

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480043131.2

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007年5月2日

[11] 公开号 CN 1956732A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200480043131.2

[30] 优先权

[32] 2004.5.12 [33] US [31] 10/844,992

[86] 国际申请 PCT/IN2004/000266 2004.8.27

[87] 国际公布 WO2005/107809 英 2005.11.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.24

[71] 申请人 鲁宾有限公司

地址 印度马哈拉施特拉

[72] 发明人 苏德尚·库马尔·阿罗拉

内利马·辛哈 拉凯什·辛哈

拉姆·尚卡尔·乌帕德亚雅

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 顾晋伟 刘继富

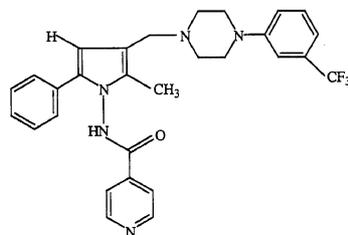
权利要求书 3 页 说明书 38 页 附图 3 页

[54] 发明名称

含有抗结核药物的抗分支杆菌药物组合物

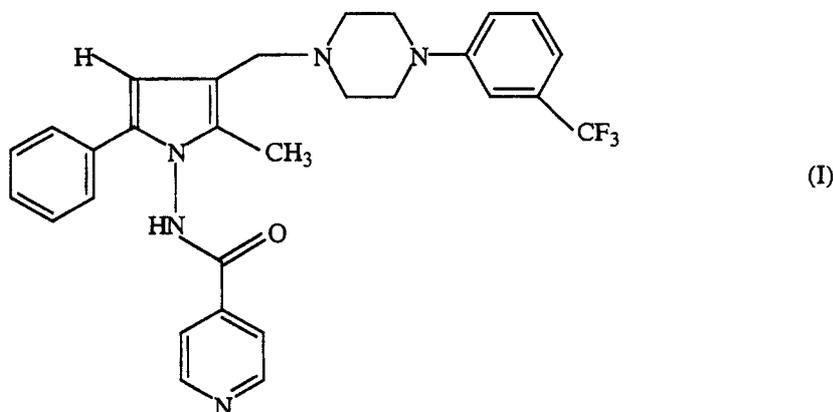
[57] 摘要

本发明描述一种治疗结核的抗分支杆菌组合和组合物。所用化合物是通式(I)的 N-(3-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基)-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐和一定量的一种或者多种一线抗结核药物。



(I)

1. 一种抗分支杆菌组合，其包含治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

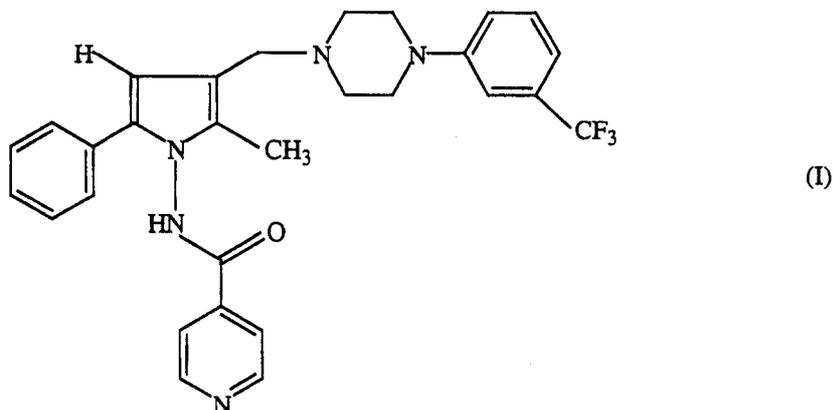


和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物。

2. 一种抗分支杆菌药物组合物，其包含与药学可接受的赋形剂混合的权利要求 1 的抗分支杆菌组合。
3. 根据权利要求 2 的抗分支杆菌药物组合物，其中药学可接受的赋形剂选自抗氧化剂、惰性稀释剂、表面活性剂、润滑剂及不透明剂。
4. 根据权利要求 1 的抗分支杆菌组合，用于有效治疗结核。
5. 根据权利要求 1 的抗分支杆菌组合，用于处理选自结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐药菌株的分支杆菌疾病/细胞。
6. 根据权利要求 2 的抗分支杆菌药物组合物，用于有效治疗结核。
7. 根据权利要求 2 的抗分支杆菌组合物，用于处理选自结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐药菌株的分支杆菌疾病/细胞。
8. 根据权利要求 1 的抗分支杆菌组合，其在处理完成时彻底根除敏感的和耐药的结核分支杆菌。

9. 根据权利要求 2 的抗分支杆菌药物组合物, 其在处理完成时彻底根除敏感的和耐药的结核分支杆菌。

10. 一种制备抗分支杆菌药物组合物的方法, 包括使用干法制粒、湿法制粒或直接压制法使通式 I 化合物或者其药学可接受的盐



和一种或者多种一线抗结核药物组合。

11. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和利福平。

12. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和异烟肼。

13. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、异烟肼和利福平。

14. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、异烟肼、利福平和吡嗪酰胺。

15. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。

16. 根据权利要求 1 的组合, 包含通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、利福平和吡嗪酰胺。

17. 根据权利要求 1 的组合, 包含 12.5 或者 25.0mg/kg 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐以及 20.0mg/kg 利福平。

18. 根据权利要求1的组合, 包含 12.5 或者 25.0mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐以及 25.0mg/kg 异烟肼。

19. 根据权利要求1的组合, 包含 12.5 或者 25.0mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和 25.0mg/kg 异烟肼和 20.0mg/kg 利福平。

20. 根据权利要求1的组合, 包含 12.5 或者 25.0mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、25.0mg/kg 异烟肼、20.0mg/kg 利福平和 150.0mg/kg 吡嗪酰胺。

21. 根据权利要求1的组合, 包含 12.5 或者 25.0mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、150.0mg/kg 吡嗪酰胺和 100.0mg/kg 乙胺丁醇。

22. 根据权利要求1的组合, 包含 3.12、6.25 或者 12.5mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、250.0mg/kg 异烟肼、20.0mg/kg 利福平和 150.0mg/kg 吡嗪酰胺。

23. 根据权利要求1的组合, 包含 3.12、6.25 或者 12.5mg/kg 通式(I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、20.0mg/kg 利福平和 150.0mg/kg 吡嗪酰胺。

含有抗结核药物的抗分支杆菌药物组合物

技术领域

5 本发明涉及一种包含有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的盐和一种或者多种一线抗结核药物的组合, 用于治疗结核, 包括耐多药变体和潜伏性结核。

本发明还涉及一种包含与一种或者多种药学可接受的赋形剂混合的有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺
10 或者其药学可接受的盐和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。该组合物可以用于治疗结核, 包括耐多药变体和潜伏性结核。

本发明还涉及一种用于治疗结核、包括耐多药变体和潜伏性结核的方法。

背景技术

15 在世界范围内, 结核仍是死亡的主要原因。每年有约 8 百万活动性结核病个案, 其中每年有 3 百万死亡。据估计, 大约 17 亿人口 (世界人口的三分之一) 存在潜伏性结核分支杆菌感染 [Kochi, A. *Tubercle*. 1991, 72, 1-6]。患有潜伏性结核的个体具有 2-23% 的在后半生中该疾病再活化的寿命风险[Parrish, NM., Dick, JD., and Bishai, WR., *Trends. Microbial*. 1980, 6, 107-112]。此外, 免疫抑制性疾病包括人类免疫缺陷
20 性病毒 (HIV) 感染显著提高了结核再活化的风险。

耐药病原体的出现使得目前的治疗模式非常困难, 并且在很多情况下是完全无效的。结核的耐多药变体的治疗是困难的, 并且该疾病通常具有高的死亡率, 尤其是在发展中国家。据估计, 在接下来的 20 年中, 超过十亿的人口将再度感染结核病, 其中接近 3500 万人口将死于该病[WHO Fact Sheet No. 104, Global Alliance For TB
25 Drug Development: Executive Summary of the Scientific Blueprint for TB Development; <http://www.who.int/inf-fs/en/fact104.html>]。随着 HIV 相关性结核的出现, 如今该疾病作为致死性疾病之一在世界上达到令人震惊的程度。世界卫生组织

(WHO) 已经在先宣布需要立即控制结核感染, 以防止耐药性菌株的传播。

目前的结核治疗的一个问题是结核分支杆菌转变成潜在的或潜伏的状态。因此, 在用现有的作为处方的组合药物方案治疗活动性结核大量地减少细菌量的同时, 部分细菌转变成休眠状态, 并在宿主中存活数月或数年而不明显发病。但是, 以后这些细菌会再次活化而再一次引发活动性结核。近来结核的复发被认为是存活于宿主中的潜伏有机体再活化的结果[Stead, WW., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 95, 729-745; Stead, WW., Kerby, GR., Schleuter, and Jordahl, CW., *Ann. Intern. Med.*, 1968, 68, 731-745]。

用于对抗结核分支杆菌的第一药物是 1994 年的链霉素, 其被发现抑制结核分支杆菌的生长。在近 30 年里, 有几类化合物已被引入到临床实践中, 比如:

a) 长效利福霉素, 例如利福喷丁、利福布丁、利福拉齐[Javis, B., Lamb, HM., *Drugs*, 1998, 56, 607-616; McGregor, MM., Olliaro, P., Wolmarans, L., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1462-1467; Shoen, CM., Destefano, MS., Cynamon, MH., *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30(Suppl. 3), S288-S29];

15 b) 氟代喹诺酮化合物, 例如左氟沙星、莫西沙星、加替沙星[Ji, B., Lounis, N., Truffot-Pernot, C., Grosset., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39, 1341-1344; Miyazaki, E., Miyazaki, M., Chen, JM., Chaisson, RE., Bishai, WR., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 85-89; Fung-Tomc, J., Minassian, B., Kolek, B., Washo, T., Huczko, E., Boner, D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, 45, 437-446];

20 c) 噻唑烷酮化合物[Cynamon, MH., Klemens, SP., Sharpe, CA., Chase, SC., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 1189-1191]; 和

d) 硝基咪唑吡喃类 (Niroimidazopyrans) [Strover, CK., Warrenner, P., Vandevabter, D., *Nature*, 2000, 405, 962-966]。

然而, 这些化合物都没有显示出所期望的有效治疗耐多药和/或潜伏性结核的潜力。

利福喷丁和利福拉齐已经显示出通过施用较少(间歇治疗)剂量的药物而在治疗结核方面的有效性, 并且还报道了两种药物的组合在预防潜伏性结核方面比利福平更

有效。然而，由于这些药物具有与利福平相同的药效基团，因此它们对于耐药菌株的活性谱没有显著提高。这些分子对于结核分支杆菌的耐多药菌株是相当没有效果的。此外，这些化合物中有许多已经证明是毒性的。

5 有些药物如对氨基水杨酸(p-aminosalicylic acid)、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、利福平等已经单独或者组合使用来治疗结核。发现这些药物在治疗被耐链霉素菌株感染的患者方面比链霉素更有效，因此开创了有效治疗结核的时代。

10 目前，结核的治疗由施用四种一线药物即异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的组合组成，其中四种药物作为单一药物制剂单独施用，或者作为固定剂量组合来施用。为了进行有效治疗，在初始或诱导阶段给患者提供上述四种一线药物，在该阶段所述药物组合使用以杀灭快速繁殖的结核分支杆菌种群，以及防止出现耐药性。随后是继续阶段，在该阶段提供杀菌药物即异烟肼、利福平和吡嗪酰胺以杀灭间歇分裂的结核分支杆菌种群[Jindani, A., Aber, VR., Edwards, EA., Mitchison, DA., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 121, 39-49; Grosset, J., *Tubercule.*, 1978, 59, 287-297; East African/British Medical Research Council Study in *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, 115, 15 3-8; Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council in *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 119, 579-585; British Thoracic Society and Tuberculosis Association in *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 126, 460-462; Snider, DE., Rogowski, J., Zierski, M., Bek, E., Long, MW., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 265-267]。

