(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111356451 A
(43)申请公布日 2020.06.30

(21)申请号 201880073697.1

(22)申请日 2018.10.10

(30)优先权数据
62/570,389 2017.10.10 US
62/644,263 2018.03.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/055310 2018.10.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/075136 EN 2019.04.18

(71)申请人 奥尔德拉医疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 苏珊·麦克唐纳
阿德纳·哈利洛维奇

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 林斯凯

(51)Int.Cl.
A61K 31/045(2006.01)
A61K 31/33(2006.01)
A61K 31/395(2006.01)
C07D 257/02(2006.01)
C07D 257/08(2006.01)
C07D 487/00(2006.01)

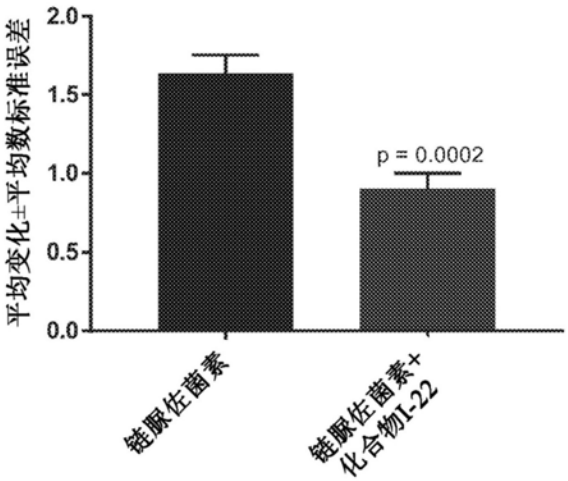
权利要求书6页 说明书80页 附图23页

(54)发明名称

炎性病症的治疗

(57)摘要

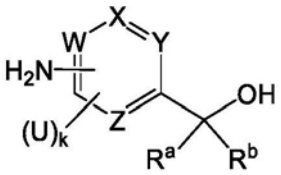
本公开提供了用于治疗炎性疾病或病症的化合物及其使用方法。



CN 111356451 A

1.一种治疗炎性疾病或病症的方法,其包括:

向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

每个W、X、Y或Z独立地选自N、O、S、CU和CH;

k为0、1、2、3或4;

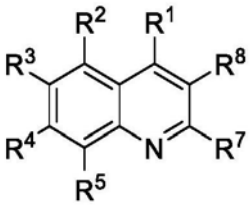
R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基;

R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基;或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环;

每个U独立地选自卤素、氰基、-R、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$;相邻碳原子上存在的两个U可以形成任选地取代的稠合环,所述稠合环选自稠合苯环;含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元饱和或部分不饱和杂环;和含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环;并且

每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团,所述基团选自C_{1-6}脂族基;3到8元饱和或部分不饱和单环碳环;苯基;8到10元双环芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环;和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

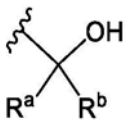
2.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物具有式II:



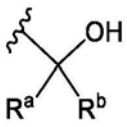
II

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、$-NH_2$、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或



其中R^1、R^7和R^8中的一个是$-NH_2$,并且R^1、R^7和R^8中的另一个是



;

R^2不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

R^3不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

R^4不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

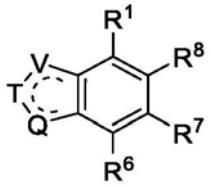
R^5不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；并且

每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

3.根据权利要求1所述的方法，其中所述化合物具有式III：

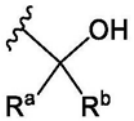


III

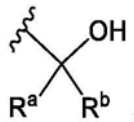
或其药学上可接受的盐，其中：

Q、T和V独立地是S、N、O或-C-R；

R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-NH_2、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或



，其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是-NH_2，并且R^1、R^6、R^7和R^8中的另一个是



