



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104244948 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201280072492.4

(22)申请日 2012.02.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104244948 A

(43)申请公布日 2014.12.24

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.10.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IT2012/000050 2012.02.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/121449 EN 2013.08.22

(73)专利权人 爱普泰克集团有限公司

地址 意大利米兰

(72)发明人 弗朗切斯科·德拉 瓦莱

玛丽亚·费代丽卡·德拉 瓦莱

加布里埃莱·马尔科隆戈

温琴佐·迪 马佐

萨尔瓦托雷·库佐克雷亚

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

A61K 31/421(2006.01)

C07D 263/10(2006.01)

C07D 263/14(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

US 4224172 ,1980.09.23,权利要求1-14,
实施例1-6.

US 4876249 ,1989.10.24,权利要求1-11,
实施例1-61.

审查员 贺伊博

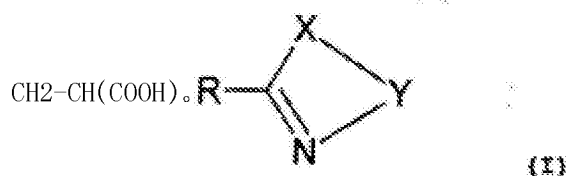
权利要求书1页 说明书19页

(54)发明名称

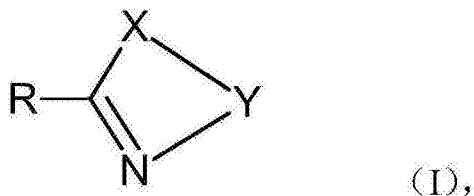
在炎症性疾病的治疗中使用的用于调节N-
酰基乙醇胺的特异性酰胺酶的组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及在炎症性疾病的治疗中有用的用于调节能够水解N-酰基乙醇胺的酰胺酶的组合物和方法。具体地,本发明涉及通式(I)的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体和混合物、多晶型物、盐、溶剂化物,用于作为药物使用,其中:(a)R是具有13至19个碳原子的直链烷基或带有双键的具有13至19个碳原子的烯基;(b)X是O或S;(c)Y是2个或3个碳原子的亚烃类残基,可选地取代有一个或两个彼此相同或不同的并且选自以下组成的组中的基团:-CH₃、-CH₂OH、-COOCH₃、-COOH。Y优选可以是:-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH(CH₂OH)-、-CH₂-C((CH₂OH)₂)-、-CH=CH-、-CH₂-CH(COOCH₃)-、-



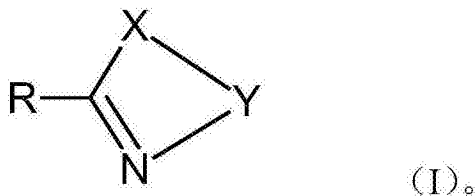
1. 一种通式(I)的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体和混合物、多晶型物、盐在制备用于作为具有FAAH和NAAA酶的抑制性调节剂活性的抗炎剂使用的药物中的应用：



所述通式(I)的化合物选自：

- 2-十五烷基-2-噁唑啉；
- 2-十七烷基-2-噁唑啉；
- 2-十三烷基-2-噁唑啉；
- 2-(8-十七碳烯基)-2-噁唑啉；和
- 2-十五烷基-2-噁唑。

2. 根据权利要求1所述的应用，其中，与一种或多种不同的式(I)的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体和混合物、多晶型物、盐联合使用权利要求1的化合物，用于组合的、单独的或顺序的给予，



3. 根据权利要求2所述的应用，其中，与棕榈酰基乙醇胺联合使用权利要求1的化合物，用于组合的、单独的或顺序的给予。

在炎症性疾病的治疗中使用的用于调节N-酰基乙醇胺的特异性酰胺酶的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于调节能够水解N-酰基乙醇胺的酰胺酶的可用于治疗炎症性疾病的组合物和方法。

背景技术

[0002] 棕榈酰乙醇胺(palmitoylethanolamide, PEA), 属于N-酰基乙醇胺(NAE)家族的脂类物质, 目前被认为是能够以受神经支配的外周组织水平和中枢神经、脊髓和脊髓上的(supra-spinal)组织水平两者控制组织的反应性和相关的炎症和疼痛现象的重要内源性分子。实际上, PEA极大降低了由物质P引起的神经源性(neurogenic)炎症, 并且其在许多其他形式的急性炎症中发挥的抗炎剂作用, 急性炎症例如右旋糖酐、福尔马林和角叉菜胶浮肿; 被动皮肤过敏反应(passive skin anaphylaxis)、TPA水肿、小鼠中的DNFB(二硝基氟苯)皮炎和狗中的过敏性皮炎。此外, 还已知PEA甚至在慢性炎症模型中发挥相当大的抗炎剂作用, 如, 例如角叉菜胶肉芽肿。还发现在动物模型和人类病理学中PEA都用于积极地控制由神经系统(中枢神经和外周神经)的病变或改变引起的神经性疼痛。最后, 最近的证据已经显示PEA减轻神经炎症的能力, 神经炎症表征中枢神经系统的许多疾病, 如多发性硬化和阿尔茨海默氏病。

[0003] FAAH(脂肪酸酰胺水解酶)和NAAA(N-酰基乙醇胺水解酸酰胺酶(N-Acylethanolaminehydrolyzing Acid Amidase))酶是特异的内源性水解酶, 其或多或少特异地降解N-酰基乙醇胺(NAE); 特别是NAAA, 是目前认为的用于PEA降解的特异性酰胺酶。数年来, N-酰基乙醇胺降解酶被认为是治疗的靶标, 在于认为阻断它们或多或少特异地导致内源性PEA的组织增加, 对于治疗炎症性疾病及相关的疼痛可能是有用的。特别地, 揭示了遗传地FAAH缺乏的动物表型(FAAH-敲除动物), 和酶的药理学阻断, 决定了许多实验模型中的炎症反应的减少。为了达到药理学阻断FAAH的目标, 合成了各种具有“URB-n”标记的氨基甲酸酯/盐化学结构, 能够不可逆地抑制FAAH。特别地, URB597标记的分子(环己基氨基甲酸3'-氨基甲酰基-联苯-3-基酯)显示能够极大减少在各种实验模型中的发炎, 包括角叉菜胶水肿, 实验性结肠炎, LPS诱导的下丘脑炎症反应和LPS炎症性疼痛。这些化合物的腹膜内给予对于中枢神经系统具有极大地副作用。最近的研究已经获得FAAH酶阻断剂的合成, 所谓的第二代类型, 仍然是氨基甲酸酯/盐化学型, 包括URB694标记的化合物, 特征为相对于FAAH的更高活性和更有利的药代动力学特征。最后合成了能够阻断外周FAAH而不影响中枢系统的分子。这类研究获得了对羟基苯的合成, 衍生物标记为URB937, 不能够穿过完整的血脑屏障。

