



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102186350 A

(43) 申请公布日 2011.09.14

(21) 申请号 200980141639.9

代理人 甘玲

(22) 申请日 2009.08.19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/090,094 2008.08.19 US

61/113,680 2008.11.12 US

A01N 43/78(2006.01)

A61K 31/425(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.04.19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/054292 2009.08.19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/022140 EN 2010.02.25

(71) 申请人 诺普神经科学股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 M·博兹克 V·格里布科夫

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理
事务所 11269

权利要求书 6 页 说明书 62 页 附图 4 页

(54) 发明名称

使用 (R)-普拉克索的组合物与方法

(57) 摘要

公开了 (R)-普拉克索与一种或更多种次级治疗试剂的药物组合物,所述次级治疗试剂例如,多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合或与线粒体功能障碍或增加的氧化应激相关的那些。

1. 一种多组分治疗剂,包括:
包括治疗有效量的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺的第一组分;
以及
包括治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂的第二组分。
2. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述第一组分和每种所述第二组分是以各自的单位剂量提供的。
3. 如权利要求2所述的多组分治疗剂,其中每个各自的单位剂量被独立地配制用于通过选自肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口服、口腔、眼部、阴道内、膀胱内、吸入、积存注射和植入物的途径给予。
4. 如权利要求2所述的多组分治疗剂,其中每个各自的单位剂量被配制来以口服的方式给予。
5. 如权利要求2所述的多组分治疗剂,其中每个各自的单位剂量被配制为片剂或胶囊。
6. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述第一组分和所述第二组分是以单次单位剂量提供的。
7. 如权利要求6所述的多组分治疗剂,其中单次单位剂量被配制用于通过选自肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口服、口腔、眼部、阴道内、膀胱内、吸入、积存注射和植入物的途径的给予。
8. 如权利要求6所述的多组分治疗剂,其中所述单次单位剂量被配制来以口服的方式给予。
9. 如权利要求6所述的多组分治疗剂,其中所述单次单位剂量被配制为片剂或胶囊。
10. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺具有 99.90%或更高的手性纯度。
11. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺具有 99.95%或更高的手性纯度。
12. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述多组分治疗剂中所述第一组分和所述第二组分的任一个的所述治疗有效量是小于该组分被单独给予时的治疗有效量的量。
13. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述治疗有效量的所述第一组分包括从约 50mg 到约 5,000mg 的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。
14. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述治疗有效量的所述第一组分包括从约 50mg 到约 750mg 的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。
15. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述多组分治疗剂包括小于约 1.5 多巴胺能活性当量。
16. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述多组分治疗剂包括小于约 0.5 多巴胺能活性当量。
17. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述多组分治疗剂包括小于约 0.05 多巴胺能活性当量。
18. 如权利要求1所述的多组分治疗剂,其中所述多组分药物组合物导致约 50 到约 5,000 的神经保护活性当量。

19. 如权利要求 1 所述的多组分治疗剂,其中所述第一组分还包括 (6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

20. 如权利要求 1 所述的多组分治疗剂,其中所述第一组分还包括小于约 1.0mg 的 (6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

21. 如权利要求 1 所述的多组分治疗剂,其中所述第二组分选自多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 蛋白诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。

22. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述多巴胺激动剂选自阿扑吗啡、卡比多巴、左旋多巴、溴隐亭、麦角乙脞、卡麦角林、吡贝地尔及其组合。

23. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述多巴胺能激动剂选自罗匹尼罗、罗替戈汀、培高利特、金刚烷胺及其组合。

24. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 COMT 抑制剂选自恩他卡朋、托卡朋及其组合。

25. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 MOA 抑制剂选自司来吉兰、雷沙吉兰吗氯贝胺、异噁唑酰肼、苯乙肼、反苯环丙胺、尼亚拉胺、异烟酰异丙肼、异丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、右旋安非他明、EVT 302、Ro 19-6491、Ro 19-6327、丙炔苯丙胺、帕吉林、拉多斯迪戈及其组合。

26. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述兴奋性氨基酸拮抗剂是他仑帕奈。

27. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述生长因子和/或神经营养因子选自胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、IGF-1 腺病毒相关病毒 (IGF-1AAV)、美卡舍明-林菲培 (IPLEX)、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、肝细胞生长因子 (HGF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 及其组合。

28. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述抗氧化剂、抗炎剂和免疫调节剂选自 AEOL 10150、头孢曲松、雷公藤红素、辅酶 Q10、克帕松、cox-2 抑制剂、尼美舒利、环孢菌素、依布硒啉、依达拉奉、radicut、异丙嗪、它莫西芬、沙利度胺、维生素 E、VP025 及其组合。

29. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述抗谷氨酸能剂和离子通道阻滞剂选自 FP-0011、美金刚胺、N-乙酰化- α -连接的酸性二肽酶 (NAALADase) 抑制剂、尼莫地平、利鲁唑及其组合。

30. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 AMPA 受体拮抗剂选自 1,2,3,4-四氢-6-硝基-2,3-二氧-苯并[f]喹啉-7-磺酰胺 (NBQX)、他仑帕奈及其组合。

31. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述热休克蛋白诱导剂、蛋白解聚剂或蛋白下调剂选自阿瑞洛莫、ISIS 333611、锂、错误折叠的 SOD-1 抗体、rhHSP70、TDP-43 拮抗剂、海藻糖及其组合。

32. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 MOAB 抑制剂是雷沙吉兰 [R(+)-N-炔丙基-1-氨基茛菪满]。

33. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述多靶向试剂是 4-[2(氨基甲基)-1,

3- 噻唑 -4- 基]-2,6- 二叔丁基苯酚。

34. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述激酶抑制剂选自奥罗莫星、喹啉 -2(1H)- 酮衍生物、roscovitine、它莫西芬及其组合。

35. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 Bcl 蛋白诱导剂选自人参皂苷 Rb1 和 Rg1、G3139、奥利默森及其组合。

36. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述 HDAC 介体选自苯丁酸盐、scriptaid、丙戊酸及其组合。

37. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述胶质调控剂是 ONO-2506。

38. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述线粒体能量促进剂选自白藜芦醇、肌酸、红细胞生成素、胆甾 -4- 烯 -3- 酮、胍 (TRO-19622) 及其组合。

39. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述肌抑素抑制剂选自 ACE-031、MYO-029 及其组合。

40. 如权利要求 21 所述的多组分治疗剂,其中所述半胱天冬酶抑制剂选自 ESPA-1002、IDN-6556、普那卡生及其组合。

41. 如权利要求 1 所述的多组分治疗剂,其中所述治疗有效量的每种所述一种或更多种次级治疗试剂独立地包括从约 2mg 到约 5,000mg 的次级治疗试剂。

42. 一种在患者中治疗神经退行性疾病的方法,包括:

对所述患者给予包括治疗有效量的 (6R)-4,5,6,7- 四氢 -N6- 丙基 -2,6- 苯并噻唑 -2- 胺的第一组分;以及

对所述患者辅助地给予包括治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂的第二组分。

43. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述一种或更多种第二组分的步骤同时发生。

44. 如权利要求 43 所述的方法,其中所述第一组分和所述第二组分是以单次单位剂量被给予。

45. 如权利要求 43 所述的方法,其中所述第一组分和所述第二组分的每一个是在分开、各自的单位剂量被给予。

46. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤分开发生。

47. 如权利要求 46 所述的方法,其中所述第一组分和所述第二组分的每一个以分开、各自的单位剂量被给予。

48. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间每个各自地发生一次或更多次。

49. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间同时地发生一次或更多次。

50. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间分开地发生一次或更多次。

51. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间同时地发生一次或更多次,并且所述给予所述第一组分和给予所述一种或更多种第二组分的步骤在 24 小时期间分开发生一次或更多次。

52. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述神经退行性疾病是急性神经退行性疾病。

53. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述患者是初次治疗的患者。

54. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述神经退行性疾病选自亨廷顿舞蹈病、代谢致神经损伤、阿尔茨海默型老年痴呆症、年龄相关认知功能障碍、血管性痴呆症、多发梗塞性痴呆、路易体痴呆症、神经退行性痴呆症、神经退行性运动障碍、共济失调、弗里德里希共济失调、多发性硬化症、脊髓性肌萎缩症、原发性脊髓侧索硬化症、癫痫症、运动神经元紊乱或疾病、炎症性脱髓鞘性紊乱、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、肝性脑病和慢性脑炎。

55. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述神经退行性疾病选自中风、神经外伤、急性代谢障碍、脑性癫痫发作后遗症、癫痫持续状态和急性脑炎。

56. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺具有 99.90%或更高的手性纯度。

57. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺具有 99.95%或更高的手性纯度。

58. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述治疗有效量的所述第一组分包括从约 50mg 到约 5,000mg 的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

59. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述治疗有效量的所述第一组分包括从约 50mg 到约 750mg 的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

60. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述治疗有效量的所述第一组分还包括 (6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

61. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述治疗有效量的所述第一组分还包括小于约 1.0mg 的 (6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺。

62. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述一种或更多种次级治疗试剂选自多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 蛋白诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。

63. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述多巴胺激动剂选自阿扑吗啡、卡比多巴、左旋多巴、溴隐亭、麦角乙脞、卡麦角林、吡贝地尔及其组合。

64. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述多巴胺能激动剂选自罗匹尼罗、罗替戈汀、培高利特、金刚烷胺及其组合。

65. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 COMT 抑制剂选自恩他卡朋、托卡朋及其组合。

66. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 MOA 抑制剂选自司来吉兰、雷沙吉兰吗氯贝胺、异噻唑酰肼、苯乙肼、反苯环丙胺、尼亚拉胺、异烟酰异丙肼、异丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、右旋安非他明、EVT 302、Ro 19-6491、Ro 19-6327、丙炔苯丙胺、帕吉林、拉多斯迪戈及其组合。

67. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述兴奋性氨基酸拮抗剂是他仑帕奈。

68. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述生长因子和 / 或神经营养因子选自胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、IGF-1 腺病毒相关病毒 (IGF-1AAV)、美卡舍明-林菲培 (IPLEX)、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、肝细胞生长因子 (HGF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 及其组合。

69. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述抗氧化剂、抗炎剂和免疫调节剂选自 AEOL10150、头孢曲松、雷公藤红素、辅酶 Q10、克帕松、cox-2 抑制剂、尼美舒利、环孢菌素、依布硒啉、依达拉奉、radicut、异丙嗪、它莫西芬、沙利度胺、维生素 E、VP025 及其组合。

70. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述抗谷氨酸能剂和离子通道阻滞剂选自 FP-0011、美金刚胺、N-乙酰化- α -连接的酸性二肽酶 (NAALADase) 抑制剂、尼莫地平、利鲁唑及其组合。

71. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 AMPA 受体拮抗剂选自 1,2,3,4-四氢-6-硝基-2,3-二氧-苯并[f]喹啉-7-磺酰胺 (NBQX)、他仑帕奈及其组合。

72. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述热休克蛋白诱导剂、蛋白解聚剂或蛋白下调剂选自阿瑞洛莫、ISIS 333611、锂、错误折叠的 SOD-1 抗体、rhHSP70、TDP-43 拮抗剂、海藻糖及其组合。

73. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 MOAB 抑制剂是雷沙吉兰 [R(+)-N-炔丙基-1-氨基茛满]。

74. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述多靶向试剂是 4-[2(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二叔丁基苯酚。

75. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述激酶抑制剂选自奥罗莫星、喹啉-2(1H)-酮衍生物、roscovitine、它莫西芬及其组合。

76. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 Bcl 蛋白诱导剂选自人参皂苷 Rb1 和 Rg1、G3139、奥利默森及其组合。

77. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述 HDAC 介体选自苯丁酸盐、scriptaid、丙戊酸及其组合。

78. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述胶质调控剂是 ONO-2506。

79. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述线粒体能量促进剂选自白藜芦醇、肌酸、红细胞生成素、胆甾-4-烯-3-酮、胍 (TRO-19622) 及其组合。

80. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述肌抑素抑制剂选自 ACE-031、MYO-029 及其组合。

81. 如权利要求 62 所述的方法,其中所述半胱天冬酶抑制剂选自 ESPA-1002、IDN-6556、普那卡生及其组合。

82. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述治疗有效量的每种所述一种或更多种次级治疗试剂独立地包括从约 2mg 到约 5,000mg 的次级治疗试剂。

83. 如权利要求 42 所述的方法,包括这样的疗程,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间重复一次或更多次达 5 天到一年或更多年。

84. 如权利要求 42 所述的方法,包括这样的疗程,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间重复一次或更多次达接受所述疗程的患者一生。

85. 如权利要求 42 所述的方法,其中整个疗程中,至少所述第一组分的首日剂量等于

至少所述第一组分的日剂量,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间重复一次或更多次达 5 天到一年或更多年。

86. 如权利要求 42 所述的方法,其中整个疗程中,至少所述第一组分的首日剂量小于至少所述第一组分的日剂量,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间重复一次或更多次达 5 天到一年或更多年。

87. 如权利要求 86 所述的方法,其中至少所述第一组分的日剂量被滴定直到达到要求的日剂量。

88. 如权利要求 42 所述的方法,其中整个疗程中,至少所述第一组分的首日剂量大于至少所述第一组分的日剂量,其中所述给予所述第一组分和给予所述第二组分的步骤在 24 小时期间重复一次或更多次达 5 天到一年或更多年。

89. 如权利要求 88 所述的方法,其中至少所述第一组分的日剂量被滴定直到达到要求的日剂量。

使用 (R)-普拉克索的组合物与方法

[0001] 交叉引用：本申请要求 2008 年 8 月 19 日递交的标题为“Compositions and Methods of Using (R)-pramipexole (使用 (R)-普拉克索的组合物与方法)”的美国临时申请号 60/090,094 和 2008 年 11 月 12 日递交的标题为“Compositions and Methods of Using (R)-pramipexole (使用 (R)-普拉克索的组合物与方法)”的美国临时申请号 61/113,680 的权益,其每一个通过引用被整体并入本文。

[0002] 政府利益：不适用

[0003] 联合研究协议的参与者：不适用

[0004] 通过引用在光盘上递交的材料并入：不适用

[0005] 背景：不适用

发明内容

[0006] 本发明的各种实施方案针对包含第一组分和第二组分的多组分治疗剂,第一组分包括治疗有效量的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺,第二组分包括治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂 (secondary therapeutic agents)。一些实施方案中,第二组分可以是多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂 (anti-glutamatergics)、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂 / 蛋白解聚剂和下调剂 (downregulators)、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 蛋白诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体 (mediators)、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。

[0007] 本发明的各种其他实施方案针对在患者中治疗神经退行性疾病的方法,包含对患者给予包括治疗有效量的 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺的第一组分和对患者辅助地给予包括治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂的第二组分的步骤。一些实施方案中,第二组分可以选自多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂 / 蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 蛋白诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。其他实施方案中,神经退行性疾病可以选自亨廷顿舞蹈病、代谢致神经损伤、阿尔茨海默型老年痴呆症、年龄相关认知功能障碍、血管性痴呆症、多发梗塞性痴呆、路易体痴呆症、神经退行性痴呆症、神经退行性运动障碍、共济失调、弗里德里希共济失调、多发性硬化症、脊髓性肌萎缩症、原发性脊髓侧索硬化症、癫痫症、运动神经元紊乱或疾病、炎症性脱髓鞘性紊乱、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、肝性脑病和慢性脑炎。

附图说明

[0008] 为了更全面的理解本发明的本质与优点,应结合附图参考以下具体实施方式,附图中:

[0009] 图 1 描绘禁食条件下,对健康志愿者口服给予单次 50mg、150mg 和 300mg 剂量后的平均血浆 (R)-普拉克索浓度。

[0010] 图 2 描绘禁食与喂食条件下,对健康志愿者口服给予单次 150mg 剂量后的平均血浆 (R)-普拉克索浓度。

[0011] 图 3 描绘禁食条件下,对健康志愿者口服给予第 1 天 50mg 和 100mg 剂量、第 3 至第 6 天 Q12H 以及第 7 天单次剂量期间,第 1 和第 7 天的平均血浆 (R)-普拉克索浓度。

[0012] 图 4 描绘针对雄性和雌性大鼠以及人类 (两种性别) 的暴露 (AUC) 对剂量 (mg/m^2)。

[0013] 图 5 描绘针对雄性和雌性小型猪以及人类 (两种性别) 的平均暴露 (AUC) 对剂量 (mg/m^2)。

具体实施方式

[0014] 在描述本文提供的组合物和方法之前,要理解本发明不限于所描述的具体过程、组合物或方法,因为它们可以变化。还要理解,说明书中所用的术语仅是为了描述特定的形式或实施方案,并且不意图限制本发明的范围,本发明的范围将仅由所附的权利要求书限定。本文提及的所有出版物均通过引用被整体并入以支持本发明。

[0015] 必须指出,如本文以及所附权利要求书中使用的,单数形式“一 (a)”、“一 (an)”和“一 (the)”包含复数涵义,除非上下文中清楚地另外指定。除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。尽管实践中或测试本发明的实施方案时,可以使用任何与本文描述的相似或等效的方法,现在描述优选方法。本文提及的所有出版物和参考均通过引用并入。本文不意图被解读为承认由于在先发明而使本发明不先于这样的公开。

[0016] 如本文使用的,术语“约”意指待用数字的数值加或减 10%。因此,约 50%意指在 45% -55% 的范围内。

[0017] “可选的”或“可选地”可以被用来意指随后描述的结构、事件或状况可以发生或可以不发生,并且描述包含事件发生的情况和事件不发生的情况。

[0018] 当与治疗剂结合使用时,“给予 (administering)”意指将治疗剂直接给予到靶组织中或靶组织上,或者将治疗剂给予患者,由此治疗剂积极地影响其所靶向的组织。“给予”组合物可以通过口服给予、注射、输注、吸收或通过与其他已知技术组合的任何方法来实现。这样的组合技术包含加热、辐射和超声。

[0019] 术语“靶”,如本文使用的,指这样的材料,针对所述材料,期望功能或状态的失活、破裂、扰乱或破坏或维持、保持、恢复或改进的任一个。例如,患病细胞、病原体或传染性物质可以被认为是在患病受试者中不合期望的材料并可以是治疗的靶。

[0020] 一般来讲,术语“组织”指联合表现特定功能的类似特化细胞的任意集合体。

[0021] 术语“改进”用于传达本发明改变了正被提供、施用或给予的组织的外表、形式、特征和 / 或物理属性的任一个。“改进”还可以指已被给予活性试剂的个体的整体物理状态。

例如,如果神经退行性紊乱的一种或更多种症状通过给予活性试剂而被缓和,则个体的整体物理状态可以“改进”。

[0022] 如本文使用的,术语“治疗剂 (therapeutic)”意指用来治疗、对抗、改善或预防患者的不想要的病况或疾病的试剂。

[0023] 如本文使用的,术语“治疗有效量”或“治疗剂量”可以互换,并且可以指在组织、系统、动物、个体或人类中引起研究者、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物或医药响应的活性试剂或药物化合物或组合物的量。生物或医药响应可包含,例如,以下的一种或更多种:(1) 在可能易于患疾病、病况或紊乱,但是还未经历或显示该疾病、病况或紊乱的病状或症状的个体中预防该疾病、病况或紊乱,(2) 在正在经历或显示疾病、病况或紊乱的病状或症状的个体中抑制该疾病、病况或紊乱,或阻止该疾病、病况或紊乱的病状和 / 或症状的进一步发展,以及 (3) 在正在经历或表现疾病、病况或紊乱的病状或症状的个体中改善该疾病、病况或紊乱,或逆转被该个体经历或表现的所述病状和 / 或症状。

[0024] 如本文使用的,术语“单位剂量 (unit dose)”用来指示包括预定量的活性化合物的不连续量的治疗组合物。活性成分的量一般等于可以被每天一次给予的活性成分的用量,或者可以被一天若干次给予的活性成分的用量(例如,单位剂量是期望的日剂量的分数)。单位剂量还可以用来表明日总剂量,其可以被每天一次给予,或者可以以此剂量的方便分数被给予(例如,单位剂量是可以以分数增量 (fractional increment) 的方式给予的日总剂量,例如用量的一半或三分之一)。

[0025] 如本文使用的,术语“神经保护剂”指任何可以预防、改善或减缓神经退化的进程和 / 或神经细胞死亡的试剂。

[0026] 术语“治疗”可以用来意指特定的紊乱、疾病或病况的预防法,与特定的紊乱、疾病或病况相关联的症状的缓解和 / 或与特定的紊乱、疾病或病况相关联的症状的预防。

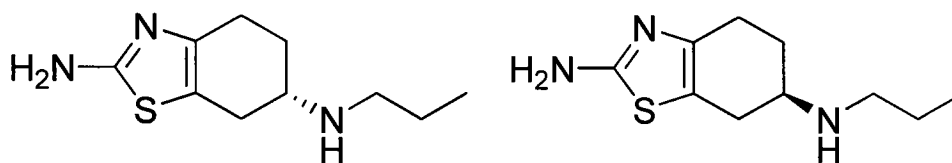
[0027] 术语“患者”一般指任何被给予本文描述的化合物的活的生物体,并且可以包含,但不限于,任何非人类哺乳动物、灵长类动物或人类。这样的“患者”可以表现或可以不表现具体的疾病状态的体征、症状或病状。

[0028] 如本文使用的,术语“对映异构体”、“立体异构体”和“光学异构体”可以互换地使用,并且指的是含有不对称或手性中心并且是互为镜像的分子。另外,术语“对映异构体”、“立体异构体”或“光学异构体”描述给定构型中不能重叠至其镜像的分子。

[0029] 如本文使用的,术语“光学纯”或“对映异构纯”可以用来表明组合物含有化合物的至少 99.95% 的单一光学异构体。术语“富含对映异构的”可以用来表明组合物的至少 51% 是单一光学异构体或对映异构体。如本文使用的,术语“对映异构富集”指的是一种对映异构体相对于另一种对映异构体的量的增加。“外消旋”混合物是手性分子的 (6R) 和 (6S) 对映异构体相等量的混合物。

[0030] 除非另外指定,贯穿本公开,词“普拉克索 (pramipexole)”或“(S)-普拉克索 ((S)-pramipexole)”将指 2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)苯并噻唑的 (6S) 对映异构体,并且 (6R)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺将被称为“(R)-普拉克索”或“RPPX”。

[0031]



(S)-普拉克索

(R)-普拉克索

[0032] 术语“药物组合物”应意指包含至少一种活性成分的组合物，由此组合物经得起针对哺乳动物（例如，不加限制地，人类）中特定的、有效结果的检验。本领域普通技术人员将理解并意识到适于确定活性成分是否具有基于技术人员需要的期望有效结果的技术。药物组合物可以含有，例如，普拉克索或普拉克索的药学上可接受的盐作为活性成分。或者，药物组合物可以含有 (R)-普拉克索或 (R)-普拉克索的药学上可接受的盐作为活性成分。

[0033] 为了本公开的目的，“盐”是任何酸加成盐，优选地药学上可接受的酸加成盐，包括但不限于，卤酸盐，例如氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸盐；无机酸盐，例如硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸盐；有机酸盐，例如磺酸盐（甲磺酸、三氟甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸盐），乙酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡糖酸、乳酸、苦杏仁酸、粘酸、扑酸 (Pamoic acid)、泛酸、草酸和马来酸盐；以及氨基酸盐，例如天冬氨酸或谷氨酸盐。酸加成盐可以是单酸或二酸加成盐，例如二氢卤酸、二硫酸、二磷酸或二有机酸盐。所有的情况中，酸加成盐都被用作非手性试剂，其选择并非基于任何期望的或已知的与本公开产品的特定光学异构体发生相互作用或沉淀的优先性。

[0034] “药学上可接受的盐”意在表明，在合理的医学判断范围内，适合用于与患者的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理的获益/风险比率相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是公知的。例如，Berge 等人 (1977) 在 J. Pharm. Sciences (药物科学杂志) 第 6 卷, 1-19 页详细描述了药学上可接受的盐。

[0035] 如本文使用的，术语“相对亲合力比”指 (R)-普拉克索在 D_2 或 D_3 多巴胺受体上的亲合力 (IC_{50} 值) 除以 (S)-普拉克索在 D_2 或 D_3 多巴胺受体上的亲合力 (IC_{50} 值)。一些实施方案中，相对亲合力比指在 D_2 受体上 IC_{50} 值的比。一些实施方案中，相对亲合力比指在 D_3 受体上 IC_{50} 值的比。

[0036] 如本文使用的，术语“相对比率”指以下之一：1) (R)-普拉克索对 (S)-普拉克索在 D_2 或 D_3 受体上 IC_{50} 值之比；2) (R)-普拉克索对 (S)-普拉克索的 MTD 量之比；或者 3) (R)-普拉克索对 (S)-普拉克索的 NOAEL 药剂量 (dose amount) 之比。

[0037] 如本文使用的，术语“日药剂量 (daily dose amount)”指每天给予或处方给患者的普拉克索的量。此量可以以多个单位剂量或者以单次单位剂量给予，在一天中的单次时刻或一天中的多个时刻给予。

[0038] 如本文使用的，术语“多巴胺能活性当量” (DAE) 指相当于 1mg (S)-普拉克索在多巴胺受体上的活性的多巴胺受体上活性的测量 (measure)。

[0039] 如本文使用的“药剂量”，一般等于可以每天给予一次，或者可以一天给予若干次的活性成分的用量 (dosage) (例如，单位剂量是期望的日剂量的分数)。例如，0.5mg/天的无效药剂量的 (S)-普拉克索可以作为 0.5mg 的 1 剂量，每剂 0.25mg 的 2 剂量，或者每剂 0.125mg 的 4 剂量来给予。可以用如本文所用的术语“单位剂量”来表明包括预定量的活性化合物的治疗组合物的不连续量。活性成分的量一般等于可以每天给予一次的活性成分的

用量,或者可以一天给予若干次的活性成分的用量(例如,单位剂量是期望的日剂量的分数)。还可以用单位剂量来表明日总剂量,日总剂量可以每天给予一次或者可以以此剂量的方便分数给予(例如,单位剂量是可以以分数增量的方式给予的日总剂量,例如,用量的一半或三分之一)。

[0040] 如本文使用的,术语“对映异构体”、“立体异构体”和“光学异构体”可以互换地使用,并且指含有不对称或手性中心并且不能重叠互为镜像的分子。如本文使用的,术语“手性纯”或“对映异构体纯”可以用来表明化合物包含至少 99.95% 的单一光学异构体。术语“富含对映异构的”可以用来表明材料的至少 51% 是单一对映异构体,除非数字被提及。如本文使用的,术语“对映异构体富集”指一种对映异构体相对于另一种对映异构体的量的增加。“外消旋”混合物是手性分子的 (R)- 和 (S)- 对映异构体的相等量的混合物。

[0041] 如本文使用的,“药盒”指一种或更多种药物组合物和用于给予或处方所述一种或更多种组合物的说明。说明可以由产品插页、在一种或更多种药物组合物的包装上的说明,或任何其他说明组成。

[0042] 如本文使用的,术语“Mirapex®”指含有 (S)- 普拉克索二盐酸盐的片剂,该 (S)- 普拉克索二盐酸盐具有化学名称 (S)-2- 氨基 -4,5,6,7- 四氢 -6-(丙基氨基) 苯并噻唑二盐酸一水合物。

[0043] 如本文使用的,术语“初次治疗的患者 (naïve patient)”指先前未曾接受普拉克索治疗 ((R)- 普拉克索或 (S)- 普拉克索) 的患者,或者是在接受普拉克索的首次剂量之前未接受普拉克索滴定方案的患者。

[0044] 如本文使用的,术语“首日药剂量”指给予或处方给开始普拉克索治疗的患者的普拉克索的每天的量,患者先前未曾经受普拉克索滴定方案。此量可以以多个单位剂量或者以单次单位剂量,在一天期间的单次时刻或在一天期间的多个时刻给予。

[0045] 通过“辅助给予”或“辅助地”意指多于一种化合物以相同剂型的同时给予,多于一种化合物在分开的剂型中的同时给予和分开给予。例如,诸如多巴胺能激动剂和 / 或抗氧化剂的次级药物组合物可以与 (R)- 普拉克索一起辅助地给予,其中 (R)- 普拉克索、多巴胺能激动剂和抗氧化剂均以诸如 3 个各自的药片的分开的剂型,或者多巴胺能激动剂和 / 或抗氧化剂可以以诸如单次片剂的单次剂型与 (R)- 普拉克索一起辅助地给予。如此,每个各自的药物组合物可以还包含一种或更多种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0046] 可以采取术语“研制 (trituration)”来表明使一化合物固化的方法。研制涉及通过搅拌、击打或类似的方法来搅动化合物直到所述化合物形成结晶固体或沉淀物。此固体可以起到作溶液中剩余化合物的晶种的作用,导致其从溶液中沉淀或结晶。

[0047] (R)- 普拉克索是已批准的帕金森氏症 (PD) 和不宁腿综合症 (RLS) 治疗药 Mirapex (普拉克索 ; (S)- 普拉克索) 的活性药物成分的对映异构体。Mirapex® 是人类和啮齿动物重组多巴胺 D₂ 和 D₃ 受体的高亲和力 (低 nM IC₅₀) 激动剂,一种其在这些紊乱中效力的药理学基础的性质。(R)- 和 (S)- 对映异构体两者均已在临床显示具备与多巴胺受体亲和力无关的神经保护性质。

[0048] (S)- 普拉克索的神经保护性质已被认为对神经退行性紊乱的治疗潜在地有用,但是用该药治疗多巴胺缺陷紊乱 (例如 PD) 的临床实践已显示定量给药 (dosing) 既暂时地受到需要持续很久的剂量滴定的限制,又绝对地由于与多巴胺激动剂相关的副作用而在最

大耐受剂量 (MTD) 方面受限。针对此类多巴胺受体激动剂, 这些定量给药的限制是典型的。

[0049] 假定一天三次给予 (t. i. d.), Mirapex® 的最大容许单次起始剂量是 0.125mg; 并且假如 7-8 周的滴定之后 4.5mg Mirapex® 的最大日剂量, 则 Mirapex 的最大容许剂量是 1.5mg t. i. d.。

[0050] 尽管 Mirapex® 的这些剂量水平对治疗 PD 和 RLS 的体征和症状有用, 但是在神经保护试验中 (S)-普拉克索作为神经保护剂的效能 (potency) 比其作为多巴胺激动剂的效能更低大致 1,000 倍。这表明使用该对映异构体不能达到治疗上有用的神经保护剂量。

[0051] (R)-普拉克索具备相似的神经保护效能, 但具备更低的多巴胺受体亲和性。因此, 其已作为治疗神经退行性紊乱潜在更有用的化合物而被提出。然而, 先前报道的针对与 (S)-普拉克索相比 (R)-普拉克索的多巴胺受体亲和性差异将仍带来临床上重要的剂量限制, 并将仍要求剂量滴定和剂量限制以避免多巴胺相关的副作用。先前在肌萎缩侧索硬化症 (ALS, 一种进展迅速的致命神经退行性紊乱) 中利用 (R)-普拉克索的报道中, 表明 (R)-普拉克索的定量给药是受限的并且要求动物实验中显著的剂量滴定。假定的剂量滴定要求——具体地, 以非常低的剂量开始定量给药并且在 7-8 周的时段上将剂量增加到最终的治疗有效剂量水平——严重地限制了 (R)-普拉克索对映异构体的神经保护潜能的有用性。另外, 假定的 MTD 将严重限制 (R)-普拉克索对映异构体的神经保护潜能的及时开发。

[0052] 本文提出的本发明的各种实施方案针对包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂的多组分系统; 包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂的药物组合物; 以及用于在受试者中治疗疾病的方法, 包含给予 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂的步骤。多组分系统的组分可以各自地或合并为单次用量配方给予。因此, 本发明的一些实施方案针对包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂以及药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物, 以及针对使用这样的药物组合物的方法。

[0053] 实施方案的次级试剂可以是当与 (R)-普拉克索组合时产生有益效果的任何试剂。例如, 一些实施方案中, 次级试剂可以包含一种或更多种多巴胺能激动剂、儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 抑制剂、单胺氧化酶 (MOA) 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂及其组合。其他实施方案中, 次级试剂可以包含生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、B 细胞淋巴瘤 (Bcl) 诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。本发明的实施方案不限于由以上描述的试剂的类别所包含的任何具体试剂, 并且落入这些类别的任何试剂均可以被用在本发明的实施方案中。为清楚起见, 提供这样的试剂的非限定性例子。

[0054] 例如, 一些实施方案中, 示例性多巴胺激动剂可以包含, 但不限于, 阿扑吗啡、卡比多巴/左旋多巴、溴隐亭、麦角乙脞、卡麦角林和吡贝地尔, 并且具体实施方案中, 多巴胺激动剂可以是 D2/D3 激动剂, 例如, 但不限于普拉克索 ((6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺, 如 Mirapex®)、罗匹尼罗 (如 Requip®)、卡比多巴、左旋多巴、恩他卡朋 (如 COMtan®)、卡比多巴/左旋多巴 (如 Sinemet®)、卡比多巴/左旋多巴/恩他卡朋 (如 Stalevo®)、司来吉兰 (如 Eldpryl®)、罗替戈汀 (如 Neupro®)、雷沙吉兰 (如 Azilect®)、阿扑吗啡 (如 Apokyn®)、溴隐亭 (如 Parlodel®)、金刚烷胺 (如

