B10);(42)5-碘靛玉红;(43)靛玉红-5-磺酸-3'-单肟;(44)3,4-双(1-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(45)3-[1-甲基吲哚-3-基)-4-(1-丙基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(46)3-[1-(3-氰基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(47)3-[1-(3-氨基丙基)-吲哚-3-基]-4-(1-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(48)3-[1-(3-羧基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(49)3-[1-(3-氨基甲酰基-丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(50)3-[1-(3-氨基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-5-丙氧基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(51)3-[1-(3-羟基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-5-苯基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(52)3-[1-(3-氨基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-5-苯基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(53)

[0118] 3-[1-(3-羟基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-5-甲氧基羰基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(54)3-[1-(3-羟基丙基)吲哚-3-基]-4-(1-甲基-5-硝基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(55)3-(1-甲基吲哚-3-基)-4-[1-(3-羟基丙基)-5-硝基吲哚-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;(56)3-(2-氯苯基)-4-(1-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(57)3-(2,4-二氯苯基)-4-(1-甲基吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(58)3-(2-氯苯基)-4-[1-(3-羟基丙基)吲哚-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;(59)4-[1-(3-氨基丙基)吲哚-3-基]-3-(2-氯苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮;(60)7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(61)2-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(62)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(63)9-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(64)11-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(65)10-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(66)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基-[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(67)9-溴-7,12-二氢-4-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(68)9-溴-7,12-二氢-4-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(69)7,12-二氢-4-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(70)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(71)9-溴-7,12-二氢-2,3-二-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(72)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(73)7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(74)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚

因-6-(5H)-酮;(75)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(76)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-硫酮;(77)9-溴-5,12-双-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(78)9-溴-12-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6-(5H)-酮;(79)9-溴-5,7-双-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(80)9-溴-5,7,12-三-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(81)9-溴-7,12-二氢-5-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(82)9-溴-7,12-二氢-12-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(83)9-溴-7,12-二氢-12-(2-羟基乙基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6-(5H)-酮;(84)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(85)8,10-二氯-7,12-二氢-吲哚并

[0119] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(86)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(87)9-溴-7,12-二氢-5-甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(88)5-苄基-9-溴-7,12-二氢-5-甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(89)9-溴-7,12-二氢-12-甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(90)9-溴-12-乙基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(91)9-溴-7,12-二氢-12-(2-丙烯基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(92)7,12-二氢-9-甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(93)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(94)9-氟-7,12-二氢-12-(2-丙烯基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(95)11-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(96)9-溴-7,12-二氢-2-(甲基亚胺基胺)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(97)9-溴-7,12-二氢-2-(甲酸)吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(98)9-溴-7,12-二氢-10-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(99)9-溴-7,12-二氢-11-羟基甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(100)7,12-二氢-4-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(101)7,12-二氢-2,3-二羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(102)2,3-二甲氧基-9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(103)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(104)2,3-二甲氧基-9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(105)9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(106)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)-丙腈;(107)2-溴-9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(108)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)丙烯腈;(109)2-(3-羟基-1-丙炔基)-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(110)2-碘-9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(111)2-(3-氧代-1-丁烯基)-9-三氟甲基-7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;

[0120] (112)8-氯-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;

[0121] (113)2-碘-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(114)7,12-二氢-吡啶并[3',2':4,5]-吡咯并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(115)11-甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(116)2-[2-(1-羟基环己基)-乙炔基]-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(117)2-氰基-

7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(118)2-碘-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(119)11-乙基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(120)8-甲基-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(121)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)丙烯酸甲酯;(122)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(123)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(124)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(125)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(126)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(127)7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(128)9-氯-7,12-二氢-吲哚并

[0122] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(129)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(130)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并

[0123] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(131)10-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(132)11-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(133)11-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d]-[1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(134)9-氟-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(135)9-甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(136)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-硫酮;(137)8,10-二氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(138)9-溴-7,12-二氢-12-(2-羟基乙基)-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(139)9-溴-7,12-二氢-2,3-二羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(140)2-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(141)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(142)9-溴-7,12-二氢-12-甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(143)9-溴-7,12-二氢-5-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(144)7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(145)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(146)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(147)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(148)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(149)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(150)7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(151)9-氯-7,12-二氢-吲哚并

[0124] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(152)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(153)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并

[0125] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(154)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(155)9-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(156)11-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(157)10-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(158)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因基-[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(159)9-溴-7,12-二氢-4-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(160)9-溴-7,12-二氢-4-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(161)

[0126] 7,12-二氢-4-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(162)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(163)9-溴-7,12-二氢-2,3-二-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(164)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(165)

[0127] 7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(166)

[0128] 7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6-(5H)-酮;(167)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(168)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-硫酮;(169)9-溴-5,12-双-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(170)9-溴-12-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6-(5H)-酮;(171)9-溴-5,7-双-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(172)9-溴-5,7,12-三-(叔丁氧基羰基)-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;

[0129] (173)9-溴-7,12-二氢-5-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(174)9-溴-7,12-二氢-12-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(175)9-溴-7,12-二氢-12-(2-羟基乙基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6-(5H)-酮;(176)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(177)8,10-二氯-7,12-二氢-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(178)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(179)9-溴-7,12-二氢-5-甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(180)5-苄基-9-溴-7,12-二氢-5-甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(181)9-溴-7,12-二氢-12-甲基-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(182)9-溴-12-乙基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(183)9-溴-7,12-二氢-12-(2-丙烯基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(184)7,12-二氢-9-甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(185)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(186)9-氟-7,12-二氢-12-(2-丙烯基)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(187)11-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(188)9-溴-7,12-二氢-2-(甲基亚胺基胺)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(189)9-溴-7,12-二氢-2-(甲酸)-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(190)9-溴-7,12-二氢-10-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(191)9-溴-7,12-二氢-11-羟基甲基-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(192)7,12-二氢-4-羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(193)7,12-二氢-2,3-二羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(194)2,3-二甲氧基-9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(195)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(196)2,3-二甲氧基-9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(197)9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(198)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)-丙腈;(199)2-溴-9-硝基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(200)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)丙烯腈;(201)2-(3-羟基-1-丙炔基)-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(202)2-碘-9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(203)2-(3-氧代-1-丁烯基)-9-三氟甲基-7,12-四氢-吲哚并