20 虽然上述一线药物共同的组合在 4-6 个月的时间内提供针对敏感结核分支杆菌感染的治疗，但是这种组合治疗并不总是成功的，尤其是对于体内存在耐多药菌株的患者而言。而且，6 个月的长时间治疗时常导致不舒适的副作用。此外，对于相对长时间的治疗的依从性通常是差的。这种不依从性时常导致治疗失败，从而引起耐药性。

另一方面，用于治疗的二线药物，如环丝氨酸、氯法齐明、卷曲霉素等，是更加昂贵的，会引起严重的副作用，并且不如一线药物。

25 取代的吡咯衍生物构成另一类化合物，其具有作为抗分支杆菌剂的前景。许多吡咯衍生物已经被合成出来，并测试了抗结核活性[Deidda, D., et. al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, 3035-3037; Biava, M., et. al., *J. Med. Chem Res.*, 1999,

19-34; Biava, M., et. al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 2983-2988; Cerreto, F., et. al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 701-708; Gillet, C., et. al., *Eur. J. Med. Chem. -Chimica Therapeutica.*, 1976, 11(2), 173-181; Raagno. R., et. al., *Bioorg. & Med. Chem.*, 2000, 8, 1423-1432]。其中所公开的化合物充其量是候选药物而不是药物，因为
5 这些报道没有提及其中所公开的化合物针对动物模型体内的试验性结核的体内活性和毒性。因此，这些化合物更具有学术价值而不是商业价值。

因此，迫切需要开发更新的用于预防、治疗和/或减少结核和/或消除耐多药结核和/或潜伏性结核的威胁的方案。

替代方案应该优于现有的方案，以便：

- 10
- a) 缩短总的治疗时间和/或显著减少总剂量；
 - b) 提供耐多药变体的有效治疗；
 - c) 提供潜伏性结核的更有效治疗；和
 - d) 最小化或者防止副作用。

在我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中，我们描述了
15 几种取代的吡咯衍生物和其药学可接受的盐，其证明了对于结核分支杆菌的敏感和耐药菌株的良好至优异的抑制活性。对于结核分支杆菌的敏感和耐多药菌株的最大活性化合物中一些的 MIC 值在 0.12—0.5 μ g/ml 范围内。此外，这些化合物中有一些也证明了具有重要治疗意义的对于结核分支杆菌感染动物的，还发现是安全的，其对小鼠的 LD₅₀ 值为约 700mg/kg，而异烟肼为 133mg/kg。而且，这些化合物的药物动力学
20 特征是优异的。PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A) 的主题通过参考引入本文。

本发明人发现，PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的多种吡咯衍生物在与一些一线药物组合使用时具有协同作用，由此提供一种新型的结核治疗，所述结核包括耐多药变体和潜伏性结核。本文所述的治疗优于现有技术中已
25 知的药物方案。

发明目的

本发明的目的是提供一种包含一种或者多种 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189(WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种其它抗结核药物的组合, 用于有效治疗结核, 包括耐多药变体和潜伏性结核。

5 本发明的另一目的是提供一种新型组合, 其包含协同有效量的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和有效量的一种或多种一线抗结核药物。

10 本发明的另一目的在于提供一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189(WO 04/026828 A1) 中公开的一种或者多种吡咯衍生物和一种或者多种其它抗结核药物的组合, 其有效抑制和/或处理分支杆菌疾病/细胞, 包括但不限于一种或多种敏感的和耐多药的菌株, 所述菌株选自结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分支杆菌-胞内复合物 (*Mycobacterium avium-intracellular complex*)、偶发分支杆菌 (*M. fortuitum*)、堪萨斯分支杆菌 (*M. kansasii*) 或其它相关分支杆菌物种。

本发明的又一目的在于提供结核的有效治疗。

15 又一目的在于缩短 6 个月的治疗时间。

另一个目的在于提供结核的治疗, 包括向需要这种治疗的患者施用包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或多种一线抗结核药物的组合。

20 本发明的又一目的在于提供一种结核的治疗, 其导致彻底根除敏感的和耐药的菌株, 所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

25 本发明的又一目的在于提供一种结核的有效治疗, 其导致彻底根除敏感的和耐药的结核分支杆菌, 所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

本发明的又一目的在于提供一种结核的有效治疗, 其导致彻底根除一种或者多种

敏感的和耐药的菌株如结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌或其它相关分支杆菌物种,所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

5 本发明的又一目的在于提供一种处理和/或抑制一种或多种耐多药菌株包括但不限于结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

10 本发明的又一目的在于提供一种停止治疗后防止结核复发的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

本发明的又一目的在于提供一种停止治疗后防止结核分支杆菌感染复发的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种包含一种或者多种我们的 PCT 申请 No. 15 PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

本发明的又一目的在于提供一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物,用于有效治疗结核,包括耐多药变体及潜伏性结核。

20 本发明的又一目的在于提供一种包含协同有效量的我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物与有效量的一种或者多种一线抗结核药物组合的药物组合物。

本发明的再一目的在于提供一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组 25 合物,其有效抑制和/或处理分支杆菌疾病/细胞,包括但不限于一种或多种敏感的和耐多药的菌株,所述菌株选自结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌和其它相关分支杆菌物种。

本发明的又一目的在于提供一种结核的有效治疗,包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。

5 本发明的再一目的在于提供一种结核的治疗,其导致彻底根除敏感的和耐药的菌株,所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的药物组合物。

10 本发明的另一目的在于提供一种结核的有效治疗,其导致彻底根除敏感的和耐药的结核分支杆菌,所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。

15 本发明的又一目的在于提供一种结核的有效治疗,其导致彻底根除一种或者多种敏感的和耐药的菌株如结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌或其它相关分支杆菌物种,所述治疗包括向需要这种治疗的患者施用一种包含含有我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。

20 本发明的又一目的在于提供一种停止治疗后防止结核复发的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种包含含有我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。

本发明的又一目的在于提供一种停止治疗后防止结核分支杆菌感染复发的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的药物组合物。

25 本发明的再一目的在于提供一种处理和/或抑制一种或多种耐多药菌株包括但不限于结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的方法,包括向需要这种治疗的患者施用一种药物组合物,所述

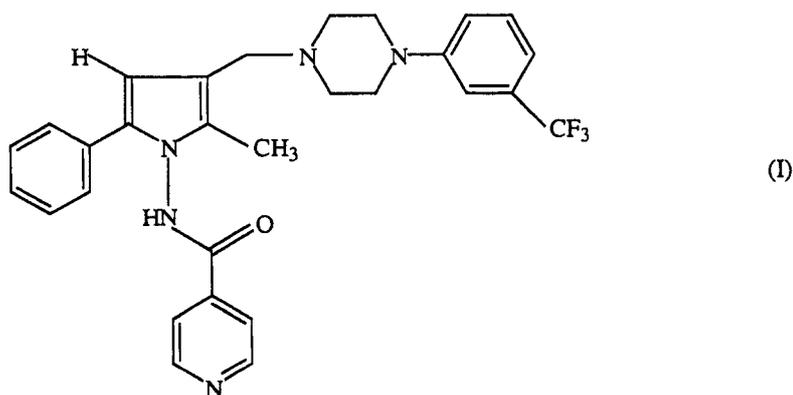
药物组合物包含我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物的组合。

本发明的另一目的在于提供一种制备组合物的方法,所述组合物包含有效量的我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的吡咯衍生物和有效量的一种或者多种一线抗结核药物的组合。

发明内容

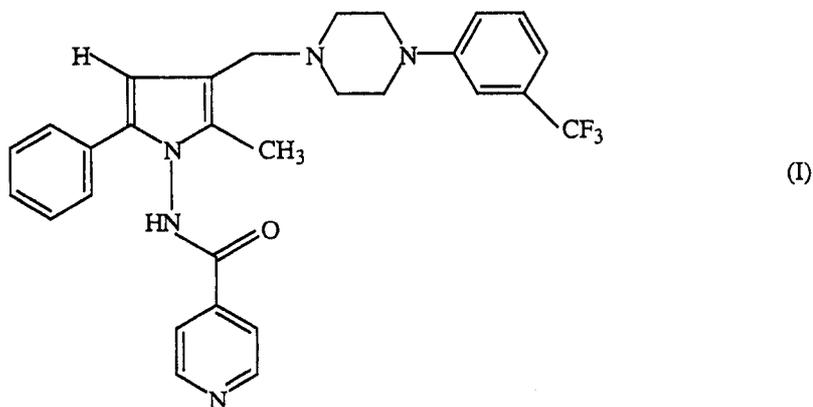
因此,本发明涉及一种抗分支杆菌组合,其包含治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药

10 学可接受的无毒盐



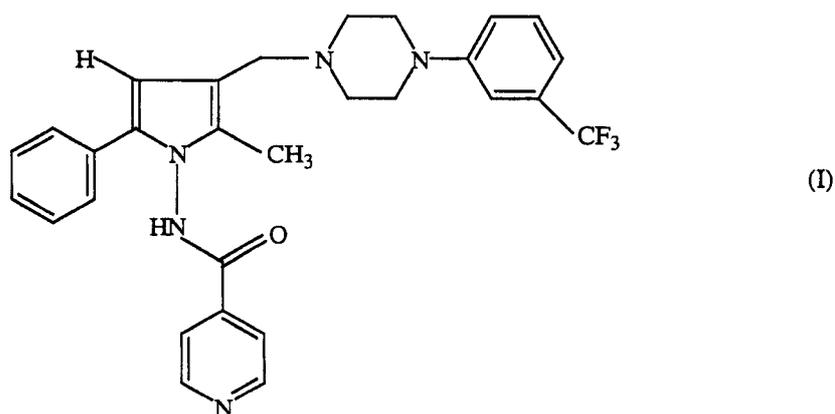
和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物。

15 根据本发明,还提供一种制备抗分支杆菌药物组合物的方法,包括使用干法制粒、湿法制粒或直接压制法使通式 I 化合物或者其药学可接受的盐



和一种或者多种一线抗结核药物组合。

本发明还提供一种抗分支杆菌组合，其包含治疗有效量的通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

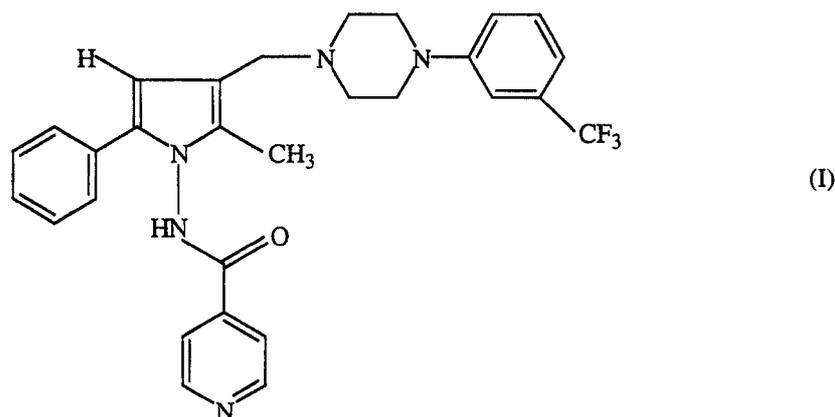


5

和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物，用于治疗耐多药结核，包括潜伏性结核。

本发明提供一种抗结核分支杆菌组合，其包含治疗有效量的通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的

