



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 102743382 B

(45)授权公告日 2016.12.07

(21)申请号 201210246309.X

(22)申请日 2006.09.19

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102743382 A

(43)申请公布日 2012.10.24

(30)优先权数据

60/718,691 2005.09.19 US

60/822,202 2006.08.11 US

(62)分案原申请数据

200680041424.6 2006.09.19

(73)专利权人 诺伊罗纳森特公司

地址 美国马里兰州

(72)发明人 J·凯莱赫·安迪生

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51)Int.Cl.

A61K 31/46(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

C07D 215/54(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

(56)对比文件

US 2004006091 A1,2004.01.08,

审查员 焦士勇

权利要求书4页 说明书32页

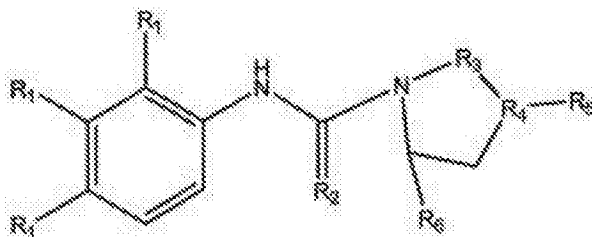
(54)发明名称

刺激神经形成和抑制神经元变性的方法和组合物

(57)摘要

本发明提供用于刺激神经形成的方法和包含用于刺激神经形成的化合物的组合物。该方法和包含该化合物的组合物也可以用于抑制神经元变性。因此,本发明可以用于治疗特征在于神经元丧失和神经形成减少的疾病和病症,包括阿尔茨海默病、中风、外伤性脑损伤和抑郁症。本发明也可以用于研究产品,包括单个药剂或药剂的混合物,以促进、增加、区分或维持干细胞或祖细胞的神经元。

1. 一种用于刺激神经形成和/或抑制神经元变性的药物组合物, 包含下式的化合物及药学可接受的载体:



其中:

R₁选自F、R₇和-OR₇, 其中R₇是任选被卤素取代的1-2个碳的烷基;

R₂选自O或S;

R₃是(CH₂)_m, 其中m是3;

R₄是N;

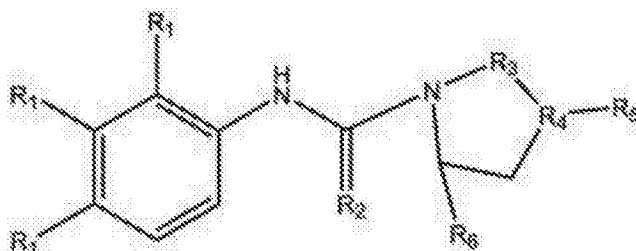
R₅是任选地被CN、卤素、R₈或-OR₈取代的杂环芳基, 其中R₈是C₁₋₁₈烷基; 和

R₆是H。

2. 权利要求1的药物组合物, 其中至少一个R₁不是氢。

3. 权利要求1的药物组合物, 其中R₁可以互相相同或至少一个R₁不同。

4. 具有下列结构的化合物在制备用于在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的药物组合物中的用途, 所述药物组合物包含所述化合物:



其中:

R₁选自F、R₇和-OR₇, 其中R₇是任选地被卤素取代的1-2个碳的烷基;

R₂选自O或S;

R₃是(CH₂)_m, 其中m是3;

R₄是N;

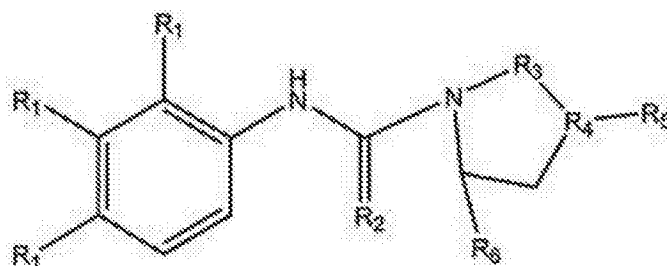
R₅是任选地被CN、卤素、R₈或-OR₈取代的杂环芳基, 其中R₈是C₁₋₁₈烷基; 和

R₆是H, 及药学可接受的载体。

5. 权利要求4的用途, 其中所述化合物中R₁可以互相相同或至少一个R₁不同, 及所述药物组合物还包含药学可接受的载体。

6. 权利要求4的用途, 其中所述刺激神经形成和/或抑制神经元变性是治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

7. 下式的化合物:



其中：

R₁选自F、R₇和-O-R₇，其中R₇是任选地被卤素取代的1-2个碳的烷基；

R₂选自O或S；

R₃是(CH₂)_m，其中m是3；

R₄是N；

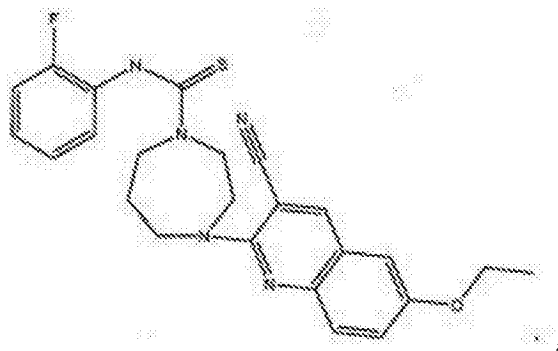
R₅是任选地被CN、卤素、R₈或-OR₈取代的杂环芳基，其中R₈是C₁₋₁₈烷基；和

R₆选自H或CO-N-R，其中R是芳杂环基。

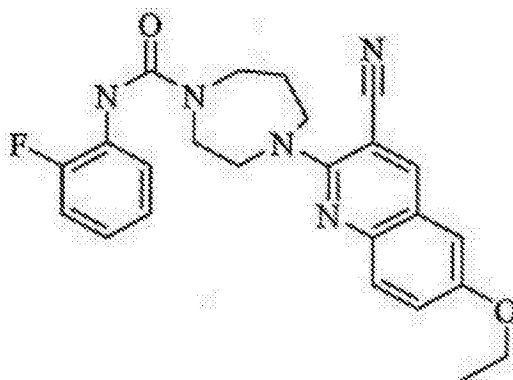
8. 权利要求7的化合物，其中至少一个R₁不是氢。

9. 权利要求7的化合物，其中R₁可以互相相同或至少一个R₁不同。

10. 具有下列结构的化合物：



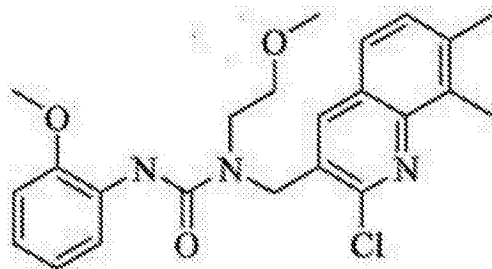
11. 具有下列结构的化合物在制备用于在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的药物组合物中的用途，所述药物组合物包含所述化合物：



及药学可接受的载体。

12. 权利要求11的用途，其中所述刺激神经形成和/或抑制神经元变性是治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

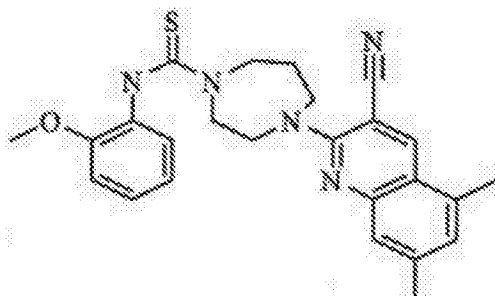
13. 具有下列结构的化合物在制备用于在哺乳动物中刺激神经形成的药物组合物中的用途，所述药物组合物包含所述化合物：



及药学可接受的载体。

14. 权利要求13的用途, 其中所述刺激神经形成是治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

15. 具有下列结构的化合物在制备用于在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的药物组合物中的用途, 所述药物组合物包含所述化合物:



及药学可接受的载体。

16. 权利要求15的用途, 其中所述刺激神经形成和/或抑制神经元变性是治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

17. 一种试剂盒, 包含两个或更多个容器, 具有包含治疗有效量的药物组合物的第一容器, 和包含载体、赋形剂或稀释剂的第二容器, 其中该药物组合物包含权利要求7的任一化合物。

18. 权利要求17的试剂盒, 其中第三容器包含治疗可接受量的其他治疗活性剂。

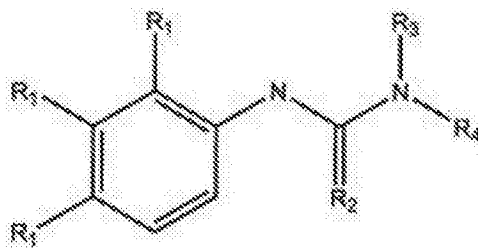
19. 一种试剂盒, 包含权利要求7的任一化合物的组合物, 标准的研究级试剂和对照标准品。

20. 权利要求19的试剂盒, 包含两种或更多种包含权利要求7的任一化合物的组合物。

21. 权利要求17-20中任一项的试剂盒在制备用于在选自神经干细胞、胚胎干细胞和祖细胞的哺乳动物细胞中促进神经形成的物品中的用途, 所述用途包括:

在包含权利要求7的任一化合物的组合物存在下, 在细胞培养基中培养细胞, 和观察所述细胞的神经形成的表达, 选自更大的细胞数目、细胞的质量、细胞的分化或其组合。

22. 具有下列结构的化合物在制备用于在哺乳动物中刺激神经形成的药物组合物中的用途, 所述药物组合物包含所述化合物:



其中：

R₁独立地是R₇或-O-R₇，其中R₇是1个碳的烷基；

R₂是O；

R₃是1-3个碳的醚；和

R₄是取代的杂芳-烷基或R₄是取代的3-喹啉基甲基。

23. 权利要求22的用途，其中所述化合物中R₁互相相同或至少一个R₁不同，及所述药物组合物还包含药学可接受的载体。

24. 权利要求22的用途，其中所述刺激神经形成是治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

刺激神经形成和抑制神经元变性的方法和组合物

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2006/036463进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为200680041424.6,其申请日为2006年9月19日,发明名称为“刺激神经形成和抑制神经元变性的方法和组合物”)的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明一般涉及神经病学领域。更具体地,本发明提供了刺激神经形成和抑制神经元变性的方法和组合物

[0003] 发明背景

[0004] 阿尔茨海默病是一种逐渐破坏神经元的脑部疾病。在美国超过4百50万的人患有阿尔茨海默病,它们最常在老年人中发生。65岁以上患阿尔茨海默病的危险每5年增加1倍,在85岁达到50%。患阿尔茨海默病的患者丧失了学习、记忆、说理、作判断、沟通和进行日常活动的的能力。照顾阿尔茨海默病患者的直接和间接花销每年至少增加1000亿美元。

[0005] 中风和外伤性脑损伤也会导致神经元丧失并导致认知衰退。

[0006] 刺激神经产生也可以用于治疗抑郁症。抑郁症是根据情绪的最终变化而进行分类的,它也可能与精神病有关。由MRI成像研究第一次发现的抑郁症、应激和神经产生出现之间的关系表明了,在大多数抑郁症中右和左海马体积减小(Sheline等人,1996;Bremner等人,2000;Mervaala等人,2000)。进一步的研究表明,在抑郁症患者的脑中观察到的体积减小是由于对海马具有特异性的糖皮质激素-诱导的神经元丧失(Lee等人,2002 review; Lucassen等人,2001;Sapolsky 2000)。

[0007] 其他研究进一步证明了神经形成和抑郁症之间的密切关系。数据表明,长期的应激会导致体积改变和神经形成减少(Czeh等人,2001;Pham等人,2003)。另一方面,导致神经形成减少的药剂也可以在抑郁症中作为致病因子,特别是糖皮质激素和排泄5-羟色胺(Brezun和Daszuta,1999)。最后,使用X-射线来除去小鼠中氟西汀-诱导的神经形成导致的新细胞的研究可以逆转新抑制进食表中的抗抑郁行为活动(Santerelli等人,2003)。

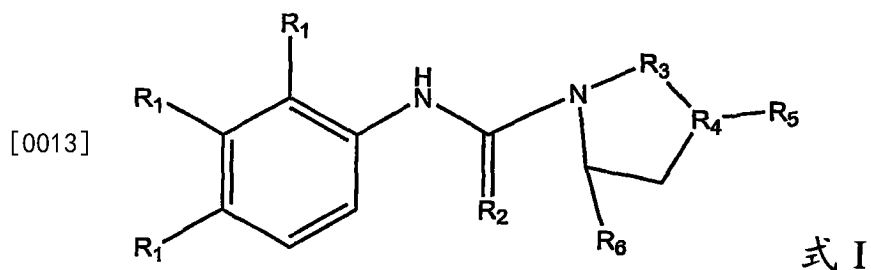
[0008] 使用神经形成剂来治疗阿尔茨海默病或抑郁症的一个挑战是,新生的神经元必须存活足够长的时间以产生功能性神经元。需要一种神经性药剂,其可以促进神经元前体的增殖和促进神经元的分化和存活。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明提供用于刺激神经形成的方法和包含用于刺激神经形成的化合物的组合物。

[0011] 本发明的方法和组合物对于治疗神经变性疾病阿尔茨海默病和神经精神病例如抑郁症是特别有用的。该方法和组合物也适于制造作为单一组合物或作为组合物的混合物的研究产品。本发明的方法和包含该化合物的组合物也可以用于抑制神经元变性。因此,本发明发现特别可以用于治疗特征在于神经元丧失的疾病和病症,包括但不限于,阿尔茨海默病、中风、外伤性脑损伤和抑郁症。本文所公开的是化合物,制备该化合物的方法,包含该化合物的组合物和使用该化合物的方法。

[0012] 在一个方面,本发明提供组合物,其包含用于刺激神经形成和/或抑制神经元变性的化合物。在一个特定的实施方案中,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



[0014] 其中:

[0015] 在各个位置上的R₁独立地选自F、Cl、Br、R₇或-O-R₇,其中R₇是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0016] R₂选自O或S;