[0004] 其他研究改为集中在属于芳基哌嗪基脒家族的一系列的FAAH阻断剂, 包括标记为JNJ-1661010的化合物: 通过与相同的酶的半稳定的共价键表现出在抑制FAAH-2中是选择性的分子。

[0005] 其他研究团队合成了具有插入 β -内酰胺环的酰亚胺官能的、能够可逆地抑制FAAH

的特异性酶的阻断剂。

[0006] 除了FAAH阻断剂之外,近期还合成了选择性的NAAA酶阻断剂(其中认为NAAA对于降解PEA是高度特性的),如(S)-N-(2-氧代-3-氧杂环丁基)-3-苯基丙胺((S)-N-(2-oxo-3-oxetanyl)-3-phenylpropionamide),能够选择性地阻断NAAA,并因此降解PEA。

[0007] 在其中目标为确定N-酰基乙醇胺(并且特别是PEA)的内源性水平升高的对于或多或少是选择性的但是对阻断FAAH和/或NAAA越来越具活性的分子的研究中,直到最近并未认为用非生理性物质获得的药理学阻断并且因此对生物体来说非生理上迅速地可代谢的,可以决定代谢改变,甚至相当大的。并且由于旨在调整由生物体的具体的细胞(如,例如肥大细胞(mastocytes)、小胶质细胞(microglia)、星形胶质细胞(astroglia),反过来旨在调节中枢性或外周性致敏)基于需求产生的底物(如,PEA)的可用性的酶的调节性作用的事实,这是极其困难的。实际上观察到阻断FAAH能够决定细胞炎症性活性亢进的矛盾的效应。这可能依赖于这样的事实,即,为了对包含在神经原性炎症和神经炎症活动中的细胞合适地发挥其调节性作用,在决定对参与调节细胞的活化的受体复合物(PPAR-ex, CB2、GPR-55,等)的多效作用时,PEA必须快速转化成其组成部分(棕榈酸和乙醇胺)。此外,重复记录了阻断FAAH(例如通过URB597)后的矛盾效应;阻断降解酶决定内源性大麻素系统的不平衡,内源性大麻素(endocannabinoid)系统在于(consisting in)例如在给特定脑区中的2-花生四烯酸甘油(2-Arachidonoylglycerol, 2-AG)的水平的降低,并且在脊髓中同时随着大麻素(Anandamide, AEA)的增加,由于对CB受体(并且特别是CB1)的紧张性作用(tonic effect)的改变,发现增加是非常危险的。

[0008] 还应该记住目前已知的许多N-酰胺酶的降解酶的合成阻断剂显示出对靶标酶的差的选择性。URB597,例如,抑制肝酯酶超过40%。

[0009] 从上面已经提到的内容产生了需求,在潜在的炎症性刺激存在下,对于药理学调节-并非阻断-对于N-丙酰胺酶的特异性酰胺酶,并且具体地,NAAA酶,为了不改变细胞的敏感调节生物平衡,以维持其正确的动态平衡,使用快速按需合成和同样地快速降解PEA的彼此密切地相互连接的生物机制复合物。

[0010] 在目前已知的噁唑和噻唑的化学结构中,用于尝试抑制FAAH的仅有的那些包括一些酮杂环结构(实际上酮-噁唑或酮-噻唑)。

[0011] 相反,虽然从文献上已知脂肪酸的噁唑啉衍生物,至今这种类型的结构从未对于抑制FAAH和/或NAAA,或对于所述炎症过程可能的抑制活性进行评价。

[0012] 特别是,在制备具体的聚-2-噁唑啉聚合物的过程中,目前已经将PEA噁唑啉排他地用作合成中间体。

发明内容

[0013] 本专利申请的发明人令人惊讶地发现,通过在于使用同时具有两种重要活性的噁唑或噻唑分子的新方法,可以药学上获得NAAA(PEA的特异性降解酶)的调节,两种重要活性为:a)调节和不阻断PEA的特异性酰胺酶(上面提及的NAAA酶)的酶活性的能力;b)完全通过生理学上的过程被快速转化成用于相同酶的特异性底物PEA的能力。

[0014] 因此,同时提供有上述活性的分子,一方面能够优化NAAA酶的活性,从而确定生物学上可用的酰胺(具体是PEA)的最大可用性,并且同时地,通过特异性酰胺酶的活性,保证

必不可少地“返回”至酰胺分子的组成部分(在PEA的情况下是棕榈酸和乙醇胺)的生物学系统,从而避免干扰进一步按需生理合成PEA。

[0015] 具体地,本专利申请的发明人“令人惊奇地发现”PEA的噁唑啉能够同时有效地抑制(虽然相对于迄今已知的阻断剂较弱)与相似的非环状结构(PEA)相反的NAAA酶,并因此,决定显著地高于由相似的非环状结构(PEA)决定的抗炎剂作用。

[0016] 此外,发明人发现衍生自具有包含14至20个碳原子的链的饱和或单不饱和脂肪酸的酰胺的其他噁唑、噁嗪或噁唑啉结构(其中一些已知而其他的未知)也能决定NAAA酶的抑制。

具体实施方式

[0017] 本发明涉及通式(I)的化合物:



[0019] 其对映异构体、非对映异构体、外消旋体和混合物、多晶型物、盐、溶剂化物,用于作为药物使用,其中:

[0020] (a)R是具有13至19个碳原子的直链烷基,或带有双键的具有13至19个碳原子的烯基;

[0021] (b)X是O或S;

[0022] (c)Y是2个或3个碳原子的亚烷基残基,可选地取代有1个或2个彼此相同或不同的并选自以下组成的组中的基团: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 。

[0023] Y优选可以是: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}((\text{CH}_2\text{OH})_2)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$ 。

[0024] 特别地,本发明涉及如上限定的式(I)的化合物,用于作为NAAA酶的调节剂使用。

[0025] 根据优选的方面,本发明涉及如上限定的式(I)的化合物用于作为抗炎剂使用。

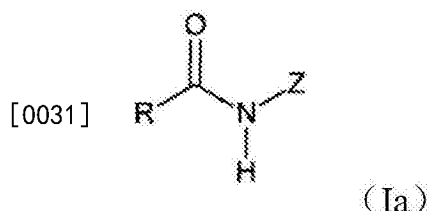
[0026] 根据优选的方面,式(I)的化合物具有 $\text{X}=\text{氧}$ 。

