



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104892498 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201510221701. 2 *A61P 13/12*(2006. 01)
(22) 申请日 2008. 06. 20 *A61P 1/16*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61P 31/06*(2006. 01)
60/945, 136 2007. 06. 20 US *A61P 19/02*(2006. 01)
A61P 29/00(2006. 01)
(62) 分案原申请数据
200880102512. 1 2008. 06. 20
(71) 申请人 奥斯拜客斯制药有限公司
地址 美国加利福尼亚
(72) 发明人 T · G · 甘特 S · 萨莎
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 黄歆 过晓东
(51) Int. Cl.
C07D 213/64(2006. 01)
A61K 31/4412(2006. 01)
A61P 11/00(2006. 01)
A61P 17/00(2006. 01)
A61P 15/00(2006. 01)
A61P 35/00(2006. 01)

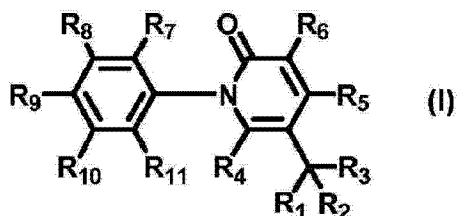
权利要求书2页 说明书37页

(54) 发明名称

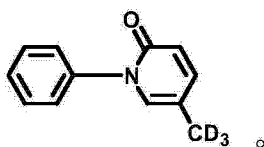
作为纤维化抑制剂的取代的 N- 芳基吡啶酮

(57) 摘要

本文公开了式 I 的取代的 N- 芳基吡啶酮纤维化抑制剂和 / 或胶原浸润调节剂、其制备方法、其药物组合物和其应用方法



1. 以下结构的化合物或其药学可接受的盐



2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述以 D 表示的位置中的每一个具有至少 98% 的氘富集。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述以 D 表示的位置中的每一个具有至少 90% 的氘富集。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述以 D 表示的位置中的每一个具有至少 50% 的氘富集。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述以 D 表示的位置中的每一个具有至少 1% 的氘富集。

6. 药物组合物, 其包含权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其还包含另一治疗剂。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述治疗剂选自由以下组成的组: 败血症剂、抗细菌剂、抗真菌剂、抗凝血剂、溶血栓药、甾体药物、非甾体抗炎药、阿片样物质、麻醉剂、钙通道阻断剂、β 阻断剂、硝酸酯或亚硝酸酯、ACE 抑制剂、他汀类、血小板聚集抑制剂、腺苷、毛地黄毒苷、抗心律不齐剂、拟交感神经药物、内皮缩血管肽转化酶抑制剂、血栓烷酶拮抗剂、钾通道开放剂、凝血酶抑制剂、生长因子抑制剂、血小板活化因子拮抗剂、抗血小板剂、因子 VIIa 抑制剂、因子 Xa 抑制剂、肾素抑制剂、中性内肽酶抑制剂、血管肽酶抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、贝特类、胆酸螯合剂、抗动脉粥样硬化剂、MTP 抑制剂、钾通道活化剂、α-PDE5 剂、β-PDE5 剂、利尿剂、抗糖尿病剂、PPAR-γ 激动剂、盐皮质激素酶拮抗剂、αP2 抑制剂、蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、抗炎剂、抗增殖剂、化疗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、细胞毒性剂、抗代谢物、法尼基蛋白转移酶抑制剂、激素剂、微管破裂剂、微管稳定剂、拓扑异构酶抑制剂、异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂、环孢菌素、TNF-α 抑制剂、环氧合酶-2 抑制剂、金化合物、antalarmin、Z-338 和铂配位复合物。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述治疗剂为选自由以下组成的组中的甾体药物: 醛固酮、倍氯米松、倍他米松、乙酸去氧皮质酮、乙酸氟氢可的松、氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松和曲安西龙。

10. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述治疗剂为选自由以下组成的组中的非甾体抗炎药: 醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来考昔、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、faislamine、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞考昔、保泰松、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、磺吡酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美汀。

11. 权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗、预防或缓解纤维化介导的病症、胶原介导的病症或纤维化介导的和胶原介导的病症的一种或多种症状的药

物中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用,其中所述纤维化介导的病症、所述胶原介导的病症、或所述纤维化介导的和胶原介导的病症选自由以下组成的组:特发性肺纤维化、子宫肌瘤、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植物损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮肌炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病、纵隔纤维化、结核病、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化和类风湿性关节炎。

作为纤维化抑制剂的取代的 N- 芳基吡啶酮

[0001] 本申请是 2008 年 6 月 20 日提交的发明名称为“作为纤维化抑制剂的取代的 N- 芳基吡啶酮”的第 200880102512.1 号中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 20 日提交的美国临时申请第 60/945,136 号的优先权权益,其公开内容援引加入本文,如同将其完整写入本文。

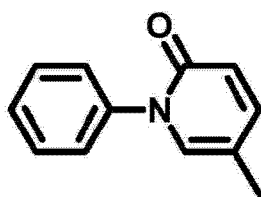
技术领域

[0003] 本发明涉及取代的 N- 芳基吡啶酮、其药学可接受的盐和前药、其化学合成和此类化合物用于治疗 and / 或管理特发性肺纤维化、子宫肌瘤 (uterine fibroids)、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植物损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病 (diffuse parenchymal lung disease)、纵隔纤维化、结核病 (tuberculosis)、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化、类风湿性关节炎、和 / 或通过调节纤维化和 / 或胶原向组织的浸润而缓解的任何病症的医学应用。

背景技术

[0004] 吡非尼酮 (Deskar[®]), 即 5- 甲基 -1- 苯基 -1H- 吡啶 -2- 酮, 是口服给药的抗纤维化剂。吡非尼酮在啮齿动物疾病模型中有效。吡非尼酮抑制平滑肌瘤细胞和子宫肌膜细胞中的 DNA 合成 (Lee 等人, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998, 83(1), 219-23)。吡非尼酮目前正经历特发性肺纤维化 (IPF) 的 III 期招募 (enrollment)。

[0005]



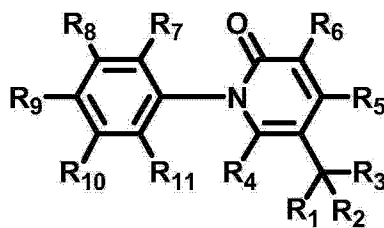
吡非尼酮

[0006] 虽然吡非尼酮的化学结构相对简单,但对其代谢仅有部分了解。例如,认为甲基基团易受氧化,而氧化将导致相应的羟基甲基代谢物“M1”。认为 M1 被进一步氧化为羧酸代谢物“M2” (Wang 等人, Biomedical Chromatography 2006, 20, 1375-1379)。认为第三种检测到的代谢物是可能源自 M1 或 M2 的 II 相产物。吡非尼酮在人类中具有非常短的半衰期,并且将很可能以每天多于一次给药。

发明内容

[0007] 本文公开了具有结构式 I 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0008]



(I)

[0009] 其中：

[0010] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁选自由氢或氘组成的组；

[0011] 至少一个 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氘；且

[0012] 当 R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氘时，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆中的至少一个是氘。

[0013] 另外，本文公开了调节胶原向组织的浸润和 / 或抑制纤维化的方法。

[0014] 本文公开了用于治疗、预防或缓解对象中纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的一种或多种症状的方法，所述方法包括给药治疗有效量的本文所公开的化合物。

[0015] 本文进一步公开了方法，其中所述纤维化介导的病症和 / 或所述胶原介导的病症选自（但不限于）由以下组成的组：特发性肺纤维化、子宫肌瘤、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植物损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病、纵隔纤维化、结核病、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化、类风湿性关节炎、和 / 或通过调节纤维化和 / 或胶原向组织的浸润而缓解的任何病症。

[0016] 本文还公开了含有本文所公开的化合物的制品和药盒。仅作为实例，药盒或制品可包括具有所需量的至少一种本文所公开的化合物（或化合物的药物组合物）的容器（例如瓶）。另外，此类药盒或制品还可包括使用本文公开的所述化合物（或化合物的药物组合物）的说明。该说明可附于所述容器或可包括于容纳所述容器的包装（例如盒或塑料袋或箔袋）中。

[0017] 另一方面是本文所公开的化合物在制备用于治疗动物中的病症的药物中的用途，其中纤维化和 / 或胶原浸润促成所述病症的病理学和 / 或症候学。在进一步的实施方案中，所述病症是但不限于：特发性肺纤维化、子宫肌瘤、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植物损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病、纵隔纤维化、结核病、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化、类风湿性关节炎、和 / 或通过调节纤维化和 / 或胶原向组织的浸润而缓解的任何病症。

[0018] 另一方面是用于制备作为纤维化抑制剂和 / 或胶原浸润调节剂的本文所述的化合物、或其他药学可接受的衍生物例如其前药衍生物或单个的异构体和异构体或对映体的混合物的方法。

[0019] 另一方面是用于制备作为纤维化调节剂和 / 或胶原浸润调节剂的本文所述的化合物的过程。

[0020] 本文还公开了用于配制具有本文公开的化合物的药物组合物的过程。

[0021] 在某些实施方案中，所述药物组合物包含一种或多种控制释放的赋形剂。

- [0022] 在其他实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种非控制释放的赋形剂。
- [0023] 在某些实施方案中,所述药物组合物适于口服给药、非胃肠道给药或静脉内输注给药。
- [0024] 在另外的实施方案中,所述药物组合物包含片剂或胶囊剂。
- [0025] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物以 0.5 毫克至 1000 毫克的剂量给药。
- [0026] 在更进一步的实施方案中,所述药物组合物还包含另一治疗剂。
- [0027] 在另外的实施方案中,所述治疗剂选自由以下组成的组:败血症剂、抗细菌剂、抗真菌剂、抗凝血剂、溶血栓药、甾体药物、非甾体抗炎药 (NSAID)、阿片样物质、麻醉剂、钙通道阻断剂、 β 阻断剂、硝酸酯或亚硝酸酯、ACE 抑制剂、他汀类、血小板聚集抑制剂、腺苷、毛地黄毒苷、抗心律不齐剂、拟交感神经药物、内皮缩血管肽转化酶 (ECE) 抑制剂、血栓烷酶拮抗剂、钾通道开放剂、凝血酶抑制剂、生长因子抑制剂、血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂、抗血小板剂、因子 VIIa 抑制剂、因子 Xa 抑制剂、肾素抑制剂、中性内肽酶 (NEP) 抑制剂、血管肽酶抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、贝特类、胆酸螯合剂、抗动脉粥样硬化剂、MTP 抑制剂、钾通道活化剂、 α -PDE5 剂、 β -PDE5 剂、利尿剂、抗糖尿病剂、PPAR- γ 激动剂、盐皮质激素酶拮抗剂、 α P2 抑制剂、蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、抗炎剂、抗增殖剂、化疗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、细胞毒性剂、抗代谢物、法尼基蛋白转移酶抑制剂、激素剂、微管破裂剂、微管稳定剂、拓扑异构酶抑制剂、异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂、环孢菌素、TNF- α 抑制剂、环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂、金化合物、antalarmin、Z-338 和铂配位复合物。
- [0028] 在另外的实施方案中,所述治疗剂是甾体药物。
- [0029] 在进一步的实施方案中,所述甾体药物选自由醛固酮、倍氯米松、倍他米松、乙酸去氧皮质酮、乙酸氟氢可的松、氢化可的松 (皮质醇)、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙 (methylprednisolone)、地塞米松和曲安西龙组成的组。
- [0030] 在另外的实施方案中,所述治疗剂是非甾体抗炎剂。
- [0031] 在进一步的实施方案中,所述非甾体抗炎剂选自由以下组成的组:醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来考昔、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔 (etoracoxib)、faislamine、芬布芬 (fenbuten)、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬 (ibuprofen)、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布 (lumiracoxib)、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近 (metamizole)、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗 (oxyphenbutazone)、帕瑞考昔 (parecoxib)、保泰松 (phenylbutazone)、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、磺吡酮 (sulfinprazone)、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid) 和托美汀。
- [0032] 在其他实施方案中,用于治疗、预防或缓解对象中纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的一种或多种症状的方法包括给药治疗有效量的本文所公开的化合物。
- [0033] 在另外的实施方案中,所述纤维化介导的病症和 / 或所述胶原介导的病症选自由以下组成的组:特发性肺纤维化、子宫肌瘤、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植物损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病、纵隔纤维化、结核病、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化和类风湿性关节炎。

[0034] 在其他实施方案中,所述纤维化介导的病症和 / 或所述胶原介导的病症可通过调节纤维化来减弱、缓解或预防。

[0035] 在进一步的实施方案中,所述纤维化介导的病症和 / 或所述胶原介导的病症可通过调节胶原浸润来减弱、缓解或预防。

[0036] 在其他实施方案中,所述化合物具有下列性质中的至少一种:

[0037] a) 与非同位素富集的化合物相比降低的所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异;

[0038] b) 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平;

[0039] c) 与非同位素富集的化合物相比降低的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;

[0040] d) 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;和

[0041] e) 与非同位素富集的化合物相比改善的每剂量单位的所述化合物在所述对象的治疗过程中的临床作用。

[0042] 在更进一步的实施方案中,所述化合物具有下列性质中的至少两种:

[0043] a) 与非同位素富集的化合物相比降低的所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异;

[0044] b) 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平;

[0045] c) 与非同位素富集的化合物相比降低的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;

[0046] d) 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;和

[0047] e) 与非同位素富集的化合物相比改善的每剂量单位的所述化合物在所述对象的治疗过程中的临床作用。

[0048] 在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,每剂量单位的所述化合物具有降低的被所述对象中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀同种型的代谢。

[0049] 在其他实施方案中,所述细胞色素 P₄₅₀同种型选自由 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

[0050] 在更进一步的实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,所述化合物的特征在于其每剂量单位的降低的所述对象中至少一种细胞色素 P₄₅₀或单胺氧化酶同种型的抑制。

[0051] 在某些实施方案中,所述细胞色素 P₄₅₀或单胺氧化酶同种型选自由以下组成的组: CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、CYP51、MAO_A和 MAO_B。

[0052] 在其他实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,所述方法在减轻或消

除诊断性肝胆功能终点的有害变化的同时实现疾病的治疗。

[0053] 在更进一步的实施方案中,所述诊断性肝胆功能终点选自由以下组成的组:丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)、血清谷丙转氨酶(“SGPT”)、天冬氨酸氨基转移酶(“AST”、“SGOT”)、ALT/AST 比值、血清醛缩酶、碱性磷酸酶(“ALP”)、氨水平、胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶(“GGTP”、“ γ -GTP”、“GGT”)、亮氨酸氨肽酶(“LAP”)、肝活检、肝超声波扫描术、肝核扫描、5'-核苷酸酶和血液蛋白质。