10 无毒盐



和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物，用于处理和/或抑制一种或多种分支杆菌疾病/细胞，包括但不限于结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐多药菌株。

15

具体实施方式

除非另外指明,此处所用的技术和科学术语具有跟本发明所属技术领域的普通技术人员所通常理解的相同的意义。与此处所描述的方法和材料相似或相当的任意方法和材料可用于本发明的实施或试验。

5 除非有相反陈述,诸如“包括”、“包含”、“含有”、“具有”等的词语是指“包括但不限于”,而不应理解为将其前面的任何一般性陈述局限于紧随其后的具体或者类似的项目或者内容。

本发明的实施方案不是互相排斥的,而是可以以多种组合实施。本发明所述的实施方案和公开的实施例是为了描述目的给出的,而不是限制如所附权利要求所述的本发明的范围。

为了本发明的目的,下列术语定义如下:

术语“施用”化合物、组合或组合物应理解是指为需要治疗的患者提供化合物、组合或组合物或者化合物前药。

15 此处所用的术语“联合施用”意于包括一起或分别施用所述组合中存在的各种化合物。联合施用还可以包括施用所述组合中的两种或多种化合物,连同所述组合中的其它化合物分别或一起施用或者其变化方式的组合。每种化合物在不同时间,以不同途径分别施用,也可以视为联合施用。联合施用还可以包括所述组合中两种或多种化合物的组合施用,如果各种化合物的施用途径相同的话。例如,如果所有单个化合物的施用途径相同,比如口服,那么所述组合中一种或者多种单个化合物都可以配制成
20 适合于相同施用途径的剂型。术语“联合施用”还可以理解为包括一起施用所述组合中的一种或者多种化合物(比如,以单一剂型),或者分别施用每种化合物中的一个或多个。

此处所用的术语“组合物”意于包括包含有特定成分的产品,以及直接或者间接来源于特定成分的组的任何产品。“组合物”可以包含单一化合物或者不止一种化
25 合物。“组合物”可以包含一种或者多种活性成分。

术语“彻底根除”是指经过指定的保温培养期后,在根据本发明进行治疗的被感染的动物或者人的目标器官即肺或脾脏内,没有可培养的分枝杆菌。

术语“赋形剂”是指一种药用产品或者组合物成分，其不是活性成分，比如填充剂、稀释剂、载体等等。用来制备药物组合物的赋形剂优选是药学可接受的。

此处所用的术语“药学可接受的”是指载体、填充剂、稀释剂或赋形剂必须与制剂中的其它成分相容并且对其接受者无害。

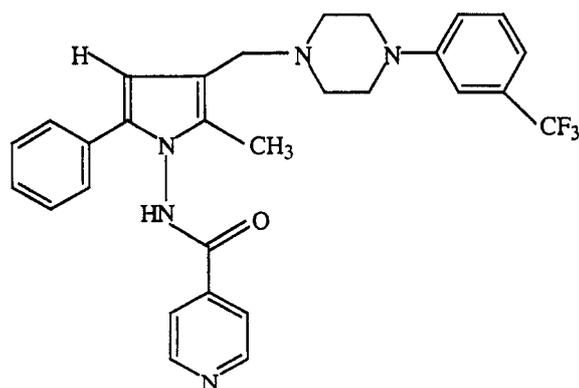
5 术语“药物组合物”意于包括包含活性成分、药学可接受赋形剂以及直接或者间接来源于任意两种或者更多种成分的组合、络合或者聚集、或者来源于一种或者更多种成分和/或赋形剂的裂解、或者来源于一种或者更多种成分和/或赋形剂之间的其它类型的反应或相互作用的任何产物的产品。因此，本发明的药物组合物包括通过混合所述活性成分、另外的活性成分以及药学可接受赋形剂而得到的任何组合物。

10 术语“协同作用”或者“协同的”包括但不限于：

(i) 数量或者量，由此当特定的化合物、活性成分或药物与一种或多种其它活性成分、化合物或药物组合存在时，可以以与其单独施用时所需要的剂量相比较少的剂量施用。

(ii) 性质/时间，由此当特定的活性成分、化合物或药物组合存在时，与单独施用时相比，表现出提高的效果或者导致治疗时间缩短。

我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 公开了一种具有抗分支杆菌活性的吡咯衍生物。发现这种衍生物优于先前已知的化合物，就其体内疗效和低毒性而言尤为明显。在其中所公开的 90 多种化合物中，发现化合物 12 即本申请中命名为通式 (I) 化合物的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐，相对于敏感的和耐多药的结核分支杆菌具有优异的抗分支杆菌活性。



(I)

5 应该注意的是，提及通式 (I) 化合物包括其药学可接受的无毒的酸加成盐。合适的盐由有机酸和无机酸形成，包括由马来酸、延胡索酸、苯甲酸、抗坏血酸、双羟萘酸、琥珀酸、水杨酸、甲磺酸、乙基二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、羟基乙酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯氨基磺酸 (bensulfamic)、苯磺酸、对甲苯磺酸、磷酸、硫酸、硝酸、盐酸、氢溴酸等。

发现治疗有效量的通式 (I) 化合物具有所希望的抗结核的特性。但是，当通式 (I) 化合物与某些一线抗结核药物如异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺联合施用
10 时，观察到协同作用。协同作用是指当通式 (I) 化合物与上述一线抗结核药物中的一种或多种联合施用时的治疗效果大于有效量的通式 (I) 化合物、或者治疗有效量的任一种一线抗结核药物单独施用时所获得的治疗效果。此外，通式 (I) 化合物
与上述一线抗结核药物中的一种或多种联合施用时的治疗效果大于一线抗结核药物之间相互组合施用的治疗效果。

15 这种协同作用是有益的，因为它允许组合中的每种成分以单独施用时所需要的剂量小的量来施用。因此，可以用于治疗对于使用单一药物最大浓度剂量也没有疗效的对象。

因此，通式 (I) 的吡咯化合物与异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺中的一种或多种联合施用
时，治疗效果大于通式 (I) 化合物或者一线抗结核药物单独施用或者一线抗结核药物之间相互组合施用的结核治疗效果。

20 通式 (I) 化合物与异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺中的一种或多种联合施用
时，能彻底根除结核，但是通式 (I) 化合物或者一线抗结核药物单独施用，或者一线抗结核药物之间相互组合施用均不能彻底根除结核。

术语“彻底根除”是指被感染的动物使用本发明的组合治疗方案后，其目标器官即肺或脾内，
25 观察不到可培养的分支杆菌。注意的是，使用现有的药物方案，即一线抗结核药物即异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺中的一种或多种的组合对被感染的动物进行治疗的最后，从目标器官即肺和脾内发现显著量的可培养的结核杆菌。试验数据见表 X，表 XI，表 XII。

一种量化任何可培养的分支杆菌的方法，包括在治疗方案结束时处死经过治疗的

动物，其中目标器官即肺和脾在无菌条件下 (aseptically) 除去，在无菌介质中均化，然后将均化物的系列十倍稀释液置于培养基平板 (medium plate) 上。初始管中的剩余均化物也置于含有培养基的平板上，用于计算总量。因此将培养期后没有分支杆菌生长视为结核分支杆菌的平均彻底清除。本领域的技术人员可以用其它已知方法量化可培养的分支杆菌。

用于处理结核的现有治疗包括提供用量分别为 25.0、20.0、150.0 和 100.0mg/kg 体重的异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及乙胺丁醇，总施用量合计为 295 mg/kg 的药物 [Enquire, JAF., Jann, LC., and Cynamon, MH., Antimicrob Agents Chemother. 2002, 46, 1022-1025; Anne, Mj., Lenerts, A., Sharon, EC., Chemielewski AJ., and Cynamon MH., Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 2356-2360; Cynamon MH., and Klemens, SP., Antimicrob. Agents Chemother., 1996, 40, 298-301]。相比之下，本发明的一个实施方案中，通式 (I) 化合物与一线抗结核药物联用的治疗可以实现异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的总量小于 295mg/kg。例如，在一个实施方案中，异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇的总施用量可以为约 200mg/kg，小于目前治疗中所使用的量。

此外，通过以较低量使用各组分，在很多情况下，可以最小化或避免副作用。

总之，通式 (I) 化合物与一种或者多种已知的一线抗结核药物联合施用的组合为结核的治疗增加了迄今未报导的新范围。

进一步发现，上述组合调节了对于结核分支杆菌的耐药菌株的响应，并且是“迅速作用的”。因此，与目前实践中利用已知药物单独或者相互组合所使用的时间相比，彻底和有效地根除对象的分支杆菌所使用的时间显著减少。在一个实施方案中，发现使用本发明的组合治疗仅花费包括目前作为处方的一线抗结核药物的组合方案的治疗所花费时间的 1/3。

更重要的是，我们的研究示出当通式 (I) 化合物与已知的抗结核药物如利福平和吡嗪酰胺组合施用，血液中通式 (I) 化合物的 C_{max} 值提高约 12 倍，对于 $T_{1/2}$ 和 AUC 值也观察到类似的提高。

重要的是，在本发明的一个实施方案中，发现通式 (I) 化合物或者其药学可接

受的盐和一种或者多种一线抗结核药物的组合防止治疗中断后分支杆菌感染的复发。

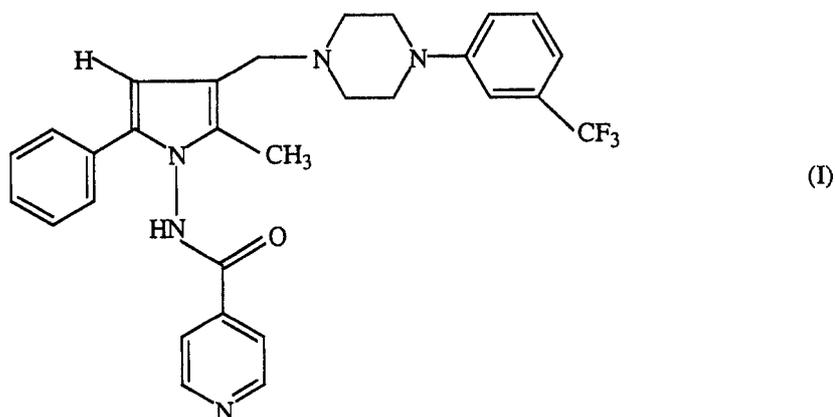
一些情况下，在不同时间以不同途径分开施用每种化合物将是有利的。因此，所述组合中的成分即通式 (I) 的吡咯衍生物和一种或者多种一线抗结核药物不需要在基本相同的时间或以任意顺序施用。可以安排施用时间，使得一种化合物的峰值
5 药物动力学效果与另一种的峰值药物动力学效果相符。

所有的活性成分都可以配制成分离的或单独的剂型，其可以相继地联合施用。另一种选择是，如果施用途径相同（例如口服），那么两种或者多种活性化合物可以配制成联合施用的单一剂型，然而，两种联合施用方法均为相同的治疗方法或方案的一部分。

10 在本发明的一个实施方案中，通式 (I) 的吡咯化合物和一线抗结核药物通过合适的剂型口服并且分别施用。

使用合适的药学可接受赋形剂实现本发明的制剂、组合和组合物。

15 结核的治疗包括向需要这种治疗的患者联合施用一种抗分支杆菌组合，所述组合包含治疗有效量的通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