[0027] 本发明的另外目的是如上限定的通式(I)的化合物,条件是,

[0028] 当X是氧时,R不是 C_{13} 、 C_{15} 或 C_{17} 的饱和或不饱和的基团。

[0029] 制备本发明的化合物

[0030] 科学和专利文献(Vorbuggen H. Tetrahedron 1993, vol. 49, 9353-9372和包括参考文献)中大量记录了可归于本发明的通式(I)的杂环化合物(2-噁唑啉、2-噁嗪、2-噁唑啉、2-噁唑)的制备。根据描述的方法制备本发明的化合物,有时在方法的廉价和安全性、产品的质量和产率方面引入有助于改进方法的合适的调整。它们通常从式(1a)的羧酸的相应的酰胺通过缩合反应获得。



[0032] 其中Z是基团Y-X-H或基团-CH₂-CH(OR'OR''), R、Y和X具有对于式(I)所指定的含义并且R'和R''可以是-CH₃、-C₂H₅或共同组成丙烯残基以与两个氧原子和相邻的碳原子形成二氧戊环残基。

[0033] 式(Ia)的化合物进行缩合-环化反应以获得本发明的主题式(I)的杂环化合物。在室温或通过在150至350℃的温度之间加热,或使用微波,在合适的缩合剂或催化剂的存在下,从式(Ia)的化合物开始进行缩合-环化反应。

[0034] 通过下面的制备实施例(仅通过本发明非限制性实施例的方式加入)进一步描述本发明的化合物的合成。

[0035] 制备实施例1-6涉及文献中已知的、但是描述用于不同于本发明所要求保护的那些不同使用的产品。

[0036] 实施例1:制备2-十五烷基-2-噁唑啉(PEA-OXA)

[0037] 在0℃在氮气气氛下,在20ml SOCl₂中悬浮3.0g的N-(2-羟乙基)棕榈酰胺。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml无水甲苯中悬浮结晶产物并加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。溶液使用6ml水萃取3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并在约0.5mm汞(Hg)高真空下蒸馏残留物。收集在约175℃蒸馏并在室温固化的馏分并保存在惰性气氛中。(约92%产率)

[0038] 2-十五烷基-2-噁唑啉产物具有如下特征:分子式C₁₈H₃₅O;C=76.81%、H=12.53%、N=4.94%、O=5.68%;Mr 281.5;ESI-MS:282(MH⁺);熔点46-48℃;溶解度:水中溶解差,在乙醇中>10mg/ml。

[0039] 实施例2:制备2-十七烷基-2-噁唑啉(SEA-OXA)

[0040] 在0℃在氮气气氛下,在20ml SOCl₂中悬浮3.28g的N-(2-羟乙基)十八酰胺。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的乙酸乙酯中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯悬浮结晶产物并加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。溶液使用6ml水萃取3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并在约0.01mm汞(Hg)高真空下蒸馏残留物。收集在约225℃蒸馏并在室温固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约90%产率)

[0041] 2-十七烷基-2-噁唑啉具有如下特征:分子式C₂₀H₃₉N₂O;C=77.61%、H=12.70%、N=4.53%、O=5.68%;Mr 309.5;ESI-MS:310(MH⁺);熔点51-53℃;溶解度:水中溶解差,在乙醇中>10mg/ml。

[0042] 实施例3:制备2-十三烷基-2-噁唑啉(MEA-OXA)

[0043] 在0℃在氮气气氛下,在20ml SOCl₂中悬浮2.72g的N-(2-羟乙基)肉豆蔻酰胺。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中

悬浮结晶产物并加入2.6g的三氟甲磺酸银。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。通过过滤分离形成的白色沉淀,溶液使用6ml水萃取3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并在约0.5mm Hg高真空下蒸馏残留物。收集在约160℃蒸馏和室温固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约90%产率)

[0044] 2-十三烷基-2-噁唑啉产物具有如下特征:蜡状固体;分子式 $C_{16}H_{31}NO$;C=75.83%、H=12.33%、N=5.53%、O=6.31%;Mr 253.5;ESI-MS:254(MH⁺);溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml。

[0045] 实施例4:制备2-(8-十七碳烯基)-2-噁唑啉(OEA-OXA)

[0046] 在0℃在氮气气氛下,在20ml的 $SOCl_2$ 中悬浮3.26g的N-(2-羟乙基)油酰胺。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续5小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。使用残留物,而未经进一步纯化。在20ml无水甲苯中悬浮和加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。溶液使用6ml水萃取3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并在约0.5mm Hg高真空下通过蒸馏纯化棕色残留物。收集在180℃蒸馏的馏分并保存在惰性气氛中。(产率:约88%)

[0047] 2-(8-十七碳烯基)-噁唑啉(2-(8-hetadecenyl)-2-oxazoline)产物具有如下特征:分子式 $C_{20}H_{37}NO$;C=78.12%、H=12.13%、N=4.55%、O=5.20%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 307.5;ESI-MS:308(MH⁺)。

[0048] 实施例5:制备2-十五烷基-4,4-二甲基-2-噁唑啉

[0049] 将2.7g的棕榈酸甲酯与5g的2-氨基-2-甲基-1-丙二醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇和过量的2-氨基-2-甲基-1-丙二醇。使用由此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在15mm Hg真空下在200℃再次加热残留物6小时以除去冷凝产生的水。在0.05mm Hg的高真空下通过蒸馏纯化获得的残留物。(产率:约90%)

[0050] 2-十五烷基-4,4-二甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式 $C_{20}H_{39}NO$;C=77.61%、H=12.70%、N=4.53%、O=5.17%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 309.5;ESI-MS:310(MH⁺)。

[0051] 实施例6:制备2-十五烷基-4,4-双(羟甲基)-2-噁唑啉

[0052] 将2.7g棕榈酸甲酯与5g的2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。冷却混合物和使用40ml乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取该溶液3次,处理萃取液。在真空下干燥蒸发有机相。使用由此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在15mm Hg的真空下在200℃再次加热残留物6小时以除去冷凝产生的水。通过冷却结晶从乙酸乙酯中纯化获得的残留物。(产率:约90%)

[0053] 2-十五烷基-4,4-双(羟甲基)-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式 $C_{20}H_{39}NO_3$;C=70.34%、H=11.51%、N=4.10%、O=14.05%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 341.5;ESI-MS:342(MH⁺)。

[0054] 实施例7:制备2-十四烷基-2-噁唑啉(C15EA-OXA)

[0055] 将2.56g的十五烷酸甲酯与5g的乙醇胺混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇和过量的乙醇胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取该溶液3次,处理萃取液。使用

Na₂SO₄使有机相脱水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物并加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在0.5mm Hg的高真空下蒸馏残留物。收集在约165℃蒸馏和室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约94%产率)