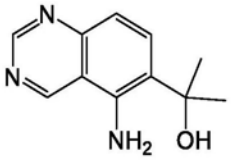
；

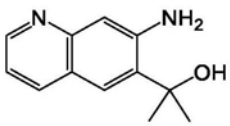
R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；并且

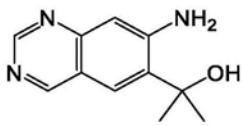
R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3-8元环烷基或杂环基环；并且

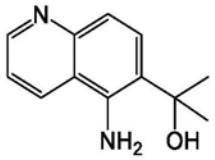
每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自：C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

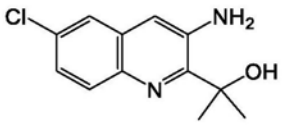
4.根据权利要求1所述的方法，其中所述化合物选自由以下组成的群组：

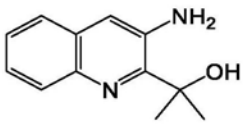

I-1

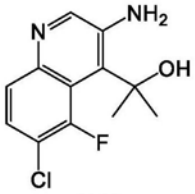

I-2

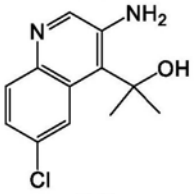

I-3

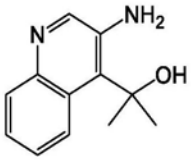

I-4

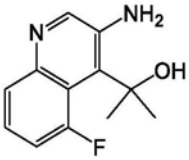

I-5

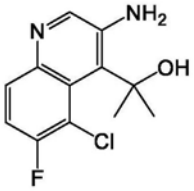

I-6

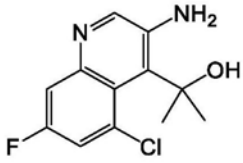

I-7

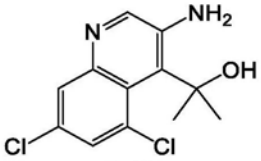

I-8

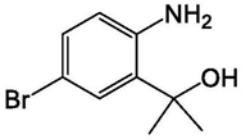

I-9

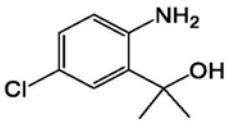

I-10

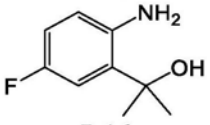

I-11

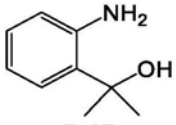

I-12

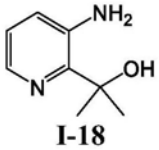

I-13

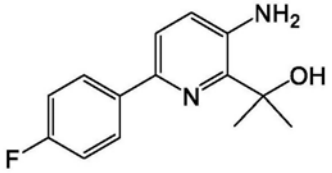

I-14

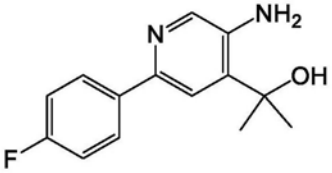

I-15

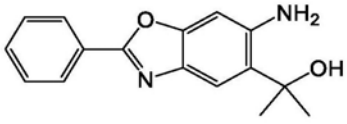

I-16

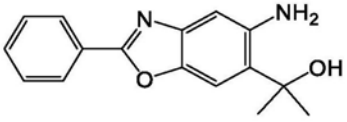

I-17

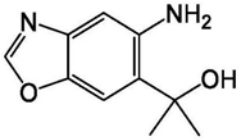

I-18

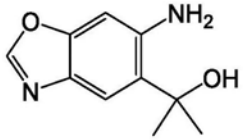

I-19

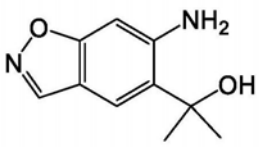

I-20


I-21

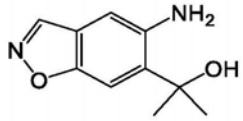

I-22


I-23

