



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112789044 A

(43) 申请公布日 2021.05.11

(21) 申请号 201980063258.7

阿诺德·E·J·泰歇特

(22) 申请日 2019.09.25

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11413

(30) 优先权数据

代理人 刘晶晶 王庆艳

62/737,017 2018.09.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.03.25

A61K 31/535 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/445 (2006.01)

PCT/US2019/052995 2019.09.25

C07D 401/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 413/02 (2006.01)

W02020/069008 EN 2020.04.02

(71) 申请人 万能溶剂有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 史蒂文·P·布雷斯韦特

S·樱井·南 卡罗伊·尼科利希

桑凯特·V·雷杰

权利要求书16页 说明书114页 附图42页

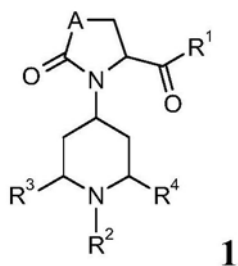
(54) 发明名称

使用CCR3-抑制剂治疗衰老相关损伤的方法  
及组合物

(57) 摘要

提供使用CCR3调节剂来改善神经退行性疾病的方法。这些方法包括向对象施用治疗有效量的CCR3调节剂,其中在认知、运动或其他受神经退行影响的功能上会有伴随性的改善。本发明方法可改善认知的认知性及运动疾病包括阿兹海默氏症、帕金森氏病、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、进行性核上性麻痹症。

1. 一种治疗经诊断患有神经退行性疾病的对象中的神经退行性疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式1化合物来治疗所述对象的神经退行性疾病:



其中

A为CH<sub>2</sub>、O或N-C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>1</sup>选自

- NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>;
- NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>;
- NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;
- NH-C<sub>3-6</sub>-环烷基,其中任选一个碳原子经氮原子置换,其中环任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、NHSO<sub>2</sub>-苯基、NHCONH-苯基、卤素、CN、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基的一或两个残基取代;
- C<sub>9或10</sub>-双环,其中一或两个碳原子经氮原子置换,环体系经由氮原子键连至式1的基本结构,其中环体系任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、NO<sub>2</sub>、卤素、CN、NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基、甲氧基-苯基的一或两个残基取代;
- 选自NHCH(吡啶基)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-6</sub>-烷基)-苯并咪唑基的基团,其任选经卤素或CN取代;或
- 1-氨基环戊基,其任选经甲基-噁二唑取代;

R<sup>1.1</sup>为苯基,其任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-OH、C<sub>2-6</sub>-亚烯基-OH、C<sub>2-6</sub>-亚炔基-OH、CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-环烷基、CN、CO-吡啶基、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、N(SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基)(CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>)O-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-吡啶基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-亚烷基-OH、SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-环烷基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、卤素、CN、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、NHC<sub>1-6</sub>-烷基及=O的一或两个残基取代的杂环;

R<sup>1.1.1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-C<sub>3-6</sub>-环烷基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-OH或噁二唑基,其任选经C<sub>1-6</sub>-烷基取代;

R<sup>1.1.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-烷基;

或R<sup>1.1.1</sup>与R<sup>1.1.2</sup>一起形成四元、五元或六元碳环,其任选含有置换该环上碳原子的一个N或O,并任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-OH、OH、=O的一或两个残基取代;

或

R<sup>1.1</sup>为苯基,其中两个相邻残基一起形成五元或六元碳环芳香族或非芳香族环,其任选彼此独立地含有置换环上碳原子的一或两个N、S或SO<sub>2</sub>,其中所述五元或六元碳环芳香族或

非芳香族环任选经 $C_{1-4}$ -烷基或=O取代；

$R^{1.2}$ 选自

- 杂芳基,其任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ -烷基、卤素、 $CN$ 、 $SO_2N(C_{1-6}-烷基)_2$ 的一或两个残基取代,或杂芳基,其任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代；

- 杂芳基,任选经五元或六元碳环非芳香族环取代,所述五元或六元碳环非芳香族环彼此独立地含有置换该环上碳原子的两个N、O、S或 $SO_2$ ；

- 芳香族或非芳香族 $C_{9或10}$ -双环,其中一或两个碳原子经N、O或S置换,所述芳香族或非芳香族 $C_{9或10}$ -双环各自任选经选自 $N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CONH-C_{1-6}-烷基$ 、=O的一或两个残基取代；

- 杂环非芳香族环,任选经吡啶基取代；

- 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经 $NHCO-C_{1-6}-烷基$ 取代,

$R^{1.2.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-呋喃基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基- $O-C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基或五元或六元碳环非芳香族环,所述五元或六元碳环非芳香族环任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或 $SO_2$ 并任选经4-环丙基甲基-哌嗪基取代；

$R^{1.2.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^{1.2.3}$ 为五元或六元碳环非芳香族环,其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或 $SO_2$ ；

$R^{1.3}$ 选自苯基、杂芳基或吡啶基,其各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -卤代烷基、苯基、杂芳基的一或两个残基取代；

$R^2$ 选自 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-萘基、及 $C_{1-6}$ -亚烷基-杂芳基；其各自任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素的一个、两个或三个残基取代；

$R^3$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

$R^4$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述式1化合物,

A为 $CH_2$ 、O或 $N-C_{1-4}$ -烷基；

$R^1$ 选自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；

- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；

- $NHCH_2-R^{1.3}$ ；

- $NH-C_{3-6}$ -环烷基,其中任选一个碳原子经氮原子置换,其中的环任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、卤素、 $CN$ 、 $SO_2-C_{1-6}$ -烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代；

- $C_{9或10}$ -双环,其中一或两个碳原子经氮原子置换且该环体系经由氮原子键连至式1的基本结构,其中该环体任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $NO_2$ 、卤素、 $CN$ 、 $NHSO_2-C_{1-6}$ -烷基、间甲氧基苯基的一或两个残基取代；

• 选自NHCH(吡啶基)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-6</sub>-烷基)-苯并咪唑基的基团,其任选经C1取代;或

• 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;

R<sup>1.1</sup>为苯基,其任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-环烷基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-亚烷基-OH、SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-环烷基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、卤素、CN、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或R<sup>1.1</sup>为任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、NHC<sub>1-6</sub>-烷基、=O的一或两个残基取代的杂环;

R<sup>1.1.1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-C<sub>3-6</sub>-环烷基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-OH或噁二唑基,任选经C<sub>1-6</sub>-烷基取代;

R<sup>1.1.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-烷基;

或R<sup>1.1.1</sup>与R<sup>1.1.2</sup>一起形成四元、五元或六元碳环,其任选含有置换该环上碳原子的一个O,并任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代;

R<sup>1.2</sup>选自

• 杂芳基,任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONH<sub>2</sub>、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、卤素、CN、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或杂芳基,其任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基的一或两个残基取代;

• 苯并噻唑基、吡唑基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基,其各自任选经选自N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CONH-C<sub>1-6</sub>-烷基、=O的一或两个残基取代;

• 哌啶基,任选经吡啶基取代;

• 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCO-C<sub>1-6</sub>-烷基取代;

R<sup>1.2.1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>1.2.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

R<sup>1.3</sup>选自苯基、吡唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基或噁二唑基,其各任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-卤代烷基的一或两个残基取代;

R<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基,二者均任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、卤素的一或两个残基取代;或R<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>-苯硫基,其任选经选自卤素的一或两个残基取代;

R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

R<sup>4</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

3. 根据权利要求所述的方法,其中该式1化合物为

A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

R<sup>1</sup>选自

• NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>;

• NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>;

• NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;

- NH-环己基,任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、卤素的一或两个残基取代;
- NH-吡咯烷基,任选经选自 $SO_2-C_{1-4}$ -烷基、 $COO-C_{1-4}$ -烷基的一或两个残基取代;
- 哌啶基,任选经选自 $NHSO_2-C_{1-4}$ -烷基、间甲氧基苯基的一或两个残基取代;
- 二氢-吡啶基、二氢-异吡啶基、四氢-喹啉基或四氢-异喹啉基,任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $NO_2$ 、卤素的一或两个残基取代;
- 选自 $NHCH$ (吡啶基) $CH_2COO-C_{1-4}$ -烷基、 $NHCH(CH_2O-C_{1-4}-烷基)$ -苯并咪唑基的基团,其任选经C1取代;或

- 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;

$R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}-烷基)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -环烷基、 $CN$ 、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $SO_2-C_{1-4}$ -烷基、 $SO_2-C_{1-4}$ -亚烷基-OH、 $SO_2-C_{3-6}$ -环烷基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NH-C_{1-4}$ -烷基、 $SO_2N(C_{1-4}-烷基)_2$ 、卤素、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代,或 $R^{1.1}$ 为咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,其各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $NHC_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 的一或两个残基取代;

$R^{1.1.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}-烷基)_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $C_{1-4}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-OH或噻二唑基,其任选经 $C_{1-4}$ -烷基取代;

$R^{1.1.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基、 $SO_2C_{1-4}$ -烷基;

或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,其任选含有置换该环上碳原子的一个O,并任选经选自 $CH_2OH$ 的一或两个残基取代;

$R^{1.2}$ 选自

- 吡啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,其任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-4}$ -烷基、卤素、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或 $R^{1.2}$ 选自吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基,其各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基的一或两个残基取代;

- 苯并噻唑基、吡啶基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基,其各任选经选自 $N(C_{1-4}-烷基)_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 的一或两个残基取代;

- 哌啶基,任选经吡啶基取代;

4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经 $NHCO-C_{1-4}$ -烷基取代;

$R^{1.2.1}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;

$R^{1.2.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;

$R^{1.3}$ 选自苯基、吡唑基、异噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基,各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -卤烷基的一或两个残基取代;

$R^2$ 选自 $CH_2$ -苯基或 $CH_2$ -萘基,二者均任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-4}$ -卤代烷基、卤素的一或两个残基取代;或 $R^2$ 选自 $CH_2$ -苯硫基,其任选经选自卤素的一或两个残基取代;

$R^3$ 为H;

$R^4$ 为H;

或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其中式1为

A为 $CH_2$ 、O或NMe;

$R^1$ 选自

- $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ;
- $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ;
- $NHCH_2-R^{1.3}$ ;
- NH-哌啶基, 任选经吡啶基取代;
- NH-环己基, 任选经选自t-Bu、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、F的一或两个残基取代;
- NH-吡咯烷基, 任选经选自 $SO_2Me$ 、 $COO-t-Bu$ 的一或两个残基取代;
- 哌啶基, 任选经选自 $NHSO_2-n-Bu$ 、间甲氧基苯基的一或两个残基取代;
- 二氢-吡啶基、二氢-异吡啶基、四氢-喹啉基或四氢-异喹啉基, 其任选经选自Me、 $COOMe$ 、 $CF_3$ 、OMe、 $NO_2$ 、F、Br的一或两个残基取代;
- 选自NHCH(吡啶基) $CH_2COOMe$ 、 $NHCH(CH_2OMe)$ -苯并咪唑基, 其任选经Cl取代; 或
- 1-氨基环戊基, 任选经甲基-噁二唑基取代;

$R^{1.1}$ 为苯基, 任选经选自Me、Et、t-Bu、 $CF_3$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2NHCONH$ -环己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、OMe、 $SO_2Me$ 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 $SO_2Et$ 、 $SO_2$ -环丙基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NMeEt$ 、F、Cl、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代, 或 $R^{1.1}$ 为咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基, 其各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;

$R^{1.1.1}$ 为H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、环丙基、 $CH_2-i-Pr$ 、 $CH_2-t-Bu$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $CH_2$ -环丙基、 $CH_2$ -环丁基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $CH_2CH_2OH$ 或噻二唑基, 其任选经Me取代;

$R^{1.1.2}$ 为H、Me、Et、 $SO_2Me$ 、 $SO_2Et$ ;

或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环, 其任选含有置换该环上碳原子的一个O, 并任选经选自 $CH_2OH$ 的一或两个残基取代;

$R^{1.2}$ 选自

• 吡啶基、吡咯基、吡啶基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基, 其任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、 $CH_2COOEt$ 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代, 或 $R^{1.2}$ 选自吡啶基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噻二唑基, 其各任选经Me取代;

• 苯并噻唑基、吡啶基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基, 其各自任选经选自 $NMe_2$ 、 $CONHMe$ 、=O的一或两个残基取代;

• 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑, 其任选经NHCOMe取代,

$R^{1.2.1}$ 为H、Me;

$R^{1.2.2}$ 为H、Me;

$R^{1.3}$ 选自苯基、吡啶基、异噁唑基、噻唑基、吡唑基或噁二唑基,其各任选经选自Me、Et、Pr、环戊基、OMe、OCHF<sub>2</sub>的一或两个残基取代;

$R^2$ 选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基,二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或 $R^2$ 选自CH<sub>2</sub>-苯硫基,其任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

$R^3$ 为H;

$R^4$ 为H;

或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中式1为

A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

$R^1$ 选自

NHR<sup>1.1</sup>,

NHR<sup>1.2</sup>,

$R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自Me、Et、Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或 $R^{1.1}$ 为咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,其各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;

$R^{1.1.1}$ 为H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-i-Pr、CH<sub>2</sub>-t-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基,其任选经Me取代;

$R^{1.1.2}$ 为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et;

或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,其任选含有置换该环上碳原子的一个O,并任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代;

$R^{1.2}$ 选自

• 吡啶基、吡咯基、吡啶基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,其任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、CH<sub>2</sub>COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或 $R^{1.2}$ 选自吡啶基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基,其各任选经Me取代;

• 苯并噻唑基、吡啶基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代;

• 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCOMe取代;

$R^{1.2.1}$ 为H、Me;

$R^{1.2.2}$ 为H、Me;

$R^2$ 选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基,二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;

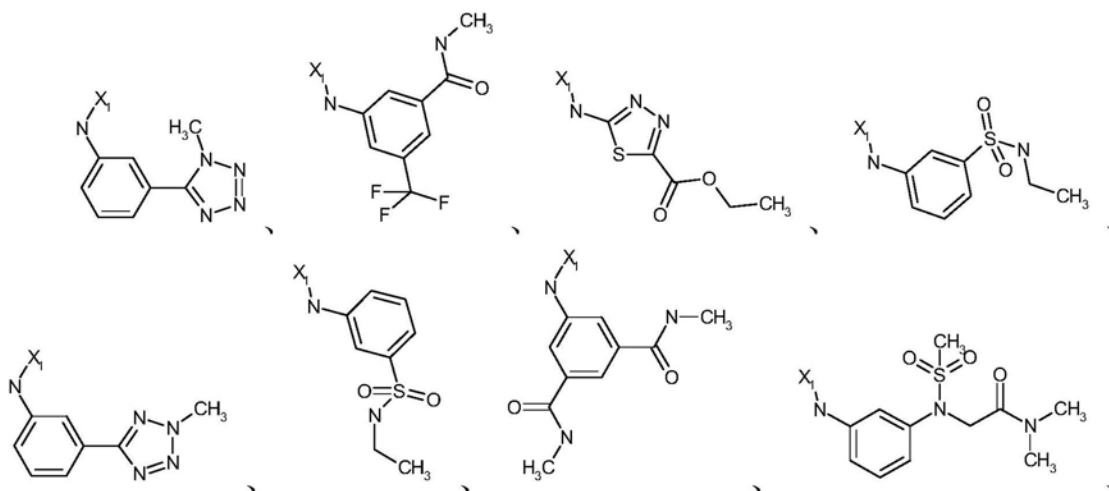
$R^3$ 为H;

$R^4$ 为H。

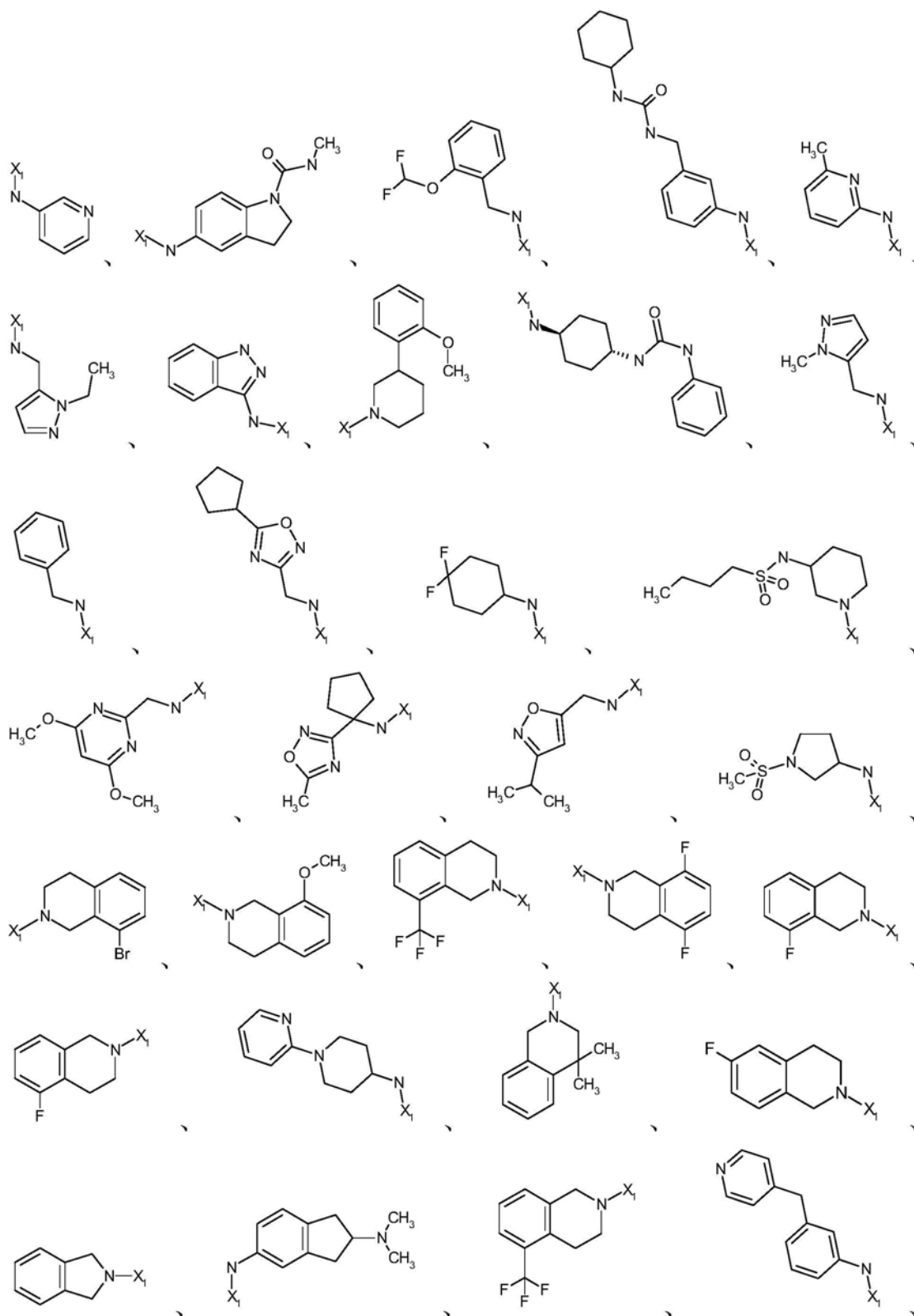
6. 根据权利要求1所述的方法, 其中式1为

A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

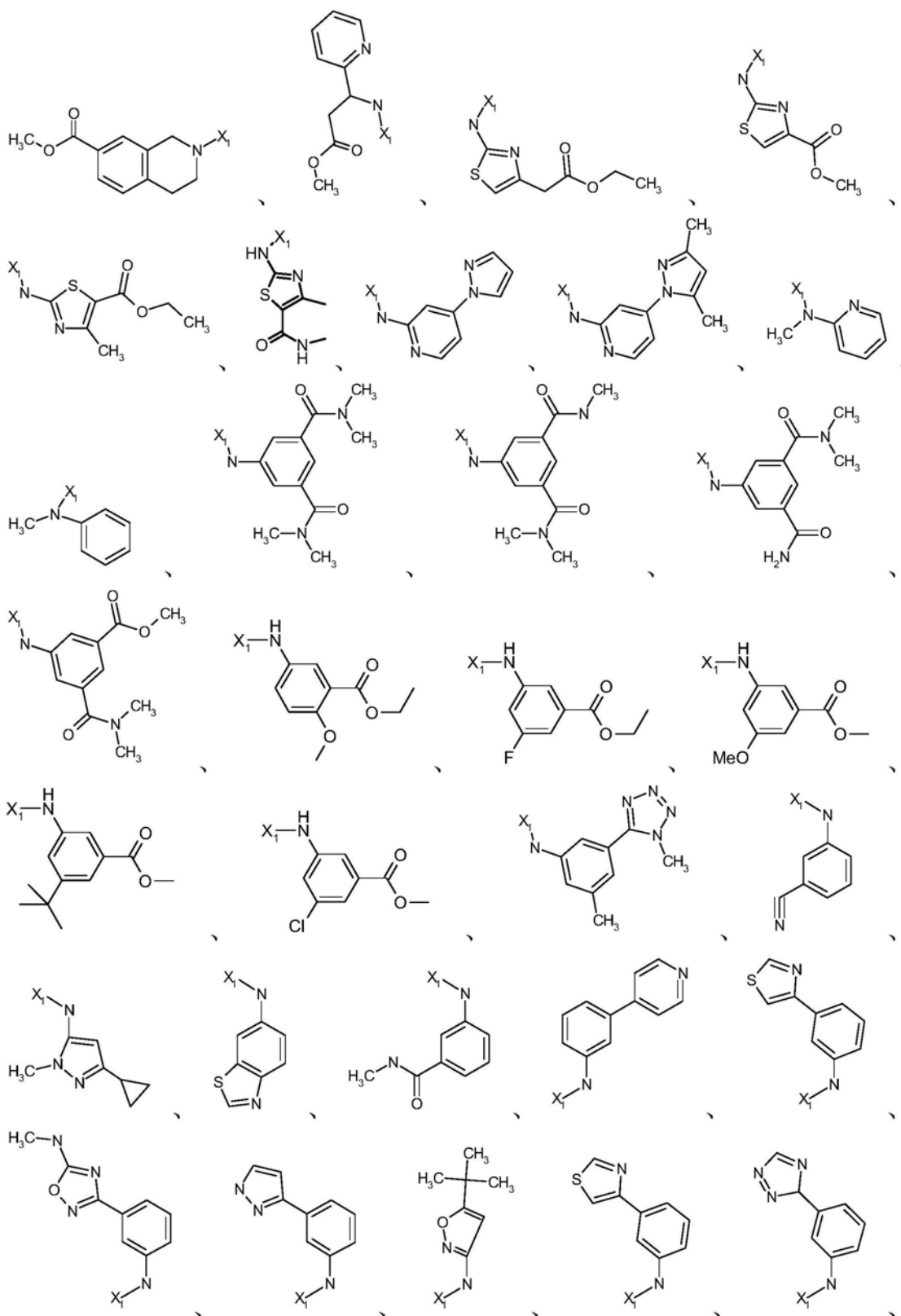
R<sup>1</sup>选自





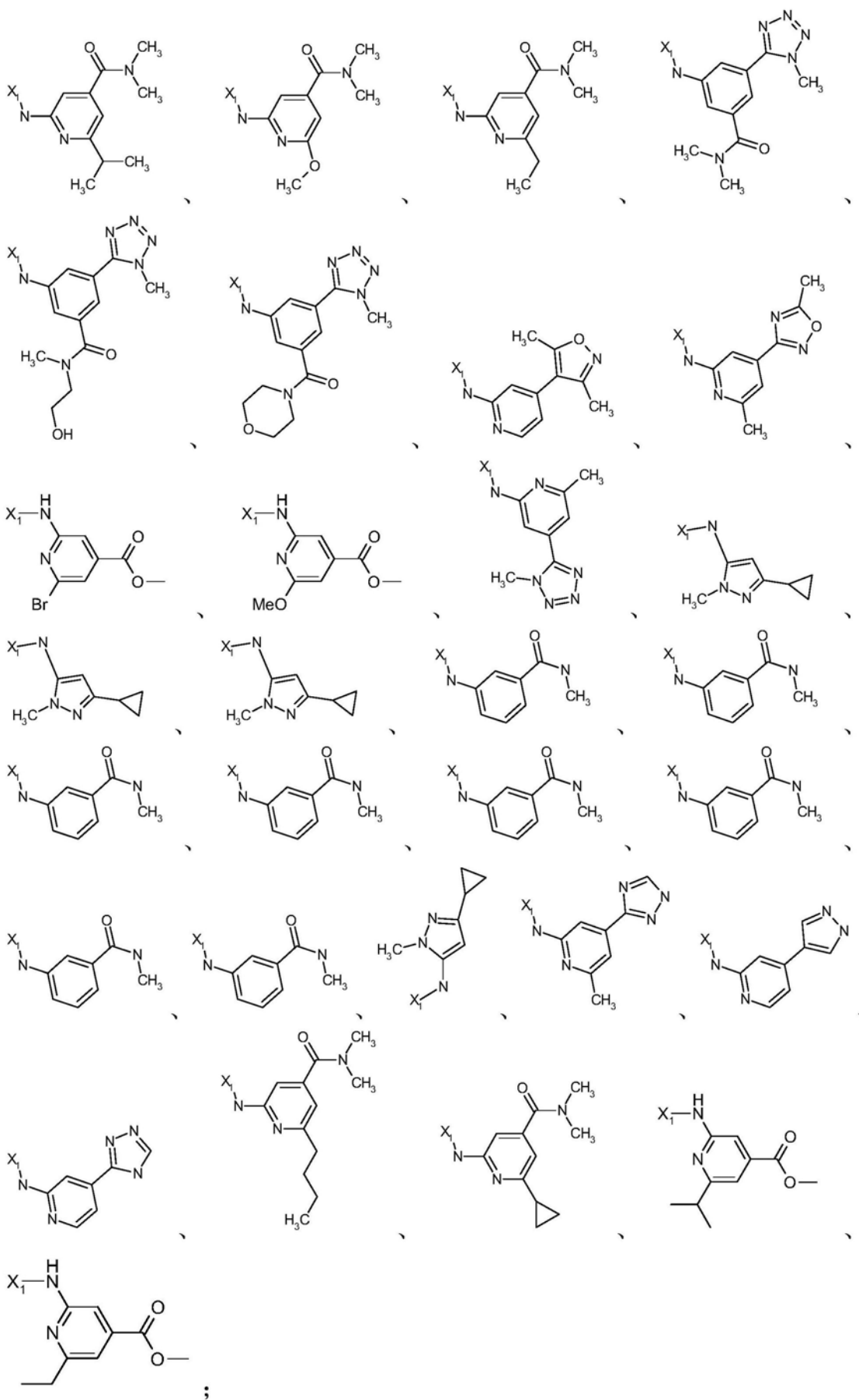




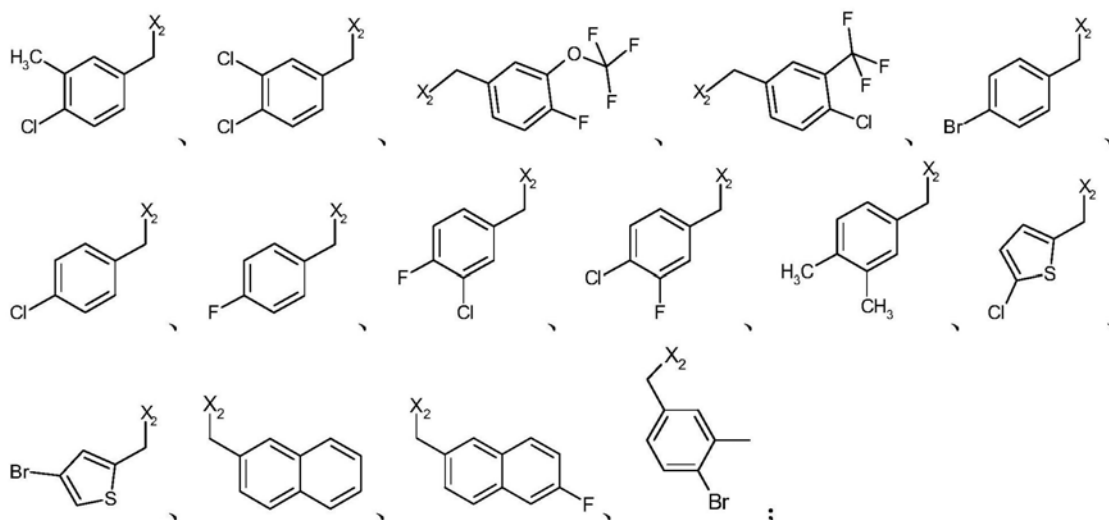








R<sup>2</sup>选自

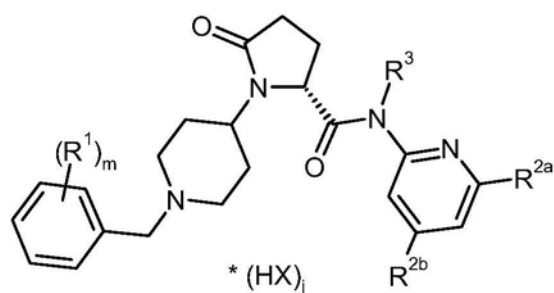


$R^3$ 为H;

$R^4$ 为H;

或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

7. 根据权利要求1所述的方法, 其中该化合物为下式的共晶体



其中

$R^1$ 为 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素;

$m$ 为1、2或3;

$R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、卤素;

$R^{2b.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基;

$R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基;

或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基, 其与氮原子形成杂环, 其中任选所述杂环的一个碳原子经氧原子置换;

$R^3$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基;

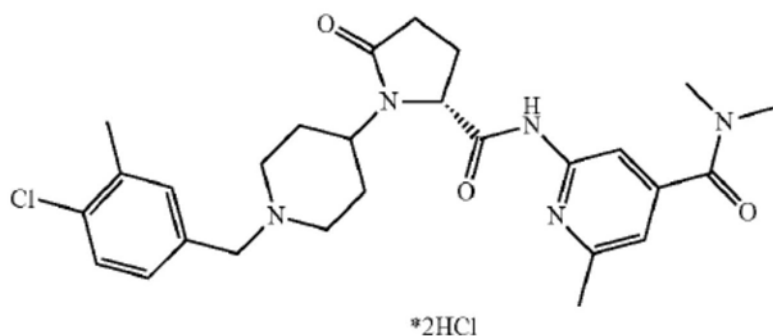
X为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、苯甲酸根、柠檬酸根、水杨酸根、富马酸根、酒石酸根、二苯甲酰基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及对甲苯磺酸根的阴离子;

$j$ 为0、0.5、1、1.5或2;

其中共晶体的形成剂选自下列组分: 乳清酸、马尿酸、L-焦麸氨酸、D-焦麸氨酸、烟碱酸、L-(+)-抗坏血酸、糖精、哌嗪、3-羟基-2-萘酸、黏酸(半乳糖二酸)、双羟萘酸(恩波酸)、硬脂酸、胆酸、脱氧胆酸、烟酰胺、异烟酰胺、琥珀酰胺、尿嘧啶、L-赖氨酸、L-脯氨酸、D-缬氨

酸、L-精氨酸、甘氨酸。

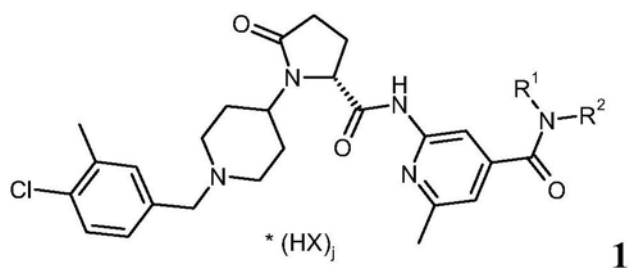
8. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为下式的结晶盐,



9. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述化合物包括至少一种根据权利要求7所述的化学式的化合物的共晶体及药学上可接受的载剂。

10. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述式1化合物以个别光学异构体、个别对映异构体的混合物、外消旋体或以对映异构体纯化合物的形式施用。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述化合物为药物组合物, 其包含一种或多种下式化合物作为活性成分、第一稀释剂、第二稀释剂、黏合剂、崩解剂及润滑剂,



其中

R<sup>1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>0-4</sub>-烷基-C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基;

R<sup>2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

X为选自氯离子或1/2二苯甲酰基酒石酸根的阴离子;

j为1或2。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述药物组合物还包含另外的崩解剂。

13. 根据权利要求11或12所述的方法, 其中所述药物组合物还包含另外的助滑剂。

14. 根据权利要求11、12或13所述的方法, 其中所述药物组合物的所述稀释剂还包含纤维素粉末、无水磷酸氢钙、脱水磷酸氢钙、赤藓糖醇、经低取代的羟丙基纤维素、甘露醇、预胶化淀粉或木糖醇。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述神经退行性疾病选自阿兹海默氏症、帕金森氏病、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、进行性核上性麻痹症。

## 使用CCR3-抑制剂治疗衰老相关损伤的方法及组合物

[0001] I. 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 该申请要求以下专利申请日的优先权: 2018年9月26日提交的美国临时专利申请No. 62/737,017, 该申请的公开内容通过引用并入本文。

[0003] II. 引言

[0004] 以下内容仅作为背景信息提供, 且不应认为是本发明的现有技术。

[0005] 衰老是多种人类疾病的重要风险因素, 这些疾病包括认知损伤、癌症、关节炎、视力丧失、骨质疏松症、糖尿病、心血管疾病及中风。除自然衰老期间的正常突触丧失外, 突触丧失是常见于许多神经退行性病症的早期病理事件, 且是与这些病症相关联的神经元及认知损伤最为相关。因此, 衰老仍是诸如阿兹海默氏症(AD)的与痴呆相关的神经退行性疾病的单一最主要风险因素(Bishop, N.A. 等人, Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. Nature 464 (7288), 529-535 (2010); Heeden, T. 等人, Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. Nat. Rev. Neurosci. 5 (2), 87-96 (2004); Mattson, M.P. 等人, Ageing and neuronal vulnerability. Nat. Rev. Neurosci. 7 (4), 278-294 (2006))。衰老影响包括中枢神经系统在内的身体的所有组织及功能, 且诸如认知及运动活性的功能的下降可严重影响生活质量。

[0006] 针对与神经退行相关联的认知及运动下降的治疗在预防及逆转损伤方面取得的成功有限。因此, 确定通过防止、对抗或逆转衰老的效应来维持认知完整性的新疗法是重要的。遗憾的是, 用于认知及运动损伤的药物治疗面临重大障碍。例如, 认为为了使诸如小分子的治疗在治疗认知下降及运动活性中有效, 他们必须穿过血脑屏障(BBB)。穿过BBB的运输是例外而非常态, 且全部小分子中的98%均不能穿过。(Pardridge, William M, The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development, NeuroRx: The J. of the Am. Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2:3-14, 2005)。因此, 用于诸如阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、亨丁顿氏症(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的神经退行性疾病的疗法是受限的; 事实上, 阿兹海默氏症是任何疾病领域的临床开发中失败率最高的一种(在过去20年中失败率为99.6%)。(同上; 及Burke, M., Renewed focus on dementia checked by drug challenges, ChemistryWorld, 2014年7月3日)。批准用于治疗认知疾病(如阿兹海默氏症)的那些BBB可透过药物, 诸如多奈哌齐(donepezil), 呈现暂时性效应, 且不适用于所有患者。(Banks, W.A., Drug Delivery to the Brain in Alzheimer's Disease: Consideration of the Blood-brain Barrier, Adv. Drug. Deliv. Rev. 64 (7): 629-39 (2012); 及Burke, M. 同上)。类似地, 治疗如运动缺陷的帕金森氏病症状并穿过BBB的左旋多巴(levodopa)最终失去其疗效。穿过BBB的治疗的另一个障碍为使化合物更亲脂(此往往使它们更具BBB穿透性)亦常常导致从血液中的移除增加, 从而导致生物可用性降低。因此, 亲脂性的增加抵消血浆的曲线下面积(AUC), 使脑摄取最小化。(Pardridge, William M, 同上)。

[0007] III. 概要

[0008] 本发明克服了这些缺陷。例如, 化合物1(本发明化合物)在以显著浓度穿过BBB中

呈现抗性,但出乎意料地导致与年龄相关的神经退行及年龄相关的运动下降相关联的症状的改善。因此,本发明可以外周方式起作用,放弃被认为是有效认知作用药物的要求,即,直接作用于中枢神经系统。且尽管某些本发明实施例可以显著浓度穿过BBB,但它们拮抗CCL11/CCR3途径的能力为认知及运动缺陷的当前疗法提供另一种作用机制。

[0009] 本发明化合物用作c-c基元(motif)趋化因子受体3(CCR3,嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)-1的受体)的拮抗剂。嗜酸性粒细胞趋化因子-1(CCL11)是一种血浆水平随衰老而升高的蛋白质,且已显示其导致认知功能下降。(Villeda等人,The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function,Nature,477(7362):90-94(2011))。嗜酸性粒细胞趋化因子/CC11主要作用于G-蛋白偶合受体CCR3,其在外周的嗜酸性粒细胞(eosinophil)及中枢神经系统中的神经元及神经胶细胞上表达。(Xia,M等人,Immunohistochemical Study of the $\beta$ -Chemokine Receptors CCR3 and CCR5and Their Ligands in the Normal and Alzheimer's Disease Brains,Am.J.Pathol.153(1):31-37(1998))。在阿兹海默氏症中,已观察到CCR3水平在CNS中增加。(同上)因此,预期在阿兹海默氏症及相关病症中拮抗CCR3的认知效应是由位于中心的嗜酸性粒细胞趋化因子-1/CCR3相互作用介导。然而,化合物1(本发明化合物)出人意料地导致认知功能改善并刺激神经生成,尽管其不能以显著浓度穿过BBB。

[0010] 提供治疗患者的与衰老相关的损伤、神经退行性疾病及相关联认知及运动下降的方法,包括例如但不限于阿兹海默氏症、帕金森氏病、路易体痴呆(Dementia with Lewy Bodies)、额颞叶型痴呆(frontotemporal dementia)、亨丁顿氏症(Huntington disease)、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、和进行性核上性麻痹症等。这些方法的方面包括通过施用治疗有效量的本发明CCR3(CCL11/嗜酸性粒细胞趋化因子-1的主要受体)拮抗剂来调节CCR3。这些方法包括向对象或患者施用有效治疗剂量的CCR3拮抗剂以及监测特定临床终点。亦包括用药剂治疗神经退行性疾病及相关联认知及运动下降的方法,该药剂以外周方式作用,即不以显著浓度穿过血脑屏障,但仍显示该疾病的改善,诸如改善的认知或运动活力。

[0011] 还提供了与所描述的与衰老相关的损伤有关的使用诊断测试或伴随诊断测试的方法。作为示例而非限制,这些诊断或伴随诊断包括可以确定或检测来自对象的白细胞子集存在的装置。诊断或伴随诊断装置还可以确定或检测来自对象的血液或组织的嗜酸性粒细胞的存在、相对浓度或绝对浓度、相对数量或绝对数量。这些诊断或伴随诊断装置可以组合使用。

[0012] IV. 援引加入

[0013] 本说明书中所述的所有公开案、专利及专利申请案均以引用的方式整体并入本文中,其程度如同各个别公开案或专利申请案明确地且个别地表明以引用的方式并入的那样。

[0014] 附图简要说明

[0015] 图1A描绘以下各组的海马体中双皮质素(doublecortin,DCX)阳性细胞的总和:经IgG处理的2月龄及18月龄C57B1/6小鼠(两个组均n=18);经化合物1以高剂量(n=16)或低剂量(n=31)处理2周的18月龄小鼠;及经化合物1("Cmpd 1")以低剂量处理4周的18月龄小鼠(n=16)。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.,其中\*P<0.05,\*\*\*P<0.001。

[0016] 图1B描绘以下各组的海马体中5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)阳性细胞的总和:经IgG处理的2月龄及18月龄C57B1/6小鼠(两个组均 $n=19$ );经化合物1以高剂量( $n=16$ )或低剂量( $n=24$ )处理2周的18月龄小鼠。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.,其中\*\*\* $P<0.001$ 。

[0017] 图2A描绘化合物1对年轻及老年C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试期间在新颖(N)臂对比熟悉/旧("F"或"O")臂中所花时间的作用。2月龄小鼠经IgG处理2周( $n=18$ )。18月龄小鼠经以下处理: IgG处理2周( $n=18$ );化合物1以高剂量处理2周( $n=15$ );化合物1以低剂量处理2周( $n=31$ );或化合物1以低剂量处理4周( $n=16$ )。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.,其中\*\* $P<0.05$ ,\*\*\* $P<0.01$ 。

[0018] 图2B描绘化合物1对年轻及老年C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试期间进入新颖(N)臂对比熟悉(F)臂的总访问次数的作用。2月龄小鼠经IgG处理2周( $n=18$ )。18月龄小鼠经以下处理: IgG处理2周( $n=18$ );化合物1以高剂量处理2周( $n=15$ );化合物1以低剂量处理2周( $n=31$ );或化合物1以低剂量处理4周( $n=16$ )。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.,其中\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0019] 图3描绘化合物1对C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试中进入新颖臂及熟悉臂的来回("访问次数")的作用。针对各处理组绘制对各臂的访问次数并进行配对t-检定。3月龄小鼠( $n=15$ )通过Alzet微型泵接受载体(veh)皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )四周,其中更换一次。16.5月龄小鼠通过Alzet微型泵皮下输注载体(veh, $n=16$ )或 $50\text{mg}/\text{mL}$ 化合物1( $n=16$ )( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )四周,其中更换一次。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;\* $P<0.05$ 。

[0020] 图4A描绘化合物1对C57B1/6小鼠在巴内斯(Barnes)迷宫测试中找到目标洞所花的平均时间的作用。针对各处理组绘制平均时间。3月龄小鼠( $n=18$ )通过Alzet微型泵接受载体(veh)皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )四周,其中替换一次。16.5月龄小鼠( $n=15$ )通过Alzet微型泵皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )载体(veh, $n=15$ )或 $50\text{mg}/\text{mL}$ 化合物1( $n=15$ )四周,其中替换一次。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.。

[0021] 图4B描绘在巴内斯迷宫测试的最后一天化合物1对C57B1/6小鼠在最后一次及第一次试验中找到目标洞的潜伏时间的差异的作用。针对各处理组绘制差异并使数据进行未配对t-检定。3月龄小鼠( $n=18$ )通过Alzet微型泵接受载体(veh)皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )四周,其中更换一次。16.5月龄小鼠通过Alzet微型泵皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )载体(veh, $n=15$ )或 $50\text{mg}/\text{mL}$ 化合物1( $n=15$ )四周,其中替换一次。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.。

[0022] 图5描绘化合物1对C57B1/6小鼠的神经生成的作用,其通过检测来自齿状回中所有切片的BrdU阳性细胞来确定。针对各处理组绘制来自齿状回的对BrdU呈阳性的细胞数,并使数据进行与16.5月龄组之间的未配对t-检定。3月龄小鼠( $n=17$ )通过Alzet微型泵接受载体(veh)皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )四周,其中更换一次。16.5月龄小鼠通过Alzet微型泵皮下输注( $0.5\mu\text{L}/\text{小时}$ )载体(veh, $n=17$ )或 $50\text{mg}/\text{mL}$ 化合物1( $n=17$ )四周,其中更换一次。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;\* $P<0.05$ 。

[0023] 图6描述在年轻组( $n=2$ )及老年组( $n=3$ )C57BL/6小鼠的CSF中检测到的化合物1的水平(水平均低于 $10\text{nM}$ )。使用质谱法检测化合物1的水平。

[0024] 图7描绘随时间变化,化合物1在C57BL/6J01aHsd小鼠组织中的分布(以曲线下面积(AUC)测量)。用碳-14标记来标记化合物,并在第1、24及168小时时进行测量。

[0025] 图8描绘化合物1在口服(P.O.)给药后的药代动力学概况。在给药后20分钟、2小

时、8小时及12小时时,测量来自通过经口管饲法接受30mg/kg或150mg/kg的雄性2月龄C57B1/6小鼠的血浆的化合物1。绘制给药后随时间变化的血浆浓度。

[0026] 图9描绘在开放空间测试期间化合物1对年轻C57B1/6小鼠的探索偏好的作用。将探索偏好绘制成在外周vs.中心所花时间的比率,并使数据进行单因子ANOVA。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=11);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=12);每日两次口服载体加腹膜内施用重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1,或“rmE”)(n=14);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=14)。所示数据为平均±s.e.m.;\*\*P<0.01。

[0027] 图10A描绘化合物1对年轻C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂中所花时间的作用。针对各处理组绘制在新颖臂对比熟悉臂中所花的时间并使数据进行配对t-检定。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=13);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=14);每日两次口服载体加腹膜内施用重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)(n=15);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=15)。所示数据为平均±s.e.m.;\*\*P<0.01。

[0028] 图10B描绘化合物1对年轻C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂中所花时间的比率的作用。针对各处理组绘制比率并使数据进行ANOVA Kruskal-Wallis事后检定。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=12);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=14);每日两次口服载体加腹膜内施用重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)(n=15);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=15)。所示数据为平均±s.e.m.;\*P<0.05。

[0029] 图10C描绘化合物1对年轻C57B1/6小鼠进入Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂的次数比率的作用。针对各处理组绘制比率并使数据进行载体与重组型小鼠CCL11处理之间的t-检定。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=13);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=14);每日两次口服载体加腹膜内重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)(n=15);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=15)。所示数据为平均±s.e.m.;\*P<0.05。

[0030] 图11A描绘在巴内斯迷宫测试期间化合物1对年轻C57B1/6小鼠找到目标洞的平均潜伏时间的作用。针对各处理组的各试验以时间为单位绘制平均潜伏时间。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=13);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=14);每日两次口服载体加腹膜内重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)(n=15);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=15)。所示数据为平均±s.e.m.。

[0031] 图11B描绘在巴内斯迷宫测试期间化合物1对年轻C57B1/6小鼠找到目标洞的潜伏时间的作用。针对各处理组绘制最后三次试验的平均潜伏时间并使数据进行未配对t-检定。2月龄小鼠经以下处理:每日两次口服载体(n=13);每日两次口服30mg/kg化合物1(n=14);每日两次口服载体加腹膜内重组型小鼠CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)(n=15);或每日两次口服30mg/kg化合物1加重重组型小鼠CCL11(n=15)。所示数据为平均±s.e.m.;\*P<0.05。

[0032] 图12A描绘化合物1对Y形迷宫中的新颖手臂的记忆的作用,通过进入新颖臂的次数相对于总进入次数。使用每日两次口服30mg/kg化合物1或载体处理24月龄小鼠。所示数

据为平均 $\pm$ s.e.m.;\*\* $P<0.01$ 。

[0033] 图12B描绘化合物1对在Y形迷宫中行进的总距离的作用,该总距离作为自主活动的量度。使用每日两次口服30mg/kg化合物1或载体处理24月龄小鼠。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;\* $P<0.05$ 。

[0034] 图13A描绘在24月龄小鼠的Y形迷宫测试中化合物1对C57B1/6小鼠进入新颖臂及熟悉臂的进入来回(“访问次数”)的作用。针对各处理组绘制对各臂的访问次数并进行配对t-检定。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行Y形迷宫测试。在即将开始处理之前,使所有小鼠接受连续5天的50mg/kg IP BrdU注射。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过配对Student氏t-检定新颖臂对比熟悉臂,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0035] 图13B描绘化合物1对24月龄小鼠进入Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂的进入次数比率的作用。针对各处理组绘制比率并使数据进行载体与化合物1处理之间的t-检定。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行Y形迷宫测试。在即将开始处理之前,使所有小鼠接受连续5天的50mg/kg IP BrdU注射。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过Student氏t-检定与对照比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0036] 图13C描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂中所花时间的作用。针对各处理组绘制在新颖臂对比熟悉臂中所花的时间并使数据进行配对t-检定。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行Y形迷宫测试。在即将开始处理之前,使所有小鼠接受连续5天的50mg/kg IP BrdU注射。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过配对Student氏t-检定新颖臂vs.熟悉臂,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0037] 图13D描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试的新颖臂对比熟悉臂中所花时间(“持续时间”)的比率的作用。针对各处理组绘制比率并使数据进行t-检定。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行Y形迷宫测试。在即将开始处理之前,使所有小鼠接受连续5天的50mg/kg IP BrdU注射。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过Student氏t-检定与对照比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0038] 图13E描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试期间的平均速度的作用。针对各处理组绘制平均速度并使数据进行t-检定。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行Y形迷宫测试。在即将开始处理之前,使所有小鼠接受连续5天的50mg/kg IP BrdU注射。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过Student氏t-检定与对照比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

[0039] 图14A描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在巴内斯迷宫测试中找到目标洞所花的平均时间的作用。针对各处理组绘制平均时间。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行巴内斯迷宫测试。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过Student氏t-检定与对照比较,\* $P<0.05$ 。

[0040] 图14B描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在巴内斯迷宫测试中的速度的作用,对各处理组的所有试验进行平均。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行巴内斯迷宫测试。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.;通过Student氏t-检定与对照比较,\* $P<0.05$ 。

[0041] 图15A描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在开放空间测试中行进距离的作用。针对各处理组绘制平均行进距离。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行开放空间测试。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.。

[0042] 图15B描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠在开放空间测试中的速度的作用。针对各处理组绘制小鼠的平均速度。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。三周后,使小鼠进行开放空间测试。所示数据为平均 $\pm$ s.e.m.。

[0043] 图16A描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠的血浆中的TNF $\alpha$ 细胞因子水平的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的炎症性细胞因子水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0044] 图16B描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠的血浆中的IL6细胞因子水平的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的炎症性细胞因子水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0045] 图16C描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠的血浆中的IL1 $\beta$ 细胞因子水平的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的炎症性细胞因子水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0046] 图16D描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠的血浆中的IL5细胞因子水平的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的炎症性细胞因子水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0047] 图16E描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠的血浆中的IL17细胞因子水平的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的炎症性细胞因子水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0048] 图17描绘化合物1对24月龄C57B1/6小鼠中的活化小神经胶质细胞的作用。23月龄小鼠经载体对照或化合物1BID(每日两次)皮下给药持续21天。经化合物1处理的小鼠中的CD68+活化小神经胶质细胞水平倾向于比经载体处理的小鼠中的水平更低。

[0049] 图18描绘在经对照盐水或30mg/kg化合物1BID SQ处理3周的24月龄C57BI/6小鼠中,化合物1对完全白细胞(WBC)计数中的嗜酸性粒细胞百分比的作用。化合物1降低血液嗜酸性粒细胞中的内源性年龄相关的增加。

[0050] 图19描绘在经对照盐水或30mg/kg化合物1BID PO处理2周的3月龄无毛小鼠中,化合物1对完全白细胞(WBC)计数中的嗜酸性粒细胞百分比的作用。化合物1降低噁唑酮诱导的血液嗜酸性粒细胞的增加。

[0051] 图20显示化合物1在转棒测试中对运动协调的结果。通过渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周。经处理的小鼠在二项测试中比经载体处理的小鼠更成功,\* $P<0.05$ 。

[0052] 图21显示化合物1对T形迷宫测试的记忆的结果。通过渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周。经处理的小鼠在二项测试中比经载体处理的小鼠更成功,\* $P<0.05$ 。

[0053] 图22A显示化合物1对过夜粪便排出量作用的结果。通过渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周。测量过夜粪便粒的重量。通过Student氏t-检定,经化合物1处理的小鼠与经载体处理的小鼠相比具有显著更低的粪便排出量,\* $P<0.05$ 。

[0054] 图22B显示化合物1对过夜饮水量的结果。通过渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周。测量总过夜饮水量。通过Student氏t-检定,经化合物1处理的小鼠与经载体处理的小鼠相比饮用显著更多的水,\* $P<0.05$ 。

[0055] 图22C显示化合物1对过夜食物摄入量的结果。通过渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周。测量总过夜食物摄入量。两组之间总过夜食物摄入量方面无差别。

[0056] 图23描绘化合物1 (Cmpd 1) 对经LPS处理及经化合物1处理18天的3月龄小鼠的脑内CD68阳性 (CD68+) 活化小神经胶质细胞的数量作用。经化合物1处理的小鼠呈现降低的CD68+免疫反应性,及因此降低的神经胶质过多。

[0057] 图24A和图24B描绘化合物1在经LPS IP处理4周及经化合物1口服BID(每日两次)处理1周的3月龄小鼠的开放空间测试中对焦虑的作用。LPS处理增加对开放空间外周的偏好,此指示焦虑增加。化合物1处理减少开放空间中LPS诱发的焦虑。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.;通过Student氏t-检定,\* $P<0.05$ 。

[0058] 图25A和图25B描绘化合物1对经LPS处理的3月龄C57B1/6小鼠在Y形迷宫测试中进入新颖臂及熟悉臂的进入次数的作用。针对各处理组绘制对各臂的访问次数并进行配对t-检定。3月龄小鼠经载体或LPS IP给药6周,并经载体对照或化合物1BID(每日两次)口服给药3周。经化合物1处理的小鼠显示对新颖臂的显著偏好,而经载体处理的小鼠未显示。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.;通过配对Student氏t-检定新颖臂对比熟悉臂,\*\* $P<0.01$ ,\* $P<0.05$ 。

[0059] 图26A和图26B描绘化合物1对来自经LPS和/或化合物1处理的3月龄C57B1/6小鼠的大脑中的IL1 $\beta$ mRNA的作用。小鼠经载体对照或LPS IP给药7周,并经载体或化合物1BID(每日两次)口服给药4周。收获组织并从皮质脑组织制备RNA。通过qPCR测量IL1 $\beta$ mRNA的水平,并相对于载体对照提供数据。用LPS处理存在IL1 $\beta$ mRNA水平增加的倾向,且用化合物1处理存在显著降低的倾向。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.;通过Student氏t-检定,\* $P<0.05$ 。

[0060] 图27A、图27B和图27C描绘化合物1对来自经LPS和/或化合物1处理的3月龄C57B1/6小鼠的海马体中的小神经胶质细胞活化的作用。小鼠经载体或LPS IP给药7周,并经载体对照或化合物1BID(每日两次)口服给药4周。收获组织,并对脑切片进行针对CD68(活化小神经胶质细胞的标志物)的免疫组织化学。用LPS处理存在CD68水平增加的倾向,且用化合物1处理存在降低的强烈倾向。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.。

[0061] 图28A、图28B和图28C描绘化合物1对来自经LPS和/或化合物1处理的3月龄C57B1/6小鼠的海马体中的总小神经胶质细胞的作用。小鼠经载体对照或LPS IP给药7周,并经载体或化合物1BID(每日两次)口服给药4周。收获组织,并对脑切片进行针对Iba1(小神经胶质细胞的标志物)的免疫组织化学。用LPS处理使Iba1显著增加,且用化合物1处理存在降低的倾向。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.;通过Student氏t-检定,\*\*\* $P<0.001$ ,\* $P<0.05$ 。

[0062] 图29A和图29B描绘化合物1对来自经LPS和/或化合物1处理的3月龄C57B1/6小鼠的海马体中的总星形胶质细胞的作用。小鼠经载体或LPS IP给药7周,并经载体或化合物1BID(每日两次)口服给药4周。收获组织,并对脑切片进行针对GFAP(星形胶质细胞的标记物)的免疫组织化学。用化合物1处理存在降低的倾向。所示数据为平均 $\pm$  s.e.m.。

[0063] 图30描绘用以下方法处理的三组C57BL/6小鼠的给药方案:(1)针对LPS和化合物1的对照;(2)针对化合物1的LPS加载剂的对照;或(3)LPS加化合物1。所有三组用对照、LPS或

化合物1连续同时处理3天。该图显示了LPS诱导发炎的急性模型中小鼠脑部的组织学分析结果。通过确定海马体中Iba-1阳性面积的百分比来测量小胶质细胞增生。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\* $P<0.05$ ,\*\*\* $P<0.001$ ;使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较来测试统计学显著性。

[0064] 图31描绘用以下方法处理的三组C57BL/6小鼠的给药方案:载剂对照;载剂处理的LPS;或化合物1。该图显示了LPS诱导发炎的急性模型中小鼠脑部的组织学分析结果。通过确定海马体中Iba-1阳性面积的百分比来测量小胶质细胞增生。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\* $P<0.05$ ,\*\*\* $P<0.0001$ ;使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较来测试统计学显著性。

[0065] 图32描绘帕金森病的小鼠MPTP模型的治疗研究时间表。研究存在两个组;第一组在治疗10天后测试步态和精细运动功能,而第二组在治疗3天后测试免疫细胞浸润。

[0066] 图33A显示相关性热图,其描述C57BL/6J小鼠在化合物1处理10天后在研究第11天的步态和精细运动测试中的97个步行参数的相关程度。呈现了10个主分量,其显示原始参数如何在数据集中关联。每个参数的强度越大,该参数在相应的主分量中的作用便越大。相对于10个单个的主分量(x轴),红色为正相关,蓝色为负相关。左侧y轴显示在右侧y轴上的单一变量的整体分组。例如,“ILC”指肢内坐标,“尾B”指尾基。

[0067] 图33B显示C57BL/6J小鼠在化合物1处理10天后在研究第11天的精细运动能力和步态性质。以MPTP处理的C57BL/6J小鼠的总体步态分析得分来举例说明。将10个主分量的每一个的处理组之间的差异合并为综合得分,并显示与载剂处理的对照组的差异。用MPTP处理的总体步态中存在显著性差异(\* $p<0.05$ ),用化合物1处理不再存在显著性差异。

[0068] 图34描绘C57BL/6J小鼠在化合物1处理10天后在研究第11天的前爪趾间隙(在主分量分析中评估的一种步态性质)。数据表示为平均值+SEM(第1组:载剂+载剂, $n=15$ ;第2组:MPTP+载剂, $n=14$ ;第3组:MPTP+化合物1(30mg/kg), $n=13$ )。统计学显著性:\* $p<0.05$ ,第2组:MPTP+载剂对比第1组:载剂+载剂(未配对t检验)。

[0069] 图35描绘C57BL/6J小鼠在化合物1处理10天后在研究第11天的前爪摆动速度(在主分量分析中评估的一种步态性质)。数据表示为平均值+SEM(第1组:载剂+载剂, $n=15$ ;第2组:MPTP+载剂, $n=14$ ;第3组:MPTP+化合物1(30mg/kg), $n=13$ )。统计学显著性:\* $p<0.05$ ,第2组:MPTP+载剂对比第1组:载剂+载剂(未配对t检验)。

[0070] 图36描绘C57BL/6J小鼠在化合物1处理10天后在研究第11天的踝关节运动范围(在主分量分析中评估的一种步态性质)。数据表示为平均值+SEM(第1组:载剂+载剂, $n=15$ ;第2组:MPTP+载剂, $n=14$ ;第3组:MPTP+化合物1(30mg/kg), $n=13$ )。统计学显著性:\* $p<0.05$ ,第2组:MPTP+载剂对比第1组:载剂+载剂(未配对t检验)。

[0071] 图37报告在化合物1处理3天后MPTP和化合物1对T细胞向脑内运输的急性作用。呈现了来自每只小鼠的3个30 $\mu$ m切片的黑质中计数的CD3阳性T细胞总数。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\*\*\* $P<0.001$ ;单因素方差分析,Sidak事后多重比较检验。

[0072] 图38A和图38B报道在化合物1处理3天后MPTP和化合物1对小胶质细胞增生的急性作用。图38A显示在纹状体中测量的CD68阳性面积的程度(对于盐水+载剂, $n=7$ ;对于MPTP+载剂, $n=8$ ;对于MPTP+化合物1, $n=7$ )。图38B显示在黑质致密部中测量的CD68阳性面积的程度(对于盐水+载剂, $n=7$ ;对于MPTP+载剂, $n=8$ ;对于MPTP+化合物1, $n=8$ )。所示数据为

