



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116059203 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 05

(21) 申请号	202211516732.7	A61P 9/00 (2006.01)
(22) 申请日	2016.05.24	A61P 1/16 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61P 13/12 (2006.01)
	62/167,216 2015.05.27 US	A61P 27/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61P 43/00 (2006.01)
	201680044106.9 2016.05.24	A61P 35/00 (2006.01)
(71) 申请人	赛博治疗有限责任公司	A61P 9/10 (2006.01)
地址	美国加利福尼亚州	A61P 1/00 (2006.01)
(72) 发明人	格雷琴·贝恩	A61P 7/00 (2006.01)
	吉莉安·弗朗西斯·埃文斯	A61P 25/00 (2006.01)
	约翰·霍华德·哈钦森	A61P 21/00 (2006.01)
	戴维·罗纳根	A61P 19/04 (2006.01)
(74) 专利代理机构	北京安信方达知识产权代理	A61P 19/08 (2006.01)
	有限公司 11262	A61P 17/00 (2006.01)
专利代理师	陆扬 郑霞	A61P 1/18 (2006.01)
(51) Int.Cl.		A61P 15/00 (2006.01)
	A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 17/04 (2006.01)
	A61K 31/4155 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
	A61K 45/06 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
	A61P 11/00 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
		A61P 27/06 (2006.01)
		A61P 11/06 (2006.01)

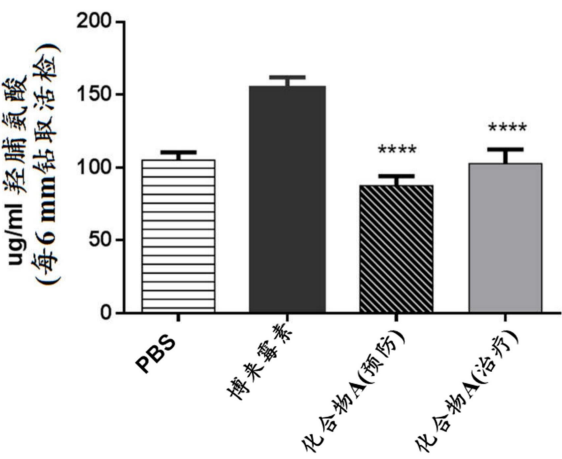
权利要求书6页 说明书81页 附图4页

(54) 发明名称

自分泌运动因子抑制剂及其用途

(57) 摘要

本申请涉及自分泌运动因子抑制剂及其用途。本文描述了用于治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法和组合物。本文公开的方法和组合物包括使用至少一种自分泌运动因子抑制剂化合物。



****与博来霉素相比 $p<0.0001$
单因素ANOVA (Dunnett检验)

1. 一种自分泌运动因子抑制剂在制备用于治疗或预防如下的药物的用途：

a) 与如下的一种或更多种相关的肺纤维化：石棉沉着病、硅肺、职业危害、环境污染物、吸烟、自身免疫性结缔组织病症、结缔组织病症如结节病、感染性疾病或医疗；

b) 与如下的一种或更多种相关的心脏纤维化：心肌纤维化、感染性疾病、肉芽肿、代谢贮积障碍、发育障碍、动脉硬化、暴露于毒素或刺激物、或心脏组织的炎性病症；

c) 与如下的一种或更多种相关的肝的纤维化：酒精中毒、非酒精性脂肪肝病、病毒感染、自身免疫性肝炎、进行性块状纤维化、暴露于毒素或刺激物、先天性肝纤维化、细菌感染、寄生虫感染、酗酒、原发性硬化性胆管炎、药物或机械性阻塞；

d) 眼纤维化；

e) 与如下的一种或更多种相关的肾纤维化：与损伤/纤维化相关的肾病、狼疮、肾脏硬皮病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症、与人慢性肾病 (CKD) 相关的 IgA 肾病肾纤维化、慢性进行性肾病 (CPN)、肾小管间质纤维化、输尿管梗阻、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化症、进行性肾小球肾病 (PGN)、内皮性/血栓性微血管病损伤、HIV 相关性肾病、或与暴露于毒素、刺激物或化疗剂相关的纤维化；

f) 腹膜纤维化；

g) 粘连；

h) 纤维瘤病；

i) 动脉粥样硬化；

j) 淀粉样变性；

k) 与如下的一种或更多种相关的胃肠道的纤维化病况：硬皮病、辐射诱导的肠纤维化、与前肠炎性疾病相关的纤维化或与后肠炎性疾病相关的纤维化；

l) 眼的纤维化病况；

m) 骨髓或造血组织的纤维化病况；

n) 神经系统的纤维化病况；

o) 影响选自如下的一种或更多种的组织的纤维化病况：肌肉、腱、软骨、皮肤、血管组织、胰腺组织、子宫组织、卵巢组织、神经组织、睾丸组织、腹膜组织、结肠、小肠、胆道或肠；

p) 结肠炎；

q) 瘙痒症；

r) 神经疾病；

s) 炎性疾病；

t) 自身免疫性疾病；

u) 芽式血管生成或套叠式血管生成；

v) 选自以下的癌症：急性淋巴母细胞白血病、急性髓样白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、胆管癌、骨癌、脑干胶质瘤、脊髓肿瘤、支气管瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、结肠直肠癌、颅咽管瘤、硬纤维瘤、胚胎瘤、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤因肉瘤家族肿瘤、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球

蛋白血症、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、间皮瘤、口癌、髓样白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、乳头状瘤病、甲状旁腺瘤、阴茎癌、咽癌、中间分化的松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞扎里综合征 (Sezary syndrome)、小细胞肺癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、胸腺瘤和胸腺癌、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、维尔姆斯瘤、滤泡性淋巴瘤、嘴唇和口腔癌、鼻腔和副鼻窦癌、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、腺癌、腺样囊性癌、腺鳞癌、分化良好的癌、浆液性癌、小细胞癌、浸润性鳞状细胞癌、大细胞癌、胰岛细胞癌、燕麦细胞癌、鳞状癌、未分化癌、疣状癌、肾细胞癌、乳头状浆液性腺癌、梅克尔细胞癌、软组织癌、支气管腺体癌、毛细血管癌、巴氏腺癌、癌肉瘤、乳头状瘤/癌、透明细胞癌、子宫内膜样腺癌、转移癌、粘液表皮样癌、干胆管型肝癌 (cholangiocarcinoma)、光化性角化病、囊腺瘤、肝腺瘤病、恶性间皮瘤、垂体瘤、性腺外生殖细胞瘤、胃泌素瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、松果体和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、分泌生长抑素的肿瘤、内胚窦瘤、类癌、中央脑星形细胞瘤、胰高血糖素瘤、肝腺瘤、胰岛瘤、浆细胞瘤、血管活性肠肽瘤、嗜铬细胞瘤、上皮内瘤形成、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、浆细胞瘤、上皮间鳞状细胞瘤、子宫内膜增生、局灶性结节性增生、血管内皮瘤、淋巴管肌瘤病和恶性胸腺瘤、AIDS相关淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肢端雀斑样痣黑素瘤、浅表扩张性黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、腺癌结节性黑素瘤、血管瘤、腺瘤、腺肉瘤、软骨肉瘤、子宫内膜间质肉瘤、尤因肉瘤、平滑肌肉瘤、假性肉瘤、下丘脑和视觉通路神经胶质瘤、肺母细胞瘤、和血管母细胞瘤 (hemangiblastomas)；

w) 气道疾病；

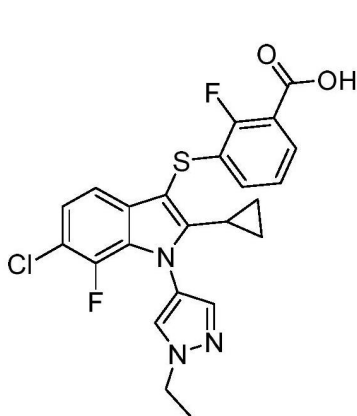
x) 眼内压或青光眼；

y) 神经性疼痛；

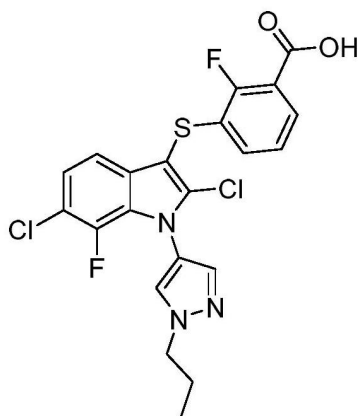
z) 脂肪肝病、脂肪变性、胆汁淤积性肝病、胆汁淤积或胆管病变；或

aa) 血管生成；

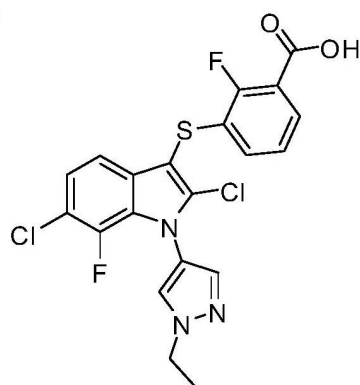
所述自分泌运动因子抑制剂具有以下结构中的一种：



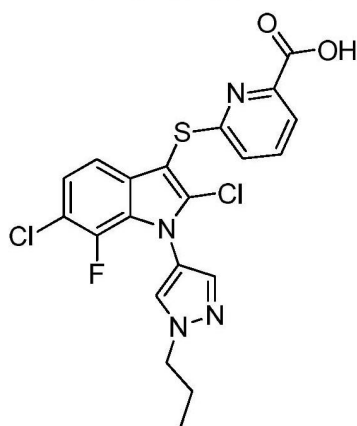
化合物 A



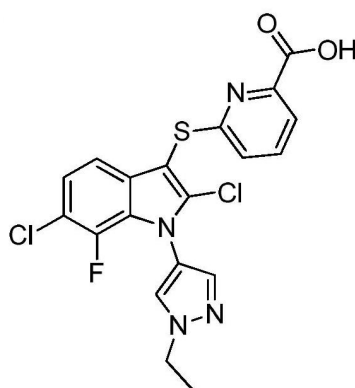
化合物 B



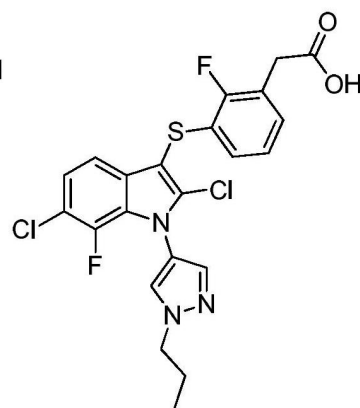
化合物 E



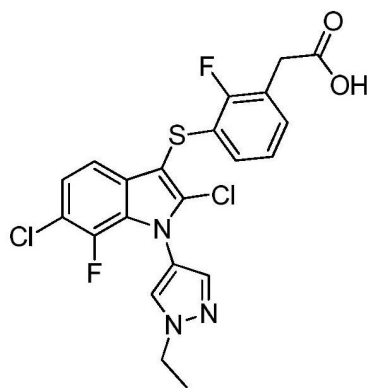
化合物 F



化合物 G



化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

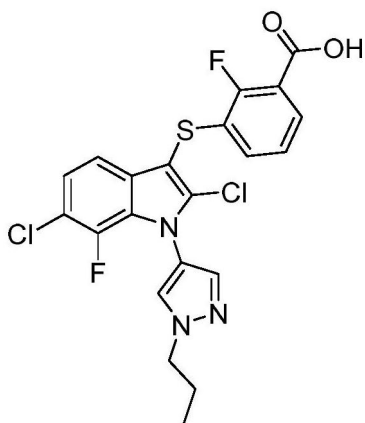
2. 根据权利要求1所述的用途, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H或化合物I是呈药学上可接受的盐的形式。

3. 根据权利要求1所述的用途, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H或化合物I是呈钠盐的形式。

4. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述自分泌运动因子抑制剂被局部施用、口服施用或肠胃外施用。

5. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述自分泌运动因子抑制剂被全身施用。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂被口服施用。
7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂具有以下结构:



化合物 B

- 或其药学上可接受的盐。
8. 根据权利要求7所述的用途,其中化合物B是呈药学上可接受的盐的形式。
9. 根据权利要求7所述的用途,其中化合物B是呈钠盐的形式。
10. 根据权利要求7所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂被局部施用、口服施用或肠胃外施用。
11. 根据权利要求7所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂被全身施用。
12. 根据权利要求7所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂被口服施用。
13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物是呈口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式。
14. 根据权利要求7所述的用途,其中所述自分泌运动因子抑制剂通过注射或静脉注射被施用至哺乳动物。
15. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物与至少一种另外的治疗剂一起施用。
16. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述结肠炎为自身免疫性结肠炎、特发性结肠炎、医源性结肠炎、缺血性结肠炎或感染性结肠炎。
17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述结肠炎是炎性肠病、溃疡性结肠炎、显微镜下结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、胶原性结肠炎、改道性结肠炎、化学性结肠炎、或来自艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)或大肠杆菌的产志贺毒素群(*Shigatoxigenic group*)引起的感染的结肠炎。
18. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述瘙痒症是由如下引起的:超敏反应、荨麻疹、真菌和细菌来源的皮肤病、外寄生虫感染、痔、甲状腺功能减退、甲状腺毒症、糖尿病中的黏膜念珠菌病、霍奇金病、干燥病、银屑病、湿疹、晒斑、脚癣、昆虫叮咬、有毒植物、黄疸、红细胞增多症、疥疮、虱子、蠕虫、甲状腺疾病、糖尿病、头皮屑、缺铁性贫血、寄生虫感染、药物、胆汁淤积、妊娠、HIV感染、疱疹样皮炎、皮炎、类天疱疮、舍格伦综合征、毛囊角化病(Darier's disease)、良性家族性天疱疮(Hailey-Hailey disease)、鱼鳞病、舍-拉综合征(Sjögren-Larsson syndrome)、皮肤真菌病、毛囊炎、脓疱疮、虱病、病毒感染、皮脂缺乏症、特应性湿疹、接触性皮炎、药物反应、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、肥大细胞增多症(色素性荨麻疹)、粟疹(miliaria)、瘢痕、荨麻疹、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样真菌病、皮肤B细胞淋

巴瘤、皮肤白血病、妊娠性类天疱疮、妊娠性多形疹(polymorphic eruption of pregnancy)或妊娠性痒疹。

19. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述瘙痒是肾瘙痒症、胆汁淤积性瘙痒症、血液瘙痒症或内分泌瘙痒症。

20. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述炎性病症由如下引起:(a)与角膜溃疡、巨乳头性结膜炎、睑炎、睑板腺囊肿(chelazion)、葡萄膜炎、干眼症相关的眼部炎症,术后炎症和接触镜相关的炎症;(b)变应性疾病,诸如花粉症、鼻炎、季节性变应性结膜炎、春季结膜炎和其他嗜酸性粒细胞介导的病况;(c)皮肤病,诸如银屑病、接触性皮炎、湿疹、传染性皮肤溃疡、开放性创伤和蜂窝织炎;(d)感染性疾病,包括脓毒症、脓毒性休克、脑炎、感染性关节炎、内毒素性休克、革兰氏阴性休克、雅里希-赫克斯海默反应(Jarisch-Herxheimer reaction)、带状疱疹、中毒性休克、脑型疟疾、细菌性脑膜炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、莱姆病和HIV感染;(e)消耗病,诸如继发于癌症和HIV的恶病质;(f)由于器官、组织或细胞移植(例如,骨髓、角膜、肾、肺、肝、心脏、皮肤、胰岛)引起的炎症,包括移植排斥和移植物抗宿主病;(g)药物治疗的不良反应,包括两性霉素B治疗的不良反应、免疫抑制疗法(例如,白介素-2治疗)的不良反应、OKT3治疗的不良反应、GM-CSF治疗的不良反应、环孢菌素治疗的不良反应以及氨基糖苷类治疗的不良反应,由免疫抑制导致的口腔炎和粘膜炎;(h)心血管病况,包括由炎症反应诱发或恶化的循环系统疾病,诸如局部缺血、动脉粥样硬化、外周血管疾病、血管成形术后再狭窄、炎性主动脉瘤、血管炎、中风、脊髓损伤、充血性心力衰竭、出血性休克、缺血/再灌注损伤、蛛网膜下腔出血后的血管痉挛、脑血管意外后的血管痉挛、胸膜炎、心包炎和糖尿病的心血管并发症;(i)透析,包括由于腹膜透析引起的心包炎;(j)痛风;或(k)由于烧伤、酸、碱等引起的化学或热诱发的炎症。

21. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述炎性疾病是银屑病、类风湿性关节炎、脉管炎、炎性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、变应性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、红斑狼疮、皮肌炎、舍格伦综合征、甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、变应性结膜炎或特应性皮炎。

22. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述自身免疫病是斑秃、狼疮、强直性脊柱炎、梅尼埃病(Meniere's Disease)、抗磷脂综合征、混合性结缔组织病、自身免疫性艾迪生病、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、自身免疫性肝炎、寻常天疱疮、白塞病、恶性贫血、大疱性类天疱疮、多发性结节性关节炎、心肌病、多软骨炎、腹腔口炎性腹泻-皮炎(Celiac Sprue-Dermatitis)、多腺综合征、慢性疲劳综合征(CFIDS)、风湿性多肌痛、慢性炎性脱髓鞘、多肌炎和皮肌炎、慢性炎性多神经病、原发性无丙种球蛋白血症、丘-施综合征(Churg-Strauss Syndrome)、原发性胆汁性肝硬化、瘢痕性类天疱疮、银屑病、CREST综合征、雷诺现象、冷凝集素病、莱特尔综合征、克罗恩病、风湿热、盘状狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、原发性混合性冷球蛋白血症性结节病、纤维肌痛、硬皮病、格雷夫斯病、舍格伦综合征、格林-巴利(Guillain-Barre)综合征、僵人综合征、桥本甲状腺炎、高安动脉炎、特发性肺纤维化、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、溃疡性结肠炎、IgA肾病、葡萄膜炎、胰岛素依赖性糖尿病(I型)、糖尿病(II型)、血管炎、扁平苔癣或白癜风。

23. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述血管生成与动脉粥样硬化、高血

压、肿瘤生长、炎症、类风湿性关节炎、湿性黄斑变性、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成或糖尿病视网膜病变相关。

24. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述气道疾病是慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化或哮喘。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述哮喘是外源性哮喘(变应性哮喘)、内源性哮喘(非变应性哮喘)、混合性哮喘(外源性和内源性哮喘),由药物如甲苯二异氰酸酯、聚氯乙烯、邻苯二甲酸酐、偏苯三酸酐、大侧柏酸(西部红雪松)或金属盐如铂或镍诱发的职业性哮喘,药物诱发的哮喘(包括由阿司匹林诱发的哮喘或由非甾体抗炎药(NSAID)诱发的哮喘),运动诱发的哮喘,或咳嗽变异性哮喘。

26. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中所述气道疾病是慢性支气管炎、肺气肿或闭塞性细支气管炎。

自分泌运动因子抑制剂及其用途

本申请是申请日为2016年5月24日,申请号为201680044106.9,发明名称为“自分泌运动因子抑制剂及其用途”的申请的分案申请。

相关申请

[0001] 本申请要求2015年5月27日提交的美国临时专利申请62/167,216的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

发明领域

[0002] 本文描述了使用自分泌运动因子(autotaxin)抑制剂及其药物组合物和药物治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法。

背景技术

[0003] 自分泌运动因子(ATX)也称外切核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员2或ENNP2,是脂肪细胞分泌的溶血磷脂酶D,其催化脂质介质溶血磷脂酸(LPA)的形成。自分泌运动因子表达在具有某些病况或疾病的个体中增强。

发明内容

[0004] 自分泌运动因子-溶血磷脂酸信号传导途径与参与细胞迁移、增殖和存活的多种信号传导途径相关。由于其在这些途径中的作用,已经探索自分泌运动因子作为用于治疗慢性炎症、神经性疼痛、纤维化疾病和各种癌症的药物发现靶标。大量工作集中于确定自分泌运动因子抑制剂在治疗这些病症中的作用。

[0005] 在一个方面,本文提供了使用一种或多种自分泌运动因子抑制剂来治疗或预防这样的疾病或病况的方法,其中自分泌运动因子和/或LPA参与、涉及该疾病的病因学或病理学,或以其他方式与该疾病的至少一种症状或并发症相关联。抑制自分泌运动因子和/或LPA的生理学活性对多种疾病或病况是有用的。自分泌运动因子-LPA信号传导途径与纤维化疾病、结肠炎、癌症、瘙痒症、血管生成、炎症、自身免疫病、生殖、神经疾病和肿瘤进展相关。

[0006] 在一个方面,本文所述的方法涉及使用一种或多种自分泌运动因子抑制剂化合物来治疗这样的疾病或病况,其中自分泌运动因子活性导致该疾病、病症或病况的症状或进展。这些疾病、病症或病况可由遗传性、医源性、免疫性、感染性、代谢性、肿瘤性、毒性、手术和/或创伤性病因中的一种或多种引起。在一个方面,本文所述的方法、化合物、药物组合物和药物包含自分泌运动因子抑制剂。

[0007] 在一个方面,所述自分泌运动因子抑制剂对于治疗疾病或病况是有用的,该疾病或病况例如是但不限于纤维化、结肠炎、细胞增殖性疾病、炎性疾病、自身免疫病、生殖疾病、异常血管生成相关疾病、硬皮病、脑或心脏再灌注损伤、神经退行性疾病、神经性疼痛、周围神经病变、眼部疾病、糖尿病视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变、瘢痕性类天疱疮、代谢紊乱和青光眼。

[0008] 在一个方面,本文提供了药物组合物,其包含对于治疗或预防一种或多种疾病或病况有用的一种或多种自分泌运动因子抑制剂、其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该药物组合物减轻或逆转与该一种或多种疾病或病况相关的一种或多种指征或症状。在一些实施方案中,该药物组合物防止与该一种或多种疾病或病况相关的一种或多种并发症的发作。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂A。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂B。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂C。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂D。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂E。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂F。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂G。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂H。在一些实施方案中,该药物组合物包含自分泌运动因子抑制剂I。在一些实施方案中,该药物组合物进一步包含附加治疗剂。在一些实施方案中,该药物组合物与用于疾病、病症或病况的一种或多种附加治疗联合施用。在一些实施方案中,该药物组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中,该药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗剂的形式。

[0009] 在一个方面,本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0010] 在一个方面,本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物不引起该哺乳动物中的肝胆损伤。

[0011] 在一个方面,本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中在施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物之后,该受试者中的一种或多种肝脏蛋白质没有显著升高。在一些实施方案中,肝脏蛋白质浓度的显著升高为肝脏蛋白质浓度提高至少50%、100%、200%或500%。在一些实施方案中,该肝脏蛋白质为天冬氨酸转氨酶。在一些实施方案中,该肝脏蛋白质为碱性磷酸酶。在一些实施方案中,该肝脏蛋白质为胆红素。

[0012] 在另一个方面,本文描述了治疗或预防哺乳动物中的纤维化、瘙痒症、结肠炎、癌症、炎性疾病或病况、气道疾病或病况、自身免疫性疾病或病况、神经疾病或病况、肥胖症、眼内压、神经性疼痛或其组合的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的施用减轻纤维化、瘙痒症、结肠炎、癌症、炎性疾病或病况、气道疾病或病况、自身免疫性疾病或病况、神经疾病或病况、肥胖症、眼内压、神经性疼痛或其组合的至少一种症状。

[0013] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防本文所述的疾病、病症或病况的方法,该

方法包括向有需要的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;其中在施用该自分泌运动因子抑制剂后,该哺乳动物中的血液溶血磷脂酸水平降低至少约5%、10%、20%、30%、40%或50%。

[0014] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防本文所述的疾病、病症或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;其中在施用该自分泌运动因子抑制剂后,该哺乳动物中的血液自分泌运动因子水平降低至少约5%、10%、20%、30%、40%或50%。

[0015] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防本文所述的疾病、病症或病况的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该自分泌运动因子抑制剂被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药施用于有需要的哺乳动物。

[0016] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防本文所述的疾病、病症或病况的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该自分泌运动因子抑制剂处于具有片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗剂的形式药物组合物中。

[0017] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,在施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物后,具有纤维化的组织中的细胞外基质的积累或细胞外基质的积累速率降低。在一些实施方案中,该纤维化包括腹膜纤维化、肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。作为实例,该方法包括向具有肝纤维化的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,在施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物后,肝硬化或肝衰竭的发作得到延迟或预防。在一些情况下,在施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物后,肝脏内纤维发生细胞的积累和/或细胞外基质蛋白的沉积得到减轻或预防。在一个实例中,该方法包括向具有肾纤维化的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂预防了肾衰竭。作为另一个实例,该方法包括向具有腹膜纤维化的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。作为又一个实例,该方法包括向具有皮肤纤维化的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,在施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物后,具有纤维化的皮肤样品的真皮厚度减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0018] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂。在一些实施方案中,该第二治疗剂包括血管紧张素抑制剂、秋水仙碱、皮质类固醇、内皮素抑制剂、干扰素- α 、白介素10、抗氧化剂、肝星状细胞(HSC)抑制剂、ACE抑制剂、ADAM抑制剂、金属酶、吡非尼酮、曲尼司特、氟非尼酮、抗炎剂、免疫抑制剂或其组合。

[0019] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的结肠炎的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的炎性肠病的方法,该方法包括

向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些情况下,该结肠炎为急性结肠炎。在一些情况下,该结肠炎为慢性结肠炎。在一些实施方案中,该结肠炎为自身免疫性结肠炎、特发性结肠炎、医源性 (iatrogenic) 结肠炎、血管疾病或感染性结肠炎。

[0020] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的溃疡性结肠炎的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,施用该自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物在施用后使溃疡性结肠炎中的溃疡大小减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0021] 在一些实施方案中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,哺乳动物中的结肠炎的一种或多种指征或症状减少。指征或症状包括但不限于腹痛、腹泻、粪便带粘液、痛性痉挛、腹部压痛、发热、血便、腹胀 (distension)、结肠粘膜红斑和溃疡。

[0022] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的结肠炎的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂。在一些实施方案中,该第二治疗剂包括类固醇、抗炎剂、免疫抑制剂或其组合。在一个方面,本文提供了用于治疗或预防哺乳动物中的结肠炎的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂和环孢菌素A。在一个方面,本文提供了用于治疗或预防哺乳动物中的结肠炎的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂和柳氮磺吡啶。

[0023] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的神经疾病或病症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的多发性硬化的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物减轻、逆转或抑制哺乳动物中的脱髓鞘。在一些实施方案中,向具有多发性硬化的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物降低哺乳动物中多发性硬化症状复发的频率、严重性和/或持续时间。多发性硬化症状包括但不限于肢体麻木或无力、视力部分或全部丧失、复视、视力模糊、刺痛感、震颤、缺乏协调、步态不稳、言语不清、疲劳和眩晕。

[0024] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的神经疾病的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂。在一些实施方案中,该第二治疗剂包括皮质类固醇、 β 干扰素、醋酸格拉默、富马酸二甲酯、芬戈莫德、特立氟胺、那他珠单抗、米托蒽醌、肌肉松弛剂或其组合。在一些情况下,该神经疾病为多发性硬化。

[0025] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的瘙痒症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该瘙痒症与疱疹样皮炎、皮炎、类天疱疮、舍格伦综合征、毛囊角化病 (Darier's disease)、良性家族性天疱疮 (Hailey-Hailey disease)、鱼鳞病、舍-拉综合征 (Sjögren-Larsson syndrome)、皮肤真菌病、毛囊炎、脓疱疮和其他细菌感染、昆虫叮咬、虱病、疥疮、病毒感染、皮脂缺乏症、特应性湿疹、接触性皮炎、药物反应、扁平苔藓、慢

性单纯性苔藓、肥大细胞增多症(色素性荨麻疹)、粟疹(miliaria)、银屑病、瘢痕、荨麻疹、皮肤T细胞淋巴瘤或蕈样真菌病、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤白血病、妊娠性类天疱疮、妊娠性多形疹(polymorphic eruption of pregnancy)或妊娠性痒疹相关。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的胆汁淤积性瘙痒症的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,具有瘙痒症的哺乳动物表现出的抓痒动作的次数减少至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的瘙痒症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂。在一些实施方案中,该第二治疗剂包括局部辣椒素。

[0026] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物的癌症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该癌症是实体瘤。在一些实施方案中,该癌症为膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、子宫内膜癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、子宫癌、血液和淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌或皮肤癌。在一些实施方案中,该癌症为肉瘤、癌或淋巴瘤。在一些实施方案中,该癌症适合用自分泌运动因子抑制剂治疗。在一些实施方案中,该方法除了施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外,进一步包括向哺乳动物施用第二治疗剂。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的癌症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二抗癌剂或疗法。

[0027] 在一个方面,本文描述了用于减少或抑制哺乳动物的血管生成的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,减少或抑制哺乳动物中的血管生成治疗动脉粥样硬化、高血压、肿瘤生长、炎症、类风湿性关节炎、湿性黄斑变性、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成或糖尿病视网膜病变。在一个方面,本文描述了用于减少或抑制哺乳动物中的血管生成的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂或疗法。在一些情况下,该第二治疗剂包括血管生成抑制剂,例如VEGF抑制剂(贝伐珠单抗)、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司或其组合。

[0028] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的炎性疾病或病况的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该炎性疾病或病况为银屑病、类风湿性关节炎、脉管炎、炎性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、变应性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、红斑狼疮、皮炎、舍格伦综合征、甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、变应性结膜炎或特应性皮炎。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的炎性疾病或病况的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及抗炎药。在一些实施方案中,该抗炎药包括非甾体抗炎药。

[0029] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的自身免疫性疾病或病况

的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的自身免疫性疾病或病况的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及免疫抑制剂。在一些实施方案中,该免疫抑制剂包括糖皮质激素、细胞抑制剂、抗体、药物或其组合。

[0030] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的气道疾病或病况的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该气道疾病为慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化或哮喘。

[0031] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的眼内压的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该眼内压与青光眼有关。

[0032] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的神经性疼痛的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该神经性疼痛为神经损伤的结果。

[0033] 在一个方面,本文描述了治疗或预防代谢紊乱和/或与代谢紊乱相关的一种或多种病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。另一方面,本文描述了用于预防或延迟具有发生代谢紊乱风险的哺乳动物中至少一种代谢紊乱的发作的方法,该方法包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,通过降低血糖水平来治疗该代谢紊乱。在一些情况下,在施用自分泌运动因子抑制剂后,受试者的血糖水平降低至少约10%。在一些实施方案中,通过降低血浆溶血磷脂酸水平治疗该代谢紊乱。在一些实施方案中,通过提高胰岛素敏感性治疗该代谢紊乱。在一些实施方案中,通过增加胰岛素分泌治疗该代谢紊乱。在一些实施方案中,通过提高葡萄糖耐量治疗该代谢紊乱。在一些实施方案中,通过减少脂肪组织扩张治疗该代谢紊乱。在一些实施方案中,该代谢紊乱不诱发低血糖症。在一些实施方案中,该代谢紊乱选自:代谢综合征、血糖水平升高、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、2型糖尿病、1型糖尿病、前驱糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或其组合。在一些实施方案中,该哺乳动物具有至少25kg/m²的身体质量指数和选自下组的至少一种或多种糖尿病危险因素:身体活动不足、具有患糖尿病的一级亲属、高风险人种或种族、生出体重超过9磅的婴儿的女性、先前诊断为具有妊娠糖尿病的女性、高血压、HDL胆固醇水平低于至少0.9mmol/L (35mg/dL)、甘油三酯水平至少为2.82mmol/L (250mg/dL) 或更高、具有多囊卵巢综合征的女性、重度肥胖、黑棘皮症和心血管疾病。

[0034] 在另一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的肥胖症的方法,该方法包括向该哺乳动物施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0035] 在一个方面,本文描述了用于降低哺乳动物的血糖水平的方法,该方法包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂,由此降低该哺乳动物的血糖水平。进一步提供了用于预防或延迟具有发生葡萄糖水平升高的风险的哺乳动物中血糖水平升高的发作的方法,该方法包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,该哺乳动物具有升高的血糖水平。在某些实施方案中,该方法包括测量该哺乳动物的血糖水平。在某些实

施方案中,该方法包括选择具有升高的血糖水平的哺乳动物。所测量的血糖水平包括空腹血糖水平、餐后血糖水平、全血血糖水平和血浆血糖水平。在一些实施方案中,在用自分泌运动因子抑制剂治疗后,血糖水平降低至低于200mg/dL、175mg/dL、150mg/dL、125mg/dL、120mg/dL、115mg/dL、110mg/dL、105mg/dL或100mg/dL。

[0036] 在一个方面,本文描述了用于降低哺乳动物的血浆溶血磷脂酸水平的方法,其包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;并由此降低该哺乳动物的血浆溶血磷脂酸水平。在一些实施方案中,该哺乳动物具有升高的血糖水平。在一些实施方案中,该哺乳动物为胰岛素抗性的。

[0037] 在一个方面,本文描述了用于改善胰岛素敏感性、延迟胰岛素抗性的发作和/或增加哺乳动物中的胰岛素分泌的方法,该方法包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;并由此改善该哺乳动物中的胰岛素抗性。

[0038] 在一个方面,本文描述了用于改善哺乳动物中的葡萄糖耐量的方法,其包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;并由此改善葡萄糖耐量。

[0039] 在一个方面,本文描述了用于减少哺乳动物中的脂肪组织扩张的方法,其包括向该哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;并由此减少该哺乳动物中的脂肪组织扩张。在一些实施方案中,该哺乳动物具有升高的血糖水平。在一些实施方案中,该哺乳动物为胰岛素抗性的。

