



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112638866 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(21) 申请号 201980054045.8

(22) 申请日 2019.07.03

(30) 优先权数据

62/694,635 2018.07.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.02.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/040583 2019.07.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/010244 EN 2020.01.09

(71) 申请人 艾科西斯有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 B·D·哈莫克 S·H·黄

K·M·瓦格纳 C·B·麦克雷诺兹

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 金德善

(51) Int.Cl.

*C07C 275/26* (2006.01)

*C07C 275/34* (2006.01)

*A61K 31/17* (2006.01)

*A61K 31/198* (2006.01)

权利要求书3页 说明书30页 附图7页

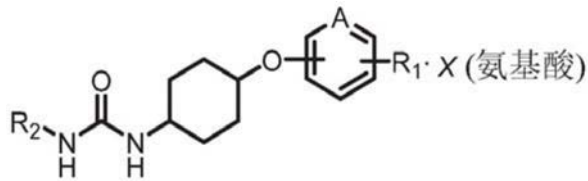
(54) 发明名称

索拉非尼衍生物的共晶体及其制备方法

(57) 摘要

本公开提供了用于抑制可溶性环氧化物水解酶及相关病况的化合物,以及一种通过抑制可溶性环氧化物水解酶来治疗或预防受试者中的病症的方法。

1. 一种具有式 (I) 的化合物:



式 (I)

或其立体异构体,

其中:

A是CH或N;

R<sub>1</sub>是-COOH或-SO<sub>3</sub>H;

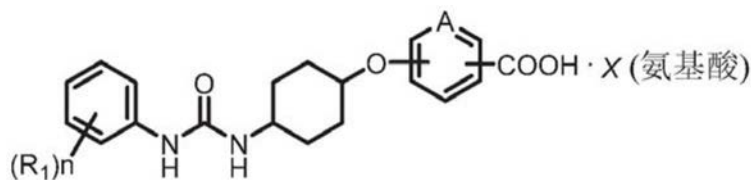
R<sub>2</sub>选自由以下组成的群组:H、卤素、羟基、C<sub>1-20</sub>烷基、OPh、CF<sub>3</sub>OPh、金刚烷基、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、COC<sub>1-20</sub>烷基、CO<sub>2</sub>C<sub>1-20</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>烯基、C<sub>3-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>6-15</sub>芳基、C<sub>6-15</sub>芳氧基、C<sub>6-15</sub>芳硫基、C<sub>2-10</sub>羧基、C<sub>1-10</sub>烷基氨基、硫醇、C<sub>1-10</sub>烷基硫基、二硫化C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>6-15</sub>芳硫基、C<sub>1-10</sub>杂芳硫基、(C<sub>3-8</sub>环烷基)硫基、C<sub>2-10</sub>杂环硫基、磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、酰胺基、C<sub>1-10</sub>烷基酰胺基、硒醇、C<sub>1-10</sub>烷基硒醇、C<sub>6-15</sub>芳基硒醇、C<sub>1-10</sub>杂芳基硒醇、(C<sub>3-8</sub>环烷基)硒醇、C<sub>2-10</sub>杂环基硒醇、胍基、C<sub>1-10</sub>烷基胍基、脒、C<sub>1-10</sub>烷基脒、铵、C<sub>1-10</sub>烷基铵、氰基、C<sub>1-10</sub>烷基氰基、硝基、C<sub>1-10</sub>烷基硝基、金刚烷、膦酸酯、C<sub>1-10</sub>烷基膦酸酯和C<sub>6-15</sub>芳基膦酸酯,

上述中的每一个任选地被以下取代:H、卤素、羟基、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、经取代的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、经取代的C<sub>1-10</sub>烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、酰基C<sub>1-10</sub>烷氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基C<sub>1-10</sub>烷基、氨基羰基氨基、氨基二羰基氨基、氨基羰氧基和氨基磺酰基;

X是选自1-20的整数;

所述氨基酸选自由以下组成的群组:甘氨酸、L-脯氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸、L-组氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-谷氨酰胺、D-谷氨酸、D-组氨酸、D-精氨酸、D-半胱氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-赖氨酸、D-蛋氨酸、D-苯丙氨酸、D-丙氨酸、D-缬氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸和D-脯氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸及其具有如BOC、Fmoc等保护基的衍生物。

2. 一种具有式 (II) 的化合物:



式 (II)

或其立体异构体,

其中:

A是CH或N;

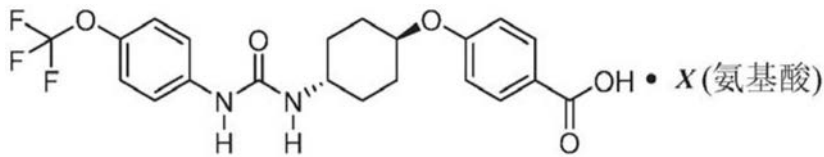
n是选自0-5的整数;

$R_1$ 选自自由以下组成的群组:H、卤素、羟基、 $N_3$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、经取代的 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 烷氧基、经取代的 $C_{1-10}$ 烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、酰基 $C_{1-10}$ 烷氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基 $C_{1-10}$ 烷基、氨基羰基氨基、氨基二羰基氨基、氨基羰氧基和氨基磺酰基;

X是选自1-20的整数;

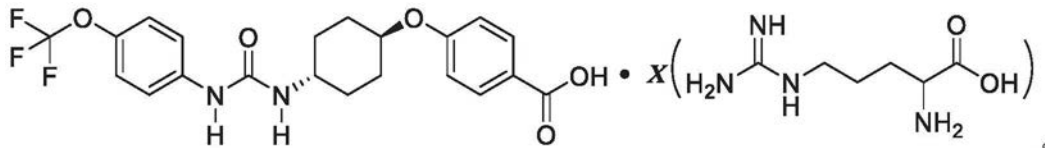
所述氨基酸选自自由以下组成的群组:甘氨酸、L-脯氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸、L-组氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-谷氨酰胺、D-谷氨酸、D-组氨酸、D-精氨酸、D-半胱氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-赖氨酸、D-蛋氨酸、D-苯丙氨酸、D-丙氨酸、D-缬氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸和D-脯氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸及其具有如BOC、Fmoc等保护基的衍生物。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(B)的结构



(B)

4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(C)的结构



(C)

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述氨基酸是L-精氨酸或其药学上可接受的水溶性共晶体。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其基本上可溶于药学上可接受的水性媒剂中以形成可口服递送的溶液。

7. 一种药物组合物,其包括根据前述权利要求中任一项所述的化合物,所述组合物还具有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其为快速崩解片剂的形式。

9. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自自由以下组成的群组:表面活性剂、增溶剂、崩解剂、微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联PVP、颜料、调味剂、填充剂、润滑剂、助流剂、防腐剂、增稠剂、缓冲剂、pH调节剂及其任意组合。

10. 一种通过抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)来治疗或预防受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括:(a)根据前述权利要求中任一项所述的化合物;和(b)药学上可接受的载体。

11. 一种通过抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)来治疗或预防受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括:(a)将根据前述权利要求中任一项所述的化合物溶解在药学上可接

受的水性媒剂中以形成水性药物组合物;和 (b) 向所述受试者施用所述药物组合物。

12. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述化合物是EC1728和L-精氨酸的共晶体。

13. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述药物组合物是口服或静脉内施用的。

14. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述疾病或病症选自以下组成的群组: 肾、肝或肺高血压、慢性疼痛、急性疼痛、炎症、肾脏炎症、肝脏炎症、血管炎症、和肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、糖尿病并发症、终末期肾脏疾病、雷诺综合征 (Raynaud syndrome)、关节炎、心肌梗塞、卒中、局部缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、葛雷克氏病 (Gehrig's disease) (肌萎缩侧索硬化)、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、多发性硬化、老年性痴呆、皮层下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS相关性痴呆、其他痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征 (Tourette's syndrome)、格林-巴利综合征 (Guillain Bane Syndrome)、威尔逊氏病 (Wilson's disease)、皮克氏病 (Pick's disease)、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑性共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、弗里德赖希氏共济失调 (Friedrich's ataxia)、共济失调毛细血管扩张、脊髓性肌营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌肉痉挛、震颤、色素性视网膜炎、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积病。

15. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述受试者是人类或非人类哺乳动物。

16. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述受试者是马,并且所述疾病或病症是疼痛、炎症或蹄叶炎。

17. 一种用于制备根据权利要求1到5中任一项所述的化合物的方法,其包括:

(a) 将索拉非尼 (sorafenib) 衍生物和氨基酸溶解在乙醇和水的混合物中以获得溶液;  
和

(b) 去除所述水和乙醇以获得共晶体。

18. 一种用于制备根据权利要求1到5中任一项所述的化合物的方法,其包括:

(a) 将干燥形式的索拉非尼衍生物加入氨基酸和水的溶液中,并用乙醇洗涤至完全溶解;和

(b) 去除所述水和乙醇以获得共晶体。

## 索拉非尼衍生物的共晶体及其制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月6日提交的美国临时专利申请第62/694,635号的权益,其通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及索拉非尼(sorafenib)衍生物的共晶体及其制备方法。本公开还涉及一种用于治疗人类和动物疾病的药物组合物,其包括所述共晶体和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。

### 背景技术

[0004] 环氧化物水解酶(EH)通过加入水来催化脂肪族环氧化物或芳烃氧化物水解为其相对应的二醇。一些EH在多种化合物(包含激素、化学治疗药物、致癌物、环境污染物、霉菌毒素和其他有害的外来化合物)的代谢中起重要作用。有两种经过充分研究的EH,即微粒体环氧化物水解酶(mEH, EC 3.3.2.9)和可溶性环氧化物水解酶(sEH, EC 3.3.2.10)。这些酶的亲缘关系非常远,具有不同的亚细胞定位,并且具有不同但部分重叠的底物选择性。已知可溶性和微粒体EH形式在降解一些植物天然产物时互补。

[0005] sEH的主要作用是在脂质环氧化物的代谢中,包含花生四烯酸、亚油酸以及其他脂肪酸(其中一些是内源性化学介质)的代谢。花生四烯酸的环氧化物(顺-环氧二十碳三烯酸或EET)和其他脂质环氧化物是已知的血压效应剂及血管通透性调节剂。EET的血管舒张性质与导致血管平滑肌的超极化的钙激活钾通道的开放状态概率增加相关。由sEH进行的EET水解会减少这种活性。由sEH进行的EET水解还会阻止其掺入冠状动脉内皮磷脂质中,这表明了sEH对内皮功能进行调节。已经表明,用选择性sEH抑制剂治疗自发性高血压大鼠(SHR)显著地降低了其血压。此外,据称雄性敲除sEH小鼠的血压显著低于野生型小鼠,但是随后的对C57B小鼠进行回交育种的研究表明,20-HETE水平增加,从而补偿血浆EET的增加。

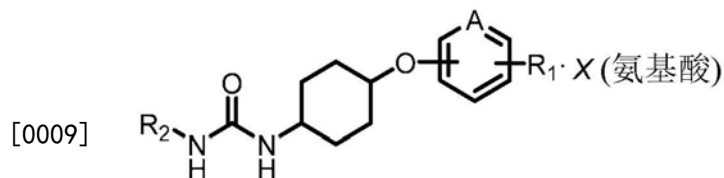
[0006] EET还在内皮细胞中表现出抗炎性质。相反,衍生自环氧-亚油酸酯(白细胞毒素)的二醇扰乱了膜通透性和钙稳态,这导致了由一氧化氮合酶和内皮素-1调节的炎症。据报道,微摩尔浓度的白细胞毒素与炎症和缺氧及体外线粒体呼吸抑制以及体内哺乳动物心肺毒性相关。白细胞毒素毒性表现出暗示多器官衰竭和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的症状。在细胞和有机体模型中,白细胞毒素介导的毒性取决于环氧化物水解,这表明sEH在调节炎症和血管通透性中起作用。这些环氧-脂肪酸的生物活性表明,抑制相对应的连位二羟基脂质的形成可能具有治疗价值,从而使sEH成为有前途的药理学靶标。

[0007] 据报道,1,3-二取代脲、氨基甲酸酯和酰胺已被用作新型有效sEH抑制剂。这些化合物是竞争性的紧密结合的纳摩尔 $K_i$ 抑制剂,其按化学计量比与纯化重组人sEH相互作用。基于X射线晶体结构,表明了基于脲的sEH抑制剂在抑制剂的脲基团和sEH活性位点的残基之间建立了强氢键,从而模拟了由这种酶进行的环氧化物开环的反应坐标中遇到的特征。这些抑制剂在几种体外和体内模型中均有效地减少了环氧化物水解。尽管与这些抑制剂相

关的活性较高,但仍需要具有相似或增加的活性的化合物,其优选地具有改善的水溶性和/或药代动力学性质以促进调配和递送。

### 发明内容

[0008] 本文公开了一种提供令人惊讶地改善的水溶性和药代动力学性质的化合物。在本公开的一个方面中,本文提供了一种具有式(I)的化合物或其立体异构体。



式 (I)

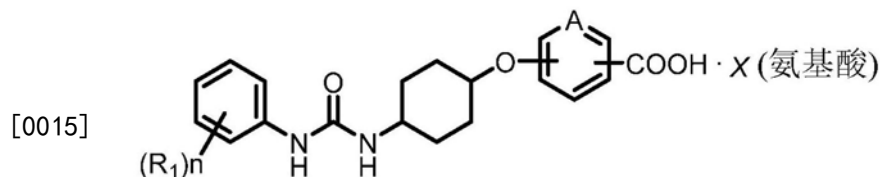
[0010] A可以是CH或N;R<sub>1</sub>可以是-COOH或-SO<sub>3</sub>H。

[0011] R<sub>2</sub>选自自由以下组成的群组:H、卤素、羟基、C<sub>1-20</sub>烷基、金刚烷基、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、COC<sub>1-20</sub>烷基、CO<sub>2</sub>C<sub>1-20</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>烯基、C<sub>3-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>6-15</sub>芳基、C<sub>6-15</sub>芳氧基、C<sub>6-15</sub>芳硫基、C<sub>2-10</sub>羧基、C<sub>1-10</sub>烷基氨基、硫醇、C<sub>1-10</sub>烷基硫基、二硫化C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>6-15</sub>芳硫基、C<sub>1-10</sub>杂芳硫基、(C<sub>3-8</sub>环烷基)硫基、C<sub>2-10</sub>杂环硫基、磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、酰胺基、C<sub>1-10</sub>烷基酰胺基、硒醇、C<sub>1-10</sub>烷基硒醇、C<sub>6-15</sub>芳基硒醇、C<sub>1-10</sub>杂芳基硒醇、(C<sub>3-8</sub>环烷基)硒醇、C<sub>2-10</sub>杂环基硒醇、胍基、C<sub>1-10</sub>烷基胍基、脲、C<sub>1-10</sub>烷基脲、铵、C<sub>1-10</sub>烷基铵、氰基、C<sub>1-10</sub>烷基氰基、硝基、C<sub>1-10</sub>烷基硝基、金刚烷、膦酸酯、C<sub>1-10</sub>烷基膦酸酯和C<sub>6-15</sub>芳基膦酸酯。在一些实施例中,R<sub>2</sub>可以是CF<sub>3</sub>、OPh或CF<sub>3</sub>OPh。

[0012] 上述R<sub>2</sub>取代基中的每一个可以任选地被以下取代:H、卤素、羟基、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、经取代的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、经取代的C<sub>1-10</sub>烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、酰基C<sub>1-10</sub>烷氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基C<sub>1-10</sub>烷基、氨基羰基氨基、氨基二羰基氨基、氨基羰氧基和氨基磺酰基。

[0013] X是选自1-20的整数。在一些实施例中,X可以是选自1-5的整数。在一些实施例中,X可以是3。所述氨基酸选自自由以下组成的群组:甘氨酸、L-脯氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸、L-组氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-谷氨酰胺、D-谷氨酸、D-组氨酸、D-精氨酸、D-半胱氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-赖氨酸、D-蛋氨酸、D-苯丙氨酸、D-丙氨酸、D-缬氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸和D-脯氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸及其具有如BOC、Fmoc等保护基的衍生物。

[0014] 在一些实施例中,本文还公开了一种具有式(II)的化合物或其立体异构体。



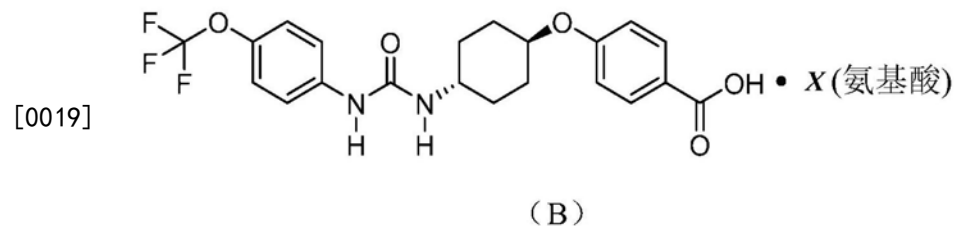
式 (II)

[0016] A是CH或N;n是选自0-5的整数;R<sub>1</sub>选自自由以下组成的群组:H、卤素、羟基、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、