平均值 $\pm$ s.e.m.;\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ ,\*\*\*\* $P<0.0001$ ;单因素方差分析,Sidak事后多重比较检验。

[0073] 图39描绘6月龄Line 61突触核蛋白-过度表达转基因小鼠中的血浆嗜酸性粒细胞趋化因子-1水平。以pg/mL浓度绘制非转基因(NTg)对比转基因(Tg)Line 61突触核蛋白小鼠中的嗜酸性粒细胞趋化因子-1水平(CCL11)。

[0074] 图40报告对Line 61突触核蛋白小鼠(转基因(Tg)和非转基因(nTg)年龄匹配的同窝幼仔)进行钢丝悬挂测试的结果。显示了每组的平均钢丝悬挂时间,其中来自C组的动物(非转基因,经载剂处理)表现出显著更高的钢丝悬挂时间。与B组(转基因,经载剂处理)相比,来自A组(转基因,经化合物1处理)的动物表现出显著更高的钢丝悬挂时间。数据显示为每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM;\*\*\* $P<0.001$ ;Dunn后检验;对于A组对比B组的Mann Whitney检验\* $P<0.05$ 。

[0075] 图41报告对Line 61突触核蛋白小鼠(转基因(Tg)和非转基因(nTg)年龄匹配的同窝幼仔)进行握力测试的结果。显示了每组的平均最大握力[g]。与B组(转基因,经载剂处理)相比,来自A组和C组的动物(分别为转基因,经化合物1处理和非转基因,经载剂处理)显示出显著更高的握力。数据显示为每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM。将各组与经载剂处理的转基因动物(B组)进行比较;单因素方差分析,然后进行Bonferroni事后检验。

[0076] 图42报告来自每个处理组的能够在平衡木行走测试中成功穿过平衡木的小鼠的数量。A组中 $N=15$ 只小鼠,B组中 $N=14$ 只小鼠和C组中 $N=15$ 只小鼠(图40中描述的组)。所有小鼠都能够穿过试验1中最容易的平衡木,而来自处理组B的小鼠均不能穿过试验5中最困难的平衡木(试验1=13mm矩形平衡木;试验2=10mm矩形平衡木;试验3=28mm圆柱形平衡木;试验4=16mm圆柱形平衡木;试验5=11mm圆柱形平衡木)。

[0077] 图43报告对于三组小鼠(A组,转基因经化合物1处理;B组,转基因经载剂处理;和C组,非转基因经载剂处理)的平衡木行走滑移的五种试验结果。分析中仅包括完全穿过平衡木的小鼠。图表示每组的平均滑移数[n],每张图表示一种试验(1-5)。数据是每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM。将各组与B组比较;单因素方差分析,然后进行Bonferroni事后检验。无法进行试验5的统计数据,因为来自B组的小鼠均不能穿过平衡木。

[0078] 图44A和图44B报告来自外周血的嗜酸性粒细胞计数。图44A报告来自三组小鼠(Tg Cmpd 1=转基因经化合物1处理;Tg Veh=转基因经载剂处理;nTG Veh=非转基因经载剂处理)的外周血中嗜酸性粒细胞(占有白细胞)的百分比。通过t检验比较数据。图44B报告来自三组小鼠(Tg Cmpd 1=转基因经化合物1处理;Tg Veh=转基因经载剂处理;nTG Veh=非转基因经载剂处理)的外周血中绝对嗜酸性粒细胞计数。通过t检验比较数据。

[0079] 图45A至图45G报告化合物1对神经炎症的作用。图45A报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=14$ 、 $12$ 和 $15$ )的海马体中量化的CD68阳性面积。图45B报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=15$ 、 $11$ 和 $16$ )的纹状体中量化的CD68阳性面积。图45C报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=14$ 、 $13$ 和 $16$ )的海马体中量化的Iba-1阳性面积。图45D报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=15$ 、 $11$ 和 $16$ )的纹状体中量化的Iba1阳性面积。数据为平

均值 $\pm$ s.e.m.; \* $P < 0.05$ 。图45E报告在非转基因,经载体处理的小鼠;转基因,经载体处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=14$ 、 $13$ 和 $15$ )的海马体中量化的GFAP阳性面积。图45F报告在非转基因,经载体处理的小鼠;转基因,经载体处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=15$ 、 $13$ 和 $15$ )的纹状体中量化的GFAP阳性面积。图45G报告在非转基因,经载体处理的小鼠;转基因,经载体处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠的黑质致密部中量化的Iba-1阳性面积。数据为平均值 $\pm$ s.e.m.; \* $P < 0.05$ 。

[0080] 图46A和图46B报告化合物1对非转基因,经载体处理的小鼠;转基因,经载体处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠(分别为 $n=14$ 、 $15$ 和 $17$ )中IL-4和IL-6细胞因子的循环水平的影响。图46A报告所有三组的末端心脏血浆中测量的IL-4水平。图46B报告所有三组的末端心脏血浆中测量的IL-6水平。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;单因素方差分析,Dunnett事后多重比较检验。

[0081] 图47A至图47D显示化合物1对C57BL/6小鼠的小脑中EAE诱导的标志物的作用。EAE导致小脑中CD3和CD8阳性浸润T细胞的增加。图47A显示小脑中CD3阳性浸润T细胞的增加,其在用化合物1处理9天后显著减少。图47B显示小脑中CD8阳性浸润性细胞毒性T细胞的增加,其在用化合物1处理9天后显著减少。图47C显示EAE后小脑中Iba-1阳性面积的显著增加,其在处理9天后的小脑中显著减少。图47D显示EAE后小脑中CD68阳性面积的显著增加,其在处理9天后的小脑中显著减少。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;单因素方差分析,Dunnett事后多重比较检验。

[0082] 图48描绘在蛋白质组学研究筛选中人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1的浓度。在市售的基于亲和力的检定(SomaLogic)中测量人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1的相对浓度。绘制来自18、30、45、55及66岁供体各自的血浆样品。

[0083] 图49A描绘化合物1对嗜酸性粒细胞形状变化的抑制的作用。与重组型嗜酸性粒细胞趋化因子一起孵育来自经化合物1处理的人类的全血以触发嗜酸性粒细胞形状变化。针对血浆化合物1浓度绘制形状变化的抑制。

[0084] 图49B描绘化合物1对CCR3内部化的作用。与重组型嗜酸性粒细胞趋化因子一起孵育来自经化合物1处理的人类全血以触发CCR3内部化并用抗CCR3抗体标记。针对血浆化合物1浓度绘制化合物1对CCR3内部化的抑制。

[0085] VI. 详细描述

[0086] 本发明的方面包括治疗与衰老相关的损伤/神经退行性疾病的方法。与衰老相关的损伤可呈多种不同方式表现,例如,呈与衰老相关的认知损伤和/或生理损伤,例如,以对身体的中枢或外周器官的损害的形式,诸如但不限于:细胞损伤、组织损伤、器官功能障碍、衰老相关寿命缩短及致癌,其中所关注的特定器官及组织包括(但不限于)皮肤、神经元、肌肉、胰脏、脑、肾、肺、胃、肠、脾、心脏、脂肪组织、睾丸、卵巢、子宫、肝脏及骨骼;以及以减少神经生成的形式,等等。

[0087] 在一些实施方案中,与衰老相关的损伤是个体中与衰老相关的认知能力的损伤,即,与衰老相关的认知损伤。认知能力或“认知”意指心智过程,其包括注意力及集中力、学习复杂任务及概念、记忆(短期和/或长期获取、保留及检索新信息)、信息处理(处理由五种感官收集的信息)、视觉空间功能(视觉感知、深度知觉、使用心智影像、临摹、构造对象或形状)、产生及理解语言、言语流畅性(词汇发现)、解决问题、做出决策、及执行功能(计划及确

定优先级)。“认知下降”意指这些能力中的一或多者进行性下降,例如,记忆力、语言、思维、判断力等下降。“认知能力损伤”及“认知损伤”意指认知能力相对于健康个体(例如,年龄相匹配的健康个体)或相对于该个体在较早时间点(例如,2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、5年或10年或更早)的能力降低。与衰老相关的认知损伤包括通常与衰老相关的认知能力的损伤,包括(例如)与自然衰老过程相关的认知损伤,例如,轻度认知损伤(M.C.I.);及与衰老相关病症相关的认知损伤,与衰老相关病症即,随衰老而发病频率增加的病症,例如,神经退行性病症,诸如阿兹海默氏症、帕金森氏病、路易体痴呆、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、和血管性痴呆等。

[0088] “治疗”意指至少改善困扰对象的与衰老相关性损伤相关的一种或多于一种症状,其中改善是在广义上用于指至少参数量值(例如,与所治疗的损伤相关的症状)的减小。因此,治疗亦包括其中完全抑制(例如,阻止其发生)或停止(例如,终止)病理状况或至少与其相关的症状,使得成年哺乳动物不再遭受损伤或至少表征该损伤的症状的情况。在一些实例中,“治疗”是指获得所需药理学和/或生理学效果。该效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可是预防性和/或就部分或完全治愈疾病和/或归因于该疾病的不良作用而言可是治疗性的。“治疗”可是对象中疾病的任何治疗,且包括:(a)预防对象中疾病发生,该对象可易患该疾病但尚未诊断患有该疾病;(b)抑制该疾病,即,抑制其发展;或(c)缓解该疾病,即,引起该疾病退化。治疗可导致多种不同的物理表现形式,例如,调节基因表达、增加神经生成、组织或器官复壮等。在一些实施例中发生正在进行的疾病的治疗,其中该治疗稳定或减少患者的非期望临床症状。这些治疗可在受影响组织完全丧失功能之前进行。可在疾病的症状阶段期间施用目标疗法,且在某些情况下在疾病的症状阶段之后施用。

[0089] 在其中与衰老相关的损伤为与衰老相关的认知下降的一些情况下,通过本发明方法的治疗减缓或减少与衰老相关的认知下降的进展。换言之,个体的认知能力在通过所公开方法的治疗之后比在通过所公开方法的治疗之前或不进行治疗下降更缓慢(若下降)。在一些实例中,通过本发明方法的治疗使个体的认知能力稳定。例如,在通过所公开方法的治疗之后,罹患与衰老相关的认知下降的个体的认知下降的进展将停止。举另一例而言,在通过所公开方法的治疗之后,预防个体(例如,40岁或更大的个体)的认知下降,该个体被预计将罹患与衰老相关的认知下降。换言之,未观察到(进一步)认知损伤。在一些实例中,通过本发明方法的治疗减轻或逆转认知损伤,例如,如通过改善罹患与衰老相关的认知下降的个体的认知能力所观察到。换言之,罹患与衰老相关的认知下降的个体的认知能力在通过所公开方法的治疗之后与他们在通过所公开方法的治疗之前相比更佳,即,他们在治疗后得到改善。在一些实例中,通过本发明方法的治疗消除认知损伤。换言之,在所公开方法的治疗之后,罹患与衰老相关的认知下降的个体的认知能力恢复至(例如)其在该个体大约40岁或更小时的水平,例如,如通过改善罹患与衰老相关的认知下降的个体的认知能力所证明的。

[0090] 在其中与衰老相关的损伤为与衰老相关的运动损伤或下降的一些情况下,通过本发明方法的治疗减缓或减少与衰老相关的运动损伤或下降的进展。换言之,个体的运动能力在通过所公开方法的治疗之后比在通过所公开方法的治疗之前或不进行治疗下降更缓慢(若下降)。在一些实例中,通过本发明方法的治疗使个体的运动能力稳定。例如,在通过

所公开方法的治疗之后,罹患与衰老相关的运动下降的个体的运动下降的进展将停止。作为另一实例,在通过所公开方法的治疗之后,预防个体(例如,40岁或更大的个体)的运动下降,该个体被预计将罹患与衰老相关的运动下降。换言之,未观察到(进一步)运动损伤。在一些实例中,通过本发明方法的治疗减轻或逆转运动损伤,例如,如通过改善罹患与衰老相关的运动下降的个体的运动协调或能力所观察到的。换言之,罹患与衰老相关的运动下降的个体的运动能力在通过所公开方法的治疗之后与其在通过所公开方法的治疗之前相比更佳,即,其在治疗后得到改善。在一些实例中,通过本发明方法的治疗消除运动损伤。换言之,在所公开方法的治疗之后,罹患与衰老相关的运动下降的个体的运动协调或能力恢复至(例如)他们在该个体大约40岁或更小时的水平,例如,如通过改善罹患与衰老相关的运动下降的个体的运动协调或能力所证明的。

[0091] 在一些实例中,根据这些方法对成年哺乳动物的治疗导致中枢器官(例如,中枢神经系统器官,诸如脑、脊髓等)的改变,其中该改变可呈多种不同方式表现,例如,如下文所更详细描述,包括但不限于分子、结构和/或功能,例如,以增强神经生成的形式。

[0092] 提供治疗由神经退行性疾病引起的功能障碍的方法,该方法包括施用来自下述化学式的化合物。本发明的实施方案包括改善患有脑相关、认知相关或运动疾病的对象中的认知或运动活性的方法,该方法包括施用治疗有效量的来自下述化学式的化合物。本发明的其他实施方案包括增加患有脑相关或认知相关疾病的对象的神经生成的方法,该方法包括施用治疗有效量的来自下述化学式的化合物。本发明的其他实施方案包括舒缓或治疗脑相关或认知相关疾病的症状的方法,该方法包括施用治疗有效量的来自下文化学式的化合物。本发明的其他实施方案包括舒缓中枢神经系统相关疾病的症状的方法,该方法包括施用治疗有效量的来自下文化学式的主要外周作用剂。本发明的其他实施方案包括改善患有年龄相关运动功能障碍的对象中的运动活力的方法,该方法包括施用治疗有效量的来自下述化学式的化合物。本发明方法亦可包括监测年龄相关疾病的改善,包括例如,在经诊断患有的一种或多种此类疾病或功能障碍的对象中改善认知、运动活力、和神经生成等。

[0093] 本发明的其他实施方案包括施用治疗有效量的化合物,其中该化合物呈下述化学式的共晶体或盐的形式。本发明的其他实施例包括施用治疗有效量的化合物,其中该化合物呈个别光学异构体、个别对映异构体的混合物、外消旋体或对映异构体纯化合物的形式。本发明的其他实施方案亦包括施用治疗有效量的化合物,其中该化合物呈下文进一步讨论的药物组合物及制剂的形式。

[0094] 治疗衰老相关的运动损伤或下降的本发明其他实施方案包括抑制嗜酸性粒细胞趋化因子/CCR3途径的改性剂。此类改性剂不仅包括来自下述化学式的化合物,亦包括其他嗜酸性粒细胞趋化因子及CCR3抑制剂。涵盖的改性剂以举例而非限制性方式包括:下述化学式的化合物及其他CCR3小分子抑制剂(例如,在例如美国专利第7,705,153号中所述的双哌啶衍生物,在例如US 7,576,117中所述的环胺衍生物,及在Pease JE and Horuk R, Expert Opin Drug Discov (2014) 9 (5):467-83中所述的CCR3拮抗剂,他们全部以全文引用的方式并入本文中);抗嗜酸性粒细胞趋化因子抗体;抗CCR3抗体;抑制嗜酸性粒细胞趋化因子或CCR3表达或功能的适体(生产此类适体的方法包括美国专利第5,270,163号、第5,840,867号、第6,180,348号);抑制嗜酸性粒细胞趋化因子或CCR3的表达或功能的反义寡核苷酸或siRNA(例如在美国专利第6,822,087号中所述);及可溶性CCR3受体蛋白(例如诱饵

(decoy))等。

[0095] 还提供了与所描述的与衰老相关的损伤的诊断测试或伴随诊断测试的使用方法。这种诊断或伴随诊断测试的一个实施方案是体外诊断测试。体外诊断测试的实施方案是与特定治疗剂一起使用的伴随装置。特定治疗剂的实施方案包括例如但不限于CCR3小分子抑制剂、抗CCR3抗体、CCR3配体Eotaxin-1的小分子抑制剂、抗Eotaxin-1抗体和针对Eotaxin-1或CCR3中任一个的反义RNA。

[0096] 举例而言而非限制地,这种诊断或伴随诊断包括确定或检测来自对象的白细胞子集的存在。诊断或伴随诊断还可以是确定对象血液、组织或其他此类样品中嗜酸性粒细胞的存在、相对浓度或绝对浓度、相对数量或绝对数量。血液可以例如通过静脉穿刺或其他类似方法获得。其他样品可以例如包括但不限于痰、脑脊液或组织活检。

[0097] 检测或确定例如嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和单核细胞的白细胞的存在、绝对浓度或相对浓度或相对数量或绝对数量的方法是本领域普通技术人员已知的。确定嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度或相对数量或绝对数量的方法也是本领域普通技术人员已知的。参见Walsh GM, *Eosinophils—Methods and Protocols* ISBN:9781493910151,其通过引用整体并入本文。这些方法包括,举例而言而非限制:(1)使用血液学分析仪进行5分类全血细胞计数(参见例如O'Neil等人, *Laboratory Hematology* 7:116-124 (2001) 和美国疾病控制中心实验室方法(可由[https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2013-2014/labmethods/CBC\\_H\\_MET\\_COMPLETE\\_BLOOD\\_COUNT.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2013-2014/labmethods/CBC_H_MET_COMPLETE_BLOOD_COUNT.pdf)获得);(2)使用苏木精和伊红(H和E)染色的涂抹制剂对痰中的嗜酸性粒细胞进行定量计数(参见例如Bandyopadhyay A等人, *Lung India*.2013年4月至6月;30(2):117-123);(3)使用对各种免疫细胞如CD45、CD125、CD193、F4/80和Siglec-8(Abcam,旧金山,加利福尼亚州)特异性的抗体对嗜酸性粒细胞进行流式细胞术量化(参见例如Yu Y-RA等人, *Am J Respir Cell Mol Biol*.2016年1月;54(1):13-24和Cossarizza等人, *Eur.J.Immunol*.2017 47:1584-1797);(4)使用流式细胞术量化嗜酸性粒细胞自发荧光(参见例如Guenther G等人, *J Immunol* May 1,2015,194(1Supplement)206.12和Thurau AM等人, *Cytometry* 23:159-58 (1996));(5)使用Dextran 70、Ficoll-Paque和基于抗体的磁性胶体细胞分离从全血中分离嗜酸性粒细胞(参见例如Munoz NM等人, *Nature Protocols*,2613-20 (2006);Akuthota P等人, *Curr Protoc Immunol* 98(1):pp.7.31.1-7.31.8,2012;和Akuthota P等人, *Methods Mol Biol* 1178:13-20 (2014));(6)通过一般染色(伊红或类似染料)或通过针对嗜酸性粒细胞特异性的蛋白(主要碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)、源自嗜酸性粒细胞的神经毒素(EDN)、SiglecF(或Siglec8))的基于抗体的染色进行组织学染色(参见例如Koller DY等人, *Allergy* 54(10):1094-9 (1999) 和Akuthota P.,Capron K.,Weller P.F. (2014) *Eosinophil Purification from Peripheral Blood*.In:Walsh G. (eds) *Eosinophils.Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*,1178卷.Humana Press,New York,NY);(7)在空间上与嗜酸性粒细胞相关的过程(例如脱粒)、嗜酸性粒细胞外捕获(EET)和/或其中的特异性蛋白(例如Galectin 10)的组织学染色。

[0098] 诊断或伴随诊断装置可以并入这些方法来确定嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度或相对数量或绝对数量。通过确定嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度或

相对数量或绝对数量,装置可以与本发明的其他方法一起使用。举例而言而非限制,这些其他方法可以包括治疗本文所述的衰老相关的损伤/神经退行性疾病的方法。在一些实施方案中,与衰老相关的损伤是个体认知能力中与衰老相关的损伤,即与衰老相关的损伤。这种与衰老相关的损伤可以包括,举例而言但非限于神经退行性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、路易体痴呆、额颞痴呆、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆等。这种与衰老相关的损伤可以包括认知损伤和/或运动损伤或衰退。

[0099] 本发明的实施方案包括结合治疗有效量的本文公开的至少一种本发明的化合物和诊断或伴随诊断装置来治疗被诊断患有与衰老相关的损伤的对象。本发明的另一个实施方案包括结合治疗有效量的本文公开的化合物1和诊断装置来治疗所述对象。所述装置的实施方案可以例如用于确定或检测对象的血液或组织样品中嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度、绝对数量或相对数量。另一个实施方案在治疗前、治疗期间或治疗后进行检测或确定对象的血液或组织样品中嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度、或绝对数量或相对数量的步骤。

[0100] 本文的实验数据表明,突触核蛋白过表达的帕金森病哺乳动物模型导致嗜酸性粒细胞减少,其在用化合物1处理的非转基因小鼠中恢复至一定水平,这表明在这种帕金森病模型中具有有益的免疫调节作用。这还表明确定用化合物1治疗的帕金森病患者的嗜酸性粒细胞水平可以作为该疾病的生物标志物,包括确定疾病的进展、停滞或消退的水平以及治疗效果(参见例如图44A和图44B)。

[0101] 另一个实施方案在治疗前、治疗期间或治疗后进行检测或确定被诊断患有帕金森病的对象的血液或组织样品中嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度、绝对数量或相对数量的步骤。另一个实施方案包括在用本发明的化合物例如化合物1治疗之前确定被诊断患有帕金森病的对象的血液或组织样品中嗜酸性粒细胞的存在、绝对浓度或相对浓度、或绝对数量或相对数量,以获得基线浓度或基线数量。另一个实施方案随后在治疗后进行检测或确定嗜酸性粒细胞水平的步骤,以将该水平与嗜酸性粒细胞的基线浓度或数量进行比较,以监测治疗效果。与基线相比,比较这些水平可能显示出嗜酸性粒细胞的数量或浓度的增加或减少。本发明的另一个实施方案包括通过比较嗜酸性粒细胞的数量或浓度来监测疾病或损伤进展的步骤,其中如果在治疗后数量增加,则疾病的进展得到改善。在另一个实施方案中,改善可以包括对象的血液或组织中嗜酸性粒细胞的数量或浓度比基线增加1至5%;增加5至10%;增加11至15%;增加16至20%;增加21至25%;增加26至30%;增加31至35%;增加36至40%;增加41至45%;增加46至50%;增加51至55%;增加56至60%;增加61至65%;增加66至70%;增加71至75%;增加76至80%;增加81至85%;增加86至90%;增加91至95%;增加96至100%;和增加1至 $1.5\times$ 、 $1.5$ 至 $2\times$ 、 $2$ 至 $2.5\times$ 、 $2.5$ 至 $3\times$ 、 $3$ 至 $3.5\times$ 、 $3.5$ 至 $4\times$ 、 $4$ 至 $4.5\times$ 、 $4.5$ 至 $5\times$ 、 $5$ 至 $5.5\times$ 、 $5.5$ 至 $6\times$ 、 $6$ 至 $6.5\times$ 、 $6.5$ 至 $7\times$ 、 $7$ 至 $7.5\times$ 、 $7.5$ 至 $8\times$ 、 $8$ 至 $8.5\times$ 、 $8.5$ 至 $9\times$ 、 $9$ 至 $9.5\times$ 、 $9.5$ 至 $10\times$ 和大于 $10\times$ 。

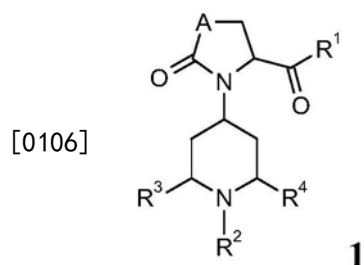
[0102] 本发明的另一个实施方案包括通过确定对象的血液或组织中嗜酸性粒细胞的数量或浓度的基线,并将该基线与具有正常嗜酸性粒细胞计数的未患有帕金森病的人群中嗜酸性粒细胞的标准数量或浓度进行比较来诊断帕金森病。本领域已知嗜酸性粒细胞计数是体内嗜酸性粒细胞的数量。对于成年人,正常的嗜酸性粒细胞计数为在血液中30至350立方

毫米( $\text{mm}^3$ ),最高可为500立方毫米( $\text{mm}^3$ )(参见Medical News Today,2018年12月可由:<https://www.medicalnewstoday.com/articles/323868.php>获得,其通过引用整体并入本文)。血液中大于500 $\text{mm}^3$ 的计数被认为是嗜酸性粒细胞增多。在一些疾病,例如酒精中毒和皮质醇过度保护中出现低于嗜酸性粒细胞正常计数(同上)。本发明的一个方面检测或确定被怀疑患有帕金森病的对象中嗜酸性粒细胞的数量或浓度。如果对象中嗜酸性粒细胞的数量或浓度低于正常值(例如血液中30 $\text{mm}^3$ ),则护理人员可以使用该结果来确定疾病的诊断。

[0103] a. 化合物

[0104] 本发明方法还包括向对象施用下文化合物。在此“化合物”部分中所定义的基团(group)、基(radical)或部分(moiety)中,碳原子数通常指明于基团之前,例如, $\text{C}_{1-6}$ 烷基意指具有1至6个碳原子的烷基基团或烷基。一般而言,就此“化合物”部分中所公开的含两个或更多个子基团的基团而言,最后一个命名的基团为基团连接点,例如,“硫烷基”意指式 $\text{HS-A1k-}$ 的单价基团。除非下文另有说明,否则在所有化学式及基团中均假定并达成术语控制的已知定义及已知稳定原子价。

[0105] 本发明实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中



[0107] A为 $\text{CH}_2$ 、O或 $\text{N-C}_{1-6}$ -烷基;

[0108]  $\text{R}^1$ 选自

[0109] •  $\text{NHR}^{1.1}$ 、 $\text{NMeR}^{1.1}$ ;

[0110] •  $\text{NHR}^{1.2}$ 、 $\text{NMeR}^{1.2}$ ;

[0111] •  $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$ ;

[0112] •  $\text{NH-C}_{3-6}$ -环烷基,其中任选一个碳原子经氮原子置换,其中该环任选是经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{O-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{NHSO}_2$ -苯基、 $\text{NHCONH}$ -苯基、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -烷基和 $\text{COO-C}_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代;

[0113] •  $\text{C}_{9\text{或}10}$ -双环,其中一或两个碳原子经氮原子置换且该环体系经由氮原子键连至式1的基本结构且其中该环体任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{COO-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -卤代烷基、 $\text{O-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{NO}_2$ 、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$ -烷基、甲氧基-苯基的一或两个残基取代;

[0114] • 选自 $\text{NHCH}$ (吡啶基) $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{O-C}_{1-6}$ -烷基)-苯并咪唑基的基团,任选经卤素或 $\text{CN}$ 取代;或

[0115] • 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑取代;

[0116]  $\text{R}^{1.1}$ 为苯基,其任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{2-6}$ -烯基、 $\text{C}_{2-6}$ -炔基、 $\text{C}_{1-6}$ -卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $\text{C}_{2-6}$ -亚烯基-OH、 $\text{C}_{2-6}$ -亚炔基-OH、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCONH-C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO-吡啶基}$ 、 $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$ 、 $\text{COO-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基})(\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2)\text{O-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{O-吡啶基}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $\text{SO}_2\text{-C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{SO}_2$ -哌啶基、 $\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO-吗啉基}$ 和 $\text{CH}_2\text{-吡啶基}$ 的一或两个残基取代,或为任选

经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $NHC_{1-6}$ -烷基及=O的一或两个残基取代的杂环；

[0117]  $R^{1.1.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $C_{1-6}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-OH或噻二唑基，任选经 $C_{1-6}$ -烷基取代；

[0118]  $R^{1.1.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2C_{1-6}$ -烷基；

[0119] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环，其任选含有置换该环上碳原子的一个N或O，并任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-OH、OH和=O的一或两个残基取代；

[0120] 或

[0121]  $R^{1.1}$ 为苯基，其中两个相邻残基一起形成五元或六元碳环芳族或非芳香族环，任选彼此独立地含有一或两个N、S或 $SO_2$ 置换该环上的碳原子，其中该环任选经 $C_{1-4}$ -烷基或=O取代；

[0122]  $R^{1.2}$ 选自

[0123] • 杂芳基，其任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2COO$ - $C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO$ - $C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、O- $C_{1-6}$ -烷基、卤素、CN和 $SO_2N(C_{1-6}-烷基)_2$ 的一或两个残基取代，或 $R^{1.2}$ 为任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代的杂芳基；

[0124] • 杂芳基，任选经五元或六元碳环非芳香族环取代，彼此独立地含有置换该环上碳原子的两个N、O、S或 $SO_2$ ；

[0125] • 芳族或非芳族 $C_{9或10}$ -双环，其中一或两个碳原子经N、O或S置换，其各任选经选自N( $C_{1-6}$ -烷基) $_2$ 、 $CONH$ - $C_{1-6}$ -烷基和=O的一或两个残基取代；

[0126] • 杂环非芳族环，任选经吡啶基取代；

[0127] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑，任选经 $NHCO$ - $C_{1-6}$ -烷基取代，

[0128]  $R^{1.2.1}$ H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-呋喃基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-O- $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤烷基或五元或六元碳环非芳族环，其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或 $SO_2$ ，并任选经4-环丙基甲基-哌嗪基取代；

[0129]  $R^{1.2.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0130]  $R^{1.2.3}$ 为五元或六元碳环非芳香族环，任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或 $SO_2$ ；

[0131]  $R^{1.3}$ 选自苯基、杂芳基或吡啶基，其各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -卤代烷基、苯基和杂芳基的一或两个残基取代；

[0132]  $R^2$ 选自 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-萘基、及 $C_{1-6}$ -亚烷基-杂芳基；其各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -卤烷基和卤素的一个、两个或三个残基取代；

[0133]  $R^3$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0134]  $R^4$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0135] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

[0136] 本发明的另一实施例还包括向个体施用式1化合物(上文)，其中

[0137] A为 $CH_2$ 、O或N- $C_{1-4}$ -烷基；

[0138]  $R^1$ 选自

[0139] •  $\text{NHR}^{1.1}$ 、 $\text{NMeR}^{1.1}$ ;

[0140] •  $\text{NHR}^{1.2}$ 、 $\text{NMeR}^{1.2}$ ;

[0141] •  $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$ ;

[0142]  $\text{R}^{1.1}$ 为苯基,任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{2-6}$ -烯基、 $\text{C}_{2-6}$ -炔基、 $\text{C}_{1-6}$ -卤烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $\text{C}_{2-6}$ -亚烯基-OH、 $\text{C}_{2-6}$ -亚炔基-OH、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCONH-C}_{3-6}\text{-环烷基}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}$ -吡啶基、 $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$ 、 $\text{COO-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基})(\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{O}$ -吡啶基、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-亚烷基-OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{3-6}\text{-环烷基}$ 、 $\text{SO}_2$ -哌啶基、 $\text{SO}_2\text{NH-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}$ -吗啉基、 $\text{CH}_2$ -吡啶基的一或两个残基取代,或 $\text{R}^{1.1}$ 为任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{NHC}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $=\text{O}$ 的一或两个残基取代的杂环;

[0143]  $\text{R}^{1.1.1}$ 为 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -卤烷基、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{-烷基})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}$ -氮杂环丁基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基- $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{CH}_2$ -哌喃基、 $\text{CH}_2$ -四氢呋喃基、 $\text{CH}_2$ -呋喃基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-OH或噻二唑基,任选经 $\text{C}_{1-6}$ -烷基取代;

[0144]  $\text{R}^{1.1.2}$ 为 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ ;

[0145] 或 $\text{R}^{1.1.1}$ 与 $\text{R}^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一个 $\text{N}$ 或 $\text{O}$ ,任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -亚烷基-OH、 $\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 的一或两个残基取代;

[0146] 或

[0147]  $\text{R}^{1.1}$ 为苯基,其中两个相邻残基一起形成五元或六元碳环芳香族或非芳香族环,任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{SO}_2$ ,其中该环任选经 $\text{C}_{1-4}$ -烷基或 $=\text{O}$ 取代;

[0148]  $\text{R}^{1.2}$ 选自

[0149] • 杂芳基,任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{2-6}$ -烯基、 $\text{C}_{2-6}$ -炔基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、 $\text{COR}^{1.2.3}$ 、 $\text{COO-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 的一或两个残基取代,或任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代的杂芳基;

[0150] • 杂芳基,任选经五元或六元碳环非芳族环取代,彼此独立地含有置换该环上碳原子的两个 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{SO}_2$ ;

[0151]  $\text{R}^{1.2.1}$ 为 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基- $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -亚烷基-苯基、 $\text{C}_{1-4}$ -亚烷基-呋喃基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -亚烷基- $\text{O-C}_{1-4}\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -卤代烷基或五元或六元碳环非芳香族环,其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{SO}_2$ ,并任选经4-环丙基甲基-哌嗪基取代;

[0152]  $\text{R}^{1.2.2}$ 为 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基;

[0153]  $\text{R}^{1.2.3}$ 为五元或六元碳环非芳香族环,任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{SO}_2$ ;

[0154]  $\text{R}^{1.3}$ 选自苯基、杂芳基或吡啶基,各自任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-卤代烷基}$ 、苯基、杂芳基的一或两个残基取代;其中在一些实例中 $\text{R}^{1.3}$ 选自苯基、吡啶基、异噻唑基、吡啶基、噻唑基、吡啶基或噻二唑基,其各自任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-卤代烷基}$ 、苯基、吡咯烷基的一或两个残基取代;

[0155]  $\text{R}^2$ 选自 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-苯基、 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-萘基、及 $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基-苯硫基;其各任选经选自 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -卤代烷基、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ 、 $\text{O-C}_{1-6}\text{-卤代烷基}$ 和卤素的一个、两个或三个残基取代;

- [0156]  $R^3$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；
- [0157]  $R^4$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；
- [0158] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。
- [0159] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物(上文)，其中
- [0160] A为 $CH_2$ 、O或N- $C_{1-4}$ -烷基；
- [0161]  $R^1$ 选自
- [0162] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；
- [0163]  $R^{1.1}$ 为苯基，其任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $C_{2-6}$ -亚烯基-OH、 $C_{2-6}$ -亚炔基-OH、 $CH_2CON(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -环烷基、CN、CO-吡啶基、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $N(SO_2-C_{1-6}-烷基)(CH_2CON(C_{1-4}-烷基)_2)O-C_{1-6}$ -烷基、O-吡啶基、 $SO_2-C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2-C_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $SO_2-C_{3-6}$ -环烷基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NH-C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、卤素、CN、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代，或 $R^{1.1}$ 为任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $NHC_{1-6}$ -烷基、=O的一或两个残基取代的杂环；
- [0164]  $R^{1.1.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $C_{1-6}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-OH或噻二唑基，任选经 $C_{1-6}$ -烷基取代；
- [0165]  $R^{1.1.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2C_{1-6}$ -烷基；
- [0166] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环，任选置换该环上碳原子的含有一个N或O，任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-OH、OH、=O的一或两个残基取代；
- [0167] 或
- [0168]  $R^{1.1}$ 为苯基，其中两个相邻残基一起形成五元或六元碳环芳族或非芳族环，其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、S或 $SO_2$ ，其中该环任选经 $C_{1-4}$ -烷基或=O取代；
- [0169]  $R^2$ 选自 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-萘基、及 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯硫基；各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素的一个、两个或三个残基取代；
- [0170]  $R^3$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；
- [0171]  $R^4$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；
- [0172] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。
- [0173] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中
- [0174] A为 $CH_2$ 、O或N- $C_{1-4}$ -烷基；
- [0175]  $R^1$ 选自
- [0176] •  $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；
- [0177]  $R^{1.2}$ 选自
- [0178] • 杂芳基，任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烯基、 $C_{2-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COR^{1.2.3}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $CONH_2$ 、O- $C_{1-6}$ -烷基、卤素、CN、 $SO_2N(C_{1-4}-烷基)_2$ 的一或两个残基取代，或任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代的杂芳基；
- [0179] • 杂芳基，任选经五元或六元碳环非芳族环取代，其彼此独立地含有置换该环上碳原子的两个N、O、S或 $SO_2$ ；

[0180] • 苯并噻唑基、呋唑基、二氢-呋唑基、二氢茛基、四氢-喹啉基,其各任选经选自N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CONH-C<sub>1-6</sub>-烷基、=O的一或两个残基取代;

[0181] • 哌啶基,任选经吡啶基取代;

[0182] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCO-C<sub>1-6</sub>-烷基取代,

[0183] R<sup>1.2.1</sup>H、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-苯基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-呋喃基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-0-C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基或五元或六元碳环非芳族环,其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或SO<sub>2</sub>,任选经4-环丙基甲基-哌嗪基取代;

[0184] R<sup>1.2.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0185] R<sup>1.2.3</sup>为五元或六元碳环非芳族环,其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或SO<sub>2</sub>;

[0186] R<sup>2</sup>选自C<sub>1-6</sub>-亚烷基-苯基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-萘基、及C<sub>1-6</sub>-亚烷基-苯硫基;其各任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、0-C<sub>1-6</sub>-烷基、0-C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、卤素的一个、两个或三个残基取代;

[0187] R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0188] R<sup>4</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0189] 或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

[0190] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物(上文),其中

[0191] A为CH<sub>2</sub>、O或N-C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0192] R<sup>1</sup>选自

[0193] • NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>;

[0194] R<sup>1.2</sup>选自

[0195] • 杂芳基,任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COR<sup>1.2.3</sup>、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONH<sub>2</sub>、0-C<sub>1-6</sub>-烷基、卤素、CN、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>的一或两个残基取代,或任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基的一或两个残基取代的杂芳基;

[0196] • 杂芳基,任选经五元或六元碳环非芳族环取代,其彼此独立地含有置换该环上碳原子的两个N、O、S或SO<sub>2</sub>;

[0197] R<sup>1.2.1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-苯基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-呋喃基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>1-4</sub>-亚烷基-0-C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基或五元或六元碳环非芳族环,其任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或SO<sub>2</sub>,任选经4-环丙基甲基-哌嗪基取代;

[0198] R<sup>1.2.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0199] R<sup>1.2.3</sup>为五元或六元碳环非芳族环,任选彼此独立地含有置换该环上碳原子的一或两个N、O、S或SO<sub>2</sub>;

[0200] R<sup>2</sup>选自C<sub>1-6</sub>-亚烷基-苯基、C<sub>1-6</sub>-亚烷基-萘基、及C<sub>1-6</sub>-亚烷基-苯硫基;其各任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、0-C<sub>1-6</sub>-烷基、0-C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、卤素的一个、两个或三个残基取代;

[0201] R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0202] R<sup>4</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

- [0203] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。
- [0204] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中
- [0205] A为 $CH_2$ 、O或N- $C_{1-4}$ -烷基;
- [0206]  $R^1$ 选自
- [0207] •  $NHCH_2-R^{1.3}$ ;
- [0208]  $R^{1.3}$ 选自苯基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基或噁二唑基,其各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -卤代烷基、苯基、吡咯烷基的一或两个残基取代;
- [0209]  $R^2$ 选自 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-萘基、及 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯硫基;其各任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素的一个、两个或三个残基取代;
- [0210]  $R^3$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0211]  $R^4$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0212] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。
- [0213] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中
- [0214] A为 $CH_2$ 、O或N- $C_{1-4}$ -烷基;
- [0215]  $R^1$ 选自
- [0216] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ;
- [0217] •  $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ;
- [0218] •  $NHCH_2-R^{1.3}$ ;
- [0219] •  $NH-C_{3-6}$ -环烷基,任选地,其中一个碳原子经氮原子置换,其中该环任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、卤素、 $CN$ 、 $SO_2-C_{1-6}$ -烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基的一或两个残基取代;
- [0220] •  $C_{9或10}$ -双环,其中一或两个碳原子经氮原子置换,且该环体系经由氮原子键连至式1的基本结构且,其中该环体系任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、 $NO_2$ 、卤素、 $CN$ 、 $NHSO_2-C_{1-6}$ -烷基、间甲氧基苯基的一或两个残基取代;
- [0221] • 选自 $NHCH$ (吡啶基) $CH_2COO-C_{1-6}$ -烷基、 $NHCH(CH_2O-C_{1-6}-烷基)$ -苯并咪唑基的基团,任选经Cl取代;或
- [0222] • 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;
- [0223]  $R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CH_2NHCONH-C_{3-6}$ -环烷基、 $CN$ 、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2-C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2-C_{1-6}$ -亚烷基-OH、 $SO_2-C_{3-6}$ -环烷基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NH-C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、卤素、 $CN$ 、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代,或任选经选自 $C_{1-6}$ -烷基、 $NHC_{1-6}$ -烷基、 $=O$ 的一或两个残基取代的杂环;
- [0224]  $R^{1.1.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $CH_2CON(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $C_{1-6}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $C_{1-6}$ -亚烷基-OH或噁二唑基,任选经 $C_{1-6}$ -烷基取代;
- [0225]  $R^{1.1.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $SO_2C_{1-6}$ -烷基;
- [0226] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一

个O,任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代;

[0227] R<sup>1.2</sup>选自

[0228] • 杂芳基,任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COO-C<sub>1-6</sub>-烷基、CONH<sub>2</sub>、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、卤素、CN、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基的一或两个残基取代的杂芳基;

[0229] • 苯并噻唑基、吡唑基、二氢-吡唑基、二氢茛基、四氢-喹啉基,其各任选经选自N(C<sub>1-6</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CONH-C<sub>1-6</sub>-烷基、=O的一或两个残基取代;

[0230] • 哌啶基,任选经吡啶基取代;

[0231] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCO-C<sub>1-6</sub>-烷基取代,

[0232] R<sup>1.2.1</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0233] R<sup>1.2.2</sup>为H、C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0234] R<sup>1.3</sup>选自苯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、吡唑基或噁二唑基,其各任选经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-卤烷基的一或两个残基取代;

[0235] R<sup>2</sup>选自C<sub>1-6</sub>-亚烷基-苯基或C<sub>1-6</sub>-亚烷基-萘基,二者均任选地经选自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、O-C<sub>1-6</sub>-卤代烷基、卤素的一或两个残基取代;或CH<sub>2</sub>-苯硫基,任选地经选自卤素的一或两个残基取代;

[0236] R<sup>3</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0237] R<sup>4</sup>为H、C<sub>1-4</sub>-烷基;

[0238] 或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

[0239] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0240] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

[0241] R<sup>1</sup>选自

[0242] • NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>;

[0243] • NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>;

[0244] • NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;

[0245] • NH-环己基,任选地经选自C<sub>1-4</sub>-烷基、NHSO<sub>2</sub>-苯基、NHCONH-苯基、卤素的一或两个残基取代;

[0246] • NH-吡咯烷基,任选地经选自SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基、COO-C<sub>1-4</sub>-烷基的一或两个残基取代;

[0247] • 哌啶基,任选地经选自NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基、间甲氧基苯基的一或两个残基取代;

[0248] • 二氢-吡唑基、二氢-异吡唑基、四氢-喹啉基或四氢-异喹啉基,任选经选自C<sub>1-4</sub>-烷基、COO-C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-卤代烷基、O-C<sub>1-4</sub>-烷基、NO<sub>2</sub>、卤素的一或两个残基取代;

[0249] • 选自NHCH(吡啶基)CH<sub>2</sub>COO-C<sub>1-4</sub>-烷基、NHCH(CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-4</sub>-烷基)-苯并咪唑基的基团,任选经Cl取代;或

[0250] • 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;

[0251] R<sup>1.1</sup>为苯基,任选经选自C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-卤代烷基、CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-C<sub>3-6</sub>-环烷基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COO-C<sub>1-4</sub>-烷基、O-C<sub>1-4</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-亚烷基-OH、SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-环烷基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-4</sub>-烷基、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、卤素、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、

四唑基、**噁**唑基、**噁**二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，其各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $NHC_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 的一或两个残基取代；

[0252]  $R^{1.1.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -卤烷基、 $CH_2CON(C_{1-4}-烷基)_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $C_{1-4}$ -亚烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $C_{1-4}$ -亚烷基-OH或噻二唑基，任选经 $C_{1-4}$ -烷基取代；

[0253]  $R^{1.1.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基、 $SO_2C_{1-4}$ -烷基；

[0254] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环，任选含有置换该环上碳原子的一个O，任选经选自 $CH_2OH$ 的一或两个残基取代；

[0255]  $R^{1.2}$ 选自

[0256] • 吡啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、异**噁**唑基、噻唑基、噻二唑基，任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $CH_2COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COO-C_{1-4}$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $O-C_{1-4}$ -烷基、卤素、 $CO$ -吡咯烷基、 $CO$ -吗啉基的一或两个残基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、异**噁**唑基、**噁**二唑基，其各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基的一或两个残基取代；

[0257] • 苯并噻唑基、吡唑基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基，其各任选经选自 $N(C_{1-4}-烷基)_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ -烷基、 $=O$ 的一或两个残基取代；

[0258] • 哌啶基，任选经吡啶基取代；

[0259] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑，任选经 $NHCO-C_{1-4}$ -烷基取代，

[0260]  $R^{1.2.1}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；

[0261]  $R^{1.2.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；

[0262]  $R^{1.3}$ 选自苯基、吡唑基、异**噁**唑基、嘧啶基、吡啶基或**噁**二唑基，其各任选经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -卤代烷基的一或两个残基取代；

[0263]  $R^2$ 选自 $C_{1-6}$ -亚烷基-苯基或 $C_{1-6}$ -亚烷基-萘基，二者均任选地经选自 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -卤烷基、 $O-C_{1-4}$ -卤烷基、卤素的一或两个残基取代；或 $CH_2$ -苯硫基，任选经选自卤素的一或两个残基取代；

[0264]  $R^3$ 为H；

[0265]  $R^4$ 为H；

[0266] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

[0267] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中

[0268] A为 $CH_2$ 、O或NMe；

[0269]  $R^1$ 选自

[0270] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ；

[0271] •  $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ；

[0272] •  $NHCH_2-R^{1.3}$ ；

[0273] • NH-哌啶基，任选地经吡啶基取代；

[0274] • NH-环己基，任选地经选自t-Bu、 $NHSO_2$ -苯基、 $NHCONH$ -苯基、F的一或两个残基取代；

[0275] • NH-吡咯烷基，任选经选自 $SO_2Me$ 、 $COO-t-Bu$ 的一或两个残基取代；

[0276] • 哌啶基，任选经选自 $NHSO_2-n-Bu$ 、间甲氧基苯基的一或两个残基取代；

[0277] • 二氢-吡啶基、二氢-异吡啶基、四氢-喹啉基或四氢-异喹啉基,任选经选自Me、COOMe、CF<sub>3</sub>、OMe、NO<sub>2</sub>、F、Br的一或两个残基取代;

[0278] • 选自NHCH(吡啶基)CH<sub>2</sub>COOMe、NHCH(CH<sub>2</sub>OMe)-苯并咪唑基,任选经Cl取代;或

[0279] • 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;

[0280] R<sup>1.1</sup>为苯基,任选经选自Me、Et、t-Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或为咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;

[0281] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-i-Pr、CH<sub>2</sub>-t-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基,任选经Me取代;

[0282] R<sup>1.1.2</sup>为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et;

[0283] 或R<sup>1.1.1</sup>与R<sup>1.1.2</sup>一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一个O,任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代;

[0284] R<sup>1.2</sup>选自

[0285] • 吡啶基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、CH<sub>2</sub>COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基,各任选经Me取代;

[0286] • 苯并噻唑基、吡唑基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代;

[0287] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCOMe取代;

[0288] R<sup>1.2.1</sup>为H、Me;

[0289] R<sup>1.2.2</sup>为H、Me;

[0290] R<sup>1.3</sup>选自苯基、吡唑基、异噁唑基、嘧啶基、吡啶基或噁二唑基,各任选经选自Me、Et、Pr、环戊基、OMe、OCHF<sub>2</sub>的一或两个残基取代;

[0291] R<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基,二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或CH<sub>2</sub>-苯硫基,任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

[0292] R<sup>3</sup>为H;

[0293] R<sup>4</sup>为H;

[0294] 或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

[0295] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0296] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

[0297] R<sup>1</sup>选自

[0298] • NHR<sup>1.1</sup>

[0299] • NHR<sup>1.2</sup>,

[0300] R<sup>1.1</sup>为苯基,任选经选自Me、Et、Pr、Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、

CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或为咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;

[0301] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、t-Bu、i-Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-i-Pr、CH<sub>2</sub>-t-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基,任选经Me取代;

[0302] R<sup>1.1.2</sup>为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et;

[0303] 或R<sup>1.1.1</sup>与R<sup>1.1.2</sup>一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一个O,任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代;

[0304] R<sup>1.2</sup>选自

[0305] • 吡啶基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、CH<sub>2</sub>COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基,各任选经Me取代;

[0306] • 苯并噻唑基、吲唑基、二氢-吲哚基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代;

[0307] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经NHCOMe取代,

[0308] R<sup>1.2.1</sup>为H、Me;

[0309] R<sup>1.2.2</sup>为H、Me;

[0310] R<sup>2</sup>选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基,二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;

[0311] R<sup>3</sup>为H;

[0312] R<sup>4</sup>为H。

[0313] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0314] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

[0315] R<sup>1</sup>选自

[0316] • NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>;

[0317] • NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>;

[0318] • NHCH<sub>2</sub>-R<sup>1.3</sup>;

[0319] R<sup>1.1</sup>为苯基,任选经选自Me、Et、Pr、Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代,或咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;

[0320] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、Pr、Bu、环丙基、CH<sub>2</sub>-Pr、CH<sub>2</sub>-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基,任选经Me取代;

- [0321]  $R^{1.1.2}$ 为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et；
- [0322] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环，任选含有置换该环上碳原子的一个O，任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代；
- [0323]  $R^{1.2}$ 选自
- [0324] • 吡啶基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基，任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、CH<sub>2</sub>COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代，或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基，各任选经Me取代；
- [0325] • 苯并噻唑基、吲唑基、二氢-吲哚基、二氢茛基、四氢-喹啉基，各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代；
- [0326] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑，任选经NHCOMe取代，
- [0327]  $R^{1.2.1}$ 为H、Me；
- [0328]  $R^{1.2.2}$ 为H、Me；
- [0329]  $R^{1.3}$ 选自苯基、吡唑基、异噁唑基、嘧啶基、吲哚基或噁二唑基，各任选经选自Me、Et、Pr、环戊基、OMe、OCHF<sub>2</sub>的一或两个残基取代；
- [0330]  $R^2$ 选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基，二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代；或CH<sub>2</sub>-苯硫基，任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代；
- [0331]  $R^3$ 为H；
- [0332]  $R^4$ 为H；
- [0333] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。
- [0334] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中
- [0335] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe；
- [0336]  $R^1$ 选自
- [0337] • NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>；
- [0338]  $R^{1.1}$ 为苯基，任选经选自Me、Et、t-Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl、CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一或两个残基取代，或咪唑烷基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代；
- [0339]  $R^{1.1.1}$ 为H、Me、Et、Bu、Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-Pr、CH<sub>2</sub>-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-哌喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基，任选经Me取代；
- [0340]  $R^{1.1.2}$ 为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et
- [0341] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环，任选含有置换该环上碳原子的一个O，任选经选自CH<sub>2</sub>OH的一或两个残基取代；
- [0342]  $R^2$ 选自CH<sub>2</sub>-苯基或CH<sub>2</sub>-萘基，二者均任选经选自CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代；或CH<sub>2</sub>-苯硫基，任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代；
- [0343]  $R^3$ 为H；

- [0344]  $R^4$ 为H;
- [0345] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。
- [0346] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中
- [0347] A为 $CH_2$ 、O或NMe;
- [0348]  $R^1$ 选自
- [0349] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ;
- [0350]  $R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自Me、Et、t-Bu、 $CF_3$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2NHCONH$ -环己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 $SO_2Me$ 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 $SO_2Et$ 、 $SO_2$ -环丙基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NHEt$ 、 $SO_2NMeEt$ 、F、Cl、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代,或咪唑啶基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;
- [0351]  $R^{1.1.1}$ 为H、Me、Et、Bu、Pr、环丙基、 $CH_2$ -Pr、 $CH_2$ -Bu、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CHF_2$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2CO$ -氮杂环丁基、 $CH_2$ -环丙基、 $CH_2$ -环丁基、 $CH_2$ -吡喃基、 $CH_2$ -四氢呋喃基、 $CH_2$ -呋喃基、 $CH_2CH_2OH$ 或噻二唑基,任选经Me取代;
- [0352]  $R^{1.1.2}$ 为H、Me、Et、 $SO_2Me$ 、 $SO_2Et$
- [0353] 或 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一个O,任选经选自 $CH_2OH$ 的一或两个残基取代;
- [0354]  $R^2$ 如下文所示的表1中所定义;
- [0355]  $R^3$ 为H;
- [0356]  $R^4$ 为H。
- [0357] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中
- [0358] A为 $CH_2$ 、O或NMe;
- [0359]  $R^1$ 选自
- [0360] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ;
- [0361]  $R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自Me、Et、t-Bu、 $CF_3$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2NHCONH$ -环己基、CN、 $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ 、COOMe、COOEt、OMe、 $SO_2Me$ 、 $SO_2CH_2CH_2OH$ 、 $SO_2Et$ 、 $SO_2$ -环丙基、 $SO_2$ -哌啶基、 $SO_2NHEt$ 、 $SO_2NMeEt$ 、F、Cl、CO-吗啉基、 $CH_2$ -吡啶基的一或两个残基取代,或咪唑啶基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基,各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代;
- [0362] 且 $R^{1.1.1}$ 与 $R^{1.1.2}$ 一起形成四元、五元或六元碳环,任选含有置换该环上碳原子的一个O,任选经选自 $CH_2OH$ 的一或两个残基取代;
- [0363]  $R^2$ 如下文所示的表1中所定义;
- [0364]  $R^3$ 为H;
- [0365]  $R^4$ 为H。
- [0366] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中
- [0367] A为 $CH_2$ 、O或NMe;
- [0368]  $R^1$ 选自
- [0369] •  $NHR^{1.1}$ 、 $NMeR^{1.1}$ ;
- [0370]  $R^{1.1}$ 为苯基,任选经选自Me、Et、t-Bu、 $CF_3$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2NHCONH$ -环己基、CN、

CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、F、Cl的一或两个残基取代；

[0371] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、Bu、Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-Pr、CH<sub>2</sub>-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-哌喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基，任选经Me取代；

[0372] R<sup>1.1.2</sup>为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et

[0373] R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义；

[0374] R<sup>3</sup>为H；

[0375] R<sup>4</sup>为H。

[0376] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中

[0377] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe；

[0378] R<sup>1</sup>选自

[0379] • NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>；

[0380] R<sup>1.1</sup>为苯基，任选经选自SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt的一或两个残基取代；

[0381] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、Bu、Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-Pr、CH<sub>2</sub>-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基，任选经Me取代；

[0382] R<sup>1.1.2</sup>为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et；

[0383] R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义；

[0384] R<sup>3</sup>为H；

[0385] R<sup>4</sup>为H。

[0386] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中

[0387] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe；

[0388] R<sup>1</sup>选自

[0389] • NHR<sup>1.1</sup>、NMeR<sup>1.1</sup>；

[0390] R<sup>1.1</sup>为苯基，任选经选自Me、Et、t-Bu、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCONH-环己基、CN、CONR<sup>1.1.1</sup>R<sup>1.1.2</sup>、COOMe、COOEt、OMe、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、SO<sub>2</sub>Et、SO<sub>2</sub>-环丙基、SO<sub>2</sub>-哌啶基、SO<sub>2</sub>NHEt、SO<sub>2</sub>NMeEt、F、Cl的一个残基取代，且另外经选自CO-吗啉基、CH<sub>2</sub>-吡啶基的一个残基取代，或咪唑啉基、哌啶基、氧氮杂环己烷基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基，各任选经选自Me、NHMe、=O的一或两个残基取代；

[0391] R<sup>1.1.1</sup>为H、Me、Et、Bu、Pr、环丙基、CH<sub>2</sub>-Pr、CH<sub>2</sub>-Bu、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO-氮杂环丁基、CH<sub>2</sub>-环丙基、CH<sub>2</sub>-环丁基、CH<sub>2</sub>-吡喃基、CH<sub>2</sub>-四氢呋喃基、CH<sub>2</sub>-呋喃基、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH或噻二唑基，任选经Me取代；

[0392] R<sup>1.1.2</sup>为H、Me、Et、SO<sub>2</sub>Me、SO<sub>2</sub>Et

[0393] R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义；

[0394] R<sup>3</sup>为H；

[0395] R<sup>4</sup>为H。

[0396] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物，其中

[0397] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe；

[0398]  $R^1$ 选自

[0399] •  $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ;

[0400]  $R^{1.2}$ 选自

[0401] • 吡啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,任选经选自Me、Et、Pr、Bu、环丙基、 $CH_2COOEt$ 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噻二唑基,各任选经Me取代;

[0402] • 苯并噻唑基、吲唑基、二氢-吲唑基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自 $NMe_2$ 、 $CONHMe$ 、=O的一或两个残基取代;

[0403] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噻唑,任选经 $NHCOMe$ 取代,

[0404]  $R^{1.2.1}$ 为H、Me;

[0405]  $R^{1.2.2}$ 为H、Me;

[0406]  $R^2$ 选自 $CH_2$ -苯基或 $CH_2$ -萘基,二者均任选经选自 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或 $CH_2$ -苯硫基,任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

[0407]  $R^3$ 为H;

[0408]  $R^4$ 为H;

[0409] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

[0410] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0411] A为 $CH_2$ 、O或NMe;

[0412]  $R^1$ 选自

[0413] •  $NHR^{1.2}$ 、 $NMeR^{1.2}$ ;

[0414]  $R^{1.2}$ 选自吡啶基、哒嗪基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基,任选经选自Me、Et、n-Pr、i-Pr、Bu、环丙基、 $CH_2COOEt$ 、 $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $CONH_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噻二唑基,各任选经Me取代;

[0415]  $R^{1.2.1}$ 为H、Me;

[0416]  $R^{1.2.2}$ 为H、Me;

[0417]  $R^2$ 选自 $CH_2$ -苯基或 $CH_2$ -萘基,二者均任选经选自 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或 $CH_2$ -苯硫基,任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

[0418]  $R^3$ 为H;

[0419]  $R^4$ 为H;

[0420] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $CH_2-CH_2$ 基团。

[0421] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0422] A为 $CH_2$ 、O或NMe;

[0423]  $R^1$ 选自

[0424] •  $NHCH_2-R^{1.3}$ ;

[0425]  $R^{1.3}$ 选自苯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、吲唑基或噻二唑基,各任选经选自Me、Et、Pr、环戊基、OMe、 $OCHF_2$ 的一或两个残基取代;

[0426]  $R^2$ 选自 $\text{CH}_2$ -苯基或 $\text{CH}_2$ -萘基,二者均任选经选自 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或 $\text{CH}_2$ -苯硫基,任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

[0427]  $R^3$ 为H;

[0428]  $R^4$ 为H;

[0429] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ 基团。

[0430] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0431] A为 $\text{CH}_2$ 、O或NMe;

[0432]  $R^1$ 选自

[0433] • NH-哌啶基,任选经吡啶基取代;

[0434] • NH-环己基,任选经选自t-Bu、 $\text{NHSO}_2$ -苯基、 $\text{NHCONH}$ -苯基、F的一或两个残基取代;

[0435] • NH-吡咯烷基,任选经选自 $\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $\text{COO-t-Bu}$ 的一或两个残基取代;

[0436] • 哌啶基,任选经选自 $\text{NHSO}_2$ -n-Bu、间甲氧基苯基的一或两个残基取代;