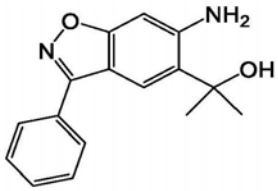

I-24



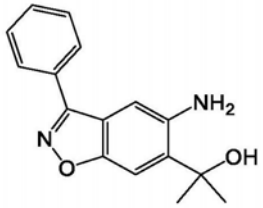
I-25



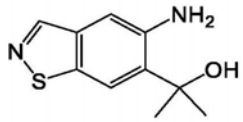
I-26



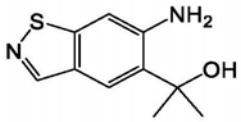
I-27



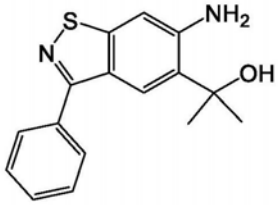
I-28



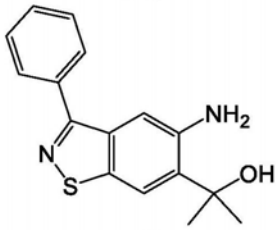
I-29



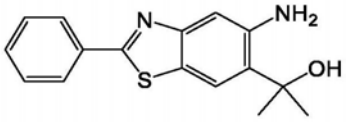
I-30



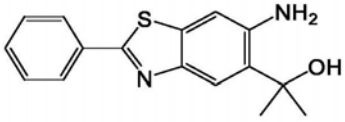
I-31



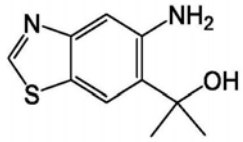
I-32



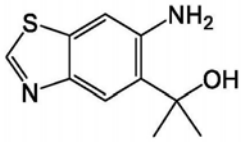
I-33



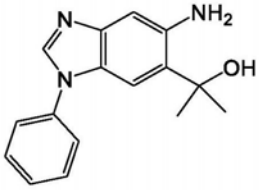
I-34



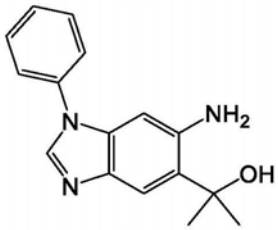
I-35



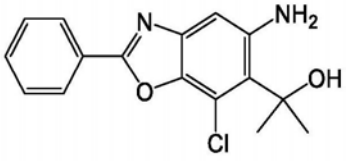
I-36



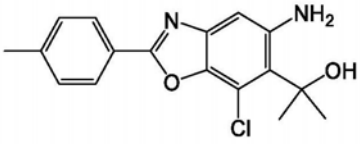
I-37



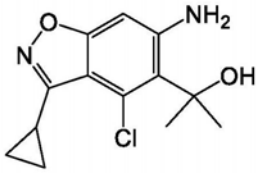
I-38



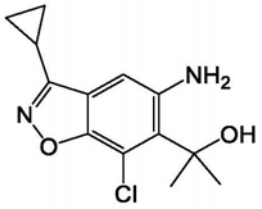
I-39



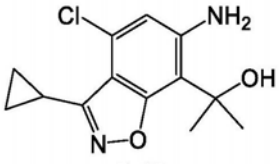
I-40



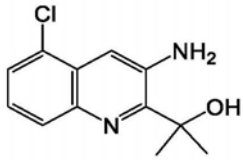
I-41



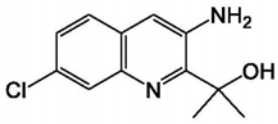
I-42



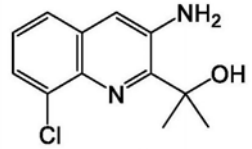
I-43



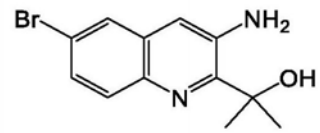
I-44



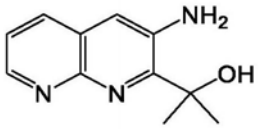
I-45



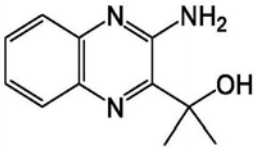
I-46



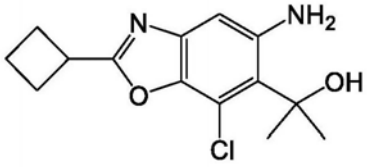
I-47



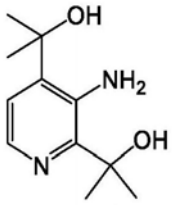
I-48



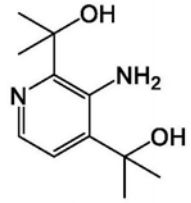
I-49



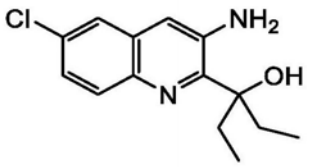
I-50



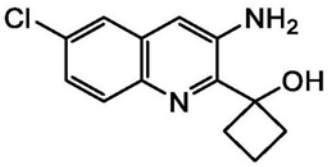
II-51



I-52

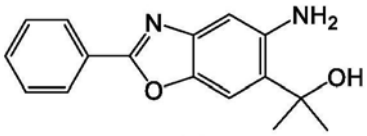


I-53



I-54

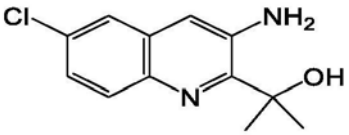