Symmetrel®) paltroden、扎利罗登、他仑帕奈及其组合。不希望受缚于理论,这样的实施方案中,(R)-普拉克索可以发挥神经保护作用,而 D2/D3 激动剂可以激活多巴胺受体。另外的实施方案中,示例性多巴胺能激动剂可以包含,但不限于,罗匹尼罗、罗替戈汀、培高利特、金刚烷胺。其他实施方案中,示例性 COMT 抑制剂可以包含,但不限于,恩他卡朋和托卡朋。还有其他的实施方案中,示例性 MOA 抑制剂可以包含,但不限于,司来吉兰、雷沙吉兰吗氯贝胺、异噁唑酰肼、苯乙肼、反苯环丙胺、尼亚拉胺、异烟酰异丙肼、异丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、右旋安非他明、EVT 302 (Evotec, Inc.)、Ro 19-6491 (Hoffman-La Roche, Inc.)、Ro 19-6327 (Hoffman-La Roche, Inc.)、丙炔苯丙胺、帕吉林和拉多斯迪戈 (ladostigil) (TV-3326),并且再其他的实施方案中,示例性兴奋性氨基酸拮抗剂可以包含,但不限于他仑帕奈。

[0055] 另外的实施方案中,示例性生长因子和神经营养因子可以包含,但不限于,胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、IGF-1AAV、IPLEX、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、肝细胞生长因子 (HGF) 和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)。一些实施方案中,示例性抗氧化剂、抗炎剂和免疫调节剂可以包含,但不限于,AEOL 10150、头孢曲松 (ceftriaxone)、雷公藤红素、辅酶 Q10、克帕松、cox-2 抑制剂 (包含尼美舒利)、环孢菌素、依布硒啉、依达拉奉 (radicut)、异丙嗪、它莫西芬、沙利度胺、维生素 E 和 VP025,并且其他实施方案中,示例性 AMPA 受体拮抗剂可以包含,但不限于,1,2,3,4-四氢-6-硝基-2,3-二氧-苯并[f]喹啉-7-磺酰胺 (NBQX) 和他仑帕奈。还有其他的实施方案中,示例性热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂包含,但不限于,阿瑞洛莫 (arimoclomol)、ISIS 333611、锂、错误折叠的 SOD-1 抗体、rhHSP70、TDP-43 拮抗剂和海藻糖,并且再其他的实施方案中,示例性 MOAB 抑制剂可以包含,但不限于雷沙吉兰 [R(+)-N-炔丙基-1-氨基苄满]。

[0056] 具体实施方案中,示例性多靶向试剂可以包含,但不限于,4-[2(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二叔丁基苯酚,并且一些实施方案中,示例性激酶抑制剂可以包含,但不限于,奥罗莫星 (olomoucine)、喹啉-2(1H)-酮衍生物、roscovitine、它莫西芬及其组合。其他实施方案中,示例性 Bcl 诱导剂包含,但不限于,人参皂苷 Rb1 和 Rg1、G3139、奥利默森 (oblimersen) 及其组合,并且另外的实施方案中,示例性 HDAC 介体可以包含,但不限于,苯丁酸盐、scriptaid、丙戊酸及其组合。还有其他的实施方案中,示例性胶质调控剂包含,但不限于,ONO-2506,并且再其他的实施方案中,示例性线粒体能量促进试剂可以包含,但不限于,白藜芦醇、肌酸、红细胞生成素、胆甾-4-烯-3-酮和胍 (TRO-19622)。还有另外的实施方案中,示例性肌抑素抑制剂可以包含,但不限于,ACE-031、MYO-029 及其组合,并且某些实施方案中,示例性半胱天冬酶抑制剂可以包含,但不限于,ESPA-1002、IDN-6556、普那卡生 (pralnacasan) 及其组合。

[0057] 以上描述的任何次级试剂均可以在本发明的实施方案中有益。然而,具体实施方案中,次级试剂可以是多巴胺激动剂。例如,一个示例性实施方案中,多巴胺激动剂可以是罗匹尼罗 (Requip®),并且另一个示例性实施方案中,多巴胺激动剂可以是卡比多巴/左旋多巴 (Sinemet®)。其他具体实施方案中,次级试剂可以是抗谷氨酸能剂。例如,一个示例性实施方案中,次级试剂可以是利鲁唑 (Rilutek®)。另一个具体实施方案中,次级试剂可以是兴奋性氨基酸。例如一个示例性实施方案中,次级试剂可以是他仑帕奈。还有其他的实施方案中,次级试剂可以是生长因子。例如,一个示例性实施方案中,次级试剂可

以是 IPLEX。另外的具体实施方案中,次级试剂可以是半胱天冬酶抑制剂。

[0058] 以上描述的任何实施方案中,可以在分开的药物组合物中,或者在(R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂被合并的单个剂量药物组合物中辅助地提供以上描述的有效量的(R)-普拉克索和有效量的一种或更多种次级试剂。这样的实施方案中,每个分开的药物组合物或者单个剂量药物组合物可以还包含药学上可接受的赋形剂或载体。

[0059] 化合物 2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙基氨基)苯并噻唑是合成的氨基苯并噻唑衍生物,具有两种对映异构体。(S)对映异构体是D₂族多巴胺受体的强力(potent)激动剂,具有针对D₃受体亚型的特定亲和性。作为多巴胺激动剂,(S)-普拉克索激活多巴胺受体,由此模仿神经递质多巴胺的功效(effect)。(S)-普拉克索立体异构体是多巴胺的强力激动剂,仅要求小的日剂量并且确实能被患者耐受。两种对映异构体都被认为是由其在脑、脊椎和线粒体内积累,并且不依赖于多巴胺激动剂活性的能力,可能是通过抑制脂质体过氧化,使线粒体功能正常化和/或使氧原子团解毒而赋予了神经保护功效。如此,这些化合物可具有作为细胞死亡级联反应和在神经退行性疾病中观察到的细胞生存能力丧失的抑制剂的用途。

[0060] 分子的定量给药具有可证明的到何种程度的表型活性在操作上可以由此活性是否以积极途径(“中靶(on-target)”活性)或消极途径(“脱靶(off-target)”活性)来有助于特定的和期望的疗效而定义,所述可证实的表型活性是由对于特定受体或其他药理有效的蛋白的亲和性导致的,甚至是当所述活性是由对未知靶的亲和性而导致时。对于任何给定分子,可以在理论上识别(identify)许多“脱靶”活性,但“中靶”活性受限于期望的疗效。这些活性可被测量或定量的程度,或与已知的标准物作比较,针对这些类别(“活性当量”,或AE)中每一种可以生成活性指数,以及一个或更多的比例来比较“脱靶”活性与“中靶”活性,对比较分子间的潜在风险-获益比有用。不希望受缚于理论,(R)-普拉克索在神经退行性紊乱(除了帕金森氏症)的“脱靶”活性将是其对映异构体(S)-普拉克索用于治疗PD和不宁腿综合症的“中靶”活性。

[0061] 就(R)-普拉克索而言,在此上下文中可以定义两种活性。第一种是针对大多数神经退行性紊乱的“脱靶”活性,其是对人类多巴胺受体亚群和所导致的行为学/毒理学表型的激动剂活性。由于多巴胺受体的激动剂活性,此活性导致剂量限制性副作用,并且为了目前讨论的目的,可以被定义为多巴胺活性当量,或DAE。贯穿本申请,术语“多巴胺能活性当量”(DAE)将意指相当于1mg的(S)-普拉克索在多巴胺受体上活性的在多巴胺受体上活性的测量。例如,具有0.01DAE的(R)-普拉克索的用量在多巴胺受体上将具有相当于0.01mg的(S)-普拉克索在多巴胺受体上活性的活性。DAE还可以与各种药物术语相关,包括最大耐受剂量(MTD)、无可察觉不良作用水平(NOEL),以及无效药剂量。例如,(S)-普拉克索的NOEL药剂量最优选地在0.05mg以下。这反过来,对应于0.05以下的DAE。因此,具有0.01DAE的药剂量将在针对最优选0.05mg(S)-普拉克索的NOEL药剂量的DAE以下。一些实施方案中,DAE通过测量相对于针对1mg(S)-普拉克索的相同参数,对D₂和/或D₃受体的亲合力(IC₅₀)或活性(EC₅₀)来确定。例如,某些实施方案中,DAE可以通过适当的体外试验,例如针对D₂或D₃受体的IC₅₀亲合力试验来确定,例如那些由Schneider, C. S.; Mierau, J. 在“Dopamine Autoreceptor Agonists:Resolution and Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzothiazole and an Aminothiazole Analogue

of Apomorphine (多巴胺自受体激动剂:2,6-二氨基四氢苯并噻唑以及阿朴吗啡的氨基噻唑类似物的拆分和药理学活性)”(1987), J. Med. Chem. (药物化学)30 :494-498 ;或者 Wong, S. K. -F. ;Shrikhande, A. V., 和 S. K. -F. Wong, 在“Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase by Dopamine D2 and D3 Receptors(由多巴胺D2和D3受体对细胞外信号调节激酶的激活)”(2003), Society for Neuroscience Abstracts(神经科学学会文摘)中所描述的。

[0062] 我们的研究表明(R)-普拉克索的DAE比先前可能已经认识的要低得多。例如,我们的研究已显示当使用高手性纯度的(R)-普拉克索时,(R)-普拉克索对D₂和D₃多巴胺受体的亲合力比(S)-普拉克索分别更低约290和约649倍。通过比较,文献报道(R)-普拉克索对D₂多巴胺受体的亲合力比(S)-普拉克索更低约9-21倍,而(R)-普拉克索对D₃多巴胺受体的亲合力比(S)-普拉克索更低约50倍。

[0063] 还要更令人震惊的是,我们在比格犬中的研究表明(R)-普拉克索对(S)-普拉克索的MTD剂量比是10,000,而(R)-普拉克索对(S)-普拉克索的NOAEL剂量比是20,000。作为生物试验,在狗中的MTD和NOAEL揭示迄今为止完全不可预测的体内耐受性。由于在标准物和定量分析上的限制,在狗中的体内MTD和NOAEL可能实际上表明即使是最轻微的0.005%的杂质也可能实际上是造成多巴胺受体相关的副作用的原因。这些对比性研究表明(R)-普拉克索的DAE比先前所认识的要低得多。

[0064] (R)-普拉克索和(S)-普拉克索的另一活性是神经保护。神经保护是一种不依赖于机理的现象,并因此被归为一类活性。(R)-普拉克索和(S)-普拉克索的神经保护活性是可测量的,并且在两种对映异构体中大致相当。此外,神经保护活性可以按相对术语定义为神经保护活性当量(NAE)。神经保护活性当量(NAE)指1mg的(S)-普拉克索中固有的神经保护活性。NAE可以通过,例如测量在标准体外神经保护试验中相对于1mg的(S)-普拉克索的神经保护活性来确定。一些实施方案中,神经保护活性通过在多巴胺能/或非多巴胺能的细胞中存在MPP⁺和/或鱼藤酮的情况下测量细胞死亡来确定(作为非限定性例子,参见M. Gu, Journal of Neurochemistry(神经化学杂志),91:1075-1081(2004)中的试验)。

[0065] 与DAE不同,NAE已在多种体外测试中显示在两种普拉克索对映异构体中相等。然而,需要更大剂量的普拉克索对映异构体,来发挥体内神经保护活性,并且由于(S)-普拉克索的用量受(S)对映异构体的多巴胺能活性限制(其在“无可观察不良作用水平”(NOAEL药剂量)以上的用量可能导致不良副作用),DAE被视为当描述神经保护时不良作用潜能的单位测量,而NAE被视为治疗益处潜能的单位测量。如本文使用的NOAEL剂量指在暴露的群体与其适当的对照之间不产生在不良作用的频率或严重度的统计学或生物学上显著的增加的活性化合物或药物试剂的量;在该水平可以产生一些效果,但它们不被认为是不良的,或者是不良作用的前兆。

[0066] 就实际而言,本发明的实施方案包含提供比先前认为的可能通过(S)-普拉克索的给予显著更大的NAE水平和更大的NAE/DAE水平的(R)-普拉克索的给予,由此最大化治疗有效量的(R)-普拉克索可以被给予患者以提供神经保护的可能性。NAE和DAE在比率方面可以是有用的,特别是作为有益对不良作用的比率,以及对定义具体组合物可以被给予的范围有用。由于高的多巴胺亲和性,(S)-普拉克索具有高的DAE/NAE比,而(R)-普拉克

索的相应比率则显著更低。

[0067] 关于 (S)-普拉克索, 示例性的不良事件是头晕、幻觉、恶心、低血压、嗜睡、便秘、头痛、震颤、背痛、姿势性低血压、张力亢进、抑郁、腹痛、焦虑、消化不良、肠胃气胀、腹泻、皮疹、运动失调、干口症、锥体外系综合症、腿抽筋、抽搐、咽炎、窦炎、出汗、鼻炎、尿路感染、血管舒张、流感综合症、唾液增加、牙齿疾病、呼吸困难、咳嗽增加、步态异常、尿频、呕吐、过敏反应、高血压、瘙痒、运动机能减退、神经质、梦境异常、胸痛、颈部疼痛、感觉异常、心动过速、眩晕、声音改变、结膜炎、麻痹、耳鸣、流泪、瞳孔散大和复视。例如, 已经显示 1.5mg S(-) 普拉克索的剂量引起人类受试者的嗜睡 (来自欧洲药品评价署针对 Mirapex® 的公报, 睡眠骤起; Boehringer Ingelheim 的 Mirapex® 产品插页表明该药物按每天 3 次剂量给予)。另外, 如本文阐述的, 在狗中进行的研究 (见实施例和表 11 所示的结果) 表明所述 NOEL 剂量可以是低至 0.00125mg/kg, 其相当于 0.0007mg/kg 的人类剂量或对于 70kg 的个体的 0.05mg。因此, 关于 S(-) 普拉克索, NOEL 药剂量可以是在 1.5mg 以下、0.50mg 以下或更优选地 0.05mg 以下的量。关于如本文所定义的 DAE, NOEL 剂量可以具有 1.5 以下、0.5 以下, 或者更优选地 0.05 以下的 DAE。

[0068] 一般地, 需要比 S(-) 普拉克索的无效药剂量更大的量, 以在治疗由多巴胺激动剂活性缓解的疾病中有疗效。然而, 此量在寻求神经保护作用时是不被期望的, 因为其可能导致所描述的不良副作用。如本文使用的“无效药剂量”指如在由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生正在治疗的组织、系统、动物、个体或人类中所观察到的引起类似于安慰剂的生物或医学反应的生物或医学响应的活性化合物或药物试剂的量。因此, 如在由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生正在治疗的组织、系统、动物、个体或人类中所观察到的, “无效药剂量”可以在正效应方面不引起可辨别的与安慰剂的区别。如此, “无效药剂量”不被期望来 (1) 预防疾病; 例如, 在易于患疾病、病况或紊乱但还未经历或显示该疾病的病理或症候的个体中预防该疾病、病况或紊乱; (2) 抑制疾病, 例如, 在正在经历或显示疾病、病况或紊乱的病理或症候的个体中抑制该疾病、病况或紊乱 (即阻止或减缓所述病理和 / 或症候的进一步发展); (3) 改善疾病, 例如, 在正在经历或显示疾病、病况或紊乱的所述病理或症候的个体中改善该疾病、病况或紊乱 (即逆转或减轻所述病理和 / 或症候)。

[0069] 作为例子, 在用 MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶) (一种已知的多巴胺能神经毒素) 治疗的猴中, (S)-普拉克索已经显示以剂量相关的方式对抗运动缺陷以及类帕金森氏症状, 最低有效口服剂量是 0.053mg/kg (参见在 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Sifrol/059197EN6.pdf> 的 Scientific Discussion (科学讨论))。这将相当于 0.017mg/kg 的人类剂量, 或者针对 70kg 个体的 1.2mg。在人类试验中, 发现相对安慰剂在治疗帕金森氏疾病中具有显著效果的 (S)-普拉克索的最低有效口服剂量是 1.1mg/天。个体患者可能需要高于 1.1mg/天的剂量以获得高于安慰剂效果的足够的效果 (来自欧洲药品评价署针对批准 Mirapex 的最初科学讨论)。在人类试验中, 发现在治疗不宁腿综合症中具有相对于安慰剂的显著效果的最低有效剂量是 0.25mg/天 (Boehringer Ingelheim 针对 Mirapex® 的产品插页)。因此, 关于 (S)-普拉克索, 无效药剂量可以是 1.0mg/天以下, 0.75mg/天以下, 0.5mg/天以下, 0.25mg/天以下, 或优选地 0.125mg/天以下的量。关于 DAE, 每天的无效药剂量可以具有 1.0 以下, 0.75 以下, 0.5 以下, 0.25 以下, 或优选地 0.125 以下的每天 DAE。

[0070] 可以给予患者的(S)-普拉克索的量的其他限制还包括最大推荐治疗剂量和最大耐受剂量。“最大推荐治疗剂量”(MRTD)指由FDA药品评价和研究中心,制药科学办公室制定的用量,和信息和计算安全分析职员的最大推荐治疗用量,以及如Matthews等所描述的“Assessment of the Health Effects of Chemicals in Humans:I. QSAR Estimation of the Maximum Recommended Therapeutic Dose(MRTD)and No Effect Level(NOEL)of Organic Chemicals Based on Clinical Trial Data(化学品在人类中的保健效果评价:I、基于临床试验数据的有机化学品的最大推荐治疗剂量(MRTD)和无效水平(NOEL)的QSAR估计)”, Current Drug Discovery Technologies(当代药品发现技术),2004,1:61-76)。FDA的MRTD数据库引用针对S-普拉克索的0.1mg/kg/天或针对70磅的人7.0mg/天的MRTD。Matthews又估计了NOEL(无不良作用水平)通常是MRTD的约十分之一,这相应于0.01mg/kg,或70磅的人约0.7mg/天。

[0071] 由于其对于初次治疗的患者的不良影响,(S)-普拉克索必须在周的时段上滴定以达到这些用量而没有剂量限制性不良作用(例如在Boehringer Ingelheim针对Mirapex®的产品插页中所记录的)。例如,对于不宁腿综合症,Mirapex®的推荐的首日药剂量是0.125mg,每日在寝前2-3小时服用一次。对于要求额外的症候缓解的患者来说,日剂量可以在4-7天的时间段增至0.25mg,随后在第二个4-7天的时间段增至0.5mg。针对帕金森氏症的治疗,包装说明书(package insert)推荐以下针对Mirapex®的滴定日程。

[0072]

| 周 | 用量 (mg) | 日总剂量 (mg) |
|---|----------|-----------|
| 1 | 0.125tid | 0.375 |
| 2 | 0.25tid | 0.75 |
| 3 | 0.5tid | 1.5 |
| 4 | 0.75tid | 2.25 |
| 5 | 1.0tid | 3.0 |
| 6 | 1.25tid | 3.75 |
| 7 | 1.5tid | 4.5 |

[0073]

[0074] 如本文使用的“最大耐受剂量”(MTD)指在由研究者、兽医、内科医生或其他临床医生正治疗的组织、系统、动物、个体或人类中引起显著毒性的活性化合物或药物试剂的量。在啮齿动物、狗、猴和人类中已经有口服给予后S(-)普拉克索单次剂量毒性的研究。啮齿动物中,在70-105mg/kg及以上的剂量发生死亡(来自欧洲药品评价署针对批准Mirapex的最初科学讨论)。这相当于7-12mg/kg的人类剂量,或70kg的个体约500-850mg。人类受试者中,当给予初次治疗的患者时,大于0.20mg的首日剂量是不被耐受的。狗中,在0.0007mg/kg及以上时发生呕吐,而猴在3.5mg/kg显示显著的亢奋。此外,针对Mirapex®

的产品插页将人类的最大耐受剂量定在 4.5mg/天,作为三个 1.5mg 的单次用量给予。然而,不将所述 4.5mg/天的用量给予初次治疗的患者,而是与此不同,在滴定方案之后达到(像在针对 Mirapex® 的产品插页中记录的那样)。一般地,给予初次治疗的首日用量是每天给予三次的 0.125mg 剂量,并且推荐七周的滴定日程以达到每天给予三次的 1.5mg 剂量。所有物种都对 (S)-普拉克索显示与过大的药代动力学响应相关的毒性体征。例如,包含机能亢进在内的行为变化是常见的,并导致许多次级效应,例如体重减轻以及其他压力诱导的症状。小型猪和猴中,(S)-普拉克索中度影响心血管参数。大鼠中,普拉克索的强力促乳素抑制效应影响生殖器官(例如,增大的黄体、子宫积脓),并且在长期暴露中显示剂量相关的视网膜退化(来自欧洲药品评价署针对批准 Mirapex 的最初科学讨论)。在狗中的研究表明针对人类受试者 (S)-普拉克索的 MTD 量可以是 4.5mg/天以下的量,优选地 1.5mg/天以下。此外,基于本文公开的研究结果,人类受试者的 MTD 量可以是 0.3mg/剂以下的量,并且优选地 0.2mg/剂以下(见表 11)。关于 DAE,MTD 量可以具有 1.5 以下,0.3 以下或者 0.2 以下的 DAE。

[0075] 考虑到在可以给予患者的 (S)-普拉克索的量上的限制,本发明的实施方案的使用提出了新的神经保护疗法的发展的临床上重要的替代方法。文献先前报道 (R)-普拉克索对 D₂ 受体的亲合力比 (S)-普拉克索的更小大致 9 到 21 倍,而 (R)-普拉克索对 D₃ 受体的亲合力比 (S)-普拉克索的更小大致 50 倍(表 10)。这些文献得到的相对亲合力比表明 (R)-普拉克索仅可以以比 (S)-普拉克索高一些的用量给予。由于组织、系统、动物和人类受试者对多巴胺激动效应的敏锐敏感性排除了以比 (S)-普拉克索的耐受剂量大由所述文献得到的两种对映异构体的相对亲合力比大的系数的剂量使用 (R)-普拉克索,此限制可发生。

[0076] 可以参考理论上 50mg 片剂来证明 (R)-普拉克索的更高剂量的表观消除。假设在亲合力上 9 倍的差异,99.95% 纯的 50mg 片剂将具有约 5.575DAE(来自 (R)-普拉克索的 5.55DAE 和来自 (S)-普拉克索的 0.025DAE)。相似地,将期望 25mg 的片剂呈现 2.79 的 DAE(来自 (R)-普拉克索的 2.78 和来自 (S)-普拉克索的 0.0125DAE)。7 周的滴定方案后,(S)-普拉克索的 MTD 是 4.5mg,或者是每天三次 1.5mg,相当于一天中 4.5DAE 或者在单次剂量中 1.5DAE。此外,(S)-普拉克索的 NOAEL 药剂量是 1.5mg 以下,优选地 0.50mg 以下,或者更优选地 0.05mg 以下,分别相当于 1.5DAE,0.5DAE 以及 0.05DAE。假设 (S)-普拉克索的单次剂量 MTD 具有 1.5DAE,并且 (S)-普拉克索的 NOAEL 具有小于约 1.5 的 DAE,当单独参考由文献得到的相对亲合力比时,具有 5.55DAE 的 50mg 单次用量和具有 2.79DAE 的 25mg 单次用量将会被预先排除。此外,如在这些理论用量中使用的高手性纯度的使用,将导致不可接受的高的 5.55 和 2.79 的 DAE,所述 DAE 超过了 1.5mg DAE 的单次用量 MTD,并且远超过了优选的 0.5DAE 和 0.05DAE 的 NOAEL。

[0077] 相反,一些实施方案中,本发明的一方面涉及业已获得的意外地高手性纯度。这些纯度已经导致比先前基于所述文献得到的相对亲合力所认识要高的针对 (R)-普拉克索的 MTD 和 NOAEL。一些实施方案中,提供了包括高手性纯度的 (R)-普拉克索的药物组合物、首次剂量、治疗方法,以及药盒。依照以上讨论,预测具有相似的 99.95% 的手性纯度的 25mg 用量会远高于 (S)-普拉克索的 MTD 和 NOAEL,并因此导致可察觉的不良副作用。然而在狗中的研究表明高手性纯度的 (R)-普拉克索导致比那些可能已经被认识的要出乎意料的

NOAEL 药剂量 (表 1)。例如,难以置信的是,具有不含可检测量的 (S)-普拉克索 (0.05% 的检测限) 的 25mg/kg 用量的 (R)-普拉克索在狗中不导致可察觉的效果,根据文献的亲合力数据,这是出乎意料的。

[0078] 此外,在狗中的研究证明 (R)-对映异构体的普拉克索组合物的 (接近绝对) 手性纯度。(R)-普拉克索在本文所公开的研究中以高剂量水平给予 (相当于 1,000 到 3,000mg 的人类剂量,见实施例),以便即使是最小量的 (S)-普拉克索也将有助于所观察到的 NOAEL 和 MTD。例如,关于基于在狗中获得的数据人类等效剂量,(R)-对映异构体的 MTD 已经显示为相当于针对 70kg 的人类受试者的约 3,000mg,而 (S)-对映异构体的等效 MTD 针对相同的受试者将相当于仅 0.30mg (表 1A)。这是 10,000 倍的差异。(R)-对映异构体的 NOAEL 剂量比 (S)-对映异构体更大 20,000 倍 (表 1A)。因此,如果要假设所观察到的副作用仅来源于由 (S)-对映异构体造成的污染,这些研究中使用的 (R)-普拉克索组合物必须至少是 99.99% 纯。另一方面,这些数据证明可以被安全给予的高剂量水平的普拉克索 (R)-对映异构体。这些数据突出了在本发明的各种实施方案中普拉克索的 (R)-对映异构体的高手性纯度的有用性。

[0079] 因此,本发明的各种实施方案针对包含比使用 (S)-普拉克索可以达到的更高用量和更高手性纯度,而不引起不良作用的 (R)-普拉克索的多组分系统、药物组合物和方法。基于手性纯度和体外相对亲合力比,临床 NOAEL 剂量比,或临床 MTD 剂量比 (本文中“相对比率”),可能预测给定用量的 (R)-普拉克索的 DAE。表 1 显示 25mg 剂量的 (R)-普拉克索的 DAE,作为相对比率和手性纯度的函数。这些数据显示,由于当与来自文献的相对比率比较时,本文所描述的更低的相对比率,比先前可能已认识的低得多的 DAE 可以出乎意料地源自 25mg 剂型的 (R)-普拉克索。

[0080] 表 1 :作为 % 手性纯度和相对比率函数的针对 25mg 剂量的 (R)-普拉克索的 DAE
[0081]

| R PRX 百分比手性纯度 | 20,000 相对比率 | 10,000 相对比率 | 5,000 相对比率 | 2,400 相对比率 | 100 相对比率 | 10 相对比率 |
|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| 99.9967 | 0.0020749 | 0.0033249 | 0.0058248 | 0.0112413 | 0.2508168 | 2.5007425 |
| 99.9958 | 0.0022999 | 0.0035498 | 0.0060498 | 0.0114662 | 0.2510395 | 2.5009450 |
| 99.9950 | 0.0024999 | 0.0037499 | 0.0062498 | 0.0116661 | 0.2512375 | 2.5011250 |
| 99.9933 | 0.0029249 | 0.0041783 | 0.0066747 | 0.0120909 | 0.2516583 | 2.5015075 |
| 99.9900 | 0.0037499 | 0.0049998 | 0.0074995 | 0.0129156 | 0.2524750 | 2.5022500 |
| 99.9833 | 0.0054248 | 0.0066746 | 0.0091742 | 0.0145899 | 0.2531333 | 2.5037575 |
| 99.9800 | 0.0062498 | 0.0074995 | 0.0099990 | 0.0154158 | 0.2549500 | 2.5045,000 |
| 99.9750 | 0.0074997 | 0.0087494 | 0.0112488 | 0.0166641 | 0.2561875 | 2.5056250 |
| 99.9667 | 0.0095746 | 0.0108242 | 0.0133233 | 0.0187382 | 0.2582418 | 2.5074925 |
| 99.9583 | 0.0116745 | 0.0129239 | 0.0154229 | 0.0208373 | 0.2603208 | 2.5093825 |
| 99.9500 | 0.0137494 | 0.0149988 | 0.0174975 | 0.0229115 | 0.2623750 | 2.5112500 |
| 99.9333 | 0.0179242 | 0.0191733 | 0.0216717 | 0.0270847 | 0.2665083 | 2.5150075 |
| 99.9000 | 0.0262488 | 0.0274975 | 0.0299950 | 0.0354063 | 0.2747500 | 2.5225,000 |
| 99.8333 | 0.0429229 | 0.0441798 | 0.0466666 | 0.0520743 | 0.2912583 | 2.5375075 |
| 99.8000 | 0.0512475 | 0.0524950 | 0.0549900 | 0.0603958 | 0.2995,000 | 2.545,0000 |
| 99.7500 | 0.0637469 | 0.0649938 | 0.0674875 | 0.0728906 | 0.3118750 | 2.5562500 |
| 99.6667 | 0.0845708 | 0.0858167 | 0.0883093 | 0.0937065 | 0.3324918 | 2.5749925 |
| 99.5800 | 0.1062448 | 0.1074895 | 0.1099790 | 0.1153729 | 0.3539500 | 2.5945,000 |
| 99.5,000 | 0.1262438 | 0.1274875 | 0.1299750 | 0.1353656 | 0.3737500 | 2.6125,000 |
| 99.3333 | 0.1679167 | 0.1691583 | 0.1764167 | 0.1770222 | 0.4150083 | 2.65,00075 |
| 99.0000 | 0.2512375 | 0.2524750 | 0.2549500 | 0.2603125 | 0.4975,000 | 2.725,0000 |
| 98.3300 | 0.4187291 | 0.4199583 | 0.4224165 | 0.4277427 | 0.6633250 | 2.8757500 |
| 98.0000 | 0.5102250 | 0.5024500 | 0.5049000 | 0.5102083 | 0.745,0000 | 2.95,00000 |
| 97.5,000 | 0.62621875 | 0.6274375 | 0.629875 | 0.6351563 | 0.86875 | 3.0625 |

[0082] 表 1 试图阐明纯度和亲和性两者的重要性,即使是对于 25mg 的单次口服用量。关于 (R)-普拉克索在所述多巴胺受体上的多巴胺能活性的假设将从表观预先排除甚至是高纯度(甚至是 100%纯)的 25mg (R)-普拉克索片剂。基于本发明的公开内容,可以立即想到许多阐明这一点的表格。下表 1A 和 1B 意图通过阐明被 (S)-普拉克索对所述组合物即使最小污染的影响来阐明 (R)-普拉克索的单次口服剂型纯度的重要性。

[0083] 表 1A

[0084] (R)-普拉克索组合物的“NOAEL”用量(基于 $DAE \leq 0.05$)

| [0085] | 50mg | 100mg | 150mg | 200mg | 250mg | 500mg |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| [0086] (R)-纯度% | 99.9000 | 99.9500 | 99.9667 | 99.9750 | 99.9800 | 99.9900 |
| [0087] (S)-不纯度% | 0.1000 | 0.0500 | 0.0333 | 0.0250 | 0.0200 | 0.0100 |
| [0088] (S)-杂质 DAE | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |

[0089] 表 1B

[0090] (R)-普拉克索组合物的“无效”用量(基于 $DAE \leq 0.125$)

| [0091] | 50mg | 100mg | 150mg | 200mg | 250mg | 500mg |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| [0092] (R)-纯度% | 99.7500 | 99.8750 | 99.9170 | 99.9380 | 99.9500 | 99.9750 |
| [0093] (S)-不纯度% | 0.2500 | 0.1250 | 0.0830 | 0.0620 | 0.0500 | 0.0250 |
| [0094] (S)-杂质 DAE | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.125 | 0.125 |

[0095] 基于亲合力的相对比率、NOAEL 和 MTD 值,则可能预测可以给予的 (R)-普拉克索的量。表 2 显示作为 (R)-普拉克索(左手列)用量和相对比率(顶行)的函数的 DAE。参考表 2,可以选择允许具有等于 (S)-普拉克索的无效量的 DAE 的 (R)-普拉克索的量的单位

剂量。事实上,除非期望双重 DAE/NAE 功效,在药物组合物中将避免或最小化 DAE。因此,将不期望任何大于 25mg 的单次剂量以避免脱靶活性,并且将会被本领域技术人员特意避免。如果如在本发明中,相对比率超过 200,这是错误的。这由表 2 最好地阐明。

[0096] 表 2:作为 (R)-普拉克索和相对比率函数的 DAE(假设 100%手性纯度的 (R)-普拉克索)