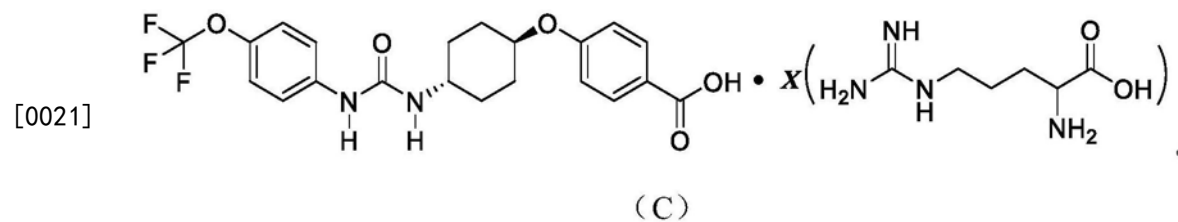
$\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、经取代的 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基、经取代的 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、酰基 $\text{C}_{1-10}$ 烷氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、氨基羰基氨基、氨基二羰基氨基、氨基羰氧基和氨基磺酰基。

[0017] X是选自1-20的整数；所述氨基酸选自由以下组成的群组：甘氨酸、L-脯氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸、L-组氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-谷氨酰胺、D-谷氨酸、D-组氨酸、D-精氨酸、D-半胱氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-赖氨酸、D-蛋氨酸、D-苯丙氨酸、D-丙氨酸、D-缬氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸和D-脯氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸及其具有如BOC、Fmoc等保护基的衍生物。

[0018] 在一些实施例中，本文公开了一种具有式(B)的结构化合物



[0020] 在一些实施例中，本文公开了一种具有式(C)的结构化合物



[0022] 在一些实施例中，所述氨基酸是L-精氨酸。在一些实施例中，所公开的共晶体可以基本上可溶于药学上可接受的水性媒剂中以形成可口服递送的溶液。

[0023] 在一些实施例中，本文公开了一种药物组合物，其包括根据前述权利要求1所述的化合物，所述药物组合物还具有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。在一些实施例中，所述药物组合物可以为快速崩解片剂的形式。在一些实施例中，所述药物组合物中的所述药学上可接受的赋形剂可以选自由以下组成的群组：表面活性剂、增溶剂、崩解剂、微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联PVP、颜料、调味剂、填充剂、润滑剂、助流剂、防腐剂、增稠剂、缓冲剂和pH调节剂。

[0024] 在一些实施例中，公开了一种用于制备索拉非尼衍生物和氨基酸的共晶体的方法，所述方法包含：(a) 将所述索拉非尼衍生物和所述氨基酸溶解在乙醇和水的混合物中以获得澄清溶液；(b) 可替代地将所述索拉非尼衍生物以粉末形式加入氨基酸的水溶液中，并用乙醇洗涤至完全溶解；和(c) 去除所述水和乙醇以获得所述共晶体。

[0025] 在一些实施例中，本文公开了一种通过sEH抑制来治疗或预防受试者中的病症的方法，所述方法包含(a) 将至少一个剂量单位的药物组合物溶解在药学上可接受的水性媒剂中，所述药物组合物基本上不含水并且包括治疗有效量的EC1728和L-精氨酸的共晶体或其药学上可接受的共晶体，和(b) 在实质(substantial)之前向所述受试者口服或静脉内施用所述溶液。

[0026] 在一些实施例中,本文公开了一种通过抑制sEH来治疗或预防受试者中的疾病或病症的方法。所述方法包含向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包括:(a)本公开的化合物;和(b)药学上可接受的载体。在实施例中,所述化合物是EC1728和L-精氨酸的共晶体。

[0027] 在一些实施例中,本文公开了一种通过抑制sEH来治疗或预防受试者中的疾病或病症的方法。所述方法包含:(a)将本公开的化合物溶解在药学上可接受的水性媒剂中以形成水性药物组合物;和(b)向所述受试者施用所述药物组合物。在实施例中,所述化合物是EC1728和L-精氨酸的共晶体。

[0028] 在各个实施例中,所述疾病或病症是肾、肝或肺高血压、慢性疼痛、急性疼痛、炎症、肾脏炎症、肝脏炎症、血管炎症、和肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、糖尿病并发症、终末期肾脏疾病、雷诺综合征(Raynaud syndrome)、关节炎、心肌梗塞、卒中、局部缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、葛雷克氏病(Gehrig's disease)(肌萎缩侧索硬化)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、多发性硬化、老年性痴呆、皮层下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS相关性痴呆、其他痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征(Tourette's syndrome)、格林-巴利综合征(Guillain Bane Syndrome)、威尔逊氏病(Wilson's disease)、皮克氏病(Pick's disease)、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑性共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、小脑变性共济失调、弗里德赖希氏共济失调(Friedrich's ataxia)、共济失调毛细血管扩张、脊髓性肌营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌肉痉挛、震颤、色素性视网膜炎、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积病。

[0029] 在一些实施例中,提供了一种用于制备本公开的共晶化合物的方法。所述方法包含:(a)将索拉非尼衍生物和氨基酸溶解在乙醇和水的混合物中以获得溶液;和(b)去除所述水和乙醇以获得共晶体。

[0030] 在一些实施例中,提供了一种用于制备本公开的共晶化合物的方法。所述方法包含:(a)将干燥形式的索拉非尼衍生物加入氨基酸和水的溶液中,并用乙醇洗涤至完全溶解;和(b)去除所述水和乙醇以获得共晶体。

## 附图说明

[0031] 图1A示出了EC1728化合物的形态;

[0032] 图1B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的形态;

[0033] 图2A示出了EC1728化合物的粉末X射线衍射图;

[0034] 图2B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的粉末X射线衍射图;

[0035] 图2C示出了L-精氨酸的粉末X射线衍射图;

[0036] 图3示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的DSC分析;

[0037] 图4A示出了EC1728的<sup>1</sup>H NMR谱;

[0038] 图4B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:3)的<sup>1</sup>H NMR谱;

[0039] 图5示出了EC1728化合物和L-精氨酸的共晶体(1:3)的水溶液;

[0040] 图6示出了通过口服管饲法施用时的EC1728与EC1728和L-精氨酸的共晶体之间的药代动力学(PK)曲线的比较;并且

[0041] 图7示出了通过iv注射施用时的EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:3)与EC1728和L-



精氨酸的共晶体 (1:10) 之间的药代动力学 (PK) 曲线的比较。

### 具体实施方式

[0042] 本文公开了索拉非尼衍生物与氨基酸的共晶体。在一些实施例中,共晶体具有改善的水溶性和药代动力学性质以促进调配和递送。

[0043] 提供了术语和方法的以下解释以更好地描述本公开并指导本领域普通技术人员实践本公开。除非上下文另有明确指示,否则单数术语“一种/一个”和“所述”包含复数指示物。类似地,除非上下文另有明确指示,否则单词“或”旨在包含“和”。术语“包括”是指“包含”。因此,“包括A或B”是指“包含A、B或A和B”而不排除另外的元素。术语“约”将被本领域普通技术人员理解。无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个量是指实际给定值,并且还应是指基于本领域普通技术可合理推断的此给定值的近似值。

[0044] 进一步应理解,针对核酸或多肽给出的所有碱基大小或氨基酸大小以及所有分子量或分子质量值均为近似值,并且被提供用于描述。尽管可以在本公开的实践或测试中使用与本文所述的那些类似或等效的方法和材料,但是下面描述了合适的方法和材料。

[0045] 除非另有解释,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。分子生物学中的常用术语的定义可以在Benjamin Lewin《基因V (Genes V)》,牛津大学出版社出版,1994 (ISBN 0-19-854287-9);Kendrew等人(编),《分子生物学百科全书(The Encyclopedia of Molecular Biology)》,布莱克威尔科学有限公司出版,1994 (ISBN 0-632-02182-9);和Robert A. Meyers (编),《分子生物学和生物技术:综合案头参考(Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference)》,VCH出版社有限公司出版,1995 (ISBN 1-56081-569-8)中找到。

[0046] 除非另有指示,否则在本文中未明确定义的取代基的命名是通过先列出官能团的末端部分的名称再列出朝向附接点的相邻官能团的名称而得出。本领域普通技术人员将认识到,以上定义并不旨在包含不允许的取代模式(例如,被5个不同的基团取代的甲基、五价碳等)。这种不允许的取代模式对于本领域普通技术人员来说是容易识别的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用整体并入本文。以公开的Genbank登录号提供的所有序列均通过引用并入本文,如在2011年8月11日可用。在发生冲突的情况下,将以本说明书(包含术语的解释)为准。另外,材料、方法和实例仅是说明性的,并且不旨在是限制性的。

[0047] “可溶性环氧化物水解酶”(“sEH”)是在内皮、平滑肌和其他细胞类型中将EET转化为相对应的被称为二羟基二十碳三烯酸(“DHET”)的二醇化合物的酶。鼠sEH的克隆和序列在Grant等人,《生物化学杂志(J. Biol. Chem.)》,268(23):17628-17633(1993)中提出。人sEH序列的克隆、序列和登录号在Beetham等人,《生物化学与生物物理学档案(Arch. Biochem. Biophys.)》,305(1):197-201(1993)中提出。人sEH的氨基酸序列还以美国专利第5,445,956号的SEQ ID NO:2列出;编码人sEH的核酸序列以所述专利的SEQ ID NO:1的核苷酸42-1703列出。所述基因的进化和命名在Beetham等人,《DNA与细胞生物学(DNA Cell Biol.)》,14(1):61-71(1995)中讨论。可溶性环氧化物水解酶表示单一的高度保守的基因产物,其在啮齿动物和人之间具有超过90%的同源性(Arand等人,《欧洲生化学会联合会快报(FEBS Lett.)》,338:251-256(1994))。

[0048] 术语“调节”是指化合物增加或降低相关活性(例如,可溶性环氧化物水解酶)的功能或活性的能力。在本文中以各种形式使用的“调节”是指包含与sEH相关的活性的拮抗作用和部分拮抗作用。sEH抑制剂是例如结合以部分或完全阻断所述酶的活性的化合物。

[0049] 如本文使用,术语“sEH介导的疾病或病状”等是指表征为小于或大于正常sEH活性的疾病或病状。sEH介导的疾病或病状是sEH的调节对基础病状或疾病产生某种影响(例如,sEH抑制剂或拮抗剂在至少一些患者中导致患者健康状况有所改善)的一种疾病或病状。

[0050] 如本文使用,术语“激酶介导的疾病或病状”等是表征为小于或大于正常激酶活性的疾病或病状。激酶介导的疾病或病状是激酶的调节对基础病状或疾病产生某种影响(例如,激酶抑制剂或拮抗剂在至少一些患者中导致患者健康状况有所改善)的一种疾病或病状。

[0051] “癌症”是指一类疾病,其中一组细胞表现出不受控制的生长,浸润侵入并破坏相邻组织,和/或通过经由淋巴或血液扩散到体内其他位置而转移。“实质”是指器官的组织特性,区别于相关的结缔组织或支持组织。

[0052] “慢性阻塞性肺疾病”或“COPD”有时也称为“慢性阻塞性气道疾病”、“慢性阻塞性肺病”和“慢性气道疾病”。COPD通常被定义为表征为最大呼气流量减少和肺部用力排空缓慢的病症。COPD被视为涵盖两种相关病状,即肺气肿和慢性支气管炎。全科医生可以使用本领域公认的技术(例如,患者的用力肺活量(“FVC”),即在最大吸入之后可以用力排出的最大空气体积)来诊断COPD。在全科医生的办公室中,FVC通常由通过肺活量计的6秒最大呼出来近似得出。COPD、肺气肿和慢性支气管炎的定义、诊断和治疗在本领域中是熟知的,并且由例如Honig和Ingram在《哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)》(Fauci等人,编),第14版,1998年,麦格劳-希尔,纽约,第1451-1460页(以下简称“哈里森内科学原理”)中详细讨论。

[0053] “肺气肿”是表征为终末细支气管远端的气隙的永久性破坏性扩张而没有明显的纤维化的肺部疾病。“慢性支气管炎”是表征为慢性支气管分泌(其一个月持续大部分时间,一年持续三个月,持续两年)的肺部疾病。顾名思义,“阻塞性肺疾病”和“阻塞性肺病”是指阻塞性疾病,与限制性疾病相反。这些疾病特别地包含COPD、支气管哮喘和小气道疾病。

[0054] “小气道疾病”。少数患者的气流阻塞完全或主要是由于小气道受累所致。这些被定义为直径小于2mm的气道,对应于小软骨支气管、终末细支气管和呼吸细支气管。小气道疾病(SAD)表示由增加了气道阻力的炎性和纤维化变化引起的管腔阻塞。阻塞可以是暂时性的或永久性的。

[0055] “间质性肺病(ILD)”是涉及肺泡壁、肺泡周围组织和邻近支撑结构的一组病状。如在美国肺脏协会的网站上所讨论,肺部的气囊之间的组织是间质,并且这是在疾病中受纤维化影响的组织。患有所述疾病的人由于肺部组织的僵硬而难以吸入,但是与患有阻塞性肺病的人相比却没有呼出困难。间质性肺病的定义、诊断和治疗在本领域中是熟知的,并且由例如Reynolds,H.Y在《哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)》(见上文),第1460-1466页中详细讨论。Reynolds指出,尽管ILD具有多种启动事件,但肺部组织的免疫病理反应有限,因此ILD具有共同的特征。

[0056] “特发性肺纤维化”或“IPF”被视为原型ILD。尽管是特发性的,但其病因尚不清楚。“抑制(inhibition/inhibits/inhibiting)”和“抑制剂”是指禁止特定作用或功能的化合

物或禁止特定作用或功能的方法。

[0057] 如本文使用,术语“接触”是指使至少两种不同的物种接触以使它们能够反应的过程。然而,应当理解,所得的反应产物可以通过所加入的试剂之间的反应直接产生,或者可以由可以在反应混合物中产生的来自一种或多种所加入的试剂的中间体产生。

[0058] 烷基是指通过从任何碳原子去除氢原子而衍生自烷烃的一价基团,其包含具有1到12个碳原子(通常为1到约10个碳原子,或在一些实施例中为1到约6个碳原子,或在其他实施例中具有1、2、3或4个碳原子)的直链和支链。直链烷基的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基和正己基。支链烷基的实例包含但不限于异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基。烷基可以是取代的或未取代的。代表性经取代的烷基可以被单取代或取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。如本文使用,除非另有说明,否则术语烷基是指环状和非环状基团。

[0059] 术语“环烷基(cyclic alkyl/cycloalkyl)”是指通过从环碳原子去除氢原子而衍生自环烷烃的一价基团。环烷基是具有单环或多环(包含分离、稠合、桥联和螺环体系,具有3到14个碳原子,或在一些实施例中为3到12、或3到10、或3到8、或3、4、5、6或7个碳原子)的饱和或部分饱和的非芳香族结构。环烷基可以是取代的或未取代的。代表性经取代的环烷基可以被单取代或被取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。单环环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环体系的实例包含但不限于双环[4.4.0]癸烷、双环[2.2.1]庚烷、螺[2.2]戊烷等。(环烷基)氧基是指-O-环烷基。(环烷基)硫基是指-S-环烷基。本术语还涵盖硫的氧化形式,例如-S(=O)-环烷基或-S(=O)<sub>2</sub>-环烷基。

[0060] 烯基是指如上定义的直链和支链以及环烷基,其中在两个碳原子之间具有一个或多个双键。烯基可以具有2到约12个碳原子,或在一些实施例中为1到约10个碳,或在其他实施例中为1到约6个碳原子,或在其他实施例中为1、2、3或4个碳原子。烯基可以是取代的或未取代的。代表性取代烯基可以被单取代或被取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。烯基的实例包含但不限于乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH<sub>3</sub>)、-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、环戊烯基、环己烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0061] 炔基是指如上所定义的直链和支链以及环烷基,其中在两个碳原子之间具有一个或多个三键。炔基可以具有2到约12个碳原子,或在一些实施例中为1到约10个碳,或在其他实施例中为1到约6个碳原子,或在其他实施例中为1、2、3或4个碳原子。炔基可以是取代的或未取代的。代表性取代炔基可以被单取代或被取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。示例性炔基包含但不限于乙炔基、炔丙基和-C≡C(CH<sub>3</sub>)等。

[0062] 芳基是包含单环和多环化合物的环状芳香族烃,包含含有分离的和/或稠合的芳基的多个环化合物。芳基可以含有6到约18个环碳,或在一些实施例中为6到14个环碳,或在其他实施例中甚至为6到10个环碳。芳基还包含杂芳基,其是含有5个或更多个环成员的芳香族环化合物,其中一个或多个环碳原子被杂原子(例如,但不限于N、O和S)置换。芳基可以是取代的或未取代的。代表性经取代的芳基可以被单取代或被取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。芳基包含但不限于苯基、联苯基、三苯基、萘基、蒽基和茈基。芳氧基是指-O-芳基。芳硫基是指-S-芳基,其中芳基如本文所定义。本术语还涵盖硫的氧化形式,例如-S(=O)-芳基或-S(=O)<sub>2</sub>-芳基。杂芳氧基是指-O-杂芳基。杂芳硫基是指-S-杂芳

基。本术语还涵盖硫的氧化形式,例如-S(=O)-杂芳基或-S(=O)<sub>2</sub>-杂芳基。

[0063] 合适的杂环基包含具有至少两个不同元素的原子(其中一个或多个是杂原子,例如但不限于N、O或S)作为其环成员的环状基团。杂环基可以包含3到约20个环成员,或在一些实施例中为3到18个,或约3到15、3到12、3到10或3到6个环成员。杂环基中的环体系可以是不饱和的、部分饱和的和/或饱和的。杂环基可以是取代的或未取代的。代表性经取代的杂环基可以被单取代或被取代一次以上,例如但不限于单取代、二取代或三取代。示例性杂环基包含但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻吨基、哌嗪基、吡啶基、吡丙啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二噁茂基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧戊环基、二噁烷基、嘌呤基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基和苯并噻唑基。杂环氧基是指-O-杂环基。杂环硫基是指-S-杂环基。本术语还涵盖硫的氧化形式,例如-S(=O)-杂环基或-S(=O)<sub>2</sub>-杂环基。