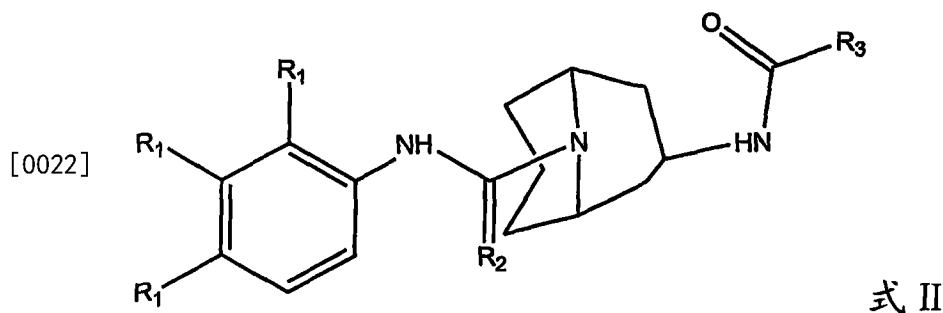
[0017] R₃是(CH₂)_m,其中m是1,2或3;

[0018] R₄选自N和(CH_n),其中n等于1或2,条件是当R₄是氮时,R₃中的m应当不等于1;

[0019] R₅是取代的杂环芳基;和

[0020] R₆是H。

[0021] 在另一个实施方案中,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



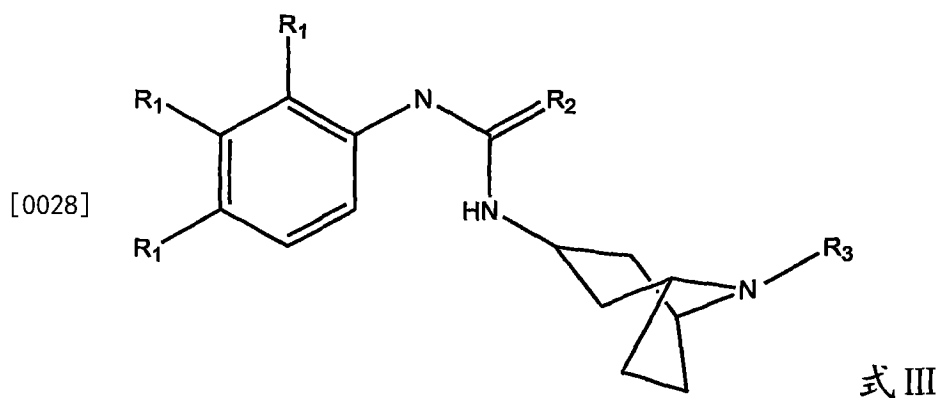
[0023] 其中:

[0024] 在各个位置上的R₁独立地选自F、Cl、Br、R₇或-O-R₇,其中R₇是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0025] R₂选自O或S;和

[0026] R₃选自烷基、环烷基、1-10个碳的芳烷基、取代的芳基或取代的杂芳基。

[0027] 在一个可替代的实施方案中,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



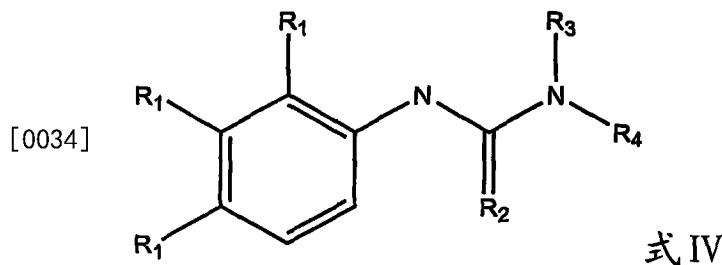
[0029] 其中:

[0030] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 或 $-OR_7$ ，其中 R_7 是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基；

[0031] R_2 选自O或S；和

[0032] R_3 选自取代的烷基、环烷基、芳基、1-12个碳的芳烷基、杂芳基或杂芳-烷基。

[0033] 在另一个实施方案中，组合物可以包含具有下列结构的化合物：



[0035] 其中：

[0036] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 或 $-OR_7$ ，其中 R_7 是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基；

[0037] R_2 选自O或S；

[0038] R_3 选自1-6个碳的烷基或1-6个碳的醚；和

[0039] R_4 选自6-14个碳的芳基、芳烷基、取代的芳基、取代的杂芳基或取代的杂芳-烷基。

[0040] 在另一个方面，本发明涉及方法和包含在治疗与神经元丧失有关的任何疾病的治疗中有用的化合物的组合物。更具体地，本发明进一步提供了在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法。在一个具体的实施方案中，本发明可以包含给哺乳动物施用包含所述化合物的组合物。包含所述化合物的组合物可以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性的量施用。

[0041] 在一个进一步的实施方案中，一种治疗患有神经变性疾病或病症的哺乳动物的方法可以包括将有效量的包含所述化合物的组合物施用于哺乳动物。

[0042] 在一个进一步的实施方案中，一种治疗患有神经精神疾病或病症的哺乳动物的方法可以包括将有效量的包含所述化合物的组合物施用于哺乳动物。

[0043] 在另一个方面，本发明也包括包含所述化合物的药物组合物。也公开了有效量的包含该化合物的药物组合物的施用途径和剂量。本发明的化合物可以与其他药剂以不同的方案联合施用以有效地治疗疾病。

[0044] 本发明还包括包含本发明的化合物和组合物的试剂盒，如本领域所知，它可以作为一种手段来根据当前临床实践的需要提供标准试剂和药物。本发明的试剂盒包括试验和筛选试剂盒和方法，以便能使医生测定体液中活性成分的水平。本发明的试剂盒也包括研究级的试剂及研究者可以使用和购买的试剂盒。

[0045] 发明详述

[0046] 应当理解的是，本发明并不限于本文所述的特定方法、试验等等，因为它们都是可以改变的。也应当理解的是，本文所使用的术语仅仅是出于描述具体实施方案的目的，并不意欲限制本发明的范围。

[0047] 除非另有说明，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员一般所理解的相同含义。尽管可以在实施或试验本发明中使用本文所述的那些类似

或相同的任何方法和组合物,但也描述了优选的方法和组合物。

[0048] I. 定义

[0049] 本文使用的术语“化合物”是指本文所述的结构和式的所有重复形式,也包括其生理学可接受的盐。本发明的化合物的生理学可接受的盐的例子包括适当碱产生的盐,例如碱金属例如钠和碱土金属例如镁、铵和 NX_4^+ (其中X是 C_1 - C_4 烷基)。氨基的生理学可接受的盐可以包括但不限于有机羧酸例如醋酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙磺酸、乳糖酸和琥珀酸;有机磺酸例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸;和无机酸例如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。羧基化合物的生理学可接受的盐包括但不限于,该化合物的阴离子与适当的阳离子例如 Na^+ 和 NX_4^+ (其中X独立地选自H或 C_1 - C_4 烷基)的组合。

[0050] 对于治疗应用,本发明的化合物的盐将是生理学可接受的,即,这些盐是由生理学可接受的酸或碱产生的,但是非生理学可接受的酸或碱的盐也可以在生理学可接受的化合物的制备或纯化中使用。因此,这些盐无论是否是由生理学可接受的酸或碱产生的,都是在本发明的范围内。

[0051] “烷基”是 C_1 - C_{18} 的烃,包含正、仲、叔或环碳原子。

[0052] “烯基”是 C_2 - C_{18} 的烃,包含具有至少一个不饱和位点的正、仲、叔或环碳原子,即碳碳 sp^2 双键。例子包括但不限于,乙烯或乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、环戊烯基($-\text{C}_5\text{H}_7$)和5-己烯基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。“炔基”是 C_2 - C_{18} 的烃,包含具有至少一个不饱和位点的正、仲、叔或环碳原子,即碳碳 sp 叁键。例子包括但不限于,乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)和炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0053] 术语“亚烷基(alkylene)”和“烷基二基”分别是指1-18个碳原子的饱和的、有支链或直链或环烷基,它们具有通过除去母体烷烃的相同或两个不同的碳原子上的2个氢原子而产生的两个单价基团中心。典型的烷撑基团包括但不限于,亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,2-乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等等。“亚烯基”是指2-18个碳原子的不饱和的、有支链或直链或环烷基,它们具有通过除去母体烯烃即碳-碳双键部分的相同或两个不同的碳原子上的2个氢原子而产生的两个单价基团中心。典型的亚烯基基团包括但不限于1,2-乙烯($-\text{CH}=\text{CH}-$)。

[0054] “亚炔基”是指2-18个碳原子的不饱和的、有支链或直链或环烷基,它们具有通过除去母体炔烃即碳-碳叁键部分的相同或两个不同的碳原子上的2个氢原子而产生的两个单价基团中心。典型的亚炔基基团包括但不限于,乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)和4-戊炔基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$)。

[0055] “芳基”是指通过除去母体芳香环系统的单个碳原子上的一个氢原子而产生的6-20个碳原子的单价芳香烃基。典型的芳基包括但不限于,苯、取代的苯、萘、蒽、联苯等等衍生得到的基团。

[0056] “杂芳基”是指通过除去母体芳香环系统的单个碳原子上的一个氢原子而产生的一个或多个碳原子和一个或多个选自N、O、S或P的原子的单价芳香基。杂芳基可以是具有3到7个环成员的单环(2到6个碳原子和1到3个选自N、O、S或P的杂原子)或具有7到10个环成员的双环(4到9个碳原子和1到3个选自N、O、S或P的杂原子)。杂芳基双环具有排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统的7到10个环原子(6到9个碳原子和1到2个选自N、O和S的

杂原子);或具有排列为双环[5,6]或[6,6]系统的9到10个环原子(8到9碳原子和1到2个选自N、O和S的杂原子)。杂芳基可以通过稳定的共价键通过碳、氮、硫、磷或其他原子与药物骨架相连。杂芳基包括吡啶基、二氢吡啶基异构体、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、s-三嗪基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、呋喃基、硫代呋喃基、噻吩基和吡咯基。

[0057] “芳烷基”是指脂肪族烷基,其中与碳原子,典型地末端或sp³碳原子相连的一个氢原子,被芳基取代。典型的芳烷基包括但不限于,苄基、2-苄基乙-1-基、2-苄基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苄基乙-1-基等等。芳烷基包含6到20碳原子,例如芳烷基的烷基部分,包括烷基、烯基或炔基是1到6个碳原子,芳基部分是5到14个碳原子。

[0058] 取代的取代基例如“取代的烷基”、“取代的芳基”、“取代的杂芳基”和“取代的芳基烷基”分别是指烷基、芳基和芳基烷基,其中用一个取代基分别独立地取代一个或多个氢原子。典型的取代基包括但不限于,-X、-R、-O⁻、-OR、-SR、-S⁻、-NR₂、-NR₃、 >=NR 、-CX₃、-CN、-OCN、-SCN、-N >=C=O 、-NCS、-NO、-NO₂、 >=N_2 、-N₃、NC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NRR、-S(=O)₂O⁻、-S(=O)₂OH、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)O₂RR、-P(=O)O₂RR-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)₂、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O⁻、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR,其中X分别独立地是卤素:F、Cl、Br或I;和R分别独立地是-H、烷基、芳基、杂环、保护基或前药部分。亚烷基、亚烯基和亚炔基可被类似地取代。

[0059] “杂环”是指包含至少一个N、O、S或P的饱和、不饱和或芳香环系统。因此,杂环包括杂芳基。本文使用的杂环包括但不限于在PAQUETTE, PRINCIPLES OF MODERN HETEROCYCLE CHEMISTRY(W.A. Benjamin, New York, 1968),特别是在第1, 3, 4, 6, 7和9章中;和THE CHEMISTRY OF HETEROCYCLE COMPOUNDS, A SERIES OF MONOGRAPHS(John Wiley & Sons, New York, 1950至今),特别是第13, 14, 16, 19和28卷;KATRITZKY等人, COMPREHENSIVE HETEROCYCLE CHEMISTRY(Pergamon Press, 1996);和82 J. AM. CHEM. SOC. 5566(1960)描述的杂环。

[0060] 杂环包括但不限于,吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢硫代苯基、硫氧化的四氢硫代苯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、噻萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚子基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、二-四氢呋喃基、四氢吡喃基、二-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛基、三嗪基、6H-1,2,5-硫代二嗪基、2H,6H-1,5,2-二硫嗪基、噻吩基、噻蒎基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、吩噻嗪基、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、肽嗪基、萘啶基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咔唑基、咔唑基、β-咔啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噻嗪基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并噁唑基、氧吲哚基、苯并噁唑基和isatinoyl。

[0061] 碳连接的杂环包括但不限于,在吡啶的2,3,4,5或6位,哒嗪的3,4,5或6位,嘧啶的2,4,5或6位,吡嗪的2,3,5或6位,呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2,3,4

或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2,4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3,4或5位,氮丙啶的2或3位,吡啶的2,3或4位,喹啉的2,3,4,5,6,7或8位或者异喹啉的1,3,4,5,6,7或8位连接的那些。更典型的,碳连接的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0062] 氮连接的杂环包括但不限于,在氮丙啶、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的1位,异吡啶或异二氢吡啶的2位,吗啉的4位和吡嗪或β-吡嗪的9位连接的那些。更典型地,氮连接的杂环包括1-氮丙啶基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。“碳环”是指饱和、不饱和或芳环,作为单环时其具有3到7个碳原子,作为双环时其具有7到12个碳原子。单环碳环具有3到6个环原子,更典型地具有5或6个环原子。双环碳环具有7-12个环原子,例如排列为双环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]环,或具有9或10个碳原子,排列为双环[5,6]或[6,6]系统。单环碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、苯基、spiry1和萘基。因此碳环包括芳基。

[0063] 本文使用的术语“手性”是指具有镜像配偶体的不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与它们的镜像配偶体可重叠的分子。

[0064] 术语“立体异构体”是指具有相同的化学结构,但在空间上原子或基团的排列不同的化合物。

[0065] “非对映体”是指具有两个或更多个的手性中心的立体异构体,它的分子互相不为镜像。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映体的混合物可以利用高分辨率分析方法例如电泳和色谱来分离。

[0066] “对映体”是指化合物的两种立体异构体,它们互相之间是不可重叠的镜像。

[0067] 本文使用的立体化学的定义和约定一般遵循MCGRAW-HILL DICTIONARY OF CHEMICAL TERMS(S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Book Company,New York,1984);和ELIEL,E.和WILEN,S.,STEREOCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS(John Wiley & Sons, Inc.,New York,1994)。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏光的平面的能力。在描述光学活性的化合物时,使用前缀D和L或R和S来描述分子的绝对构型的手性中心。使用前缀d和l或(+)和(-)来命名化合物的平面偏光的旋转,(-)或l是指左旋的。具有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了互为镜像外这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也称作对映体,这些异构体的混合物通常称作对映体混合物。对映体的50:50混合物称作外消旋混合物或外消旋物,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体专一性时通常会发生这种情况。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指没有光学活性的两种对映体物质的等摩尔混合物。