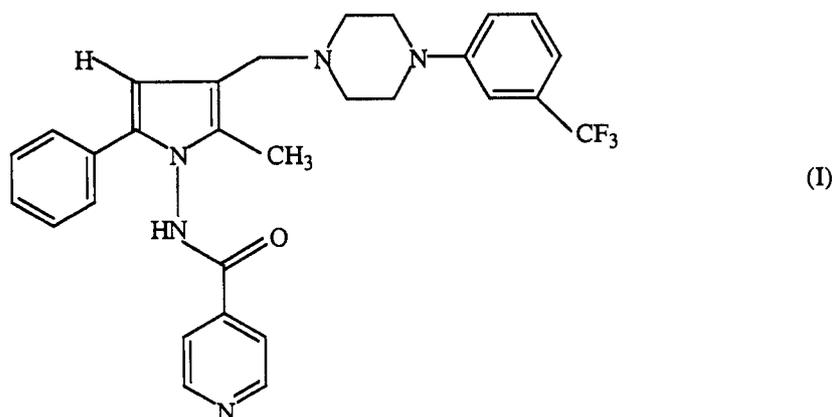


和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇的一线抗结核药物，。

在另一方面，本发明提供在缩短的治疗时间内对结核的有效治疗。

20 在本发明的一个实施例中，治疗时间缩短为 2-3 个月。在本发明的另一实施例中，彻底根除导致结核的敏感和耐药菌株。敏感和耐药菌株的实例是结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种。

在另一方面,本发明提供一种停止治疗后防止结核复发的方法。所述方法包括向需要这种治疗的患者联合施用一种抗分支杆菌组合,所述组合包含治疗有效量的通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

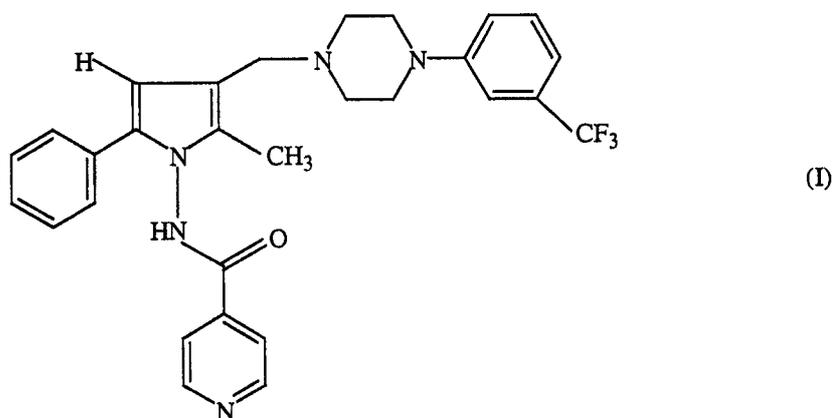


5

和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物。

复发可能是潜伏的或潜在的结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐多药菌株再活化的结果。

10 另一方面,本发明提供一种具有协同作用的抗结核组合,所述组合包含协同有效量的通式 I 的化合物 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐



15 和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺的一线抗结核药物,用于治疗结核,包括耐多药变体和潜伏性结核。

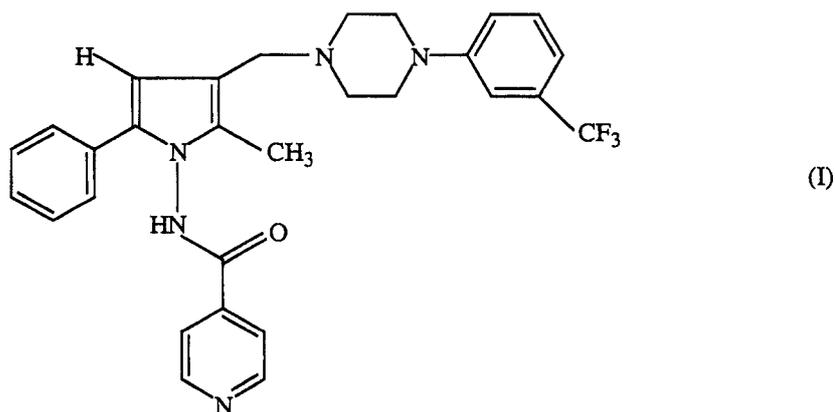
本发明的另一方面是实现治疗学上结核的协同有效治疗,包括向需要这种治疗的患者联合施用一定量的:

(i) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐;

(ii) 一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物。

5 其中,只有该量的 (i) 和只有该量的异烟肼、利福平、乙胺丁醇或吡嗪酰胺不足以达到治疗学上协同有效水平的结核治疗,但是其中该量的 (i) 和异烟肼、利福平、乙胺丁醇或吡嗪酰胺中的一种或多种的组合效果大于使用各自量的 (i) 和异烟肼、利福平、乙胺丁醇或吡嗪酰胺所获得的结核治疗的治疗效果水平之和。

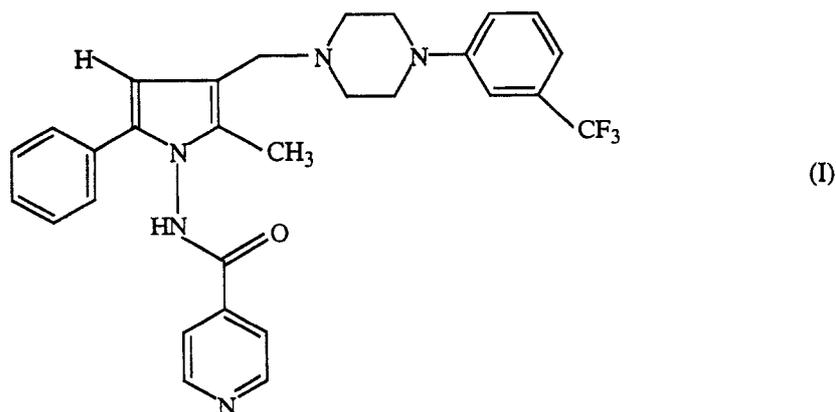
10 在另一方面,本发明提供一种抗结核的药物组合物,其包含治疗有效量的通式(I)的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐



和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物,并与药学可接受的赋形剂混合,用于治疗结核。

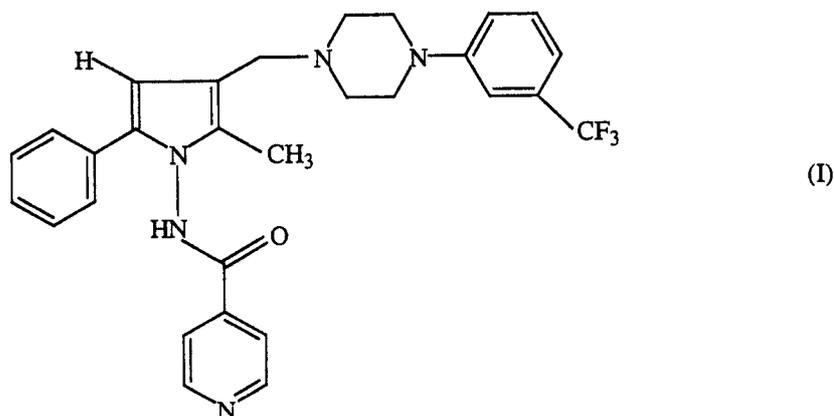
15 这种组合物还可以用于治疗耐多药变体及潜伏性结核。

在另一方面,本发明提供一种包含治疗有效量的通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐



5 和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与药学可接受的赋形剂混合，用于治疗 and/或一直一种或多种分支杆菌疾病/细胞，包括但不限于敏感的和耐多药的菌株，所述菌株选自结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种。

在另一方面，本发明提供一种用于在停止治疗后防止结核感染复发的方法，包括向需要这种治疗的患者联合施用一种抗分支杆菌药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐



10

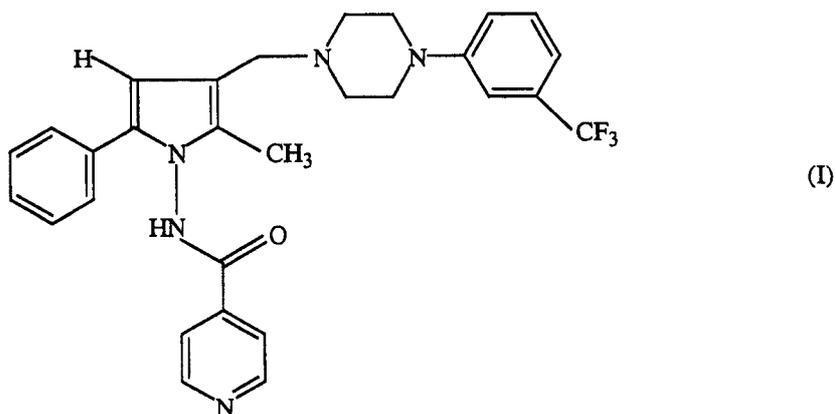
和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与药学可接受的赋形剂混合。

复发可能是潜伏的或者潜在的结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐多药菌再活化的结果。

15

又一个方面，本发明提供一种结核的有效治疗，其不仅将治疗时间缩短到 2-3 个

月，而且导致敏感和耐药的结核分支杆菌的彻底根除，所述治疗包括向需要这种治疗的患者联合施用一种抗分支杆菌药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

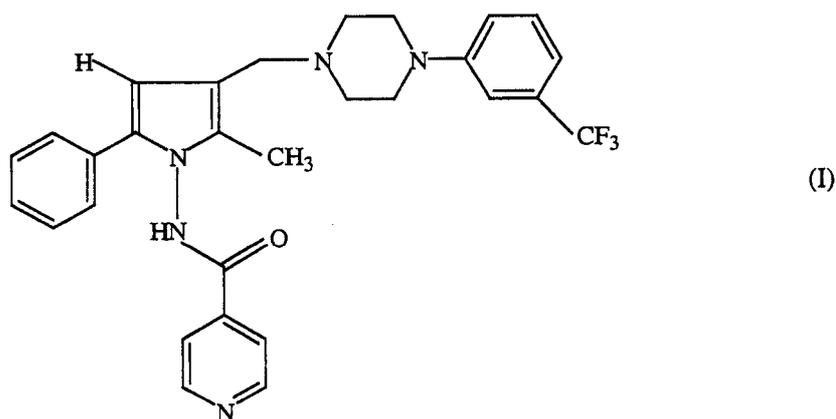


5

和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与一种或者多种药学可接受的赋形剂混合。

另一方面，本发明提供一种协同抗分支杆菌的药物组合物，其包含协同有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

10

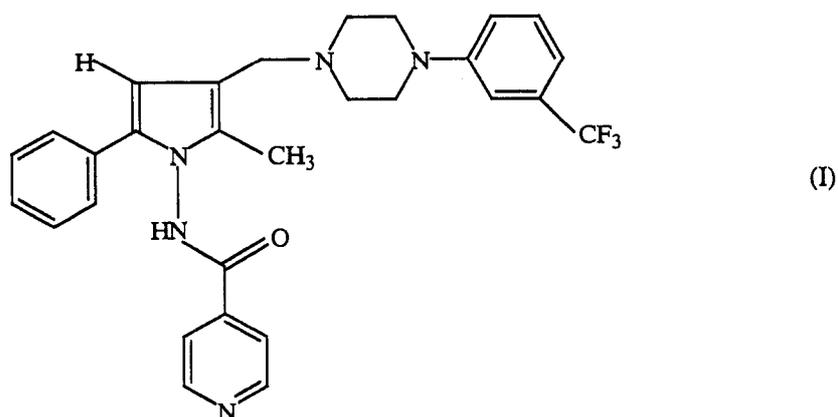


和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与一种或者多种药学可接受的赋形剂混合，用于治疗结核，包括耐药多药变体及潜伏性结核。