[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(204)8-氯-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因并[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(205)2-碘-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(206)7,12-二氢-吡啶并[3',2':4,5]-吡咯并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(207)11-甲基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(208)2-[2-(1-羟基环己基)-乙炔基]-9-三氟甲基-7,12-二氢-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(209)2-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(210)2-碘-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(211)11-乙基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(212)8-甲基-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因并[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(213)3-(6-氧代-9-三氟甲基-5,6,7,12-四氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-2-基)丙烯酸甲酯;(214)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(215)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(216)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(217)

[0130] 7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(218)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(219)7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(220)9-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(221)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因并[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(222)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(223)10-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(224)11-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(225)11-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d]-[1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(226)9-氟-7,12-二氢-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(227)9-甲基-7,12-二氢-吲哚并

[0131] [3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(228)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-硫酮;(229)8,10-二氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(230)9-溴-7,12-二氢-12-(2-羟基乙基)-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(231)9-溴-7,12-二氢-2,3-二羟基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(232)2-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(233)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(234)9-溴-7,12-二氢-12-甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(235)9-溴-7,12-二氢-5-甲氧基羰基甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(236)7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(237)9-氰基-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(238)9-溴-7,12-二氢-2,3-二甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(239)2-溴-7,12-二氢-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(240)7,12-二氢-2,3-二甲氧基-9-三氟甲基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(241)2,9-二溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]-苯并吖庚因-6(5H)-酮;(242)7,12-二氢-9-三fluor甲基-吲哚并-[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(243)9-氯-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(244)8-溴-6,11-二氢-噻吩并[3',2':2,3]吖庚因并[4,5-b]吲哚-5(4H)-酮;(245)7,12-二氢-9-甲氧基-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(246)9-溴-7,12-二氢-吲哚并[3,2-d][1]苯并吖庚因-6(5H)-酮;(247)6-溴靛玉红;(248)6,6'-二溴靛玉红-3-肟;(249)6-溴靛玉红-3'-甲肟;(250)6-溴-5-甲基-靛玉红;(251)6-溴-5-胺基靛玉红;(252)6-溴-

5-甲基-靛玉红-3'-肟;(253)6-溴-靛玉红-3'-丙酮肟;(254)5-胺基-靛玉红;(255)5-胺基-靛玉红-3'-肟;(256)1-甲基靛玉红;(257)N-1-甲基异靛;(258)靛玉红-5-砜-(2-羟基乙基)酰胺;(259)5-乙基靛玉红;(260)5-异丙基靛玉红;(261)5-正丙基靛玉红;(262)5-羧基甲基靛玉红;(263)5-[2-(哌嗪-1-基)-乙-2-酮-1-基]靛玉红;(264)5-[2-(吗啉-1-基)-乙-2-酮-1-基]靛玉红;(265)N-(2-胺基乙基)-2-[3-(3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]乙酰胺;(266)N-甲基-2-[3-(3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]乙酰胺;(267)N,N-二甲基-2-[3-(3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]乙酰胺;(268)2-{2-[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-乙酰基胺基}-醋酸;(269)甲基-2-{2-[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-乙酰基胺基}-醋酸酯;(270)[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-甲基膦酸;(271)二乙基-[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-甲基膦酸酯;(272)5-乙酰基胺基靛玉红;(274)[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-琥珀酰胺酸;(275)2-胺基-N-[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-乙酰胺;(276)2-胺基-N-[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-丙酰胺;(277)5-(2-胺基乙基)-胺基靛玉红;(278)5-(2-羟基乙基)-胺基靛玉红;(279)靛玉红-5-磺酸-(哌嗪-1-基-酰胺);(280)靛玉红-5-磺酸-(吗啉-1-基-酰胺);(281)甲基-2-{[3'-氧代-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-磺酰胺基}-醋酸酯;(282)5-甲基靛玉红-3'-单肟;(283)5-乙基靛玉红-3'-单肟;(284)5-异丙基靛玉红-3'-单肟;(285)5-胺基靛玉红-3'-单肟;(286)5-乙酰基胺基靛玉红-3'-单肟;(287)2-胺基-N-[3-(3'-羟基亚胺基)(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基)-(2H,3H)吲哚-2-酮-5-基]-乙酰胺;(288)3-[3'-(亚胺基氧-O-(2-羟基乙基)-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮;(289)3-[3'-(亚胺基氧-O-(3-羟基丙基)-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮;(290)3-[3'-(亚胺氧基-O-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮;(291)3-[3'-(亚胺基氧-O-(2-(2-羟基-2-甲基)丙基)-(2'H,3'H)吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮;(292)2-{O-[2'-(2-氧代-(2H,3H)吲哚-3-亚基)-2'H,3'H-吲哚-3'-亚基]氨氧基}醋酸钠盐;(293)3-{O-[2'-(2-氧代-(2H,3H)吲哚-3-亚基)-2'H,3'H-吲哚-3'-亚基]氨氧基}丙酸钠盐;(294)4-{O-[2'-(2-氧代-(2H,3H)吲哚-3-亚基)-2'H,3'H-吲哚-3'-亚基]氨氧基}丁酸钠盐;(295)5-{O-[2'-(2-氧代-(2H,3H)吲哚-3-亚基)-2'H,3'H-吲哚-3'-亚基]氨氧基}戊酸钠盐;(296)3-[3'-亚胺基氧-O-乙氧甲酰基)-(2'H,3'H)-吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮;(297)乙基-2-{O-2'-(2-氧代-(2H,3H)吲哚-3-亚基-(2'H,3'H)-吲哚-3'-亚基]-胺氧基}-醋酸酯;(298)3-[3'-亚胺基氧-O-(N,N)-二甲基氨基甲酰基)]-(2'H,3'H)-吲哚-2'-亚基]-(2H,3H)吲哚-2-酮);(299)3'-肟基-7-氮杂靛玉红;(300)7-氮杂靛玉红-3'-肟醚;(301)1-甲基-5-氮杂靛玉红;(302)1-苄基-5'-氯-5-氮杂靛玉红;(303)1-丁基-5-氮杂靛玉红-3'-肟;(304)1-丁基-5-氮杂靛玉红-3'-肟O-甲基醚;(305)1-异丙基-5-氮杂异靛;(306)1-甲基-7-氮杂靛玉红;(307)1-苄基-5'-溴-7-氮杂靛玉红;(308)1-丁基-7-氮杂靛玉红-3'-肟;(309)1-丁基-7-氮杂靛玉红-3'-肟O-甲基醚;(310)1-异丙基-7-氮杂异靛;(311)2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酸;(312)2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-