[0068] 本文使用的术语“治疗”、“疗法”等等一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应可以是预防性的,完全或部分地预防了疾病或其症状和/或可以是治疗性的,部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任意治疗,包括:(a)预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状;(b)抑制疾病的症状,即阻止其发展;或(c)缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

[0069] 本文使用的术语“药学可接受的载体”是指任意和全部的溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等张剂和药学活性物质的吸收延迟剂,这些是本领域公知的。除了与该化合物不相容的任何常规介质或试剂外,关注它在治疗性组合物中的应用。补充性的化合物也可以掺入到该组合物中。

[0070] 本文使用的术语“赋形剂”是指所使用的添加剂,以将活性化合物转换为适合预定目的的形式。对于适合施用于人的本发明的组合物,术语“赋形剂”是指在HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, American Pharmaceutical Association, 2nd Ed. (1994)中描述的那些赋形剂,将其以整体引入本文。术语“赋形剂”是指包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、溶剂、悬浮剂、染料、膨胀剂、表面活性剂、辅料等等。液体赋形剂可以选自各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油、氢化植物油、棉籽油、落花生油、玉米油、胚油、橄榄油或蓖麻油等等。

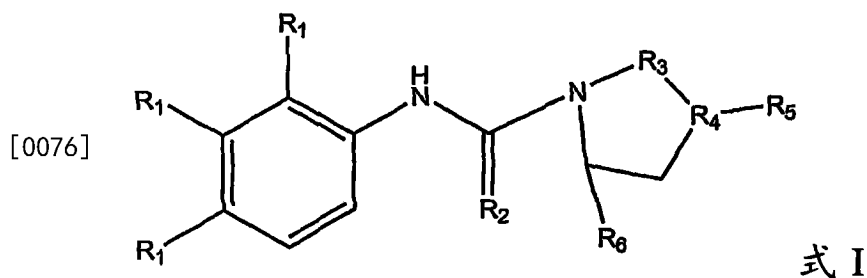
[0071] 适当的赋形剂也包括但不限于,填充剂例如糖、乳糖、果糖、蔗糖、肌醇、甘露醇或山梨糖醇、木糖醇、海藻糖、纤维素制品和/或磷酸钙、磷酸三钙或磷酸氢钙,以及淀粉糊、使用变性淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨糖酯、微晶纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮和淀粉羟乙酸钠和/或聚乙烯吡咯烷酮及其混合物。如果需要,可以加入崩解剂,例如上述的淀粉和羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。辅料包括硅石、硬脂酸或其盐,例如硬脂酸镁、硬脂酸延胡索酸钠或硬脂酸钙。

[0072] 短语“治疗有效量”是指所述化合物的量可以有效地预防、改善、治疗或延迟疾病或病症的发生。

[0073] 本发明的药物组合物可以施用于任何可以体验本发明的化合物的有益效果的动物。这些动物包括人和非人的动物例如灵长类、宠物和农场动物。

[0074] II. 化合物的描述

[0075] 在一个方面,本发明包括包含具有下列结构的化合物的组合物:



[0077] 其中:

[0078] 在各个位置上的R₁独立地选自F、Cl、Br、R₇或-O-R₇,其中R₇是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0079] R₂选自O或S;

[0080] R₃是(CH₂)_m,其中m是1,2或3;

[0081] R₄选自N和(CH_n),其中n等于1或2,条件是当R₄是氮时,R₃中的m应当不等于1;

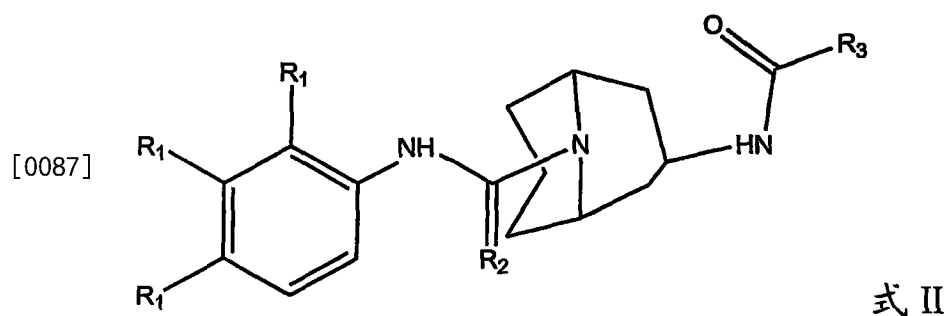
[0082] R₅是取代的杂环芳基;和

[0083] R₆是H。

[0084] 在另一个实施方案中,至少一个 R_1 可以不是氢。在另一个实施方案中,取代的杂环芳基可以是任选取代的2-噻啉基、2-吡啶基、2-或4-嘧啶基或苯并噁唑基。在一个可替代的实施方案中,芳杂环基可以是任选取代的2-噻啉基、2-吡啶基、2-或4-嘧啶基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基或苯并噁唑基。

[0085] 进一步地,该组合物可以包含具有式4-(3-氰基-6-乙氧基-噻啉-2-基)-[1,4]二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺;4-(3-氰基-5,7-二甲基-噻啉-2-基)-[1,4]二氮杂草-1-羧硫代酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺;4-苯并噁唑-2-基-哌啶-1-羧硫代酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺;或吡咯烷-1,2-二羧酸2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基酰胺1-[(4-氯-苯基)-酰胺]的化合物。

[0086] 在另一个方面,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



[0088] 其中:

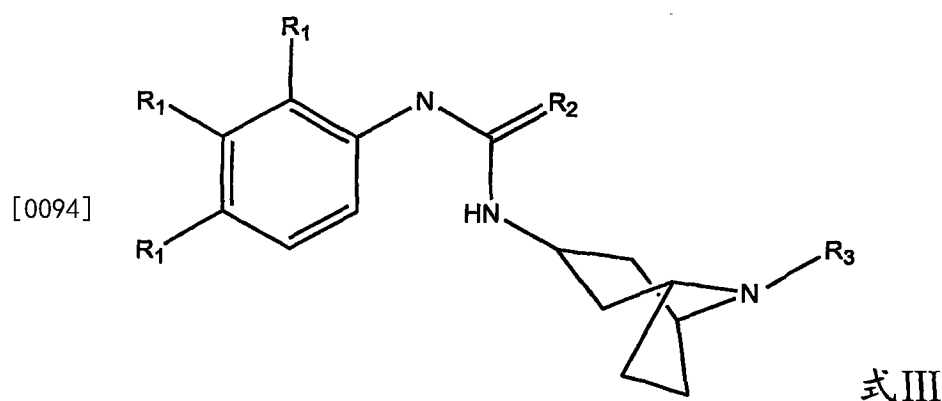
[0089] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 或 $-OR_7$,其中 R_7 是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0090] R_2 选自O或S;和

[0091] R_3 选自烷基、环烷基、1-10个碳的芳烷基、取代的芳基或取代的杂芳基。

[0092] 在另一个实施方案中,至少一个 R_1 可以不是氢。该组合物可以包含具有式3-(环丙烷羰基-氨基)-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸对甲苯酰胺;3-(2-甲基-苯甲酰氨基)-9-氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸对甲苯酰胺的化合物。

[0093] 在另一个方面,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



[0095] 其中:

[0096] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 或 $-OR_7$,其中 R_7 是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

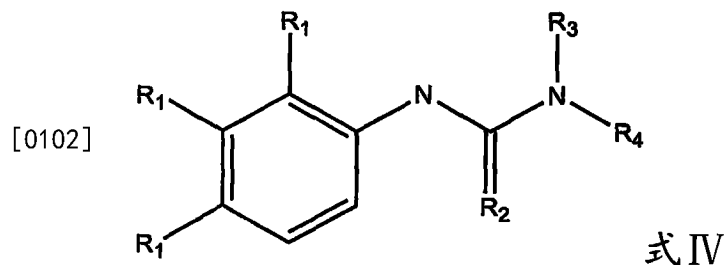
[0097] R_2 选自O或S;和

[0098] R_3 选自取代的烷基、环烷基、芳基、1-12个碳的芳烷基、杂芳基或杂芳-烷基。

[0099] 在另一个实施方案中,至少一个R₁可以不是氢。该组合物可以包含式1-(8-苄基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-(2-氯-苯基)-硫脲的化合物。

[0100] 在另一个实施方案中,至少一个R₁可以不是氢。该组合物可以包含式1-(8-苄基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-3-(2-氯-苯基)-硫脲的化合物。

[0101] 在另一个方面,组合物可以包含具有下列结构的化合物:



[0103] 其中:

[0104] 在各个位置上的R₁独立地选自F、Cl、Br、R₇或-O-R₇,其中R₇是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

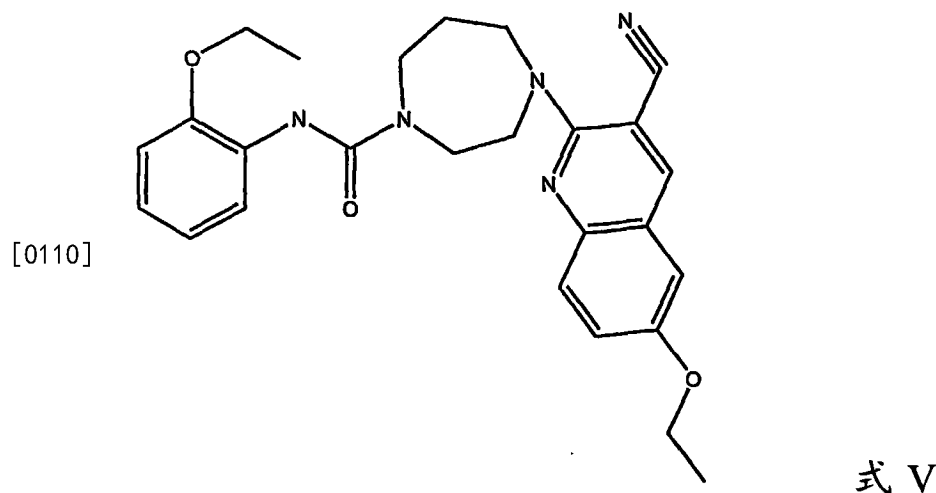
[0105] R₂选自O或S;

[0106] R₃选自1-6个碳的烷基或1-6个碳的醚;和

[0107] R₄选自6-14个碳的芳基、芳烷基、取代的芳基、取代的杂芳基或取代的杂芳-烷基。

[0108] 在另一个实施方案中,R₄可以选自任选取代的3-喹啉基甲基、2-吡啶基、2-吡啶基甲基、2-或4-噻啶基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基或苯并噁唑基。

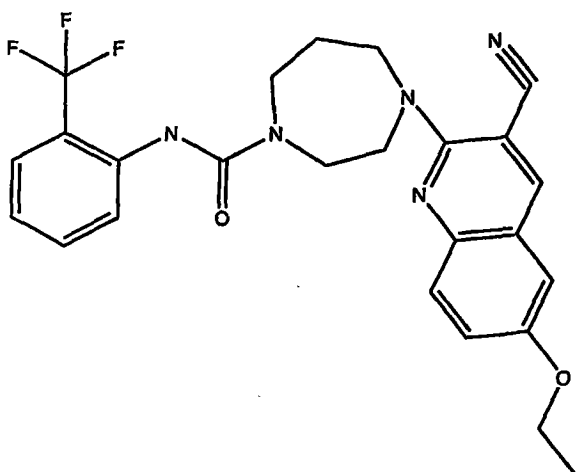
[0109] 本发明的进一步的实施方案包括具有下式的化合物:



[0111] 或包含所述组合物的药物组合物。

[0112] 一个进一步的实施方案包括具有下式的化合物:

[0113]

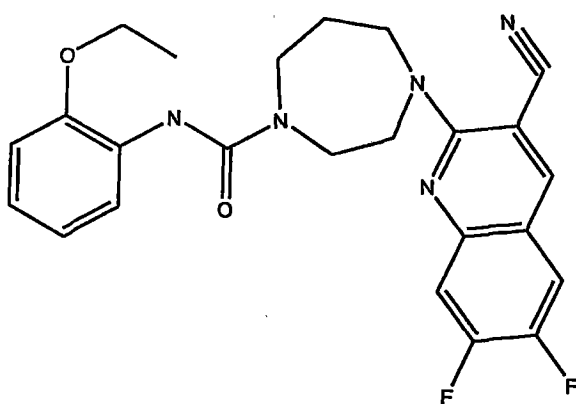


式 VI

[0114] 或包含所述组合物的药物组合物。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明包括具有下式的化合物:

[0116]



式 VII

[0117] 或包含所述组合物的组合物。

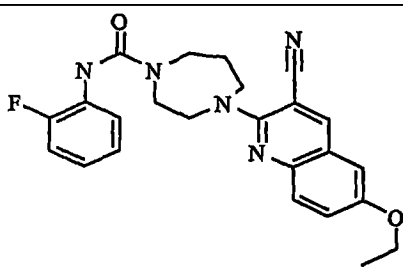
[0118] 本发明的其他实施方案包括下式的化合物和包含所述化合物的组合物:

[0119] 表1

[0120]

结构	名称
----	----

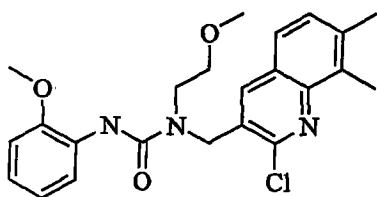
[0121]



式 VIII

[0122] 4-(3-氰基-6-乙氧基-喹啉-2-基)-[1,4]二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺

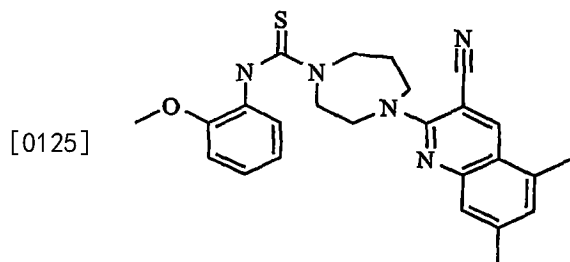
[0123]



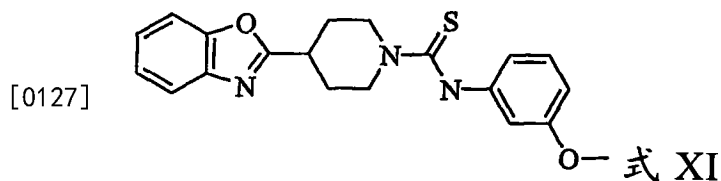
式 IX

[0124] 1-(2-氯-7,8-二甲基-喹啉-3-基甲基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-苯