5.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物具有下式:



I-22

或其药学上可接受的盐。

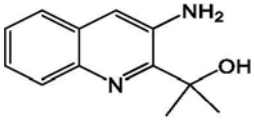
6.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物具有下式:



I-5

或其药学上可接受的盐。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物具有下式:



I-6

或其药学上可接受的盐。

8.根据权利要求1到7中任一权利要求所述的方法,其中所述炎性疾病或病症是全身性炎性疾病或病症。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述全身性炎性疾病或病症是非酒精性脂肪肝疾病NAFLD、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、炎性肠道疾病IBD、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎UC、牛皮癣、IBS(肠易激综合征或痉挛性结肠)(包含痉挛性结肠)、强直性脊柱炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎RA、牛皮癣性关节炎、慢性阻塞性肺疾病COPD、动脉粥样硬化、牛皮癣性关节炎、肺动脉高压、吡哆醇依赖性癫痫、特应性皮炎、酒渣鼻、多发性硬化症MS、全身性红斑狼疮SLE、狼疮性肾炎、败血症、嗜酸细胞性食管炎、慢性肾脏疾病CKD、纤维化肾脏疾病、慢性

嗜酸细胞性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、先兆子痫、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征(PCOS)、女性生育力下降、精子活力和能动性下降、或环磷酰胺诱发的出血性膀胱炎。

10.根据权利要求1到7中任一权利要求所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是轻链沉积疾病、IgA肾病、终末期肾脏疾病、痛风、假性痛风、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病、创伤性脑损伤、噪声诱发的听力损失、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、原发性胆汁性肝硬变、原发性硬化性胆管炎、子宫平滑肌瘤、结节病或慢性肾脏疾病。

11.根据权利要求1到7中任一权利要求所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是糖尿病性黄斑水肿DME、特应性角结膜炎(AKC)、春季性角结膜炎(VKC)、年龄相关性黄斑变性AMD、干眼病DED、过敏性结膜炎AC、干眼病伴过敏性结膜炎、非感染性前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或手术后眼痛及炎症。

12.根据权利要求1到7中任一权利要求所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是放射状角膜切开术后的角膜纤维化、外伤后的角膜纤维化或感染后的角膜纤维化。