[0097]

| | 20,000 | 10,000 | 5,000 | 2,400 | 1,700 | 1,300 | 650 | 400 | 300 | 200 | 100 | 50 |
|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 2.5 | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | |
| 6.25 | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | 0.2000 |
| 12.5 | | | | | | | | | | | | 0.2500 |
| 15 | | | | | | | | | | | 0.1500 | 0.3,000 |
| 20 | | | | | | | | | | | 0.2000 | 0.4000 |
| 25 | | | | | | | | | | | 0.2500 | 0.5,000 |
| 32.5 | | | | | | | | | | 0.1625 | 0.3250 | 0.6500 |
| 37.5 | | | | | | | | | | 0.1875 | 0.3750 | 0.7500 |
| 50 | | | | | | | | 0.1667 | 0.2500 | 0.5,000 | 1.0000 | |
| 65 | | | | | | | 0.1625 | 0.2167 | 0.3250 | 0.6500 | 1.3,000 | |
| 80 | | | | | | | 0.2000 | 0.2667 | 0.4000 | 0.8000 | 1.6000 | |
| 81.25 | | | | | | | 0.2031 | 0.2708 | 0.4063 | 0.8125 | 1.6250 | |
| 85 | | | | | | 0.1308 | 0.213 | 0.283 | 0.425 | 0.850 | 1.700 | |
| 100 | | | | | | 0.1538 | 0.250 | 0.333 | 0.500 | 1.000 | 2.000 | |
| 120 | | | | | | 0.1846 | 0.300 | 0.400 | 0.600 | 1.200 | 2.400 | |
| 130 | | | | | | 0.2000 | 0.325 | 0.433 | 0.650 | 1.300 | 2.600 | |
| 150 | | | | | | 0.2308 | 0.375 | 0.500 | 0.750 | 1.500 | 3.000 | |
| 162.5 | | | | | | 0.2500 | 0.406 | 0.542 | 0.813 | 1.625 | 3.250 | |
| 200 | | | | | 0.1538 | 0.3077 | 0.500 | 0.667 | 1.000 | 2.000 | 4.000 | |
| 212.5 | | | | | 0.1635 | 0.3269 | 0.537 | 0.708 | 1.063 | 2.125 | 4.250 | |
| 250 | | | | 0.1471 | 0.1923 | 0.3846 | 0.625 | 0.833 | 1.250 | 2.500 | 5.000 | |
| 260 | | | | 0.1529 | 0.2000 | 0.4000 | 0.650 | 0.867 | 1.300 | 2.600 | 5.200 | |
| 300 | | | | 0.1765 | 0.2308 | 0.4615 | 0.750 | 1.000 | 1.500 | 3.000 | 6.000 | |
| 325 | | | 0.135 | 0.191 | 0.250 | 0.500 | 0.813 | 1.083 | 1.625 | 3.250 | 6.500 | |
| 340 | | | 0.142 | 0.200 | 0.262 | 0.523 | 0.850 | 1.133 | 1.700 | 3.400 | 6.800 | |
| 350 | | | 0.146 | 0.206 | 0.269 | 0.538 | 0.875 | 1.167 | 1.750 | 3.500 | 7.000 | |
| 400 | | | 0.167 | 0.235 | 0.308 | 0.615 | 1.000 | 1.333 | 2.000 | 4.000 | 8.000 | |
| 500 | | | 0.208 | 0.294 | 0.385 | 0.769 | 1.3 | 1.7 | 2.5 | 5.0 | 10.0 | |
| 600 | | | 0.250 | 0.353 | 0.462 | 0.923 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 12.0 | |
| 625 | | | 0.260 | 0.368 | 0.481 | 0.962 | 1.6 | 2.1 | 3.1 | 6.3 | 12.5 | |
| 650 | | | 0.130 | 0.271 | 0.382 | 0.500 | 0.900 | 1.6 | 2.2 | 3.3 | 6.5 | 13.0 |
| 850 | | | 0.170 | 0.354 | 0.500 | 0.769 | 1.308 | 2.1 | 2.8 | 4.3 | 8.5 | 17.0 |
| 1,000 | | | 0.200 | 0.417 | 0.588 | 0.769 | 1.538 | 2.5 | 3.3 | 5.0 | 10.0 | 20.0 |
| 1200 | | | 0.240 | 0.500 | 0.706 | 0.923 | 1.846 | 3.0 | 4.0 | 6.0 | 12.0 | 24.0 |
| 1250 | | | 0.250 | 0.521 | 0.735 | 0.962 | 1.923 | 3.1 | 4.2 | 6.3 | 12.5 | 25.0 |
| 1300 | | 0.130 | 0.260 | 0.542 | 0.765 | 1.000 | 2.000 | 3.3 | 4.3 | 6.5 | 13.0 | 26.0 |
| 1700 | | 0.170 | 0.340 | 0.706 | 1.000 | 1.308 | 2.615 | 4.3 | 5.7 | 8.5 | 17.0 | 34.0 |
| 2000 | | 0.200 | 0.400 | 0.833 | 1.176 | 1.538 | 3.077 | 5.0 | 6.7 | 10.0 | 20.0 | 40.0 |
| 2400 | | 0.240 | 0.480 | 1.000 | 1.41 | 1.85 | 3.69 | 6.0 | 8.0 | 12.0 | 24.0 | 48.0 |
| 2500 | | 0.250 | 0.500 | 1.04 | 1.47 | 1.92 | 3.85 | 6.3 | 8.3 | 12.5 | 25.0 | 50.0 |
| 3250 | 0.163 | 0.325 | 0.650 | 1.35 | 1.91 | 2.50 | 5.00 | 8.1 | 10.8 | 16.3 | 32.5 | 65.0 |
| 5,000 | 0.250 | 0.500 | 1.000 | 2.08 | 2.94 | 3.85 | 7.69 | 12.5 | 16.7 | 25.0 | 50.0 | 100.0 |
| 6500 | 0.325 | 0.650 | 1.300 | 2.71 | 3.82 | 5.00 | 10.00 | 16.3 | 21.7 | 32.5 | 65.0 | 130.0 |
| 8500 | 0.425 | 0.850 | 1.700 | 3.54 | 5.00 | 6.54 | 13.08 | 21.3 | 28.3 | 42.5 | 85.0 | 170.0 |
| 1,0000 | 0.500 | 1.000 | 2.000 | 4.17 | 5.88 | 7.69 | 15.38 | 25.0 | 33.3 | 50.0 | 100.0 | 200.0 |
| 20000 | 1.000 | 2.000 | 4.000 | 8.33 | 11.76 | 15.38 | 30.77 | 50.0 | 66.7 | 100.0 | 200.0 | 400.0 |

[0098] 相当于优选的 (S)-普拉克索的无效药剂量的 DAE 可以在 1.0mg 以下,较优选地 0.5mg 以下,以及更优选地 0.125mg 以下。

[0099] 相似地,可以确定可以给予的 (R)-普拉克索的量,其相当于 (S)-普拉克索的无可察觉不良作用水平药剂量。表 3 显示作为 (R)-普拉克索用量(左手列)和相对比率(顶行)的函数的 DAE。参考表 3,可以选择允许具有等于 (S)-普拉克索的 NOEL 药剂量的 DAE

的 (R)-普拉克索的量的单位剂量。尽管 0.125 避免了不想要的作用,小于 0.05 避免了 NOAEL。文献报道和实际结果的差别在表 3 中甚至更加惊人。

[0100] 表 3:作为 (R)-普拉克索用量和相对比率函数的 DAE(假设 100%手性纯度的 (R)-普拉克索)

[0101]

| | 20,000 | 10,000 | 5,000 | 2,400 | 1,700 | 1,300 | 650 | 400 | 300 | 200 | 100 | 50.000 |
|--------|----------|---------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|---------|
| 2.5 | 0.0005 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.006 | 0.008 | 0.012 | 0.016 | 0.020 | 0.025 | 0.030 | 0.035 |
| 5 | 0.001 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.012 | 0.016 | 0.024 | 0.032 | 0.040 | 0.050 | 0.060 | 0.070 |
| 6.25 | 0.00125 | 0.0025 | 0.005 | 0.010 | 0.015 | 0.020 | 0.030 | 0.040 | 0.050 | 0.0625 | 0.075 | 0.0875 |
| 10 | 0.0015 | 0.003 | 0.006 | 0.012 | 0.018 | 0.024 | 0.036 | 0.048 | 0.060 | 0.075 | 0.100 | 0.120 |
| 12.5 | 0.00175 | 0.0035 | 0.007 | 0.014 | 0.021 | 0.028 | 0.042 | 0.056 | 0.070 | 0.0875 | 0.1125 | 0.1375 |
| 15 | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.016 | 0.024 | 0.032 | 0.048 | 0.064 | 0.080 | 0.100 | 0.125 | 0.150 |
| 20 | 0.0025 | 0.005 | 0.010 | 0.020 | 0.030 | 0.040 | 0.060 | 0.080 | 0.100 | 0.125 | 0.160 | 0.200 |
| 25 | 0.003 | 0.006 | 0.012 | 0.024 | 0.036 | 0.048 | 0.072 | 0.096 | 0.120 | 0.150 | 0.200 | 0.250 |
| 32.5 | 0.00375 | 0.0075 | 0.015 | 0.030 | 0.045 | 0.060 | 0.090 | 0.120 | 0.150 | 0.1875 | 0.250 | 0.3125 |
| 37.5 | 0.00425 | 0.0085 | 0.017 | 0.034 | 0.051 | 0.068 | 0.102 | 0.136 | 0.180 | 0.225 | 0.300 | 0.375 |
| 50 | 0.005 | 0.010 | 0.020 | 0.040 | 0.060 | 0.080 | 0.120 | 0.160 | 0.200 | 0.250 | 0.320 | 0.400 |
| 65 | 0.00625 | 0.0125 | 0.025 | 0.050 | 0.075 | 0.100 | 0.150 | 0.200 | 0.250 | 0.3125 | 0.400 | 0.500 |
| 80 | 0.0075 | 0.015 | 0.030 | 0.060 | 0.090 | 0.120 | 0.180 | 0.240 | 0.300 | 0.375 | 0.500 | 0.625 |
| 81.25 | 0.007625 | 0.01525 | 0.0305 | 0.061 | 0.0915 | 0.122 | 0.183 | 0.244 | 0.305 | 0.38125 | 0.5015 | 0.62625 |
| 85 | 0.00825 | 0.0165 | 0.033 | 0.066 | 0.099 | 0.132 | 0.198 | 0.264 | 0.330 | 0.4125 | 0.525 | 0.6625 |
| 100 | 0.01 | 0.02 | 0.04 | 0.08 | 0.12 | 0.16 | 0.24 | 0.32 | 0.40 | 0.50 | 0.64 | 0.80 |
| 120 | 0.012 | 0.024 | 0.048 | 0.096 | 0.144 | 0.192 | 0.288 | 0.384 | 0.480 | 0.600 | 0.768 | 0.960 |
| 130 | 0.013 | 0.026 | 0.052 | 0.104 | 0.156 | 0.208 | 0.312 | 0.416 | 0.520 | 0.650 | 0.825 | 1.040 |
| 150 | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.18 | 0.24 | 0.36 | 0.48 | 0.60 | 0.75 | 0.96 | 1.20 |
| 162.5 | 0.01625 | 0.0325 | 0.065 | 0.13 | 0.195 | 0.26 | 0.39 | 0.52 | 0.65 | 0.8125 | 1.025 | 1.2875 |
| 200 | 0.02 | 0.04 | 0.08 | 0.16 | 0.24 | 0.32 | 0.48 | 0.64 | 0.80 | 1.00 | 1.28 | 1.60 |
| 212.5 | 0.02125 | 0.0425 | 0.085 | 0.17 | 0.255 | 0.34 | 0.51 | 0.68 | 0.85 | 1.0625 | 1.3275 | 1.6625 |
| 250 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.30 | 0.40 | 0.60 | 0.80 | 1.00 | 1.25 | 1.60 | 2.00 |
| 260 | 0.026 | 0.052 | 0.104 | 0.208 | 0.312 | 0.416 | 0.624 | 0.832 | 1.040 | 1.300 | 1.640 | 2.050 |
| 300 | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.24 | 0.36 | 0.48 | 0.72 | 0.96 | 1.20 | 1.50 | 1.92 | 2.40 |
| 400 | 0.04 | 0.08 | 0.16 | 0.32 | 0.48 | 0.64 | 0.96 | 1.28 | 1.60 | 2.00 | 2.56 | 3.20 |
| 500 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.40 | 0.60 | 0.80 | 1.20 | 1.60 | 2.00 | 2.50 | 3.20 | 4.00 |
| 600 | 0.06 | 0.12 | 0.24 | 0.48 | 0.72 | 0.96 | 1.44 | 1.92 | 2.40 | 3.00 | 3.84 | 4.80 |
| 625 | 0.0625 | 0.125 | 0.25 | 0.50 | 0.75 | 1.00 | 1.50 | 2.00 | 2.50 | 3.125 | 3.9375 | 4.9375 |
| 650 | 0.065 | 0.13 | 0.26 | 0.52 | 0.78 | 1.04 | 1.56 | 2.08 | 2.60 | 3.25 | 4.0625 | 5.0625 |
| 850 | 0.0825 | 0.165 | 0.33 | 0.66 | 0.99 | 1.32 | 1.98 | 2.64 | 3.30 | 4.125 | 5.15625 | 6.44375 |
| 1,000 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.2 | 1.6 | 2.4 | 3.2 | 4.0 | 5.0 | 6.4 | 8.0 |
| 1200 | 0.12 | 0.24 | 0.48 | 0.96 | 1.44 | 1.92 | 2.88 | 3.84 | 4.80 | 6.00 | 7.68 | 9.60 |
| 1250 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.25 | 7.875 | 9.875 |
| 2000 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 2.4 | 3.2 | 4.8 | 6.4 | 8.0 | 10.0 | 12.8 | 16.0 |
| 2400 | 0.24 | 0.48 | 0.96 | 1.92 | 2.88 | 3.84 | 5.76 | 7.68 | 9.60 | 12.0 | 15.36 | 19.2 |
| 2500 | 0.25 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 6.0 | 8.0 | 10.0 | 12.5 | 15.625 | 19.625 |
| 3250 | 0.325 | 0.65 | 1.3 | 2.6 | 3.9 | 5.2 | 7.8 | 10.4 | 13.6 | 17.0 | 21.25 | 26.625 |
| 5,000 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 6.0 | 8.0 | 12.0 | 16.0 | 20.0 | 25.0 | 32.0 | 40.0 |
| 6500 | 0.625 | 1.25 | 2.5 | 5.0 | 7.5 | 10.0 | 15.0 | 20.0 | 25.0 | 31.25 | 39.375 | 49.375 |
| 8500 | 0.825 | 1.65 | 3.3 | 6.6 | 9.9 | 13.2 | 19.8 | 26.4 | 33.0 | 41.25 | 51.5625 | 64.4375 |
| 10,000 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 8.0 | 12.0 | 16.0 | 24.0 | 32.0 | 40.0 | 50.0 | 64.0 | 80.0 |
| 20,000 | 2.0 | 4.0 | 8.0 | 16.0 | 24.0 | 32.0 | 48.0 | 64.0 | 80.0 | 100.0 | 128.0 | 160.0 |

[0102] 相当于优选的 (S)-普拉克索的无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 药剂量的 DAE 可以在 0.5mg 以下,优选地 0.05mg 以下。

[0103] 此外,表 4 显示作为 (R)-普拉克索用量(左手列)和相对比率(顶行)函数的 DAE。参考表 4,可以选择允许具有特定的 DAE 的 (R)-普拉克索药剂量的单位剂量。

[0104] 表 4:作为 (R)-普拉克索用量和相对比率函数的 DAE(假设 100%手性纯度的 (R)-普拉克索)

[0105]

| | 20,000 | 10,000 | 5,000 | 2,400 | 1,700 | 1,300 | 650 | 400 | 300 | 200 | 100 | 50 |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| 2.5 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 5 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 6.25 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 12.5 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 |
| 15 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.300 |
| 20 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.400 |
| 25 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 | 0.500 |
| 40 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.400 | 0.800 |
| 50 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 | 0.500 | 1.000 |
| 60 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.300 | 0.600 | 1.200 |
| 65 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.217 | 0.325 | 0.650 | 1.300 |
| 80 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.267 | 0.400 | 0.800 | 1.600 |
| 85 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.213 | 0.283 | 0.425 | 0.850 | 1.700 |
| 100 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 | 0.333 | 0.500 | 1.000 | 2.000 |
| 130 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.325 | 0.433 | 0.650 | 1.300 | 2.600 |
| 150 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.375 | 0.500 | 0.750 | 1.500 | 3.000 |
| 162.5 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.406 | 0.542 | 0.813 | 1.625 | 3.250 |
| 200 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.500 | 0.667 | 1.000 | 2.000 | 4.000 |
| 260 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.650 | 0.867 | 1.300 | 2.600 | 5.200 |
| 300 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.231 | 0.462 | 0.750 | 1.000 | 1.500 | 3.000 | 6.000 |
| 325 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 | 0.500 | 0.813 | 1.083 | 1.625 | 3.300 | 6.500 |
| 340 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.262 | 0.523 | 0.850 | 1.133 | 1.700 | 3.400 | 6.800 |
| 350 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.206 | 0.269 | 0.538 | 0.875 | 1.167 | 1.750 | 3.500 | 7.000 |
| 400 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.235 | 0.308 | 0.615 | 1.000 | 1.333 | 2.000 | 4.000 | 8.000 |
| 480 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.282 | 0.369 | 0.738 | 1.200 | 1.600 | 2.400 | 4.800 | 9.600 |
| 500 | 0.0000 | 0.0000 | 0.200 | 0.208 | 0.294 | 0.385 | 0.769 | 1.250 | 1.667 | 2.500 | 5.000 | 10.000 |
| 600 | 0.0000 | 0.0000 | 0.200 | 0.250 | 0.353 | 0.462 | 0.923 | 1.500 | 2.000 | 3.000 | 6.000 | 12.000 |
| 850 | 0.0000 | 0.0000 | 0.200 | 0.354 | 0.500 | 0.654 | 1.308 | 2.125 | 2.833 | 4.250 | 8.500 | 17.000 |
| 1,000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.200 | 0.417 | 0.588 | 0.769 | 1.538 | 2.500 | 3.333 | 5.000 | 10.000 | 20.000 |
| 1200 | 0.0000 | 0.0000 | 0.240 | 0.500 | 0.706 | 0.923 | 1.846 | 3.000 | 4.000 | 6.000 | 12.000 | 24.000 |
| 1250 | 0.0000 | 0.0000 | 0.250 | 0.523 | 0.735 | 0.962 | 1.923 | 3.125 | 4.200 | 6.300 | 12.500 | 25.000 |
| 1300 | 0.0000 | 0.0000 | 0.260 | 0.542 | 0.765 | 1.000 | 2.000 | 3.250 | 4.300 | 6.500 | 13.000 | 26.000 |
| 1500 | 0.0000 | 0.0000 | 0.300 | 0.625 | 0.882 | 1.154 | 2.308 | 3.750 | 5.000 | 7.500 | 15.000 | 30.000 |
| 1700 | 0.0000 | 0.0000 | 0.340 | 0.708 | 1.000 | 1.308 | 2.615 | 4.250 | 5.700 | 8.500 | 17.000 | 34.000 |
| 2000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.400 | 0.833 | 1.176 | 1.538 | 3.077 | 5.000 | 6.700 | 10.000 | 20.000 | 40.000 |
| 2400 | 0.0000 | 0.240 | 0.480 | 1.000 | 1.412 | 1.846 | 3.692 | 6.000 | 8.000 | 12.000 | 24.000 | 48.000 |
| 2500 | 0.0000 | 0.250 | 0.500 | 1.042 | 1.471 | 1.923 | 3.846 | 6.250 | 8.300 | 12.500 | 25.000 | 50.000 |
| 3250 | 0.0000 | 0.325 | 0.650 | 1.354 | 1.912 | 2.500 | 5.000 | 8.125 | 10.800 | 16.300 | 32.500 | 65.000 |
| 4000 | 0.0000 | 0.400 | 0.800 | 1.567 | 2.353 | 3.077 | 6.154 | 10.000 | 13.300 | 20.000 | 40.000 | 80.000 |
| 5,000 | 0.250 | 0.500 | 1.000 | 2.083 | 2.941 | 3.846 | 7.700 | 12.500 | 16.700 | 25.000 | 50.000 | 100.000 |
| 6500 | 0.325 | 0.650 | 1.300 | 2.708 | 3.822 | 5.000 | 10.000 | 16.300 | 21.700 | 32.500 | 65.000 | 130.000 |
| 8500 | 0.425 | 0.850 | 1.700 | 3.542 | 5.000 | 6.538 | 13.100 | 21.300 | 28.300 | 42.500 | 85.000 | 170.000 |
| 1,0000 | 0.500 | 1.000 | 2.000 | 4.167 | 5.882 | 7.692 | 15.400 | 25.000 | 33.300 | 50.000 | 100.000 | 200.000 |
| 12000 | 0.600 | 1.200 | 2.400 | 5.000 | 7.059 | 9.231 | 18.500 | 30.000 | 40.000 | 60.000 | 120.000 | 240.000 |
| 20000 | 1.000 | 2.000 | 4.000 | 8.333 | 11.765 | 15.385 | 30.800 | 50.000 | 66.700 | 100.000 | 200.000 | 400.000 |
| 25,000 | 1.250 | 2.500 | 5.000 | 10.417 | 14.706 | 19.231 | 38.500 | 62.500 | 83.300 | 125.000 | 250.000 | 500.000 |
| 35,000 | 1.750 | 3.500 | 7.000 | 14.583 | 20.588 | 26.923 | 53.800 | 87.500 | 116.700 | 175.000 | 350.000 | 700.000 |
| 5,0000 | 2.500 | 5.000 | 10.000 | 20.833 | 29.412 | 38.462 | 76.900 | 125.000 | 166.700 | 250.000 | 500.000 | 1,000.000 |
| 75,000 | 3.750 | 7.500 | 15.000 | 31.250 | 44.118 | 57.692 | 115.400 | 187.500 | 250.000 | 375.000 | 750.000 | 1,500.000 |
| 1,00000 | 5.000 | 10.000 | 20.000 | 41.667 | 58.824 | 76.923 | 153.800 | 250.000 | 333.300 | 500.000 | 1,000.000 | 2,000.000 |

[0106] DAE 在 0.2 以下,或 5 以下。

[0107] 本文描述的较高的相对比率进一步表明 (R)-普拉克索的给定剂量在超过所述可接受的 DAE 之前可以包含一定量的 (S)-普拉克索杂质。例如,假设 100% 手性纯度的 (R)-普拉克索,如在狗的研究中 (R)-普拉克索对 (S)-普拉克索的 NOAEL 比例表明的,表 3 显示 25mg 剂量的 (R)-普拉克索导致在相对比率 20,000 时的 0.00125DAE。理论上,可以添加额外的 1.4mg 的 (S)-普拉克索而不超过针对普拉克索的单次剂量 MTD 的 DAE,而在超过 (S)-普拉克索的优选 NOAEL 药剂剂量前,可以添加额外的 0.045mg (S)-普拉克索。这些组合物可以是 96% 纯和 99.8% 纯。与此相对照,使用来自文献的相对亲合力比 9,25mg 的 100% 纯的 (R)-普拉克索将导致 2.78DAE,表明即使是 100% 的纯度也不足以避免不良副作用。因此,本发明进一步提供 (R)-普拉克索的特定剂量,所述特定剂量出乎意料地耐受小量的 (S)-普拉克索杂质。

[0108] 不希望受缚于理论,本发明的组合物的神经保护作用可能至少部分地源自 (R)-普拉克索通过三种机理的至少一种预防神经细胞死亡的能力:(1) (R)-普拉克索可能能够降低具损伤的线粒体能量产生的细胞中活性氧 (reactive oxygen species) 的形成;(2) (R)-普拉克索可以部分地恢复降低的线粒体膜电势,所述线粒体膜电势与阿尔茨海默氏、帕金森氏以及肌萎缩性脊髓侧索硬化疾病有关;以及 (3) (R)-普拉克索可以阻断凋亡细胞死亡路径,所述凋亡细胞死亡路径是由阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化病和线粒体损伤的药理模型产生的。

[0109] 尽管实践中或测试本发明的实施方案中可以使用与本文描述的方法和材料相似的任何方法和材料,现在描述优选的方法、设备和材料。

[0110] 药物组合物

[0111] 本发明的各种实施方案包含药物组合物,所述药物组合物包含有效量的 (R)-普拉克索和有效量的一种或更多种次级试剂。这样的实施方案中,有效量的 (R)-普拉克索和有效量的一种或更多种次级试剂可以在分开的药物组合物中,或者在单次剂量药物组合物中辅助地提供。每种组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂或载体。

[0112] 如此,本发明的某些实施方案提供包含 (R)-普拉克索的组合物。本发明的组合物可以包含具有至少大于 96% 手性纯度的 (R)-普拉克索。例如,手性纯度可以是至少 99.5%、至少 99.6%、至少 99.7%、至少 99.8%、至少 99.9%、至少 99.95%,或优选地至少 99.99%。一些实施方案中,组合物可以具有针对 (R)-普拉克索为 99.90% 或更大的手性纯度,并且其他实施方案中,组合物具有针对 (R)-普拉克索为 99.95% 或更大的手性纯度。还有其他的实施方案中,组合物具有针对 (R)-普拉克索为 99.99% 或更大的手性纯度,并且某些实施方案中,针对 (R)-普拉克索的手性纯度是 100%。

[0113] 本文使用的高手性纯度的 (R)-普拉克索可以容许具有宽的各自和日剂量范围的治疗组合物。例如,一些实施方案中,(R)-普拉克索的量可以是约 0.01mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天,从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天,从约 0.1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天,从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天,从约 1,000mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天,或从约 1mg/kg/天到约 100mg/kg/天。其他实施方案中,(R)-普拉克索的量可以是约 3mg/kg/天到约 70mg/kg/天。还要其他的实施方案中,(R)-普拉克索的量可以是约 7mg/kg/天到约 40mg/kg/天。再其他的实施方案中,(R)-普拉克索的量可以是约 3mg/kg/天到约

50mg/kg/天。另外的实施方案中,用量可以是10mg/天到1,500mg/天,更优选地100mg/天到600mg/天。组合中(R)-普拉克索的量可以优选地是约25mg到约5,000mg,约50mg到约5,000mg,从约100mg到约3,000mg,从约300mg到约1,500mg,从约500mg到约1,000mg。再另外的实施方案中,组合中(R)-普拉克索的量可以是约从约25mg到约5,000mg,从约50mg到约5,000mg,从约100mg到约5,000mg,从约200mg到约5,000mg,从约250mg到约5,000mg,从约300mg到约5,000mg,从约400mg到约5,000mg,从450mg到约5,000mg,从约200mg,到约3,000mg,从约250mg到约3,000mg,从约300mg到约3,000mg,从约400mg到约3,000mg,从450mg到约3,000mg,从约100mg到约1,000mg,从约200mg到约1,000mg,从约250mg到约1,000mg,从约300mg到约1,000mg,从约400mg到约1,000mg,从约600mg到约1,000mg,或从450mg到约1,000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的量是从约600mg到约900mg。该剂量可以作为单次日剂量来给予,或者可以被分成是全天中给予的若干剂量,例如,1到5个剂量,优选地每天二到三个剂量。一些实施方案中,(R)-普拉克索的量是从约50mg到约5000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的量是从约100mg到约3000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的量是从约300mg到约1500mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的量是从约500mg到约1000mg。一些实施方案中,组合物适于口服给予。一些实施方案中,组合物是固体口服剂型。

[0114] 一些实施方案中,一种或更多种次级治疗试剂,例如多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT抑制剂、MOA抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA)受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B型单胺氧化酶(MOAB)抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl1诱导剂、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合,可以与(R)-普拉克索一起辅助地给予。

[0115] 示例性多巴胺激动剂包含,但不限于,阿扑吗啡、卡比多巴/左旋多巴、溴隐亭、麦角乙脞、卡麦角林和吡贝地尔。示例性多巴胺能激动剂包含,但不限于,罗匹尼罗、罗替戈汀、培高利特、金刚烷胺。示例性COMT抑制剂包含,但不限于,恩他卡朋和托卡朋。示例性MOA抑制剂包含,但不限于,司来吉兰、雷沙吉兰吗氯贝胺、异噻唑酰肼、苯乙肼、反苯环丙胺、尼亚拉胺、异烟酰异丙肼、异丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、右旋安非他明、EVT 302(Evotec, Inc.)、Ro 19-6491(Hoffman-La Roche, Inc.)、Ro 19-6327(Hoffman-La Roche, Inc.)、丙炔苯丙胺、帕吉林和拉多斯迪戈(TV-3326)。示例性兴奋性氨基酸拮抗剂包含,但不限于他仑帕奈。

[0116] 具体实施方案中,是多巴胺激动剂的一种或更多种次级试剂,例如,D2/D3激动剂,可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。这样的实施方案中,(R)-普拉克索发挥神经保护作用,而D2/D3激动剂激活多巴胺受体。本发明不限于任何具体的多巴胺激动剂,并且本领域已知的任何多巴胺激动剂或多巴胺激动剂的组合均可以与本发明的实施方案中的(R)-普拉克索组合使用。例如,有用的D2/D3激动剂可以包含,但不限于,普拉克索((6S)-4,5,6,7-四氢-N6-丙基-2,6-苯并噻唑-二胺,如Mirapex®)、罗匹尼罗(如Requip®)、卡比多巴、左旋多巴、恩他卡朋(如COMtan®)、卡比多巴/左旋多巴(如Sinemet®)、卡比多巴/左旋多巴/恩他卡朋(如Stalevo®)、司来吉兰(如Eldpryyl®)

)、罗替戈汀 (如 Neupro®)、雷沙吉兰 (如 Azilect®)、阿扑吗啡 (如 Apokyn®)、溴隐亭 (如 Parlodel®)、金刚烷胺 (如 Symmetrel®) paltroden、扎利罗登、他仑帕奈及其组合。这样的实施方案中,次级试剂可以具有基本上比 (R)-普拉克索更大的 DAE。由此,(R)-普拉克索与一种或更多种多巴胺激动剂的组合可以导致提供高 NAE 和高 DAE 两者的多组分系统或药物组合物,并且所述多组分系统或药物组合物产生良好的神经保护作用和改进的多巴胺活性两者。

[0117] 例如,与 (R)-普拉克索一起辅助地给予的多巴胺激动剂的日用量可以是治疗有效量,例如,从约 2mg 到约 6mg 的阿扑吗啡,直到约 1000mg 的左旋多巴,与卡比多巴组合的直到约 1000mg 的左旋多巴,其中卡比多巴 / 左旋多巴的比率是 1 : 4 或 1 : 10,从约 2mg 到约 24mg 的罗匹尼罗,从约 2mg 到约 6mg 的罗替戈汀,从约 0.05mg 到约 5mg 的培高利特,从约 100 到约 400mg 的金刚烷胺,从约 200mg 到约 1600mg 的恩他卡朋,从约 300mg 到约 600mg 的托卡朋,约 10mg 的司来吉兰,从约 0.5mg 到约 1mg 的雷沙吉兰。

[0118] 实施方案的多巴胺激动剂可以以治疗有效的任何合适的剂量提供。例如,一些实施方案中,(S)-普拉克索可以以不超过约 1.0mg 的量提供。其他实施方案中,(S)-普拉克索的无效药剂量是不超过约 0.75mg,约 0.5mg,约 0.25mg,或者约 0.125mg 的量。一些实施方案中,(S)-普拉克索的无效药剂量小于约 0.125mg。

[0119] 各种实施方案中,有效量的一种或更多种生长因子和 / 或神经营养因子可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予,所述一种或更多种生长因子和 / 或神经营养因子例如,但不限于,胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、IGF-1 腺病毒相关病毒 (IGF-1AAV)、美卡舍明-林菲培 (IPLEX)、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、肝细胞生长因子 (HGF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF),或其组合。例如,一些实施方案包含这样的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的 (R)-普拉克索和有效量的 IGF-1。这样的实施方案中,有效量的 (R)-普拉克索和有效量的 IGF-1 可以以分开的药物组合物或者以单次剂量药物组合物辅助地提供,其中每种组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂或载体。

[0120] IGF-1 系统包含三个结构上相关的配体 (IGF-1、IGF-2 和胰岛素),它们各自的受体,以及至少六个 IGF-1 结合蛋白 (IGFBP) 与 IGF-1 可以在周围和中枢神经系统内发挥多重作用。大多数循环的 IGF-1 被 IGFBPs 结合并被隐蔽,由此延长 IGF-1 的半衰期,调节其分布,并控制其在各种组织中的生物利用度。IGF-1 的功能经由 IGF-1R 来介导,所述 IGF-1R 是具有两个细胞外 α -亚基 (含有配体结合位点) 和两个跨膜 β -亚基 (具有在配体结合上的酪氨酸激酶活性,并且催化 β -亚基的胞内结构域上酪氨酸残基的自动磷酸化) 的异四聚体。受体的自动磷酸化造成衔接分子胰岛素受体底物 1 和 2 (IRS1 和 IRS2) 的补充。磷酸化作用时,IRS 蛋白激活包含 PI3K/Akt 和 p44/42MAPK 通路的信号通路。

[0121] 连接到 IGF-1 信号的额外的通路包含 JNK、p38MAPK 和 mTOR 信号通路。由 IGF-1 激活的信号通路导致宽范围的细胞效应 (effects),包含细胞增殖、分化和细胞凋亡的抑制。IGF-1 的神经保护性质已经在神经退行的许多模型中被论述。例如,Sakowski 等人,1Amyotrophic Lateral Sclerosis,1-11 (2008) 已显示 IGF-1 在包含人类神经母细胞瘤细胞、背根神经节细胞和运动神经元的神经细胞类型中的有益作用。额外地,在细胞系和动物模型中的研究给出对 IGF-1 作为针对 ALS 的治疗的潜力的洞察,并且体外研究表明,IGF-1 在 ALS 模型中可能具有神经保护性质。例如,一个这样的模型系统中,初级胚胎大鼠脊髓运

动神经元,其表达 IGF-1R 并响应于外源性 IGF-1 治疗。使用初级运动神经元培养细胞的研究证明,IGF-1 预防谷氨酸盐诱导的半胱天冬酶 -3 分裂、DNA 片段化和细胞死亡。这些研究中 IGF-1 的保护作用的窗口在暴露于谷氨酸盐之后为小的,并且意味着 IGF-1 的作用可能影响细胞死亡激活中的早期事件。这些研究表明,PI3K/Akt 和 p44/42MAPK 信号通路的激活可能有助于 IGF-1 的保护作用,如利用通路特异性小分子抑制剂所确定的。

[0122] 这些研究牵涉的信号通路还与产后皮质脊髓运动神经元 (CSMN,其在 ALS 中经受退化) 中的轴突生长相关。这些研究证实,IGF-1 导致 CSMN 中 PI3K/Akt 和 p44/42MAPK 信号通路的激活,并且表明,这些通路的阻滞造成轴突生长中的缺陷。SH-SY5Y 神经元和初级运动神经元中 IGF-1 的腺病毒相关病毒 (AAV)-介导的表达还引起显著的对抗谷氨酸盐诱导的毒性的保护。没有 AAV-IGF-1 表达的相邻神经元也被保护抵抗谷氨酸盐诱导的毒性,表明该递送方法产生从转染细胞释放的生物活性的 IGF-1。总之,这些数据表明,IGF-1 对运动神经元是保护性的,激活与细胞存活相关联的信号通路,并且促进轴突生长。