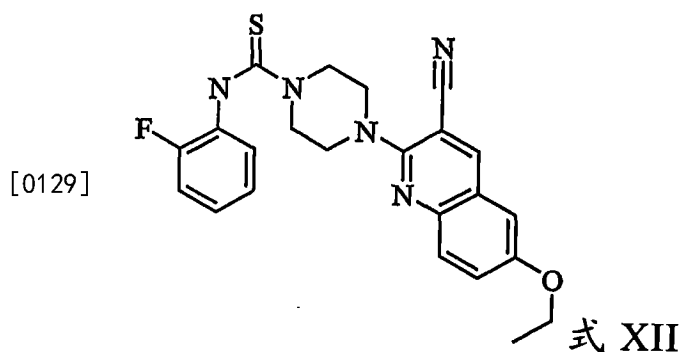
基)-脲



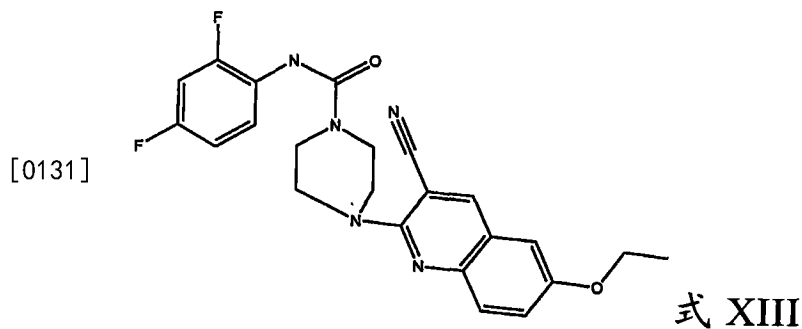
[0126] 4-(3-氰基-5,7-二甲基-喹啉-2-基)-[1,4]二氮杂草-1-羧硫代酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺



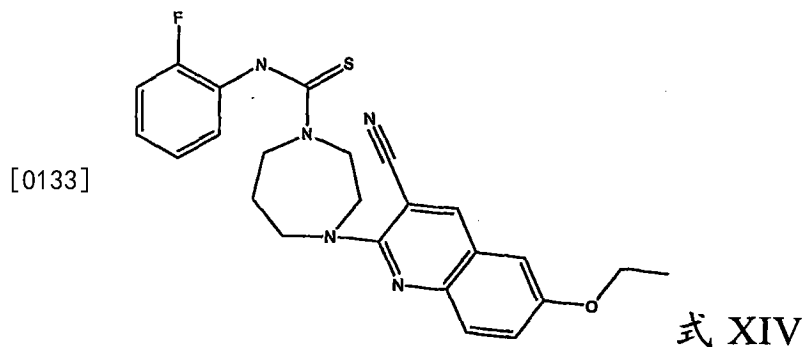
[0128] 4-苯并噁唑-2-基-哌啶-1-羧硫代酸(3-甲氧基-苯基)-酰胺



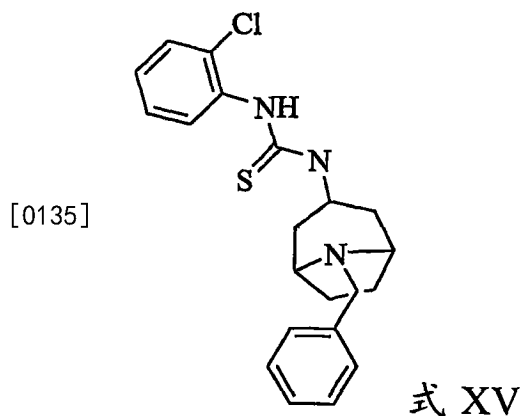
[0130] 4-(3-氰基-6-乙氧基-喹啉-1-基)-1,4-哌嗪-1-羧酸(2-氟苯基)-硫代酰胺



[0132] 4-(3-氰基-6-乙氧基-喹啉-1-基)-1,4-哌嗪-1-羧酸(2,4-二氟苯基)-酰胺



[0134] 4-(3-氰基-6-乙氧基-喹啉-1-基)-1,4-二氮杂草-1-羧酸(2-氟苯基)-硫代酰胺。



[0136] 该组合物可以包含具有式1-(2-氯-7,8-二甲基-喹啉-3-基甲基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-苯基)-脲的化合物。

[0137] 该组合物可以包含具有式1-(2-氯-7,8-二甲基-喹啉-3-基甲基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-苯基)-脲的化合物。

[0138] 在某些实施方案中, R₁到R₆中的至少一个可以包括但不限于, 烷基、芳基、烯基、炔基、亚烷基、烷基二基、亚烯基、亚炔基、芳基烷基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烯基、杂烷基、杂芳基、卤素、烷氧基、芳氧基、硫代烷基、硫代芳基、甲硅烷基、硅氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基等等, 包括其直链或有支链的衍生物、其环状衍生物、其取代的衍生物、其杂原子衍生物、其杂环衍生物、其官能化的衍生物、其盐、其异构体或其组合。

[0139] 在一个实施方案中, R₁到R₆中的至少一个可以是如上定义的杂环或碳环衍生物。

[0140] 此外, R₁到R₆的取代或官能化的衍生物包括但不限于, 包含取代基例如酰基、甲酰基、羧基、酰卤、酰胺、氨基、叠氮基、酸、烷氧基、芳氧基、卤素、羰基、醚、酯、硫醚、硫酯、腈、硫代烷基、硫代芳基、磺酸及其盐、硫醇、烯基、炔基、硝基、亚胺、酰亚胺、烷基、芳基、其组合等等的基团。

[0141] 本发明的R₁到R₆可以进一步包括但不限于, H; 甲基; 乙基; 丙基; 丁基; 戊基; 己基; 庚基; 辛基; 乙烯基; 丙烯基; 丁烯基; 乙炔基; 丙炔基; 丁炔基; 环丁基; 环戊基; 环己基; 环丁烯基; 环戊烯基; 环己烯基; 苯基; 甲苯基; 二甲苯基; 苄基; 萘基; 吡啶基; 呋喃基; 四氢-1-萘基; 哌啶基; 吡咯基; 二氢吡咯基; 吡咯烷基; 2-(甲氧基甲基)吡咯烷基; 哌嗪基; 喹啉基; 喹啉基; 烷基化-1,3-二氧杂环戊烯; 三嗪基; 吗啉基; 苯基吡啶基; 茚满基; 吡啶吡啶基; 噻二唑基; 绕丹基; 硫代内酯基; 二苯并呋喃基; 苯并噻唑基; 同哌啶基; 噻唑基; 奎宁环基; 异噻唑酮基; 其任意的异构体、衍生物或取代的类似物; 或任意的取代或未取代的化学基团例如醇、醚、硫醇、硫醚; 季胺、仲胺、伯胺、酯、硫酯、羧酸、二醇、二酯、丙烯酸、丙烯酸酯、甲硫氨酸乙酯、苄基-1-半胱氨酸乙酯、亚胺、醛、酮、酰胺或二烯。

[0142] 最后, 本发明的化合物的一般结构可以包括所有的所显示的取代基的饱和状态, 例如任意取代基的所有烯、二烯、三烯和炔衍生物。一般结构也包括由取代基的特定排列产生的所有构象异构体、结构异构体和立体异构体。一般结构也包括所有的对映体、非对映体和其他旋光异构体, 不论是对映体或外消旋的形式或立体异构体的混合物。

[0143] 尽管在式I到XIV的图中只描绘了单种的旋光异构体, 但我们认为这包括了每种旋光异构体、对映体和外消旋混合物。

[0144] III. 包含本发明的化合物的组合物

[0145] 本发明也包括包含所述化合物的药物组合物。也公开了有效量的包含该化合物的药物组合物的施用途和剂量。本发明的化合物可以与其他药剂以不同的方案联合施用以有效地治疗疾病。

[0146] 本发明的药物组合物可以施用于任何可以体验本发明的化合物的有益效果的动物。这些动物包括人和非人的动物例如宠物和农场动物。

[0147] 本发明的药物组合物可以以本领域已知的方式施用于患者。所施用的剂量将取决于受者的年龄、健康和重量、联合治疗的种类(如果需要)、治疗的频率和所需效果的性质。

[0148] 除了本文所述的化合物,本发明的药物组合物可以进一步包含至少一种任意适当的辅料,包括但不限于,稀释剂、粘合剂、稳定剂、缓冲剂、盐、亲脂性溶剂、防腐剂、佐剂等等。优选药学可接受的辅料。制备该无菌溶液的例子和方法是本领域公知的,可以在公知的文献中发现,例如但不限于,REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Gennaro, Ed., 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。药学可接受的载体可以是常规选择的,它适合施用途、化合物的溶解度和/或稳定性。

[0149] 本发明有用的药学赋形剂和添加剂,也可以包括但不限于,蛋白质、肽、氨基酸、脂类和碳水化合物(例如糖,包括单糖、二-、三-、四-和低聚糖;衍生的糖例如糖醇、糖醛酸、酯化糖等等;和多糖或糖聚合物),其可以单独或组合形式存在,包含单独或以1-99.99%重量或体积范围存在于组合中。示例性的蛋白质赋形剂包括血清白蛋白例如人血清白蛋白(HSA)、重组人血清白蛋白(rHA)、明胶、酪蛋白等等。对缓冲容量也具有功能的代表性的氨基酸组分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、谷氨酸、门冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、阿司帕坦等等。

[0150] 适合在本发明中使用的碳水化合物赋形剂包括单糖例如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖等等;二糖,例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等等;低聚糖,例如棉籽糖、木蜜三糖、麦芽糊精、葡聚糖、淀粉等等;和糖醇,例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨醇(清凉茶醇)、肌醇等等。

[0151] 该组合物进一步可以包含但不限于药学可接受的载体,例如着色剂、乳化剂、悬浮剂、乙醇、EDTA、柠檬酸盐缓冲液、调味剂和水。

[0152] 本发明的组合物也可以包含防腐剂尼泊金甲酯(也称作4-羟基苯甲酸甲酯;对-羟基苯甲酸甲酯;或METHYL CHEMOSEPT)、尼泊金乙酯(也称作4-羟基苯甲酸乙酯;对-羟基苯甲酸乙酯;或ETHYL CHEMOSEPT)、尼泊金丙酯(也称作4-羟基苯甲酸丙酯;对-羟基苯甲酸丙酯;NIP ASOL;或PROPYL CHEMOSEPT)和/或尼泊金丁酯(也称作4-羟基苯甲酸丁酯;对-羟基苯甲酸丁酯;或BUTYL CHEMOSEPT)。在一些实施方案中,该组合物包含尼泊金甲酯和/或尼泊金丙酯。

[0153] 本发明的乳化剂包括但不限于,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯和其混合物。

[0154] 包含本发明的化合物的该药物组合物也可以包括缓冲剂或pH调节剂。典型地,缓冲剂是由有机酸或碱制备的盐。代表性的缓冲剂包括有机酸的盐,例如柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或邻苯二甲酸的盐;Tris、盐酸氨丁三醇或磷酸盐缓冲液。

[0155] 此外,本发明的药物组合物可以包括聚合物赋形剂/添加剂例如聚乙烯吡咯酮、聚

蔗糖(聚合糖)、葡聚糖结合剂(例如,环糊精例如2-羟丙基- β -环糊精)、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、甜味剂、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂(例如,聚山梨酯例如“吐温20”和“吐温80”)、脂类(例如,磷脂、脂肪酸)、类固醇(例如,胆固醇)和螯合剂(例如,EDTA或EGTA)。适合在本发明中使用的这些和其他已知的药学赋形剂和/或添加剂是本领域已知的,例如在下列文献中列出的那些:REMINGTON:THE SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY(19th ed., Williams & Williams(1995))和PHYSICIAN'S DESK REFERENCE(52nd ed., Medical Economics(1998)),将它们的内容明确、完整地通过参考引入本文。

[0156] 本发明提供了稳定的药物组合物以及包含防腐剂的防腐溶液和组合物,以及适合药学或兽医使用的多用途防腐组合物,其中在药学可接受的组合物中包含至少一种本文所述的化合物。本发明的药物组合物可以任选包含至少一种已知的防腐剂。防腐剂包括但不限于,在水性稀释剂中的苯酚、间甲酚、对甲酚、邻甲酚、氯甲酚、苄基醇、苯基亚硝酸汞、苯氧乙醇、甲醛、氯丁醇、氯化镁(例如,六水合物)、尼泊金烷基酯(甲基、乙基、丙基、丁基等等)、苯扎氯铵、苄索氯铵、甲醋吡喃酮钠和硫柳汞或其混合物。任何适当的浓度或混合物可以是本领域已知的,例如0.001-5%或任意范围或值。非限制性的例子包括,不含防腐剂、0.1-2%间甲酚、0.1-3%苄基醇、0.001-0.5%硫柳汞、0.001-2.0%苯酚、0.0005-1.0%尼泊金烷基酯等等。

[0157] 可以任选向稀释剂中加入其他赋形剂,例如等张剂、缓冲剂、抗氧化剂、防腐促进剂。可以以已知浓度来常规性地使用等张剂例如甘油。优选加入生理学耐受的缓冲剂以提供改善的pH控制。该药物组合物可以覆盖较宽范围的pH,例如从约pH 4到约pH 10,特别地,范围从约pH 5到约pH 9,更特别地,范围从约pH 6.0到约pH 8.0。在一个方面,本发明的制剂的pH为约6.8到约7.8。适当的缓冲剂包括磷酸盐缓冲液、磷酸钠和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0158] 可以任选向药物组合物中加入其他添加剂,例如药学可接受的增溶剂如吐温20(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯)、吐温40(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯)、吐温80(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯)、Pluronic F68(聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物)和PEG(聚乙二醇)或非离子型表面活性剂例如聚山梨酯20或80或泊洛沙姆184或188、**PLURONIC®** polyols、其他嵌段共聚物和螯合剂例如EDTA和EGTA,例如以减少聚集。如果使用泵或塑料容器来施用药物组合物,那么这些添加剂是特别有用的。药学可接受的表面活性剂的存在可以缓解这些组合物聚集的倾向。