[0054] 援引加入

[0055] 本文引用的所有出版物和参考文献(包括背景部分中的那些)都通过引用以其整体明确援引加入。然而,对于在所并入的出版物或参考文献中和本文件中明确列出或定义的任何相似或相同的术语,在所有情况下都以本文件中明确提出的术语定义或含义为准。

具体实施方式

[0056] 为促进对本文所述的公开内容的理解,以下定义了许多术语。总体而言,本文使用的命名法和本文描述的有机化学、药物化学和药理学中的实验程序是本领域中熟知的和通常使用的那些。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语一般具有与本公开所属领域的通常理解相同的含义。如果本文的一个术语具有多种定义,除非另有陈述,否则以本章节的定义为准。

[0057] 除非另有具体陈述,否则本文所用的单数形式“一”、“一个”和“该”可以指复数个事物。

[0058] 术语“对象”指动物,包括但不限于灵长类(如人、猴、黑猩猩、大猩猩等)、啮齿动物(如,大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬等)、兔形目动物、猪科动物(如,猪、小型猪)、马科动物、犬科动物、猫科动物等。术语“对象”和“患者”在指例如哺乳动物对象例如人类患者时可互换使用。

[0059] 术语“治疗(treat、treating 和 treatment)”意在包括缓解或消除病症;或缓解或消除与所述病症相关的一种或多种症状;和/或缓解或根除病症自身的起因。

[0060] 术语“预防(prevent、preventing 和 prevention)”指延迟或阻止病症的发作;延迟或阻止其伴随的症状;防止对象获得病症;和/或降低对象获得病症的风险的方法。

[0061] 术语“治疗有效量”指当给药时,足以预防所治疗的病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上缓解所治疗的病症的一种或多种症状的化合物的量。术语“治疗有效量”还指研究者、兽医、医生或临床医生寻求的、足以引起细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的化合物的量。

[0062] 术语“药学可接受的载体”、“药学可接受的赋形剂”、“生理学可接受的载体”或“生理学可接受的赋形剂”指药学可接受的物质、组合物或运载体(vehicle),如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封物质。从与药物制剂的其他成分相容的意义上,每个组分必须是“药学可接受的”。其还必须适合用于与人和动物的组织或器官接触而没有过度的毒性、刺激、变态反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版, Rowe 等人编, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical

Association:2005 ;以及 Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash 和 Ash 编, Gower Publishing Company:2007 ;Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson 编, CRC Press LLC:Boca Raton, FL, 2004)。

[0063] 术语“氘富集”指在分子中的给定的位置上氘掺入代替氢的百分比。例如,给定位置上 1% 的氘富集指在给定样品中,1% 的分子在给定的位置上含有氘。因为天然存在的氘分布为约 0.0156%,所以使用非富集起始原料合成的化合物的任何位置的氘富集为约 0.0156%。可使用常规的分析方法例如质谱分析法和核磁共振波谱法确定氘富集。

[0064] 当术语“是氘”用于描述分子中的给定位置例如 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 或符号“D”用于在分子结构图中代表给定的位置时,指所指位置以高于天然存在的氘分布富集氘。在一实施方案中,在所指位置氘富集为不低于约 1%、在另一实施方案中不低于约 5%、在另一实施方案中不低于约 10%、在另一实施方案中不低于约 20%、在另一实施方案中不低于约 50%、在另一实施方案中不低于约 70%、在另一实施方案中不低于约 80%、在另一实施方案中不低于约 90%或在另一实施方案中不低于约 98% 的氘。

[0065] 术语“同位素富集”指在分子中的给定的位置上元素的较稀有的同位素在所述元素的较常见的同位素的位置上掺入的百分比。

[0066] 术语“非同位素富集的”指其中各种同位素的百分比与天然存在的百分比基本相同的分子。

[0067] 术语“基本上纯的”和“基本上同质的”指足够同质而显示没有如通过标准分析方法所确定的易检测的杂质,所述标准分析方法包括但不限于薄层色谱 (TLC)、凝胶电泳、高效液相色谱 (HPLC)、核磁共振 (NMR) 和质谱分析法 (MS);或足够纯,以致进一步纯化不能可检测地改变所述物质的物理和化学性质或生物学和药理学性质如酶促活性和生物活性。在某些实施方案中,“基本上纯的”或“基本上同质的”指其中至少约 50%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 98%、至少约 99%或至少约 99.5% 的分子是单一化合物(包括其外消旋混合物或单一立体异构体)的分子的集合,如通过标准分析方法所确定的。

[0068] 术语“约”或“大约”指特定值的可接受误差,其部分取决于所述值是如何测量或确定的。在某些实施方案中,“约”可以指 1 或更多的标准偏差。

[0069] 术语“活性成分”和“活性物质”指单独给药或与一种或多种药学可接受的赋形剂和/或载体组合给药至对象以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物。

[0070] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”指给药至对象以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0071] 本文所用的术语“病症”意欲通常与术语“疾病”、“综合征”和“疾患”(如在医学疾患中)同义并可互换使用,因为它们全都反映身体或其部位之一的异常状况,所述异常状况损害正常功能并通常通过可辨别的迹象和症状来显现。

[0072] 术语“控制释放的赋形剂”指其主要功能是与常规速释剂型相比改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0073] 术语“非控制释放的赋形剂”指其主要功能不包括与常规速释剂型相比改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0074] 术语“保护基”或“可移除的保护基”指当结合于官能团例如羟基或羧基的氧原子

或氨基的氮原子时,可防止在该官能团处发生反应并且可通过常规的化学或酶促步骤移除以重建所述官能团的基团 (Greene 和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999)。

[0075] 术语“纤维化”指器官或组织内过多的纤维结缔组织的发展。

[0076] 术语“胶原浸润”指结缔组织胶原进入细胞或细胞周围的胞外基质。其天然地且在正常环境中于器官和组织中发生,但是可过度发生并伴随或引起疾病。

[0077] 术语“纤维化”和“胶原浸润”不必是同义的,但是在某些语境中可互换使用。

[0078] 术语“胶原介导的病症”指特征在于异常的或不希望的胶原浸润的病症,其当改变胶原浸润活性时导致取决于给药路径和所需的最终结果的所需的响应。胶原介导的病症可以完全或部分地通过调节胶原浸润介导。特别地,胶原介导的病症是其中调节胶原浸润活性对潜在病症造成一定作用的病症,如,给药胶原浸润调节剂造成被治疗的患者中的至少一些的一定的改善。

[0079] 术语“纤维化介导的病症”指特征在于异常的或不希望的纤维化活性的病症,其当改变纤维化活性时导致取决于给药路径和所需的最终结果的所需的响应。纤维化介导的病症可以完全或部分通过调节纤维化介导。特别地,纤维化介导的病症是其中调节纤维化对潜在病症造成一定作用的病症,如,给药纤维化调节剂造成被治疗的患者中的至少一些的一定的改善。

[0080] 术语“纤维化调节剂”或“调节纤维化”意欲是可互换的并且指本文所公开的化合物改变纤维化的发生和 / 或量的能力。纤维化调节剂可增加纤维化的发生或水平,可根据暴露于肾上腺素能受体的化合物的浓度而增加或降低纤维化的发生和 / 或量,或可降低纤维化的发生和 / 或量。此类激活或抑制可以在特定事件例如信号转导途径的激活发生的条件下发生,和 / 或可仅显现于特定的细胞类型中。

[0081] 术语“胶原浸润调节剂”或“调节胶原浸润”意欲是可互换的并且指本文所公开的化合物改变胶原浸润的发生和 / 或量的能力。纤维化调节剂可增加胶原浸润的发生或水平,可根据暴露于肾上腺素能受体的化合物的浓度而增加或降低胶原浸润的发生和 / 或量,或可降低胶原浸润的发生和 / 或量。此类激活或抑制可以在特定事件例如信号转导途径的激活发生的条件下发生,和 / 或可仅显现于特定细胞类型中。

[0082] 氘的动力学同位素效应

[0083] 在尝试将例如治疗剂的外来物质从动物的循环系统中清除时,动物体表达多种酶 (如细胞色素 P₄₅₀ 酶或 CYP、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶) 以与这些外来物质反应并将这些外来物质转化成更大极性的中间体或代谢物用于肾排泄。药物化合物的一些最常见的代谢反应包括碳 - 氢 (C-H) 键氧化成碳 - 氧 (C-O) 或碳 - 碳 (C-C) π 键。产生的代谢物在生理条件下可以是稳定的或不稳定的,并且可以具有相对于母体化合物本质上不同的药物代谢动力学、药效学以及急性和长期毒性特征。对于大多数药物而言,此类氧化一般是迅速的并且最终导致给药多个或高的日剂量。

[0084] 活化能和反应速率之间的关系可以通过阿伦尼乌斯 (Arrhenius) 方程 $k = Ae^{-E_{\text{活化}}/RT}$ 计算,其中 $E_{\text{活化}}$ 是活化能, T 是温度, R 是摩尔气体常数, k 是反应的速率常数,并且 A (频率因子) 是特定于每个反应的常数,其取决于分子将按照正确方向碰撞的概率。阿伦尼乌斯方程表明,具有足以克服能垒的能量的分子 (即,具有至少等于活化能的能量的那些) 的

分数 (fraction) 以指数方式取决于活化能与热能 (RT) (分子在某一温度下具有的热能的平均量) 的比值。

[0085] 反应中的过渡态是反应途径中短暂存在的状态 (大约 10^{-14} 秒), 其间原始键已经伸展到它们的极限。根据定义, 反应的活化能 $E_{\text{活化}}$ 是达到该反应的过渡态所需的能量。包含多个步骤的反应将必然具有许多过渡态, 并且在这些情况下, 反应的活化能等于反应物和最不稳定的过渡态之间的能量差异。一旦达到过渡态, 所述分子可以复原, 从而重新形成原始反应物, 或新键形成, 产生产物。这种两分性 (dichotomy) 是可能的, 因为正向和反向两种途径均导致能量的释放。催化剂通过降低达到过渡态的活化能而促进反应过程。酶是减少达到特定过渡态所需能量的生物催化剂的实例。

[0086] 碳氢键天然地是共价化学键。当相似电负性的两个原子共享一些它们的价电子时形成此键, 从而产生将所述原子维持在一起的力。这种力或键强度可以被量化并且以能量单位表达, 并且因此, 不同原子间的共价键可以根据为破坏所述键或分离所述两个原子而必须施加至所述键的能量的多少来分类。

[0087] 键强度与键的基态振动能的绝对值成正比。此振动能也被称为零点振动能, 其取决于形成键的原子的质量。零点振动能的绝对值随着形成键的原子之一或两个原子的质量的增加而增加。因为氘 (D) 具有两倍于氢 (H) 的质量, 所以 C-D 键强于相应的 C-H 键。含有 C-D 键的化合物在 H_2O 中通常是长期 (indefinitely) 稳定的, 并且已经被广泛用于同位素研究。如果 C-H 键在化学反应中的限速步骤 (即具有最高过渡态能量的步骤) 断裂, 那么用氘取代氢将引起反应速率的下降, 所述过程将延迟。这一现象被称为氘动力学同位素效应 (DKIE) 并且其范围从约 1 (无同位素效应) 到非常大的数字, 例如 50 或更多, 其表示当氘取代氢的时候, 所述反应可以变缓五十倍或更多倍。高 DKIE 值可能部分是因为被称为隧道效应 (tunneling) 的现象, 其是测不准原理 (uncertainty principle) 的结果。隧道效应被归因于氢原子的小尺寸, 并且其发生是因为包含质子的过渡态有时可以在没有所需活化能时形成。氘更大并且在统计上具有低得多的经历这一现象的概率。用氘取代氢产生甚至比氘更强的键并且产生数字上更大的同位素效应。

[0088] 1932 年由 Urey 发现, 氘 (D) 是氢的稳定的和非放射性的同位素。它是以纯形式从其元素中分离出来的第一个同位素并且具有两倍于氢的质量, 并构成地球上约 0.02% 的氢的总质量 (在这一使用中指所有氢同位素)。当两个氘原子与一个氧结合时, 形成氧化氘 (D_2O 或“重水”)。 D_2O 的外观和味道像 H_2O , 但是具有不同的物理性质。其在 101.41°C 沸腾, 并且在 3.79°C 冻结。其热容量、熔化热、汽化热和熵均高于 H_2O 。它比 H_2O 更加粘稠并且作为溶剂不如 H_2O 有效。

[0089] 当将纯 D_2O 给与啮齿动物时, 其容易地吸收并且达到平衡水平, 此平衡水平通常是消耗物浓度的约百分之八十。诱导毒性所需的氘的量非常高。当身体水分的 0% 至多达 15% 已经被 D_2O 替代时, 动物是健康的但是不能和对照 (未处理) 组同样快地增加体重。当身体水分的约 15% 至约 20% 已经被 D_2O 替代时, 动物变得易激动。当身体水分的约 20% 至约 25% 已经被 D_2O 替代时, 动物如此易激动以致当被刺激时它们变得频繁地痉挛。出现皮肤损伤、爪和鼻口部溃疡以及尾坏死。动物还变得非常有侵略性; 雄性动物变得几乎不可控制。当身体水分的约 30% 已经被 D_2O 替代时, 动物拒绝进食并且变得昏迷。它们的体重急剧下降, 并且它们的代谢速率降至远低于正常, 且在 D_2O 替代达约 30 至约 35% 时出现死亡。

所述作用是可逆的,除非由于 D_2O 已经失去超过百分之三十的之前体重。研究还表明使用 D_2O 可以延缓癌细胞的生长并且增强某些抗肿瘤剂的细胞毒性。

[0090] 氚 (T) 是氢的放射性同位素,用于研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药品。混合氚和磷提供连续的光源,其是一种通常用于手表、指南针、步枪瞄准器和出口标志的技术。氚由 Rutherford、Ohphant 和 Hardeck 于 1934 年发现,并且是当宇宙射线与 H_2 分子反应时在上层大气中自然地产生的。氚是在原子核中具有 2 个中子并且具有接近 3 的原子量的氢原子。其以非常低的浓度自然存在于环境中,最常见地以 T_2O (一种无色和无味的液体) 存在。氚缓慢地衰变 (半衰期 = 12.3 年) 并且发射不能穿透人皮肤的外层的低能 β 粒子。体内照射是与这一同位素相关的主要危险,但是必须大量摄取它才会出现显著的健康风险。与氘相比,在达到危险水平之前,必然消耗更少量的氚。