1H-吲哚-3-甲酸;(313)2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酸;(314)2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酸;(315)2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酸乙酯;(316)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(317)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(318)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;

[0132] (319)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(320)N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-I—(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(321)N-(3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(322)N-(2-羟基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(323)N-(2-羟基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺(324);(325)2-甲基-3-(吗啉-4-羰基)-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(326)2-甲基-3-(吗啉-4-羰基)-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(327)2-甲基-3-(吗啉-4-羰基)-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(328)2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(329)2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(330)N,N,2-三甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(331)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(332)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(333)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(334)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(345)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(346)N-(3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(347)N-(3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(348)N-(2-吗啉基乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-7-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(349)N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(350)N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(351)N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;

[0133] (352)N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-

(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(353)N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(354)N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(355)N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(356)N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-6-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(357)N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-4-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;

[0134] (358)N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-7-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(359)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5,7-二甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(360)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[N-异丙基-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-5-磺酰胺-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(361)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(362)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-硝基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(363)N-(3-(二甲基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(364)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲氧基羰基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(365)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-7-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(366)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[N-(4-氟苯基)-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-5-磺酰胺-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺);(367)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[5-(哌啶-1-基磺酰基)-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-5-磺酰胺-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(368)N-(3-(二乙基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-1-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(369)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-羧基1-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(370)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-羧基1-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(371)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-6-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(372)N-(3-(二乙基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-6-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;

[0135] (373)N-(3-(二乙基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(374)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-4-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(375)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[5-(吡咯烷e-1-羰基)-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(376)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[N-(4-氟苯基)-5-甲酰胺-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(377)N-(3-(二乙基胺基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-7-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(378)N-(2-(二乙基胺基)乙

基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲氧基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(379)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-三氟甲氧基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(380)N-(2-(二乙基胺基)乙基)-2-甲基-7-[N-甲基-1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-5-磺酰胺-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(381)N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(382)N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N,2-二甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(383)N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N,2-二甲基-7-[1,2-二氢-6-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(384)N-苄基-N,2-二甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(385)2-甲基-3-[(S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-羰基]-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(386)2-甲基-3-[4-(2-羟基乙基)-哌嗪-1-羰基]-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;(387)2-甲基-3-(1,4'-联哌啶-1'-羰基)-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3-H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚;

[0136] (388)N-(3-(二乙基胺基)-2-羟基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(389)N-(3-(二乙基胺基)-2-羟基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(390)N-(3-(二乙基胺基)-2-羟基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(391)N-(3-(二甲基胺基)-2-羟基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(392)N-(2-羟基-3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(393)N-(2-羟基-3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3-H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(394)N-(2-羟基-3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3-H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(395)N-(2-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(396)N-(2-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(397)N-(2-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(398)N-(2-羟基-3-(哌啶-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;

[0137] (399)N-(2-羟基-3-(哌啶-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(400)N-(2-羟基-3-(哌啶-1-基)丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(401)N-[2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2-甲基-7-[1,2-二氢-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(402)N-[2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(403)N-[2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2-甲基-7-[1,2-二

氢-5氯-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(404)N-[3-(环己基(甲基)胺基)-2-羟基丙基]-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-甲基-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(405)N-(3-(二乙基胺基)-2-羟基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(406)N-(2-羟基-3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-6-氯-2-氧代-3-H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(407)N-[3-(环己基(甲基)胺基)-2-羟基丙基]-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-氟-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(408)5-溴靛玉红-3'-肟;(409)7-溴靛玉红-3'-肟;(410)7-氯靛玉红-3'-肟;(411)7-碘靛玉红-3'-肟;(412)7-氟靛玉红-3'-肟;(413)1-甲基-7-溴靛玉红-3'-肟;(414)(2'Z)-7-氟靛玉红;(415)(2'Z)-7-氯靛玉红;(416)(2'Z)-7-溴靛玉红;(417)(2'Z)-7-碘靛玉红;(418)(2'Z)-7-氟-1-甲基靛玉红;(419)(2'Z)-7-氯-1-甲基靛玉红;(420)(2'Z)-7-溴-1-甲基靛玉红;(421)(2'Z)-7-碘-1-甲基靛玉红;(422(2'Z,3'E)-7-氟靛玉红-3'-肟;(423)