[0159] 本发明的组合物也可以包含防腐剂尼泊金甲酯(也称作4-羟基苯甲酸甲酯;对-羟基苯甲酸甲酯;或METHYL CHEMOSEPT)、尼泊金乙酯(也称作4-羟基苯甲酸乙酯;对-羟基苯甲酸乙酯;或ETHYL CHEMOSEPT)、尼泊金丙酯(也称作4-羟基苯甲酸丙酯;对-羟基苯甲酸丙酯;NIPASOL;或PROPYL CHEMOSEPT)和/或尼泊金丁酯(也称作4-羟基苯甲酸丁酯;对-羟基苯甲酸丁酯;或BUTYL CHEMOSEPT)。在一些实施方案中,该组合物包含尼泊金甲酯和/或尼泊金丙酯。

[0160] 本发明的组合物也可以以脂质体的形式施用。如本领域所知,脂质体一般是由磷脂或其他脂类物质产生的。脂质体是由分散在水性介质中的单-或多-层的水合液状晶体形成的。可以使用能形成脂质体的任何无毒性的、生理学可接受的和可代谢的脂类。除了本发明的化合物以外,脂质体形式的组合物可以包括稳定剂、防腐剂、赋形剂等等。优选的脂类是磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂),包括天然和合成的。制备脂质体的方法是本领域已知的(参

见Prescott,ed.,METH.CELL BIOL.14:33(1976))。脂质体、其制备方法和使用的的方法在下列文献中进行了描述:U.S.4,089,8091(process for the preparation of liposomes),4,233,871(methods regarding biologically active materials in lipid vescicles),4,438,052(process for producing mixed miscelles),4,485,054(large multilamellar vescisles),4,532,089(giant-sized liposomes和methods thereof),4,897,269(liposomal drug delivery system),5,820,880(liposomal formulations)等等。

[0161] 在制备本发明的化合物的任意方法中,必须和/或需要保护在任意所关注分子上的敏感性或反应性基团。这可以通过常规的保护基来实现,例如在PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY(1973);和GREENE和WUTS,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (1991)中所述的那些。可以用本领域已知的方法,在方便的后续阶段除去保护基。

[0162] 本发明的化合物可以是溶解或悬浮于预浓缩物(在用稀释剂稀释前)中,在稀释前加入到预浓缩物中,加入到稀释的预浓缩物中或在与预浓缩物混合前加入到稀释剂中。本发明的化合物也可以作为独立的剂型来联合施用以达到治疗效果。任选地,本发明的化合物可以以第一、溶解量和第二、非溶解(悬浮)量来存在。

[0163] 该药物制剂也可以包含适当的包含赋形剂和佐剂的药学可接受的载体,如本文所述,所述载体促进了将活性药物制备成可以施用于动物的制剂的过程。

[0164] 对于以片剂或胶囊的形式口服,化合物可以与口服、无毒性的药学可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等等联合。此外,当需要或必要时,可以将适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到混合物中。适当的粘合剂包括但不限于,淀粉;明胶;天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖;玉米甜味剂;天然和合成胶例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素;聚乙二醇;蜡等等。在这些剂型中使用的润滑剂包括但不限于,油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等等。崩解剂包括但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄胞胶等等。

[0165] 对于口服,该组合物也任选包含甜味剂。甜味剂包括但不限于,蔗糖、果糖、糖精钠、聚糖(SPLEND[®]A)、山梨糖醇、甘露醇、阿司帕坦、环拉酸钠等等及其组合。除了稀释剂例如水、甘油及各种组合外,本发明的口服的水性混悬液、乳液和/或酞剂可以与本文所述的各种甜味剂、调味剂例如但不限于橙子或柠檬调味剂、着色剂例如染料、天然着色剂或色素混合。

[0166] 适合口服的本发明的药物组合物可以以不连续的单元例如分别包含预定量的化合物的胶囊、锭剂、扁囊剂或片剂;粉末或胶囊;在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液;或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂和大丸剂等等存在。

[0167] 可以通过任选用一种或多种助剂压制或制模来制备片剂。制备压制片剂,包括在适当的机器中压缩自由流动形式例如粉末或胶囊形式的化合物,任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。制备模制片剂,包括在适当的机器中模压用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物。可以任选将片剂包衣或刻痕,可以将其配制以实现所述化合物的缓慢或控释释放。

[0168] 此外,包含所述化合物的组合物可以掺入生物可降解的聚合物,以实现化合物的持续释放。生物可降解的聚合物和它们的应用在Brem等人,74 J.NEurosurg.441-46(1991)

中进行了详述。持续释放组合物的适当例子包括包含本发明的化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,该基质是一定形状的物质,例如膜或微囊。持续释放基质的例子包括聚酯、水凝胶(包括聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(U.S.3,773,919)、L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯、可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物例如LUPRON**DEPOT**®(Tap Pharmaceuticals, Inc., Chicago, IU.)(由乳酸羟基乙酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0169] 适合胃肠外施用的药物组合物包括水性和非水性无水注射溶液,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使该制剂与预定受者的血液等张的溶质;和包含悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。该组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器、密封的安瓿和管中,可以贮存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在使用前立即加入无菌液体载体、注射用水。可以由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂来制备即时的注射溶液和混悬液。

[0170] 对于胃肠外施用,需要无菌混悬液和溶液。当需要静脉施用时,使用一般包含适当的防腐剂的等张制剂。该药物组合物可以通过注射包含溶解在惰性水性载体中的化合物的药物组合物来胃肠外施用。本文使用的术语“胃肠外”包括但不限于,皮下注射、静脉、肌肉、腹腔内注射或输注技术。可接受的液体载体包括,植物油例如花生油、棉籽油、芝麻油等等,以及有机溶剂例如丙酮缩甘油、甘油、甲醛等等。该药物组合物可以通过将该化合物溶解或悬浮在液体载体中来制备,以使得最终的制剂包含约0.005%到30%重量的化合物。

[0171] 本发明的组合物也可以包含其他的治疗剂,例如但不限于,亲水性药物、疏水性药物、亲水性大分子、细胞因子、拟肽、肽、蛋白质、类毒素、血清、抗体、疫苗、核苷、核苷酸、核苷类似物、遗传物质和/或其组合。

[0172] 可以在本发明的药物组合物中使用的治疗剂的例子包括但不限于,其他的抗肿瘤药、镇痛药和抗炎药、抗心绞痛药、驱虫药、抗心律不齐药、抗关节炎药、抗哮喘药、抗菌药、抗病毒药、抗生素、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗吐药、抗真菌药、抗痛风药、抗高血压药、抗疟药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱剂、抗帕金森病药、抗原虫药、抗甲状腺药、甲状腺治疗剂、止咳药、抗焦虑药、催眠药、安定药、 β -阻滞药、强心药、皮质激素、利尿药、胃肠药、组胺H-受体拮抗剂、免疫抑制剂、角质层分离剂、血脂调节剂、肌松药、营养药、细胞因子、拟肽、肽、蛋白质、类毒素、血清、镇静药、性激素、性激素拮抗剂或激动剂、兴奋性抗体、疫苗、核苷、核苷类似物和遗传物质。也可以包括两性治疗剂和营养药。

[0173] 其他治疗剂可以溶解或悬浮于预浓缩物(在用稀释剂稀释前)中,在稀释前加入到预浓缩物中,加入到稀释的预浓缩物中或在与预浓缩物混合前加入到稀释剂中。其他治疗剂也可以作为独立的剂型来联合施用以达到治疗效果。任选地,其他治疗剂可以以第一、溶解量和第二、非溶解(悬浮)量来存在。这些其他治疗剂可以是当施用于动物,特别是哺乳动物时具有治疗或其他价值的任意药剂,例如药物、营养药和诊断药。

[0174] 除了本发明的化合物和组合物和其他药学活性剂外,该药物制剂也可以包含适当的包含赋形剂和佐剂的药学可接受的载体,如本文所述,所述载体促进了将活性药物制备成可以施用于动物的制剂的过程。

[0175] 在本发明中有用的药物制剂可以包含一定量的本发明的化合物,该量可以有效地治疗所要治疗的患者的情况、病症或疾病。

[0176] 本发明也涉及用于施用于需要的患者的试剂盒。该试剂盒具有封闭起来以便于区

分的载体装置,以接受两个或更多个容器装置,第一容器包含治疗有效量的药物组合物和载体、赋形剂或稀释剂。任选地,该试剂盒可以具有包含治疗有效量的其他药剂的其他容器装置。

[0177] 该试剂盒包含用于分离组合物的容器,例如分开的瓶或分开的箔盒,但是不同的组合物也可以包含在单个、不分开容器中。典型地,该试剂盒包含施用不同组分的说明。当不同的组分优选是以不同给药间隔施用时或当医生需要各个组分的组合的滴定时,这种试剂盒的形式是特别有利的。本发明的试剂盒包括试验和筛选试剂盒和方法,以便能使医生测定体液中活性成分的水平。本发明的试剂盒也包括研究级的试剂及研究者可以使用和购买的试剂盒。

[0178] IV. 包含本发明的化合物的组合物的施用途径

[0179] 本发明进一步涉及通过下列途径施用所述的至少一种化合物,包括但不限于,口服、胃肠外、皮下、肌肉、静脉内、关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、提腔内、小脑内、脑室内、结肠内、颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、推注、阴道、直肠、含化、舌下、鼻内、离子电渗法或经皮法。

[0180] 有时可能需要单次施用后在较长的时间,一周到一年的时间里递送本发明的化合物。可以使用某些医学装置来为患者提供连续的、间断的或所需的剂量。该装置可以是包含贮药(任选诊断或检测组分)器的扩散装置或其他装置的泵,以调节药物的递送。可以使用各种缓慢释放、长效或植入剂型。剂型可以包含所述化合物的药学可接受的无毒性的盐,该盐在体液中具有较低程度的溶解度,(a)与多元酸例如磷酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、鞣酸、巴莫酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘单-或二-磺酸、聚半乳糖醛酸等等的酸加成盐;(b)与多价金属阳离子例如锌、钙、铋、钡、镁、铝、铜、钴、镍、镉等等或与由例如,N,N'-二苄基-乙二胺或乙二胺形成的有机阳离子的盐;或(c):(a)和(b)的组合,例如鞣酸锌盐。此外,本发明的化合物或相关的不溶性盐,例如上述的那些,可以与例如适合注射的蓖麻油配制成凝胶,单硬脂酸铝凝胶。盐包括但不限于,锌盐、鞣酸锌盐、巴莫酸盐等等。另一种形式的缓释长效注射制剂包含分散或包封在缓慢降解、无毒性、非抗原性的聚合物例如聚乙酸/聚乙醇酸聚合物中的化合物或盐,包括在U.S.3,773,919中描述的制剂。该化合物或其相关的不溶性盐例如上述的那些也可以配制成胆固醇基质的硅橡胶丸剂中,特别是可以用于动物。其他的缓释、长效或植入制剂,例如气体或液体脂质体是文献已知的。参见,例如,U.S.5,770,222; SUSTAINED AND CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS(1978)。

[0181] 其他例子包括提供本发明的化合物,以通过包含生物可降解的组合物的持续释放递送系统来施用。该生物可降解的组合物可以包含生物可降解的、水可凝固的、非聚合性物质和生物相容性的、无毒性的有机溶剂,所述溶剂可以混溶至分散到水性介质中。该递送系统可以在植入位点植入,导致溶剂从该组合物中消散、分散或浸出并通过所产生的微孔基质进入到外围组织液中。

[0182] 术语“植入位点”包括一个位点,可以将非聚合性组合物应用于其中或其上。植入或植入位点也可以包括用固体装置掺入包含本发明的至少一种化合物的药物组合物。该药物组合物可以掺入到植入患者中的支架的涂层中。此外,其他固体或生物可降解的物质可以用作底物,药物组合物可以在该底物上使用。然后,将包含药物组合物的涂层物质植入、

插入或靠近受者或患者。术语“生物可降解”是指非聚合性物质和/或植入基质在人体内可以通过酶的作用,通过简单或酶催化的水解作用和/或通过其他类似的机制随着时间而降解。“生物可蚀解”是指植入基质将会由于,至少部分由于与外围组织液中的物质接触、细胞作用等等而随时间侵蚀或降解。“生物可吸收”是指的非聚合性基质在体内通过细胞、组织等等分解并吸收。

[0183] 可以在该组合物中使用的非聚合性物质一般是指生物相容的,在水和体液中基本不溶的和生物可降解的和/或生物可侵蚀的那些。非聚合性物质能够至少部分地溶解于水溶性有机溶剂中。非聚合性物质也能够凝固或固化以形成固体植入基质。非聚合性物质与生物相容的和适当的有机溶剂组合,以形成具有所需粘度的组合物,所述粘度的范围是从水性到粘稠到可分散的油灰或糊剂。

[0184] 适当的有机溶剂是生物相容的、药学可接受的那些,其可以至少部分地溶解非聚合性物质。有机溶剂在水中的溶解度范围是从可混溶到可分散。任选地,在该组合物中可以包含成孔剂以在植入基质中产生其他的孔。成孔剂可以是任意的有机或无机、药学可接受的物质,它们基本上溶于水或体液,可以在植入位点从凝固的非聚合性物质和/或植入体的固体基质中分散到外围体液中。

[0185] 本发明的化合物能够在动物的体内产生局部或系统性的生物学、生理学或治疗效果。在配制本文所述的一些药物组合物时,优选将该化合物溶解或分散到非聚合性组合物中以形成均匀的混合物,在植入时,可以掺入到植入基质中。由于固体基质随着时间而降解,该化合物能优选以可控的速率从基质中释放到邻近的组织液和相关的身体组织或器官中,而不论其邻近还是远离植入位点。可以通过该化合物在水性介质中的溶解度、该化合物在基质中的分布、固体基质的大小、形状、多孔度和溶解度和生物可降解性来改变该化合物从基质中的释放。参见例如U.S.5,888,533。施用于患者的组合物中成分的量 and 浓度一般可以有效地完成预定的任务。

[0186] 在其他的实施方案中,本发明的化合物可以通过生物活性剂递送系统来施用,该系统包含悬浮于聚合物基质中的微粒。微粒可以是本领域现今已知的微囊、微球或毫微球。该微粒应当能够在聚合物中保持完整,当在生物学环境中时它是或变成凝胶。该微粒可以是生物可降解的或生物不可降解的。在本领域中教导了很多用于将生物活性剂掺入到微粒载体中的微囊化技术。参见例如,U.S.4,652,441;5,100,669;4,438,253;和5,665,428。