[0040] 上述方面中的任何方面是进一步的实施方案,其中将有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过吸入施用;和/或(e)通过经鼻给药而施用;和/或(f)通过注射施用于哺乳动物;和/或(g)局部施用于哺乳动物;和/或(h)通过眼部给药而施用;和/或(i)经直肠施用于哺乳动物;和/或(j)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0041] 上述方面中的任何方面是包括单次施用有效量的所述自分泌运动因子抑制剂的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中将所述自分泌运动因子抑制剂每日一次施用于哺乳动物或将所述自分泌运动因子抑制剂在一天的一段时间内多次施用于哺乳动物。在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂依照连续给药时间表施用。在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂依照连续每日给药时间表施用。

[0042] 涉及自分泌运动因子依赖性疾病或病况的治疗的任何上述方面是这样的进一步的实施方案,其包括除了施用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐之外还施用至少一种其他药剂。在各个实施方案中,各种药剂以任意次序施用,包括同时施用。

[0043] 在本文公开的任何实施方案中,所述哺乳动物为人。

[0044] 在一些实施方案中,将本文提供的自分泌运动因子抑制剂施用于人。

[0045] 在一些实施方案中,口服施用本文提供的自分泌运动因子抑制剂。

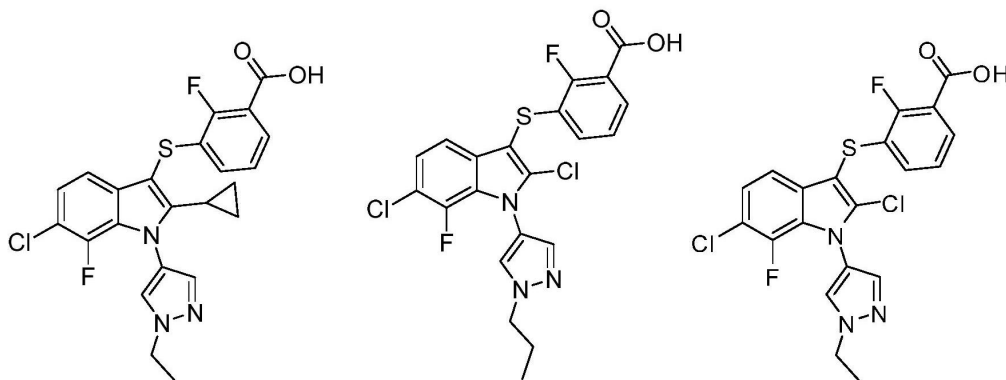
[0046] 提供了这样的制品,其包括包装材料,在该包装材料内的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐,以及标签,该标签指示该自分泌运动因子抑制剂或组合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于抑制自分泌运动因子的活性,或用于治疗、预防或改善将会受益于自分泌运动因子活性抑制的疾病或病况的一种或多种症状。

[0047] 本文所述的自分泌运动因子抑制剂、方法和组合物的其他目标、特征和优势通过

下面的详述将变得明显。然而，应理解，详述和具体实施例尽管说明了具体实施方案，但仅以说明性方式给出，因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改将通过该详述而对本领域技术人员变得明显。

本申请提供如下内容：

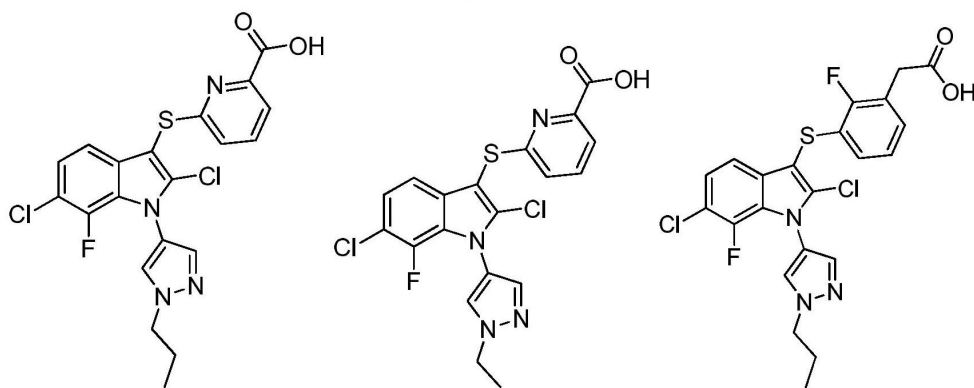
1. 一种用于治疗或预防哺乳动物中的纤维化、瘙痒症、炎症疾病或病况、自身免疫性疾病或病况、癌症、气道疾病或病况、肥胖症，眼内压、神经性疼痛或其组合的方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂：



化合物 A

化合物 B

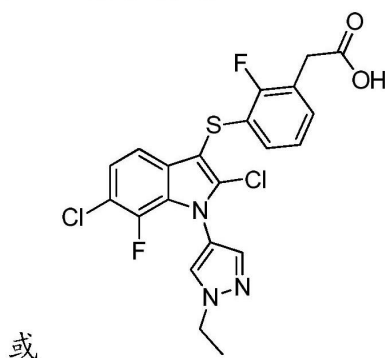
化合物 E



化合物 F

化合物 G

化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2. 如条款1所述的方法，其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

3. 如条款2所述的方法，其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合

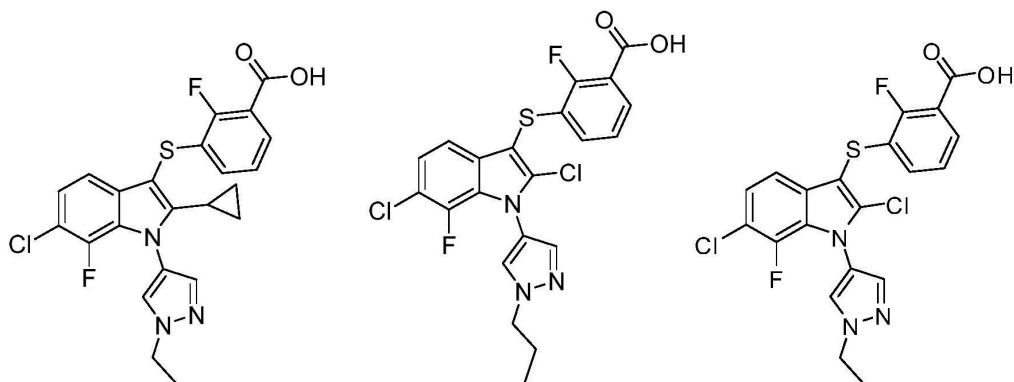
物H、化合物I以钠盐的形式施用。

4. 如条款1-3中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂局部施用、口服施用或肠胃外施用于所述哺乳动物。

5. 如条款1-4中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂全身施用于所述哺乳动物。

6. 如条款1-5中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂口服施用于所述哺乳动物。

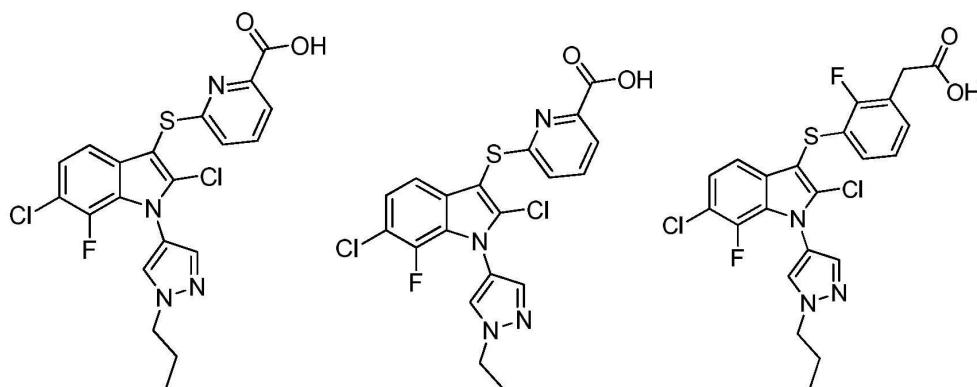
7. 一种用于治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂:



化合物 A

化合物 B

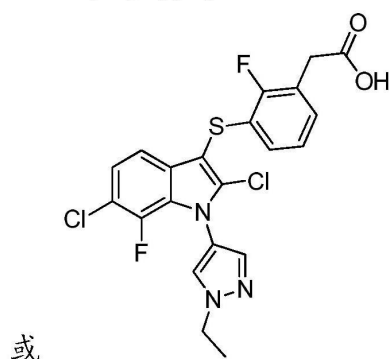
化合物 E



化合物 F

化合物 G

化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

8. 如条款7所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合

物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

9. 如条款8所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以钠盐的形式施用。

10. 如条款7-9中任一项所述的方法,其中所述纤维化适合用自分泌运动因子抑制剂治疗。

11. 如条款7-10中任一项所述的方法,其中所述纤维化为肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、腹膜纤维化或皮肤纤维化,或其组合。

12. 如条款7-11中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂局部施用、口服施用或肠胃外施用于所述哺乳动物。

13. 如条款7-12中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂全身施用于所述哺乳动物。

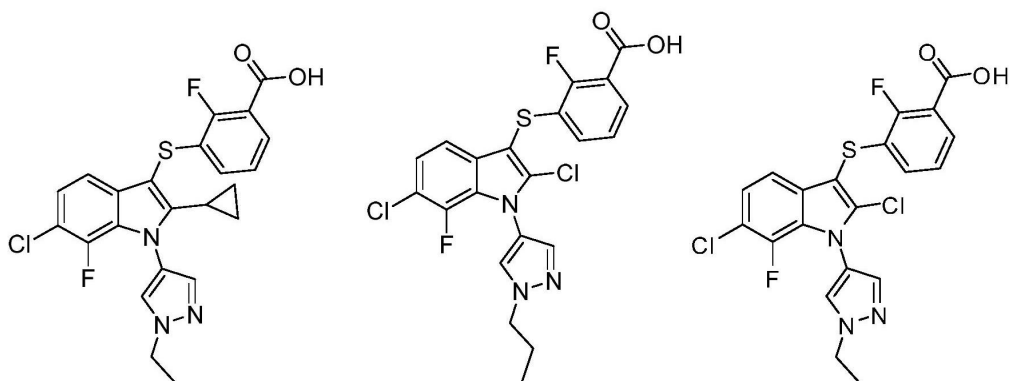
14. 如条款7-13中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂口服施用于所述哺乳动物。

15. 如条款14所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂以口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式施用于所述哺乳动物。

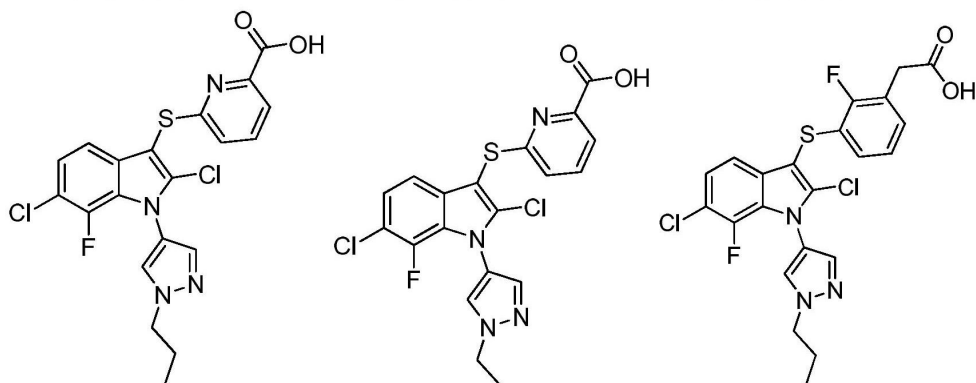
16. 如条款7-13中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。

17. 如条款7所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂抑制或降低纤维发生细胞的积累速率和细胞外基质蛋白在哺乳动物组织内的沉积。

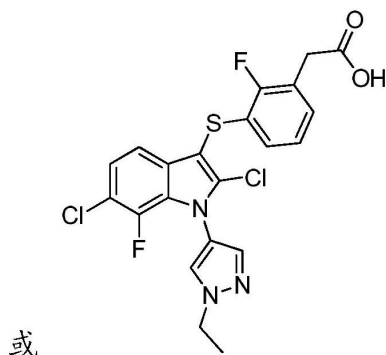
18. 一种用于治疗或预防哺乳动物中的瘙痒症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂:



化合物 A 、 化合物 B 、 化合物 E



化合物 F 、 化合物 G 、 化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

19. 如条款18所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

20. 如条款19所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以钠盐的形式施用。

21. 如条款16-20中任一项所述的方法,其中所述瘙痒症与疱疹样皮炎、皮炎、类天疱疮、舍格伦综合征、毛囊角化病、良性家族性天疱疮、鱼鳞病、舍-拉综合征、皮肤真菌病、毛囊炎、脓疱疮和其他细菌感染、昆虫叮咬、虱病、疥疮、病毒感染、皮脂缺乏症、特应性湿疹、接触性皮炎、药物反应、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、肥大细胞增多症(色素性荨麻疹)、粟疹、银屑病、瘢痕、荨麻疹、皮肤T细胞淋巴瘤或蕁样真菌病、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤白血病、妊娠性类天疱疮、妊娠性多形疹或妊娠性痒疹相关。

22. 如条款18-20中任一项所述的方法,其中所述瘙痒症为胆汁淤积性瘙痒症。

23. 如条款18-22中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂局部施用、口服施用或肠胃外施用于所述哺乳动物。

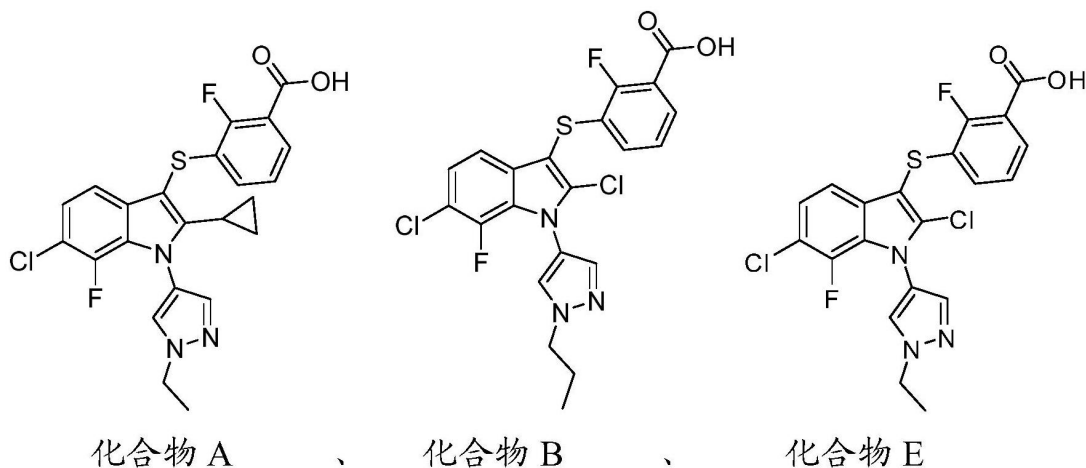
24. 如条款18-23中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂全身施用于所述哺乳动物。

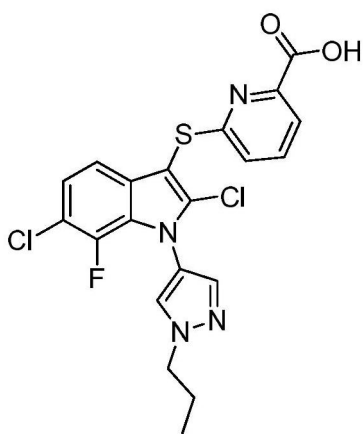
25. 如条款18-24中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂口服施用于所述哺乳动物。

26. 如条款25所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂以口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式施用于所述哺乳动物。

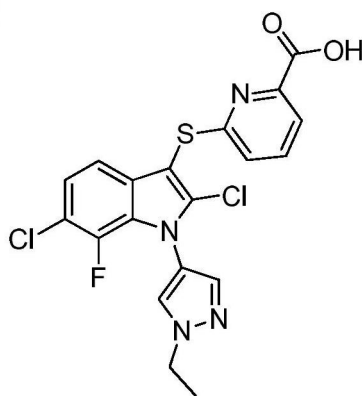
27. 如条款18-23中任一项所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。

28. 一种用于治疗或预防哺乳动物中的炎性疾病或病况或者自身免疫性疾病或病况的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂:

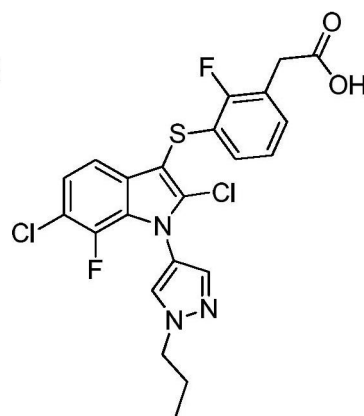




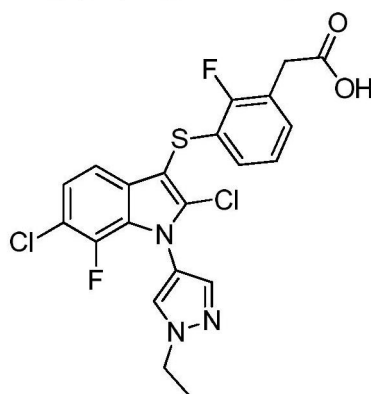
化合物 F



化合物 G



化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

29. 如条款28所述的方法, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

30. 如条款29所述的方法, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以钠盐的形式施用。

31. 如条款28-30中任一项所述的方法, 其中所述炎性疾病或病况或者自身免疫性疾病或病况为银屑病、类风湿性关节炎、脉管炎、炎性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、变应性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、红斑狼疮、皮炎、舍格伦综合征、甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、变应性结膜炎或特应性皮炎。

32. 如条款31所述的方法, 其中所述炎性疾病或病况或者自身免疫性疾病或病况为炎性肠病。

33. 如条款32所述的方法, 其中所述炎性肠病为结肠炎。

34. 如条款33所述的方法, 其中所述结肠炎为急性结肠炎。

35. 如条款33所述的方法, 其中所述结肠炎为慢性结肠炎。

36. 如条款33所述的方法, 其中所述结肠炎为自身免疫性结肠炎、特发性结肠炎、医源性结肠炎、血管疾病或感染性结肠炎。

37. 如条款33所述的方法, 其中所述结肠炎为溃疡性结肠炎。

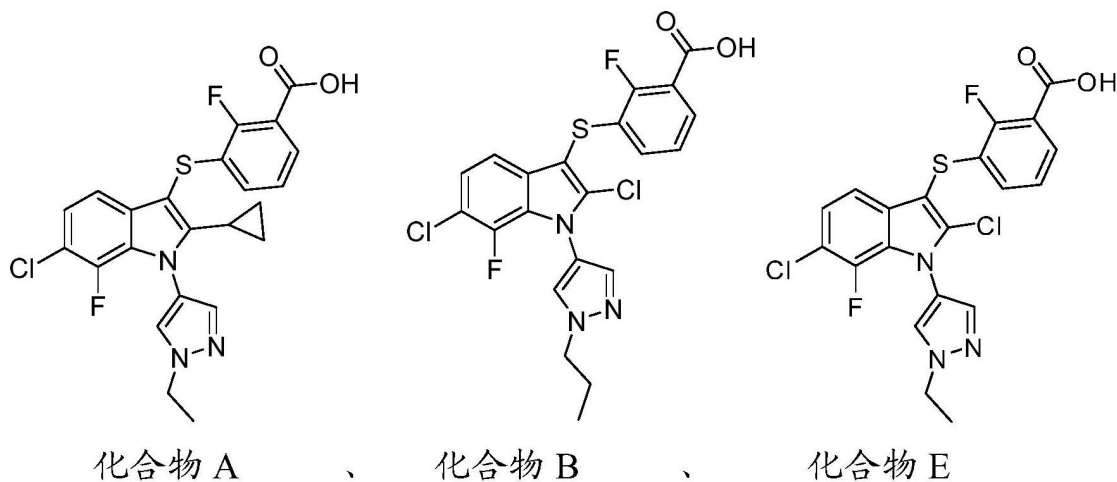
38. 如条款28-30中任一项所述的方法,其中所述炎性疾病或病况或者自身免疫性疾病或病况为多发性硬化。

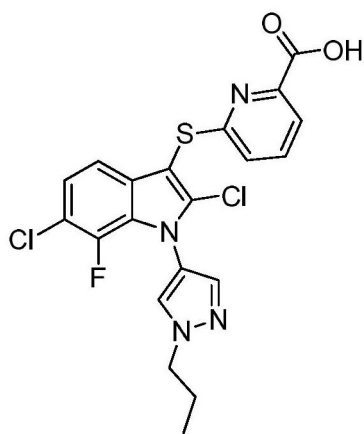
39. 如条款38所述的方法,其中所述多发性硬化为复发-缓解型多发性硬化、复发型多发性硬化、原发-进展型多发性硬化或继发-进展型多发性硬化。

40. 如条款39所述的方法,其中所述自分泌运动因子抑制剂降低一种或多种多发性硬化症状复发的频率、严重性和/或持续时间。

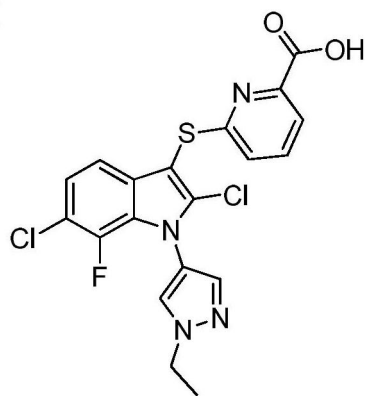
41. 如条款40所述的方法,其中所述多发性硬化症状包括肢体麻木或无力、视力部分或全部丧失、复视、视力模糊、刺痛感、震颤、缺乏协调、步态不稳、言语不清、疲劳、眩晕或其组合。

42. 一种用于治疗哺乳动物中的癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂:

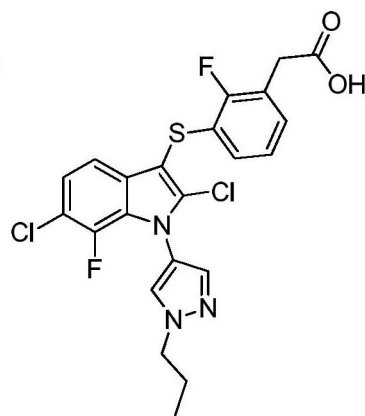




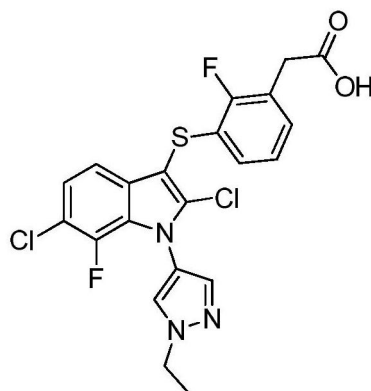
化合物 F



化合物 G



化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

43. 如条款40所述的方法, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

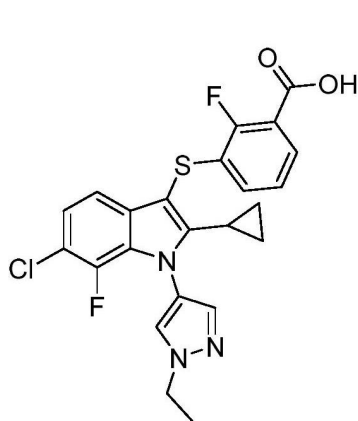
44. 如条款41所述的方法, 其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以钠盐的形式施用。

45. 如条款40-42中任一项所述的方法, 其中所述癌症为实体瘤。

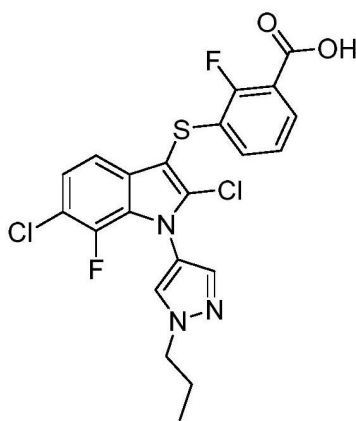
46. 如条款40-42中任一项所述的方法, 其中所述癌症为膀胱癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、子宫内膜癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、子宫癌、血液和淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌或皮肤癌。

47. 如条款40-42中任一项所述的方法, 其中所述癌症为肉瘤、癌或淋巴瘤。

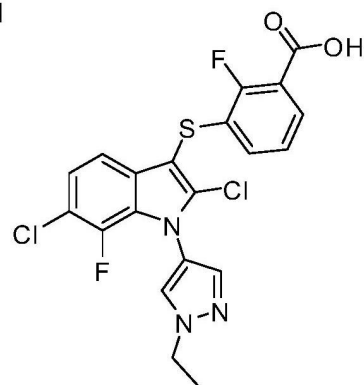
48. 一种用于减少或抑制哺乳动物中的血管生成的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物施用具有以下结构的自分泌运动因子抑制剂:



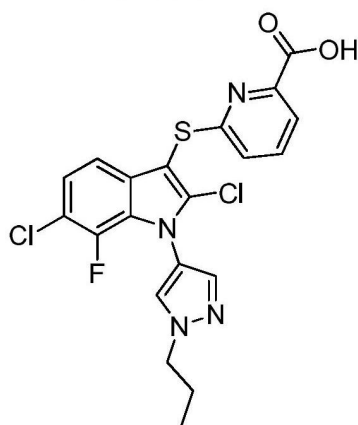
化合物 A



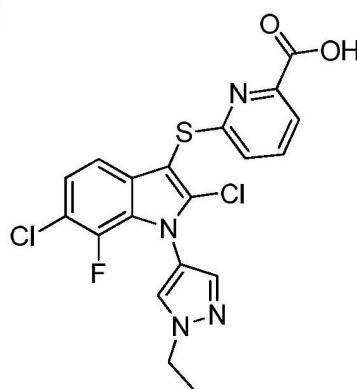
化合物 B



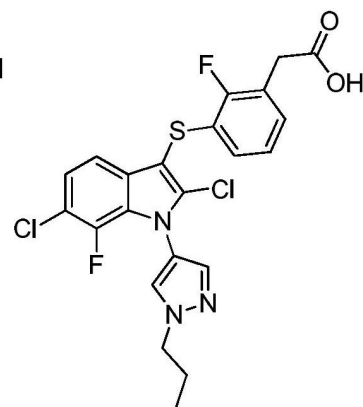
化合物 E



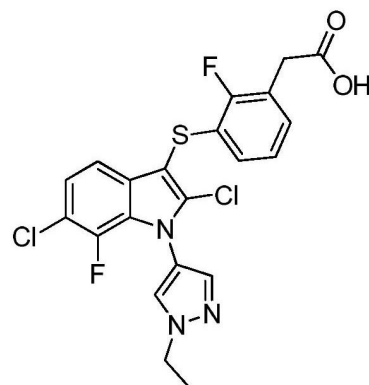
化合物 F



化合物 G



化合物 H



或

化合物 I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

49. 如条款48所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以药学上可接受的盐的形式施用。

50. 如条款49所述的方法,其中化合物A、化合物B、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物I以钠盐的形式施用。

51. 如条款48-50中任一项所述的方法,其中减少或抑制所述哺乳动物中的血管生成治疗动脉粥样硬化、高血压、肿瘤生长、炎症、类风湿性关节炎、湿性黄斑变性、脉络膜新血管形成、视网膜新血管形成或糖尿病视网膜病变。

52. 如条款1-51中任一项所述的方法,进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种附加疗法。

53. 如条款1-52中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

附图说明

[0048] 图1提供了来自用自分泌运动因子抑制剂处理的PBS注射小鼠或博来霉素注射小鼠的皮肤活检物中的羟脯氨酸水平。当在小鼠皮下博来霉素模型中预防性(pro)或治疗性(ther)给药时,化合物A减轻皮肤纤维化。

[0049] 图2提供了在用自分泌运动因子抑制剂进行预防性(A)或治疗性(B)处理后,来自UUO小鼠的非结扎和结扎肾脏中的羟脯氨酸水平。当在小鼠UUO模型中预防性(A)或治疗性(B)给药时,化合物A减轻肾纤维化。

[0050] 图3提供了来自用自分泌运动因子抑制剂处理的媒介物或葡萄糖酸氯己定注射小鼠的小鼠腹膜中的羟脯氨酸水平。当在小鼠葡萄糖酸氯己定模型中预防性给药时,化合物A减轻腹膜纤维化。

[0051] 图4提供了来自用媒介物或自分泌运动因子抑制剂治疗性处理的CDAA/HFD进食小鼠的肝脏中的PSR阳性面积百分比。当在小鼠CDAA/HFD模型中治疗性给药时,化合物A和化合物B减轻肝纤维化。

具体实施方式

自分泌运动因子和LPA

[0052] 自分泌运动因子(ATX、NPP2或ENPP2)——一种约120kDa的糖蛋白,是一种分泌的核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(NPP),其具有将细胞外溶血磷脂酰胆碱(LPC)及其他溶血磷脂转化成溶血磷脂酸(LPA)的溶血磷脂酶D活性。自分泌运动因子被认为导致大部分循环LPA产生。

[0053] LPA以自分泌和旁分泌的方式通过特异性G蛋白偶联受体(GPCR)如LPA1、LPA2、LPA3、LPA4、LPA5、LPA6、LPA7、LPA8的组起作用,从而产生多种生物响应。例如,已知溶血磷脂如LPA影响诸如细胞增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵袭和形态发生等生物功能。此外,已知LPA在诸如血小板活化、平滑肌收缩、肌动蛋白应力纤维形成和细胞迁移等过程中起作用。

[0054] 已经在动物和人的各种生物流体如血清、血浆、脑脊液、精液、尿液以及唾液中检测到自分泌运动因子和LPA,提示它们是用于预测某些疾病的潜在生物标志物。例如,在患有慢性肝病的患者和孕妇中,血清自分泌运动因子浓度和活性升高。又如,与其他神经疾病患者相比,复发性/缓解型多发性硬化患者的脑脊液和血清中的自分泌运动因子活性提高。此外,已知自分泌运动因子对正常发育必不可少。例如,自分泌运动因子缺乏的小鼠在胚胎的第9.5天死亡,其卵黄囊和胚胎中都有重大的血管缺陷。而且,发现在胚胎的第8.5天,自分泌运动因子缺乏的胚胎具有畸形的尿囊、神经管缺陷和不对称的头褶。

[0055] 在一个方面,本文描述了使用自分泌运动因子和包含自分泌运动因子抑制剂的药物组合预防 and/或治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括向患有本文所述的疾病、病况或病症的受试者施用自分泌

运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开的方法包括向疑似患有或发展本文所述的疾病、病况或病症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0056] 在一个方面,本文提供了用于治疗或预防由本文所述的疾病、病况或病症导致的受试者的一种或多种指征、症状或并发症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0057] 在一个方面,本文提供了用于预防与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法,该方法包括将自分泌运动因子抑制剂与另一种预防性疗法联合施用。

[0058] 在一个方面,本文提供了用于治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的方法,该方法包括将自分泌运动因子抑制剂与另一种治疗联合施用。

[0059] 在一个方面,本文提供了用于减轻、逆转和/或抑制与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的指征、症状或并发症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂。

[0060] 在一个方面,本文提供了用于减轻、逆转和/或终止与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的指征、症状或并发症的方法,该方法包括与一种或多种附加疗法联合施用自分泌运动因子抑制剂。

[0061] 在一些实施方案中,施用自分泌运动因子抑制剂或施用包含本文所述的自分泌运动因子抑制剂的药物组合物包括以治疗有效剂量施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约0.01mg至5000mg。例如,治疗剂量为约0.1mg至约5000mg、约0.1mg至约1000mg、约0.1mg至约500mg、约0.1mg至约250mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约1mg至约10mg或前述值之间的任何整数。在一些实施方案中,连续施用治疗有效剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量施用每天4次、每天3次、每天2次、每天1次、每周6次、每周5次、每周4次、每周3次、每周2次、每周1次或更少。在一些实施方案中,在本文所述的任何方法中将自分泌运动因子抑制剂施用治疗有效的时间长度,其包括施用自分泌运动因子抑制剂或包含自分泌运动因子抑制剂的药物组合物。在一些情况下,治疗有效的时间长度是减少或消除本文所述的疾病、病况或病症的一种或多种指征或症状所花费的时间。例如,治疗有效的时间长度为1天至1年。前述治疗剂量实例不是限制性的。其他治疗方案在本文他处进一步描述。

纤维化

[0062] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗纤维化的方法。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂预防纤维化的方法。在一些实施方案中,本文公开了减轻、逆转或抑制纤维化的指征或症状的方法。

[0063] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括向患有纤维化的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了包括向易患纤维化的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。

[0064] 在一些实施方案中,本文公开了减少组织的纤维化的方法,该方法包括使纤维化细胞或组织与足以减少和/或抑制该纤维化的量的自分泌运动因子抑制剂接触。在一些实施方案中,该纤维化包括纤维化病况。在一些情况下,足以减少和/或抑制纤维化的量为治疗有效量。

[0065] 在一些实施方案中,减少纤维化或治疗纤维化病况包括减少或抑制以下的一种或多种:细胞外基质蛋白的形成或沉积;促纤维化细胞类型的数目(例如,成纤维细胞或免疫

