



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105848652 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201480058279.7	A61K 31/4166(2006.01)
(22)申请日 2014.10.21	A61K 31/55(2006.01)
(30)优先权数据	A61K 45/06(2006.01)
61/894,261 2013.10.22 US	A61P 1/00(2006.01)
14/062,165 2013.10.24 US	A61P 3/10(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 21/00(2006.01)
2016.04.22	A61P 37/06(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据	A61P 31/18(2006.01)
PCT/US2014/061590 2014.10.21	A61P 1/12(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据	A61P 17/00(2006.01)
W02015/061328 EN 2015.04.30	A61P 17/06(2006.01)
(71)申请人 史蒂文·霍夫曼	A61P 1/18(2006.01)
地址 美国新泽西州	A61P 29/00(2006.01)
(72)发明人 史蒂文·霍夫曼	A61P 25/16(2006.01)
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227	A61P 25/24(2006.01)
代理人 彭鲲鹏 郑斌	A61P 11/06(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 37/00(2006.01)
A61K 31/223(2006.01)	A61P 19/02(2006.01)
A61K 31/325(2006.01)	A61P 1/16(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)	A61P 3/02(2006.01)

权利要求书6页 说明书6页

(54)发明名称

用于治疗肠渗透性过高的酪氨酸羟化酶抑制剂

(57)摘要

本发明提供了用于在有此需要的受试者中治疗肠渗透性过高的方法、组合物和试剂盒,所述肠渗透性过高包括诸如高血糖症等病症和诸如糖尿病、孤独症、纤维肌痛、炎性肠病(IBD)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IRS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或恶性营养不良病等基础性疾病。

1. 一种治疗肠渗透性过高的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,所述方法还包括施用p450 3A4促进剂。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中同时施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂。

4. 根据权利要求2-3中的任一项所述的方法,其中口服地、皮下地、静脉内地、透皮地、阴道地、直肠地或以它们的任意组合施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述透皮施用与油酸、1-甲基-2-吡咯烷酮或十二烷基九氧乙烯二醇单醚组合执行。

6. 根据权利要求1-4中的任一项所述的方法,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂在周期中施用,所述周期由施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂的5-7天以及不施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂的1-2天组成。

7. 根据权利要求6所述的方法,所述方法包括至少6个所述周期。

8. 根据权利要求1-7中的任一项所述的方法,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂是酪氨酸衍生物。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物能够以异构形式存在。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为它的L-形式。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为它的D-形式。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-甲酯HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I₂)-OSu、Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物 α -甲基-DL-酪氨酸为外消旋

形式。

17. 根据权利要求8-16中的任一项所述的方法, 其中口服地施用60mg所述酪氨酸衍生物和皮下地施用0.25mL的2mg/mL的所述酪氨酸衍生物的混悬液。

18. 根据权利要求2-17中的任一项所述的方法, 其中所述p450 3A4促进剂是5,5-二苯基乙内酰脲。

19. 根据权利要求2-17中的任一项所述的方法, 其中所述p450 3A4促进剂是丙戊酸或卡马西平。

20. 根据权利要求1-19中的任一项所述的方法, 其中所述受试者是哺乳动物。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述哺乳动物是人。

22. 根据权利要求1-21中的任一项所述的方法, 所述方法还包括评估所述受试者中的所述肠渗透性过高的进展。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述评估步骤在所述施用步骤之前执行。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述评估步骤在所述施用步骤之后执行。

25. 根据权利要求1-24中的任一项所述的方法, 其中所述受试者已经被诊断为遭受糖尿病。

26. 根据权利要求1-24中的任一项所述的方法, 其中所述受试者已经被诊断为遭受孤独症。

27. 根据权利要求1-24中的任一项所述的方法, 其中所述受试者已经被诊断为遭受纤维肌痛。

28. 根据权利要求1-24中的任一项所述的方法, 其中所述受试者已经被诊断为遭受炎症性肠病(IBD)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IRS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或营养不良病中的至少一种。

29. 根据权利要求1所述的方法, 其中口服地、皮下地、静脉内地、透皮地、阴道地、直肠地或以它们的任意组合施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述透皮施用与油酸、1-甲基-2-吡咯烷酮、十二烷基九氧乙烯二醇单醚组合执行。

31. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂在周期中施用, 所述周期由施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂的5-7天和未施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂的1-2天组成。

32. 根据权利要求31所述的方法, 所述方法包括至少6个所述周期。

33. 一种治疗糖尿病的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂。

34. 一种治疗孤独症的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂。

35. 一种治疗纤维肌痛的方法, 所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂。

36. 一种治疗炎症性肠病(IRS)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合

征、肠易激综合征(IBS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或恶性营养不良病中的至少一种的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂。

37.一种治疗糖尿病的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

38.一种治疗孤独症的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

39.一种治疗纤维肌痛的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

40.一种治疗炎性肠病(IBD)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IBS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或恶性营养不良病中的至少一种的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

41.一种药物组合物,其包含:

●酪氨酸羟化酶抑制剂;和

●p450 3A4促进剂。

42.根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂是酪氨酸衍生物。

43.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述酪氨酸衍生物能够以异构形式存在。

44.根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述酪氨酸衍生物为它的L-形式。

45.根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述酪氨酸衍生物为它的D-形式。

46.根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

47.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或多种:
(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OME HCl、H-3,5-二碘-tyr-OME HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OME HCl、H-D-tyr-OME HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-甲酯HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-

N02)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

48. 根据权利要求47所述的药物组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

49. 根据权利要求47所述的药物组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

50. 根据权利要求47所述的药物组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-D-酪氨酸。

51. 根据权利要求41-50中的任一项所述的药物组合物, 其中所述p450 3A4促进剂是5, 5-二苯基乙内酰脲。

52. 根据权利要求41-50中的任一项所述的药物组合物, 其中所述p450 3A4促进剂是丙戊酸或卡马西平。

53. 一种试剂盒, 其包含:

●酪氨酸羟化酶抑制剂; 和

●p450 3A4促进剂,

以及它们的包装。

54. 根据权利要求53所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂是酪氨酸衍生物。

55. 根据权利要求54所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物能够以异构形式存在。

56. 根据权利要求55所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物为它的L-形式。

57. 根据权利要求55所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物为它的D-形式。

58. 根据权利要求55所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

59. 根据权利要求53所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或多种:
(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-甲酯HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-N02)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

60. 根据权利要求59所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

61. 根据权利要求59所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

62. 根据权利要求59所述的试剂盒, 其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

63. 根据权利要求53-62中的任一项所述的试剂盒, 其中所述p450 3A4促进剂是5,5-二

苯基乙内酰脲。

64. 根据权利要求53-62中的任一项所述的试剂盒,其中所述p450 3A4促进剂是丙戊酸或卡马西平。

65. 一种治疗高血糖症的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。

66. 根据权利要求65所述的方法,所述方法还包括施用p450 3A4促进剂。

67. 根据权利要求66所述的方法,其中同时施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂。

68. 根据权利要求66所述的方法,其中口服地、皮下地、静脉内地、透皮地、阴道地、直肠地或以它们的任意组合施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂。

69. 根据权利要求68所述的方法,其中所述透皮施用与油酸、1-甲基-2-吡咯烷酮或十二烷基九氧乙烯二醇单醚组合执行。

70. 根据权利要求65所述的方法,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂在周期中施用,所述周期由施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂的5-7天以及不施用所述酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂的1-2天组成。

71. 根据权利要求70所述的方法,所述方法包括至少6个所述周期。

72. 根据权利要求65所述的方法,其中所述酪氨酸羟化酶抑制剂是酪氨酸衍生物。

73. 根据权利要求71所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物能够以异构形式存在。

74. 根据权利要求73所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为它的L-形式。

75. 根据权利要求73所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为它的D-形式。

76. 根据权利要求73所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

77. 根据权利要求72所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-酪氨酸(tBu)-烯丙基酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-酪氨酸-甲酯盐酸盐、H-3,5-二碘-酪氨酸-甲酯盐酸盐、H-D-3,5-二碘-酪氨酸-甲酯盐酸盐、H-D-酪氨酸-甲酯盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-甲酯盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-酪氨酸-甲酯·盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-酪氨酸-甲酯-盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-酪氨酸(3,5-I₂)-OSu、Fmoc-酪氨酸(3-NO₂)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