[0138] (2'Z,3'E)-7-氯靛玉红-3'-肟;(424)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-肟;(425)(2'Z,3'E)-7-碘靛玉红-3'-肟;(426)(2'Z,3'E)-7-氟-1-甲基靛玉红-3'-肟;(427)(2'Z,3'E)-7-氯-1-甲基靛玉红-3'-肟;(428)(2'Z,3'E)-7-溴-1-甲基靛玉红-3'-肟;(429)(2'Z,3'E)-7-碘-1-甲基靛玉红-3'-肟;(430)(2'Z,3'E)-7-氟靛玉红-3'-丙酮肟;(431)(2'Z,3'E)-7-氯靛玉红-3'-丙酮肟;(432)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-丙酮肟;(433)(2'Z,3'E)-7-碘靛玉红-3'-丙酮肟;(434)(2'Z,3'E)-7-氟-1-甲基靛玉红-3'-丙酮肟;(435)(2'Z,3'E)-7-氯-1-甲基靛玉红-3'-丙酮肟;(436)(2'Z,3'E)-7-溴-1-甲基靛玉红-3'-丙酮肟;(437)(2'Z,3'E)-7-碘-1-甲基靛玉红-3'-丙酮肟;(438)(2'Z,3'E)-7-氟靛玉红-3'-甲肟;(439)(2'Z,3'E)-7-氯靛玉红-3'-甲肟;(440)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-甲肟;(441)(2'Z,3'E)-7-碘靛玉红-3'-甲肟;(442)(2'Z,3'E)-7-氟-1-甲基靛玉红-3'-甲肟;(443)(2'Z,3'E)-7-氯-1-甲基靛玉红-3'-甲肟;(444)(2'Z,3'E)-7-溴-1-甲基靛玉红-3'-甲肟、(2'Z,3'E)-7-碘-1-甲基靛玉红-3'-甲肟;(445)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-溴乙基)-肟];(446)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-溴乙基)-肟];(447)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(N,N-二乙基氨基甲酰基)-肟];(448)2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(N,N-二乙基氨基甲酰基)-肟];(449)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-肟];(450)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-肟],(451)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-吗啉-1-基-乙基)-肟],(452)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-吗啉-1-基-乙基)-肟];(453)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-咪唑-1-基-乙基)-肟];(454)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-咪唑-1-基-乙基)-肟];(455)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-哌嗪-1-基-乙基)-肟];(456)

[0139] (2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-二甲基胺基乙基)-肟];(457)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-二甲基胺基乙基)-肟];(458)(2'Z,3'E)-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-二乙基胺基乙基)-肟](459)(2'Z,3'E)-1-甲基-7-溴靛玉红-3'-[O-(2-二乙基胺基乙基)-肟];(460)N-(2-羟基-3-吗啉基丙基)-2-甲基-7-[1,2-二氢-5-溴-2-氧代-3H-吲哚-(Z)-3-亚基]-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酰胺;(461)6-溴靛玉红-3'-肟;(462)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-溴乙基)-肟];(463)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-羟基乙基)-肟];(464)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2,3-二羟基丙基)-肟];(465)(2'Z,3'E)-

6-溴靛玉红-3-[O—(N,N-二乙基氨基甲酰基)-肟];(466)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-二甲基胺基乙基)-肟];(467)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3-[O-(2-二乙基胺基乙基)-肟];(468)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-吡咯烷-1-基乙基)-肟];(469)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-吗啉-1-基乙基)-肟];(470)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-N,N-(2-羟基乙基)胺基乙基)-肟];(471)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-(O-{2-N,N-二甲基,N-(2,3-二羟基丙基)胺基]乙基}肟;(472)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-[O-(2-哌嗪-1-基乙基)-肟];(473)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-{O-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙基]肟;(474)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-O-{2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙基}

[0140] 肟;(475)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-O-{2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]乙基}肟;(476)(2'Z,3'E)-6-溴靛玉红-3'-O-[O-2-{4-[2-(2-羟基乙氧基)-乙基]哌嗪-1-基}乙基)肟;(477)异靛;(478)5-硝基靛玉红-3'-肟;(479)5'-溴-5-硝基靛玉红-3'-肟;(480)5'-羟基-5-硝基靛玉红-3'-肟;(481)5'-羟基-5-氯靛玉红-3'-肟;(482)5'-羟基-5-氟靛玉红-3'-肟;(483)5'-氯-5-硝基靛玉红-3'-肟;(484)5'-甲基-5-硝基靛玉红-3'-肟;(485)靛玉红-5-磺酸(2-羟基乙基)-酰胺;(486)(3-[3-(3,4-二羟基丁氧基胺基)-1H-吲哚-2-基]吲哚-2-酮);以及其盐、溶剂合物、类似物、同类物质、生物电子等排体、水解产物、代谢物、前体和前药(后文称为"候选物(1)至(486)")。

[0141] 在某些方案中,靛玉红的安生物可包括US20140275168A1、US20160243077A1、US20070276025A1、US9051306B2、US8859783B2、US8829203B2、US8552053B2、US7572923B2、EP2518139A1或WO2014053580A1(全部通过引用并入)中所述的任何衍生物。

[0142] 可通过靛玉红及其衍生物治疗的疾病

[0143] 包含靛玉红及其衍生物的目标药物制剂(或简称为"靛玉红及其衍生物")可用于治疗多种疾病。这些疾病包括但不限于,癌症,包括慢性髓细胞性白血病(CML)和恶性胶质瘤;神经退行性病变,包括阿尔兹海默症;炎性疾病,包括银屑病;或任何与GSK-3相关的疾病(例如,II型糖尿病(2型糖尿病)、阿尔兹海默症、炎症、癌症(例如,神经胶质瘤和胰腺癌)、以及躁郁症)。

[0144] 在某些实施方案中,癌症是神经胶质瘤、恶性胶质瘤、成神经管细胞瘤、胰腺癌、白血病如B细胞急性成淋巴细胞性白血病、B细胞慢性成淋巴细胞性白血病、AML(急性骨髓性白血病)和CML(慢性骨髓性白血病)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、波奇氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、边缘带细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、结直肠癌、成视网膜细胞瘤、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌(例如,紫杉醇耐药性卵巢癌)、甲状腺癌、骨癌、胃癌、肝癌、肾癌、软骨细胞癌、小细胞肺癌、大细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺表皮样癌和肺腺癌、宫颈癌、骨肉瘤、以及黑素瘤。

[0145] 在某些实施方案中,癌症是B细胞增殖性病变,例如套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)、双打击(double-hit(DH))DLBCL、原发性纵膈B细胞淋巴瘤(PMBL)、波奇氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、成免疫细胞性大细胞淋巴瘤、前体B成淋巴细胞性淋巴瘤、前体B细胞急性成淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(

Waldenströmmacroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结节外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、纵膈(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、或淋巴瘤样肉芽肿病。在某些实施方案中,B细胞增殖性病变是靛玉红耐药性B细胞增殖性病变或靛玉红耐药性套细胞淋巴瘤。

[0146] 在某些实施方案中,癌症是其中FGFR1被上调的癌症和/或其中FGFR1介导的信号传导被上调的癌症。

[0147] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗炎性疾病。

[0148] 在某些实施方案中,炎性疾病是炎性皮肤病症如银屑病。

[0149] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗炎症相关疾病或病变如糖尿病、肾病、肥胖症、听力丧失、纤维化相关疾病、关节炎、过敏、过敏性鼻炎、急性呼吸窘迫综合征、哮喘、支气管炎、炎症性肠病、自身免疫性疾病、肝炎、过敏性皮炎、天疱疮、肾小球性肾炎、动脉粥样硬化、结节病、强直性脊柱炎、威戈纳氏综合征g(Wegner's syndrome)、肺出血肾炎综合症(Goodpasture's syndrome)、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、特发性肺纤维化、急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、流感后肺炎、SARS、肺结核、疟疾、脓毒症、脑型疟疾、美洲锥虫病(Chagas disease)、血吸虫病、细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎、囊肿性纤维化、多发性硬化、阿尔兹海默症、脑脊髓炎、镰状细胞性贫血、胰腺炎、移植、全身性红斑狼疮、甲状腺炎、以及放射性肺炎、淋巴细胞增多综合征、或淋巴细胞性间质性肺炎。

[0150] 在某些实施方案中,糖尿病是II型糖尿病、I型糖尿病、尿崩症、糖尿病、成年糖尿病、青少年糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、营养不良相关性糖尿病、自身免疫性糖尿病、酮症倾向糖尿病、或抗酮症性糖尿病。

[0151] 在某些实施方案中,肾病是肾小球性肾炎、急性肾衰竭和慢性肾衰竭。

[0152] 在某些实施方案中,肥胖症是遗传性肥胖症、饮食型肥胖症、激素相关肥胖症、或与给予医疗相关的肥胖症。

[0153] 在某些实施方案中,听力丧失导致外耳道炎或急性中耳炎。

[0154] 在某些实施方案中,纤维化相关疾病是肺间质纤维化、肾纤维化、囊肿性纤维化、肝纤维化、创伤愈合或烧伤愈合。

[0155] 在某些实施方案中,关节炎是类风湿性关节炎、类风湿性脊柱炎、银屑病性关节炎、骨关节炎或痛风。

[0156] 在某些实施方案中,肠易激疾病是肠易激综合征、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎(节段性回肠炎)、胃炎、食道炎、胰腺炎或腹膜炎。

[0157] 在某些实施方案中,自身免疫性疾病是硬皮病、全身性红斑狼疮、重症肌无力、移植排异、内毒素休克、脓毒症、银屑病、湿疹、皮炎或多发性硬化。

[0158] 在某些实施方案中,肝炎是病毒性慢性肝炎。

[0159] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗苦于以眼睛或眼睛附件的炎症为特征的眼科疾病的患者,该眼科疾病为例如干眼症或干燥综合征(Sjogren's disease)。

[0160] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗皮肤病变,包括皮肤炎症。在某些实施方案中,皮肤病变选自由过敏性皮炎、痤疮或银屑病所组成的群组,更优选银屑病。在某些实施方案中,皮肤病变是炎症性皮肤病症、甲癣、皮肤癌症、异常角质化引起的疾病、皮肤老化、脓疱性皮肤病、过敏性皮炎(AD)、湿疹、重复感染的皮肤、异常角质化(例如,痤

疮、鱼鳞癣和掌跖角化病)。

[0161] 在某些实施方案中,银屑病是慢性斑块型银屑病、滴状银屑病、红皮型银屑病、脓疱性银屑病、银屑病皮损、银屑病甲损、以及其组合。

[0162] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗神经障碍。在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于再生神经障碍中的神经。

[0163] 在某些实施方案中,神经障碍是帕金森症(Parkinson's disease)、亨廷顿症(Huntington's disease)、阿尔兹海默症、唐氏症(Down's disease)、脑血管病变、脑卒中、脑缺血和神经算上、脊髓损伤、亨廷顿氏舞蹈症、多发性硬化、肌萎缩性脊髓侧索硬化、癫痫、焦虑症、精神分裂症、多巴胺失调、抑郁症和躁狂抑郁症。

[0164] 在某些实施方案中,神经障碍是老年性记忆障碍(AAMI)、轻度认知功能障碍(MCI)、阿尔兹海默症(AD)、脑血管性痴呆(CVD)和相关的逆基因退行性神经病症。

[0165] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于抑制病原体如病毒、细菌、真菌、酵母或疟原虫的复制。

[0166] 在某些实施方案中,病毒是疱疹病毒(例如,1型单纯疱疹病毒(HSV-1)、2型单纯疱疹病毒(HSV-2)、巨细胞病毒、varicella zoster virus(VZV)、1型牛疱疹病毒(BHV-1)、1型马疱疹病毒(EHV-1)、为狂犬病病毒(PRV)、EB病毒(Epstem Barr virus)、6型人类疱疹病毒、7型人类疱疹病毒、以及8型人类疱疹病毒)、乙肝病毒、丙肝病毒、人类乳头瘤病毒、人类免疫缺陷型病毒(HIV)、黄病毒、或人类T细胞白血病病毒(HTLV)。

[0167] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗HIV感染、或HIV-1相关的痴呆(HAD)如轻度认知和运动功能障碍(minor cognitive minor motor disease(MCMD))。

[0168] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗与细菌的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性增加相关的革兰氏阳性细菌感染。

[0169] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)的感染,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染。