[0123] IPLEX 是人类胰岛素样生长因子 -1 (rhIGF-1) 和人类胰岛素样生长因子结合蛋白 -3 (rhIGFBP-3) 的杂交蛋白复合物,其用于治疗具有严重初级 IGF-1 缺陷儿童中的生长障碍,并且起可以提供针对诸如 ALS 和肌营养不良的神经退行性疾病的治疗。胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 是强力促进多巴胺能和运动神经元的存活和分化的小蛋白。肝细胞生长因子 (HGF) 是由间质细胞分泌的旁分泌细胞生长、能动性和形态发生因子,并且靶向于和主要作用于上皮和内皮细胞。HGF 通过再结合到原癌基因 c- 蛋氨酸受体后激活酪氨酸激酶级联信号,来调节细胞生长、细胞能动性和形态发生,并且在胚胎器官发育、成人器官再生和伤口愈合中有着重要作用。其刺激有丝分裂、细胞能动性和矩阵入侵 (matrix invasion) 的能力可以为 HGF 提供以在血管生成和组织再生中的核心作用。粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 是已显示可保护培养的运动神经元避免凋亡的神经营养因子,其已显示在 ALS 小鼠中增加运动神经元的存活并且降低肌肉失神经萎缩 (muscular denervation atrophy)。G-CSF 是临床上耐受性良好的,并且穿过完整的血脑屏障。

[0124] 各种实施方案中,有效量的一种或更多种抗氧化剂、抗炎剂和免疫调节剂 (例如,但不限于,AEOL 10150、头孢曲松、雷公藤红素、辅酶 Q10、克帕松、cox-2 抑制剂 (包含尼美舒利)、环孢菌素、依布硒啉、依达拉奉 (radicut)、异丙嗪、它莫西芬、沙利度胺、维生素 E、VP025 或其组合) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。不希望受缚于理论,实质证据表明,炎症性与氧化性损伤两者均对 ALS 中运动神经元退化的发病机制有贡献。因此,将 (R)-普拉克索与一种或更多种抗氧化剂、抗炎剂和免疫调节剂组合可以提供较之单独的 (R)-普拉克索改进的或协同的神经保护活性。

[0125] AEOL-10150,一种类似于过氧化物歧化酶的催化位点的小分子抗氧化剂,是针对 ALS、中风、脊髓损伤、肺部发炎和黏膜炎的潜在治疗,其以单次剂量和多重剂量两者似乎均是安全且耐受性良好的。头孢三嗪是起抑制细菌合成途径作用的 β -内酰胺抗生素,其已显示为谷氨酸盐受体 (GLT1) 的强力刺激剂,谷氨酸盐受体是神经系统中主要的兴奋性神经递质,其激活是由谷氨酸转运体 (GLT1) 来处理的。头孢三嗪增加脑中 GLT1 的表达,并且正调节 GLT-1 的生物化学和功能活性,并且似乎延迟神经元和肌肉力量的损失并增加 ALS 的小鼠模型中的存活。谷氨酰胺对于正常的兴奋性突触传递是重要的,而在包括 ALS、中风、脑肿瘤和癫痫的急性和慢性神经系统紊乱中涉及谷氨酰胺的机能障碍。雷公藤红素是显著

改进 ALS 的小鼠模型中体重减轻、运动表现,并且延迟疾病起始的强力抗炎化合物。辅酶 Q10 (CoQ10) 是线粒体辅因子,并且是有力的抗氧化剂,其已显示可在包括帕金森氏症、心脏病和癌症的许多病况中以低水平自然积聚。最近已有报道,CoQ10 可以延长诸如 ALS 的若干神经退行性紊乱的小鼠模型中的存活。

[0126] ALS 中的炎症过程似乎涉及 T 细胞的浸润和与脑和脊髓中运动神经元损伤共定位的抗原呈递细胞的激活。T 细胞可以通过细胞间接触或细胞因子分泌损伤运动神经元,或者通过小胶质细胞和巨噬细胞的激活间接地促成运动神经元损伤。或者,T 细胞浸润可以是与死亡的运动神经元的清除有关的附带现象。神经炎症和神经退化的动物模型表明,T 细胞响应可以是神经保护性的或者甚至增强神经形成。因此,有可能 T 细胞可以被诱导来减缓 ALS 中运动神经元破坏并协助修复。克帕松(醋酸格拉替雷(glatiramer acetate))是似乎诱导 CD8T 细胞响应的免疫调节剂,其已显示动物模型中治疗 ALS 的可喜成果。

[0127] Cox-2 抑制剂,例如尼美舒利,是一种直接靶向于 cox-2 的非甾体抗炎药-2 (NSAID),cox-2 是一种造成炎症和疼痛的酶,在 ALS 型神经退化的动物模型、细胞培养模型中的实验研究,以及死后 ALS 脑的研究中已暗示其为 ALS 治疗的潜在治疗剂。例如,具尼美舒利的预防性膳食补充剂导致运动损伤起始的显著延迟,并且减小颈部脊髓中促炎前列腺素的 cox-2 介导的向正常水平的诱导,这提供 cox-2 抑制剂在 ALS 中治疗应用的证据。

[0128] 环孢菌素是线粒体通透性(permeability)孔的抑制剂,并且是抗炎/免疫抑制剂,其已显示增加 ALS 的动物模型中的存活。依布硒啉似乎影响包括经由 NMDA 氧化还原位点调控 NMDA 功能,以及抑制包含 p38MAPK 和 JNK 的若干激酶的多重通路,其可以预防诸如 AP-1 的某些转录因子的结合。依达拉奉是用于治疗脑缺血自由基清除剂,其可以减缓 ALS 模型小鼠中症状进展和运动神经元退化。异丙嗪是已显示可延迟小鼠中 ALS 起始的 H1 受体拮抗剂抗组胺剂和止吐剂。它莫西芬是用于治疗乳腺癌的选择性雌激素受体调控剂。最近,它莫西芬已被暗示为可以降低 ALS 中过量的谷氨酸盐在运动神经元上毒性作用的具有抗谷氨酸活性的蛋白激酶 C 抑制剂。沙利度胺,一种小分子药物,抑制可以容易地穿过血脑屏障的 TNF- α 蛋白的合成,其可以减少炎症。TNF- α 在中枢神经系统神经发炎介导的细胞死亡中起主要作用,并且沙利度胺可以减少与由位于脑中的巨噬细胞(小胶质细胞)响应于各种刺激而分泌的 TNF- α 相关联的神经发炎。VP025 抑制神经发炎并且似乎通过与免疫细胞的相互作用导致细胞因子的调控,而减缓 ALS 的进展。抗氧化剂维生素 E(α -生育酚)已显示可减缓表达在某些形式的家族性 ALS 中发现的过氧化物歧化酶基因中突变的转基因小鼠中麻痹的起始和进展。

[0129] 一些实施方案中,有效量的一种或更多种抗谷氨酸能剂和离子通道阻滞剂(例如,但不限于,FP-0011、美金刚胺、N-乙酰化- α -连接的酸性二肽酶(NAALADase)抑制剂、尼莫地平、利鲁唑或其组合)可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。过量的谷氨酸盐水平已显示对神经元有毒,并且有证据表明直接和间接的谷氨酸盐毒性均可能有助于诸如 ALS 的疾病中运动神经元退化的发病机制。

[0130] FP0011 是可以降低突触前的谷氨酸水平的抗谷氨酸能化合物,并且显示强神经保护性质。美金刚胺是非竞争性 N-甲基-d-天冬氨酸盐(NMDA)受体拮抗剂,其已显示在体外和在神经退行性疾病的动物模型中可保护神经元以免 NMDA 或谷氨酸盐诱导的毒性。N-乙酰化- α -连接的-酸性-二肽酶(NAALADase)在神经损伤期间将 N-乙酰基-天冬酰胺

基-谷氨酸盐转化为谷氨酸盐,并且可以体现在神经退行性紊乱的治疗中阻滞过量谷氨酸盐的释放而不干扰正常脑功能的新途径。尼莫地平是二氢吡啶钙通道阻滞剂,其可以对抗兴奋性氨基酸受体激活,减少钙进入受损的神经元,并且可以帮助减缓或逆转 ALS。利鲁唑是抗惊厥剂和神经保护试剂,其特异性地阻滞钠通道在它们的非活化状态。利鲁唑已显示可显著延长整个群体中延髓起始组中的存活。

[0131] 其他实施方案中,有效量的一种或更多种 AMPA 受体拮抗剂(例如,但不限于,1,2,3,4-四氢-6-硝基-2,3-二氧-苯并[f]喹啉-7-磺酰胺(NBQX)、他仑帕奈或其组合)可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。AMPA 拮抗剂已显示在 ALS 小鼠模型中明显的有益作用,包含延长的存活以及维持或改进的运动功能。

[0132] 1,2,3,4-四氢-6-硝基-2,3-二氧-苯并[f]喹啉-7-磺酰胺(NBQX)是可以降低兴奋毒性的 AMPA 受体拮抗剂,兴奋毒性已在 ALS 中的选择性运动神经元损失中有涉及。他仑帕奈是预防谷氨酸盐兴奋毒性(谷氨酸盐兴奋毒性可能引发运动神经元死亡)的选择性 AMPA 受体拮抗剂。他仑帕奈已在小组患有 ALS 的人类受试者中被研究,显示与用安慰剂治疗的那些相比较,ALS 功能评级量表中的积极趋势。

[0133] 还有其他的实施方案中,有效量的一种或更多种热休克蛋白诱导剂、蛋白解聚剂或蛋白下调剂(例如,但不限于阿瑞洛莫、ISIS 333611、锂、错误折叠的 SOD-1 抗体、rhHSP70、TDP-43 拮抗剂以及海藻糖或其组合)可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。

[0134] 阿瑞洛莫已显示可保护经受物理创伤的运动神经,并且通过放大“分子伴侣”蛋白由此增强细胞修复受损的、错误折叠的蛋白的天然能力,来加速动物中先前受损的神经的再生。由此,阿瑞洛莫可以提供细胞保护以免错误折叠的毒性蛋白(错误折叠的毒性蛋白被认为引起许多神经退行性疾病)并且在多种神经退行性疾病(包含例如 ALS)中具有宽泛的应用范围。ISIS 333611 抑制 Cu/Zn 过氧化物歧化酶(SOD1),一种与家族形式的 ALS 相关联的分子,并且 ISIS 333611 直接到脑脊髓液的递送显著减少了神经元与周围细胞中突变蛋白的产生,并且已显示可延长显示 ALS 特征的大鼠的寿命。锂已在多种疾病模型(例如脑缺血和 kainite 毒性)中显示具备神经保护性质,并且似乎具有通过抑制肌醇-单磷酸酶 1 而促进自体吞噬的能力。在 ALS 的疾病模型中,锂通过自体吞噬的激活,而延迟疾病起始,并且增加寿命,增加运动神经元中线粒体的数量,并且抑制反应性星形细胞增生(astrogliosis)。

[0135] 错误折叠 SOD1 已经成为携带突变 SOD1 基因的患有 ALS 的个体中运动神经元退化的潜在机制。SOD1 的暴露-二聚体界面(SEDI)抗体仅识别那些其中天然二聚体被扰乱或错误折叠的 SOD1 构象,并且通过特异地结合到错误折叠的蛋白,SEDI 已显示可改善细胞质中的突变蛋白沉积并且增加寿命。

[0136] 在压力条件存活的最常见的细胞机制之一是热休克反应,其特性为某些基因转录的增加,导致可诱导热休克蛋白的产生,并且不充分的 HSP70 的可获得性可能对 ALS 鼠中运动神经元死亡有贡献。HSP70 的表达已显示赋予神经保护,并且重组的人类 HSP70(rhHSP70)的外源性递送已显示在 ALS 小鼠模型中增加寿命,延迟症状起始,维持运动功能,以及延长运动神经元存活。

[0137] 证据表明,泛素化的 TARDNA 结合蛋白(TDP-43)与 ALS 之间的病理生理学联系,以及 TDP-43 包涵物(inclusions)已显示在 ALS 的发病机制中起作用。因此,TDP-43 拮抗剂

可以具有在神经退行性疾病上的治疗作用。海藻糖是由两个 α -葡萄糖单元之间的由 α - α -1,1-糖苷键形成的天然的 α -连接的二糖,其可以抑制亨廷顿氏病模型中多谷氨酰胺诱导的蛋白在体外和体内的聚集。

[0138] 再其他的实施方案中,有效量的一种或更多种 MOAB 抑制剂(例如,但不限于,R(+)-N-炔丙基-1-氨基茛菪满(雷沙吉兰))可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。雷沙吉兰是 MOAB 的不可逆抑制剂,其已显示具有在神经退行性紊乱中的临床前和临床的运动功能两者以及存活上显著的剂量依赖性的治疗效果。

[0139] 另外的实施方案中,有效量的一种或更多种多靶向试剂(例如,但不限于,4-[2(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二叔丁基苯酚(BN82451))可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。BN82451 属于指定为多目标或杂交分子的小分子家族,其为口服活性的,穿透中枢神经系统,并且发挥强力的神经保护(由于 Na^+ 通道阻滞、抗氧化剂性质和线粒体保护活性)以及抗炎性质(由于环氧合酶的抑制)。

[0140] 还有另外的实施方案中,有效量的一种或更多种激酶抑制剂(例如,但不限于,奥罗莫星、喹啉-2(1H)-酮衍生物、roscovitine、它莫西芬及其组合)可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。SOD1 的错误折叠导致蛋白聚集,蛋白聚集已在 ALS 的动物模型以及在人类散发性和家族性 ALS 患者中观察到,并且是小鼠中最早的可测量事件之一。蛋白聚集还可能损害或改变蛋白酶体的功能(细胞的蛋白降解机制),这转而又可改变关键的细胞周期调节蛋白(包含例如细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs),其控制细胞分裂周期)的半衰期。事实上,人类 ALS 患者的死后检查表明,神经元中 CDK4 和 CDK6 的浓度可能增加,并且星形细胞中 CDK2 的浓度可能增加。此外,人类中星形细胞和小胶质细胞以及鼠模型星形细胞和小胶质细胞的激活和增殖提高了泛发性、非特异性炎症的可能性,并且增殖因子的释放可能直接造成因增加的 CDK2 浓度而导致的异常的细胞周期的重新进入和神经元的凋亡。因此,通过抑制诸如 CDK2、CDK4 和 CDK6 的激酶来抑制细胞周期的重新进入可以保护神经元以免凋亡,并且可以保护对抗星形细胞和小胶质细胞增殖。奥罗莫星是已知的 CDK2 和 CDK5 的抑制剂,其已显示可在细胞周期的晚 G1 期和 G2/M 过渡期(前期/中期)两者中均阻滞细胞。喹啉-2(1H)-酮衍生物选择性地抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5),细胞周期蛋白依赖性激酶 5 在多种神经退行性紊乱中有涉及,例如阿尔兹海默氏疾病、ALS 以及缺血性中风。Roscovitine 是 CDK1、CDK2 和 CDK5 的强力抑制剂,其已显示可调节 C 型尼曼-匹克病(Niemann's Pick Type C disease,一种致命的神经退行性紊乱)中的神经病理学。它莫西芬已被广泛用作乳腺癌的治疗中选择性雌激素受体调控剂,并且已发现它莫西芬的新的作用模式,该新的作用模式暗示它莫西芬为具有抗谷氨酸盐活性的蛋白激酶 C 抑制剂。据认为过量的谷氨酸盐由于其在运动神经元上的毒性效应而在 ALS 中起作用。

[0141] 再另外的实施方案中,有效量的一种或更多种试剂 Bcl 诱导剂(例如,但不限于,人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1、G3139、奥利默森及其组合)可以与(R)-普拉克索一起被辅助地给予。人参皂苷 Rb1 和人参皂苷 Rg1 提取自人参的根,并且似乎可通过刺激 Bcl 表达,来保护脊髓神经元避免由谷氨酸和红藻酸,以及氧化应激引起的兴奋毒性。G3139(奥利默森)是 18-聚硫代磷酸寡脱氧核苷酸反义分子,其靶向于 Bcl-2mRNA 的起始密码子区域,并且有效地抑制 Bcl-2 转录。Bcl-2 是在线粒体外膜、内质网或外核膜中找到的优势性膜内在蛋白,其能够在人造膜中形成离子通道,并且能通过纠正跨线粒体膜的 ATP/ADP 交换中的

缺陷至少部分地阻滞细胞色素 C 释放到细胞溶质中。细胞色素 C 与 ATP、Apaf-1 和半胱天冬酶 9 酶原形成“凋亡体”复合物,其导致半胱天冬酶 9 酶原分裂成活性肽。

[0142] 一些实施方案中,有效量的一种或更多种组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂 (例如,但不限于,苯丁酸盐、scriptaid、丙戊酸及其组合) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。转录失调可以在 ALS 的发病机制中起作用。HDAC 抑制剂可以“去沉默 (desilence)”基因组,允许在正常情况下将不被表达的基因的表达,由此逆转该失调。苯丁酸钠是改进转录和转录后通路,并且促进运动神经元疾病的小鼠模型中细胞存活的 HDAC 抑制剂。Scriptaid 是改变蛋白因子表达谱的 HDAC 抑制剂,该蛋白因子通过动力蛋白激活蛋白复合物参与蛋白聚集的识别与结合。丙戊酸钠是已被证明可抑制小胶质细胞功能亢进和炎性介体的产生的 HDAC 抑制剂,似乎在 ALS 的小鼠模型中具有过氧化物歧化酶 (SOD) 的保护作用,并且刺激可以允许受损的运动神经元的再生的干细胞的活性。

[0143] 其他实施方案中,有效量的一种或更多种胶质调控剂 (例如,但不限于,ONO-2506) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。ONO-2506 通过增加星状细胞中谷氨酸盐转运体的活性来降低谷氨酸盐兴奋毒性的可能,并且已显示通过调控星状细胞的功能来抑制脑梗塞的扩张。早期的研究表明,ONO-2506 可以通过预防对脑中神经元的不可逆的损伤而呈现神经保护作用。

[0144] 再其他的实施方案中,有效量的一种或更多种线粒体能量促进剂 (例如,但不限于,白藜芦醇、肌酸、红细胞生成素、胆甾-4-烯-3-酮、胍 (TRO-19622) 及其组合) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。白藜芦醇是在红葡萄皮中发现的强力抗氧化剂,已发现其可抑制与谷氨酸盐诱导的细胞毒性相关联的钙内流入细胞。肌酸辅助 ATP (体内细胞能量的主要来源) 的形成,并且已显示通过稳定细胞膜和线粒体能量转化复合物 (其可以通过改进线粒体功能而减少运动神经元死亡) 来提供对抗神经退行性紊乱的保护机制。肌酸还可以减少氧化应激,并且增加谷氨酸摄取,并且可以帮助减少 ALS 患者中肌肉力量的丧失。红细胞生成素 (EPO) 是控制红血球生成和红细胞产生的糖蛋白激素,其最近已被确定为具有多种神经保护作用 (包含,例如炎症的减少、存活信号的增强以及神经细胞死亡的预防) 的细胞因子。胆甾-4-烯-3-酮、胍 (TRO-19622) 是显示为通过与线粒体通透性转运孔的蛋白组分相互作用,来增强运动神经元存活和生长的低分子量化合物,并且可以拯救运动神经元细胞体以避免体内的 axonomy 诱导的细胞死亡。

[0145] 还有其他的实施方案中,有效量的一种或更多种肌抑素抑制剂 (例如,但不限于,ACE-031、MYO-029 及其组合) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。肌抑素是肌肉质量的负调节物,并且抑制肌抑素身体可以自由重建肌肉组织。通过肌抑素阻滞对肌营养不良的功能改进可以提供用于诸如 DMD 和 ALS 的与肌肉萎缩相关联的疾病的疾病的治疗的新颖药理策略。ACE-031 是被开发来治疗在包含肌营养不良、ALS 以及癌症相关的肌肉丧失的疾病中涉及肌肉质量、力量和功能丧失的疾病的肌抑素抑制剂。MYO-029 被设计来结合到并且抑制肌抑素的活性的重组的人类抗体。

[0146] 某些实施方案中,有效量的一种或更多种半胱天冬酶抑制剂 (例如,但不限于,ESPA-1002、IDN-6556、普那卡生及其组合) 可以与 (R)-普拉克索一起被辅助地给予。半胱天冬酶是在 ALS 中似乎是被上调的哺乳动物细胞死亡效应蛋白。细胞凋亡、程序性细胞死亡已被证明在 CNS 中,在急性损伤以及诸如 ALS 的慢性神经退行性病况期间两者之后而发

生,并且半胱天冬酶抑制已被证明在调节过度细胞凋亡中为治疗上有效的。因此,半胱天冬酶的靶向抑制可以代表针对神经退行性紊乱的治疗的潜在治疗选择。ESPA-1002 是半胱天冬酶 8 和半胱天冬酶 9 的特异性抑制剂。IDN-6556 是已被显示为减缓 ALS 的进展的半胱天冬酶抑制剂。普那卡生是炎性半胱天冬酶白介素 -1- 转化酶 (ICE) 的抑制剂,并且已被显示为显著减缓 ALS 的症状进展。

[0147] 本发明的各种实施方案针对这样的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物,其中 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂(例如,以上列出的那些)是以分开的单位剂量被提供的,该分开的单位剂量被以分开的、各自的药物组合物给予需要治疗的患者。各种其他实施方案针对可以以单次药物组合物被给予需要治疗的患者、以单次单位剂型的、包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂(例如,以上列出的那些)的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物。这样的实施方案中,包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂两者的分开的、各自的药物组合物,以及单次药物组合物可以包含一种或更多种药学上可接受的助剂、载体或赋形剂。

[0148] 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物不受次级治疗试剂的类型的限制,并且以上描述的任何次级试剂均可以在本发明的实施方案中 useful。然而,具体实施方案中,次级试剂可以是多巴胺激动剂。例如,一个示例性实施方案中,多巴胺激动剂可以是罗匹尼罗 (Requip®),并且另一示例性实施方案中,多巴胺激动剂可以是卡比多巴 / 左旋多巴 (Sinemet®)。其他具体实施方案中,次级试剂可以是抗谷氨酸能剂。例如,一个示例性实施方案中,次级试剂可以是利鲁唑 (Rilutek®)。再其他的具体实施方案中,次级试剂可以是兴奋性氨基酸。例如,一个示例性实施方案中,次级试剂可是他仑帕奈。还有其他的实施方案中,次级试剂可以是生长因子。例如,一个示例性实施方案中,次级试剂可以是 IPLEX。另外的具体实施方案中,次级试剂可以是半胱天冬酶抑制剂。

[0149] 通常,一些实施方案的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以被用作神经保护剂,或用来在组合物要被给予的患者中提供神经保护。其他实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以在与神经退行或神经细胞死亡有关的疾病的治疗中 useful,或者用于通过神经保护剂的作用来缓解这些疾病的症状。还有其他的实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以额外地针对恢复或改进患者中神经元、视网膜和肌肉功能有用,以治疗神经退行性疾病,或与线粒体功能障碍或增加的氧化应激相关联的疾病,并且在具体实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以被用于治疗患者中的神经退行性痴呆、神经退行性运动障碍、共济失调、癫痫症、运动神经元紊乱或疾病、炎症性脱髓鞘性紊乱。

[0150] 本发明的实施方案不限于具体的作用模式。例如,一些实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以作为氧化应激或脂质过氧化的抑制剂有效,并且在氧自由基的解毒和线粒体功能正常化中 useful,其可以在多种疾病的治疗中 useful。例如,活性氧和其他自由基的增加已被与 ALS 相关联,并且至少在一些情况中可能是破坏过氧化物自由基的 SOD-1 基因中突变的结果。事实上,SOD-1 酶可能在家族性肌萎缩侧索硬化 (FALS) 的发病机理与进展中起关键作用,FALS 占有 ALS 患者的约 10%,是家族性的病例,并且其 20% 具有 SOD-1 基因中的突变。此外,最近的研究已将与 ALS 相关联的过早 (premature) 神经元死亡联系到导致线粒体中能量产生途径功能异常的突变的线粒体基因。其他实施方

案中,多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以作为针对在例如心肌和横纹肌以及视网膜组织中受损的运动功能的治疗有效,受损的运动功能与各种退行性疾病和诸如 ALS、帕金森氏症、阿尔兹海默氏以及黄斑变性的神经退行性疾病相关联。例如,本发明的某些实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以被用于年龄相关性黄斑变性的治疗中。这样的实施方案中,可以制备适于全身给予 (systemic administration)、眼部给予或者局部给予到眼的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物。因此,包含 (R)-普拉克索和以上提供的次级试剂的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以很好地适用于 ALS、帕金森氏症、阿尔兹海默氏疾病和黄斑变性的治疗。本文具体化的本发明的讨论中所提供的紊乱或疾病的任何列表仅出于示例的目的,并且不以任何方式为限制性的。因此,本发明的组合物可以在多种未列出的紊乱的治疗中 useful。

[0151] 本发明另外的实施方案针对通过给予 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗剂,来缓解与退行性和神经退行性疾病相关联的症状的方法,所述神经退行性疾病例如,ALS、帕金森氏症、阿尔兹海默氏疾病和黄斑变性,所述次级治疗剂例如多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 蛋白诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。例如,一些实施方案中,与诸如帕金森氏症和 / 或 ALS 的神经退行性紊乱相关联的细胞死亡的速率可以通过给予以上描述的各种实施方案的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物而被降低。

[0152] 各种实施方案的药物组合物可以适于口服给予,并且一些实施方案中,可以是诸如片剂或胶囊的固体口服剂型。

[0153] 具体实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 25mg 的 (R)-普拉克索和小于约 1.5 的多巴胺能活性当量 (“DAE”)。表 1 示出针对 25mg 剂量的 (R)-普拉克索的 DAE,作为剂量中 (R)-普拉克索的具体手性纯度和相对亲和力比的函数。针对多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物中 (R)-普拉克索的量、DAE、手性纯度以及剂型的实施方案 (为简要起见在本文中分别描述) 可以以任何合适组合结合。

[0154] 本发明的各种实施方案的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物中, (R)-普拉克索的手性纯度可以是至少 99.5%,至少 99.6%,至少 99.7%,至少 99.8%,至少 99.9%,至少 99.95%,或在具体实施方案中,至少 99.99%。某些实施方案中,针对 (R)-普拉克索的手性纯度可以是 100%或接近于 100%,如可被测量的。一些实施方案中,组合物具有针对 (R)-普拉克索为 99.9%或更高的手性纯度。其他实施方案中,组合物具有针对 (R)-普拉克索为 99.95%或更高的手性纯度。还要其他的实施方案中,组合物具有针对 (R)-普拉克索未 99.99%或更高的手性纯度。

[0155] 一些实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含小于约 0.5 多巴胺能活性当量 (DAE)。其他实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含小于约 0.05DAE。这些 DAE 值是源自如以上讨论的 (R)-普拉克索的无可观察不良作用水平。一些实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合

物具有比如从 (S)-普拉克索的最大耐受剂量 (MTD) 值或无效药剂量计算得到的 DAE 更小的 DAE。参考 (S)-普拉克索的无效药剂量,一些实施方案中, DAE 不超过约 1.0, 不超过约 0.75, 不超过约 0.5, 不超过约 0.25, 或不超过约 0.125。参考 MTD 量, 组合物可以具有 1.5 以下, 0.3 以下, 或 0.2 以下的 DAE。

[0156] 一些实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 50mg 的 (R)-普拉克索。其他实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 75mg 的 (R)-普拉克索。还要其他的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 125mg 的 (R)-普拉克索。再其他的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 150mg 的 (R)-普拉克索。另外的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 200mg 的 (R)-普拉克索。再另外的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 250mg 的 (R)-普拉克索。还有另外的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 300mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 400mg 的 (R)-普拉克索。其他实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 500mg 的 (R)-普拉克索。还有其他的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 600mg 的 (R)-普拉克索。再其他的实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 750mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中, 多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含至少约 1000mg 的 (R)-普拉克索。

[0157] 某些实施方案中, 使用本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的整个疗程中, 给予每天每 kg 患者体重的 (R)-普拉克索的量 (mg) 可以从约 0.01mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天, 从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天, 从约 0.1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天, 从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天, 从约 1,000mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天, 或从约 1mg/kg/天到约 100mg/kg/天。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量可以从约 3mg/kg/天到约 70mg/kg/天。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量可以从约 7mg/kg/天到约 40mg/kg/天。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量可以从约 3mg/kg/天到约 50mg/kg/天。一些实施方案中, 用量可以是 10mg/天到 1,500mg/天, 更优选地 100mg/天到 600mg/天。组合物中 (R)-普拉克索的量可以是约 50mg 到约 5,000mg, 从约 100mg 到约 3,000mg, 从约 300mg 到约 1,500mg, 从约 500mg 到约 1,000mg。一些实施方案中, 组合物中 (R)-普拉克索的量可以是约 25mg 到约 5,000mg, 从约 50mg 到约 5,000mg, 从约 100mg 到约 5,000mg, 从约 200mg 到约 5,000mg, 从约 250mg 到约 5,000mg, 从约 300mg 到约 5,000mg, 从约 400mg 到约 5,000mg, 从 450mg 到约 5,000mg, 从约 200mg 到约 3,000mg, 从约 250mg 到约 3,000mg, 从约 300mg 到约 3,000mg, 从约 400mg 到约 3,000mg, 从 450mg 到约 3,000mg, 从约 100mg 到约 1,000mg, 从约 200mg 到约 1,000mg, 从约 250mg 到约 1,000mg, 从约 300mg 到约 1,000mg, 从约 400mg 到约 1,000mg, 从约 600mg 到约 1,000mg, 或从 450mg 到约 1,000mg。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量是从约 600mg 到约 900mg。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量是从约 50mg 到约 5000mg。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量是从约 100mg 到约 3000mg。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量是从约 300mg 到约 1500mg。一些实施方案中, (R)-普拉克索的量是从约 500mg 到约 1000mg。

[0158] 一些实施方案中, (R)-普拉克索的首日剂量可以等于整个疗程中给予的 (R)-普

拉克索的日剂量。例如,在(R)-普拉克索的日剂量是5000mg/天的实施方案中,首日剂量可以是5000mg每天,并且该日剂量可以在整个治疗中维持不变。其他实施方案中,(R)-普拉克索可以被滴定,以使(R)-普拉克索的首日剂量可以小于5000mg,例如500mg或100mg,并且日剂量可以每天、每隔一天或每周增加,直到达到要求的日剂量,例如5000mg。这样的实施方案中,首日剂量可以变化。例如,一些实施方案中,首日剂量可以是至少约25mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约50mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约75mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约125mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约150mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约200mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约300mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约400mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约500mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约600mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约750mg的(R)-普拉克索。一些实施方案中,首日剂量可以是至少约1000mg的(R)-普拉克索。还有其他的实施方案中,(R)-普拉克索的首日剂量可以大于整个疗程中给予的(R)-普拉克索的日剂量。例如,一些实施方案中首日剂量可以是约5000mg,并且日剂量可以每天、每隔一天,或每周减少,直到达到要求的日剂量,例如500或100mg。

[0159] 组合物中(R)-普拉克索的首日药剂量可以优选地是约50mg到约5,000mg,从约100mg到约3,000mg,从约300mg到约1,500mg,从约500mg到约1,000mg。一些实施方案中,组合物中(R)-普拉克索的首日药剂量可以是约从约25mg到约5,000mg,从约50mg到约5,000mg,从约100mg到约5,000mg,从约200mg到约5,000mg,从约250mg到约5,000mg,从约300mg到约5,000mg,从约400mg到约5,000mg,从450mg到约5,000mg,从约200mg,到约3,000mg,从约250mg到约3,000mg,从约300mg到约3,000mg,从约400mg到约3,000mg,从450mg到约3,000mg,从约100mg到约1,000mg,从约200mg到约1,000mg,从约250mg到约1,000mg,从约300mg到约1,000mg,从约400mg到约1,000mg,从约600mg到约1,000mg,或从450mg到约1,000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约600mg到约900mg。该剂量可以作为单次日剂量被给予,或者可以被分成一整天中的若干剂量被给予,例如,每天1到5个剂量,优选地每天二到三个剂量。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约50mg到约5000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约100mg到约3000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约300mg到约1500mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约500mg到约1000mg。

[0160] 这样的实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约0.01mg/kg/天到约10,000mg/kg/天,从约1mg/kg/天到约1,000mg/kg/天,从约0.1mg/kg/天到约1,000mg/kg/天,从约1mg/kg/天到约1,000mg/kg/天,从约1,000mg/kg/天到约10,000mg/kg/天,或从约1mg/kg/天到约100mg/kg/天。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约3mg/kg/天到约70mg/kg/天。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约7mg/kg/天到约40mg/kg/天。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量是从约3mg/kg/天到约50mg/kg/天。一些实施方案中,首日药剂量可以是10mg/天到1,500mg/天,更优选地100mg/天到600mg/天。