78. 根据权利要求77所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

79. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。
80. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。
81. 根据权利要求72所述的方法, 其中口服地施用60mg所述酪氨酸衍生物和皮下地施用0.25mL的2mg/mL的所述酪氨酸衍生物的混悬液。
82. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述p450 3A4促进剂是5,5-二苯基乙内酰脲。
83. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述p450 3A4促进剂是丙戊酸或卡马西平。
84. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述受试者是人。
85. 根据权利要求65所述的方法, 所述方法还包括评估所述受试者中的所述高血糖症的进展。

用于治疗肠渗透性过高的酪氨酸羟化酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年10月24日提交的美国专利申请号14/062,165的权益,后者要求2013年10月22日提交的美国专利申请号61/894,261的权益,二者的整个内容特此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及用于治疗肠渗透性过高的组合物、试剂盒和方法。

背景技术

[0004] 肠上皮将腔内容物与间质组织隔开。该功能主要取决于上皮和密封细胞旁空间的紧密连接部的完整性。这些肠紧密连接部是可选择性地渗透的。该渗透性可以响应于腔营养物的存在而在生理学上增加。渗透性还可以被粘膜免疫细胞和细胞因子、肠神经系统和病原体在病理学上增加。认为至关重要的是,肠粘膜阻止肠腔的潜在危险内容物、包括停留在那里的微生物进入内部区域和体周期。存在几种肠和全身性的临床病症,它们与受损的肠屏障功能有关。

[0005] 已经提出了肠渗透性过高和疾病之间的一种可能的关联。这已经导致肠渗透性过高(也被称作“漏肠综合征”)的诊断的急剧增加。已经与肠渗透性过高关联的疾病包括糖尿病、孤独症、纤维肌痛、炎性肠病(IBD)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IRS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变和恶性营养不良病。据信,肠屏障的恢复会改善或治愈基础性疾病。已经提出了几种可以潜在地促进屏障恢复的药物靶标,但是均未被证实是安全且有效的。

[0006] 因而,仍然需要开发用于肠超敏反应和众多基础性疾病的安全且有效的治疗或治愈。

发明内容

[0007] 本发明提供了用于在有此需要的受试者中治疗肠渗透性过高的方法、组合物和试剂盒,所述肠渗透性过高包括,包括高血糖症的基础性病症和包括诸如糖尿病、孤独症、纤维肌痛、炎性肠病(IRS)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IRS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或恶性营养不良病等基础性疾病。在某些实施方案中,本发明提供了给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂的方法。在某些实施方案中,本发明提供了给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂的方法。

[0008] 在其它实施方案中,本发明提供了包含酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂的药物组合物。还提供了包含酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂以及它们的包装的试剂

盒。

具体实施方式

[0009] 通过参考形成本公开内容的一部分的下述详细描述,可以更容易地理解本发明的主题。应当理解,本发明不限于本文中描述和/或展示的具体产物、方法、条件或参数,并且在本文中使用的术语是用于仅通过示例描述特定实施方案的目的,其无意限制要求保护的发明。

[0010] 除非在本文中另外定义,结合本申请使用的科学和技术术语应当具有本领域普通技术人员通常理解的含义。而且,除非上下文有其它规定,单数形式的术语应当包括复数,而复数形式的术语应当包括单数。

[0011] 除非另有说明,如在上面和在本公开内容各处采用的,下述术语和缩写应当理解为具有下述含义。

[0012] 在本公开内容中,单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数形式,且对特定数值的提及至少包括该特定值,除非上下文另外清楚地指出。因而,例如,对“一种化合物”的提及是对一种或多种这样的化合物和本领域技术人员已知的其等效物的提及,诸如此类。本文中使用的术语“多个”是指超过一个。当表达值的范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或至其它特定值。类似地,当将值表达为近似值时,应当理解,通过使用前缀“约”,所述特定值形成另一个实施方案。所有范围是包含性的和可组合的。

[0013] 本文中使用的术语“组分”、“组合物”、“化合物的组合物”、“化合物”、“药物”、“药理学活性剂”、“活性剂”、“治疗剂”、“疗法”、“治疗”或“药物”在本文中互换地用于表示一种或多种化合物或物质的组合物,其当施用给受试者(人或动物)时会通过局部的和/或全身的作用诱导期望的药理学和/或生理学效应。