细胞数目)；纤维化病变内的细胞胶原或羟脯氨酸含量；纤维发生蛋白的表达或活性；减少与炎症反应相关的纤维化；或其组合。

[0066] 如本文所用的“纤维化”是指在创伤、炎症、组织修复、免疫反应、细胞增生和/或瘤形成后发生的细胞外基质成分的积累。组织纤维化的实例包括但不限于肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、肝硬化和纤维化、眼纤维化、皮肤瘢痕和瘢痕疙瘩、肾脏纤维化、腹膜纤维化、粘连、纤维瘤病、动脉粥样硬化和淀粉样变性。

[0067] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为原发性纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化病况为特发性的。在一些实施方案中，所述纤维化病况关联于(例如，继发于)疾病(例如，感染性疾病、炎症疾病、自身免疫性疾病、恶性或癌性疾病和/或结缔组织病)；毒素；伤害(例如，环境危害(例如，石棉、煤尘、多环芳烃)、吸烟、创伤)；医学治疗(例如，手术切口、化疗或放疗)，或其组合。

[0068] 在一些实施方案中，所述纤维化病况是肺的纤维化病况、肝的纤维化病况、心脏或脉管系统的纤维化病况、肾的纤维化病况、皮肤的纤维化病况、胃肠道的纤维化病况、眼的纤维化病况、骨髓或造血组织的纤维化病况、神经系统的纤维化病况、腹膜的纤维化病况或其组合。

[0069] 在一些实施方案中，所述纤维化病况影响组织，该组织选自肌肉、腱、软骨、皮肤(例如，皮肤表皮或内皮)、心脏组织、血管组织(例如，动脉、静脉)、胰腺组织、肺组织、肝组织、肾组织、子宫组织、卵巢组织、神经组织、睾丸组织、腹膜组织、结肠、小肠、胆道、肠、骨髓或造血组织中的一种或多种。

[0070] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为肝的纤维化病况。在某些实施方案中，肝的纤维化病况选自以下一种或多种：脂肪肝病、脂肪变性(例如，非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、胆汁淤积性肝病(例如，原发性胆汁性肝硬化(PBC))、肝硬化、酒精诱发的肝纤维化、胆管损伤、胆汁性纤维化、胆汁淤积或胆管病变。在一些实施方案中，肝或肝脏纤维化包括但不限于与酒精中毒相关的肝纤维化、病毒感染如肝炎(例如，丙型肝炎、乙型肝炎或丁型肝炎)、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、进行性块状纤维化以及暴露于毒素或刺激物(例如，酒精、药物和环境毒素)。

[0071] 在一些实施方案中，本文描述了用于治疗或预防受试者中的肝纤维化的方法，该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下，该纤维化为慢性或急性的。在一些情况下，施用自分泌运动因子抑制剂导致肝纤维化的指征、症状和/或并发症的减轻、延迟或预防。例如，该方法减轻、延迟或预防肝硬化、肝衰竭、门脉高压症和/或其并发症的发作。肝硬化的示例性并发症包括腹水、肾衰竭、肝性脑病和静脉曲张出血。在一些情况下，施用自分泌运动因子抑制剂抑制纤维发生细胞的积累和/或预防细胞外基质蛋白质(例如，胶原蛋白)在肝脏内的沉积。在本文提供的方法中使用的自分泌运动因子抑制剂对于治疗由任何肝损伤源引起的肝纤维化是有用的。肝纤维化原因的实例包括但不限于病毒感染(例如，丙型肝炎)、自身免疫性肝炎、先天性肝纤维化、细菌感染(例如，布鲁菌病)、寄生虫感染(例如，棘球蚴病)、酗酒、原发性硬化性胆管炎、药物(例如，胺碘酮、氯丙嗪(chlorpromazine)、异烟肼、甲氨蝶呤、甲基多巴、酚丁、甲苯磺丁脲)、机械性阻塞(例如，手术)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其组合。

[0072] 在一些情况下，本文描述了用于逆转受试者中的肝纤维化或纤维化消退的方法，

该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0073] 在一些实施方案中,本文提供的包括施用自分泌运动因子抑制剂的任何方法进一步包括施用一种或多种附加纤维化疗法。附加纤维化疗法包括例如施用血管紧张素抑制剂、秋水仙碱、皮质类固醇、内皮素抑制剂、干扰素- α 、白介素10、抗氧化剂、肝星状细胞(HSC)抑制剂或其组合。

[0074] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肾的纤维化病况。在一些实施方案中,肾的纤维化病况选自以下一种或多种:肾纤维化(例如,慢性肾纤维化)、与损伤/纤维化相关的肾病(例如,与糖尿病相关的慢性肾病(例如糖尿病肾病))、狼疮、肾脏硬皮病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症、与人慢性肾病(CKD)相关的IgA肾病肾纤维化、慢性进行性肾病(CPN)、肾小管间质纤维化、输尿管梗阻、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化症、进行性肾小球肾病(PGN)、内皮性/血栓性微血管病损伤、HIV相关性肾病或与暴露于毒素、刺激物或化疗剂相关的纤维化。

[0075] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗或预防受试者中的肾纤维化的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂减轻、延迟或抑制肾纤维化的进展。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂导致肾纤维化的指征、症状和/或并发症的减轻、延迟或预防。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂减少细胞外基质的积累或细胞外基质在肾中的积累速率。在一些情况下,肾纤维化是肾组织急性或慢性持续损伤的结果。在一些情况下,肾纤维化的特征在于肾小球硬化症。在一些情况下,肾纤维化的特征在于肾小管间质纤维化。

[0076] 在一些情况下,本文描述了用于逆转受试者中的肾纤维化或纤维化消退的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0077] 在一些实施方案中,本文提供的包括施用自分泌运动因子抑制剂的任何方法进一步包括施用一种或多种附加纤维化和/或肾病疗法。附加疗法包括例如抑制促纤维化TGF- β /Smad信号传导。作为另一个实例,附加疗法包括提高肾中抗纤维化因子的浓度,例如可拮抗TGF- β 的纤维化作用的肝细胞生长因子(HGF)和骨形态发生蛋白-7(BMP-7)。示例性的纤维化治疗还包括但不限于施用以下一种或多种:吡非尼酮(5-甲基-N-苯基-2-(1H)-吡啶酮)、曲尼司特、氟非尼酮、肾素-血管紧张素-醛固酮阻断剂、ACE抑制剂、ADAM抑制剂和抗CTGF单克隆抗体。

[0078] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为皮肤的纤维化病况。在一些实施方案中,皮肤的纤维化病况选自以下一种或多种:皮肤纤维化、硬皮病、肾源性系统性纤维化(例如,在暴露于钆之后产生,钆常被用作严重肾衰竭患者中的MRI的造影剂)、瘢痕形成和瘢痕疙瘩。

[0079] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗或预防受试者中的皮肤纤维化的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂减轻、延迟或抑制皮肤纤维化的进展。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂导致皮肤纤维化的指征、症状和/或并发症的减轻、延迟或预防。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂减少细胞外基质在皮肤中的积累或细胞外基质在皮肤中积累的速率。在一些情况下,皮肤纤维化是皮肤组织急性或慢性持续损伤的结果。

[0080] 在一些实施方案中,在对具有皮肤纤维化的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,纤维化皮肤的真皮厚度减小。例如,与自分泌运动因子抑制剂施用前的真皮厚度相比,

施用自分泌运动因子抑制剂使皮肤纤维化的真皮厚度减小至少约5%、10%、20%、30%、40%或50%。

[0081] 在一些实施方案中,本文描述了用于逆转受试者皮肤的纤维化或纤维化消退的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0082] 在一些实施方案中,本文提供的包括施用自分泌运动因子抑制剂的任何方法进一步包括施用一种或多种附加纤维化和/或皮肤病疗法。皮肤纤维化疗法包括但不限于施用D-青霉胺、牛胶原蛋白、甲氨蝶呤、霉酚酸酯、人松弛素、干扰素- α 、抗转化生长因子 β 抗体或其组合。

[0083] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为眼的纤维化病况。在一些实施方案中,眼的纤维化病况选自以下一种或多种:青光眼、视网膜下纤维化、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、糖尿病视网膜病变(DR)、早产儿视网膜病变(ROP)、眼科手术(青光眼手术、白内障手术、LASIK手术)后的纤维化。

[0084] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗或预防受试者眼睛的纤维化的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂减轻、延迟或抑制眼纤维化的进展。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂导致眼纤维化的指征、症状和/或并发症的减轻、延迟或预防。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂减少细胞外基质在眼中的积累或细胞外基质在眼中积累的速率。在一些情况下,眼纤维化是眼组织急性或慢性持续损伤的结果。

[0085] 在一些实施方案中,在对具有眼纤维化的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,眼的纤维化程度降低。例如,施用自分泌运动因子抑制剂减少了小梁切除术后的水泡(bleb)纤维化,并且与未用自分泌运动因子抑制剂治疗的患者相比,使由纤维化引起的水泡失败率降低约5%、10%、20%、30%、40%或50%。

[0086] 在一些实施方案中,本文描述了用于逆转受试者眼睛的纤维化或纤维化消退的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0087] 在一些实施方案中,本文提供的包括施用自分泌运动因子抑制剂的任何方法进一步包括施用一种或多种附加纤维化和/或眼病疗法。眼纤维化疗法包括但不限于施用丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、皮质类固醇、抗生素、抗转化生长因子 β 抗体或其组合。

[0088] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为腹膜的纤维化病况。在一些实施方案中,本文描述了用于治疗或预防受试者腹膜的纤维化的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂减轻、延迟或抑制腹膜纤维化的进展。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂导致腹膜纤维化的指征、症状和/或并发症的减轻、延迟或预防。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂减少细胞外基质在腹膜中的积累或细胞外基质在腹膜中积累的速率。

[0089] 在一些实施方案中,腹膜的纤维化由长期腹膜透析引起。在一些实施方案中,向具有腹膜炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,腹膜纤维化由以下一种或多种损害引起:生物不相容性透析液、腹膜炎、尿毒症和/或慢性炎症。

[0090] 在一些情况下,本文描述了用于逆转受试者腹膜的纤维化或纤维化消退的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0091] 在一些实施方案中,本文提供的包括施用自分泌运动因子抑制剂的任何方法进一

步包括施用抗炎剂或免疫抑制剂。

[0092] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为胃肠道的纤维化病况。在一些实施方案中,该纤维化病况选自以下一种或多种:与硬皮病相关的纤维化;辐射诱发的肠纤维化;与前肠炎性病症如巴雷特食管和慢性胃炎相关的纤维化,和/或与后肠炎性病症如炎症肠病(IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩病相关的纤维化。

[0093] 在一些实施方案中,所述纤维化病况是肺的纤维化病况。在一些实施方案中,肺的纤维化病况选自以下一种或多种:肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、普通型间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐源性纤维化肺泡炎(CFA)、闭塞性细支气管炎或支气管扩张。在一些实施方案中,肺纤维化继发于疾病、毒素、损害、医学治疗或其组合。在一些实施方案中,肺的纤维化与以下一种或多种相关:疾病过程如石棉沉着病和硅肺;职业危害;环境污染物;吸烟;自身免疫性结缔组织病症(例如,类风湿性关节炎、硬皮病和系统性红斑狼疮(SLE));结缔组织病症如结节病;感染性疾病,例如感染,特别是慢性感染;医疗,包括但不限于放疗和药物疗法如化疗(例如,用博来霉素、甲氨蝶呤、胺碘酮、白消安和/或呋喃妥因治疗)。在一些实施方案中,用本发明方法治疗的肺的纤维化病况相关于(例如,继发于)癌症治疗,例如,癌症的治疗(例如,用博来霉素治疗鳞状细胞癌,睾丸癌和霍奇金病)。

[0094] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为心脏的纤维化病况。在某些实施方案中,心脏的纤维化病况为心肌纤维化(例如,与放射性心肌炎相关的心肌纤维化、外科手术并发症(例如,心肌术后纤维化)、感染性疾病(例如,恰加斯(Chagas)病、细菌、旋毛虫病(trichinosis)或真菌性心肌炎));肉芽肿、代谢贮积障碍(例如,心肌病、血色素沉着症);发育障碍(例如,心内膜弹力纤维增生症);动脉硬化或暴露于毒素或刺激物(例如,药物诱发的心肌病、药物诱发的心脏毒性、酒精性心肌病、钴中毒或暴露)。在一些实施方案中,心肌纤维化与心脏组织的炎性病症(例如心肌结节病)相关。

[0095] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为粘连。在一些实施方案中,粘连选自以下一种或多种:腹部粘连、腹膜粘连、盆腔粘连、心包粘连、硬膜外粘连、腱鞘周或粘连性囊炎。

[0096] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为眼的纤维化病况。在一些实施方案中,眼的纤维化病况涉及眼前段的疾病,诸如青光眼和角膜混浊;在一些实施方案中,眼的纤维化病况涉及眼后段的疾病,诸如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变和新生血管性青光眼;在一些实施方案中,眼的纤维化病况由眼部手术后纤维化引起。

[0097] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为骨髓或造血组织的纤维化病况。在一些实施方案中,骨髓的纤维化病况为骨髓慢性骨髓增生性肿瘤的固有特征,诸如原发性骨髓纤维化(在本文也称为原因不明性髓样化生或慢性特发性骨髓纤维化)。在一些实施方案中,骨髓纤维化相关于(例如,继发于)恶性病况或由克隆性增殖性疾病引起的病况。在一些实施方案中,骨髓纤维化与血液学病症(例如,选自真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、脊髓发育不良、毛细胞白血病、淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤)、多发性骨髓瘤或慢性髓性白血病(CML)中的一种或多种的血液病症)相关。在一些实施方案中,骨髓纤维化相关于(例如,继发于)非血液学病症(例如,选自实体瘤转移至骨髓、自身免疫性病症(例如,系统性红斑狼疮、硬皮病、混合结缔组织病或多肌炎)、感染(例如结核病)或与维生素D缺乏相关的继发性甲状旁腺功能亢进的非血液学病症)。

结肠炎

[0098] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗结肠炎的方法。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂预防结肠炎的方法。在一些实施方案中,本文公开了减轻、逆转或抑制结肠炎的指征或症状的方法。

[0099] 在一些实施方案中,本文公开了包括向患有结肠炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。在一些实施方案中,本文公开了包括向易患结肠炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。

[0100] 在一些实施方案中,本文公开了减少组织中的结肠炎的方法,该方法包括使组织与足以减少或抑制结肠炎的量的自分泌运动因子抑制剂接触。在一些情况下,足以减少和/或抑制结肠炎的量为治疗有效量。

[0101] 如本文所用的,“结肠炎”是指结肠组织的炎症。结肠炎包括急性、自限性和慢性结肠炎。结肠炎包括自身免疫性结肠炎、特发性结肠炎、医源性结肠炎、血管疾病和感染性结肠炎。自身免疫性结肠炎类型包括炎性肠病和溃疡性结肠炎。特发性结肠炎类型包括显微镜下结肠炎、淋巴细胞性结肠炎和胶原性结肠炎。医源性结肠炎类型包括改道性结肠炎和化学性结肠炎。由血管疾病引起的结肠炎包括缺血性结肠炎。感染性结肠炎包括由艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、痢疾志贺氏菌(*Shigella dysenteriae*)或大肠杆菌的产志贺毒素群(*Shigatoxigenic group*)引起的结肠炎。在一些实施方案中,结肠炎包括溃疡性结肠炎。

[0102] 在一些实施方案中,本文公开了通过向受试者施用自分泌运动因子抑制剂来治疗受试者中的结肠炎的方法。在一些实施方案中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,受试者中的结肠炎的一种或多种指征或症状减轻。结肠炎的指征或症状包括但不限于腹痛、食欲不振、疲劳、腹泻、粪便带粘液、痛性痉挛、尿急、鼓胀、腹部压痛、体重减轻、肠排便习惯改变如频率增加、发热、出血、血便、腹胀、结肠粘膜红斑和溃疡。

[0103] 在一些实施方案中,在将自分泌运动因子抑制剂施用于患有结肠炎的受试者后,该受试者显示结肠炎临床指征、症状或组织病理学方面的改善。在一个实例中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,结肠炎症减轻。在另一个实例中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,组织损伤得到逆转。在另一个实例中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,组织损伤进展减弱。在又一个实例中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,组织损伤得到抑制。例如,可通过使用染色剂如三色染色剂(Masson)的组织学方法使组织损伤可视化。

[0104] 在一些实施方案中,在向患有溃疡性结肠炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,溃疡面积减少了例如施用自分泌运动因子抑制剂之前的大小的至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、50%、90%、99%。在另一个实例中,在施用自分泌运动因子抑制剂后,与施用自分泌运动因子抑制剂之前或与施用对照相比,溃疡面积的大小至少小约2倍、3倍或5倍。

[0105] 在一些实施方案中,在向患有结肠炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,受试者的体重不增加或减少超过约2%、5%或10%。

[0106] 在一些实施方案中,在向患有结肠炎的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,受试者的大便稠度增加。

[0107] 在一些实施方案中,通过施用自分泌运动因子抑制剂和一种或多种附加治疗来治疗患有结肠炎的受试者。附加治疗包括水化疗法和施用类固醇、抗炎剂和/或免疫抑制剂。

在一个实例中,该附加治疗为环孢菌素A(CsA)。在另一个实例中,该附加治疗为柳氮磺吡啶。

[0108] 在一些实施方案中,向用诱发出结肠炎的动物模型(例如,DSS诱发的结肠炎或DNBS诱发的结肠炎)施用(预防性或治疗性)自分泌运动因子抑制剂;其中在施用自分泌运动因子抑制剂后,动物展现出结肠长度的增加、结肠重量的增加或者结肠长度和重量均增加。例如,在向诱发出结肠炎的小鼠或大鼠施用自分泌运动因子抑制剂后,与施用媒介物或对照相比,结肠长度增加至少约0.1cm、0.2cm、0.3cm、0.4cm、0.5cm、1cm、2cm或3cm。在另一个实例中,在向诱发出结肠炎的小鼠或大鼠施用自分泌运动因子抑制剂后,与施用媒介物或对照相比,结肠重量增加至少约0.05g。在一些实施方案中,在对诱发出结肠炎的小鼠或大鼠进行自分泌运动因子抑制剂治疗后,与给药之前的溃疡面积相比,小鼠或大鼠的溃疡面积减少至少约10%、20%、50%或90%。在一些实施方案中,在对诱发出结肠炎的小鼠或大鼠进行自分泌运动因子抑制剂治疗后,小鼠或大鼠的溃疡面积小于诱发结肠炎的未经治疗的或对照小鼠或大鼠中溃疡面积大小的约90%、80%、70%、50%、20%或10%。

瘙痒症

[0109] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗瘙痒症的方法。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂预防瘙痒症的方法。在一些实施方案中,本文公开了减轻、逆转或抑制瘙痒症的至少一种指征或症状的方法。

[0110] 在一些实施方案中,本文公开了包括向患有瘙痒症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。在一些实施方案中,本文公开了包括向易患瘙痒症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。

[0111] 在一些实施方案中,本文公开了减少组织中的瘙痒症的方法,该方法包括使组织与足以减少或抑制瘙痒症的量的自分泌运动因子抑制剂接触。

[0112] 瘙痒症是一种涉及局部或全身发痒的疾病,是多种疾病中常见且令人痛苦的症状。虽然瘙痒症通常发生在皮肤中,但它也可发生在非皮肤部位如黏膜中。瘙痒症是由超敏反应如对昆虫叮咬或对环境变应原的变态反应引起的局部皮肤病、荨麻疹、真菌和细菌来源的皮肤病、外寄生虫感染和痔的常见表现。在一些实施方案中,本文公开了治疗由全身性疾病引起的瘙痒症的方法,该全身性疾病包括例如甲状腺功能减退、甲状腺毒症、糖尿病中的黏膜念珠菌病和霍奇金病。在一些实施方案中,本文公开了治疗与许多全身性疾病和皮肤病相关的持续性或复发性瘙痒症的发作的方法。瘙痒症包括但不限于肾瘙痒症、胆汁淤积性瘙痒症、血液瘙痒症和内分泌瘙痒症。

[0113] 在一些实施方案中,本文公开了治疗与肝病以及肝内或肝后胆汁淤积相关的瘙痒症的方法。导致瘙痒症的肝病包括原发性胆汁性肝硬化、乙型和丙型病毒性肝炎、原发性硬化性胆管炎、胆管癌、酒精性肝硬化、自身免疫性肝炎等。

[0114] 在一些实施方案中,本文公开了治疗由各种原因引起的瘙痒症的方法,该原因例如是干燥病、皮肤病(诸如银屑病、湿疹、晒斑、脚癣)、昆虫叮咬、有毒植物(诸如毒葛、毒橡树、毒漆树)、霍奇金病、黄疸、红细胞增多症、疥疮、虱子、蠕虫、甲状腺疾病、糖尿病、头皮屑、缺铁性贫血、寄生虫感染、药物、胆汁淤积、与妊娠相关的瘙痒症、HIV感染、发痒或瘙痒症的其他原因,或其组合。

[0115] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗或预防有需要的受试者中的瘙痒症的方法。

法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,施用自分泌运动因子抑制剂将瘙痒症减少至少约10%、20%、30%、50%或90%。

[0116] 在一些实施方案中,在向患有瘙痒症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂后,与施用自分泌运动因子抑制剂之前的抓痒数相比,受试者的抓痒动作总数减少。例如,抓痒动作减少至少约10%、20%、50%或90%。在一些实施方案中,通过施用自分泌运动因子抑制剂以及一种或多种附加瘙痒症疗法或治疗剂来预防或治疗瘙痒症。瘙痒症疗法包括但不限于使用皮肤乳膏和洗剂来防止皮肤干燥以及使用抗组胺剂、类固醇或抗生素。瘙痒症治疗剂包括多塞平、米氮平、加巴喷丁、阿瑞匹坦、辣椒辣素、他克莫司、 γ -亚麻酸、考来烯胺、利福平、阿片样拮抗剂、昂丹司琼和活性炭。

[0117] 在一些实施方案中,本文描述了用于预防或治疗受试者中的肾瘙痒症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文描述了用于预防或治疗受试者中的胆汁淤积性瘙痒症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文描述了用于预防或治疗受试者中的血液瘙痒症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文描述了用于预防或治疗受试者中的内分泌瘙痒症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

神经疾病

[0118] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗神经疾病、病况或病症的方法。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂预防神经疾病、病况或病症的方法。在一些实施方案中,本文公开了减轻、逆转或抑制神经疾病、病况或病症的指征或症状的方法。

[0119] 在一些实施方案中,本文公开了包括向患有神经疾病、病况或病症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。在一些实施方案中,本文公开了包括向易患神经疾病、病况或病症的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。

[0120] 在一些实施方案中,所述神经疾病为多发性硬化。在一些情况下,所述神经疾病由遗传病引起。在一些情况下,所述神经疾病为发育性的,例如脊柱裂。在一些情况下,所述神经疾病为退行性疾病,例如帕金森病或阿尔茨海默病。在一些情况下,所述神经疾病由中风引起。适合用ATX抑制剂治疗的神经疾病、病况和病症或神经疾病、病况和病症的特征包括但不限于肌萎缩性侧索硬化(ALS)、动静脉畸形(AVM)、脑动脉瘤、脑瘤、硬脑膜动静脉瘘、癫痫、头痛、记忆障碍、帕金森病、周围神经病变、疱疹后神经痛、脊髓肿瘤和中风。在某些情况下,与患有其他神经疾病的患者相比,复发型/缓解型多发性硬化患者的CSF(脑脊液)和血清中的自分泌运动因子活性升高。

[0121] 在一些实施方案中,所述多发性硬化为复发-缓解型多发性硬化、复发型多发性硬化、原发-进展型多发性硬化或继发-进展型多发性硬化。

[0122] 在一些实施方案中,所述多发性硬化为复发-缓解型多发性硬化(RRMS)。该类型的MS患者具有明确确定的神经功能恶化的发作。这些发作之后是部分或完全恢复期,称为缓解。在缓解期间,症状往往有所改善,并且没有明显的疾病恶化或进展。约85%的MS患者最初被诊断为RRMS。

[0123] 在一些实施方案中,所述多发性硬化为复发型多发性硬化(RMS)。RMS包括具有复发特征的数种形式的MS,包括复发-缓解型MS、进展-复发型MS和继发-进展型MS。

[0124] 在一些实施方案中,所述多发性硬化为原发-进展型多发性硬化(RRMS)。这种形式具有稳定的神经功能恶化,但没有任何明显的复发或缓解期。患者的进展速度可随时间的推移而变化(具有偶尔的停滞或暂时改善),但进展是连续的。10%的人被诊断为该类型的MS。

[0125] 在一些实施方案中,所述多发性硬化为继发-进展型多发性硬化(SRMS)。在复发-缓解型MS(RRMS)的初始期之后,许多人转变为SPMS。疾病开始更稳定地恶化,具有或没有偶尔的复发、缓解或停滞。

[0126] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中的神经系统损伤(例如,脑、脊髓和/或神经组织的损伤)的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0127] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗影响受试者的神经系统的癌症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实例中,该癌症为脑癌。

[0128] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中损伤诱发的脱髓鞘的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0129] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中的神经系统感染的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实例中,该神经系统感染包括脑膜炎。

[0130] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中的神经疾病、病症或病况的方法,该方法包括向有需要的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了治疗受试者中的多发性硬化的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,治疗包括抑制或逆转脱髓鞘。脱髓鞘的抑制包括与不存在自分泌运动因子抑制剂治疗时相比,脱髓鞘的速度降低,其中速度的降低为降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、80%或90%的脱髓鞘。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂预防、延迟和/或减轻脱髓鞘。

[0131] 在一些实施方案中,本文公开了预防或治疗神经疾病、病症或病况的指征、症状和/或并发症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了预防或治疗受试者中的多发性硬化的指征、症状和/或并发症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。多发性硬化的指征和症状包括但不限于一个或多个肢体的麻木或无力、视力部分或全部丧失、复视、视力模糊、刺痛感、触电感、震颤、缺乏协调、步态不稳、言语不清、疲劳、眩晕以及肠和/或膀胱功能变化。多发性硬化并发症的实例包括但不限于肌肉僵硬、肌肉痉挛、麻痹、精神变化如健忘和情绪波动、抑郁症和癫痫。

[0132] 在一些实施方案中,本文公开了降低神经疾病、病症或病况复发的频率、严重性和/或持续时间的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了降低多发性硬化复发的频率、严重性和/或持续时间的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂减少或停止具有多发性硬化的患者中的一种或多种症状的进展。在一些情况下,施用自分泌运动因子抑制剂预防或延迟多发性硬化症状的发作。

[0133] 在一些情况下,使用自分泌运动因子抑制剂和一种或多种附加治疗的组合来治疗神经病症如多发性硬化。附加治疗包括但不限于血浆置换、物理疗法、肌肉松弛剂、锻炼、休息以及施用以下一种或多种:皮质类固醇、 β 干扰素、醋酸格拉默、富马酸二甲酯、芬戈莫德、特立氟胺、那他珠单抗、米托蒽醌;及其组合。

[0134] 适合用自分泌运动因子抑制剂治疗的神经疾病、病况和病症或神经疾病、病况和病症的特征包括但不限于透明隔缺乏、酸性脂肪酶疾病、酸性麦芽糖酶缺乏症、获得性癫痫样失语症、急性播散性脑脊髓炎、ADHD、Adie瞳孔、埃迪综合征、肾上腺脑白质营养不良、腓胝体发育不全、失认症、伊卡第综合征(aicardi syndrome)、来自AIDS的神经系统并发症、亚历山大病(Alexander disease)、阿尔珀斯病(Alpers' disease)、交替性偏瘫、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、无脑畸形、动脉瘤、安吉尔曼综合征(angelman syndrome)、血管瘤病、缺氧症、抗磷脂综合征、失语症、失用症、蛛网膜囊肿、蛛网膜炎、阿诺尔德-基亚里畸形(Arnold-Chiari malformation)、动静脉畸形、阿斯伯格综合征(Asperger syndrome)、共济失调、中风、巴氏综合征(Barth syndrome)、巴腾病(batten disease)、贝克尔肌强直(Becker's myotonia)、白塞病(Behcet's disease)、贝尔麻痹(Bell's palsy)、良性自发性睑痉挛、良性局灶性肌萎缩、良性颅内高压、Bernhardt-Roth综合征、宾斯旺格病(Binswanger's disease)、睑痉挛、布洛克-苏兹贝格综合征(Bloch-Sulzberger syndrome)、臂丛神经损伤、布-埃综合征(Bradbury-Eggleston syndrome)、脑动脉瘤、脑损伤、布朗-塞卡尔综合征(Brown-Sequard syndrome)、CADASIL、卡纳范病(canavan disease)、灼性神经痛、海绵血管瘤、海绵状血管瘤、海绵状血管畸形、中心核综合征、中枢性疼痛综合征、中心性脑桥髓鞘溶解、头部疾病、神经酰胺酶缺乏症、小脑变性、小脑发育不全、脑动脉瘤、脑动脉硬化、脑萎缩、大脑性脚气病、脑海绵状血管畸形、大脑性巨人症、脑缺氧、大脑性麻痹、脑-眼-面-骨骼综合征、基亚里畸形(chiari malformation)、舞蹈症、舞蹈性棘红细胞增多症、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、慢性直立不耐受、II型科凯恩综合征(cockayne syndrome type II)、科-洛综合征(Coffin Lowry syndrome)、侧脑室枕角增大(colpocephaly)、昏迷、复杂性局部疼痛综合征、先天性双侧面瘫、先天性肌无力、先天性肌病、先天性血管海绵状血管畸形、皮质基底节变性、颅动脉炎、颅缝早闭、cree脑炎、克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、累积性创伤、库欣综合征、巨细胞病包涵体疾病、巨细胞病毒感染、丹迪-沃克综合征(Dandy-Walker syndrome)、道森病(Dawson disease)、德摩西埃综合征(De Morsier's syndrome)、德热里纳-克隆普克麻痹(Dejerine-Klumpke palsy)、痴呆、齿状小脑性共济失调、齿状核红核萎缩、皮炎、发展性运用障碍、德维克综合征(Devic's syndrome)、糖尿病神经病变、弥漫性硬化症、dravet综合征、自主神经功能异常、书写困难、吞咽困难、运用障碍、小脑协同失调、张力障碍、延髓脊髓肌萎缩、脑病、空蝶鞍综合征、脑炎、脑突出、脑三叉神经血管瘤病、癫痫、埃尔布-迪谢内麻痹和德热里纳-克隆普克麻痹(Erb-Duchenne and Dejerine-Klumpke Palsies)、埃尔布麻痹(Erb's palsy)、脑桥外髓鞘溶解、法布里病、Fahr综合征、家族性自主神经功能异常、家族性血管瘤、家族性特发性基底神经节钙化、家族性周期性麻痹、家族性痉挛性麻痹、法伯病(Farber's Disease)、热性癫痫发作、纤维肌性发育不良、费希尔综合征(fisher syndrome)、弗里德赖希共济失调(Friedreich's ataxia)和额颞痴呆。

炎症和炎性病症

[0135] 在一些实施方案中，本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗炎性病况、疾病或病症的方法。在一些实施方案中，本文公开了减少受试者组织中的炎症的方法，该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些情况下，该组织为结肠组织。

[0136] 如本发明中所使用的，“炎症”是指对各种类型的损伤或感染的公知的局部反应，

其特征发于发红、发热、肿胀和疼痛,并且通常还包括功能障碍或活动减少。

[0137] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括使用自分泌运动因子抑制剂对其他炎性病况或疾病进行治疗、降低其风险和延迟其发作的方法,这些炎性病况或疾病例如是(a)与角膜溃疡、巨乳头性结膜炎、睑炎、睑板腺囊肿(chelazion)、葡萄膜炎、干眼症相关的眼部炎症,术后炎症和接触镜相关的炎症;(b)变应性疾病,诸如花粉症、鼻炎、季节性变应性结膜炎、春季结膜炎和其他嗜酸性粒细胞介导的病况;(c)皮肤病,诸如银屑病、接触性皮炎、湿疹、传染性皮肤溃疡、开放性创伤和蜂窝织炎;(d)感染性疾病,包括脓毒症、脓毒性休克、脑炎、感染性关节炎、内毒素性休克、革兰氏阴性休克、雅里希-赫克斯海默反应(Jarisch-Herxheimer reaction)、带状疱疹、中毒性休克、脑型疟疾、细菌性脑膜炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、莱姆病和HIV感染;(e)消耗病,诸如继发于癌症和HIV的恶病质;(f)由于器官、组织或细胞移植(例如,骨髓、角膜、肾、肺、肝、心脏、皮肤、胰岛)引起的炎症,包括移植排斥和移植物抗宿主病;(g)药物治疗的不良反应,包括两性霉素B治疗的不良反应、免疫抑制疗法(例如,白介素-2治疗)的不良反应、OKT3治疗的不良反应、GM-CSF治疗的不良反应、环孢菌素治疗的不良反应以及氨基糖苷类治疗的不良反应,由免疫抑制导致的口腔炎和粘膜炎;(h)心血管病况,包括由炎症反应诱发或恶化的循环系统疾病,诸如局部缺血、动脉粥样硬化、外周血管疾病、血管成形术后再狭窄、炎性主动脉瘤、血管炎、中风、脊髓损伤、充血性心力衰竭、出血性休克、缺血/再灌注损伤、蛛网膜下腔出血后的血管痉挛、脑血管意外后的血管痉挛、胸膜炎、心包炎和糖尿病的心血管并发症;(i)透析,包括由于腹膜透析引起的心包炎;(j)痛风;以及(k)由于烧伤、酸、碱等引起的化学或热诱发的炎症。