[0091] 氘化药品以改善药物代谢动力学 (PK)、药效学 (PD) 和毒性特征之前已经在一些类别的药物中获得证实。例如,推测 DKIE 通过限制例如三氟乙酰氘的活性物类 (reactive species) 的产生而被用于减少氟烷的肝毒性。然而,这一方法可能不适用于所有的药物类别。例如,氘掺入可以导致代谢转换 (metabolic switching),其可能甚至产生具有更快的从活化的 I 相酶 (Phase I enzyme,例如细胞色素 $P_{450}3A4$) 的脱离速率 (off-rate) 的氧化中间体。代谢转换的概念说明,当被 I 相酶螯合时,异源物 (xenogens) 可以暂时结合并在化学反应 (如氧化) 前以各种构象重新结合。这一假设得到许多 I 相酶中结合袋 (binding pockets) 的相对大尺寸和许多代谢反应的混杂性质的支持。代谢转换可以潜在地导致已知代谢物和全新的代谢物的不同比例。这一新的代谢特征可能或多或少地给予毒性。对于任何药物类别,此类缺陷是不明显的,并且至今尚不能通过推理充分地预测。

[0092] 氘化的吡啶酮衍生物

[0093] 吡非尼酮是基于取代的吡啶酮的纤维化调节剂和 / 或胶原浸润调节剂。吡非尼酮的碳氢键含有氢同位素的天然存在分布,即 1H 或氘 (约 99.9844%)、 2H 或氘 (约 0.0156%) 和 3H 或氘 (在每 10^{18} 个氘原子中约 0.5 至 67 个氘原子的范围内)。增加的氘掺入的水平可能产生可检测的动力学同位素效应 (KIE),相对于具有天然存在水平的氘的化合物,其能够影响此类纤维化调节剂和 / 或胶原浸润调节剂的药物代谢动力学、药理学和 / 或毒理学特征。

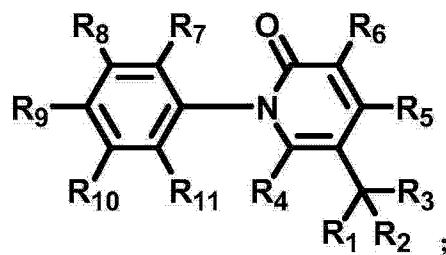
[0094] 吡非尼酮很可能通过氧化甲基基团而在人类中代谢。该分子上的其它位点也可能经历导致具有迄今未知的药理学 / 毒理学的代谢物的转化。限制这些代谢物的产生具有降低给药此类药物的危险的可能性,并且甚至可允许增加的剂量和伴随的增加的效力。所有这些转化都可通过多态表达的酶发生,从而加剧患者间变化。此外,当对象连续 24 小时用药持续延长的时段时,病症例如多发性硬化得到最好治疗。出于上述所有原因,存在半衰期较长的药物将以更高的效率和成本节约消除这些问题的强可能性。

[0095] 可以使用多种氘化方式以 a) 减少或清除不想要的代谢物 ;b) 增加母体药物的半衰期 ;c) 减少达到预期作用所需的用药 (dose) 次数 ;d) 减少达到预期作用所需的剂量 ;e) 如果形成任何活性代谢物,增加活性代谢物的形成 ;和 / 或 f) 减少在特定组织中有害代谢物的产生和 / 或生成用于复方用药的更有效的药物和 / 或更安全的药物,无论所述复方用药是否是有益的。氘化方法具有经由各种氧化和外消旋机制降低代谢的强烈可能性。

[0096] 一方面,本文公开了具有结构式 I 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前

药：

[0097]



(I)

[0098] 其中：

[0099] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁选自由氢和氘组成的组；且

[0100] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁中的至少一个是氘；且

[0101] 当 R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氘时，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆中的至少一个是氘。

[0102] 在另一实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁中的至少一个独立地具有不低于约 1%、不低于约 5%、不低于约 10%、不低于约 20%、不低于约 50%、不低于约 70%、不低于约 80%、不低于约 90%、或不低于约 98%的氘富集。

[0103] 在又一实施方案中，R₁、R₂和 R₃中的至少一个是氘。

[0104] 在又一实施方案中，R₁、R₂和 R₃是氘。

[0105] 在又一实施方案中，R₄是氘。

[0106] 在又一实施方案中，R₅和 R₆中的至少一个是氘。

[0107] 在又一实施方案中，R₅和 R₆是氘。

[0108] 在又一实施方案中，R₅和 R₆是氘；且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁中的至少一个是氘。

[0109] 在又一实施方案中，R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁中的至少一个是氘。

[0110] 在又一实施方案中，R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氘。

[0111] 在又一实施方案中，R₇、R₈和 R₉是氘，且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₀和 R₁₁中的至少一个是氘。

[0112] 在又一实施方案中，R₁、R₂和 R₃中的至少一个是氘；且 R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0113] 在又一实施方案中，R₁、R₂和 R₃是氘；且 R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0114] 在又一实施方案中，R₄是氘；且 R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0115] 在又一实施方案中，R₅和 R₆中的至少一个是氘；且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0116] 在又一实施方案中，R₅和 R₆是氘；且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0117] 在又一实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆中的至少一个是氘；且 R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0118] 在又一实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆是氘；且 R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁是氢。

[0119] 在又一实施方案中，R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁中的至少一个是氘；且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆是氢。

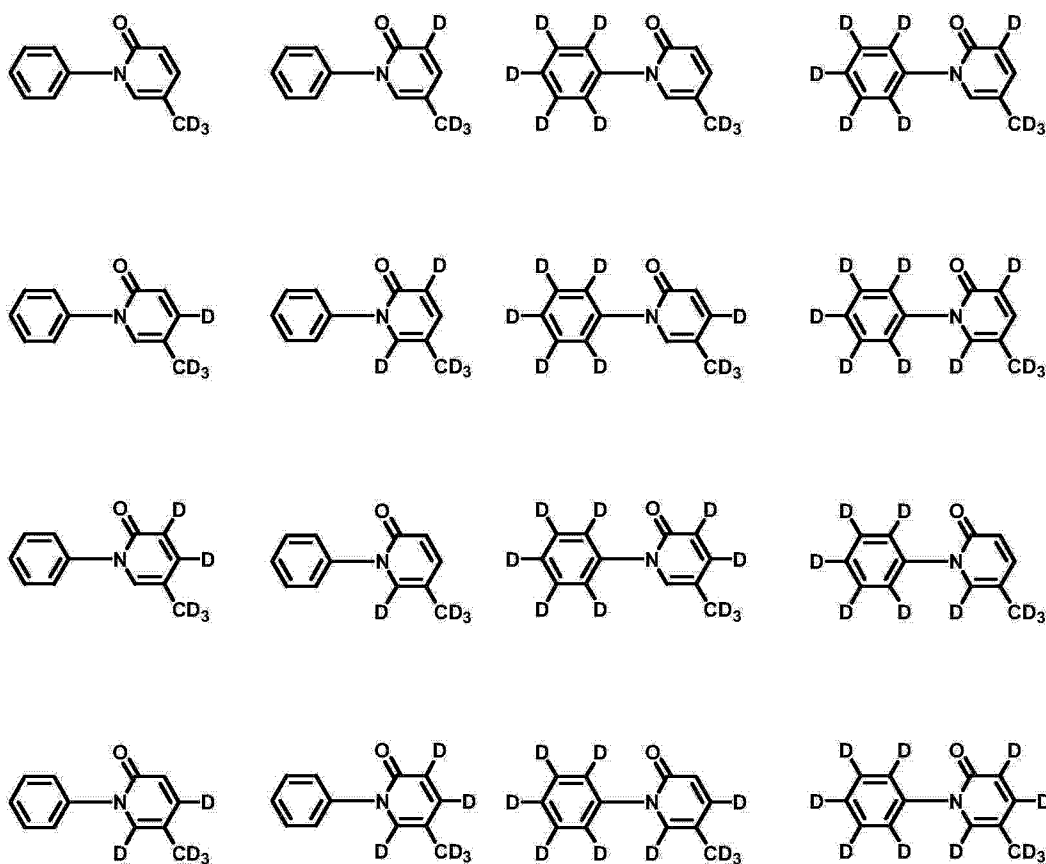
[0120] 在又一实施方案中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 是氘;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 中的至少一个是氘。

[0121] 在其他实施方案中, R_1 是氢。在另外的实施方案中, R_2 是氢。在其他的实施方案中, R_3 是氢。在另外的实施方案中, R_4 是氢。在一些实施方案中, R_5 是氢。在另外的实施方案中, R_6 是氢。在其他的实施方案中, R_7 是氢。在其他的实施方案中, R_8 是氢。在一些实施方案中, R_9 是氢。在其他实施方案中, R_{10} 是氢。在另外的实施方案中, R_{11} 是氢。

[0122] 在其他实施方案中, R_1 是氘。在另外的实施方案中, R_2 是氘。在其他的实施方案中, R_3 是氘。在另外的实施方案中, R_4 是氘。在一些实施方案中, R_5 是氘。在另外的实施方案中, R_6 是氘。在其他的实施方案中, R_7 是氘。在其他的实施方案中, R_8 是氘。在一些实施方案中, R_9 是氘。在其他实施方案中, R_{10} 是氘。在另外的实施方案中, R_{11} 是氘。

[0123] 在又一实施方案中,式 I 的化合物选自由以下组成的组:

[0124]



[0125] 或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0126] 在另一实施方案中,以 D 表示的位置中的至少一个独立地具有不低于约 1%、不低于约 5%、不低于约 10%、不低于约 20%、不低于约 50%、不低于约 70%、不低于约 80%、不低于约 90%、或不低于约 98% 的氘富集。

[0127] 在进一步的实施方案中,所述化合物是基本上单一的对映体、约 90 重量%或更多的 (-)-对映体和约 10 重量%或更少的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的 (+)-对映体和约 10 重量%或更少的 (-)-对映体的混合物、基本上单个的非对映异构体或约 90 重量%或更多的单个非对映异构体和约 10 重量%或更少的任何其他非对映异构体的混合物。

[0128] 在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 60 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 40 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 70 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 30 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 80 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 20 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 90 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 95 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 5 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 99 重量%或更多的所述化合物的 (-)-对映体和约 1 重量%或更少的所述化合物的 (+)-对映体。

[0129] 在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 60 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 40 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 70 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 30 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 80 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 20 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 90 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 95 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 5 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。在某些实施方案中,本文公开的化合物含有约 99 重量%或更多的所述化合物的 (+)-对映体和约 1 重量%或更少的所述化合物的 (-)-对映体。

[0130] 本文公开的氙化合物还可以含有其它元素的较稀有同位素,包括但不限于碳的 ^{13}C 或 ^{14}C 、氮的 ^{15}N 和氧的 ^{17}O 或 ^{18}O 。

[0131] 在一实施方案中,本文公开的氙化合物保持相应的非同位素富集的分子的有益方面,同时实质性地增加最大耐受剂量、减少毒性、增加半衰期 ($T_{1/2}$)、降低最小有效剂量 (MED) 的最大血浆浓度 ($C_{\max}$)、降低有效剂量并且因此减少非机理相关的毒性和 / 或降低药物 - 药物相互作用的可能性。

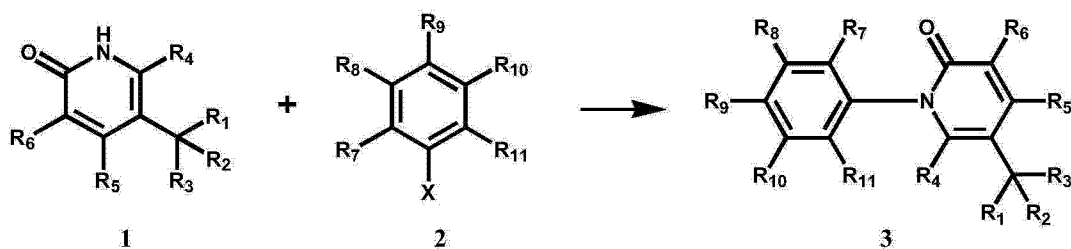
[0132] 同位素氢可通过以下技术被引入本文公开的化合物的化合物中:使用氙化剂的合成技术,由此掺入率 (incorporation rate) 是预先确定的;和 / 或通过交换技术,其中掺入率由平衡条件确定,并且根据反应条件可以高度可变。合成技术 (其中通过已知同位素含量的氙化剂或氙化剂直接地并特异性地插入氙或氙) 可以产生高的氙或氙的丰度,但是可能受所需的化学反应的限制。此外,根据使用的合成反应的苛刻度,可以改变被标记的分子。另一方面,交换技术可以产生较低的氙或氙掺入并且所述同位素通常分布在分子的许多位点上,但是提供了优点:即它们不需要单独的合成步骤,并且不太可能破坏被标记的分子的结构。

[0133] 本文所公开的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法和其常规修饰、和 / 或按照与本文实施例一节描述的那些相似的过程和其常规修饰、和 / 或见于以下的过程和其常规修饰来制备:Esaki 等人 Tetrahedron 2006,62,10954-10961;Smith 等人 Organic Syntheses 2002,78,51-56;US 3,974,281 和 W02003/014087 和其中引用的参考文献。本文所公开的化合物还可如以下所示任何一种方案和其常规修饰来制备。

[0134] 例如,本文所公开的一些化合物可如方案 1 和 2 所示地制备。

[0135] 方案 1

[0136]



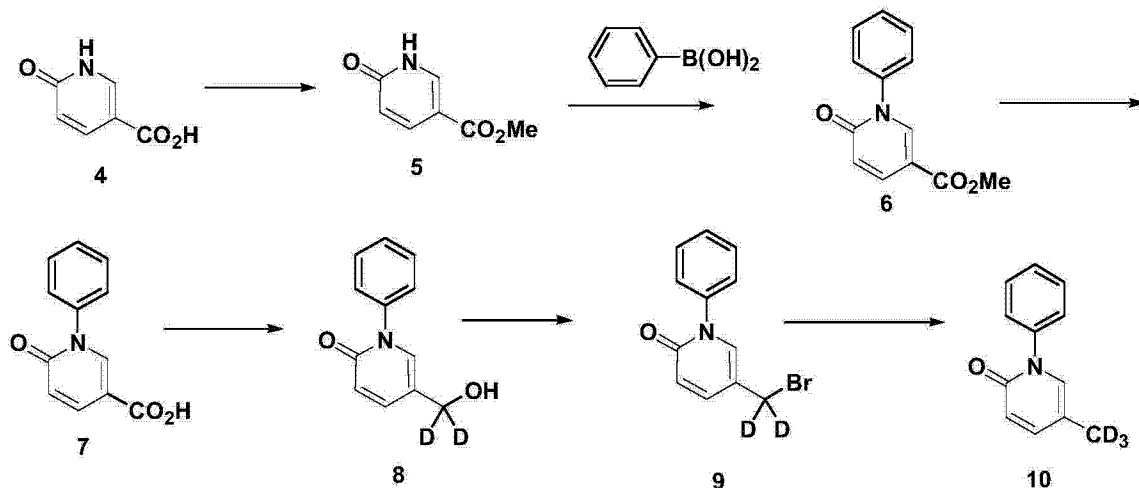
[0137] 当用碱例如碳酸钾处理氨基吡啶酮 1 并且存在含铜试剂例如铜粉时,氨基吡啶酮 1 与苯 2 (其中 X 是溴或碘) 在升高的温度及有或无溶剂的条件下反应以提供式 1 的 N-芳基吡啶酮 3。