[0056] 2-十四烷基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₇H₃₃N₂O;C=76.34%、H=12.44%、N=5.24%、O=5.98%;溶解度:水中溶解较差;乙醇中>10mg/ml;Mr 267.5,ESI-MS:268(MH⁺);熔点41-44℃。

[0057] 实施例8:制备2-十六烷基-2-噁唑啉(C₁₇EA-OXA)

[0058] 将2.85g的十七烷酸甲酯与5g的乙醇胺混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇和过量的乙醇胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取该溶液3次,处理萃取液。使用Na₂SO₄使有机相脱水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的乙酸乙酯中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml无水甲苯悬浮结晶产物并加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在室温下冷却。使用6ml的水萃取溶液3次并且处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在0.5mm Hg的高真空下蒸馏残留物。收集在约190℃蒸馏和室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约90%产率)

[0059] 十六烷基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₉H₃₇N₂O;C=77.23%、H=12.62%、N=4.74%、O=5.41%;溶解度:在水中溶解较差;在乙醇中>10mg/ml;Mr 295.5;ESI-MS:296(MH⁺);熔点49-51℃。

[0060] 实施例9:制备2-十五烷基-5(R)-甲基-2-噁唑啉

[0061] 将2.7g的棕榈酸甲酯与5g的R-(-)-1-氨基-2-丙醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇和过量胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取溶液3次,处理萃取液。使用Na₂SO₄脱去有机相中的水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物,并且加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却,使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在约0.3mm Hg的高真空下蒸馏残留物。收集在约190℃蒸馏和在室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约90%产率)

[0062] 2-十五烷基-5-(R)-甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₉H₃₇N₂O;C=77.23%、H=12.62%、N=4.74%、O=5.41%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 295.5;ESI-MS:296(MH⁺)。

[0063] 实施例10:制备2-十五烷基-5(S)-甲基-2-噁唑啉

[0064] 将2.7g的棕榈酸甲酯与5g的S-(+)-1-氨基-2-丙醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去反应产生的甲醇和过量胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取溶液3次,处理萃取液。使用Na₂SO₄脱去有机相中的水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物,并且加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在约0.3mm Hg的高真空下蒸馏残留物。收集在约190℃蒸馏并在室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约91%产率)

[0065] 2-十五烷基-5-(S)-甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₉H₃₇N₂O;C=77.23%、H=12.62%、N=4.74%、O=5.41%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 295.5;ESI-MS:296(MH⁺)。

[0066] 实施例11:制备2-十五烷基-4(R)-甲基-2-噁唑啉

[0067] 将2.7g的棕榈酸甲酯与5g的R-(-)-2-氨基-1-丙醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇和过量胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取溶液3次,处理萃取液。使用Na₂SO₄脱去有机相中的水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物,并且加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在约0.3mmHg的高真空下蒸馏残留物。收集在约190℃蒸馏和在室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约94%产率)

[0068] 2-十五烷基-4(R)-甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₉H₃₇N₂O;C=77.23%、H=12.62%、N=4.74%、O=5.41%;溶解度:在水中溶解较差,在乙醇中>10mg/ml;Mr 295.5;ESI-MS:296(MH⁺)。

[0069] 实施例12:制备2-十五烷基-4(S)-甲基-2-噁唑啉

[0070] 将2.7g的棕榈酸甲酯与5g的S-(+)-2-氨基-1-丙醇混合并且在氮气气氛下在120℃在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热5小时。通过在真空下蒸馏除去反应产生的甲醇和过量胺。使用50ml的乙酸乙酯溶解残留物。使用10ml的水萃取溶液3次,处理萃取液。使用Na₂SO₄脱去有机相中的水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温持续15小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物,在真空下分离和干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物,并且加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时,随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在约0.3mmHg的高真空下蒸馏残留物。收集在约190℃蒸馏并在室温下固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约92%产率)

[0071] 2-十五烷基-4(S)-甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征:分子式C₁₉H₃₇N₂O;C=

77.23%、H=12.62%、N=4.74%、O=5.41%；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中>10mg/ml；Mr 295.5；ESI-MS：296(MH⁺)。

[0072] 实施例13：制备2-十五烷基-4-羟甲基-2-噁唑啉

[0073] 制备方法

[0074] 0℃将0.91g的2-氨基-1,3-丙二醇和1.13g的三乙胺溶解于15ml的四氢呋喃中。搅拌溶液并放置于在氮气气氛下。30min内逐滴缓慢加入2.74g的棕榈酰氯。室温下再搅拌30min后，干燥蒸发混合物。使用15ml的乙酸乙酯溶解残留物并且使用10ml的水萃取，处理萃取液。使用Na₂SO₄脱去有机相中的水并且在真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在0℃在氮气气氛下在20ml的SOCl₂中悬浮残留物。将混合物在0℃搅拌30分钟，然后在室温持续6小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。从15ml的叔丁基甲基醚中通过结晶纯化残留物并且在真空下分离和干燥。在20ml无水甲苯悬中浮结晶产物并且加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时，随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且通过在使用己烷和乙酸乙酯的1:3混合物作为洗脱液的硅胶柱中快速层析纯化残留物。重新合并包含纯产物的馏分并且在真空下干燥蒸发。(约90%产率)

[0075] 2-十五烷基-4-羟甲基-2-噁唑啉产物具有下列特征：分子式C₁₉H₃₇N₂O₂；C=73.26%、H=11.97%、N=4.50%、O=10.27%；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中>10mg/ml；Mr 311.5；ESI-MS：312(MH⁺)。

[0076] 实施例14：制备2-十五烷基-4-甲氧羰基-2-噁唑啉

[0077] 将7.78g的L-丝氨酸甲酯盐酸盐溶解在200ml的蒸馏水中。在0℃冷却该溶液并且加入6.18g的K₂CO₃。剧烈搅拌下，在30min内将含13.7g的棕榈酰氯在50ml的四氢呋喃中的溶液缓慢地逐滴加入丝氨酸甲酯溶液中。在0℃继续搅拌30min后，分离水相并且使用25ml的四氢呋喃再次萃取。使用50ml的饱和NaCl溶液清洗两个有机相，随后重新组合并且干燥蒸发。通过结晶从200ml的叔丁基甲基醚中纯化残留物。回收14.5g的纯N-棕榈酰-L-丝氨酸甲酯中间体。

[0078] 在0℃在氮气气氛下在100ml的SOCl₂中悬浮该干燥的结晶产物。将混合物在0℃下搅拌30分钟，然后在室温持续6小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。在200ml的无水甲苯中悬浮残留物并且加入5.5g的叔丁醇钾。混合物在40℃加热2小时，随后在4℃冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相和在使用己烷和乙酸乙酯的1:5混合物作为洗脱剂的硅胶柱中通过快速色谱层析纯化残留物。再次合并包含该纯产物的馏分并且在真空下干燥蒸发。(约88%产率)