[0187] 优选的聚合物基质是生物可降解的,在低温下显示水溶性,在哺乳动物的生理体温下会发生可逆的热胶凝作用。该聚合基质能够随着时间以可控的方式释放出保持在基质中的物质。通过在水性或生物学环境中的酶或非酶水解作用可以逐渐降解该聚合物。参见例如,U.S.6,287,588。

[0188] 制备方法

[0189] 制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的,或根据本发明的公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin,E.W.,ed.,Mack Publishing Company,19th ed.(1995)所述,制备所述药物组合物的方法可以掺入其他适当的药学赋形剂和它们的制剂。

[0190] 制造本发明的制剂的方法是以已知的方法制备的,包括常规的混合、溶解或冻干方法。因此,可以通过将活性化合物与固体赋形剂混合,任选将所得到的混合物研磨并在

加入适当的佐剂(如果需要或必要)后处理混合物颗粒,来得到液体药物制剂。

[0191] 治疗方法

[0192] 本领域普通技术人员将会认识到,一种将药学有效量的本发明的组合物施用于需要的患者的方法,可以是根据经验或通过医药领域当前公认的标准来确定。该药剂可以作为药物组合物与一种或多种药学可接受的赋形剂组合来施用于患者。应当理解的是,当施用于人类患者时,本发明的组合物的药剂的总每日剂量将是在合理的医学判断的范围内由主治医师确定的。任意特定患者的特定治疗有效剂量水平将取决于很多因素:要达到的细胞应答的类型和程度;所使用的特定药剂或组合物的活性;患者的年龄、体重、一般健康度、性别和饮食;施用的时间、施用途径和药剂的排泄率;治疗的持续时间;与该特定药剂联合或同时使用的药物;及医药领域公知的类似因素。本领域技术人员公知,药剂初始剂量的水平低于实现所需的治疗效果时的水平,并逐渐提高剂量直至实现所需的效果。

[0193] 也可以以患者特异性的方式来施用药物,以在血液中的达到药剂的预定浓度,这是由本领域可接受和常规的技术可以确定的。

[0194] V. 剂量确定

[0195] 一般地,本文所述的化合物可以单独使用或与其他治疗剂以适当的剂量一起使用,所述适当剂量是通过常规试验确定的以得到最佳的效果同时使任何可能的毒性最小。使用本发明的化合物的剂量方法可以根据很多因素来选择,包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别、医疗条件;所要治疗的疾病的严重度;施用途径;患者的肾和肝功能;所使用的特定化合物。普通的医生或兽医可以很容易地确定并开出有效量的预防、逆转或缓解疾病发展的药物。

[0196] 在实现药物浓度在效力最大并且毒性最小的范围时,最佳的精密度需要某个方案,该方案基于药物对一个或多个靶点的利用度的动力学。当确定治疗方案的最佳浓度时,可以考虑药物的分布、平衡和排出。当组合以实现需要的效果时,可以调整本文所述的化合物的剂量。另一方面,这些不同的治疗剂的剂量可以是独立优化的,并组合以实现协同效果,其中病理学的减小大于单独使用某一药剂时的效果。

[0197] 特别地,本文所述的化合物的毒性和治疗效果可以通过在细胞培养或试验动物中的标准药学方法来确定,例如确定LD₅₀(50%的人群致死的剂量水平)和ED₅₀(在50%的人群中治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果的剂量比称作治疗指数,它可以表示为比例LD₅₀/ED₅₀。除了化合物的细胞毒性是所需的活性或治疗结果以外,显示较大的治疗指数的化合物是优选的。尽管可以使用显示毒性副作用的化合物,但递送系统可以将这些化合物靶向递送到所作用组织的位点,以使对非发炎细胞的可能的伤害最小,因此,减少了副作用。一般地,本发明的化合物可以以使效力最大和毒性最小的方式施用。

[0198] 从细胞培养分析和动物研究中得到的数据可以用于计算人使用的剂量范围。这些化合物的剂量优选在循环浓度的范围内,其中该范围包括几乎没有或没有毒性时的ED₅₀。根据所使用的剂型和所使用的施用途径,可以在该范围内改变剂量。对于在本发明的方法中使用的任意化合物,开始时可以由细胞培养分析评价治疗有效剂量。可以在动物模型中计算出剂量,以得到循环血浆浓度范围,其包括在细胞培养中确定的IC₅₀(实现症状的半数最大抑制的受试化合物的浓度)。这些信息可以用于精确地确定人的有用剂量。可以通过高效液相色谱法来测定血浆水平。

[0199] 此外,可以用药物代谢动力学/药效学模式系统优化本发明的药物组合物的给药剂量。可以选择一个或多个剂量方案,可以使用药物代谢动力学/药效学模型来确定一个或多个剂量方案的药物代谢动力学/药效学性质。其次,可以选择一个施用的剂量方案,基于特定的药物代谢动力学/药效学性质,该方案可以实现需要的药物代谢动力学/药效学应答。参见U.S.6,747,002,将其完整、明确地通过参考引入本文。

[0200] 本领域已知的方法可以用于确定所述药物组合物或所述药物组合的治疗和预防目的的有效剂量,而不论是否配制成相同的组合物。对于治疗目的,本文使用的术语“共同有效量”是指每种活性化合物或药剂单独或组合时的量,该量在组织系统、动物或人中产生了生物或医学应答,该应答是研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,该应答包括缓解所要治疗的疾病或病症的症状。对于预防目的(即,抑制疾病的发生或发展),“共同有效量”是指每种活性化合物或药剂单独或组合时的量,该量可以抑制患者的疾病的发生或发展,该抑制是研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的。这样,本发明进一步提供了两种或更多种治疗剂的组合,其中(a)以独立的治疗或预防有效量施用每种治疗剂;(b)如果是单独施用,在组合中至少一种治疗剂是以低于治疗或低于预防的量施用,但是当与本发明的第二或其他治疗剂组合施用时,是治疗或预防性的;或(c)如果单独施用,两种治疗剂都以低于治疗或低于预防的量施用,但当一起施用时是治疗或预防性的。三种或更多种治疗剂的组合是类似的。联合治疗的方法包括联合施用包含所有活性剂的单个制剂;基本上同时施用一种以上的制剂;和施用分别配制的两种或更多种活性剂。

[0201] 更具体地,该药物组合物可以以单个每日剂量施用或可以以每日两、三或四次的分份剂量施用总每日剂量。剂量可以施用1周,1月或数月,3,6,9或12个月的时程或以本领域已知的间隔施用,其确定与临床有关。当临床判断可以保证时,可以在患者的一生或间断地继续给药。该组合物的每日剂量可以不同,其广泛范围为约0.0001到约1,000mg/人/日。更特别地,剂量可以是约0.001mg/kg到10mg/kg体重/日,对于成人(约60kg),为约0.1-100mg,约1.0-50mg或约1.0-20mg/日。此外,剂量可以是约0.5-10mg/kg/日,约1.0-5.0mg/kg/日,5.0-10mg/kg/日或医生所确定的等效剂量,以实现临床上相关的血清浓度。

[0202] 在注射时,通过静脉途径给予成人(约60kg)约0.01-30mg,约0.1-20mg或约0.1-10mg/日通常是方便的。静脉给药可以包括推注或缓慢给药,在其他动物中,可以施用根据60kg计算的剂量。

[0203] 作为一个非限制性的例子,人或动物的治疗可以是一次或周期性地施用0.0001到约1,000mg/人/日的本发明的化合物。更特别地,该范围可以是约0.001mg/kg到10mg/kg体重/日,对于成人(约60kg),为约0.1-100mg,约1.0-50mg或约1.0-20mg/日。此外,剂量可以是约0.5-10mg/kg/日,约1.0-5.0mg/kg/日,5.0-10mg/kg/日或医生所确定的等效剂量,以实现临床上相关的血清浓度。

[0204] 特别地,本发明的药物组合物可以在超过数周的时程里至少一周施用一次。在一个实施方案中,该药物组合物可以在超过数周到数月的时间里至少一周施用一次。在另一个实施方案中,该药物组合物可以在超过4到8周的时间里至少一周施用一次。在另一个实施方案中,该药物组合物可以在超过4周的时间里至少一周施用一次。

[0205] VI. 使用本发明的化合物的方法

[0206] 在另一个方面,本发明进一步涉及在治疗与神经元丧失有关的任何疾病中应用的

方法。更特别地,本发明进一步涉及在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法。在一个具体的实施方案中,该方法可以包括将包含所述化合物的组合物施用于哺乳动物。包含所述化合物的组合物可以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性的量施用。

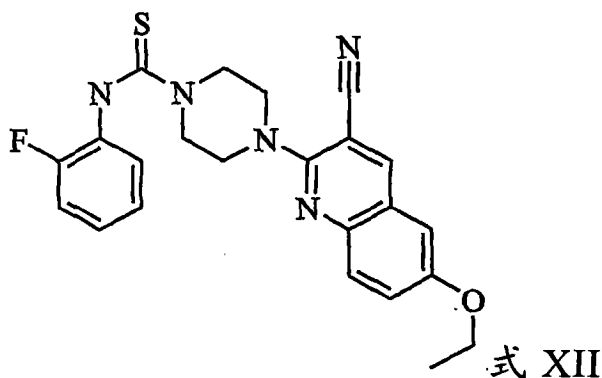
[0207] 在一个进一步的实施方案中,一种治疗患有神经变性疾病或病症的哺乳动物的方法,可以包括给哺乳动物施用有效量的包含所述化合物的组合物。在其他的实施方案中,神经变性疾病或病症可以选自缺血性中风、外伤性脑损伤、急性播散性脑脊髓炎、肌萎缩侧索硬化(ALS)、视网膜色素变性、轻度认知缺损、阿尔茨海默病、Pick's病、老年痴呆、进行性核上性麻痹、皮质下痴呆、威尔逊病、多发性梗死病、脑动脉硬化性痴呆、与AIDS有关的痴呆、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、弗里德赖希共济失调、运动失调性毛细血管扩张症、与癫痫有关的脑损伤、脊髓损伤、多动腿综合征、亨廷顿病、帕金森病、纹状体黑质变性、大脑血管炎、线粒体脑肌病、神经元腊样脂褐质症、脊椎肌萎缩、涉及中枢神经系统的溶酶体贮积症、脑白质营养不良、鸟氨酸循环缺乏症、肝性脑病、肾性脑病、代谢性脑病、卟啉病、细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、脑膜脑炎、朊病毒病、神经毒性化合物中毒、Guillain Barre综合征、铬炎症性神经病、多肌炎、皮炎和辐射诱发的脑损伤。在实施方案中包括的神经变性,包括由于头颅辐射或化学治疗剂的施用治疗而产生的周围神经病变。

[0208] 在另一个实施方案中,一种治疗患有神经精神疾病或病症的哺乳动物的方法可以包括将有效量的包含所述化合物的组合物施用于哺乳动物。在其他实施方案中,神经精神疾病或病症可以选自焦虑症、儿童疾病、进食障碍、心境障碍、认知障碍、人格障碍、精神障碍和与物质有关的疾病。

[0209] 更特别地,可以使用本发明的化合物治疗的精神疾病/障碍/病症包括焦虑症,包括但不限于,急性应激障碍、惊恐性障碍、广场恐怖、社交恐怖症、强迫性障碍、创伤后应激障碍和一般焦虑症;儿童疾病包括但不限于,注意缺陷障碍、asperger障碍、孤独症、行为紊乱、对立违抗性障碍、离别焦虑障碍和图雷特精神障碍;进食障碍包括但不限于,神经性厌食和神经性贪食;心境障碍包括但不限于,严重的抑郁性障碍、双相障碍(躁狂抑郁症)、循环情感性障碍和心境恶劣障碍;认知障碍包括但不限于,精神错乱、多发性脑梗死性痴呆、酒精中毒相关的痴呆、阿尔茨海默型痴呆和痴呆;人格障碍包括但不限于,偏执型人格障碍、分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、反社会型人格障碍、边缘型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍、回避型人格障碍、依赖型人格障碍和强迫型人格障碍;精神障碍包括但不限于,精神分裂症、妄想性障碍、短时精神障碍、精神分裂症样精神障碍、情感分裂性精神障碍和分享性精神障碍;与物质相关的疾病包括但不限于,酒精依赖、安非他明依赖、大麻类依赖、可卡因依赖、致幻剂依赖、吸入剂依赖、尼古丁依赖、类阿片依赖、苯环利定依赖和镇静药依赖。

[0210] 本发明包括下式的化合物

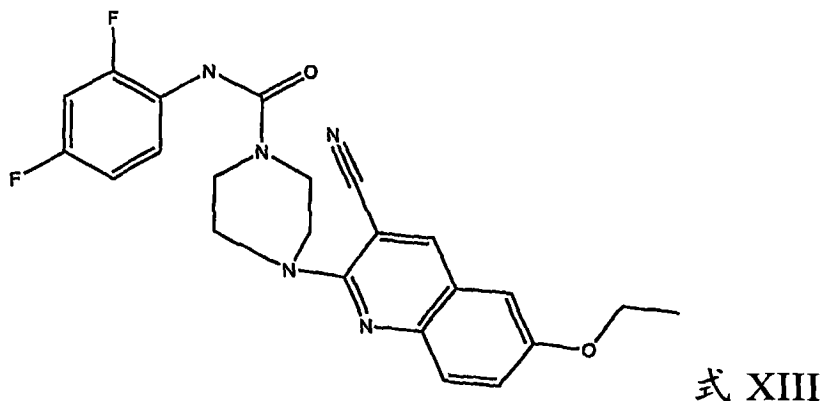
[0211]



[0212] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含式XII的化合物,其中将该药物组合物施用于需要的患者以治疗包括但不限于神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

[0213] 本发明还包括下式的化合物,此外还包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含具有下式的化合物:

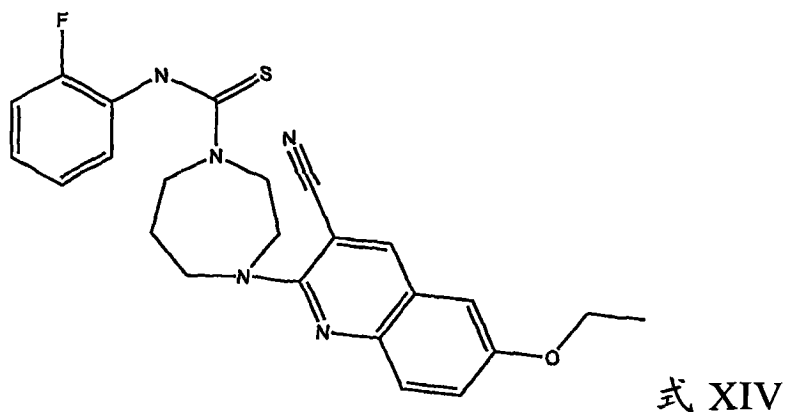
[0214]