[0064] 多环或多环基是指两个或更多个环,其中两个或更多个碳是两个邻接的环共有的,其中所述环是“稠合环”;如果所述环由一个共有的碳原子连结,则这些是“螺”环体系。通过不相邻的原子连结的环是“桥联”环。多环基团可以是取代的或未取代的。代表性多环基团可以被取代一次或多次。

[0065] 卤素基团包含F、Cl、Br和I;硝基是指-NO<sub>2</sub>;氰基是指-CN;异氰基是指-N≡C;环氧基团涵盖氧原子直接附接到碳链或环体系的两个相邻或不相邻的碳原子的结构,其基本上是环状醚结构。环氧化物是具有三原子环的环状醚。

[0066] 烷氧基是单键合到氧的如上定义的取代的或未取代的烷基。烷氧基可以是取代的或未取代的。代表性经取代的烷氧基可以被取代一次或多次。示例性烷氧基包含但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基。

[0067] 硫醇是指-SH。硫羰基是指(=S)。磺酰基是指-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-取代烷基、-SO<sub>2</sub>-环烷基、-SO<sub>2</sub>-取代环烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-取代芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-取代杂芳基、-SO<sub>2</sub>-杂环基和-SO<sub>2</sub>-取代杂环基。磺酰氨基是指-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>烷基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>取代烷基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>环烷基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>取代环烷基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>芳基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>取代芳基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>杂芳基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>取代杂芳基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>杂环基、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>取代杂环基,其中每个R<sup>a</sup>独立地如本文所定义。

[0068] 羧基是指-COOH或其盐。羧酸酯是指-C(O)O-烷基、-C(O)O-取代烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-取代芳基、-C(O)β-环烷基、-C(O)O-取代环烷基、-C(O)O-杂芳基、-C(O)O-取代杂芳基、-C(O)O-杂环基和-C(O)O-取代杂环基。(羧酸酯)氨基是指-NR<sup>a</sup>-C(O)O-烷基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-取代烷基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-芳基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-取代芳基、-NR<sup>a</sup>-C(O)β-环烷基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-取代环烷基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-杂芳基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-取代杂芳基、-NR<sup>a</sup>-C(O)O-杂环基和-NR<sup>a</sup>-C(O)O-取代杂环基,其中R<sup>a</sup>如本文所述。(羧酸酯)氧基是指-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-取代烷基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-取代芳基、-O-C(O)β-环烷基、-O-C(O)O-取代环烷基、-O-C(O)O-杂芳基、-O-C(O)O-取代杂芳基、-O-C(O)O-杂环基和-O-C(O)O-取代杂环基。氧基是指(=O)。

[0069] 术语“胺”和“氨基”是指氮的衍生物,其中一个或多个氢原子已由取代基置换,所述取代基包含但不限于烷基、烯基、芳基和杂环基。氨基甲酸酯基团是指 $-O(C=O)NR_1R_2$ ,其中 $R_1$ 和 $R_2$ 独立地是氢、脂肪族基团、芳基或杂环基。

[0070] 氨基羰基是指 $-C(=O)N(R^b)_2$ ,其中每个 $R^b$ 独立地选自氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基。而且,每个 $R^b$ 可以任选地与键合到其的氮连结在一起以形成杂环基或经取代的杂环基,条件是两个 $R^b$ 不都是氢。氨基羰基烷基是指 $-烷基C(=O)N(R^b)_2$ ,其中每个 $R^b$ 独立地选自氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基。而且,每个 $R^b$ 可以任选地与键合到其的氮连结在一起以形成杂环基或经取代的杂环基,条件是两个 $R^b$ 不都是氢。氨基羰基氨基是指 $-NR^aC(=O)N(R^b)_2$ ,其中 $R^a$ 和每个 $R^b$ 如本文所定义。氨基二羰基氨基是指 $-NR^aC(=O)C(=O)N(R^b)_2$ ,其中 $R^a$ 和每个 $R^b$ 如本文所定义。氨基羰氧基是指 $-O-C(=O)N(R^b)_2$ ,其中每个 $R^b$ 独立地如本文所定义。氨基磺酰基是指 $-SO_2N(R^b)_2$ ,其中每个 $R^b$ 独立地如本文所定义。

[0071] 亚氨基是指 $-N=R^c$ ,其中 $R^c$ 可以选自氢、氨基羰基烷氧基、经取代的氨基羰基烷氧基、氨基羰基烷基氨基和经取代的氨基羰基烷基氨基。

[0072] 本文所述的化合物的药学上可接受的盐包含化合物的常规无毒盐或季铵盐(例如,无毒有机或无机酸)。例如,这种常规无毒盐包含衍生自无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐等;以及由有机酸制备的盐,例如乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟基乙酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、磺胺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙烷二磺酸盐、草酸盐、羟基乙磺酸盐等。在其他情况下,所述化合物可以含有一个或多个酸性官能团,并且因此能够与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。这些盐同样可以在施用媒剂或剂型制造过程中原位制备,或通过使处于其游离酸形式的纯化化合物与合适的碱(例如,药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、氨水或药学上可接受的有机伯、仲或叔胺)分别反应来制备。代表性碱金属或碱土金属盐包含锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0073] 本公开的索拉非尼衍生物是sEH抑制剂。在一些实施例中,索拉非尼衍生物具有小于约 $100\mu\text{M}$ 的 $IC_{50}$ ,例如,小于约 $75\mu\text{M}$ 、 $50\mu\text{M}$ 、 $25\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ 、 $100\text{nM}$ 、 $10\text{nM}$ 或 $1\text{nM}$ 的 $IC_{50}$ 。适当地,sEH抑制的 $IC_{50}$ 是针对来自与接受sEH抑制剂的人类或非人类哺乳动物相同的物种的sEH酶而确定的(例如,sEH抑制的 $IC_{50}$ 是针对进行治疗的物种(例如,对于马、牛、绵羊、猪、犬、猫受试者,分别针对来自马、牛、绵羊、猪、犬、猫等的sEH酶)而确定的。

[0074] 在实施例中,索拉非尼衍生物抑制sEH而不显著抑制mEH。优选地,在 $100\mu\text{M}$ 的浓度下,索拉非尼衍生物抑制sEH活性至少50%,而抑制mEH活性不超过10%。本公开的索拉非尼衍生物具有小于约 $100\mu\text{M}$ 的 $IC_{50}$ (抑制效力,或按定义来讲,使酶活性降低50%的抑制剂的浓度)。优选 $IC_{50}$ 小于 $100\mu\text{M}$ 的索拉非尼衍生物,更优选 $IC_{50}$ 小于 $75\mu\text{M}$ ,并且按优先级递增的顺序,更加优选 $IC_{50}$ 为 $50\mu\text{M}$ 、 $40\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 、 $25\mu\text{M}$ 、 $20\mu\text{M}$ 、 $15\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $5\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 、 $2\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ 、 $100\text{nM}$ 、 $10\text{nM}$ 、 $1.0\text{nM}$ 或甚至更低。用于确定sEH活性的测定是本领域中已知的,并且在本文其他地方进行了描述。抑制剂的 $IC_{50}$ 确定可以针对来自进行治疗的物种的sEH酶而确定。

[0075] 术语“治疗”在本文中术语“治疗性方法”可互换使用,并且是指1)治愈、减慢、减轻所诊断的病理病状、疾病或病症的症状和/或中止其进展的治疗性方法或措施,和2)以及预防性(prophylactic/preventative)措施。需要治疗的那些可以包含已经患有特定医学疾病或病症的个体以及最终可能患有所述病症的那些(即,需要预防性措施的那些)。

[0076] 如本文使用,术语“受试者”是指对其进行主题方法的任何个体或患者。通常,受试者是人类或非人类哺乳动物。可以从本方法中受益的说明性非人类哺乳动物包含例如马科动物(例如,马、驴、斑马)、牛科动物(例如,家牛、野牛、绵羊、山羊、牦牛、黑斑羚、羚羊、狷羚、牛羚、角马、瞪羚、水牛,鹿羚)、鹿科动物(例如,鹿、麋鹿、驼鹿、驯鹿、普度鹿、矮红短角鹿、墨西哥鹿、骆鹿、赤鹿)、猪科动物(例如,家猪、阉猪、野猪)、犬科动物(驯养狗、狼、狐狸、郊狼、胡狼)、猫科动物(例如,驯养猫、猎豹、豹猫、猞猁、山猫、美洲狮、豹、美洲豹、狮子、美洲虎、老虎)、啮齿类动物(例如,小鼠、大鼠、豚鼠、栗鼠、刺豚鼠、豪猪、海狸、地鼠)、兔科动物(例如,家兔、长耳大野兔、野兔、鼠兔)、骆驼科动物(例如,骆驼、美洲驼、羊驼、原驼、骆马)、熊科动物(例如,熊、熊猫)、浣熊科动物(例如,浣熊、长鼻浣熊、尖吻浣熊)、鼬科动物(臭鼬、鼬鼠、雪貂、水貂、食鱼貂、獾、水獭、狼獾、黑貂、紫貂、鼬獾)、象科动物(例如,大象)、犀牛、河马和非人类灵长类动物(例如,黑猩猩、倭黑猩猩、猕猴、猿)。

[0077] 术语“治疗有效量”、“有效剂量”、“治疗有效剂量”、“有效量”等是指通过施用主题化合物所寻求的将在组织、系统、动物或人类中引起生物学或医学反应的所述化合物的量。通常,所述反应是患者中的症状的改善或期望的生物学结果。此量应足以抑制sEH活性。

[0078] 本文还公开了包含具有式(I)结构的化合物的药物组合物。术语“药学上可接受的载体”是指可以与本公开的化合物一起向患者施用并且不破坏其药理学活性的无毒载体。可以用于这些组合物中的药学上可接受的载体包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如,人血清白蛋白)、缓冲物质(例如,磷酸盐、甘氨酸)、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸、水、盐或电解质(例如,硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁)的部分甘油酯混合物、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0079] 可以用于本公开的药物组合物中的药学上可接受的载体包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如,人血清白蛋白)、缓冲物质(例如,磷酸盐、甘氨酸)、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸、水、盐或电解质(例如,硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁)的部分甘油酯混合物、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂和自乳化药物递送系统(SEDDES)(例如, $\alpha$ -生育酚、聚乙二醇1000琥珀酸酯或其他类似的聚合递送基质)。

[0080] 在仅包括本文所述的化合物作为活性组分的药物组合物中,用于施用这些组合物的方法可以另外包括向受试者施用另外的试剂或疗法的步骤。这些疗法包含但不限于贫血疗法、糖尿病疗法、高血压疗法、胆固醇疗法、神经药理学药物、调节心血管功能的药物、调节炎症、免疫功能、血细胞生产的药物;激素和拮抗剂、影响胃肠功能的药物、微生物疾病的化学疗法和/或肿瘤疾病的化学疗法。其他药理学疗法可以包含任何药物类别中发现的任何其他药物或生物剂。例如,其他药物类别可以包括过敏/感冒/ENT疗法、镇痛药、麻醉药、

抗炎药、抗微生物药、抗病毒药、哮喘/肺病疗法、心血管疗法、皮肤病疗法、内分泌/代谢疗法、胃肠疗法、癌症疗法、免疫疗法、神经疗法、眼科疗法、精神病疗法或风湿病疗法。可以与本文所述的化合物一起施用的试剂或疗法的其他实例包含基质金属蛋白酶抑制剂、脂氧合酶抑制剂、细胞因子拮抗剂、免疫抑制剂、细胞因子、生长因子、免疫调节剂、前列腺素或抗血管过度增殖化合物。

[0081] 如本文使用,术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其他临床医生所寻求的在组织、系统、个体或人类中引起生物学或药学反应的活性化合物或药物试剂的量,所述生物学或药学反应包含以下中的一项或多项:(1) 预防疾病;例如,预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或未表现出所述疾病的病理学或症状学的个体中的所述疾病、病状或病症,(2) 抑制疾病;例如,抑制经历或表现出疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体中的所述疾病、病状或病症(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展),和(3) 改善疾病;例如,改善经历或表现出疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体中的所述疾病、病状或病症(即,逆转病理学和/或症状学)。

[0082] 本公开的化合物可以以常规方式用于控制本文所述的疾病,包括但不限于肾、肝或肺高血压、慢性疼痛、急性疼痛、炎症、肾脏炎症、肝脏炎症、血管炎症、和肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、糖尿病并发症、终末期肾脏疾病、雷诺综合征、关节炎、心肌梗塞、卒中、局部缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、葛雷克氏病(肌萎缩侧索硬化)、亨廷顿氏病、多发性硬化、老年性痴呆、皮层下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS相关性痴呆、其他痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征、格林-巴利综合征、威尔逊氏病、皮克氏病、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑性共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、小脑变性共济失调、弗里德赖希氏共济失调、共济失调毛细血管扩张、脊髓性肌营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌肉痉挛、震颤、色素性视网膜炎、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积病。这种治疗方法、其剂量水平和要求可以由本领域普通技术人员根据可用方法和技术进行选择。

[0083] 可替代地,本公开的化合物可以用在用于长时间地治疗本文所述的疾病或保护个体抵抗本文所述的疾病的组合物和方法中,所述疾病包括但不限于肾、肝或肺高血压、慢性疼痛、急性疼痛、炎症、肾脏炎症、肝脏炎症、血管炎症、和肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、糖尿病并发症、终末期肾脏疾病、雷诺综合征、关节炎、心肌梗塞、卒中、局部缺血、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、葛雷克氏病(肌萎缩侧索硬化)、亨廷顿氏病、多发性硬化、老年性痴呆、皮层下痴呆、动脉硬化性痴呆、AIDS相关性痴呆、其他痴呆、脑血管炎、癫痫、图雷特氏综合征、格林-巴利综合征、威尔逊氏病、皮克氏病、脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、朊病毒病、小脑性共济失调、小脑变性、脊髓小脑变性综合征、小脑变性共济失调、弗里德赖希氏共济失调、共济失调毛细血管扩张、脊髓性肌营养不良、进行性核上性麻痹、肌张力障碍、肌肉痉挛、震颤、色素性视网膜炎、纹状体黑质变性、线粒体脑肌病和神经元蜡样脂褐质沉积病。所述化合物可以以符合此类化合物在药物组合物中的常规使用的方式单独地或与本公开的其他化合物一起用于此类组合物中。例如,本公开的化合物可以与疫苗中常规使用的药学上可接受的佐剂组合并以预防有效量施用,以长时间地保护个体抵抗本文所述的疾病。

[0084] 本公开部分地基于以下发现:sEH抑制剂可有效改善、减少、抑制和预防人类或非人类哺乳动物中的疼痛和/或炎症(特别是不能使用当前使用的药物有效地治疗(例如,非



甾体抗炎药物和/或镇痛药无效)的疼痛和炎性病状),和/或当前使用的药物(例如,非甾体抗炎药物和/或镇痛药)对其有毒的非人类哺乳动物(例如,猫、犬)中的疼痛和/或炎症。

[0085] 本方法可用于预防、减少、抑制和/或逆转非人类哺乳动物中的疼痛和/或炎症。在各个实施例中,非人类哺乳动物是有蹄类动物,例如马、牛、绵羊或猪。在一些实施例中,非人类哺乳动物是犬或猫。

[0086] 在各个实施例中,所述方法可用于减轻已接受对疼痛和/或发炎病变的无效治疗过程(例如,非甾体抗炎药物(NSAIDs)方案或另一种当前使用的药物的施用无效)的人类或非人类哺乳动物中的疼痛和/或炎症。可用通过施用sEH抑制剂预防、减少、改善和/或减轻的非人类动物中的炎性病状包含但不限于损伤或创伤、骨科病状(关节炎、全骨炎、骨关节炎、髌关节发育不良)、过敏反应、淋巴系统堵塞、高血压、心力衰竭、甲状腺疾病、肝脏疾病、炎性肠病、胰腺炎症和慢性肾脏疾病。所述炎症可以是急性或慢性的。

[0087] 在各个实施例中,所述方法可用于减轻不能耐受治疗有效剂量的NSAID或除sEH抑制剂以外的用于治疗疼痛和/或炎症的其他活性剂(例如,由于毒性和/或无法代谢当前可用的药物)的人类或非人类哺乳动物的疼痛和/或炎症。例如,在一些实施例中,人类或非人类哺乳动物接受一种或多种NSAID(作为单一活性剂或与除sEH抑制剂以外的另一种活性剂组合)的治疗过程,并且一种或多种NSAID的治疗过程并未实现炎性和/或神经性疼痛症状的预防、减少、抑制或逆转。在一些实施例中,不能将一种或多种NSAID的有效方案施用于人类或非人类动物(例如,将是有毒的),而其他活性剂(不是NSAID并且不是sEH抑制剂)不能有效减轻非人类哺乳动物的疼痛和/或炎性病状。在一些实施例中,人类或非人类哺乳动物患有疼痛和/或炎性病状,其不能通过与 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)类似物(例如,加巴喷丁或普瑞巴林或其类似物或前药)共同施用的NSAID的施用来有效地预防、减少、抑制和/或逆转。