[0138] 根据方案 1 所示的合成过程,通过使用合适的氘化中间体将氘合成地掺入到不同的位置。例如,为了将氘引入位置 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和 R₆,可以使用具有相应的氘取代的 2-羟基-5-甲基吡啶。为了将氘引入选自 R₇、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁的一或多个位置,可以使用具有相应的氘取代的合适的卤代苯。这些氘化中间体是可以商购的或是通过本领域技术人员所知的方法或按照与本文实施例章节描述的那些相似的过程和其常规修饰来制备的。

[0139] 氘也可以经质子-氘平衡交换掺入到含有可交换质子的多种位置。此类质子可以由本领域已知的质子-氘交换方法被氘选择性或非选择性地代替。

[0140] 方案 2

[0141]



[0142] 6-羟基烟酸 (4) 与亚硫酸氯和甲醇反应,以产生 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (5),其与苯基硼酸在一水合乙酸铜 (II)、吡啶和分子筛存在下在二氯甲烷中偶联以产生 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (6)。于四氢呋喃水中用一水合氢氧化锂水解化合物 6 以产生 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 7。在 N-甲基吗啉的存在下酸 7 与氯甲酸异丁酯于四氢呋喃中反应以产生混合的酸酐,于四氢呋喃中用硼氘化钠还原所述酸酐以产生 d₂-5-(羟基甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮 (8)。通过与二氯甲烷中的三溴化磷反应而将化合物 8 转化为 d₂-5-溴甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-酮 (9)。用氘化铝锂还原溴化物 9 以产生式 (I) 的 d₃-5-(甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮 (10)。

[0143] 应理解,本文公开的化合物可以包含一个或多个手性中心、手性轴和/或手性面,如“Stereochemistry of Carbon Compounds”Eliel和Wilén, John Wiley&Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 页所述。此类手性中心、手性轴和手性面可以是 (R) 构型或 (S) 构型或可以是其混合物。

[0144] 表征包含具有至少一个手性中心的化合物的组合物的另一种方法是通过组合物对偏振光束的作用。当偏振光束穿过手性化合物的溶液时,呈现的光的偏振面相对于起始面旋转。这种现象被称为旋光性,而旋转偏振光面的化合物被称为具有旋光性。化合物的一种对映体将按照一个方向旋转偏振光束,而另一种对映体将按照相反的方向旋转光束。按照顺时针方向旋转偏振光的对映体是 (+) 对映体,而按照逆时针方向旋转偏振光的对映体是 (-) 对映体。含有介于 0 和 100% 之间的本文公开化合物的 (+) 和/或 (-) 对映体的组合物属于本文公开的组合物的范围。

[0145] 如果本文公开的化合物含有链烯基 (alkenyl) 或亚链烯基 (alkenylene) 基团,所述化合物可以以几何顺/反 (或 Z/E) 异构体的一种或混合物存在。如果结构异构体可经低能垒相互转化,则本文公开的化合物可以以单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。在含有例如亚氨基、酮基或脞基的本文公开的化合物中,这可以采取质子互变异构的形式;或在含有芳族部分的化合物中,这可以采取被称为价互变异构的形式。所以单一化合物可以表现多于一种类型的异构。

[0146] 本文公开的化合物可以是对映体纯的,例如单一对映体或单一非对映异构体,或是立体异构混合物,例如对映体的混合物、外消旋混合物或非对映异构体混合物。因此,本领域技术人员应理解,就在体内经受差向异构化的化合物而言,以其 (R) 形式给药化合物等同于以其 (S) 形式给药化合物。制备/分离单个对映体的常规技术包括从合适的光学纯的前体手性合成或拆分外消旋体,使用例如手性色谱、重结晶、拆分、非对映异构体盐的形成或衍生成非对映异构体加合物然后分离。

[0147] 当本文公开的化合物含有酸或碱的部分时,还可以将它以药学可接受的盐的形式提供 (参见 Berge 等人, J Pharm Sci. 1977, 66, 1-19; 和 “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use”, Stahl 和 Wermuth 编, Wiley-VCH 和 VHCA, Zurich, 2002)。

[0148] 用于制备药学可接受的盐的合适的酸包括但不限于乙酸、2, 2- 二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)- 樟脑酸、樟脑磺酸、(+)- (1S)- 樟脑-10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基磺酸、乙烷-1, 2- 二磺酸、乙磺酸、2- 羟基- 乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、D- 葡萄糖醛酸、L- 谷氨酸、 α - 氧代- 戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲磺酸、萘-2- 磺酸、萘-1, 5- 二磺酸、1- 羟基-2- 萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、葡萄糖二酸、水杨酸、4- 氨基- 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L- 酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸。

[0149] 用于制备药学可接受的盐的合适的碱包括但不限于无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,例如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂族胺和芳族胺,包括 L- 精氨酸、苄乙苄胺、苄星 (benzathine)、胆碱、丹醇 (deanol)、二乙醇胺、二乙

胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基葡萄糖胺、哈胺 (hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0150] 还可以将本文公开的化合物设计为前药,其是本文公开的化合物的功能衍生物并且在体内容易地转化成母体化合物。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可以比母体化合物更容易给药。例如,它们可以是通过口服给药生物有效的,而母体化合物则不是。前药还可以具有超过母体化合物的提高的在药物组合物中的溶解度。前药可以通过多种机理包括酶促过程和代谢水解而转化成母体药物。参见 Harper, *Progress in Drug Research* 1962,4,221-294;Morozowich 等人,“Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs”, Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application”, Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang 等人, *Curr. Pharm. Design* 1999,5,265-287;Pauletti 等人, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997,27,235-256;Mizen 等人, *Pharm. Biotech.* 1998,11,345-365;Gaignault 等人, *Pract. Med. Chem.* 1996,671-696;Asgharnejad, “Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon 等人编, Marcell Dekker, 185-218, 2000;Balant 等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990,15,143-53;Balimane 和 Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,183-209;Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997,20,1-12;Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979,86,1-39;Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987,17,179-96;Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992,8,1-38;Fleisher 等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,115-130;Fleisher 等人, *Methods Enzymol.* 1985,112,360-381;Farquhar 等人, *J. Pharm. Sci.* 1983,72,324-325;Freeman 等人, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 875-877;Friis 和 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996,4,49-59;Gangwar 等人, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977,409-421;Nathwani 和 Wood, *Drugs* 1993,45, 866-94;Sinhbabu 和 Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,241-273;Stella 等人, *Drugs* 1985,29,455-73;Tan 等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,117-151;Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996,19,131-148;Valentino 和 Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997,2,148-155;Wiebe 和 Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999,39,63-80;Waller 等人, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989,28,497-507。

[0151] 药物组合物

[0152] 本文公开药物组合物,其含有本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药作为活性成分,连同药学可接受的运载体、载体、稀释剂或赋形剂或其混合物;和一种或多种药学可接受的赋形剂或载体。

[0153] 本文公开调释剂型的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;和如本文所述的一种或多种控制释放的赋形剂或载体。合适的调释剂量运载体包括但不限于亲水或疏水基质设备、水溶性分层包衣、肠溶衣、渗透设备、多微粒设备和其组合。所述药物组合物还可以包含非控制释放的赋形剂或载体。

[0154] 本文进一步公开肠溶衣剂型的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的化合

物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；和用于肠溶衣剂型中的一种或多种控制释放的赋形剂或载体。所述药物组合物还可以包含非控制释放的赋形剂或载体。

[0155] 本文进一步公开泡腾剂型的药物组合物，所述药物组合物包含本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；和用于泡腾剂型中的一种或多种控制释放的赋形剂或载体。所述药物组合物还可以包含非控制释放的赋形剂或载体。

[0156] 另外公开以下剂型的药物组合物，所述剂型包含速释组分和至少一种缓释组分，并且能够以时间间隔 0.1 到 24 小时的至少两个连续脉冲形式提供化合物的不连续释放。所述药物组合物包含本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；和一种或多种控制释放和非控制释放的赋形剂或载体，例如适合于可破坏的半透膜的那些赋形剂或载体和适合作为可膨胀物质的那些赋形剂或载体。

[0157] 本文还公开用于口服给药至对象的剂型的药物组合物，所述药物组合物包含本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；和一种或多种药学可接受的赋形剂或载体，其被封于包含用碱部分中和的胃液耐受性聚合层状物质并且具有阳离子交换能力的中间反应层和胃液耐受性外层中。

[0158] 本文公开用于口服给药的薄膜包衣的速释片剂形式的药物组合物，其包含约 0.1 至约 1000mg、约 1 至约 500mg、约 2 至约 100mg、约 1mg、约 10mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 400mg、约 450mg、约 500mg 的一种或多种本文公开的化合物。所述药物组合物还包含羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚维酮、预胶化淀粉、丙二醇、二氧化硅、山梨酸、脱水山梨糖醇单油酸酯、硬脂酸、滑石、二氧化钛和香草醛。

[0159] 本文提供用于口服给药的薄膜包衣的速释片剂形式的药物组合物，其包含约 0.1 至约 1000mg、约 1 至约 500mg、约 2 至约 250mg、约 1mg、约 10mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 400mg、约 450mg、约 500mg 的一种或多种本文公开的化合物。所述药物组合物还包含羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚维酮、丙二醇、山梨酸、脱水山梨糖醇单油酸酯、二氧化钛和香草醛。

[0160] 本文提供用于口服给药的薄膜包衣的缓释片剂形式的药物组合物，其包含约 0.1 至约 1000mg、约 1 至约 500mg、约 2 至约 250mg、约 1mg、约 10mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 400mg、约 450mg、约 500mg 的一种或多种本文公开的化合物。所述药物组合物还包含纤维素聚合物、一水合乳糖、硬脂酸镁、丙二醇、山梨酸、脱水山梨糖醇单油酸酯、滑石、二氧化钛和香草醛。

[0161] 本文提供用于口服混悬剂的颗粒剂形式的药物组合物，其包含约 0.1 至约 1000mg、约 1 至约 500mg、约 2 至约 250mg、约 1mg、约 10mg、约 25mg、约 50mg、约 75mg、约 100mg、约 150mg、约 200mg、约 250mg、约 300mg、约 350mg、约 400mg、约 450mg、约 500mg 的一种或多种本文公开的化合物。所述药物组合物还包含卡波姆 (carbomer)、蓖麻油、柠檬酸、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、麦芽糊精、山梨酸钾、聚维酮、二氧化硅、蔗糖、黄原胶、二氧化钛和果汁喷趣酒风味剂 (fruit punch flavor)。

[0162] 本文公开的药物组合物可以以单位剂型或多剂型提供。如本文所用，单位剂型是指适于向人类和动物对象给药的并且如本领域已知的单独包装的物理上离散的单位。每个

单位剂量含有足以产生预期治疗作用的预先确定的量的活性成分,以及所需的药学载体或赋形剂。单位剂型的实例包括安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊剂。单位剂型可以以其分数或倍数给药。多剂型是多个相同的单位剂型包装于单一容器中以按照分离的单位剂型给药。多剂型的实例包括小瓶、片剂或胶囊剂的瓶或品脱或加仑的瓶。

[0163] 本文公开的化合物可以单独给药,或与本文公开的一或多种其他化合物、一或多种其他活性成分组合给药。可以将包含本文公开的化合物的药物组合物配制成用于口服、非胃肠道和局部给药的多种剂型。还可以将所述药物组合物配制成调释剂型,包括延迟 (delayed)、延长 (extended)、持久 (prolonged)、持续 (sustained)、脉冲 (pulsatile)、控制、加速和快速、靶向、程序化的释放和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备 (参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone 等人编, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc New York, NY, 2002, 第 126 卷)。

[0164] 本文公开的药物组合物可以一次给药或相隔一定时间多次给药。应理解,治疗的准确剂量和持续时间可以根据被治疗患者的年龄、体重和疾患变化,并且可以使用已知的测试方案经验地确定或通过从体内或体外测试或诊断数据推导确定。应进一步了解,对于任何特定个体,具体的给药方案应该根据个体需要和给药制剂或监督制剂给药的人员的专业判断随时调整。

[0165] 在其中患者的疾患没有改善的情况下,根据医生的判断,所述化合物的给药可以是长期地给药,即延长的时期,包括患者生命的整个持续时间,以改善或控制或限制患者疾病或疾患的症状。

[0166] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生谨慎的判断,所述化合物的给药可以连续地提供或暂时地中止特定时间长度 (即“药物假期”)。

[0167] 出现患者疾患的改善后,在必要时给药维持剂量。随后,作为症状的函数,给药的剂量或频率或两者可以降至保持改善的疾病、病症或疾患的水平。然而任何症状复发时,患者可以要求长期的间歇治疗。

[0168] A. 口服给药

[0169] 本文公开的药物组合物可以固体、半固体或液体剂型提供,以用于口服给药。如本文所用,口服给药还包括口腔、舌和舌下给药。合适的口服剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、丸剂、锭剂 (troche)、糖锭剂 (lozenge)、软锭剂 (pastille)、扁囊剂 (cachet)、小丸剂 (pellet)、含药口香糖 (medicated chewing gum)、颗粒剂 (granule)、散装散剂 (bulk powder)、泡腾或非泡腾散剂或颗粒剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、溶液剂、干胶片 (wafer)、喷洒剂 (sprinkles)、酏剂和糖浆剂 (syrup)。除了活性成分以外,所述药物组合物可以包含一或多种药学可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂 (glidant)、着色剂、染料迁移 (dye-migration) 抑制剂、甜味剂和调味剂。

[0170] 粘合剂或成粒剂 (granulator) 为片剂提供粘合性以保证压制后片剂仍然完整。合适的粘合剂或成粒剂包括但不限于淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉 (例如 STARCH 1500); 明胶; 糖,例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜 (molasses) 和乳糖; 天然和合成树胶,例如阿拉伯树胶、藻酸、藻酸盐、爱尔兰藓 (Irish moss) 的提取物、Panwar 树胶、

印度树胶、依莎贝果皮的胶浆剂 (mucilage)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、硅酸镁铝 (Veegum)、落叶松阿拉伯半乳聚糖 (larch arabogalactan)、粉状黄芪胶和瓜尔胶 ; 纤维素, 如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) ; 微晶纤维素, 例如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA) ; 和其混合物。合适的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂 (dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉和其混合物。所述粘合剂或填充剂在本文公开的药物组合物中可以以约 50 至约 99 重量%存在。