15

又一方面，本发明提供一种处理和/或抑制一种或者多种选自但不限于结核分支

杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的耐多药菌株的方法，包括施用一种治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

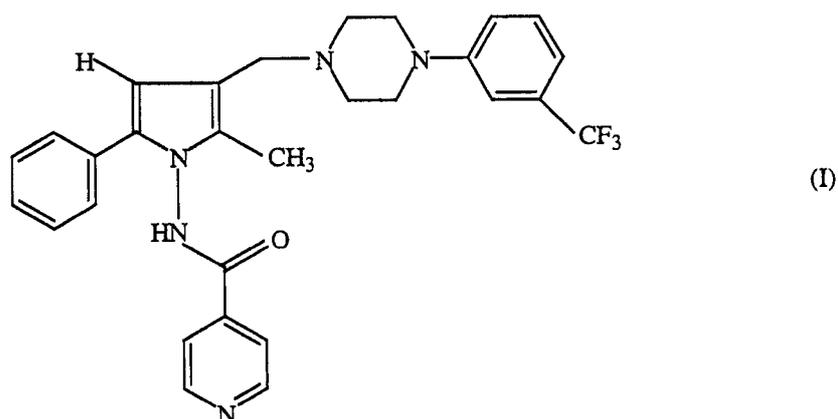


5

和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与药学可接受的赋形剂混合。

又一方面，本发明提供一种制备抗分支杆菌药物组合物的方法，所述组合物包含治疗有效量的通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐

10



和治疗有效量的一种或者多种选自异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的一线抗结核药物的组合，并与一种或者多种药学可接受的赋形剂混合，用于治疗结核，包括耐多药变体及潜伏性结核。包含通式 I 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐和一种或者多种一线抗结

15

核药物的组合的药物组合物可以优选地进行口服。口服可以通过包含与一种或多种药
学可接受的赋形剂混合的上述成分的片剂实现。口服制剂可用于提供准确剂量、快速
分配以及重要的是促进患者的依从性。

可用于所述制剂或者组合物中的药理学可接受赋形剂包括抗氧化剂、填充剂、惰性
5 稀释剂、表面活性剂以及常规添加剂如润滑剂和不透明剂中的一种或者多种。

可以使用的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、丁羟茴醚、丁羟甲苯、延胡索酸、
苹果酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠等等。

可以使用的惰性稀释剂包括但不限于碳酸钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、磷酸氢钙、
氢化植物油、碳酸镁、氧化镁、甘露醇、微晶纤维素、聚甲基丙烯酸酯、粉状纤维素、
10 预糊化淀粉、山梨醇、淀粉、磷酸三钙等。

可以使用的表面活性剂包括但不限于离子型表面活性剂如多库酯钠(琥珀酸二辛
酯磺酸钠)、十二烷基硫酸钠等或者非离子型表面活性剂如单油酸甘油酯、聚氧乙烯
等或山梨聚糖脂肪酸酯如聚山梨醇酯 80、聚乙烯醇等。

可用于药物组合物中的适当润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂基延胡索酸钠、
15 氢化植物油、氢化蓖麻油、氢化棉籽油、硬脂酸和硬脂酸钙、胶态二氧化硅等。

选择润滑剂，使得它提供有效的润滑作用。例如，典型的制剂可以含有 0-10%
重量百分数的润滑剂。实施方案中，所述制剂含有 0.2-2%重量百分数的润滑剂。

可用于药物组合物中的适当不透明剂包括但不限于二氧化钛、滑石、胶态二氧化
硅等。

20 包含通式 (I) 化合物和一种或者多种抗结核化合物及药理学可接受的载体的固定
剂量组合的药物组合物，可以通过本领域中的传统方法进行制备。例如，所述组合的
片剂可以通过以下非限制性技术中的任一种制备，所述技术即：

i) 干法制粒：该方法包括筛选各活性成分和药物赋形剂，随后在不存在加热和溶
剂的情况下将所得粉末混合物通过压缩而造粒 [Pharmaceutical Dosage Forms:
25 Tablets, Vol. I, Page 173, ed. H. A. Lieberman, Marcel Dekker Inc., 1980]。

ii) 湿法制粒：该方法包括筛选各活性成分和药物赋形剂，和在压力下利用粘合剂
将所得颗粒粘在一起，以产生颗粒状产物，所述产物具有改善的流动性和提高的粘结

能力。

iii)直接压制法：该方法包括直接压制各活性成分和药物赋形剂而不进行任何预处理[The Pharmaceutical Codex, Principle and Practice of Pharmaceutics; page 10, ed. W. Lund, The Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain]。

5 本发明的一些实例是包括以下非限制性混合物的组合和药物组合物，即：

- a) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和利福平。
- b) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和异烟肼。
- c) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、异烟肼及利福平。
- d) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、异烟肼、利福平及吡嗪酰胺。
- 10 e) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、吡嗪酰胺及乙胺丁醇。
- f) 通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、利福平及吡嗪酰胺。

本发明的其它实例是包括以下非限制性混合物的组合和药物组合物，即：

- a) 12.5 或者 25.0 mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和 20.0mg/kg 的利福平。
- 15 b) 12.5 或者 25.0 mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和 25.0mg/kg 的异烟肼。
- c) 12.5 或者 25.0 mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐和 25.0mg/kg 的异烟肼及 20.0mg/kg 的利福平。
- d) 12.5 或者 25.0 mg/kg 的通式(I)化合物或者其药学可接受的无毒盐、25.0mg/kg 20 的异烟肼、20.0mg/kg 的利福平及 150.0mg/kg 的吡嗪酰胺。
- e) 12.5 或者 25.0 mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、150.0mg/kg 的吡嗪酰胺及 100.0mg/kg 的乙胺丁醇。
- f) 3.12、6.25 或者 12.5mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、250.0mg/kg 的异烟肼、20.0mg/kg 的利福平及 150.0mg/kg 的吡嗪酰胺。
- 25 g) 3.12、6.25 或者 12.5mg/kg 的通式 (I) 化合物或者其药学可接受的无毒盐、20.0mg/kg 的利福平及 150.0mg/kg 的吡嗪酰胺。

通式 (I) 化合物的合成

通式 (I) 化合物及其药学可接受的盐可以通过任何已知的方法合成, 所述方法包括但不限于我们的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 (WO 04/026828 A1) 中公开的方法, 所述申请通过引用并入本文。

- 5 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺的制备实施例如下:

制备 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺

步骤 1: 1-(4-氯苯基)戊烷-1,4-二酮

- 在室温下 (25-30°C), 用 30-35 分钟的时间, 向无水氯化铝 (27.0gm, 205.9mmol) 在 126ml 氯苯中的充分搅拌的悬浮液中, 逐滴加入氧化戊酰氯 (oxopentanoylchloride) (23.0gm, 171.6mmol)。在相同的温度下搅拌反应混合物 1 小时。通过加入固体冰和盐酸 (10ml) 使反应混合物分解后, 过滤沉淀的固体并将滤出物置于旋转蒸发仪中蒸发以去除全部溶剂。将剩余物溶解在乙酸乙酯 (400ml.) 中, 用水 (2×100ml.)、盐水 (100ml.) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并将溶剂蒸发除去。利用氯仿作为洗脱剂, 对所得粗产物经硅胶 (100-200 目) 层析, 得到 8.6gm (24.07%) 的标题化合物。

步骤 2: N-(5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺

- 将 1-(氯苯基) 戊-1,4-二酮 (6.0g, 28.50mmol, 如步骤 1 中所得) 和异烟肼 (4.30gm, 31.35mmol) 在苯 (6.0ml) 中的混合物, 置于分子筛上回流。两小时后, 减压除去苯, 剩余物溶于乙酸乙酯中, 用水 (2×100ml.) 和盐水 (1×50ml.) 洗涤。乙酸乙酯层经无水硫酸钠干燥, 并将溶剂蒸发除去。利用 0.2% 的氯仿中的甲醇作为洗脱剂, 对所得粗产物通过硅胶 (100-200 目) 柱色谱进行纯化, 得到 3.50gm (39.42%) 的标题化合物。

步骤 3: N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺

- 向 N-(5-甲基-2-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺 (0.300gm, 1.083mmol, 如步骤 2 中所得) 在乙腈 (5.0ml.) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入 1-(3-三氟甲基苯基) 哌嗪盐酸盐 (0.288gm, 1.083mmol)、40% 甲醛 (0.032gm, 1.083mmol) 和乙酸 (0.9ml) 的混合物。完全加入后, 在室温下搅拌反应混合物 4h。所述反应混合物用氢氧化钠 (20

%的水溶液)中和,并用乙酸乙酯(2×50ml.)提取。

将合并的乙酸乙酯提取物用水(2×25ml)、盐水(1×20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥并将溶剂蒸发除去。对粗产物进行 TLC 分析显示两种成分,其通过硅胶(100-200目)柱色谱分离。

- 5 利用 80%的乙酸乙酯-己烷混合物洗脱出来的较大极性化合物占 24.34% (0.130gm),经鉴定为 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基]-4-吡啶酰胺。

熔点 80-82°C, MS: m/z 520 (M+1)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, *)$: 2:13 (s, 3H, CH₃), 2.60 (bs, 4H, 2xN-CH₂), 3.18 (bs, 4H, 2xN-CH₂), 3.41 (s, 2H, N-CH₂), 6.24 (s, 1H, H-4), 6.97-7.03 (4H, m, ArH), 7.22-7.29 (m, 5H, ArH), 7.53 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环), 8.50 (bs, 1H, NH D₂O 可替换), 8.70 (d, 2H, J=6Hz, 吡啶环)。

10 药理学试验

在我们共同未决的 PCT 申请 No. PCT/IN02/00189 中已经报道了通式 (I) 化合物的初步抗分支杆菌活性。我们进行了更多的微生物学、毒理学及药物动力学研究,并在下文中进行详细描述。用于下述试验中的通式 (I) 化合物是通式 (I) 化合物的盐酸盐 (N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺的盐酸盐)。

体外研究

琼脂稀释分析以测定最小抑制浓度 (MIC)

- 按照 NCCLS-M24-T2 的推荐,通过基准琼脂稀释法测定各种化合物对分支杆菌菌株的 MIC。将化合物溶解于 DMSO 中并稀释两倍,得到每种化合物的 10 个系列的稀释液。将合适体积的化合物引入到补充有 10% Middle brook 补充物的 Middle brook 7H10 琼脂培养基的完全相同的平板中,其中所述 Middle brook 补充物为浓度为 0.03-16μg/ml 的油酸-白蛋白-葡萄糖 (OADC) 浓缩物。使试验有机体(分支杆菌菌株)在含有 0.05%吐温 80 及 10%ADC 补充物的 Middle brook 7H9 培养液中生长。在 37°C 培养 7 天后,将培养液调节至 1.0 McFarland 标准的浊度;将所述有机体进

一步在含有 0.10%吐温 80 的无菌水中稀释 10 倍。将所得分支杆菌悬浮液抽取试样 (3-5 μ l/试样) 至药物补充的 7H10 培养基平板上。将所述平板密封, 并在 37EC 下垂直放置培养 3-4 周。该 MIC 记录为完全抑制试验有机体生长的化合物最低稀释度。试验分离物包括临床分离物, 所述临床分离物通常对于一种或多种标准抗结核药物是敏感的/具有抵抗性的。合适的基准菌株和对照药物包括在每批试验中。

通式 (I) 化合物的抗分支杆菌活性

表 I 中总结了通式 (I) 化合物的盐酸盐 (N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺的盐酸盐) 所表现出的对于约 200 种结核分支杆菌的敏感和耐药临床分离物的体外活性。