[0088] 在一些实施例中,主题哺乳动物患有肌腱炎或关节炎。在一些实施例中,所述受试者患有具有神经性疼痛成分的慢性炎性病状。尚未成功治疗的炎性疼痛可能演变成更慢性的疼痛病状,即使炎症得到缓解,这种疼痛病状仍然存在。这种慢性或神经性疼痛不能通过施用NSAIDs有效地减少、抑制或逆转,但是可以通过施用sEH抑制剂(作为唯一活性剂或与另一种抗炎和/或镇痛剂(例如,治疗或亚治疗量的NSAID和/或 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)类似物(例如,加巴喷丁或普瑞巴林或其类似物或前药)共同施用))有效地减少、抑制或逆转。

[0089] 在一些实施例中,所述非人类哺乳动物是有蹄类动物,并且患有蹄叶炎。蹄叶炎是有蹄类动物的脚部(特别是马的脚部)的软组织的重度衰竭性、极度疼痛且危及生命的疾病。尽管蹄叶炎在传统上被视为一种炎性疾病,但所述病状比简单的炎性过程要复杂得多。马脚在解剖学和生理学上都很复杂,其整合了多个器官系统,包含肌肉骨骼、外皮、神经、免疫、胃肠系统和心血管系统。因此,动物和人类疾病之间经常遇到的相似性不会存在于马蹄叶炎上。例如,马负重的方式与蹄行动物的脚部的负重方式根本不同。在对于蹄叶炎的易感性方面,马在有蹄类动物(即,家牛、绵羊、山羊、家猪等)中也很独特。尽管具有与马在结构上相似的足趾,但其他有蹄类动物要么不易患蹄叶炎,要么发生的程度要小得多。不足为奇的是,仍不清楚潜在的蹄叶炎疼痛的确切机制,但在患蹄叶炎的马的临床管理中,疼痛控制是最重要的一项任务。由于疾病的严重性以及缺乏有效的治疗方法(尤其是当前可用的镇痛药),大约75%的患有蹄叶炎的马被安乐死。因此,蹄叶炎被广泛地认为是马的最重要疾病之一,也是全球性的福利问题。



[0090] 可溶性环氧化物水解酶抑制剂具有在治疗上与预防、减少、抑制和/或逆转马蹄叶炎有关的镇痛和抗炎作用。这些化合物已在经典而简单的炎性和神经性疼痛啮齿动物模型中进行了广泛研究,并取得了非常积极的成果。然而,这些化合物尚未在动物或人类中测试过其对自然发生的疾病的镇痛作用。自然发生的疾病通常比动物模型复杂,并且在疾病模型中获得的数据并不总是与真实患者中的研究结果相符。这里,我们报告了成功地将sEH抑制剂用于患有自然发生的蹄叶炎的马的疼痛管理。sEH抑制剂可有效治疗与蹄叶炎等复杂疾病相关的疼痛,这是一个了不起的研究结果。更为引人注目的是,所述疼痛难以用最大临床推荐剂量的非甾体抗炎药物和加巴喷丁来治疗。系统的体格检查和对全血细胞计数和血清生物化学的重复实验室分析没有发现毒性迹象,这表明sEH抑制剂在马中是安全的并且在其他动物中可能是安全的。这些非凡的研究结果代表了镇痛医学领域的显著飞跃。在这种情况下,我们所正在治疗的是一种复杂的疾病,其涉及血管形成不良区域的严重的炎症和可能演变成慢性神经性疼痛病状的炎性疼痛。所述马还患有严重的高血压,这可能是继发于剧烈疼痛。

[0091] 在一些实施例中,非人类哺乳动物患有肌腱炎或骨关节炎。其他疼痛的炎性疾病(例如,骨关节炎(OA)在家畜物种(例如,马、猫、狗)和人类中非常普遍。非甾体抗炎药物(NSAID)当前是治疗人类中的OA疼痛的最重要类别的系统性镇痛药。然而,NSAID具有相对窄的安全界限,并且在超过推荐剂量和/或长时间使用和/或在易感非人类哺乳动物中时可能具有严重的毒副作用。这些不良作用包含胃肠溃疡、肾乳头坏死、肝细胞损伤和血栓形成,并且可能致命。在动物中,猫对NSAID的毒性作用非常敏感。

[0092] 如本文使用,术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指根据本公开的治疗剂的同时或顺序施用。例如,所述化合物可以与另一种治疗剂同时或依次以分开的单位剂型或以单一单位剂型一起施用。因此,本公开提供了一种包括所述化合物、另一种治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒剂的单一单位剂型。当患者或个体同时暴露于两种试剂时,两种或更多种试剂通常被视为“组合”施用。在多个实施例中,当患者或个体在特定靶组织或样品中(例如,在脑、血清等中)同时表现出试剂的治疗相关水平时,两种或更多种试剂被视为“组合”施用。

[0093] 当本公开的化合物在组合疗法中与其他试剂一起施用时,它们可以依次或同时施用于患者。可替代地,根据本公开的药物或预防性组合物包括伊维菌素或本文所述的任何其他化合物和另一种治疗或预防剂的组合。通常被施用以治疗特定疾病或病状的另外的治疗剂可以被称为“适合于所治疗的疾病或病状的试剂”。

[0094] 在本公开的组合物和方法中利用的化合物还可以通过附加适当的官能团以增强选择性生物学性质来修饰。此类修饰在本领域中是已知的,并且包含增加对给定生物系统(例如,血液、淋巴系统或中枢神经系统)的生物渗透、增加口服利用率、增加溶解度以允许通过注射施用、改变代谢和/或改变排泄率的修饰。

[0095] 根据一个优选实施例,本公开的组合物被调配用于药物施用于受试者或患者,例如哺乳动物,优选人类。此类药物组合物用于改善、治疗或预防受试者中的本文所述的任何疾病。

[0096] 本公开的试剂通常作为药物组合物施用,所述药物组合物包括活性治疗剂,即和多种其他药学上可接受的组分。参见《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical

Science)》(第15版, 马克出版公司, 伊斯顿, 宾夕法尼亚州, 1980年)。优选的形式取决于预期施用方式和治疗应用。取决于所期望的调配, 所述组合物还可以包含药学上可接受的无毒载体或稀释剂, 其被定义为通常用于调配用于动物或人类施用的药物组合物的媒剂。选择稀释剂, 以不影响组合的生物活性。此类稀释剂的实例是蒸馏水、生理磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液、葡萄糖溶液和汉克氏溶液。另外, 药物组合物或调配物还可以包含其他载体、佐剂或无毒、非治疗性、无免疫原性的稳定剂等。

[0097] 在一些实施例中, 本公开提供了药学上可接受的组合物, 其包括与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起调配的治疗有效量的一种或多种所述化合物, 以用于治疗本文所述的疾病, 所述疾病包含但不限于卒中、局部缺血、阿尔茨海默氏病、强直性脊柱炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、克罗恩氏病、结肠炎、皮炎、憩室炎、纤维肌痛、肝炎、肠易激综合征、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎和帕金森氏病。尽管可以单独施用所述化合物, 但是优选以本文所述的药物调配物(组合物)的形式施用所述化合物。通过与其他药物类似的方式, 可以将所述化合物调配成以任何方便的方式施用以用于人类或兽医学。

[0098] 如所详细描述, 本公开的药物组合物可以被特别地调配成用于以固体或液体形式施用, 包含适于以下施用方式的形式: 口服施用, 例如应用于舌头的液体剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如, 靶向颊、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉末、颗粒、糊剂; 肠胃外施用(例如, 通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射), 例如无菌溶液或混悬液、或缓释调配物; 局部应用, 例如应用于皮肤、肺或口腔的乳膏、软膏或控释贴剂或喷雾剂; 阴道内或直肠内, 例如子宫托、乳膏或泡沫; 舌下; 眼部; 透皮; 或鼻内, 肺和其他粘膜表面。

[0099] 组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如, 月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和增香剂、防腐剂 and 抗氧化剂。

[0100] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包含: 水溶性抗氧化剂, 例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等; 油溶性抗氧化剂, 例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等; 和金属螯合剂, 例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0101] 根据本公开使用的调配物包含适合于口服、鼻内、局部(包含颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。所述调配物可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和特定的施用方式而有所不同。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗性效果的化合物的量。通常, 本量将在活性成分的约1%到约99%的范围内。在一些实施例中, 本量将在约5%到约70%、约10%到约50%或约20%到约40%的范围内。

[0102] 在某些实施例中, 本文所述的调配物包括赋形剂, 所述赋形剂选自由以下组成的群组: 环糊精、脂质体、胶束形成剂(例如, 胆汁酸)和聚合物载体(例如, 聚酯和聚酸酐); 和本公开的化合物。在某些实施例中, 前述调配物使本公开的所述化合物具有口服生物利用度。

[0103] 制备包括所述化合物的调配物或组合物的方法包含使本公开的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。通常, 可以通过将本公开的化合物与液体载体或

细分的固体载体或两者均匀且紧密地缔合,然后在需要的情况下将产物成型来制备调配物。

[0104] 药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式,例如作为无菌可注射水性或油性混悬液。可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂(诸如例如吐温80)和混悬剂来调配本混悬液。无菌可注射制剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如1,3-丁二醇溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包含合成甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂,天然的药理学上可接受的油(例如,橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化形式)也可用于制备可注射剂。这些油溶液或混悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如《瑞士药典(Pharmacopeia Helvetica)》中所述的那些或类似的醇。为了调配的目的,也可以使用其他通常使用的表面活性剂(例如,吐温、司盘)以及通常用于制造药理学上可接受的固体、液体或其他剂型的其他乳化剂或生物利用度增强剂。

[0105] 在一些情况下,为了延长药物的作用,可能需要减缓皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体大小和晶体形式。可替代地,通过将药物溶解或混悬在油媒剂中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0106] 通过在可生物降解的聚合物(例如,聚丙交酯-聚乙交酯)中形成所述化合物的微胶囊基质来制造可注射的储库形式。取决于药物与聚合物的比例以及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射调配物。

[0107] 本公开的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊、片剂和水性混悬液和溶液。在口服片剂的情况下,通常使用的载体包含乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,可用的稀释剂包含乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服施用水性混悬液和溶液以及丙二醇时,活性成分与乳化剂和混悬剂相组合。如果需要,可以加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0108] 本文所述的适合于口服的调配物可以是胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基料,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒的形式,或作为水性或非水性液体中的溶液或混悬液,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酞剂或糖浆,或作为糖果锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口水等,其各自含有预定量的本公开化合物作为活性成分。本文所述的化合物也可以作为大丸剂、栓剂或糊剂施用。

[0109] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等)中,活性成分与一种或多种药理学上可接受的载体(例如,柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任何一种混合:填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅胶;粘合剂,诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,例如甘油;崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;阻溶剂,例如石蜡;吸收促进剂,例如季铵化合物;润湿剂,诸如例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂;吸收剂,例如高岭土和膨润土;润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙

二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包括缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以用作软壳和硬壳明胶胶囊中的填充剂，其使用赋形剂（例如，乳糖（lactose/milk sugar））以及高分子量聚乙二醇等。

[0110] 片剂可以通过压制或模制制造（任选地与一种或多种辅助成分一起）。压制片剂可以使用粘合剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以在合适的机器中制造，粉末状化合物的混合物在所述机器中用惰性液体稀释剂润湿。如果使用固体载体，则制剂可以是片剂形式，以粉末或小丸形式置于硬明胶胶囊中，或为糖锭或锭剂的形式。固体载体的量将有所不同，例如约25到800mg，优选约25mg到400mg。当使用液体载体时，制剂可以是例如糖浆、乳液、软明胶胶囊、无菌可注射液（例如，安瓿或非水性液体混悬液）的形式。当组合物为胶囊的形式时，任何常规的包封是合适的，例如在硬明胶胶囊壳中使用上述载体。

[0111] 片剂和其他固体剂型（例如，糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒）可以任选地用包衣和壳（例如，肠溶包衣和药物调配领域中熟知的其他包衣）量化计数（score）或制备。可以可替代地或另外地将它们调配成使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素来提供其中的活性成分的缓慢或受控释放，以提供期望的释放曲线、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体。它们可以被调配成用于快速释放，例如冷冻干燥。它们可以通过例如通过细菌截留过滤器过滤，或通过掺入灭菌剂进行灭菌，所述灭菌剂为可以在使用之前立即溶于无菌水或一些其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物的形式。这些组合物还可以任选地含有遮光剂，并且可以是仅在或优选在胃肠道的某些部分中释放一种或多种活性成分（任选地以延迟方式）的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物物质和蜡。在合适的情况下，活性成分也可以与一种或多种上述赋形剂一起呈微胶囊形式。

[0112] 本公开的化合物的用于口服施用液体剂型包含药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂（诸如例如水或其他溶剂）、增溶剂和乳化剂（例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其是棉籽、花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯及其混合物）。

[0113] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包含佐剂，例如润湿剂、乳化和混悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、加香剂和防腐剂。

[0114] 除了活性化合物之外，混悬液还可以含有混悬剂，诸如例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝（aluminum metahydroxide）、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0115] 本公开的药物组合物也可以以用于直肠施用的栓剂的形式施用。这些组合物可以通过将本公开内容的化合物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体并且因此将在直肠中熔化以释放活性组分。此类材料包含但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0116] 当期望的治疗涉及局部施用易及的区域或器官时，本公开的药物组合物的局部施用特别有用。为了局部施用于皮肤，药物组合物应用含有混悬或溶解在载体中的活性组分的合适的软膏调配。用于本公开的化合物的局部施用的载体包含但不限于矿物油、液体凡

士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,药物组合物可以用含有混悬或溶解在载体中的活性化合物的合适的洗剂或乳膏调配。合适的载体包含但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯醇和水。本公开的药物组合物还可以通过直肠栓剂调配物或以合适的灌肠调配物局部应用于下肠道。局部透皮贴剂也包含在本公开中。

[0117] 本公开的药物组合物可以通过鼻内气溶胶或吸入施用。此类组合物是根据药物调配领域中熟知的技术制备的,并且可以使用苯醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他本领域中已知的增溶或分散剂制备为盐水溶液。

[0118] 对于眼科用途,药物组合物可以被调配为在等渗的、pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬液,或者优选地被调配为在等渗的、pH调节的无菌盐水(具有或不具有防腐剂,例如氯化苄基铵)中的溶液。可替代地,对于眼科用途,药物组合物可以在软膏(例如,凡士林)中调配。

[0119] 透皮贴剂具有提供本公开的化合物向身体的受控递送的附加优点。将化合物溶解或分散在适当的介质中可以制造此类剂型。还可以使用吸收促进剂来增加化合物穿过皮肤的流量。提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中都可以控制这种流量的速率。

[0120] 可用于本公开的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包含水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(例如,橄榄油)以及可注射有机酯(例如,油酸乙酯)。例如,通过使用包衣材料(例如,卵磷脂),通过在分散液的情况下保持期望的颗粒大小以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。

[0121] 此类组合物还可以含有佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。在某些实施例中,可能期望包含一种或多种抗细菌和/或抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等。可替代地或另外地,可能期望将等渗剂(例如,糖、氯化钠等)包含在组合物中。另外,可以通过包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射药物形式的吸收。

[0122] 在某些实施例中,所述化合物或药物制剂是口服施用的。在其他实施例中,所述化合物或药物制剂是静脉内施用的。替代的施用途径包含舌下、肌肉内和透皮施用。

[0123] 当将本文所述的化合物作为药物施用于人类和动物时,可以给予它们本身或将其作为含有例如0.1%到99.5%(更优选0.5%到90%)活性成分与药学上可接受的载体的组合的药物组合物给予。

[0124] 本文所述的制剂可以是口服、胃肠外、局部或直肠给予的。当然,它们以适合于相关施用途径的形式给出。例如,它们以片剂或胶囊形式通过注射、吸入、眼用洗剂、软膏、栓剂等施用(通过注射、输注或吸入施用;通过洗剂或软膏局部施用;和通过栓剂直肠施用)。口服施用是优选的。

[0125] 此类化合物可以通过任何合适的施用途径(包含口服、鼻内(例如,通过喷雾剂)、直肠、阴道内、肠胃外、脑池内和局部(例如,通过粉末、软膏或滴剂,包含颊和舌下))施用于人类和其他动物以进行治疗。

[0126] 不管所选择的施用途径如何,都通过本领域技术人员已知的常规方法将可以以合适的水合形式使用的本文所述的化合物和/或本公开的药物组合物调配成药物剂型。

[0127] 可以改变本公开的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平,以获得可有效实现特定患者、组合物和施用方式的期望治疗反应而对患者无毒的活性成分的量。

[0128] 术语“施用(administration of/administering)”应被理解是指向需要治疗的受试者提供治疗有效量的药物组合物。施用途径可以是肠内、局部或肠胃外。因此,施用途径包括但不限于皮内、皮下、静脉内、腹膜内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、透皮、经气管、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内、口服、舌下颊、直肠、阴道、鼻眼施用以及输注、吸入和雾化。