[0437] • 二氢-吡啶基、二氢-异吡啶基、四氢-喹啉基或四氢-异喹啉基,任选经选自Me、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{CF}_3$ 、OMe、 $\text{NO}_2$ 、F、Br的一或两个残基取代;

[0438] • 选自 $\text{NHCH}$ (吡啶基) $\text{CH}_2\text{COOMe}$ 、 $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OMe})$ -苯并咪唑基,任选经Cl取代;或

[0439] • 1-氨基环戊基,任选经甲基-噁二唑基取代;

[0440]  $R^2$ 选自 $\text{CH}_2$ -苯基或 $\text{CH}_2$ -萘基,二者均任选经选自 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、F、Cl、Br、Et的一或两个残基取代;或 $\text{CH}_2$ -苯硫基,任选经选自Cl、Br的一或两个残基取代;

[0441]  $R^3$ 为H;

[0442]  $R^4$ 为H;

[0443] 或 $R^3$ 与 $R^4$ 一起形成 $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ 基团。

[0444] 本发明的另一实施方案还包括向个体施用式1化合物,其中A为 $\text{CH}_2$ 、O或NMe, $R^1$ 选自 $\text{NHR}^{1.2}$ 、 $\text{NMeR}^{1.2}$ ; $R^2$ 如下文所示的表1中所定义; $R^3$ 为H; $R^4$ 为H且 $R^{1.2}$ 选自

[0445] • 吡啶基,任选经选自Me、Et、i-Pr、n-Bu、环丙基、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{COOEt}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、OMe、Cl、Br、CO-吡咯烷基、CO-吗啉基的一或两个残基取代,或吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基,各任选经Me取代;

[0446] • 吡咯基,任选经选自Me、Et、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{COOEt}$ 的一或两个残基取代;

[0447] • 吡唑基,任选经选自Me、Et、环丙基、 $\text{COOEt}$ 、CO-吡咯烷基的一或两个残基取代;

[0448] • 异噁唑基,任选经选自t-Bu、 $\text{COOEt}$ 的一或两个残基取代;

[0449] • 噁唑基,任选经选自Me、n-Pr、i-Pr、Bu、 $\text{COOMe}$ 、 $\text{COOEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{COOEt}$ 、 $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$ 的一或两个残基取代;

[0450] • 噁二唑基,任选经选自 $\text{COOEt}$ 的一或两个残基取代;

[0451] • 苯并噁唑基、吡唑基、二氢-吡啶基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自 $\text{NMe}_2$ 、 $\text{CONHMe}$ 、=O的一或两个残基取代;

[0452] • 4,5-二氢-萘并[2,1-d]噁唑,任选经 $\text{NHCOMe}$ 取代,

[0453] 且

[0454]  $R^{1.2.1}$ 为H或Me;

[0455]  $R^{1.2.2}$ 为H或Me。

[0456] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H且R<sup>1.2</sup>选自

[0457] • 吡啶基,任选经选自Me、Et、i-Pr、n-Bu、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br的一或两个残基取代;

[0458] • 吡咯基,任选经选自Me、Et、COOMe、COOEt的一或两个残基取代;

[0459] • 吡唑基,任选经选自Me、Et、环丙基、COOEt、CO-吡咯烷基的一或两个残基取代;

[0460] • 异噁唑基,任选经选自t-Bu、COOEt的一或两个残基取代;

[0461] • 噻唑基,任选经选自Me、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>的一或两个残基取代;

[0462] • 噻二唑基,任选经选自COOEt的一或两个残基取代;

[0463] • 苯并噻唑基、吲唑基、二氢-吲唑基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代;

[0464] 且

[0465] R<sup>1.2.1</sup>为H或Me;

[0466] R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0467] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中

[0468] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为吡啶基,任选经选自Me、Et、i-Pr、n-Bu、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>、COOMe、COOEt、CONH<sub>2</sub>、OMe、Cl、Br的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0469] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为吡咯基,任选经选自Me、Et、COOMe、COOEt的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0470] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为吡唑基,任选经选自Me、Et、环丙基、COOEt、CO-吡咯烷基的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0471] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为异噁唑基,任选经选自t-Bu、COOE的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0472] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为噻唑基,任选经选自Me、n-Pr、i-Pr、Bu、COOMe、COOEt、CONR<sup>1.2.1</sup>R<sup>1.2.2</sup>的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0473] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为噻二唑基,任选经选自COOEt的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0474] • A为CH<sub>2</sub>、O或NMe, R<sup>1</sup>选自NHR<sup>1.2</sup>、NMeR<sup>1.2</sup>; R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义; R<sup>3</sup>为H; R<sup>4</sup>为H; R<sup>1.2</sup>为苯并噻唑基、吲唑基、二氢-吲唑基、二氢茛基、四氢-喹啉基,各任选经选自NMe<sub>2</sub>、CONHMe、=O的一或两个残基取代; R<sup>1.2.1</sup>为H或Me且R<sup>1.2.2</sup>为H或Me。

[0475] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中所有基团如上所定义,不同之处在于R<sup>1.3</sup>选自

[0476] • 苯基,任选经OCHF<sub>2</sub>取代;

[0477] • 吡唑基, 任选经Me或Et取代;

[0478] • 异噁唑基, 任选经Pr取代;

[0479] • 嘧啶基, 任选经两个OMe取代;

[0480] • 吡啶基;

[0481] • 噁二唑基, 任选经环戊基取代。

[0482] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物, 其中所有基团如上所定义, 不同之处在于A为CH<sub>2</sub>。

[0483] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物, 其中所有基团如上所定义, 不同之处在于A为O。

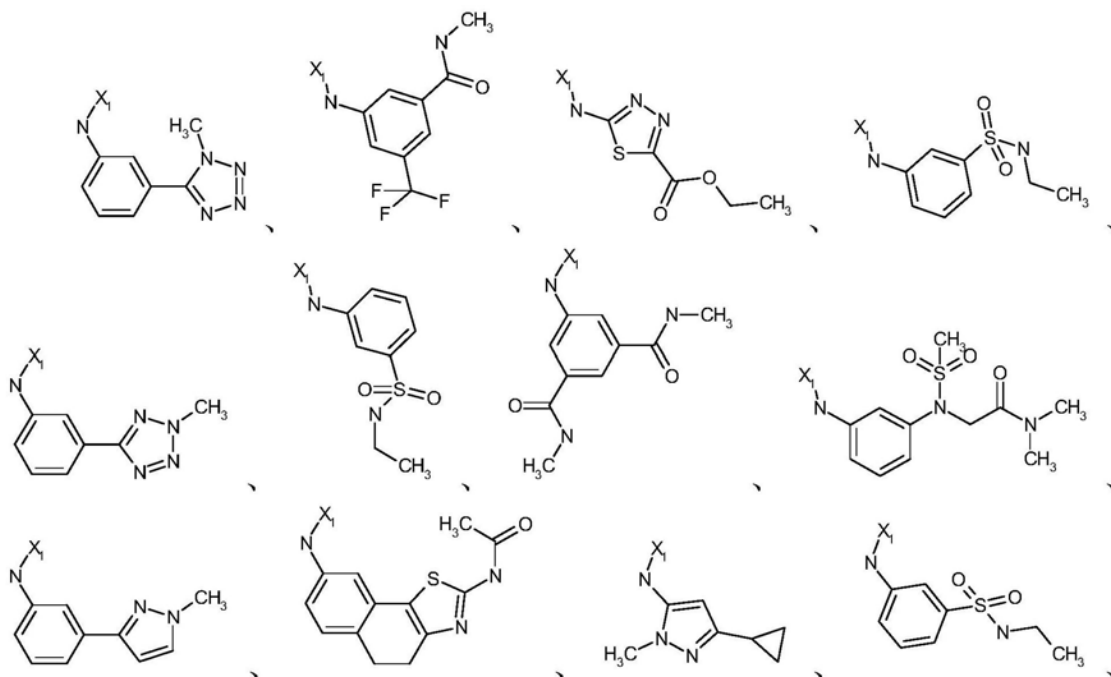
[0484] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物, 其中所有基团如上所定义, 不同之处在于A为NMe。

[0485] 本发明的另一实施方案为式1化合物, 其中

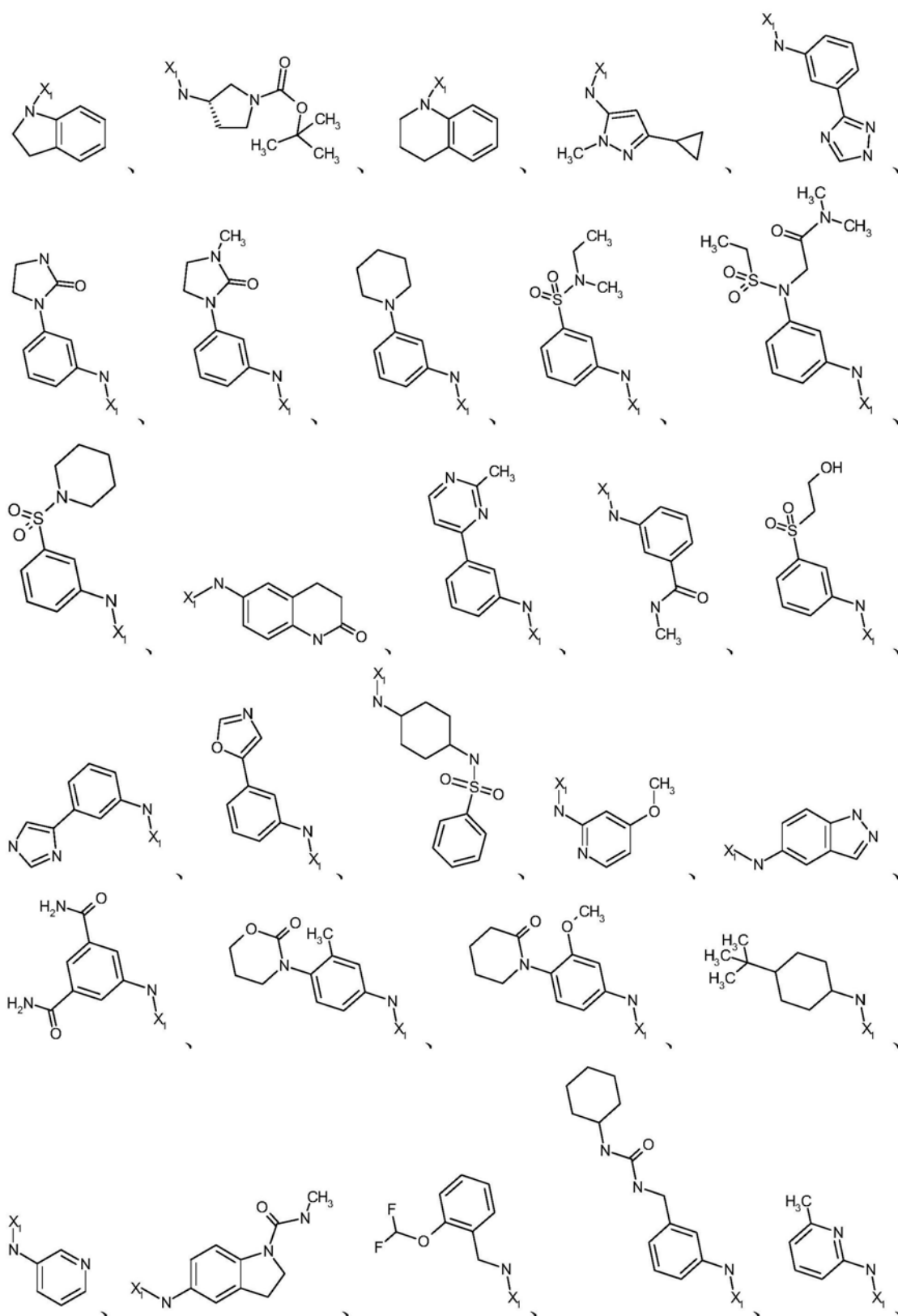
[0486] A为CH<sub>2</sub>、O或NMe;

[0487] R<sup>1</sup>选自

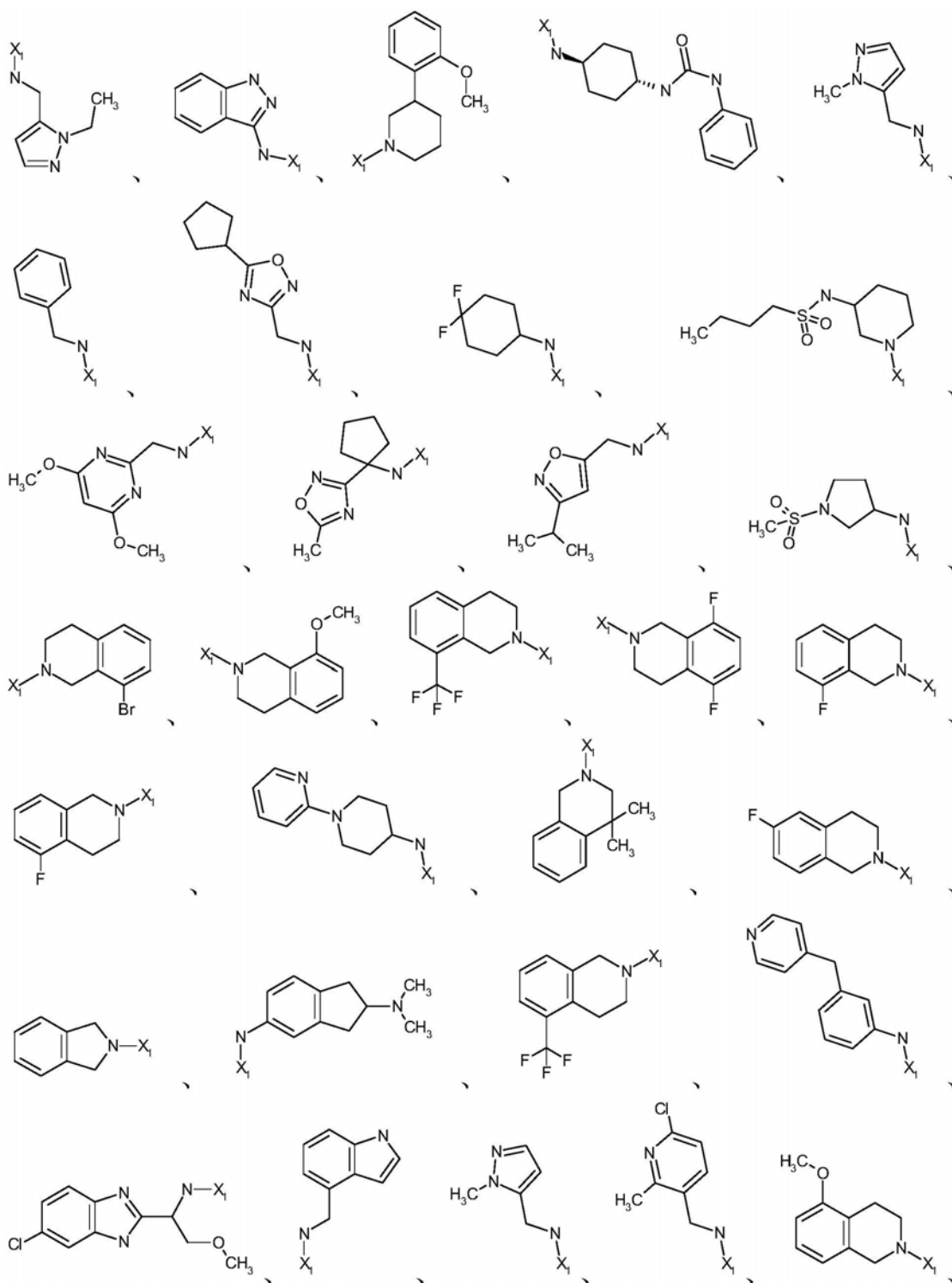
[0488]



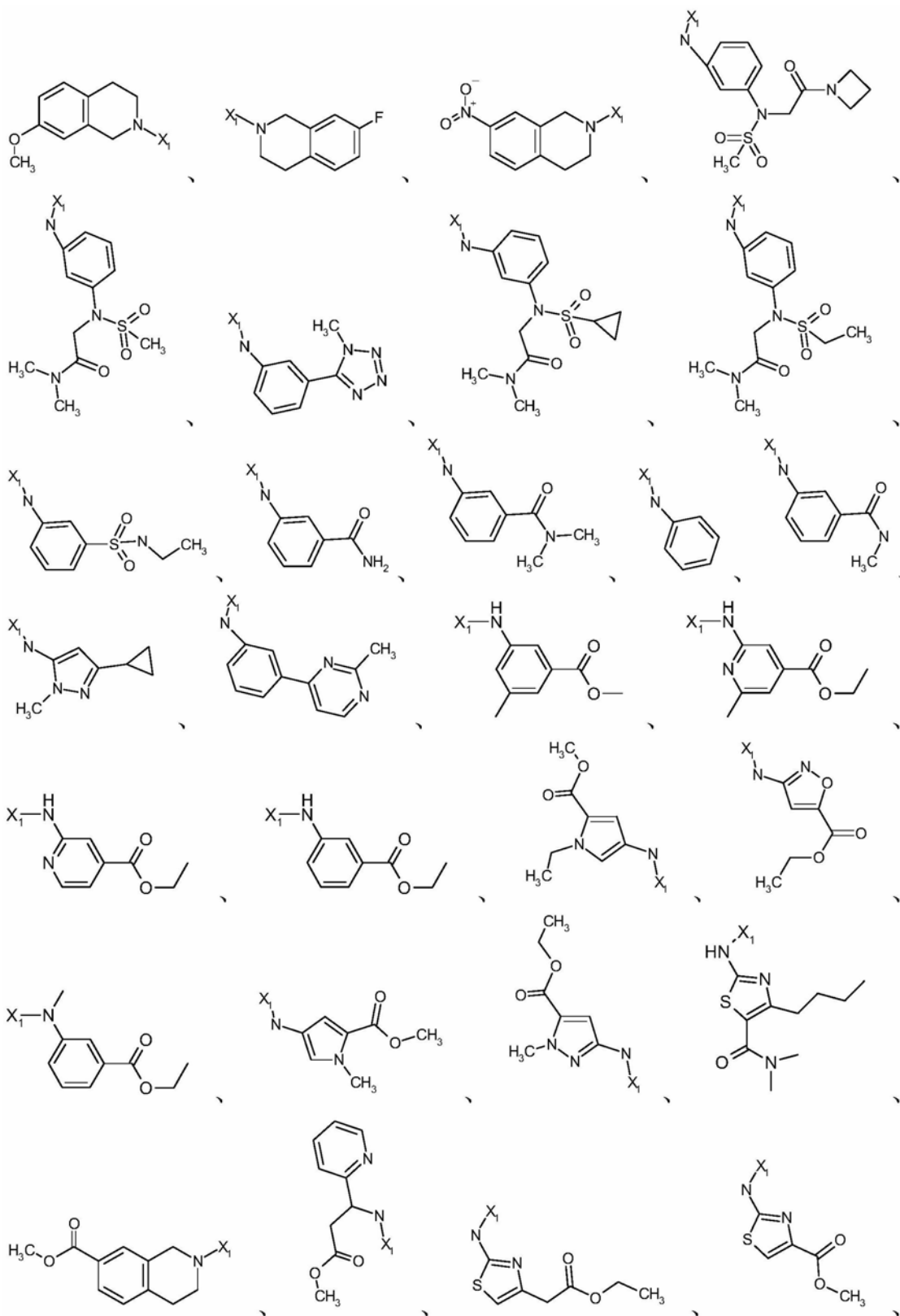
[0489]



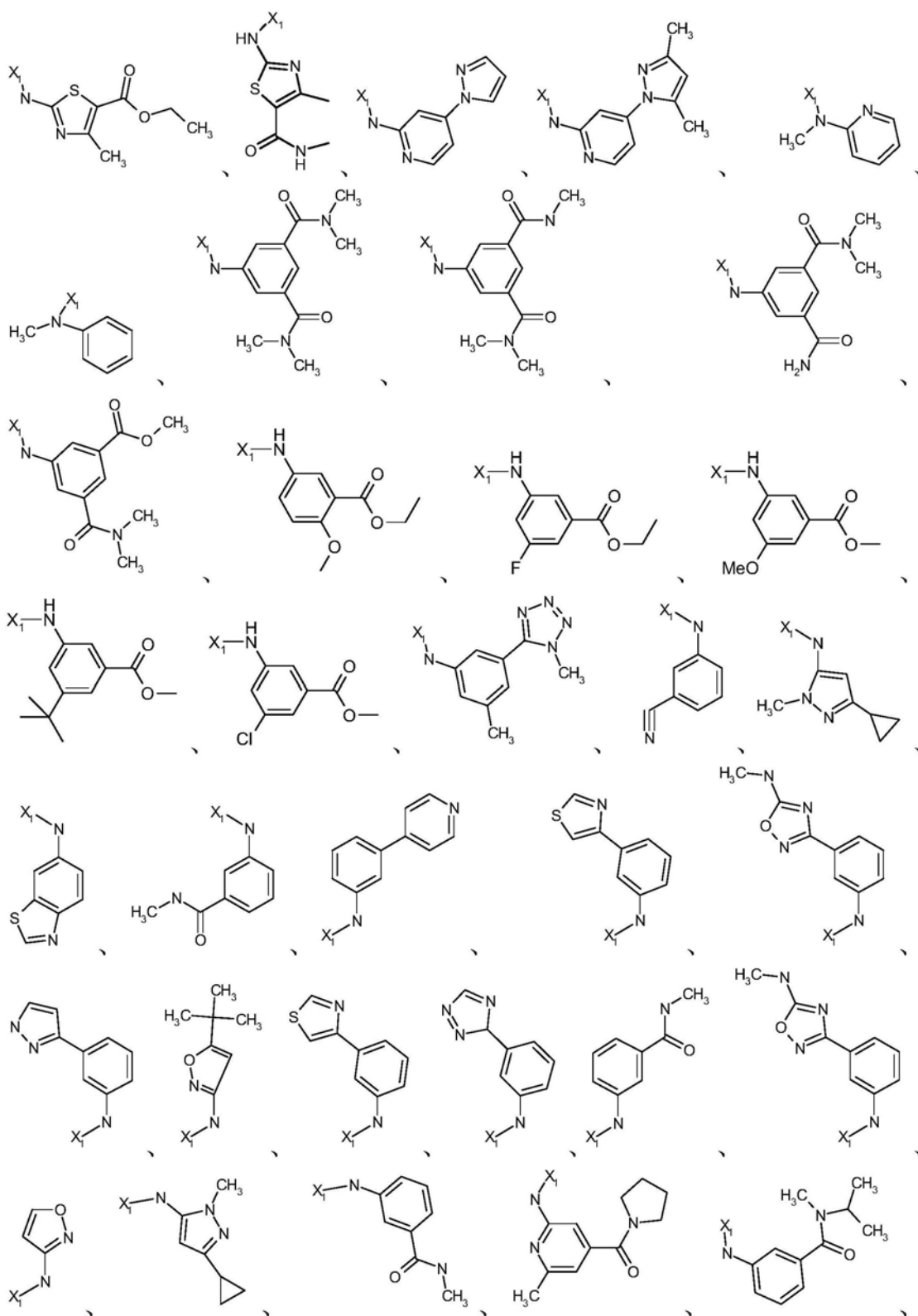
[0490]



[0491]

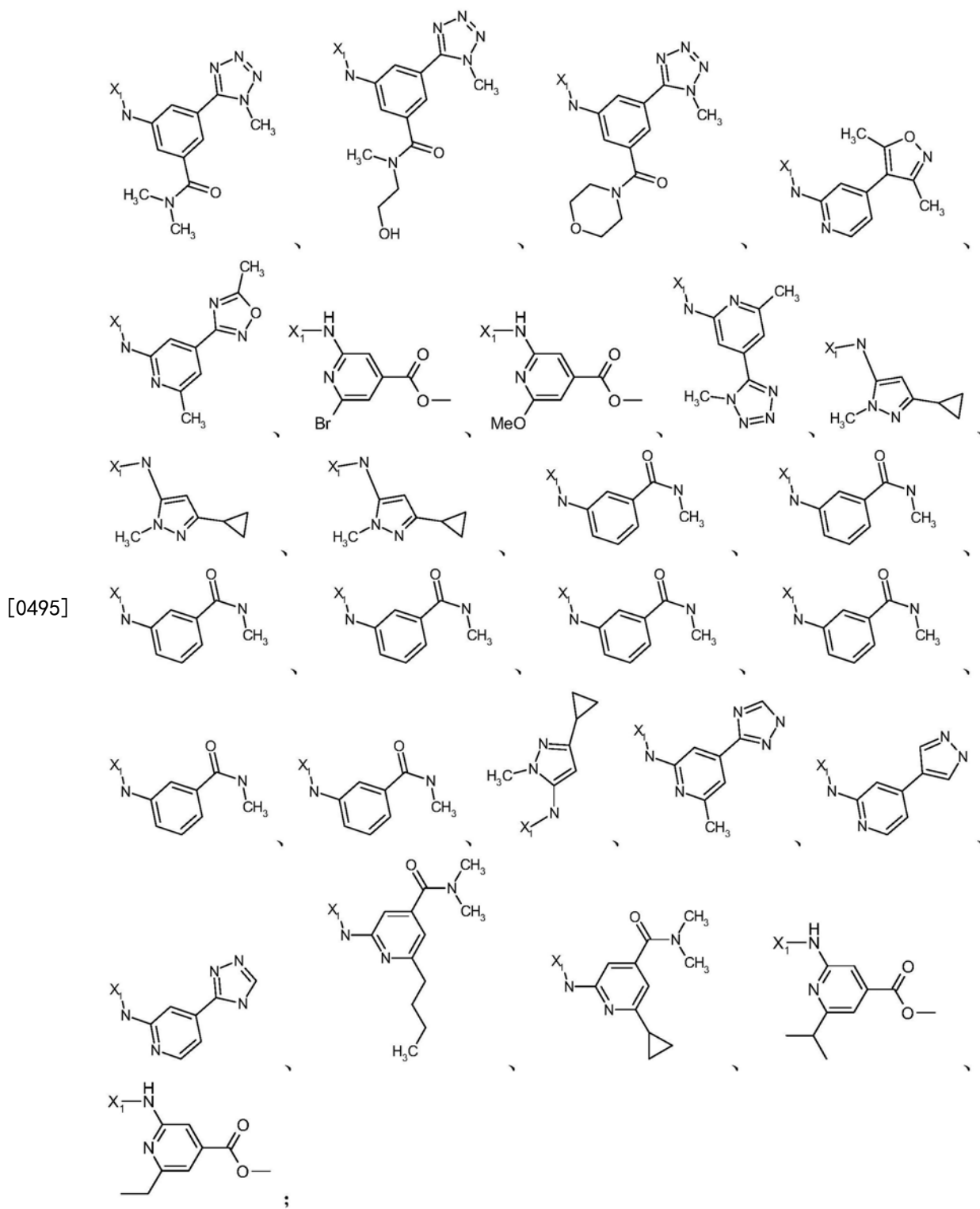


[0492]

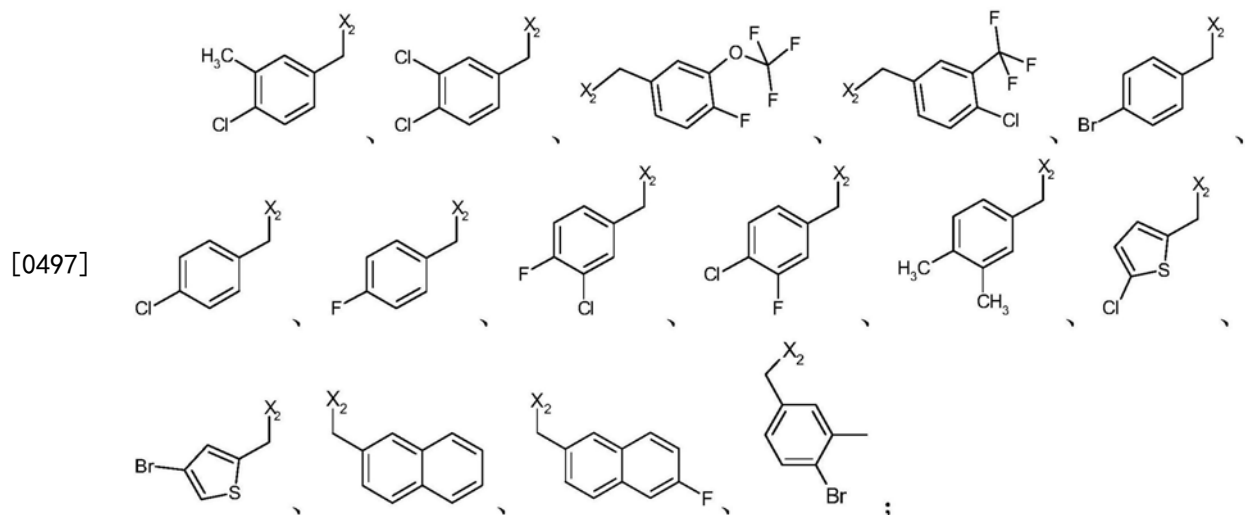








[0496] R<sup>2</sup>选自

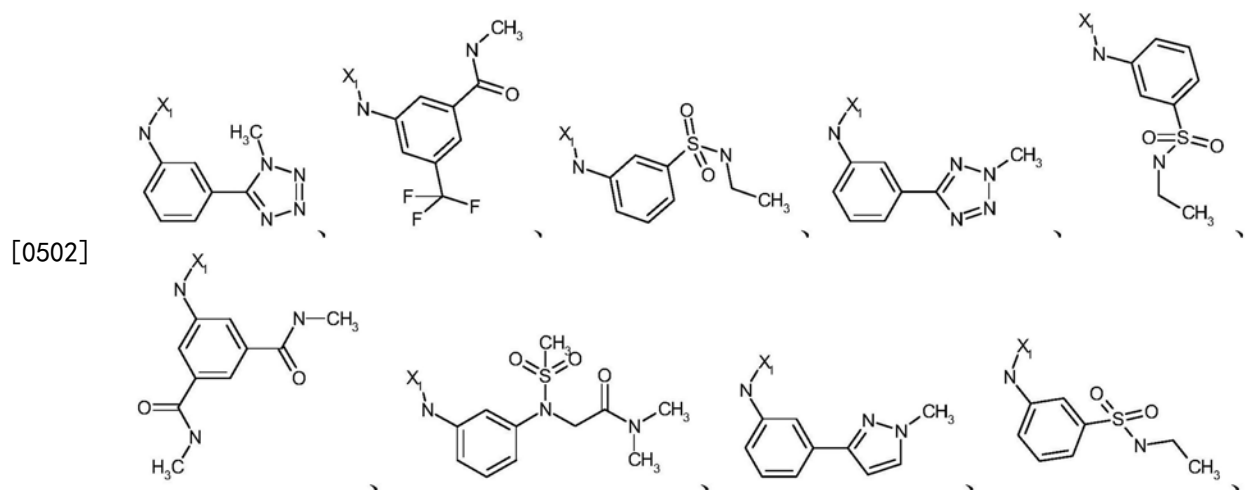


[0498] R<sup>3</sup>为H;

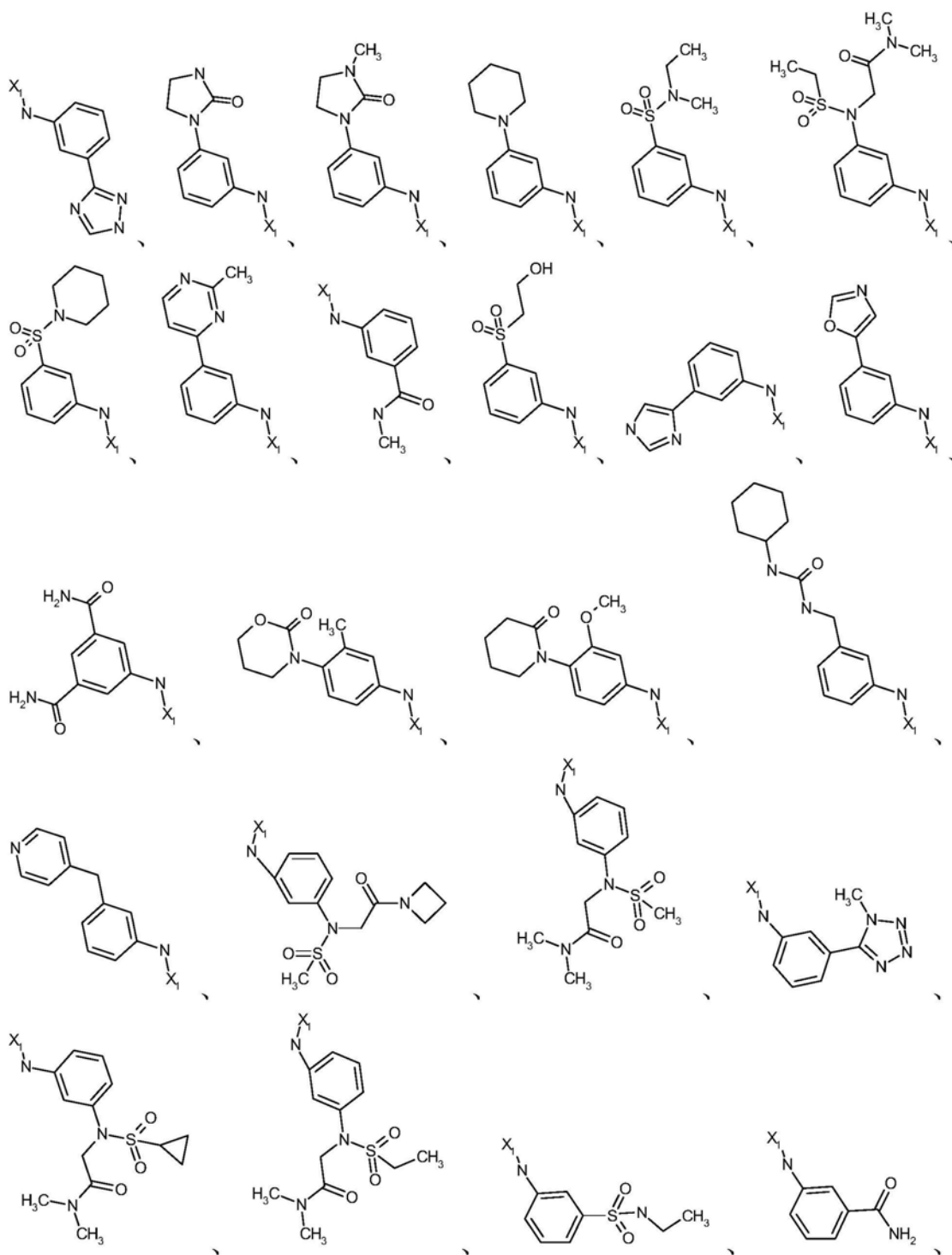
[0499]  $R^4$ 为H;

[0500] 或R<sup>3</sup>与R<sup>4</sup>一起形成CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>基团。

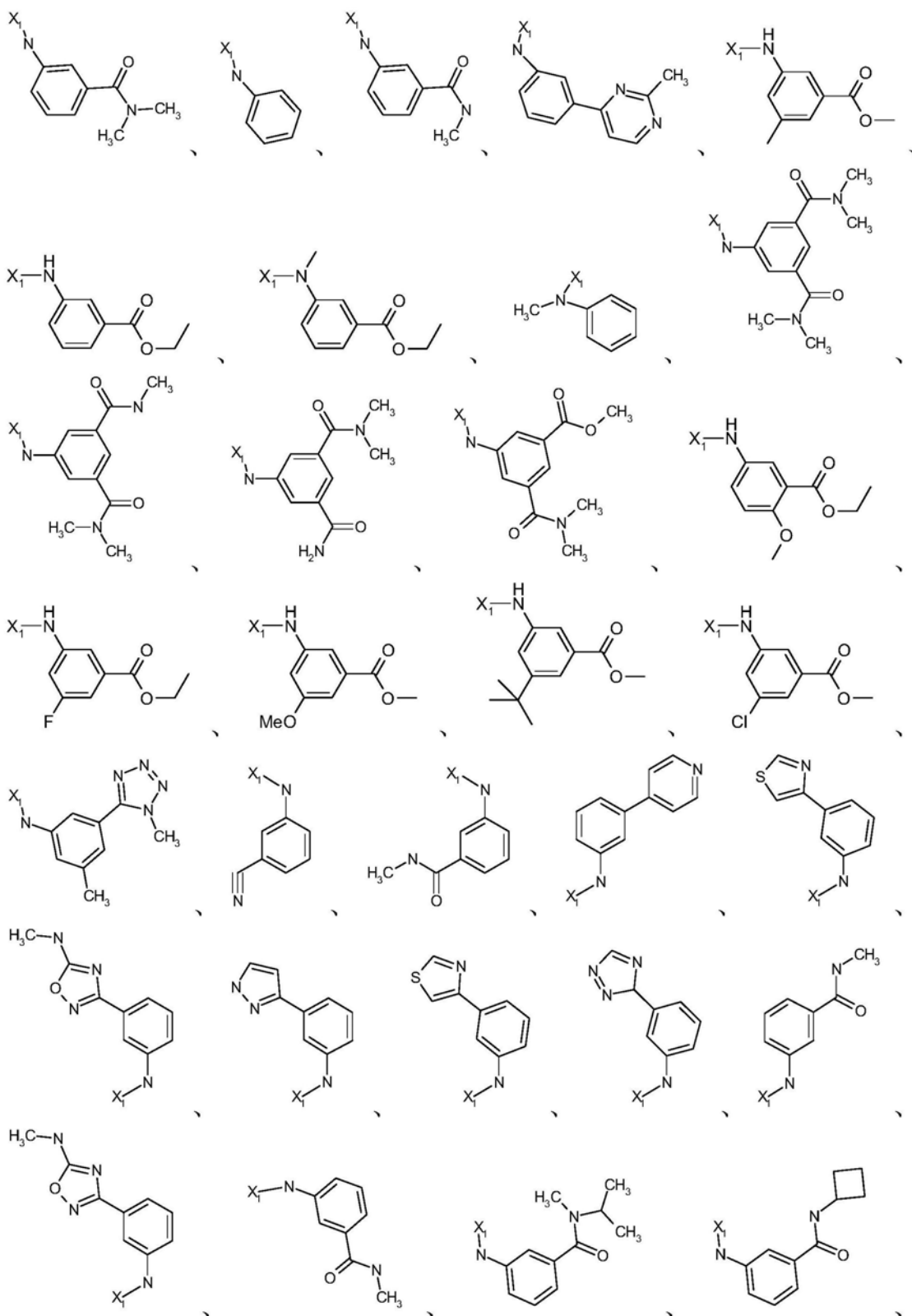
[0501] 本发明的另一实施方案为式1化合物,其中A如上所定义;R<sup>3</sup>为H;R<sup>4</sup>为H;及R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义;及R<sup>1</sup>选自



[0503]

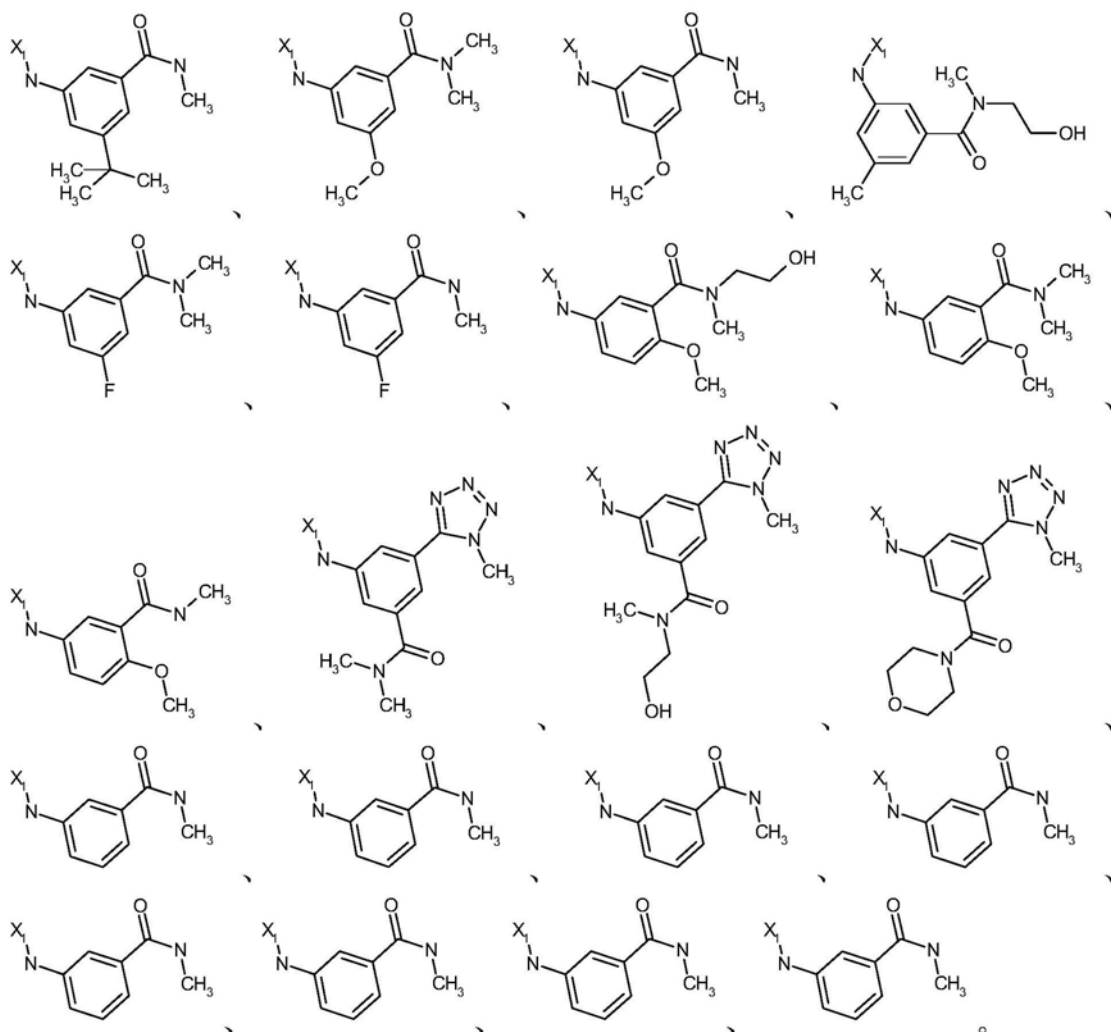


[0504]



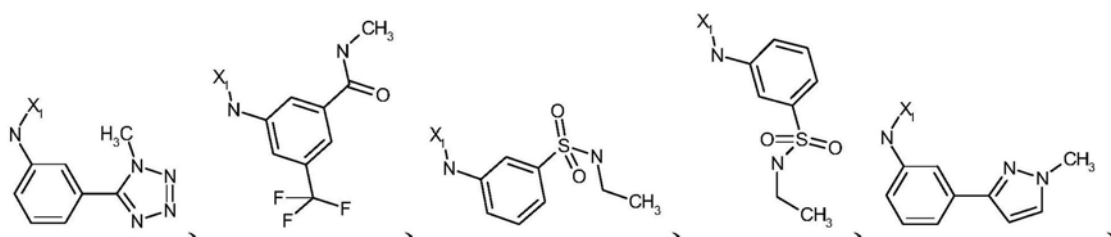


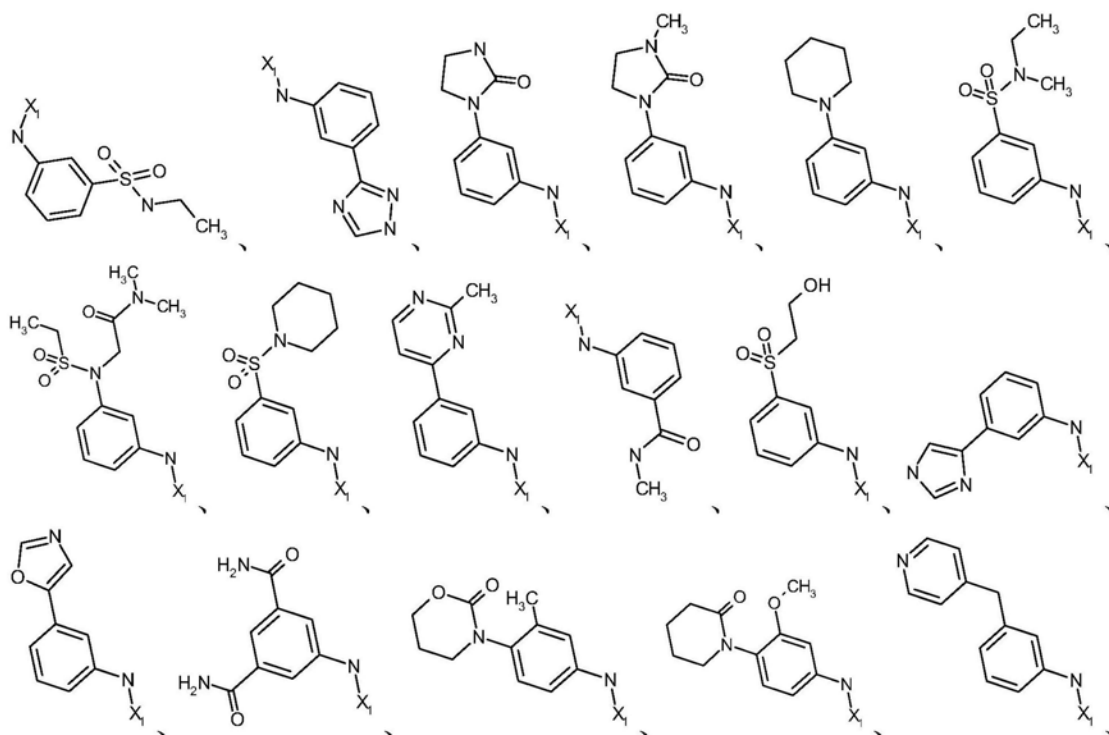
[0506]



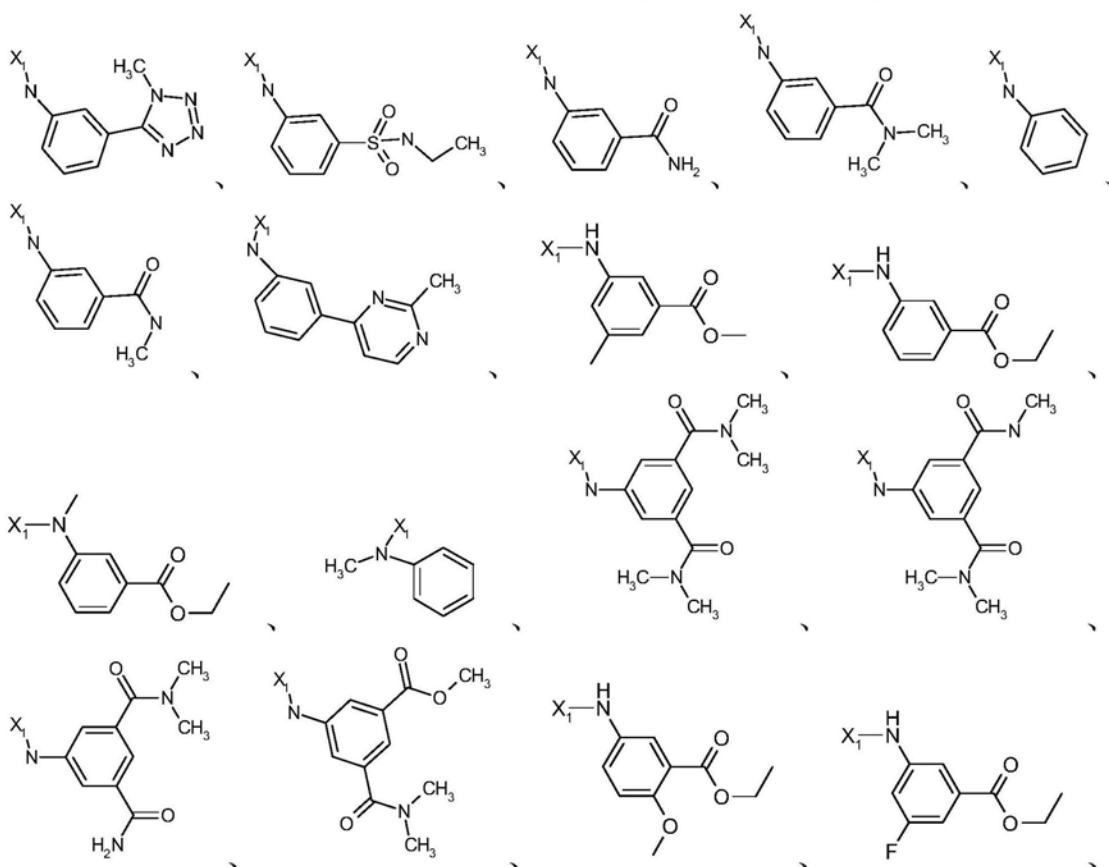
[0507] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中A如上所定义; $R^3$ 为H; $R^4$ 为H;及 $R^2$ 如下文所示的表1中所定义;及 $R^1$ 选自

[0508]

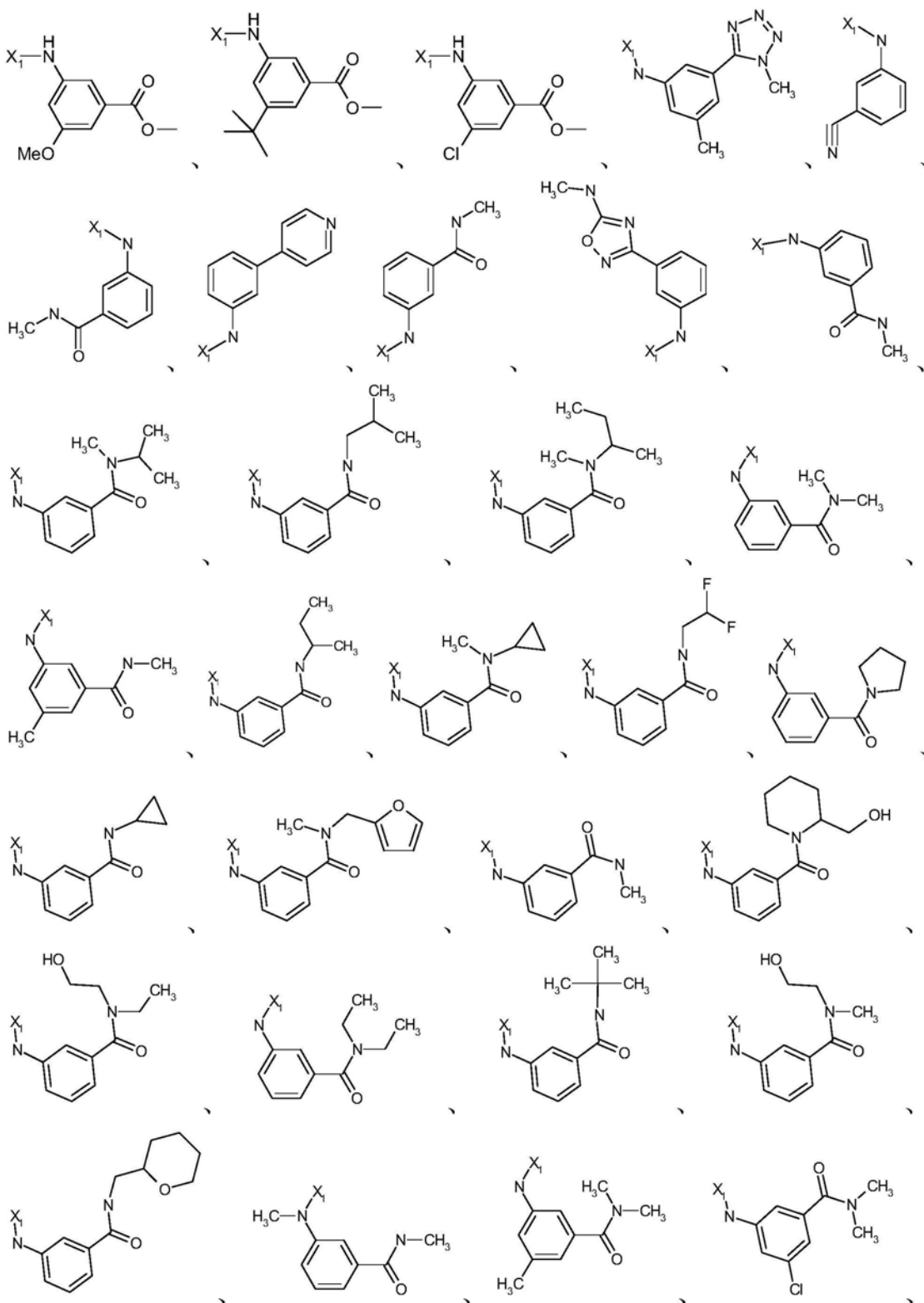


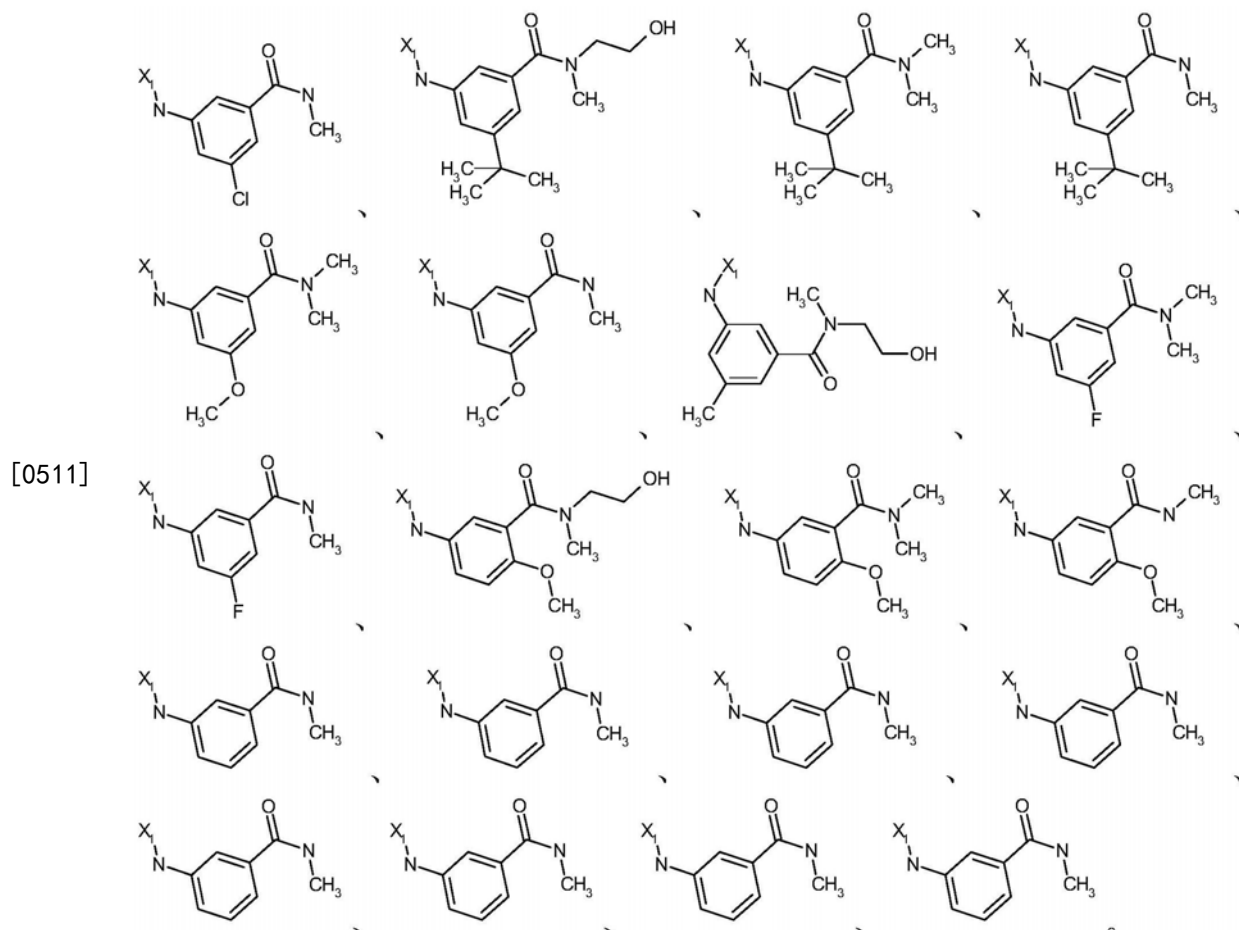


[0509]

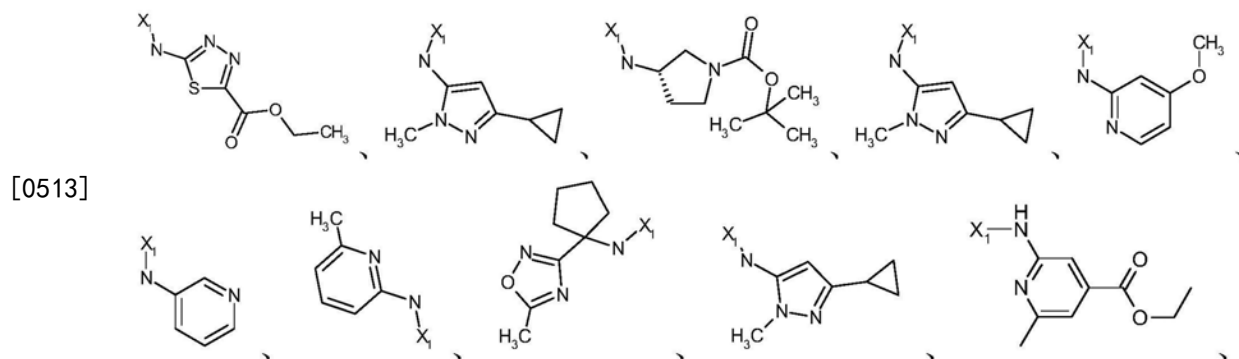


[0510]