[0014] 本文中使用的术语“治疗”或“疗法”(以及它们的不同形式)包括防止性的(例如、预防性的)、治愈的或姑息的治疗。本文中使用的术语“治疗”包括减轻或减小病症、疾病或障碍的至少一种不利的或负面的效应或征状。该病症、疾病或障碍可以是肠渗透性过高。

[0015] 如在上面和在本公开内容各处采用的术语“有效量”表示这样的量:其在必要的剂量和时间段,有效地实现就有关障碍、病症或副作用的治疗而言期望的结果。应当理解,本发明的组分的有效量将随患者不同而变化,不仅在选择的特定化合物、组分或组合物、施用途径和所述组分在个体中引起期望的结果的能力方面,而且在诸如要减轻的病症的疾病状态或严重程度、个体的激素水平、年龄、性别、重量、患者的健康状况和正在治疗的病理学状况的严重程度、特定患者正在遵循的并用药物或特殊饮食、和本领域技术人员会认识到的其它因素等因素方面,适当的剂量由主治医师判定。可以调节剂量方案以提供改善的治疗应答。有效量也是其中治疗有益效果超过组分的任何有毒或有害作用的量。

[0016] “药学上可接受的”表示这样的化合物、材料、组合物和/或剂型:其在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0017] “高血糖水平”在本文中与“高血糖症”互换使用,且被定义为在两个分开的时机126mg/dl或更大的禁食血浆血糖水平。

[0018] 在本发明内,可以以药学上可接受的盐的形式制备公开的化合物。“药学上可接受

的盐”表示公开的化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐来修饰母体化合物。药学上可接受盐的例子包括、但不限于:碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;等。药学上可接受的盐包括母体化合物(例如从无毒的无机或有机酸形成)的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括从无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)衍生出的盐;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。通过本领域已知的方法,例如,通过用过量的酸将游离胺碱溶解在含水醇中,或用碱金属碱(诸如氢氧化物)或用胺中和游离羧酸,制备这些生理上可接受的盐。

[0019] 可以以替代形式制备本文描述的化合物。例如,许多含有氨基的化合物可以用作或制备为酸加成盐。这样的盐经常会改善所述化合物的分离和操作性能。例如,取决于试剂、反应条件等,如本文中所述的化合物可以用作或制备为例如它们的盐酸盐或甲苯磺酸盐。也预见到同型晶型、所有手性和外消旋形式、N-氧化物、水合物、溶剂合物和酸性盐水合物是在本发明范围内。

[0020] 本发明的某些酸性或碱性化合物可以作为两性离子存在。预见到化合物的所有形式(包括游离酸、游离碱和两性离子)是在本发明范围内。本领域众所周知,含有氨基和羧基的化合物经常与它们的两性离子形式平衡存在。因而,含有例如氨基和羧基的本文所述化合物中的任一种也包括对它们的对应两性离子的提及。

[0021] 术语“立体异构体”表示具有相同的化学构成、但是在原子或基团的空间布置方面不同的化合物。术语“对映异构体”表示是彼此的不可重叠的镜像的立体异构体。

[0022] 术语“施用”是指直接地施用本发明的化合物或组合物,或者施用将在体内形成等效量的活性化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

[0023] 术语“受试者”、“个体”和“患者”在本文中可互换地使用,且表示用根据本发明的药物组合物给其提供治疗(包括预防性处理)的动物,例如人。本文中使用的术语“受试者”表示人和非人动物。术语“非人动物”和“非人哺乳动物”在本文中可互换地使用,且包括所有脊椎动物,例如,哺乳动物,诸如非人灵长类动物(特别是高等灵长类动物)、绵羊、狗、啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、豚鼠、山羊、猪、猫、兔、牛、马和非哺乳动物诸如爬行动物、两栖动物、鸡和火鸡。

[0024] 本文中使用的术语“抑制剂”包括这样的化合物:其抑制蛋白、多肽或酶的表达或活性,且不一定是指表达和/或活性的完全抑制。相反,所述抑制包括抑制蛋白、多肽或酶的表达和/或活性至足以产生期望的作用的程度和持续时间。