表 I

通式 (I) 化合物对于结核分支杆菌临床分离物的体外抗分支杆菌活性

序列号	化合物/药物	对于结核分支杆菌分离物的MIC (μ g/ml)		
		范围	MIC50	MIC90
1	通式 (I) 化合物	0.12 - 0.5	0.12	0.25
2	异烟肼	0.12 - >16.0	4	>16.0
3	利福平	0.12 - >16.0	4	>16.0

15 通式 (I) 化合物的抗分支杆菌活性

图 1 是通式 (I) 化合物对结核分支杆菌 H₃₇R_v 的杀灭曲线。

图 2 是通式 (I) 化合物和已知的抗结核药物合用时的杀灭曲线。

图 3 是通式 (I) 化合物和已知的抗结核药物合用时的杀灭曲线。

为了确定通式 (I) 化合物的抑制活性是杀灭性的还是抑制性的, 将结核分支杆菌培养物在不同浓度 (1X、2X、4X、8X、16MIC) 的通式 (I) 化合物的存在下进行培养。每天从所有烧瓶中取出固定体积 (0.1ml) 的培养物, 持续 21 天。然后将样品稀释 10 倍并抽取试样到 Middle brook 7H10 培养基上以计算结核杆菌数目。

与未处理的对照组比较, 示出 3 log 结核分支杆菌计数减少的浓度和时间视为杀

灭浓度。发现通式 (I) 化合物表现出杀灭结核分支杆菌是依赖于剂量的，并因此将 8X 和 16X MIC 浓度确定为杀灭性的 (3 log 可存活数目的减少)。通过可变计数估值法 (variable count estimation method) 测定的通式 (I) 化合物对结核分支杆菌 H₃₇R_v 菌株的杀灭曲线描述于图 1 中。

5

协同作用研究

所述组合中通式 (I) 化合物的协同作用利用微量培养液棋盘式试验 (micro broth checkerboard assay) 与已知的抗结核药物组合进行测定。为了测试协同作用，将通式 (I) 化合物系列稀释物在另一种抗结核药物即异烟肼、利福平、乙胺丁醇和莫西沙星的存在下加入到分支杆菌培养物中。28 天后，查看所有平板，以确定完全不存在含有不同药物组合的壁中的生长。未示出可见生长的所述组合最高程度稀释物视为该组合的 MIC 值。如果单种化合物的 MIC 提高 4 倍或更多，那么认为该化合物与另一种药物具有协同作用。

发现通式 (I) 化合物在体外培养液微量稀释试验中表现出与利福平的协同活性，与乙胺丁醇的加性效应，但是发现在异烟肼的存在下不受影响，如表 II 中所总结。

表 II

通过微量培养液稀释法测定的通式 (I) 化合物与已知抗结核药物的体外协同作用

化合物		解释说明
通式 (I) 化合物	异烟肼	无差别
通式 (I) 化合物	利福平	协同
通式 (I) 化合物	乙胺丁醇	加性
通式 (I) 化合物	吡嗪酰胺	拮抗

20 单独或者组合的体内研究

还以肺结核鼠模型评价了通式 (I) 化合物的有效性。使结核分支杆菌培养物在 37EC 下在含有 0.05% 的吐温-80 及 10% 的 ADC 补充物的 Middle Brook 7H9 培养液中生长 7 天。通过短暂的超声处理和沉积，使动物接种液体培养物解团聚，并在 7H9

培养液中适当稀释，得到 1×10^7 CFU's/0.2ml 的浓度。

在本研究期间使用容纳在微型隔离笼内的无病原体、生物研究安全等级 3 的环境中的四周龄雌性非近亲繁殖的 Swiss 白化小鼠。通过将 0.2ml 解团聚的结核分支杆菌悬浮液静脉接种至尾部末端血管中来产生感染。感染后，将小鼠随机分配在不同的组中，每组 6 只。感染之后 14 天开始治疗。通式 (I) 化合物和异烟肼溶解在无菌水中，利福平溶解在 10% 的 DMSO 中并在水中稀释，用于治疗。每天早晨临用前配制药液。每周 5/7 天给予治疗，持续一个月。所有的试剂都通过管饲法给药，剂量为 50、25 或 12.5mg/kg 体重。将感染但未处理的小鼠的对照组在治疗开始时（早期对照）或在治疗期结束时（后期对照）处死。在最后一次给药后 5 天，通过颈椎脱臼法处死小鼠。

10 在无菌条件下移除脾脏和右肺，并在组织匀浆器中均化。将至少 4-6 系列的均化物稀释液涂覆到选择性 Middle brook 7H11 琼脂平板上，每种两份 (induplicate)。在 37°C 下培养 4 周后，记录菌落数。将可存活细胞数转换成 Log_{10} 数值。与对照组相比，示出 2 Log 可存活数目的减少的化合物被认为是具有显著意义的。

进行长期体内试验，以评价通式 (I) 化合物在单一治疗和与一线抗结核药物如异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺合用中的活性。在这些研究中，在不同的时间点，即治疗 1、2、3 个月时，评价不同组合的有效性。

体内有效性研究结果

已经观察到，与表 III 中给出的对照动物相比，使用通式 (I) 化合物单一治疗导致目标器官中可存活细菌的显著 ($>2 \log$) 减少。

通式 (I) 化合物证明了在被结核分支杆菌的敏感/耐药菌株感染的动物体内用 12.5mg/kg 体重的剂量治疗的动物器官内的 2 \log 减少，而异烟肼在浓度为 25mg/kg 或更多时对于敏感菌株提供相似的细菌量减少，但是对于耐药菌株在至多 50mg/kg 时没有效果。

25 此外，发现测定使用通式 (I) 化合物的长期治疗效果（两到三个月）的研究导致目标器官中分支杆菌量的减少。经过 3 个月治疗的动物中有 33% 的体内发现完全不存在分支杆菌。结果分别总结于表 IV 及表 V 中。

表 III

在被结核分支杆菌的敏感和耐药菌株感染的小鼠模型体内治疗一个月后

通式 (I) 化合物的体内有效性

序列号	化合物	被MTB敏感菌株感染的小鼠器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值	
		肺	脾	肺	脾
1	通式 (I) 化合物				
	12.5mg/kg	2.5±0.35	2.89±0.32	2.97±0.53	3.02±0.22
	25mg/kg	2.3±0.63	2.42±0.15	2.70±0.36	2.54±0.20
	50mg/kg	2.1±0.36	2.28±0.38	2.59±0.22	2.32±0.39
2	异烟肼				
	12.5mg/kg	4.56±0.24	4.93±0.42	5.47±0.54	5.01±0.45
	25mg/kg	3.19±0.6	3.08±0.44	5.34±0.34	4.97±0.52
	50mg/kg	2.97±0.46	2.89±0.27	4.77±0.61	4.83±0.68
3	对照组 (未处理)	5.59±0.29	5.95±0.42	5.33±0.37	5.25±0.41

5

表 IV

通式 (I) 化合物对经两个月治疗的小鼠模型的体内有效性

化合物		被MTB敏感菌株感染的小鼠器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值	
		肺	脾	肺	脾
8周治疗	通式 (I) 化合物				
	50mg/kg	2.20±0.56	2.17±0.46	2.51±0.72	2.37±0.61
	25mg/kg	2.89±0.73	2.37±0.68	2.83±0.66	2.61±0.56
	12.5mg/kg	3.44±0.69	2.75±0.63	3.32±0.6	3.1±1.13
	异烟肼				
	50mg/kg	2.45±0.60	2.30±0.38	5.42±0.74	5.1±0.61
	25mg/kg	3.01±0.68	2.68±0.89	5.91±0.35	5.7±0.34
	12.5mg/kg	3.9±0.45	3.73±0.52	6.01±0.9	5.88±0.41
	对照组				
早期	5.81±0.32	5.6±0.75	5.67±0.35	5.74±0.39	
后期	6.95±0.36	6.69±0.46	7.03±0.18	6.95±0.29	

表 V

通式 (I) 化合物对经三个月治疗的小鼠模型的体内有效性

化合物		被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值	
		肺	脾	肺	脾
12周治疗	通式 (I) 化合物				
	50mg/kg	1.46±1.06	1.56±1.12	1.79±0.92	1.69±0.88
	25mg/kg	1.71±1.24	1.63±0.98	1.86±0.97	1.79±0.92
	12.5mg/kg	2.76±0.53	2.68±0.27	2.51±0.18	2.6±0.34
	异烟肼	2.07±0.33	2.68±0.36	4.76±0.20	5.64±0.66
	50mg/kg	3.06±0.83	2.41±0.69	4.79±0.55	5.62±0.63
	25mg/kg	3.94±0.28	3.9±0.37	5.1±0.7	5.72±0.17
	12.5mg/kg				
	对照组				
	早期	5.8±0.32	5.6±0.25	5.67±0.35	5.74±0.38
	后期	7.1±0.41	7.16±0.23	7.2±0.23	7.46±0.27

5 药物动力学研究

以小鼠和狗进行通式 (I) 化合物的初级药物动力学研究, 以测定生物利用度及通过该化合物所达到和保持的血清水平。

表 VI 中总结的研究结果证明通式 (I) 化合物是生物可利用的 (56.40%), 并具有优于异烟肼的半衰期和 C_{\max} , 并且以 $>\text{MIC}$ 值的浓度在血清中保留更长时间。

10

表 VI

通式 (I) 化合物在小鼠和狗体内的药物动力学数据

化合物	动物	剂量/途径	T_{\max} (Hr)	$T_{1/2}$ (Hr)	C_{\max}	AUC_{last}	绝对生物 利用度
通式 (I)	小鼠	25.0 mg	2.00	3.41	2.68	6.88	--
	小鼠	(口服)	1.50	5.34	0.66	2.21	--
	狗	12.5 mg	3.48	--	8.65	19.98	--
	狗	(口服)	0.75	5.07	3.384	10.64	56.40
		12.5mg (静脉注射)					
		12.5mg (口服)					

毒性研究

通过口服途径以啮齿动物来测定通式 (I) 化合物的急性毒性。发现小鼠的 LD₅₀ 为 700mg/kg, 大鼠为 793mg/kg, 这优于异烟肼的 LD₅₀。结果总结于表 VII 中。

表 VII

5 对通式 (I) 化合物的初步急性毒性 (口服途径) 研究

序列号	化合物	动物	LD ₅₀ 值 (mg/kg)
1	通式 (I)	小鼠	700
2	通式 (I)	大鼠	793

此外, 发现通式 (I) 化合物对于艾姆斯突变试验中所用的所有细菌菌株而言都是非致突变物质。

10

论证通式 (I) 化合物与一种或多种抗结核药物组合时抗分支杆菌活性的试验组合的体外活性

根据剂量及治疗所花费时间来确定通式 (I) 化合物和一种或者多种一线抗结核药物的组合的杀灭效果。

15 发现通式 (I) 化合物和异烟肼、利福平及吡嗪酰胺的组合 (LIRZ) 在 8 和 16 倍 MIC 下在第 10 天发挥杀分支杆菌效果 (图 2), 而不含通式 (I) 化合物的异烟肼、利福平及吡嗪酰胺的组合 [IRZ] 仅在第 20 天出现杀菌效果。

20 通过可存活计数估值法 (Viable Count Estimation Method) 测定的与已知抗结核药物 [异烟肼 (I)、利福平 (R) 及吡嗪酰胺 (Z)] 组合的通式 (I) 化合物对结核分支杆菌的杀灭曲线描述于图 2 中。

此外, 在没有异烟肼的情况下, 在包含化合物 'A' 的通式 (I) 化合物与利福平和吡嗪酰胺的组合中, 观察到对于分支杆菌活性的相似效果。该组合证明了在 8 和 16 倍 MIC 下在第 14 天的杀分支杆菌活性。