[0129] 在治疗中,试剂的剂量任选地在受试者体重的约0.0001mg/kg到约100mg/kg、约0.01mg/kg到约5mg/kg、约0.15mg/kg到约3mg/kg、0.5mg/kg到约2mg/kg和约1mg/kg到约2mg/kg的范围内。在其他实施例中,所述剂量在受试者体重的约100mg/kg到约5g/kg、约500mg/kg到约2mg/kg和约750mg/kg到约1.5g/kg的范围内。例如,取决于疾病的类型和严重性,约1 $\mu$ g/kg到15mg/kg(例如,0.1-20mg/kg)的试剂是施用于患者的候选剂量,无论是例如通过一次或多次单独施用,还是通过连续输注。取决于上述因素,典型的日剂量在约1 $\mu$ g/kg到100mg/kg或更大的范围内。对于几天或更长时间的重复施用,取决于病状,持续治疗直至出现疾病症状的期望抑制。然而,其他剂量方案也可能是有用的。单位剂量可以在例如约5mg到500mg的范围内,例如为50mg、100mg、150mg、200mg、250mg和300mg。治疗的进展通过常规技术和测定来监测。

[0130] 在一些实施例中,以小于约1 $\mu$ g/kg(例如,约0.35到约0.75 $\mu$ g/kg或约0.40到约0.60 $\mu$ g/kg)的有效量(或剂量)向患者施用试剂。在一些实施例中,试剂的剂量为约0.35 $\mu$ g/kg、或约0.40 $\mu$ g/kg、或约0.45 $\mu$ g/kg、或约0.50 $\mu$ g/kg、或约0.55 $\mu$ g/kg、或约0.60 $\mu$ g/kg、或约0.65 $\mu$ g/kg、或约0.70 $\mu$ g/kg、或约0.75 $\mu$ g/kg、或约0.80 $\mu$ g/kg、或约0.85 $\mu$ g/kg、或约0.90 $\mu$ g/kg、或约0.95 $\mu$ g/kg或约1 $\mu$ g/kg。在各个实施例中,试剂的绝对剂量为约2 $\mu$ g/受试者到约45 $\mu$ g/受试者、或约5到约40、或约10到约30、或约15到约25 $\mu$ g/受试者。在一些实施例中,试剂的绝对剂量为约20 $\mu$ g、或约30 $\mu$ g或约40 $\mu$ g。

[0131] 在各个实施例中,试剂的剂量可以由患者的体重确定。例如,试剂的绝对剂量为:对于约0到约5kg(例如,约0、或约1、或约2、或约3、或约4、或约5kg)的小儿人类患者,约2 $\mu$ g;或对于约6到约8kg(例如,约6、或约7、或约8kg)的小儿人类患者,约3 $\mu$ g;或对于约9到约13kg(例如,9、或约10、或约11、或约12、或约13kg)的小儿人类患者,约5 $\mu$ g;或对于约14到约20kg(例如,约14、或约16、或约18、或约20kg)的小儿人类患者,约8 $\mu$ g;或对于约21到约30kg(例如,约21、或约23、或约25、或约27、或约30kg)的小儿人类患者,约12 $\mu$ g;或对于约31到约33kg(例如,约31、或约32、或约33kg)的小儿人类患者,约13 $\mu$ g;或对于约34到约50kg(例如,约34、或约36、或约38、或约40、或约42、或约44、或约46、或约48、或约50kg)的成人人类患者,约20 $\mu$ g;或对于约51到约75kg(例如,约51、或约55、或约60、或约65、或约70、或约75kg)的成人人类患者,约30 $\mu$ g;或对于大于约114kg(例如,约114、或约120、或约130、或约140、或约150kg)的成人人类患者,约45 $\mu$ g。

[0132] 在某些实施例中,根据本文提供的方法的试剂是皮下(s.c.)、静脉内(i.v.)、肌肉内(i.m.)、鼻内或局部施用的。本文所述的试剂的施用可以独立地为每天一到四次或每月一到四次或每年一到六次或每两年、三年、四年或五年一次。施用可以持续一天或一个月、两个月、三个月、六个月、一年、两年、三年,甚至可以持续人类患者的一生。所述剂量可以以

单剂量施用或分成多剂量。在一些实施例中,施用试剂约1到约3次(例如,1或2或3次)。

[0133] 在一些实施例中,本公开提供了一种抑制可溶性环氧化物水解酶的方法,所述方法包含使可溶性环氧化物水解酶与治疗有效量的本公开的化合物接触,从而抑制可溶性环氧化物水解酶。在其他实施例中,所述化合物进一步抑制激酶。在一些其他实施例中,所述激酶可以是Raf-1或b-Raf。

[0134] 在其他实施例中,本公开提供了一种用于监测可溶性环氧化物水解酶的活性的方法,所述方法包含使可溶性环氧化物水解酶与足以通过与存在于所述可溶性环氧化物水解酶的催化位点中的一个或多个色氨酸残基相互作用而产生可检测的可溶性环氧化物水解酶的荧光变化的量的本公开的化合物接触,从而监测可溶性环氧化物水解酶的活性。

[0135] 在另一个实施例中,本公开提供了一种抑制激酶(例如,Raf-1激酶)的方法,所述方法包含使激酶与治疗有效量的本公开的化合物接触,从而抑制激酶。在一些其他实施例中,所述激酶可以是Raf-1或b-Raf。

[0136] 在一些其他实施例中,本公开提供了一种监测激酶的活性的方法,所述方法包含使激酶与足以由激酶产生可检测的二磷酸腺苷(ADP)变化(发光光谱法)的量的本公开的化合物接触,从而监测激酶的活性。

[0137] 在另一个实施例中,本公开提供了一种用于借助单一化合物或通过组合抑制可溶性环氧化物水解酶和激酶以治疗人类疾病(例如,癌症)的两种或更多种化合物来同时抑制可溶性环氧化物水解酶和激酶的方法。

[0138] 在一些实施例中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,从而治疗癌症。在一些实施例中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包含使癌细胞与治疗有效量的本公开的化合物接触,从而治疗癌症。所述接触可以是体内或体外的。在一些实施例中,所述接触在体外进行。

[0139] 治疗由可溶性环氧水解酶调节的疾病的方法。

[0140] 在另一方面中,本公开提供了治疗疾病(尤其是由可溶性环氧化物水解酶(sEH)调节的疾病)的方法。所述方法通常涉及向需要此治疗的受试者施用有效量的本公开的化合物。此施用的剂量、频率和时机将在很大程度上取决于所选择的治疗剂、所治疗病状的性质、受试者的状况(包含年龄、体重以及是否存在其他病状或病症)、所施用的调配物和主治医生的酌处权。优选地,本公开的组合物和化合物及其药学上可接受的盐经由口服、肠胃外、皮下、肌肉内、静脉内或局部途径施用。通常,化合物以每天约2mg到约2,000mg的剂量施用,但是如上所述,取决于疾病靶标、患者和施用途径,必然将会有所不同。口服施用的剂量在每天约0.05mg/kg体重到约20mg/kg体重的范围内,更优选在每天约0.05mg/kg体重到约2mg/kg体重的范围内,最优选在每天约0.05mg/kg体重到约0.2mg/kg体重的范围内。当然,用于局部施用的剂量将取决于所治疗区域的大小。先前已经表明,可溶性环氧化物水解酶(“sEH”)抑制剂可以降低高血压。参见例如美国专利第6,351,506号。此类抑制剂可以用于控制具有不期望的高血压的人(包含患有糖尿病的人)的血压。在一些实施例中,将本公开的化合物施用于需要治疗癌症;高血压,特别是肾、肝或肺高血压;炎症,特别是肾脏炎症、血管炎症和肺部炎症;成人呼吸窘迫综合征;糖尿病并发症;终末期肾脏疾病;雷诺综合征和关节炎的受试者。

[0141] 用于抑制肾脏恶化(肾病)和降低血压的方法。



[0142] 在本公开的另一方面中,如通过白蛋白尿所测量,本公开的化合物可以减少对肾脏的损害,特别是糖尿病对肾脏的损害。本公开的化合物甚至在没有高血压的个体中也可以减少由于糖尿病引起的肾脏恶化(肾病)。治疗性施用的条件如上所述。顺-环氧二十碳三烯酸(“EET”)可以与本公开的化合物结合使用以进一步减少肾脏损害。EET(其为花生四烯酸的环氧化物)已知是血压效应剂、炎症调节剂和血管通透性调节剂。由sEH进行的水解会减少这种活性。sEH的抑制提高了EET的水平,因为EET水解成DHET的速率降低了。不希望受理论束缚,据信提高EET水平会干扰微脉管系统变化对肾细胞的损害以及糖尿病性高血糖症的其他病理作用。因此,据信提高肾脏中的EET水平可保护肾脏免于从微量白蛋白尿进展到终末期肾脏疾病。EET在本领域中是熟知的。在本公开的方法中有用的EET按优先顺序包含14,15-EET、8,9-EET和11,12-EET以及5,6-EET。优选地,EET以更稳定的甲酯形式施用。技术人员将认识到,EET是区域异构体,例如8S,9R-和14R,15S-EET、8,9-EET、11,12-EET和14R,15S-EET,其可商购自西格玛-奥德里奇(目录号分别为E5516、E5641和E5766,西格玛-奥德里奇公司,圣路易斯,密苏里州)。内皮产生的EET具有抗高血压性质,并且EET(11,12-EET和14,15-EET)可能是内皮衍生的超极化因子(EDHF)。另外,诸如11,12-EET的EET具有纤溶作用、抗炎作用并且抑制平滑肌细胞增殖和迁移。在本公开的环境中,据信这些有利的性质在肾脏和心血管疾病状态期间保护脉管系统和器官。

[0143] 现在据信,可以充分地抑制sEH活性以增加EET的水平,并且因此自身增强施用sEH抑制剂的作用。这允许EET与一种或多种sEH抑制剂结合使用,以在本公开的方法中减少肾病。它进一步允许将EET与一种或多种sEH抑制剂结合使用,以降低高血压或减少炎症或同时实现两者。因此,可以制造可以与一种或多种此类sEH抑制剂结合施用的EET药物,或者含有一种或多种sEH抑制剂的药物可以任选地含有一种或多种EET。

[0144] EET可以与sEH抑制剂同时施用,也可以在施用sEH抑制剂之后施用。应理解,与所有药物一样,抑制剂的半衰期是由它们被人体代谢或从体内排泄的速率所限定,并且抑制剂在施用之后的一段时间内将以足以有效的量存在。因此,如果在施用抑制剂之后施用EET,则期望在抑制剂将以有效延迟EET水解的量存在的时间内施用EET。通常,将在施用sEH抑制剂的48小时内施用一种或多种EET。优选地,在抑制剂的24小时内(甚至更优选地,在12小时内)施用一种或多种EET。按期望性递增的顺序,在施用抑制剂之后的10、8、6、4、2小时、1小时或半小时内施用一种或多种EET。最优选地,一种或多种EET与抑制剂同时施用。

[0145] 在一些实施例中,EET、本公开的化合物或两者均在允许它们随时间释放以提供更长的作用持续时间的材料中提供。缓释包衣在制药领域中是熟知的;特定的缓释包衣的选择对于本公开的实践不是关键的。

[0146] EET在酸性条件下会降解。因此,如果EET应口服施用,则期望保护它们以免在胃中降解。方便地,可以对用于口服施用的EET进行包衣以允许它们通过胃的酸性环境进入肠的碱性环境中。此类包衣是本领域中熟知的。例如,包有所谓的“肠溶包衣”的阿司匹林广泛商用。此类肠溶包衣可以用于在通过胃的过程中保护EET。一种示例性涂层在实例中提出。

[0147] 尽管已经认识到EET的抗高血压作用,但尚未施用EET来治疗高血压,因为据信内源性sEH会过快地水解EET,以至于它们没有任何有用的作用。令人惊讶的是,在作为本公开的基础的研究过程中发现,外源性施用的sEH抑制剂成功地充分抑制了sEH,使得可以通过外源性EET的施用来进一步提高EET的水平。这些研究结果是以上关于抑制肾病的发生和进



展所述的sEH抑制剂和EET的共同施用的基础。这是增强治疗的重要改进。尽管预计内源性EET的水平会随着由sEH抑制剂的作用引起的sEH活性的抑制而上升,并且因此会导致症状或病理学的至少一些改善,但是在所有情况下,其都不足以完全地或以预期程度抑制肾脏损害的进展。当疾病或其他因素使EET的内源性浓度降低到健康个体中正常存在的浓度以下时,尤其如此。因此,预计外源性EET与sEH抑制剂的结合施用是有益的并且增强sEH抑制剂在减少糖尿病性肾病的进展中的作用。

[0148] 本公开可以用于任何和所有形式的糖尿病,只要它们与对肾脏或肾脏功能的进行性损害相关。糖尿病的慢性高血糖症与各种器官(尤其是眼睛、肾脏、神经、心脏和血管)的长期损害、功能障碍和衰竭相关。糖尿病的长期并发症包含视网膜病并伴有潜在的视力丧失;导致肾衰竭的肾病;周围神经病变并伴有足部溃疡、截肢和夏科氏关节病的风险。

[0149] 此外,患有代谢综合征的人有进展为2型糖尿病的高风险,并且因此,患糖尿病性肾病的风险高于平均水平。因此,期望监测此类个体的微量白蛋白尿,并施用sEH抑制剂和任选的一种或多种EET作为减少肾病发展的干预措施。执业医师可以等到看到微量白蛋白尿再开始干预。如上所述,血压并非为130/85或更高的人可以被诊断患有代谢综合征。血压为130/85或更高的人和血压低于130/85的人都可以受益于sEH抑制剂和任选的一种或多种EET的施用,以减缓其肾脏损害的进展。在一些实施例中,所述人患有代谢综合征,并且血压低于130/85。

[0150] 血脂异常或脂质代谢紊乱是心脏病的另一个危险因素。此类病症包含LDL胆固醇水平升高、HDL胆固醇水平降低和甘油三酯水平升高。血清胆固醇(尤其是LDL胆固醇)水平升高与心脏病风险增加相关。此类高水平也会损害肾脏。据信,高水平的甘油三酯与肾脏损害相关。特别地,胆固醇水平超过200mg/dL,尤其是水平超过225mg/dL,将表明应施用sEH抑制剂和任选的EET。类似地,甘油三酯水平超过215mg/dL,尤其是250mg/dL或更高,将指示期望施用sEH抑制剂和任选的EET。本公开的化合物的施用(存在或不存在EET)可以减少向患者施用他汀类药物(HMG-CoA还原酶抑制剂)的需要或减少所需的他汀类的量。在一些实施例中,本公开的方法、用途和组合物的候选者的甘油三酯水平超过215mg/dL,并且血压低于130/85。在一些实施例中,候选者的甘油三酯水平超过250mg/dL,并且血压低于130/85。在一些实施例中,本公开的方法、用途和组合物的候选者的胆固醇水平超过200mg/dL,并且血压低于130/85。在一些实施例中,候选者的胆固醇水平超过225mg/dL,并且血压低于130/85。

[0151] 抑制血管平滑肌细胞的增殖的方法。

[0152] 在其他实施例中,本公开的化合物抑制血管平滑肌(VSM)细胞的增殖而没有显著的细胞毒性(例如,对VSM细胞具有特异性)。因为VSM细胞增殖是动脉粥样硬化的病理生理过程中不可或缺的过程,所以这些化合物适用于减缓或抑制动脉粥样硬化。这些化合物可用于有动脉粥样硬化风险的受试者,例如患有心脏病发作或测试结果表明心脏血液循环减少的个体。治疗性施用的条件如上所述。

[0153] 本公开的方法对于已经进行经皮干预(例如,进行血管成形术来重新开通狭窄的动脉,减少或减缓由再狭窄引起的重新开通的通道狭窄)的患者特别有用。在一些实施例中,所述动脉是冠状动脉。可以将本公开的化合物放置有聚合涂层的支架上以提供受控的局部释放以减少再狭窄。用于可植入医疗装置(例如,支架)的聚合物组合物以及用于将试

剂包埋在聚合物中以进行受控释放的方法在本领域中是已知的,并且例如在美国专利第6,335,029号;第6,322,847号;第6,299,604号;第6,290,722号;第6,287,285号;和第5,637,113号中教导。在一些实施例中,涂层在一段时间内(优选在几天、几周或几个月内)释放抑制剂。所选择的特定聚合物或其他涂层不是本公开的关键部分。

[0154] 本公开的方法可用于减缓或抑制天然和合成血管移植物的狭窄或再狭窄。如以上关于支架所述,合乎期望的是,合成血管移植物包括随时间释放本公开的化合物以减缓或抑制VSM增殖和随后的移植物狭窄的材料。血液透析移植物是一个特定的实施例。除了这些用途之外,本公开的方法还可以用于减缓或抑制患有心脏病发作或其测试结果表明他们有心脏病发作风险的人的血管狭窄或再狭窄。

[0155] 在一组实施例中,施用本公开的化合物以减少没有高血压的人中的VSM细胞的增殖。在另一组实施例中,使用本公开的化合物来减少正在接受高血压治疗但使用非sEH抑制剂的试剂的人中的VSM细胞的增殖。

[0156] 本公开的化合物可以用于干扰表现出不适当的细胞周期调节的细胞的增殖。在一组重要的实施例中,所述细胞是癌症细胞。通过使细胞与本公开的化合物接触,可以减缓或抑制这种细胞的增殖。可以使用本领域常规的测定来确定本公开的特定化合物是否可以减缓或抑制任何特定类型的癌症的细胞的增殖。

[0157] 除了使用本公开的化合物之外,还可以通过加入EET来提高EET的水平。与仅暴露于EET或仅暴露于本公开的化合物的细胞相比,与EET和本公开的化合物两者接触的VSM细胞表现出更慢的增殖。因此,如果期望,可以通过将EET与本公开的化合物一起加入来增强本公开的化合物的VSM细胞的减缓或抑制。例如,在支架或血管移植物的情况下,这可以通过将EET连同本公开的化合物一起包埋在涂层中而方便地实现,使得一旦支架或移植物就位,两者都被释放。