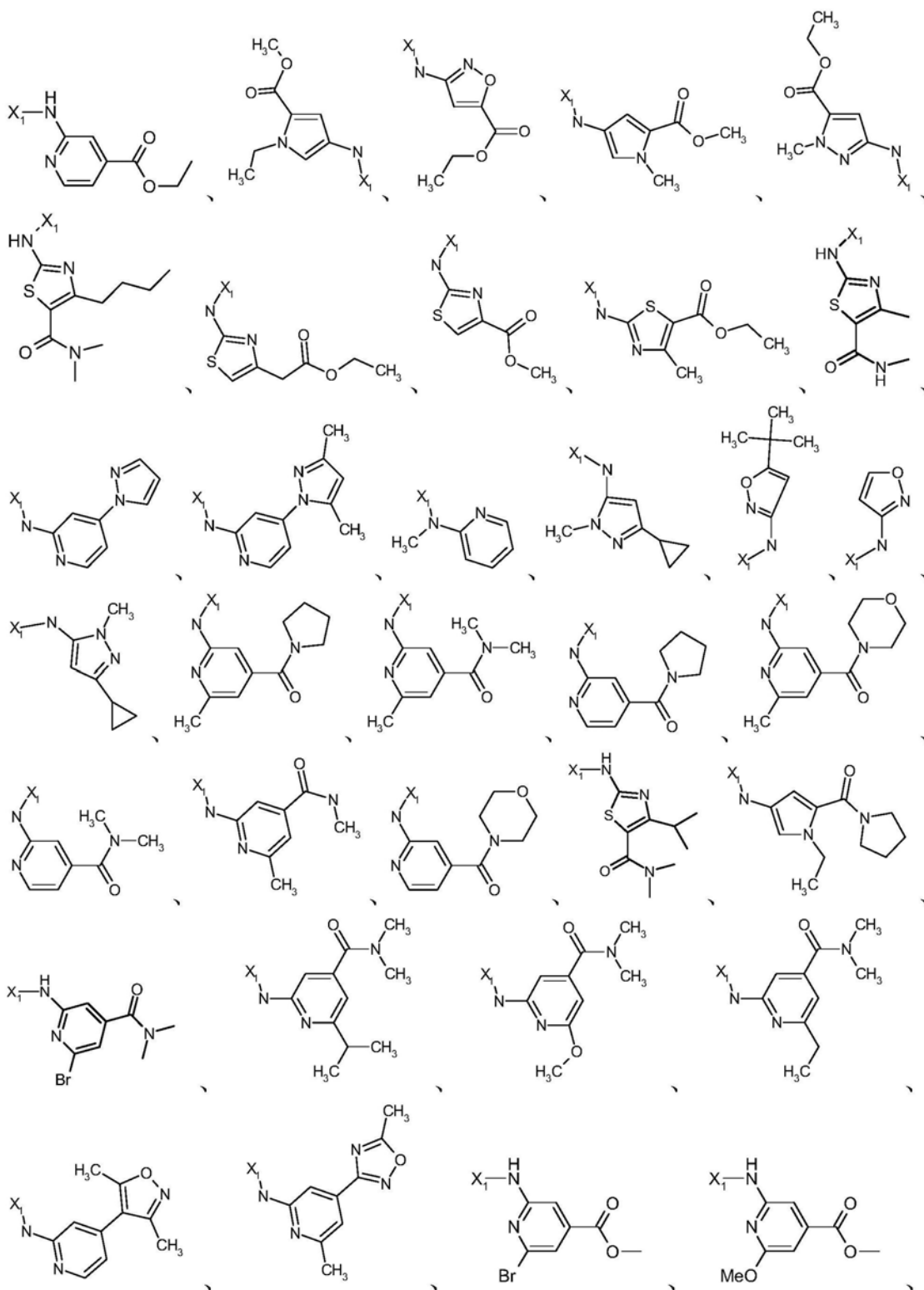


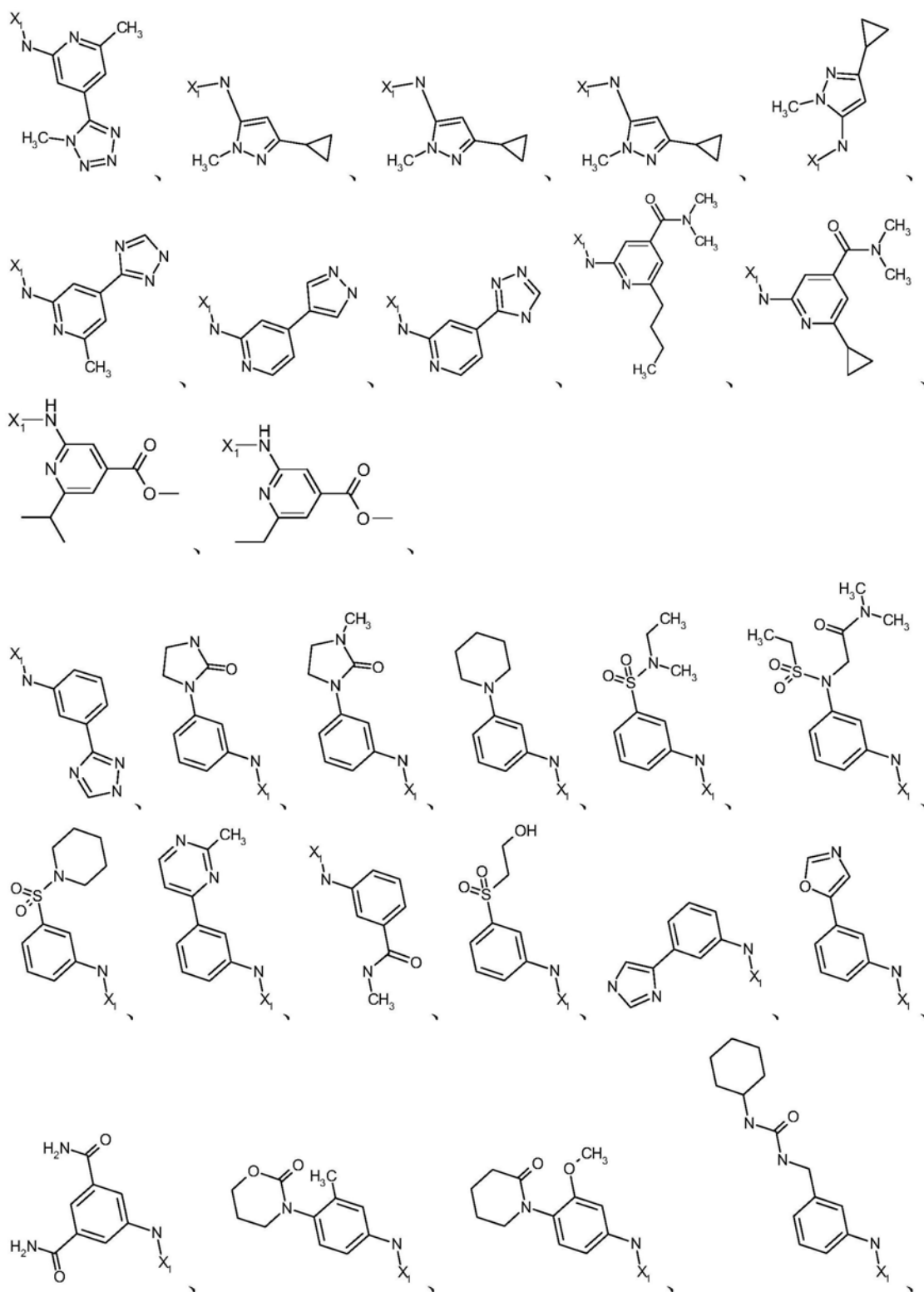


[0512] 本发明的另一实施例还包括向对象施用式1化合物,其中A如上所定义; $R^3$ 为H; $R^4$ 为H;及 $R^2$ 如下文所示的表1中所定义; $R^1$ 选自

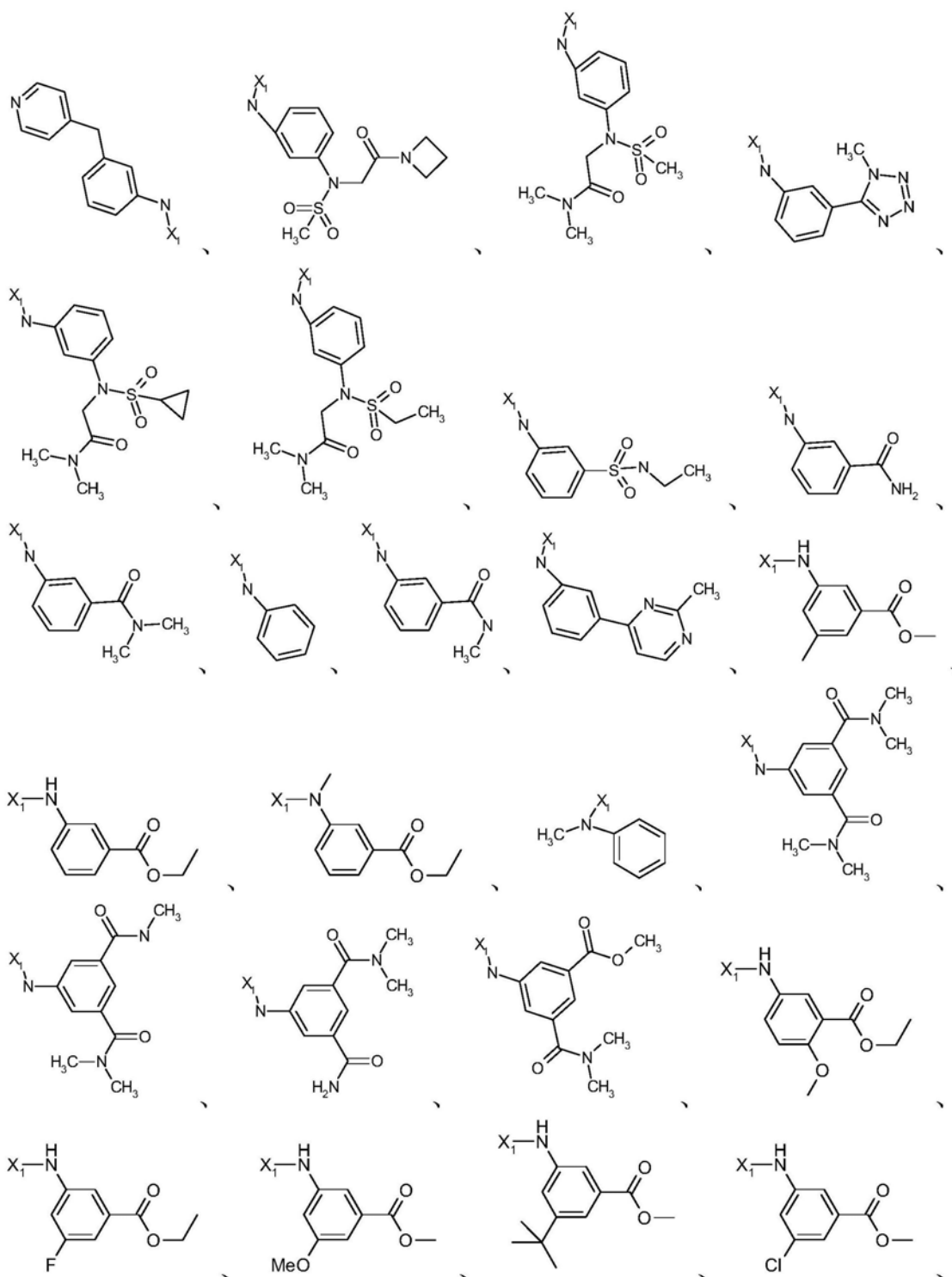


[0514]



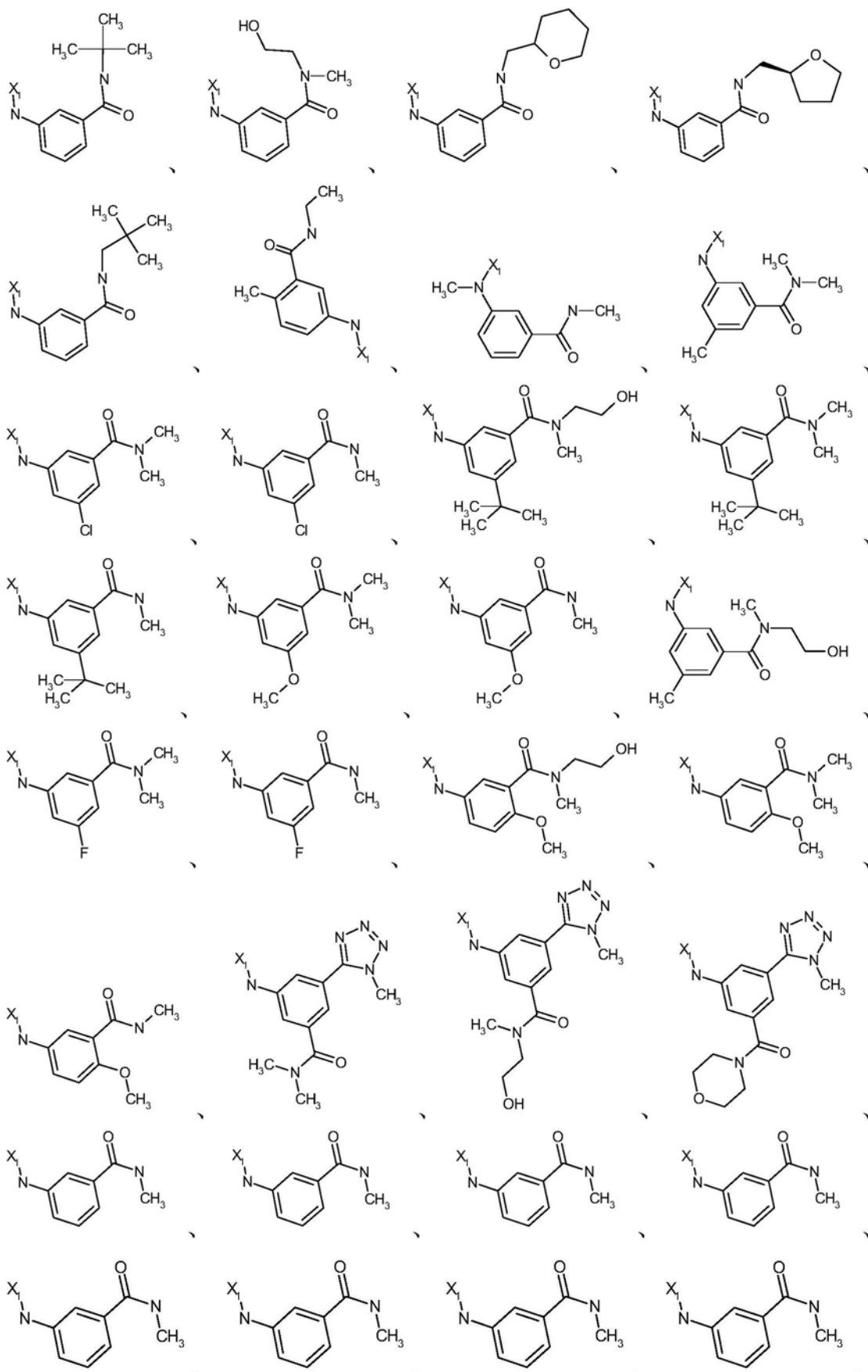


[0516]





[0518]

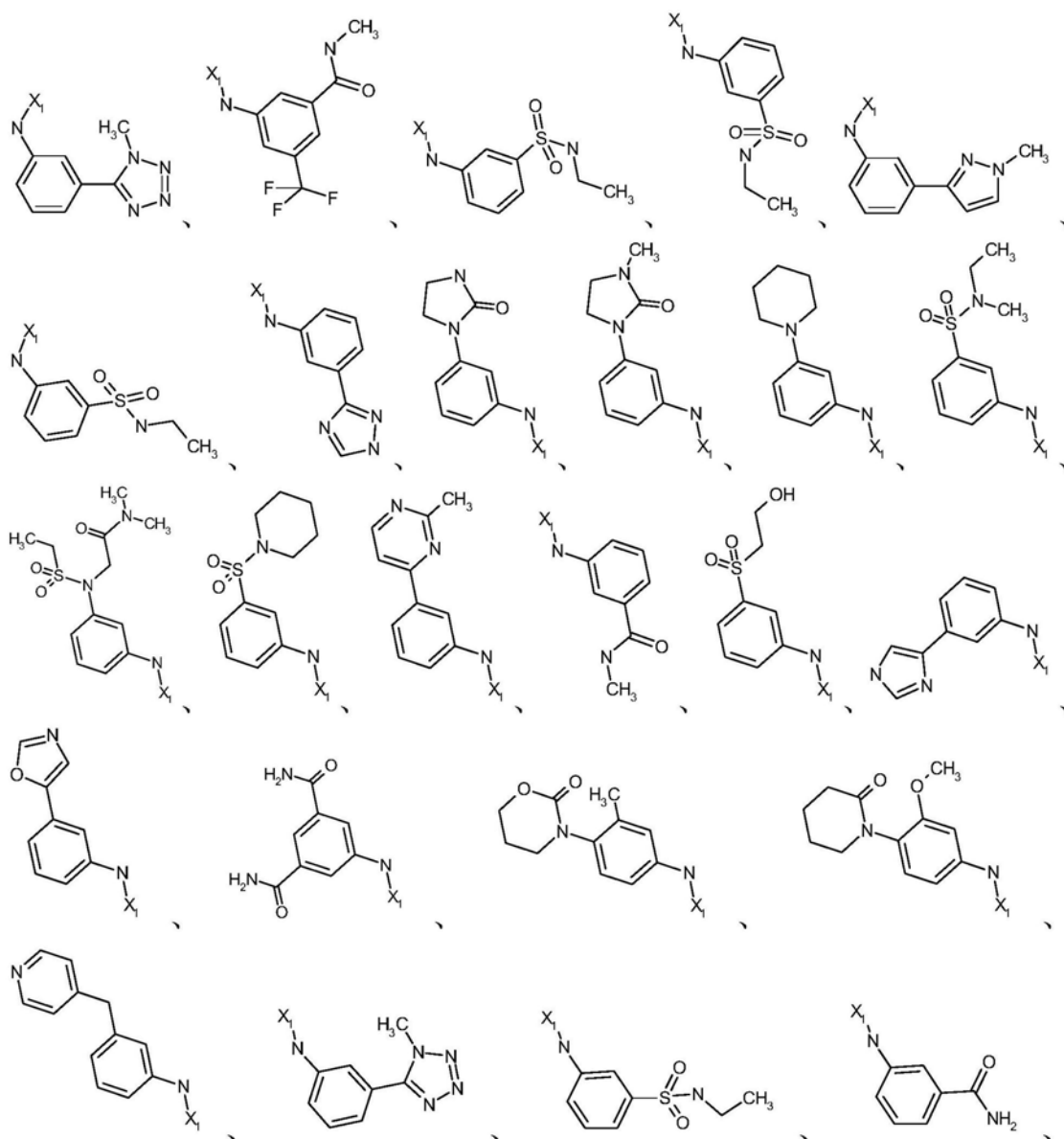


[0519]

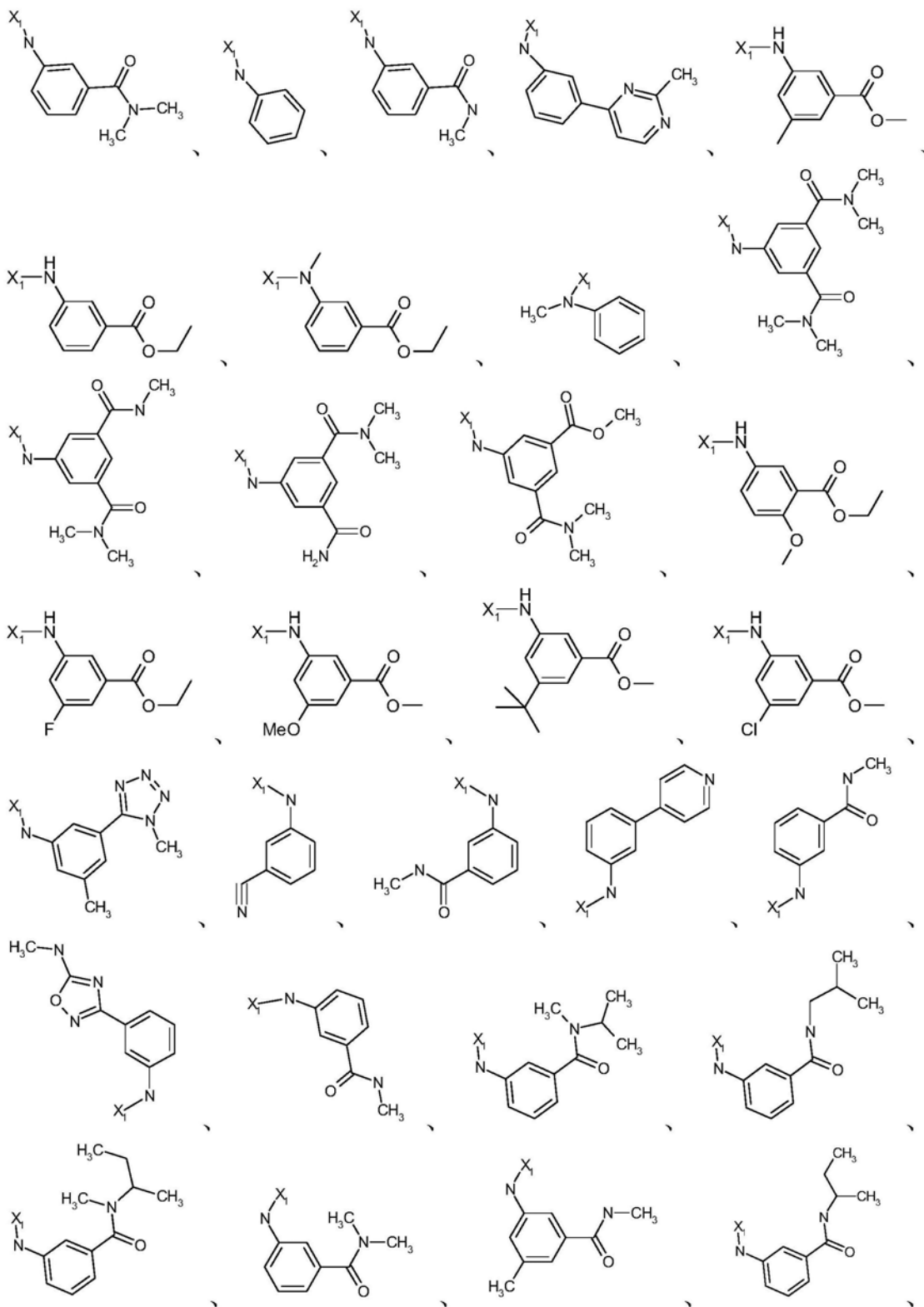
[0520] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中A如上所定义; $R^3$ 为H; $R^4$

为H;及R<sup>2</sup>如下文所示的表1中所定义;及R<sup>1</sup>选自

[0521]

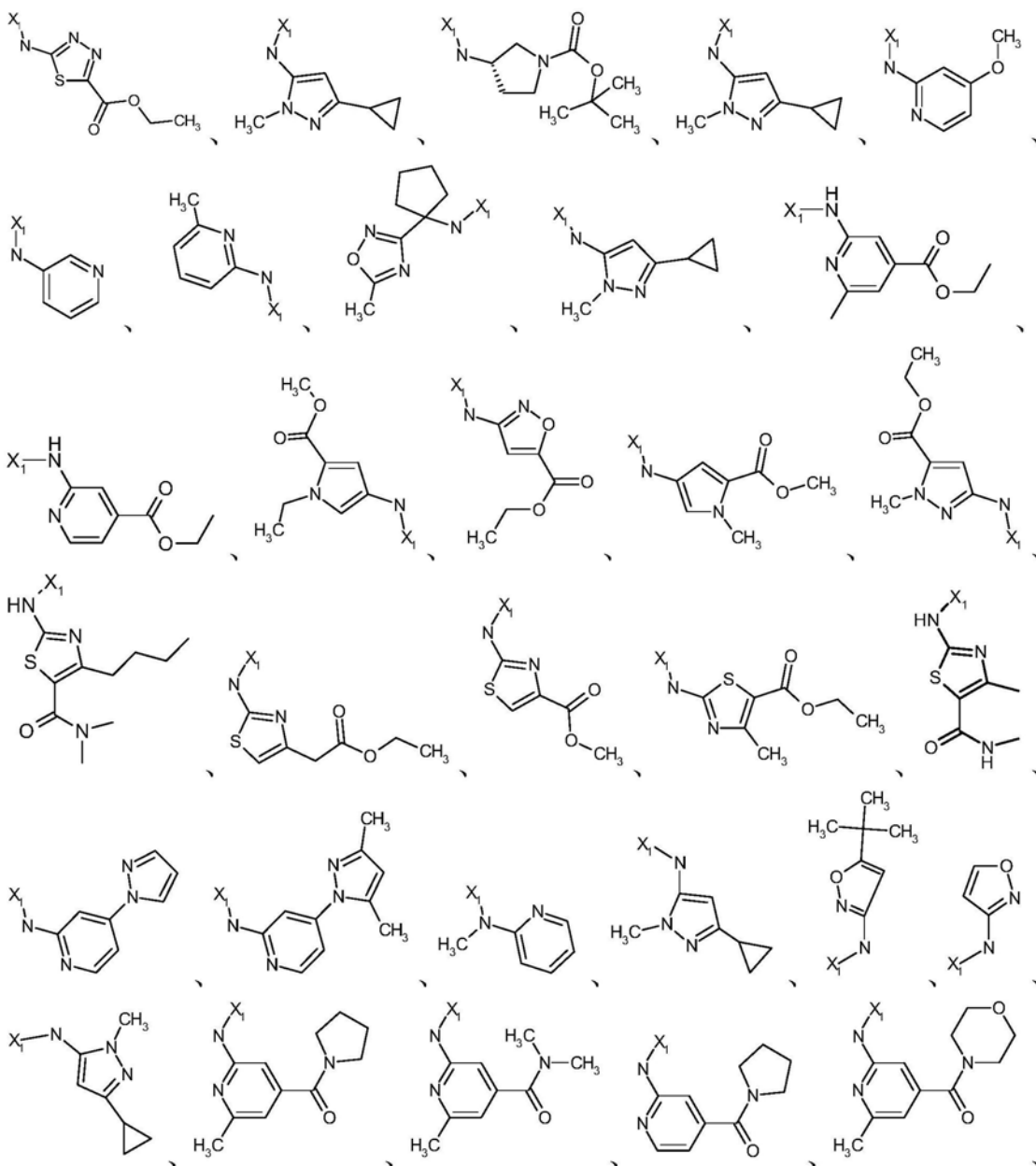


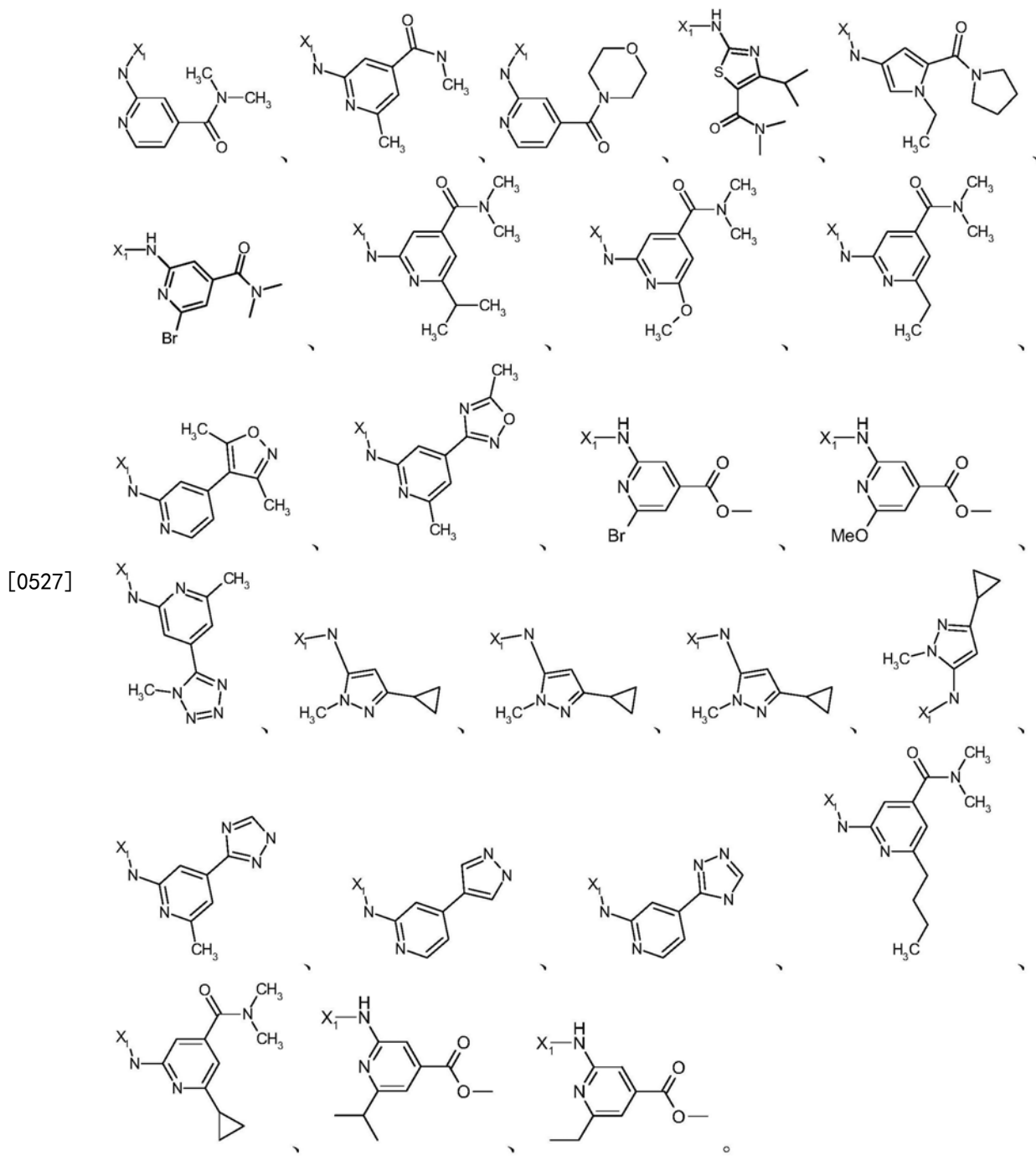
[0522]





[0525] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中A如上所定义; $R^3$ 为H; $R^4$ 为H;及 $R^2$ 如下文所示的表1中所定义; $R^1$ 选自





[0528] 表1:R<sup>2</sup>定义为下文定义1至4中所示基团中的一者:

[0529]

|     |  |
|-----|--|
| 定义1 |  |
| 定义2 |  |
| 定义3 |  |
| 定义4 |  |

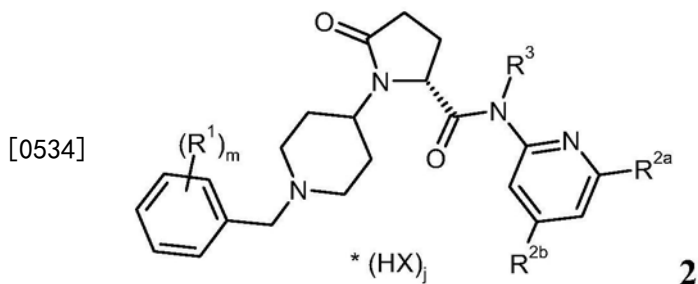
[0530] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中式1化合物为以个别光学异构体、个别对映异构体的混合物或外消旋体的形式存在,例如,以对映异构体纯化合物的形式存在。

[0531] 本发明的另一实施方案还包括向对象施用式1化合物,其中式1化合物以其与药学上可接受的酸的酸加成盐的形式以及任选以溶剂合物和/或水合物的形式存在。

[0532] b. 共晶体及盐

[0533] 本发明的其他实施方案还包括向对象施用式2化合物(下文)的共晶体。一般而言,就此“共晶体及盐”部分中含两个或更多个子基团的基团而言,第一个命名的子基团为基团连接点,例如,取代基“C<sub>1-3</sub>-烷基-芳基”意指键连至C1-3-烷基的芳基,前者键连至该取代基

所连接的核或基团。



[0535] 其中

[0536]  $R^1$ 为 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素；

[0537]  $m$ 为1、2或3；且在一些实例中为1或2；

[0538]  $R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、卤素；

[0539]  $R^{2b.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基；

[0540]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0541] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基，其与氮原子形成杂环，其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换；

[0542]  $R^3$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0543] X为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、苯甲酸根、柠檬酸根、水杨酸根、富马酸根、酒石酸根、二苯甲酰基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及对甲苯磺酸根的阴离子；且在一些实例中为氯离子或二苯甲酰基酒石酸根；

[0544]  $j$ 为0、0.5、1、1.5或2；且在一些实例中为1或2；

[0545] 其中共晶体形成剂选自下列组分：乳清酸、马尿酸、L-焦赖氨酸、D-焦赖氨酸、烟碱酸、L-(+)-抗坏血酸、糖精、哌嗪、3-羟基-2-萘酸、黏酸（半乳糖二酸）、双羟萘酸（恩波酸）、硬脂酸、胆酸、脱氧胆酸、烟酰胺、异烟酰胺、琥珀酰胺、尿嘧啶、L-赖氨酸、L-脯氨酸、D-缬氨酸、L-精氨酸、甘氨酸，在一些实例中为抗坏血酸、黏酸、双羟萘酸、琥珀酰胺、烟碱酸、烟酰胺、异烟酰胺、L-赖氨酸、L-脯氨酸。

[0546] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中

[0547]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

[0548]  $R^{2a.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基；

[0549]  $R^{2a.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

[0550]  $R^{2b}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $COO-C_{1-6}$ -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ 、卤素；

[0551]  $R^{2b.1}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基；

[0552]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；

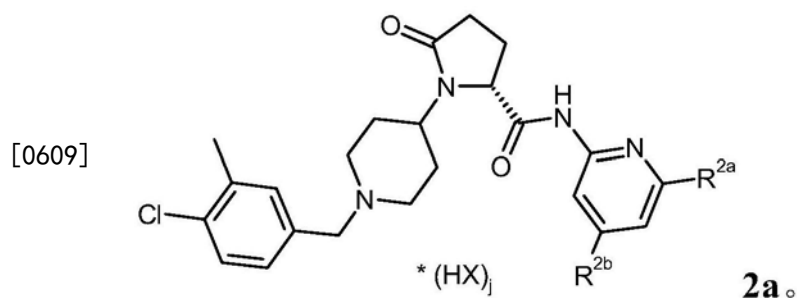
[0553] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基，其与氮原子形成杂环，其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换，且其余残基如上所定义。

[0554] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中

[0555]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$ ；

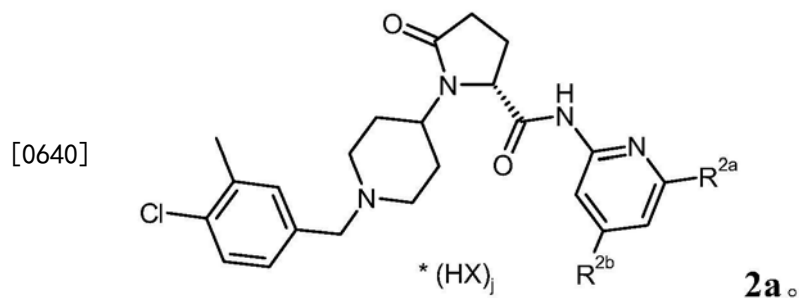
- [0556]  $R^{2a.1}$ 为 $C_{1-6}$ -烷基;
- [0557]  $R^{2a.2}$ 为H;
- [0558]  $R^{2b}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基、O- $C_{1-6}$ -烷基、CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- [0559]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基;
- [0560]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基;
- [0561] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基,其与氮原子形成杂环,其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换,且其余残基如上所定义。
- [0562] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体,其中
- [0563]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -炔基、 $C_{3-6}$ -环烷基、O- $C_{1-4}$ -烷基、CONR<sup>2a.1</sup>R<sup>2a.2</sup>;
- [0564]  $R^{2a.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0565]  $R^{2a.2}$ 为H;
- [0566]  $R^{2b}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基、O- $C_{1-4}$ -烷基、CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- [0567]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基;
- [0568]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0569] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基,其与氮原子形成杂环,其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换,且其余残基如上所定义。
- [0570] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体,其中
- [0571]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基,
- [0572]  $R^{2b}$ 为H、CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- [0573]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基;
- [0574]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0575] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基,其与氮原子形成杂环,其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换,且其余残基如上所定义。
- [0576] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体,其中
- [0577]  $R^1$ 为 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、O- $C_{1-6}$ -卤代烷基、卤素;
- [0578] m为1或2;
- [0579]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0580]  $R^{2b}$ 为H、CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- [0581]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{1-4}$ -卤代烷基;
- [0582]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;
- [0583] 或 $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基,其与氮原子形成杂环,其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换;
- [0584]  $R^3$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基;
- [0585] X为选自氯离子或二苯甲酰基酒石酸根的阴离子;
- [0586] j为1或2。
- [0587] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体,其中
- [0588]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基;在一些实例中为甲基、乙基、丙基;
- [0589]  $R^{2b}$ 为H、CONR<sup>2b.1</sup>R<sup>2b.2</sup>;
- [0590]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基;在一些实例中为甲基、乙基、丙基;

- [0591]  $R^{2b.2}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0592] 且其余残基如上所定义。
- [0593] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中
- [0594]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0595]  $R^{2b}$ 为H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
- [0596]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基；
- [0597]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为H、甲基、乙基、丙基；
- [0598] 且其余残基如上所定义。
- [0599] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中
- [0600]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0601]  $R^{2b}$ 为H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
- [0602]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -卤代烷基；
- [0603]  $R^{2b.2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为H、甲基、乙基、丙基；
- [0604] 且其余残基如上所定义。
- [0605] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中
- [0606]  $R^{2b.1}$ 及 $R^{2b.2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基，其与氮原子形成杂环，其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换，且其余残基如上所定义。
- [0607] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及 $j$ 如上所定义且共晶体形成剂选自：抗坏血酸、黏酸、双羟萘酸、琥珀酰胺、烟碱酸、烟酰胺、异烟酰胺、1-赖氨酸、1-脯氨酸或其水合物或盐酸盐。
- [0608] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的共晶体，其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及 $j$ 如上所定义



- [0610] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的共晶体，其中
- [0611]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0612]  $R^{2b}$ 为H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
- [0613]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0614]  $R^{2b.2}$ 为 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0615] 且其余残基如上所定义。
- [0616] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的共晶体，其中
- [0617]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0618]  $R^{2b}$ 为H、 $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$ ；
- [0619]  $R^{2b.1}$ 为 $C_{0-4}$ -烷基- $C_{3-6}$ -环烷基；

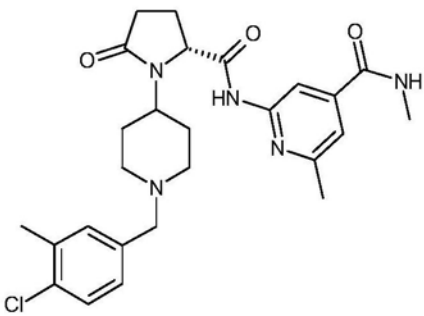
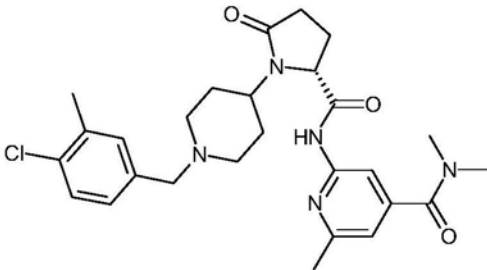
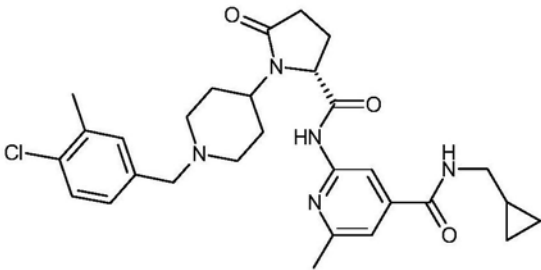
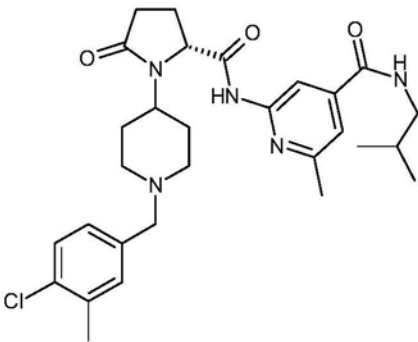
- [0620]  $R^{2b,2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为H、甲基、乙基、丙基；
- [0621] 且其余残基如上所定义。
- [0622] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的共晶体，其中
- [0623]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；
- [0624]  $R^{2b}$ 为H、 $CONR^{2b,1}R^{2b,2}$ ；
- [0625]  $R^{2b,1}$ 为 $C_{1-4}$ -卤烷基；
- [0626]  $R^{2b,2}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为H、甲基、乙基、丙基；
- [0627] 且其余残基如上所定义。
- [0628] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的共晶体，其中
- [0629]  $R^{2b,1}$ 及 $R^{2b,2}$ 一起为 $C_{3-6}$ -亚烷基，其与氮原子形成杂环，其中任选该环的一个碳原子经氧原子置换；
- [0630] 且其余残基如上所定义。
- [0631] 式2化合物的游离碱 ( $j=0$ ) 通常为非晶型且用于制备共晶体的方法，尽管在一些实例中制备共晶体的方法采用式2化合物的盐。因此，本发明的另一方面为式2化合物的盐，其中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 为如上针对这些共晶体所定义且
- [0632] X为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、苯甲酸根、柠檬酸根、水杨酸根、富马酸根、酒石酸根、二苯甲酰基酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及对甲苯磺酸根的阴离子；在一些实例中为氯离子或二苯甲酰基酒石酸根；
- [0633]  $j$ 为0、0.5、1、1.5或2；在一些实例中为1或2。
- [0634] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的共晶体，其中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 为如上针对这些共晶体所定义且
- [0635] X为选自氯离子或二苯甲酰基酒石酸根的阴离子；
- [0636]  $j$ 为1或2。
- [0637] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的盐，其中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 为如上针对这些盐所定义，且X为氯离子且 $j$ 为2。
- [0638] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2化合物的盐，其中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 为如上针对这些盐所定义，且X为二苯甲酰基酒石酸根且 $j$ 为1。
- [0639] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的盐，其中 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、X及 $j$ 为如上所定义



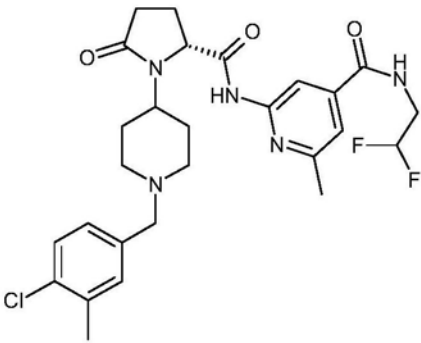
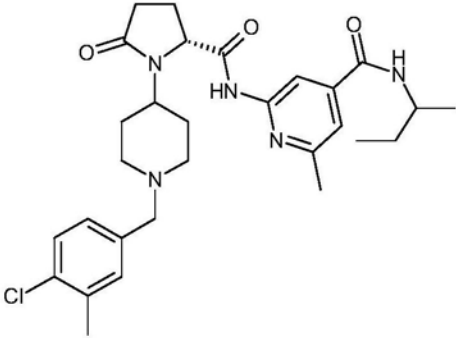
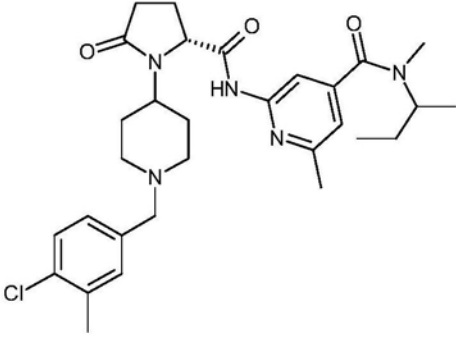
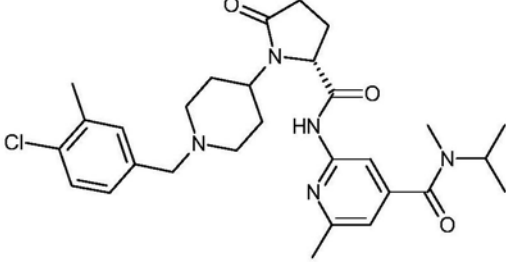
- [0641] 本发明的另一方面还包括向对象施用式2a化合物的盐，其中
- [0642]  $R^{2a}$ 为H、 $C_{1-4}$ -烷基；在一些实例中为甲基、乙基、丙基；



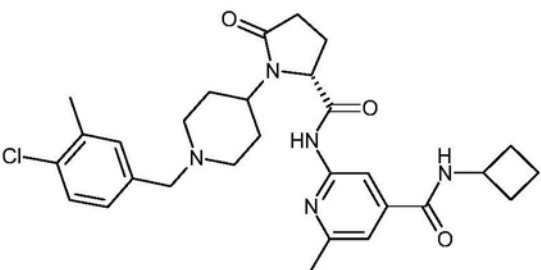
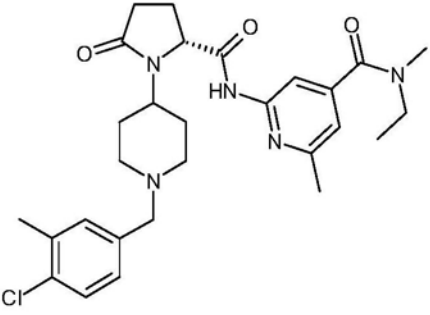
- [0672]  $R^1$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；
- [0673]  $R^2$ 为H、 $C_{1-6}$ -烷基；
- [0674] X为选自氯离子或1/2二苯甲酰基酒石酸根的阴离子；
- [0675] j为1或2。
- [0676] 本发明的一实施方案还包括向对象施用含有式3化合物的药物组合物，其中
- [0677]  $R^1$ 为H、甲基、乙基、丙基、丁基；
- [0678]  $R^2$ 为H、甲基、乙基、丙基、丁基；
- [0679] X为选自氯离子或1/2二苯甲酰基酒石酸根的阴离子，诸如氯离子；
- [0680] j为1或2，在一些实例中为2。
- [0681] 本发明的一实施方案还包括向对象施用含有式3化合物的药物组合物，其中
- [0682]  $R^1$ 为H、甲基、乙基、丙基、丁基；
- [0683]  $R^2$ 为H、甲基；
- [0684] X为选自氯离子或1/2二苯甲酰基酒石酸根的阴离子，诸如氯离子；
- [0685] j为1或2，在一些实例中为2。
- [0686] 本发明的一实施方案还包括向对象施用含有式3化合物的药物组合物，其中
- [0687]  $R^1$ 为H、甲基；
- [0688]  $R^2$ 为H、甲基；
- [0689] X为选自氯离子或1/2二苯甲酰基酒石酸根的阴离子，诸如氯离子；
- [0690] j为1或2，在一些实例中为2。
- [0691] 本发明的一实施例还包括向对象施用含有呈盐酸盐的表2中所述化合物的药物组合物。本发明的其他实施方案还包括向个体施用含有呈二盐酸盐的表2中所述化合物的药物组合物。
- [0692] 表2

| # | 结构式                                                                                  |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |    |
| 2 |    |
| 3 |   |
| 4 |  |

[0693]

| # | 结构式                                                                                  |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |    |
| 6 |   |
| 7 |  |
| 8 |  |

[0694]

| #  | 结构式                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  |  |
| 10 |  |

[0696] 本发明的另一目标为向对象施用上述化合物的药物剂型,其中该剂型为经口递送剂型。

[0697] 本发明的另一目标为向对象施用上述化合物的药物剂型,其为呈片剂、胶囊、丸剂、粉剂或颗粒剂形式。

[0698] 本发明的另一目标为向对象施用上述用作药物的药物剂型。

[0699] 本发明的另一目标为上述药物剂型的用途,其用于制备用于治疗选自阿兹海默氏症、帕金森氏病、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、及进行性核上性麻痹症的神经退行性疾病或病症的药物。

[0700] 本发明的另一目标为用于治疗和/或预防疾病或病症的方法,这些疾病或病症选自诸如阿兹海默氏症、帕金森氏病、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、及进行性核上性麻痹症的神经退行性疾病,其特征在于向对象或患者每天一次、两次、三次或若干次地经口施用有效量的上文所定义的药物剂型。

[0701] d. 剂型/成分

[0702] 由式3化合物制得的即用型/摄入的固体药物组合物包括粉剂、颗粒剂、丸剂、锭剂、胶囊、咀嚼锭、分散性锭剂、片剂及口含剂。详细而言:

[0703] • 本发明胶囊制剂包含式3化合物的粉末状中间体(包含粉末状中间体的中间体掺合物)、通过合适中间体掺合物的已知湿法、干法或热熔制粒或热熔挤出或喷雾干燥所获得的丸剂或颗粒,填充于已知胶囊(例如,硬明胶或HPMC胶囊)中。

[0704] • 上文胶囊制剂亦可包含呈压实形式的式3化合物的粉末状中间体。

[0705] • 本发明胶囊制剂包含悬浮或稀释于液体或液体混合物中的式3化合物。

[0706] • 本发明锭剂制剂包含通过合适最终掺合物的压制或通过将通过合适中间体掺

合物的已知湿法、干法或热熔制粒或热熔挤出或喷雾干燥所获得的丸粒或颗粒制锭所获得的此类锭剂。

[0707] 本发明的另一目标为剂型,其中添加pH调整剂或缓冲剂用于活性成分的稳定性改善。该pH调整剂/缓冲剂可为碱性氨基酸,其具有氨基及碱特性(等电点,pI:7.59至10.76),诸如例如,L-精氨酸、L-赖氨酸或L-组氨酸。在本发明意义中的缓冲剂为L-精氨酸。L-精氨酸对本发明组合物具有特别合适的稳定作用,例如,通过抑制式3化合物的化学降解。

[0708] 因此,在一实施例中,本发明关于药物组合物(例如经口固体剂型,特别是锭剂),其包含式3化合物及用于稳定组合物,特别是对抗化学降解的L-精氨酸;以及一种或多于一种药物赋形剂。

[0709] 合适地,本发明中所用的药物赋形剂为已知物质,诸如纤维素及其衍生物、D-甘露醇、玉米淀粉、作为填充剂的预胶化淀粉、作为黏合剂的共聚维酮、作为崩解剂的交聚维酮、作为润滑剂的硬脂酸镁、作为助滑剂的胶态无水二氧化硅、作为薄膜包覆剂的羟丙甲纤维素、作为塑化剂的聚乙二醇、二氧化钛、作为颜料的氧化铁红/黄、及滑石粉等等。

[0710] 详细地,药物赋形剂可为第一及第二稀释剂、黏合剂、崩解剂及润滑剂;另外的崩解剂及另外的助滑剂为另一选项。

[0711] • 适用于本发明药物组合物的稀释剂为纤维素粉末、微晶纤维素、呈各种结晶改性的乳糖、无水磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物、赤藻糖醇、低取代羟丙基纤维素、甘露糖醇、淀粉或改质淀粉(例如经预胶化或经部分水解)或木糖醇。在一些实例中采用那些稀释剂中的甘露醇及微晶纤维素。

[0712] • 用作第二稀释剂的稀释剂为上述稀释剂甘露醇及微晶纤维素。

[0713] • 适用于本发明药物组合物的润滑剂为滑石粉、聚乙二醇、山萘酸钙、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠、氢化蓖麻油或硬脂酸镁。在一些实例中该润滑剂为硬脂酸镁。

[0714] • 适用于本发明药物组合物的黏合剂为共聚维酮(乙烯基吡咯烷酮与其他乙烯基衍生物的共聚物)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、预胶化淀粉、硬脂酸-棕榈酸、经低取代的羟丙基纤维素(L-HPC),在一些制剂中使用共聚维酮及预胶化淀粉。上述黏合剂预胶化淀粉及L-HPC显示另外的的稀释剂及崩解剂性质,且亦可用作第二稀释剂或崩解剂。

[0715] • 适用于本发明药物组合物的崩解剂为玉米淀粉、交聚维酮、波拉克林钾(polacrillin potassium)、交联羧甲基纤维素钠、经低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)或预胶化淀粉;诸如交联羧甲基纤维素钠。

[0716] • 可使用胶态二氧化硅作为任选的助滑剂。

[0717] 本发明的例示性组合物包含稀释剂甘露醇、作为具有另外的崩解特性的稀释剂的微晶纤维素、黏合剂共聚维酮、崩解剂交联羧甲基纤维素钠及作为润滑剂的硬脂酸镁。

[0718] 典型的药物组合物包含(重量%)

- |        |                       |       |
|--------|-----------------------|-------|
|        | 10至50%                | 活性成分  |
|        | 20至88%                | 稀释剂1、 |
| [0719] | 5至50%                 | 稀释剂2、 |
|        | 1至5%                  | 黏合剂、  |
|        | 1至15%                 | 崩解剂及  |
|        | 0.1至5%                | 润滑剂。  |
| [0720] | 根据一些实施方案的药物组合物包含(重量%) |       |
|        | 10至50%                | 活性成分  |
|        | 20至75%                | 稀释剂1、 |
|        | 5至30%                 | 稀释剂2、 |
| [0721] | 2至30%                 | 黏合剂、  |
|        | 1至12%                 | 崩解剂及  |
|        | 0.1至3%                | 润滑剂。  |
| [0722] | 根据一些实施方案的药物组合物包含(重量%) |       |
|        | 10至90%                | 活性成分  |
|        | 5至70%                 | 稀释剂1、 |
|        | 5至30%                 | 稀释剂2、 |
| [0723] | 0至30%                 | 黏合剂、  |
|        | 1至12%                 | 崩解剂及  |
|        | 0.1至3%                | 润滑剂。  |
| [0724] | 根据一些实施方案的药物组合物包含(重量%) |       |

|        |                       |       |
|--------|-----------------------|-------|
|        | 10至50%                | 活性成分  |
|        | 20至75%                | 稀释剂1、 |
|        | 5至30%                 | 稀释剂2、 |
| [0725] | 2至30%                 | 黏合剂、  |
|        | 0.5至20%               | 缓冲剂、  |
|        | 1至12%                 | 崩解剂及  |
|        | 0.1至3%                | 润滑剂。  |
| [0726] | 根据一些实施方案的药物组合物包含(重量%) |       |
|        | 30至70%                | 活性成分  |
|        | 20至75%                | 稀释剂1、 |
|        | 5至30%                 | 稀释剂2、 |
| [0727] | 2至30%                 | 黏合剂、  |
|        | 0.5至20%               | 缓冲剂、  |
|        | 1至12%                 | 崩解剂及  |
|        | 0.1至3%                | 润滑剂。  |

[0728] 在一些实例中使用含有10至90%活性成分,诸如30至70%活性成分(重量%)的药物组合物。

[0729] 本发明锭剂制剂未经包覆或使用已知对最终制剂的溶解性质无不利影响的合适涂料进行包覆(例如薄膜包覆)。例如,为了保护患者环境及临床工作人元以及出于防潮目的,可通过将如聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素的高分子量聚合物与塑化剂、润滑剂及任选颜料及界面活性剂一起溶解于水或如丙酮的有机溶剂中并在如盘式涂覆机或配有伍斯特(wurster)插件的流化床涂覆机的涂覆设备内将此混合物喷涂至锭剂核心提供具有密封涂层的锭剂。

[0730] 此外,可将诸如蜂蜡、虫胶、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、玉米醇溶蛋白(zein)、成膜聚合物(诸如羟丙基纤维素)、乙基纤维素及聚合甲基丙烯酸酯的试剂施用至锭剂,限制条件为该涂层对剂型的崩解/溶解无实质性影响且经包覆的剂型的稳定性不受影响。

[0731] 在剂型经薄膜包覆后,可将糖衣施用至经密封的药物剂型上。该糖衣可包含蔗糖、右旋糖、山梨糖醇及其类似物或其混合物。若需要,可将着色剂或遮光剂添加的糖溶液中。

[0732] 本发明固体制剂具有吸湿的倾向。他们可使用PVC泡壳、PVDC泡壳或防潮包装材

料,诸如铝箔泡壳包装、Alu/Alu泡壳、具有袋的透明或不透明聚合物泡壳、聚丙烯管、玻璃瓶及HDPE瓶进行包装,任选含有童防护功能或防篡改。主包装材料可包含干燥剂(诸如分子筛或硅胶)以改善API的化学稳定性。不透明包装(诸如彩色泡壳材料、管、棕色玻璃瓶或其类似物)可因减少光降解来延长API的保质期。

[0733] e. 剂量

[0734] 式3化合物的剂量范围通常为100至1000mg,特别是为200至900mg、300至900mg或350至850mg或390至810mg。可能提供一或两个锭剂,其中在一些实例中两个锭剂用于100、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900mg的每日口服剂量,且在一些实例中采用350、400、450、750、800、850mg的每日口服剂量。

[0735] 剂量范围可通过一个锭剂或通过两个锭剂来达成;在一些实例中,施用两个锭剂,每一锭剂各含有剂量的一半。

[0736] 可至多一天三次,诸如一天一次或两次地施用活性成分。特定剂量浓度为400mg或800mg。

[0737] f. 所用术语及定义

[0738] 本文中未明确定义的术语应由本领域技术人员根据公开及内容对这些术语指定其含义。然而,如本说明书中所用,除非有相反指明,否则以下术语具有所指明的含义且附随以下约定。

[0739] 术语“约”意指多于或少于指定值的5%。因此,约100分钟亦可解读成95至105分钟。

[0740] 在本发明化合物表示为化学名称形式及呈化学式的情况下,为防任何偏差,该化学式应普及化的。子化学式中所用的星号指示定义的母核分子所连接的键。

[0741] 除非明确指明,否则在整篇说明书及附随权利要求中,所给定的化学式或名称应包涵互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如,对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体以及呈不同比例的个别对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、或其中存有这些异构体及对映异构体的任何前述形式的混合物,以及盐,包括其药学上可接受的盐及其溶剂合物(诸如(例如)水合物,包括游离化合物的溶剂合物或该化合物的盐的溶剂合物)。

[0742] 如本文所用,术语“经取代”意指所指定的原子上的任一或多个氢经所指示基团的选择置换,限制条件为不超过所指定的原子的正常价态,及该取代导致稳定化合物。

[0743] 在本发明范围内,术语“任选经取代”意指前述基团任选经低分子基团取代。认为具有化学意义的低分子基团的实例为由1至200个原子组成的基团。所关注的为对化合物的药理功效无负面影响的此类基团。例如,这些基团可包含:

[0744] • 直链或支化碳链,任选经杂原子间杂,任选经环、杂原子或其他常见官能团取代。

[0745] • 由碳原子及任选的杂原子组成的芳族或非芳族环体系,其可继而经官能团取代。

[0746] • 许多由碳原子及任选的杂原子组成的芳族或非芳族环体系,他们可通过一或多个碳链连接,任选经杂原子间杂,任选经杂原子或其他常见官能团取代。

[0747] 本文所公开的化合物可以以药学上可接受的盐存在。本发明包括呈盐(包括酸加

成盐)形式的上文所列化合物。合适的盐包括那些与有机酸及无机酸所形成的。这些酸加成盐将通常为药学上可接受。然而,非药学上可接受的盐的盐可用于所述化合物的制备及纯化。亦可形成碱加成盐且其为药学上可接受。关于盐的制备及选择的更完整讨论,请参阅 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)。

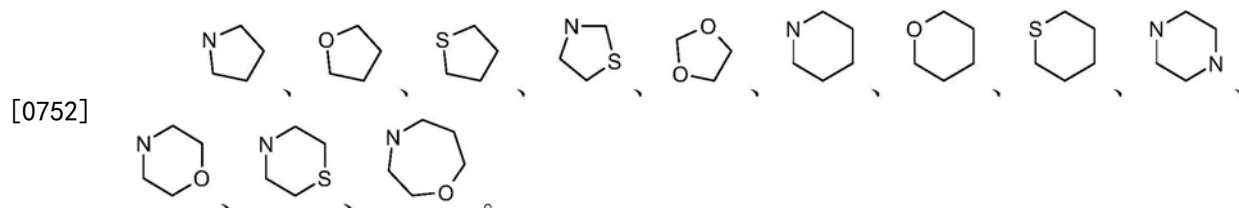
[0748] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”表示本文所公开化合物的盐或两性离子形式,其为水溶性或油溶性或分散性且如本文所定义般治疗上可接受。盐可在化合物的最终分离及纯化期间进行制备,或通过使呈游离碱形式的合适化合物与合适酸反应来单独制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐 (benzenesulfonate/besylate)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、双葡萄糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐 (羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦麸氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、麸氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐 (toluenesulfonate/p-tosylate) 及十一烷酸盐。同样,本文所公开化合物中的碱性基团可为经甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物;二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐;癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物;及苄基及苯乙基溴化物四级铵化。可用于形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸及磷酸;及有机酸,诸如草酸、马来酸、琥珀酸及柠檬酸。亦可通过使化合物与碱金属或碱土金属离子配位来形成。因此,本发明涵盖本文所公开化合物的钠盐、钾盐、镁盐及钙盐等。