[0215] 其中将该药物组合物施用于需要的患者以治疗包括但不限于神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

[0216] 本发明还包括下式的化合物,此外还包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:

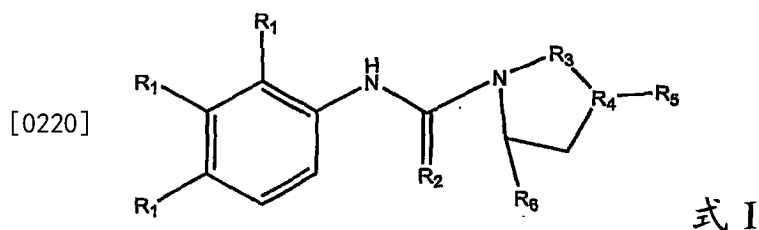
[0217]



[0218] 其中将该药物组合物施用于需要的患者以治疗包括但不限于神经变性疾病、精神

病学障碍和老化的疾病。

[0219] 本发明也包括式的化合物：



[0221] 其中：

[0222] R_1 选自F、Cl、Br、 R_7 和-O- R_7 ，其中 R_7 是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基；

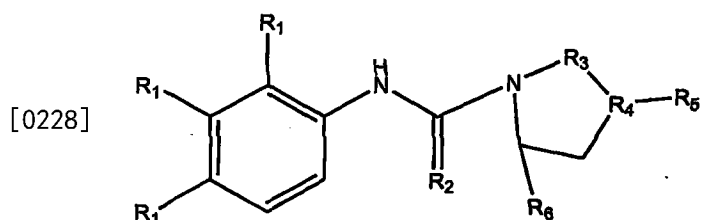
[0223] R_2 选自O或S；

[0224] R_3 是 $(CH_2)_m$ ，其中m可以是1, 2或3；

[0225] R_4 选自N或 (CH_n) ，其中n等于1或2，条件是当 R_4 是氮时， R_3 中的m应当不等于1；

[0226] R_5 是取代的杂环芳基；和

[0227] R_6 是H；其中至少一个 R_1 可以不是氢，或其中 R_1 可以互相相同或至少一个 R_1 不同。本发明还包括包含式I的化合物的药物组合物及药学可接受的载体：



[0229] 其中：

[0230] R_1 选自F、Cl、Br、 R_7 和-OR $_7$ ，其中 R_7 是取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基；

[0231] R_2 选自O或S；

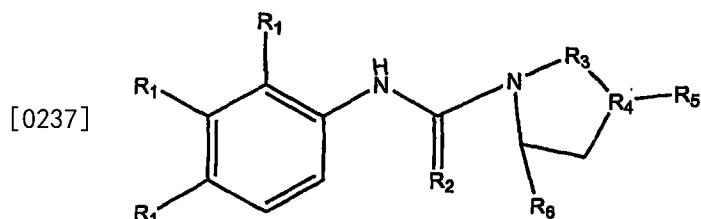
[0232] R_3 是 $(CH_2)_m$ ，其中m是1, 2或3；

[0233] R_4 选自N和 (CH_n) ，其中n等于1或2，条件是当 R_4 是氮时， R_3 中的m应当不等于1；

[0234] R_5 是取代的杂环芳基；和

[0235] R_6 是H，其中至少一个 R_1 可以不是氢及药学可接受的载体，其中 R_1 可以互相相同或至少一个 R_1 不同及药学可接受的载体。

[0236] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法，包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性，所述药物组合物包含：



[0238] 其中：

[0239] R_1 选自F、Cl、Br、 R_7 和 $-OR_7$,其中 R_7 是取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0240] R_2 选自O或S;

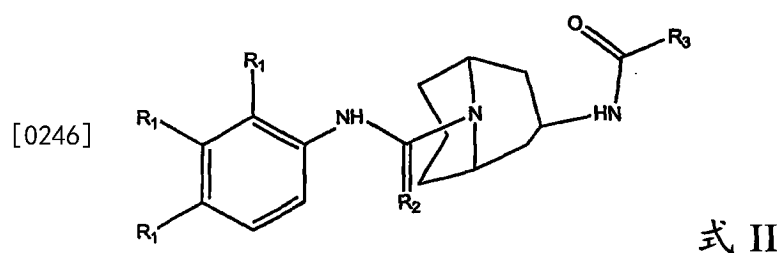
[0241] R_3 是 $(CH_2)_m$,其中m是1,2或3;

[0242] R_4 选自N和 (CH_n) ,其中n等于1或2,条件是当 R_4 是氮时, R_3 中的m应当不等于1;

[0243] R_5 是取代的杂环芳基;和

[0244] R_6 是H,及药学可接受的载体,任选其中 R_1 可以互相相同或至少一个 R_1 不同及药学可接受的载体,任选其中将该药物组合物施用于需要的患者,以治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

[0245] 一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:



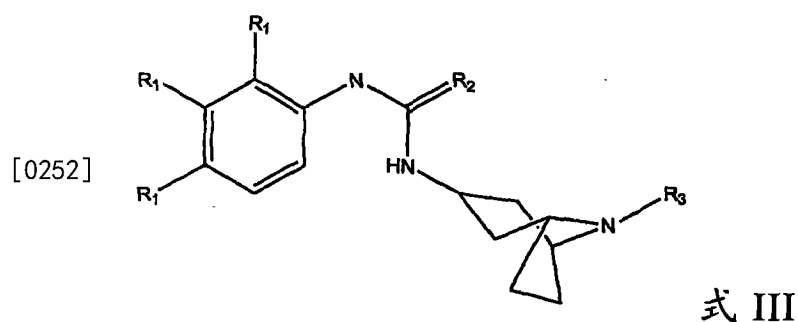
[0247] 其中:

[0248] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 和 $-OR_7$,其中 R_7 是取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0249] R_2 选自O或S;和

[0250] R_3 选自烷基、环烷基、1-10个碳的芳烷基、取代的芳基或取代的杂芳基,和/或其中 R_1 可以互相相同或至少一个 R_1 不同,及药学可接受的载体,和/或其中将该药物组合物施用于需要的患者,以治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。

[0251] 本发明包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:



[0253] 其中:

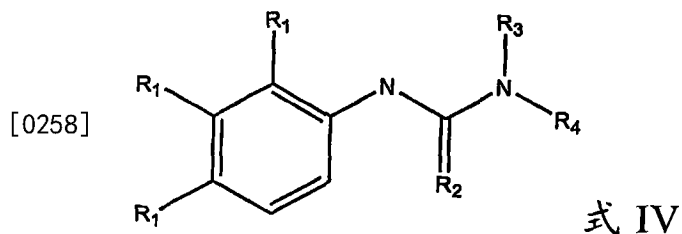
[0254] 在各个位置上的 R_1 独立地选自F、Cl、Br、 R_7 和 $-OR_7$,其中 R_7 是取代的1-6个碳的烷基、6-14个碳的芳基或芳烷基;

[0255] R_2 选自O或S;和

[0256] R_3 选自烷基、环烷基、1-10个碳的芳烷基、取代的芳基或取代的杂芳基,及药学可

接受的载体,和/或任选其中R₁可以互相相同或至少一个R₁不同及药学可接受的载体,和/或其中将该药物组合物施用于需要的患者,以治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。在另一个实施方案中,

[0257] 本发明包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:



[0259] 其中:

[0260] 在各个位置上的R₁独立地选自F、Cl、Br、R₇和-OR₇,其中R₇是任选取代的1-6个碳的烷基或6-14个碳的芳基或芳烷基;

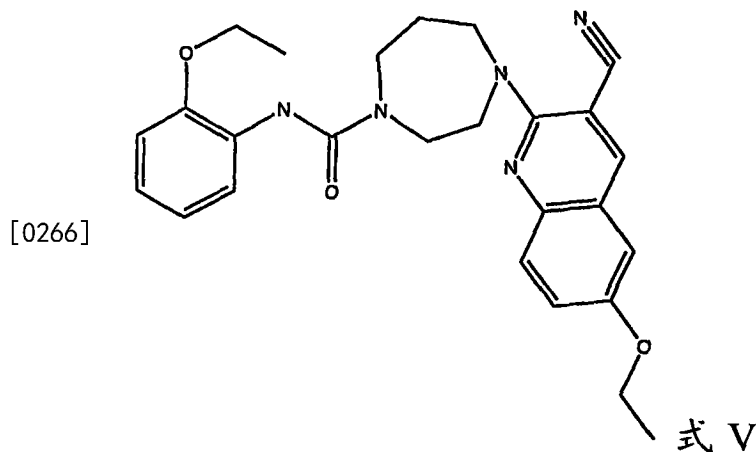
[0261] R₂选自O或S;和

[0262] R₃选自1-6个碳的烷基或1-6个碳的醚;和

[0263] R₄选自6-14个碳的芳基、芳烷基、取代的芳基、取代的杂芳基或取代的杂芳-烷基。

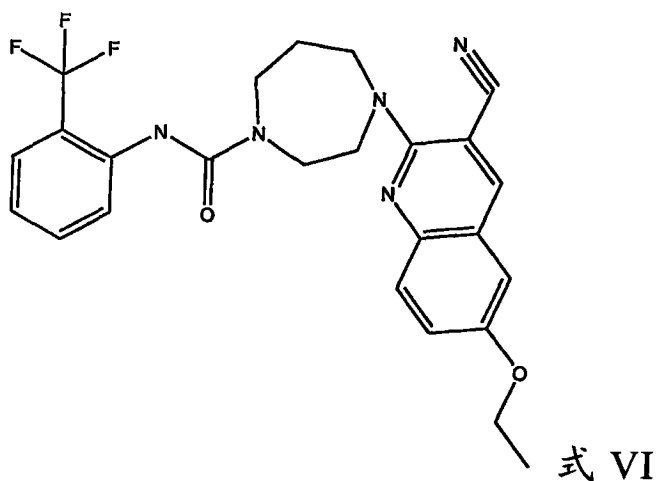
[0264] 在另一个实施方案中,R₄可以选自任选取代的3-喹啉基甲基、2-吡啶基、2-吡啶甲基、2-或4-嘧啶基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基或苯并噁唑基。

[0265] 也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,也包括,其中将该药物组合物施用于需要的患者,以治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和老化的疾病。药物组合物,包含:



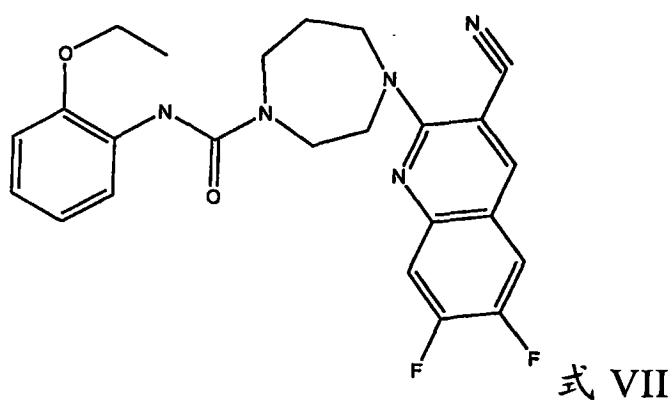
[0267] 及药学可接受的载体;药物组合物,包含:

[0268]



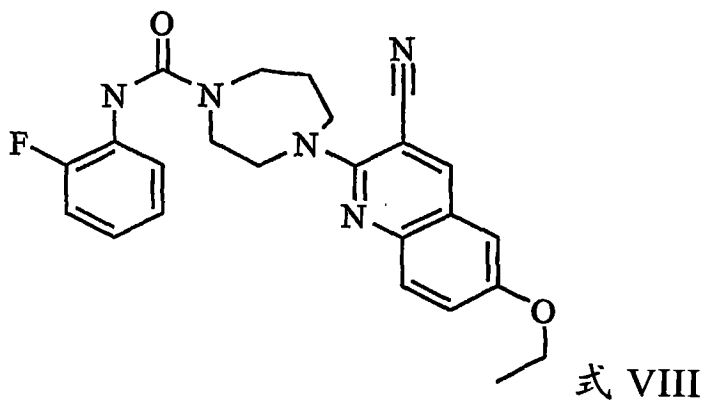
[0269] 及药学可接受的载体;和药物组合物,包含:

[0270]



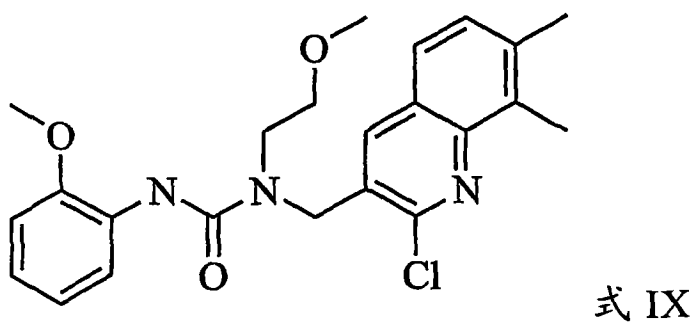
[0271] 及药学可接受的载体;和药物组合物,包含:

[0272]



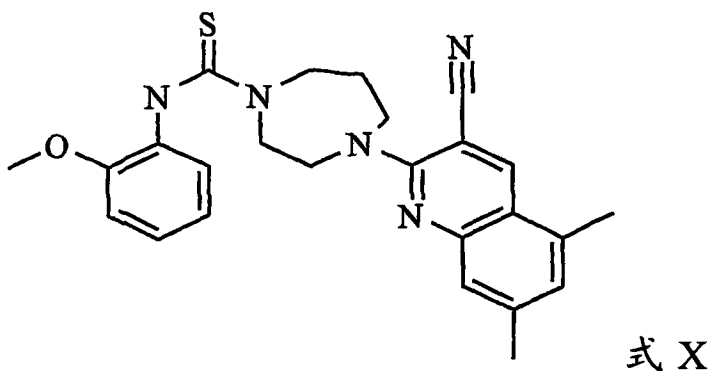
[0273] 及药学可接受的载体;和药物组合物,包含:

[0274]