25 通过可存活计数估值法测定的在没有异烟肼的情况下与已知抗结核药物 [利福平 (R) 及吡嗪酰胺 (Z)] 组合的通式 (I) 化合物对结核分支杆菌的杀灭曲线描述于图

3 中。

组合的体内活性

在用通式 (I) 化合物与一种或多种一线抗结核药物的组合治疗的小鼠体内，用
5 所有的受试组合均观察到结核杆菌量的显著减少。在用通式 (I) 化合物与两种或三
种抗结核药物的组合例如与异烟肼和利福平组合以及与异烟肼、利福平和吡嗪酰胺组
合的化合物 (I) 治疗一个月后的动物体内观察到最大程度的减少。

在用通式 (I) 化合物与已知抗结核药物的组合在小鼠模型体内治疗一个月后所
观察到的体内有效性总结于表 VIII 中。

10 此外，用通式 (I) 化合物和两种或三种已知抗结核化合物如异烟肼、利福平及
吡嗪酰胺的组合治疗时，被结核分支杆菌的敏感/耐药菌株感染的动物在治疗 2 个月
的结果是 66% 动物的器官内不存在生长。

在用通式 (I) 化合物与已知抗结核药物的组合在小鼠模型体内治疗两个月后所
观察到的体内有效性总结于表 IX 中。

15 此外，用通式 (I) 化合物和两种或三种已知抗结核化合物如异烟肼、利福平及
吡嗪酰胺的组合治疗时，被结核分支杆菌的敏感/耐药菌株感染的动物在治疗 3 个月
后显示出完全不存在生长。

在用通式 (I) 化合物与已知抗结核药物的组合在小鼠模型体内治疗三个月后所
观察到的体内有效性总结于表 X 中。

20 重要的是，发现较低剂量即 12.5、6.25 和 3.12mg/kg 的通式 (I) 化合物与已知
抗结核药物即异烟肼、利福平及吡嗪酰胺组合时，表现出优异的体内有效性，并在治
疗两个月后彻底清除被结核分支杆菌的敏感/耐药菌株感染的动物器官内的细菌。结
果总结于表 XI 中。

25

表 VIII

与已知抗结核药物组合的通式 (I) 化合物对小鼠模型治疗一个月后的体内有效性

组合	剂量 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值	
		肺	脾	肺	脾
(I) + INH	12.5+25.0	3.10±0.48	2.62±0.34	2.81±0.46	2.72±0.28
(I) +INH	25.0 +25.0	3.05±0.44	2.33±0.20	2.57±0.64	2.52±0.59
(I) +RIF	12.5+20.0	3.24±0.54	2.73±0.34	2.39±0.55	2.47±0.55
(I) +RIF	25 +20.0	3.08±0.4	2.52±0.60	2.34±0.34	2.18±0.43
(I) +INH + RIF	12.5+25.0 +20.0	3.02±0.43	2.95±0.39	1.97±0.37	2.38±0.99
	25.0 +25.0 + 20.0	3.39±0.32	2.94±0.42	2.21±0.58	2.35±0.90
(I) +INH + RIF + PYR	12.5+25.0 +20.0+150.0	2.83±0.46	2.22±0.33	2.99±0.32	2.49±0.39
	25.0 +25.0 + 20.0+ 150.0	2.84±0.48	2.10±0.36	2.73±0.43	2.33±0.24
(I) + ETH + PYR	12.5+100. 0+150.0	3.55±0.32	2.85±0.33	3.27±0.42	2.80±0.24
(I) + ETH + PYR	25.0+100. 0+150.0	3.28±0.52	2.30±0.40	3.22±0.18	2.57±0.38
INH	25.0	3.20±0.45	2.78±0.30	5.23±0.27	4.61±0.43
RIF	20.0	2.75±0.36	2.78±0.42	3.05±0.43	2.44±0.32
INH + RIF	25.0+20.0	3.09±0.33	3.04±0.36	3.31±0.32	2.82±0.29
INH +RIF +PYR	25.0+20.0 +150.0	3.17±0.33	2.95±0.29	3.18±0.27	3.05±0.37
ETH + PYR	100.0+ 150.0	3.51±0.13	3.25±0.33	3.47±0.30	3.05±0.36
(I)	25.0	3.11±0.38	2.42±0.4	2.86±0.37	2.25±0.18
早期对照组		5.62±0.72	5.23±0.38	5.41±0.63	5.13±0.68
后期对照组		7.02±0.25	6.51±0.56	6.93±0.42	6.76±0.58

(I) = 通式 (I) 化合物; INH=异烟肼; RIF=利福平; PYR=吡嗪酰胺; ETH=

5 乙醇丁胺

表 IX

与已知抗结核药物组合的通式 (I) 化合物对小鼠模型治疗两个月后的体内有效性

组合	剂量 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值	
		肺	脾	肺	脾
(I) +INH	12.5+25.0	1.58±1.1	1.71±0.91	2.23±0.66	1.99±0.95
(I) +INH	25.0 +25.0	1.19±0.9	1.32±1.06	2.29±0.2	1.78±0.92
(I) +RIF	12.5+20.0	1.39±1.12	1.18±0.96	2.42±1.2	1.53±1.17
(I) +RIF	25.0 +20.0	0.99±1.01	1.76±0.99	1.97±1.23	1.32±0.94
(I) +INH + RIF	12.5+25.0+20.0	0.96±1.0	1.51±1.1	1.52±1.03	1.34±1.15
(I) +INH + RIF	25.0 +25.0+20.0	0.74±1.16	1.06±0.82	1.82±0.95	1.81±1.11
(I) +INH + RIF + PYR	12.5+25.0+20.0+150.0	0.92±0.76	0.70±0.50	1.20±1.15	1.35±1.09
(I) +INH + RIF + PYR	25.0 + 25.0+20.0+ 150.0	0.71±0.62	1.10±0.94	0.98±1.01	1.31±1.03
(I) +ETH + PYR	12.5+100.0+150.0	2.34±0.78	2.22±1.2	3.42±0.78	3.89±0.63
(I) + ETH + PYR	25.0+100.0+150	2.48±0.78	2.61±0.52	3.16±0.68	3.37±0.58
INH	25.0	1.91±0.9	2.43±0.39	5.15±0.42	5.36±0.84
RIF	20.0	1.84±0.95	2.40±0.7	2.45±1.15	2.60±0.59
INH +RIF	25.0+20.0	1.63±1.03	2.28±0.63	2.91±1.05	3.13±0.5
INH+RIF+PYR	25.0+20.0+150.0	1.41±0.95	3.13±0.98	1.89±1.16	2.18±1.08
ETH +PYR	100.0+150.0	3.23±0.57	4.06±0.74	4.13±0.44	4.18±0.48
(I)	25.0	1.86±0.94	2.60±0.45	2.37±0.81	2.52±0.48
早期对照组		6.01±0.48	6.47±0.36	6.1±0.34	6.38±0.47
后期对照组		7.20±0.54	6.96±0.72	7.5±0.35	7.21±0.49

(I) =通式 (I) 化合物; INH=异烟肼; RIF=利福平; PYR=吡嗪酰胺; ETH=

5 乙醇丁胺

表 X

与已知抗结核药物组合的通式 (I) 化合物对小鼠模型治疗三个月后的体内有效性

组合	剂量 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 Log ₁₀ CFU 平均值	
		肺	脾	肺	脾
(I) +INH	12.5+25.0	1.42±1.16	1.39±1.1	2.24±0.44	1.90±1.07
(I) +INH	25.0 +25.0	0.62±0.95	0.95±1.04	2.34±1.18	1.19±0.93
(I) +RIF	12.5+20.0	0.61±0.95	0.64±0.99	0.99±1.09	0.82±0.92
(I) +RIF	25.0 +20.0	0.47±0.62	0.63±0.97	0.95±1.05	0.62±0.95
(I) +INH + RIF	12.5+25.0+ 20.0	0.32±0.55	0.55±0.68	0.28±0.67	0.25±0.60
(I) +INH + RIF	25.0 +25.0+ 20.0	0.00	0.00	0.00	0.26±0.63
(I) +INH + RIF + PYR	12.5+25.0+ 20.0+150.0	0.00	0.00	0.00	0.00
(I) +INH + RIF + PYR	25.0+25.0+ 20.0+150.0	0.00	0.00	0.00	0.00
(I) +ETH + PYR	12.5+100.0 +150.0	1.51±1.16	1.64±1.10	2.36±1.02	1.79±1.40
(I) + ETH +PYR	25.0+100.0 +150.0	1.28±1.00	1.14±0.92	1.75±0.73	1.39±1.05
INH	25.0	1.20±0.98	1.35±1.09	5.37±0.35	5.19±0.65
RIF	20.0	0.84±1.10	1.21±0.83	0.94±1.04	1.78±1.38
INH +RIF	25.0+20.0	0.78±0.88	0.94±1.05	0.58±0.9	1.16±1.30
INH+RIF+PYR	25.0+20.0 +150.0	0.67±1.05	0.59±0.92	0.62±0.96	0.75±1.17
ETH +PYR	100.0+150.0	1.85±1.04	2.82±0.28	2.12±1.06	2.21±1.16
(I)	25.0	0.82±0.91	1.09±0.83	1.30±1.02	1.64±1.12
早期对照组		6.22±0.46	5.87±0.52	6.28±0.25	6.20±0.53
后期对照组		7.32±0.39	7.37±0.48	7.31±0.38	7.20±0.44

(I) =通式 (I) 化合物; INH=异烟肼; RIF=利福平; PYR=吡嗪酰胺; ETH=

5 乙醇丁胺

表 XI

与已知抗结核药物（异烟肼、利福平和吡嗪酰胺）组合的通式 (I) 化合物
对小鼠模型治疗两个月后对抗结核分支杆菌（敏感和耐药菌株）的体内有效性

序列号	化合物 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		
		肺	脾	肺	脾	
1	(I)与 INH + RIF + PYR 组合					
		12.5	0.00	0.00	0.00	0.00
		6.25	0.23+0.72	0.2 +0.63	0.441 + 0.94	0.49+
		3.12	2.468 + 0.495	2.72 +0.28	2.84 + 0.66	1.035 2.92 +0.43
2	INH + RIF + PYR	2.99 + 0.37	3.20+ 0.22	4.34+0.59	3.802.45	
3	对照组 早期 后期	6.037 ±0.45	5.66 ±0.68	5.76±0.27	5.53±0.40	
		7.30 + 0.35	7.04 + 0.21	7.037+0.39	6.95+0.39	

5 (I) =通式 (I) 化合物；INH=异烟肼；RIF=利福平；PYR=吡嗪酰胺

此外，用通式 (I) 化合物与异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的组合连续治疗被感染动物的体内有效性的结果总结于表 XII 中。

10 还发现用包含通式 (I) 化合物和两种已知抗结核化合物即利福平和吡嗪酰胺的另一种组合治疗小鼠两个月的体内有效性的结果在降低目标器官中的分支杆菌量的方面是有效的，如表 XIII 中所示。

表 XII

与已知抗结核药物（异烟肼、利福平和吡嗪酰胺）组合的通式（I）化合物
对小鼠模型治疗三个月后对抗结核分支杆菌（敏感和耐药菌株）的体内有效性

序列号	化合物 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值	
		肺	脾	肺	脾
1	(I)与 INH + RIF + PYR 组合				
	12.5	0.00	0.00	0.00	0.00
	6.25	0.00	0.00	0.00	0.00
	3.12	1.562 +1.05	1.387 +0.97	2.34+0.78	2.22+1.2
2	INH + RIF + PYR	1.55 + 1.00	1.33+0.93	3.87+0.59	3.17 +0.45
3	对照组				
	早期 后期	6.037 ±0.45 7.83 + 0.35	5.66 ±0.68 7.46 + 0.33	5.76±0.27 7.74 +0.54	5.53±0.40 7.28 +0.68