[0161] 本发明的药物组合物中一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以取决于,例如所使用的次级试剂而变化。一些实施方案中,药物组合物中一种或更多种次级试剂的量可以是由制造商建议的日剂量,首日剂量,或每天、每 kg 患者体重的剂量。例如,本发明的各种实施方案的组合物中一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 2mg 到约 5,000mg,从约 10mg 到约 3,000mg,从约 30mg 到约 1,500mg,从约 50mg 到约 1,000mg。一些实施方案中,这样的组合物中一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以是约从约 25mg 到约 5,000mg,从约 50mg 到约 5,000mg,从约 100mg 到约 5,000mg,从约 200mg 到约 5,000mg,从约 250mg 到约 5,000mg,从约 300mg 到约 5,000mg,从约 400mg 到约 5,000mg,从 450mg 到约 5,000mg,从约 200mg,到约 3,000mg,从约 250mg 到约 3,000mg,从约 300mg 到约 3,000mg,从约 400mg 到约 3,000mg,从 450mg 到约 3,000mg,从约 100mg 到约 1,000mg,从约 200mg 到约 1,000mg,从约 250mg 到约 1,000mg,从约 300mg 到约 1,000mg,从约 400mg 到约 1,000mg,从约 600mg 到约 1,000mg,或从 450mg 到约 1,000mg。一些实施方案中,一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 600mg 到约 900mg。一些实施方案中,一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 50mg 到约 5000mg。一些实施方案中,一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 100mg 到约 3000mg。一些实施方案中,一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 300mg 到约 1500mg。一些实施方案中,一种或更多种次级试剂的每种、各自的次级试剂的量可以从约 500mg 到约 1000mg。

[0162] 一些实施方案中,本发明的各种实施方案的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含例如,微晶纤维素、甘露糖醇、交联甲基纤维素钠、硬脂酸镁或其组合。例如,本发明的某些实施方案包括包含的 (R)-普拉克索的药物制剂,以及一些实施方案中,一种或更多种次级试剂,制剂重量的约 20%到约 50%的一种或更多种微晶纤维素;约 10%到约 30%重量的甘露糖醇;约 2%到约 6%交联聚乙烯聚吡咯烷酮;以及约 0.01%到约 2%硬脂酸镁。一些实施方案中,药物组合物可以包含制剂重量的从约 20%到约 50%的量的稀释剂,并且某些实施方案中,制剂可以包含约 10%到约 30%重量的第二稀释剂。还有其他的实施方案中,制剂可以包含约 2%到约 6%的崩解剂,以及再其他的实施方案中,约 0.01%到约 2%的润滑剂。一些实施方案中,诸如以上描述的那些多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以适于口服给予,并且具体实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以是固体口服剂型。

[0163] 这样的制剂中,(R)-普拉克索可以具有至少 99.5%,至少 99.6%,至少 99.7%,至少 99.8%,至少 99.9%,优选地至少 99.95%,或至少 99.99%的手性纯度。一些实施方案中,(R)-普拉克索的手性纯度可以是约 100%。这样的制剂的一些实施方案中,(R)-普拉克索可以具有 99.9%或更大,99.95%或更大,或者 99.99%或更大的手性纯度。

[0164] 这样的制剂中 (R)-普拉克索的量可以是约 50mg 到约 5,000mg,从约 100mg 到约 3,000mg,从约 300mg 到约 1,500mg,从约 500mg 到约 1,000mg。一些实施方案中,制剂中 (R)-普拉克索的首日药剂量可以是约从约 25mg 到约 5,000mg,从约 50mg 到约 5,000mg,从约 100mg 到约 5,000mg,从约 200mg 到约 5,000mg,从约 250mg 到约 5,000mg,从约 300mg 到约 5,000mg,从约 400mg 到约 5,000mg,从 450mg 到约 5,000mg,从约 200mg,到约 3,000mg,从约 250mg 到约 3,000mg,从约 300mg 到约 3,000mg,从约 400mg 到约 3,000mg,从 450mg 到约

3,000mg,从约 100mg 到约 1,000mg,从约 200mg 到约 1,000mg,从约 250mg 到约 1,000mg,从约 300mg 到约 1,000mg,从约 400mg 到约 1,000mg,从约 600mg 到约 1,000mg,或从 450mg 到约 1,000mg。制剂的一些实施方案中,(R)-普拉克索可以是从约 600mg 到约 900mg。一些实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以包含具有约 25 神经保护活性当量和小于约 1.5 多巴胺能活性当量的 (R)-普拉克索。其他实施方案中,本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以具有小于约 0.5 多巴胺能活性当量或小于约 0.05 多巴胺能活性当量。

[0165] 一些实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统以及药物组合物可以具有至少约 50,至少约 75,至少约 125,至少约 150,至少约 200,至少约 300,至少约 400,至少约 500,至少约 750,至少约 750,或至少约 100 的神经保护活性当量。一些实施方案中,多组分治疗剂、多组分系统以及药物组合物可以具有从约 50 到约 5,000,从约 100 到约 3,000,从约 300 到约 1,500,从约 500 到约 1,000,从约 25 到约 5,000,从约 100 到约 5,000,从约 200 到约 5,000,从约 250 到约 5,000,从约 300 到约 5,000,从约 400 到约 5,000,从 450 到约 5,000,从约 200,到约 3,000,从约 250 到约 3,000,从约 300 到约 3,000,从约 400 到约 3,000,从 450 到约 3,000,从约 100 到约 1,000,从约 200 到约 1,000,从约 250 到约 1,000,从约 300 到约 1,000,从约 400 到约 1,000,从约 600 到约 1,000,从 450 到约 1,000,或从约 600 到约 900 的神经保护活性当量。

[0166] 针对本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物中神经保护活性当量、多巴胺能活性当量以及剂型的实施方案(为了简明起见在本文分别描述)可以以任何适当的组合结合。

[0167] 治疗的方法、应用以及用于应用的组合物和化合物

[0168] 本发明的实施方案还提供用于通过给予治疗有效量的 (R)-普拉克索和治疗有效量的一种或更多种次级试剂治疗神经退行性疾病的方法。如此,一些实施方案中,(R)-普拉克索,以及一些实施方案中,一种或更多种次级试剂可以通过与一种或更多种药学上可接受的载体合并,而被配制为药物组合物或治疗组合物。实施方案包含可以被口服给予的药物或治疗组合物,优选为固体口服剂型,并且更优选为可以是胶囊或片剂的固体口服剂型。优选实施方案中,药物或治疗组合物可以被配制成用于口服给予途径的片剂或胶囊。这样的制剂中非活性成分的组成和量可以取决于活性成分的量,并且取决于片剂或胶囊的尺寸和形状。这样的参数可以由本领域技术人员容易地认识到并理解。治疗有效量的 (R)-普拉克索可以作为氧化应激的抑制剂、脂质过氧化的抑制剂或在氧自由基的解毒中有效。可以使用各种实施方案的方法治疗的示例性神经退行性紊乱包含,例如,帕金森氏症或其症状,以及 ALS 或其症状。一个实施方案中,帕金森氏症和 / 或其症状用 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂的组合来治疗,其中 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂可以以单次或多重制剂来给予。

[0169] 例如,各种实施方案中,每日 (R)-普拉克索可以是与一种或更多种次级试剂组合给予。例如,(R)-普拉克索可以与一种或更多种次级试剂同时被给予需要治疗的患者。这样的实施方案中,(R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂可以被合并于单次单位剂型中,或者分开的单位用量的 (R)-普拉克索和一种或更多种次级试剂可以被同时,或者在相对短的时间量内给予。其他实施方案中,(R)-普拉克索可以以单位用量被单独给予,并且一

种或更多种次级试剂可以在不同时间以分开的单位用量被给予。例如, (R)-普拉克索可以被给予需要治疗的患者, 并且分开的单位剂量的一种或更多种次级试剂可以比 (R)-普拉克索的给予晚一个或更多个小时。一些实施方案中, 在相同疗程期间 (R)-普拉克索可以与一种或更多种次级试剂组合以及单独地被给予。例如, 具体实施方案中, 与一种或更多种次级试剂合并的单位剂量的 (R)-普拉克索可以被给予, 并且在整个 24 小时周期的各个其他时间, 各自的单位剂量的 (R)-普拉克索或一种或更多种次级试剂可以被分开地给予。这样的实施方案可以适应任何所要求的治疗时间表, 来以多重剂量或分剂量给予有效的日剂量的 (R)-普拉克索和 / 或一种或更多种次级试剂。

[0170] 本发明的各种实施方案的方法均可以构成疗程, 并且可以被执行任意长的时间。例如, 一些实施方案中, 疗程可以包含给予的时间表, 其中 (R)-普拉克索和 / 或一种或更多种次级治疗试剂在 24 小时周期中被给予一次或更多次达例如, 5 天或更久。其他实施方案中, 疗程可以包含在 24 小时周期中重复给予 (R)-普拉克索和 / 或给予一种或更多种次级治疗试剂一次或更多次达例如, 5 天到一年或更多年。还有其他的实施方案中, 疗程包含 (R)-普拉克索和 / 或一种或更多种次级治疗试剂的重复给予, 所述疗程可以被无限期地执行, 或者被在正经历所述疗程的患者终生执行。

[0171] 某些实施方案中, 一个疗程可以接着是另一个疗程。例如, 一些实施方案中, 第一疗程可以被执行例如, 5 天到一个或更多个月或一年或更多年的时间段, 其中 (R)-普拉克索以第一治疗有效量被给予, 并且一种或更多种次级治疗试剂以治疗有效量被给予。第二疗程可以在第一疗程结尾时执行, 并且第二疗程可以包含, 例如, 不同于第一治疗有效量的第二治疗有效量的 (R)-普拉克索, 不同于第一疗程中给予的治疗有效量的治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂, 不同于第一疗程中给予的一种或更多种次级治疗试剂的一种或更多种次级治疗试剂, 或其组合。第一与第二疗程中的差异可以取决于疗程被给予的受试者而变化, 以及可以取决于例如受试者对治疗的响应, 或者作为治疗结果的受试者表现的症状或症状严重度的改变而变化。技术人员可以观察这种变化, 并针对每个个体受试者适当地修改疗程。

[0172] 本发明另外的实施方案包括使用本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物, 通过给予 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂来治疗神经退行性紊乱或与诸如帕金森氏症和 / 或 ALS 的神经退行性紊乱相关联的症状的方法, 以及缓解与之相关联的症状的方法, 所述次级治疗试剂例如, 多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂 / 蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。

[0173] 本发明另外的实施方案针对使用本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物, 通过给予 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂来降低与诸如帕金森氏症和 / 或 ALS 的神经退行性紊乱相关联的细胞死亡速率的方法, 所述次级治疗试剂例如, 多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟

基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂 / 蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 诱导剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。

[0174] 这样的实施方案的 (R)-普拉克索可以具有至少 99.5%，至少 99.6%，至少 99.7%，至少 99.8%，至少 99.9%，至少 99.95% 以及至少 99.99% 的手性纯度，并且某些实施方案中，R-普拉克索可以具有约 100% 的手性纯度。

[0175] 一些实施方案中，治疗有效量的 (R)-普拉克索可以被给予以实现治疗有效，并且这样的治疗有效量可以是从约 0.01mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天，从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 0.1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 1,000mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天，或从约 1mg/kg/天到约 100mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量可以是从约 3mg/kg/天到约 70mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量可以是从约 7mg/kg/天到约 40mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量可以是从约 3mg/kg/天到约 50mg/kg/天。一些实施方案中，用量可以是 10mg/天到 1,500mg/天，更优选地 100mg/天到 600mg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量可以是从约 50mg 到约 5,000mg，从约 100mg 到约 3,000mg，优选地从约 300mg 到约 1,500mg，或更优选地从约 500mg 到约 1,000mg。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量可以是从约 25mg 到约 5,000mg，从约 50mg 到约 5,000mg，从约 100mg 到约 5,000mg，从约 200mg 到约 5,000mg，从约 250mg 到约 5,000mg，从约 300mg 到约 5,000mg，从约 400mg 到约 5,000mg，从 450mg 到约 5,000mg，从约 200mg 到约 3,000mg，从约 250mg 到约 3,000mg，从约 300mg 到约 3,000mg，从约 400mg 到约 3,000mg，从 450mg 到约 3,000mg，从约 100mg 到约 1,000mg，从约 200mg 到约 1,000mg，从约 250mg 到约 1,000mg，从约 300mg 到约 1,000mg，从约 400mg 到约 1,000mg，从约 600mg 到约 1,000mg，或者从 450mg 到约 1,000mg。一些实施方案中，(R)-普拉克索的治疗有效量是从约 600mg 到约 900mg。该剂量可以以单次日剂量，或者可以被分成全天中给予的若干剂量，例如，每天 1 到 5 个剂量，优选地每天二到三个剂量来给予。

[0176] 一些实施方案中，这样的方法中的 (R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 0.01mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天，从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 0.1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天，从约 1,000mg/kg/天到约 10,000mg/kg/天，或从约 1mg/kg/天到约 100mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 3mg/kg/天到约 70mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 7mg/kg/天到约 40mg/kg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 3mg/kg/天到约 50mg/kg/天。一些实施方案中，所述日药剂量可以是 10mg/天到 1,500mg/天，更优选地 100mg/天到 600mg/天。一些实施方案中，(R)-普拉克索的日药剂量是从约 50mg 到约 5,000mg，从约 100mg 到约 3,000mg，从约 300mg 到约 1,500mg，或从约 500mg 到约 1,000mg。一些实施方案中，(R)-普拉克索的日药剂量是从约 25mg 到约 5,000mg，从约 50mg 到约 5,000mg，从约 100mg 到约 5,000mg，从约 200mg 到约 5,000mg，从约 250mg 到约 5,000mg，从约 300mg 到约 5,000mg，从约 400mg 到约 5,000mg，从 450mg 到约 5,000mg，从约 200mg 到约 3,000mg，从约 250mg 到约 3,000mg，从约 300mg 到约 3,000mg，从约 400mg 到约 3,000mg，从 450mg 到约 3,000mg，从约 100mg 到约 1,000mg，从约 200mg 到约

1,000mg,从约 250mg 到约 1,000mg,从约 300mg 到约 1,000mg,从约 400mg 到约 1,000mg,从约 600mg 到约 1,000mg,或从 450mg 到约 1,000mg。一些实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量是从约 600mg 到约 900mg。一些实施方案中,所述日药剂量是从约 500mg 到约 1,000mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中,日药剂量是从约 50mg 到约 5,000mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中,日药剂量是从约 100mg 到约 3,000mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中,日药剂量是从约 200mg 到约 3,000mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中,日药剂量是从约 300mg 到约 1,500mg 的 (R)-普拉克索。一些实施方案中,所述日药剂量是从约 500mg 到约 1,000mg 的 (R)-普拉克索。该药剂量可以以单次日剂量,或者可以被分成全天中给予的若干剂量,例如,每天 1 到 5 个剂量,优选地每天二到三个剂量来给予。

[0177] 一些实施方案中,所述日药剂量还包括不产生可察觉不良作用的量的 (S)-普拉克索。这样的实施方案中,(S)-普拉克索的无可观察有效剂量值可以在每天 1.5mg 以下,0.5mg 以下,或者 0.05mg 以下。其他实施方案中,所述日药剂量还可以包括无效药剂量的 (S)-普拉克索。这样的实施方案中,所述 (S)-普拉克索的无效药剂量是不超过每天 1.0mg 的量。其他实施方案中,所述 (S)-普拉克索的无效药剂量是不超过 0.75mg/天,0.5mg/天,0.25mg/天,或 0.125mg/天的量。

[0178] 在本发明所述方法的一些实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量是约 100mg 到约 3,000mg,并且 (R)-普拉克索的手性纯度是 99.95%或更高。其他实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量是从约 200 到约 3,000mg,并且 (R)-普拉克索的手性纯度是 99.95%或更高。还有其他的实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量是从约 300 到约 1,500mg,并且 (R)-普拉克索的手性纯度是 99.95%或更高。方法的再其他实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量是从约 500mg 到约 1,000mg,并且 (R)-普拉克索的手性纯度是 99.95%或更高。

[0179] 方法的另外的实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 100mg 到约 3,000mg,并且日药剂量可以包含小于约 0.05mg 的 (S)-普拉克索。一些实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 200mg 到约 3,000mg,并且日药剂量可以包含小于约 0.05mg 的 (S)-普拉克索。其他实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 300 到约 1,500mg,并且日药剂量可以包含小于约 0.05mg 的 (S)-普拉克索。再其他的实施方案中,(R)-普拉克索的日药剂量可以是从约 500mg 到约 1,000mg,并且日药剂量可以包含小于约 0.05mg 的 (S)-普拉克索。

[0180] 针对本发明的方法的疾病状态、患者类型(初次治疗对非初次治疗)、日药剂量、无可观察不良作用水平药剂量、无效药剂量,以及手性纯度的实施方案(为了简明起见在本文分别描述)可以以任何适当的组合结合。

[0181] 药盒

[0182] 本发明的一些实施方案包含药盒,所述药盒可以包含本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物,以及用于给予或处方所述一种或更多种药物组合物的说明书,所述多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物包含 (R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗剂,例如,多巴胺激动剂、多巴胺能激动剂、COMT 抑制剂、MOA 抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、生长因子、神经营养因子、抗氧化剂、抗炎剂、免疫调节剂、抗谷氨酸能剂、离子通道阻滞剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂、热休克蛋白诱导剂/蛋白解聚剂和下调剂、B 型单胺氧化酶 (MOAB) 抑制剂、多靶向试剂、激酶抑制剂、Bcl 诱导剂、

组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 介体、胶质调控剂、线粒体能量促进剂、肌抑素抑制剂、半胱天冬酶抑制剂及其组合。这样的实施方案中,可以包含以至少约 50mg 到约 5,000mg (R)-普拉克索的首日剂量以及治疗有效量的一种或更多种次级治疗试剂,对患者给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。此外,一些实施方案中,药盒可以包含一种或更多种药物组合物,例如在本文描述的组合物的任何实施方案中描述的那些,或者其任意组合,以及用于对患者给予或处方所述一种或更多种药物组合物的说明书,例如,给予或处方所述一种或更多种药物组合物或其任意组合的指导。

[0183] 用于本发明的药盒中的 (R)-普拉克索可以具有至少 99.5%,优选地至少 99.6%,优选地至少 99.7%,优选地至少 99.8%,优选地至少 99.9%,优选地至少 99.95%,和更优选地至少 99.99%的手性纯度。具体实施方案中,针对 R-普拉克索的手性纯度可以是 100%。其他实施方案中,(R)-普拉克索可以具有 99.9%或更大,99.95%或更大,或者 99.99%或更大的手性纯度。

[0184] 一些实施方案中,说明书可以包含根据以上描述的实施方案,以从约 0.1mg/kg/天到约 1,000mg/kg/天或从约 1mg/kg/天到约 100mg/kg/天的 (R)-普拉克索的首日剂量,对需要治疗的患者给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,说明书可以包含以从约 3mg/kg/天到约 70mg/kg/天或从约 7mg/kg/天到约 40mg/kg/天的 (R)-普拉克索的首日剂量,对患者给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。其他实施方案中,说明书可以包含以从约 50mg 到约 5,000mg、从约 100mg 到约 3,000mg,从约 300mg 到约 1,500mg,或从约 500mg 到约 1,000mg 的 (R)-普拉克索的首日剂量,对患者给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,说明书可以包含以从约 25mg 到约 5,000mg,从约 50mg 到约 5,000mg、从约 100mg 到约 5,000mg,从约 200mg 到约 5,000mg,从约 250mg 到约 5,000mg,从约 300mg 到约 5,000mg,从约 400mg 到约 5,000mg,从约 450mg 到约 5,000mg,从约 200mg 到约 3,000mg,从约 250mg 到约 3,000mg,从约 300mg 到约 3,000mg,从约 400mg 到约 3,000mg,从约 450mg 到约 3,000mg,从约 100mg 到约 1,000mg,从约 200mg 到约 1,000mg,从约 250mg 到约 1,000mg,从约 300mg 到约 1,000mg,从约 400mg 到约 1,000mg,从约 600mg 到约 1,000mg,或从 450mg 到约 1,000mg 的 (R)-普拉克索的首日剂量,对患者给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,(R)-普拉克索的首日药剂量可以从约 600mg 到约 900mg。以上描述的剂量可以作为单次日剂量给予,或者可以被分成在一整天内给予的若干个剂量,例如每天 1 到 5 个剂量,优选地每天二到三个剂量,并且各种实施方案的说明书可以描述这样的分开给予。

[0185] 一些实施方案中,说明书包括以足以导致给予患者从约 100mg 到约 3,000mg (R)-普拉克索的首日剂量的量给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,说明书包括以足以导致给予患者从约 200mg 到约 3,000mg (R)-普拉克索的首日剂量的量给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,说明书包括以足以导致给予患者从约 300mg 到约 1,500mg (R)-普拉克索的首日剂量的量给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物的指导。一些实施方案中,说明书包括以足以导致给予患者从约 500mg 到约 1,000mg (R)-普拉克索的首日剂量的量给予或处方本发明的多组分治疗剂、多组分系统和

药物组合物的指导。

[0186] 本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以作为单次单位剂量,或作为多次单位剂量被大量制备、包装、销售。于本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物相关联的各种组合物可以被配制来口服、经眼、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、皮下、腹膜内、泡囊内、鼻内、经肠、表面、舌下或经直肠给予。本发明的各种组合物可以口服来给予,优选地作为固体口服剂,并且更优选为可以是胶囊或片剂的固体口服剂。一些实施方案中,本发明的组合物可以被配制为用于口服给予的片剂。

[0187] 本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物可以以常规方式通过任何其是活性的途径给予。给予可以是全身的、表面的或口服的。例如,给予可以是,但不限于肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口服、口腔、或眼的途径,或者阴道内、泡囊内、通过吸入、通过积存注射或通过植入物给予。因此,本发明所述化合物的给予(单独的或者与其他药物组合的)模式可以是,但不限于,舌下、可注射的(包括皮下或肌内注射的速效、积存、植入物和小丸形式)或通过使用阴道乳膏、栓剂、子宫托、阴道环、直肠栓剂、宫内避孕器、以及透皮形式,如贴膏和乳膏。

[0188] 本发明的多组分治疗剂、多组分系统和药物组合物中,可以给予需要的患者(R)-普拉克索和一种或更多种次级治疗试剂的剂量可以在每天约 0.1mg/kg 到每天约 1,000mg/kg 之间变化。该剂量可以作为单次日剂量给予,或者可以被分成一整天内给予的若干个剂量,例如每天 1 到 5 个剂量,或者二到三个剂量。给予的途径可以包含口服、舌下、透皮、直肠、或任何可到达的肠胃外途径。本领域普通技术人员将理解并认识到对需要的患者给予的用量和所述用量的时间安排。治疗的剂量和持续时间可以变化,并且可以以本领域普通技术人员基于监测和测量神经和非神经组织的改进的评价作为基础。此评价可以基于改进的外在体征,例如增加的肌肉控制,或基于内在的生理学体征或标记物而做出。剂量还可以取决于正被治疗的病况或疾病,正被治疗的病况或疾病的程度并且进一步取决于患者的年龄和体重。

[0189] 给予的具体模式将取决于指示。给予的具体途径和剂量方案或疗程的选择可以由临床医生按照临床医生已知的方法调整或滴定以获得最佳的临床响应。要被给予的化合物的量可以是治疗上有效的量。要被给予的用量可以取决于正被治疗的受试者的特征,所述特征例如,被治疗的具体的动物或人类受试者、年龄、体重、健康、最近进行的治疗类型,如果有的话,以及治疗的频率,并且可以容易地由本领域技术人员(例如,临床医生)确定。

[0190] 含有本发明的各种化合物以及合适的载体的药物制剂也可以是包括有效量的本发明的聚合物或共聚物的任何数目的固体剂型,包括,但不限于片剂、胶囊、扁囊剂、小丸、丸剂、粉末和细粒;局部剂型,其包括,但不限于溶液、粉末、流体乳液、流体悬浮液、半固体、软膏、膏剂、乳膏、凝胶和胶冻,以及泡沫;和肠胃外剂型,其包括,但不限于,溶液、悬浮液、乳液和干粉。本领域中还已知的是活性成分可以包含在具有药物学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水载体、水溶性载体、乳化剂、缓冲剂、润湿剂、湿润剂、增溶剂、防腐剂等的制剂中。给予的手段和方法在本领域中是已知的,并且技术人员可以参考各种药理学参考文献为指导。例如,可以查阅现代药理学(Modern Pharmaceutics), Banker&Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979) 以及 Goodman & Gilman 的治疗的药理学基础(The Pharmaceutical Basis of Therapeutics), 第六版, MacMillan

Publication Co., 纽约 (1980)。

[0191] 具体实施方案中,本发明组合物的给予途径可以是口服,更优选的途径是呈片剂、胶囊、糖锭等形式。这样的实施方案中,本发明的组合物可以被配制为用于口服给予的片剂。片剂可以通过可选地与一种或更多辅助成分一起压制或模制而制作。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制呈自由流动形式的例如粉末或细粒的活性成分,可选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑、表面活性或分散试剂混合而制备。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制由惰性液体稀释剂润湿的磨成粉的化合物的混合物而制备。

[0192] 片剂可以是未经包覆的或者其可以通过已知的技术包覆,可选地延迟在消化道中崩解和吸收,并由此提供在较长的阶段上的持续的作用。包衣可以适于以预定形式释放活性化合物(例如,为了实现受控释放制剂)或者可以适于不释放活性化合物直至其通过胃(肠溶包衣)。包衣可以是糖包衣、膜包衣(例如基于羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸酯共聚物、聚乙二醇和/或聚乙烯基吡咯烷酮),或者肠溶包衣(例如,基于甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、紫胶和/或乙基纤维素)。此外,可以采用时间延迟材料,例如,单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。固体片剂组合物可以包含适于保护所述组合物免于不希望的化学变化(例如在释放活性药物物质之前的化学降解)的包衣。

[0193] 针对口服给予,化合物可以容易地通过将化合物与本领域公知的药学上可接受的载体组合而配制。这些载体使本发明的化合物可以为了要被治疗的患者的口服摄取的目的被配制为片剂、丸剂、糖衣丸(dragees)、胶囊、液体制剂、凝胶、糖浆、浆状剂、悬浮液等。用于口服使用的药用制备物可以通过添加固体赋形剂,如果期望的话,可选地研磨产生的混合物,并在添加合适的辅助剂后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂包含,但不限于,填充剂,例如糖(包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇以及山梨糖醇);纤维素制备物,例如,但不限于玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠以及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果期望的话,可以添加崩解剂,例如,但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[0194] 可以给糖衣丸芯提供合适的包衣。为了此目的,可以使用浓缩的糖溶液,所述浓缩的糖溶液可以可选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇,和/或二氧化钛,漆(lacquer)溶液,以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以添加到片剂或糖衣丸包衣用于辨识或区分活性化合物剂量的不同组合。

[0195] 可以口服使用的药物制备物包括,但不限于,由明胶制成的推合胶囊剂,以及由明胶和诸如甘油或山梨糖醇的增塑剂制成的软的、密封的胶囊剂。推合胶囊剂可以包含与填充剂掺合的活性成分,所述填充剂例如,乳糖、诸如淀粉的粘合剂和/或、诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂、以及可选地,稳定剂。在软胶囊剂中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或者液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。所有的口服给予的制剂均应以适于这样的给予的用量。

[0196] 针对口腔或舌下给予,组合物可以采取以任何常规方式配制的片剂、熔融体(flash melts)或糖锭。

[0197] 本发明的化合物可以被配制用于通过注射(例如通过团注或连续输注)的肠胃外

给予。化合物可以通过在约 15 分钟到约 24 小时期间的连续输注来给予。用于注射的制剂可以以单位剂型呈现,例如,与添加的防腐剂一起在安瓿或多剂量容器中。组合物可以采取例如在油或者水相媒介中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含例如悬浮试剂、稳定试剂和 / 或分散试剂的配方试剂。

[0198] 针对通过吸入给予,用于根据本发明使用的化合物可以方便地以由加压包或喷雾器,采用合适的推进剂给出的气溶胶喷雾的形式递送,所述的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳以及其他合适的气体。在压缩的气溶胶的情况下,用量单位可以由提供递送计量的量的阀门确定。例如用于吸入器或吹入器中的明胶的胶囊剂或药筒可以被配制为含有所述化合物和合适的粉末基础剂(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0199] 本发明的化合物还可以配制为例如栓剂或保留灌肠剂的直肠用组合物,例如,包含常规的栓剂基础剂,例如可可脂或其他的甘油酯。

[0200] 除了之前描述的制剂之外,本发明的化合物还可以被配制为积存制备物(depot preparation)。这样的长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌内)给予或通过肌内注射给予。积存注射可以以约 1 到约 6 个月或更长的间隔给予。因此,例如,化合物可以用合适的聚合或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或者离子交换树脂,或者作为略溶的衍生物(例如略溶的盐)来配制。

[0201] 在透皮给予中,本发明的化合物,例如可以被应用于硬膏剂,或者可以通过被随后供应到生物体的透皮治疗系统来应用。

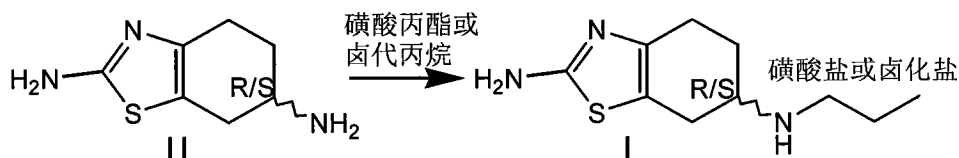
[0202] 化合物的药物和治疗组合物还可以包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的例子包含,但不限于碳酸钙、磷酸盐、各种食糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶以及诸如聚乙二醇的聚合物。

[0203] 本发明的化合物还可以与其他的活性成分组合来被给予,所述的活性成分例如,助剂、蛋白酶抑制剂或其他相容的药物或化合物,其中这样的组合被视为对实现本文所描述的方法的期望的效果是合乎期望或有利的。

[0204] (R)-和(S)-普拉克索的制备

[0205] 普拉克索的制备过程在授予 Griss 等的美国专利号 4,843,086 和美国专利号 4,886,812 中被描述,所述专利的每个都通过引用被整体并入本文。本发明的(R)-普拉克索可以通过在共同待决的、2007 年 3 月 14 日递交的、题为“Methods of Synthesizing and Purifying R(+)and(S)-promipexole(合成和纯化 R(+)和 S(-)普拉克索的方法)”的美国临时申请号 60/894,829 和 2007 年 3 月 14 日递交的、题为“Methods of Enantiomerically Purifying Chiral Compounds(对映异构纯化手性化合物的方法)”的美国临时申请号 60/894,814 中公开的方法合成和 / 或纯化,所述临时申请通过引用被整体并入本文。具体地,针对 R(+) 对映异构体是手性纯的普拉克索的制备物可以使用双分子亲核取代反应(S_N2)来生产。在一锅法合成方案中,二胺(2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑)在极性溶剂中与磺酸丙酯或卤代丙烷反应,生成不溶的普拉克索盐。普拉克索盐反应产物呈现超过反应物的高的化学纯度以及提高的光学纯度,这可能是由于普拉克索盐在反应混合物的极性溶剂中有限的溶解性。因此从反应混合物中纯化最终的普拉克索合成产物涉及简单的研制并在挥发性溶剂(例如醇或庚烷)中洗涤沉淀的普拉克索盐,接着真空干燥。

[0206]



[0207] 一些实施方案中，(R)-普拉克索是通过将分子式为 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑的二胺溶解在有机溶剂中，使所述的二胺在足以生成并沉淀普拉克索盐的条件下与磷酸丙酯或卤代丙烷反应，并回收普拉克索盐。优选实施方案中，磷酸丙酯可以是甲苯磷酸丙酯。进一步的实施方案中，卤代丙烷可以是溴代丙烷。此过程的普拉克索盐反应产物呈现超过反应物的高的化学纯度以及提高的光学纯度。不希望受缚于理论，提高的光学纯度可能是由于普拉克索盐反应产物在反应混合物的极性溶剂中受限的溶解性。因此从反应混合物中纯化最终的普拉克索反应产物涉及简单的研制并在挥发性溶剂（例如醇或庚烷）中洗涤沉淀的普拉克索盐，接着真空干燥。

[0208] 本过程的实施方案中，二胺可以是 R(+) 二胺，或所述的 R(+) 和 S 二胺的混合物。最终的普拉克索盐的化学纯度可以为至少约 97% 或更大，优选地 98% 或更大，更优选地 99% 或更大。使用本过程生成的普拉克索盐的 R(+) 对映异构体是从可以是至少 55% 光学纯，优选地 70% 光学纯，和更优选地高于 90% 光学纯的起始二胺生成的。最终的普拉克索产品可以被富集到 99.6% 光学纯或更大，99.7% 光学纯或更大，优选地 99.8% 光学纯或更大，更优选地 99.9% 光学纯或更大，99.95% 光学纯或更大，99.99% 光学纯或更大。一些实施方案中，光学纯度可以是 100%。

[0209] 在本过程的实施方案中，有机溶剂可以是极性非质子性溶剂，例如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺、或六甲基磷酰三胺。有机溶剂还可以是低分子量的醇，例如乙醇、1-丙醇、或正丁醇。进一步地，有机溶剂可以是极性非质子性溶剂和低分子量的醇的任意组合。有机溶剂可以具有约 0 到约 10 体积百分数的水含量。优选地，本发明实践中使用的溶剂为标准 ACS 级溶剂。进一步地，可以以二胺的约 1.0 到约 2.0 的摩尔当量添加磷酸丙酯或卤代丙烷。

[0210] 本过程的进一步的实施方案中，足以生成并沉淀普拉克索盐的条件可以包括在提高的温度加热溶解的二胺，添加可以被溶解在二异丙基乙胺和有机溶剂中以形成混合物的磷酸丙酯或卤代丙烷，和搅拌混合物约 4 小时。可替代地，二异丙基乙胺可以与二胺一起被添加到反应中，并且磷酸丙酯或卤代丙烷可以被溶解在有机溶剂中以形成混合物，所述混合物可以被添加到所述反应中伴随搅拌大约 4 小时。