[0749] 可在化合物的最终分离及纯化期间通过使羧基与合适的碱 (诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐) 或与氨或有机第一、第二或第三胺反应来制备碱加成盐。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁及铝,以及无毒四级铵阳离子诸如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因 (procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-安非胺、及N,P-二苄基乙二胺。适用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

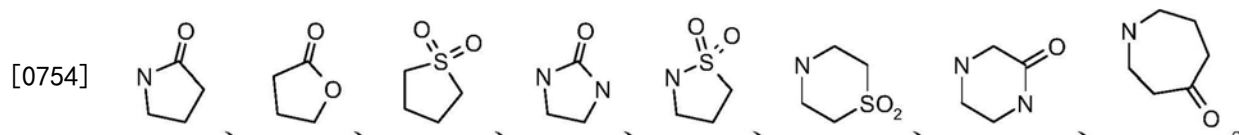
[0750] 虽然本发明化合物可能呈化工原料进行施用,但亦可呈药物制剂形式提供。因此,本文提供药物制剂,其包含一种或多种本文所公开的某些化合物,或其一种或多种一种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂合物,以及其一种或多种一种药学上可接受的载剂及任选一种或多种其他治疗成分。载剂必须在该制剂的其他成分相容的意义上“可接受”且对其接受者无害。合适制剂视所选施用途而定。可适宜地且如此项技术;例如,Remington's Pharmaceutical Sciences中所理解般使用任何所熟知技术、载剂、及赋形剂。可以此项技术中已知的方式制造本文所公开药物组合物,例如通过已知的混合、溶解、粒化、制造糖衣丸、湿磨 (levigating)、乳化、囊封、包埋或压缩制程。

[0751] “杂环”(“het”)包括五元、六元或七元饱和或不饱和杂环或5至10元双环杂环,其可含有一个、两个或三个选自氧、硫及氮的杂原子;环可经由碳原子或(若存在)经由氮原子

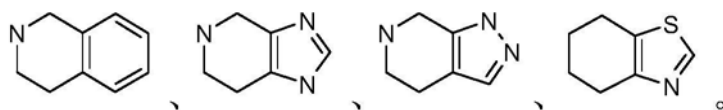
与分子连接。以下为五元、六元或七元饱和或不饱和杂环的实例：



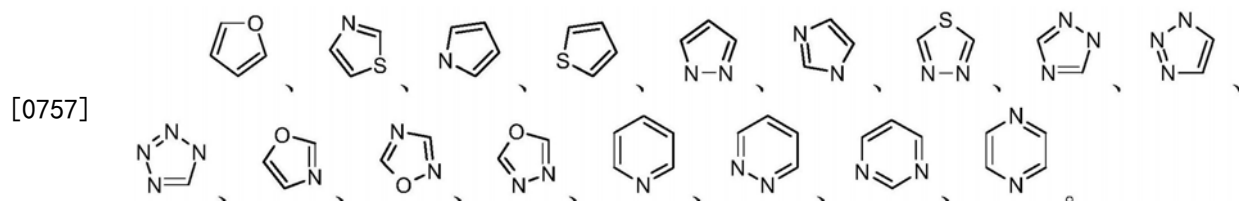
[0753] 除非另有说明，否则可提供具有酮基的杂环。实例包括：



[0755] 5至10元双环杂环的实例吡咯嗪、吡啶、吡嗪、异吡啶、吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并哌喃、苯并噻唑、苯并异噻唑、吡啶并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘧啶并嘧啶、



[0756] 虽然术语杂环包括杂环芳族基团，但术语杂环芳族基团（“杂芳基”）表示可含有一个、两个或三个选自氧、硫及氮的杂原子的五元或六元杂环芳族基团或5至10元双环杂芳基环，其含有足够共轭双键以形成芳族体系。环可通过碳原子或（若存在）通过氮原子连接至分子。以下为五元或六元杂环芳族基团的实例：



[0758] 5至10元双环杂芳基的实例吡咯嗪、吡啶、吡嗪、异吡啶、吡啶、嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并哌喃、苯并噻唑、苯并异噻唑、吡啶并嘧啶、噻唑并嘧啶、嘧啶并嘧啶。

[0759] 如本文所用，术语“卤素”意指选自氟、氯、溴或碘的卤素取代基。

[0760] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷基”（包括为其他基团的部分的那些）意指具有1至6个碳原子的支化及非支化烷基，且术语“C<sub>1-4</sub>-烷基”意指具有1至4个碳原子的支化及非支化烷基。在一些实例中存在具有1至4个碳原子的烷基。这些烷基的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基。亦可任选使用缩写Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等表示上述基团。除非另有说明，否则定义丙基、丁基、戊基及己基包括所述基团的全部可能异构体形式。因此，例如，丙基包括正丙基及异丙基，丁基包括异丁基、第二丁基及第三丁基等。

[0761] 术语“C<sub>1-6</sub>-亚烷基”（包括为其他基团的部分的那些）意指具有1至6个碳原子的支化及非支化亚烷基，且术语“C<sub>1-4</sub>-亚烷基”意指具有1至4个碳原子的支化及非支化亚烷基。在一些实例中存在具有1至4个碳原子的亚烷基。实例包括：亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基或亚己基。除非另有说明，否则定义亚丙基、亚丁基、亚戊基及亚己基亦包括具有相同碳数的相关基团的全部可

能异构体形式。因此例如丙基亦包括1-甲基亚乙基,及亚丁基包括1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基。

[0762] 术语“ $C_{2-6}$ -烯基”(包括为其他基团的部分的那些)表示具有2至6个碳原子的支化及非支化烯基,且术语“ $C_{2-4}$ -烯基”表示具有2至4个碳原子的支化及非支化烯基,限制条件为他们具有至少一个双键。在一些实例中使用具有2至4个碳原子的烯基。实例包括:乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另有说明,否则定义丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所述基团的全部可能异构体形式。因此,例如,丙烯基包括1-丙烯基及2-丙烯基,丁烯基包括1-、2-及3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

[0763] 术语“ $C_{2-6}$ -亚烯基”(包括为其他基团的部分的那些)意指具有2至6个碳原子的支化及非支化亚烯基,且术语“ $C_{2-4}$ -亚烯基”意指具有2至4个碳原子的支化及非支化亚烯基。在一些实例中存在具有2至4个碳原子的亚烯基。实例包括:亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1-二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基或亚己烯基。除非另有说明,否则定义亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基及亚己烯基包括具有相同碳数的各基团的全部可能异构体形式。因此,例如,丙烯基亦包括1-甲基亚乙烯基,及亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基。

[0764] 术语“ $C_{2-6}$ -炔基”(包括为其他基团的部分的那些)意指具有2至6个碳原子的支化及非支化炔基,且术语“ $C_{2-4}$ -炔基”意指具有2至4个碳原子的支化及非支化炔基,限制条件为他们具有至少一个三键。在一些实例中存在具有2至4个碳原子的炔基。实例包括:乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有说明,否则定义丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基包括各自基团的全部可能异构体形式。因此,例如,丙炔基包括1-丙炔基及2-丙炔基,丁炔基包括1-、2-及3-丁炔基、1-甲基-1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基等。

[0765] 术语“ $C_{2-6}$ -亚炔基”(包括为其他基团的部分的那些)意指具有2至6个碳原子的支化及非支化亚炔基,且术语“ $C_{2-4}$ -亚炔基”意指具有2至4个碳原子的支化及非支化亚炔基。在一些实例中存在具有2至4个碳原子的亚炔基。实例包括:亚乙炔基、亚丙炔基、1-甲基亚乙炔基、亚丁炔基、1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基、亚戊炔基、1,1-二甲基亚丙炔基、2,2-二甲基亚丙炔基、1,2-二甲基亚丙炔基、1,3-二甲基亚丙炔基或亚己炔基。除非另有说明,否则定义亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基及亚己炔基包括具有相同碳数的各自基团的全部可能异构体形式。因此,例如,丙炔基亦包括1-甲基亚乙炔基,及亚丁炔基包括1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基。

[0766] 如本文所用,术语“ $C_{3-6}$ -环烷基”(包括为其他基团的部分的那些)意指具有3至6个碳原子的环烷基,其中在一些实例中这些基团为具有5至6个碳原子的环烷基。实例包括:环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0767] 术语“ $C_{1-6}$ -卤代烷基”(包括为其他基团的部分的那些)意指具有1至6个碳原子的支化及非支化烷基,其中一或多于一个氢原子经选自氟、氯或溴的卤素原子(诸如氟及氯,例如,氟)置换。术语“ $C_{1-4}$ -卤代烷基”意指对应具有1至4个碳原子的支化及非支化烷基,其中一或多于一个氢原子为如上述般经置换。在一些实例中存在 $C_{1-4}$ -卤代烷基。实例包括: $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 。

[0768] 单独或与另一基团组合的术语“ $C_{1-n}$ -烷基”(其中n为2至n的整数)表示具有1至n个

C原子的非环状饱和支化或线性烃基。例如术语 $C_{1-5}$ -烷基包括基团 $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 。

[0769] 单独或与另一基团组合的术语“ $C_{1-n}$ -卤代烷基”(其中n为2至n的整数)表示具有1至n个C原子的非环状饱和分支链或直链烃基,其中一或多个氢原子经选自氟、氯或溴的卤原子(诸如氟及氯,例如,氟)置换。实例包括: $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 。

[0770] 单独或与另一基团组合的术语“ $C_{1-n}$ -亚烷基”(其中n为2至n的整数)表示含有1至n个C原子的非环状直链或支化链二价烷基。例如术语 $C_{1-4}$ -亚烷基包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3))_2-$ 及 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 。

[0771] 术语“ $C_{2-n}$ -烯基”用于具有至少两个碳原子的如定义“ $C_{1-n}$ -烷基”中所定义的基团,只要该基团的那些碳原子中至少两个经由双键彼此键连。

[0772] 术语“ $C_{2-n}$ -炔基”用于具有至少两个碳原子的如定义“ $C_{1-n}$ -烷基”中所定义的基团,只要该基团的那些碳原子中至少两个经由三键彼此键连。

[0773] 单独或与另一基团组合的术语“ $C_{3-n}$ -环烷基”(其中n为4至n的整数)表示具有3至n个C原子的环状饱和非支化烃基。例如,术语 $C_{3-7}$ -环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。

[0774] 应注意,除非上下文另外明确说明,否则如本文及随附权利要求中所用,要素前不含有数量词包括复数形式。因此,例如,提及“细胞”包括复数个这些细胞,而提及“肽”包括提及一或多个肽及本领域技术人员已知的其等效物(例如,多肽)等。

[0775] “罹患与衰老相关的认知损伤或处于罹患与衰老相关的认知损伤的风险的个体”指度过其预期寿命大约超过50%,诸如度过其预期寿命超过60%,例如,超过70%,诸如超过75%、80%、85%、90%、95%或甚至99%的个体。个体的年龄将取决于所述物种。因此,此百分比基于所预测的所述物种的预期寿命。例如,在人类中,此类个体为50岁或更大,例如,60岁或更大,70岁或更大,80岁或更大,90岁或更大,且通常不大于100岁,诸如90岁,即,在约50至100岁,例如,50……55……60……65……70……75……80……85……90……95……100岁或更大,或50至1000的任何年龄,其罹患如下文进一步描述的衰老相关病症,例如,与自然衰老过程相关的认知损伤;50岁或更大,例如,60岁或更大,70岁或更大,80岁或更大,90岁或更大,且通常不大于100岁,即,在约50与100岁,例如,50……55……60……65……70……75……80……85……90……95……100岁的个体,其尚未开始显示与衰老相关病症(例如,认知损伤)的症状;罹患归因于如下文进一步描述的衰老相关疾病的认知损伤的任何年龄的个体,及经诊断患有通常伴有认知损伤的与衰老相关疾病的任何年龄的个体,其中该个体尚未开始显示认知损伤的症状。非人类对象的对应年龄为已知的且意欲适用本文。

[0776] 如其他地方所总结,在一些实例中,对象为哺乳动物。可用本方法治疗的哺乳动物物种包括犬及猫;马;牛;绵羊;等,及灵长类,包括人类。例如,在实验研究中,目标方法、组

合物及试剂亦可应用于动物模型,包括小型哺乳动物,例如鼠类、兔类动物等。

[0777] 如本文所用及如上所述,“治疗”指(i)预防疾病或病症,或(ii)减少或消除疾病或病症的症状中的任一者。可预防性地(在疾病发作之前)或治疗性地(在疾病发作之后)进行治疗。该效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可为预防性的和/或就部分或完全治愈疾病和/或归因于该疾病的不良反应而言可为治疗性的。因此,如本文所用,术语“治疗”涵盖哺乳动物中衰老相关疾病或病症的任何治疗,且包括:(a)在个体中预防疾病发生,该对象可易患该疾病但尚未诊断患有该疾病;(b)抑制疾病,即,抑制其发展;或(c)缓解疾病,即,引起疾病退化。治疗可导致多种不同的物理表现形式,例如,调节基因表达、组织或器官复壮等。治疗剂可在疾病发作之前、期间或之后进行施用。特别关注正在进行的疾病的治疗,其中该治疗稳定或减少患者的非期望临床症状。这些治疗可在受影响组织完全丧失功能之前进行。可在疾病的症状阶段施用目标疗法,且在某些情况下在疾病的症状阶段之后施用。

[0778] 在一些实施例中,所治疗的病症为个体中与衰老相关的认知能力的损伤。认知能力或“认知”意指心智过程,其包括注意力及集中力、学习复杂任务及概念、记忆(短期和/或长期获取、保留及检索新信息)、信息处理(处理由五种感官收集的信息)、视觉空间功能(视觉、深度知觉、使用心智影像、临摹、构造对象或形状)、产生及理解语言、言语流畅性(词汇发现)、解决问题、做出决定、及执行职能(计划及确定优先级)。“认知下降”意指这些能力中的一者或多于一者的进行性下降,例如,记忆力、语言、思维、判断力等下降。“认知能力损伤”及“认知损伤”意指认知能力相对于健康个体(例如,年龄相匹配的健康个体)或相对于该个体在较早时间点(例如,2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、5年或10年或更早)的能力降低。“与衰老相关的认知损伤”意指通常与衰老相关的认知能力的损伤,其包括(例如)与自然衰老过程相关的认知损伤,例如,轻度认知损伤(M.C.I.);及与衰老相关病症相关的认知损伤,即,随衰老的增加而增加频率的病症,例如,神经退行性病症,诸如阿兹海默氏症、帕金森氏病、额颞叶型痴呆、亨丁顿氏症、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、青光眼、肌强直性营养不良、血管性痴呆、进行性核上性麻痹症、共济失调、相关衰弱等。

[0779] g. 组合

[0780] 可单独或与其他本发明式1活性物质组合使用通式1化合物。通式1化合物亦可任选与其他药物活性物质组合。这些物质包括 $\beta$ 2-肾上腺素受体-激动剂(短效及长效)、抗-胆碱能药(短效及长效)、消炎类固醇(口服及局部皮质类固醇)、色甘酸盐(cromoglycate)、甲基黄嘌呤、解离-糖皮质激素模拟物、PDE3抑制剂、PDE4-抑制剂、PDE7-抑制剂、LTD4拮抗剂、EGFR-抑制剂、多巴胺激动剂、PAF拮抗剂、脂氧素A4衍生物、FPRL1调节剂、LTB<sub>4</sub>-受体(BLT1、BLT2)拮抗剂、组胺H<sub>1</sub>受体拮抗剂、组胺H<sub>4</sub>受体拮抗剂、双重组胺H<sub>1</sub>/H<sub>3</sub>-受体拮抗剂、PI3-激酶抑制剂、非受体酪氨酸激酶(如例如LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK或ITK)的抑制剂、MAP激酶(如例如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP)的抑制剂、NF- $\kappa$ B信号传导路径的抑制剂(如例如IKK2激酶抑制剂)、iNOS抑制剂、MRP4抑制剂、白三烯生物合成抑制剂(如例如5-脂肪加氧酶(5-L<sub>O</sub>)抑制剂、cPLA<sub>2</sub>抑制剂、白三烯A<sub>4</sub>水解酶抑制剂或FLAP抑制剂)、非类固醇消炎剂(NSAIDs)、CRTH<sub>2</sub>拮抗剂、DP<sub>1</sub>-受体调节剂、血栓素受体拮抗剂、另外的CCR<sub>3</sub>拮抗剂、CCR<sub>4</sub>拮抗剂、CCR<sub>1</sub>拮抗剂、CCR<sub>5</sub>拮抗剂、CCR<sub>6</sub>拮抗剂、CCR<sub>7</sub>拮抗剂、CCR<sub>8</sub>拮抗剂、CCR<sub>9</sub>拮抗剂、CCR<sub>30</sub>拮抗剂、CXCR<sub>3</sub>拮抗剂、CXCR<sub>4</sub>拮抗剂、CXCR<sup>2</sup>拮抗剂、CXCR<sub>1</sub>拮抗剂、CXCR<sub>5</sub>拮抗剂、CXCR<sub>6</sub>

拮抗剂、CX3CR3拮抗剂、神经激肽(NK1、NK2)拮抗剂、神经鞘胺醇1-磷酸酯受体调节剂、神经鞘胺醇1磷酸酯裂合酶抑制剂、腺苷受体调节剂(如例如A2a-激动剂)、嘌呤型受体的调节剂(如例如P2X7抑制剂)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活化剂、缓激肽(BK1、BK2)拮抗剂、TACE抑制剂、PPAR $\gamma$ 调节剂、Rho-激酶抑制剂、介白素1- $\beta$ 转化酶(ICE)抑制剂、Toll-样受体(TLR)调节剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、VLA-4拮抗剂、ICAM-1抑制剂、SHIP激动剂、GABA $\alpha$ 受体拮抗剂、ENaC-抑制剂、黑皮素受体(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)调节剂、CGRP拮抗剂、内皮素拮抗剂、TNF $\alpha$ 拮抗剂、抗-TNF抗体、抗-GM-CSF抗体、抗-CD46抗体、抗-IL-1抗体、抗-IL-2抗体、抗-IL-4抗体、抗-IL-5抗体、抗-IL-13抗体、抗-IL-4/IL-13抗体、抗-TSLP抗体、抗-0X40抗体、黏液调节剂、免疫治疗剂、抗气道肿胀的化合物、抗咳嗽化合物、VEGF抑制剂,以及两种或三种活性物质的组合。

[0781] 在一些实施例中,其他活性物质为倍他米美(betamimetics)、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、LTD4-拮抗剂、EGFR-抑制剂、CRTH2抑制剂、5-LO-抑制剂、组胺受体拮抗剂及SYK-抑制剂,以及两种或三种活性物质的组合,即:

[0782] • 倍他米美与皮质类固醇、PDE4-抑制剂、CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂,

[0783] • 抗胆碱能药与倍他米美、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂,

[0784] • 皮质类固醇与PDE4-抑制剂、CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂

[0785] • PDE4-抑制剂与CRTH2-抑制剂或LTD4-拮抗剂

[0786] • CRTH2-抑制剂与LTD4-拮抗剂。

[0787] 在这些实施例中,可将构成组合的化合物联合施用至个体。术语“联合施用”及“与……组合”包括在无特定时限的条件下,同时、并行或依次施用两种或更多种治疗剂。在实施方案中,这些药剂同时存在于细胞内或对象体内或同时发挥其生物学或治疗效果。在一实施方案中,这些治疗剂处于相同组合物或单位剂型中。在其他实施方案中,这些治疗剂处于单独组合物或单位剂型中。在某些实施方案中,第一药剂可在施用第二治疗剂之前(例如,分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、伴随其一起、或在其之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)进行施用。已知治疗药物与本发明药物组合物的“伴随施用”指在已知药物与本发明组合物两者均具有治疗效果的时间下施用该化合物及第二药剂。此类伴随施用可涉及相对于目标化合物的施用而同时(即,在相同时间下)、在其之前或之后施用药物。两种药剂的施用途径可不同,其中代表性施用途径在下文中更详细地描述。本领域技术人员将不难确定针对本发明特定药物及化合物的施用的适当时机、顺序及剂量。在一些实施方案中,这些化合物(例如,目标化合物及至少一种另外的化合物)彼此在二十四小时内,诸如彼此在12小时内,彼此在6小时内,彼此在3小时内,或彼此在1小时内进行施用。在某些实施例中,这些化合物彼此在1小时内进行施用。在某些实施例中,这些化合物大体上同时施用。大体上同时施用指这些化合物彼此在约10分钟或更少,诸如5分钟或更少,或1分钟或更少内施用至个体。

[0788] “伴随诊断”或“伴随诊断装置”指提供对安全有效地使用相应治疗产品必不可少的信息的体外诊断装置或成像工具。说明书中规定了将体外诊断伴随装置与特定治疗产品

一起使用的说明,以用于标记装置和相应治疗产品以及标记治疗产品的任何通用等价物和生物类似物。

[0789] 伴随诊断测试可以为几种形式,包括举例而言而非限制性的:筛查家族遗传模式和难以诊断的病症的测试;预测疾病的未来发展的预后测试;表明患者对方疗法的反应的治疗测试;评估处方疗法的有效性和适当剂量的监测测试;和分析患者复发疾病的风险的复发测试。参见Agarwal A等人,Pharmgenomics Pers Med.8:99-110 (2015),其通过引用整体并入本文。

[0790] h. 药物形式

[0791] 用于施用式1化合物及式2及2a共晶体或盐形式的合适制剂包括例如锭剂、胶囊、栓剂、溶液及粉剂等。药物活性化合物的含量应为占作为整体的组合物的0.05至90重量%,诸如0.1至50重量%范围。合适锭剂可(例如)通过将活性物质与已知赋形剂混合来获得,例如惰性稀释剂(诸如碳酸钙、磷酸钙或乳糖)、崩解剂(诸如玉米淀粉或褐藻酸)、黏合剂(诸如淀粉或明胶)、润滑剂(诸如硬脂酸镁或滑石粉)和/或用于延迟释放的药剂(诸如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯)。锭剂亦可包括若干层。

[0792] 包衣锭剂可相应地通过使用通常用于锭剂包衣的物质(例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石粉、二氧化钛或糖)包覆类似于锭剂所产生的核来制备。为了达成延迟释放或防止不相容性,该核亦可由许多层组成。类似地,锭剂包衣可由许多层组成以达成延迟释放,可能使用上述用于锭剂的赋形剂。

[0793] 含有本发明活性物质或其组合的糖浆或酏剂可另外含有甜味剂(诸如糖精、环己胺磺酸盐、甘油或糖)及香味增强剂(例如诸如香草醛或橙提取物的香料)。他们亦可含有悬浮佐剂或增稠剂(诸如羧基甲基纤维素钠)、湿润剂(诸如,例如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(诸如对羟基苯甲酸酯)。

[0794] 溶液以常规方式制备,例如,添加等渗剂、防腐剂(诸如对羟基苯甲酸盐)或稳定剂(诸如乙二胺四乙酸的碱金属盐),任选使用乳化剂和/或分散剂,而(例如)若使用水作为稀释剂,则有机溶剂可任选用作增溶剂或溶解助剂,且溶液可转移至注射小瓶或安瓿或输液瓶中。

[0795] 含有一种或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可例如通过将活性物质与惰性载体(诸如乳糖或山梨糖醇)混合并将他们装入至明胶胶囊中来制备。

[0796] 合适栓剂可通过例如与为此目的而提供的载体(诸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合来制备。

[0797] 可使用的赋形剂包括(例如)水、药学上可接受的有机溶剂(诸如石蜡(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能或多官能醇(例如乙醇或甘油))、载体(诸如例如天然矿物粉末(如高岭土、粘土、滑石粉、白垩))、合成矿物粉末(例如高度分散的硅酸及硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0798] 对于口服使用,除指定载体外,锭剂可明显含有添加剂(诸如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙)以及各种其他物质(诸如淀粉(例如,马铃薯淀粉)、明胶及其类似物)。亦可使用润滑剂(诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉)生产锭剂。在水性悬浮液的情况下,除了上述赋形剂之外,活性物质可与各种增味剂或着色剂组合。

[0799] 为了施用式1化合物及式2及2a共晶体或盐形式,可采用适用于吸入的制剂或药物制剂。可吸入制剂包括可吸入粉剂、含推进剂的计量剂量气雾剂或无推进剂可吸入溶液。在本发明范围内,术语无推进剂可吸入溶液亦包括准备好使用的浓缩或无菌可吸入溶液。可在本发明范围内使用的制剂在本说明书的下一部分中更详细地描述。

[0800] 根据本发明可使用的可吸入粉剂可含有单独或与合适生理上可接受的赋形剂混合的式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式。

[0801] 若式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式的活性物质为与生理上可接受的赋形剂的混合物存在,则可使用以下生理上可接受的赋形剂来制备这些本发明可吸入粉剂:单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖及多糖(例如右旋糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、盐(例如氯化钠、碳酸钙)或这些赋形剂的混合物。在一些实例中,使用单糖或二糖,诸如乳糖或葡萄糖,例如以其水合物的形式,例如乳糖,诸如乳糖单水合物。

[0802] 在本发明可吸入粉剂的范围内,赋形剂具有至多250 $\mu\text{m}$ ,诸如10至150 $\mu\text{m}$ ,且包括在15至80 $\mu\text{m}$ 的最大平均粒度。有时向上述赋形剂中加入平均粒径为1至9 $\mu\text{m}$ 的更精细赋形剂部分似乎为合适的。这些更精细赋形剂亦选自上文所列的可能赋形剂群组。最后,为了制备本发明可吸入粉剂,将诸如具有0.5至10 $\mu\text{m}$ ,包括1至5 $\mu\text{m}$ 的平均粒度的式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式的微粉化活性物质添加至赋形剂混合物。通过研磨及微粉化并最终将各成分混合在一起来制备本发明可吸入粉剂的方法在现有技术中已知的。

[0803] 本发明可吸入粉剂可使用现有技术已知的吸入器进行施用。

[0804] 含有推进剂气体的本发明吸入气雾剂可包含溶解于推进剂气体中或呈分散形式的式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式。式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式可包含于单独制剂或常用制剂中,其中他们均为溶解的,均为分散的或者在各情况下仅一种组分为溶解的而另一者为分散的。可用于制备吸入气雾剂的推进剂气体为在现有技术中已知的。合适推进剂气体选自烃(诸如正丙烷、正丁烷或异丁烷)及卤代烃(诸如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物)。上述推进剂气体可单独或混合使用。在一些实例中,推进剂气体选自TG134a及TG227的经卤化烷烃衍生物及其混合物。

[0805] 推进剂驱动的吸入气雾剂亦可含有其他成分,诸如助溶剂、稳定剂、界面活性剂、抗氧化剂、润滑剂及pH调整剂。所有这些成分为此项技术中已知。

[0806] 上述本发明推进剂驱动的吸入气雾剂可使用此项技术中已知的吸入器进行施用(MDI=计量剂量吸入器)。

[0807] 此外,本发明式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式的活性物质可呈无推进剂可吸入溶液及悬浮液的形式进行施用。所用溶剂可为含水的或含醇的,诸如乙醇溶液。溶剂可为水本身或水与乙醇的混合物。乙醇与水相比的相对比率不受限制,但最大值在一些实例中为至多70体积%,诸如至多60体积%且包括至多30体积%。其余体积由水组成。使用合适酸将包含式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式的溶液或悬浮液调整至pH值为2至7,诸如2至5。可使用选自无机酸或有机酸的酸来调整pH。特别合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和/或磷酸。特别合适的有机酸的实例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸和/或丙酸等。在一些实例中,无机酸为盐酸及硫酸。亦可能使用已经与活性物质中的一者形成酸加成盐的酸。在一些实例中,使用的有机酸为抗坏

血酸、富马酸及柠檬酸。若需要,可使用上述酸的混合物,特别是在酸除酸化性质外还具有其他性质(例如作为香料、抗氧化剂或络合剂)的情况下,例如诸如柠檬酸或抗坏血酸。根据本发明,在一些实例中,使用盐酸来调整pH。

[0808] 若需要,可在这些制剂中省去添加四乙酸乙二酸(EDTA)或其已知盐的一种(四乙酸乙二酸钠)作为稳定剂或络合剂。其他实施例可含有此化合物或这些化合物。在一实施例中,基于四乙酸乙二酸钠的含量为小于100mg/100ml,诸如小于50mg/100ml,且包括小于20mg/100ml。在一些实例中,使用其中四乙酸乙二酸钠的含量为0至10mg/100ml的可吸入溶液。可将助溶剂和/或其他赋形剂添加至无推进剂可吸入溶液中,诸如那些含有羟基或其他极性基团的溶液,例如醇-特别是异丙醇、二醇-特别是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油、聚氧亚乙基醇及聚氧亚乙基脂肪酸酯。术语赋形剂及添加剂在本文中表示任何药学上可接受的物质,其不为活性物质,但其可与活性物质一起在生理上合适的溶剂中调配,以改善活性物质制剂的定性性质。在一些实施例中,这些物质无药理学作用,或与期望疗法搭配,无可察觉或至少无非期望药理学作用。赋形剂及添加剂包括(例如)界面活性剂,诸如大豆卵磷脂、油酸;山梨糖醇酯,诸如聚山梨醇酯;聚乙烯吡咯烷酮;其他稳定剂;络合剂;保证或延长成品药物制剂的保质期的抗氧化剂和/或防腐剂;香料;维生素和/或此项技术中已知的其他添加剂。添加剂亦包括药学上可接受的盐,诸如作为等渗剂的氯化钠。

[0809] 在一些实施例中,赋形剂包括抗氧化剂诸如抗坏血酸(例如,限制条件为其尚未用于调整pH)、维生素A、维生素E、生育酚及类似维生素及人类身体中出现的维生素原。

[0810] 防腐剂可用于保护制剂免受病原体污染。合适防腐剂为此项技术中已知的那些,特别是的乙酰基吡啶鎓氯化物、氯化苄二甲胺或苯甲酸或苯甲酸盐(诸如苯甲酸钠),其浓度为现有技术已知的浓度。上述防腐剂可以至多50mg/100ml,诸如在5至20mg/100ml的浓度存在。

[0811] 在一些实施例中,除了溶剂水及式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式之外,制剂仅包含氯化苄二甲胺及四乙酸乙二酸钠。在一实施例中,不存在四乙酸乙二酸钠。

[0812] 本发明化合物的剂量自然地高度取决于施用的方法及所治疗的病患。当通过吸入进行施用时,式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式的特征在于即使在 $\mu\text{g}$ 范围的剂量下亦具有高效力。式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式亦可在 $\mu\text{g}$ 范围以上有效使用。例如,剂量可为在克范围内。

[0813] 在另一方面中,本发明关于上述药物制剂本身,其特征在于他们含有式1化合物或式2及2a共晶体或盐形式,特别是可通过吸入进行施用的上述药物制剂。

[0814] 以下制剂实例说明本发明而不限其范围:

[0815] i. 药物制剂的实例

|           | 锭剂                 | 每锭剂    |
|-----------|--------------------|--------|
|           | 活性物质 <b>1、2或2a</b> | 100 mg |
|           | 乳糖                 | 140 mg |
| [0816] A) | 玉米淀粉               | 240 mg |
|           | 聚乙烯吡咯烷酮            | 15 mg  |
|           | 硬脂酸镁               | 5 mg   |
|           |                    | 500 mg |

[0817] 将精细研磨的活性物质、乳糖及一些玉米淀粉混合在一起。使混合物过筛,随后用聚乙烯吡咯烷酮水溶液润湿,捏合,湿法制粒并干燥。使颗粒、其余玉米淀粉及硬脂酸镁过筛并混合在一起。将混合物压制成合适形状及尺寸的锭剂。

|           | 锭剂                 | 每锭剂    |
|-----------|--------------------|--------|
|           | 活性物质 <b>1、2或2a</b> | 80 mg  |
|           | 乳糖                 | 55 mg  |
|           | 玉米淀粉               | 190 mg |
| [0818] B) | 微晶纤维素              | 35 mg  |
|           | 聚乙烯吡咯烷酮            | 15 mg  |
|           | 羧甲基淀粉钠             | 23 mg  |
|           | 硬脂酸镁               | 2 mg   |
|           |                    | 400 mg |

[0819] 将精细研磨的活性物质、一些玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯吡咯烷酮混合在一起,使混合物过筛并与其余玉米淀粉及水一起处理以形成颗粒,将其干燥并过筛。添加羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁并混合,并将混合物压制成适宜大小的锭剂。

|           | 安瓿溶液               |       |
|-----------|--------------------|-------|
|           | 活性物质 <b>1、2或2a</b> | 50 mg |
| [0820] C) | 氯化钠                | 50 mg |
|           | 注射用水               | 5 ml  |

[0821] 将活性物质以其自身的pH值或任选在pH5.5至6.5下溶解于水中并添加氯化钠以使溶液等渗。过滤所得溶液以移除热原,并将滤液在无菌条件下转移到安瓿中,然后将其灭菌并热封。安瓿含有5mg、25mg及50mg的活性物质。

#### 计量气雾剂

|        |    |                           |        |
|--------|----|---------------------------|--------|
| [0822] | D) | 活性物质 <b>1、2或2a</b>        | 0.005  |
|        |    | 山梨糖醇三油酸酯                  | 0.1    |
|        |    | 单氟三氯甲烷及TG134a : TG227 2:1 | 补足至100 |

[0823] 将悬浮液转移至带有计量阀的已知气雾剂容器中。每次启动较佳释放50μl悬浮液。若需要,活性物质亦可以更高的剂量(例如0.02重量%)释放。

#### 溶液(单位mg/100ml)

|        |    |                    |          |               |
|--------|----|--------------------|----------|---------------|
| [0824] | E) | 活性物质 <b>1、2或2a</b> | 333.3 mg | 可以常用方法来准备此溶液。 |
|        |    | 氯化苄二甲烃铵            | 10.0 mg  |               |
|        |    | EDTA               | 50.0 mg  |               |
|        |    | HCl (1N)           | 加至pH 2.4 |               |

液。

#### 可吸入粉剂

|        |    |                    |          |
|--------|----|--------------------|----------|
| [0825] | F) | 活性物质 <b>1、2或2a</b> | 12 μg    |
|        |    | 乳糖单水合物             | 补足至25 mg |

[0826] 以常用方式通过混合个别成分来制备可吸入粉剂。

[0827] j. 适应症

[0828] 提供通过治疗经诊断患有认知相关疾病的对象/患者来改善认知疾病的认知或其他症状的方法。这些方法的方面包括调节CCR3,例如使用CCR3调节剂,以足以治疗患者的认知相关疾病的方式。这些方法包括用可口服且生物可利用的组合物(包含上述式1化合物、式2或2a共晶体或盐或式3制剂)治疗认知相关疾病。如上所总结及下文所更详细描述,本发明实施方案可治疗多种衰老相关损伤,例如认知相关疾病。在一些实例中,目标病症为与神经退行相关的认知相关疾病病症,例如,如由神经受损(诸如一种或多于一种神经生成减少)所证明,例如,如由当与未患病组织相比较时BrdU或EdU阳性细胞、Ki67阳性细胞及Dcx阳性细胞数量减少所表现。可将调节CCR3的组合物施用至经诊断患有认知相关疾病的患者/对象,这些认知相关疾病为诸如(以实例方式而非限制):轻度认知障碍(MCI);阿兹海默氏症;帕金森氏病;额颞叶型痴呆(FTD);亨丁顿氏症;肌萎缩性侧索硬化症(ALS);多发性硬化症(MS);青光眼;肌强直性营养不良;痴呆;进行性核上性麻痹症(PSP);共济失调;多系统萎缩;及衰弱(frailty);他们在下文进一步描述。本发明方法可还包括通过测量认知或身

体改善来监测神经退行性疾病进展的改善。

[0829] 提供通过治疗经诊断患有运动障碍的对象/患者来改善运动协调、功能或其他症状的方法。这些方法的方面包括调节CCR3,例如使用CCR3调节剂,以足以治疗患者的运动障碍的方式。这些方法包括用可口服且生物可利用的组合物(包含上述式1化合物、式2或2a共晶体或盐或式3制剂)治疗运动障碍。如上所总结及下文所更详细描述,本发明实施例可治疗多种衰老相关损伤,例如运动障碍。在一些实例中,目标病症为与神经退行相关的运动障碍,例如,如由神经受损(诸如一种或多于一种神经生成减少)所证明,例如,如由当与未患病组织相比较时BrdU或EdU阳性细胞、Ki67阳性细胞及Dcx阳性细胞数量减少所表现。可将调节CCR3的组合物施用至经诊断患有运动障碍的患者/对象,这些运动障碍为诸如(以实例方式而非限制):帕金森氏病;帕金森氏症;路易体痴呆;共济失调;肌张力障碍;颈肌张力障碍;舞蹈症;亨丁顿氏症,多系统萎缩;痉挛;进行性核上性麻痹症;迟发性运动障碍;妥瑞症候群;及震颤;他们在下文进一步描述。本发明方法可还包括通过测量认知或身体改善来监测神经退行性疾病进展的改善。

[0830] 轻度认知障碍(M.C.I.)为一种较轻的认知失调,其表现为记忆或其他心智功能(诸如计划、遵循指示、或做决定)问题随着时间推移而恶化,而整体心智功能及日常活动不受影响。因此,尽管通常不会发生显著神经元死亡,但衰老脑中的神经元易受到结构、突触完整性及突触分子处理的亚致死性年龄相关改变的影响,他们全部损害认知功能。罹患或处于发展衰老相关认知障碍的风险的个体(其将受益于用本发明目标化合物治疗,例如,通过本文所公开的方法)亦包括任何年龄的罹患归因于衰老相关病症的认知障碍的个体;及任何年龄的经诊断患有衰老相关病症(其通常伴有认知障碍)的个体,其中该个体尚未开始出现认知障碍的症状。此类衰老相关病症的实例以非限制的方式包括下文所列的那些。

[0831] 阿兹海默氏症。阿兹海默氏症的特征在于认知功能的进行性必然损失,其与大脑皮质及皮质下灰质中的老年斑数量过量以及 $\beta$ -淀粉样蛋白及由Tau蛋白组成的神经原纤维缠结过量相关。常见形式影响>60岁的人,且其发病率随着年龄增长而增加。其占老年痴呆症的65%以上。

[0832] 尚未知晓阿兹海默氏症的病因。该疾病约15%至20%的病例发生在家庭中。其余所谓的散发病例具有一些遗传相关性。该疾病在大多数早发性及一些迟发性病例中具有体染色体显性遗传模式,但不具有可变晚期外显率。环境因素为主动调查的焦点。

[0833] 在疾病过程中,突触(且最终为神经元)在大脑皮质、海马体及皮质下结构(包括Meynert氏基底核(nucleus basalis of Meynert)中的选择性细胞损失)、蓝斑及背腹棘核(nucleus raphe dorsalis)中损失。在脑部某些区域(早期疾病为顶叶及颞叶皮质,晚期疾病为前额叶皮质)中脑葡萄糖的使用及灌注减少。神经炎或老年斑(由淀粉样蛋白核周围的轴突、星形胶质细胞及神经胶质细胞组成)及神经原纤维缠结(由配对螺旋状纤维组成)在阿兹海默氏症的发病机制中起作用。老年斑及神经原纤维缠结随正常衰老而发生,但他们在阿兹海默氏症患者中更普遍。

[0834] 帕金森氏病(Parkinson's Disease)。帕金森氏病(PD)为一种特发性缓慢进行性退化性CNS病症,其特征不在于运动缓慢及减少(运动徐缓)、肌肉强直、静止性震颤(肌张力障碍)、肌肉僵硬及姿势不稳定。最初认为PD主要为运动障碍,但现在认为其亦导致抑郁及情绪变化。PD亦可影响认知、行为、睡眠、自主功能及感觉功能。最常见的认知障碍包括注意力

及集中力、工作记忆、执行功能、产生语言及视觉空间功能受损。PD的特征为与运动功能降低有关的症状通常先于与认知障碍有关的症状,此有助于疾病的诊断。

[0835] 在原发性帕金森氏病中,黑质、蓝斑及其他脑干多巴胺性细胞群的着色神经元退化。原因未知。投射至尾状核及壳核的黑质神经元的损失导致这些区域中神经递质多巴胺的缺乏。发病一般在40岁以后,在年龄较大的年龄组中发病率增加。

[0836] 每年约有60,000美国人被新诊断出帕金森氏病,且目前影响大约一百万美国人。尽管PD本身不致命,但其并发症为美国第十四大死因。目前,PD无法治愈,且治疗一般用于控制症状,在晚期严重情况下进行手术。

[0837] PD的治疗选项包括施用药品以帮助控制运动缺陷。这些选项增加或替代PD患者具有低脑浓度的神经递质多巴胺。此类药物包括:卡比多巴(carbidopa)/左旋多巴(levodopa)(其在大脑中产生更多多巴胺);阿朴吗啡(apomorphine)、普拉克索(pramipexolole)、罗匹尼罗(pramipexolole)及罗替戈汀(rotingotine)(多巴胺激动剂);司来吉兰(selegiline)及雷沙吉兰(rasagiline)(防止多巴胺分解的MAO-B抑制剂);恩他卡朋(entacapone)及托卡朋(tolcapone)(儿茶酚-O-甲基转移酶[COMT]抑制剂,他们使大脑中存在更多左旋多巴);苄托品(benzotropine)及三己苯尼迪(trihexyphenidyl)(抗胆碱能药);及金刚烷胺(控制震颤及僵直)。亦常见使用锻炼/物理治疗来帮助维持身体及心智功能。

[0838] 然而目前治疗PD症状的治疗选项为非治愈性,且不能预防疾病进展。此外,目前的药物往往在晚期PD失去功效。最常开处方的药物左旋多巴通常在开始药疗后5至10年内导致不良反应。这些不良反应可为严重的,且可导致运动波动及剂量之间的运动控制的不可预测波动以及难以管理的痉挛/抽搐(运动障碍),且甚至与PD本身的症状一样无能为力。因此,存在对具有新颖作用机制的新颖疗法的需要,其可与当前PD药物一起施用或与的组合。

[0839] 帕金森氏症(Parkinsonism)。继发性帕金森氏症(亦称为非典型帕金森氏病或帕金森氏加(Parkinson's plus))源自归因于其他特发性退化性疾病、药物或外毒素的基底神经节中多巴胺的作用丧失或干扰。继发性帕金森氏症的最常见病因为摄入抗精神病药物或利血平(reserpine),其通过阻断多巴胺受体产生帕金森氏症。不常见病因包括一氧化碳或锰中毒、脑积水、结构性病灶(影响中脑或基底神经节的肿瘤、梗塞)、硬膜下血肿及退化性病症(包括黑质纹状体退化)。某些疾病,如进行性核上性麻痹症(PSP)、多系统萎缩(MSA)、皮质基底核退化症(CBD)及路易体痴呆(DLB),可在做出特定诊断所必需的主症之前显示帕金森氏症症状,且因此可被标记为“帕金森氏症”。

[0840] 评估PD的进展

[0841] 已使用若干评定量表来评估PD的进展。使用最广泛的量表包括统一帕金森氏病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale,UPDRS,于1987年提出)(J.Rehabil Res.Dev.,2012 49(8):1269-76)及Hoehn与Yahr量表(Neruoology,1967 17(5):427-42)。其他量表包括运动障碍协会(MDS)更新的UPDRS量表(MDS-UPDRS)以及Schwab与England日常生活活动(ADL)量表。

[0842] UPDRS量表评估31个项目,他们构成三个子量表:(1)心智、行为及情绪;(2)日常生活活动;及(3)运动检查。Hoehn与Yahr量表将PD分为具有考虑周到的子阶段的五个阶段:0-无疾病征兆;1-仅在一侧出现症状;1.5-一侧症状,但亦涉及颈部及脊柱;2-两侧症状,无平

衡障碍;2.5-轻微两侧症状,在提供“拉”测试时恢复;3-轻度至中度疾病的平衡障碍;4-严重残疾,但能独立行走或站立;及5-在无帮助下需要轮椅或卧床。Schwab与England量表将PD分类为若干百分比(从100%-完全独立至10%-完全依赖)。额颞叶型痴呆。额颞叶型痴呆(FTD)为一种由大脑额叶进行性退化引起的疾病。随着时间推移,退化可进展至颞叶。FTD占早老年痴呆病例的20%,仅次于阿兹海默氏症(AD)的盛行率。基于受影响的额叶及颞叶的功能将症状分为三组:

[0843] 行为变异型FTD(bvFTD),其症状包括一方面表现为嗜睡及非自发性,且另一方面解除抑制;进行性非流畅性失语症(PNFA),其中观察到归因于发音困难、语音和/或句法错误的语音流畅性降低,但是保留了词汇理解;及语义性痴呆(SD),其中患者保持流利的正常语音及句法,但在命名及词汇理解方面越来越困难。所有FTD患者常见的其他认知症状包括执行功能及注意力受损。其他认知能力(包括知觉、空间技能、记忆及实践)通常保持完好。通过在结构MRI扫描中观察额叶和/或前颞叶萎缩可诊断FTD。

[0844] 存在许多形式的FTD,其中任何一种可使用目标方法及组合物进行治疗或预防。例如,额颞叶型痴呆的一种形式为语义性痴呆(SD)。SD的特征在于在言语及非言语领域均丧失语义记忆。SD患者经常存在对词汇发现困难的痛苦。临床征兆包括流畅性失语、举名不能、词汇意义理解能力受损、及联想性视觉无领悟力(无法匹配语义相关的图片或对象)。随着疾病进展,通常发现行为及人格改变与额颞叶型痴呆中所发现那些情况类似,尽管病例被描述为几乎无后期行为症状的“纯粹的”语义性痴呆。结构性MRI影像显示颞叶萎缩的特征图(主要在左侧),其中下方累及大于上方,前颞叶萎缩大于后方。

[0845] 作为另一实例,额颞叶型痴呆的另一形式为皮克氏病(Pick's disease, PiD, 亦为PcD)。该疾病的关键特征为神经元中tau蛋白的堆积,积聚成称为“皮克体(Pick bodies)”的银染色球形聚集体。症状包括语音丧失(失语症)及痴呆。眶额功能障碍患者可能会变得具有攻击性且在社交不恰当。

[0846] 他们可能会偷窃或显示强迫性或重复性刻板行为。背内侧或背外侧额叶功能障碍患者可能表现出缺乏关注、淡漠或自发性下降。患者可表现出自我监测缺失、自我意识异常及无法领会意义。

[0847] 在双侧后外侧眶额叶皮质及右前脑岛中损失灰质的患者可能会表现出进食行为的变化,诸如病理性嗜甜食。在前外侧眶额叶皮质中损失更多局灶性灰质的患者可能会发展摄食过度。虽然一些症状最初可缓解,但疾病进展且患者通常在二至十年内死亡。

[0848] 亨丁顿氏症。亨丁顿氏症(HD)为一种遗传性进行性神经退行性疾病,其特征不在于情绪、行为及精神的发展异常;智力或认知功能损失;及运动异常(运动障碍)。HD的典型症状包括舞蹈症的发展,可影响面部、手臂、腿部或躯干的自主、快速、不规则、反射运动,以及认知下降,包括逐渐失去思考过程及获得的智力能力。可能存在对记忆、抽象思维及判断的损害;对时间、地点或身份知觉不当(定向力障碍);焦虑不安增加;及人格改变(人格分裂)。尽管症状通常在生命的第四十或第五十年期间变得明显,但发病年龄可变且范围从幼儿期到成人晚期(例如,70多岁或80多岁)。

[0849] HD在家庭内呈体染色体显性性状传播。由于染色体4上基因(4p16.3)内的编码指令的异常长序列或“重复”,该病症发生。与HD相关的神经系统功能的进行性丧失起因于大脑某些区域(包括基底神经节及大脑皮质)中神经元的损失。

[0850] 肌萎缩性侧索硬化症。肌萎缩性侧索硬化症(ALS)为一种快速进展、必定致命的神经疾病,其攻击运动神经元。最初注意到肌肉无力及萎缩以及前角细胞功能障碍的症状最常见在手部且较不常见于足部。发病部位为随机的,且进展为不对称的。抽筋为常见的,且可先于衰弱。极少有病人能存活30年;50%死于发病3年内,20%存活5年,10%存活10年。

[0851] 诊断特征包括在成人生命的中期或晚期发病及进行性广泛运动参与而无感觉异常。神经传导速度正常,直至疾病晚期。最近的研究亦记录认知障碍的表现,特别是的实时言语记忆、视觉记忆、语言及执行功能的降低。

[0852] 已经报导甚至在ALS患者的正常出现的神经元中细胞体面积、突触数量及总突触长度的减少。已表明当活化区的可塑性达到极限时,突触的持续损失可导致功能损伤。促进形成新的突触或预防突触丧失可维持这些患者的神经元功能。

[0853] 多发性硬化症。多发性硬化症(MS)的特征在于CNS功能障碍的各种症状及征兆,其缓解并复发性加重。最常见存在的症状为一或多个肢体、躯干或面部一侧的感觉异常;腿或手的无力或笨拙;或视觉障碍,例如,一只眼睛中的部分失明及疼痛(球后视神经炎)、视力模糊或眩晕。常见认知障碍包括记忆(获取、保留及检索新信息)、注意力及集中力(特别是分散注意力)、信息处理、执行功能,视觉空间功能及言语流畅性的损伤。常见早期症状为眼部麻痹(其导致双重视力(复视))、一或多个肢体的短暂虚弱、肢体轻微僵硬或异常易疲劳、轻微步态障碍、膀胱控制困难、眩晕、及轻度情绪障碍;他们全部指示分散CNS受累且通常确认疾病之前数月或数年发生。过热可加重症状及征兆。

[0854] 过程差异很大,无法预测,且(在大多数患者中)为间歇性。起初,数月或数年的缓解可分开发作,特别是当疾病以球后视神经炎开始时。然而,一些患者经常发作并迅速失能;少数过程可迅速进展。

[0855] 青光眼。青光眼是一种影响视网膜神经节细胞(RGC)的常见神经退行性疾病。证据支持在突触及树突(包括RGC中)存在分隔退化程序。最近证据亦指示,老年人认知障碍与青光眼之间存在相关性(Yochim BP等人,Prevalence of cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms among older adults with glaucoma. J Glaucoma. 2012;21(4):250-254)。

[0856] 肌强直性营养不良。肌强直性营养不良(DM)是一种以营养不良肌无力及肌强直为特征的体染色体显性多系统病症。分子缺陷为染色体19q上肌动蛋白蛋白激酶基因的3'非转译区中的扩增三核苷酸(CTG)重复。症状可发生在任何年龄段,且临床严重程度范围广泛。肌强直在手部肌肉中是突出的,且即使在轻度病例中,上睑下垂亦为常见的。在重度病例中,会出现明显的周围肌肉无力,常伴有白内障、过早秃顶、手斧相、心律不整、睾丸萎缩、及内分泌异常(例如,糖尿病)。精神发育迟缓在严重先天性形式中为常见的,同时在病症的较轻度成人形式中观察到与衰老有关的额叶及颞叶认知功能(特别是语言及执行功能)的下降。受严重影响的人员在50几岁时死亡。

[0857] 痴呆。痴呆描述一类具有影响思维及社交能力足够严重以致干扰日常功能的症状的病症。除上文所讨论的衰老相关病症的晚期阶段中所观察到的痴呆之外,其他痴呆实例包括下文所述的血管性痴呆及路易体痴呆。

[0858] 在血管性痴呆或“多发性梗塞性痴呆”中,认知障碍是由对大脑的血液供应问题所引起,典型地由一系列轻微中风,或有时在其他较小中风之前或之后的一个大中风所引起。

血管病灶可为弥漫性脑血管疾病的结果,诸如小血管疾病或局部病灶或两者兼有。罹患血管性痴呆的患者在急性脑血管事件后急性或亚急性地出现认知障碍,此后观察到进行性认知下降。认知障碍为类似于阿兹海默氏症中所观察到的那些,包括语言、记忆、复杂视觉处理或执行功能障碍,尽管大脑中的相关变化不归因于AD病理,而是由于脑部慢性血流减少,最终导致痴呆。单光子发射计算机断层摄影法(SPECT)及正子发射断层摄影法(PET)神经造影可用于确认多发性梗塞性痴呆的诊断以及涉及精神状态检查的评估。

[0859] 路易体痴呆。

[0860] 路易体痴呆(DLB)(亦已知为多种其他名称,包括路易体性痴呆、弥漫性路易体病、皮质性路易体病及路易型老年痴呆)是一种痴呆类型,其解剖学特征为在神经元中存在路易体( $\alpha$ -突触核蛋白及泛素蛋白质凝块),其在死后脑组织学中可检测。其主要特征为认知(特别是执行功能)下降。警觉性及短期记忆力将上升及下降。

[0861] 具有生动且详细的图片的永久性或复发性视觉幻觉通常为早期诊断症状。DLB在其早期阶段经常与阿兹海默氏症和/或血管性痴呆混淆,尽管,其中阿兹海默氏症通常开始地相当缓慢,DLB通常具有快速或急性发作。DLB症状亦包括类似于帕金森氏病的运动症状的运动症状。DLB通过痴呆症状相对于帕金森氏症状出现的时间框架区别于有时发生在帕金森氏病中的痴呆。当痴呆系帕金森氏症发作超过一年后发作时将诊断为伴有痴呆的帕金森氏病(PDD)。当认知症状与帕金森氏症状同一时间或在其一年内开始时,诊断为DLB。

[0862] 治疗DLB是一个复杂过程,且需要多方面的方法。(Neurology, 201789:1-13)。如多巴胺能及抗胆碱能药物的典型帕金森氏症疗法可加剧认知及行为症状。最佳治疗通常利用药理学(运动、认知训练及护理人元导向训练)及非药理学方法两者。对于认知症状,可施用乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齐(donepezil)),亦可施用NMDA受体拮抗剂(美金刚胺(memantine))。对于神经精神症状,乙酰胆碱酯酶抑制剂可改善淡漠及幻觉。不幸地,抗精神病药增加DLB患者的死亡风险。在DLB患者中,运动症状对多巴胺能治疗反应较差,且可加剧精神病风险。可使用左旋多巴,但仅限低阈值剂量,因此在治疗DLB的新颖药剂领域存在明显需求。

[0863] 进行性核上性麻痹症。进行性核上性麻痹症(PSP)是一种脑部病症,其导致步态及平衡控制的严重且进行性问题,以及复杂的眼球运动及思维问题。该疾病的典型症状之一为无法正确瞄准眼睛,其由于大脑区域中协调眼球运动的病灶而发生。一些个体将此效果描述为模糊。受影响的个体通常显示情绪及行为改变,包括抑郁及淡漠以及进行性轻度痴呆。该疾病的长名称指示,该疾病缓慢开始并持续恶化(进行性),并通过损害大脑中位于称为核的豌豆大小结构上方的控制眼球运动的特定部位(核上)而导致虚弱(麻痹)。PSP首次在1964年被描述为一种独特疾病,当时三位科学家发表一篇将该病症与帕金森氏病区分的论文。其有时被称为思蒂尔-理查逊-欧尔雪夫斯基(Steele-Richardson-Olszewski)症候群,反映定义该病症的科学家的组合名字。虽然PSP进行性地变得更糟,但无人死于PSP本身。

[0864] 共济失调。患有共济失调的人在协调方面有问题,因为控制运动及平衡的神经系统部分受到影响。共济失调可影响指、掌、臂、腿、躯干、语音及眼球运动。字组共济失调常用于描述可能与感染、损伤、其他疾病或中枢神经系统中的退化性改变相关的不协调症状。共济失调亦用于表示一组称为遗传性及散发性共济失调的神经系统的特定退化性疾病,其为

国家共济失调基金会(National Ataxia Foundation)的主要重点。

[0865] 多系统萎缩症。多系统萎缩症(MSA)是一种退化性神经疾病。MSA与大脑特定区域的神经细胞的退化相关联。此细胞退化引起运动、平衡及身体其他自主神经功能(诸如膀胱控制或血压调节)的问题。

[0866] MSA的病因未知,且未发现具体的风险因素。约55%的病例发生于男性,其中典型的发病年龄在50岁末尾至60岁出头。MSA经常显示一些与帕金森氏病相同的症状。然而,MSA患者通常对用于帕金森氏病的多巴胺药物显示最小(若存在)反应。

[0867] 肌张力障碍。肌张力障碍是一种涉及持续不自主肌肉收缩的病症。此类收缩可表现为扭曲的重复运动。此病症可影响整个身体或身体的特定部位,各自称为全身性肌张力障碍或局部肌张力障碍。颈肌张力障碍可导致颈部肌肉持久或间歇性收缩。肌张力障碍无法治愈。目前的治疗方法包括卡比多巴-左旋多巴、三己苯尼迪、苄托品、四苯那嗪(tetrabenazine)、地西泮(diazepam)、可那氮平(clonazepam)、巴氯芬(baclofen)、物理疗法、语音疗法、拉伸、按摩及侵入式手术。

[0868] 衰弱。衰弱症候群(“衰弱”)是一种以功能及身体衰退为特征的老年症候群,包括活动能力减退、肌无力、身体慢、耐力差、体力活动低、营养失调及非自主体重减轻。这些衰退通常伴随且为诸如认知功能障碍及癌症的疾病的后果。然而,即使无疾病,亦可发生衰弱。罹患衰弱的个体因骨折、意外跌倒、残疾、合并症及过早死亡而具有增加的负面预后风险。(C.Buigues等人,Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial, Int.J.Mol.Sci.2016,17,932)。此外,罹患衰弱的个体的高等医疗保健支出的发生率有所增加。(同上)

[0869] 衰弱的常见症状可通过特定类型的测试来确定。例如,非刻意重量损失涉及损失至少10磅或大于前一年体重的5%;肌无力可通过握力减小基线(针对性别及BMI进行调整)的最低20%来确定;身体慢度可基于步行15英尺距离所需的时间;耐力差可通过个体对疲惫的自我报告来确定;及体力活动低可使用标准化问卷来测量。(Z.Palace等人,The Frailty Syndrome, Today's Geriatric Medicine 7(1), at 18(2014))。

[0870] 在一些实施例,将目标方法及组合物应用于减缓与衰老相关的认知、运动或其他年龄相关损伤的进展。换言之,个体的认知、运动或其他能力在通过所公开方法的治疗之后比在通过所公开方法的治疗之前或不进行治疗下降更缓慢。在一些此类实例中,目标治疗方法包括测量在治疗后认知、运动或其他年龄相关能力下降的进展,并确定下降的进展减少。在一些此类实例中,通过与参考比较来进行确定,例如在治疗之前个体的下降速率,例如,如通过在施用个体血液产物之前的两个或更多个时间点之前测量认知、运动或其他年龄相关能力所确定。

[0871] 亦将目标方法及组合物应用于稳定个体(例如,罹患衰老相关认知下降的个体或处于罹患衰老相关认知下降风险的个体)的认知、运动或其他能力。例如,个体可表现出一些衰老相关认知障碍,且在使用所公开方法治疗之前所观察到的认知障碍的进展将在经所公开方法治疗后停止。作为另一实例,个体可处于发展衰老相关认知下降的风险(例如,个体可为年龄在50岁或更大,或可业经被诊断患有衰老相关病症),且在经所公开方法治疗之后相比使用所公开方法治疗之前,该个体的认知能力大体上无变化,即,可检测到无认知下降。