自身免疫病

[0138] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括使用自分泌运动因子抑制剂对自身免疫性疾病或病症进行治疗、降低其风险和延迟其发作的方法。自身免疫病的实例包括但不限于斑秃、狼疮、强直性脊柱炎、梅尼埃病(Meniere's Disease)、抗磷脂综合征、混合性结缔组织病、自身免疫性艾迪生病、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、自身免疫性肝炎、寻常天疱疮、白塞病、恶性贫血、大疱性类天疱疮、多发性结节性关节炎、心肌病、多软骨炎、腹腔口炎性腹泻-皮炎(Celiac Sprue-Dermatitis)、多腺综合征、慢性疲劳综合征(CFIDS)、风湿性多肌痛、慢性炎性脱髓鞘、多肌炎和皮肌炎、慢性炎性多神经病、原发性无丙种球蛋白血症、丘-施综合征(Churg-Strauss Syndrome)、原发性胆汁性肝硬化、瘢痕性类天疱疮、银屑病、CREST综合征、雷诺现象、冷凝集素病、莱特尔综合征、克罗恩病、风湿热、盘状狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、原发性混合性冷球蛋白血症性结节病、纤维肌痛、硬皮病、格雷夫斯病、舍格伦综合征、格林-巴利(Guillain-Barre)综合征、僵人综合征、桥本甲状腺炎、高安动脉炎、特发性肺纤维化、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、溃疡性结肠炎、IgA肾病、葡萄膜炎、胰岛素依赖性糖尿病(I型)、糖尿病(II型)、血管炎、扁平苔癣和白癜风。

[0139] 在一些实施方案中,用于对自身免疫性疾病或病症进行治疗、降低其风险和延迟其发作的方法进一步包括施用免疫抑制剂。免疫抑制剂包括但不限于糖皮质激素、细胞抑制剂、抗体和作用于抑免蛋白的药物。糖皮质激素的实例包括皮质醇、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、氟氢可的松、脱氧皮质酮和醛固酮。细胞抑制剂的实例包括烷化剂(例如,氮芥如环磷酰胺、亚硝基脲、铂化合物)和抗代谢

物(例如,叶酸类似物如甲氨蝶呤、嘌呤类似物如硫唑嘌呤和巯嘌呤、嘧啶类似物如氟尿嘧啶、蛋白质合成抑制剂)。用于在本文所述的方法中使用的药物的实例包括环孢菌素(ciclosporin)、他克莫司、西罗莫司、干扰素、阿片样物质、TNF结合蛋白、霉酚酸酯和芬戈莫德。在本文所述的方法中可用于与自分泌运动因子抑制剂共施用的抗体的实例包括抗胸腺细胞球蛋白、1D09C3、阿达木单抗/D2E7(Humira;Trudexa)、阿非莫单抗、阿托珠单抗/GA101(II型)、阿仑珠单抗/Campath-1H(MabCampath)、阿泊珠单抗/Hu1D10、阿塞珠单抗、Atlizumab、巴利昔单抗(Simulect)、贝妥莫单抗/IMMU-LL2、贝利木单抗(Benlysta, LymphoStat-B)、柏替木单抗、BL22/CAT-3888、Brentuximab/cAC10/SGN-35、Briakinumab/ABT-874、卡那奴单抗/ACZ885(Ilaris)、培化赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)/CDP870(Cimzia)、克立昔单抗、达西珠单抗/SGN-40、达克珠单抗(Zenapax)、依库珠单抗/5G1.1(Soliris)、依法珠单抗(Raptiva, 前称Xanelim)、依帕珠单抗/hLL2/IMMU-102(Lymphocyte©)、芳妥珠单抗、夫苏木单抗(Fresolimumab)/GC-1008、加利昔单抗/IDEC-114、加维莫单抗(Gavilimomab)/ABX-CBL、吉妥珠单抗、戈利木单抗/CNT0148(Simponi)、HL2434P(IMMU-114)、替伊莫单抗(MXDPTA)/IDEC Y2B8(Zevalin)、英利昔单抗/嵌合A2(cA2)(Remicade)、伊诺莫单抗/BT563、奥英妥珠单抗(Inotuzumab)、凯利昔单抗(Keliximab)/IDEC CE9.1、乐德木单抗(Lerdelimumab)/CAT-152、林妥珠单抗/HuM195(Zamyl)、LMB-2、Lorvotuzumab mertansine、鲁昔单抗/IDEC-152、Lym-1(Oncolym)、MDX-060、美泊珠单抗/SB-240563、美替木单抗(Metelimumab)/CAT-192、Mogamulizumab/KW-0761/AMG-761、Moxetumomab pasudotox/CAT-8015/HA22、莫罗单抗-CD3(Orthoclone OKT3)、那他珠单抗(Tysabri, Antegren)、奈瑞莫单抗(Nerelimomab)/CDP571、奥瑞珠单抗(Ocrelizumab)/PR070769(I型)、奥度莫单抗(Odulimomab)、奥法木单抗(Ofatumumab)/2F2/HuMax-CD20(Arzerra)(I型)、奥马珠单抗(Omalizumab)(Xolair)、奥昔珠单抗(Otelixizumab)/TRX4、帕考珠单抗(Pascolizumab)/SB 240683、瑞利珠单抗/SCH 55700(Cinquin)、利妥昔单抗/嵌合2B8(IDEC-C2B8)(Rituxan, MabThera)(I型)、芦利珠单抗(Ruplizumab)(Antova)、SAR-3419、苏金单抗/AIN-457、SGN30、西利珠单抗/MEDI-507、替利珠单抗(Teplizumab)/MGA031/hOKT3 γ 1(Ala-Ala)、托珠单抗(Actemra)、托西莫单抗(II型)、乌司奴单抗/CNT0 1275(Stelara)、维多珠单抗(Vedolizumab)/MNL-0002、维妥珠单抗(Veltuzumab)/IMMU-106/hA20(I型)、维西珠单抗(Nuvion)、扎木单抗(Zanolimumab)/HuMax-CD4、阿佐莫单抗/H65、阿巴西普/CTLA4-Ig/BMS-188667(Orencia)、贝拉西普/LEA29Y、阿塞西普/BLyS/APRIL-Ig、依那西普/TNFR-Ig(Enbrel)、培那西普(Pegsunercept)/聚乙二醇化TNFR-Ig、阿法西普(Amevive)和利纳西普(Arcalyst)。免疫抑制抗体包括靶向补体依赖性蛋白质和白介素的抗体。

血管生成

[0140] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗或预防受试者中的血管生成的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。血管生成包括出芽式血管生成和套叠式血管生成。在一些情况下,该方法进一步包括施用血管生成抑制剂,例如VEGF抑制剂(贝伐珠单抗)、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司或其组合。

癌症

[0141] 已经证明,自分泌运动因子增加肿瘤的细胞运动性、新血管形成、增殖和侵袭性。

它在多个肿瘤谱系如乳腺癌、肾癌、肝癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌和前列腺癌中上调。

[0142] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗癌症的方法。

[0143] 自分泌运动因子是一种最初从人黑素瘤细胞的条件培养基中分离的促转移酶(prometastatic enzyme)。此外,经常在恶性肿瘤组织如乳腺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、胰腺癌和胶质母细胞瘤中观察到自分泌运动因子过表达。LPA还通过增加细胞的运动性和侵袭性来导致肿瘤发生。

[0144] 如本文所用的术语“癌症”是指倾向于以不受控的方式增殖并在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞异常生长。癌症的类型包括但不限于处于疾病的任何阶段的、有或没有转移的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾、肺、肝、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或血液肿瘤(如白血病和淋巴瘤)。

[0145] 癌症的非限制性实例包括急性淋巴母细胞白血病、急性髓样白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质瘤、脑瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、硬纤维瘤、胚胎瘤、子宫内膜癌、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、尤因肉瘤家族肿瘤、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、间皮瘤、口癌、慢性髓性白血病、髓样白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、中间分化的松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯瘤。

[0146] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、黑素瘤、头颈癌、肠癌(结直肠癌)、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、肾癌、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、胰腺癌或黑素瘤。

[0147] 在一些实施方案中,本文公开的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗骨转移瘤。

[0148] 在一些实施方案中,本文公开的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗口腔癌、前列腺癌、直肠癌、非小细胞肺癌、嘴唇和口腔癌、肝癌、肺癌、肛门癌、肾癌、

外阴癌、乳腺癌、口咽癌、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、尿道癌、小肠癌、胆管癌、膀胱癌、卵巢癌、喉癌、下咽癌、胆囊癌、结肠癌、结直肠癌、头颈癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、阴道癌、甲状腺癌、胰腺癌、食管癌、霍奇金淋巴瘤、白血病相关病症、蕈样真菌病或骨髓增生异常综合征。

[0149] 在一些实施方案中,本文公开的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌或头颈癌。

[0150] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗癌、肿瘤、赘生物、淋巴瘤、黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤或母细胞瘤。

[0151] 在一些实施方案中,所述癌选自:癌、腺癌、腺样囊性癌、腺鳞癌、肾上腺皮质癌、分化良好的癌、鳞状细胞癌、浆液性癌、小细胞癌、浸润性鳞状细胞癌、大细胞癌、胰岛细胞癌、燕麦细胞癌、鳞状癌、未分化癌、疣状癌、肾细胞癌、乳头状浆液性腺癌、梅克尔细胞癌、肝细胞癌、软组织癌、支气管腺体癌、毛细血管癌、巴氏腺癌、基底细胞癌、癌肉瘤、乳头状瘤/癌、透明细胞癌、子宫内膜样腺癌、间皮瘤、转移癌、粘液表皮样癌、胆管癌、光化性角化病、囊腺瘤和肝腺瘤病。

[0152] 在一些实施方案中,所述肿瘤选自:星形细胞瘤、恶性间皮瘤、卵巢生殖细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、维尔姆斯瘤、垂体瘤、性腺外生殖细胞瘤、胃泌素瘤、生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、脑瘤、松果体和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、分泌生长抑素的肿瘤、内胚窦瘤、类癌、中央脑星形细胞瘤、胰高血糖素瘤、肝腺瘤、胰岛瘤、髓上皮瘤、浆细胞瘤、血管活性肠肽瘤和嗜铬细胞瘤。

[0153] 在一些实施方案中,所述赘生物选自:上皮内瘤形成、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、浆细胞瘤、上皮间鳞状细胞瘤、子宫内膜增生、局灶性结节性增生、血管内皮瘤、淋巴管肌瘤病和恶性胸腺瘤。

[0154] 在一些实施方案中,所述淋巴瘤选自:神经系统淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0155] 在一些实施方案中,所述黑素瘤选自:肢端雀斑样痣黑素瘤、浅表扩张性黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、黑素瘤、眼内黑素瘤、腺癌结节性黑素瘤和血管瘤。

[0156] 在一些实施方案中,所述肉瘤选自:腺瘤、腺肉瘤、软骨肉瘤、子宫内膜间质肉瘤、尤因肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、子宫肉瘤、骨肉瘤和假性肉瘤。

[0157] 在一些实施方案中,所述神经胶质瘤选自:神经胶质瘤、脑干胶质瘤以及下丘脑和视觉通路神经胶质瘤。

[0158] 在一些实施方案中,所述母细胞瘤选自:肺母细胞瘤、胸膜肺母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质母细胞瘤和血管母细胞瘤(hemangiblastomas)。

气道疾病

[0159] 可用自分泌运动因子抑制剂治疗的炎症病况、疾病和病症包括气道疾病,其包括肺部炎症,诸如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纤维化和哮喘。COPD主要由两种相关疾病组成:慢性支气管炎和肺气肿。在这两种疾病中,通过气道和从肺部流出的空气都存在慢性阻塞,并且该阻塞通常是持久的且随时间而进展的。

[0160] 哮喘是肺气道的慢性疾病,其特征不在于支气管的炎症和反常变窄。哮喘包括通过T-细胞作用介导的哮喘病况,包括外源性哮喘(变应性哮喘)、内源性哮喘(非变应性哮喘)、混合性哮喘(外源性和内源性哮喘),由药物如甲苯二异氰酸酯、聚氯乙烯、邻苯二甲酸酐、

偏苯三酸酐、大侧柏酸(西部红雪松)或金属盐如铂或镍诱发的职业性哮喘,药物诱发的哮喘(包括由阿司匹林诱发的哮喘或由非甾体抗炎药(NSAID)诱发的哮喘),运动诱发的哮喘,和咳嗽变异性哮喘。在一些实施方案中,该哮喘是由T细胞功能介导的变应性或非变应性哮喘病况。

[0161] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗哮喘的方法。在哮喘个体中,正常修复介质(包括LPA)的释放增大,或者修复介质的作用被不适当地延长,导致不适当的气道重构。在哮喘中观察到的重构气道的主要结构特征包括网状层(气道上皮细胞正下方的基底膜样结构)增厚、肌成纤维母细胞的数目和活化增加、平滑肌层增厚、粘液腺数目和粘液分泌物增加以及整个气道壁的结缔组织和毛细血管床变化。在一些实施方案中,自分泌运动因子和/或LPA有助于气道中的这些结构改变。在一些实施方案中,自分泌运动因子和/或LPA参与哮喘中的急性气道高反应性。由于气道壁增厚,重构的哮喘气道内腔变窄,因此气流减少。在一些实施方案中,LPA有助于哮喘气道的长期结构重构和急性高反应性。在一些实施方案中,LPA有助于作为哮喘急性加重的主要特征的高反应性。

[0162] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗或预防COPD的方法。术语“慢性阻塞性肺疾病(COPD)”是指一组肺部疾病,其包括慢性支气管炎、肺气肿和闭塞性细支气管炎。这些疾病中最常见的是慢性支气管炎和肺气肿。虽然COPD患者可患有慢性支气管炎或肺气肿,但其经常会具有这两种病况的混合症状。虽然肺气肿通常由环境损害引起的肺损伤所致,通常是由于长期吸烟,但肺气肿也可由肺中先天缺乏 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶引起;这种类型的肺气肿通常是遗传的。

[0163] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗慢性支气管炎的方法。慢性支气管炎(CB)是一个或多个支气管的炎症,通常继发于感染,并且其特征在于支气管中的粘液产生过多,伴随在至少连续两年内每年持续至少三个月的反复咳嗽。CB是肺的主要非哮喘性疾病。CB由许多不同的因素引发,包括吸烟、环境污染、慢性感染和各种遗传异常。在这些因素中,吸烟是最普遍的。肺中的病变包括:(1)支气管中粘液分泌腺的肥大和增生,(2)杯状细胞增多,(3)纤毛消失或损伤,以及(4)慢性炎性改变和小气道变窄。

[0164] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗肺气肿的方法。肺气肿是由肺中的肺泡囊损伤引起的肺部病况,通常由长期吸烟引起。这种损伤导致组织中空气的病理性积累。

[0165] 体内LPA的施用诱发气道高反应性、搔-抓(itch-scratch)反应、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞的浸润和活化、血管重构和伤害感受性屈肌反应。LPA也诱发小鼠和大鼠肥大细胞的组胺释放。在急性变态反应中,组胺诱发各种反应,例如平滑肌收缩、血浆渗出和粘液产生。气道中的血浆渗出很重要,因为渗漏和随后的气道壁水肿有助于气道高反应性的发展。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂减少由于急性变态反应引起的血浆渗出的方法。

肥胖症

[0166] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗肥胖症和/或糖尿病的方法。

[0167] 自分泌运动因子负责由脂肪细胞释放的lysoPLD活性,并通过LPA依赖性机制对前脂肪细胞生长施加旁分泌控制。此外,自分泌运动因子在脂肪细胞分化期间和遗传性肥胖

中上调。在某些情况下,自分泌运动因子mRNA在来自db/db小鼠的脂肪细胞中上调,表明自分泌运动因子的上调与严重的2型糖尿病表型和脂肪细胞胰岛素抗性有关。在一些情况下,脂肪细胞中自分泌运动因子的上调与2型糖尿病有关。

[0168] 如本文所用的,“肥胖症”是指身体脂肪过度积累到可能对健康具有不利影响,从而导致健康问题增加的程度的医学状况。在一些实施方案中,“肥胖症”是指体重增加,该增加为总体重的至少5%。在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗绝经后肥胖症和/或内脏肥胖症的方法。

代谢紊乱

[0169] 在一些实施方案中,本文公开了治疗代谢紊乱和代谢紊乱相关病况的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂。如本文所用的,“代谢紊乱”是指由受试者代谢改变引起的任何病理学状况。这样的紊乱包括由葡萄糖稳态改变和/或胰岛素功能障碍引起的紊乱。代谢紊乱包括但不限于代谢综合征、血糖水平升高、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、2型糖尿病、1型糖尿病、前驱糖尿病、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎和肥胖症。

[0170] 代谢紊乱是相互关联的,并可导致各种系统的紊乱。解决核心代谢紊乱可降低患者中相关病况的严重性,包括例如心血管病症(包括例如,缺血性心脏病、心绞痛和心肌梗死、充血性心力衰竭、高血压、异常胆固醇水平、深静脉血栓形成和肺栓塞)、神经障碍(包括例如,中风、感觉异常性股痛、偏头痛、特发性和颅内高压、抑郁症和社会性症状(social stigmatism))、风湿病和整形外科病症(包括例如,痛风、活动性差、骨关节炎和腰痛)、皮肤病症(包括例如,妊娠纹、黑棘皮症、淋巴水肿、蜂窝织炎)、胃肠病症(包括例如,胃食管反流疾病(GERD)和胆石症(胆结石))、呼吸系统病症(包括例如,阻塞性睡眠呼吸暂停、肥胖通气不足综合征、哮喘和全身麻醉期间增加的并发症)、泌尿和肾脏病症(包括例如,勃起功能障碍、尿失禁、慢性肾衰竭和性腺功能减退症)。

[0171] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗代谢紊乱的方法。在一些实施方案中,向具有代谢紊乱的个体施用自分泌运动因子抑制剂具有多种期望的结果,其包括但不限于降低血糖水平、降低血浆溶血磷脂酸水平、改善胰岛素敏感性、增加胰岛素分泌、改善葡萄糖耐量和减少脂肪组织扩张。任何这些结果均可治疗、延迟或预防代谢紊乱的发作,其中这样的代谢紊乱包括但不限于代谢综合征、血糖水平升高、胰岛素抗性、葡萄糖耐受不良、2型糖尿病、1型糖尿病、前驱糖尿病、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎和肥胖症。

[0172] 在一些实施方案中,本文描述了施用自分泌运动因子抑制剂以降低饲喂高脂饮食的小鼠中的空腹血糖水平的方法。如本文所述,饲喂高脂饮食的小鼠比饲喂正常饮食的小鼠具有更高的空腹血糖水平。向饲喂高脂饮食的小鼠施用自分泌运动因子抑制剂降低了空腹血糖水平,从而使空腹血糖水平接近在饲喂正常饮食的小鼠中观察到的水平。

[0173] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括向血糖水平升高的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂用于治疗潜在的代谢紊乱。在一些实施方案中,通过降低血糖水平来治疗代谢紊乱。在一些实施方案中,受试者超重或肥胖。在一些实施方案中,受试者具有2型糖尿病。在一些实施方案中,受试者具有非酒精性脂肪肝病和/或非酒精性脂肪性肝炎。在一些实施方案中,受试者不具有代谢紊乱。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂通过降低升高的血糖水平来延迟或预防代谢紊乱的发作。

[0174] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用自分泌运动因子抑制剂来降低个体中的血浆溶血磷脂酸水平。在一些实施方案中,个体中的血浆溶血磷脂酸水平相对于对照升高。在一些实施方案中,该对照为不具有代谢紊乱的人。在一些实施方案中,个体中升高的血浆溶血磷脂酸水平促进或增加发生代谢紊乱的风险。

[0175] 在一些实施方案中,本文公开的方法包括向相对于对照具有升高的血浆溶血磷脂酸水平的受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了用于改善胰岛素敏感性的方法,该方法包括向胰岛素敏感性个体施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了包括向具有胰岛素抗性的受试者施用自分泌运动因子抑制剂的方法。在一些实施方案中,本文公开了包括施用自分泌运动因子抑制剂以改善个体中的胰岛素分泌的方法。在一些实施方案中,本文公开了包括施用自分泌运动因子抑制剂以改善葡萄糖耐量受损的个体中的葡萄糖耐量的方法。在一些实施方案中,本文公开了用于减少受试者中的脂肪组织扩张的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,本文公开了用于治疗超重或肥胖受试者中的代谢紊乱的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

药物诱发的高血糖症

[0176] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中药物诱发的高血糖症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂治疗、预防或减轻药物诱发的高血糖症的症状。在一些实施方案中,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂通过降低血糖水平来治疗、预防或减轻药物诱发的高血糖症的症状。药物剂可影响可导致高血糖症的葡萄糖稳态。在一些实施方案中,高血糖症在没有诊断糖尿病的情况下发生。如果不进行治疗,则升高的血糖水平可导致医疗紧急情况。症状包括但不限于疲劳、虚弱、呼吸果味、意识错乱、注意力不集中、气短、恶心、呕吐、皮肤干燥和皮肤潮红。与引起高血糖症相关的常见药物类别包括但不限于:抗生素,诸如氟喹诺酮类,包括加氟沙星; β -受体阻滞剂,诸如普萘洛尔、美托洛尔或阿替洛尔;噻嗪类,诸如氢氯噻嗪、噻嗪样利尿剂和噻嗪样药物(美托拉宗);第二代抗精神病药物(SGA)或“非典型抗精神病药物”,如奥氮平或氯氮平;皮质类固醇;钙调神经磷酸酶抑制剂,诸如环孢菌素、西罗莫司或他克莫司;以及蛋白酶抑制剂,如利托那韦。

应激诱发的高血糖症

[0177] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗受试者中应激诱发的高血糖症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂治疗或预防或延迟应激诱发的高血糖症的发作。在一些实施方案中,向受试者施用自分泌运动因子抑制剂通过降低血糖水平来治疗或预防或延迟应激诱发的高血糖症的发作。应激诱发的高血糖症(SIH)是在急性疾病或损伤期间发生的高于200mg/dL的血浆葡萄糖水平的短暂增加。在一些实施方案中,高血糖症在没有诊断糖尿病的情况下发生。SIH是由于葡萄糖产生相对于葡萄糖清除过量所致。SIH与包括但不限于心肌梗死、中风和创伤的病况相关。SIH与心肌梗死后患者的死亡率增加以及充血性心力衰竭和心源性休克的发生率提高相关。由于SIH伴随血糖水平提高,因此中风患者具有与SIH相关的更高死亡率以及期望的神经结果的更差发生率。高血糖症也显示是肺炎、尿路感染、伤口感染和细菌形式的感染性并发症的预测物。总体而言,已发表的研究一致表明,表现出SIH的患者

具有更高的发病率和更高的死亡率。

眼内压

[0178] 在一些实施方案中,本文公开了治疗受试者中与青光眼相关的眼内压升高的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂。

[0179] 青光眼是导致失明的主要原因之一,并且其特征就在于眼内压(IOP)升高。IOP是发生青光眼的主要危险因素,并且当IOP降低时,发生青光眼的风险降低。降眼压治疗是青光眼治疗的支柱。IOP升高是由于房水(AH)通过小梁路径外流的减少而引起的,并且自分泌运动因子活性是人AH中丰富的蛋白质。自分泌运动因子由人小梁网分泌,而青光眼患者的自分泌运动因子活性显著提高。在兔子中通过局部和前房内递送小分子抑制剂来抑制AH中的自分泌运动因子活性导致IOP降低。

神经性疼痛

[0180] 在一些实施方案中,本文公开了用自分泌运动因子抑制剂治疗神经性疼痛的方法。

[0181] LPA通过LPA1诱发神经性疼痛以及脱髓鞘和疼痛相关的蛋白质表达改变。在一些情况下,与野生型小鼠相比,自分泌运动因子杂合敲除小鼠显示神经损伤诱发的神经性疼痛的约50%恢复。溶血磷脂酰胆碱(LPC)已知诱发神经性疼痛。在某些情况下,LPC诱发的神经性疼痛在自分泌运动因子杂合敲除小鼠中部分降低。

[0182] 神经性疼痛是由神经损伤引起的。与由组织损伤引起的即时疼痛相反,在一些实施方案中,神经性疼痛在创伤性损伤后数天或数月发生。另外,神经性疼痛通常是长期的或慢性的,并且可自发地发生,或由于通常不产生疼痛的刺激而发生。

自分泌运动因子抑制剂化合物

[0183] 在一些实施方案中,考虑在本文所述的任何实施方案中使用的自分泌运动因子抑制剂为小分子抑制剂。

[0184] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂为小分子抑制剂,其特征在于具有以下性质中的一种或多种:

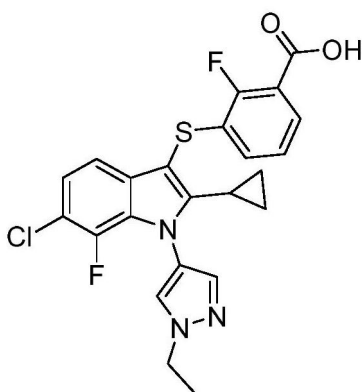
- 分子量最多为700

- 在测量这样的活性的合适的体外测定中,至少50%抑制(1微摩尔)溶血磷脂酰胆碱向溶血磷脂酸的自分泌运动因子转化的能力

- 选择性抑制自分泌运动因子活性

- 适合于以治疗相关剂量向人施用,在低谷(trough)时具有至少50%的自分泌运动因子抑制

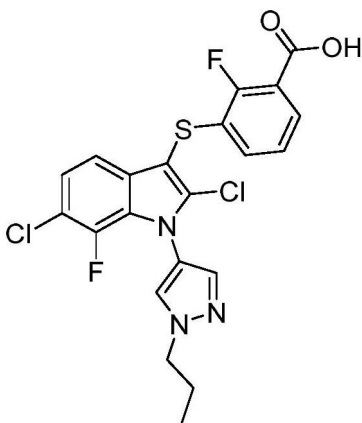
[0185] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物A的结构:



化合物 A

[0186] 在一些实施方案中,化合物A用作游离酸。在一些实施方案中,化合物A用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物A用作钠盐。

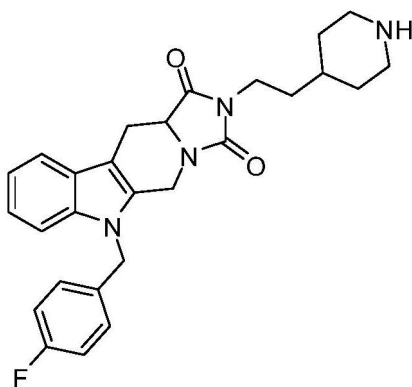
[0187] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物B的结构:



化合物 B

[0188] 在一些实施方案中,化合物B用作游离酸。在一些实施方案中,化合物B用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物B用作钠盐。

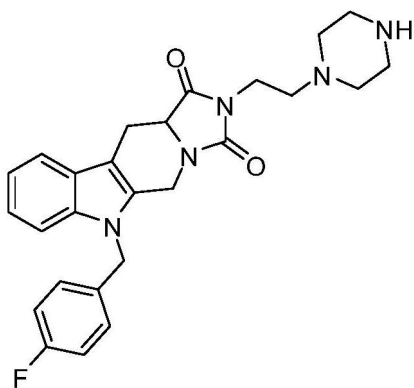
[0189] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物C的结构:



化合物 C

[0190] 在一些实施方案中,化合物C用作游离胺。在一些实施方案中,化合物C用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物C用作盐酸盐。

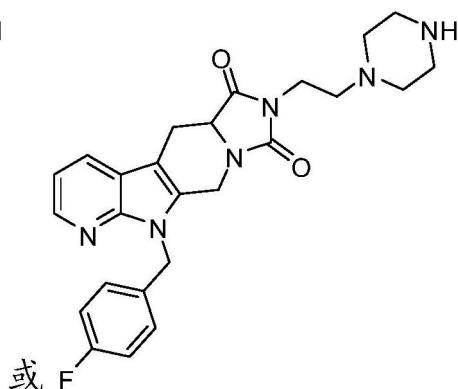
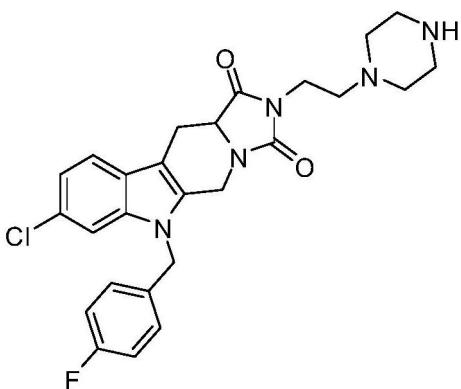
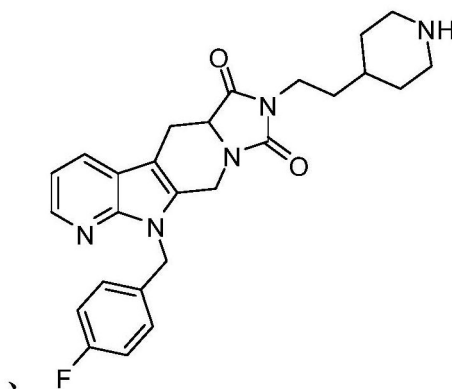
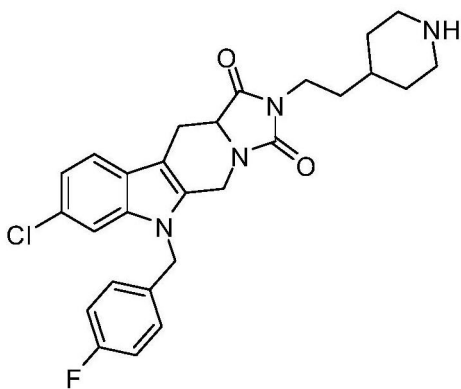
[0191] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物D的结构:



化合物 D

[0192] 在一些实施方案中,化合物D用作游离胺。在一些实施方案中,化合物D用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物D用作盐酸盐。

[0193] 其他自分泌运动因子抑制剂包括具有以下结构的化合物:



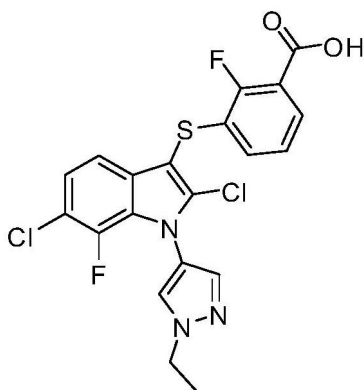
或其药学上

或 F ;

可接受的盐。

[0194] 在一些实施方案中,任何前述化合物的4-氟苄基基团被以下基团代替:4-氯苄基;3-氯苄基;3-氟苄基;3,5-二氟苄基;2,4-二氟苄基;3,5-二氯苄基;2-氯吡啶-5-基甲基;2-甲氧基吡啶-5-基甲基;2-三氟甲基噻唑-5-基甲基;苯基丙-3-基;噻吩-2-基甲基;或5-氯噻吩-2-基甲基。

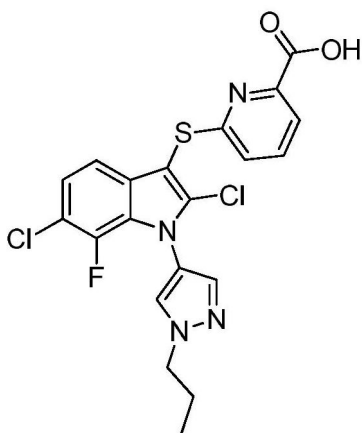
[0195] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物E的结构:



化合物 E

[0196] 在一些实施方案中,化合物E用作游离酸。在一些实施方案中,化合物E用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物E用作钠盐。

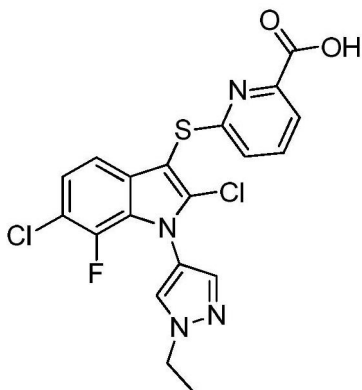
[0197] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物F的结构:



化合物 F

[0198] 在一些实施方案中,化合物F用作游离酸。在一些实施方案中,化合物F用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物F用作钠盐。

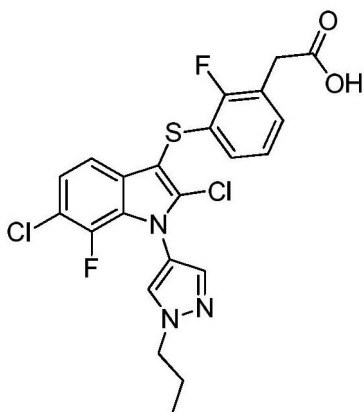
[0199] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物G的结构:



化合物 G

[0200] 在一些实施方案中,化合物G用作游离酸。在一些实施方案中,化合物G用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物G用作钠盐。

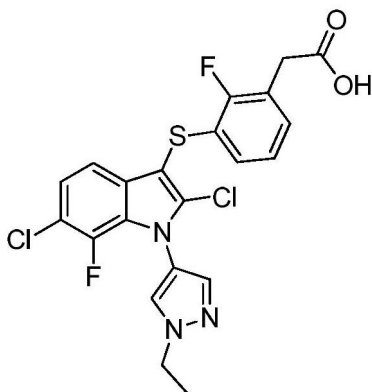
[0201] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物H的结构:



化合物 H

[0202] 在一些实施方案中,化合物H用作游离酸。在一些实施方案中,化合物H用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物H用作钠盐。