[0158] 抑制阻塞性肺疾病、间质性肺病或哮喘的进展的方法。公开

[0159] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)涵盖肺气肿和慢性支气管炎这两种病状,其与空气污染、慢性暴露于化学物质和吸烟对肺造成的损害有关。肺气肿是一种与肺部的肺泡的损害有关的疾病,其会导致肺泡之间的分离的丧失并因此减少可用于气体交换的总表面积。慢性支气管炎涉及对细支气管的刺激,从而导致粘蛋白的过量生产并因此通向肺泡的气道被粘蛋白堵塞。尽管患有肺气肿的人并不一定患有慢性支气管炎或反之亦然,但患有其中一种病状的人也常患有另一种病状以及其他肺部病症。

[0160] 通过施用被称为可溶性环氧化物水解酶或“sEH”的酶抑制剂,可以抑制或逆转由于COPD、肺气肿、慢性支气管炎和其他阻塞性肺部病症而对肺造成的一些损害。sEH抑制剂的作用可以通过同时施用EET来增加。与分别施用两种试剂相比,所述作用至少是累加的,并且确实可以是协同的。

[0161] 本文报道的研究表明,EET可以与sEH抑制剂结合使用,以减少吸烟或扩张或职业或环境刺激物对肺部的损害。这些研究结果指示,sEH抑制剂和EET的共同施用可以用于抑制或减缓对肺部造成刺激的COPD、肺气肿、慢性支气管炎或其他慢性阻塞性肺病的发生或进展。

[0162] COPD动物模型和患有COPD的人的免疫调节淋巴细胞和中性粒细胞水平升高。中性粒细胞会释放导致组织损害的试剂,如果不加以调节,将随时间而具有破坏性影响。不希望

受理论束缚,据信降低中性粒细胞的水平可减少导致阻塞性肺病(例如,COPD、肺气肿和慢性支气管炎)的组织损害。在COPD动物模型中向大鼠施用sEH抑制剂使得在肺部发现的中性粒细胞的数量减少。除了sEH抑制剂之外,EET的施用也降低了中性粒细胞水平。在存在sEH抑制剂和EET的情况下,中性粒细胞水平的降低大于仅存在sEH抑制剂的情况。

[0163] 尽管预计内源性EET的水平会随着由sEH抑制剂的作用而引起的sEH活性的抑制而上升,并且因此会导致症状或病理学的至少一些改善,但在所有情况下,其都不足以抑制COPD或其他肺疾病的进展。当疾病或其他因素使EET的内源性浓度降低到健康个体中正常存在的浓度以下时,尤其如此。因此,预计外源性EET与sEH抑制剂的结合施用增强sEH抑制剂在抑制或减少COPD或其他肺疾病的进展中的作用。

[0164] 除了抑制或减少慢性阻塞性气道疾病的进展之外,本公开还提供了降低慢性限制性气道疾病的严重性或减少其进展的新方法。尽管阻塞性气道疾病往往是由于肺实质(尤其是肺泡)的破坏而引起的,但限制性疾病却往往是由于过多的胶原蛋白在实质中的沉积而引起的。这些限制性疾病通常被称为“间质性肺病”或“ILD”,并且包含诸如特发性肺纤维化的病状。本公开的方法、组合物和用途可用于降低ILD(例如,特发性肺纤维化)的严重性或减少其进展。巨噬细胞在刺激间质细胞(尤其是成纤维细胞)沉积胶原蛋白中起着重要作用。不希望受理论束缚,据信中性粒细胞参与巨噬细胞的激活,并且本文报道的研究中发现的中性粒细胞水平的降低表明,本公开的方法和用途也将适用于降低ILD的严重性并减少其进展。

[0165] 在一些实施例中,ILD是特发性肺纤维化。在其他实施例中,ILD是与职业或环境暴露相关的一种。此类ILD的实例是石棉沉滞症、硅肺病、煤矿工人的尘肺病和铍中毒。此外,据信职业暴露于多种无机粉尘和有机粉尘与粘液分泌过多和呼吸疾病相关,包含水泥粉尘、焦炉排放物、云母、岩石粉尘、棉粉尘和谷物粉尘(关于与这些病状相关的职业粉尘的更完整列表,参见Speizer,“环境肺病(Environmental Lung Diseases)”的表254-1,《哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)》(见下文),第1429-1436页)。在其他实施例中,ILD是肺结节病。ILD也可能是由于医学治疗(尤其是针对乳腺癌)的辐射以及结缔组织或胶原蛋白疾病(例如,类风湿性关节炎和全身性硬化)而引起的。据信本公开的方法、用途和组合物可以用于这些间质性肺病中的每一种。

[0166] 在另一组实施例中,本公开用于降低哮喘的严重性或减少其进展。哮喘通常导致粘蛋白分泌过多,从而导致部分气道阻塞。另外,对气道的刺激导致介质的释放,这会导致气道阻塞。尽管在哮喘中募集到肺部的淋巴细胞和其他免疫调节细胞可能不同于因COPD或ILD而募集的那些,但预计本公开将减少免疫调节细胞(例如,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞)的流入并改善阻塞的程度。因此,预计sEH抑制剂的施用以及sEH抑制剂与EET的组合的施用将有助于减少由于哮喘引起的气道阻塞。

[0167] 在这些疾病和病症的每一种中,据信对肺的至少一些损害是由于浸润到肺部中的中性粒细胞释放的试剂所致。因此,气道中的中性粒细胞的存在指示疾病或病状持续造成损害,而中性粒细胞数量的减少则指示损害或疾病进展减少。因此,在存在试剂的情况下的气道中的中性粒细胞数量的减少是所述试剂减少由于疾病或病状引起的损害并减缓疾病或病状的进一步发展的标志物。肺部中存在的中性粒细胞的数量可以通过例如支气管肺泡灌洗来确定。

[0168] 用于减少卒中损害的预防性和治疗性方法

[0169] 已经表明,可溶性环氧化物水解酶(“sEH”)抑制剂以及EET与sEH抑制剂的结合施用可减少卒中引起的脑损害。基于这些结果,我们预计在缺血性卒中之前服用的sEH抑制剂会减少脑损害的面积,并且可能降低随之而来的损伤程度。损害面积的减少还应与从卒中的影响中较快地恢复相关。

[0170] 尽管不同亚型的卒中的病理生理学有所不同,但它们均会导致脑损害。出血性卒中与缺血性卒中的不同之处在于,损害主要是由于血管破裂之后血液在颅骨内的受限空间中积聚而造成的组织压缩,而在缺血性卒中中,损害主要是由于缺乏对凝块堵塞血管下游的组织的氧供应。缺血性卒中分为血栓性卒中和栓塞性卒中,血栓性卒中是凝块堵塞大脑中的血管,而栓塞性卒中是在体内其他部位形成的凝块被通过血流携带并堵塞那里的血管。但是,在出血性卒中和缺血性卒中中,损害都是由于脑细胞的死亡。然而,基于在我们的研究中观察到的结果,我们预计所有类型的卒中和所有亚型的脑损害会有至少一些减少。

[0171] 许多因素与卒中风险增加相关。考虑到作为本公开的基础的研究结果,将sEH抑制剂施用于患有以下任何一种或多种病状或危险因素的人将减少卒中的大脑受损害面积:高血压、吸烟、糖尿病、颈动脉疾病、外周动脉疾病、心房颤动、短暂性缺血发作(TIA)、血液病状(例如,高红细胞计数和镰状细胞病)、高血胆固醇、肥胖、饮酒(对于女性,每天饮酒多于一杯;或对于男性,每天饮酒多于两杯)、可卡因使用、卒中家族史、先前曾患有卒中或心脏病发作或年纪较大。就老年人而言,卒中的风险每10年有所增加。因此,随着个体达到60、70或80岁,施用sEH抑制剂具有越来越大的潜在益处。如下一节所述,将EET与一种或多种sEH抑制剂组合施用可以有益于进一步减少脑损害。可以预计sEHI(存在或不存在EET)在导致缺血再灌注损伤(例如,心脏病发作)的多种疾病中的有益作用。

[0172] 在一些用途和方法中,将sEH抑制剂和任选的EET施用于以下人,所述人吸烟,患有颈动脉疾病,患有外周动脉疾病,患有心房颤动,患有一种或多种短暂性缺血发作(TIA),患有血液病状(例如,高红细胞计数和镰状细胞病),具有高血胆固醇,肥胖,饮酒(对于女性,每天饮酒多于一杯;或对于男性,每天饮酒多于两杯),使用可卡因,具有卒中家族史,先前曾患有卒中或心脏病发作并且没有高血压或糖尿病,或者年龄为60、70或80岁或以上并且没有高血压或糖尿病。

[0173] 已经表明,如果在卒中不久之后数小时内施用凝块溶解剂(例如,组织纤溶酶原激活剂(TPA)),可减少缺血性卒中的损害程度。例如,TPA已获FDA批准用于卒中后的前三个小时。因此,卒中引起的至少一些脑损害不是瞬时的,而是在卒中后的一段时间内或一段时间后发生的。因此,据信如果在发生卒中后的6小时内(更优选地,在发生卒中后的5、4、3或2小时(其中每个依次的较短间隔是更优选的)内)施用sEH抑制剂(任选地与EET一起),也可以减少脑损害。甚至更优选地,在卒中后2小时或更短时间或甚至1小时或更短时间施用一种或多种抑制剂,以最大程度地减少脑损害。技术人员非常了解如何诊断患者是否患有卒中。通常在医院急诊室中按照标准的鉴别诊断方案和成像程序进行此类确定。

[0174] 在一些用途和方法中,将sEH抑制剂和任选的EETs施用于最近6个小时内患有卒中的人,所述人:吸烟,患有颈动脉疾病,患有外周动脉疾病,患有心房颤动,患有一种或多种短暂性缺血发作(TIA),患有血液病状(例如,高红细胞计数和镰状细胞病),具有高血胆固醇,肥胖,饮酒(对于女性,每天饮酒多于一杯;或对于男性,每天饮酒多于两杯),使用可卡

因,具有卒中家族史,先前曾患有卒中或心脏病发作并且没有高血压或糖尿病,或者年龄为60、70或80岁或以上并且没有高血压或糖尿病。所有这些适应症的治疗性施用条件如上所述。

[0175] 治疗癌症的方法

[0176] 本公开的化合物和组合物也可用于治疗癌症。式I的化合物可以具有抗增殖活性,并且因此可用于治疗增殖性病症,例如癌症、白血病和与不受控制的细胞增殖相关的其他病症(例如,银屑病和再狭窄)。如本文所定义,本公开的范围内的抗增殖作用可以通过体外全细胞测定中的抑制细胞增殖的能力(例如,使用细胞系A549、HT29、Saos-2、HeLa或MCF-7中的任何一个)或通过适当的测定中表现出对CDK酶(例如,CDK2或CDK4)的抑制来证明。使用此类细胞系和酶测定,可以确定化合物在本公开的环境中是否抗增殖。

[0177] 如本文使用,术语“癌症”包含但不限于以下癌症:乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角膜棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、髓样病症、淋巴样病症、霍奇金氏病、毛细胞癌、颊腔和咽(口腔)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌和白血病。本领域技术人员将理解,可以通过本公开的化合物和组合物治疗其他癌症和增殖性病症。在一些实施例中,所述癌症是骨癌、结肠癌、多发性骨髓瘤、胃癌、结肠直肠癌、前列腺癌、子宫颈癌、肺癌、胰腺癌、髓母细胞瘤、肾癌、肝癌、甲状旁腺癌、子宫内膜癌或乳腺癌。

[0178] 激酶抑制。本公开的方法还包含激酶的抑制。可以使用本公开的化合物抑制任何激酶。例如,激酶Raf-1和b-Raf尤其可以被本公开的化合物抑制。

[0179] 在本公开的另一方面中,本公开的化合物可以减少癌症的发作(致癌作用)、原发性肿瘤生长(癌增殖)和/或肿瘤进展(转移)。随着对癌症的分子生物学的更全面了解,最近已经设计了新的疗法,其靶向所述疾病摆脱标准疗法的机制。例如,多激酶和VEGF受体抑制剂(例如,索拉非尼和舒尼替尼)中断了建立和传播血管生成的途径,以导致转移性疾病的营养不足,从而实现更成功的治疗。在某些恶性肿瘤(例如,肾癌,其致癌机制通常涉及破坏缺氧途径并且因此具有高度血管生成性)中,这些试剂具有彻底改变治疗的作用。最近描述了与索拉非尼复合的B-Raf的X射线-晶体结构,本药物和抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的所述类别的脲基化合物之间的结构相似。sEH将环氧二十碳三烯酸(EET)转化为活性较低的二羟基二十碳三烯酸(DHET)。EET通过介导核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和I $\kappa$ B激酶系统而有效抗炎。已经表明,sEH抑制剂可稳定EET水平,并且因此通过增加EET和其他脂质环氧化物的内源性水平而对高血压、伤害感受、动脉粥样硬化和炎症具有有益作用。在本文中,本公开提出激酶以及sEH的同时抑制因此将是对癌症的有效治疗。

[0180] 在一些实施例中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包含向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,从而治疗癌症。在其他实施例中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包含使癌细胞与治疗有效量的本公开的化合物接触,从而治疗癌症。所述接触步骤可以在体外或体内进行。在一些实施例中,所述接触在体外进行。

[0181] 以下表1示出了用于本公开的索拉非尼衍生物的一些非限制性实例。

[0182] 表1. 用于本公开中的共结晶研究的索拉非尼衍生物。

化合物	结构
1471 (t-AUCB)	
1686	
1728 (t-TUCB)	
2084	
2221	
2372	

[0183]

[0184] EC1728 (先前被称为t-TUCB) 是一种用于治疗炎性和神经性疼痛的化合物。它是在加利福尼亚大学戴维斯分校发现的,它是可溶性环氧化物水解酶 (sEH, E.C. 3.3.2.10) 的过渡态模拟抑制剂。EC1728是用于治疗炎性和神经性疼痛的一流化合物,其通过抑制sEH (花生四烯酸 (ARA) 级联代谢中的一种调节酶) 而发挥作用。花生四烯酸是从饮食中衍生的最丰富的 $\omega$ -6脂肪酸多不饱和脂肪酸 (PUFA) 中的一种。它被储存在细胞膜中,并且响应于细胞损伤、炎症或应激而释放,以充当辅助信使来调节许多生物学过程 (例如,伤口愈合和炎症)。ARA被环氧合酶 (COX)、脂氧合酶 (LOX) 和细胞色素P450 (CYP450) 酶代谢为被称为类花生酸的天然化学介质。这三种酶可以平等地代谢其他 $\omega$ -3和 $\omega$ -6PUFA,包含 $\omega$ -3二十二碳六烯酸 (DHA) 和二十碳五烯酸 (EPA)。然而,无论所有这些PUFA是否都被代谢,本级联通常被统称为ARA级联。ARA级联是主要的调节途径,并且全世界使用的50-75质量%的药物靶向本途径。迄今为止,所有调节ARA级联的药物都涉及级联中的主要炎性环氧合酶 (COX) 和脂氧合酶 (LOX) 分支。这些药物通过阻断通常会增加疼痛和炎症的COX和LOX代谢物的形成而起作用。相比之下,我们正在解决ARA级联的大部分抗炎但先前未开发的CYP450分支的问题,其中CYP450酶产生环氧脂肪酸的区域异构体,其减少炎症以及炎性和神经性疼痛。来自主要的多不饱和脂肪酸的环氧脂肪酸 (包含ARA、DHA和EPA) 的CYP450形式区域异构体被缩写为EET、EDP和EEQ。通过sEH催化的快速水合,EET (以及来自 $\omega$ -3脂肪酸DHA和EPA的EDP和EEQ) 在体内被维持在低纳摩尔水平,从而将其转化为活性低得多或甚至促炎的产物二醇 (被称为DHET)。通过用药理学酶抑制剂抑制sEH,环氧脂肪酸 (例如,EET) 的水平增加,继而减少炎症和疼痛。大约90%的EET降解是由sEH进行的;因此,抑制sEH会增加期望的EET和其他环氧脂肪酸 (例如,EDP)。有多条证据表明,sEH是体内sEH抑制剂的靶标,并且抑制所述酶

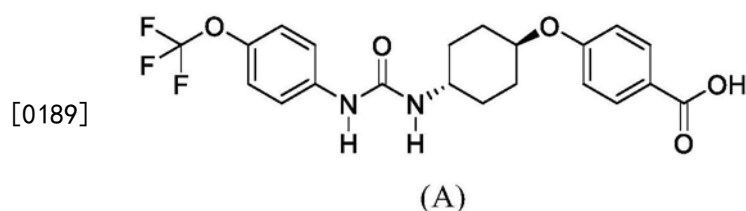
会提高环氧脂肪酸(特别是EET和EDP)的水平。EC1728是人类和其他动物物种中的有效sEH抑制剂。

[0185] 表2. EC1728针对来自各种动物物种的sEH的效力的比较。

[0186]	IC <sub>50</sub> (nM)								
	人类 sEH <sup>a</sup>	马 sEH <sup>b</sup>	小鼠 sEH <sup>a</sup>	大鼠 sEH <sup>a</sup>	狗 sEH <sup>b</sup>	猫 sEH <sup>b</sup>	兔子 sEH <sup>b</sup>	猪 sEH <sup>b</sup>	绵羊 sEH <sup>b</sup>
	0.5	0.5	11	16	1.7	0.5	2	29	6