[0872] 亦将目标方法及组合物应用于减轻罹患衰老相关损伤的个体的认知、运动或其他年龄相关损伤。换言之,经目标方法治疗后,个体的受影响能力得到改善。例如,相对于在经目标方法治疗之前在个体中所观察的认知能力,个体的认知能力在经目标方法治疗后增加(例如)2倍或更多、5倍或更多、10倍或更多、15倍或更多、20倍或更多、30倍或更多或40倍或更多,包括50倍或更多、60倍或更多、70倍或更多、80倍或更多、90倍或更多或100倍或更多。

[0873] 在一些实例中,经目标方法及组合物治疗恢复罹患衰老相关认知或运动下降的个体的认知、运动或其他能力至(例如)个体为约40岁或更少时的水平。换言之,认知或运动损伤被消除。

[0874] k. 诊断及监测神经退行相关疾病的改善的方法

[0875] 普通技术人员将认识到,在诊断及监测疾病进展及神经退行相关疾病的改善的多种方法中,以下类型的评估可单独使用或与罹患神经退行性疾病的个体组合使用。呈现以下类型的方法作为实例且不限于所述方法。普通技术人员将认识到,监测疾病的其他方法将可用于实施本发明。那些方法亦可由本发明方法涵盖。

[0876] i. 一般认知

[0877] 本发明方法还包括监测药物或治疗对个体治疗认知障碍和/或年龄相关痴呆的效果的方法,该方法包括比较治疗前后的认知功能。普通技术人员将认识到,存在评估认知功能的熟知方法。例如,且不以限制的方式,该方法可包括基于医学病史、家族病史、经由专门治疗痴呆及认知功能的临床医师的身体及神经学检查、实验室试验及神经心理学评估来评估认知功能。本发明涵盖的其他实施例包括:意识的评估,诸如使用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale) (EMV);精神状态检查,包括简化心理测试评分(AMTS)或小心理状态检查(MMSE) (Folstein等人, J. Psychiatr. Res 1975;12:1289-198);对更高功能的整体评估;诸如通过眼底镜检查评估颅内压。

[0878] 在一实施例中,周围神经系统的检查可用于评估认知功能,其包括以下任一种:嗅觉、视野及视觉敏锐度、眼球运动及瞳孔(交感神经及副交感神经)、面部感觉功能、面部及肩带肌肉强度、听力、味觉、咽部运动及反射、舌头运动,他们可单独进行测试(例如,视觉敏感度可通过Snellen图表进行测试;反射锤用于测试反射,包括咬肌、肱二头肌及三头肌肌腱、膝腱、脚踝及足底(即, Babinski 征兆);肌肉强度通常在MRC标度1至5;肌肉张力及强直症状。

[0879] ii. 多发性硬化症

[0880] 除了监测与认知相关的症状的改善外,可使用普通技术人员熟知的技术来监测与多发性硬化症(MS)相关的神经退行的进展或改善。举例而言而非限制地,可通过诸如以下技术来进行监测:脑脊液(CSF)监测;核磁共振影像(MRI)检测病灶及脱髓鞘斑块的发展;诱发电位研究;及步态监测。

[0881] 可(例如)通过腰椎穿刺进行CSF分析以获得压力、外观及CSF含量。正常值通常为如下范围:压力(70至180mm H<sub>2</sub>O);外观为清澈无色;总蛋白质(15至60mg/100mL);IgG为总蛋白质的3至12%;葡萄糖为50至80mg/100mL;细胞计数为0至5个白细胞且无红细胞;氯化物(110至125mEq/L)。异常结果可指示MS的存在或进展。

[0882] MRI是另一种可用于监测疾病进展及改善的技术。用MRI监测MS中典型标准包括大脑半球及室旁区域中异常白质斑片状区域的外观、存在于小脑和/或脑干以及脊髓的颈部

或胸部区域的病灶。

[0883] 诱发电位可用于监测个体MS的进展及改善。诱发电位测量诸如视觉诱发反应(VER)、脑干听觉诱发反应(BAER)及体感诱发反应(SSER)中的电脉冲的放缓。异常反应有助于指示在中枢感觉路径中传导速度有所下降。

[0884] 步态监测亦可用于监测MS个体的疾病进展及改善。MS常伴有部分归因于疲劳的活动能力损伤及步态异常。例如,可使用个体穿戴的移动监测设备来进行监测。(Moon,Y.等人,Monitoring gait in multiple sclerosis with novel wearable motion sensors,PLoS One,12(2):e0171346(2017))。

[0885] iii.亨丁顿氏症

[0886] 除了监测与认知相关的症状的改善外,可使用普通技术人员熟知的技术来监测与亨丁顿氏症(HD)相关的神经退行的进展或改善。举例而言而非限制地,可通过诸如以下技术来进行监测:运动功能;行为;功能评估;及成像。

[0887] 可监测作为疾病进展或改善的适应症的运动功能的实例包括舞蹈症及肌张力障碍、强直、运动徐缓、动眼功能障碍及步态/平衡变化。用于进行这些度量的监测的技术为普通技术人员所熟知。(参见Tang C等人,Monitoring Huntington's disease progression through preclinical and early stages,Neurodegener Dis Manag 2(4):421-35(2012))。

[0888] HD的精神病效应为监测疾病进展及改善提供机会。例如,可进行精神病诊断以确定个体是否罹患抑郁症、易怒、焦虑不安、焦虑、淡漠及伴有妄想狂的精神病。(同上)

[0889] 功能评估亦可用于监测疾病进展或改善。已经报导总功能评分技术(同上),且在一些HD组中通常每年下降一点。

[0890] MRI或PET亦可用于监测疾病进展或改善。例如,HD中存在纹状体投射神经元的损失,且可在个体中监测这些神经元数量的变化。测定HD个体中神经元变化的技术包括成像多巴胺D<sub>2</sub>受体结合。(同上)

[0891] iv.ALS

[0892] 除了监测与认知相关的症状的改善外,可使用普通技术人员熟知的技术来监测与肌萎缩性侧索硬化症(ALS)相关的神经退行的进展或改善。举例而言而非限制地,可通过诸如以下技术来进行监测:功能评估;测定肌肉强度;测量呼吸功能;测量下运动神经元(LMN)损失;及测量上运动神经元(UMN)功能障碍。

[0893] 功能评估可使用普通技术人员所熟知的功能量表来进行,诸如ALS功能评定量表(ALSFRS-R),其评估与延髓、肢体及呼吸功能相关的症状。变化率适用于预测生存以及疾病进展或改善。另一测量包括功能与生存联合评估(CAFS),通过将生存时间与ALSFRS-R的变化相结合来对个体的临床结局进行排序。(Simon NG等人,Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis,Ann Neurol 76:643-57(2014))。

[0894] 肌肉强度可通过使用复合手动肌肉测试(MMT)评分来测试及定量。此需要使用医学研究委员会(MRC)肌肉强度分级量表从多个肌肉群获取的平均测量值。(同上)亦可使用手持测力计(HHD),以及其他技术。(同上)

[0895] 呼吸功能可使用便携式肺活测量定仪进行,其用于获得基线强迫肺活量(FVC)以预测疾病的进展或改善。另外,可测定最大吸气压力、嗅鼻吸气压(SNIP)及小口FVC

(supping FVC)并用于监测疾病进展/改善。(同上)

[0896] 下运动神经元的损失可用于监测ALS疾病的进展或改善的另一度量。神经生理指标可通过测量运动神经传导研究中的复合肌肉动作电位(CMAP)来测定,其中参数包括CMAP振幅及F-波频率。(同上及de Carvalho M等人,Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis.Muscle Nerve23:344-352,(2000))。亦可估计下运动神经元单位数(MUNE)。在MUNE中,估计通过估计个体运动单位对最大CMAP反应的贡献提供肌肉的残余运动轴突的数量,并用于测定疾病进展或改善。(Simon NG等人,同上)。用于测定LMN损失的其他技术包括测试神经兴奋性、电阻抗肌动计,并使用肌肉超声波检测肌肉厚度的变化。(同上)

[0897] 上运动神经元的功能障碍可用于监测ALS疾病的进展或改善的另一度量。用于测定功能障碍的技术包括对大脑及脊髓进行MRI或PET扫描,经颅磁刺激;并测定脑脊髓液(CSF)中生物标记物的水平。

[0898] v. 青光眼

[0899] 除了监测与认知相关的症状的改善外,可使用普通技术人员熟知的技术来监测与青光眼相关的神经退行的进展或改善。举例而言而非限制地,可通过诸如以下技术来进行监测:测定眼内压;评估视皿或视神经乳头的损伤;针对外围视力丧失的视野测试;及对视皿及视网膜成像用于形貌分析。

[0900] vi. 进行性核上眼神经麻痹症(PSP)

[0901] 除了监测与认知相关的症状的改善外,可使用普通技术人员熟知的技术来监测与进行性核上眼神经麻痹症(PSP)相关的神经退行的进展或改善。举例而言而非限制地,可通过诸如以下技术来进行监测:功能评估(日常生活活动,或ADL);运动评估;精神症状的确定;及体积性及功能性磁共振成像(MRI)。

[0902] 就独立性、部分依赖他人或完全依赖性而言,个体的功能水平可为适用于确定疾病的进展或改善。(参见Duff,K等人,Functional impairment in progressive supranuclear palsy,Neurology 80:380-84,(2013))。进行性核上眼神经麻痹症评定量表(PSPRS)是一种评定量表,其包括六个类别中的二十八项量度:日常活动(按历史记录);行为;延髓、眼运动、肢体运动及步态/中线。结果为0至100的分数。六项评分为0至2,二十二项评分为0至4,可能总分为100PSPRS得分为实用测量指标,且为强大的患者生存预测指标。他们对疾病进展亦很敏感,且适用于监测疾病进展或改善。(Golbe LI等人,A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy,Brain 130:1552-65,(2007))。

[0903] 来自UPDRS(统一帕金森氏病评定量表)的ADL部分亦可用于定量患有PSP的个体的功能活动。(Duff K等人,同上)。类似地,Schwab与England活动日常生活评分(SE-ADL)可用于评估独立性。(同上)此外,UPDRS的运动功能部分适用作评估PSP患者的疾病进展的可靠测量。例如,运动部分可包含(例如)27种不同的定量PSP患者的运动功能的测量。这些的实例包括静止性震颤、强直、手指敲击、姿势及步态)。个体的疾病进展或改善亦可通过进行由受培训医疗人员完成的基线神经心理学评估来评估,该评估使用神经精神量表(NPI)来确定行为异常(例如妄想、幻觉、焦虑不安、抑郁、焦虑、欣快、淡漠、解除抑制、易怒及异常运动行为)的频率及严重程度。(同上)

[0904] 功能性MRI(fMRI)亦可用于监测疾病进展及改善。fMRI是一种使用MRI测量大脑的

某些区域中大脑活动变化的技术,通常基于流向这些区域的血流量。认为血流量与大脑区域激活相关。患有如PSP的神经退行性疾病的患者可在于MRI扫描仪中扫描之前或期间接受身体或精神测试。举例而言而非限制地,测试可为一种完善的力控制范例,其中患者被要求用受PSP影响最大的手产生力并在测试发生后立即通过fMRI测量最大自主收缩(MVC)。(Burciu, RG等人, *Distinct patterns of brain activity in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease*, *Mov. Disord.* 30 (9):1248-58 (2015))。

[0905] 体积MRI是这样一种技术,其中MRI扫描仪测定区域脑容量的体积差异。例如,可通过对比不同病症或通过随时间测定患者脑区域的体积差异来完成此技术。体积MRI可用于测定如PSP的神经退行性病症的疾病进展或改善。该技术为普通技术人员所熟知。(Messina D等人, *Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy, Parkinsonism and Related Disorders*, 17 (3):172-76 (2011))。可测量的脑区域的实例包括但不限于颅内体积、大脑皮质、小脑皮质、丘脑、尾状核、壳核、苍白球、海马体、杏仁核、侧脑室、第三脑室、第四脑室及脑干。

[0906] vii. 神经生成

[0907] 已报导用于评估神经生成的无创技术。(Tamura Y.等人, *J. Neurosci.* (2016) 36 (31):8123-31)。与示踪剂 [ $^{18}\text{F}$ ]FLT一起使用的正子发射断层摄影法(PET)与BBB转运蛋白抑制剂丙磺舒(probenecid)组合,允许示踪剂在脑神经原性区域中积聚。该成像允许评估针对神经退行性疾病接受治疗的患者的神经生成。

[0908] viii. 帕金森氏病及运动功能

[0909] 已使用若干评定量表来评估PD的进展。使用最广泛的量表包括统一帕金森氏病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS, 于1987年提出)(*J. Rehabil Res. Dev.*, 2012 49 (8):1269-76)及Hoehn与Yahr量表(*Neurology*, 1967 17 (5):427-42)。其他量表包括运动障碍协会(MDS)更新的UPDRS量表(MDS-UPDRS)以及Schwab与England日常生活活动量表(ADL)量表。

[0910] UPDRS量表评估31个项目,他们构成三个子量表:(1)心智、行为及情绪;(2)日常生活活动;及(3)运动检查。Hoehn与Yahr量表将PD分为具有考虑周到的子阶段的五个阶段:0-无疾病征兆;1-仅在一侧出现症状;1.5-一侧症状,但亦涉及颈部及脊柱;2-两侧症状,无平衡障碍;2.5-轻微两侧症状,在提供“拉”测试时恢复;3-轻度至中度疾病的平衡障碍;4-严重残疾,但能独立行走或站立;及5-在无帮助下需要轮椅或卧床。Schwab与England量表将PD分为若干百分比(从100%——完全独立至10%——完全依赖)。

[0911] 通用运动功能可使用广泛使用的量表进行评估,包括通用运动功能量表(GMF)。此测试三个组成部分:依赖性、疼痛及不安感。(Aberg A.C.等人, (2003) *Disabil. Rehabil.* 2003年5月6日;25 (9):462-72.)。运动功能亦可使用家庭监测或可穿戴式传感器进行评估。例如:可用加速度计感测步态(移动速度、变化性、腿部强直);通过陀螺仪感测姿势(躯干倾斜);通过加速度计感测腿部运动;通过加速度计及陀螺仪感测手部运动;通过加速度计感测震颤(振幅、频率、持续时间、不对称性);通过加速度计感测跌倒;通过加速度计感测步态冻结;通过加速度计、陀螺仪及惯性传感器感测运动障碍;通过加速度计加陀螺仪观察运动徐缓(持续时间及频率),及使用麦克风感测失语(音高)。(Pastorino

M等人, Journal of Physics:Conference Series 450 (2013) 012055)。

[0912] 1. 试剂、装置及套组

[0913] 亦提供用于实施上述方法中的一种或多于一种的试剂、装置及其套组。目标试剂、装置及其套组可变化很大。所关注的试剂及装置包括上文针对在个体中施用式1化合物的方法所述的那些。

[0914] 除上述组成部分外,目标套组亦将还包括实践目标方法的说明。这些说明可以各种形式存在于目标套组中,其中一种或多于一种可存在于套组中。这些说明可存在的一种形式为呈在合适媒体或基底上的印刷信息,例如,在其上打印信息的一张或多张纸,在套组的包装中,在包装说明书中等。另一方式为计算机可读媒体,例如磁盘、CD、便携式快闪碟等,其上记录信息。另一种可能存在的方式为可经由互联网在远程站点访问信息的网站地址。任何方便构件均可存在于套组中。

[0915] VII. 实例

[0916] 通过阐述而非限制的方式提供下列实例。

[0917] a. 药物制剂

[0918] 可使用美国专利申请公开案第2013/0266646号、第2016/0081998号,美国专利第8,278,302号、第8,653,075号、第RE 45323号、第8,742,115号、第9,233,950号及第8,680,280号(他们以全文引用的方法并入本文中)中所公开的实例来合成、制备及调配包含上述化合物、共晶体及盐的药物组合物,这些药物组合物施用至患有认知或神经退行性疾病的个体。此外,这些药物组合物可如以下实例中所述般进行制备:

[0919] 1. 锭剂制剂-湿法制粒

[0920] 在环境温度下将共聚维酮溶于乙醇中以产生造粒液体。在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分、乳糖及部分交联聚维酮,以产生预混合物。用造粒液体润湿预混合物并随后进行造粒。任选通过筛目尺寸为1.6至3.0mm的筛对湿颗粒进行筛分。在45℃下在合适干燥器中干燥颗粒至相当于1至3%干燥失重的残留水分含量。通过筛目尺寸为1.0mm的筛对干燥颗粒进行筛分。在合适混合器中将颗粒与部分交联聚维酮及微晶纤维素掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成药锭。可获得以下锭剂组成:

[0921]

| 组分     | mg/锭剂  | %/锭剂    |
|--------|--------|---------|
| 活性成分   | 28.500 | 30.0    |
| 交联聚维酮  | 1.500  | 1.6     |
| 乳糖     | 28.000 | 29.5    |
| 共聚维酮   | 3.000  | 3.2     |
| 总计(颗粒) | 61.000 | 64.3    |
| 微晶纤维素  | 31.000 | 32.6    |
| 交联聚维酮  | 2.500  | 2.6     |
| 硬脂酸镁   | 0.500  | 0.5     |
| 总计     | 95.000 | 100.000 |

[0922] 2. 锭剂制剂-熔融制粒

[0923] 在合适的混合器中混合活性CCR3拮抗剂成分、乳糖、部分mcc、聚乙二醇、乳糖及部

分交聚维酮,以产生预混合物。在高剪切混合器中加热预混合物并随后造粒。使热颗粒冷却至室温并通过筛目尺寸为1.0mm的筛进行筛分。在合适的混合器中将颗粒与部分交联聚维酮及微晶纤维素掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适的混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成锭剂。可获得以下锭剂组成:

[0924]

| 组分 | mg/锭剂 | %/锭剂 |
|----|-------|------|
|----|-------|------|

[0925]

|        |        |         |
|--------|--------|---------|
| 活性成分   | 28.500 | 30.0    |
| 交联聚维酮  | 1.500  | 1.6     |
| 乳糖     | 11.000 | 11.6    |
| 聚乙二醇   | 14.300 | 15.1    |
| MCC    | 5.700  | 6.0     |
| 总计(颗粒) | 61.000 | 64.3    |
| 微晶纤维素  | 31.000 | 32.6    |
| 交联聚维酮  | 2.500  | 2.6     |
| 硬脂酸镁   | 0.500  | 0.5     |
| 总计     | 95.000 | 100.000 |

[0926] 3. 锭剂制剂-热熔制粒

[0927] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分、甘露醇(mannit)、聚乙二醇及部分交聚维酮,以产生预混合物。在高剪切混合器中加热预混合物并随后造粒。使热颗粒冷却至室温并通过筛目尺寸为1.0mm的筛进行筛分。在合适的混合器中将颗粒与部分交联聚维酮及甘露醇掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成锭剂。可获得以下锭剂组成:

[0928]

| 组分   | mg/锭剂  | %/锭剂 |
|------|--------|------|
| 活性成分 | 28.500 | 30.0 |

[0929]

|           |               |                |
|-----------|---------------|----------------|
| 交联聚维酮     | 1.500         | 1.6            |
| 甘露醇       | 16.700        | 17.6           |
| 聚乙二醇      | 14.300        | 15.1           |
| 总计(颗粒)    | 61.000        | 64.3           |
| 甘露醇       | 31.000        | 32.6           |
| 交联聚维酮     | 2.500         | 2.6            |
| 硬脂酸镁      | 0.500         | 0.5            |
| <b>总计</b> | <b>95.000</b> | <b>100.000</b> |

[0930] 4. 錠剂制剂-热熔挤出

[0931] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分及硬脂酸-棕榈酸,以产生预混合物。在双螺杆挤压机中挤出预混合物并随后造粒。通过筛目尺寸为1.0mm的筛对颗粒进行筛分。在合适的混合器中将颗粒与甘露醇及交联聚维酮混合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来产生最终掺合物并压制成錠剂。可获得以下錠剂组成:

[0932]

| 组分      | mg/錠剂  | %/錠剂 |
|---------|--------|------|
| 活性成分    | 28.500 | 30.0 |
| 硬脂酸-棕榈酸 | 27.500 | 28.9 |
| 总计(颗粒)  | 56.000 | 58.9 |

[0933]

|           |               |                |
|-----------|---------------|----------------|
| 甘露醇       | 32.600        | 34.3           |
| 交联聚维酮     | 5.600         | 5.9            |
| 硬脂酸镁      | 0.800         | 0.9            |
| <b>总计</b> | <b>95.000</b> | <b>100.000</b> |

[0934] 5. 锭剂制剂-热熔挤出

[0935] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分及硬脂酸-棕榈酸,以产生预混合物。在双螺杆挤压机中挤出预混合物并随后造粒。通过筛目尺寸为1.0mm的筛对颗粒进行筛分。将颗粒直接填充至硬胶囊中。可获得以下胶囊组成:

[0936]

| 组分      | mg/锭剂   | %/锭剂    |
|---------|---------|---------|
| 活性成分    | 70.000  | 70.0    |
| 硬脂酸-棕榈酸 | 30.000  | 30.0    |
| 总计(颗粒)  | 100.000 | 100.0   |
| 胶囊      | 90.000  | -       |
| 总计      | 190.000 | 100.000 |

[0937] 6. 锭剂制剂-辊压

[0938] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分、部分甘露醇及交联聚维酮及硬脂酸镁,以产生预混合物。使用辊压机压实预混合物并随后造粒。任选地,通过筛目尺寸为0.8mm的筛对颗粒进行筛分。在合适混合器中将颗粒与部分甘露醇及交联聚维酮掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成药片。可获得以下药片组成:

[0939]

| 组分     | mg/药片  | %/药片    |
|--------|--------|---------|
| 活性成分   | 28.500 | 30.0    |
| 交联聚维酮  | 1.400  | 1.5     |
| 甘露醇    | 34.600 | 36.4    |
| 硬脂酸镁   | 0.500  | 0.5     |
| 总计(颗粒) | 65.000 | 68.4    |
| 甘露醇    | 27.000 | 28.4    |
| 共聚维酮   | 1.600  | 1.7     |
| 交联聚维酮  | 0.950  | 1.0     |
| 硬脂酸镁   | 0.450  | 0.5     |
| 总计     | 95.000 | 100.000 |

[0940] 7. 锭剂制剂-辊压

[0941] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分及硬脂酸镁,以产生预混合物。使用辊压机压实预混合物并随后造粒。任选地,通过筛目尺寸为0.8mm的筛对颗粒进行筛分。

在合适的混合器中将颗粒与甘露醇及交联羧甲基纤维素钠掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成药片。可获得以下药片组成:

[0942]

| 组分        | mg/锭剂   | %/锭剂    |
|-----------|---------|---------|
| 活性成分      | 114.200 | 66.0    |
| 硬脂酸镁      | 1.800   | 1.0     |
| 总计(颗粒)    | 116.000 | 67.0    |
| 甘露醇       | 51.000  | 29.5    |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 3.500   | 2.0     |
| 硬脂酸镁      | 2.500   | 1.5     |
| 总计        | 173.000 | 100.000 |

[0943] 8. 锭剂制剂-辊压

[0944] 在合适的混合器中掺合活性CCR3拮抗剂成分及硬脂酸镁,以产生预混合物。使用辊压机压实预混合物并随后造粒。任选地,通过筛目尺寸为0.8mm的筛对颗粒进行筛分。在合适的混合器中将颗粒与微晶纤维素及交联聚维酮掺合。在通过1.0mm筛去块后,将硬脂酸镁添加至此掺合物中。随后通过在合适混合器中最终掺合来生产最终掺合物并压制成药片。可获得以下药片组成:

[0945]

| 组分     | mg/锭剂   | %/锭剂 |
|--------|---------|------|
| 活性成分   | 114.200 | 66.0 |
| 硬脂酸镁   | 1.800   | 1.0  |
| 总计(颗粒) | 116.000 | 67.0 |

[0946]

|           |                |                |
|-----------|----------------|----------------|
| MCC       | 51.000         | 29.5           |
| 交联聚维酮     | 3.500          | 2.0            |
| 硬脂酸镁      | 2.500          | 1.5            |
| <b>总计</b> | <b>173.000</b> | <b>100.000</b> |

[0947] 9. 包衣锭剂制剂

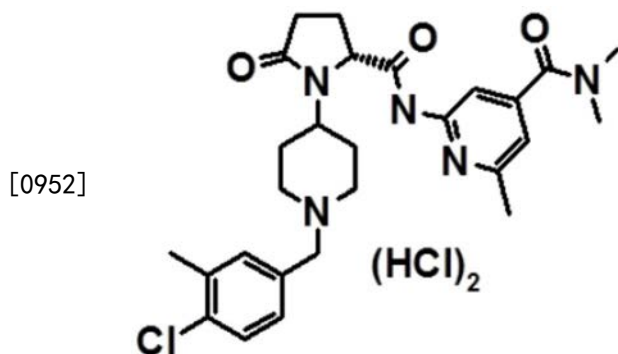
[0948] 根据上述制剂的锭剂核可用于生产薄膜包衣锭剂。在环境温度下在合适的混合器中将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛及氧化铁悬浮于净化水中以产生涂覆悬浮液。用涂覆悬浮液对锭剂核进行包衣至增重约3%以产生薄膜包衣锭剂。可获得以下薄

膜包衣组成：

|        | 组分             | mg/锭剂 | %/锭剂  |
|--------|----------------|-------|-------|
|        | 羟丙甲纤维素         | 2.40  | 48.0  |
|        | 聚乙二醇6000       | 0.70  | 14.0  |
|        | 二氧化钛           | 0.90  | 18.0  |
| [0949] | 滑石             | 0.90  | 18.0  |
|        | 氧化铁红           | 0.10  | 2.0   |
|        | 净化水<br>(挥发性组分) | --    | --    |
|        | 总计             | 5.00  | 100.0 |

[0950] b. 药物调配及施用

[0951] 本发明的研究产品(化合物1)符合以下化学结构：



[0953] 化合物1。

[0954] 相关领域的普通技术人员将认识到,在上述部分中所描述的化合物、共晶体、盐及制剂亦用于这些实例中。

[0955] 将化合物1可制成100mg、200mg及400mg具有双凸形、圆形或椭圆形状及暗红颜色的薄膜包覆锭剂。这些锭剂通过干法造粒方法生产,且含有作为非活性成分的微晶纤维素、磷酸氢盐、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉、氧化铁红及氧化铁黄。与研究产品相匹配的安慰剂锭剂通过直接压制方法生产且含有相同的非活性成分。

[0956] c. 临床前实例

[0957] 1. 材料及方法

[0958] (a) 皮下渗透泵植入

[0959] 在植入前一天填充Alzet微型泵,准备并将其编号为小鼠ID,以允许在37℃下引动及允许盲法治疗。在背部植入泵,稍稍在肩胛骨后方且稍微偏向中线。在诱导室中使用蒸发器及调节器用3至5%异氟烷对小鼠进行麻醉,随后移至手术区域并装上鼻锥以维持1至3%异氟烷麻醉。将眼软膏施用至眼睛以防止干燥。使用美洛昔康(meloxicam) 5mg/kg对小鼠进行皮下注射。使用小型锋利剪刀将毛发从切口区域移除,并使用70%异丙醇及必妥碘(betadine)交替施用来清洁该区域。切开0.5至1cm的切口,并插入止血钳以展开皮下组织以形成泵的凹穴。将泵插入该凹穴并用创口夹关闭伤口。在手术当天首次使用前,所有手术工具均进行高压灭菌。随后,在动物之间用玻璃珠灭菌器对器械灭菌。将小鼠放置在部分置于加热垫顶部的干净恢复笼中,直至完全恢复并走动。通过脚趾捏法及监测呼吸测试小鼠的麻醉诱导。手术后每15分钟监测小鼠直至恢复。第二天向小鼠施用第二剂美洛昔康。若观察到感染征兆,则使小鼠每天接受皮下5mg/kg拜有利(Baytril)直至感染清除。

[0960] (b) 开放空间测试 (Open Field Test)

[0961] 开放空间用于评估在新环境中的一般自主活动及探索行为。在测试前至少30分钟,将小鼠带至实验室以适应实验室条件(昏暗照明)。测试场地由50cm×50cm的方形场地组成。将小鼠放置于场地中心并追踪15分钟。分析在外周及中心区所花时间以及育成行为。使用70%乙醇清洁试验之间的所有表面。

[0962] (c) Y形迷宫

[0963] 大型Y形迷宫测试评估对特定情境的熟悉程度的短期记忆。在测试前至少30分钟,将小鼠带至实验室以适应实验室条件(昏暗照明)。对于最初的训练试验而言,将小鼠置于指定为“起始臂”(臂长:15英吋)的大型Y形迷宫的一个臂的末端。将迷宫的第三臂阻断,允许小鼠自由地探索三个臂中的两个(“起始臂”及“熟悉臂”)5分钟。各臂均包含空间提示。一小时后,将小鼠放回迷宫的“起始臂”中,并允许探索所有三个臂,其中未阻断第三个臂(“新颖臂”)。使用自动跟踪软件(CleverSys)跟踪进出各臂的运动。在昏暗照明条件下进行测试,且在试验之间用70%乙醇清洁设备。

[0964] (d) 巴内斯迷宫 (Barnes Maze)

[0965] 使用经修改的巴内斯迷宫来评估如学习及记忆的空间工作/情景。巴内斯迷宫装置由具有40个逃生孔的122cm直径圆形平台组成,各孔直径为5cm,沿着距平台中心不同距离的三个环放置。这些孔中的一者附有逃生箱,所有孔均未遮盖。在迷宫中用亮光及风扇加以训练,提供不利刺激以协助逃跑。将视觉提示放置于迷宫的所有四个侧面。给小鼠提供一系列4或5次试验,其中试验间隔约为10分钟,且各试验的最长持续时间为90或120秒。对于各试验而言,将小鼠放置于迷宫的中心。10秒后,允许小鼠探索,若小鼠在试验结束前发现逃生箱并进入逃生箱,则试验结束。引导无法找到逃生箱的小鼠至逃生箱并允许其进入,并在被返回其家笼之前滞留30秒钟。训练持续4天。记录并分析的数据包括速度、逃生潜伏时间及移动距离。

[0966] 将小鼠分成各4至5只小鼠的群组,平衡处理组。例如,群组1小鼠进行4次试验,随后群组2小鼠进行4次试验,依此类推,直至所有组完成测试。试验之间使用70%乙醇清洁场地。

[0967] (e) 转棒法

[0968] 在转棒法中训练小鼠3次试验(每次至多100秒),转棒法为运动协调的测试。在最后一次试验记录成功或失败,成功定义为跌落潜伏时间>90秒。进行二项测试以比较对照与经化合物处理的小鼠之间的成功率。

[0969] (f) T形迷宫

[0970] 在测试前至少24小时用水填充水迷宫,以允许其达到室温。用白色乳胶漆对水进行染色,使动物可视以进行追踪,并允许使用隐藏平台。将两个不同的视觉提示放置于T形迷宫插入物的两个T形臂的末端。在第1天,对动物提供4次试验,各试验具有可见平台及30分钟的试验间间隔。提供给动物60秒以到达平台。若他们未在该时间内到达平台,则将他们引导至平台,并允许保留5秒钟然后将其从水箱中移出。在每三只小鼠后切换目标臂且两个处理组具有相同数量的右转及左转目标臂。每次试验后,将小鼠置于带蓝色垫的空笼子中,并允许在放回至他们的家笼之前在红灯下干燥。第2天为测试日,其中使动物接受相同测试,各4次试验及30分钟试验间间隔,但具有隐藏平台。针对正确或错误选择及到达平台的潜伏时间对动物进行评分,并进行二项测试以比较对照与经化合物处理的小鼠之间的成功率。使用TopScan记录所有试验。

[0971] (g) 蛋白质定量

[0972] 通过夹心ELISA测量小鼠血浆的CCL11蛋白水平。以1:10稀释血浆用于检定。(小鼠CCL11/Eotaxin Duo Set ELISA套组,R&D Systems,Minneapolis,MN)。

[0973] 通过基于SomaLogic适体的检定(SOMAscan,购自SomaLogic,Inc.,Boulder,CO)测量人类血浆的人类CCL11。(Gold L等人,(2010).Aptamer-Based Multiplexed Proteomic Technology for Biomarker Discovery.PLOS ONE 5(12):e15004)。

[0974] 通过Luminex分析小鼠血浆的一组循环细胞因子。通过Eve Technologies (Calgary,Alberta,Canada)进行Luminex Assay Service。

[0975] (h) mRNA定量

[0976] 将速冻半脑解剖成皮质、海马体、纹状体及丘脑。将皮质分割成三个均匀部分,并将一部分用于RNA分离。使用ProLink RNA Mini Kit(Thermo Fisher Scientific#12183025)分离RNA。使用Taqman RT Kit(Thermo Fisher Sci#N8080234)制备cDNA。使用针对IL-1 $\beta$ 及GAPDH的定制Taqman Multiplex引物,在Quant Studio 6上运行qPCR。所有样品在单板上一起运行,并首先相对于他们的内源性对照及随后相对于对照组针对ddCT进行分析。

[0977] (i) 化合物1的HPLC/MS定量

[0978] 通过Quintara (Hayward,CA)的MS/MS测量化合物水平。

[0979] (j) 流动分析

[0980] 嗜酸性粒细胞计数

[0981] 在灌注期间收集200 $\mu$ L全血并运送的Charles River Clinical Pathology Services (Shrewsbury,MA)用于通过FACS(荧光活化细胞分选仪)进行嗜酸性粒细胞计数的血液学分析。

[0982] 嗜酸性粒细胞形状变化(ESC)

[0983] ESC确定与天然嗜酸性粒细胞相比,经人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1(PreProTech,Rocky Hill,New Jersey)活化的人类嗜酸性粒细胞的形状变化。该变化经检

测为通过FACS (荧光活化细胞分选仪) 所测量之前向散射的变化。结合每组样品一式三份的平均值确定各样品的自发荧光 (嗜酸性粒细胞) 群落的平均前向散射。之前已经描述测定ESC的方法且其为在此项技术中已知。

[0984] CCR3受体内部化

[0985] CCR3受体内部化检定基于FACS, 并使用人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1 (Eotaxin-1) (PreProTech, Rocky Hill, New Jersey) 及经APC (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota) 标记的抗人类CCR3抗体或同型对照IgG<sub>2</sub>A抗体来监测与未处理嗜酸性粒细胞相比较在经人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1诱发的人类嗜酸性粒细胞中的CCR3受体内部化。测定各样品的中值APC荧光强度单位以及各组样品一式三份的平均值。之前已经描述监测CCR3受体内部化的方法且其为在此项技术中已知。

[0986] (k) 组织学

[0987] 在行为测试结束后的第二天, 将小鼠取下。通过2,2,2-三溴乙醇诱导麻醉, 并随后经心脏用0.9%盐水进行灌注。将脑解剖, 并以矢状面切成均匀的两半。将一半速冻于干冰中以备用, 并将另一半固定于含于PBS的4%多聚甲醛中用于免疫组织化学。固定两天后, 将半脑转移至含于30%蔗糖的PBS溶液中, 并在两天后更换。在-22℃下, 在切片机上以30um对半脑进行切片。将脑切片保存于-20℃的低温保护剂介质中直至进行染色。在10%血清含于PBST 0.5%的适当血清中, 在自浮切片上进行阻断。在4℃下孵育一级抗体过夜。对于光学显微镜检而言, 以给定浓度使用以下抗体: DCX, 1:200, Santa Cruz BioTech, CD68, 1:1000, AbD Serotec。第二天以1:300的浓度施用二级生物素化抗体。通过与ABC套组 (Vector) 及二胺基联苯胺 (Sigma) 反应达成染色可视化。使用乙醇及二甲苯蘸浸达成安装载玻片的脱水。在Leica光学显微镜上以5×放大倍率获取影像。

[0988] 对于荧光显微镜检而言, 以给定浓度使用以下抗体: GFAP, 1:500, DAKO; Iba1, 1:1000, Wako; 及BrdU, 1:500, AbCam。在阻断之前需要BrdU的抗原修复方案 (2N HCl, 37℃, 30分钟)。第二天在室温下以1:300的浓度施用适当荧光二级抗体1小时。使用延长金安装介质来盖住载玻片。在光学显微镜上以5×放大倍率获取影像。

[0989] 2. 实验组

[0990] 第一实验组 (参见图1至2): 2月龄或18月龄C57BL/6小鼠通过IP注射经IgG抗体对照给药或通过Alzet渗透泵经化合物1皮下给药持续2或4周。在处理的最后一周期间, 使小鼠在处理的最后一天在灌注前接受行为测试。即将处理开始之前, 所有小鼠接受连续5天150mg/kg BrdU IP注射。

[0991] 药物调配。向对照大鼠IgG<sub>2</sub>A纯系54447 (MAB006, R&D Systems) 施用无菌盐水中的50ug/kg。在40%HP-β-环糊精中调配化合物1, 并用NaOH (1M) 调整至pH 6.5。每周制备新鲜溶液并在4℃下储存。

[0992] 处理组:

[0993] • 处理组1, 年轻对照: 年龄为1至2个月的年轻C57BL/6小鼠 (n=18), 通过腹膜内 (IP) 注射接受5次注射对照IgG, 每3天注射一次, 历时14天。

[0994] • 处理组2, 老年对照: 年龄为18个月的年长C57BL/6小鼠 (n=18), 通过IP注射接受5次注射对照IgG, 每3天注射一次, 历时14天。

[0995] • 处理组3, 化合物1 (剂量1) 老年: 年龄为18个月的年长C57BL/6小鼠 (n=16), 通

过Alzet小型泵2001型(1 $\mu$ L/hr)接受 $\sim$ 50mg/ml化合物1输注,持续两周,替换一次。

[0996] • 处理组4,化合物1(剂量2)老年:年龄为18个月的年长C57BL/6小鼠(n=16),通过Alzet小型泵2002型(0.5 $\mu$ L/hr)接受 $\sim$ 50mg/ml化合物1输注,持续两周。

[0997] • 处理组5,化合物1(剂量2)老年:年龄为18个月的年长C57BL/6小鼠(n=16),通过Alzet小型泵2002型(0.5 $\mu$ L/hr)接受 $\sim$ 50mg/ml化合物1输注,持续四周,替换一次。

[0998] 化合物1在18月龄小鼠中的四周皮下给药增加海马体中双皮质素阳性细胞的数量,该细胞为神经生成的指示(参见图1A)。化合物1更高剂量的2周给药导致海马体中BrdU阳性细胞增加的倾向,该细胞为细胞增殖的标记物(参见图1B)。化合物1低或高输注2或4周导致提示Y形迷宫(一种记忆测试)中的改善(参见图2,报告标准化为总相互作用时间的百分比及访问次数-类似效果亦见于评估所花的总时间)。与经不含化合物的IgG抗体处理,且给药及行为平行进行的对照组(处理组1及2)进行比较。

[0999] 因此,化合物1的施用增加Dcx及BrdU阳性细胞的数量,此指示化合物1分别增加神经生成及细胞存活。如在Y形迷宫测试中的表现所证明,化合物1能够改善记忆(认知)。

[1000] 第二实验组(参见图3至6):3月龄或16.5月龄C57BL/6小鼠通过Alzet渗透泵经载体对照或化合物1皮下给药持续4周。在处理的最后一周期间,使小鼠在处理的最后一天在灌注前接受行为测试。即将处理开始之前,所有小鼠接受连续5天150mg/kg BrdU IP注射。

[1001] 药物调配。在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1,并用NaOH(1M)调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周制备新鲜溶液并在4 $^{\circ}$ C下储存。

[1002] 处理组:

[1003] • 处理组1,年轻对照:年龄为3个月的年轻C57BL/6小鼠(n=19),通过Alzet小型泵2002型(0.5 $\mu$ L/hr)接受载体输注,持续四周,替换一次。

[1004] • 处理组2,老年对照:年龄为16个月的年长C57BL/6小鼠(n=19),通过Alzet小型泵2002型(0.5 $\mu$ L/hr)接受载体输注,持续四周,替换一次。

[1005] • 处理组3,化合物1(剂量2)老年:年龄为16个月的年长C57BL/6小鼠(n=19),通过Alzet小型泵2002型(0.5 $\mu$ L/hr)接受 $\sim$ 50mg/ml化合物1输注,持续四周,替换一次。

[1006] 化合物1在16.5月龄小鼠中的四周皮下给药改善提示Y形迷宫测试中针对记忆的认知表现(参见图3)。化合物1的四周给药亦倾向于改善巴内斯迷宫(一种海马体依赖性空间记忆测试)中的表现(参见图4)。通过分析第4天试验的平均潜伏时间以及试验13与16的潜伏时间之间的差异,亦观察到改善记忆的倾向。化合物1的四周给药亦显著增加海马体中双BrdU阳性细胞的数量,该细胞为神经生成的指示(参见图5)。因此,化合物1能够同时改善细胞存活并改善记忆(认知),如通过使用Y形迷宫及巴内斯迷宫测试所得的结果所证明。

[1007] 小鼠中的化合物脑脊髓液水平

[1008] 收集2月龄“年轻”组及16.5月龄“老年”组的脑脊髓液(CSF),并通过质谱分析测定化合物1的水平。图6描绘针对年轻组及老年组在小鼠CSF中所检测到的本发明化合物的水平(两者均低于10nM)。这些CSF水平不接近小鼠中化合物的 $K_i$ (124nM,由细胞系受体结合决定),且因此不以显著浓度穿过血脑屏障(BBB)。为了比较,将以0.5 $\mu$ L/hr的50mg/mL溶液分别灌注2周及4周的年轻(2月龄)及老年(18月龄小鼠)血浆中所测量的本发明化合物的水平显著更高(分别为 $352 \pm 31$ nM及 $355 \pm 43$ nM;数值为平均 $\pm$ s.e.m.),此进一步指示本发明化合物不能以显著量穿过BBB。

[1009] 此数据显示,化合物1不直接作用于CNS,且因此为在外周进行作用。另外,穿过BBB的浓度不足以使其有效。此外,BBB穿透在年轻小鼠与老年小鼠之间无差异,此指示化合物1展现对认知及神经退行的效应不归因于两组之间BBB的差异。

[1010] 化合物组织分布水平

[1011] 在经口施用经 $^{14}\text{C}$ 放射性标记的化合物1(“标记化合物”)至雄性着色C57BL/6J01aHsd小鼠(Harlan Labs,BV)后,测定化合物1在小鼠组织中的分布。标记化合物以10mg/kg体重进行施用,相当于17 $\mu\text{mol/kg}$ 。在施用1、24及168小时后,杀死一只动物。使用液体闪烁计数(LSC)测量血液、血浆及眼部放射性浓度。通过全身自动放射摄影技术(QWBA)测定组织及器官浓度。根据已知技术(参见S.Ullberg等人,Autoradiography in Pharmacology,The Int.Encyclopedia of Pharmacology,J.Cohen(编辑),1(78):221-39(1971)),使用极冷温度切片机Reichert-Jung CRYO MACROCUT或CRYO MACROCUT LEICA CM 3600<sup>3</sup>制备全身动物切片。

[1012] 通过包埋动物在不同水平下取以下切片,并选择在5至7个水平下的全身切片以允许定量评估放射性:肾上腺;血液;骨髓;脑;眼睛(晶状体);附睾;脂肪(白色及棕色);哈德氏腺(Harderian gland);心脏;肾脏;肝;肺;肌肉;垂体;胰脏;前列腺,脊髓;脾;唾液腺;皮肤;睾丸;甲状腺;胸腺;葡萄膜。每只动物针对每个所选水平取两个切片,并将那些切片在切片机中在-20至-25℃下冻干最少48小时。

[1013] 图7描绘报告所有三个时间点的曲线下面积(AUC)的值的图表,并定量在施用化合物后各组织对标记POI的暴露。图7显示,化合物1不以显著水平穿过血脑屏障(BBB)。

[1014] 再次,这些结果显示,因为化合物1不能以可观水平穿过BBB,所以其以外周方式起作用。因此,化合物1的效应不直接作用于中枢神经系统,且其克服了导致许多靶向CNS疾病的药物候选物失败的困难。

[1015] 口服给药的药动力学概况

[1016] 在两个剂量:30mg/kg及150mg/kg下经口管饲后20分钟、2小时、8小时及12小时的时间点,测量雄性2月龄C57BL/6小鼠的血浆中化合物1的浓度。发现30mg/kg的剂量足以在8小时达成化合物1的浓度大于100nM(图8)。

[1017] 第三实验组(参见图9至11):2月龄C57BL/6小鼠经载体对照或化合物1每日两次经口管饲给药持续18天。在处理的最后一周期间,使小鼠在处理的最后一天的灌注前接受行为测试。即将处理开始之前,所有小鼠接受连续5天150mg/kg BrdU IP注射。

[1018] 药物调配:在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1,并用NaOH(1M)调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周制备新鲜溶液并在4℃下储存。

[1019] 处理组:

[1020] • 处理组1a,载体处理:年龄为7周的年轻C57BL/6小鼠( $n=15$ ),每天两次(BID)地接受载体溶液的口服(P0)处理持续18天,最后一天仅注射1次,共35次注射。

[1021] • 处理组1b,化合物1处理:年龄为7周的年轻C57BL/6小鼠( $n=15$ ),每天两次(BID)地接受化合物1的口服(P0)处理持续18天,最后一天仅注射1次,共35次注射。

[1022] • 处理组2a,载体与rmCCL11处理:年龄为7周的年轻C57BL/6小鼠( $n=15$ )每天两次(BID)地接受载体溶液的口服(P0)处理持续18天,最后一天仅注射1次,共35次注射。小鼠同时从处理的第1天开始,每3天一次地接受rmCCL11的外周注射(IP),共5次注射。

[1023] • 处理组2b, 化合物1与rmCCL11处理: 年龄为7周的年轻C57BL/6小鼠 (n=15) 每天两次 (BID) 地接受化合物1的口服 (P0) 处理持续18天, 最后一天仅注射1次, 共35次注射。小鼠同时从处理的第1天开始, 每3天一次地接受rmCCL11的外周注射 (IP), 共5次注射。

[1024] 重组型小鼠CCL11 (“rmE”) 处理显著加重开放空间中的焦虑, 但经化合物1每天两次口服处理2周改善焦虑 (参见图9)。rmCCL11使Y形迷宫中的记忆受损; 然而, 经化合物1处理的小鼠与对照小鼠不再显著不同 (参见图10)。rmCCL11亦使巴内斯迷宫中的记忆受损, 且用化合物1处理显著改善记忆表现 (参见图11)。因此, rmE同时加重经由开放空间测试的焦虑及记忆, 如通过Y形迷宫及巴内斯迷宫测试中所测得的表现所证明。然而, 化合物1处理能够减弱这些效应。

[1025] 第四实验组 (参见图12): 23月龄C57B1/6小鼠经载体对照或化合物1每日两次经口管饲给药持续19天。处理11天后, 使小鼠接受Y形迷宫测试。

[1026] 药物调配: 在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1, 并用NaOH (1M) 调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗 (Kolliphor) 添加至各溶液中, 并储存于4℃下。

[1027] 处理组:

[1028] • 处理组1, 载体处理: 年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠 (n=8) 每天两次 (BID) 地接受载体溶液的经口管饲 (P0) 处理持续19天。

[1029] • 处理组2, 化合物1处理: 年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠 (n=11) 每天两次 (BID) 地接受化合物1的经口管饲 (P0) 处理, 30mg/kg, 持续19天。

[1030] 化合物1处理显著改善Y形迷宫中的记忆。经化合物1处理的小鼠在访问次数上展现对新颖臂的完整记忆 (图12A)。用化合物1处理亦显著增加测试期间小鼠的行进距离 (图12B)。

[1031] 第五实验组 (参见图13至17): 23月龄C57B1/6小鼠经载体对照或化合物1每日两次皮下给药持续21天。三周后, 使小鼠接受行为测试, 并使其在最后一次行为测试第二天杀死。

[1032] 药物调配: 在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1, 并用NaOH (1M) 调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗 (Kolliphor) 添加至各溶液中, 并储存于4℃下。

[1033] 处理组:

[1034] • 处理组1b, 载体处理: 年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠 (n=9) 每天两次 (BID) 地接受载体溶液的皮下 (SQ) 处理, 持续21天。

[1035] • 处理组4, 化合物1处理: 年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠 (n=17) 每天两次 (BID) 地接受化合物1的皮下 (SQ) 处理, 30mg/kg, 持续21天。

[1036] 化合物1处理显著改善Y形迷宫及巴内斯迷宫中的记忆。经化合物1处理的小鼠在访问次数 (图13A至B) 及在新颖臂中所花的持续时间 (图13C至D) 上展现对新颖臂的完整记忆。用化合物1处理亦显著增加测试期间小鼠的速度 (图13E)。经化合物1处理的小鼠在巴内斯迷宫中在空间记忆上表现得显著更好 (图14A), 且亦显示在测试期间增加的速度 (图14B)。开放空间中的自主活动亦得到改善, 其中存在改善行进距离及速度的强倾向 (分别为图15A及15B)。

[1037] 通过Luminex检定来测量小鼠血浆中的炎症性细胞因子水平(图16)。若干炎症标记物存在强下降倾向,包括TNF $\alpha$ 、IL6、IL1 $\beta$ 、IL5及IL17。亦在小鼠的海马体中通过IHC染色定量经活化的小神经胶质细胞(图17)。化合物1处理导致小神经胶质细胞减少的强倾向。

[1038] 第六实验组(参见图18):23月龄C57B1/6小鼠经载体对照或化合物1每日两次皮下给药持续30天,并随后使其在最后一次注射当天杀死。

[1039] 药物调配:在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1,并用NaOH(1M)调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗(Kolliphor)添加至各溶液中,并储存于4℃下。

[1040] 处理组:

[1041] • 处理组1a,载体处理:年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠(n=9)每天两次(BID)地接受载体溶液的皮下(SQ)处理,持续30天。

[1042] • 处理组3,化合物1处理:年龄为23个月的年长C57B1/6小鼠(n=18)每天两次(BID)地接受化合物1的皮下(SQ)处理,30mg/kg,持续30天。

[1043] 通过在子组动物中(n=2、5)的FACS分析可知,化合物1处理导致血液中血液嗜酸性粒细胞减少的强倾向(图18)。

[1044] 第七实验组(参见图19):3月龄无毛小鼠每隔一天经噁唑酮(Ox)处理,且经对照盐水或30mg/kg化合物1BID,P0处理持续2周。

[1045] 药物调配:在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1,并用NaOH(1M)调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗添加至各溶液中,并储存于4℃下。

[1046] 处理组:

[1047] • 处理组1,载体处理:3月龄无毛小鼠(n=3)每天两次(BID)地接受载体溶液的经口管饲(P0)处理持续2周。

[1048] • 处理组2,载体处理及噁唑酮处理:3月龄无毛小鼠(n=6)每天两次(BID)地接受载体溶液的经口管饲(P0)处理持续2周。

[1049] • 处理组3,化合物1处理及噁唑酮处理:3月龄无毛小鼠(n=6)每天两次(BID)地接受化合物1的经口管饲(P0)处理,30mg/kg,持续2周。

[1050] 通过全血计数(CBC)分析可知,化合物1降低由噁唑酮诱导的血液嗜酸性粒细胞的增加。 $N=3、6、8$ 。 $*p<0.05$ , $**p<0.01$ 。在噁唑酮诱导的嗜酸性粒细胞过多症模型中,化合物1显著降低血液嗜酸性粒细胞的数量(图19)。此显示,CCR3的抑制可足以使嗜酸性粒细胞水平及功能正常化,尤其在患病状态中,此证实化合物1可有效治疗神经元损失及相关运动及认知缺陷的第二机制(除了减少脑发炎之外)。

[1051] 第八实验组(参见图20至22):通过Alzet渗透泵使用化合物1或载体的连续输注处理24月龄C57小鼠持续4周,这些泵经植入用以连续输送两种处理。

[1052] 药物调配:在40%HP- $\beta$ -环糊精中调配化合物1,并用NaOH(1M)调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗添加至各溶液中,并储存于4℃下。

[1053] 处理组:

[1054] • 处理组1,老年对照:年龄为23个月的年长C57BL/6小鼠(n=15)接受通过Alzet小型泵2002型(0.5uL/hr)的载体输注,持续四周,替换一次。

[1055] • 处理组2,化合物1 (剂量2) 老年:年龄为23个月的年长C57BL/6小鼠 (n=15) 接受通过Alzet小型泵2002型 (0.5uL/hr) 的~50mg/ml化合物1输注,持续四周,替换一次。

[1056] 在转棒法中针对运动协调测试小鼠。在最后一次试验记录成功或失败,成功定义为跌落潜伏时间>90秒。通过二项测试,经化合物1处理的小鼠比经载体处理的小鼠更成功。各自N=15,\*p<0.05。更高比例的经化合物1处理的小鼠 (47%) 能够在棒上停留超过90秒,其中仅20%的经对照处理小鼠能在连续3次试验后保持该阈值 (图20)。这些结果表明,化合物1在嗜酸性粒细胞趋化因子升高模型中对运动功能有一致效应。

[1057] 在T形迷宫中针对认知功能测试小鼠 (图21)。记录调低正确臂成功或失败的次数。通过二项测试,经化合物1处理的小鼠比经载体处理的小鼠更成功。\*p<0.05。

[1058] 通过称量过夜粪粒的干重来测量粪便排出量 (图22)。胃功能为帕金森氏病的熟知症状。在同一时间段内测量水及食物的摄入量。与对照小鼠相比,经化合物1处理的小鼠具有显著更低的粪便排出量。与对照小鼠相比,他们的过夜水摄入量亦显著更高。\*p<0.05。这些结果指示,化合物1处理可改变胃功能的缺陷。

[1059] 第九实验组 (参见图23):提供给三月龄C57小鼠10mg/kg IP脂多糖 (LPS) 的一次剂量以诱导发炎并用化合物1处理18天。

[1060] 药物调配:在40%HP-β-环糊精中调配化合物1,并用NaOH (1M) 调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗添加至各溶液中,并储存于4℃下。

[1061] 处理组:

[1062] • 处理组1,载体处理:年龄为3个月的年轻C57BL/6小鼠 (n=15) 接受LPS单次注射并通过经口管饲用载体处理,BID,持续18天。

[1063] • 处理组2,化合物1处理:年龄为3个月的年轻C57BL/6小鼠 (n=15) 接受LPS单次注射并通过经口管饲用化合物1处理,30mg/kg,BID,持续18天。

[1064] 对脑切片进行免疫染色用于检测CD68+活化小神经胶质细胞。与经载体 (盐水) 处理的小鼠相比,经化合物1处理的小鼠显示显著降低的CD68+免疫反应性 (活化小神经胶质细胞减少) (图23)。N=9、10、8。通过单因子ANOVA,\*p<0.05。

[1065] 这些数据指示化合物1的强效抗神经发炎作用,其具有在显示神经退行或认知或运动下降的疾病中减少神经发炎诱导的神经元毒性的治疗潜力。

[1066] 第十实验组 (参见图24至29):提供给三月龄C57小鼠0.5mg/kg IP脂多糖 (LPS) 的每日剂量以诱导炎症并用化合物1长期处理至多4周。

[1067] 药物调配:在40%HP-β-环糊精中调配化合物1,并用NaOH (1M) 调整至pH 6.5。同样地调配载体溶液并调整pH。每周以10%将科利弗添加至各溶液中,并储存于4℃下。

[1068] 处理组:

[1069] • 处理组1,载体处理:3月龄C57小鼠 (n=10) 接受LPS每日IP注射持续7周及每天两次 (BID) 经口管饲 (P0) 载体溶液之处理,持续至多4周。

[1070] • 处理组2,载体处理及唑酮处理:3月龄C57小鼠 (n=10) 接受LPS每日IP注射持续7周及每天两次 (BID) 经口管饲 (P0) 载体溶液的处理,持续至多4周。

[1071] • 处理组3,化合物1处理及唑酮处理:3月龄C57小鼠 (n=9) 接受LPS每日IP注射持续7周及每天两次 (BID) 经口管饲 (P0) 化合物1的处理,30mg/kg,持续至多4周。

[1072] 图24A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图24B

中的检定时的时间点。在化合物1处理1周后,在开放空间测试中测试焦虑(图24B)。LPS处理显著增加开放空间中的焦虑,而化合物1强烈减少增加的焦虑,\* $p < 0.05$ 。

[1073] 图25A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图25B中的检定时的时间点。在化合物1处理3周后,在Y形迷宫中测试认知(图25B)。经LPS处理的小鼠不显示对新颖臂的显著偏好。然而,类似于经载体处理的小鼠,经化合物1处理的小鼠显示对新颖臂的显著偏好,\* $p < 0.05$ ,\*\* $p < 0.01$ 。

[1074] 图26A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图26B中的检定时的时间点。在化合物1处理4周后,通过定量PCR测量炎症性细胞因子IL-1 $\beta$ 的mRNA水平(图26B)。LPS处理小鼠显示IL-1 $\beta$ 水平升高的倾向,而经化合物1处理的小鼠显示IL-1 $\beta$ 表达显著降低,\* $p < 0.05$ 。

[1075] 图27A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图27B中的检定时的时间点。对脑切片进行免疫染色用于检测CD68+活化小神经胶质细胞。与仅经LPS处理的小鼠相比,经化合物1处理的小鼠显示显著降低的CD68+免疫反应性(活化小神经胶质细胞减少)(图27B)。

[1076] 图28A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图28B中的检定时的时间点。对脑切片进行免疫染色用于检测Iba1阳性小神经胶质细胞。与仅经LPS处理的小鼠相比,经化合物1处理的小鼠显示显著降低的Iba1+免疫反应性(总小神经胶质细胞减少)(图28B)。

[1077] 图29A描述第十实验组的给药范例。由正方形突出显示的范例部分表示进行图29B中的检定时的时间点。对脑切片进行免疫染色用于检测GFAP阳性星形胶质细胞。与仅经LPS处理的小鼠相比,经化合物1处理的小鼠显示显著降低的GFAP+免疫反应性(总星形胶质细胞减少)(图29B)。

[1078] 这些数据指示化合物1的强效抗神经发炎作用,其具有在显示神经退行或认知或运动下降的疾病中减少神经发炎诱导的神经元毒性的治疗潜力。

[1079] 第十一实验组(参见图30):将四十五只(42)2月大的C57BL/6小鼠分为三组:经载体处理的对照、经载体处理的LPS小鼠和经化合物1处理的LPS小鼠。每天两次经口施用载体或化合物(P0 BID),共6剂。用小胶质细胞标志物Iba-1对海马体进行组织学评估。

[1080] 药物配制:在40%的HP- $\beta$ -环糊精中配制化合物1,用NaOH(1M)调节至pH 6.5。配制载体溶液并类似地调节pH。每周新鲜制备溶液,并保存在4℃下。

[1081] LPS配制:在盐水中配制0.55mg/ml的LPS,并以5mg/kg施用。

[1082] 处理组:

[1083] • 处理组1,载体处理对照:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 13$ )接受单次IP盐水注射,然后接受载体P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1084] • 处理组2,载体处理LPS:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 19$ )接受单次IP注射LPS(5mg/kg),然后接受载体P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1085] • 处理组3,化合物1处理LPS:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 18$ )接受单次IP注射LPS(5mg/kg),然后接受化合物1(30mg/kg)P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1086] 组织处理和组织学:将小鼠半脑在切片机上在-22℃下切成30 $\mu$ m的片。将脑切片顺序地收集到12个管中,以在给定的管中表示海马体的12个切片。将脑切片存储在-20℃下的