[0203] 在一些实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂具有化合物I的结构:



化合物 I

[0204] 在一些实施方案中,化合物I用作游离酸。在一些实施方案中,化合物I用作药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物I用作钠盐。

[0205] 在一些实施方案中,用于在本文所述的任何实施方案中使用的自分泌运动因子抑制剂为于2014年11月20日提交的申请号为PCT/US2014/066706、公开号为W0/2015/077503的国际专利申请中描述的化合物,关于这类化合物,该申请通过引用并入本文。

[0206] 在一些实施方案中,用于在本文所述的任何实施方案中使用的自分泌运动因子抑制剂为于2014年11月20日提交的申请号为PCT/US2014/066705、公开号W0/2015/077502的国际专利申请中描述的化合物,关于这类化合物,该申请通过引用并入本文。

[0207] 在一方面,自分泌运动因子抑制剂为药学上可接受的盐的形式。同样地,具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物也包括在本发明的范围内。此外,自分泌运动因子抑制剂可以以未溶剂化的形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式存在。本文所提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0208] 如本文所用的“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂的物质,其不消除化合物的生物活性或性质并且是相对无毒的,即,该物质施用于个体时不会引起不期望的生物效应或不会与其中所含的组合物的任意组分以有害的方式相互作用。

[0209] 术语“药学上可接受的盐”是指一种形式的治疗活性剂,其由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子组合而组成,或者在替代实施方案中,由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子组合而组成。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth 编著, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。相比于非离子型物质,药用盐通常在胃液和肠液中溶解度更大且溶解更迅速,因此其固体剂型是有用的。而且,因为其溶解度通常为 pH 的函数,所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶出是可能的,并且这种能力可作为延迟和持续释放性质的一个方面而被操控。同样,因为成盐分子可以与中性形式平衡,所以可以调节生物膜通过。

[0210] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使自分泌运动因子抑制剂与酸反应而获得。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂(即,游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于,1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);羊蜡酸(癸酸);羊油酸(己酸);羊脂酸(辛酸);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环拉酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡庚糖酸(D);葡糖酸(D);葡糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;帕莫酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(对);和十一碳烯酸。

[0211] 在一些实施方案中,将自分泌运动因子抑制剂制备成氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中,将自分泌运动因子抑制剂制备为盐酸盐。

[0212] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使自分泌运动因子抑制剂与碱反应而获得。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂是酸性的并且与碱反应。在此类情况下,自分泌运动因子抑制剂的酸性质子被金属离子如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子所替代。在一些情况下,自分泌运动因子抑制剂与有机碱配位,该有机碱例如是但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇(tromethamine)、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟甲基)胺。在其他情况下,自分泌运动因子抑制剂与诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成盐。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,将本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。在一些实施方案中,将本文提供的化合物制备为钠盐。

[0213] 应理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。自分泌运动因子抑制剂的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物任选地

以未溶剂化以及溶剂化的形式存在。

[0214] 本文所述的方法和制剂包括使用自分泌运动因子抑制剂的N-氧化物(若合适)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0215] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂的有机基团(例如,烷基基团、芳香环)上的位点易发生各种代谢反应。在有机基团上并入合适的取代基将减少、最小化或消除该代谢途径。在具体的实施方案中,仅举例而言,用于减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适取代基为卤素、氘、烷基基团、卤代烷基基团或氘代烷基基团。

[0216] 在另一个实施方案中,自分泌运动因子抑制剂通过同位素(例如,采用放射性同位素)或通过另外其他手段标记,包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

[0217] 自分泌运动因子抑制剂包括同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然中发现的原子质量或质量数不同的原子替代之外,该同位素标记的化合物与在本文提出的各个通式和结构中描述的那些化合物相同。可以并入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如,例如, ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。在一个方面,同位素标记的自分泌运动因子抑制剂,例如其中并入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。在一个方面,用同位素如氘取代提供了由更高的代谢稳定性导致的某些治疗优势,诸如,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0218] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映体、对映体、阻转异构体和差向异构体形式及其合适的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其合适的混合物。

[0219] 如果需要,通过诸如立体选择性合成和/或经由手性色谱柱分离立体异构体等方法来获得单独的立体异构体。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物/盐,分离非对映体并回收光学纯的对映体,从而将自分泌运动因子抑制剂制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中,采用自分泌运动因子抑制剂的共价非对映体衍生物进行对映体的拆分。在另一个实施方案中,非对映体通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在其他实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映体盐并通过重结晶或色谱法或其任意组合分离来进行立体异构体的分离。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些实施方案中,立体异构体通过立体选择性合成获得。

[0220] 在一些实施方案中,将自分泌运动因子抑制剂制备成前药。“前药”是指在体内转变成母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情况下它们比母体药物更容易施用。例如,它们可通过口服而生物利用,而母体药物则不能。进一步或替代地,前药还具有相对于母体药物在药物组合物中改善的溶解度。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效的水溶解度。前药的非限制性实例是自分泌运动因子抑制剂,其作为酯(“前药”)施用但随后被代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中

该肽被代谢从而露出活性部分。在某些实施方案中,在体内施用,前药被化学转化成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0221] 自分泌运动因子抑制剂的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰基氧基烷基衍生物、叔胺的季胺衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见,例如Design of Prodrugs, Bundgaard, A. 编著, Elsevier, 1985 和 Method in Enzymology, Widder, K. 等人, 编著; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs”, 于 A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编著, 1991, 第5章, p. 113-191; 以及 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 每一篇文献均通过引用并入本文。在一些实施方案中,本文公开的化合物的羟基基团用于形成前药,其中该羟基基团并入到酰基氧基烷基酯、烷氧羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖脂、醚等中。在一些实施方案中,本文公开的化合物的羟基基团为一种前药,其中该羟基随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,使用羧基基团提供酯或酰胺(即,前药),该酯或酰胺随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,将自分泌运动因子抑制剂制备为烷基酯前药。

[0222] 本文所述的化合物的前药形式(其中该前药在体内代谢以产生如本文所述的自分泌运动因子抑制剂)包括在权利要求的范围内。在一些情况下,一些本文所述的化合物是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0223] 在另外或进一步的实施方案中,自分泌运动因子抑制剂在向有需要的生物体施用后被代谢,以产生代谢物,该代谢物随后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0224] 自分泌运动因子抑制剂的“代谢物”是在该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指在化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用的,术语“代谢”是指以下过程(包括但不限于水解反应和被酶催化的反应)的总和,通过这些过程,特定的物质被生物体改变。因此,酶可产生化合物的特定结构变化。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自该宿主的组织样品,或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得的化合物来进行鉴定。

某些术语

[0225] 除非另有说明,否则在本申请中所用的下列术语具有以下给出的定义。术语“包括”以及其他形式如“包含”的使用是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织的目的,而不应理解为限制所描述的主题。

[0226] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的总体健康没有持续有害的影响。

[0227] 如本文所用的术语“调节”意指与靶标直接或间接地相互作用,以改变该靶标的活性,仅举例而言,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0228] 如本文所用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接地相互作用的分子。该相互作用

用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。在一些实施方案中,调节剂是降解剂。

[0229] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”及类似用语是指可用于使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠给药。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中,口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0230] 如本文所用的,术语“共施用”或类似用语意在包括选定治疗剂向单个患者的施用,并且旨在包括通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0231] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,该量将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的指征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他期望的变化。例如,用于治疗用途的“有效量”是对于提供疾病症状的临床显著减少所需的、包含本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当的“有效”量任选地采用诸如剂量递增研究的技术进行确定。

[0232] 如本文所用的,术语“增强”意指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,就增强治疗剂的效果而言,术语“增强”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以在所需的系统中增强另一种治疗剂的效果的量。

[0233] 如本文所用的术语“药物组合”意指由多于一种活性成分混合或组合而得的产物,并且其包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐以及助剂(co-agent)均以单个实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐以及助剂作为分开的实体同时、共同或者在没有特定间隔时间限制的情况下依次施用于患者,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如,三种或更多种活性成分的施用。

[0234] 术语“药剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0235] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人灵长类动物如黑猩猩,以及其他猿类和猴类;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。在一个方面,该哺乳动物是人。

[0236] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括预防性地和/或治疗性地缓解、缓和或改善疾病或病况的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况,或终止疾病或病况的症状。

自分泌运动因子抑制剂

[0237] 在各个方面,本文提供了用于预防或治疗受试者中将会受益于自分泌运动因子活性的抑制或降低的疾病、病症或病况的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑

制剂。在一些实施方案中,本文提供了用于降低有需要的受试者中的血浆自分泌运动因子活性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的自分泌运动因子抑制剂。在一些实施方案中,有需要的受试者患有与自分泌运动因子活性相关的疾病、病症或病况。本文描述了疾病、病症和病况的非限制性实例。

[0238] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗人类中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂,其中该自分泌运动因子抑制剂适于以治疗相关剂量向人类施用,在低谷时具有至少50%的自分泌运动因子抑制。

[0239] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗受试者中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括施用非竞争性自分泌运动因子抑制剂。非竞争性自分泌运动因子抑制剂的非限制性实例包括化合物A和化合物B。

[0240] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗受试者中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括向受试者施用自分泌运动因子抑制剂,其中该自分泌运动因子抑制剂具有小于约100nM、50nM、40nM、30nM、20nM或10nM的体外自分泌运动因子抑制 IC_{50} 。在一些实例中,体外自分泌运动因子抑制测定包括如实施例中所描述的测定。

[0241] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗受试者中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂,其中与ENPP1、ENPP3、ENPP6和/或ENPP7相比,该自分泌运动因子抑制剂优先抑制自分泌运动因子活性。在一些实施方案中,在本文所述的治疗方法中有用的自分泌运动因子抑制剂在测量这样的活性的体外测定中具有大于约10 μ M、20 μ M或100 μ M的抑制ENPP1、ENPP3、ENPP6或ENPP7的 IC_{50} 。在这样的体外测定中,对于ENPP 1、3、6和7,化合物A和化合物B展现出大于10 μ M的 IC_{50} 。

[0242] 在一些实施方案中,本文描述了用于治疗受试者中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂,其中该自分泌运动因子抑制剂至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%与血浆结合。

[0243] 在一些实施方案中,本文描述了用于预防或治疗受试者中的一种或多种病况、疾病和/或病症的方法,该方法包括施用自分泌运动因子抑制剂,其中该自分泌运动因子抑制剂引起急性或慢性肝毒性。在一些实施方案中,可以在合适的体内试验中评价肝毒性。在一些实施方案中,通过监测肝脏标志物ALT、AST、AlkP和胆红素的水平的任何升高来评价肝毒性。例如,在合适的狗肝毒性研究中,化合物A表现出不期望的肝脏标志物升高,而化合物B未展现出相同效果。在一些实施方案中,当以100mpk给药5天时,对于化合物B未观察到肝脏标志物ALT、AST、AlkP和胆红素的增加。

药物组合物

[0244] 在一些实施方案中,将自分泌运动因子抑制剂配制成药物组合物。采用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物,该非活性成分有利于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七

版。(Lippincott Williams&Wilkins1999)中,这些文献通过引用以其公开内容并入本文。

[0245] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂单独施用,或在药物组合物中与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合施用。自分泌运动因子抑制剂和组合物的施用可通过使化合物能够递送至作用部位的任意方法来实现。这些方法包括但不限于,通过肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注,包括动脉内、心脏内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、经皮、经粘膜、舌下、经颊和局部(包括皮表、真皮、灌肠剂、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)施用来递送,但最合适的途径可能取决于例如接受者的病况和病症。仅举例而言,自分泌运动因子抑制剂可通过例如手术中的局部输注、局部施用如乳膏或软膏、注射、导管或植入物,而局部施用于需要治疗的区域。还可通过在病变组织或器官部位处直接注射来施用。

[0246] 在一些实施方案中,适于口服施用的药物组合物作为各自含有预定量的活性成分的离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液而呈现。在一些实施方案中,活性成分作为丸剂、药糖剂或糊剂而呈现。

[0247] 可口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和塑化剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中将任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分进行压制来制备。模制的片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中,对片剂进行包衣或刻痕并且配制,以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。所有用于口服施用的制剂应为适合于该施用的剂量。推入配合式胶囊可含有与诸如乳糖等填充剂、诸如淀粉等粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,添加稳定剂。糖锭核设置有合适的包衣。为达到该目的,可使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖锭包衣中,以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0248] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过注射,例如通过团注或连续输注来胃肠外施用。用于注射的制剂可以以添加有防腐剂的单位剂型呈现于例如安瓿或多剂量容器中。该组合物可以采取诸如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可含有调配剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。该组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以以粉末形式或在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,仅需要在即将使用前添加无菌液体载体,例如盐水或无菌无热原的水。临时注射溶液和悬浮液可以由前面描述的这类无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0249] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,该溶液可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使该制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,该悬浮液可包含悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或

载体包括脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0250] 药物组合物还可配制为贮库型(depot)制剂。此类长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射而施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合物材料或疏水材料(例如,在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例如,配制为微溶的盐。

[0251] 对于经颊或舌下施用,所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶的形式。这样的组合物可以包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0252] 药物组合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如,其含有常规栓剂基质,如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0253] 药物组合物可以局部施用,即通过非全身性给药而施用。这包括将本发明的自分泌运动因子抑制剂外部施用于表皮或颊腔,以及将这样的自分泌运动因子抑制剂滴注到耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会显著地进入血流。相比之下,全身性施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0254] 适用于局部施用的药物组合物包括适用于通过皮肤渗透到炎症部位的液体或半液体制剂,如凝胶、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂,以及适用于向眼睛、耳朵或鼻子施用的滴剂。对于局部施用,活性成分可构成制剂的0.001%到10%w/w,例如1%到2%(重量)。

[0255] 用于通过吸入施用的药物组合物从吹入器、喷雾器加压包装或递送气雾喷雾剂的其他方便的装置方便地递送。加压包装可包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压的气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供用于递送计量的量的阀门来确定。或者,对于吸入或吹入施用,药物制剂可采取干粉组合物的形式,例如化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂型呈现于例如可在吸入器或吹入器的帮助下从中施用粉末的胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中。

[0256] 应理解,除了上文特别提及的成分外,本文所述的自分泌运动因子抑制剂和组合物还可包含本领域中关于所讨论的制剂类型的其他常规的试剂,例如,适合于口服施用的那些试剂可包括调味剂。

给药方法和治疗方案

[0257] 在一个实施方案中,使用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐制备用于治疗哺乳动物中将会受益于自分泌运动因子活性的抑制或降低的疾病或病况的药物。用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述哺乳动物施用包含至少一种自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0258] 在某些实施方案中,施用含有本文所述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有该疾病或病况的患者。对该用途有效的量取决于疾病或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。

任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定治疗有效量。

[0259] 在预防性应用中,将含有自分泌运动因子抑制剂的组合物施用于易患特定疾病、病症或病况或处于其风险下的患者。将这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确的量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,用于该用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向哺乳动物(该哺乳动物之前经历过待治疗的疾病的至少一种症状并且目前正在缓解中)施用包含自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,以便预防疾病或病况的症状的复发。

[0260] 在患者的状况没有改善的某些实施方案中,经医生判断,需长期进行自分泌运动因子抑制剂的施用,即持续延长的一段时间,包括患者的整个生命期,以便缓解或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0261] 在患者的状况得到改善的某些实施方案中,将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时中止某一段时间(即,“休药期”)。在具体的实施方案中,休药期的长度为2天到1年,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。仅举例而言,休药期期间剂量减少10%-100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0262] 一旦患者的病况出现改善,如有必要,施用维持剂量。随后,在具体的实施方案中,根据症状的变化,将给药剂量或频率或两者降低至该改善的疾病、病症或病况得以保持的水平。然而,在某些实施方案中,在任何症状复发时,患者需要长期的间歇治疗。

[0263] 对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如具体自分泌运动因子抑制剂、疾病状况及其严重性、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如,体重、性别)等因素而变化,然而其仍根据与该病例有关的具体情况来确定,该具体情况包括例如所施用的具体药剂、给药途径、所治疗的病况以及所治疗的受试者或宿主。

[0264] 然而,通常,针对成年人治疗而采用的剂量一般在每天0.01mg-5000mg的范围内。在一个方面,针对成年人治疗而采用的剂量为每天约1mg到约1000mg。在一个实施方案中,所需的剂量方便地以单剂量或以分开的剂量呈现,该分开的剂量同时施用或以适当的间隔施用,例如每天2、3、4个或更多个亚剂量。

[0265] 在一个实施方案中,适于自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐的每日剂量为约0.01到约50mg/kg体重。在一些实施方案中,基于与单个治疗方案有关的多个变量,每日剂量或在剂型中的活性物质的量比本文指出的范围更低或更高。在各个实施方案中,每日剂量和单位剂量根据多个变量而改变,该变量包括但不限于所用的自分泌运动因子抑制剂的活性、待治疗的疾病或病况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重性以及医生的判断。

[0266] 此类治疗方案的毒性和治疗功效通过在细胞培养物或实验动物中的标准药理学程序来确定,包括但不限于LD₅₀和ED₅₀的确定。毒性效果与治疗效果之间的剂量比为治疗指数,并且将其表示为LD₅₀与ED₅₀之间的比值。在某些实施方案中,使用从细胞培养试验和动物研究中获得的数据来制定用于包括人类在内的哺乳动物的治疗有效的每日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂的每日剂量处于包括具有最小毒性的ED₅₀的循环浓度的范围内。在某些实施方案中,每日剂量范围和/或单位剂

量根据采用的剂型和使用的给药途径在该范围内变化。

[0267] 上述方面中的任何方面是这样的进一步的实施方案,其中将有效量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0268] 上述方面中的任何方面是包括单次施用有效量的自分泌运动因子抑制剂的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)自分泌运动因子抑制剂每日施用一次;或(ii)所述自分泌运动因子抑制剂在一天的一段时间内多次施用于哺乳动物。

[0269] 上述方面中的任何方面是包括多次施用有效量的自分泌运动因子抑制剂的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)自分泌运动因子抑制剂连续或间歇地施用:例如以单剂量;(ii)多次施用之间的时间为每6小时;(iii)每8小时向哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;(iv)每12小时向哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂;(v)每24小时向哺乳动物施用自分泌运动因子抑制剂。在进一步的或替代的实施方案中,所述方法包括休药期,其中暂时中止自分泌运动因子抑制剂的施用或者暂时减少所施用的自分泌运动因子抑制剂的剂量;在休药期结束时,恢复自分泌运动因子抑制剂的给药。在一个实施方案中,休药期的长度在2天到1年之间不等。

[0270] 在一些实施方案中,施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂不引起肝胆损伤。在一些实施方案中,施用自分泌运动因子抑制剂不引起一种或多种肝脏蛋白质的血清水平的提高或不引起其显著提高。肝脏蛋白质包括但不限于天冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素和碱性磷酸酶(ALP)。作为实例,显著提高是与施用自分泌运动因子抑制剂之前的血清蛋白质水平相比,施用预防性或治疗性剂量的自分泌运动因子抑制剂后,血清蛋白质水平提高至少约50%、100%、200%或更高。给药后测量肝脏酶包括在完成治疗方案后测量肝脏酶。给药后测量肝脏酶包括在治疗过程期间测量肝脏酶。

[0271] 在一些实施方案中,与施用前的血清天冬氨酸转氨酶(AST)水平相比,施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂不引起血清AST水平升高。在一些实施方案中,与施用前的血清AST水平相比,施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂引起血清AST水平升高小于10倍、5倍、3倍或2倍。在一些实施方案中,在向受试者施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂后,受试者的血清AST水平为约8U/L至约200U/L、约8U/L至100U/L、约8U/L至80U/L或约8U/L至60U/L。

[0272] 在一些实施方案中,与施用前的胆红素水平相比,向受试者施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂不引起受试者中的胆红素水平升高。在一些实施方案中,在初始施用自分泌运动因子抑制剂后1天或更多天、数周、数月或数年内,胆红素水平不显著提高。显著提高包括在施用自分泌运动因子抑制剂后,胆红素水平提高至少2倍、3倍、4倍或5倍。

[0273] 在一些实施方案中,与施用前的碱性磷酸酶(ALP)水平相比,向受试者施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂不引起受试者中的ALP水平升高。在一些实施方案中,在初始施用自分泌运动因子抑制剂后1天或更多天、数周、数月或数年内,ALP水平不显著提高。显著提高包括在施用自分泌运动因子抑制剂后,ALP水平提高至少2倍、3倍、4倍或5倍。

[0274] 在一些实施方案中,与施用前的胆汁染色相比,向受试者施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂不引起来自受试者的肝脏样品中胆汁染色的提高。在一些实施方案

中,在初始施用ATX抑制剂后1天或更多天、数周、数月或数年内,胆汁染色不显著提高。

[0275] 在一些实施方案中,在向受试者施用治疗有效剂量的自分泌运动因子抑制剂之后,未观察到的不良反应水平(NOEL)为至少1、10、20、50、100、500或1000毫克/千克体重(mpk)的自分泌运动因子抑制剂。在一些实例中,施用自分泌运动因子抑制剂的大鼠的7日NOEL为至少约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500或2000mpk。在一些实例中,施用自分泌运动因子抑制剂的狗的7日NOEL为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500mpk。在一些实例中,施用自分泌运动因子抑制剂的狗的5日NOEL为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500mpk。

联合治疗

[0276] 在某些情况下,将至少一种自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂联合施用是合适的。在实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种抗癌剂。

[0277] 在一个实施方案中,佐剂的施用增强了一种自分泌运动因子抑制剂的治疗有效性(即,该佐剂自身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂联合时对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施方案中,将一种自分泌运动因子抑制剂与同样具有治疗益处的另一种药剂(也包括治疗方案)一起施用增强了患者所感受到的益处。

[0278] 在一个具体的实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共施用,其中自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0279] 在任何情况下,不论所治疗的疾病、病症或病况如何,患者所感受的总体益处简单地两种治疗剂的加和,或者患者感受到协同益处。

[0280] 在某些实施方案中,当自分泌运动因子抑制剂与一种或多种其他药剂如其他治疗有效的药物、佐剂等联合施用时,自分泌运动因子抑制剂的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。用于联合治疗方案的药物以及其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性物质自身所述的那些手段相似的手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药,即,提供更频繁的、较低的剂量以便使毒性副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案,其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐的施用,并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗,其中自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐以及联合使用的第二药剂在治疗期期间同时施用或在不同的时间施用和/或以减小或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0281] 应理解,用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如,受试者所患的疾病、病症或病况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案与本文所述的剂量方案不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0282] 对于本文所述的联合疗法,共施用的化合物的剂量根据采用的共施用的药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。在另外的实施方案中,当自分泌运动因子抑制剂与一种或多种其他治疗剂共施用时,其与该一种或多种其他治疗剂同时或依次

施用。

[0283] 在联合疗法中,所述多种治疗剂(其中之一是一种自分泌运动因子抑制剂)以任意次序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一统一的形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0284] 自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐以及联合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有自分泌运动因子抑制剂的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,自分泌运动因子抑制剂用作预防药,并且连续地施用于具有发展病况或疾病倾向的受试者,以便阻止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,所述自分泌运动因子抑制剂和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作之后,在可行的情况下尽可能快地施用自分泌运动因子抑制剂,并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长可变化,并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如,在具体的实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或含有该自分泌运动因子抑制剂的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

供联合疗法中使用的示例性药剂

[0285] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与化疗、激素阻断疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合联合施用。

[0286] 在某些实施方案中,至少一种附加疗法与自分泌运动因子抑制剂同时施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法比自分泌运动因子抑制剂更不频繁地施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法比自分泌运动因子抑制剂更频繁地施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法在施用自分泌运动因子抑制剂之前施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法在施用自分泌运动因子抑制剂之后施用。

[0287] 激素阻断疗法包括使用阻断雌激素产生或阻断雌激素受体的药剂。在一些实施方案中,激素阻断疗法包括使用雌激素受体调节剂和/或芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯乙烯衍生物(例如,他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、3-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物);非甾体雌激素受体调节剂(例如,雷洛昔芬、LY353381 (SERM3) 和LY357489);甾体雌激素受体调节剂(例如,ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括但不限于例如依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括但不限于例如阿那曲唑和来曲唑。

[0288] 化疗包括抗癌剂的使用。

[0289] 在一些实施方案中,与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的抗癌剂包括以下一种或多种:阿比特龙;阿巴瑞克;白蛋白结合型紫杉醇(abraxane),阿霉素;放线菌素;阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;阿仑珠单抗;别嘌醇;阿利维A酸;六甲蜜胺;醋酸阿美萘醌;氨鲁米特;氨基酮戊酸;氨磷汀;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;阿瑞匹坦;三氧化二砷;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;盐酸苯达莫司汀;苯佐替派;贝伐珠单抗;贝沙罗汀;比卡鲁胺;盐酸比生群;双奈法德;比折来新;博来霉素;硫酸博来霉素;硼替佐米;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡鲁唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折

来新;卡培他滨;西地芬戈;西妥昔单抗;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;氯法拉滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;达沙替尼;盐酸柔红霉素;放线菌素D;阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa);地西他滨;地加瑞克;地尼白介素2(denileukin diftitox);右奥马铂;盐酸右丙亚胺;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡酮;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;艾曲波帕;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;阿法依泊汀;厄布洛唑;盐酸厄洛替尼;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(Etoprine);依维莫司;依西美坦;盐酸法曲唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;氟维司群;吉非替尼;吉西他滨;盐酸吉西他滨;吉西他滨-顺铂;吉妥珠单抗奥佐米星;醋酸戈舍瑞林;醋酸组氨瑞林;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(iimofosine);替伊莫单抗;伊达比星;异环磷酰胺;甲磺酸伊马替尼;咪喹莫特;白介素II(包括重组白介素II或rIL2),干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;伊沙匹隆;醋酸兰瑞肽;拉帕替尼;来那度胺;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;亚叶酸钙;醋酸亮丙瑞林;左旋咪唑;脂质体阿糖胞苷;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美坦新;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;甲氧沙林;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林;米托马星;丝裂霉素C;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;苯丙酸诺龙;奈拉滨;尼洛替尼;诺考达唑(nocodazole);若莫单抗(nofetumomab);诺加霉素;奥法木单抗;奥普瑞白介素;奥马铂;奥沙利铂;奥昔舒仑;紫杉醇;帕利夫明;盐酸帕洛诺司琼;帕米膦酸;培非司亭;培美曲塞二钠;喷司他丁;帕尼单抗;盐酸帕唑帕尼;培美曲塞二钠;普乐沙福;普拉曲沙;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;泊马度胺;吡吩姆钠;泊非霉素(porfiromycin);泼尼氮芥;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;奎纳克林;盐酸雷洛昔芬;拉布立酶;重组HPV二价疫苗;重组HPV四价疫苗;利波腺苷;罗谷亚胺;利妥昔单抗;罗米地辛;罗米司亭;沙芬戈;盐酸沙芬戈;沙格司亭;司莫司汀;辛曲秦;sipuleucel-T;索拉非尼;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲菌素;磺氯苯脲;苹果酸舒尼替尼;他利霉素;柠檬酸他莫西芬;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫唑胺;替莫泊芬;坦罗莫司;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;沙利度胺;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替哌;噻唑羧胺核苷(tiazofurin);替拉扎明;盐酸拓扑替康;托瑞米芬;托西莫单抗和I¹³¹碘托西莫单抗;曲妥珠单抗;醋酸曲托龙;维A酸;磷酸曲西瑞宾;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替哌;戊柔比星;伐普肽;维替泊芬;长春碱;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春苷酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏立诺他;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;唑来膦酸;以及盐酸佐柔比星。

[0290] 单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)和利妥昔单抗(Rituxan)。

[0291] 在一些实施方案中,仅举例而言,至少一种附加化疗剂选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、铂基化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、依立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥珠单

抗、甲氨蝶呤、泰素(taxol)、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或包括以下的药物类别:激素(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物),干扰素如 α 干扰素,氮芥类如白消安或美法仑或氮芥,类维生素A如维A酸,拓扑异构酶抑制剂如伊立替康或托泊替康,酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼或伊马替尼,或用来治疗由这样的疗法诱发的指征或症状的药物,包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0292] 在一个方面,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种抗癌剂联合施用或配制。在一些实施方案中,一种或多种抗癌剂为促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉酚、根纳三思(genasense)、多酚E、Chlorofusin、全反式维A酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维A酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米、卡非佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、紫杉醇和紫杉醇类似物。具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物由于稳定的微管已经显示具有使细胞停留在G2-M期的能力,并且任选地可用于与自分泌运动因子抑制剂联合治疗癌症。

[0293] 与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的抗癌剂的其他实例包括促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;激活素抑制剂,PKM2抑制剂,c-fms抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂。与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的抗癌剂的其他实例包括芳香酶抑制剂。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括但不限于依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑和来曲唑。

[0294] 与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的其他抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如,甲氯乙胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀(lomusitne)等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0295] 与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱(例如,长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如,干扰素 α)。

[0296] 与自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐联合使用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥类(例如,甲氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑(meiphalan)等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替哌)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。

[0297] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐用于与以下药物联合治疗癌症:抗雌激素(例如,他莫昔芬)、抗雄激素(例如,比卡鲁胺、氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。

[0298] 在本文所述的方法和组合物中为了治疗或预防癌症而任选使用的其他药剂包括

铂配合物(例如,顺铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、取代脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨鲁米特)。

[0299] 由于稳定的微管通过使细胞停留在G2-M期而起作用的抗癌剂的实例包括但不限于以下市售药物和正在开发的药物:厄布洛唑、尾海兔素10(Dolastatin 10)、羟乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、ABT-751、Altorhyrtin类(诸如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、Spongistatin类(诸如Spongistatin1、Spongistatin 2、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin6、Spongistatin 7、Spongistatin 8和Spongistatin 9)、盐酸西马多丁、埃博霉素类(诸如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B、21-羟基埃博霉素D、26-氟埃博霉素)、Auristatin PE、索利多丁(Soblidotin)、硫酸长春新碱、念珠藻素52、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素、Oncocidin A1 Fijianolide B、Laulimalide、宁咳平(Narcosine)、Nascapine、Hemiasterlin、乙酰丙酮双环戊二烯钒(Vanadocene acetylacetonate)、Indanocine Eleutherobins(诸如去甲五加素(Desmethyleleutherobin)、Desaetylleleutherobin、lsoeleutherobin A和Z-五加素)、Caribaeoside、Caribaeolin、大田软海绵素B(Halichondrin B)、含氯环肽A(Diazonamide A)、根薯酮内酯A、Diozostatin、(-)-Phenylahistin、肌基质蛋白B、Resverastatin磷酸钠。

[0300] 在一个方面,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与血栓溶解剂(例如,阿替普酶、链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群(例如,达比加群酯)、因子Xa抑制剂(例如,磺达肝癸钠、draparinux、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747(普拉格雷、LY640315)、希美加群或BIBR 1048共施用。

[0301] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与止吐剂联合使用以治疗由于使用自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐、抗癌剂和/或放疗而引起的恶心或呕吐。

[0302] 止吐剂包括但不限于:神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂(如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼和zatisetron)、GABA_B受体激动剂(如巴氯芬)、皮质类固醇(如地塞米松、泼尼松、泼尼松龙等)、多巴胺拮抗剂(诸如但不限于多潘立酮、氟哌利多、氟哌啶醇、氯丙嗪、异丙嗪、丙氯拉嗪、甲氧氯普胺)、抗组胺药(H1组胺受体拮抗剂,诸如但不限于赛克利嗪、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、异丙嗪、羟嗪)、大麻素类(诸如但不限于大麻、屈大麻酚(marinol)、屈大麻酚(dronabinol))和其他(诸如但不限于曲美苄胺;姜、愈吐宁、丙泊酚)。

[0303] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与在治疗贫血中有用的药剂联合使用。这样的贫血治疗剂为例如连续红细胞生成受体激活剂(如红细胞生成素- α (epoetin- α))。

[0304] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与在治疗嗜中性白细胞减少症中有用的药剂联合使用。在治疗嗜中性白细胞减少症中有用的药剂的实例包括但不限于调节嗜中性粒细胞的产生和功能的造血生长因子,诸如人粒细胞集落刺激因