[0079] 2-十五烷基-4-甲氧羰基-2-噁唑啉具有下列特征：分子式C₂₀H₃₇N₂O₃；C=70.75%、H=10.98%、N=4.13%、O=14.14%；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中>10mg/ml；Mr 339.5；ESI-MS：340(MH⁺)。

[0080] 实施例14b：制备2-十五烷基-4-羧基-2-噁唑啉

[0081] 在100ml的1:1甲醇/水中悬浮3.4g的实施例14的产物并使用10ml的NaOH 1N处理。在45℃搅拌加热混合物1小时，随后在真空下蒸发甲醇。加入11ml的HCl 1N并且通过过滤分离沉淀的产物，使用10ml水清洗3次并且最后在高真空下干燥。从30ml的乙酸乙酯中结晶无定型固体，通过过滤分离并且在高真空下干燥。

[0082] 2-十五烷基-4-羧基-2-噁唑啉产物具有下列特征：分子式 $C_{19}H_{35}NO_3$ ； $C=70.11\%$ 、 $H=10.84\%$ 、 $N=4.30\%$ 、 $O=14.75\%$ ；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中 $>10\text{mg/ml}$ ； Mr 325.5。

[0083] 实施例15：制备2-十五烷基-2-噁唑啉

[0084] 在 0°C 在氮气气氛下在20ml的 SOCl_2 中悬浮3.14g的N-(3-羟丙基)棕榈酰胺。将混合物在 0°C 搅拌30分钟，然后室温持续8小时。在低压下干燥蒸发如此获得的溶液。残留物从15ml的乙酸乙酯中通过结晶纯化，在真空下分离并干燥。在20ml的无水甲苯中悬浮结晶产物并加入1.3g的叔丁醇钾。混合物在 45°C 加热3小时，随后在 4°C 冷却。使用6ml水萃取溶液3次并处理萃取液。在低压下干燥蒸发有机相并且在约0.5mmHg的高真空下蒸馏残留物。收集在约 205°C 蒸馏并在室温固化的馏分并且保存在惰性气氛中。(约88%产率)

[0085] 2-十五烷基-2-噁唑啉产物具有下列特征：分子式 $C_{19}H_{37}NO$ ； $C=77.23\%$ 、 $H=12.62\%$ 、 $N=4.74\%$ 、 $O=5.41\%$ ；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中 $>10\text{mg/ml}$ ； Mr 295.5。ESI-MS:296(MH⁺)。

[0086] 实施例16：制备2-十五烷基-2-噁唑啉

[0087] 在 0°C 将4.5g的胱胺二盐酸(cystamine dihydrochloride)和2.26g的三乙胺溶解于15ml的四氢呋喃中。在氮气气氛下搅拌溶液。在30min内逐滴缓慢加入2.74g的棕榈酰氯。在室温再搅拌30min后干燥蒸发混合物。使用15ml的乙酸乙酯溶解残留物并且使用10ml的水萃取，处理萃取液。在真空下干燥蒸发有机相。使用40ml的3:1乙醇/水回收残留物。用200mg的颗粒金属锌和10ml盐酸4N还原混合物。分离过量金属锌并在真空下浓缩至约10ml后，使用20ml的乙酸乙酯萃取物质。使用10ml水清洗有机相，使用 Na_2SO_4 脱水并且真空下干燥蒸发。使用如此获得的粗硫代酰胺而不经进一步的纯化。在 0°C 并且在氮气气氛下在20ml的吡啶中悬浮残留物并且加入1.15g的甲磺酰氯。在 0°C 在氮气气氛下维持反应1小时随后升高至 45°C 并且继续搅拌4小时。随后在低压下干燥蒸发溶液。使用30ml的乙酸乙酯回收残留物并使用10ml水萃取该溶液3次，处理萃取液。在真空下蒸发有机相并且通过结晶从15ml叔丁基甲基醚中纯化残留物。(以棕榈酰氯，约84%产率)

[0088] 2-十五烷基-2-噁唑啉产物具有下列特征：分子式 $C_{18}H_{35}NS$ ； $C=72.66\%$ 、 $H=11.86\%$ 、 $N=4.71\%$ 、 $S=10.78\%$ ；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中 $>10\text{mg/ml}$ ； Mr 297.5。ESI-MS:298(MH⁺)。

[0089] 实施例17：制备2-十五烷基-2-噁唑啉

[0090] 将2.7g棕榈酸甲酯与1.05g的氨基乙醛缩二甲醇(aminoacetaldehyde dimethyl acetale)混合并且在氮气气氛下在 110°C 在装备有冷凝器的烧瓶中回流加热3小时。通过真空下蒸馏除去由反应产生的甲醇。使用如此获得的粗酰胺而不经进一步纯化。在室温下冷却残留物和仍在在氮气气氛下加入38.5g多聚磷酸用于除湿。在 150°C 搅拌加热混合物，随后冷却并加入100g水/冰混合物，最后用NaOH中和混合物。使用20ml的乙酸乙酯萃取混合物两次。在真空下通过蒸发浓缩有机相。在0.05mm Hg的高真空下通过蒸馏纯化获得的褐色残留物。(产率：约88%)

[0091] 2-十五烷基-2-噁唑啉产物具有下列特征：分子式 $C_{18}H_{33}NO$ ； $C=77.36\%$ 、 $H=11.90\%$ 、 $N=5.01\%$ 、 $O=5.72\%$ ；溶解度：在水中溶解较差，在乙醇中 $>10\text{mg/ml}$ ； Mr 279.5；ESI-MS:279(MH⁺)；熔点：易潮解的固体。

[0092] 生物学实施例

[0093] A)用于测定对N7AAA酶活性的方法。

[0094] 在合适的永久转染的细胞系(HEK-NAAA)上测定在NAAA(N-酰基乙醇胺水解酸酰胺酶)的酶活性上解析的样品的效果。借助于杜恩斯法使用TRIS-HCl 20Mm(pH 7.4)均质化细胞。随后进行温和离心(10min,800g,4℃)用于除去细胞碎片。借助于后续离心(30min,12000g,4℃)获得包含膜的细胞组分。在待测物质存在或不存在的条件下,在37℃用 $[^{14}\text{C}]$ PEA(20 μM ;10000cpm/样品;5nCi/nmol)孵育该膜(50yg/样品)30min。通过加入2体积的 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}(1:1/\text{v}:\text{v})$ 阻断孵育。借助于 β -计数器(Beckman Counter, LS6500Scintillation Counters,Milan)测定与包含 $[^{14}\text{C}]$ 乙醇胺(由放射性底物的水解产生的)的水相相关的放射性。