[0170] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗念珠菌症,例如由白色念珠菌(Candida albicans)感染造成的念珠菌症。

[0171] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗心脏功能下降的损伤或疾病,例如心肌梗死和心肌梗死造成的心肌损害;动脉粥样硬化;冠状动脉疾病;血管阻塞性疾病;扩张型心肌病;心衰竭;心肌坏死;心脏瓣膜病;心室心肌的不致密化;以及肥厚型心肌病。

[0172] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗心血管疾病,例如狭窄、动脉硬化和再狭窄。

[0173] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于诱导有此需要的患者或受试者体内的免疫耐受。在某些实施方案中,患者患有自身免疫性疾病或免疫炎性疾病。在某些实施方案中,免疫炎性疾病是全身性红斑狼疮(SLE)、糖尿病(I型)、哮喘、关节炎、恶性贫血或多发性硬化。在某些实施方案中,自身免疫性疾病或所述免疫炎性疾病是自身免疫性血液病;肌肉系统的自身免疫性疾病;耳部的自身免疫性疾病;自身免疫性眼病;肾脏的自身免疫性疾病;自身免疫性皮肤病;自身免疫性心血管疾病;自身免疫性内分泌疾病;自身免疫性胃肠疾病;自身免疫性神经疾病;以及全身性自身免疫疾病。在某些实施方案中,自身免疫性疾

病是恶性贫血、自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、特发性血小板减少性紫癜、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、自身免疫性听力丧失、美尼尔氏综合征(Meniere's syndrome)、莫伦氏病(Mooren's disease)、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、小柳原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease)、肾小球性肾炎、IgA肾病、糖尿病(I型)、天疱疮、寻常天疱疮、落叶型天疱疮、红斑性天疱疮、大疱性类天疱疮、白癜风、获得性大疱性表皮松解、斑秃、自身免疫性心肌炎、血管炎、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome)、巨细胞动脉炎、川崎病(Kawasaki's disease)、结节性多动脉炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)和韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、爱迪生氏病(Addison's disease)、自身免疫性甲状旁腺功能减退、自身免疫性垂体炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、格拉夫病(Grave'sDisease)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、1型多腺体自身免疫综合征(PAS-1)、2型多腺体自身免疫综合征(PAS-2)和3型多腺体自身免疫综合征(PAS-3),包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、炎症性肠病、乳糜泻、节段性回肠炎(Crohn's disease)、多发性硬化、重症肌无力、格林-巴里综合征(Guillan-Barre syndrome)和慢性炎症性脱髓鞘性神经病,包括全身性红斑狼疮、抗磷脂综合征、自身免疫性淋巴细胞增殖性疾病、自身免疫性多内分泌腺病、白塞氏病(Bechet'sdisease)、肺出血肾炎(Goodpasture's disease)、类风湿性关节炎、骨关节炎、脓毒性关节炎、结节病、硬皮病、干燥综合征、肌肉系统的自身免疫性疾病、耳部的自身免疫性疾病、自身免疫性眼病、肾脏的自身免疫性疾病、自身免疫性皮肤病、自身免疫性心血管疾病、自身免疫性内分疾病、自身免疫性胃肠疾病、自身免疫性神经疾病、全身性自身免疫性疾病、全身性红斑狼疮、I型糖尿病、关节炎、或多发性硬化。

[0174] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗或预防纵向骨生长障碍。在某些实施方案中,纵向骨生长障碍是矮小症、侏儒症(microplasia或dwarfism)、或性早熟。

[0175] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗c-Met引起的疾病或血管生成因子引起的疾病,例如癌症、妊娠期糖尿病、糖尿病视网膜病变、或黄斑变性。

[0176] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗杜氏肌营养不良(Duchenne Muscular Dystrophy(DMD))或DMD的非人模型。

[0177] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗脓毒病、动脉硬化、急性冠脉综合征、中风、肺气肿、急性呼吸窘迫综合征、骨质疏松、高血压、肥胖症、糖尿病、关节炎、或脑病。

[0178] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可以用于治疗口腔溃疡、口腔癌、食道炎、食道癌、胃炎、十二指肠溃疡、胃癌、炎症性肠病、肠易激综合征、结直肠癌、胆管炎、胆囊炎、胰腺炎、胆管癌、和胰腺癌。

[0179] 在某些实施方案中,靛玉红及其衍生物可用于治疗Castiemarf病、狼疮、多发性硬化、色素性硬皮病(scleroderma pigmentosa)、自身免疫性淋巴细胞增殖综合征(ALPS)、重症肌无力、糖尿病、哮喘、类风湿性关节炎、白癜风、迪格奥尔格综合征(diGeorge's syndrome)、格拉夫病、寻常天疱疮、克罗恩氏病(Crohn's disease)、炎症性肠病、结肠炎、睾丸炎、葡萄膜炎、移植后淋巴细胞增生性疾病(PTLD)、或自身免疫性疾病相关的淋巴结病(ADALA).

[0180] 药物赋形剂

[0181] 根据本公开的药物组合物也可包含药物赋形剂。它们是一种或多种粘合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、甜味剂、芳香剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、泡腾剂和其它赋形剂。此类赋形剂是该领域中已知的。

[0182] 填充剂的实例为一水合乳糖、无水乳糖和各种淀粉;粘合剂的实例为各种纤维素和交联聚乙烯基吡咯烷酮、微晶纤维素如Avicel®PH101和Avicel®PH102、微晶纤维素、和硅化微晶纤维素(ProSolvSMCC®)。

[0183] 适合的润滑剂包括在待压缩粉末的流动性方面起作用的剂,它们是胶体二氧化硅如Aerosil®200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硅胶。

[0184] 甜味剂的实例为任何天然甜味剂或人工甜味剂,例如蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜和安赛蜜(acsulfame)。芳香剂的实例为Magnasweet®(商标为MAFCO)、口香糖风味剂、以及水果风味剂等。