子(G-CSF)。G-CSF的实例包括非格司亭。

[0305] 在一个方面,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种免疫抑制剂联合施用。免疫抑制疗法在临床上用于治疗或预防移植器官和组织(例如,骨髓、心脏、肾脏、肝脏)的排斥;治疗自身免疫病或最可能源于自身免疫的疾病(例如,类风湿性关节炎、重症肌无力、系统性红斑狼疮、克罗恩病和溃疡性结肠炎);以及治疗一些其他非自身免疫性炎症性疾病(例如,长期变应性哮喘控制),以及治疗纤维化病况。免疫抑制剂包括但不限于糖皮质激素、细胞抑制剂、抗体和作用于抑免蛋白的药物。糖皮质激素的实例包括皮质醇、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、氟氢可的松、脱氧皮质酮和醛固酮。细胞抑制剂的实例包括烷化剂(例如,氮芥如环磷酰胺、亚硝基脲、铂化合物)和抗代谢物(例如,叶酸类似物如甲氨蝶呤、嘌呤类似物如硫唑嘌呤和巯嘌呤、嘧啶类似物如氟尿嘧啶、蛋白质合成抑制剂)。用于在本文所述的方法中使用的药物的实例包括环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、干扰素、阿片样物质、TNF结合蛋白、霉酚酸酯和芬戈莫德。在本文所述的方法中可用于与自分泌运动因子抑制剂共施用的抗体的实例包括抗胸腺细胞球蛋白、1D09C3、阿达木单抗/D2E7(Humira;Trudexa)、阿非莫单抗、阿托珠单抗/GA101(II型)、阿仑珠单抗/Campath-1H(MabCampath)、阿泊珠单抗/Hu1D10、阿塞珠单抗、Atlizumab、巴利昔单抗(Simulect)、贝妥莫单抗/IMMU-LL2、贝利木单抗(Benlysta, LymphoStat-B)、柏替木单抗、BL22/CAT-3888、Brentuximab/cAC10/SGN-35、Briakinumab/ABT-874、卡那奴单抗/ACZ885(Ilaris)、培化赛妥珠单抗/CDP870(Cimzia)、克立昔单抗、达西珠单抗/SGN-40、达克珠单抗(Zenapax)、依库珠单抗/5G1.1(Soliris)、依法珠单抗(Raptiva,前称Xanelim)、依帕珠单抗/hLL2/IMMU-102(Lymphocyte©)、芳妥珠单抗、夫苏木单抗/GC-1008、加利昔单抗/IDEC-114、加维莫单抗/ABX-CBL、吉妥珠单抗、戈利木单抗/CNT0148(Simponi)、HL2434P(IMMU-114)、替伊莫单抗(MXDPTA)/IDEC Y2B8(Zevalin)、英利昔单抗/嵌合A2(cA2)(Remicade)、伊诺莫单抗/BT563、奥英妥珠单抗、凯利昔单抗/IDEC CE9.1、乐德木单抗/CAT-152、林妥珠单抗/HuM195(Zamyl)、LMB-2、Lorvotuzumab mertansine、鲁昔单抗/IDEC-152、Lym-1(Oncolym)、MDX-060、美泊珠单抗/SB-240563、美替木单抗/CAT-192、Mogamulizumab/KW-0761/AMG-761、Moxetumomab pasudotox/CAT-8015/HA22、莫罗单抗-CD3(Orthoclone OKT3)、那他珠单抗(Tysabri、Antegren)、奈瑞莫单抗/CDP571、奥瑞珠单抗/PR070769(I型)、奥度莫单抗、奥法木单抗/2F2/HuMax-CD20(Arzerra)(I型)、奥马珠单抗(Xolair)、奥昔珠单抗/TRX4、帕考珠单抗/SB 240683、瑞利珠单抗/SCH 55700(Cinquil)、利妥昔单抗/嵌合2B8(IDEC-C2B8)(Rituxan,MabThera)(I型)、芦利珠单抗(Antova)、SAR-3419、苏金单抗/AIN-457、SGN30、西利珠单抗/MEDI-507、替利珠单抗/MGA031/hOKT3 γ 1(Ala-Ala)、托珠单抗(Actemra)、托西莫单抗(II型)、乌司奴单抗/CNT01275(Stelara)、维多珠单抗/MNL-0002、维妥珠单抗/IMMU-106/hA20(I型)、维西珠单抗(Nuvion)、扎木单抗/HuMax-CD4、阿佐莫单抗/H65、阿巴西普/CTLA4-Ig/BMS-188667(Orencia)、贝拉西普/LEA29Y、阿塞西普/BLyS/APRIL-Ig、依那西普/TNFR-Ig(Enbrel)、培那西普/聚乙二醇化TNFR-Ig、阿法西普(Amevive)和利纳西普(Arcalyst)。免疫抑制抗体包括靶向补体依赖性蛋白质和白介素的抗体。

[0306] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐伴随皮质类固醇一起施用。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐伴随选自

以下的治疗剂一起施用：钙调神经磷酸酶抑制剂（诸如但不限于，环孢菌素、他克莫司）；mTOR抑制剂（诸如但不限于，西罗莫司、依维莫司）；抗增殖剂（诸如但不限于，硫唑嘌呤、霉酚酸）；皮质类固醇（诸如但不限于，泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮、氢化可的松）；抗体（诸如但不限于，单克隆抗IL-2R α 受体抗体（巴利昔单抗、达克珠单抗）、多克隆抗T细胞抗体（抗胸腺细胞球蛋白（ATG）、抗淋巴细胞球蛋白（ALG））、B细胞拮抗剂、利妥昔单抗、那他珠单抗。

[0307] 可用于与本文所述的自分泌运动因子抑制剂组合的其他治疗剂包括但不限于：环磷酸胺、青霉胺、环孢菌素、亚硝基脲、顺铂、卡铂、奥沙利铂、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯嘌呤、嘧啶类似物、蛋白质合成抑制剂、放线菌素D、蒽环类、丝裂霉素C、博来霉素、光神霉素、Atgam^(R)、Thymoglobuline^(R)、OKT3^(R)、巴利昔单抗、达克珠单抗、环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、干扰素（IFN- β 、IFN- γ ）、阿片样物质、TNF结合蛋白（英利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗）、来氟米特、硫葡萄糖金、硫代苹果酸金、aurofin、柳氮磺吡啶、羟氯喹、米诺环素、雷帕霉素（rapamycin）、霉酚酸、霉酚酸酯、FTY720以及US 7,060,697中列出的治疗剂。

[0308] 在一个实施方案中，自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与环孢菌素A（CsA）或他克莫司（FK506）联合施用。在一个实施方案中，将自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与抗炎剂联合施用于哺乳动物，该抗炎剂包括但不限于非甾体抗炎药（NSAID）、磷酸二酯酶-4抑制剂、JNK激酶抑制剂和皮质类固醇（糖皮质激素）。

[0309] 在一些实施方案中，自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐伴随皮质类固醇一起施用。皮质类固醇包括但不限于：倍他米松、泼尼松、阿氯米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、可的松、可的伐唑、地夫可特、脱氧皮质酮、地奈德、去羟米松、去氧皮质酮、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯缩松（flucolorolone）、氟氢可的松、氟氢缩松、氟米松、氟尼缩松、醋酸氟轻松、乙酸氟轻松、氟可丁、氟可龙、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松/皮质醇、醋丙氢化可的松、丁丙氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松/泼尼松龙、利美索龙、替可的松、曲安西龙和乌倍他索。

[0310] 在一个实施方案中，自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与非甾体抗炎药（NSAID）联合施用于哺乳动物。NSAID包括但不限于：阿司匹林、水杨酸、龙胆酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、二氟尼柳、卡洛芬、非诺洛芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘丁酮（nabutone）、酮咯酸（ketolorac）、酮咯酸氨丁三醇、萘普生、奥沙普秦、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、甲氯芬那酸、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、COX-2特异性抑制剂（诸如但不限于，塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布、罗美昔布、CS-502、JTE-522、L-745,337和NS398）。

[0311] 在一些实施方案中，自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与止痛剂共施用。

[0312] 在一些实施方案中，自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与放射疗法

(或放疗)组合使用。放疗是用电离辐射对癌症和其他疾病的治疗。放疗任选地用于治疗局部实体瘤,诸如皮肤癌、舌癌、喉癌、脑癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌、子宫癌和/或宫颈癌。其也任选用于治疗白血病和淋巴瘤(分别为造血细胞和淋巴系统的癌症)。

[0313] 向癌细胞递送辐射的技术是将放射性植入物直接放入肿瘤或体腔中。这被称为内放射疗法(近距离放疗、间质内照射和腔内照射为内放射疗法的类型)。使用内放射疗法,辐射剂量集中在小区域,且患者在医院停留数天。内放射疗法经常用于舌癌、子宫癌、前列腺癌、结肠癌和宫颈癌。

[0314] 术语“放疗”或“电离辐射”包括所有形式的辐射,包括但不限于 α 辐射、 β 辐射和 γ 辐射以及紫外线。

[0315] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂与降糖剂一起施用。在一些实施方案中,降糖剂选自过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)激动剂(γ 、双、或泛)、二肽基肽酶(IV)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物、胰岛素或胰岛素类似物、胰岛素促分泌素、钠葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、二甲双胍(glucophage)、人胰粉素(amylin)类似物、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、美格列奈、噻唑烷二酮和磺酰脲。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂与二甲双胍、西格列汀、saxagliptin、瑞格列奈、那格列奈、艾塞那肽、利拉鲁肽、赖脯胰岛素、门冬胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素、低精蛋白胰岛素(insulin isophane)和胰高血糖素样肽1或其任意组合一起施用。在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂与降脂剂一起施用。

[0316] 在一些实施方案中,自分泌运动因子抑制剂与用于治疗心血管疾病的至少一种附加疗法联合施用。在一些实施方案中,用于治疗心血管疾病的疗法为血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、 β -阻滞剂、利尿剂、钙通道阻断剂、肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、血液稀释药物、他汀类和贝特类,及其任意组合。

药剂盒和制品

[0317] 本文描述了用于治疗与自分泌运动因子活性相关的病况、疾病或病症的药剂盒,其包括向所述个体施用自分泌运动因子抑制剂。

[0318] 为了在本文描述的治疗应用中使用,本文还描述了药剂盒和制品。在一些实施方案中,这样的药剂盒包括载具、包装或被区室化为接纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一个单独要素。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器和试管。容器可由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0319] 本文提供的制品含有包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶和适于所选制剂以及预期给药和治疗方式的任何包装材料。考虑了本文提供的化合物和组合物的宽范围的制剂,其用于对任何病症的多种治疗,这些病症通过抑制自分泌运动因子而获益,或者其中自分泌运动因子是症状或病因的介导体或贡献者。

[0320] 所述容器任选地具有无菌入口(例如,该容器可以是静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。这样的药剂盒任选地包含化合物以及关于其在本文所述方法中的应用的标识性描述或标签或说明。

[0321] 药剂盒通常会包括一个或多个附加容器,每个附加容器具有从商业和用户角度考虑对于使用本文所述化合物而言所需要的一种或多种不同材料(诸如试剂,任选地为浓缩

形式,和/或装置)。这样的材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器;载具、包装、容器、小瓶和/或管标签(列出内容物)和/或使用说明,以及具有使用说明的包装插页。通常也将会包括一组说明。

[0322] 在一些实施方案中,标签处于容器上或与容器相关联。当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻在容器本身上时,该标签可处于该容器上;当标签存在于也容纳容器的接纳器或载具内(例如作为包装插页)时,该标签可与该容器相关联。可使用标签来指示内容物将用于具体治疗应用。标签也可指示关于内容物例如在本文所述方法中的使用的指导。

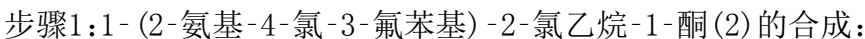
[0323] 在某些实施方案中,包含自分泌运动因子抑制剂的药物组合物在可含有一个或多个单位剂量形式的包装或分配器装置中提供。例如,该包装可包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。该包装或分配器装置可伴随有给药说明。该包装或分配器也可伴随有由监管药物的制造、使用或销售的政府机构所规定形式的、与容器相关联的公告,该公告反映出该机构批准该药物形式用于人类或兽医给药。这样的公告例如可为由美国食品和药品管理局批准用于处方药物的标记或已批准的产品插页。还可制备含有在相容性药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将该组合物置于适当容器中,并标出用于治疗所示出的病况。

实施例

[0324] 提供以下实施例仅仅是为了说明目的,而并非限制此处提供的权利要求的范围。

实施例1:3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸(化合物A)的合成:

路线1



步骤2:6-氯-2-环丙基-7-氟-1H-吡啶 (3) 的合成:

[0326] 在0℃和惰性气氛下,向化合物2(4.5g,20.3mmol)在甲苯(50mL)中的搅拌溶液中添加环丙基溴化镁(在THF中0.5M;102.0mL,50.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min,随后升温至室温,并继续搅拌另外1h。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液(10mL)猝灭并用EtOAc(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化(硅胶色谱法;1%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体

的化合物3 (2.7g, 63%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 11.55 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 6.5Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H); LC-MS (ESI): 91.6%; m/z 208.1 (M-H⁺); (柱: X Select CSH C-18, 50×3.0mm, 3.5μm); 室温4.32min; 5mM NH₄OAc:ACN; 0.8mL/min)。

步骤3: 4-溴-1-乙基-1H-吡唑 (4) 的合成:

[0327] 在0℃和惰性气氛下, 向NaH (34.0g, 0.85mol; 在矿物油中60%) 在THF (400mL) 中的搅拌溶液中添加4-溴-1H-吡唑 (50g, 0.34mol) 的THF (100mL) 溶液。将反应混合物升温至室温并在相同温度下保持1h。将反应混合物再次冷却至0℃并缓慢添加EtI (63.67g, 0.408mol) 5min。使所得溶液升温至室温并随后搅拌16h。反应完成后 (通过TLC监测), 将反应混合物用冰冷的水 (100mL) 猝灭并用EtOAc (3×250mL) 萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化 (硅胶色谱法; 4-6% EtOAc/己烷), 得到呈浅黄色液体的化合物4 (43g, 72%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.15 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.5Hz, 3H); MS (ESI): m/z 175.0 (M+H⁺)。

步骤4: 6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶 (5) 的合成:

[0328] 在室温和惰性气氛下, 向化合物3 (4.3g, 20.5mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液中添加4-溴-1-乙基-1H-吡唑 (4.0g, 22.8mmol)、磷酸钾 (11.0g, 51.2mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (722mg, 8.2mmol) 和Cu(I)I (390mg, 2.0mmol)。将反应溶液用氩气吹扫15min, 随后将管密封。将反应混合物加热至140℃并搅拌16h。在通过TLC确认反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (50mL) 稀释并过滤。将滤液用水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化 (硅胶色谱法; 9% EtOAc/己烷), 得到呈浅褐色固体的化合物5 (3.9g, 63%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H); LC-MS (ESI): 98.6%; m/z 304.3 (M+H⁺); (柱: X Select C-18, 50×3.0mm, 3.5μm); 室温4.23min; 5mM NH₄OAc:ACN; 0.8mL/min)。

步骤5: 3-溴-2-氟苯甲酸乙酯 (A2) 的合成:

[0329] 在室温下向3-溴-2-氟苯甲酸A1 (25.0g, 114.15mmol) 在乙醇 (400mL) 中的搅拌溶液中添加浓H₂SO₄ (3mL) 并在回流温度下搅拌24h。通过LC-MS监测反应; 反应完成后, 将反应混合物浓缩以获得残余物。将残余物用EtOAc (500mL) 稀释, 用水 (300mL)、盐水 (300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到呈淡黄色液体的化合物A2 (26.0g, 92%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.39 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H)。

步骤6: 2-氟-3-((4-甲氧基苄基) 硫基) 苯甲酸乙酯 (A3) 的合成:

[0330] 将1,4-二氧杂环己烷 (250mL) 通过用N₂气吹扫30min进行脱气, 并在室温下向该液体中添加化合物A2 (13.2g, 53.4mmol) 的1,4-二氧杂环己烷 (50mL; 脱气的) 溶液、(4-甲氧基苄基) 甲硫醇 (PMBSh) (8.2g, 53.4mmol)、xantphos (1.54g, 2.66mmol)、二异丙基乙胺 (19.6mL, 106.8mmol) 和Pd₂(dba)₃ (1.22g, 1.33mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。通过TLC监测反应; 反应完成后, 将反应混合物用己烷 (450mL) 稀释并在室温下搅拌15min。将所得溶液通过celite过滤并用己烷 (100mL) 洗涤。将滤液用水 (250mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干

燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。使用3-4%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅黄色固体的化合物A3(15g,88%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.78-7.74(m,1H),7.43-7.39(m,1H),7.19(d,J=8.0Hz,2H),7.07-7.04(m,1H),6.80(d,J=8.0Hz,2H),4.41(q,J=7.2Hz,2H),4.08(s,2H),3.78(s,3H),1.41(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS(ESI):89.7%;m/z 318.9(M-H⁺);(柱:X Select CSH C-18,50 \times 3.0mm,3.5 μ m);室温4.22min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤7:2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯(6)的合成:

[0331] 在惰性气氛下将化合物A3(30.0g,93.75mmol)在TFA(54.5mL)中的搅拌溶液加热至80℃并搅拌12h。通过TLC监测反应;反应完成后,减压去除挥发物。将残余物溶解于冰冷的水(100mL)中,用固体碳酸氢钠碱化,并用EtOAc(2 \times 200mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。使用3%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈浅褐色浆液的化合物6(11.7g,62%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.70-7.66(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.08-7.04(m,1H),4.20(q,J=7.5Hz,2H),3.67(s,1H),1.40(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS(ESI):91.8%;m/z 199.0(M-H⁺);(柱:X Select CSH C-18,50 \times 3.0mm,3.5 μ m);室温2.60min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤8:3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)巯基)-2-氟苯甲酸乙酯(7)的合成:

[0332] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯6(2.8g,14.0mmol)在CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中添加NCS(1.9g,14.0mmol),并搅拌2h。在室温下向该混合物中添加在CH₂Cl₂(10mL)中的化合物5(3.9g,12.8mmol)并搅拌16h。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用CH₂Cl₂(2 \times 80mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2 \times 200mL)洗涤。经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品通过用正戊烷(2 \times 50mL)磨碎进行纯化,得到呈浅黄色固体的7(5.2g,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.66-7.7.60(m,3H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.08(dd,J=8.4,6.5Hz,1H),6.93(t,J=8.4Hz,1H),6.79-6.75(m,1H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),4.26(q,J=7.6Hz,2H),1.74-1.68(m,1H),1.56(t,J=7.2Hz,3H),1.41(t,J=7.6Hz,3H),1.08-1.04(m,2H),0.89-0.84(m,2H);MS(ESI):m/z 502.5(M+H⁺);HPLC:97.5%;(柱:Acquity BEH C-18(50 \times 2.1mm,1.7 μ);室温3.44min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min)。

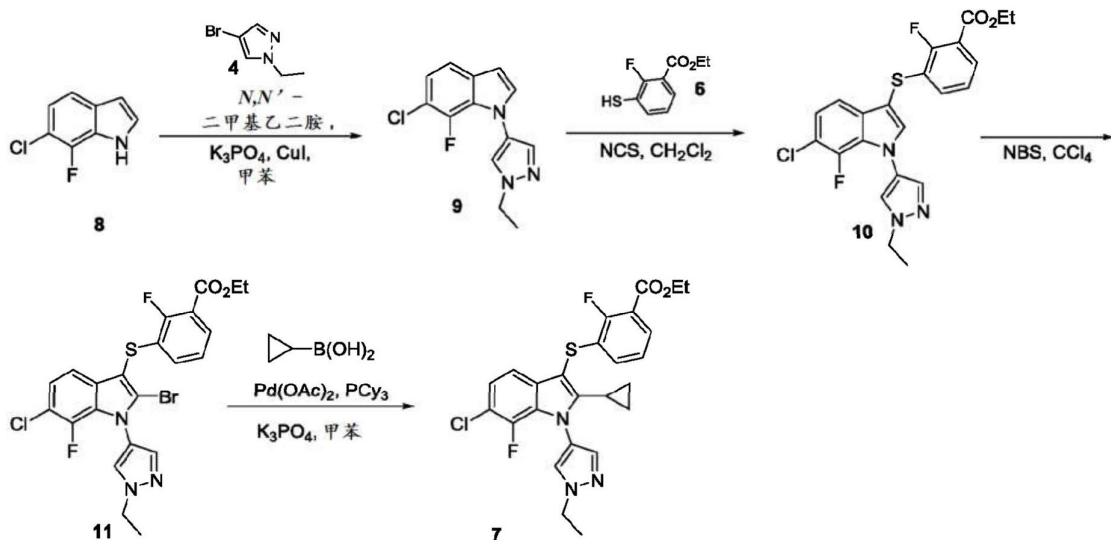
步骤9:3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)巯基)-2-氟苯甲酸钠盐(8)的合成:

[0333] 将1.0M NaOH(10.25mL,10.2mmol)添加至化合物7(5.14g,10.2mmol)在THF/MeOH(3:1)(56mL)中的溶液中。将混合物在65℃下加热1.5h。将另外的1.0M NaOH(0.23mL,0.2mmol)添加至反应中并在65℃下加热0.5h。将混合物减压浓缩,得到呈浅粉色固体的粗酸钠盐(5.12g,100%)。在THF/EtOH(4:1)(6mL)中的粗固体(600mg)和几滴水。将混合物过滤并减压浓缩,并且形成沉淀物。过滤出固体并用THF/EtOH(9:1)洗涤,得到呈灰白色固体的3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)巯基)-2-氟苯甲酸钠盐(化合物1-34的钠盐;449mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.26(s,1H),7.79(m,1H),7.18-7.13(m,3H),6.81(t,1H),6.43-6.38(m,1H),4.21(q,2H),1.84-1.72(m,1H),1.42(t,3H),0.96-0.93(m,2H),0.84-0.80(m,2H);LC-MS:474(M⁺)。

3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸(化合物A):

[0334] 向悬浮于 CH_2Cl_2 (1mL) 和水 (1mL) 中的化合物A的钠盐 (50mg, 0.10mmol) 中添加饱和柠檬酸直至达到pH 3。搅拌悬浮液直到成为澄清溶液。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗物质, 得到呈白色固体的化合物B (33mg, 70%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22-7.06 (m, 3H), 6.80 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H); LC-MS: 474 (M^+)。

中间体7的替代路线:



步骤1: 6-氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶 (9) 的合成:

[0335] 在室温和惰性气氛下, 向6-氯-7-氟-1H-吡啶8 (400mg, 2.36mmol) 在甲苯 (10mL) 中的搅拌溶液中添加4-溴-1-乙基-1H-吡唑4 (上述步骤3; 414mg, 2.36mmol)、磷酸钾 (1.25g, 5.91mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (84mg, 0.95mmol) 和 Cu(I)I (45mg, 0.24mmol)。将所得溶液用氩气吹扫并将管密封。随后将反应混合物加热至 140°C 16h。反应完成后 (通过TLC监测), 将反应混合物冷却至室温, 用己烷 (10mL) 稀释, 并通过短celite垫过滤。将滤液用水 (2x10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化 (硅胶色谱法; 8-10% EtOAc/己烷), 得到呈淡褐色稠液的化合物9 (224mg, 36%)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.60-6.59 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.55 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); LC-MS (ESI): 94.7%; m/z 264.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); (柱: X Select C-18, $50\times 3.0\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$); 室温3.87min; 5mM NH_4OAc : ACN; 0.8mL/min)。

步骤2: 3-((6-氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯 (10) 的合成:

[0336] 在 0°C 下, 向在惰性气氛下搅拌的2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯6 (上述步骤7; 212mg, 1.06mmol) 在 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液中添加NCS (156mg, 1.16mmol), 并在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却至 0°C , 并缓慢添加在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的化合物3 (280mg, 1.06mmol), 并在室温下搅拌16h。在通过TLC确认反应完成后, 将反应混合物用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释并用水 (2x20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化 (硅胶色谱法; 8-10%

EtOAc/己烷),得到呈浅褐色固体的化合物10(300mg,61%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.69-7.64(m,3H),7.44(s,1H),7.27(t,J=8.0Hz,1H),7.16(dd,J=8.5,6.0Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),4.39(q,J=7.5Hz,2H),4.24(q,J=7.0Hz,2H),1.57(t,J=7.0Hz,3H),1.40(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS(ESI):98.6%;m/z 462.3(M+H⁺);(柱:X Select C-18,50 \times 3.0mm,3.5 μ m);室温4.70min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

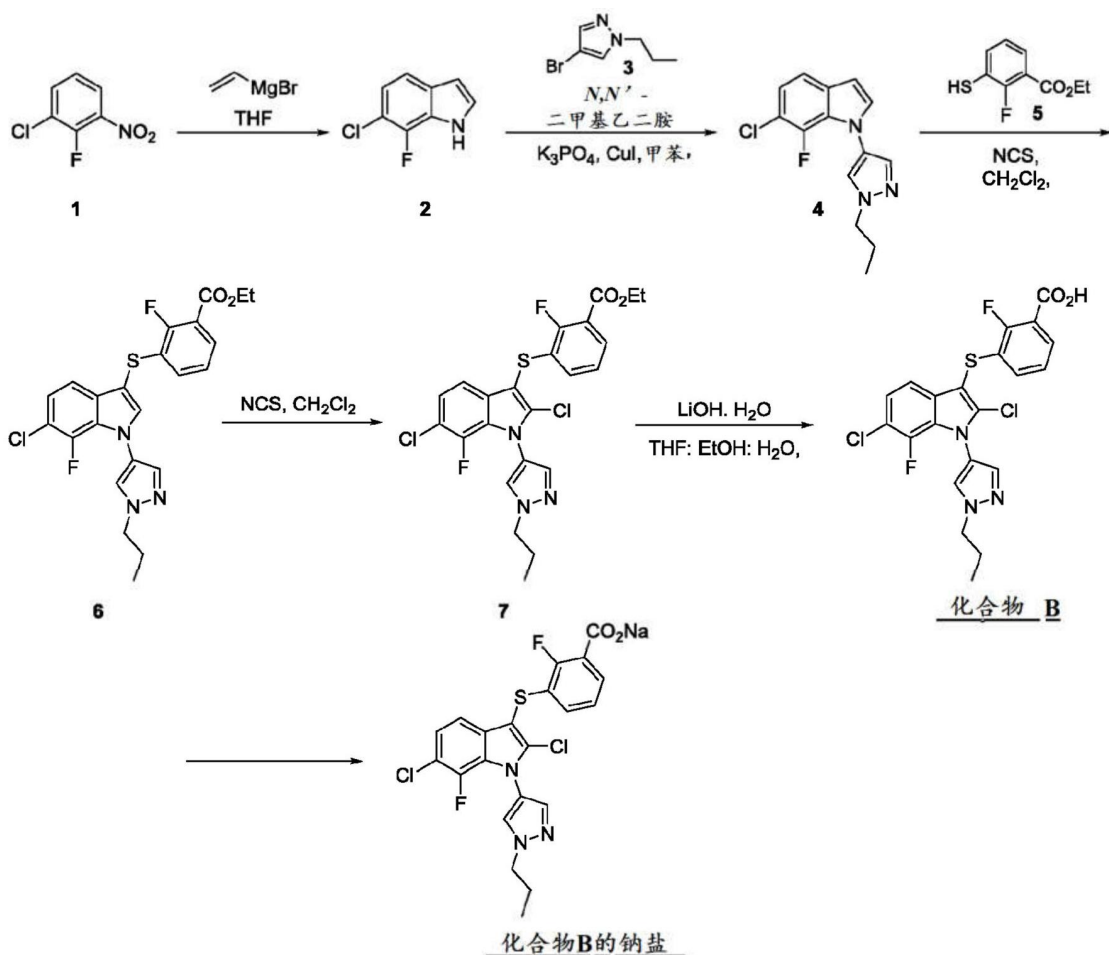
步骤3:3-((2-溴-6-氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(11)的合成:

[0337] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物10(200mg,0.43mmol)在CCl₄(10mL)中的溶液中添加NBS(178mg,0.99mmol),并搅拌16h。在通过TLC确认反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用CH₂Cl₂(2 \times 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化(硅胶色谱法;5-7%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的化合物11(180mg,77%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.70-7.67(m,1H),7.65(s,2H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.5,6.0Hz,1H),7.00-6.98(m,2H),4.40(q,J=7.5Hz,2H),4.27(q,J=7.5Hz,2H),1.58(t,J=7.5Hz,3H),1.40(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS(ESI):99.5%;m/z 542.4(M⁺+2);(柱:X Select CSH C-18,50 \times 3.0mm,3.5 μ m);室温4.80min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤4:3-((6-氯-2-环丙基-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(7)的合成:

[0338] 将在惰性气氛下的化合物11(150mg,0.27mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在室温下用氩气吹扫10min。在室温和氩气下向该溶液中添加环丙基硼酸(48mg,0.55mmol)、三环己基膦(16mg,0.05mmol)、Pd(OAc)₂(6mg,0.02mmol)和磷酸钾(202mg,0.01mmol)。将所得溶液在室温下再次用氩气吹扫5min。随后将反应混合物加热至回流温度并搅拌3h。通过TLC和LC-MS监测反应;反应完成后,将反应冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释并过滤。将滤液用水(2 \times 10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将该粗品进行纯化(硅胶色谱法;6%EtOAc/己烷),得到呈浅黄色固体的7。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.66-7.7.60(m,3H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.08(dd,J=8.4,6.5Hz,1H),6.93(t,J=8.4Hz,1H),6.79-6.75(m,1H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),4.26(q,J=7.6Hz,2H),1.74-1.68(m,1H),1.56(t,J=7.2Hz,3H),1.41(t,J=7.6Hz,3H),1.08-1.04(m,2H),0.89-0.84(m,2H);LC-MS(ESI):92.9%;m/z 502.5(M⁺);(柱:X Select CSH C-18,50 \times 3.0mm,3.5 μ m);室温4.85min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min);HPLC:93.1%;(柱:Acquity BEH C-18(50 \times 2.1mm,1.7 μ);室温3.44min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min)。

实施例2:3-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸(化合物B)的合成:



步骤1: 6-氯-7-氟-1H-吡啶 (2) 的合成:

[0339] 在室温下, 向在惰性气氛下搅拌的1-氯-2-氟-3-硝基苯1 (10.0g, 56.98mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加乙烯基溴化镁 (在THF溶液中1M; 170mL, 170.94mmol), 冷却至-40℃并搅拌30min。通过TLC监测反应; 反应完成后, 将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液 (50mL) 猝灭, 用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用NH₄Cl溶液 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗品。使用2% EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品, 得到呈褐色油的化合物2 (1.1g, 11.4%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.36 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H)。

步骤2: 6-氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶 (3) 的合成:

[0340] 在室温下, 向在惰性气氛下搅拌的化合物2 (1.1g, 6.48mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液中添加N,N'-二甲基乙二胺 (229mg, 2.60mmol)、磷酸钾 (3.44g, 16.27mmol)、4-溴-1-丙基-1H-吡唑3 (实施例2, 步骤3; 1.21g, 6.50mmol)、CuI (124mg, 0.65mmol), 在氩气下脱气15min; 在密封管中加热至140℃并搅拌20h。通过TLC监测反应; 反应完成后, 将反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 过滤, 并将滤液减压浓缩以获得粗品。使用8-10% EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品, 得到呈褐色液体的化合物4 (1.3g, 72%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.13 (t, J = 7.0Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 0.97 (t, J = 8.0Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93.5%; m/z 278.2 (M + H⁺); (柱: X Select CSH C-18, 50 × 3.0mm, 3.5μm); 室温4.08min; 5mM NH₄OAc: ACN; 0.8mL/min)。

步骤3:3-((6-氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(6)的合成:

[0341] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯(5;108mg,0.54mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中添加NCS(72mg,0.54mmol),并搅拌1h。向该混合物中添加化合物4(150mg,0.54mmol)并搅拌16h。通过TLC监测反应;反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用CH₂Cl₂(2x25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。使用10%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈灰白色固体的化合物6(130mg,50%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.69(s,1H),7.67-7.64(m,2H),7.44(s,1H),7.29-7.27(m,1H),7.17-7.14(m,1H),7.01-6.94(m,2H),4.40(q,J=7.5Hz,2H),4.15(t,J=8.0Hz,2H),1.98-1.94(m,2H),1.40(t,J=7.5Hz,3H),0.98(t,J=8.0Hz,3H);LC-MS(ESI):97.6%;m/z 476.7(M+H⁺);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5 μ m);室温4.84min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤4:3-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(7)的合成:

[0342] 在室温和惰性气氛下,向搅拌的3-((6-氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯6(100mg,0.21mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中添加NCS(33.7mg,0.25mmol)。搅拌8h后,在室温下添加另外的NCS(33.7mg,0.25mmol)并再次搅拌24h。通过TLC监测反应;反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用CH₂Cl₂(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。使用9-11%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化该粗品,得到呈灰白色固体的化合物7(50mg,47%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.71-7.67(m,1H),7.66(s,1H),7.64(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.18(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),7.04-6.97(m,2H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),4.18(t,J=7.2Hz,2H),2.04-1.93(m,2H),1.40(t,J=7.2Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS(ESI):98.8%;m/z 510.4(M+H⁺);(柱:X Select CSH C-18,50×3.0mm,3.5 μ m);室温4.94min;5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤5:3-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸(化合物B)的合成:

[0343] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的化合物7(50mg,0.09mmol)在THF:EtOH:H₂O(3:1:1,5mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(12.3mg,0.29mmol),并搅拌5h。通过TLC监测反应;反应完成后,减压去除挥发物。将残余物用水(10mL)稀释,用1N HCl酸化并用CH₂Cl₂(2x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品用正戊烷(2x5mL)磨碎,得到呈灰白色固体的标题化合物B(15mg,34%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13.24(br s,1H),8.29(s,1H),7.83(s,1H),7.64-7.60(m,1H),7.36-7.34(m,2H),7.15-7.05(m,2H),4.16(t,J=7.2Hz,2H),1.89-1.80(m,2H),0.85(t,J=7.2Hz,3H);MS(ESI):480.1(M-H⁺);HPLC:97.0%;(柱:Acquity BEH C-18(50x2.1mm,1.7 μ);室温2.86min;ACN:0.025%TFA(水溶液);0.5mL/min)。

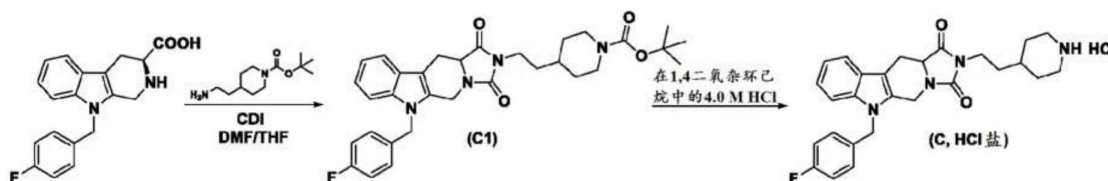
步骤6:3-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸钠盐(化合物B的钠盐)的合成:

[0344] 将酯7(27.6g,54.0mmol)溶解在THF(400mL)和EtOH(100mL)中。添加NaOH(54mL,

1.0M水溶液)并将混合物在65℃下加热1.5h。添加另外11mL的NaOH并加热1.5h。去除溶剂,将残余物溶解在H₂O/EtOAc中。并用饱和柠檬酸酸化至pH 3。将混合物用EtOAc萃取2次,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。浓缩后,产物沉淀析出,过滤固体,并用10%EtOAc/Hx洗涤。过滤并蒸发,得到呈白色粉末的标题产物化合物B的钠盐(23.5g)MS (ESI):482.1 (M-H⁺)。

[0345] 或者,将化合物B(34.1g,71mmol)溶解于THF(313mL)中并在冰水浴中冷却。在1小时中滴加NaOH(62.6mL,1.0M水溶液)。去除溶剂并将固体在真空下干燥,得到呈白色固体的标题化合物(31.8g)。MS (ESI):482.1 (M-H⁺)

实施例3:4-(2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-2(3H,5H,6H)-基)乙基)哌啶-1-鎓氯化物(化合物C)的合成:



步骤1:(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸的合成:

[0346] 向搅拌的L-色氨酸(100.0g,490mmol)在NaOH水溶液(在200mL H₂O中19.6g,490mmol)中的溶液中添加甲醛(37%水溶液,39.7mL,490mmol)并搅拌2hr。将混合物加热至回流并搅拌3.5hr。将混合物冷却至50℃并用6.0M HCl_(水)溶液小心酸化至pH 5-6。混合物用水(200mL)稀释。将烧瓶从加热中取出并冷却至室温。滤出沉淀物并用水洗涤。将固体重悬浮于THF(800mL)中,在室温下搅拌1hr,并过滤,得到呈米色固体的(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸(101.3g,95%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ10.93(s,1H),8.88(br s,1H),7.43(d,1H),7.31(d,1H),7.02(t,1H),6.97(t,1H),4.18(q,2H),3.61-3.56(m,1H),3.12(dd,1H),2.83-2.75(m,1H);LC-MS[M+H⁺217]。

步骤2:(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸的合成:

[0347] 在0℃下将溶解在水(470mL)中的K₂CO₃(129.5g,937mmol)倒入搅拌的(S)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸(101.3g,468mmol)和二碳酸二叔丁酯(122.7g,562mmol)在THF(470mL)中的溶液中。反应在室温下搅拌过夜。次日,减压去除THF,用饱和柠檬酸溶液将剩余的残余物小心酸化至pH 3-4。滤出沉淀物并用水洗涤,得到呈米色粉末的(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸(143.5g,97%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.75(br s,1H),10.88(s,1/2H),10.83(s,1/2H),7.40(d,1H),7.28-7.25(m,1H),7.05(t,1H),6.92(t,1H),5.15-5.10(m,1H),4.69(t,1H),4.45-4.29(m,1H),3.30-3.23(m,1H),2.98-2.88(m,1H),1.46(s,9X 1/2H),1.42(s,9X 1/2H);LC-MS[M+H⁺317]。

步骤3:(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸(3)的合成:

[0348] 将DMF(630mL)中的(S)-2-(叔丁氧羰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-甲酸(20.0g,63.2mmol)脱气,并将烧瓶在冰水浴中冷却。在0℃下经45min逐份缓慢添加NaH(在矿物油中60%;7.8g,196.0mmol)并搅拌1hr。在0℃下经45min逐滴加入4-氟苄基溴(8.7mL,69.5mmol)并搅拌1.5hr。用水猝灭反应。混合物用水(1.8L)稀释并用EtOAc(1L)洗

涤。水层用固体柠檬酸酸化至pH 3-4。混合物用EtOAc (3x300mL) 萃取。合并的有机萃取物用水(900mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-30%EtOAc/己烷通过硅胶柱色谱法纯化粗品,得到固体。该固体用10%CH₂Cl₂/己烷洗涤,得到呈白色粉末的(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(19.5g,72%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.81(br s,1H),7.48-7.42(m,2H),7.13-6.97(m,6H),5.41-5.28(m,2H),5.14-5.03(m,1H),4.66-4.58(m,1H),4.42-4.27(m,1H),3.32-3.28(m,1H),3.06-2.96(m,1H),1.40(s,9X 1/2H),1.39(s,9X 1/2H);LC-MS[M+H⁺425]。

步骤4: (S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸的合成:

[0349] 将(S)-2-(叔丁氧羰基)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(18.9g,44.5mmol)、含4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(56mL,222.7mmol)和1,4-二氧杂环己烷(85mL)在室温下搅拌过夜。反应用水(200mL)稀释并用Et₃N中和至pH 7。加入水(400mL)并将混合物搅拌30min。通过过滤收集固体并用水(300mL)洗涤,得到呈浅黄色粉末的(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(13.0g,90%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.95(br s,1H),7.48(d,1H),7.39(d,1H),7.14-6.99(m,6H),5.33(s,2H),4.24(d,1H),4.08(d,1H),3.63-3.58(m,1H),3.17-3.10(m,1H),2.86-2.81(m,1H);LC-MS[M+H⁺325]。

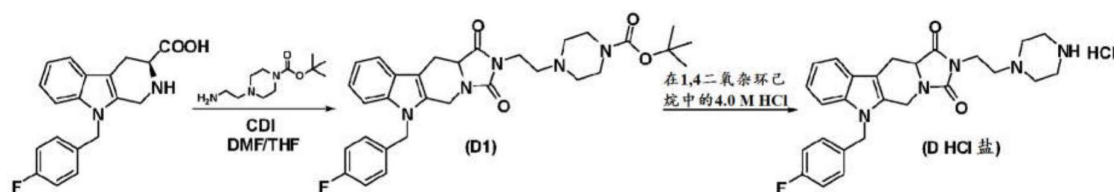
步骤5:

[0350] 将1,1'-羰基二咪唑(37mg,0.23mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液滴加到4-(氨基乙基)-1-N-Boc-哌啶(53mg,0.23mmol)和THF(0.5mL)的脱气溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。添加(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸(75mg,0.23mmol)和DMF(1mL),并在95℃下加热过夜。将反应冷却至室温,并用水稀释。用EtOAc萃取混合物(3次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。使用0-50%EtOAc/Hx通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到呈黄色泡沫的(C1)(61mg,47%)。LC-MS[M+Na 583]。

步骤6:

[0351] 将(D1)(61mg,0.11mmol)和4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(1mL)在室温下搅拌1h。浓缩该反应,然后用水(10mL)稀释。用EtOAc洗涤并用饱和NaHCO₃水溶液碱化。用EtOAc(2x5mL)萃取水层。将两种有机萃取物合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-10%MeOH/DCM与2%三乙胺通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到灰白色固体。将该固体溶于THF(0.5mL)中,并添加2.0M HCl在乙醚(0.05mL)中的溶液。去除溶剂,得到呈灰白色固体的(C,HCl盐)(31mg,57%)。LC-MS[M+H⁺461]。

实施例4:4-(2-(6-(4-氟苄基)-1,3-二氧代-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-2(3H,5H,6H)-基)乙基)哌嗪-1-鎓氯化物(化合物D)的合成:



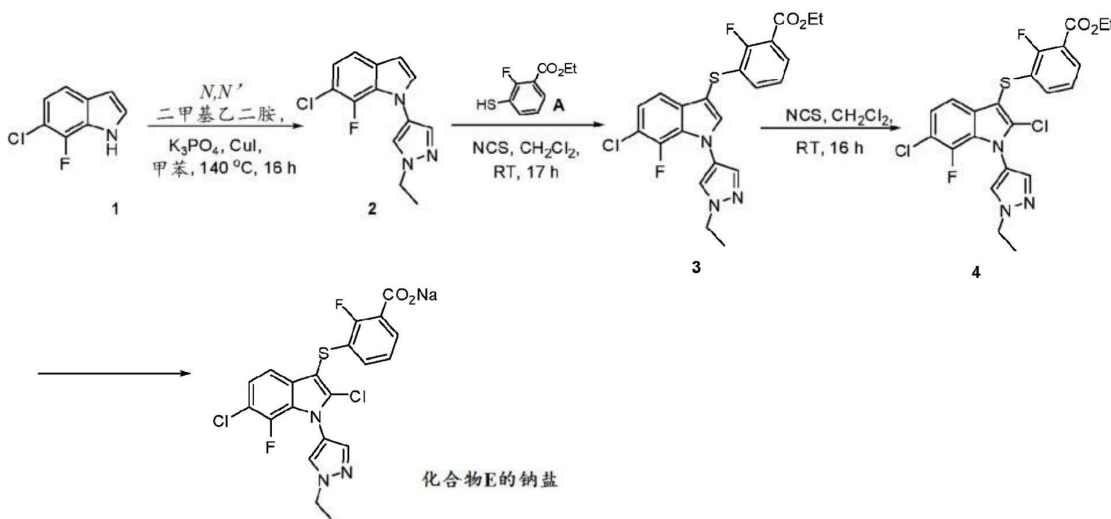
步骤1:

[0352] 将1,1'-羰基二咪唑(37mg, 0.23mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液滴加到4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(53mg, 0.23mmol)和THF(0.5mL)的脱气溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。添加(S)-9-(4-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡咯-3-甲酸(75mg, 0.23mmol)和DMF(1mL),并在95℃下加热过夜。将反应冷却至室温,并用水稀释。用EtOAc萃取混合物(3次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-100%EtOAc/Hx通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到呈黄色固体的(D1)(76mg, 58%)。LC-MS [M+H⁺562]。

步骤2:

[0353] 将(D1)(76mg, 0.14mmol)和4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液(1mL)在室温下搅拌1h。浓缩该反应,然后用水(10mL)稀释。用EtOAc洗涤并用饱和NaHCO₃水溶液碱化。用EtOAc(2x5mL)萃取水层。将两种有机萃取物合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。使用0-10%MeOH/DCM与2%Et₃N通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,得到淡黄色固体。将该固体溶于THF(0.5mL)中,并添加2.0M HCl在乙醚(0.05mL)中的溶液。去除溶剂,得到呈淡黄色固体的(D, HCl盐)(37mg, 55%)。LC-MS [M+H⁺462]。

实施例5:3-((2,6-二氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸钠盐(化合物E)的合成:



步骤1:3-((6-氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(3)的合成:

[0354] 按照实施例2步骤2和3的过程,在步骤2中使用4-溴-1-乙基-1H-吡唑B(实施例4,步骤1)代替4-溴-1-丙基-1H-吡唑3,得到呈浅棕色固体的标题化合物3。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ7.69-7.64(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.27(t, J=8.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.5, 6.0Hz, 1H), 7.01-6.94(m, 2H), 4.40(q, J=7.5Hz, 2H), 4.26(q, J=8.0Hz, 2H), 1.57(t, J=8.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.5Hz, 3H); LC-MS(ESI): m/z 462.5(M+H⁺)。

步骤2:3-((2,6-二氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡啶-3-基)硫基)-2-氟苯甲酸乙酯(4)的合成:

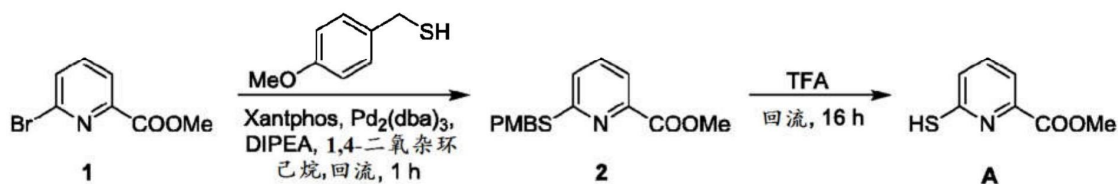
[0355] 在室温下,向惰性气氛下的化合物3(100mg, 0.21mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中添加NCS(58mg, 0.43mmol),并搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用CH₂Cl₂(2x15mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得粗品。纯化该粗品(硅胶;14-

17%EtOAc/己烷),得到呈灰白色固体的4(35mg,33%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.71-7.66(m,3H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.8,6.4Hz,1H),7.04-6.97(m,2H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),4.27(q,J=7.6Hz,2H),1.58(t,J=7.6Hz,3H),1.49(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS(ESI):m/z 496.7(M+H⁺)。

步骤3:3-((2,6-二氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)巯基)-2-氟苯甲酸(化合物E)的合成

[0356] 按照实施例1步骤9的过程,但使用中间体4代替中间体7,获得呈灰白色固体的标题化合物E钠盐。LC-MS:m/z 468(M+1)。

实施例6:6-巯基吡啶甲酸甲酯(中间体A)的合成



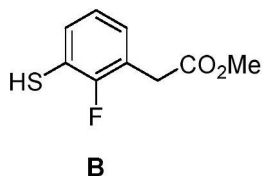
步骤1:6-((4-甲氧基苄基)巯基)吡啶甲酸甲酯(2)的合成:

[0357] 在室温下,向在惰性气氛下搅拌的6-溴吡啶甲酸甲酯1(8g,37.2mmol)在1,4-二氧杂环己烷(110mL)中的溶液中添加(4-甲氧基苄基)甲硫醇(5.7g,37.0mmol)、xantphos(1.1g,1.9mmol)、二异丙基乙胺(13.6mL,74.0mmol)、Pd₂(dba)₃(847mg,0.9mmol),在氩气下脱气15min;加热至回流并搅拌1h。反应完成后(TLC),将反应混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以获得粗品。将粗品进行纯化(硅胶;10%EtOAc/己烷),得到呈黄色固体的化合物2(8g,75%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.57(t,J=8.0Hz,1H),7.42-7.40(m,2H),7.29-7.25(m,1H),6.82(d,J=8.4Hz,2H),4.44(s,2H),4.00(s,3H),3.77(s,3H);LC-MS:95.7%;290.3(M⁺+1);(柱:X Select C-18,50x3.0mm,3.5 μ m);室温4.10min.5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

步骤2:6-巯基吡啶甲酸甲酯(中间体A)的合成:

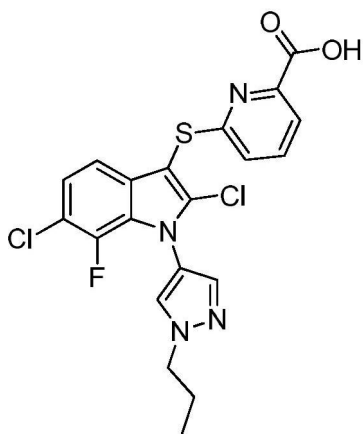
[0358] 将在惰性气氛下的化合物2(6g,20.7mmol)在三氟乙酸(50mL)中的搅拌溶液加热至回流并搅拌16h。反应完成后(TLC),减压去除挥发物。将残余物用EtOAc(500mL)稀释,用NaHCO₃水溶液(3x250mL)洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,获得呈浅褐色固体的化合物6(3.5g,粗品)。LC-MS:61.1%;170(M⁺+1);(柱:X Select C-18,50x3.0mm,3.5 μ m);室温1.41min.5mM NH₄OAc:ACN;0.8mL/min)。

实施例7:2-(2-氟-3-巯基苯基)乙酸甲酯(中间体B)的合成



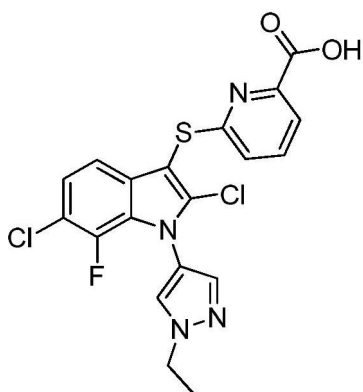
[0359] 根据W02012/024620实施例154第203页中所述的过程制备。

实施例8:6-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)巯基)吡啶甲酸(化合物F)的合成:



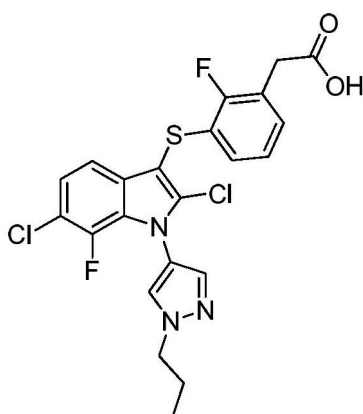
[0360] 使用实施例2中的过程制备标题化合物,但在步骤3中用6-巯基吡啶甲酸甲酯(中间体A)代替2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯。LC-MS:465.2 (M^+ +1)。

实施例9:6-((2,6-二氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)巯基)吡啶甲酸(化合物G)的合成:



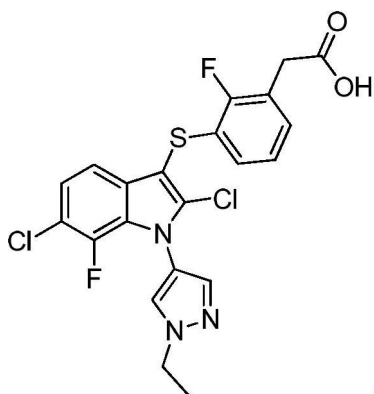
[0361] 使用实施例5中的过程制备标题化合物,但在步骤2中用6-巯基吡啶甲酸甲酯(中间体A)代替2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯。LC-MS:449.2 (M^+ +1)。

实施例10:2-(3-((2,6-二氯-7-氟-1-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)巯基)-2-氟苯基)-乙酸(化合物H)的合成:



[0362] 使用实施例2中的过程制备标题化合物,但在步骤3中用2-(2-氟-3-巯基苯基)乙酸甲酯(中间体B)代替2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯。LC-MS:496.6 (M^+ +1)。

实施例11:2-(3-((2,6-二氯-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡唑-3-基)巯基)-2-氟苯基)-乙酸(化合物I)的合成:



[0363] 使用实施例5中的过程制备标题化合物,但在步骤2中用2-(2-氟-3-巯基苯基)乙酸甲酯(中间体B)代替2-氟-3-巯基苯甲酸乙酯。LC-MS:482.3(M^+ +1)。

实施例12:肠胃外药物组合物

[0364] 为制备适于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将1-100mg自分泌运动因子抑制剂的水溶性盐或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,随后与10mL的0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱来调节pH。将混合物引入适于通过注射施用的单位剂型中。

实施例13:口服溶液

[0365] 为制备用于口服递送的药物组合物,将足量的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐添加至水(含有任选的增溶剂、任选的缓冲液和掩味赋形剂)中,以提供20mg/mL的溶液。

实施例14:口服片剂

[0366] 通过将20-50重量%的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐、20-50重量%的微晶纤维素、1-10重量%的低取代羟丙基纤维素以及1-10重量%的硬脂酸镁或其他合适的赋形剂混合来制备片剂。通过直接压制制备片剂。压制的片剂的总重量保持在100-500mg。

实施例15:口服胶囊

[0367] 为制备用于口服递送的药物组合物,将10-500mg自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与淀粉或其他合适的粉末掺合物混合。将该混合物引入适于口服施用的口服剂量单位如硬明胶胶囊中。

[0368] 在另一种药物组合物中,将10-500mg自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐置于4号胶囊或1号胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中,并将该胶囊封闭。

实施例16:局部凝胶组合物

[0369] 为制备药用局部凝胶组合物,将自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐与羟丙基纤维素、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物引入适于局部施用的容器如管中。

实施例17:人自分泌运动因子测定

[0370] 通过测量在被裂解成LPA时从底物溶血磷脂酰胆碱(LPC)释放的胆碱的量,在来自Hep3B人肝细胞癌细胞的浓缩条件培养基中测定ATX活性。从汇合的Hep3B细胞中收集条件培养基,并采用Centriprep-30过滤装置(Millipore)将该条件培养基浓缩20倍。为测定自

分泌运动因子抑制,将10-20 μ L的浓缩条件培养基与2.5 μ L在DMSO中的测试化合物以及72.5-82.5 μ L lyso-PLD缓冲液(100mM Tris pH 9,500mM NaCl,5mM MgCl₂,5mM CaCl₂,0.05%Triton X-100,存在或不存在0.2%无脂肪酸的人血清白蛋白)在37℃下温育15min。在15min的温育后,添加5 μ L在lyso-PLD缓冲液中稀释的2mM LPC(14:0;Avanti Polar Lipids目录号855575C)以达到100 μ M的最终浓度,并在37℃下继续温育1.5-3小时。添加100 μ L在50mM Tris,pH 8,4.5mM MgCl₂中含有4.5mM 4-氨基安替比林、2.7mM N-乙基-N-(2-羟基-3-磺丙基)-间甲苯胺、21单位/ml辣根过氧化物酶和3单位/ml胆碱氧化酶的颜色混合物,并在室温下继续温育15分钟,之后读取555nm处的吸光度。

[0371] 本文所述的人自分泌运动因子测定中的代表性化合物的说明性生物活性示于下表中:

化合物	IC ₅₀ (μ M)
化合物A	A
化合物B	A
化合物C	A
化合物D	A
化合物E	A
化合物F	A
化合物G	A
化合物H	A
化合物I	A

A为 $\leq 0.5\mu\text{M}$;B为 $>0.5\mu\text{M}$ 但 $\leq 1\mu\text{M}$;C $>1\mu\text{M}$ 。

实施例18:人全血自分泌运动因子测定

[0372] 通过在37℃下延长温育后测量血浆中20:4LPA的浓度来测定人全血中ATX活性的抑制。从知情同意的人类志愿者抽取血液至肝素真空采血管中,并将200 μ L等份添加至在DMSO中的2 μ L测试化合物或单独的DMSO中。立即将若干个载体管在4℃下以800x g离心10分钟,并取出血浆以供处理,以确定20:4LPA的基线浓度。将其余的含有载体或测试化合物的血液样品在37℃下温育4小时,之后在4℃下以800x g离心10分钟以获得血浆。将血浆如下处理以用于LCMS:取出40 μ L血浆,并添加5倍体积的含有125ng/ml 17:0LPA作为内标物的甲醇,并将混合物在-20℃下温育10min,之后在4℃下以4000x g离心10分钟。将150 μ L上清液转移至96孔板,并用100 μ L有机溶液(90:10:0.1的水/乙腈/氢氧化铵)稀释,以用于通过LCMS分析20:4LPA浓度。通过多反应监测(MRM),在四极质谱仪(ABI Sciex 4000QTrap)上以负离子模式(ESI)分析LPA 20:4和内标物(LPA 17:0)。流动相含有在90%水/10%乙腈中的0.1%氢氧化铵(溶剂A),以及在90%乙腈/10%水中的0.1%氢氧化铵(溶剂B)。流速维持在0.8mL/min并且总运行时间为3min。采用如下的线性梯度分离分析物:1)使流动相在10%B下保持0.5min;2)在接下来的1min使B从10%升至90%;3)使B在90%下保持恒定0.5min;以及4)使B回到初始梯度条件。

实施例19:自分泌运动因子诱发的瘙痒模型

[0373] 用在CMV(巨细胞病毒)或AFP(甲胎蛋白)启动子的控制下表达自分泌运动因子的腺病毒感染小鼠。受感染的小鼠在感染后经历增加的抓痒反应。在用表达ATX的腺病毒感染

并观察到增加的抓痒反应之后,用自分泌运动因子抑制剂处理小鼠并监测瘙痒的抑制。

[0374] 在感染CMV-ATX腺病毒的小鼠中观察到增加的抓痒反应。

实施例20:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)诱发的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型

[0375] 通过用导致进行性麻痹的MOG肽(35-55)免疫在小鼠中诱发EAE。在免疫时(预防性给药)或在症状的首次迹象之后(治疗性给药),每日两次(BID)用60mpk的自分泌运动因子抑制剂处理小鼠,并监测麻痹指征。

实施例21:MDA-MB-435黑素瘤细胞迁移测定

[0376] 将来自MDA-MB-435S人黑素瘤细胞系的细胞以亚汇合培养保持在含有FBS和青霉素/链霉素的培养基中。在测定前一天,将细胞在含有0.1-0.2%的无脂肪酸BSA的培养基中血清饥饿过夜。在测定当天,将条件培养基从细胞移除,离心至澄清并放置。然后通过刮擦收集细胞,进行计数,并通过离心沉淀。将细胞以最终所需密度的1.05X再悬浮于条件培养基中。使用具有8 μ m孔径的Neuroprobe 96孔趋化系统和纤连蛋白涂覆的过滤器一式两份进行测定。将152 μ L细胞添加至8 μ L测试自分泌运动因子抑制剂化合物,并在37 $^{\circ}$ C下温育15min。下室装载2-10 μ M LPC,然后将50 μ L的细胞/测试化合物悬浮液添加到每个过滤器孔部位的顶部。将过滤器在37 $^{\circ}$ C下温育1-24小时,并通过用PBS冲洗和刮擦从过滤器顶部去除未迁移的细胞。将过滤器风干并染色,随后读取580nm处的吸光度。

[0377] 在该细胞迁移测定中,化合物A具有4nM的IC₅₀,而化合物B具有15nM的IC₅₀。

实施例22:四氯化碳(CCl₄)诱发的肝纤维化小鼠模型

[0378] 雌性或雄性balb/c小鼠通过腹膜内注射接受在橄榄油中稀释的CCl₄(0.8-1.0ml/kg体重),每周两次,持续6-8周。(Higazi,A.A.等人,Clin Exp Immunol.2008Apr;152(1):163-73)。对照小鼠只接受等体积的橄榄油。从CCl₄注射时开始(预防性)或从首次CCl₄注射后1-3周开始(治疗性),每天口服递送自分泌运动因子抑制剂或媒介物。在研究结束时,使用吸入性异氟烷处死小鼠,并通过心脏穿刺抽取血液用于随后的ALT/AST水平分析。收集肝脏并在-80 $^{\circ}$ C下冷冻用于肝纤维化的生化分析,或在10%中性缓冲福尔马林中固定以用于肝纤维化的组织学评估。对于肝纤维化的生化评估,使用羟脯氨酸测定分析肝组织匀浆的胶原蛋白浓度。对于肝纤维化的组织学评估,用Picrosirius红对固定的肝组织进行染色,并使用光学显微术通过定量的计算机辅助密度测定法测定肝纤维化。

实施例23:胆碱缺乏的、L-氨基酸限定的高脂饮食(CDAA/HFD)肝纤维化小鼠模型

[0379] 向小鼠饲喂补充有0.1%甲硫氨酸和60%kCal脂肪(CDAA/HFD)的胆碱缺乏性饮食12-14周。从饲喂后第6周开始(治疗性),小鼠接受1、3、10或30mpk的自分泌运动因子抑制剂测试化合物或媒介物。每周测量以下肝脏酶:天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素。在研究结束时,处死小鼠并收集肝脏,并在-80 $^{\circ}$ C下冷冻以用于肝纤维化的生化分析,或在中性缓冲福尔马林中固定以用于肝纤维化的组织学评估。对于肝纤维化的生化评估,使用羟脯氨酸测定分析肝组织匀浆的胶原蛋白浓度。对于肝纤维化的组织学评估,用Picrosirius红(PSR)染色剂对固定的肝组织进行染色,并使用光学显微术对肝纤维化的严重性进行评分。在对肝纤维化进行定性评分之后,使用在20X放大倍数下捕获的整个载玻片图像确定纤维化的定量,并使用Indica Labs的Halo®面积定量图像分析软件计算PSR阳性的肝切片的百分比。

[0380] 在该肝纤维化模型中,化合物A在以30mpk给药时显著减少肝纤维化,而化合物B在以10mpk给药时显著减少肝纤维化。用化合物A(30mpk)或化合物B(10mpk)处理导致%PSR阳性面积减少约35%。

[0381] 在该动物模型中,用3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg的化合物A处理小鼠分别导致对低谷血浆自分泌运动因子活性约72%、76%和90%的抑制(如通过胆碱产生所测量的)。用1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg的化合物B处理小鼠分别导致对低谷血浆自分泌运动因子活性约49%、67%和75%的抑制(如通过胆碱产生所测量的)。

实施例24:饮食诱发的NASH(非酒精性脂肪性肝炎)肝纤维化小鼠模型

[0382] 出生后两天向小鼠注射低剂量的链脲菌素,然后在4周龄之后开始饲喂高脂肪饮食,直到12周龄为止。小鼠从6周龄开始用测试化合物治疗。在研究结束时,处死小鼠并抽血用于测定非空腹血糖和ALT/AST。收集肝脏,称重,并在-80℃下冷冻,以用于肝纤维化和肝甘油三酯的生化分析,或在10%中性缓冲福尔马林中固定,以用于肝纤维化、脂肪变性和炎症的组织学评估。对于肝纤维化的生化评估,使用羟脯氨酸测定分析肝组织匀浆的胶原蛋白浓度,并使用Triglyceride E-test试剂盒(Wako,日本)分析肝组织匀浆的肝甘油三酯。对于炎症和脂肪变性的组织学评估,用苏木精和伊红(H&E)对固定的肝脏组织进行染色,并使用光学显微术对炎症和脂肪变性的严重性进行评分。对于肝纤维化的组织学评估,用Picrosirius红(PSR)染色剂对固定的肝组织进行染色,并使用光学显微术对肝纤维化的严重性进行评分。

[0383] 在该纤维化模型中,10mg/kg的化合物A显示肝纤维化显著减少,并且NAFLD活动性评分(炎症、脂肪变性和肝细胞鼓胀(ballooning)评分的综合评分)显著降低。

实施例25:大鼠中二乙基亚硝胺(DEN)诱发的肝纤维化和肝细胞癌

[0384] 雄性Wistar大鼠每周接受总体积1.5ml的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的35-100mg/kg二乙基亚硝胺(DEN)的腹膜内注射,持续13-18周,以诱发肝硬化和肝细胞癌(HCC)。对照大鼠每周接受等体积的PBS注射。在初始DEN注射后6-7周开始每天口服递送自分泌运动因子抑制剂或媒介物。在研究结束时,使用吸入性异氟烷处死大鼠,并通过心脏穿刺抽取血液用于随后的ALT/AST水平和药物浓度的分析。收集肝脏并在-80℃下冷冻以用于纤维化的生化分析,或在10%中性缓冲福尔马林中固定以用于肝纤维化的组织学评估。对于纤维化的生化评估,使用羟脯氨酸测定分析肝组织匀浆的胶原蛋白浓度。对于肝纤维化和HCC的组织学评估,用Picrosirius染色剂和H&E对固定的肝组织进行染色,并用光学显微术测定肝纤维化和HCC。

[0385] 在该动物模型中,化合物A在5mpk下对肝纤维化减少具有积极作用。

实施例26:博来霉素诱发的皮肤纤维化的小鼠模型

[0386] 使用博来霉素诱发的皮肤纤维化的小鼠模型评价自分泌运动因子抑制剂对皮肤纤维化的影响。方法改编自(Yamamoto,T等人The Journal of Investigative Dermatology,112:456-462,1999)。用异氟烷麻醉C57Bl/6小鼠,并在下背外侧区域上对两个区域进行双侧剃毛。将在过滤除菌的PBS中制备的博来霉素(100μl中10-50μg)(或PBS对照)每天一次皮下施用于每个剃毛区域,每周5至7天,共4周(28天)。

[0387] 在0.5%甲基纤维素中制备化合物A和化合物B,并在第1-28天(预防性)或第7-28天(治疗性)每日口服递送一次。

[0388] 在第28天,处死所有动物。取下背外侧皮肤,修剪掉粘附的皮下脂肪,并使用6mm活检钻孔器从每个受试者收集两个皮肤样品。将一个样品在10%中性缓冲福尔马林中固定,并进行组织学分析。将第二个样品冷冻在-80℃下,以供用羟脯氨酸测定进一步处理胶原蛋白含量。

[0389] 在该皮肤纤维化模型中,当预防性或治疗性给药时,化合物A显示出皮肤纤维化的显著减少。

[0390] 图1示出了6mm皮肤钻取活检物中羟脯氨酸含量的平均值±SEM。当预防性或治疗性给药时,化合物A显示出皮肤羟脯氨酸含量的显著减少。

[0391] 在该动物模型中,用60mg/kg的化合物A处理小鼠导致对低谷血浆自分泌运动因子活性约95%的抑制(如通过胆碱产生所测量的)。

实施例27:小鼠单侧输尿管梗阻(UUO)肾纤维化模型

[0392] 对C57BL/6小鼠的左肾进行单侧输尿管梗阻(UUO)手术或假手术。简而言之,进行纵向的左上切口以暴露左肾。定位肾动脉并使丝线穿过动脉与输尿管之间。该丝线环绕输尿管并打结,确保输尿管完全结扎。将肾脏放回腹腔,缝合腹部肌肉,并钉合皮肤。预防性地(从第0天开始)或治疗性地(从第3天开始)每日经口递送一次或两次测试化合物或媒介物。所有动物在UUO手术后10天均使用吸入性异氟烷处死。处死后,通过心脏穿刺抽取血液,并收集两个肾脏。将每个肾脏在-80℃下骤冻以用于纤维化的生化分析,或在10%中性缓冲福尔马林中固定以用于肾纤维化的组织学评估。使用羟脯氨酸测定分析肾组织匀浆的胶原蛋白含量。使用苏木精和伊红(H&E)以及Picrosirius红对固定的肾组织进行染色,并使用光学显微术确定肾纤维化。