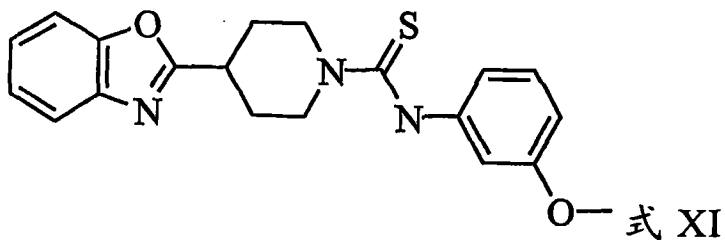
[0275] 及药学可接受的载体;和药物组合物,包含:

[0276]



[0277] 及药学可接受的载体;和药物组合物,包含:

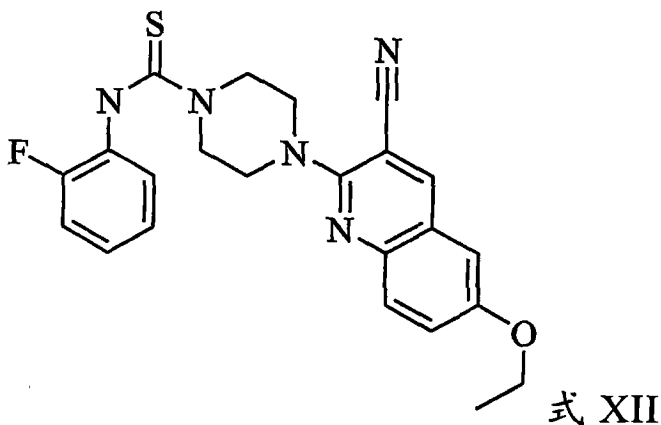
[0278]



[0279] 及药学可接受的载体。

[0280] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:

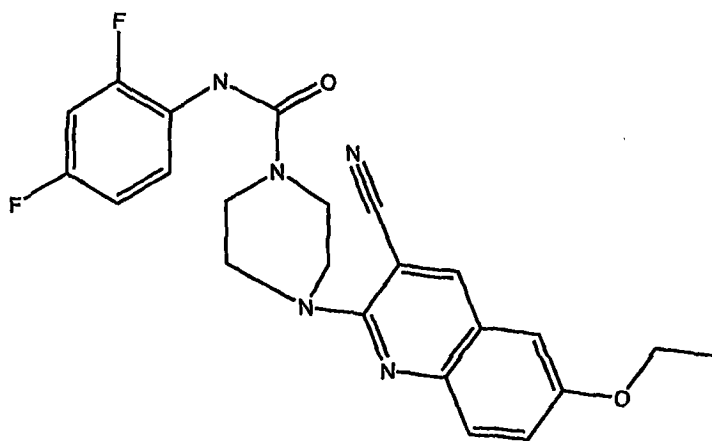
[0281]



[0282] 及药学可接受的载体。

[0283] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:

[0284]

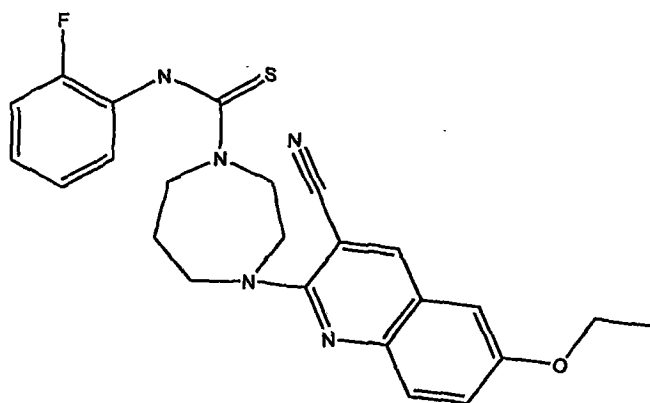


式 XIII

[0285] 及药学可接受的载体。

[0286] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:

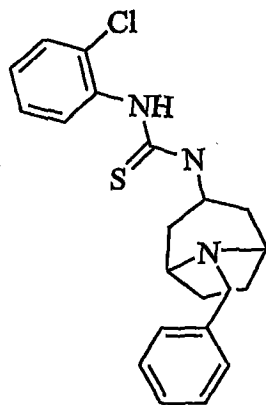
[0287]



式 XIV

[0288] 本发明也包括一种在哺乳动物中刺激神经形成和/或抑制神经元变性的方法,包括施用一定量的药物组合物以在哺乳动物中有效刺激神经形成和/或抑制神经元变性,所述药物组合物包含:

[0289]



式 XV

[0290] 及药学可接受的载体。

[0291] 本发明也包括一种方法,其中包含本文所述的组合物中的任一或其组合的药物施用于需要的患者,以治疗选自神经变性疾病、精神病学障碍和/或老化的疾病。

[0292] 本发明也包括化合物和组合物,其中本发明的化合物以盐的形式存在。盐的例子

包括碱性包含氮的二磷酸盐、铵盐、碱金属盐例如钾和钠(包括但不限于,单-、二-和三-钠盐)盐、碱土金属盐例如钙、镁和锰,与有机碱的盐例如二己环己胺的盐、N-甲基-D-葡萄糖胺的盐,和与有机氨基酸例如精氨酸、赖氨酸或组胺的盐。优选无毒性的生理学可接受的盐。

[0293] 本发明也包括一种试剂盒,包含两个或更多个容器,具有包含治疗有效量的药物组合物的第一容器,所述药物组合物包含式I到式XV化合物中的任一种,和包含载体、赋形剂或稀释剂的第二容器和/或其中第三容器包含治疗可接受量的其他治疗活性剂。该试剂盒也包含含式I到XV任一的化合物的组合物、标准的研究级试剂和对照标准品,也可以包含两种或多种包含式I到XV任一的化合物的组合物。

[0294] 本发明包括一种在包括神经干细胞、胚胎干细胞和祖细胞和其他哺乳动物的干细胞和祖细胞的哺乳动物细胞培养中促进神经形成的方法,所述方法包括:

[0295] 在包含式I到XV任一化合物或组合的组合物存在下,在细胞培养基中培养细胞,和

[0296] 观察所述细胞的神经形成的表达,包括更大的细胞数目、细胞的质量、细胞的分化或其组合。

[0297] 本发明的其他目的、特征和优点从下列具体的实施例中会变得显而易见。尽管指出了本发明的具体实施方案,但这些具体实施例仅用于解释说明。因此,本发明也包括在本发明的精神和范围内的各种改变和变更,从该详述中这对于本领域技术人员将变得显而易见。通过下面的非限制性实施例进一步解释本发明。

实施例

[0298] 实施例1:化合物的制备

[0299] 2-(1,4)二氮杂~~草~~-1-基-6-乙氧基-喹啉-3-甲腈的制备

[0300] 将2-氯-6-乙氧基喹啉-3-甲腈和高哌嗪(10倍当量)在150℃下加热1-2小时,直至通过TLC(CHCl_3 :MeOH 9:1)显示出反应完全。在冷却后,用冰停止反应,并在 CHCl_3 (X3)中萃取,用盐水洗涤并干燥(K_2CO_3)。在除去溶剂后,在丙酮中将产品纯化为草酸盐形式。

[0301] 4-(3-氰基-6-乙氧基-喹啉-1-基)-(1,4)二氮杂~~草~~-1-羧酸(2-氟苯基)-硫代酰胺HCl的制备

[0302] 在干燥乙腈中,将1-异硫代氰酰-2-氟苯(1.3倍当量)从上面加入到仲胺的溶液中。在搅拌过夜后,除去溶剂,并在丙酮中将产品(NNT5)纯化为盐酸盐形式。

[0303] 实施例2:化合物的鉴定

[0304] 用人神经元祖细胞进行体外神经形成试验。通过背景技术,可以将人神经元祖细胞在培养基中培养并具有产生成熟的功能性神经元的倾向。在细胞培养基中神经形成因子可以增加祖细胞的数目,祖细胞可以分化为神经元。确实,在体外模型中试验化学品的神经形成性质是人们广泛接受的。

[0305] 从商业来源获得细胞作为人神经元祖细胞,并生长最高至三代或在任意时间可以在培养时可以分化产生成熟的功能性祖细胞。在2代以膨胀细胞后,将祖细胞植入到多孔微板中,将培养基变为分化基质(阴性血清和促细胞分裂素)。在改变该介质2小时内,向每个孔中加入载体、阳性对照或受试化合物。同时,用每天改变的介质(每隔一日改变50%体积)加入它们之中。对照孔包含细胞和载体(在DMEM/F12中的0.2%DMSO)。其他孔包含用于神经

元祖细胞生长、白血球抑制因子(LIF,10ng/ml)的阳性对照。

[0306] 在第11日,用MAP-2(一种神经元标记物)将细胞染色。然后测定每种受试化合物促进神经元数量增加的能力,并与阳性对照、白血球抑制因子(LIF)比较。

[0307] 表2的数据表明,在体外神经形成试验中,本发明的化合物的实施例显示了比阳性对照更高的神经形成活性。也就是说,与在阳性对照中给出的细胞相比,受试化合物给出的细胞显示了神经元数量的进一步增加。

[0308] 表2与载体对照物相比,化合物对神经元数量增加的作用

化合物	对照物的%
[0309] 4-(3-氟基-6-乙氧基-喹啉-2-基)-[1,4] 二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺	140
4-(3-氟基-5,7-二甲基-喹啉-2-基)-[1,4] 二氮杂草-1-羧硫代酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺	110
[0310] 1-(2-氯-7,8-二甲基-喹啉-3-基甲基)-1-(2-甲氧基-乙基)-3-(2-甲氧基-苯基)-脲	132

[0311] 实施例3:检验化合物对抑制神经元变性的有效性

[0312] 然后将有效的化合物用于体外神经元变性试验。该用于发现神经保护的试验涉及药物抑制细胞凋亡和坏死的能力。

[0313] 在测定抑制细胞凋亡的能力时,用十字孢碱处理成熟的神经元(在开始分化后3-4周)以诱导细胞凋亡。使用低浓度的十字孢碱(10-100nM)或1-10 μ M的 β 淀粉状蛋白1-43肽或浓度为10-75 μ M的肽 β 淀粉状蛋白25-35来刺激细胞凋亡。在用十字孢碱处理的同时,用载体或受试试剂之一处理神经元。由于有有力的数据显示十字孢碱激活了细胞凋亡蛋白酶-3以启动细胞凋亡途径,因此可以通过所激活的细胞凋亡蛋白酶-3的量确定本发明的化合物抑制十字孢碱-诱导的细胞凋亡的能力。将每种化合物的抑制能力与载体和十字孢碱进行比较。

[0314] 用1-10 μ M的 β 淀粉状蛋白1-42肽或浓度为10-75 μ M的肽 β 淀粉状蛋白25-35启动成熟神经元的坏死。该合成肽与在AD脑中天然发现的肽具有相同长度。由于当质膜被破坏时从细胞中释放出乳酸脱氢酶(LDH),因此可以通过在处理24-48小时后释放到介质中的LDH的量来定量细胞丧失。与载体对照相比,神经形成剂减少 β 淀粉状蛋白诱导的LDH释放的能力可以用于测定对神经变性的抑制作用。

[0315] 用上述的任意试剂或用浓度1-100 μ M的过氧化氢来产生功能失常的神经。使用测定细胞的代谢活性的染料例如MTT或ALAMARBLUE®,我们确定了细胞的呼吸容量减小,表明神经功能失常。神经形成剂抑制过氧化氢诱导的细胞呼吸减少的能力可以用于测定神经功能失常的抑制,神经失常是导致变性的一个可能的阶段。

[0316] 表3.化合物对由于过氧化氢毒性而神经变性的抑制作用

化合物	%抑制
4-(3-氟基-6-乙氧基-喹啉-2-基)-[1, 4] 二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺	61%
4-(3-氟基-5,7-二甲基-喹啉-2-基)-[1, 4] 二氮杂草-1-羧硫代酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺	50%

[0317]

[0318] 在用过氧化氢处理8小时后进行LDH分析。载体对照相当于0%抑制作用。值是每个治疗条件n=5个孔。

[0319] 表4. 化合物对由于过氧化氢毒性而神经功能失常的抑制作用

化合物	%抑制
4-(3-氟基-6-乙氧基-喹啉-2-基)-[1, 4] 二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺	34%

[0320]

[0321] 在用过氧化氢处理8小时后进行ALAMARBLUE®分析。载体对照相当于0%抑制作用。值是每个治疗条件n=5个孔。

[0322] 表5. 化合物对β淀粉状蛋白肽毒性的抑制作用

化合物	%抑制
4-(3-氟基-6-乙氧基-喹啉-2-基)-[1, 4] 二氮杂草-1-羧酸(2-氟-苯基)-酰胺	47
4-(3-氟基-5,7-二甲基-喹啉-2-基)-[1, 4] 二氮杂草-1-羧硫代酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺	84
4-苯并-8-氮杂-二环[3.2.1] 辛-3-基)-3-(2-氟-苯基)-硫脲	68

[0323]

[0324]

[0325] 这些化合物抑制或预防神经元变性的能力相对于对照物是统计学显著的。

[0326] 所选择的试验的化合物,特别是式VIII到XIV的那些在改良的Irwin筛选(Irwin S.(1968)Psychopharmacology 13:222)中具有相当的药物性质,包括口服利用度和较低的毒性。在C57BL6小鼠中试验该化合物,包括以在高达100mg/kg的较高浓度口服所述化合物,用Irwin筛选方法确定中枢神经毒性,未观测到显著的毒性。

[0327] 所选择的试验的化合物具有相当的血脑屏障渗透性($\text{Log}_{\text{BB}} > -0.3$),同时具有药物样性质,即,它们符合“Lipinski's Rule of Five”(参见,CA Lipinski,Adv.Drug Del.Rev.1997,23,3)。“Rule of 5”是指当出现下列情形时,更可能出现较差的吸收或渗透性:

[0328] 1. 有5个以上的氢键供体(表示为OHs和NHs的总数)。

[0329] 2. 分子量超过500。

[0330] 3. LogP 超过5(或 MLogP 超过4.15)。

[0331] 4. 有10个以上的氢键受体(表示为Ns和Os的总数)。

[0332] 尽管现在完整地描述了本发明,但应当理解的是,本领域普通技术人员应当理解

的是,可以在广泛和相当范围的条件、制剂和其他参数下进行相同的试验,而不会影响本发明的范围或其任意的实施方案。本文引用的所有专利和出版物都以它们的整体通过参考完整地引入。