[0211] 该实施方案中，所述反应的提高的温度可以是在反应的沸腾温度以下，具体地，在反应混合物的有机溶剂（一种或多种）的沸腾温度以下。提高的温度可以低于约 125°C，优选地低于约 100°C，和更优选地低于约 95°C 或更低。反应所必需的时间可以随反应物本身、溶剂体系的不同以及随所选温度而变化。

[0212] 可替代的实施方案中，足以生成并沉淀普拉克索盐的条件可以包括使用二甲基甲酰胺作为有机溶剂，在提高的温度加热溶解的二胺，添加可以被溶解在二甲基甲酰胺中以形成混合物的磷酸丙酯或卤代丙烷，和搅拌所述混合物约 4 小时。反应的提高的温度可以在反应的沸腾温度以下，具体地，在反应混合物的有机溶剂（一种或多种）的沸腾温度以下。提高的温度可以低于约 125°C，优选地低于约 100°C，和更优选地低于约 75°C 或更低。

反应所必需的时间可以随反应物本身、溶剂体系的不同以及随所选温度而变化。

[0213] 优选可替代的实施方案中,足以生成并沉淀普拉克索盐的条件包括使用二甲基甲酰胺作为有机溶剂,和在提高的温度加热溶解的二胺。溶解在二甲基甲酰胺(优选为 10 倍体积)和二异丙基乙胺(优选为 1.25 摩尔当量)中的磺酸丙酯或卤代丙烷混合物以优选地 1.25 摩尔当量,被缓慢添加到加热的二胺中,伴随搅拌约 4 小时的时段。可替代地,二异丙基二胺可以与二胺一起被添加到反应中,并且所述磺酸丙酯或卤代丙烷可以被溶解在二甲基甲酰胺中以形成混合物,所述混合物可以被添加到反应中,伴随搅拌约 4 小时。提高的反应温度可以是在反应的沸腾温度以下,具体地,在反应混合物的有机溶剂(一种或多种)的沸腾温度以下。提高的温度可以低于约 125°C,优选地低于约 100°C,和更优选地低于约 65°C 或更低。反应所必需的时间可以随反应物本身,溶剂体系的不同以及随所选温度而变化。

[0214] 本过程的实施方案还包括冷却反应到约室温的温度,约为 25°C,并搅拌反应约 2 小时。该过程可以还涉及过滤反应以分离固体沉淀物,用醇洗涤沉淀物,和在真空下干燥沉淀物。本过程的普拉克索盐反应产物可呈现超过反应物的提高的光学纯度。

[0215] 可替代地,所述普拉克索磺酸盐或卤化盐可以与浓 HCl 在诸如醇的有机溶剂中,于从约 0 到约 5°C 的温度反应。可以添加诸如甲基叔丁醚 (MTBE) 的有机溶剂,并且反应可以搅拌额外的 1 小时。可以通过过滤,用醇洗涤和真空干燥,来从反应混合物回收 (R)-普拉克索二盐酸化物产品。

[0216] 本过程的实施方案中,在表 7 中和在实施例中被称为条件 A,足以生成普拉克索产品的反应条件可以包含伴随持续搅拌加热溶解的化学式 II 的二胺到提高的温度。提高的温度优选低于所选的有机溶剂的熔点,低于约 125°C,优选地低于约 100°C,更优选地约 95°C。在几个小时的时段缓慢添加溶解在二异丙基乙胺和有机溶剂中以形成混合物的磺酸丙酯或卤代丙烷的溶液。然后,在此温度搅拌该反应混合物额外的一段时间,例如,约 4 小时。反应所必需的时间可以随反应物本身,溶剂体系的不同以及随所选温度而变化,并将被本领域技术人员理解。

[0217] 替代的实施方案中,二异丙基乙胺可以与二胺一起被添加到反应中,并且磺酸丙酯和卤代丙烷可以被溶解在有机溶剂中以形成混合物,所述混合物可以添加到反应中,伴随搅拌几个小时的时段。然后,在此温度搅拌该反应混合物额外的一段时间,例如,至少 4 小时。反应进行到完成所必需的时间可以随反应物本身和溶剂体系的不同以及随所选温度而变化,并将被本领域技术人员理解。

[0218] 本过程替代的实施方案中,在表 7 中被称为条件 B,足以生成普拉克索产品的反应条件可以包含使用二甲基甲酰胺作为有机溶剂,并伴随持续搅拌加热溶解的化学式 II 的二胺到提高的温度。提高的温度优选地低于所选的有机溶剂的熔点,低于约 125°C,优选地低于约 100°C,和更优选地约 75°C。可以在几个小时的时段内缓慢添加溶解在二甲基甲酰胺中的磺酸丙酯或卤代丙烷的溶液。然后,在此温度搅拌该反应混合物额外的一段时间,例如,约 4 小时。反应进行到完成所必需的时间可以随反应物本身和溶剂体系的不同以及随所选温度而变化,并将被本领域技术人员理解。

[0219] 本过程优选的替代实施方案中,在表 7 中被称为条件 C,反应包含使用二甲基甲酰胺作为用于溶解二胺的有机溶剂。然后可以伴随持续搅拌加热化学式 II 的二胺到提高的

温度。提高的温度优选地低于所选的有机溶剂的熔点，低于约 125°C，优选地低于约 100°C，和更优选地约 65°C。磺酸丙酯或卤代丙烷的溶液，优选为约 1.25 摩尔当量，可以被溶解在二甲基甲酰胺（优选为约 10 倍体积）和二异丙基乙胺（优选为约 1.25 摩尔当量）中以形成混合物。该混合物可以在几个小时的时段内被缓慢添加到加热的二胺。然后，可以在此温度下搅拌该反应混合物额外的一段时间，例如，约 4 小时。可替代地，二异丙基乙胺可以与二胺一起被添加到反应中，并且磺酸丙酯或卤代丙烷可以被溶解在二甲基甲酰胺中以形成混合物，所述混合物可以被添加到反应中，伴随搅拌几个小时的时段。然后，可以在此温度下搅拌该反应混合物额外的一段时间，例如，约 4 小时。反应进行到完成所必需的时间可以随反应物本身和溶剂体系的不同以及随所选温度而变化，并将被本领域技术人员理解。

[0220] 最终普拉克索产品的纯化可以包含冷却以上公开的反应到约 25°C 的温度，并搅拌反应一段时间，例如，约 2 小时。该纯化可以进一步包含过滤反应以分离固体沉淀物，用醇洗涤沉淀物，以及在真空下干燥沉淀物。反应的最终产品可以通过高效液相色谱 (HPLC) 对化学和手性纯度进行分析。

[0221] 进一步地，可以使用 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 来证实产品普拉克索的结构。表 7 中列出了使用作为本公开实施方案的几种条件的每一种的合成实施例结果。实施例 5-7 中详细描述了本公开使用条件 A 和 C 的普拉克索的几个合成实施例。

[0222] 可以在乙醇中使用 HCl 的浓溶液将普拉克索的磺酸盐或卤化盐转化为 HCl 盐。p-TSA 普拉克索盐可以被再次溶解在例如乙醇的醇中，并且混合物可以伴随持续搅拌被冷却到约 0 和约 5°C 之间。然后可以添加浓 HCl，接着添加例如甲基叔丁醚 (MTBE) 的溶剂，并可以在约 0 和约 5°C 之间搅拌混合物 1 小时。然后可以过滤反应混合物，用 MTBE/醇溶液洗涤，并在真空下干燥。最终产品为普拉克索二盐酸化物。本合成的详细实施例可在实施例 8 中找到。

[0223] 普拉克索的磺酸盐或卤化盐到 HCl 盐的转化的替代方法涉及使用 HCl 和乙酸异丙酯 (IPAC) 的浓溶液。普拉克索的磺酸盐或卤化盐可以被带到 IPAC 中，并冷却至 15°C。可将 HCl (气) 鼓泡到浆体中约 1 小时，然后可过滤该混合物，用 IPAC 洗涤并于室温在真空下干燥，以产出普拉克索二盐酸盐。本合成的详细实施例可在实施例 9 中找到。

[0224] 普拉克索的磺酸盐或卤化盐可被可替代地转化为普拉克索的游离碱形式。p-TSA 普拉克索盐可以被溶解在二氯甲烷 (DCM) 和水中。然后可以使用 NaOH 将得到的溶液带到约 11-12 的 pH。可生成两相，并且水相可用 DCM 萃取，通过硫酸镁 (MgSO_4) 干燥，通过 Celite® 过滤并浓缩。可将浓缩残余物再次溶解在 MTBE 中，并作为浆体搅拌几个小时。然后可过滤固体，用 MTBE 洗涤，并于约 35°C 的温度在真空下干燥。最终产品为普拉克索游离碱。本合成的详细实施例可在实施例 10 中找到。

[0225] 可替代地，普拉克索的磺酸酯或卤化盐可通过第二过程被可替代地转化为普拉克索的游离碱形式。在该第二过程中，普拉克索的 p-TSA 盐被溶解在水中，并冷却至约 10°C 的温度。通过添加 NaOH 使该浆体碱化，用盐水稀释，并在 DCM 中萃取几次。然后用盐水洗涤合并的有机相，通过 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩至干燥。本合成的详细实施例可在实施例 11 中找到。

[0226] 普拉克索的游离碱形式可以通过向普拉克索游离碱在 IPAC 中的冷却的溶液中鼓泡 HCl 气体而被转化为普拉克索二盐酸化物。可替代地，普拉克索的游离碱形式可以通过

在室温与浓 HCl 混合过夜而被转化为普拉克索二盐酸化物。前面提及的合成方案的详细实施例可分别在实施例 12 和 13 中找到。

[0227] 可替代地,普拉克索的游离碱形式可以通过添加 2 摩尔当量的富马酸被转化为普拉克索富马酸盐。

[0228]

| 条件 | 异构体 | 批量 | 结果 |
|----|------|-------|---|
| A | R(+) | 45 克 | 收率 = 53.2 克 (52%) 化学纯度 = 98.2% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = > 99.5% AUC (由 HPLC 得到) |
| A | S(-) | 5 克 | 收率 = 4.99 克 (44.2%) 化学纯度 = 98.0% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = > 99.6% AUC (由 HPLC 得到) |
| A | 外消旋 | 5 克 | 收率 = 5.12 克 (45%) 化学纯度 = 97.1% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 1:1 R(+):S(-) (由 HPLC 得到) |
| B | R(+) | 5 克 | 收率 = 4.6 克 (40%) 化学纯度 = 94.9% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 99.6% AUC (由 HPLC 得到) |
| B | S(-) | 10 克 | 收率 = 9.81 克 (43.3%) 化学纯度 = 94.9% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 99.7% AUC (由 HPLC 得到) |
| B | 外消旋 | 5 克 | 收率 = 2.9 克 (25.6%) 化学纯度 = 98.3% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 1:1 R(+):S(-) (由 HPLC 得到) |
| C | R(+) | 250 克 | 收率 = 317.6 克 (56%) 化学纯度 = 99.4% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 99.8% AUC (由 HPLC 得到) |
| C | S(-) | 20 克 | 收率 = 25.41 克 (56%) 化学纯度 = 99.4% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 99.7% AUC (由 HPLC 得到) |
| C | 外消旋 | 5 克 | 收率 = 6.02 克 (53.1%) 化学纯度 = 99.2% AUC (由 HPLC 得到) 手性纯度 = 1:1 R(+):S(-) (由 HPLC 得到) |
| E* | R(+) | 25 克 | 收率 = 47% 手性纯度 = 99.8% AUC (由 HPLC 得到) |
| E* | S(-) | 25 克 | 收率 = 47% 手性纯度 = 99.8% AUC (由 HPLC 得到) |

[0229] * 条件 E 除回收步骤中不包括在 MTBE 中稀释外,与条件 C 相同。MTBE 从合成反应中提高了回收 (收率),但可能降低整体手性纯度。条件 E 在表 9 中被更详细地解释。

[0230] 从 (R)-普拉克索和 (S)-普拉克索的混合物制备对映异构纯的普拉克索的可替代的过程涉及使用酸加成和研制 (沉淀) 对映异构纯的普拉克索,所述的研制是基于在得到的非手性的盐溶液中对映异构体 (R(+)) 和 (S(-)) 的不溶性。本过程的实施方案中,基于所述的多种对映异构体在得到的非手性盐试剂中的不溶性,将对映异构纯的普拉克索从酸加成溶液中研制。本实施方案中,制备对映异构纯的普拉克索的过程包括,于提升的温度将对

映异构体富集的普拉克索溶解在有机溶剂中,添加所选的酸,冷却反应至室温,于室温搅拌冷却的反应一段延长的时间以及回收对映异构纯的(R)-普拉克索。优选实施方案中,所选的酸可以以对映异构体富集的普拉克索的从约1摩尔当量到约2摩尔当量被添加。

[0231] 该过程的实施方案中,所选的酸是对甲苯磺酸(p-TSA),并且有机溶剂是乙醇。该过程的另一实施方案中,提升的温度可以从约65°C到约85°C,并其以每小时约25°C的速率发生冷却。提升的温度还可以是低于125°C,优选为低于100°C,和更优选为约75°C的温度。反应所必需的时间可以随反应物本身,溶剂体系的不同以及随所选择的温度而变化,并能被本领域技术人员容易地认识。该过程的又另一实施方案中,回收对映异构纯的普拉克索包括冷却反应到约25°C的温度,并搅拌反应至少约2小时。回收可以进一步包括过滤所述反应以分离固体沉淀物,用醇洗涤沉淀物和真空下干燥沉淀物。

[0232] 该过程的各种实施方案中,有机溶剂可以包含,但不限于乙腈、丙酮、乙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲基乙基酮、乙酸异丙酯和异丙醇。优选实施方案中,有机溶剂为乙醇。酸可以包含,但不限于含卤酸,例如氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸;无机酸,例如,硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸;有机酸,例如,磺酸(甲磺酸、三氟甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸)、醋酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡糖酸、乳酸、苦杏仁酸、粘酸、扑酸、泛酸、草酸和马来酸;以及氨基酸,例如天冬氨酸或谷氨酸。酸可以是单酸或二酸,例如二氢卤酸、二硫酸、二磷酸或二有机酸。在所有的情况下,酸都被用作非手性试剂,其选择并非基于任何期望的或已知的对本公开产品的特定的光学异构体发生相互作用或沉淀的优先性。优选实施方案中,所选的酸为对甲苯磺酸。

[0233] 该过程的实施方案中,当起始混合物含有针对R(+)对映异构体为至少55%光学纯的普拉克索,优选为针对R(+)对映异构体为80%光学纯,优选为针对R(+)对映异构体为85%光学纯,更优选为针对R(+)对映异构体为90%光学纯,和最优选为针对R(+)对映异构体为95%光学纯时,普拉克索盐针对R(+)对映异构体的最终手性纯度可以大于99%。当起始混合物含有针对S(-)对映异构体为至少55%光学纯的普拉克索,优选为针对S(-)对映异构体为80%光学纯,优选为针对S(-)对映异构体为85%光学纯,更优选为针对S(-)对映异构体为90%光学纯,和最优选为针对S(-)对映异构体为95%光学纯时普拉克索盐针对S(-)对映异构体的最终手性纯度可以大于99%。最终普拉克索盐的手性纯度可以优选为99.6%或更大,99.7%或更大,优选为99.8%或更大,以及更优选为99.9%或更大。一些实施方案中,最终普拉克索盐的手性纯度可以是100%。

[0234] 实施方案中,于提升的温度将对映异构体富集的普拉克索溶解在有机溶剂中,并添加酸之后,反应可以以约25°C/小时的速率被冷却到室温。然后,可以通过搅拌反应至少约2小时,过滤反应以分离固体沉淀物,用醇洗涤沉淀物和真空下干燥沉淀物,而从所述反应溶液中回收对映异构纯的普拉克索。冷却速率和额外的搅拌所要求的时间可以随所选的有机溶剂和酸的不同而改变,并能容易地被本领域技术人员认识。另外,反应体积可决定最终普拉克索产品的光学纯化的程度和整体收率。这些体积将能够被本领域技术人员理解并认识。使本发明能够实施的特定时间、温度和体积的实施例在实施例中给出。

[0235] 实施方案中,当起始普拉克索混合物针对R(+)对映异构体的手性纯度大于55%时,优选为大于70%,或更优选为大于90%时,普拉克索盐产品针对R(+)对映异构体的手性纯度可以大于99%。最终普拉克索盐的手性纯度可以是99.6%或更大,99.7%或更大,

优选为 99.8% 或更大, 和更优选为 99.9% 或更大, 更优选为 99.95% 或更大, 甚至更优选为 99.99% 或更大。一些实施方案中, 最终普拉克索盐的手性纯度可以是 100%。

[0236] 手性纯的普拉克索也可以由通过酸加成从 R(+) 和 (S)-普拉克索的混合物研制普拉克索的单个对映异构体的过程来制备, 所述的研制是基于所述的对映异构体在得到的非手性盐溶液中的不溶性。所述过程包括于提升的温度将对映异构体富集的普拉克索溶解在有机溶剂中, 添加从约 1.05 摩尔当量到约 2.05 摩尔当量的所选的酸, 冷却反应到室温, 在室温搅拌冷却的反应一段延长的时间并回收对映异构纯的普拉克索。

[0237] 实施方案中, 反应的提升的温度可以低于反应的沸腾温度, 具体地, 低于反应混合物的有机溶剂(一种或多种)的沸腾温度。提升的温度可以低于约 125°C, 更优选为低于约 100°C, 和更优选为约 75°C。反应所必需的时间可以随反应物本身, 溶剂体系的不同以及随所选温度而变化, 并且可以被本领域技术人员认识。

[0238] 实施方案中, 有机溶剂可以包括, 但不限于乙腈、丙酮、乙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲基乙基酮、乙酸异丙酯和异丙醇。优选实施方案中, 有机溶剂为乙醇。该实施方案中, 述酸可以包括, 但不限于含卤酸, 例如氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸; 无机酸, 例如硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸; 有机酸, 例如磺酸(甲磺酸、三氟甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸)、醋酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡糖酸、乳酸、苦杏仁酸、粘酸、扑酸、泛酸、草酸和马来酸; 以及氨基酸, 例如天冬氨酸或谷氨酸。酸可以是单酸或二酸, 例如二氢卤酸、二硫酸、二磷酸或二有机酸。在所有的情况下, 酸都被用作非手性试剂, 其选择并非基于任何期望的或已知的对本公开产品的特定的光学异构体发生相互作用或沉淀的优先性。优选实施方案中, 所选的酸为对甲苯磺酸。

[0239] 额外的实施方案中, 于提升的温度将对映异构体富集的普拉克索溶解到有机溶剂中并添加述酸之后, 反应可以以约 25°C / 小时的速率被冷却到室温。然后, 手性纯的普拉克索可以通过搅拌反应至少约 2 小时, 过滤反应以分离固体沉淀物, 用醇洗涤沉淀物和真空下干燥沉淀物, 而从反应溶液中被回收。冷却速率和额外的搅拌所需的时间可以随所选的有机溶剂和酸的不同而改变, 并能被本领域技术人员认识。另外, 反应体积可决定最终普拉克索产品的光学纯化的程度和整体收率。这些体积将能够被本领域技术人员理解并认识到。使本发明能够实施的特定时间、温度和体积的实施例在实施例中给出。

[0240] 实施方案中, 当起始普拉克索原料具有针对 R(+) 对映异构体大于 55%, 优选为大于 70%, 或更优选为大于 90% 的手性纯度时, 回收的普拉克索盐针对 R(+) 对映异构体的手性纯度可以大于 99%。最终普拉克索盐针对 R(+) 对映异构体的手性纯度可以是 99.6% 或更大, 99.7% 或更大, 优选为 99.8% 或更大, 和更优选为 99.9% 或更大, 更优选为 99.95% 或更大, 甚至更优选为 99.99% 或更大。最优选实施方案中, 最终普拉克索盐针对 R(+) 对映异构体的手性纯度可以是 100%。

[0241] 该过程可以包含于提升的温度, 将对映异构体富集的普拉克索溶解在有机溶剂中, 添加从约 1.05 当量到约 2.05 当量的所选的酸, 冷却反应到室温, 在室温搅拌冷却的反应一段延长的时间, 并回收化学式 I 的对映异构纯的普拉克索。

[0242] 该过程的实施方案中, 所选的酸是对甲苯磺酸 (p-TSA), 并且有机溶剂为乙醇。该过程的另一实施方案中, 提升的温度可是从约 65°C 到约 85°C, 并且冷却以每小时约 25°C 的速率发生。提升的温度还可以是低于 125°C, 优选为低于 100°C, 和更优选为约 75°C 的温度。

反应所必需的时间可以随反应物本身,溶剂体系的不同以及随所选择的温度而变化,并且可以容易地被本领域技术人员认识。过程的又一个实施方案中,回收对映异构纯的普拉克索包括冷却反应到约 25°C 的温度并搅拌反应至少约 2 小时。回收可以进一步包括过滤反应以分离固体沉淀物,用醇洗涤沉淀物并真空下干燥沉淀物。

[0243] 该过程的各种实施方案中,有机溶剂可以包括,但不限于乙腈、丙酮、乙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲基乙基酮、乙酸异丙酯和异丙醇。优选实施方案中,有机溶剂为乙醇。酸可以包括,但不限于含卤酸,例如氢溴酸、氢氯酸、氢氟酸和氢碘酸;无机酸,例如硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸;有机酸,例如磺酸(甲磺酸、三氟甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸)、醋酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、葡糖酸、乳酸、苦杏仁酸、粘酸、扑酸、泛酸、草酸和马来酸;以及氨基酸,例如天冬氨酸或谷氨酸。酸可以是单酸或二酸,例如二氢卤酸、二硫酸、二磷酸或二有机酸。在所有的情况下,酸都被用作非手性试剂,其选择并非基于任何期望的或已知的对本公开产品的特定的光学异构体发生相互作用或沉淀的优先性。优选实施方案中,所选的酸为对甲苯磺酸。

[0244] 该过程的实施方案中,当起始混合物包含针对 R(+) 对映异构体为至少 55% 光学纯,优选为针对 R(+) 对映异构体 80% 光学纯,优选为针对 R(+) 对映异构体 85% 光学纯,更优选为针对 R(+) 对映异构体 90% 光学纯,和最优选为针对 R(+) 对映异构体 95% 光学纯的普拉克索时,普拉克索盐针对 R(+) 对映异构体的最终手性纯度可以大于 99%。当初始混合物包含针对 S(-) 对映异构体为至少 55% 光学纯,优选为针对 S(-) 对映异构体 80% 光学纯,优选为针对 S(-) 对映异构体 85% 光学纯,更优选为针对 S(-) 对映异构体 90% 光学纯,和最优选为针对 S(-) 对映异构体 95% 光学纯的普拉克索时,普拉克索盐针对 S(-) 对映异构体的最终手性纯度可以大于 99%。最终普拉克索盐的手性纯度可以优选为 99.6% 或更大,99.7% 或更大,优选为 99.8% 或更大,和更优选为 99.9% 或更大。更优选实施方案中,最终普拉克索盐的手性纯度可以是 100%。

[0245] 使用本公开的实施方案的几种条件的每一种的实施例纯化结果列于表 8 中。

[0246]

| 酸 | 溶剂 | 批量 | 结果 |
|---------------|----|----------|---|
| <i>p</i> -TSA | 乙醇 | 298.7 mg | 收率 = 489.5 mg (90.3%) 起始手性纯度 = 91% AUC R(+) (由 HPLC 得到) 最终手性纯度 = 100% AUC (由 HPLC 得到) |
| MSA | 乙腈 | 300.0 mg | 收率 = 431.8 mg (98.9%) 起始手性纯度 = 91% AUC R(+) (由 HPLC 得到) 最终手性纯度 = 99.23% AUC (由 HPLC 得到) |
| 富马酸 (热乙醇) | 乙腈 | 301.0 mg | 收率 = 532 mg (84.2%) 起始手性纯度 = 91% AUC R(+) (由 HPLC 得到) 最终手性纯度 = 99.26% AUC (由 HPLC 得到) |
| 磷酸 | 乙腈 | 299.4 mg | 收率 = 592 mg (~100%) 起始手性纯度 = 91% AUC R(+) (由 HPLC 得到) 最终手性纯度 = 100% AUC (由 HPLC 得到) |

[0247] (R)-普拉克索制备物的化学和手性纯度可以至少用 HPLC、¹³C-NMR、¹H-NMR 和 FTIR 证实。优选实施方案中,(R)-普拉克索可由以上所描述的方法合成,其产生对映异

构纯的材料。可替代地,可以使用共同待决的 2007 年 3 月 14 日递交、题为“Methods of Synthesizing and Purifying R(+)and(S)-pramipexole(合成和纯化 R(+) 和 S(-) 普拉克索的方法)”的美国临时申请号 60/894,829 以及 2007 年 3 月 14 日递交、题为“Methods of Enantiomerically Purifying Chiral Compounds(对映异构纯化手性化合物的方法)”的美国临时申请号 60/894,814 中公开的纯化方案,从 R(+) 和 (S)- 普拉克索的混合物纯化 (R)- 普拉克索,所述临时申请通过引用被整体并入本文。

[0248] 作为解释,且不希望受缚于理论,在合成和纯化过程的研制步骤中,(R)- 普拉克索和 (S)- 普拉克索的溶解度可能是相同的。例如,如果合成过程是用 90 克的 R(+) 二胺和 10 克的 S(-) 二胺进行,最终普拉克索产品的溶解度对任一种对映异构体均为 10 克,那么 80 克的 (R)- 普拉克索产品和 0 克的 (S)- 普拉克索产品将会沉淀(假设从二胺 100% 化学转化且在转化为普拉克索产品时分子量没有改变)。即,10 克的普拉克索的每种对映异构体可能有望进入溶液。这将得到针对 R(+) 对映异构体具有 100% 手性纯度的普拉克索产品。合成过程中初始原料的相反的比例(90 克的 S(-) 二胺和 10 克的 R(+) 二胺)可能生成 90 克的 (S)- 普拉克索和 10 克的 (R)- 普拉克索的反应产品。从该反应产品混合物,80 克的普拉克索的 S(-) 对映异构体和 0 克的 R(+) 对映异构体将被期望沉淀,导致针对 S(-) 对映异构体具有 100% 手性纯度的普拉克索产品。在这个概念实验中,可以想象反应使用的体积可能对最终收率和手性纯度具有大的潜在影响。也即,体积太大将会降低收率,因为更多普拉克索对映异构体产品将进入溶液(却会提高手性纯度),而体积太小则会提高收率,因为较少的普拉克索产品将进入溶液(却会降低手性纯度)。

[0249] 为了更好地定义使用本公开方法的反应体积和可得到的光学纯度的实际限度,测试了起始二胺原料的手性纯度的各种比例。如表 9 中所示,使用如下比率的起始 R(+) 和 S(-) 二胺,测试合成和纯化过程,比例为:80 : 20、20 : 80、85 : 15、15 : 85、90 : 10、10 : 90、95 : 5 和 5 : 95。另外,还测试了三种特定的反应条件,三种反应条件或在反应体积上,或在反应后的回收步骤上变化。这些试验证明,普拉克索的两种对映异构体在本文公开的合成过程的各种实施方案使用的有机溶剂中同等地不溶(或可溶)。

[0250]

| 起始二胺的比例 R(+):S(-) | 条件 C (收率/手性纯度) | 条件 D (收率/手性纯度) | 条件 E (收率/手性纯度) |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 80:20 | - | 29% / 99% | 34% / 98.2% |
| 20:80 | - | 30% / 99.4% | 35% / 95.7% |
| 85:15 | 43% / 86.8% | 36% / 99.8% | 39% / 99.9% |
| 15:85 | 52% / 88.9% | 27% / 99.6% | 37% / 99.9% |
| 90:10 | 47% / 95.9% | - | - |
| 10:90 | 58% / 93.6% | - | - |
| 95:5 | 50% / 99.6% | - | - |
| 5:95 | 47% / 99.6% | - | - |

[0251] 条件 C:所述反应于 65-67°C,在 10 倍体积的 DMF 和 1.25 当量的甲苯磺酸丙酯中进行。然后将所述反应冷却至室温并用 8 倍体积的 MTBE 稀释。

[0252] 条件 D:所述反应于 65-67°C,在 18 倍体积的 DMF 和 1.25 当量的甲苯磺酸丙酯中进行。然后将所述反应冷却至室温并用 8 倍体积的 MTBE 稀释。

[0253] 条件 E:所述反应于 65-67°C,在 10 倍体积的 DMF 和 1.25 当量的甲苯磺酸丙酯中进行。然后将所述反应冷却至室温而不在 MTBE 中稀释。

[0254] 表 9 中的数据证明普拉克索的两种对映异构体具有相似的(如果不相同的话)溶解性。进一步地,数据显示普拉克索的每一种对映异构体的合成具有等同的效率。这些数据还证明两种对映异构体彼此行为独立,显现在一种对映异构体的溶解性表现得不受溶液中另一种对映异构体在溶液中的浓度的影响。例如,使用条件 C 的进行的各种合成反应都具有大约 50%的化学收率,不依赖于起始原料中占主导的二胺的对映异构体的百分比。当增加合成反应中使用的有机溶剂的体积时,化学收率降低,而手性收率则升高。通过对比在条件 C 和 D 下进行的反应,显然,在所述条件下,85 : 15 比例的 R(+): S(-) 二胺在当反应使用 10 倍体积的有机溶剂时,生产得到了针对 R(+): S(-) 对映异构体具有 86.8%手性纯度的普拉克索产品,以及当反应使用 18 倍体积的有机溶剂时,生产得到了针对 R(+): S(-) 对映异构体具有 99.8%手性纯度的普拉克索产品。还应该注意到的是,在使用更大体积的有机溶剂的反应中,化学收率降低了(条件 C 中 43%的收率和条件 D 中 36%的收率)。

[0255] 表 9 中,条件 E 除回收步骤不包括在 MTBE 中稀释外,与条件 C 相同。观察到 MTBE 从合成反应中增加了普拉克索的回收(收率),但是可能降低了整体手性纯度。这个现象通过对比在 85 : 15 比例的 R(+): S(-) 二胺中进行的试验结果得出,当反应包括 MTBE 有机溶剂时,生产得到了针对 R(+): S(-) 对映异构体具有 86.8%的手性纯度的普拉克索产品,而当反应不包括 MTBE 有机溶剂时,生产得到了针对 R(+): S(-) 对映异构体具有 99.9%的手性纯度的普拉克索产品。在回收步骤中去除 MTBE 稀释使化学收率降低了;条件 C 中 43%收率相对于条件 E 中 39%的收率。

[0256] 由以上方法任一制备的手性纯的 (R)-普拉克索可以被转化为 (R)-普拉克索的药学上可接受的盐。例如,由于其高的水溶性,(R)-普拉克索二盐酸化物是优选的药用盐。(R)-普拉克索二盐酸化物可以由 (R)-普拉克索的其他的盐在一步方法中制备,所述的一步方法包括于降低的温度将 (R)-普拉克索或者 (R)-普拉克索盐与浓盐酸在例如醇的有机溶剂中反应。一些实施方案中,所述降低的温度是从约 0°C 到约 5°C。可以添加例如甲基叔丁基醚的有机溶剂,并且反应可以搅拌额外的一小时。(R)-普拉克索二盐酸化物产品可以通过过滤,用醇洗涤并真空干燥从反应混合物回收。

[0257] 本文所公开的用于制造和纯化 (R)-普拉克索或者其药学上可接受的盐的每种方法都可放大以提供工业规模的量以及收率,供应具有高的化学和手性纯度两者的产品。一些实施方案中,对映异构纯的 (R)-普拉克索可以以大批量制造,如可以满足大规模药用需求所需。

[0258] 将参照以下非限定性实施例举例说明本发明的各个方面。

实施例

[0259] 实施例 1-多巴胺受体对普拉克索的 R(+): S(-) 对映异构体的亲和性的测定。

[0260] 普拉克索的 S(-) 对映异构体过去已经被特征化为在 D₂(S 和 L 异构体两者)、D₃ 和 D₄ 受体上高亲和性多巴胺受体配体,尽管对于 D₃ 受体亚型可见最高的亲和性。已经来自期刊出版物的 (S)-普拉克索和 (R)-普拉克索的多巴胺受体配体亲和性列表(数据复制于表 10 中)。尽管进行每个研究或实验的条件略有不同,并且使用了不同的放射配体,数据显

示针对不同多巴胺受体的可比的亲和性。在普拉克索 S(-) 和 R(+) 对映异构体的多巴胺受体亲和性研究也示于表 10 中。这些数据证明普拉克索的两种对映异构体对于所有多巴胺受体的亲和性的出乎意料的大的差异。表 10 显示,与根据文献的预期不同,文献预期对 D₂ 受体亲和性在亲合力上有 10-20 倍的差异,和对 D₃ 受体亲和性在亲合力上有 50 倍的差异,然而我们发现的值则典型地较之更高 10 倍(分别为 290 倍和 649 倍)(表 10)。

[0261] 表 10. 普拉克索对映异构体的比较结合亲合力数据

| 受体 | 来源 | S(-) | R(+) | 比例 S:R |
|---|-------|-------|--------|--------|
| D ₂ 结合, IC ₅₀ (nM) | 文献* | 4,700 | 43,000 | 9 |
| [0262] D ₂ 结合, IC ₅₀ (nM) | 文献** | 402 | 8,330 | 21 |
| D ₂ 结合, IC ₅₀ (nM) | 实际*** | 6.2 | 1,800 | 290 |
| D ₃ 结合, IC ₅₀ (nM) | 文献** | 4.2 | 211 | 50 |
| D ₃ 结合, IC ₅₀ (nM) | 实际*** | 0.94 | 610 | 649 |