冷冻保护介质中,直到需要染色为止。将游离的漂浮切片在PBST 0.5%中的10%血清中的适当血清中封闭。将第一抗体Iba1 (Wako, 1:1000) 在4℃下孵育过夜。第二天,将合适的荧光第二抗体以1:300的浓度在室温下施用一小时。使用Prolong Gold Mounting Media盖住载玻片。

[1087] 神经炎症量化:使用Image Pro Premier v9.2软件上的阈值量化Iba-1阳性面积为整个海马体周围ROI的百分比。将每只小鼠的约5个切片取平均Iba-1阳性面积百分比。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性。

[1088] 图30显示LPS诱导发炎的急性模型中小鼠脑部的组织学分析结果。该结果显示了当在同一天开始用化合物1和LPS进行处理时,用化合物1处理的小鼠的海马体中LPS诱导的小胶质细胞增生的显著减少。通过确定海马体中Iba-1阳性面积的百分比来测量小胶质细胞增生。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性(\* $P < .05$ ; \*\*\* $P < .001$ )。

[1089] 第十二实验组(参见图31):将十五只(15) 2月大的C57BL/6小鼠分为三组:经载剂处理的对照、经载剂处理的LPS小鼠和经化合物1处理的LPS小鼠。每天两次经口施用载剂或化合物(P0 BID),共6剂。用小胶质细胞标志物Iba-1对海马体进行组织学评估。

[1090] 药物配制:在40%的HP- $\beta$ -环糊精中配制化合物1,用NaOH(1M)调节至pH 6.5。配制载剂溶液并类似地调节pH。每周新鲜制备溶液,并保存在4℃下。

[1091] LPS配制:在盐水中配制0.55mg/ml的LPS,并以5mg/kg施用。

[1092] 处理组:

[1093] • 处理组1,载剂处理对照:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 13$ )接受单次IP盐水注射,72小时后施用载剂P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1094] • 处理组2,载剂处理LPS:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 19$ )接受单次IP注射LPS(5mg/kg),72小时后施用载剂P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1095] • 处理组3,化合物1处理LPS:2月大的年轻C57BL/6小鼠( $n = 18$ )接受单次IP注射LPS(5mg/kg),72小时后施用化合物1(30mg/kg)P0 BID,持续3天,共6次注射。

[1096] 组织处理和组织学:将小鼠半脑在切片机上在-22℃下切成30 $\mu$ m的片。将脑切片顺序地收集到12个管中,以在给定的管中表示海马体的每12个切片。将脑切片存储在-20℃下的冷冻保护介质中,直到需要染色为止。将游离的漂浮切片在PBST 0.5%中的10%血清中的适当血清中封闭。将第一抗体Iba1 (Wako, 1:1000) 在4℃下孵育过夜。第二天,将合适的荧光第二抗体以1:300的浓度在室温下施用一小时。使用Prolong Gold Mounting Media盖住载玻片。

[1097] 神经炎症量化:使用Image Pro Premier v9.2软件上的阈值量化Iba-1阳性面积为整个海马体周围ROI的百分比。将每只小鼠的约5个切片取平均Iba-1阳性面积百分比。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性。

[1098] 图31显示LPS诱导的炎症的急性模型中小鼠脑部的组织学分析结果。当施用LPS三天后开始施用化合物1时,显示了用化合物1处理三天的小鼠的海马体中LPS诱导的小胶质细胞增生的显著减少。通过确定海马体中Iba-1阳性面积的百分比来测量小胶质细胞增生。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性(\* $P < .05$ ; \*\*\* $P < .001$ )。

### [1099] 3. 帕金森氏病的小鼠MPTP模型

[1100] 使用MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶) 的小鼠模型用于测定MPTP诱导的帕金森氏病缺陷的改善水平。MPTP为MPP+的前药,其可导致永久性帕金森氏症状。MPP+通过杀死大脑黑质区域中的多巴胺能神经元来起作用。

[1101] 在实验中共使用了七十四只 (74) 8周大的雄性C57B1/6J小鼠。将动物分为两个单独的研究臂,分别为12天和4天的研究臂,并在两个臂中进行相似处理。将研究臂中的小鼠分为三组,使得一组作为对照,接受MPTP载剂和化合物载剂,另两组在第1天和第2天每天两次接受MPTP,此外在第1至12天每天1次接受化合物载剂或化合物1 (30mg/kg),在第12天仅一剂量(图32)。在处理十天后的研究第11天,在精细运动分析中评估12天研究臂小鼠的运动功能。在研究第12天和第4天,进行终点组织处理。处理样品用于血液学、免疫组织化学和HPLC测量。在第12天通过HPLC评估多巴胺 (DA)、3,2-二羟基苯基乙酸 (DOPAC) 和高香草酸 (HVA) 的纹状体水平。由通过黑质收集的脑部切片评估酪氨酸羟化酶 (TH) 的免疫反应性。

[1102] 由于存在大量 (九十七个) 单独参数,因此进行了主分量分析 (PCA)。PCA将所有参数数据组合在一起,并揭示了不同参数之间的相关性,从而提供了精细运动和步态特征的全貌。图33A说明了十个主分量或PC的可视化,其显示原始参数如何在数据集中相关。每个参数的强度 (蓝色或红色) 越大,则特定参数在相应PC中起到的作用越大。热图由所有可获得的参数数据的PCA形成。基于所有PC得分中第2组:MPTP+载剂和第1组:载剂+载剂小鼠之间的差异,在图33B中将PC得分表示为总体步态分析得分。

[1103] 图34显示在研究第11天的前爪趾间隙的步态性质。与载剂+载剂处理组相比,MPTP+载剂处理组表现出在前爪趾间隙中统计学上显著的变化。并且与MPTP+载剂处理组相比,MPTP+化合物1处理组表现出正趋势。数据表示为平均值+SEM (第1组:载剂+载剂,n=15;第2组:MPTP+载剂,n=14;第3组:MPTP+化合物1,n=13)。统计学显著性:\* $p < 0.05$ ,第2组:MPTP+载剂对比第1组:载剂+载剂 (未配对t检验)。

[1104] 图35显示在研究第11天的前爪摆动速度的步态性质。与载剂+载剂处理组相比,MPTP+载剂处理组表现出在前爪摆动速度中统计学上显著的变化。并且与MPTP+载剂处理组相比,MPTP+化合物1处理组表现出正趋势。数据表示为平均值+SEM (第1组:载剂+载剂,n=15;第2组:MPTP+载剂,n=14;第3组:MPTP+化合物1 (30mg/kg),n=13)。统计学显著性:\* $p < 0.05$ ,第2组:MPTP+载剂对比第1组:载剂+载剂 (未配对t检验)。

[1105] 图36显示在研究第11天的踝关节运动范围的步态性质。与载剂+载剂处理组相比,MPTP+载剂处理组表现出在踝关节运动范围中统计学上显著的变化。并且与MPTP+载剂处理组相比,MPTP+化合物1处理组表现出正趋势。数据表示为平均值+SEM (第1组:载剂+载剂,n=15;第2组:MPTP+载剂,n=14;第3组:MPTP+化合物1 (30mg/kg),n=13)。统计学显著性:\* $p < 0.05$ ,第2组:MPTP+载剂与第1组:载剂+载剂 (未配对t检验)。

[1106] 图37报告MPTP和化合物1对T细胞浸润到脑中的短期作用。呈现了在研究第4天来自每只小鼠的3个30 $\mu$ m厚切片的黑质中计数的CD3阳性T细胞总数。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m;\*\*\* $P < 0.001$ ;单因素方差分析,Sidak事后多重比较检验。用MPTP+化合物1处理的小鼠显示出较少CD3阳性细胞的趋势,这表明较少T细胞浸润到脑中的趋势。

[1107] 图38报告在研究第4天MPTP和化合物1对小胶质细胞增生的短期作用。图38A描绘在研究第4天来自每只小鼠的3个30 $\mu$ m厚切片的纹状体中测量的CD68阳性面积的程度。图

38B描绘在研究第4天来自每只小鼠的3个30 $\mu$ m厚切片的黑质致密部中测量的CD68阳性面积的程度。这些数据表明,在黑质(在帕金森病中观察到的神经元损失的主要部位)而非纹状体(来自黑质的神经元投射的主要脑部区域)中存在明显的小胶质细胞增生,这表明处理影响了疾病病理学的中心部位,而不影响次要投射区。

#### [1108] 4. 帕金森氏病的突触核蛋白转基因小鼠模型

[1109] 使用突触核蛋白转基因小鼠模型来确定化合物1对慢性CCR3抑制的效应及其减缓、中止或逆转帕金森氏样症状的进展的能力。这种过度表达人类 $\alpha$ -突触核蛋白的模型可以测试介入治疗是否能够防止 $\alpha$ -突触核蛋白诱导的行为及病理效应。为了选择用于测试的最佳突触核蛋白模型,以不同年龄的多个突触核蛋白小鼠模型中的生物标记来测量血浆嗜酸性粒细胞趋化因子水平。这些模型包括A53T、DxJ9M及Line 61。通过ELISA检定测量6月龄Line 61突触核蛋白转基因小鼠的血浆,以检测作为生物标记的血浆嗜酸性粒细胞趋化因子水平。年龄为6个月的Line 61小鼠(QPS Neuro, Grambach, Austria)显示转基因诱导的嗜酸性粒细胞趋化因子水平增加(图39),此表明血浆嗜酸性粒细胞趋化因子水平可充作适当的临床生物标记以选择治疗群体。

[1110] 将三十三只(33)4.5月大的雄性 $\alpha$ -突触核蛋白转基因小鼠(Line 61)分为两组(A组,  $n=17$ , 化合物1 1mg/mL; B组,  $n=16$ , 载剂),并将15只非转基因年龄匹配的同窝幼仔的组(C组, 载剂)通过饮用水处理6周。动物接受载剂或化合物1。在处理期结束时评估动物的行为。随后,进行组织处理。

[1111] 图40报告来自钢丝悬挂测试的结果。显示了每组的平均钢丝悬挂时间,其中来自C组的动物(非转基因,经载剂处理)表现出显著更高的钢丝悬挂时间。与B组(转基因,经载剂处理)相比,来自A组(转基因,经化合物1处理)的动物表现出显著更高的钢丝悬挂时间。数据显示为每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM;\*\*\* $P<0.001$ ;Dunn事后检验;对于A组对比B组的Mann Whitney检验\* $P<0.05$ 。这些数据表明突触核蛋白小鼠悬挂在钢丝上的能力显著丧失,其至少部分通过化合物1处理得以挽救。

[1112] 图41报告来自握力测试的结果。显示了每组的平均最大握力[g]。与B组(转基因,经载剂处理)相比,来自A组和C组的动物(分别为转基因,经化合物1处理和非转基因,经载剂处理)显示出显著更高的握力。数据显示为每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM。将各组与经载剂处理的转基因动物(B组)进行比较;单因素方差分析,然后进行Bonferroni后检验。这些数据表明突触核蛋白小鼠前肢力量的统计学上显著的缺陷,其完全通过化合物1处理得以挽救。

[1113] 图42报告来自平衡木行走测试的结果。显示了每种试验中每组能完全穿过平衡木的动物数量。B组(转基因,经载剂处理)没有动物能穿过第五种平衡木(最困难的),这表明用化合物1处理的A组转基因小鼠的表现优于用载剂处理的B组转基因小鼠,并且在平衡木行走测试中改善的表现更接近非转基因对照。

[1114] 图43报告对于三组小鼠(A组,转基因经化合物1处理;B组,转基因经载剂处理;和C组,非转基因经载剂处理)的五种平衡木行走试验,每种试验中滑移或跌倒的结果。图表示每组的平均滑移次数[n],每张图表示一次试验(1至5)。数据是每组所有动物的平均值 $\pm$ SEM。将各组与B组比较;单因素方差分析,然后进行Bonferroni事后检验。这些数据清楚地显示,过度表达突触核蛋白的小鼠穿过平衡木的能力被高度损害,用化合物1处理至少部分

地挽救了这种效应,其显示运动功能的显著改善。

[1115] 图44报告来自外周血的嗜酸性粒细胞计数。图44A报告来自三组小鼠 (Tg Cmpd 1=转基因经化合物1处理;Tg Veh=转基因经载剂处理;nTG Veh=非转基因经载剂处理) 的外周血中嗜酸性粒细胞的百分比。通过t检验比较数据。图44B报告来自三组小鼠 (Tg Cmpd 1=转基因经化合物1处理;Tg Veh=转基因经载剂处理;nTG Veh=非转基因经载剂处理) 的外周血中绝对嗜酸性粒细胞计数。通过t检验比较数据。这些数据表明,突触核蛋白过表达的帕金森病模型导致嗜酸性粒细胞减少,其用化合物1处理恢复至非转基因小鼠的水平,这表明在这种帕金森病模型中具有有益的免疫调节作用。这还表明确定用化合物1处理的帕金森病患者的嗜酸性粒细胞水平可以作为该疾病的生物标志物,包括确定疾病的进展、停滞或消退的水平以及治疗效果。

[1116] 图45报告化合物1对神经炎症的作用。图45A报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=14、12和15) 的海马体中量化的CD68阳性面积。图45B报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=15、11和16) 的纹状体中量化的CD68阳性面积。图45C报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=14、13和16) 的海马体中量化的Iba1阳性面积。图45D报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=15、11和16) 的纹状体中量化的Iba1阳性面积。数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\*P<0.05。图45E报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=14、13和15) 的海马体中量化的GFAP阳性星形细胞。图45F报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=15、13和15) 的纹状体中量化的GFAP阳性面积。数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\*P<0.05。图45G报告在非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠的黑质致密部中量化的Iba-1阳性面积。

[1117] 这些数据表明,尽管突触核蛋白的过表达不会导致由CD68和Iba1证明的显著的小胶质细胞增生或由GFAP免疫反应性证明的星形细胞增生,但用化合物1处理减少了两种标志物的小胶质细胞增生和GFAP的星形胶质细胞增生,其可能具有总体抗炎作用,即不简单地针对一种炎症细胞类型。此外,纹状体受到的影响大于海马体,这表明与帕金森病有关的区域特异性地减少了小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生标志物。这进一步通过化合物1对逆转黑质致密部的小胶质细胞增生的作用证明。

[1118] 图46报告化合物1对非转基因,经载剂处理的小鼠;转基因,经载剂处理的小鼠;和转基因,经化合物1处理的小鼠 (分别为n=14、15和17) 中IL-4和IL-6细胞因子的循环水平的影响。图46A报告所有三组的末端心脏血浆中测量的IL-4水平。图46B报告所有三组的末端心脏血浆中测量的IL-6水平。所示数据为平均值 $\pm$ s.e.m.;\*P<0.05,\*\*P<0.01;单因素方差分析,Dunnett事后多重比较检验。这些关键的细胞因子中的变化表明化合物1处理对涉及免疫功能和炎症的蛋白质的一般作用。

[1119] 5.T细胞浸润到脑中

[1120] (a) 组织处理和组织学

[1121] 在给药9天后当天,在最后一次PO施用后2小时杀死小鼠。通过2,2,2-三溴乙醇诱

导麻醉。随后向小鼠心内灌注1%EDTA的PBS溶液,然后4%PFA的PBS溶液。解剖脑部并将其径向切为均匀的两半,在4%PFA的PBS溶液中固定。固定两天后,将半脑转移至30%蔗糖的PBS溶液中,两天后更换。收集血浆并将其储存在干冰上。

[1122] 将半脑在切片机上在-22℃下径向切为35μm切片。将脑部切片顺序地收集到12个管中,以在给定管中表示脑部的每第12个切片。将脑部切片存储在-20℃下的冷冻保护介质中,直到需要染色为止。将游离的漂浮切片在PBST 0.5%中的10%血清中的适当血清中封闭。如下所述,将第一抗体在4℃或室温下孵育过夜。

[1123] 在室温下以1:100的浓度使用大鼠抗CD8a (63-0081-80, Thermo Fisher Scientific),在室温下以1:100的浓度使用大鼠抗CD3 (555273, BD Biosciences),在4℃下以1:1000的浓度使用兔抗Iba-1 (016-26721, Wako),在4℃下以1:1000的浓度使用大鼠抗CD68 (MCA1957, Bio-Rad),和在室温下以1:200的浓度使用Dylight 448/594标记的番茄(西红柿)凝集素(DL-1177, Fisher Scientific)。第二天在室温下以1:300的浓度施用合适的荧光第二抗体(Alexa-488/555/647, Invitrogen)。使用Prolong Gold Mounting Media盖住载玻片。在Hamamatsu Nanoscope 2.0HT滑动扫描仪上以20×采集图像。

[1124] (b) T细胞浸润量化

[1125] 从在Hamamatsu滑动扫描仪上由小脑采集的图像中计数CD3和CD8阳性细胞。从约5个35μm切片中加和小脑中CD3和CD8阳性细胞的总数。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性。

[1126] (c) 神经炎症量化

[1127] 使用Image Pro Premier v9.2软件上的阈值量化Iba-1和CD68阳性面积,其为整个小脑周围ROI的百分比。将每只小鼠的约5个切片取平均Iba-1和CD68阳性面积百分比。使用普通单因素方差分析和处理组之间的Dunnett事后多重比较检验来检验统计学显著性。

[1128] 处理组

[1129] 将两月大的C57Bl/6小鼠分为三个处理组:载剂对照、经载剂处理的EAE(实验性自身免疫性脑脊髓炎,参见Methods Mol Biol.2012;900:381-401,请通过引用整体并入本文)和经化合物1处理的EAE。在第0天皮下注射(SQ)MOG+CFA乳剂化和静脉注射(IV)百日咳毒素(PT)诱导EAE。在第2天另外注射PT。在第0天通过口服管饲法(PO)进行载剂或化合物1给药,并且继续每天两次(BID)直至第9天。在最后一次PO给药后2小时拿下小鼠。

[1130] 药物配制:在40%的HP-β-环糊精中配制化合物1,用NaOH(1M)调节至pH 6.5。类似地配制载剂溶液并调节pH。每周新鲜制备溶液,并保存在4℃下。

[1131] EAE乳液:将MOG 35-55 (Anaspec AS-60130-5)在PBS中以4mg/ml重构。将结核分枝杆菌H37 Ra (Fisher Scientific DF3114-33-8)以4mg/ml溶解在不完全Freud佐剂中。然后使用玻璃注射器(Thermo Scientific Male Luer-LOK Priming Syringes 03-170-301)和三通旋塞阀(Cadence 6001)将这两种溶液乳化。在临给药前制备溶液。

[1132] 百日咳毒素:将百日咳毒素(Sigma P7208-50UG)以0.002mg/ml溶解在盐水中,并在诱导当天100μl IV注射,两天后再次注射。

[1133] 处理组:

[1134] • 处理组1,载剂处理:2.5月大的年轻C57BL/6小鼠(n=5)接受100μl载剂PO BID,持续9天,从注射SQ盐水后2小时开始,在第一天和最后一天仅1次注射,共19次处理注射。

[1135] • 处理组2, 载剂处理的EAE: 2.5月大的年轻C57BL/6小鼠 (n=10) 接受100μl 载剂 PO BID, 持续9天, 从EAE诱导后2小时开始, 在第一天和最后一天仅1次注射, 共19次处理注射。

[1136] • 处理组3, 化合物1处理的EAE: 2.5月大的年轻C57BL/6小鼠 (n=10) 接受100μl 化合物1 (30mg/kg) PO BID, 持续9天, 从EAE诱导后2小时开始, 在第一天和最后一天仅1次注射, 共19次处理注射。

[1137] EAE诱导导致小脑中CD3和CD8阳性浸润T细胞的增加。使用化合物1处理显著减少了这些T细胞数量。EAE诱导还导致小脑中小胶质细胞增生显著增加, 其在用化合物1处理9天后也得以显著地挽救。图47A显示小脑中CD3阳性浸润T细胞的增加, 其在用化合物1处理9天后显著减少。图47B显示小脑中CD8阳性浸润T细胞的增加, 其在用化合物1处理9天后显著减少。图47C显示EAE后小脑中Iba-1阳性面积的显著增加, 其在处理9天后的小脑中显著减少。图47D显示EAE后小脑中CD68阳性面积的显著增加, 其在处理9天后的小脑中显著减少。

[1138] d. 人类中的实例

[1139] 1. 嗜酸性粒细胞趋化因子水平及衰老

[1140] 使用市售基于亲和力的检定 (SOMAscan, SomaLogic, Inc., Boulder, Colorado) 测定人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1的水平。从18、30、45、55及66岁供体收集血浆样品并用于通过SomaLogic使用基于SOMAscan适体的亲和力检定的测试, 该检定尤其测试人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1的相对水平。测定嗜酸性粒细胞趋化因子-1水平并按年龄组进行绘制 (图45)。嗜酸性粒细胞趋化因子-1相对浓度随年龄增加而增加, 此指示嗜酸性粒细胞趋化因子-1途径 (包括其主要受体CCR3) 治疗诸如神经退行性疾病及认知下降的衰老相关疾病的靶。

[1141] 2. 人类生物标记物检定

[1142] 与人类重组型嗜酸性粒细胞趋化因子-1一起孵育来自经化合物1处理的人类的全血以触发嗜酸性粒细胞形状变化 (图48A) 或CCR3受体内部化 (图49B)。两种检定均显示化合物1对相应功能性生物标记物读数的强浓度依赖性效应。

[1143] 总而言之, 从ESC及CCR3受体内部化检定所获得的结果证实, 化合物1充当人类嗜酸性粒细胞趋化因子-1途径的抑制剂。特别是, 化合物1可通过与彼受体结合来充当CCR3的强效抑制剂。

[1144] 此外, 图44中获得的数据显示, 在哺乳动物转基因帕金森病模型中, 嗜酸性粒细胞的表达水平低于非转基因动物, 其在施用化合物1后被逆转。因此, 适用于帕金森病患者的该数据可以帮助诊断、监测和确定疾病的预后。

[1145] 3. 使用化合物1治疗患有帕金森病的对象

[1146] 被诊断患有帕金森病的对象每天两次 (BID) 经口施用400mg化合物或安慰剂。对象被治疗12周, 并随后进行2周的随访。在实际定义的非药物治疗状态下 (其大于或等于12小时不施用左旋多巴), 评估化合物1对对象的运动功能的影响。还通过对血液和血浆样品, 包括嗜酸性粒细胞水平进行流式细胞术、药物基因组学和生物标志物分析来评估对象。使用Zeno Walkway评估步态分析。使用可穿戴装置评估运动迟缓、震颤、一般活动和睡眠。

[1147] 使用运动障碍协会的统一帕金森病评分量表 (Movement Disorder Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) 第3部分确定在第12周在实际

定义的非药物状态期间基线(第1天)运动功能的变化。在服药状态期间在第12周的基线(第1天)临床功能、运动功能和日常生活活动的变化通过以下方式评估:MDS-UPDRS第1至4部分;蒙特利尔认知评估(MoCA);施瓦布和英格兰日常生活活动(Schwab and England Activities of Daily Living,SE-ADL)量表;临床印象的严重程度指数-PD(Clinical Impression of Severity Index,CISI-PD);PD生活质量问卷-39(PD Quality of Life Questionnaire-39,PDQ-39);Sheehan自杀倾向追踪量表(Sheehan-Suicidality Tracking Scale,S-STIS);和10米计时步行(其也在非药物状态下评估)。

[1148] 应明了,本发明不限于所描述的特定方面,因此可变化。亦应明了,本文所用术语的使用目的为仅描述特定方面而不欲具限制性,此乃因本发明的范围将仅由随附权利要求限制。

[1149] 当提供值域时,应了解,在该值域的上限及下限之间的各中介值(除非上下文另有明确规定,否则至下限单位的十分之一)及在所述范围中的任何其他详述或中介值涵盖于本发明中。这些更小范围的上限及下限可独立地包含于这些更小范围中,且亦涵盖于本发明中,限于该所述范围中任何明确排除的极限。当所述范围包括极限的一者或两者时,不包括那些的一者或两者的范围亦包含于本发明中。

[1150] 除非另有定义,否则本文中所用的所有技术及科学术语具有与如熟习本发明所属技术领域的普通技术人员通常所了解相同的含义。尽管在本发明实践或测试中亦可使用与本文所述的那些相似或等效的任何方法及材料,但现在描述代表性说明性方法及材料。

[1151] 本说明书中所引用的所有公开案及专利均以引用的方式并入本文中,如同各个别公开案或专利明确地及个别地表明以引用的方式并入般,且以引用方式并入本文中以结合所引用的这些公开案来公开及描述这些方法和/或材料。任何公开案的引用针对其申请日期之前的公开内容,且不应被视为承认本发明因为先前发明而无权先于该公开案。此外,所提供的公开日期可与需要独立确认的实际公开日期不同。

[1152] 应注意,除非内文另外明确说明,否则如本文及随附权利要求中所用,要素前不具有数量词包括复数形式。还指出,可起草权利要求书来排除任何任选的要素。因此,此陈述旨在充作结合权利要求要素的列举使用诸如“仅仅”、“仅”及其类似物的互斥术语,或使用“否定”限制的先行基础。

[1153] 如本领域技术人员在阅读本发明将明了,在本文中所描述及例示的每个单独方面具有可轻易地与其他若干方面中的任一者的特征分离或组合的分立组件及特征,而不脱离本发明的精髓及范围。任何所述方法均可以所述事件的顺序或以逻辑上可能的任何其他顺序来执行。

[1154] 虽然为清楚理解起见,已通过插图及实例的方式相当详细地说明前述本发明,但本领域技术人员根据本发明的教导将轻易明了,可在不脱离随附权利要求的精髓或范围下对其作出某些改变及修改。

[1155] 因此,前文仅说明本发明的原理。应了解,本领域技术人员将能够设想多种配置,尽管这些配置未在本文中明确描述或显示,但他们体现本发明原理且包含在其精神及范围内。此外,本文所述的所有实例及条件语言主要旨在帮助读者理解本发明原理及本发明者为促进技术而贡献的概念,且应被解释为不限于这些具体引述的实例及条件。此外,本文中详述原理、方面及本发明方面以及其具体实例的所有陈述均旨在涵盖其结构及功能等效方

案。

[1156] 另外,希望这些等效方案包括当前已知的等效方案及将来开发的等效方案,即,所开发的执行相同功能的任何组件,而不管结构如何。因此,本发明范围不旨在限于本文所显示及描述的这些例示性方面。而是,本发明范围及精神由随附权利要求来体现。

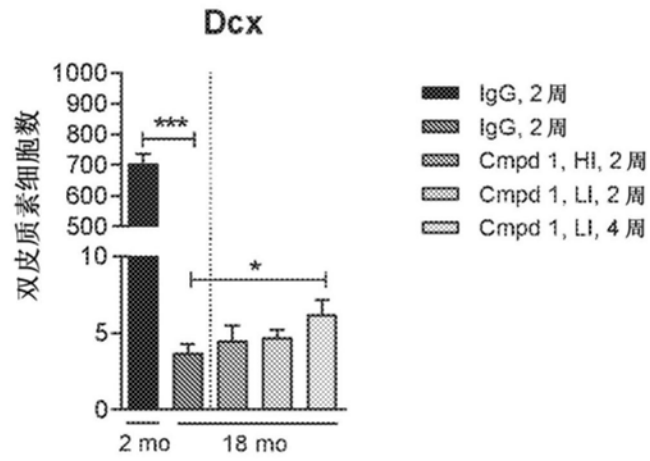


图1A

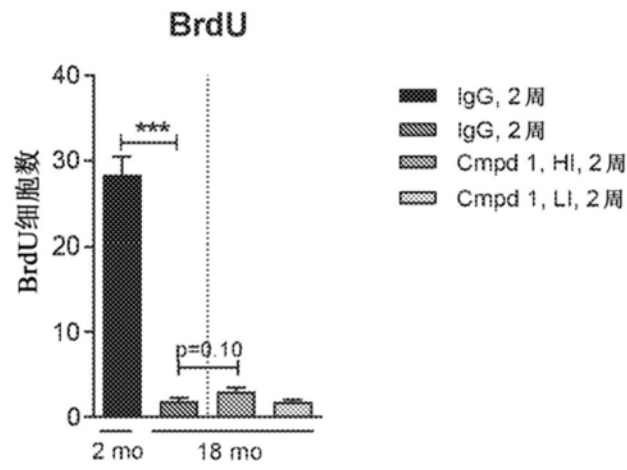


图1B

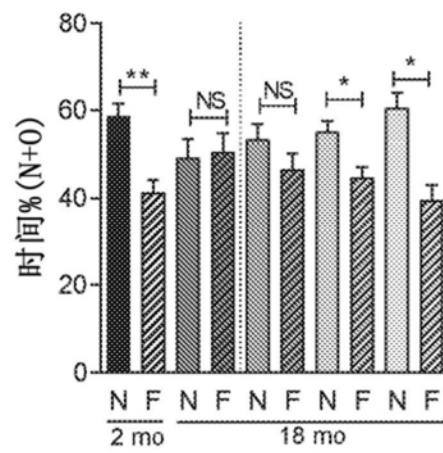


图2A

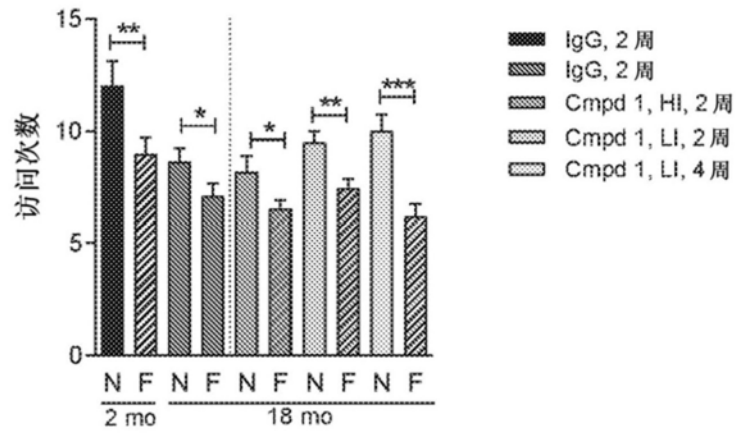


图2B

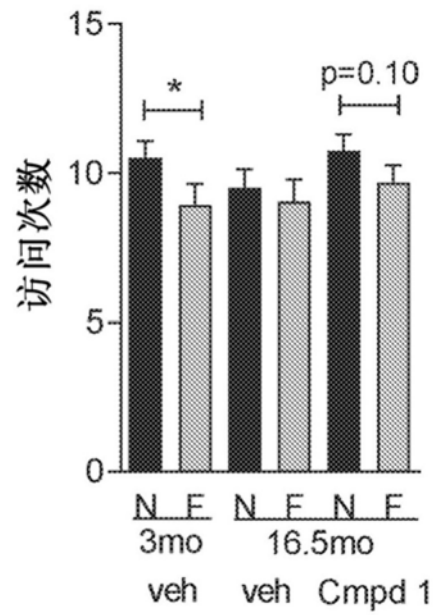


图3

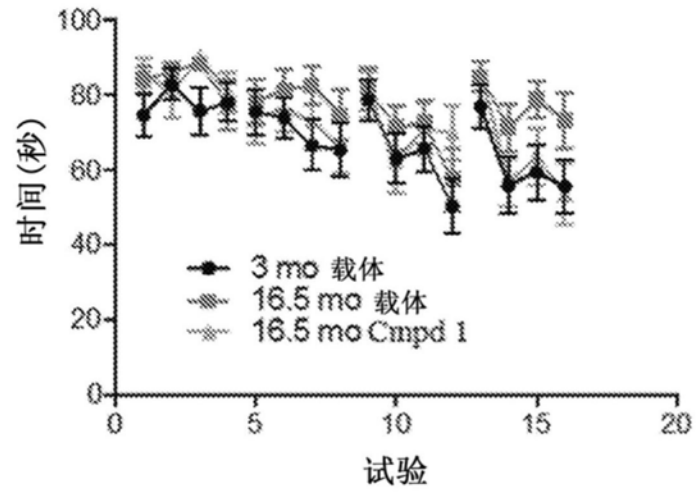


图4A

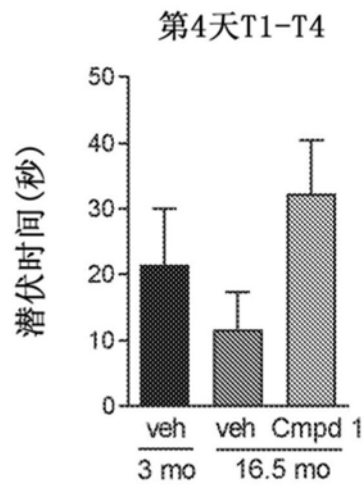


图4B

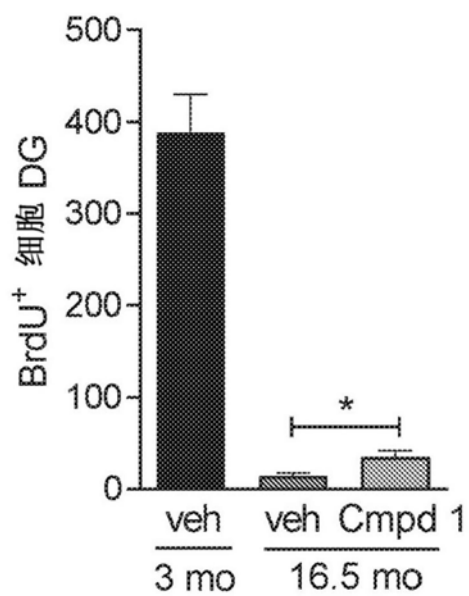


图5

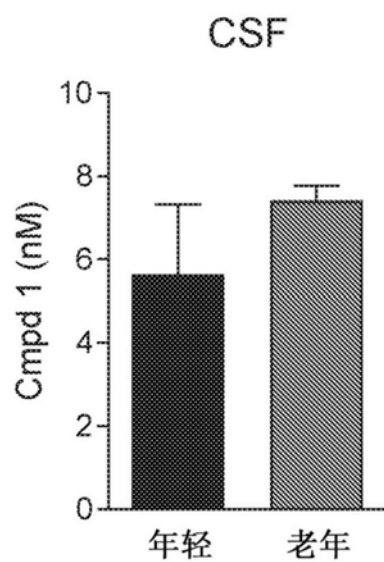


图6

| 组织         | AUC <sub>(0-168h)</sub> (nmol <sup>2</sup> h/kg) |
|------------|--------------------------------------------------|
| 由QWBA测定的数据 |                                                  |
| 肾上腺        | 34128                                            |
| 血液         | 17120                                            |
| 骨髓         | 22590                                            |
| 脑          | <LOQ                                             |
| 附睾         | 105032                                           |
| 脂肪(棕色)     | 73689                                            |
| 脂肪(白色)     | 67348                                            |
| 哈德氏腺       | 562921                                           |
| 肾脏(皮质)     | 110093                                           |
| 肾脏(髓质)     | 81568                                            |
| 肝          | 282564                                           |
| 肺          | 22893                                            |
| 肌肉         | 8028                                             |
| 垂体         | 28023                                            |
| 胰腺         | 70076                                            |
| 前列腺        | 8758                                             |
| 脾          | 20446                                            |
| 唾液腺        | 54131                                            |
| 皮肤         | 11086                                            |
| 脊髓         | <LOQ                                             |
| 睾丸         | 15715                                            |
| 甲状腺        | 44579                                            |
| 胸腺         | 15201                                            |
| 葡萄膜        | 2040984                                          |
| 由LSC测定的数据  |                                                  |
| 血液         | 11462                                            |
| 血浆         | 11699                                            |
| 眼          | 722613                                           |