[0187] <sup>a</sup>用荧光测定测量。<sup>b</sup>用放射性测定和肝胞质溶胶制剂测量。

[0188] EC1728在化学上被称为式(A)的反式-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲基]-环己基氧基}-苯甲酸,并且缩写为t-TUCB。



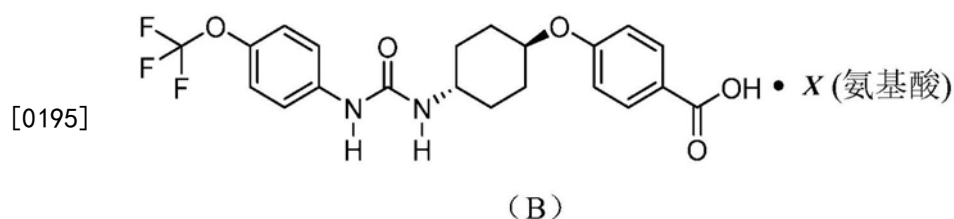
[0190] WO 2008/116145 A2首先公开了作为sEH抑制剂的EC1728和其他新型脲和硫脲化合物以及它们作为用于治疗多种sEH介导的疾病(包含高血压、心血管、炎性和糖尿病相关疾病)的试剂的用途。对应于WO 2012/112570 A1的美国专利号20140088156 A1公开了用于制备EC1728的方法。

[0191] 国际(PCT)公开号WO 2013/138118 A1、WO 2014/007998 A1和WO 2017/007548 A1公开了分别作为用于治疗非人类哺乳动物中的炎症疾病(例如,马中的蹄叶炎),用于治疗p21介导的疾病(例如,肾癌)和用于改善糖尿病和糖尿病前期状态的足细胞和肾脏功能以及葡萄糖稳态的试剂的用途。美国专利号20160206605 A1和20160008342 A1公开了作为用于治疗呼吸疾病(例如,囊性纤维化)和改善基于细胞的疗法的试剂的用途。

[0192] 在一个方面中,本公开公开了一种索拉非尼衍生物和氨基酸之间的共晶体化合物。期望提供共晶形式的药物物质,因为这些可以提供一种用于改变或控制药物物质的物理化学性质(例如,水溶性)的替代方法。还可以使用共结晶来在制造过程中分离或纯化药物物质。

[0193] 如本文使用,术语“获得”可以包含过滤、真空过滤、离心和倾析以分离产物。在对产物进行分离的情况下,可以先进行产物进一步反应,有或没有分离,有或没有干燥。如本文使用,除非另外指出,否则术语“分离的”或“分离”是指将主题化合物与所述主题化合物形成于其中的反应混合物物理分开。术语“环境温度”和“室温”是指在20°C至40°C之间的温度范围。

[0194] 在一个总体方面中,提供了一种式(B)的EC1728和氨基酸的共晶体



[0196] 所述共晶体可以被表征为其物理化学参数,例如下文呈现的那些。

[0197] 药物共晶体是晶体分子复合物,其含有药物物质以及在相同晶体结构中存在的另外的分子。另外的分子或‘客体’在文献中被描述为共晶体形成剂。因此,可以将共晶体看作是多组分晶体,其中药物物质和共晶体形成剂以三维重复结构排列,其中在药物物质和共晶体形成剂之间存在非共价和非离子对相互作用,例如氢键合、 $\pi$ 堆积和范德华相互作用。与单独的药物物质相比,共晶形式表现出不同的物理化学性质,包含熔点、化学反应性、表观溶解度、溶解速率、光学和机械性质、蒸气压和密度。这些性质可以直接影响加工和/或制造药物物质和相对应的最终剂型的能力并且影响药品产物稳定性、溶出度和生物利用度。

[0198] 在另一方面中,提供了一种用于制备EC1728和氨基酸的共晶体的方法,所述方法包含:(a)将EC1728和氨基酸溶解在乙醇和水的混合物中以获得澄清溶液;(b)可替代地将EC1728以粉末形式加入氨基酸的水溶液中,并用最少量的乙醇洗涤至完全溶解;和(c)去除所述溶剂以获得EC1728和氨基酸的共晶体。

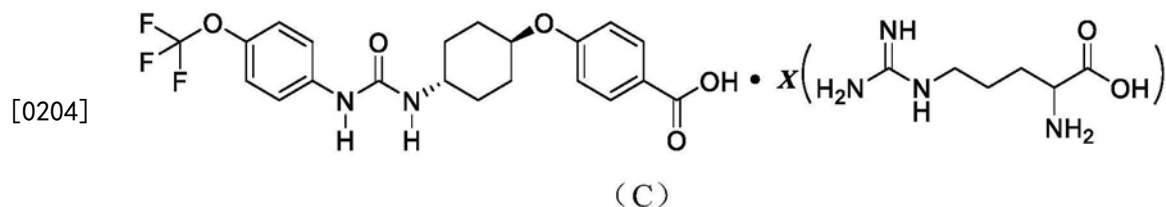
[0199] EC1728可以通过本文上述文献中描述的任何方法制备。EC1728和氨基酸的共晶体的形成可以通过使用氨基酸来进行,所述氨基酸选自自由以下组成的群组:甘氨酸、L-脯氨酸、L-天冬酰胺、L-天冬氨酸、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-精氨酸、L-组氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-半胱氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸、L-丙氨酸、L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-谷氨酰胺、D-谷氨酸、D-组氨酸、D-精氨酸、D-半胱氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-赖氨酸、D-蛋氨酸、D-苯丙氨酸、D-丙氨酸、D-缬氨酸、D-亮氨酸、D-异亮氨酸和D-脯氨酸、D-酪氨酸、D-色氨酸及其具有如BOC、Fmoc等保护基的衍生物。

[0200] 在所述方法中,EC1728和氨基酸可以溶解在一种或多种溶剂中。两种成分可以一起溶于相同的溶剂中或分别溶于不同的溶剂中。在两种成分分别溶解的情况下,将两种溶液混合。

[0201] 通常,所述溶剂选自水、 $C_1$ - $C_6$ 醇(包含甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇或它们的混合物)中的一种或多种。特别地,所述溶剂是甲醇和乙醇。在反应完成之后,通过蒸发或蒸馏去除溶剂,或者可以对其进行浓缩以获得所述共晶体。

[0202] 在另一方面中,提供了一种用于治疗人类和动物疾病的药物组合物,其包括EC1728和氨基酸的共晶体,所述药物组合物还具有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。

[0203] 在另一方面中,提供了一种式(C)的EC1728和L-精氨酸的共晶体,



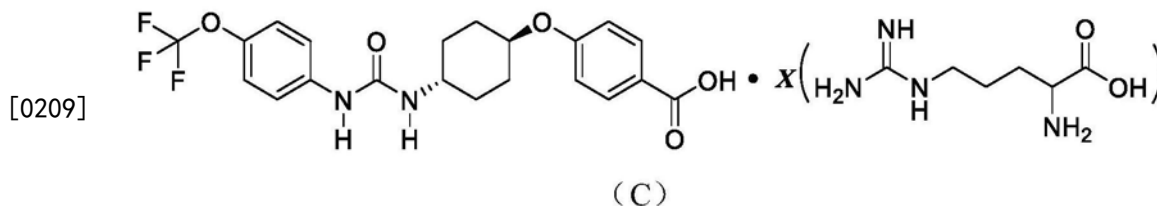
[0205] 图1A示出了EC1728化合物的形态,而图1B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的形态。

[0206] EC1728和L-精氨酸的共晶体以无定形形式存在,其被表征为粉末X射线衍射图。图2A示出了EC1728化合物的粉末X射线衍射图,图2B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的粉末X射线衍射图,并且图2C示出了L-精氨酸的粉末X射线衍射图。



[0207] 图3示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体的DSC分析。DSC热谱图表明,样品在第一次加热(红色)期间首先在83.2°C处表现出吸热峰,其中外推起始温度为50.9°C,并且积分面积为165.4J/g。在初始峰之后,样品似乎在159.9°C处表现出轻微放热峰,其中积分面积为11.19J/g。放热转变为另外两个吸热,其中第一个在187.2°C达到峰值,第二个在222.4°C达到峰值。这些事件的近似焓分别为13.44J/g和137.9J/g。DSC信号可能由于分解和/或反应而变得嘈杂。在样品的第1冷却循环和样品的第2加热和冷却循环时均未检测到显著的活性。在完成测量之后,在坩埚外部的穿孔盖上方观察到可见的黑色材料物质。重新对样品进行称重,并且发现其质量损失超过60%。

[0208] 在另一方面中,提供了一种用于制备式(C)的EC1728和L-精氨酸的共晶体的方法,



[0210] 所述方法可以包含:(a)将EC1728和L-精氨酸溶解在乙醇和水的混合物中以获得澄清溶液;(b)可替代地将EC1728以粉末形式加入L-精氨酸的水溶液中,并用最少量的乙醇洗涤至完全溶解;和(c)去除所述溶剂以获得EC1728和L-精氨酸的共晶体。

[0211] 在一些实施例中,将EC1728和L-精氨酸溶解在一种或多种溶剂中,如果期望,可以将反应混合物加温以获得完全溶解。两种成分可以一起溶于相同的溶剂中或分别溶于不同的溶剂中。在两种成分分别溶解的情况下,将两种溶液混合。在一些实施例中,所述溶剂包括水、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>醇(选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇或它们的混合物)中的一种或多种。在一些实施例中,可以将EC1728溶解在一种或多种溶剂中,然后加入L-精氨酸。将所获得的反应混合物在室温搅拌直至观察到完全溶解。在通过减压蒸馏去除溶剂或浓缩溶液之后,可以获得所述共晶体。

[0212] 图4A示出了EC1728的<sup>1</sup>H NMR谱,并且图4B示出了EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:3)的<sup>1</sup>H NMR谱。图4B中的EC1728上的脲基团的苯基(δ12.59)和两个氨基(δ8.51和δ6.20)上没有与羧酸相对应的峰,表明这些质子正在与精氨酸相互作用。

[0213] 图5示出了EC1728化合物和L-精氨酸的共晶体(1:3)的改善的水溶性。

[0214] 图6示出了通过口服管饲法施用时的EC1728与EC1728和L-精氨酸的共晶体之间的药代动力学(PK)曲线的比较。

[0215] 图7示出了通过iv注射施用时的EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:3)与EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:10)之间的药代动力学(PK)曲线的比较。

[0216] 在一些实施例中,提供了一种用于治疗人和动物疾病的药物组合物,其包括EC1728和L-精氨酸的共晶体,所述药物组合物还具有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂。这些药物产物是不同的,因为活性成分以能量较低的无定形晶体形式存在,其具有期望的内在性质(例如,水溶性)。与EC1728相比,所述共晶体具有更好的流动性质,更易于制备,表现出更好的水溶性。药学上可接受的赋形剂包括表面活性剂、增溶剂、崩解剂、微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联PVP、颜料、调味剂、填充剂、润滑剂、助流剂、防腐剂、增稠剂、缓冲剂和pH调节剂中的一种或多种。提出了实例以帮

助理解本公开,但不旨在且不应被解释为以任何方式限制其范围。实例不包含常规方法的详细描述。此类方法是本领域普通技术人员熟知的,并且在许多出版物中都有描述。

[0217] 下面呈现的实例讨论了用于处理废水的新型厌氧消化系统的设计和效果评估。提供了以下实例以进一步说明本公开的实施例,但并非旨在限制本公开的范围。尽管它们可能是可能使用的典型的程序、方法或技术,但也可以可替代地使用本领域技术人员已知的其他程序、方法或技术。

[0218] 实例

[0219] 实例1

[0220] EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:3)

[0221] 在室温下,向L-精氨酸(0.12g,0.68mmol,3当量)的10mL水溶液中加入EC1728(0.1g,0.23mmol)。在加入10mL EtOH之后,将反应混合物搅拌10分钟以获得澄清溶液。真空去除所述溶剂(可能需要额外的EtOH才能通过形成共沸混合物来完全去除水,并且可以重复本过程)。将所得的固体在真空烘箱中于室温下干燥12小时,得到0.22g EC1728和L-精氨酸的共晶体。

[0222] 实例2

[0223] EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:x)

[0224] 在室温下,向L-精氨酸(x当量, $x \geq 3$ )的10mL水溶液中加入EC1728(0.1g,0.23mmol)。在加入10mL EtOH之后,将反应混合物搅拌10分钟以获得澄清溶液。真空去除所述溶剂。(可能需要额外的EtOH才能通过形成共沸混合物来完全去除水,并且可以重复本过程)。将所得的固体在真空烘箱中于室温下干燥12小时,得到EC1728和L-精氨酸的共晶体(1:x)。

[0225] 实例3

[0226] 共晶体样品的表征

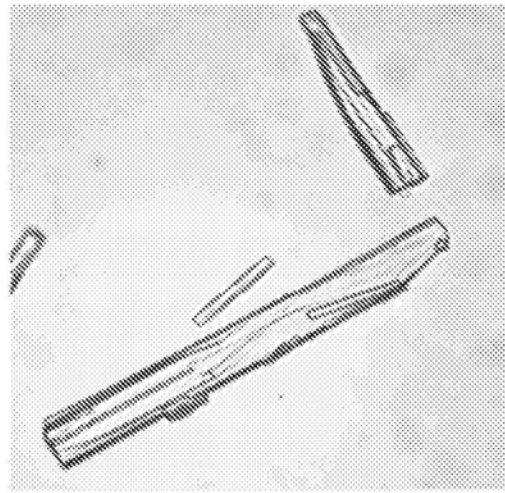
[0227] 在以下实验条件下测量X射线粉末衍射图。仪器:X'Pert Pro MRD;牌子: PANanalytical;X射线:Cu/45kv/40Ma;发散狭缝:1";散射狭缝:1";接收狭缝:1/2";单色仪:无;计数器:闪烁计数器;扫描模式:连续;每步时间:1秒;采样宽度(步长): $0.01^\circ$ ;扫描轴: $2\theta-\omega$ ;扫描范围: $5.0^\circ$ 到 $40.0^\circ$ ;  $\omega$  偏移: $0.00^\circ$ 。

[0228] 差示扫描量热分析可以使用NETZSCH DSC 214 Polyma进行。将2-5mg样品放入卷曲铝盘中,并且在氮气气氛中以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的加热速率从 $20^\circ\text{C}$ 加热到 $350^\circ\text{C}$ 并从 $350^\circ\text{C}$ 冷却到 $20^\circ\text{C}$ 。

[0229] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体组合物和程序的多种等效方案。此类等效方案被视为在本公开的范围并且由以下权利要求书覆盖。

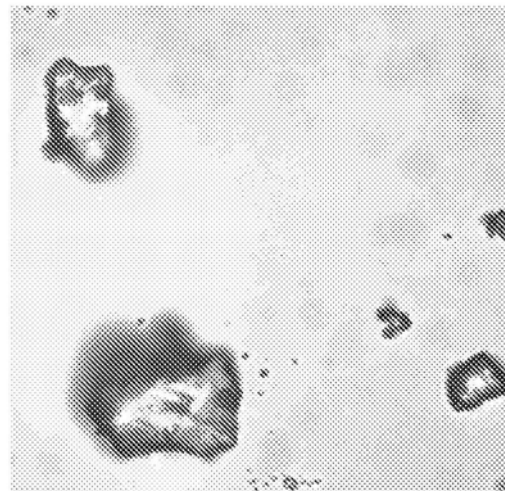
[0230]  $^1\text{H}$  NMR谱通过Varian VNMRs 600MHz光谱仪测量,其中将样品溶解在1:1 DMSO- $d_6$ /D<sub>2</sub>O中以进行分析。

[0231] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体组合物和程序的多种等效方案。此类等效方案被视为在本公开的范围并且由以下权利要求书覆盖。



EC1728

图1A



EC1728和L-精氨酸的共晶体 (1:3)