[0185] 防腐剂的实例为山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其它酯类如对羟基苯甲酸丁酯、醇类如乙醇或苯甲醇、酚化合物如苯酚、或季铵化合物如氯化苯甲烃铵。

[0186] 适合的稀释剂包括药学可接受的惰性填料,例如微晶纤维素、乳糖、磷酸二氢钙、糖类、和/或前述任意者的混合物。稀释剂的实例包括微晶纤维素,例如Avicel®PH101和Avicel®PH102;乳糖,例如一水合乳糖、无水乳糖、和Pharmatose®DCL21;磷酸二氢钙,例如

[0187] Emcompress®;甘露醇;淀粉;山梨醇;蔗糖;以及葡萄糖。

[0188] 适合的崩解剂包括轻度交联的聚乙烯基吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉蜀黍淀粉、改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉二醇钠、以及其混合物。

[0189] 泡腾剂的实例为泡腾搭档,例如有机酸与碳酸盐(酯)或碳酸氢盐。适合的有机酸包括,举例而言,柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、海藻酸、以及其酐和酸盐。适合的碳酸盐和碳酸氢盐包括,举例而言,碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐、和精氨酸碳酸盐。另选地,可仅存在泡腾搭档的碳酸氢钠组分。

[0190] 使用本文所述靛玉红制剂的方法

[0191] 1.纳米微粒组合物的应用

[0192] 本文所述的纳米微粒靛玉红组合物可用于治疗上文中标题为“可通过靛玉红及其衍生物治疗的疾病”的章节中所述的任何疾病和病症。

[0193] 在某些实施方案中,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物可用于治疗癌症,包括上文中标题为“由靛玉红及其衍生物治疗的疾病”的章节中所述的任何癌症。举例而言,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物也可用于治疗白血病,尤其是慢性骨髓性白血病(CML)和恶性胶质瘤。

[0194] 本文所述的纳米微粒靛玉红组合物也可用于治疗炎性疾病,包括银屑病。

[0195] 本文所述的纳米微粒靛玉红组合物还可用于治疗神经退行性病变,包括阿尔兹海默症。

[0196] 本文所述的纳米微粒靛玉红组合物也可用于治疗与GSK-3相关的任何其它疾病。

[0197] 糖原合成酶激酶3(GSK-3)是介导磷酸盐分子加成到丝氨酸或苏氨酸氨基酸残基上的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。已经证实,GSK-3作为激酶以各种不同途径用于超过四十种不同的蛋白质。在哺乳动物体内,GSK-3由两个已知的基因GSK-3α(GSK3A)和GSK-3β(GSK3B)编码。由于其牵涉到大量信号传导途径中,GSK-3已经与一系列备受关注的疾病关联起来,这些疾病包括II型糖尿病(2型糖尿病)、阿尔兹海默症、炎症、癌症(例如,神经胶质瘤和胰腺癌)和躁郁症。

[0198] 2.剂型

[0199] 本文所述的纳米微粒靛玉红组合物可经由任何传统手段给药至受试者,该手段包括但不限于口服给药、直肠给药、眼部给药、肠道外(例如,静脉、肌肉或皮下)给药、脑池内给药、肺部给药、阴道给药、腹膜给药、局部给药(例如,粉末、凝胶、乳霜、油膏或滴液),或作为颊腔或鼻腔喷雾而给药。如本文所用,术语“受试者”用于指代动物,优选哺乳动物,包括人类或非人类。术语“患者”和“受试者”可互换使用。本文所述的纳米微粒靛玉红组合物也可给药至中枢神经系统,例如,给药至脑或脊髓。在某些实施方案中,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物被给药至脑。根据某些实施方案,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物与增强纳米微粒靛玉红组合物对血脑屏障(BBB)的渗透性的药剂一起给药。

[0200] 此外,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物可配制为任何适合的剂型,包括但不限于,分散液、凝胶、气雾剂、油膏、乳霜、控释制剂、快融制剂、冻干制剂、片剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、以及混合的立即释放和控释制剂。

[0201] 适用于肠道外注射的纳米微粒靛玉红组合物可包含生理学可接受的无菌的水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及用于重建为无菌的可注射溶液或分散于的无菌粉末。适合的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚(乙二醇)、甘油等)、其适合的混合物、植物油(例如,橄榄油)和可注射的有机酯类例如油酸乙酯。举例而言,可通过使用涂层如卵磷脂、通过在分散液情况下维持所需的粒径、以及通过使用表面活性剂,维持适宜的流动性。

[0202] 纳米微粒靛玉红组合物也可含有佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等确保对于微生物生长的阻止。也可能希望包括等张剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的药剂如单硬脂酸镁和明胶带来延长的对于可注射药物形式的吸收。

[0203] 用于口服给药的固体剂型包括但不限于,胶囊、片剂、丸剂、粉末剂及颗粒剂。在此类固体剂型中,活性剂与下述至少一种混合:(a)一种或多种惰性赋形剂(或载体),例如柠檬酸钠或磷酸氢二钙;(b)填料或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(c)粘合剂,例如羧甲基纤维素、韩藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(d)湿润剂,例如甘油;(e)崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、改造算、某些复合硅酸盐和碳酸钠;(f)溶液缓凝剂,例如石蜡;(g)吸收加速剂,例如季铵化合物;(h)润湿剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(i)吸附剂,例如高岭土和膨润土;以及(j)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚(乙二醇)、月桂基硫酸钠、或其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂,剂型中也可包含缓冲剂。

[0204] 用于口服给药的液体纳米微粒靛玉红剂型包括药学可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了靛玉红之外,液体剂型也可包含该领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其

他溶剂、增溶剂和乳化剂。示例性的乳化剂是乙醇;异丙醇;碳酸乙酯;乙酸乙酯;苯甲醇;苯甲酸苄酯;丙二醇;1,3-丁二醇;二甲基甲酰胺;油类如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油;甘油;四氢呋喃醇;聚(乙二醇);失水山梨醇的脂肪酸酯;或这些物质的混合物等。