[0095] 获得的结果

[0096] 表1示出从10个实验中得到的数据的平均值:

[0097] 表1

测试的化合物	NAAA 的抑制 IC50（孵育 30 min 后）
PEA（棕榈酰乙醇胺）	> 50.0 μM
SEA（硬脂酰乙醇胺）	> 50.0 μM
OEA（油酰乙醇胺）	> 50.0 μM
MEA（肉豆蔻酰乙醇胺）	> 50.0 μM
PEA-OXA（实施例 1 化合物）	24.2±0.018μM
SEA-OXA（实施例 2 化合物）	35.0±0.021μM
MEA-OXA（实施例 3 化合物）	41.5±0.032μM
OEA-OXA（实施例 4 化合物）	38.4±0.034μM
PEA-OXLE（实施例 17 化合物）	32.1±0.031μM
(S)-N-(2-氧代-3-氧杂环丁基)-3-苯基丙胺 （NAAA 外源性合成阻断剂的已知实例）	0.42μM

[0099] 如可观测的,如果与(S)-N-(2-氧代-3-氧杂环丁基)-3-苯基丙胺外源阻断剂相比,本发明的化合物引起NAAA的部分抑制,其适当地适合于获得酶活性的调节的目的,本发明即基于此。相反,现有技术水平的化合物,即,PEA、SEA、OEA和MEA,均示出未测定的IC50大于50 μM ,从而没有显示关于NAAA的任何抑制性活性。

[0100] B)用于测定抗炎剂活性的方法

[0101] 通过在动物(大鼠)的右腿中足底注射角叉菜胶溶液(包含50 μl 的无菌生理盐水溶液和1%的角叉菜胶)诱导腿部水肿的实验模型。

[0102] 在特定的时间间隔借助于容积测量仪(plethysmometer)(Ugo Basile,Milan, Italy)测定足体积。评价足体积的增加作为在特定时间间隔获得值和在给予角叉菜胶之前的立即测定的基础体积(时间0)之间的差别。

[0103] 获得的结果

[0104] 将从5个不同实验(每组各包含10只动物)获得的数据以关于仅使用角叉菜胶处理

的动物(角叉菜胶=100)的百分数列于表(表2):

	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
[0105] 角叉菜胶	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
角叉菜胶+PEA (33 μ M/kg)	89.2 $\pm$ 2.2	82 $\pm$ 1.8	78.3 $\pm$ 1.6	73.9 $\pm$ 2.1	70.1 $\pm$ 1.9	54.5 $\pm$ 0.63	32.9 $\pm$ 0.41
[0106] 角叉菜胶+PEA-OXA (实 施例 1 化合物) (30 mg/kg) μ M/kg	88.2 $\pm$ 2.0	81.2 $\pm$ 2.1	66.6 $\pm$ 0.78	59.6 $\pm$ 0.62	51.4 $\pm$ 0.58	43.0 $\pm$ 0.42	31.2 $\pm$ 0.22

[0107] 上面显示的数据表明相对于现有技术的相似的PEA,本发明的化合物(PEA-OXA)具有更大的抗炎活性,尤其从给予角叉菜胶起2至5小时之间。

[0108] 如之前描述的,不参考特定的理论,看起来药理效果是由衍生自N-酰基乙醇胺的2-噁唑啉、2-噁嗪、2-噻唑啉和2-噁唑(并且特别是PEA的噁唑啉)以抑制方式调节特异性降解酶(尤其是NAAA)的活性、从而决定生物可用的酰胺(特别是PEA的)的最大可用性并且同时保证不可缺少的“返回”至生物系统(酰胺分子的组成部分)(在PEA的情况下是棕榈酸和乙醇胺)、从而避免干扰PEA的进一步按需生理合成(如其代替出现的使用阻断所述酶的外源合成的物质)的能力来调节的。

[0109] 因此,如上限定的式(I)的化合物用作FAAH和NAAA酶的活性的抑制性调节剂构成本发明的目的。

[0110] 本发明的另一个目的是式(I)的化合物与一个或更多不同的式(I)的化合物或与棕榈酰基乙醇胺组合用于上面限定的使用,用于组合的、单独的或顺序的给予。

[0111] 式(I)的化合物可以作为抗炎剂使用。特别地,本发明的化合物可以在以下的治疗中使用:

[0112] 1.在有机体的外周器官和系统的水平的神经-免疫原性炎症过程,其支持以下疾病如:a)肠道易激综合症、克罗恩氏病、乳糜泄;b)间质性膀胱炎、复发性膀胱炎、与肠癌治疗中使用的化疗相关的炎症;c)外阴痛、前庭痛、外阴前庭炎;d)不同病因的阴道炎;e)子宫内膜异位症;f)慢性非细菌性前列腺炎、良性前列腺增生症;g)重症肌无力;h)影响移动和/或半移动关节的外伤性或退行性或免疫学起源的关节病;i)由于软骨组织的新神经支配(neo-innervation)和新血管形成导致的椎间盘的疼痛性疾病和附韧带结构-髓核(pulposus nucleus)(髓核(nucleus pulposus))和/或纤维环(fibrous rings)(纤维环(anulus fibrosus))前和后纵韧带、棘上韧带的疼痛性疾病;j)由于和不由于脑膜组织炎症导致的头痛综合征;k)口腔和牙髓的粘液组织和粘膜与皮肤(mucocutaneous)组织的炎症;l)皮肤和皮肤附件(cutaneous appendages)的炎症类疾病,如皮肤和头皮炎溢性皮炎、痤疮、花斑癣、接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、扁平苔癣、红斑狼疮、脱发;m)静脉系统的炎症类疾病,如慢性静脉功能不全、血管成形术后冠状动脉再狭窄、动脉粥样硬化;n)呼吸系统的炎症类疾病,如哮喘、鼻炎、咽炎、喉炎、支气管炎、扁桃腺炎、复发性咳嗽;o)儿科和非儿科年龄的PFAPA类型的自身炎症类(self-inflammatory-based)反复发热;p)疼痛性的(nociceptive)和/或外周性的(pruriceptive)小纤维的神经类真皮表皮(dermoepidermal)神经痛,如带状疱疹后神经痛、与糖尿病相关的神经痛、由于HIV感染、神经性和/或心理性瘙痒导致的神经痛;q)影响真皮表皮组织的肉芽肿;r)由于腹