[0263] *Schneider, C. S. ;Mierau, J. ,“Dopamine Autoreceptor Agonists :Resolution and Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzothiazole and an Aminothiazole Analogue of Apomorphine(多巴胺自身受体激动剂 :2,6-二氨基四氢苯并噻唑和阿朴吗啡的氨基噻唑类似物的拆分和药理活性)”, (1987). J. Med. Chem. 30 : 494-498

[0264] **Wong, S. K. -F. ;Shrikhande, A. V. , S. K. -F. Wong,“Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase by Dopamine D2 and D3 Receptors(细胞外信号调节激酶经多巴胺 D2 和 D3 受体的活化作用)”, . (2003) Society for Neuroscience Abstracts

[0265] *** 来自本研究的数据

[0266] (R)-普拉克索和 (S)-普拉克索由制造商 AMRI 以干粉形式提供给我们的签约研究机构 Cerep。(R)-普拉克索和 (S)-普拉克索的溶液由 DMSO 中的储备液制备。使用八个浓度的 (R)-普拉克索或 (S)-普拉克索 (0. 01nM、0. 1nM、1nM、10nM、100nM、1mM、10mM 和 100mM) 以替换标准参比放射性标记的多巴胺激动剂。这些浓度在表达所选择人类的克隆多巴胺受体 (D_{2S}, D₃) 的细胞系中试验。文献中的先前工作和我们的数据证明 D1 和 D5 多巴胺受体之间没有显著的相互作用。对于 (R)-普拉克索或 (S)-普拉克索与各受体的相互作用的小组结果表示为表 10 中的 IC₅₀。

[0267] 这些数据表明, (R)-普拉克索在这些受体上的 IC₅₀ 值为 (S)-普拉克索的 IC₅₀ 值的大致 290 到 649 倍。进一步地,这些数据表明在 D₂ 受体上 (R)-普拉克索的 IC₅₀ 值与 (S)-普拉克索的 IC₅₀ 值的比率较文献中所示比率,至少当其手性纯度超出检出限 (LOD 0. 05%) 时 (手性纯度大于 99. 95%), 更大大致 14 到 32 倍。类似的,该数据表明在 D₃ 受体上 (R)-普拉克索的 IC₅₀ 值与 (S)-普拉克索的 IC₅₀ 值的比率较文献中所示比率,至少当其手性纯度超出检出限时 (手性纯度大于 99. 95%), 更大大致 13 倍。这些数据还表明如果多巴胺受体亲和性是 S(-) 对映异构体的极限剂量耐受的主要贡献因素的话,纯的 R(+) 对映异构体的

制备物的应该具有比 S(-) 对映异构体的 MTD 和 / 或 NOAEL 更大至少 290 倍的最大耐受剂量 (MTD) 和 / 或无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 剂量。因此,即使是对本发明的 (R)-普拉克索组合物的小的 S(-) 对映异构体的污染,低至 0.5% 或更少的水平,也可能影响观察到的 MTD 和 NOAEL。

[0268] 实施例 2- 在狗中针对 100% 纯的普拉克索 R(+) 和 S(-) 对映异构体,以及一混合物 (R99.5% / S 0.5%) 的制备物确定 MTD 和 NOAEL 的体内研究。(R)-普拉克索的形式为 (R)-普拉克索的二盐酸盐一水合物。

[0269] 进行下述在比格犬 (Beagle dog) 中的体内研究以试验这样的假设,即针对所述 R(+) 和 S(-) 对映异构体在受体结合亲和力中的观察到的大的差异将转变为这两种对映异构体在观察到的最大耐受剂量 (MTD) 和 / 或无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 的观察到的大的差异。对狗给予都制备为高度纯化的化合物的每一种对映异构体 ((在分析检测限的极限内) 100% 纯的制备物) 的制备物,或者被 0.5% 的 S(-) 对映异构体污染的 R(+) 对映异构体的制备物。

[0270] 本研究中使用三组、每组 4 只接受过治疗的 (non-naïve) 雄性比格犬。每组均给予制备为高度纯化的化合物的 R(+) 或 S(-) 对映异构体,或者被 0.5% 的普拉克索的 S(-) 对映异构体污染的 R(+) 对映异构体的制备物的各种剂量。药剂通过管饲口服给予并在定量给药之后持续进行临床观察:对最初的 4 小时每小时一次,接着针对在定量给药之间或定量给药后的间歇,每天两次笼边观察。对临床体征、死亡率、损伤和食物和水的可获得性做观察。在定量给药前 24 小时让动物禁食。每组狗均仅暴露于一种药物,或者所述的组合物;每种药剂都仅仅给予一次,随后的给予的药剂在 4 天的恢复期之后。这些数据总结于表 11。

[0271] 针对 R(+) 对映异构体,当给予于接受过治疗的狗时,NOAEL 被确立为 25mg/kg 的剂量水平,而 75mg/kg 的剂量水平可以被认为是在接受过治疗的狗中的 MTD。针对所述的 S(-) 对映异构体发现在接受过治疗的狗中,是 0.00125mg/kg 的 NOAEL 以及 0.0075mg/kg 的 MTD。对于含有两种对映异构体的混合物的组合物 (99.5% 的 (R)-普拉克索和 0.5% 的 (S)-普拉克索),发现 NOAEL 是 0.25mg/kg,其相应于 0.00125mg/kg 的 S(-) 对映异构体的剂量,而 MTD 是 1.5mg/kg,相应于 0.0075mg/kg 的 S(-) 对映异构体的剂量。这些数据表明在接受过治疗的狗中,对于普拉克索 R(+) 对映异构体的 NOAEL 比 S(-) 对映异构体更大大致 20,000 倍,而 MTD 更大约 10,000 倍。

[0272] 表 11 :针对普拉克索组合物给予在雄性比格犬中的临床观察

[0273]

| 临床发现的总结* | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | 药剂量(mg/kg) | | | | | | | | |
| | 7.5 R(+) (第1 天) | 25 R(+) (第4 天) | 75 R(+) (第8 天) | 0.0075 S(-) (第1 天) | 0.025 S(-) (第4 天) | 0.00125 S(-) (第8 天) | 1.5 混合物 ** (第1 天) | 5 混合物 (第4 天) | 0.25 混合物 (第8 天) |
| 行为/活动 | | | | | | | | | |
| 活动减少 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 3/4 | 4/4 | 0/4 | 4/4 | 4/4 | 0/4 |
| 惊厥-阵挛 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 唾液分泌 | 0/4 | 0/4 | 3/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 震颤 | 0/4 | 0/4 | 4/4 | 1/4 | 3/4 | 0/4 | 1/4 | 2/4 | 0/4 |
| 排泄 | | | | | | | | | |
| 呕吐 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 3/4 | 4/4 | 0/4 | 1/4 | 3/4 | 1/4 |
| 粪便硬 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 粪便黏液样 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 |
| 粪便软 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 1/4 | 1/4 |
| 粪便水样 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 1/4 | 0/4 |
| 外部表象 | | | | | | | | | |
| 流泪 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 眼/眼睛 | | | | | | | | | |
| 散瞳 | 0/4 | 0/4 | 2/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |
| 毛皮/皮肤 | | | | | | | | | |
| 皮肤摸上去温热 | 1/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 | 0/4 |

[0274]

[0275] * 受疾病侵袭的动物数 / 总动物数

[0276] **99.5%的 (R)-普拉克索和 0.5%的 (S)-普拉克索的混合物

[0277] 表 11 中所示的数据表明所鉴定的受体亲和性 (参见表 10) 以直接的方式贡献于所观察到的针对普拉克索的 R(+) 和 S(-) 对映异构体的 MTD 和 NOAEL 剂量的差异。这些数据还表明在本发明组合物的实施方案中的普拉克索 R(+) 对映异构体的手性纯度 (参考表 5 和 6) 可能需要是过量 99.9%, 取决于最后的总剂量, 以避免 (S)-普拉克索的不良副作用。

[0278] 进一步地, 表 11 中的数据证明对于组合组合物 (99.5%的 (R)-普拉克索和 0.5%的 (S)-普拉克索) 的 NOAEL 和 MTD 可以直接由组合物中的 S(-) 对映异构体的剂量确定。因此, 由 (S)-普拉克索对 (R)-普拉克索组合物的小 (分数百分比) 的污染可能降低组合物的 MTD 和 NOEL。例如, 在这些实验中, 分别地, 普拉克索的 MTD 从针对 R(+) 对映异构体的 75mg/kg 降低至所述混合组合物的 1.5mg/kg 的总剂量 (50 倍), 并且 NOAEL 从 25mg/kg 降低至 0.25mg/kg (100 倍)。由于 MTD 和 NOAEL 的改变可以由混合物中普拉克索的 S(-) 对映异构体的剂量预测, 针对任何未知的混合物的改变可以基于由 (S)-普拉克索所污染的 (R)-普拉克索的百分数计算, 与针对 (S)-普拉克索的 MTD 和 NOAEL 有关。这表明任何由 (S)-普拉克索所污染的 (R)-普拉克索的定量给药溶液将在这些剂量耐受性的指示剂上具有可测量的作用。

[0279] 实施例 3.1- 在大鼠和小型猪中的毒理学研究以及健康成年志愿者中的 I 期研究。在大鼠和小型猪上完成了 (R)-普拉克索的两周和三个月的毒理学研究。NOAEL 剂量

水平被确立为针对大鼠的两周的 150mg/kg 和三个月的 100mg/kg, 以及针对小型猪的两周的 75mg/kg 和三个月的 50mg/kg。对健康成年志愿者的 I 期研究已经证明 (R)-普拉克索在高达 300mg 的递增的单次剂量和对 4½ 天、每天高达 200mg 的多次剂量时为安全且耐受良好。Mirapex® 标签指定了 0.125mg 的首次剂量和 4.5mg 的最大日总剂量。因此, 该 I 期数据证明, (R)-普拉克索在 (1) 较 Mirapex® 首次剂量高至少 2400 倍的首次剂量以及 (2) 较 Mirapex® 的最高推荐剂量高至少 44 倍的稳定状态剂量下给予可以是安全的。(R)-普拉克索的形式为 (R)-普拉克索的二盐酸盐一水合物。

[0280] 讨论了该临床研究与该毒理学研究的初步结果。稳定状态下, 在大鼠, 小型猪和人类受试者中的暴露在整个研究剂量上呈线性。定量给药 3 个月后, 大鼠中的当前无可察觉不良作用水平 (NOAEL) 被确定为 100mg/kg; 而在小型猪中的当前 NOAEL 被确定为 50mg/kg。在大鼠中, 100mg/kg 的 NOAEL 剂量的平均稳态 AUC 针对雄性和雌性分别为 61, 299 和 61, 484h*ng/mL, 并且对于小型猪, 50mg/kg 的 NOAEL 剂量则针对雄性和雌性分别为 91, 812 和 131, 731h*ng/mL。在人类中, 100mg Q12H 剂量 (200mg 日总剂量) 的平均稳态 AUC 为 2, 574h*ng/mL。该药物在健康成年受试者中, 单次剂量高达 300mg 和多次剂量高达 100mg Q12H 时, 已是安全的、耐受良好且无临床上的显著不良事件, 并且预见在定量给药 13 周后, 计划的与日剂量为 250mg Q12H 有关的人类暴露要比见于雄性小型猪中在 NOAEL 下的暴露低大于 13 倍, 以及比见于雄性和雌性大鼠中在 NOAEL 下的暴露低大致 9 倍。

[0281] 3.2- 临床研究。在健康成年志愿者中对 (R)-普拉克索在 4½ 天 50、150 和 300mg 的日单次剂量以及 50 和 100mg 的一日两次剂量做了研究。在两个研究中该药物均为安全和耐受良好, 并且任一研究中均未出现严重不良事件、因不良事件的中止或者剂量相关或临床上的严重不良事件。出现最频繁的不良事件是头晕和头痛, 它们的严重度均为轻度到中度且已经减轻而无需干预。

[0282] 3.2.1-(R)-普拉克索的 (盲法) 安全性和药代动力学结果汇总 (递增的单次剂量研究)。三个顺序小组 (sequential panels) 每组 8 名受试者以 50、150 和 300mg 的递增剂量水平接受单次剂量的 (R)-普拉克索 (6 名受试者) 或安慰剂 (2 名受试者)。安全性观察包括生命体征、体检、临床实验室测试、ECGs 以及不良事件报告。在剂量前和在剂量后的 72 小时收集血和尿样, 以评价其药代动力学。全部 24 名受试者按计划完成了研究。不存在严重不良事件; 全部受试者中的 46% 被报告有至少一项非严重不良事件 (AE)。大多数 AE 为轻度; 出现频率最高的 AE 是在 21% 的受试者中的轻度头晕。在任一剂量水平上均无临床上显著的安全性观察。

[0283] 药代动力学数据表明 (R)-普拉克索被快速吸收, 针对 50、150 和 300mg 剂量组, 在剂量后大致 2 小时分别达到 125、360 和 781ng/mL 的平均最大浓度 (参见图 1 和下表 12)。针对 50、150 和 300mg 剂量组的平均暴露 ($AUC_{0-\infty}$) 分别为 1254, 3815 和 8623h*ng/mL。C_{max} 和 AUC 两者在整个测试的剂量范围均与剂量成比例增加。在整个剂量范围, 原型药物的尿排泄占药物消除的大致 70%。平均 T_{1/2} 为 6-7 小时, 且与剂量不相关。对在高脂肪 / 高热量早餐后单次 150mg 给予之后与禁食条件下 150mg 给予之后的平均血浆浓度 (图 2) 和平均药代动力学参数 (表 12) 的比较证明, 餐食对 (R)-普拉克索的吸收和消除实质上没有影响。

[0284] 该研究结果证明 50、150 和 300mg (R)-普拉克索的单次口服剂量是安全且耐受良

好的。该药物是口服生物可利用的,且药代动力学呈线性。吸收和消除不受高脂肪 / 高热量餐食影响。

[0285] 表 12 :对健康志愿者在禁食条件下单次 50mg、150mg 和 300mg 剂量及在喂食条件下 150mg 口服给予后针对 (R)-普拉克索的药代动力学参数总结

[0286]

| 参数 ¹ | 禁食 | | | 喂食 |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | 50 mg | 150 mg | 300 mg | 150 mg |
| C _{max} (ng/mL) | 125 ± 22.0 (6) | 360 ± 60.4 (6) | 781 ± 158 (6) | 315 ± 062 (6) |
| T _{max} (h) | 2.04 (6) | 2.04 (6) | 1.96 (6) | 2.58 (6) |
| AUC (inf) (h*ng/mL) | 989 ± 295 (6) | 3,387 ± 746 (6) | 8,339 ± 3,202 (6) | 3,099 ± 920 (6) |
| AUC (inf) (h*ng/mL) | 1,254 ± 347 (6) | 3,815 ± 972 (5) | 8,623 ± 3,262 (6) | 3,397 ± 944 (6) |
| λ _z (h ⁻¹) | 0.1064 ± 0.0171 (6) | 0.1001 ± 0.0087 (5) | 0.1151 ± 0.0309 (6) | 0.1152 ± 0.0256(6) |
| t _{1/2} (h) | 6.65 ± 1.07 (6) | 6.96 ± 0.56 (5) | 6.40 ± 1.73 (6) | 6.28 ± 1.48 (6) |
| CL/F (mL/分钟) | 706 ± 182 (6) | 692 ± 183 (5) | 659 ± 260 (6) | 774 ± 165 (6) |
| V _z /F (L) | 395 ± 61.9 (6) | 411 ± 081 (5) | 346 ± 98.5 (6) | 406 ± 62.8 (6) |
| U _e (mg) | 35.3 ± 5.19 (6) | 60.5 ± 7.04(6) | 198 ± 28.0 (6) | . ± . (0) |
| Fe (% 剂量) | 70.7 ± 10.4 (6) | 40.3 ± 4.69 (6) | 65.8 ± 9.33 (6) | . ± . (0) |
| CL _r (mL/分钟) | 628 ± 149 (6) | 310 ± 74.3 (6) | 441 ± 159 (6) | . ± . (0) |

[0287]

[0288] ¹ 平均值 ± 标准偏差 (N), 除了 T_{max} 报告的是中间值 (N)。

[0289] 3. 2. 2-(R)-普拉克索的 (盲法) 安全性和药代动力学结果总结 (递增的多次剂量研究)。本研究正在进行且尚未对治疗任务揭盲, 对前两个小组仅有临床观察和药代动力学数据可得。到目前为止, 2 个顺序小组每组 8 名受试者被登记来接受 (R)-普拉克索 (6 名受试者) 或安慰剂 (2 名受试者) 的多次剂量。第一小组给予 50mg 的单次剂量, 48 小时后, 在 4½ 天期间以 50mg Q12 小时多次定量给药 (每天两次)。第二小组给予 100mg 的单次剂量, 48 小时后, 在 4½ 天期间以 100mg Q12 小时多次定量给药 (每天两次)。安全性观察包括生命体征、体检、临床实验室测试、ECGs 以及不良事件报告。在第 1 天剂量前和剂量后的 48 小时顺次地收集血样以评价单次剂量药代动力学。在第 5, 6 和 7 天剂量前收集血样以确认达到稳态, 并在第 7 天剂量后经 72 小时顺次收集血样以评价 (R)-普拉克索的稳态药代动力学。在第 7 天定量给药后 12 小时收集尿样以评价尿排泄。

[0290] 到目前为止登记的全部 16 名受试者已按计划完成该研究。研究中未出现死亡、严重不良事件报告或因不良事件中止。两种剂量水平均耐受良好。在群组 1 中, 所有的不良事件的强度均为轻度, 除在 2 名受试者中报告有中度头痛。在群组 2 中, 所有的不良事件的强度均为轻度, 除在 1 名受试者中报告有中度“背部僵直” (stiffness in back) 和中度血管迷走性反应。主要研究者报告在群组 1 (50mg 群组) 定量给药的 8 名受试者里有 1 名, 在群组 2 (100mg 群组) 定量给药的 8 名受试者里有 2 名受试者出现无症状的站立时心率轻度加快 (无血压变化)。任一剂量水平上均未出现临床上显著的安全性观察。

[0291] 药代动力学数据示于表 13 和图 3 中。对接受 50mg Q12H 的多名受试者, 从第 1 天到第 7 天, C_{max} 和 AUC₍₀₋₁₂₎ 分别增加了 37% 和 40%, 而 T_{max} 本质上没有变化。对 50mg Q12H 剂量组, 第 7 天的平均暴露 AUC₍₀₋₁₂₎ 为 1449h*ng/mL。对接受 100mg Q12H 的多名受试者, 从第 1 天到第 7 天, C_{max} 和 AUC₍₀₋₁₂₎ 分别增加了 24% 和 38%, 而 T_{max} 本质上没有变化。对 100mg Q12H 剂量组, 第 7 天的平均暴露 AUC₍₀₋₁₂₎ 为 2465h*ng/mL。本研究结果证明每天两次给予

的 50 和 100mg (R)-普拉克索的多次口服剂量是安全且耐受良好的。该药物是口服生物可利用的且其药代动力学在稳态为线性,无显著累积。

[0292] 表 13 禁食条件下对健康志愿者在第 1 天 50mg 和 100mg 剂量、第 3 到 6 天 Q12H 以及第 7 天单次剂量的口服给予期间 (R)-普拉克索的药代动力学参数汇总

| 参数 ¹ | 剂量 | |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | 50 mg | 100 mg |
| [0293] 第 1 天 | | |
| Cmax (ng/mL) | 139 ± 15.3 (6) | 248 ± 30.4 (6) |
| Tmax (h) | 1.83 (6) | 1.92 (6) |
| AUC (0-12) (h*ng/mL) | 1,035 ± 121 (6) | 1,776 ± 260 (6) |
| AUC (0-t) (h*ng/mL) | 1,463 ± 280 (6) | 2,545 ± 497 (6) |
| AUC (inf) (h*ng/mL) | 1,502 ± 280 (6) | 2,574 ± 505 (6) |
| λz (h ⁻¹) | 0.1132 ± 0.0230 (6) | 0.1073 ± 0.0161 (6) |
| t _{1/2} (h) | 6.34 ± 1.34 (6) | 6.57 ± 0.88 (6) |
| CL/F (mL/分钟) | 571 ± 107 (6) | 665 ± 107 (6) |
| Vz/F (L) | 306 ± 45.8 (6) | 373 ± 51.0 (6) |
| [0294] 第 7 天 | | |
| Cmax (ng/mL) | 191 ± 20.9 (6) | 306 ± 055 (6) |
| Tmax (h) | 1.75 (6) | 2.00 (6) |
| AUC (0-12) (h*ng/mL) | 1,449 ± 221 (6) | 2,465 ± 299 (6) |
| λz (h ⁻¹) | 0.1025 ± 0.0186 (6) | 0.0894 ± 0.0117 (6) |
| t _{1/2} (h) | 6.96 ± 1.30 (6) | 7.88 ± 1.19 (6) |
| CL/F (mL/分钟) | 585 ± 81.6 (6) | 684 ± 76.1 (6) |
| Vz/F (L) | 346 ± 30.1 (6) | 466 ± 82.2 (6) |
| Ue (mg) | . ± . (0) | . ± . (0) |
| Fe (% 剂量) | . ± . (0) | . ± . (0) |
| CLr (mL/分钟) | . ± . (0) | . ± . (0) |

[0295] ¹ 平均值 ± 标准偏差 (N), 除了 T_{max} 报告的是中间值 (N)。

[0296] 3.3- 毒理学研究。在大鼠中的 2 周重复剂量毒理学研究中, 经 14 天, 动物接受 (R)-普拉克索的 50、150 和 500mg/kg IR 剂量。(R)-普拉克索在 500mg/kg 的高剂量时导致死亡, 且在存活到终末期处死的动物中观察到对两种性别的动物均在体重增加和食物消耗上出现统计学显著的变化。在任一剂量上均无组织病理学检查确认的靶器官毒性。在大鼠中的该 2 周研究的 NOAEL 被确定为 150mg/kg。该研究之后, 完成了在 30、100 和 300mg/kg 剂量上的 3 个月和 6 个月的重复剂量毒理学研究。该 3 个月研究的结果包含在最高剂量 (300mg/kg) 的一些组织病理学检查的靶器官毒理学, 除在高剂量大鼠中发生几例持续约 2 分钟的惊厥外, 没有与供试品相关的死亡, 也没有显著的临床观察。所述动物的健康似乎没有受到这些惊厥的不良影响。在肝脏 (与增加的总胆红素相关的极微级胆汁郁积)、回肠小肠 (极微级矿化) 和胸腺 (与和对照组相比较低组胸腺重量相关的极微级淋巴萎缩) 中观察到与供试品相关的细微的变化。在大鼠中该 3 个月研究的 NOAEL 被认为是 100mg/kg。第 13 周时, 在 100mg/kg 的 NOAEL 剂量的全身暴露 (AUC_{0-last}) 为在雄性中的 61, 299h*ng/mL 和在雌性中的 61, 484h*ng/mL。在大鼠中 6 个月的毒理学研究的存活生长期“in-life phase”近期已完成, 即将进行组织病理学检查。在 13 周和 26 周的处死期间, 任一剂量水平上均无死亡。

[0297] 在小型猪的 2 周重复剂量毒理学研究中, 动物接受 (R)-普拉克索的 7.5, 25 和 75mg/kg 的 IR 剂量 14 天。在任一剂量上均无组织病理学检查确认的靶器官毒性。临床观察包括唾液分泌、活动减少、呕吐和厌食, 其中呕吐在雌性中的发生较雄性高, 且大多在 75mg/

kg 组。呕吐在 75mg/kg 组中的发生（在定量给药 75mg/kg 的 8 只动物的 5 只中有至少一例事件）表明，该剂量接近在小型猪中 (R)-普拉克索长期定量给药的耐受极限。由于在此高剂量时未观察到与供试品相关的毒理学变化，因此认为该 2 周研究的 NOAEL 高于或等于 75mg/kg。基于该研究，在小型猪中对 (R)-普拉克索的 3 个月、6 个月和 9 个月的重复剂量研究起始于 7.5、25 和 75mg/kg 的剂量水平。由于在 75mg/kg 水平的死亡，在第 2 个月，将剂量水平降低至 7.5、25 和 50mg/kg。该 3 个月和 6 个月的重复剂量研究已在 7.5、25 和 50mg/kg 的剂量水平完成，而 9 个月的重复剂量研究正在进行。在暴露三个月后动物处死之后，进行组织病理学检查，在任一剂量水平均未确认靶器官毒性。在小型猪中该 3 个月研究的 NOAEL 被认为是 50mg/kg。在 50mg/kg/天的 NOAEL 剂量，第 13 周时的全身暴露 (AUC₀₋₂₄) 为在雄性中的 91,812h*ng/mL 和在雌性中的 131,731h*ng/mL。在小型猪中 6 个月毒理学研究的存活生长期近期已完成，即将进行组织病理学检查。在 13 周和 26 周的处死期间，任一剂量水平均无因供试品而造成的死亡或显著的临床观察。正在进行的在小型猪中 9 个月的毒理学研究现已经过 7 个月，且在任一剂量水平均未发生因供试品而造成的死亡或显著的临床观察。

[0298] 3.4. 人类用量。(R)-普拉克索作为 ALS 的治疗的发展是基于最大耐受剂量策略，该策略或来自在人类中研究的耐受性或安全性数据，或来自动物毒理学研究的结果。到目前为止，在人类中还没有剂量限制耐受性的观察。因此，为了在人类中进行定量给药，有必要严密地检查在大鼠和小型猪中观察到毒性时的暴露。目前为止得到的药代动力学数据表明，人类中的药代动力学在更高剂量时仍会与剂量成正比，并且其累积系数将是常数。从在大鼠和小型猪中的 3 个月的毒理学研究中得出的安全性和毒代动力学结果显示，在大鼠中高达 100mg/kg 和在小型猪中高达 50mg/kg 的长期定量给药无不良作用。因此，对针对小型猪的 NOAEL 与人类暴露计划之间 (R)-普拉克索暴露的安全限度的分析支持在人类中高达至少 500mg 的日总剂量的进程。计划的作为 250mg Q12H 给予的 500mg 日总剂量的 (R)-普拉克索稳态暴露大致是 7,000h*ng/mL，该值比见于定量给药 13 周后的雄性小型猪在 NOAEL 的暴露低 13 倍以上，比见于定量给药 13 周后的雄性和雌性大鼠在 NOAEL 的暴露低大致 9 倍。

[0299] 图 4 和 5 分别是与人类相比大鼠和小型猪的暴露随剂量的图。每个图都显示在 2 周和 13 周的两个评价中对每种物种给予的每个剂量水平上的暴露与剂量之间的关系，其中暴露用 AUC (h*ng/mL) 表示，剂量用体表面积表示 (mg/m²)。带有误差棒的各自的数据点为该平均值 ±SD。两张图表上位于底部的虚线水平线阐明外推的在人类中 250mg Q12H 剂量的稳态 AUC (7,000h*ng/mL)。表 17A 和表 17B 为在两个 I 期研究中得到的所有人类药代动力学估计的整合汇总。

[0300] 表 17A 在对健康志愿者的两次 I 期研究中得到的人类药代动力学估计的汇总

[0301]

| 研究 | 剂量 (mg) | 定量给药方案 | 食物 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | AUC(0-t) (h*ng/mL) | AUC (inf) (h*ng/mL) | AUC(0-12) (h*ng/mL) |
|-------|---------|-----------------|----|--------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| CL001 | 50 | SD | 禁食 | 125 ±22.0 (6) | 2.04 (6) | 989 ±295 (6) | 1,245 ±347 (6) | -- |
| | 150 | SD | 禁食 | 360 ±60.4 (6) | 2.04 (6) | 3,387 ±746 (6) | 3,815 ±972 (5) | -- |
| | 300 | SD | 禁食 | 781 ±158 (6) | 1.96 (6) | 8,339 ±3,202 (6) | 8,623 ±3,262 (6) | -- |
| | 150 | SD | 禁食 | 315 ±062 (6) | 2.58 (6) | 3,099 ±920 (6) | 3,397 ±944 (6) | -- |
| CL002 | 50 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | 139 ±15.3 (6) | 1.83 (6) | 1,463 ±280 (6) | 1,502 ±280 (6) | 1,035 ±121 (6) |
| | | (第 7 天) | 禁食 | 191 ±20.9 (6) | 1.75 (6) | - | - | 1,449 ±221 (6) |
| | 100 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | 248 ±30.4 (6) | 1.92 (6) | 2,545 ±497 (6) | 2,574 ±505 (6) | 1,776 ±260 (6) |
| | | (第 7 天) | 禁食 | 306 ±055 (6) | 2.00 (6) | - | - | 2,465 ±299 (6) |
| | 250 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | - | - | - | - | - |
| | | (第 7 天) | 禁食 | - | - | - | - | - |

[0302]

[0303] 平均值 ± 标准偏差 (N), 除了 T_{max} 报告的是中间值 (N)。

[0304] SD = 单次剂量

[0305] 表 17B 在对健康志愿者的两次 I 期研究中得到的人类药代动力学估计的汇总 (续)

[0306]

| 研究 | 剂量 (mg) | 定量给药方案 | 食物 | t _{1/2} (h) | CL/F (mL/h) | V _z /F (L) | U _e | | CL _x (mL/分钟) |
|-------|---------|-----------------|----|----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| | | | | | | | (mg) | (%剂量) | |
| CL001 | 50 | SD | 禁食 | 6.65 ±1.07 (6) | 706 ±182 (6) | 395 ±61.9 (6) | 35.3 ± 5.19 (6) | 70.7 = 10.4 (6) | 628 = 149 (6) |
| | 150 | SD | 禁食 | 6.96 ±0.56 (5) | 692 ±183 (5) | 411 ±081 (5) | 60.5 ± 7.04 (6) | 40.3 = 4.69(6) | 310 = 74.3 (6) |
| | 300 | SD | 禁食 | 6.40 ±1.73 (6) | 659 ±260 (6) | 346 ±98.5 (6) | 198 ± 28.0 (6) | 65.8 = 9.33(6) | 441 = 159 (6) |
| | 150 | SD | 禁食 | 6.28 ±1.48 (6) | 774 ±165 (6) | 406 ±62.8 (6) | . ± (0) | . ± (0) | . ± (0) |
| CL002 | 50 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | 6.34 ±1.31 (6) | 571 ±107 (6) | 306 ±45.8 (6) | - | - | - |
| | | (第 7 天) | 禁食 | 6.96 ±1.30 (6) | 585 ±81.6 (6) | 346 ±30.1 (6) | . ± (0) | . ± (0) | . ± (0) |
| | 100 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | 6.57 ±0.88 (6) | 665 ±107 (6) | 373 ±51.0 (6) | - | - | - |
| | | (第 7 天) | 禁食 | 7.88 ±1.19 (6) | 684 ±76.1 (6) | 466 ±82.2 (6) | . ± (0) | . ± (0) | . ± (0) |
| | 250 | Q12H (第 1 天) | 禁食 | - | - | - | | | |
| | | (第 7 天) | 禁食 | - | - | - | | | |

[0307] 平均值 ± 标准偏差 (N), 除了 T_{\max} 报告的是中间值 (N)。

[0308] SD = 单次剂量

[0309] 在大鼠、小型猪和人类中的稳态暴露在整个研究剂量上呈线性。定量给药 3 个月后, 大鼠中的 NOAEL 被确定为 100mg/kg; 并且小型猪中的 NOAEL 被确定为 50mg/kg。大鼠中在 NOAEL 的平均 AUC 针对雄性和雌性分别为 61, 299 和 61, 484h*ng/mL, 并且对于小型猪则针对雄性和雌性分别为 91, 812 和 131, 731h*ng/mL。在人类中, 稳态 100mg Q12H 剂量 (200mg 日总剂量) 的平均 AUC 为 2, 574h*ng/mL。

[0310] 实施例 4- 含 (R)-普拉克索的胶囊剂的制备。将 (R)-(+)-普拉克索二盐酸一水合物不加赋形剂填入硬明胶胶囊中。用于药品的胶囊是来自 Hawkins Chemical Group 的 #00 号蓝色不透明明胶胶囊。生产 50 和 500mg 的剂量强度。相匹配的安慰剂胶囊用微晶纤维素填充。通过称重各自的空胶囊并记录其重量 (W_e) 来制备胶囊剂。指定量的活性药物物质被各自称重并使用 Torpac® 填充漏斗手工填充到胶囊底部。使用 1.0638 的纯度调整系数来调整盐形式中水的重量 (一水合), 即, 50mg 剂量应具有 $50 \times 1.0638 = 53.16\text{mg}$ 的目标填充。将胶囊顶部与填充过的胶囊底部相结合。然后将填充过的胶囊剂称重, 并记录重量 (W_f)。胶囊剂中药物物质的计算重量 ($W_f - W_e$) 也被记录。如果该计算重量在标称重量的 $\pm 5\%$ 范围内, 则该胶囊剂被清洁, 抛光并置于适当标记的容器中。如果该计算重量超出指定范围, 则该胶囊剂被丢弃。每个胶囊剂中的游离碱重量 (每 mg 胶囊内物质中游离碱的重量乘以填充重量) 是计算的标签标记量的 90% 到 100%。总杂质 $\leq 2\%$ 。外观为含有白色至灰白色粉末的蓝色胶囊。

[0311] 实施例 4B- 含 (R)-普拉克索的片剂的制备。具有 125mg 剂量强度的胶囊剂采用表 17 中所示的组成制备。胶囊剂通常在 60 到 74 °F、相对湿度为 30 到 60% 的条件下制备。微晶纤维素、甘露醇、交聚维酮、硬脂酸镁和 (R)-普拉克索 (磨碎的) 按照表 14 中“量 / 批”列中所示的量称重。然后将微晶纤维素、甘露醇、交聚维酮和 (R)-普拉克索手工筛过 #20 目的不锈钢筛网, 并转移到具有 4 夸脱壳体 (shell) 的 Maxiblend V- 混和器中。然后将该材料用 Maxiblend V- 混和器混合 10 分钟。再将硬脂酸镁用 30 目的不锈钢手工筛网筛过, 并移至混和器中。然后混合粉末五分钟。之后将最终的共混物倒空到带标签的双层 PE 衬圆桶中, 并记录毛重, 皮重和净重。