5 (I) =通式 (I) 化合物; INH=异烟肼; RIF=利福平; PYR=吡嗪酰胺

表 XIII

与已知抗结核药物（利福平和吡嗪酰胺）组合的通式（I）化合物
对小鼠模型治疗两个月后对抗结核分支杆菌（敏感和耐药菌株）的体内有效性

序列号	化合物 (mg/kg)	被MTB敏感菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值		被MTB耐药菌株感染的小鼠 器官内的 $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ 平均值	
		肺	脾	肺	脾
1	(I)与 RIF + PYR 组合				
	12.5	0.52 + 1.06	0.35 + 0.79	0.88 + 1.20	0.90 + 1.02
	6.25	1.768 + 1.6	1.48 + 1.4	1.23 + 1.14	1.6 + 1.08
	3.12	2.35 +0.35	2.16+0.37	2.51 + 0.39	2.49 + 0.38
2	RIF + PYR	2.67 + 0.32	2.47+0.37	3.34 + 0.50	3.2 + 0.32
3	对照组				
	早期 后期	5.97 + 0.39 7.23+0.34	5.74 + 0.21 7.06+0.21	6.058 + 0.41 7.31 + 0.42	5.83 + 0.30 7.23 + 0.52

10 (I) =通式 (I) 化合物; RIF=利福平; PYR=吡嗪酰胺

组合的药物动力学研究

以小鼠和狗进行通式 (I) 化合物与利福平和吡嗪酰胺的组合的初级药物动力学研究，以测定生物利用度和通过化合物组合所达到和保持的血清水平。

表 XIV 中总结的研究结果示出，在使用通式 (I) 化合物与利福平和吡嗪酰胺的组合时，血液中通式 (I) 化合物的 C_{max} 值增加约 12 倍。对于 T_{1/2} 和 AUC 值也观察到纤维的提高。

表 XIV

通式 (I) 化合物与利福平和吡嗪酰胺的组合在小鼠体内的药物动力学活性

动物	给药途径	化合物	剂量 (mg/kg)	C_{max} (μg/ml)	T _{1/2} (hr)	T _{max}	AUC (hr*μg/ml)
小鼠	口服	(I)	25.0	2.68	3.41	2.0	6.88
			12.5	0.66	5.34	1.5	2.21
小鼠	口服	(I) RIF PYR	12.5	7.58	6.73	2.12	36.48
			20.0	19.26	7.62	3.25	195.40
			150.0	145.94	2.05	1.0	477.07
小鼠	口服	RIF PYR	20.0	15.21	8.92	2.3	147.82
			150.0	137.81	2.09	1.5	648.89

10

(I) = 通式 (I) 化合物; RIF = 利福平; PYR = 吡嗪酰胺

组合的急性毒性研究

以单一口服剂量对 Swiss 白化小鼠施用通式 (I) 化合物与异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的组合。对小鼠观察 14 天。没有观察到临床症状和致命性。第 15 天将小鼠处死，但是各器官中都没有发现病态变化。所得初步结果总结于表 XV 中。

15

表 XV

通式 (I) 化合物与异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的初步急性毒性研究

序列号	化合物	动物	给药途径	LD ₀ 值 (mg/kg)
1	(I) + INH + RIF + PYR	小鼠	口服	>2000
2	(I) + INH + RIF + PYR	小鼠	静脉注射	>200

(I) = 通式 (I) 化合物; INH = 异烟肼; RIF = 利福平; PYR = 吡嗪酰胺

5

此外, 通式 (I) 化合物与已知的一线抗结核药物的组合是非基因毒性的, 因为发现它在体内微核试验中呈阴性。

从前面的讨论中, 充分证明了包含通式 (I) 的 N-(3-[[4-(3-三氟甲基苯基) 哌嗪基]甲基]-2-甲基-5-苯基吡咯基)-4-吡啶酰胺或者其药学可接受的无毒盐与目前作为处方的一线抗结核药物如异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺的组合的本发明组合和药物组合物,

- a) 提供结核包括潜伏性结核和耐多药变体的高效治疗, 这优于使用目前的处方药所获得的效果;
- b) 不同于目前的处方药, 该组合和组合物能高效抑制和/或处理分支杆菌疾病/细胞, 包括但不限于结核分支杆菌、鸟分支杆菌-胞内复合物、偶发分支杆菌、堪萨斯分支杆菌及其它相关分支杆菌物种的敏感和耐多药菌株;
- c) 不同于目前的处方药, 该组合和组合物能高效预防在停止治疗后结核分支杆菌感染的复发;
- d) 是“迅速作用的”, 由此与目前实践中的已知药物所花费的时间相比, 显著缩短提供彻底和有效根除对象的分支杆菌所花费的时间, 不管是单独使用还是相互组合使用。当彻底根除敏感和耐多药结核分支杆菌时, 用该组合或药物组合物治疗所花费的时间仅仅是目前的处方药所花费时间的三分之一;
- e) 发现治疗有效量的通式 (I) 化合物在与目前作为处方的一线抗结核药物如异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺联合施用, 提供协同效应。该协同效应大于在

单独施用有效量的化合物 (I) 或者治疗有效量的任何一线抗结核药物时所获得的治疗效果。此外，如上所述，联合施用通式 (I) 化合物和一线抗结核药物的治疗效果大于一线抗结核药物之间相互组合施用时所获得的治疗效果：

f) 协同作用是有利的，因为它允许以小于单独施用时所需要的量的量施用该组合中的每种组分，由此使得可以有效治疗例如以最大浓度剂量使用一种组分时不能充分响应的对象；和/或

g) 允许以相对于组合效应是加性的情况而言较少的量施用各组分，因此与目前实际治疗相关的副作用被最小化。

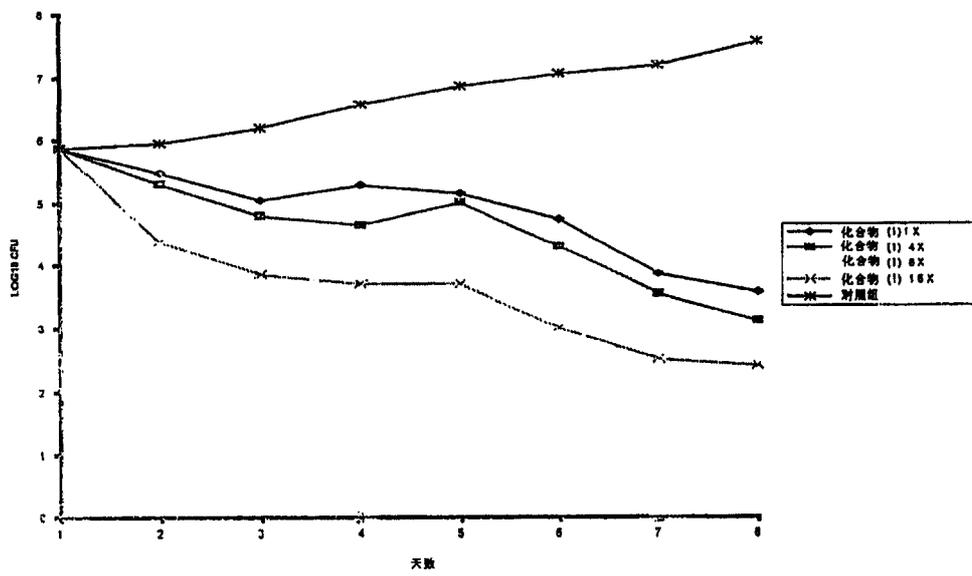


图1

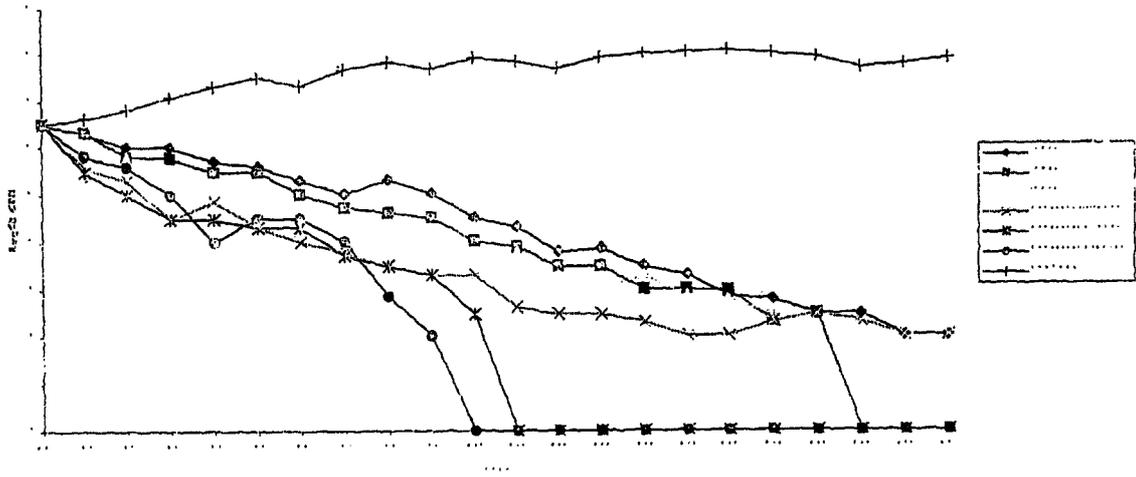


图2

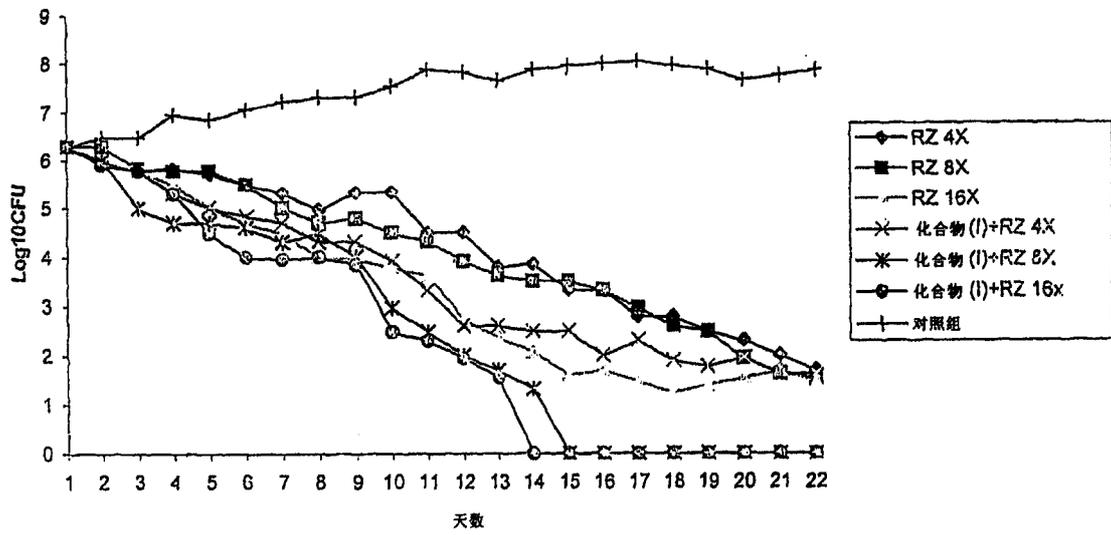


图3