膜炎和/或开腹(laparotomic)手术干预和/或腹腔镜手术干预导致的aderential综合征;s)表征为急性和慢性的神经炎症进程的、甚至是免疫成因类型的皮肤病;t)急性和慢性的眼部区域的高炎性成分疾病,如葡萄膜炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、青光眼、巩膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、睑炎、视神经炎、视网膜色素变性、脉络膜视网膜炎、干眼综合征并且特别是干燥综合征(Sjogren's syndrome);u)具有较高的炎症成分的耳廓区域的疾病,如耳垢性外耳炎(external ceruminous otitis)、外耳道湿疹(external eczematous otitis)、急性反复发作或慢性型中耳炎、卡他性中耳炎、内耳炎、美尼尔氏综合征、前庭神经元炎;v)来自改变的骨缝/骨质溶解比率的疾病;w)外周神经的炎症、毒性、感染、外伤、代谢不良类疼痛性和非疼痛性疾病。

[0113] 2. 还与神经变性相关的神经炎症过程,其存在影响脊髓的神经结构,原因是:a)创伤性、代谢不良或退行性病原(noxae),如髓腔的狭窄,如由于脊柱的弯曲-伸展导致的脊柱炎(spondylitis)和脊椎滑脱症(spondylolisthesis)或创伤性损伤;b)影响颅内神经结构的炎症疾病(中风、多发性硬化、帕金森氏病、纤维肌痛综合征)和随后发生的外周疼痛,目前被归类为中枢性疼痛综合征;c)主要表征为慢性和/或神经性疼痛的关节炎的或关节病或创伤性起源的骨关节系统的慢性炎症疾病以及外周神经系统的慢性炎症疾病。

[0114] 3. 还与神经变性相关的神经炎症过程,其发生影响特定脑区的神经结构,原因是:外伤性、神经毒性、代谢不良或退行性病原,如缺氧窘迫状态(中风,TIA-短暂性脑缺血发作(Trans Ischemic Attack))、也属于阿尔茨海默型的老年性和早老性痴呆、颅脑外伤、帕金森氏病、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症。

[0115] 可以配制本发明的化合物用于口服、颊部、胃肠外、直肠、膀胱内或透皮给予,或以适合的形式用于通过吸入或吹入给予(都通过嘴和鼻)。

[0116] 对于口服给予,药物组合物可以是,例如,可以以常规制备的片剂或胶囊的形式,使用的药学上可接受的赋形剂如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、粗晶纤维素(macrocrySTALLINE cellulose)或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或硅石);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羧甲淀粉钠(sodium glycolate starch));或抑制剂(例如月桂基硫酸钠)。可以使用本领域熟知的方法涂覆该片剂。用于口服给予的液体药剂可以,例如以溶液、糖浆、或悬浮液的形式,或它们可以为在使用前,使用水或其他合适的载体重构的冻干的或颗粒化的产物形式。这类液体制剂可以通过常规方法使用药学上可接受的添加剂制备,添加剂如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素或可食用氢化脂肪衍生物);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性载体(例如杏仁油、油类酯、乙醇(ethylic alcohol)或分馏的植物油);和防腐剂(例如甲基或丙基-对羟基苯甲酸酯或山梨酸)。该制剂还可以包含调味剂、着色剂和甜味剂。

[0117] 可以合适地配制用于口服给予的制剂以使得活性成分控制释放。

[0118] 对于颊部给予,组合物可以为常规配制的片剂、丸剂、颗粒的形式,适合于以颊部黏膜水平吸收。典型的颊部制剂是用于舌下给予的片剂。

[0119] 可以配制根据本发明所述的化合物用于通过注射肠胃外给予。用于注射的制剂可以以单独剂量的形式例如在具有添加剂的管形瓶中。组合物可以为这些形式,如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液,并且它们可以包含配方剂(formulary agent)如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,该活性成分可以为在使用前,使用合适的载体,例如使

用无菌水重构的粉末的形式。

[0120] 根据本发明,还可以根据直肠组合物配制化合物,直肠组合物如栓剂和保留灌肠,例如包含常用栓剂的基本成分,如可可脂或其他甘油酯。

[0121] 对于局部给予,本发明的化合物可配制成通常用于此类目的的乳膏、软膏、凝胶、滴眼剂或其他制剂。

[0122] 除了之前描述的组合物之外,化合物还可以被配制为长效制剂。可以通过植入(例如通过皮下、皮内或肌肉植入)或通过肌肉注射来给予此类长效制剂。因此,例如,可以通过使用适合的聚合的或疏水的材料(例如,在合适的油中的乳液的形式)或离子交换树脂或作为略微可溶的衍生物例如作为略微可溶的盐来配制根据本发明的化合物。

[0123] 根据本发明意在用于给予至人(具有约70kg的体重)的化合物的剂量范围在每计量单位0.1mg至1g之间、优选在1mg至600mg之间的活性成分。剂量单位可以给予例如每天1至4次。剂量将取决于选择的给予方法。应该认为取决于病人的年龄和体重以及处理的临床情况的严重性,存在需要持续性改变剂量的需要。最后,将由给予剂量的医生和兽医判定给予的准确剂量和方法。

[0124] 可以根据常规方法制备本发明的药物组合物,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,Mack Pub.Co.,N.Y.,USA,17th edition,1985.上中描述的方法。

[0125] 制剂的实施例

[0126] 实施例A 用于口服使用的片剂

[0127] 每片包含:

- PEA-OXA	mg	300.00
- 粗晶纤维素	mg	78.47
- 交联羧甲基纤维素钠	mg	45.00
[0128] - 聚乙烯吡咯烷酮	mg	10.00
- 硬脂酸镁	mg	4.00
- 聚山梨醇酯 80	mg	2.00

[0129] -基于聚乙二醇(macrogol)400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇80的抗胃包衣(抗胃涂层,Gastro-resistant coating)

[0130] 实施例B 用于口服使用的片剂

[0131] 每片包含:

	- PEA-OXA	mg	600.00
	- 粗晶纤维素	mg	156.94
	- 交联羧甲基纤维素钠	mg	90.00
[0132]	- 聚乙烯吡咯烷酮	mg	20.00
	- 硬脂酸镁	mg	8.00
	- 聚山梨醇酯 80	mg	4.00
[0133]	-基于聚乙二醇400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇酯80的抗胃包衣		
[0134]	实施例C 用于口服使用的片剂		
[0135]	每片包含：		
	- PEA-OXA	mg	300.00
	- 超微粉化的 PEA	mg	300.00
	- 粗晶纤维素	mg	156.94
[0136]	- 交联羧甲基纤维素钠	mg	90.00
	- 聚乙烯吡咯烷酮	mg	20.00
	- 硬脂酸镁	mg	8.00
	- 聚山梨醇酯 80	mg	4.00
[0137]	-基于聚乙二醇400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇酯80的抗胃包衣		
[0138]	实施例D 用于口服使用的片剂		
[0139]	每片包含：		
	- PEA-OXA	mg	200.00
[0140]	- 双醋瑞因	mg	600.00
	- 粗晶纤维素	mg	200.00
	- 交联羧甲基纤维素钠	mg	120.00
[0141]	- 聚乙烯吡咯烷酮	mg	30.00
	- 硬脂酸镁	mg	8.00
	- 聚山梨醇酯 80	mg	5.00