LOQ=低于量化极限

图7

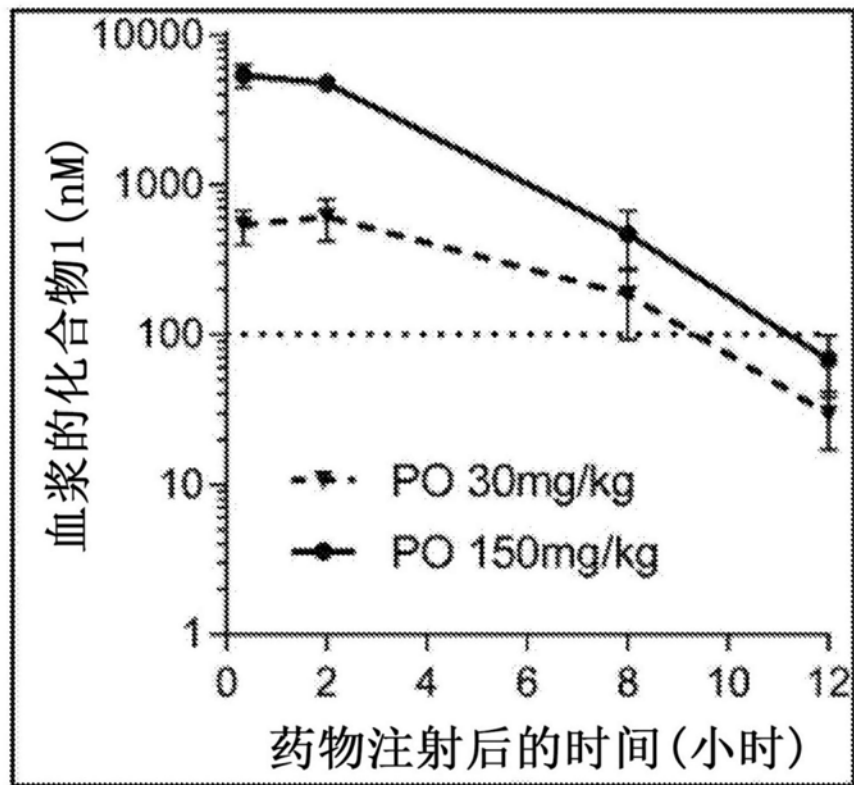


图8

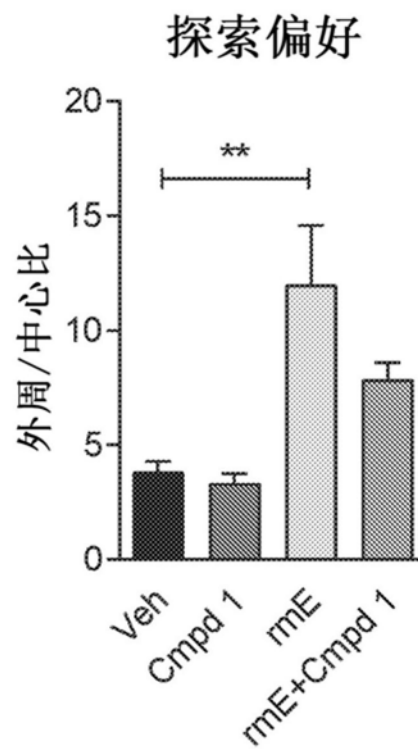


图9

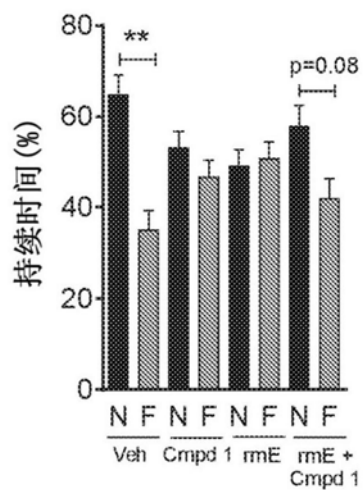


图10A

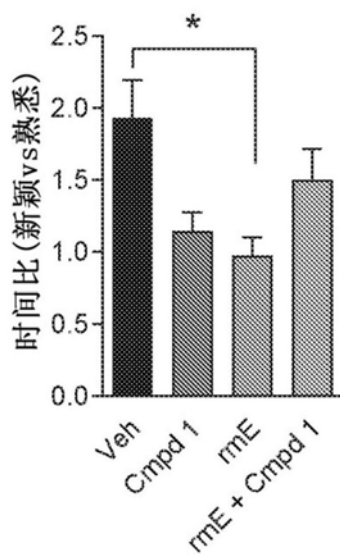


图10B

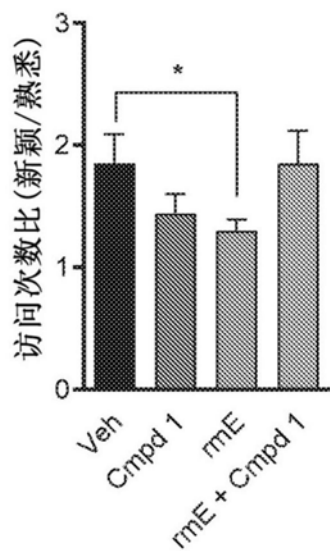


图10C

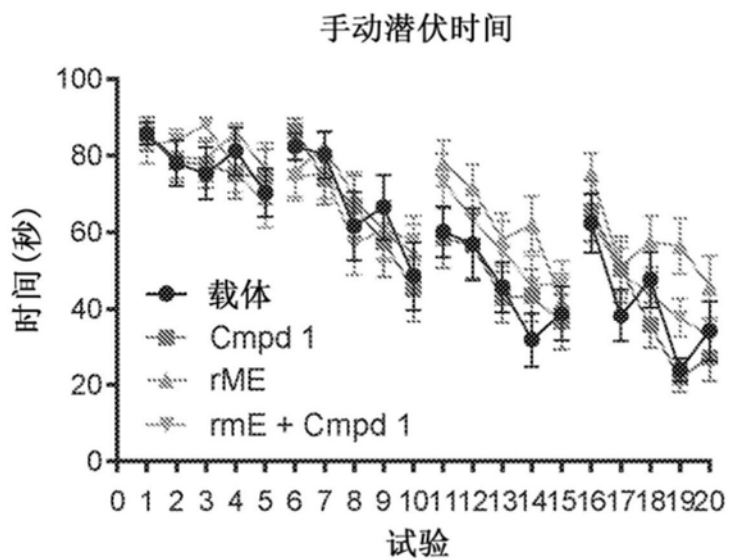


图11A

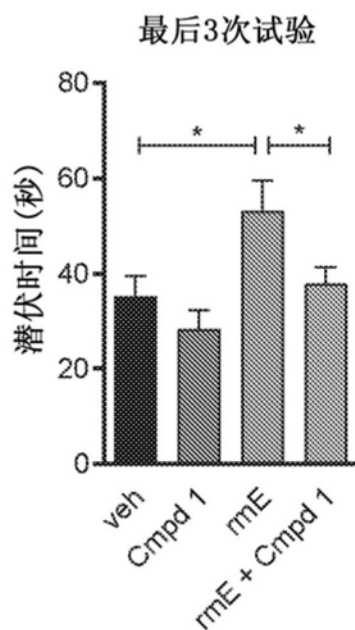


图11B

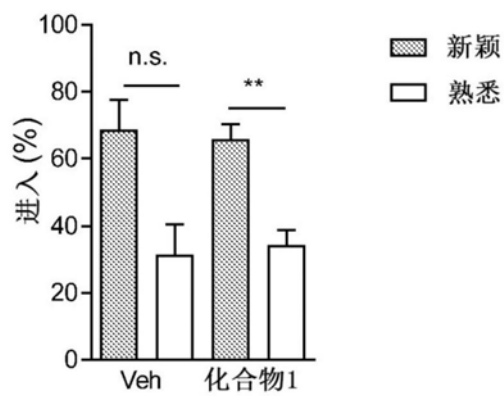


图12A

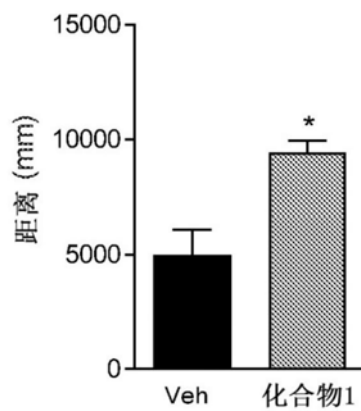


图12B

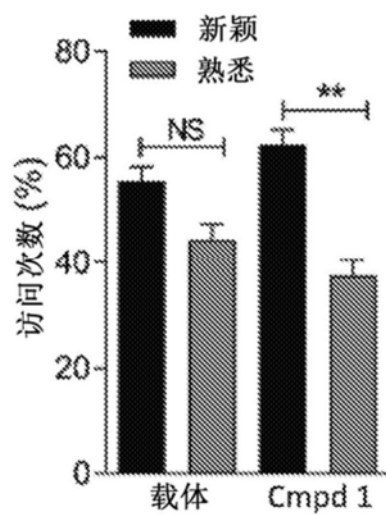


图13A

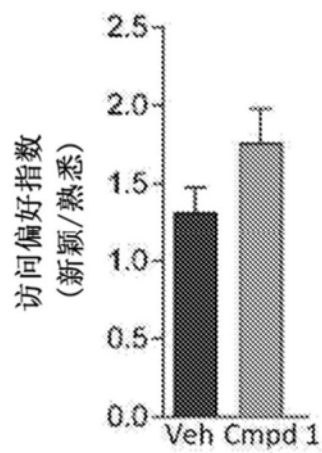


图13B

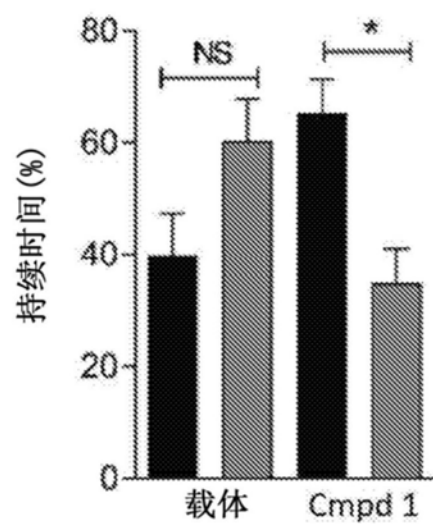


图13C

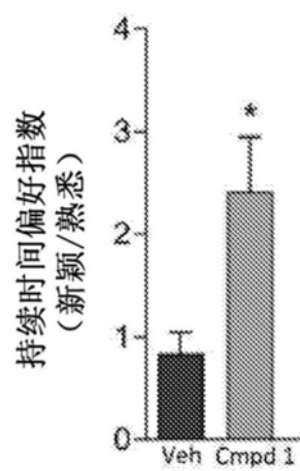


图13D

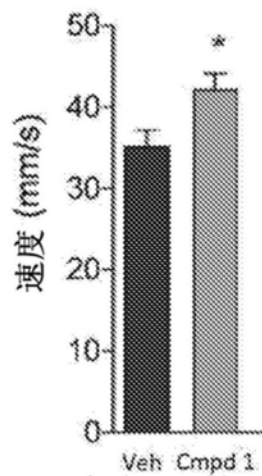


图13E

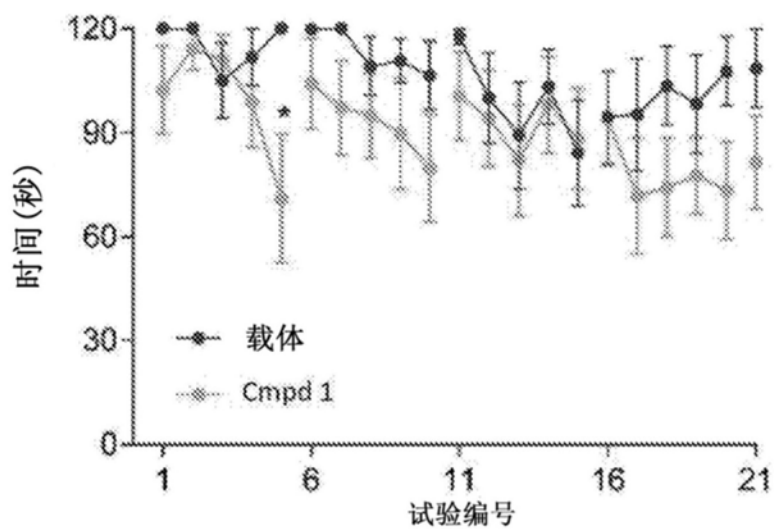


图14A

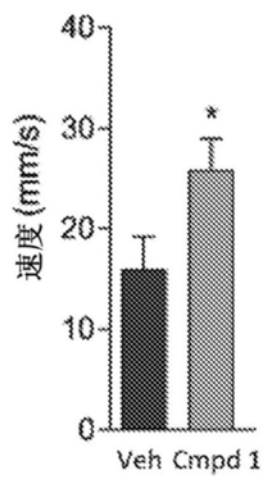


图14B

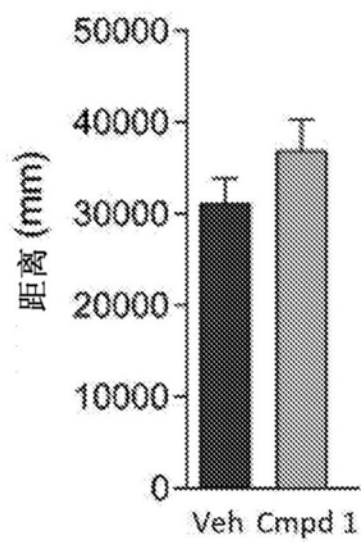


图15A

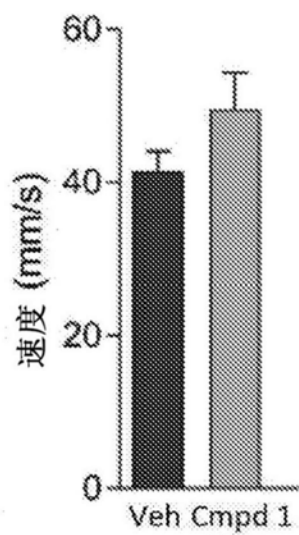


图15B

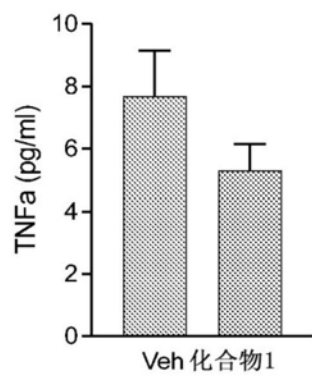


图16A

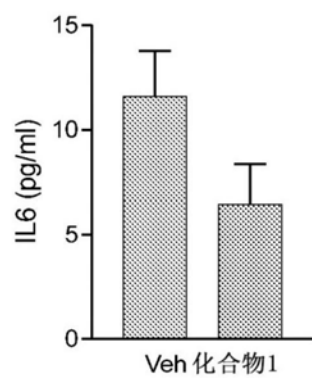


图16B

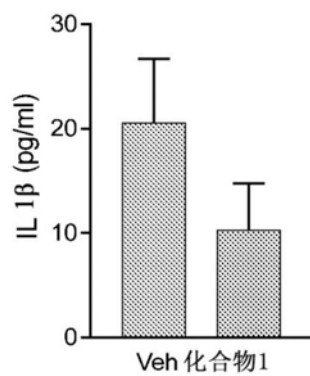


图16C

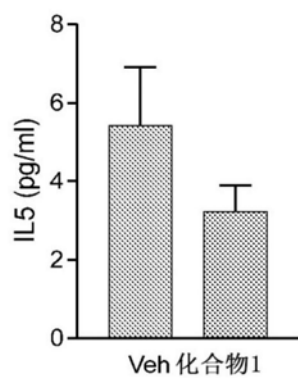


图16D

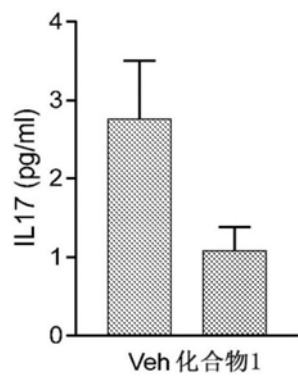


图16E

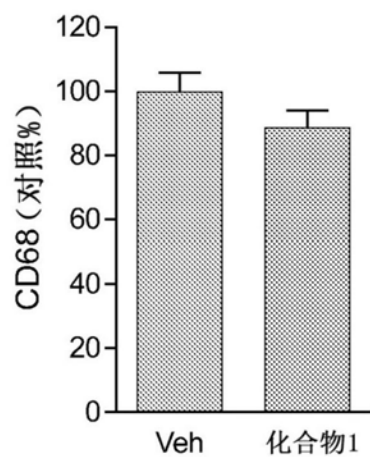


图17

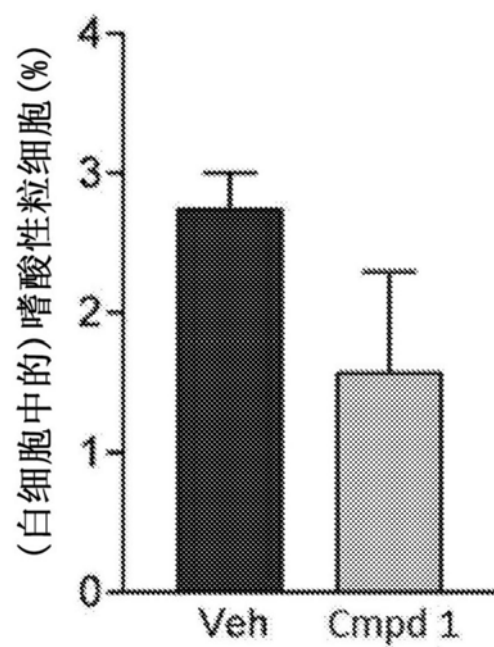


图18

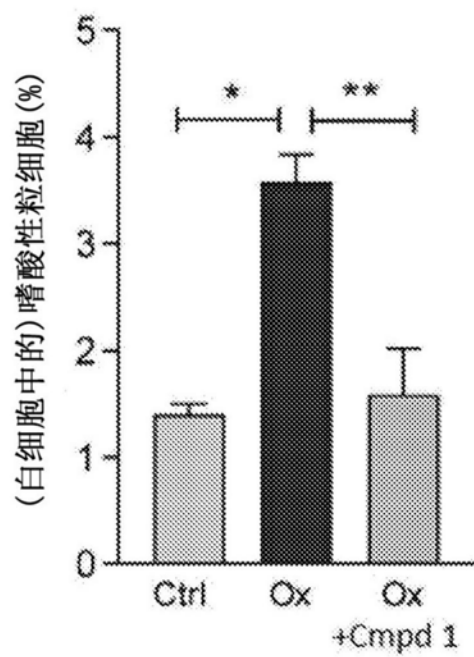


图19

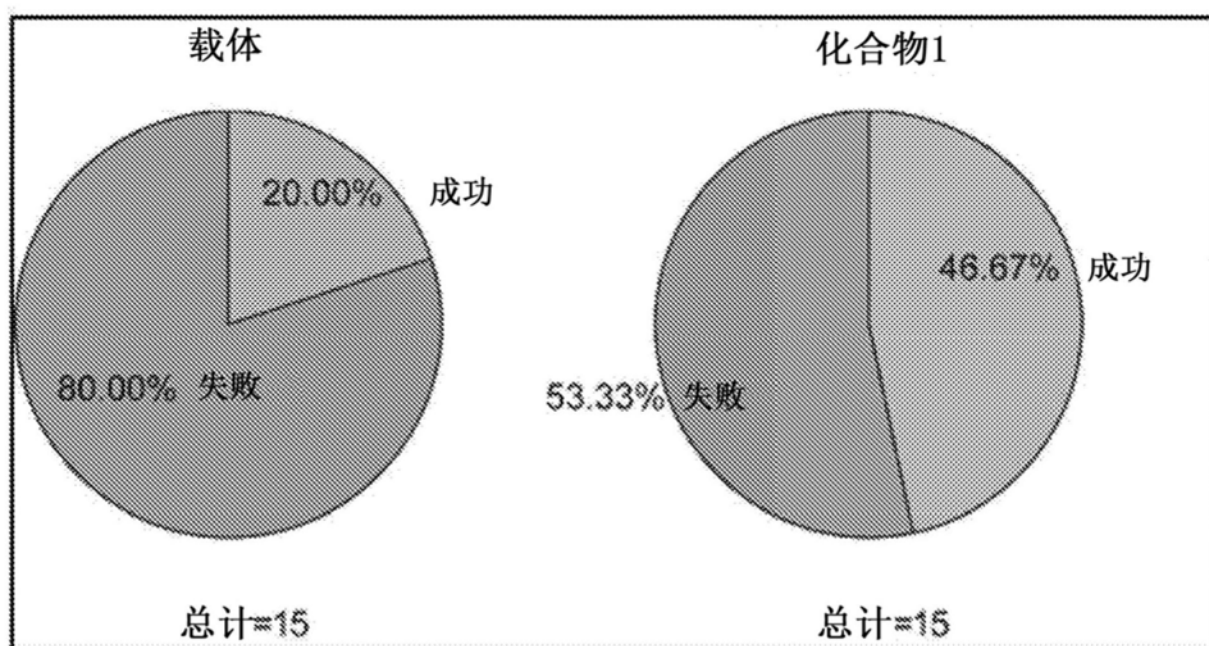


图20

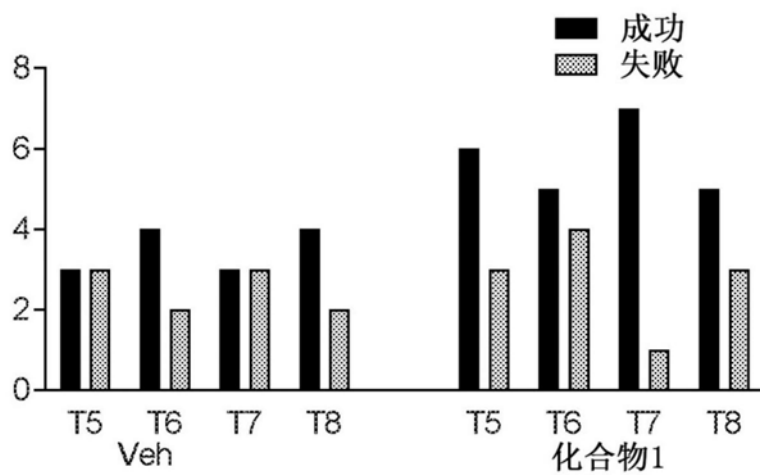


图21

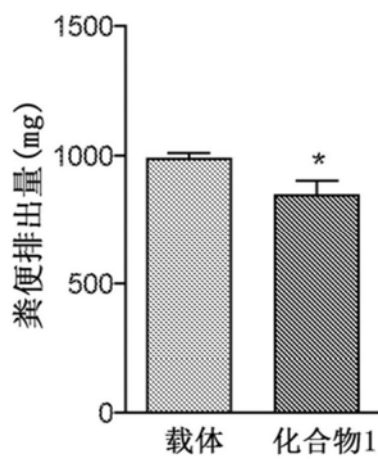


图22A

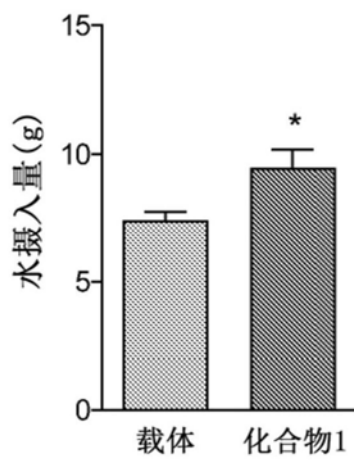


图22B

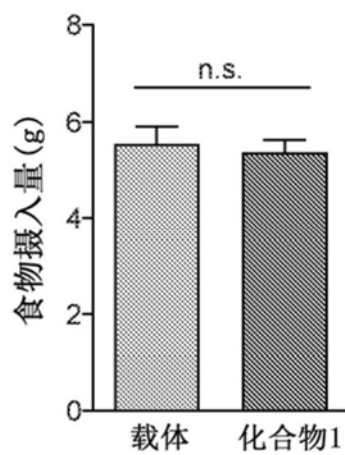


图22C

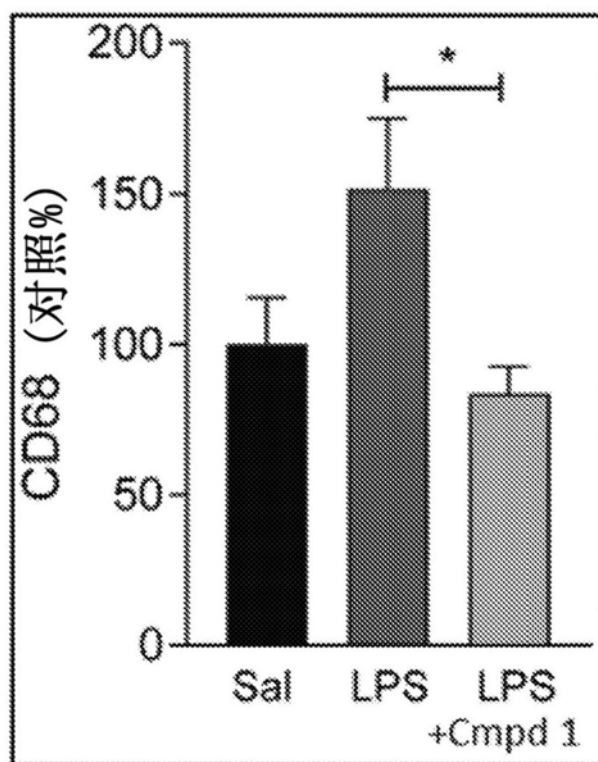


图23

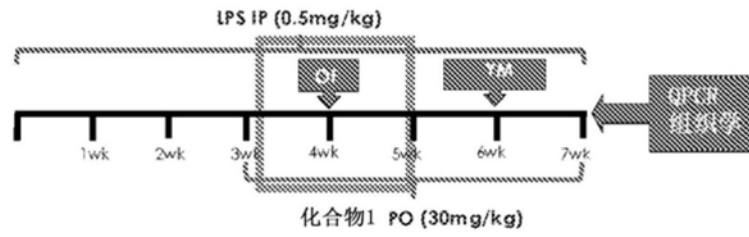


图24A

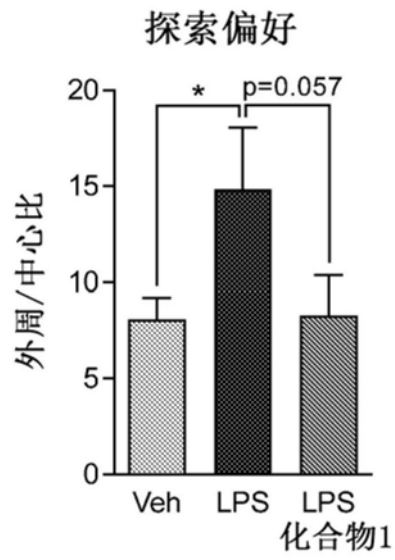


图24B

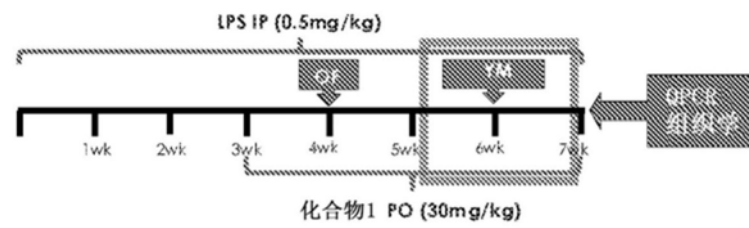


图25A

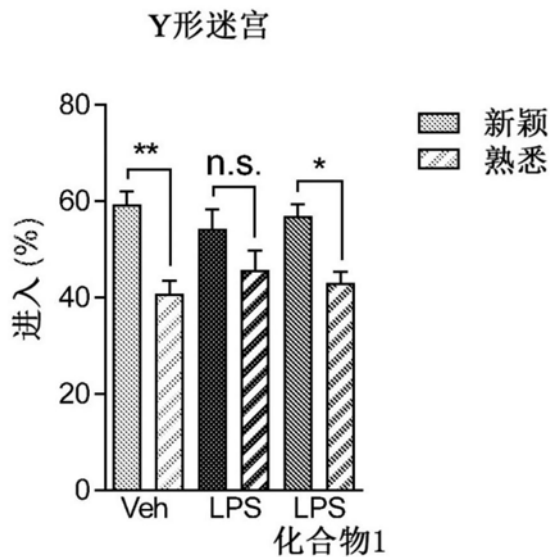


图25B

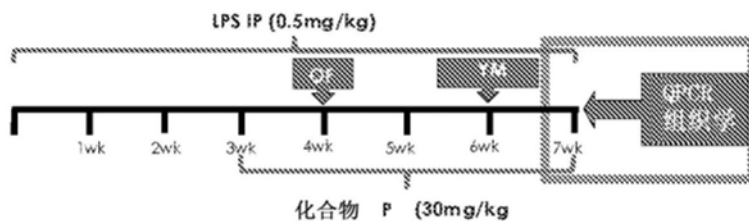


图26A

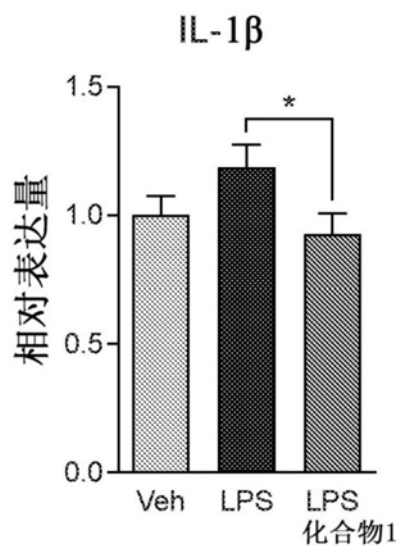


图26B

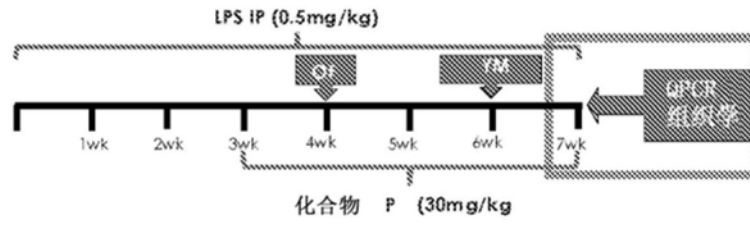


图27A

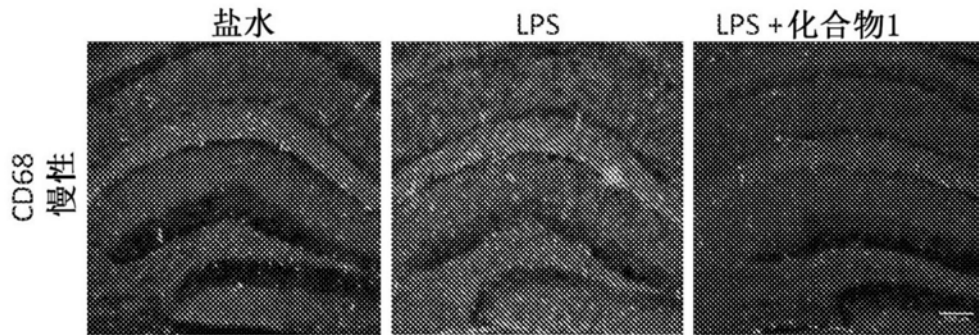


图27B

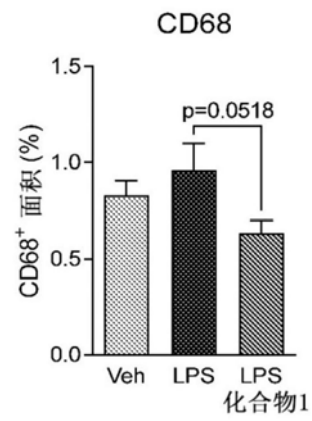


图27C

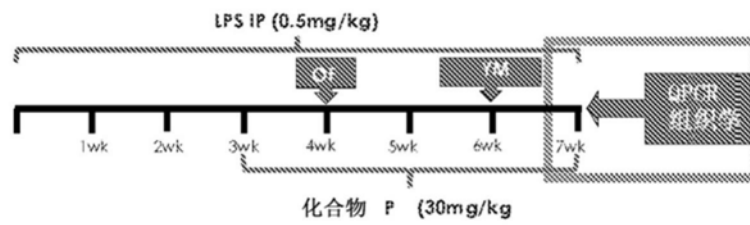


图28A

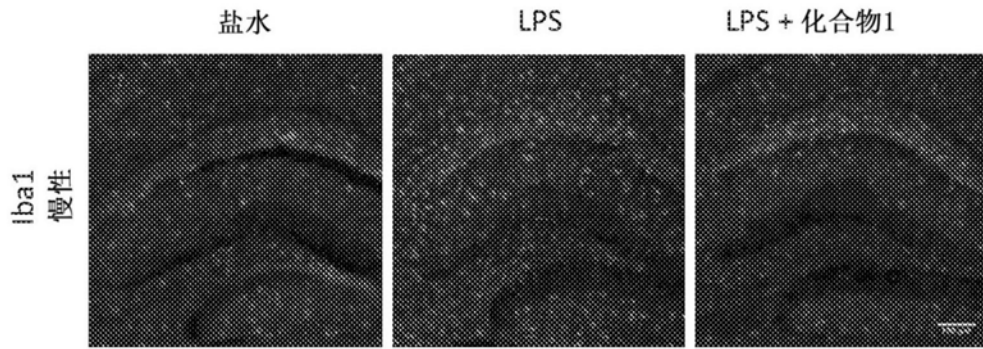


图28B

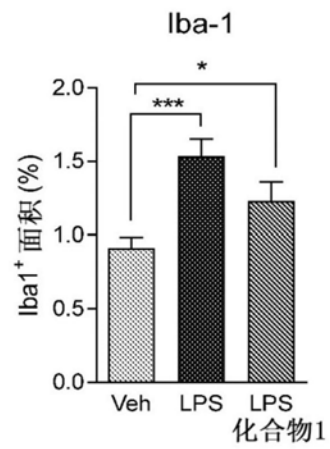


图28C

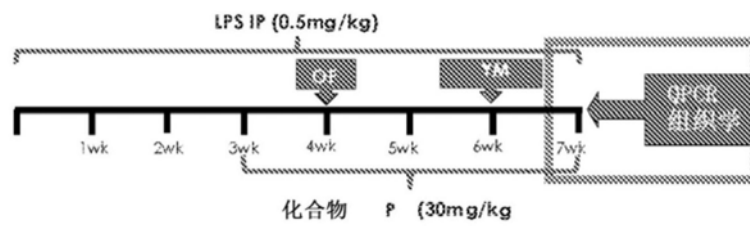


图29A

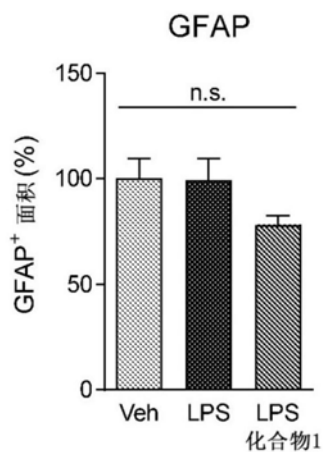


图29B

### 急性LPS模型中的预防

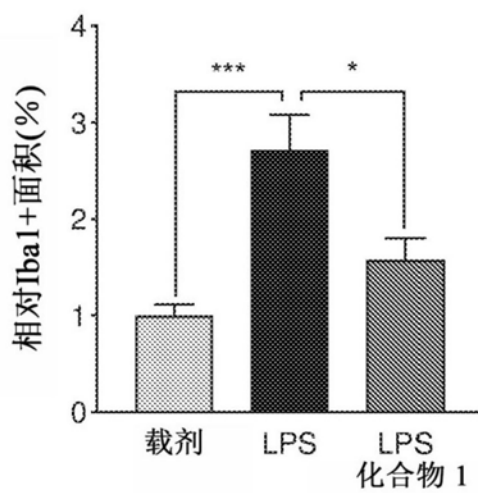
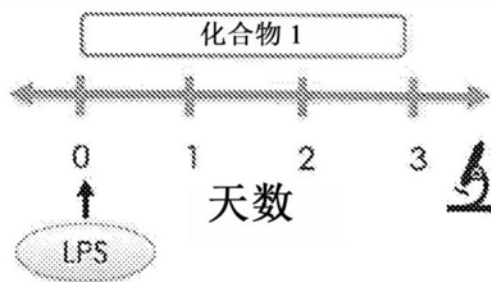


图30

## 急性LPS模型中的挽救

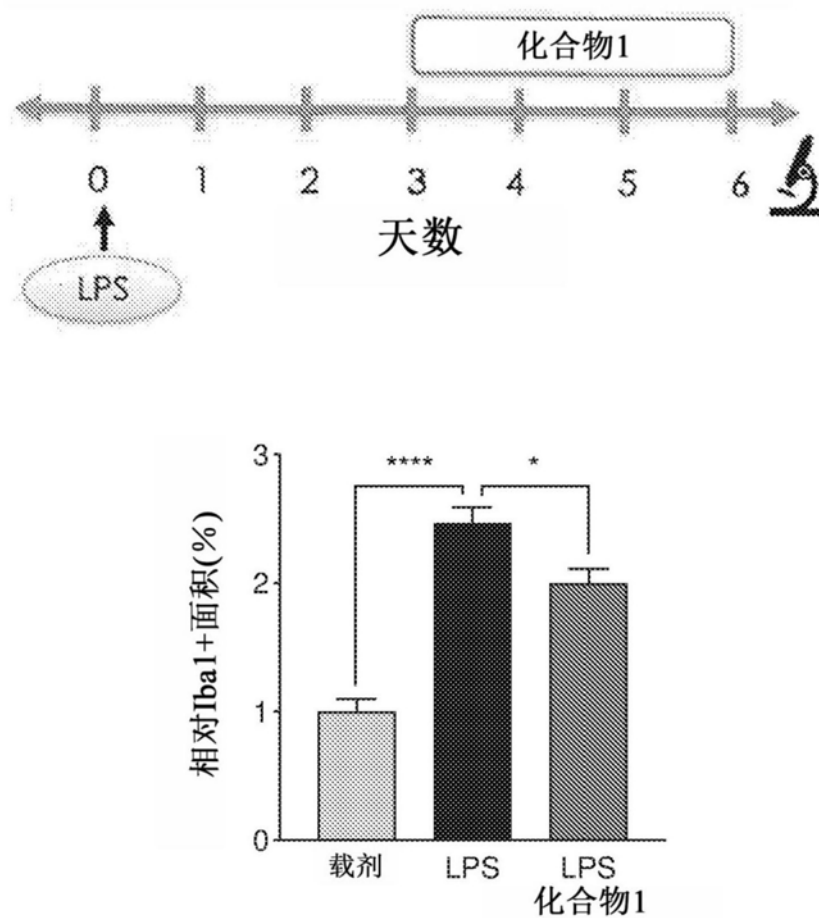


图31

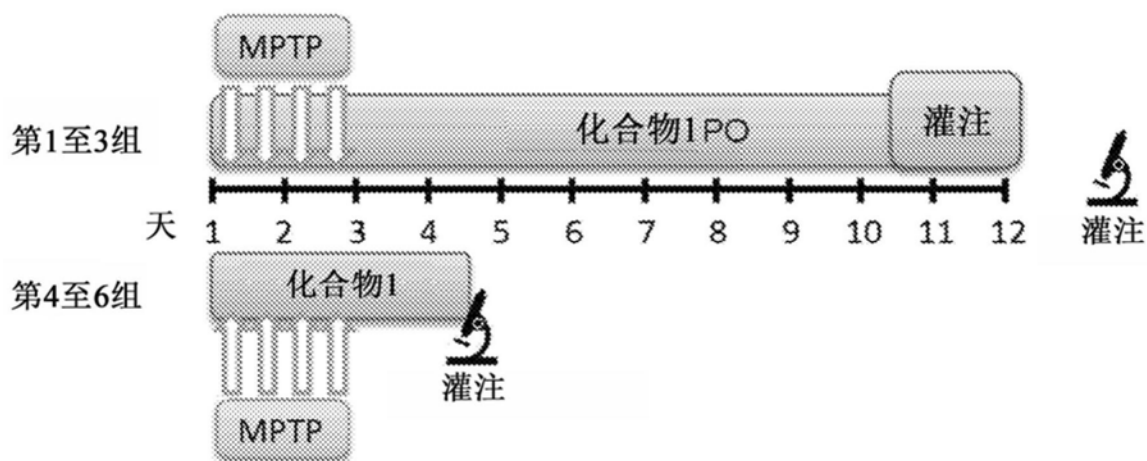


图32

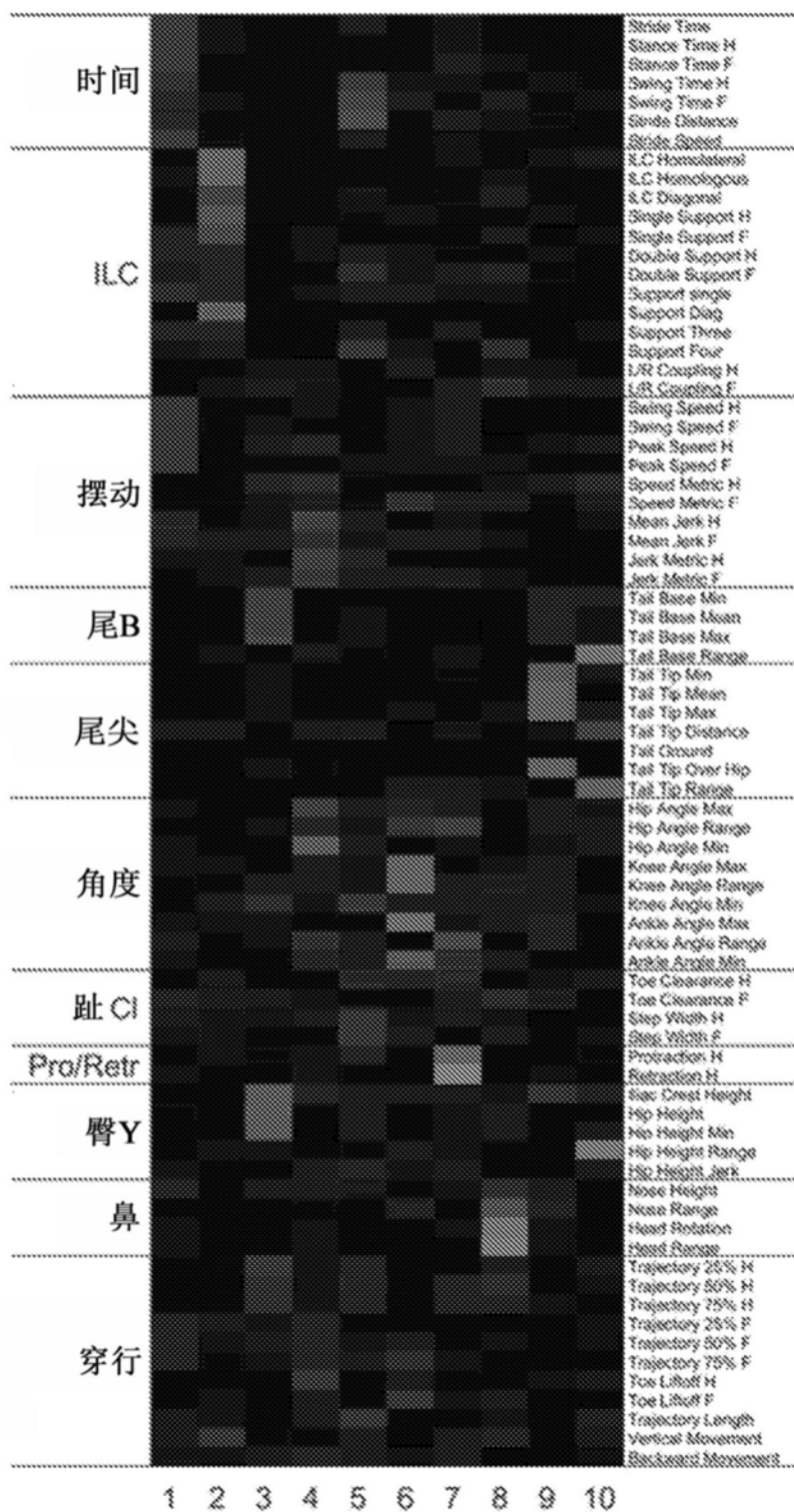


图33A

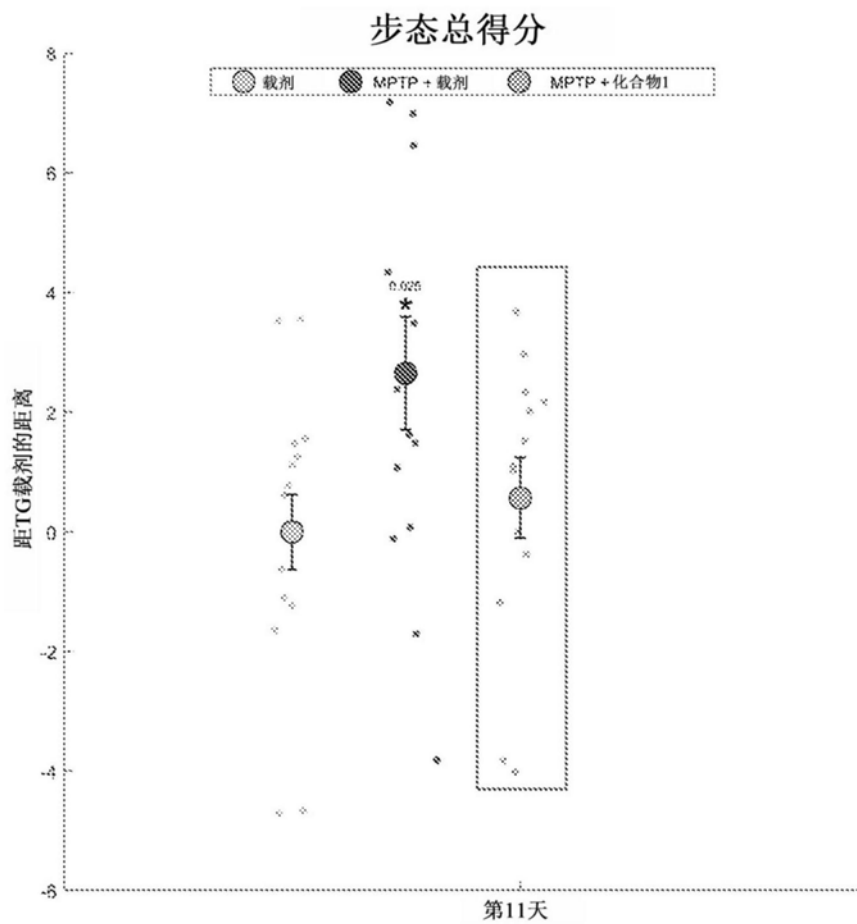


图33B

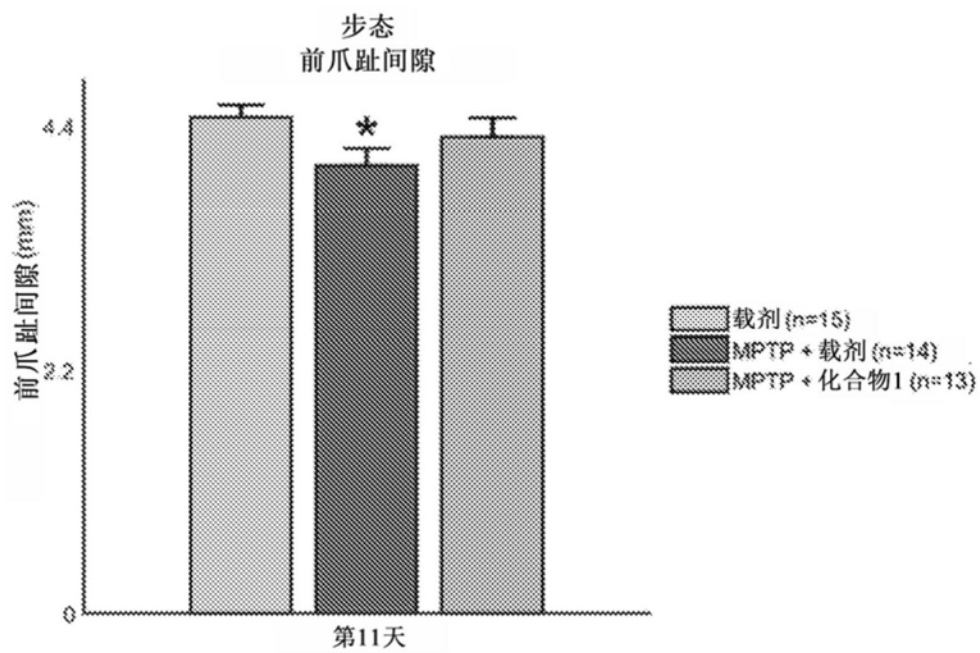


图34

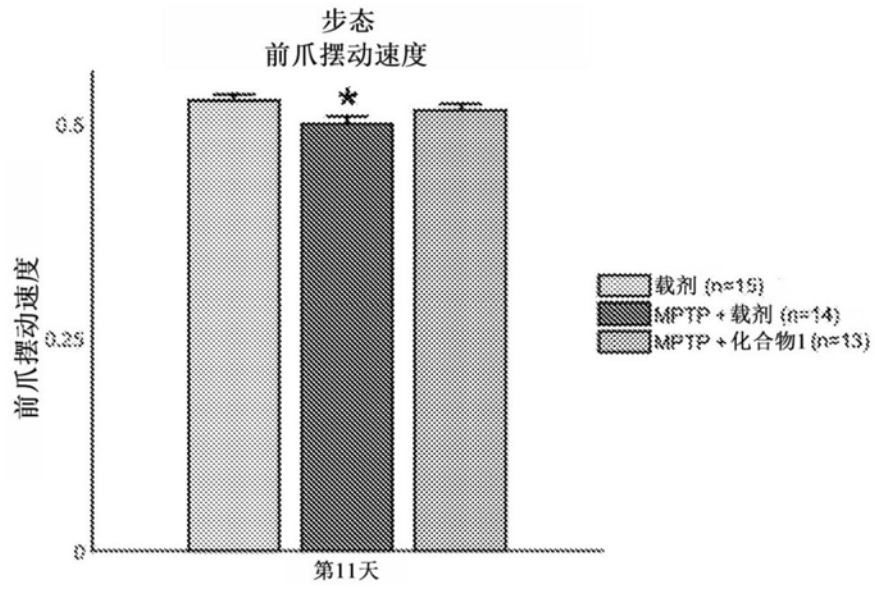


图35

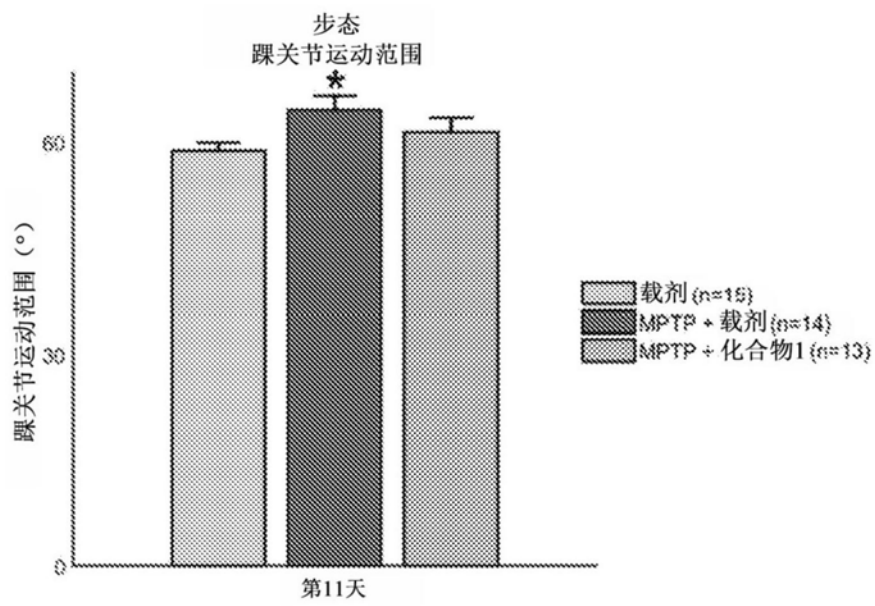


图36

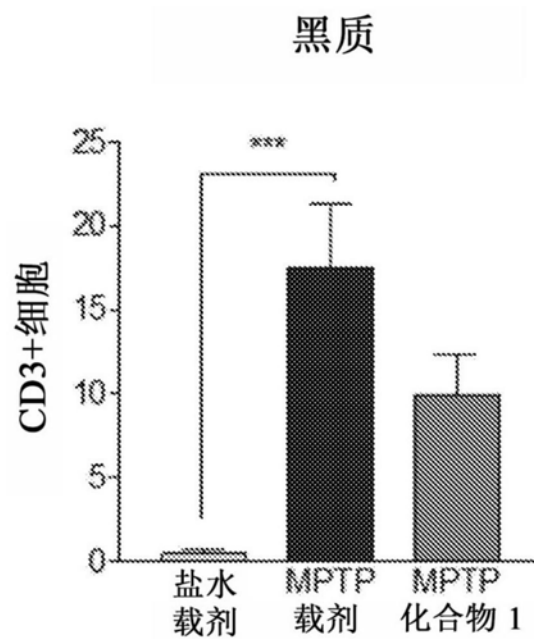


图37

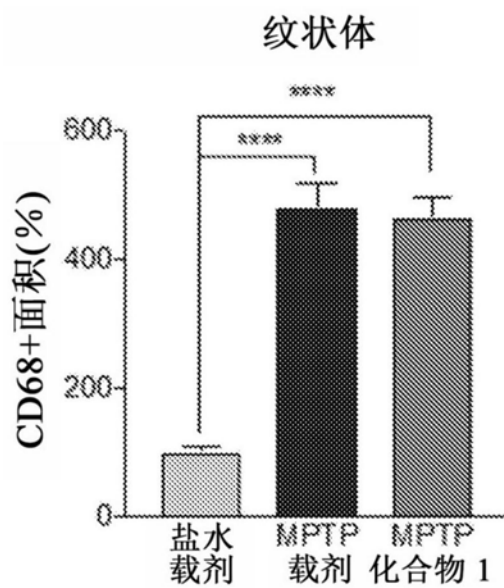


图38A

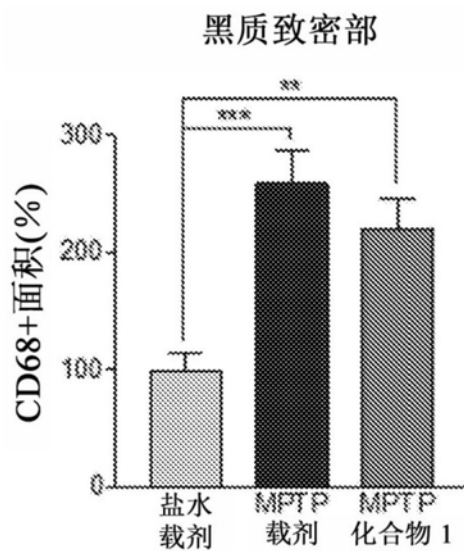


图38B

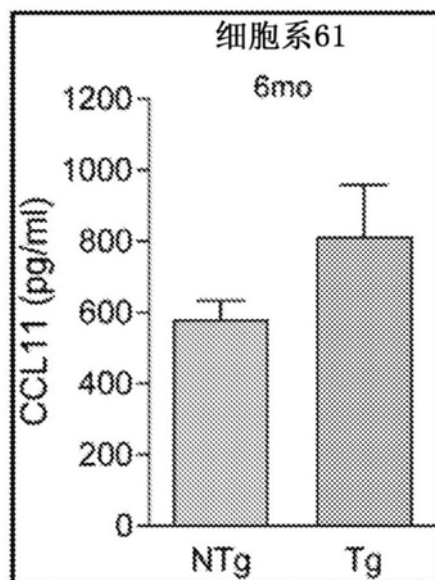


图39

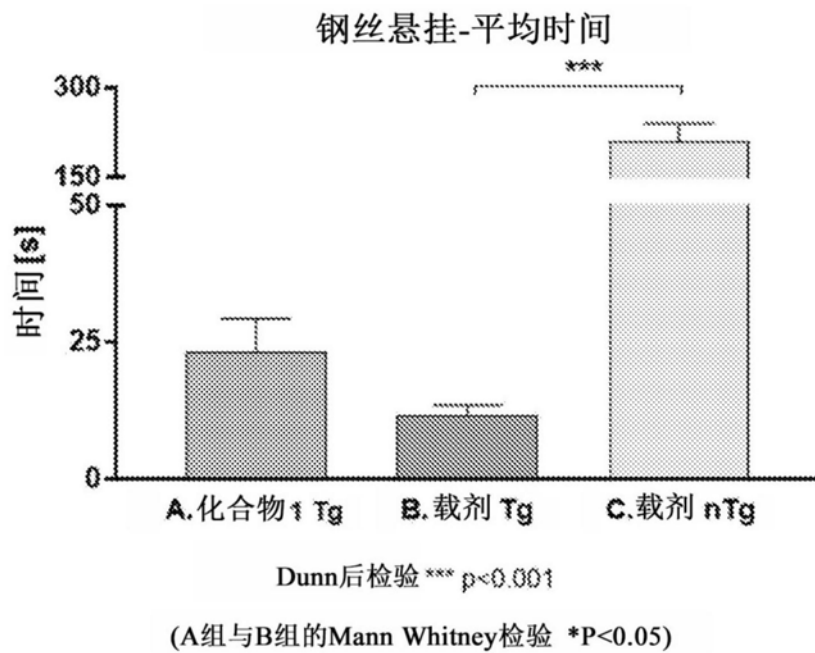


图40

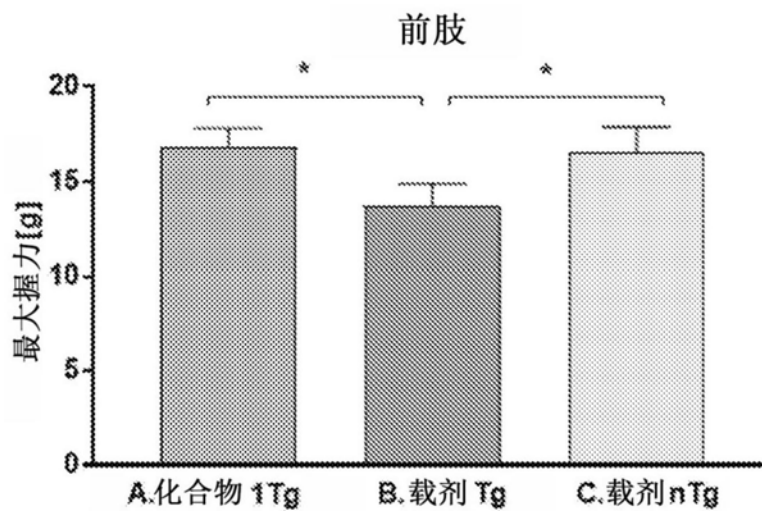


图41

| 试验 | 数值 | A  | B  | C  |
|----|----|----|----|----|
|    | 1  | 15 | 14 | 15 |
|    | 2  | 15 | 14 | 15 |
|    | 3  | 12 | 10 | 15 |
|    | 4  | 12 | 4  | 15 |
|    | 5  | 4  | 0  | 15 |

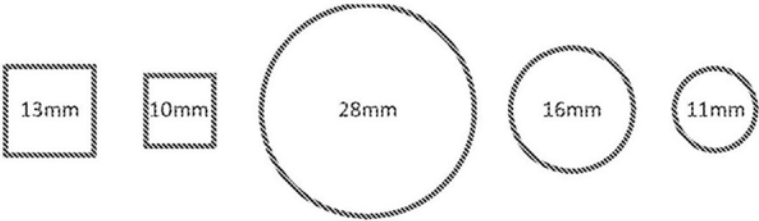


图42

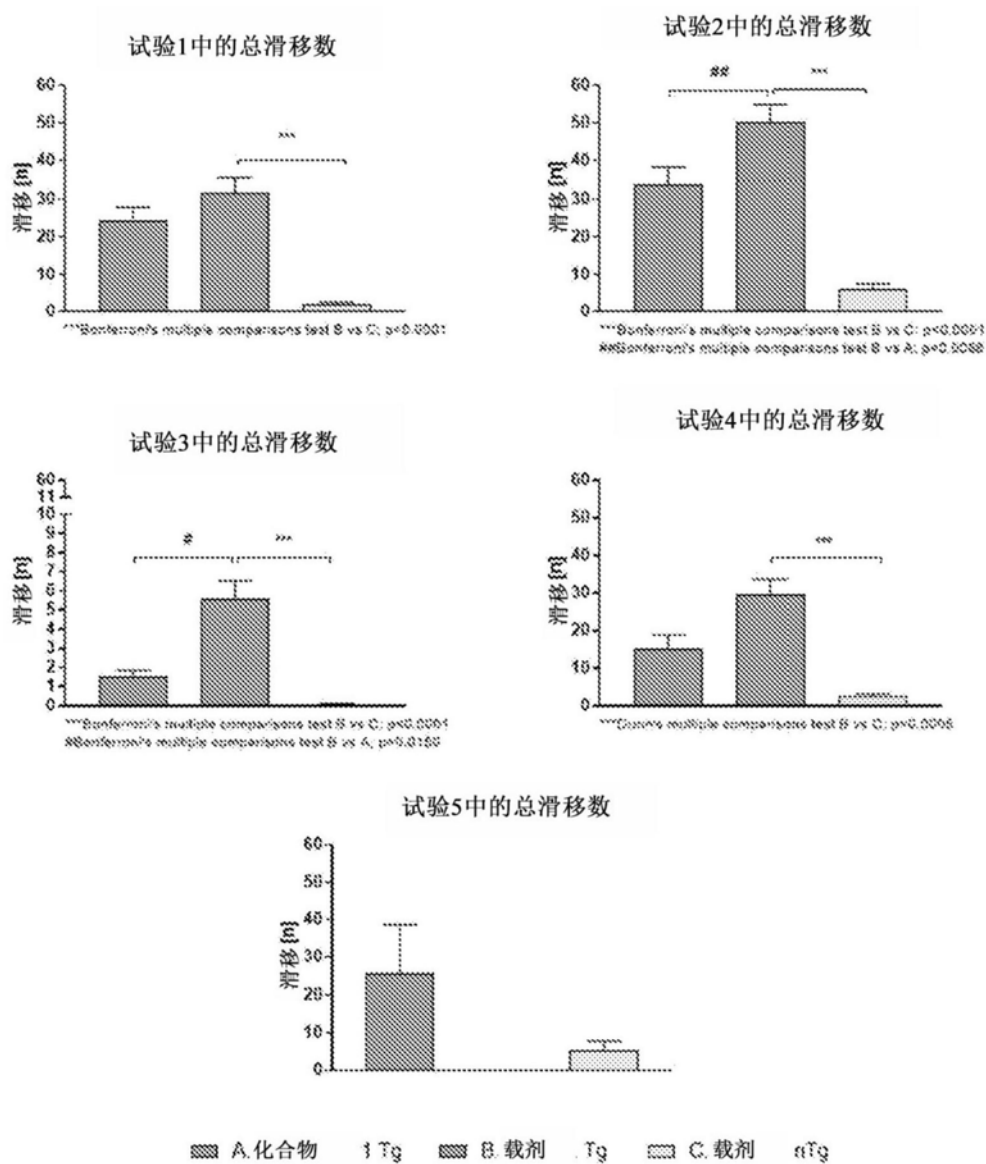


图43

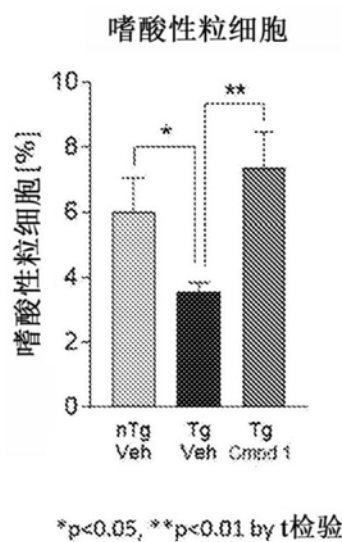


图44A

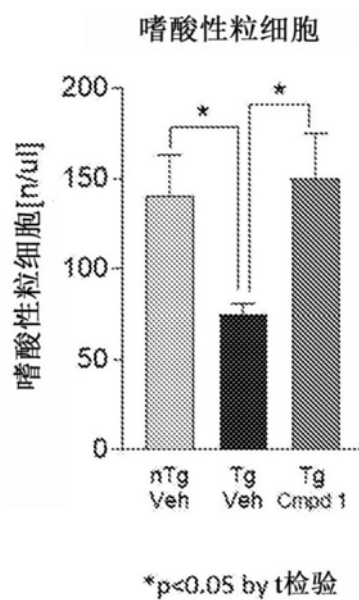


图44B

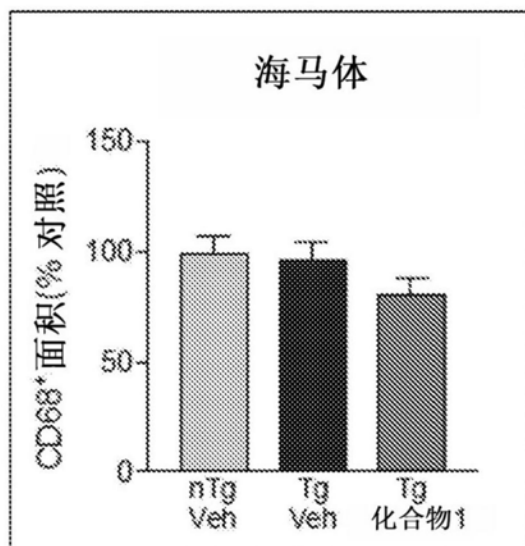


图45A

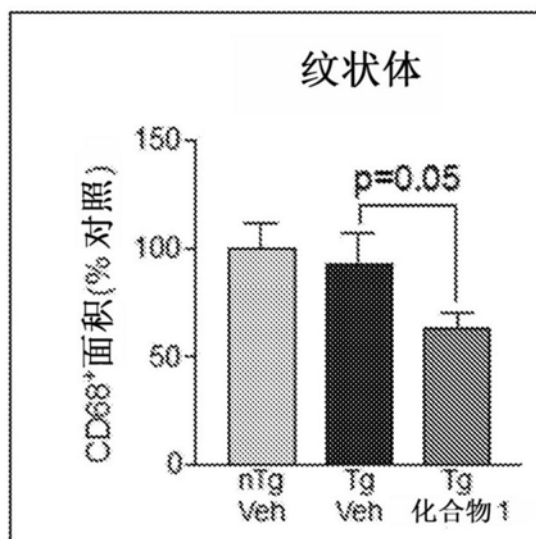


图45B

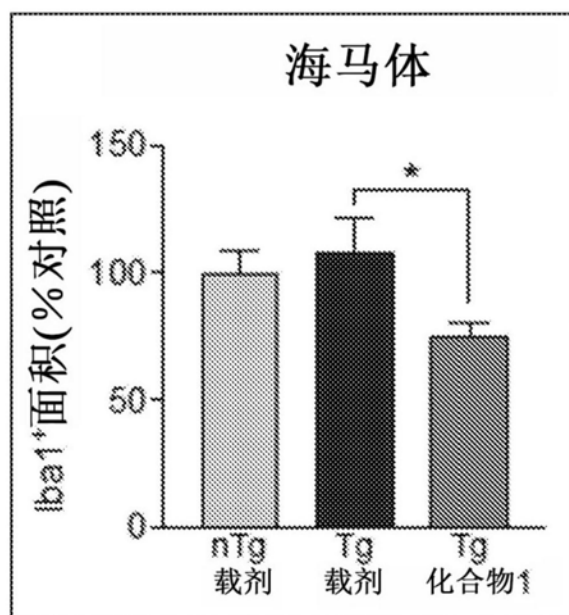


图45C

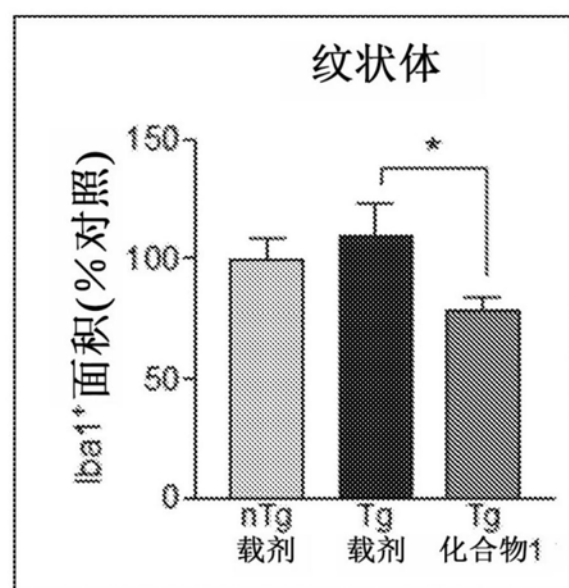


图45D

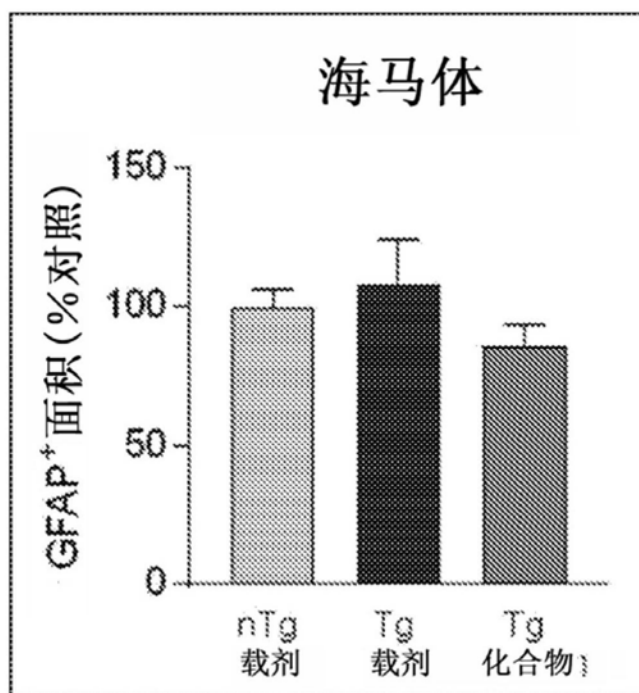


图45E

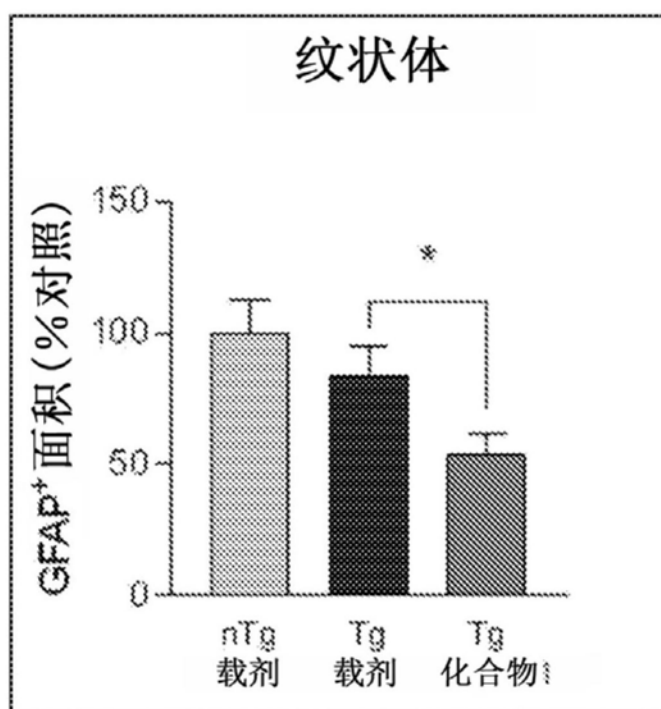


图45F

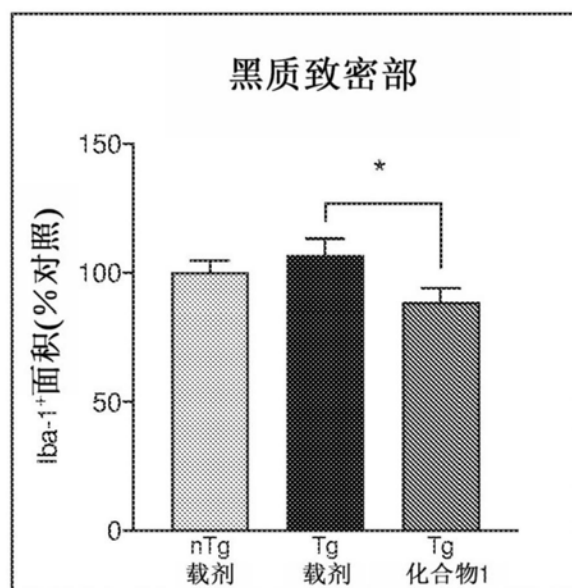


图45G

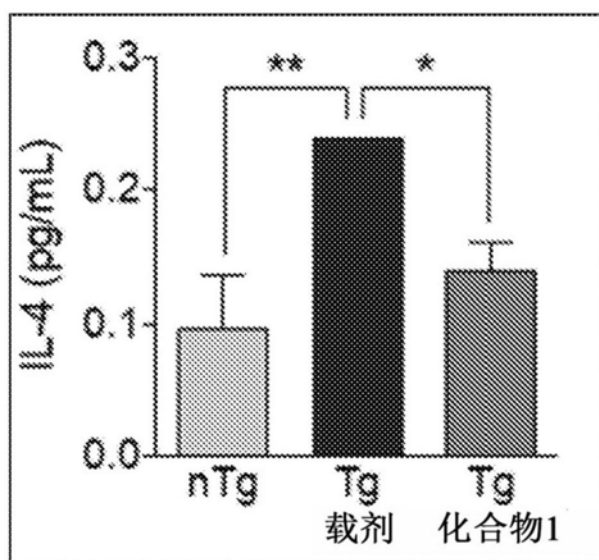


图46A

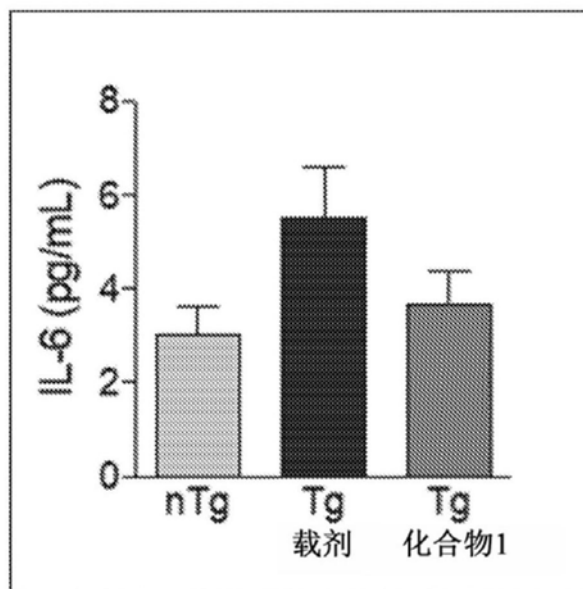


图46B

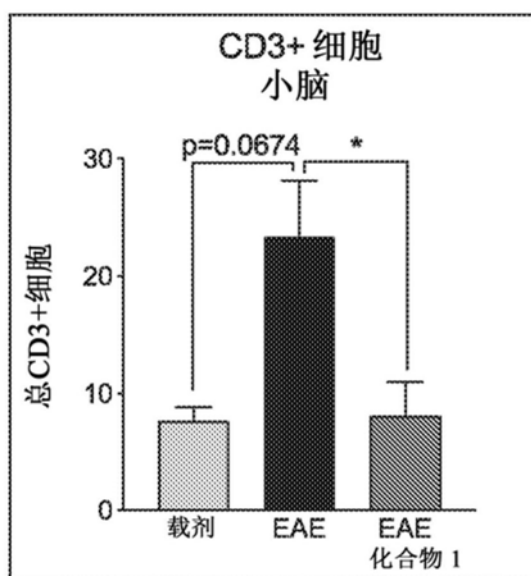


图47A

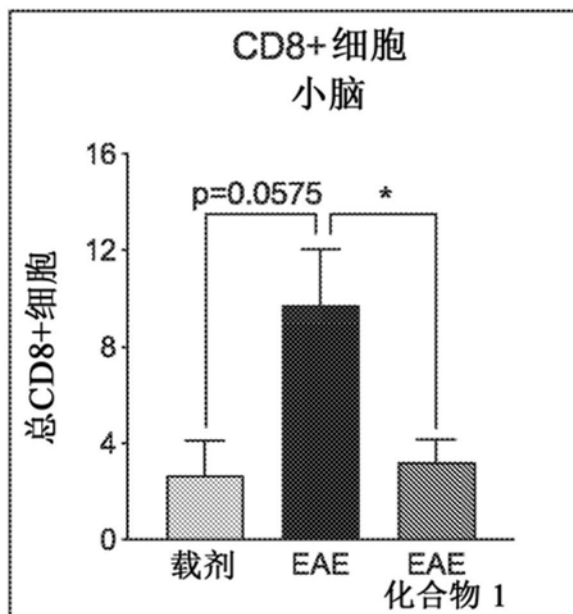


图47B

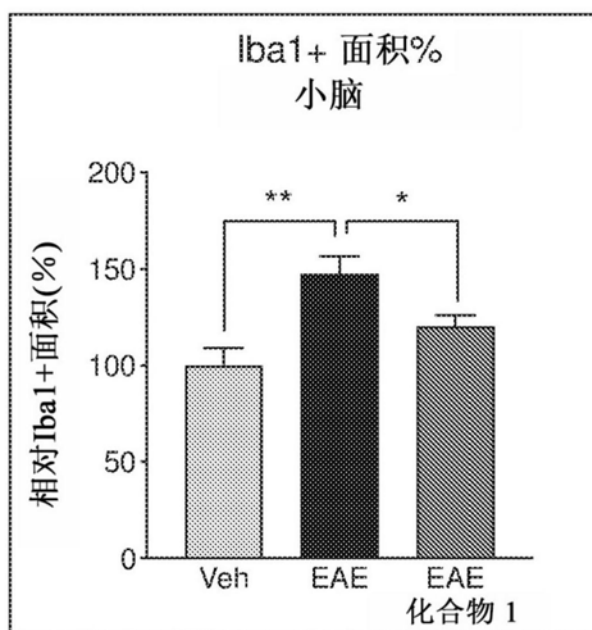


图47C

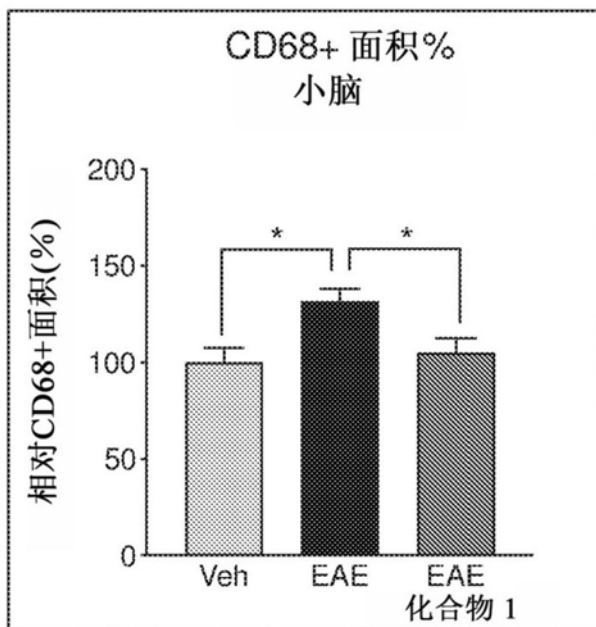


图47D

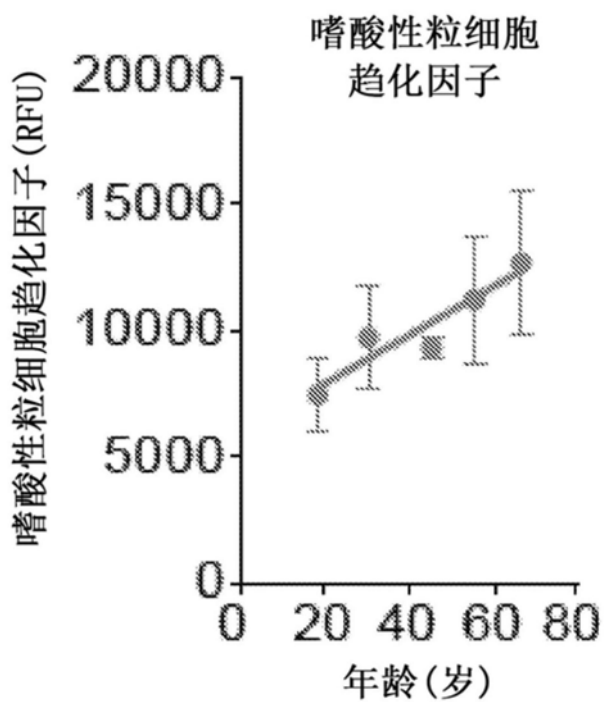


图48

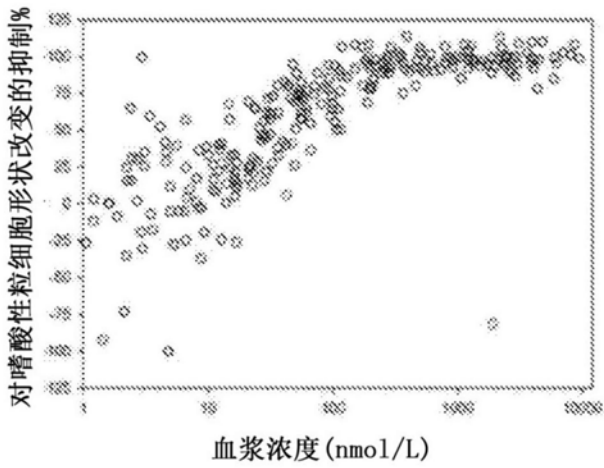


图49A

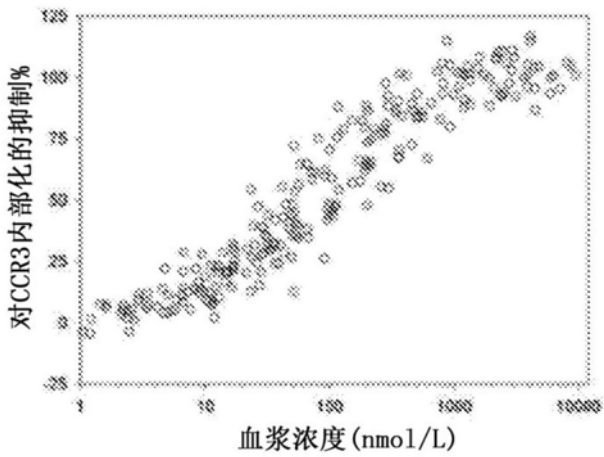


图49B