[0205] 除了此类惰性稀释剂之外,组合物还可包括佐剂,例如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、芳香剂和芬芳剂。

[0206] 处于例示性说明的目的,给出下述实施例。但应理解,本文所述的纳米微粒靛玉红组合物并不限于这些实施例中描述的具体条件或细节。贯穿本说明书,对于包括美国专利在内公众可获得的文献的任何和全部引用是通过引用而具体地并入本文的。

[0207] 在下述实施例中,D_{50}值是粒径,50%的靛玉红颗粒的粒径低于该值。同样,D_{90}值是粒径,90%的靛玉红颗粒的粒径低于该值。

[0208] 也使用光学显微镜研究下述实施例中的制剂。本文中,“稳定的”纳米微粒分散体(均匀布朗运动)可轻易地从“凝集的”分散体(不运动的相对大的不均匀颗粒)崩解。如该领域中所知和本文中所用,稳定意为颗粒基本上不凝集或熟化(基本粒径增加)。

[0209] [实施例]

[0210] 实施例1:单乳液

[0211] 将10mg的6-溴靛玉红-3’-肟6-BIA)和150mg的聚丙交酯(PLA)溶解在3ml的乙酸乙酯中,以形成PLA-靛玉红溶液。将这一溶液与10ml的聚乙烯醇的5%水溶液在玻璃小瓶中混合,并使用探头超声波仪以60%功率输出进行45秒的超声波处理。将所得乳液磁力搅拌2小时,以令乙酸乙酯挥发。

[0212] 发现所得的PLGA封装的6-BIA纳米颗粒具有220nm的平均粒径。

[0213] 实施例2:沉淀方法

[0214] 通过涡旋和超声波处理将10.0mg的6-BIA和20.0mg的聚(乙二醇-共-聚丙交酯)、AK31的PolySciTech溶解在2mL丙酮中;在含有0.5%HPMC E3+2% PVA(80%水解)的30mL烧杯中制备20mL的水溶液,在以600rpm搅拌下使用带27G针头的1mL注射器将AK31/6-BIA溶液加至该水溶中,之后搅拌30至60分钟,并令丙酮挥发。

[0215] 洗涤并过滤之后,测量经封装的6-BIA粒径,测量值为86nm。

[0216] 实施例3:沉淀方法

[0217] 将10mg的靛玉红和150mg的PLGA溶解在10ml的二甲基亚砜(DMSO)中。随后,在搅拌下将该靛玉红-PLGA溶液滴加到含有200ml的5重量%聚乙烯醇溶液的烧杯中。通过正切流动过滤纯化所得靛玉红纳米颗粒。

[0218] 使用马尔文(Malvern)粒径分析仪(Worcestershire,UK)执行粒径分析。测得经封装的靛玉红的平均粒径为225.0nm,且靛玉红负载率为2%。

[0219] 实施例4:沉淀方法

[0220] 通过涡旋和超声波处理将10.0mg的6-BIA和20.0mg的聚(乙二醇-共-聚丙交酯)、AK31的PolySciTech溶解在2mL丙酮中;在含有0.5%HPMC E3+2% PVA(80%水解)的30mL烧杯中制备20mL的水溶液,在以600rpm搅拌下使用带27G针头的1mL注射器将AK31/6-BIA溶液加至该水溶中,之后搅拌30至60分钟,并令丙酮挥发。

[0221] 洗涤并过滤之后,测量经封装的6-BIA粒径,测量值为67.5nm。

[0222] 实施例5:6-BIA的溶解度测量

[0223] 作为对照,测试不含聚合物的6-BIA溶解性。将1.10mg的6-BIA加入110mL的Tween 20在PBS中的2%溶液中。简短搅拌之后,将1mL的所得悬浮液立即收集在微量离心管中。将该微量离心管以14,000rpm离心15分钟。收集800μL的上清液,通过HPLC(292nm)测量6-BIA浓度,测量值为2.20μg/ml。

[0224] 实施例6:6-BIA纳米颗粒的溶解度测量

[0225] 将实施例4中获得的经封装的6-BIA纳米颗粒再次悬浮在Tween20在PBS中的2%溶液中,以形成含有大约1.32mg/ml的封装在纳米颗粒中的6-BIA的纳米颗粒悬浮液。简短搅拌之后,将1mL的所得悬浮液立即收集在微量离心管中。将该微量离心管以14,000rpm离心15分钟。收集800μL的上清液,通过HPLC(292nm)测量6-BIA浓度,测量值为5.72μg/ml。

[0226] 因此,经封装的6-BIA纳米颗粒显示高于6-BIA本身的即溶性(5.72μg/ml,与实施例5中的2.20μg/ml比较)。

[0227] 实施例7:6-BIA的30分钟后溶解测量

[0228] 作为对照,首先测试不含聚合物的6-BIA溶解性。将1.10mg的6-BIA加入110mL的Tween 20在PBS中的2%溶液中。搅拌30分钟之后,将1mL的所得悬浮液立即收集在微量离心管中。将该微量离心管以14,000rpm离心15分钟。收集800μL的上清液,通过HPLC(292nm)测量6-BIA浓度,测量值为3.89μg/ml。

[0229] 实施例8:6-BIA纳米颗粒的30分钟后溶解测量

[0230] 将实施例4中获得的经封装的6-BIA纳米颗粒再次悬浮在Tween20在PBS中的2%溶液中,以形成含有大约1.32mg/ml的纳米颗粒中的6-BIA的纳米颗粒悬浮液。搅拌30分钟之后,将1mL的所得悬浮液立即收集在微量离心管中。将该微量离心管以14,000rpm离心15分钟。收集800μL的上清液,通过HPLC(292nm)测量6-BIA浓度,测量值为8.05μg/ml。

[0231] 因此,经封装的6-BIA纳米颗粒显示高于6-BIA本身的30分钟溶解性(8.05μg/ml,与实施例7中的3.89μg/ml比较)。