[0142] -基于聚乙二醇400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇酯80的抗胃包衣

[0143] 实施例E 用于口服使用的片剂

[0144] 每片包含:

- PEA-OXLE mg 100.00

- 超微粉化的 PEA mg 500.00

- 粗晶纤维素 mg 156.94

[0145] - 交联羧甲基纤维素钠 mg 90.00

- 聚乙烯吡咯烷酮 mg 20.00

- 硬脂酸镁 mg 8.00

- 聚山梨醇酯 80 mg 4.00

[0146] -基于聚乙二醇400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇酯80的抗胃包衣

[0147] 实施例F 软明胶油类胶囊

[0148] 每个软明胶胶囊包含:

- PEA-OXA mg 300.00

- MEA-OXA mg 100.00

[0149] - 植物油 mg 400.00

- 大豆软磷脂 mg 60.00

- 单硬脂酸甘油酯 mg 12.00

[0150] -基于聚乙二醇400、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、聚山梨醇酯80的抗胃包衣

[0151] 实施例G 用于舌下使用的微颗粒

[0152] 1g剂量的用于舌下吸收的微颗粒:

- PEA-OXA mg 600.00

- 粉末山梨醇 mg 384.00

[0153] - 蔗糖棕榈酸酯 mg 13.00

- 聚山梨醇酯 80 (植物来源) mg 3.00

[0154] 实施例H 用于口服的具有带盖容器的瓶

[0155] 5ml剂量的无菌悬液,用于儿科使用,在具有可刺穿盖-容器的瓶中,包含:

[0156] 在可刺穿盖-容器中:

- [0157] -PEA-OXA mg 50.00
- [0158] -乳糖 mg 50.00
- [0159] 在瓶中:
- [0160] -羧甲基纤维素 mg 25.00
- [0161] -双蒸水适量至 ml 5.00
- [0162] 实施例I 用于口服使用的口中崩解微粒
- [0163] 5克的剂量的在口中崩解微粒,包含:
- | | | |
|------------|----|--------|
| - PEA-OXA | mg | 300.00 |
| - 超微粉化 PEA | mg | 150.00 |
- [0164] - 毛地黄黄酮 mg 100.00
- | | | |
|-----------------|----|--------|
| - 非龋齿糖 | mg | 200.00 |
| - 药学上可接受的赋形剂适量至 | g | 5.00 |
- [0165] 实施例L 亲液的(lyophilised)管形瓶
- [0166] 每4ml亲液的管形瓶包含:
- | | | |
|----------------------|----|--------|
| - PEA-OXA | mg | 50.00 |
| - 羟丙氧基- β -环糊精 | mg | 500.00 |
- [0167] - 甘露醇 mg 80.00
- | | | |
|-----------|----|-------|
| - 聚乙烯吡咯烷酮 | mg | 20.00 |
|-----------|----|-------|
- [0168] 每3ml溶剂管形瓶包含:
- [0169] -Na₂HPO₄ mg 4.0
- [0170] -NaH₂PO₄ mg 1.12
- [0171] -双蒸水适量至 ml 3.00
- [0172] 实施例M 滴眼剂
- [0173] 每5ml滴眼剂瓶,包含:

	- 超微粉化的 PEA	mg	1.25
	- PEA-OXA	mg	1.25
	- 甲基-3-环糊精	mg	50.0
[0174]	- 透明质酸钠盐	mg	5.0
	- Na_2HPO_4	mg	4.8
	- NaH_2PO_4	mg	1.42
	- NaCl	mg	35.0
	- 双蒸水适量至	ml	5.00
[0175]	实施例N 用于兽医使用的油类软明胶		
[0176]	每个软明胶胶囊,用于兽医使用(狗和猫),包含:		
	- PEA-OXA	mg	100.00
[0177]	- 磷脂酰丝氨酸	mg	50.00
	- 白藜芦醇	mg	60.00
[0178]	- 油类赋形剂	mg	300.00
[0179]	实施例O 用于直肠使用的栓剂		
[0180]	每份栓剂包含		
[0181]	-PEA-OXA	mg	200.00
[0182]	-饱和脂肪酸甘油酯	mg	1000.00
[0183]	实施例P 用于皮肤病的霜		
[0184]	100g的霜包含:		

	- PEA-OXA	g	1.000
	- α 生育酚	g	4.000
	- β -环糊精	g	10.0
	- 透明质酸钠	g	0.040
[0185]	- 氢化蓖麻油 (40) OE	g	15.0
	- Noveon (诺誉) AA1	g	0.160
	- 溴硝丙二醇	g	0.005
	- 调味剂	g	0.015
	- 赋形剂和水适量至	g	100
[0186]	实施例Q 用于局部口服使用的凝胶		
[0187]	100g的口服凝胶包含:		
	- PEA-OXA	g	0.500
	- OEA-OXA	g	0.500
	- 丙三醇	g	10.000
[0188]	- β -环糊精	g	5.000
	- 海藻酸钠	g	2.500
	- 透明质酸钠	g	0.040
	- 溴硝丙二醇	g	0.050
[0189]	- 三氯生	g	0.300
	- 蒸馏水适量至	g	100.00
[0190]	实施例R 阴道凝胶		
[0191]	100g的阴道凝胶包含:		

	- PEA-OXA	g	1.000
	- SEA-OXA	g	1.000
	- 2-苯基乙醇	g	0.150
	- 甘油	g	10.000
	- β -环糊精	g	5.000
[0192]	- 氢化蓖麻油 (40) OE	g	1.000
	- 对羟基苯甲酸甲酯	g	0.100
	- Noveon AA1	g	1.000
	- 透明质酸钠	g	0.080
	- 调味剂	g	0.200
	- 蒸馏水适量至	g	100.00
[0193]	实施例S 用于膀胱内灌注的瓶		
[0194]	每50ml的无菌瓶包含：		
	- PEA-OXA	mg	300.00
	- 阿地米屈	mg	1000.00
[0195]	- β -环糊精	g	3.000
	- 透明质酸	mg	500.00
	- 无菌双蒸水适量至	ml	50.00
[0196]	实施例T 用于静脉给予的瓶		
[0197]	每个500ml的灭菌瓶包含：		
	- PEA-OXA	mg	500
	- 大豆脂类	g	50.0
[0198]	- 卵磷脂	g	6.0
	- 无菌双蒸水适量至	ml	500.0。