[0171] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和粉状糖。某些稀释剂 (例如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇) 在以充足的量存在时, 可以赋予一些压制片剂允许通过咀嚼在口中崩解的性质。此类压制片剂可以用作咀嚼片剂。

[0172] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂 ; 膨润土 ; 纤维素, 例如甲基纤维素和羧甲基纤维素 ; 木制品 ; 天然海绵 ; 阳离子交换树脂 ; 藻酸 ; 树胶, 例如瓜尔胶和硅酸镁铝 HV ; 柑橘渣 ; 交联纤维素, 例如交联甲羧纤维素 (croscarmellose) ; 交联聚合物, 例如交联维酮 ; 交联淀粉 ; 碳酸钙 ; 微晶纤维素, 例如乙醇酸淀粉钠 ; 波拉克林钾 (polacrillin potassium) ; 淀粉, 例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉 ; 粘土 ; 和其混合物。本文公开的药物组合物中崩解剂的量依据制剂的类型变化, 并且容易被本领域普通技术人员辨别。本文公开的药物组合物可以含有约 0.5 至约 15 重量%或约 1 至约 5 重量%的崩解剂。

[0173] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙 ; 硬脂酸镁 ; 矿物油 ; 轻质矿物油 ; 甘油 ; 山梨醇 ; 甘露醇 ; 二醇类 (glycols), 例如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇 (PEG) ; 硬脂酸 ; 十二烷基硫酸钠 ; 滑石 ; 氢化植物油, 包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油 ; 硬脂酸锌 ; 油酸乙酯 ; 月桂酸乙酯 ; 琼脂 ; 淀粉 ; 石松 (lycopodium) ; 二氧化硅或硅胶, 例如 AEROSIL[®] 200 (W. R. Grace Co, Baltimore, MD) 和 CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA) ; 和其混合物。本文公开的药物组合物可以含有约 0.1 至约 5 重量%的润滑剂。

[0174] 合适的助流剂包括胶体二氧化硅、CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of Boston, MA) 和不含石棉的滑石。着色剂包括任何批准的、合格的水溶性 FD&C 染料和悬浮于水化氧化铝的水不溶性 FD&C 染料, 和色淀以及其混合物。色淀是通过将水溶性染料吸附至重金属的水合氧化物, 产生染料的不溶形式的组合。调味剂包括从例如水果等植物中提取的天然香料和产生愉快味觉的化合物的合成混合物, 例如薄荷和水杨酸甲酯。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人工甜味剂, 例如糖精和阿斯帕坦 (aspartame)。合适的乳化剂包括明胶、阿拉伯树胶、黄芪胶、膨润土和表面活性剂, 例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 (TWEEN[®]20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 80 (TWEEN[®]80) 和油酸三乙醇胺。助悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、硅酸镁铝、阿拉伯树胶、羧甲基纤维素钠 (sodium carbomethylcellulose)、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸 (benzoic add)、苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯十二烷基醚。溶剂包括甘

油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳剂中应用的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0175] 应理解,许多载体和赋形剂可以具有多种功能,甚至在同一制剂中。

[0176] 本文公开的药物组合物可以配制为压制片剂、模印片剂、可咀嚼糖锭剂、速溶片剂、多压片剂或肠溶衣片剂、糖衣片或薄膜包衣片剂。肠溶衣片剂是用耐受胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣、从而保护活性成分不受胃的酸性环境影响的压制片剂。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、紫胶、氨化紫胶和乙酸纤维素邻苯二甲酸酯 (cellulose acetate phthalate)。糖衣片剂是糖衣包围的压制片剂,其可以有益于覆盖令人不快的味道或气味并保护片剂免于氧化。薄膜包衣片剂是用水溶性物质薄层或薄膜覆盖的压制片剂。薄膜包衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和乙酸纤维素邻苯二甲酸酯。薄膜包衣提供与糖衣相同的一般特征。多压片剂是通过多于一个压制循环制备的压制片剂,包括层状片剂和压制包衣 (press-coated) 片剂或干包衣 (dry-coated) 片剂。

[0177] 片剂剂型可以由粉状、结晶或颗粒形式的活性成分单独制备或与本文描述的一或多种载体或赋形剂 (包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂和 / 或着色剂) 一起制备。调味剂和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中特别有用。

[0178] 本文公开的药物组合物可以配制为软胶囊剂或硬胶囊剂,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制备。硬明胶胶囊剂也被称为干式填充胶囊剂 (dry-filled capsule, DFC), 其由两个部分组成,一个套在另一个上,因此完全地包裹活性成分。软弹性胶囊剂 (soft elastic capsule, SEC) 是软的球状的壳,例如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或相似多元醇而增塑。所述软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物生长。合适的防腐剂是本文描述的那些,包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯和山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以封装于胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括碳酸丙烯、植物油或甘油三酯中的溶液剂和混悬剂。含有此类溶液剂的胶囊剂可以按照美国专利第 4,328,245 ;4,409,239 和 4,410,545 号中的描述制备。如本领域技术人员所知,还可以包衣胶囊剂以修改或维持活性成分的溶解。

[0179] 本文公开的药物组合物可以以液体和半固体剂型的形式配制,包括乳剂、溶液剂、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂是两相系统,其中一种液体以小球的形式完全分散于另一种液体中,其可以是水包油或油包水。乳剂可以包括药学可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学可接受助悬剂和防腐剂。醇的水溶液可以包括药学可接受的缩醛,例如低级烷基醛的二 (低级烷基) 缩醛 (术语“低级”指含有 1 和 6 之间的碳原子的烷基),例如乙醛二乙缩醛 (acetaldehyde diethyl acetal) 和含有一个或多个羟基的水混溶性 (water-miscible) 溶剂,例如丙二醇和乙醇。酏剂是澄清的、增甜的和与水醇的溶液。糖浆剂是糖例如蔗糖的浓缩水溶液,并且还可以含有防腐剂。对于液体剂型,例如聚乙二醇中的溶液,可以用充足量的药学可接受的液体载体 (例如水) 稀释,以为了给药方便地测量。

[0180] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文公开的活性成分和二烷基化的单 - 或聚 - 亚烷基二醇 (alkylene glycol) (包括 1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇 -350-二甲醚、聚乙二醇 -550-二甲醚、聚乙二

醇-750-二甲醚(其中350、550和750指所述聚乙二醇的近似平均分子量))的那些。这些制剂可以还包含一或多种抗氧化剂、例如丁基化羟基甲苯(butylated hydroxytoluene, BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫二丙酸和其酯、和二硫代氨基甲酸酯。

[0181] 本文公开的用于口服的药物组合物还可以配制为脂质体、胶束(micelle)、微球或纳米系统的形式。胶束剂型可以按照美国专利第6,350,458号中的描述制备。

[0182] 本文公开的药物组合物可以配制为待被复溶成液体剂型的非泡腾或泡腾颗粒剂和散剂。非泡腾颗粒剂或散剂中使用的药学可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。泡腾颗粒剂或散剂中使用的药学可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0183] 着色剂和调味剂可以用于以上所有的剂型中。

[0184] 本文公开的药物组合物可以配制成速释或调释剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放形式。

[0185] 本文公开的药物组合物可以与不损害预期治疗作用的其他活性成分或与补充预期作用的物质(例如drotrecogin- α 和氢化可的松)共同配制。

[0186] B. 非胃肠道给药

[0187] 本文公开的药物组合物可以通过注射、输注或植入而非胃肠道地给药,用于局部或全身给药。如本文所用,非胃肠道给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅骨内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0188] 本文公开的药物组合物可以配制为适于非胃肠道给药的任何剂型,所述剂型包括溶液剂、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米系统和适于在注射前制成于液体中的溶液剂或混悬剂的固体形式。所述剂型可以根据药学领域技术人员已知的常规方法制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0189] 计划非胃肠道给药的药物组合物可以包括一或多种药学可接受的载体和赋形剂,包括但不限于水性运载体、水混溶性运载体、非水性运载体、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂(complexing agents)、掩蔽剂或螯合剂(sequestering or chelating agents)、冷冻保护剂、冻干保护剂(lyoprotectant)、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0190] 合适的水性运载体包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸盐林格氏注射液。非水性运载体包括但不限于植物来源的不挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、豆油、氢化植物油、氢化豆油、和椰子油的中链甘油三酯、及棕榈籽油。水混溶性运载体包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液态聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0191] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸(p-hydroxybenzoates)甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(Benzalkonium Chloride)、苄索氯铵(Benzethonium chloride)、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬

酸盐。合适的抗氧化剂是本文描述的那些,包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂是本文描述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本文描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 80 和油酸三乙醇胺。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于 EDTA。合适的 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、丁基硫醚- β -环糊精和丁基硫醚 7- β -环糊精 (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0192] 本文公开的药物组合物可以配制用于单一或多剂量给药。单一剂量制剂包装于安瓿、小瓶或注射器中。多剂量非胃肠道制剂必须含有细菌抑制或真菌抑制浓度的抗微生物剂。如本领域所知和所实践的,所有非胃肠道制剂都必须是无菌的。

[0193] 在一个实施方案中,所述药物组合物配制为即用的无菌溶液剂。在另一个实施方案中,所述药物组合物配制为在使用前用运载体复溶的无菌干燥可溶性产品,包括冻干粉和皮下注射片剂。在又一个实施方案中,所述药物组合物配制为即用的无菌混悬剂。在又一个实施方案中,所述药物组合物配制为在使用前用运载体复溶的无菌干燥不溶性产品。在又一个实施方案中,药物组合物配制为即用的无菌乳剂。

[0194] 本文公开的药物组合物可以配制成速释或调释剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放形式。

[0195] 所述药物组合物可以配制成混悬剂、固体、半固体或触变性液体,用于作为植入式储库 (depot) 给药。在一个实施方案中,本文公开的药物组合物被分散于固体内基质 (solid inner matrix) 中,其由不溶于体液但是允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外层聚合物膜包围。

[0196] 合适的内基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或非增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯 (polyethyleneterephthalate)、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物 (如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶)、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0197] 合适的外层聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、聚对苯二甲酸乙二酯离子聚合物 (ionomer polyethylene terephthalate)、丁基橡胶、氯醚橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0198] C. 局部给药

[0199] 本文公开的药物组合物可以局部给药至皮肤、孔 (orifice) 或粘膜。如本文所用,局部给药包括皮 (内)、结膜 (conjunctival)、角膜内、眼内、眼、耳、透皮、鼻、阴道、尿道 (urethral)、呼吸和直肠给药。

[0200] 本文公开的药物组合物可以配制为适于为了局部或全身作用的局部给药的任何剂型,包括乳剂、溶液剂、混悬剂、乳膏剂、凝胶剂、水凝胶剂、软膏剂 (ointment)、撒粉 (dusting powder)、敷料、酊剂、洗液、混悬剂、酏剂、糊剂、泡沫、薄膜剂、气雾剂、冲洗剂、喷

雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂 (dermal patches)。本文公开的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统和其混合物。

[0201] 适合在本文公开的局部制剂中使用的药学可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性运载体、水混溶性运载体、非水性运载体、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、渗透促进剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0202] 药物组合物还可以通过电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法 (phonophoresis)、超声促渗 (sonophoresis) 和显微针或无针注射 (例如 POWDERJECT™ (Chiron Corp, Emeryville, CA) 和 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc, Tualatin, OR)) 来局部给药。

[0203] 本文公开的药物组合物可以以软膏剂、乳膏剂和凝胶剂的形式提供。合适的软膏剂运载体包括油性或烃运载体, 包括例如猪油、杀螨特猪油 (benzomated lard)、橄榄油、棉籽油和其他的油、白凡士林; 可乳化或吸收的运载体, 例如亲水矿脂、硫酸羟基硬脂 (hydroxystearin sulfate) 和无水羊毛脂; 水可去除的 (water-removable) 运载体, 例如亲水软膏; 水溶性软膏剂运载体, 包括不同分子量的聚乙二醇; 乳剂运载体, 油包水 (W/O) 乳剂或水包油 (O/W) 乳剂, 包括十六烷醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸 (参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。这些运载体是缓和剂, 但是一般需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0204] 适合的乳膏剂基质可为水包油或油包水。乳膏剂运载体可以是可水洗的, 且含有油相、乳化剂和水相。油相也被称为“内”相, 其一般包括凡士林和脂肪醇, 如十六烷醇或十八烷醇。虽然不是必须地, 但水相通常在体积上超过油相, 且一般含有保湿剂。乳膏剂制剂中的乳化剂可为非离子型表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性离子表面活性剂。

[0205] 凝胶剂为半固体、悬浮型系统。单相凝胶剂含有基本均匀地分布在整个液体载体中的有机大分子。适合的胶凝剂包括, 交联的丙烯酸聚合物, 如卡波姆、羧基聚烯烃、Carbopol®; 亲水聚合物, 如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇; 纤维素聚合物, 如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素; 树胶, 如黄芪胶和黄原胶; 藻酸钠; 和明胶。为了制备均匀的凝胶剂, 可添加例如乙醇或甘油等分散剂, 或可通过研磨、机械混合和 / 或搅拌来分散胶凝剂。

[0206] 本文公开的药物组合物可以栓剂、阴道栓剂、杆剂、泥敷剂或巴布剂、糊剂、散剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕药、软膏剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、棉塞、凝胶剂、泡沫剂、喷雾剂或灌肠剂的形式直肠地、尿道地、阴道地或阴道周地给药。可使用如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (同上) 中所描述的常规方法来生产这些剂型。

[0207] 直肠栓剂、尿道栓剂和阴道栓剂为用于插入到身体孔中的固体, 其在常温下为固体, 但在体温下熔化或软化以在孔内释放活性成分。在直肠栓剂和阴道栓剂中使用的药学上可接受的载体包括与本文公开的药物组合物一起配制时产生近似于体温的熔点的基质或运载体如硬化剂; 及如本文所描述的抗氧化剂, 包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸氢钠。适合的运载体包括但不限于可可脂 (cocoa butter) (可可油 (theobroma oil)), 甘油-明胶、卡波蜡 (聚氧乙烯二醇)、鲸油、石蜡、白蜡和黄蜡、及脂肪酸的单、二和三甘油酯的适当混合

物、水凝胶如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯、聚丙烯酸；甘油化明胶。可使用各种运载体的组合。直肠栓剂和阴道栓剂可通过压制方法或模塑而制备。直肠栓剂和阴道栓剂的通常的重量为约 2g 到约 3g。

[0208] 本文公开的药物组合物可以溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳剂、形成凝胶的溶液剂、用于溶液剂的散剂、凝胶剂、眼插入物和植入物的形式来经眼给药。