13.根据权利要求11所述的方法,其中以有效量施用所述化合物以预防与放射状角膜切开术、眼外伤或眼感染相关联的角膜纤维化。

炎性病症的治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗炎性病症和其它疾病、病症和病状(例如,本文所述的那些)的醛捕获化合物(例如,I-5)或其药学上可接受的盐。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2017年10月10日提交的美国临时专利申请第62/570,389号;和2018年3月16日提交的美国临时专利申请第62/644,263号的权益;其中每一个的全部内容通过引用由此并入。

背景技术

[0004] 炎性病症包含一组疾病和病症,其中人体对刺激的生物反应使得免疫系统攻击人体自身的细胞或组织,从而导致异常炎症并且引起慢性疼痛、发红、肿胀、僵硬和对正常组织的损害。炎性病症可以是急性或慢性的。

[0005] 通常,炎性病症的治疗包含使用免疫抑制剂,例如类固醇(例如,泼尼松(prednisone)、布地奈德(budesonide)(Entocort EC)和泼尼松龙(prednisolone))、抗代谢药(例如,甲氨蝶呤(methotrexate))和细胞毒性剂(例如,环磷酰胺(cyclophosphamide)),以减少或抑制参与炎症反应的免疫系统细胞的活性。一些治疗涉及抑制炎性反应的细胞因子介质,例如TNF-α和促炎细胞因子,包含IL-1、IL 6、IL-8、IL-12、IFN-γ和IL-18,并且一些治疗剂攻击炎性反应中涉及的具体免疫细胞。这些治疗中的多种治疗包含治疗性抗体,例如阿巴西普(abatacept)、阿达木单抗(adalimumab)、阿那白滞素(anakinra)(Kineret)、赛妥珠单抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、戈利木单抗(golimumab)、英夫利西单抗(infliximab)、依奇珠单抗(ixekizumab)、那他珠单抗(natalizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、苏金单抗(secukinumab)、托珠单抗(tocilizumab)、优特克单抗(ustekinumab)和维多株单抗(vedolizumab)。

[0006] 炎性病症的其它治疗包含钙调磷酸酶抑制剂(例如,环孢霉素(cyclosporine)和他克莫司(tacrolimus))、mTOR抑制剂(例如,西罗莫司(sirolimus)和依维莫司(everolimus))和IMPDH抑制剂(例如,硫唑嘌呤(azathioprine)、来氟米特(leflunomide)和麦考酚酯(mycophenolate)),它们都会影响免疫系统细胞。

[0007] 尽管现有的治疗可以提供有效的缓解,但是由于对免疫系统或其它生理靶标的不良作用,它们对大部分患者无效或具有相关联的副作用。理想的是涉及未由现有批准疗法靶向的炎性反应方面的治疗。

发明内容

[0008] 本公开提供了能够与醛反应以治疗某些炎性病症的化合物。在一些实施例中,炎性病症可以是全身性的或局部于特定组织或器官。在一些实施例中,用本公开的化合物进行治疗的疾病、病症或疾病是非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎、炎性肠道疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎(UC)、牛皮癣、IBS(肠易激综合征或痉挛性结肠)(包含

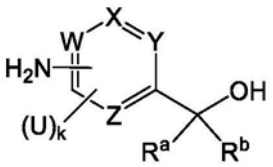
痉挛性结肠)、强直性脊柱炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎(RA)、牛皮癣性关节炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、动脉粥样硬化、肺动脉高压、吡哆醇依赖性癫痫、特应性皮炎、酒渣鼻、多发性硬化症(MS)、全身性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、败血症、嗜酸细胞性食管炎、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化肾脏疾病、慢性嗜酸细胞性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、先兆子痫、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征(PCOS)、女性生育力下降、精子活力和能动性下降、或环磷酰胺诱发的出血性膀胱炎。

[0009] 在一些实施例中,用本公开的化合物进行治疗的疾病、病症或病状是轻链沉积疾病、IgA肾病、终末期肾脏疾病、痛风、假性痛风、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病、创伤性脑损伤、噪声诱发的听力损失、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、原发性胆汁性肝硬变、原发性硬化性胆管炎、子宫平滑肌瘤、结节病或慢性肾脏疾病。