[0393] 图2示出了化合物A的预防性给药(A)和治疗性给药(B)对UUO后非结扎和结扎的肾脏中羟脯氨酸含量的影响。

[0394] 化合物A测定的预防性或治疗性给药将小鼠的结扎肾中的羟脯氨酸含量降低了约40%。

实施例28:小鼠腹膜纤维化模型

[0395] 在小鼠中,通过在21天期间每隔一天将溶于15%乙醇/PBS中的0.1%葡萄糖酸氯己定(CG)注射到腹腔中诱发腹膜纤维化。预防性地(从初次CG注射当天开始)或治疗性地(从初次CG注射后第7天开始)每日一次或两次经口递送自分泌运动因子抑制剂或媒介物。在研究结束时,处死小鼠并切下腹膜组织。使用羟脯氨酸测定在生物化学上测定腹膜纤维化。

[0396] 图3示出了在预防性给药后第21天,化合物A对小鼠腹膜中羟脯氨酸含量的影响。

[0397] 每天两次以60mpk给药的化合物A使小鼠腹膜中的羟脯氨酸含量降低约50%。

实施例29:葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的慢性结肠炎小鼠模型

[0398] 雌性C57BL/6小鼠饮用含2%DSS的饮水6天,然后饮用无DSS的饮水15天,进行三个周期,总共持续64天。自分泌运动因子抑制剂从第0天至第63天每天一次或两次以30、60或100mpk经口给药。对于阳性对照,环孢菌素A(CsA)在第1-7、2-28和43-49天以25mpk给药。每天记录小鼠体重、大便稠度、出血和整体疾病活动指数(DAI)。64天后,取出小鼠结肠并记录其长度和重量。用苏木精和伊红染色剂(H&E染色剂)对结肠切片进行染色,并根据炎症细胞浸润和组织损伤进行评分。还用三色染色(trichrome)对结肠切片进行染色并对纤维化进

行评分。

[0399] 在该结肠炎模型中,与用媒介物处理的小鼠相比,用化合物A或化合物B处理的小鼠显示出结肠重量/结肠长度/体重之比降低。例如,与用媒介物处理的小鼠相比,在用化合物A或化合物B处理的小鼠中,诱发结肠炎的小鼠中(结肠重量/结肠长度/体重)*100的比率低至至少约20%。与用媒介物处理的小鼠相比,用化合物B处理的小鼠显示出结肠长度的显著增加。例如,与用媒介物处理的小鼠相比,用化合物B处理的小鼠的结肠长度长至少约30%。

实施例30:二硝基苯磺酸(DNBS)诱发的急性结肠炎大鼠模型

[0400] 在第1天向体重150-160g的雄性Wistar大鼠结肠内施用0.5ml含有50mg/ml DNBS的30%乙醇或媒介物对照。自分泌运动因子抑制剂从第0天至第6天每天一次在0.5%MC中以5mpk给药。柳氮磺吡啶从第1天至第7天在0.5%CMC-Na中以300mpk给药。每天监测大鼠的体重和大便稠度。在研究终止时,评估结肠长度、结肠重量、溃疡面积和Masson三色染色。在一个DNBS诱发的结肠炎模型中,化合物A和化合物B通过减少溃疡面积对结肠炎具有积极作用。

[0401] 在该急性结肠炎模型中,化合物A和化合物B对体重减轻或大便稠度无显著影响。化合物A和化合物B减少溃疡面积和结肠重量,与柳氮磺吡啶类似。例如,与用媒介物处理的小鼠相比,用化合物A或化合物B处理导致溃疡面积减少30%至60%。

实施例31:自分泌运动因子抑制剂对高脂饮食小鼠中葡萄糖耐量的影响。

[0402] 向C57B16/J雄性小鼠饲喂正常饮食直至6-10周龄。然后向小鼠饲喂正常饮食(ND)或高脂饮食(HFD)(20%蛋白质,35%碳水化合物,45%脂肪;Harlan Laboratories)8-10周。为了测定血糖,在葡萄糖激发之前,每天一次或两次向小鼠经口施用在0.5%甲基纤维素中的测试化合物,持续数天。在葡萄糖耐量试验(GTT)的当天,使小鼠禁食6-8小时,然后在腹膜内(i.p.)注射1g/kg D-葡萄糖(Sigma)之前1-3小时经口施用最后一剂测试化合物。在葡萄糖负荷之前(基线葡萄糖)以及在葡萄糖激发之后120分钟内每15-30分钟从尾静脉采集血液以监测血糖浓度。使用葡萄糖计(Accu-Chek,Roche Diagnostics或AlphaTRAK,Abbott Animal Health)对血糖进行定量,并相对于时间作图。使用GraphPad Prism6从时间图计算腹膜内葡萄糖激发后的总血糖曲线下面积(AUC)。

[0403] 在取样前两天每天两次施用化合物B(15mg/kg)并在取样当天施用一次降低了基线葡萄糖和总血糖AUC。

[0404] 取样前每天一次施用化合物A(30mg/kg)持续5天降低了基线葡萄糖。

实施例32:小鼠气囊(Air Pouch)试验

[0405] 通过将角叉菜胶注射到小鼠气囊中诱导LPA和自分泌运动因子活性。利用小鼠气囊试验确定自分泌运动因子抑制剂在降低角叉菜胶诱导的自分泌运动因子活性和LPA生物合成中的药效学活性。通过在第1天将5mL的0.2 μ m过滤空气灌入肩胛区的皮下空间中而在小鼠中形成气囊。在第3天,将3mL空气灌入气囊中,并在第6天将另外3mL空气灌入气囊中。在第7天,通过经口管饲施用测试化合物。在化合物给药后的适当时间(0-24小时),将溶解于无菌盐水中的角叉菜胶注入气囊中。角叉菜胶激发后两小时,处死小鼠并通过心脏穿刺获得血液。将0.5-1mL冰冷的磷酸盐缓冲盐水溶液团注入气囊中,并且在温和按摩20秒之后,打开气囊并取出流体。如人全血自分泌运动因子测定(实施例10)中所述,通过LC-MS分析气囊流体等份的LPA浓度。取单独的气囊液体等份,离心(800x g,10min),并使用T00S方

法测定ATX活性或使用LCMS测定药物浓度。通过LCMS测定由血液制备的血浆的药物浓度。

实施例33:自发转移小鼠模型

[0406] 使用同系小鼠模型来测试化合物在抑制肿瘤转移方面的功效。当小鼠被麻醉时,将4T1细胞注射到雌性Balb/c小鼠的#7乳腺脂肪垫中。每周两次用卡尺测量原发性肿瘤,直到它们在异氟烷麻醉下被切除为止(第10-14天)。注射4T1细胞后,在不同的时间每日经口施用测试化合物。在4T1注射后8-11周,收集淋巴结、肺、肝和任何其他怀疑有转移的器官进行组织学分析。

实施例34:肺转移模型

[0407] 使用实验性肺转移模型来测试化合物在减少注射的B16-F10小鼠黑素瘤细胞转移至肺的数目方面的功效。简而言之,使用7-18周龄的雌性C57BL/6J小鼠、雌性(BALB/cByJ x C57BL/6J)Fi、小鼠(CByB6Fi/J)、雌性和雄性CByB6Fi/J无胸腺裸鼠(nu/nu)和对照同窝仔鼠(nu/nu),此时它们的体重为18-28g。将收获于对数期的B16F10细胞在0.2mL Hanks平衡盐溶液中的单细胞悬液(约 $5-10 \times 10^4$ 个细胞)静脉内注射到小鼠的侧尾静脉中。每天递送测试化合物或媒介物。21天后,处死小鼠并取出肺。用10%缓冲福尔马林将肺固定过夜并称重,并借助解剖显微镜对表面的肿瘤集落进行评分。

实施例35:肝纤维化的临床试验

[0408] 以下描述了人类肝纤维化临床试验的非限制性实例。

[0409] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗肝纤维化患者中的功效,收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评估化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0410] 干预:向患者每日施用1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0411] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0412] 主要结果测量指标:肝脏酶(ALT、AST、ALP),肝活检

[0413] 次要结果测量指标:药效学标志物可包括:通过mRNA表达的组织PD标志物,自分泌运动因子、LOXL2、LOX、其他LOXL蛋白质、 α SMA、胶原蛋白1A1、NF- κ B1、胱天蛋白酶1、SMAD和NOD;血清和血浆PD标志物包括:AST:血小板比值指数(APRI)、自分泌运动因子活性、LOXL2、骨桥蛋白、透明质酸、CXCL9、CXCL10、CXCL11、MMP1、MMP3、MMP9、TIMP1、CD40L、TGF- β 1、ET-1、VEGF、GAL3、IL-6/IL-8/TNF α /IFN γ 、 α 2-巨球蛋白、载脂蛋白A1、PINP、PIIINP、PVCP-1230、PDGF;评估慢性给药对肝脏结构和纤维化标志物的影响;由于施用多剂量化合物引起的不良事件的发生率。

[0414] 合格性:18至60岁的男性和女性受试者。

[0415] 入选标准:根据肝活检的Metavir评分为1-3期纤维化;身体质量指数 $<36\text{kg/m}^2$ 。

[0416] 排除标准:过去或现在肝代偿失调的任何证据;正在滥用安非他命、可卡因、阿片剂或酒精的受试者;有临床意义的心脏病;筛查前5年内有非黑色素瘤皮肤癌之外的癌症史;未被控制的全身性真菌、细菌、病毒或其他感染;在预处理期的28天内使用全身性免疫抑制剂;在预处理期的28天内使用针对丙型肝炎或乙型肝炎病毒的批准疗法;妊娠或哺乳

期;在研究第1天的近6个月内有出血素质史。

实施例36:脂肪肝病/脂肪变性 (NAFLD,NASH) 的临床试验

[0417] 以下描述了人类脂肪肝病/脂肪变性临床试验的非限制性实例。

[0418] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗肝细胞癌患者中的功效,收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评估化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0419] 干预:向患者每日施用0.1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0420] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0421] 合格性:21至80岁的男性和女性受试者。

[0422] 入选标准:临床确诊为非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎的患者;在随机分组之前不超过90天获得基于肝活检的明确或可能的非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的组织学证据,以及非酒精性脂肪肝病活动评分 (NAS) 为4或更高。

[0423] 排除标准:目前或曾经大量饮酒,在随机分组前一年内使用曾经与非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 相关的药物 (胺碘酮、甲氨蝶呤、全身性糖皮质激素、四环素、他莫昔芬、剂量大于用于激素替代的剂量的雌激素、促蛋白合成类固醇、丙戊酸和其他已知的肝毒素) 超过2周,先前或计划进行 (在研究期间) 减肥手术 (例如,胃成形术、鲁氏 (roux-en-Y) 胃旁路术), 入选前60天内不受控制的糖尿病 (定义为血红蛋白A1c为9.5%或更高), 在肝活检时存在肝硬化,血小板计数低于100,000/mm³;肝代偿失调的临床证据,由存在以下任何异常来确定:血清白蛋白小于3.2克/分升 (g/dL), INR (国际标准化比值) 大于1.3,直接胆红素大于1.3毫克/分升 (mg/dL), 食管静脉曲张、腹水或肝性脑病史;其他形式的慢性肝病的证据:由存在乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 确定的乙型肝炎,由存在丙型肝炎病毒 (HCV) 核糖核酸 (RNA) 或丙型肝炎抗体 (抗-HCV) 阳性确定的丙型肝炎,由相容性肝组织学确定的正在经历自身免疫性肝病的证据,原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎,威尔逊病, α -1-抗胰蛋白酶 (A1AT) 缺乏,血色素沉着或铁超负荷史,在典型暴露基础上确定的药物诱发的肝脏疾病和病史,已知的胆管阻塞,疑似或已证实的肝癌,除了非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 之外的任何其他类型的肝病;血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 大于300单位/升 (U/L);血清肌酸酐为2.0mg/dL或更高;入选前90天内使用熊去氧胆酸 (Ursodiol, Urso);无法安全获得肝活检,胆改道术史,已知人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染阳性;怀孕,计划怀孕,有怀孕的可能性以及在试验期间不愿使用有效的避孕措施,哺乳期

[0424] 主要结果测量指标:肝功能试验,肝活检

[0425] 次要结果测量指标:纤维化生物标志物,肝成像 (超声、MRI), 通过HOMA-IR测量的胰岛素抗性,血脂板检测 (lipid panel)

实施例37:溃疡性结肠炎的临床试验

[0426] 以下描述了人类溃疡性结肠炎临床试验的非限制性实例。

[0427] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗溃疡性结肠炎患者中的功效,收集化合物作为单药或组合可能引起的任

何副作用的信息,以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0428] 干预:向患者每日施用0.1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0429] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0430] 主要结果测量指标:Mayo评分或针对结肠炎和/或IBD的其他合适的疾病活动指数改善

[0431] 次要结果测量指标:通过可屈性乙状结肠镜检查 and 活检的组织学评价的改善;出血评分;生活质量调查(IBDQ,SF36);评估慢性给药对炎症和纤维化标志物的影响;整体安全性评估

[0432] 合格性:18至65岁的男性和女性受试者。

[0433] 入选标准:确诊结肠炎至少3个月。

[0434] 排除标准:过去或现在肝代偿失调的任何证据;克罗恩病;住院或表现出毒性迹象的患者;结直肠癌或结直肠发育不良或病史;ALP、ALT、AST或胆红素>1.5x正常值;妊娠或哺乳期。

实施例38:胆汁淤积性瘙痒症的临床试验

[0435] 以下描述了人类胆汁淤积性瘙痒症临床试验的非限制性实例。

[0436] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐在治疗胆汁淤积性瘙痒症患者中的功效,收集化合物可能引起的任何副作用的信息,以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0437] 干预:向患者每日施用1-100mg/kg的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0438] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0439] 合格性:21至80岁的男性和女性受试者。

[0440] 入选标准:胆汁淤积性疾病导致的瘙痒症的患者。

[0441] 排除标准:使用考来烯胺;妊娠;恶性肿瘤/预期寿命<6个月。

[0442] 主要结果测量指标:肝脏酶(ALT、AST、ALP)正常化,根据视觉模拟评分,瘙痒减少。

[0443] 次要结果测量指标:生活质量评分提高;瘙痒评分/抓痒损伤减少。

实施例39:肺纤维化的临床试验

[0444] 以下描述了人类肺纤维化临床试验的非限制性实例。

[0445] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗肺纤维化患者中的功效,收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0446] 干预:向患者每日施用1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0447] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的

评估。

[0448] 主要结果测量指标:无进展生存期,定义为无死亡或FVC距离基线下降至少10%。

[0449] 次要结果测量指标:IPF急性加重次数;健康相关的生活质量; PO_2 在静止和运动时与基线的差异; $P(A-a)O_2$ 在静止和运动时与基线的差异;预测的FEV1与基线的差异;一秒用力呼气量(FEV1)与FVC之比与基线的差异;体积描记肺容积与基线的差异;一氧化碳扩散能力(DLco)与基线的差异;六分钟步行试验与基线的差异:静止和6分钟的SpO₂,在步行六分钟结束时存在或不存在88%或更低的去饱和,步行距离;前后的改良Borg呼吸困难评分;由两名独立的胸部放射科医师根据HRCT对肺纤维化程度的评分与基线的差异;不良反应的次数和严重性。

[0450] 合格性:40至80岁的男性和女性受试者。

[0451] 入选标准:IPF的临床症状至少3个月;用力肺活量(FVC)为预测值的50%至90%;DLco为预测值的至少35%;在静止时呼吸周围空气时, $PaO_2 > 55$ mm Hg;高分辨率计算机体层摄影术(HRCT)显示确切或可能的IPF标准。

[0452] 排除标准:临床上显著地暴露于已知的致纤维发生剂(鸟类、霉菌、石棉、辐射和已知引起肺纤维化的药物(胺碘酮、呋喃妥因、博来霉素等));神经纤维瘤病、赫曼斯基-普德拉克综合征、代谢贮积障碍等的病史;发热、体重减轻、肌痛、关节痛、皮疹、关节炎的病史;入选前一周内活动性感染;间质性肺病的替代原因;使用支气管扩张剂后一秒用力呼气量(VEF1)与FVC之比小于0.6;残气量超过预测值的120%(可获得的情况下);支气管肺泡灌洗(BAL)中淋巴细胞或嗜酸性粒细胞超过20%(可获得的情况下);在经支气管或手术活检物中有肉芽肿、感染或恶性肿瘤(可获得的情况下);先前用硫唑嘌呤、泼尼松龙(> 0.5 mg/kg/天或更多,持续至少3个月)、环磷酰胺或新型生物技术药物进行治疗;不稳定的心血管或神经疾病;不受控制的糖尿病;妊娠;哺乳期;调查人员预测在下一年内有可能死亡;白细胞计数 $< 4000/mm^3$;血小板计数 $< 100000/mm^3$;血细胞比容 $< 30\%$ 或 $> 59\%$;肝脏酶超过正常范围上限的3倍;肌酸酐水平 > 1.5 mg/dL;白蛋白水平 < 3 g/dL;患者或监护人拒绝签署知情同意书。

实施例40:胰腺癌的临床试验

[0453] 以下描述了人类胰腺癌临床试验的非限制性实例。

[0454] 目的:本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗胰腺癌患者中的功效,收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0455] 干预:向患者每日施用1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0456] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0457] 合格性:21至80岁患有晚期胰腺癌的男性和女性受试者。

[0458] 入选标准:可测量的晚期胰腺癌(II期、III期、IV期)的X线摄影或临床证据。受试者必须具有至少2cm直径的可测量病变。ECOG体能状态为0或1。

[0459] 排除标准:先前的恶性肿瘤史(除基底细胞癌或鳞状细胞癌或原位乳腺癌之外),除非受试者在 ≥ 1 年内没有疾病。中度或重度心脏疾病;活动性感染;未妊娠或哺乳;妊娠试

验阴性；在研究治疗期间以及完成后 ≥ 3 个月，有生育能力的患者必须使用有效的避孕措施；能吞咽口服药物；除原位癌或基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌外，过去5年内无其他恶性肿瘤；对他汀类药物无过敏或不耐性；无可能会妨碍施用瑞舒伐他汀或延长随访时间的其他非恶性全身性疾病。

[0460] 主要结果测量指标：无进展生存期，总生存期，疼痛恶化，疼痛发作

[0461] 次要结果测量指标：肿瘤大小/反应 (RECIST)

实施例41：肝细胞癌 (HCC) 的临床试验

[0462] 以下描述了人类肝细胞癌临床试验的非限制性实例。

[0463] 目的：本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗肝细胞癌患者中的功效，收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息，以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0464] 干预：向患者每日施用1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0465] 详细描述：每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前，进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0466] 合格性：21至80岁的男性和女性受试者。

[0467] 入选标准：病理组织学或临床确诊为肝细胞癌的患者；对标准治疗无反应或对标准治疗不耐受的患者，或者没有适当疗法的患者；ECOG体能状态评分为0-2。

[0468] 排除标准：原发性恶性肿瘤患者；肝移植史；脑转移瘤；可导致难以获得知情同意或进行试验的精神疾病；未妊娠或哺乳；在研究治疗期间以及完成后 ≥ 3 个月，有生育能力的患者必须使用有效的避孕措施；除原位癌或基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌外，过去5年内无其他恶性肿瘤；对他汀类药物无过敏或不耐性；无可能会妨碍施用瑞舒伐他汀或延长随访时间的其他非恶性全身性疾病。

[0469] 主要结果测量指标：到进展时间，无进展生存期，总体反应 (RECIST)

[0470] 次要结果测量指标：肝功能试验，肿瘤生物标志物

实施例42：多发性硬化的临床试验

[0471] 以下描述了人类多发性硬化临床试验的非限制性实例。

[0472] 目的：本研究的目的在于评估自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐作为单药或组合在治疗多发性硬化患者中的功效，收集化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息，以及评价化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0473] 干预：向患者每日施用1-100mg/kg作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0474] 详细描述：每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的自分泌运动因子抑制剂或其药学上可接受的盐。在每个给药周期之前，进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0475] 主要结果测量指标：多发性硬化功能综合 (MSFC) 评分，或适合于评估MS中的反应和症状复发的其他测量指标。

[0476] 次要结果测量指标：根据脑部MRI评估的新GdE病灶的总数目；通过功能系统评分

(FSS) 和扩展残疾状态量表 (EDSS) 测量的多发性硬化的一种或多种指征或症状的改善;多发性硬化生活质量54项 (MSQOL-54);计时25英尺步行;九柱孔测试(Nine-hole peg test)

[0477] 合格性:18至65岁的男性和女性受试者。

[0478] 入选标准:确诊多发性硬化。

[0479] 排除标准:妊娠或哺乳期。

[0480] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且向本领域技术人员建议的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。

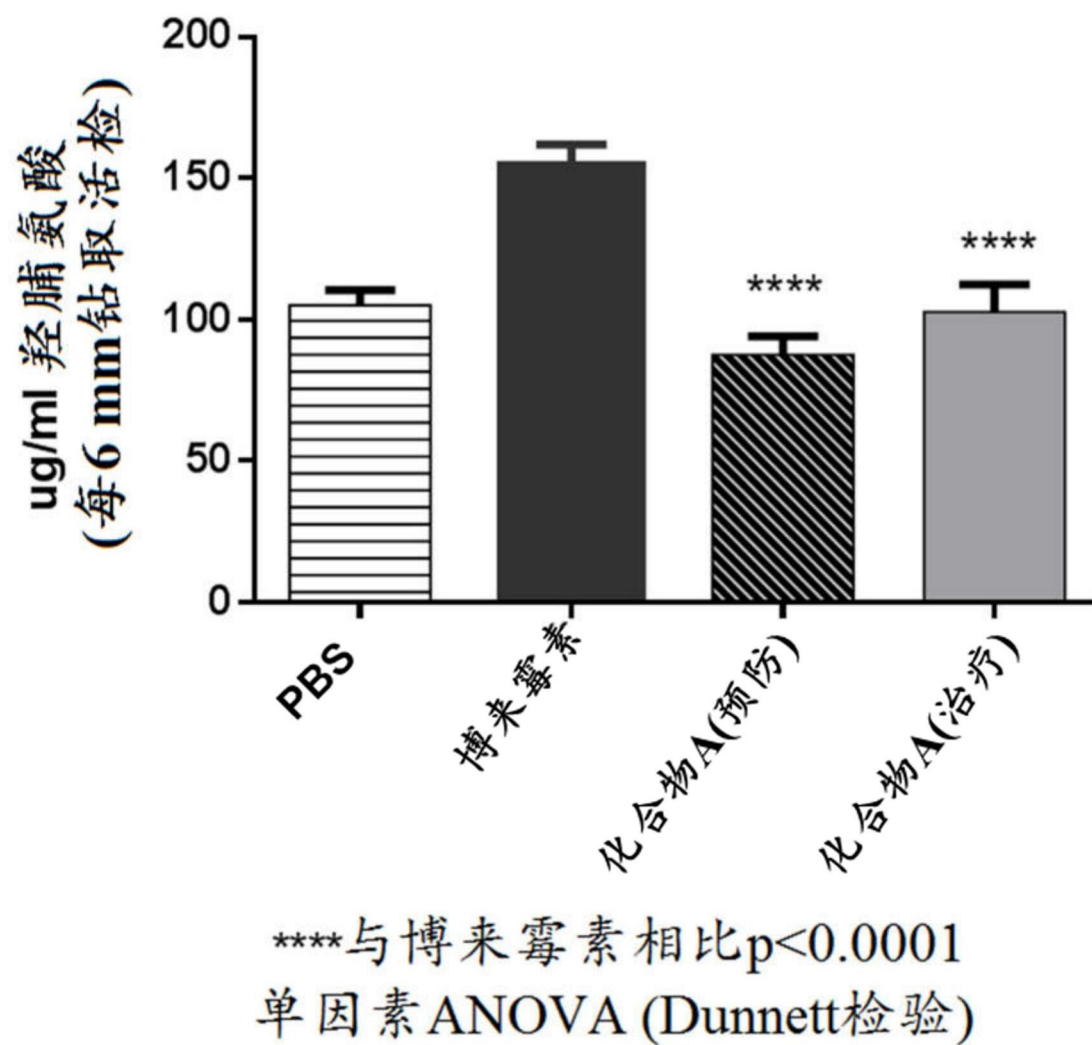


图1

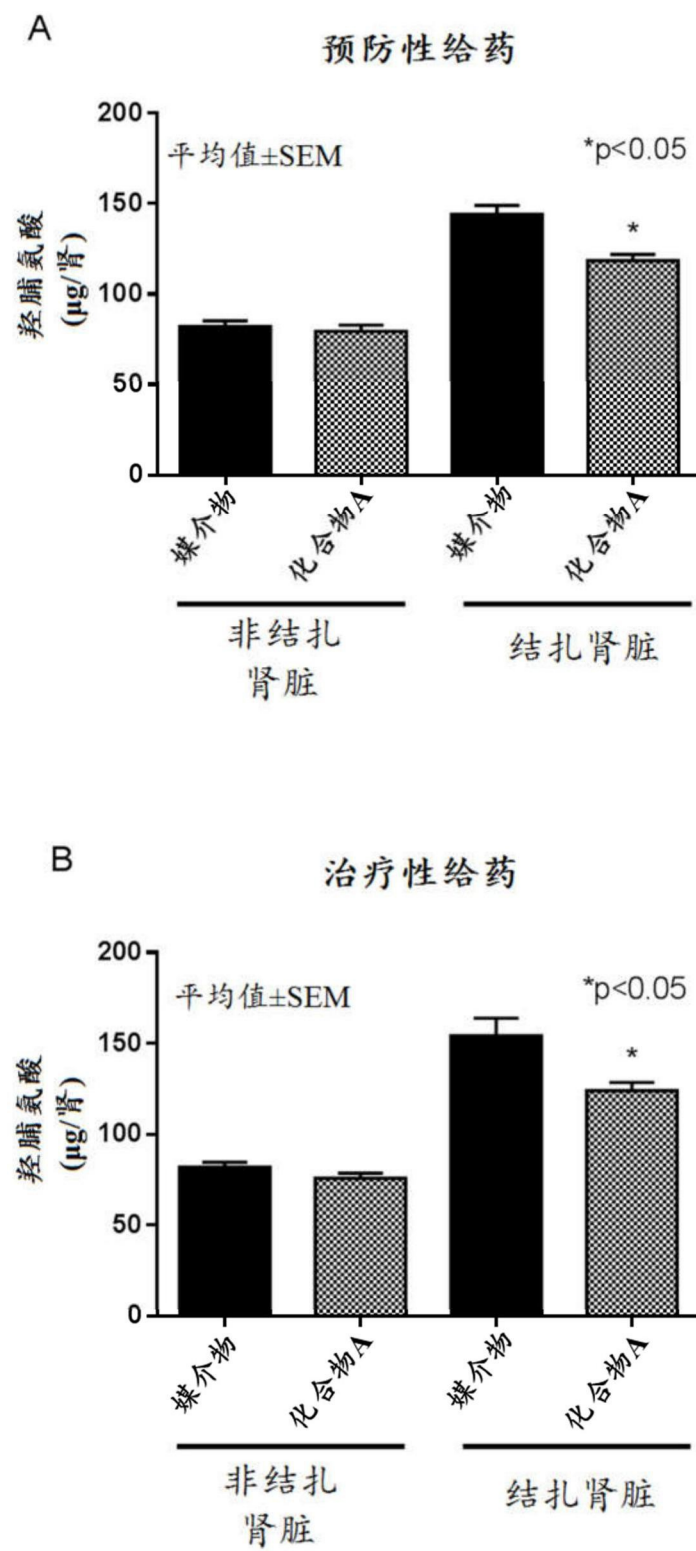


图2

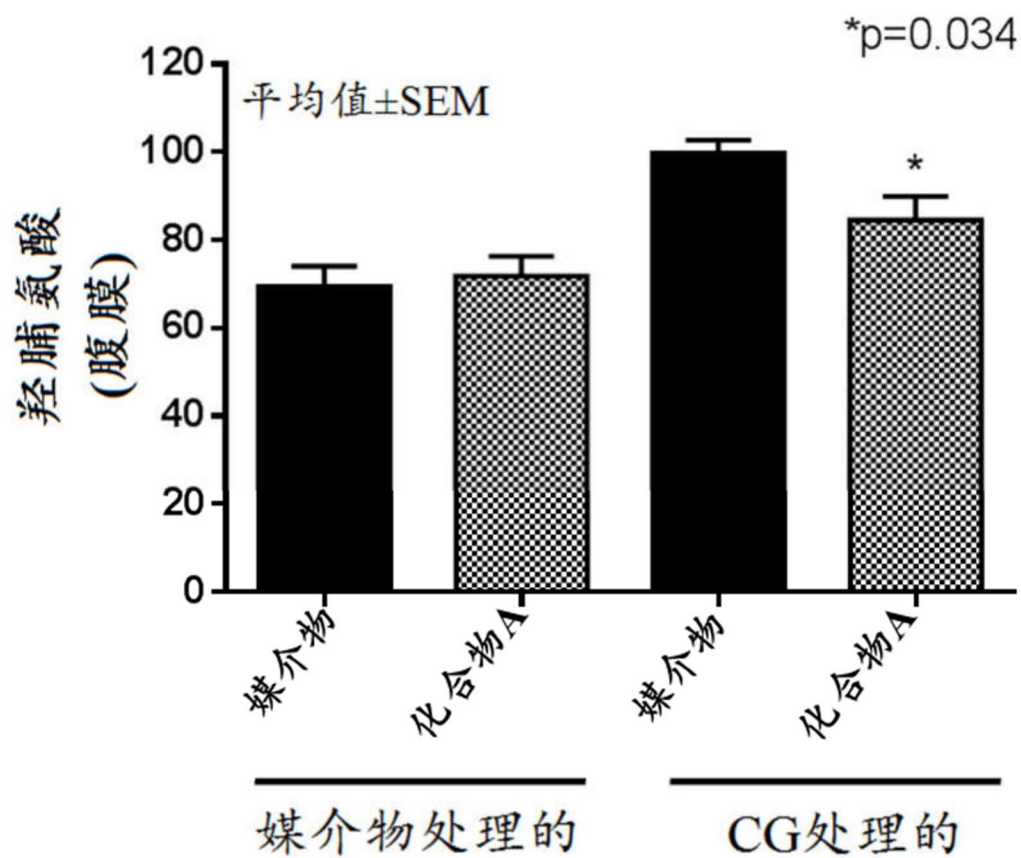


图3

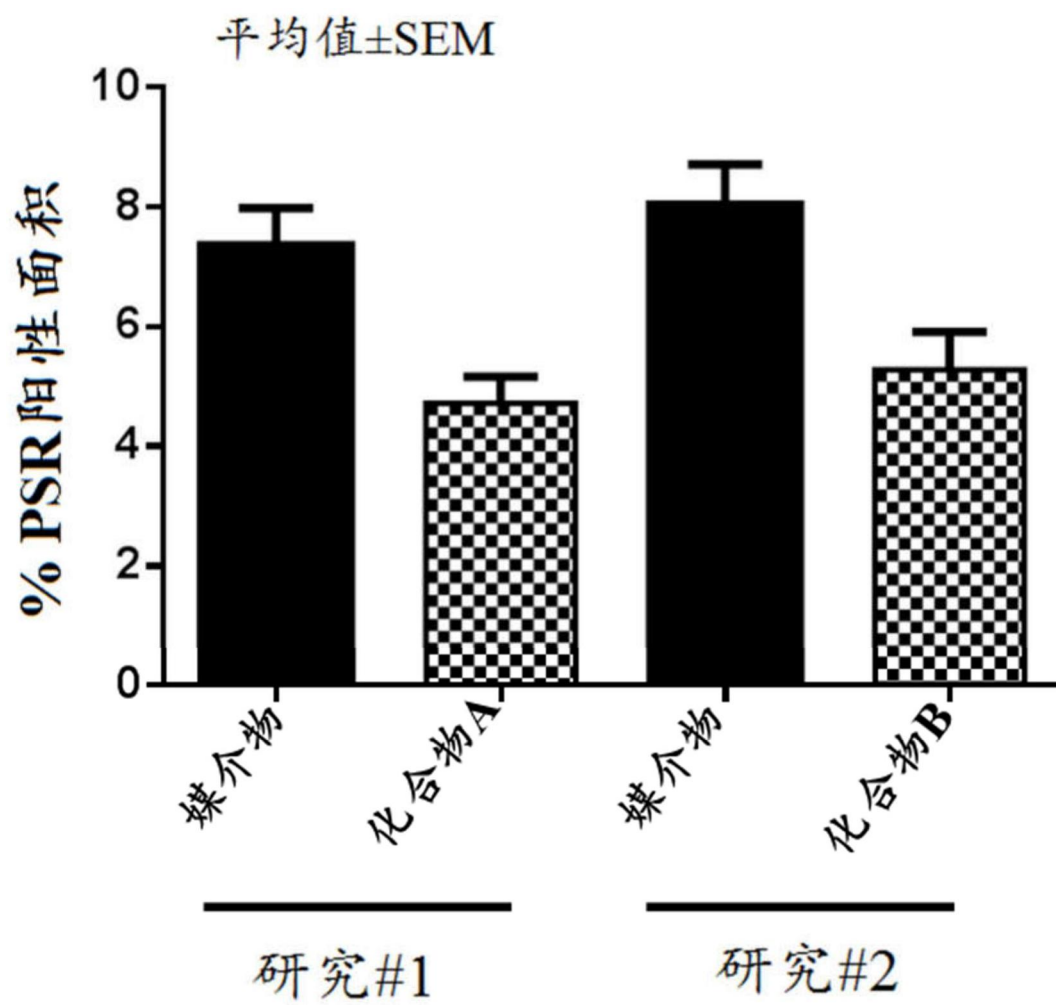


图4