[0209] 本文公开的药物组合物可经鼻内或通过吸入被给药至呼吸道。药物组合物可单独地或与适合的推进剂如 1, 1, 1, 2- 四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3- 七氟丙烷组合配制为气雾剂或溶液剂的形式, 用于使用加压的容器、泵、喷雾器、雾化器如使用电流体力学制造细雾的雾化器、或喷洒器 (nebulizer) 来递送。药物组合物也可单独或与惰性载体如乳糖或磷脂组合配制为用于吹入的干粉 ; 和鼻滴剂。对于鼻内使用, 该粉剂可包括生物粘合剂, 包括壳聚糖或环糊精。

[0210] 用于在加压的容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中使用的溶液剂或混悬剂可被配制为含有乙醇、含水乙醇、或用于分散、增溶、或缓释本文公开的活性成分的适合的替代剂、作为溶剂的推进剂 ; 和 / 或表面活性剂如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡乳酸。

[0211] 可将本文公开的药物组合物微粉化为适于通过吸入递送的尺寸, 如约 50 微米或更小, 或约 10 微米或更小。可使用本领域技术人员已知的粉碎方法如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米微粒的超临界流体方法、高压匀浆化或喷雾干燥来制备此类尺寸的颗粒。

[0212] 用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂、泡罩和药筒可被配制为含有本文公开的药物组合物的粉末混合物 ; 适合的粉末基质如乳糖或淀粉 ; 及性能调节剂如 L- 亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可为无水的或为一水合物的形式。其它适合的赋形剂或载体包括右旋糖酐、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入 / 鼻内给药的本文公开的药物组合物可还包含适合的调味剂如薄荷醇和左薄荷脑, 或甜味剂如糖精或糖精钠。

[0213] 用于局部给药的本文公开的药物组合物可配制为速释的或调释的, 包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放。

[0214] D. 调释

[0215] 本文公开的药物组合物可配制为调释剂型。本文使用的术语“调释”指当以相同途径给药时, 其中活性成分的释放速率或位置与速释剂型的不同的剂型。调释剂型包括延迟释放剂型、缓释剂型、延长释放剂型、持续释放剂型、脉冲释放剂型、控制释放剂型、加速释放剂型和快速释放剂型、靶向释放剂型、程序化释放剂型和胃滞留剂型。可使用本领域技术人员已知的多种调释设备和方法来制备调释剂型的药物组合物, 所述设备和方法包括但不限于基质控制释放设备、渗透控制释放设备、多微粒控制释放设备、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率也可通过改变活性成分的粒度和多晶现象 (polymorphism) 来调节。

[0216] 调释的实例包括但不限于, 在美国专利第 3, 845, 770 ; 3, 916, 899 ; 3, 536, 809 ; 3, 598, 123 ; 4, 008, 719 ; 5, 674, 533 ; 5, 059, 595 ; 5, 591, 767 ; 5, 120, 548 ; 5, 073, 543 ; 5, 639, 476 ; 5, 354, 556 ; 5, 639, 480 ; 5, 733, 566 ; 5, 739, 108 ; 5, 891, 474 ; 5, 922, 356 ; 5, 972, 891 ; 5, 980, 945 ; 5, 993, 855 ; 6, 045, 830 ; 6, 087, 324 ; 6, 113, 943 ; 6, 197, 350 ;

6, 248, 363 ;6, 264, 970 ;6, 267, 981 ;6, 376, 461 ;6, 419, 961 ;6, 589, 548 ;6, 613, 358 ; 及 6, 699, 500 号中所描述的那些。

[0217] 1. 基质控制释放设备

[0218] 可使用本领域技术人员已知的基质控制释放设备来制成本文公开的药物组合物的调释剂型(参见,Takada 等人,“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery”,第2卷,Mathiowitz 编辑,Wiley,1999)。

[0219] 在一个实施方案中,使用可侵蚀基质设备来配制本文公开的药物组合物的调释剂型,所述可侵蚀基质设备是可水膨胀的、可侵蚀的或可溶的聚合物,包括合成聚合物和天然存在的聚合物及衍生物如多糖和蛋白质。

[0220] 可用于形成可侵蚀基质的物质包括但不限于甲壳质、壳聚糖、右旋糖酐和普鲁兰多糖;琼脂胶(gum agar)、阿拉伯胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶、黄芪胶、角叉胶、印度胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉如糊精和麦芽糊精;亲水胶体如果胶;磷脂如卵磷脂;藻酸盐;藻酸丙二醇酯;明胶;胶原;和纤维素如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, HPMCAT)、和乙基羟基乙基纤维素(EHEC);聚乙烯基吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT[®]、Rohm America, Inc.、Piscataway, NJ);聚(甲基丙烯酸 2-羟乙酯);聚交酯;L-谷氨酸和 L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;和其它丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯、和甲基丙烯酸(三甲氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物。

[0221] 在进一步的实施方案中,用不可侵蚀的基质设备来配制药组合物。活性成分溶解或分散在惰性基质中,且给药后主要通过惰性基质中扩散而被释放。适于用作不可侵蚀基质设备的物质包括但不限于不溶的塑料,如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙烯基乙酸酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物,氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯离聚体、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物;亲水聚合物如乙基纤维素、乙酸纤维素、交联维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;和脂肪族化合物如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0222] 在基质控制释放系统中,可以控制预期的释放动力学,例如经由使用的聚合物类型、聚合物粘性、聚合物和/或活性成分的粒度、活性成分与聚合物的比和组合物中的其他赋形剂或载体控制。

[0223] 本文公开的药物组合物的调释剂型可以通过本领域技术人员已知的方法制备,所述方法包括直接压制、干法或湿法制粒然后压制、熔融法制粒然后压制。

[0224] 2. 渗透控制释放设备

[0225] 本文公开的药物组合物的调释剂型可以使用渗透控制释放设备（包括单室系统、双室系统、不对称膜技术 (AMT) 和挤芯系统 (extruding core system, ECS)) 来制作。通常,所述设备具有至少两个组成部分:(a) 含有活性成分的芯,和 (b) 包封芯的具有至少一个传递口的半透膜。所述半透膜控制水从使用的水性环境向芯的流入,以通过挤压使药物从传递口释放。

[0226] 除了活性成分以外,渗透设备的芯任选地包括渗透剂,其产生使水从使用环境向设备的芯运输的驱动力。渗透剂的一类是水可膨胀的亲水聚合物,其还被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”,包括但不限于亲水乙烯和丙烯酸聚合物、多糖例如藻酸钙、聚氧化乙烯 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚(甲基丙烯酸 2-羟基乙基酯)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交联 PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP 共聚物、PVA/PVP 与疏水单体例如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大型 PEO 嵌段的亲水聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉胶、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素 (CMC) 和羧乙基纤维素 (CEC)、藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和羧基乙酸淀粉钠。

[0227] 渗透剂的另一类是酶原 (osmogen),其能够吸水以实现跨外周包衣屏障的渗透压梯度。合适的酶原包括但不限于无机盐例如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、蜜三糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸例如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;尿素;和其混合物。

[0228] 不同溶解速率的渗透剂可以用于影响活性成分从剂型中开始递送的速度。例如,无定形糖如 Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) 可以用于在前两个小时期间提供较快的递送以迅速地产生预期的治疗作用,而逐渐地和持续地释放剩余量以在延长的时间周期中维持治疗或预防作用的预期水平。在此情况下,活性成分以替代被代谢和被排泄的活性成分的量的速率释放。

[0229] 所述芯还可以包括本文描述的许多种其他赋形剂和载体以增强剂型的性能或提高稳定性或促进加工。

[0230] 可用于形成半透膜的物质包括各种等级的丙烯酸树脂、乙烯基化合物的聚合物 (vinyls)、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物,其在生理学相关的 pH 下是水可渗透的和水不可溶的,或是易于通过化学变化(例如交联)被赋予水不溶性。可用于形成包衣的合适的聚合物的实例包括增塑的、未增塑的和加强的乙酸纤维素 (CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、丙酸 CA、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素 (CAB)、氨基甲酸乙酯 CA、CAP、氨基甲酸甲酯 CA、琥珀酸 CA、乙酸偏苯三酸纤维素 (CAT)、二甲基氨基乙酸 CA、碳酸乙酯 CA、氯乙酸 CA、草酸乙酯 CA、磺酸甲酯 CA、磺酸丁酯 CA、对甲苯磺酸酯 CA、乙酸琼脂、三乙酸直链淀粉、乙酸 β 葡聚糖、三乙酸 β 葡聚糖、二甲基乙酸乙醛、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟化 (hydroxylated) 乙烯乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG 共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯以及聚甲基丙烯酸和酯以及其共聚物、淀粉、右旋糖酐、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤化乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0231] 半透膜还可以是疏水微孔膜,其中所述孔基本上用气体填充并且不被水性介质润湿,但是可透过水蒸汽,如美国专利第 5,798,119 号中所公开。所述疏水但可透过水蒸汽的膜通常包含疏水聚合物例如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤化乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0232] 半透膜上的递送孔可以通过机械或激光钻孔在包衣后形成。递送孔还可以通过腐蚀水溶性物质塞或通过芯的凹口上的膜的较薄部分的破裂而在原位形成。此外,递送孔可以在包衣过程中形成,如在公开于美国专利第 5,612,059 和 5,698,220 号中的类型的不对称膜包衣的情况中。

[0233] 释放的活性成分的总量和释放速率可以基本上由半透膜的厚度和孔隙率、芯的组成和递送孔的数量、大小和位置来调节。

[0234] 渗透控制释放剂型的药物组合物可以还包含本文描述的另外的常规赋形剂或载体以促进制剂的性能或加工。

[0235] 所述渗透控制释放剂型可以根据本领域技术人员所知的常规方法和技术制备(参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上); Santus 和 Baker, J Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma 等人, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma 等人, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)。

[0236] 在某些实施方案中,将本文公开的药物组合物配制为 AMT 控制释放剂型,其包括将芯包衣的不对称渗透膜,所述芯包含活性成分和其它药学上可接受的赋形剂或载体。参见美国专利第 5,612,059 号和 WO 2002/17918。AMT 控制释放剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂法。

[0237] 在某些实施方案中,将本文公开的药物组合物配制为 ESC 控制释放剂型,其包括将芯包衣的渗透膜,所述芯包含活性成分、羟基乙基纤维素和其它药学上可接受的赋形剂或载体。

[0238] 3. 多微粒控制释放设备

[0239] 调释剂型的本文公开的药物组合物可以制成多微粒控制释放设备,其包含大量粒子、颗粒或小丸,直径范围为约 10 μm 至约 3mm、约 50 μm 至约 2.5mm 或约 100 μm 至约 1mm。此类多微粒可以通过本领域技术人员已知的方法(包括湿法和干法制粒、挤压/滚圆、碾压法、熔体凝结法)和通过喷涂种核来制备。参见,例如, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 和 Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989。

[0240] 可以将本文描述的其它赋形剂或载体与所述药物组合物混合以帮助加工和形成多微粒。产生的粒子可以自身构成多微粒设备或可以由多种薄膜形成物质例如肠衣聚合物(enteric polymer)、水可膨胀和水溶性聚合物包衣。所述多微粒可以进一步加工成胶囊剂或片剂。

[0241] 4. 靶向传递

[0242] 本文公开的药物组合物还可以配制以靶向被治疗的对象的身体的特定组织、受体或其他区域,包括基于脂质体、重新包封的红细胞(resealed erythrocyte)和抗体的递送系统。实例包括但不限于美国专利第 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975;

6,004,534 ;5,985,307 ;5,972,366 ;5,900,252 ;5,840,674 ;5,759,542 ;和 5,709,874 号。

[0243] 使用方法

[0244] 公开了治疗、预防或缓解纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的一或多种症状的方法,所述方法包括向具有或怀疑具有此病症的对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0245] 在一实施方案中,是治疗、预防或缓解纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的一种或多种症状的方法。纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症包括但不限于特发性肺纤维化、子宫肌瘤、多发性硬化、肾纤维化、糖尿病肾病、部分肝切除或肝缺血后内毒素诱导的肝损伤、器官移植后的同种异基因移植损伤、囊性纤维化、心房颤动、中性粒细胞减少症、硬皮病、皮炎、硬化、弥漫性实质性肺疾病、纵隔纤维化、结核病、镰刀型细胞贫血症引起的脾纤维化、类风湿性关节炎、和 / 或通过调节纤维化和 / 或胶原向组织的浸润而缓解的任何病症。

[0246] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;以在病症治疗期间实现与相应的非同位素富集的化合物相比减少的所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异。

[0247] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,本文所公开的化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少了大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%或大于约 50%。

[0248] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;以实现与相应的非同位素富集的化合物相比每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平增加或每单位剂量的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平减少。

[0249] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,本文公开的化合物的平均血浆水平增加了大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%或大于约 50%。

[0250] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,本文公开的化合物的代谢物的平均血浆水平减少了大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%或大于约 50%。

[0251] 本文公开的化合物或其代谢物的血浆水平使用由 Li 等人 (Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005,19,1943-1950) 描述的方法测量。

[0252] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;以在病症治疗期间实现与相应非同位素富集的化合物相比对象中至少一种细胞色素 P₄₅₀或单胺氧化酶同种型的抑制降低或由至少一种细胞色素 P₄₅₀或单胺氧化酶同种型的代谢降低。

[0253] 哺乳动物对象中细胞色素 P₄₅₀同种型的实例包括但不限于 CYP1A1、CYP1A2、

CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

[0254] 哺乳动物对象中单胺氧化酶同种型的实例包括但不限于 MAO_A和 MAO_B。

[0255] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,本文公开的化合物对细胞色素 P₄₅₀或单胺氧化酶同种型的抑制减少大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%或大于约 50%。

[0256] 细胞色素 P₄₅₀同种型的抑制通过 Ko 等人 (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351) 的方法测量。MAO_A同种型的抑制通过 Weyler 等人 (J. Biol. Chem. 1985, 260, 13199-13207) 的方法测量。MAO_B同种型的抑制通过 Uebelhack 等人 (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192) 的方法测量。

[0257] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;以在病症治疗期间实现与相应的非同位素富集的化合物相比对象中经由至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀同种型的代谢减少。

[0258] 在哺乳动物对象中,多态表达的细胞色素 P₄₅₀同种型的实例包括但不限于 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

[0259] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,本文公开的化合物经由至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀同种型的代谢减少大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%或大于约 50%。

[0260] 细胞色素 P₄₅₀同种型的代谢活性通过实施例 5 中描述的方法测量。单胺氧化酶同种型的代谢活性通过实施例 6 和 7 中描述的方法测量。

[0261] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药;以实现与相应的非同位素富集的化合物相比至少一种统计学显著改善的病症控制和 / 病症根除终点。