[0025] 本文中使用的术语“促进剂”包括这样的化合物:其促进蛋白、多肽或酶的表达或活性,且不一定是指表达和/或活性的完全促进。相反,所述促进包括促进蛋白、多肽或酶的表达和/或活性至足以产生期望的作用的程度和持续时间。

[0026] 尽管不希望受任何特定作用机理约束,但是据信,根据本发明的酪氨酸羟化酶抑制剂通过减少分泌进血流中的肾上腺素的量而起作用。

[0027] 提供了治疗受试者中的肠渗透性过高的方法。这样的方法可以包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂。其它这样的方法包括给有此需要的受试者施用

有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂。该酪氨酸羟化酶抑制剂和所述p450 3A4促进剂可以同时施用。

[0028] 酪氨酸羟化酶抑制剂或者酪氨酸羟化酶抑制剂与p450 3A4促进剂的施用可以是多种途径,包括口服地、鼻地、皮下地、静脉内地、肌肉内地、透皮地、阴道地、直肠地或以它们的任意组合。使用例如油酸、1-甲基-2-吡咯烷酮、十二烷基九氧乙烯二醇单醚,可以实现透皮施用。

[0029] 在本发明的其它合适的实施方案中,在周期中施用酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂,所述周期由施用酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂的5-7天和不施用酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂的1-2天组成。在本发明的一些合适的实施方案中,执行至少6个所述施用周期。在本发明的一些合适的实施方案中,施用25mg酪氨酸羟化酶抑制剂。

[0030] 在某些实施方案中,所述酪氨酸羟化酶抑制剂是酪氨酸衍生物。所述酪氨酸衍生物可以能够以不同的异构形式(包括立体异构体和对映异构体)存在。所述酪氨酸衍生物可以例如以L-形式或D-形式存在。所述酪氨酸衍生物可以例如还以外消旋形式存在。代表性的酪氨酸衍生物包括以下的一种或多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-酪氨酸(tBu)-烯丙基酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-3,5-二碘-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-3,5-二碘-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(D-tyrosine methyl ester hydrochloride)、D-酪氨酸-甲酯盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(methyl D-tyrosinate hydrochloride)、H-D-酪氨酸甲酯·盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(D-tyrosine methyl ester hydrochloride)、H-D-酪氨酸甲酯-盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-酪氨酸(3,5-I₂)-OSu、Fmoc-酪氨酸(3-N₂O)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。在本发明的某些实施方案中,所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。在其它实施方案中,所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。在其它实施方案中,所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

[0031] 在本发明的方法中,口服地施用60mg所述酪氨酸衍生物和皮下地施用0.25mL的2mg/mL的所述酪氨酸衍生物的混悬液。

[0032] 代表性的p450 3A4促进剂包括5,5-二苯基乙内酰脲、丙戊酸和卡马西平。在本发明的一个合适的实施方案中,所述组合物包括5mg至25mg 5,5-二苯基乙内酰脲。代表性的受试者包括哺乳动物。在某些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0033] 在本发明的一些实施方案中,提供了还包括评估所述受试者中的所述肠渗透性过高的进展的方法。该评估步骤可以在所述施用步骤之前或所述施用步骤之后执行。

[0034] 用本发明的方法可以治疗的代表性病症包括高血糖症。病症高血糖症的征状可以包括:多食、烦渴、多尿、视力模糊、疲劳(睡意)、重量减轻、较差的伤口愈合(切伤、擦伤等)、口干、干燥的或痒的皮肤、脚或脚跟的麻刺感、勃起功能障碍、复发性感染、外部耳感染(游泳耳病)、心脏心律失常、木僵、昏迷和癫痫发作。用本发明的方法可以治疗的代表性疾病包括糖尿病、孤独症、纤维肌痛、炎性肠病(IBD)、移植物抗宿主病(GVHD)、HIV/AIDS、多器官功能障碍综合征、肠易激综合征(IRS)、乳糜泻、湿疹、银屑病、急性胰腺炎、帕金森病、抑郁症、慢性疲劳综合征、哮喘、多发性硬化、关节炎、强直性脊柱炎、非酒精性脂肪肝病、酒精性肝硬化、环境性肠病变或恶性营养不良病。