[0312] 片剂使用具有 5 寸 3/8” 圆形冲模、标准、凹面刀具和重力供给机架的 Minipress II B 制备。将最终共混物置于料斗中, 片剂压制机根据表 15 中的具体规格设置运转。

[0313] 表 14 : 片剂和批组成

[0314]

| 成分 | 百分数 | 量/单位 (mg) | 量/批 (g) |
|------------------------------|--------|-----------|----------|
| (R)-普拉克索 (磨碎的) | 40.00 | 125.00 | 400.000 |
| 微晶纤维素 (Avicel PH102) (稀释剂) | 35.25 | 110.16 | 352.512 |
| 甘露醇 (Pearlitol SD100) (稀释剂) | 20.00 | 62.50 | 200.000 |
| 交聚维酮 (Polyplasdone XL) (崩解剂) | 4.00 | 12.50 | 40.000 |
| 硬脂酸镁 (植物来源, 905-G 级) (润滑剂) | 0.75 | 2.34 | 7.488 |
| 合计 | 100.00 | 312.50 | 1000.000 |

[0315] 表 15 :片剂压制机设置

[0316]

| 参数 | 目标 (范围) |
|--------------|-------------------------------------|
| 平均片质量 (10 片) | 3.125g (3.031g 到 3.219g) (+/-3%) |
| 目标重量 (单片) | 312.5mg (296.9mg 到 328.1mg) (+/-5%) |
| 目标硬度 | 12Kp (6Kp 到 18Kp) |
| 压制速度 | 20rpm (10 到 30rpm) |

[0317]

[0318] 实施例 5-(R)-普拉克索 p-TSA 盐的制备: 条件 A: 所有试剂均购自 CNH technologies, Fisher, Aldrich, G. J. Chemicals, Puritan, TCI 和 Spectrum, 并直接使用。质子核磁共振谱在 Bruker AC 300 光谱仪上于 300MHz 测得。对手性纯度的 HPLC 分析在 Chiralpak® IA 柱 (5M, 250x 4.6mm) 上, 于 30°C, 使用正庚烷/乙醇/二乙胺 (80 : 20 : 2v/v/v) 的流动相进行。对化学纯度的 HPLC 分析在 Sunfire® 柱 (3.5M, 150x4.6mm) 上, 于 30°C, 使用两种流动相 (A-0.5% 的 TFA 水溶液; 和 B-0.5% 的 TFA 甲醇溶液) 进行。使用 5% B 到 80% B 的梯度分离二胺和普拉克索的峰。两个 HPLC 分析使用的检测波长均为 265nm。

[0319] 实施例 5-14 中详述的任一过程均可放大至工业生产规模, 如实施例 15-17 所示。某些实施例在实验室规模和工业生产规模上均已有详述以证明其化学和手性收率不依赖于合成的规模。

[0320] 2.0 升的三颈烧瓶上, 装有顶置式搅拌器、温度探测器、加热罩、克莱森接头、回流冷凝器和 500ml 的加料漏斗。在烧瓶中装入 45 克 R(+)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑, 随后装入 750ml 正丙醇。持续搅拌下, 在 15 分钟期间将混合物加热至 95°C 的温度生成澄清溶液。在加料漏斗中装入在 250ml 正丙醇中的 74 克甲苯磺酸丙酯和 60ml 二异丙基乙胺的溶液。伴随持续搅拌, 在 4 小时期间将溶液滴加到 2.0 升的烧瓶中。反应于 95°C 伴随搅拌继续进行额外的 8 小时, 之后将溶液带至室温, 并继续搅拌额外的 4 小时。

[0321] 沉淀物通过过滤收集, 并每次用 100ml 试剂级醇洗涤三次。然后将醇洗过的沉淀

饼用 100ml 正庚烷洗涤,再在高度真空下干燥 2 小时。干燥产品的最终重量为 53.2 克,表示 52.2%的收率。使用 HPLC 确定 R(+)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑((R)-普拉克索)的化学纯度为 98.2%,手性纯度大于 99.5%。¹H NMR 和 ¹³C NMR 被用于证实其结构。

[0322] 实施例 6-外消旋普拉克索 p-TSA 盐的制备:条件 A:250ml 的三颈烧瓶装有磁力搅拌器、温度探测器、加热罩、克莱森接头、回流冷凝器及 100ml 的加料漏斗。在烧瓶中装入 5 克外消旋 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑,随后装入 80ml 正丙醇。持续搅拌下,在 15 分钟期间将混合物加热至 95°C 的温度生成澄清溶液。在加料漏斗中装入 28ml 正丙醇中的 10.12 克甲苯磺酸丙酯和 8.2ml 二异丙基乙胺的溶液。伴随持续搅拌,在 2 小时期间将溶液滴加到 250ml 烧瓶中。伴随搅拌于 95°C 继续反应额外的 6 小时,之后将溶液带至室温,并继续搅拌额外的 6 小时。

[0323] 沉淀物通过过滤收集,并每次用 25ml 试剂级醇洗涤两次。然后将醇洗过的沉淀饼用 25ml 正庚烷洗涤,再在高度真空下干燥 1 小时。干燥产品的最终重量为 5.12 克,表示 45%的收率。使用 HPLC 确定外消旋 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑(外消旋普拉克索)的化学纯度为 97.12%,并且手性纯度显示为 1:1 的 R(+) 和 (S)-普拉克索的混合物。¹H NMR 被用于证实其结构。

[0324] 实施例 7-(R)-普拉克索 p-TSA 盐的制备:条件 C:12L 的三颈烧瓶上,装有顶置式搅拌器、温度探测器、加热罩、克莱森接头、冷凝器及 500ml 的加料漏斗。在烧瓶中装入 250 克 R(+)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑(R(+)-二胺),随后装入 2L 二甲基甲酰胺(DMF)。持续搅拌下,将混合物加热至 65°C 的温度。在加料漏斗中装入在 500ml DMF 中的 386.6 克甲苯磺酸丙酯(1.25 摩尔当量)和 322ml 二异丙基乙胺(1.25 摩尔当量)的溶液。将此溶液在 2.0 小时期间滴加到该 12L 烧瓶中。该反应通过在 HPLC 上分析监控。

[0325] 反应在 65°C 继续进行额外的 5 小时,然后将溶液逐渐冷却至室温并搅拌过夜。用 2L MTBE 稀释溶液并搅拌额外的 0.5 小时。沉淀的材料通过过滤收集,并用 500ml 的 MTBE 洗涤,再每次用 500ml 试剂级醇洗涤三次。将洗过的沉淀饼于高度真空下干燥。

[0326] 干燥产品的最终重量为 317.6 克,表示 56%的收率。使用 HPLC 确定 R(+)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑((S)-普拉克索)的化学纯度为 98.4%,并且手性纯度大于 99.8%。¹H NMR 和 ¹³C NMR 被用于证实其结构:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.5(br. s, 2H), 7.5(d, 2H), 71.2(d, 1H), 6.8(s, 2H), 3.4(m, 1H), 2.95(m, 3H), 2.6(m, 2H, 与 DMSO 峰合并), 2.3(s, 3H), 2.15(m, 1H), 1.8(m, 1H), 1.55(m, 2H), 0.9(t, 3H); ¹³C NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 167.0, 145.5, 144.6, 138.4, 128.6, 125.8, 110.7, 53.9, 46.5, 25.8, 25.6, 24.5, 21.2, 19.6, 11.3。

[0327] 实施例 8-(R)-普拉克索 p-TSA 盐到 (R)-普拉克索二盐酸化物的转化:伴随持续搅拌将 (R)-普拉克索 p-TSA 盐(50 克;0.13mol)放入 150ml 的绝对乙醇中,并冷却至 0 和 5°C 之间。缓慢添加浓 HCl(33ml)到反应中,同时保持温度在 0 和 5°C 之间,并将混合物搅拌额外的 15 分钟。将 MTBE(200ml)添加到混合物,并在此温度下继续搅拌额外的 1.5 小时。然后过滤反应混合物,用 MTBE/乙醇溶液(2:1, 2x 50ml 洗涤体积)洗涤两次,于 30°C 真空下干燥过夜。最终产品为 34 克的 (R)-普拉克索二盐酸化物,指示 92%收率,经 HPLC 确定的化学纯度为 97.3%。

[0328] 实施例 9-(R)-普拉克索 p-TSA 盐到 (R)-普拉克索二盐酸化物的转化:将 (R)-普拉克索 p-TSA 盐 (10 克;0.026mol) 溶于 200ml IPAC 中,并伴随持续搅拌冷却至 15°C。在该浆体中鼓泡 HCl 气体 1 小时。然后过滤该合物,用 IPAC 洗涤,并于室温真空下干燥过夜。最终产品为 6.8 克的 (R)-普拉克索二盐酸化物,指示 92% 的收率,经 HPLC 确定的化学纯度为 97%。

[0329] 实施例 10-(R)-普拉克索 p-TSA 盐到 (R)-普拉克索游离碱的转化:将 (R)-普拉克索 p-TSA 盐 (25 克;0.065mol) 溶于 200ml DCM 中并混合成浆体。添加 10ml 水并用 12ml 6N 的 NaOH 使该混合物碱化至 pH 为 11-12。两相分开,并用 200ml DCM 萃取水相。将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥,通过 Celite® 过滤并浓缩。将残余物溶于 100ml MTBE 中,并浆化几个小时。然后滤出固体,用 MTBE 洗涤并于 35°C 真空下干燥。最终产品为 9.1 克的 (R)-普拉克索二盐酸化物,指示 66% 的收率,以及经 HPLC 确定的化学纯度为 98%。

[0330] 实施例 11-(R)-普拉克索 p-TSA 盐到 (R)-普拉克索游离碱的转化:游离碱的形成在 200 克规模上进行。在装有顶置式搅拌器、温度计及加料漏斗的 5L 三颈圆底烧瓶中装入 200g (0.522mol) 的 (R)-普拉克索 p-TSA 盐和 1L 水。搅拌混合物并冷却至 10°C。通过在 15 分钟期间缓慢添加 200ml 6N 的 NaOH,使该浆体碱化至约 11-12 的 pH。将该反应混合物用 500ml 盐水(溶解在水中的氯化钠)稀释,再用 3×1L 二氯甲烷萃取。以 1.0L 的盐水洗涤合并的有机相,经 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物与 1L 1:1 的 IPAC:正庚烷研制,搅拌得到的浆体 1 小时,过滤并将滤饼用 2×250ml 1:1 的 IPAC:正庚烷混合液洗涤。收集滤饼并于 40°C 高度真空下干燥 24 小时,得到 94.1 克 (R)-普拉克索 (85.5%) 白色固体。其化学纯度经 HPLC 测试为 100% AUC,手性纯度经 HPLC 测试为 100% AUC。¹H NMR 和 ¹³C NMR 被用于证实其结构:¹H NMR (300MHz, DMSO- δ 6) δ 6.6 (s, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 2H, 与 DMSO 峰合并), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); ¹³C NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 166.2, 144.8, 113.6, 54.2, 49.1, 30.0, 29.6, 25.2, 23.5, 12.3。

[0331] 实施例 12-(R)-普拉克索游离碱到 (R)-普拉克索二盐酸化物的转化:将 (R)-普拉克索的游离碱 (4.8 克;0.022mol) 溶于 200ml IPAC 中,并冷却至 15°C。将 HCl 气体鼓泡入浆体中 1 小时。然后过滤混合物,用 IPAC 洗涤并在室温真空下干燥过夜。最终产品为 6.4 克的 (R)-普拉克索二盐酸化物,指示 100% 的收率,且用 HPLC 确定的化学纯度为 97%。

[0332] 实施例 13-(R)-普拉克索游离碱到 (R)-普拉克索二盐酸化物的转化:将 (R)-普拉克索的游离碱 (50 克;0.13mol) 溶于 500ml IPAC 中。持续搅拌下,于 25°C 的温度在该混合物中缓慢装入 78ml 浓 HCl。将混合物在环境温度 (~25°C) 搅拌过夜,过滤并于 40°C 真空下干燥。最终产品为 68 克的 (R)-普拉克索二盐酸化物,指示 95% 的收率。

[0333] 实施例 14-使用非手性酸加成的 (R)-普拉克索的光学纯化:将针对 R(+) 对映异构体对映异构富集的普拉克索 (~300mg) 于 75°C 溶于 10ml 选定溶剂中(参见表 8 中的实施例;乙醇或乙腈)。所有样品均观察到完全溶解。酸加成在针对 p-TSA(溶剂为乙醇;2.97ml 0.5M 的酸)和 MSA(溶剂为乙腈;1.49ml 1.0M 的酸)时以 1.05 摩尔当量,以及针对富马酸(溶剂为乙腈;5.84ml 0.5M 的酸)和磷酸(溶剂为乙腈;2.90ml 1.0M 的酸)时以 2.05 摩尔当量下制得。将反应混合物以 25°C/小时的速率冷却至室温,并在室温搅拌额外的 19 小时。通过该研制步骤得到的固体通过过滤被分离,并于室温在高度真空下干燥。这些产品通过 HPLC、¹H NMR、热重分析、差示扫描量热、X-射线粉末衍射 (XPRD)、傅里叶变

换红外光谱和湿吸附 (moister-sorption) 分析法分析。XPRD 图谱表明 (R)-普拉克索的 p-TSA, MSA 和富马酸盐形式为晶体, 而 (R)-普拉克索的磷酸盐形式为无定形。

[0334] 实施例 15- 外消旋二胺的工业规模拆分: 在 72L 的无夹套反应器中装入外消旋的 2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑(外消旋-二胺)(4.5kg; 26.6mol) 和 58.5L 水, 并加热悬浮液至约 60°C 到 65°C 的温度。通过添加 4.5L 水中的一当量的 (D)-(-)-酒石酸(3991 克; 26.6mol) 实现对对映异构体的拆分, 随后将得到的溶液加热至约 70°C 到 75°C 的温度, 并在此温度保持约 1 小时。使该混合物冷却至约 20°C 到 25°C 的温度, 并搅拌额外的 15 小时, 随后将混合物过滤, 并用水(每次 6.3L) 洗涤固体三次。

[0335] 将含有二胺的 R(+) 对映异构体的湿固体装入反应器中, 然后装入 54L 水, 将混合物加热至约 70°C 到 75°C 的温度, 加热 2 小时。使混合物冷却至约 20°C 到约 25°C 的温度并搅拌 17 小时。然后将该混合物过滤, 并用水(每次 4.5L) 洗涤固体两次。将湿固体转移至夹套反应器, 并在反应器中装入 8.1L 水。将混合物冷却至约 0°C 到约 5°C 的温度, 并小心装入 1.625L 浓盐酸, 然后装入 1.155L 50% 的 NaOH, 使 pH 达到约 9-10。添加过程中保持温度在约 0°C 到约 5°C, 并在此温度下搅拌额外的一小时。然后将得到的混合物过滤, 并用冷(0°C 到 5°C) 水(每次 1.125L) 洗涤固体两次。将固体转移至夹套反应器中, 并用 4.5L 水在 0°C 到 5°C 重新打浆。将该固体过滤, 并在暖空气(40°C 到 45°C) 下干燥, 得到 1940 克产品 (R(+)) 二胺) 的白色固体, 针对 R(+) 对映异构体的收率为 86%。

[0336] 含有二胺的 S(-) 对映异构体的初次拆分步骤的母液被浓缩以得到针对 S(-) 对映异构体收率为 95.5% 的二胺。

[0337]

表 16: 二胺的 R(+)对映异构体工业规模拆分的实验

| 投料 (克) | R(+)对映异构体的收率 (%) | 化学纯度 (由 HPLC 得到的 AUC %) | 手性纯度 (由 HPLC 得到的 AUC %) |
|--------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1000 | 76 | >99 | 98.3 |
| 4500 | 86 | >99 | 98.5 |
| 4100 | 54 | >99 | 98.5 |

[0338] 实施例 16- 甲苯磺酸丙酯的工业规模制备: 在 100L 玻璃的夹套反应器中装入 1-丙醇 (2.098kg; 34.9mol)、三乙胺 (4.585kg; 45.3mol; 1.3 当量) 和 DCM(20.1L)。将混合物冷却至约 5°C 到 15°C 的温度, 并在 30 分钟期间小心装入对甲苯磺酰氯 (6kg; 31.47mol; 0.9 当量) 的 DCM(10.5L) 溶液。一旦添加完成, 即将混合物温热至约 18°C 到约 22°C 的温度并搅拌 12 小时。反应混合物通过 ¹H NMR(在 CDCl₃ 中) 检验并视为完成。在保持温度低于 25°C 的同时, 小心装入 HCl(6N; 2.98L)。移去水相, 并将有机相用水(每次 21L) 洗涤 2 次, 用 MgSO₄ 干燥, 并通过 Celite® 过滤。然后将滤出的固体用 DCM(4L) 洗涤, 并浓缩至残余物。将残余物溶解于庚烷中并再次浓缩以提供最终的甲苯磺酸丙酯产品 (6.385kg, 产率 95%)。

[0339] 本发明提供 (R)-普拉克索的多巴胺受体亲和性事实上较先前所认识的低得多的

证据。本文提出的使用比格犬的研究中,已经显示 (S)-普拉克索和 (R)-普拉克索对映异构体之间的功能性距离 (functional separation) (10,000 到 20,000 倍) 远远大于先前所预期的。这些数据还显示,小的已知量的 (S)-普拉克索对纯的 (R)-普拉克索的组合物的污染导致组合物的 MTD 的可预测的改变。这些数据证明 (R)-普拉克索可以在多个级别被定量给药,从而无需先前假设的理论 MTD 限度,也无需剂量滴定便可以更充分更出乎意料地开发化合物的更低效价的神经保护能力。该应用提出在先前难以接近此药物的急性和慢性神经退行性紊乱中并且立即以无剂量滴定的全浓度和较高的理论 MTD 下使用 (R)-普拉克索的纯的组合物的方法。另外,显示 (R)-普拉克索的纯的组合物可与已知量的 (S)-普拉克索混合而产生可由该 (S)-对映异构体的贡献单独决定的多巴胺受体激动剂效应的数据允许使用包含已知量的纯的 (R)-和 (S)-对映异构体的混合物的组合物用于受多巴胺受体激动剂治疗和神经保护两者作用的神经退行性紊乱 (如 PD) 中的应用。

[0340] 实施例 17-(R)-普拉克索 p-TSA 盐的工业规模制备:条件 C:在 72 升的无夹套反应器中装入 1.84kg (10.87mol) R(+)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑 (R(+)-二胺),随后装入 14.7L 二甲基甲酰胺 (DMF)。持续搅拌下,将该混合物加热到 65°C 和 68°C 之间的温度。在 2 小时期间缓慢添加在 3.455L DMF 中的 2926 克甲苯磺酸丙酯和 1761 克二异丙基乙胺的溶液。该反应在 67°C 继续额外的 4 小时,之后将溶液逐渐冷却至室温 (18°C 至 22°C) 并搅拌额外的 15 小时。在 30 分钟的时间期间用 14.72L 的 MTBE 稀释溶液,并搅拌额外的 1 小时。通过过滤收集沉淀的材料并用 7.32L MTBE 洗涤,再每次使用 3.68L 乙醇洗涤三次,再用 9.2L 庚烷洗涤一次。将洗涤过的沉淀饼于 30°C 至 35°C 在高度真空下干燥。干燥产品的最终重量为 2090 克,代表 50% 的收率。

[0341] 尽管已参照本发明的某些优选实施方案相当详细地描述了本发明,其他形式也是可能的。因此所附权利要求书的精神和范围不应限于说明书和该说明书中所含有的优选形式。

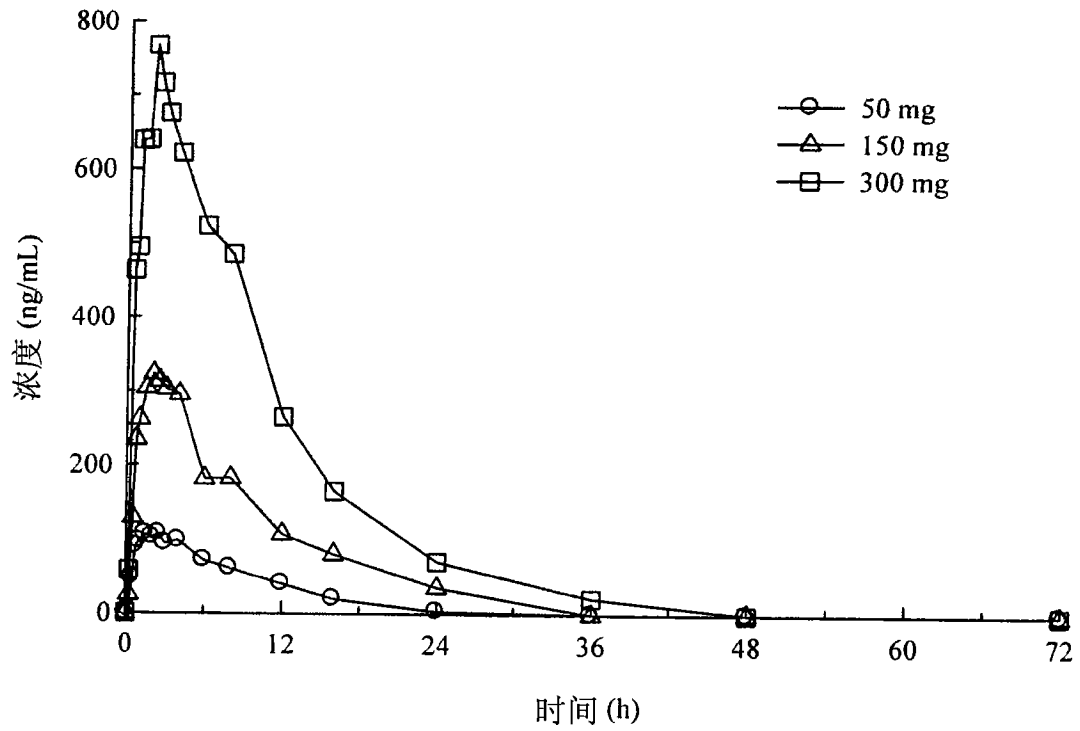


图 1

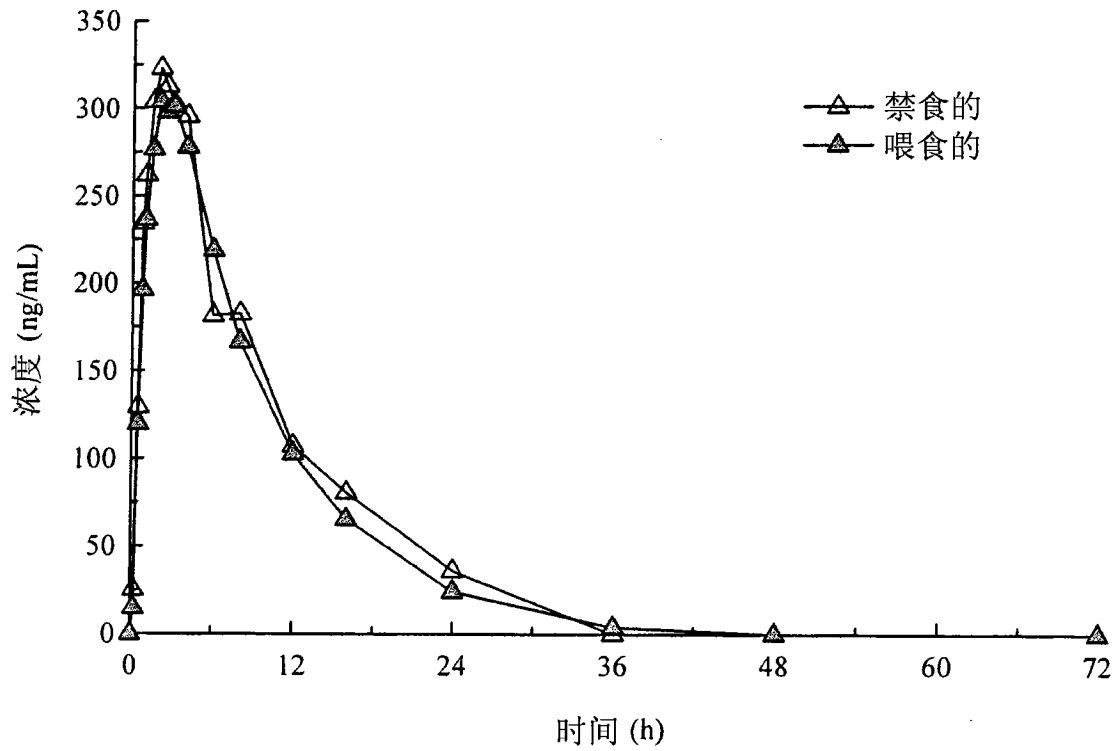


图 2

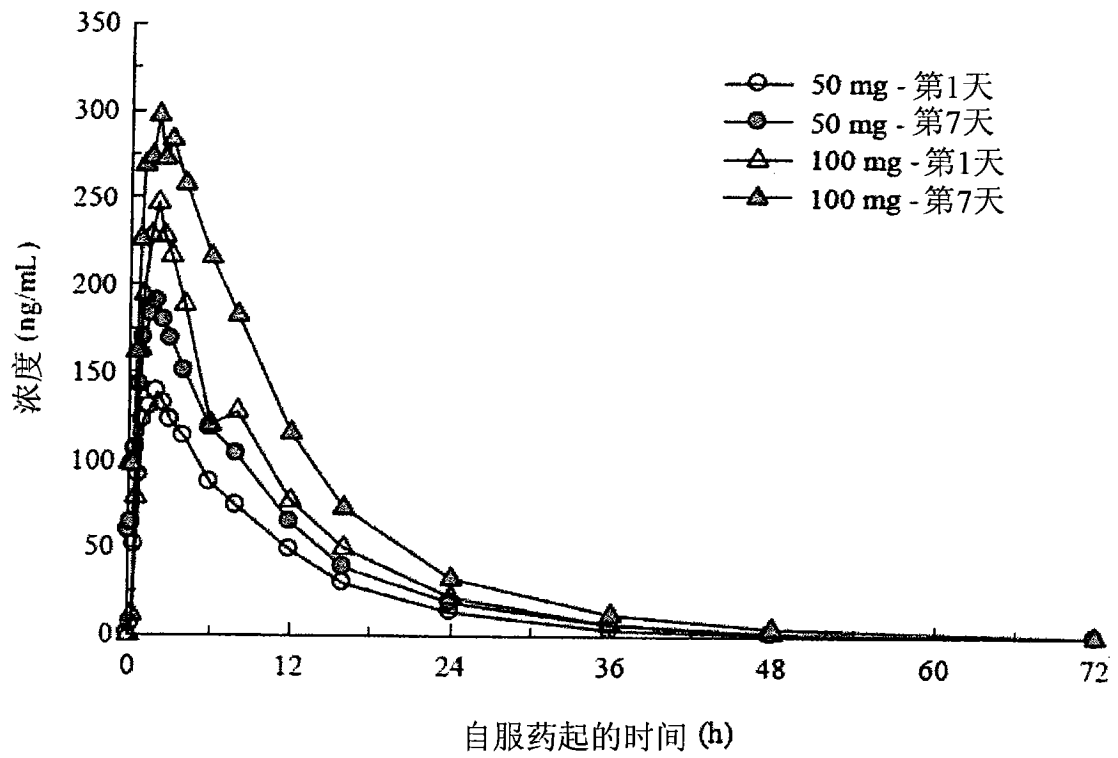


图 3

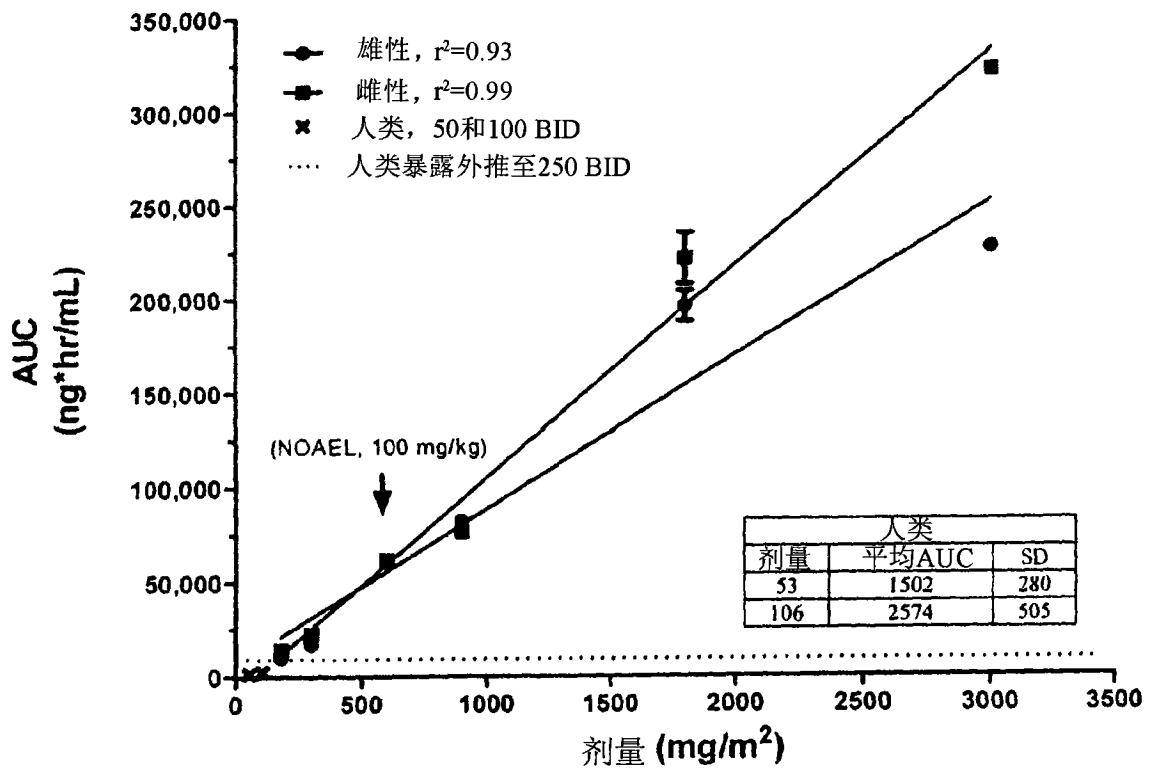


图 4

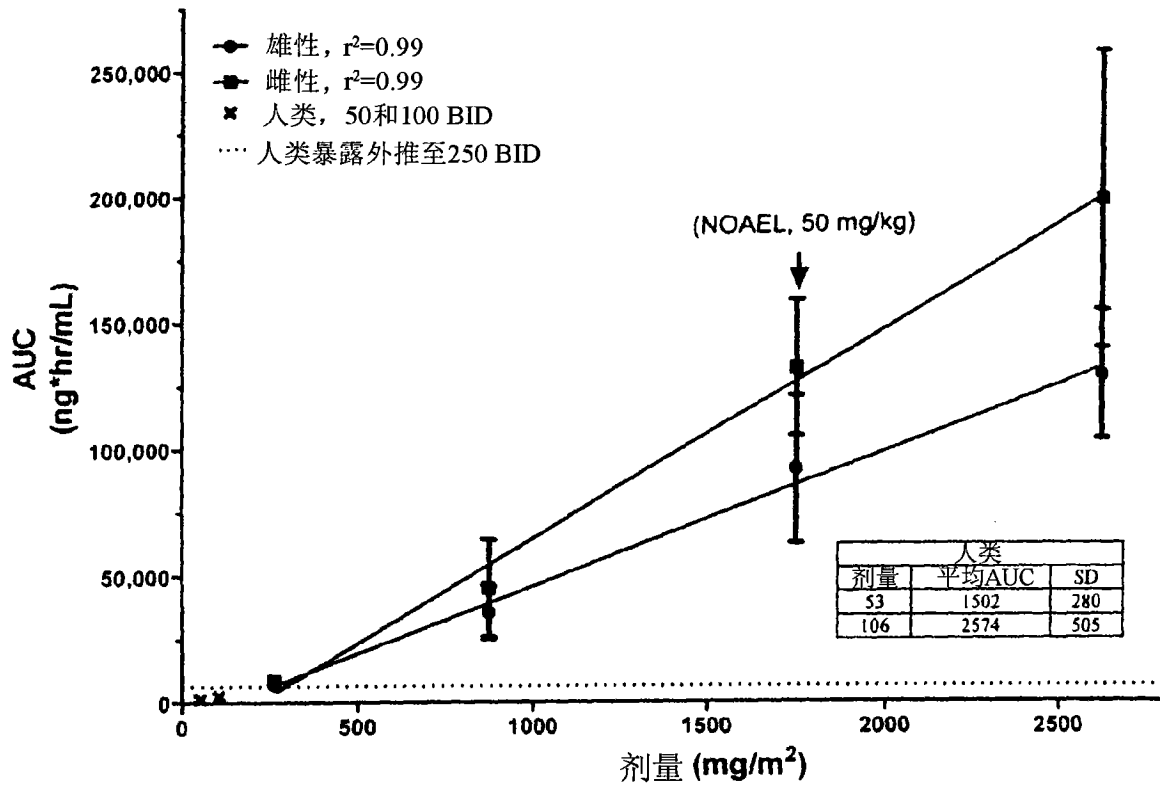


图 5