[0262] 改善的病症控制和 / 病症根除的终点的实例包括但不限于当以相同的用药方案 (包括相同的每日给药次数和相同的每次给药的药物量) 给药时,与相应的非同位素富集的化合物相比,以下方面的统计学显著改善:瞳孔散大、鼻充血、偏头痛减轻、支气管血管舒张、心绞痛发作的疼痛指数的改善、心绞痛发作频率和 / 或持续时间的降低、高血压患者血压的正常化、缺血性事件 (包括缺血性心脏病和间歇性跛行) 的预防、和 / 或毒性 (包括但不限于肝毒性或其他毒性) 的减小、或如通过标准实验室方案测量的异常肝酶水平的降低。

[0263] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和 / 或胶原介导的病症的对象 (包括人类) 的方法,或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法;所述方法包括向对

象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；以实现与相应的非同位素富集的化合物相比改善的临床作用。改善的病症控制和/或病症根除的终点的实例包括但不限于与相应的非同位素富集的化合物相比，以下方面的统计学显著改善：瞳孔散大、鼻充血、偏头痛减轻、支气管血管舒张、心绞痛发作的疼痛指数的改善、心绞痛发作频率和/或持续时间的降低、高血压患者血压的正常化、缺血性事件（包括缺血性心脏病和间歇性跛行）的预防、和/或毒性（包括但不限于肝毒性或其他毒性）的减小、或如通过标准实验室方案测量的异常肝酶水平的降低。

[0264] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和/或胶原介导的病症的对象（包括人类）的方法，或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法；所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；以实现与相应的非同位素富集的化合物相比，防止异常饮食或肝参数的重现或延迟其衰退或出现作为主要的临床益处。

[0265] 本文公开治疗具有或怀疑具有纤维化介导的病症和/或胶原介导的病症的对象（包括人类）的方法，或在易患所述病症的对象中预防此类病症的方法；所述方法包括向对象给药治疗有效量的本文公开的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药；以实现与相应的非同位素富集的化合物相比，允许在晚 Na^+ 通道介导的病症的同时减少或消除在任何诊断性肝胆管功能终点中的有害改变。

[0266] 诊断性肝胆管功能终点的实例包括但不限于，丙氨酸氨基转移酶（“ALT”）、血清谷丙转氨酶（“SGPT”）、天冬氨酸氨基转移酶（“AST”或“SGOT”）、ALT/AST 比值、血清醛缩酶、碱性磷酸酶（“ALP”）、氨水平、胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶（“GGTP”、“ $\square$ -GTP”或“GGT”）、亮氨酸氨肽酶（“LAP”）、肝活检、肝超声波扫描术、肝核扫描、5'-核苷酸酶和血液蛋白质。将肝胆管终点与“Diagnostic and Laboratory Test Reference”，第4版，Mosby, 1999 提供的指定标准水平比较。这些测定由合格的实验室根据标准方案进行。

[0267] 根据治疗的病症和对象的情况，本文公开的化合物可以通过口服、非胃肠道（例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内（intracisternal）注射或输注、皮下注射或植入）、吸入、鼻内、阴道、直肠、舌下或局部（例如透皮或局部）给药途径来给药，并且可以单独配制或以合适的剂量单位与适于每种给药途径的药学可接受的载体、佐剂和运载体一起配制。

[0268] 所述剂量可以是每天以合适的间隔给药的一、二、三、四、五、六或更多亚剂量的形式。所述剂量或亚剂量可以以剂量单位的形式给药，每剂量单位含有约 0.1 至约 1000 毫克、约 0.1 至约 500 毫克、或约 0.5 至约 100 毫克的活性成分，并且如果患者的情况需要，作为替代方式，所述剂量可以连续输注的形式给药。

[0269] 在某些实施方案中，合适的剂量水平是每天每 kg 患者体重约 0.01 至约 100mg (mg/kg 每天)、每天约 0.01 至约 50mg/kg、每天约 0.01 至约 25mg/kg 或每天约 0.05 至约 10mg/kg，其可以以单一剂量或多剂量给药。合适的剂量水平可以是每天约 0.01 至约 100mg/kg、每天约 0.05 至约 50mg/kg 或每天约 0.1 至约 10mg/kg。在这一范围内，所述剂量可以是每天约 0.01 至约 0.1、约 0.1 至约 1.0、约 1.0 至约 10 或约 10 至约 50mg/kg。

[0270] 组合治疗

[0271] 本文公开的化合物还可以与可用于治疗、预防或缓解纤维化介导的病症和/或胶原介导的病症的一或多种症状的其他药剂组合或组合使用。或，仅作为实例，本文描述的化

合物之一的治疗效力可以通过给药佐剂来增强（即佐剂自身可能仅具有极小的治疗效益，但是与另一治疗剂组合时，对患者的总治疗益处增强）。

[0272] 此类其他药剂、佐剂或药物可以因此通过普遍使用的途径和以普遍使用的量与本文公开的化合物同时地或顺序地给药。当本文公开的化合物和一种或多种其他药物同时使用时，可以使用除了本文公开的化合物以外还含有此类其他药物的药物组合物，但不是必须的。因此，本文公开的药物组合物包括除本文公开的化合物以外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些药物组合物。

[0273] 在一些实施方案中，本文提供的化合物可与用于败血症治疗的一种或多种治疗剂组合，所述治疗剂包括但不限于，**drotrecogin- α** 或活化蛋白 C 的生物相似等同物。

[0274] 在某些实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种甾体药物组合，所述甾体药物包括但不限于醛固酮、倍氯米松、倍他米松、乙酸去氧皮质酮、乙酸氟氢可的松、氢化可的松（皮质醇）、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松和曲安西龙。

[0275] 在其他实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种抗菌剂组合，所述抗菌剂包括但不限于阿米卡星、阿莫西林、氨苄西林、肿凡纳明、阿奇霉素、氨曲南、阿洛西林、杆菌肽、卡比西林、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多（cefamandole）、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢地尼、头孢妥仑（cefditorin）、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他定、头孢布烯、头孢唑肟、头孢三嗪、头孢呋肟、氯霉素、西司他汀、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氯唑西林、粘杆菌素、达福普汀（dalfopristan）、去甲金霉素、双氯西林、地红霉素、多西环素、红霉素、恩诺沙星（enafloxacin）、厄他培南（ertapenem）、乙胺丁醇、氟氯西林、磷霉素、呋氮唑酮、加替沙星、格尔德霉素、庆大霉素、除莠霉素（herbimycin）、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、洛美沙星、氯碳头孢、磺胺米隆（mafenide）、莫西沙星、美洛培南、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星（mupirozin）、萘夫西林、新霉素、奈替米星、硝呋妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、土霉素、盘尼西林、哌拉西林、平板霉素、多粘菌素 B、百浪多息（prontosil）、吡嗪酰胺、quinupristine、利福平、罗红霉素、大观霉素、链霉素、磺乙酰胺、磺胺甲二唑、磺胺异甲唑、替考拉宁、泰利霉素（telithromycin）、四环素、替卡西林、妥布霉素、甲氧苄啶、醋竹桃霉素（troleandomycin）、曲伐沙星和万古霉素。

[0276] 在一些实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种抗真菌剂组合，所述抗真菌剂包括但不限于阿莫罗芬、两性霉素 B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮（ciclopirox）、克霉唑、益康唑、芬替康唑、非律平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、奈替芬、纳他霉素、制霉菌素、奥昔康唑（oxyconazole）、拉夫康唑、普沙康唑、龟裂杀菌素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑。

[0277] 在其他实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种抗凝血剂组合，所述抗凝血剂包括但不限于醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝素（fondaparinux）、肝素、苯茆二酮、华法林和希美加群（ximalagatran）。

[0278] 在某些实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种溶血栓药组合，所述溶血栓药不限于阿尼普酶、瑞替普酶、t-PA（阿太普酶活化酶）、链激酶、替奈普酶和尿激酶。

[0279] 在某些实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种非甾体抗炎剂组合，所述非甾体抗炎剂包括但不限于醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺

酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来考昔、胆碱水杨酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、依托考昔、faislamine、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞考昔、保泰松、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、磺吡酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美汀。

[0280] 在一些实施方案中，本文提供的化合物可与一种或多种抗血小板剂组合，所述抗血小板剂包括但不限于阿昔单抗、西洛他唑、氯吡格雷、双嘧达莫、噻氯匹定和 tirofiban。

[0281] 本文公开的化合物还可以和其他类化合物组合给药，所述其他类化合物包括但不限于：抗心律不齐剂、例如普萘洛尔；拟交感神经药物，例如去甲肾上腺素；阿片样物质，例如曲马多；麻醉剂，例如氯胺酮；钙通道阻断剂，例如地尔硫； β 阻断剂，例如阿替洛尔；硝酸酯或亚硝酸酯，例如三硝酸甘油酯；内皮缩血管肽转化酶 (ECE) 抑制剂，例如磷酰二肽；血栓烷受体拮抗剂，例如伊非曲班；钾通道开放剂；凝血酶抑制剂，例如水蛭素；生长因子抑制剂，例如 PDGF 活性调节剂；血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂；抗血小板剂，例如 GPIIb/IIIa 阻断剂（如，阿昔单抗 (abdximab)、依替巴肽和替罗非班）、P2Y(AC) 拮抗剂（如，氯吡格雷、噻氯匹定和 CS-747）和阿司匹林；抗凝血剂，例如华法林；低分子量肝素，例如依诺肝素；因子 VIIa 抑制剂和因子 Xa 抑制剂；肾素抑制剂；中性内肽酶 (NEP) 抑制剂；血管肽酶抑制剂（双重 NEP-ACE 抑制剂），例如奥马曲拉和 gemopatrilat；HMG CoA 还原酶抑制剂，例如普伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、NK-104（又称伊伐他汀、尼伐他汀或 nisbastatin）和 ZD-4522（又称罗苏伐他汀或阿伐他汀 (atavastatin) 或 visastatin）；鲨烯合成酶抑制剂；贝特类；胆酸螯合剂，例如消胆胺；烟酸；抗动脉粥样硬化剂，例如 ACAT 抑制剂；MTP 抑制剂；钙通道阻断剂，例如苯磺酸氨氯地平；钾通道活化剂； α -肾上腺素能剂；利尿剂，例如氯噻嗪、双氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪、氢氟甲噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、聚噻嗪、苯并噻嗪 (benzothiazide)、利尿酸、tricrynafene、氯噻酮、furosenilide、musolimine、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和螺内酯；血栓溶解剂，例如组织血浆酶原活化剂 (tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和甲氧苯酰化血浆酶原链激酶活化剂复合体 (APSAC)；抗糖尿病剂，例如双胍类（如二甲双胍）、葡糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖）、胰岛素、美格列奈类（例如瑞格列奈）、磺脲类（如，格列美脲、格列本脲和格列吡嗪）、噻唑烷二酮类（例如曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮）和 PPAR- γ 激动剂；盐皮质激素受体拮抗剂，例如螺内酯和依普利酮；生长激素促分泌素；aP2 抑制剂；磷酸二酯酶抑制剂，例如 PDE III 抑制剂（如，西洛他唑）和 PDE V 抑制剂（如，西地那非、他达拉非、伐地那非）；酪氨酸蛋白质激酶抑制剂；抗炎剂；抗增殖剂，例如氨甲蝶呤、FK506（他克莫司，普乐可复）、麦考酚酸吗乙酯 (mycophenolate mofetil)；化疗剂；免疫抑制剂；抗癌剂和细胞毒性剂（如，烷化剂，例如氮芥、烷基磺酸酯、亚硝基脲、乙撑亚胺和三氮烯）；抗代谢物，例如叶酸酯拮抗剂、嘌呤类似物和吡啶类似物；抗生素，例如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、放线菌素和光辉霉素；酶，例如 L-天冬酰胺酶；法尼基蛋白转移酶抑制剂；激素剂，例如糖皮质激素（如，可的松）、雌激素 / 抗雌激素、雄性激素 / 抗雄性激素、孕激素和促黄体生成激素 - 释放激素拮抗剂 (anagonist) 和乙酸奥曲肽；微管破裂剂，例如海鞘素；微管稳定剂，例如紫杉醇、多烯紫杉醇和埃博霉素 A-F；植物来源的产物，例如长春花生物碱、表鬼臼毒素和紫杉烷；和拓扑异构酶抑制剂；异戊二烯基 - 蛋白质

转移酶抑制剂 ; 和环孢菌素 ; 甾体, 例如泼尼松和地塞米松 ; 细胞毒性药物, 例如硫唑嘌呤和环磷酰胺 ; TNF- α 抑制剂, 例如替尼达普 ; 抗 TNF 抗体或可溶 TNF 受体, 例如依那西普、雷伯霉素和来氟米特 (leflunimide) ; 和环氧合酶 -2 (COX-2) 抑制剂, 例如塞来考昔和罗非考昔 ; 和其他试剂, 例如羟基脲、甲基苄肼、米托坦、六甲密胺、金化合物、铂配位复合物, 例如顺铂、沙铂和碳铂。

[0282] 药盒 / 制品

[0283] 为了在本文描述的治疗应用中使用, 本文还描述了药盒和制品。此类药盒可包含载体、包装 (package) 或被区室化以容纳一种或多种容器如小瓶、管等的容器, 容器中的每一个包含将在本文描述的方法中使用的单独成分中的一种。适合的容器包括, 例如, 瓶、小瓶、注射器和试管。容器可由各种物质如玻璃或塑料形成。

[0284] 例如, 容器可含有任选地在组合物中或与本文所公开的另一种药剂组合的本文所描述的一种或多种化合物。容器任选地具有无菌访问口 (例如, 容器可为具有可用皮下注射针头穿透的塞子的静脉内溶液包或小瓶)。此类药盒任选地含有化合物和涉及其在本文描述的方法中的使用的鉴别描述或标签或使用说明。

[0285] 药盒通常将包括一种或多种另外的容器, 每个具有从商业角度和用户角度使用本文所描述的化合物所需的各种物质 (如, 任选地为浓缩形式的试剂, 和 / 或设备) 中的一种或多种。此类物质的非限制性实例包括但不限于, 缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器 ; 载体、包装、容器、小瓶和 / 或列举内含物的管标签和 / 或使用说明书, 及带有使用说明书的包装插入物。通常也将包括一套说明书。

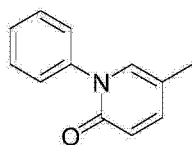
[0286] 标签可在容器上或附随容器。当构成标签的字母、数字或其它字符被附着、模塑或蚀刻到容器自身上时, 标签可在容器上 ; 当标签存在于也储存容器的贮器或载体中时, 标签可附随容器, 如作为包装说明书。标签可用于说明内含物将被用于特定治疗应用。标签也可说明内含物的用法说明, 如在本文所描述的方法中。这些其它治疗剂也可以, 例如, 以在 Physicians' s Desk Reference (PDR) 中指出的量或如通过本领域一般技术人员确定的量来使用。

[0287] 本发明进一步由以下实施例阐释 :