[0035] 药学活性分子诸如抑制剂和/或促进剂的施用可以通过多种途径,包括口服地、鼻地、皮下地、静脉内地、肌肉内地、透皮地、阴道地、直肠地或以它们的任意组合。使用例如油酸、1-甲基-2-吡咯烷酮、十二烷基九氧乙烯二醇单醚,可以实现透皮施用。

[0036] 可以在周期中施用酪氨酸羟化酶抑制剂,所述周期由施用酪氨酸羟化酶抑制剂的5-7天和未施用酪氨酸羟化酶抑制剂的1-2天组成。所述酪氨酸羟化酶抑制剂可以在至少6个所述周期的疗程中施用。在本发明的一个合适的实施方案中,每天施用酪氨酸羟化酶抑制剂。在本发明的另一个合适的实施方案中,每天多次施用酪氨酸羟化酶抑制剂。

[0037] 提供了根据本发明的代表性治疗方法,其包括给有此需要的受试者施用有效量的酪氨酸羟化酶抑制剂或酪氨酸羟化酶抑制剂与p450 3A4促进剂。

[0038] 合适的实施方案可以包括包含酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂的药物组合物。所述酪氨酸羟化酶抑制剂可以是酪氨酸衍生物。

[0039] 本文还提供了包含酪氨酸羟化酶抑制剂和p450 3A4促进剂以及它们的包装的试剂盒。所述酪氨酸羟化酶抑制剂可以是酪氨酸衍生物。所述酪氨酸衍生物可以包括能够以异构形式存在的酪氨酸衍生物。所述酪氨酸衍生物可以包括为它的L-形式或为它的D-形式的酪氨酸衍生物。所述酪氨酸衍生物可以例如还以外消旋形式存在。代表性的酪氨酸衍生物包括以下的一种或多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、H-D-酪氨酸(tBu)-烯丙基酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-酪氨酸-甲酯盐酸盐、H-3,5-二碘-酪氨酸-甲酯盐酸盐、H-D-3,5-二碘-酪氨酸-甲酯盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(D-tyrosine methyl ester hydrochloride)、D-酪氨酸-甲酯盐酸盐(D-tyrosine-ome hydrochloride)、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(methyl D-tyrosinate hydrochloride)、H-D-酪氨酸-甲酯·盐酸盐、D-酪氨酸甲酯盐酸盐(D-tyrosine methyl ester hydrochloride)、H-D-酪氨酸-甲酯-盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-

氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-酪氨酸(3,5-I2)-OSu、Fmoc-酪氨酸(3-N02)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。在本发明的某些实施方案中,所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。在本发明的其它具体实施方案中,所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。在其它实施方案中,所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

[0040] 提供下述实施例来补充先前的公开内容和提供本文描述的主题的更好理解。这些实施例不应当视作限制所述的主题。应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于例证目的,并且考虑到它们的各种改变或变化将是本领域技术人员显而易见的,且应当被包括在本发明的真实范围内并且可以在不脱离本发明的真实范围的情况下做出。

[0041] 实施例1

[0042] 最初筛查了200名患者。满足研究标准的30名受试者同意。九名(9)受试者在同意研究之前具有高血糖水平(高血糖症)。

[0043] 将高血糖水平(高血糖症)定义为在两个分开的时机126mg/dl或更大的禁食血浆血糖水平。平均患者年龄为62岁,且中位患者年龄为60岁。6名患者为女性,且3名患者为男性。5名患者为50-60岁,且4名患者超过60岁。

[0044] 给研究中的患者施用包括酪氨酸羟化酶抑制剂(即, α -甲基-DL酪氨酸)、黑色素促进剂(即,美拉诺坦II)、p450 3A4促进剂(即,5,5-二苯基乙内酰脲)和亮氨酸氨肽酶抑制剂(即,N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]-L-亮氨酸)的治疗方案。在每周5天中的每一天施用这些化合物持续6周的时段,在每周周期之间停药1或2天。每2周监测所有受试者的血糖水平。通过每天血糖试验和随后每2周的实验室血糖试验确定血糖水平。

[0045] 大约2-4周以后,所有9位受试者具有正常血糖水平,其被定义为在两个分开的时机125mg/dl或更低的禁食血浆血糖水平。

[0046] 总之,上面指出的治疗被受试者良好地耐受,没有与所述治疗有关的不利事件,且对治疗的应答已经记载为100%。