图1B

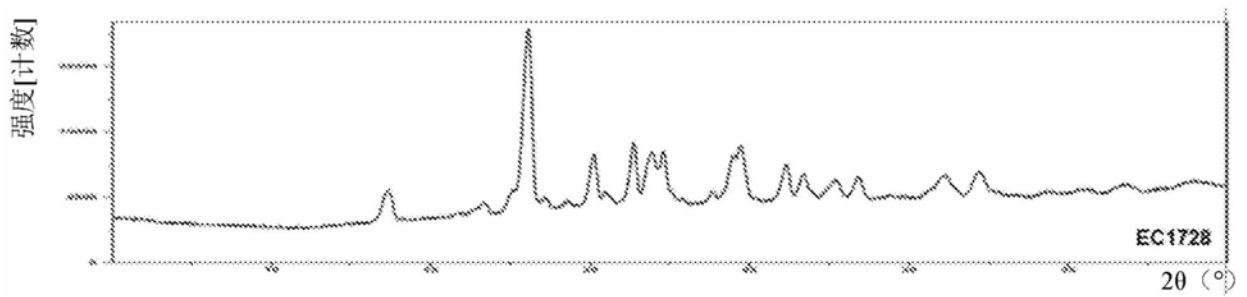


图2A

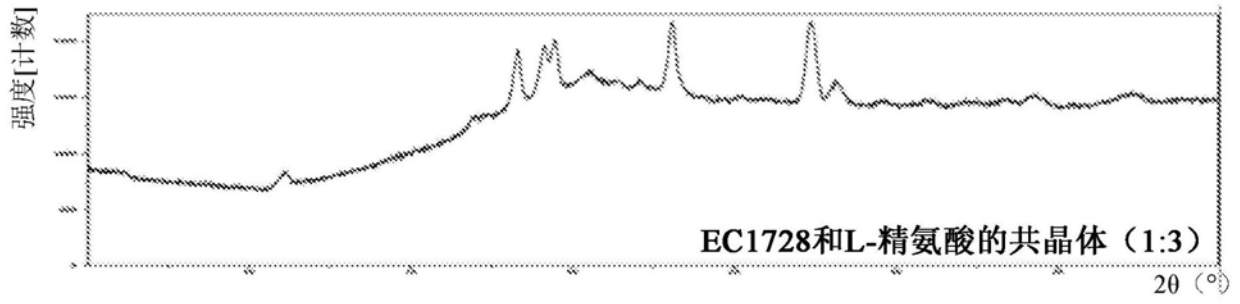


图2B

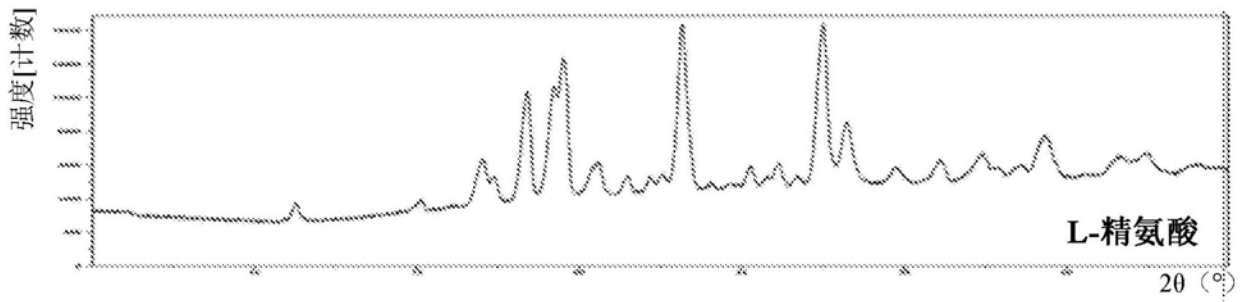


图2C

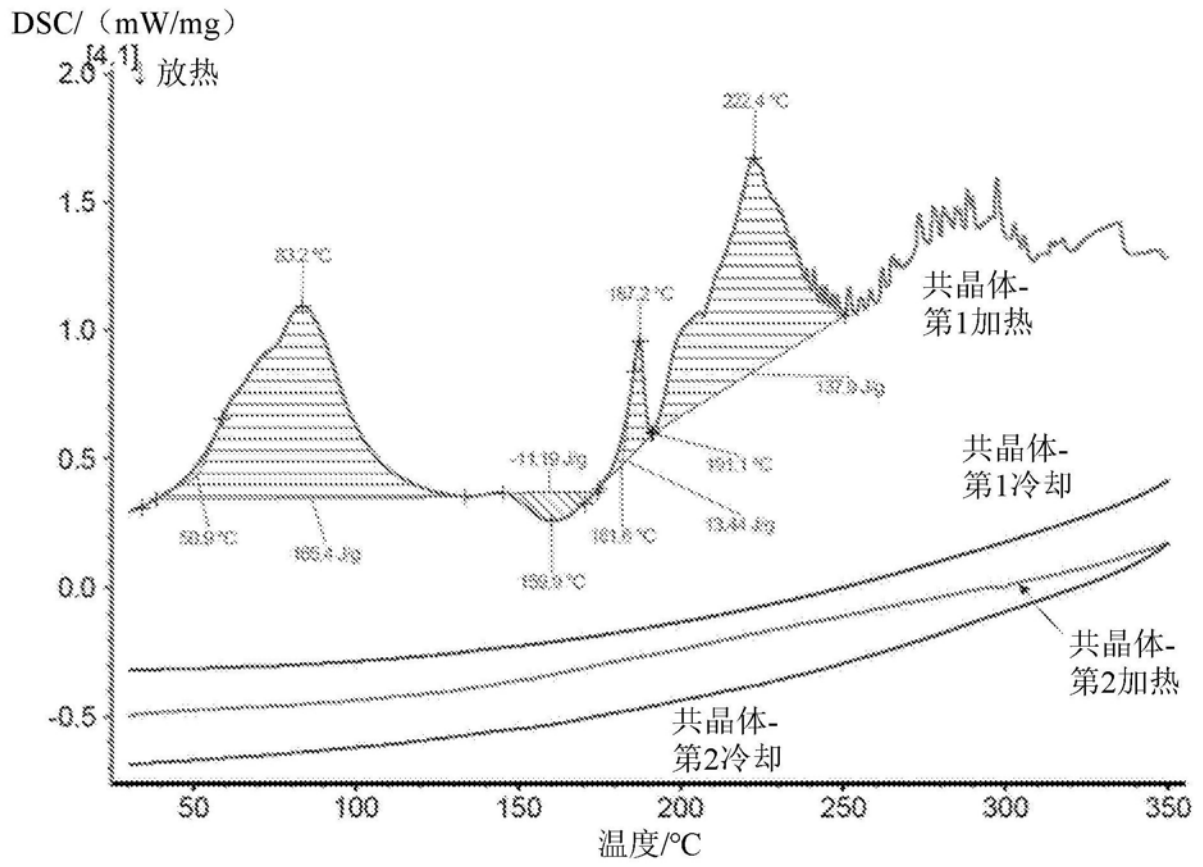


图3

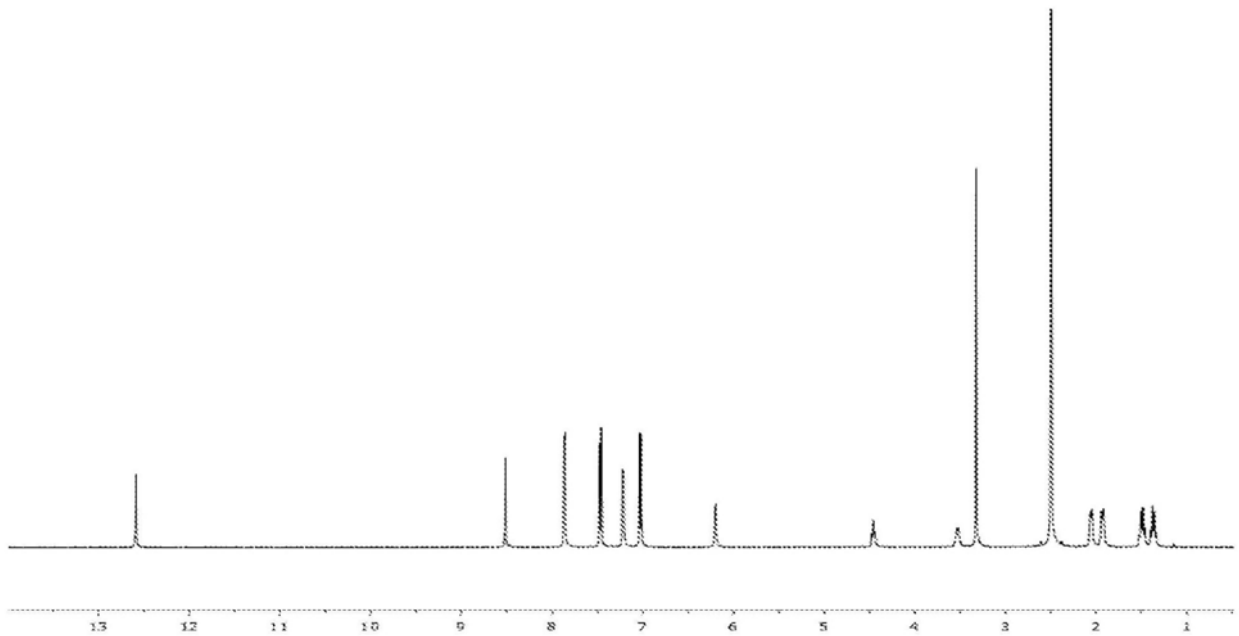


图4A

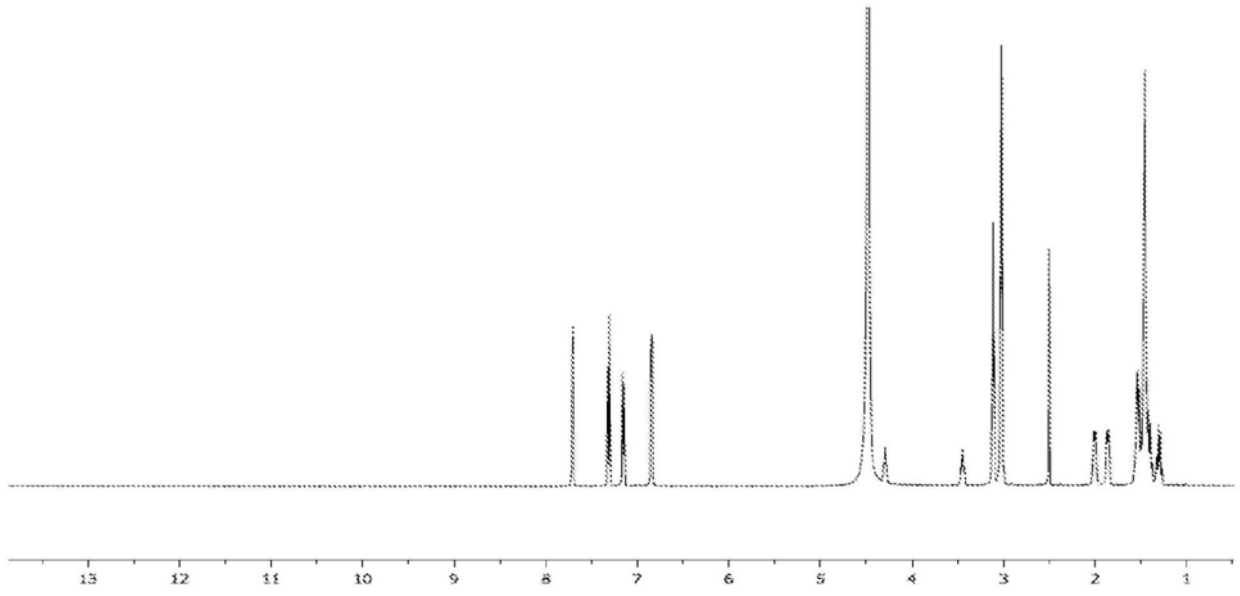


图4B

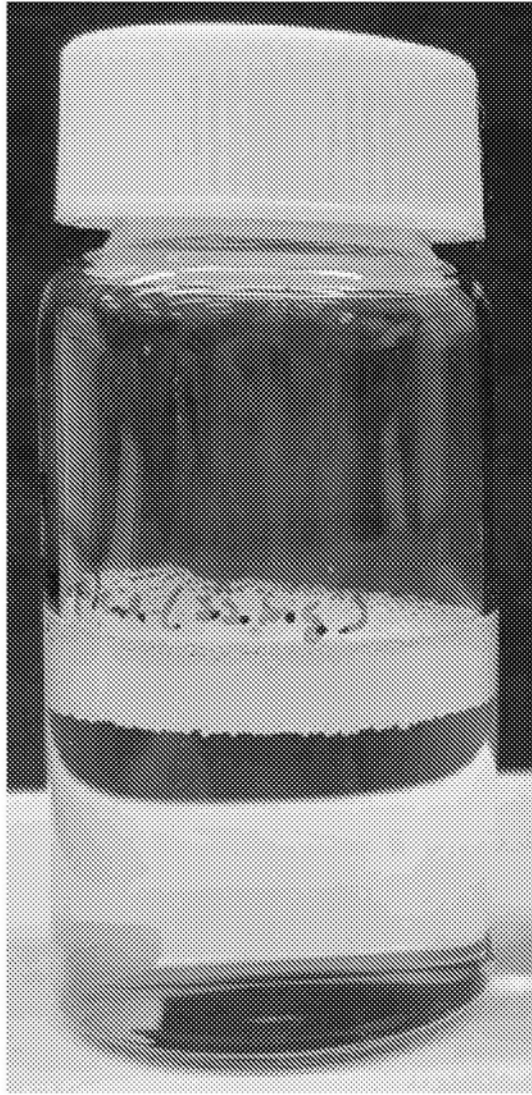


图5

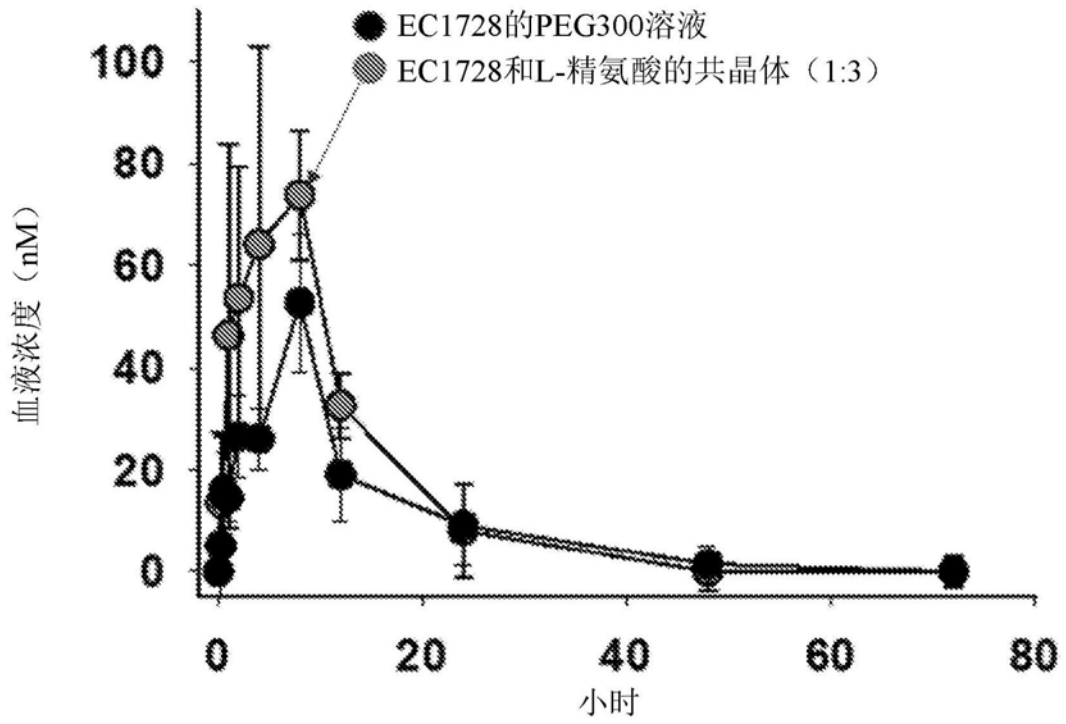


图6

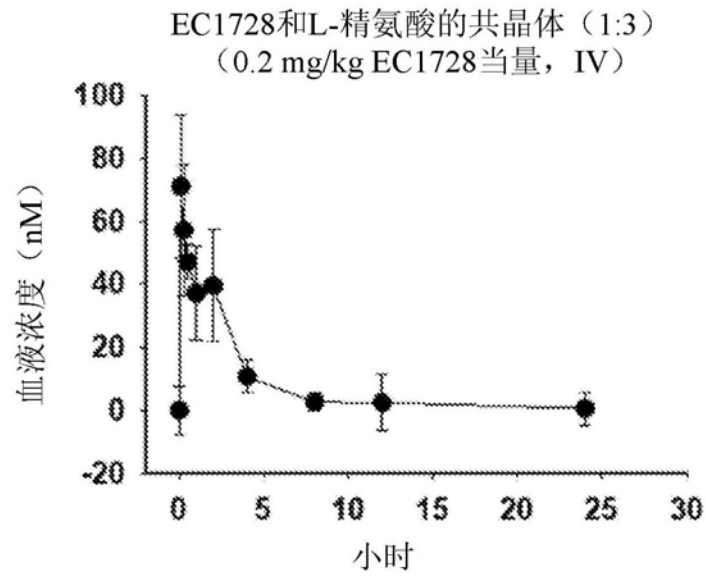


图7A



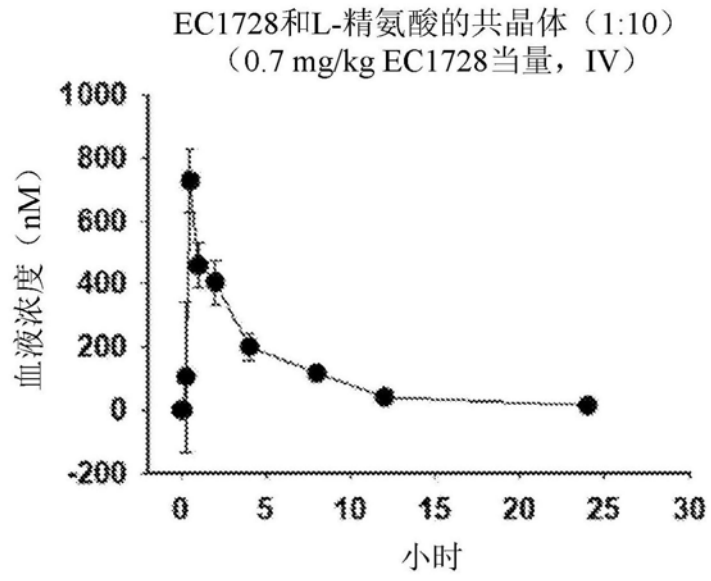


图7B