[0288] 实施例 1

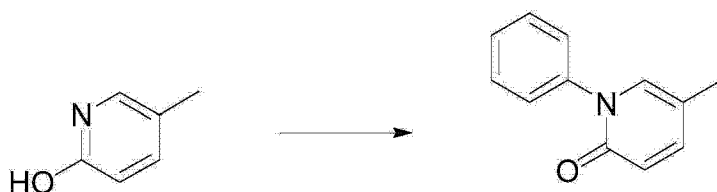
[0289] 5- 甲基 -1- 苯基吡啶 -2 (1H) - 酮

[0290]



[0291] 步骤 1

[0292]

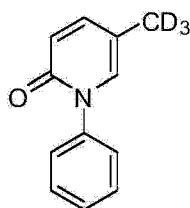


[0293] 5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-酮:将 2-羟基-5-甲基吡啶 (0.500g, 4.58mmol)、无水碳酸钾 (0.693g, 6.41mmol)、铜粉 (0.006g, 0.09mmol) 和碘代苯 (1.68g, 8.26mmol) 的精细研磨的混合物在 180-190℃ 下加热 7 小时。冷却混合物, 并执行标准的提取流程以获得棕色残余物, 将其用石油醚研磨并从热水中重结晶以产生为白色固体的标题化合物 (0.470g, 56%)。m. p. 105-107℃; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H)、6.43 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)、7.36-7.53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045、1675、1611、1531、1270 cm^{-1} ; MS 186 (M+1)。

[0294] 实施例 2

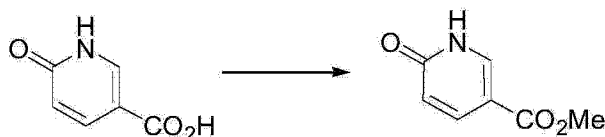
[0295] d_3 -5-(甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮

[0296]



[0297] 步骤 1

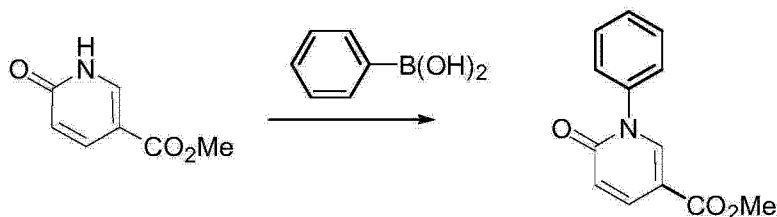
[0298]



[0299] 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯在 0℃ 下, 将亚硫酰氯 (6.3mL, 86.33mmol) 逐滴添加至 6-羟基烟酸 (10.0g, 71.94mmol) 的甲醇溶液。将该混合物加热回流 6 小时, 除去溶剂, 进行标准的提取流程, 得到为棕色固体的标题化合物 (7.5g, 68%)。m. p. 166-172℃; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.77 (s, 3H)、6.37 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H)、7.79 (dd, $J = 2.7, 9.5\text{Hz}$, 1H)、8.04 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H); IR (KBr) ν 3050、2965、1712、1651、1433、1300、1106 cm^{-1} ; MS 154 (M+1)。

[0300] 步骤 2

[0301]

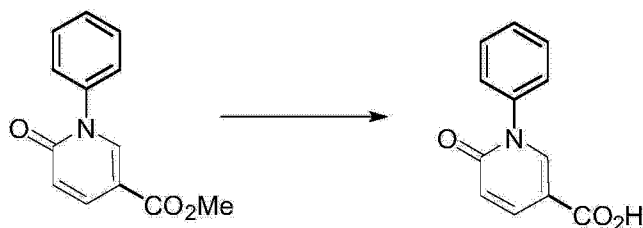


[0302] 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯于室温下将 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (6.0g, 39.22mmol)、苯基硼酸 (5.74g, 47.06mmol)、一水合乙酸铜 (II) (11.76g, 58.82mmol)、吡啶 (6.32mL, 78.43mmol) 和分子筛 (4Å, 6.0g) 在二氯甲烷 (100mL) 中搅拌 12 小时并过滤。进行标准的提取流程, 得到粗残余物, 其通过硅胶柱色谱 (100-200 目) (1-2% 甲醇的氯仿溶液) 纯化以产生为棕色固体的标题化合物 (5.0g、56%)。m. p. 100-105℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H)、6.63 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H)、7.36-7.55 (m, 5H)、7.91 (dd, $J = 2.5, 9.9\text{Hz}$, 1H)、8.23 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H); IR (KBr) ν 3058、

2924、2854、1721、1675、1540、1446、1313、1271、1103 cm^{-1} ;MS 230 (M+1)。

[0303] 步骤 3

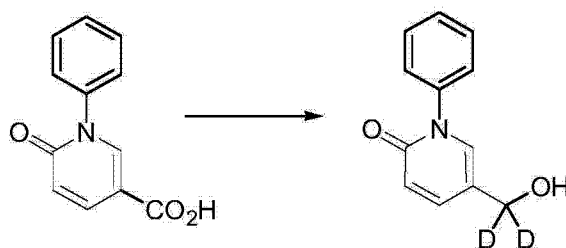
[0304]



[0305] 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸:在 0℃下,将一水合氢氧化锂 (0.366g, 8.73mmol) 添加至 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (1.0g, 4.37mmol)、四氢呋喃 (9mL) 和水 (6mL) 的混合物中。搅拌该混合物 1 小时,将其用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。使用 2N 盐酸将含水层的 pH 调至 2,并过滤沉淀物以产生为棕色固体的标题化合物 (0.740g、79%)。m. p. 256-263℃; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.53 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H)、7.40-7.49 (m, 5H)、7.87 (dd, $J = 2.5, 9.8\text{Hz}$, 1H)、8.23 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H); IR (KBr) ν 3446、1708、1645、1577、1263、1228 cm^{-1} ;MS 214 (M - 1)。

[0306] 步骤 4

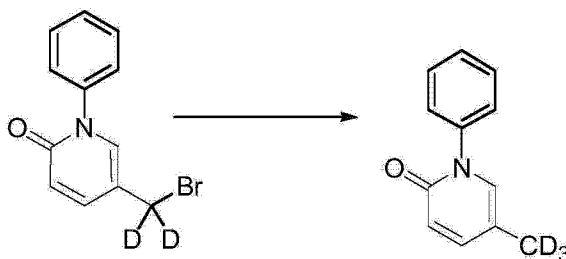
[0307]



[0308] d_2 -5-(羟基甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮:在 -5℃下,将氯甲酸异丁酯 (0.45mL, 3.49mmol) 添加至 6-氧代-1-苯基-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (0.500g, 2.32mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.38mL, 3.49mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中。在相同温度下搅拌该混合物 3 小时、用四氢呋喃稀释并在氩气下经硅藻土 (Celite) 垫过滤。在 -10℃下,将含有混合的酸酐的滤液逐滴添加至硼氟化钠 (0.117g, 2.79mmol) 在四氢呋喃中的混悬液中。让反应混合物升温至室温并搅拌 16 小时,之后添加 D_2O (1mL)。进行标准的提取流程,产生粗残余物,其经制备型 HPLC 纯化以产生为白色固体的标题化合物 (0.290g、61%)。m. p. 115-120℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.05 (br, 1H)、6.66 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H)、7.25-7.51 (m, 7H); IR (KBr) ν 3337、1665、1586、1535、1257 cm^{-1} ;MS 204 (M+1)。

[0309] 步骤 5

[0310]

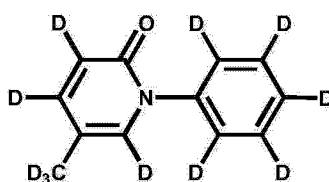


[0311] d_3 -5-(甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮:在 -10°C 下,将三溴化磷 (0.07mL, 0.738mmol) 逐滴添加至 d_2 -5-(羟基甲基)-1-苯基吡啶-2(1H)-酮 (0.300g、1.47mmol) 在二氯甲烷中的溶液中,并搅拌该混合物 30 分钟。用氩气流除去二氯甲烷和过量的三溴化磷,并将残余物溶解于四氢呋喃中。在 -78°C 下,将此溴化物溶液逐滴添加至氩化铝锂 (0.092g、2.2mmol) 在四氢呋喃中的混悬液中,并搅拌该混合物 1 小时。加入 D_2O ,并且进行标准的提取流程,产生粗残余物,其经制备型 HPLC 纯化以产生为淡棕色固体的标题化合物 (0.070g、25%)。m. p. $103\text{--}107^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.42 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H)、7.36–7.53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045、2925、1673、1607、1488、1272 cm^{-1} ; MS 189 (M+1)。

[0312] 实施例 3

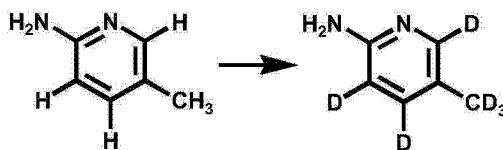
[0313] d_{11} -5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-酮

[0314]



[0315] 步骤 1

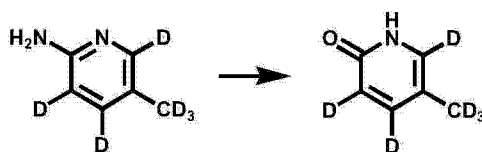
[0316]



[0317] d_6 -5-甲基-吡啶-2-基胺:该过程使用 Esaki 等人 Tetrahedron 2006,62, 10954–10961 中描述的方法进行。

[0318] 步骤 2

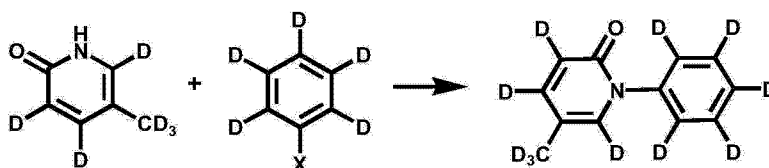
[0319]



[0320] d_6 -5-甲基-1H-吡啶-2-酮:该过程使用 Smith 等人 Organic Syntheses 2002,78, 51–56 中描述的方法进行,但是用 d_2 -硫酸的氧化氘溶液替代硫酸的水溶液,并用 d_6 -5-甲基-吡啶-2-基胺替代 5-甲基-吡啶-2-基胺。

[0321] 步骤 3

[0322]



[0323] d_{11} -5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-酮:该过程使用 W02003/014087 中描述的方法进行,其中用 d_6 -5-甲基-1H-吡啶-2-酮替代 5-甲基-1H-吡啶-2-酮并还用 d_5 -溴苯 (可

从多种来源商购) 替代溴苯来进行 Ullmann 偶合。

[0324] 实施例 4

[0325] 体外肝微粒体稳定性测定

[0326] 在 NADPH- 产生系统 (2% 碳酸氢钠、2.2mM NADPH、25.6mM 葡萄糖 6- 磷酸酯和 6 单位 /mL 葡萄糖 6- 磷酸酯脱氢酶和 3.3mM $MgCl_2$) 中用 0.2mg/mL 肝微粒体蛋白进行肝微粒体稳定性测定。将测试化合物溶于 20% 乙腈 - 水。随后将测试化合物溶液加入测定混合物 (最终测定浓度 $1 \mu M$) 并在约 $37^\circ C$ 下温育混合物。测定中乙腈的最终浓度应为 $<1\%$ 。在 0、15、30、45、60、90 和 120min 时收集等分试样 ($50 \mu L$), 用冰冷的乙腈 ($200 \mu L$) 稀释 (以使反应骤冷)。在约 12,000RPM 下将各等分试样离心约 10min 以沉淀蛋白。随后收集上清液并转移到微离心管, 用于降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。可预测, 在该测定中检测时, 与非同位素富集的药物相比, 本文所公开的化合物当将显示降解半衰期增加至少 5% 或更多。例如, 与非同位素富集的吡非尼酮相比, 实施例章节中描述的氘化化合物的任一种的降解半衰期应分别显示降解半衰期增加 5-600%。

[0327] 实施例 5

[0328] 使用人类细胞色素 P_{450} 酶的体外代谢

[0329] 细胞色素 P_{450} 酶是使用杆状病毒表达系统 (BD Biosciences, San Jose, CA) 从相应的人类 cDNA 表达的。将在 100 毫摩尔磷酸钾 (pH 7.4) 中的含有 0.8 毫克 / 毫升蛋白质、1.3 毫摩尔 $NADP^+$ 、3.3 毫摩尔葡萄糖 -6- 磷酸酯、0.4U/mL 葡萄糖 -6- 磷酸酯脱氢酶、3.3 毫摩尔氯化镁和 0.2 毫摩尔的式 1 化合物、相应的非同位素富集的化合物或标准品或对照的 0.25 毫升反应混合物在 $37^\circ C$ 下温育 20 分钟。温育后, 通过加入合适的溶剂 (例如乙腈、20% 三氯乙酸、94% 乙腈 / 6% 冰乙酸、70% 高氯酸、94% 乙腈 / 6% 冰乙酸) 终止反应并且离心 (10,000g) 3 分钟。通过 HPLC/MS/MS 分析上清液。

[0330]

细胞色素 P_{450}	标准品
CYP1A2	非那西汀
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	$[^{13}C]$ -(S)- 美芬妥因
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	双氯芬酸
CYP2C19	$[^{13}C]$ -(S)- 美芬妥因
CYP2D6	(+/-)- 丁呋洛尔
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮

CYP4A	[¹³ C]-月桂酸
-------	------------------------

- [0331] 实施例 6
- [0332] 单胺氧化酶 A 抑制和氧化周转
- [0333] 该过程使用 Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207 所述的方法进行。单胺氧化酶 A 活性以分光光度法测量,通过监测犬尿胺氧化并形成 4- 羟基喹啉时在 314nm 下的吸光度的增加。测量在 30℃ 下,在 pH 7.2、1mL 总体积的含有 0.2% Triton X-100 加 1mM 犬尿胺和期望量的酶的 50mM NaP_i缓冲液 (单胺氧化酶测定缓冲液) 中进行。
- [0334] 实施例 7
- [0335] 单胺氧化酶 B 抑制和氧化周转
- [0336] 该过程使用 Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31, 187-192 所述的方法进行。
- [0337] 实施例 8
- [0338] 营养不良 (mdx) 小鼠肌肉纤维化测定。
- [0339] 该过程使用 Gosselin 等人, Muscle&Nerve 2007, 35 (2), 208-216 所述的方法进行。
- [0340] 提供以上所列的实施例是为了为本领域普通技术人员提供如何制备和使用所要求保护的实施方案的公开和说明,而非意图限制本文公开内容的范围。本文中引用的所有出版物、专利和专利申请都援引加入,如同将每个此类出版物、专利或专利申请明确地并单独地指定为在此援引加入。

Abstract

Disclosed herein are substituted N-Aryl pyridinone fibrotic inhibitors and/or collagen infiltration modulators of Formula I, process of preparation thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of use thereof.