[0010] 在一些实施例中,用本公开的化合物进行治疗的疾病、病症或病状是眼部炎性病症。在一些实施例中,眼部炎性病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)、特应性角结膜炎(AKC)、春季性角结膜炎(VKC)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、干眼病(DED)、过敏性结膜炎(AC)、干眼病伴过敏性结膜炎、非感染性前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或手术后眼痛及炎症。

[0011] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物以预防放射状角膜切开术后的角膜纤维化,预防外伤后的角膜纤维化或预防感染后的角膜纤维化。

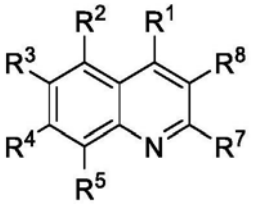
[0012] 在一些实施例中,一种治疗炎性病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物:

[0013] 

I

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中W、X、Y、Z、U、R^a、R^b和k如详细说明中所述。

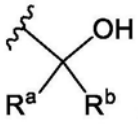
[0015] 在一些实施例中,用于治疗疾病、病症或病状的化合物是式II的化合物:

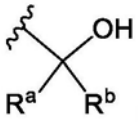
[0016] 

II

[0017] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0018] R^1、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-NH_2、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

[0019]  其中R^1、R^7和R^8中的一个是-NH_2,并且R^1、R^7和R^8中的另一个是

[0020]  ;

[0021] R^2不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0022] R^3不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0023] R^4不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

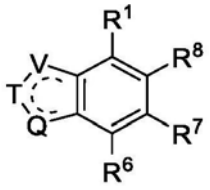
[0024] R^5不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0025] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

[0026] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；并且

[0027] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0028] 在一些实施例中，用于治疗疾病、病症或病状的化合物是式III的化合物：

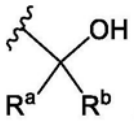
[0029] 

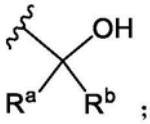
III

[0030] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0031] Q、T和V独立地是S、N、O或-C-R；

[0032] R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-NH_2、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

[0033] ，其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是-NH_2，并且R^1、R^6、R^7和R^8中的另一个是

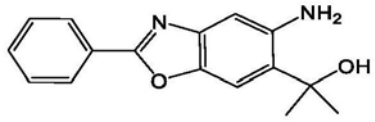
[0034] ；

[0035] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；并且

[0036] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3-8元环烷基或杂环基环；并且

[0037] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自：C_{1-6}脂族基，3到8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8到10元双环芳基环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环，具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

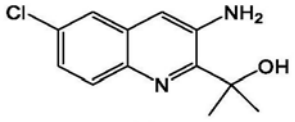
[0038] 在一些实施例中，用于治疗疾病、病症或病状的化合物是式I-22的化合物：

[0039] 

I-22

[0040] 或其药学上可接受的盐。

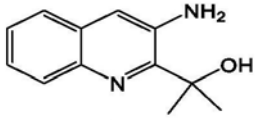
[0041] 在一些实施例中，用于治疗疾病、病症或病状的化合物是式I-5的化合物：

[0042] 

I-5

[0043] 或其药学上可接受的盐。

[0044] 在一些实施例中，用于治疗疾病、病症或病状的化合物是式I-6的化合物：

[0045] 

I-6

[0046] 或其药学上可接受的盐。

[0047] 在各个实施例中，化合物可以全身性地(例如，静脉内或肠胃外)或局部地(例如，局部或局部注射)施用，以实现疾病、病症或病状的治疗。

附图说明

[0048] 图1示出了向患有化学诱发的糖尿病的动物的眼睛施用化合物I-22的结果。与未用化合物治疗的动物相比，用化合物I-22治疗的动物的视网膜表现出视网膜厚度降低。

[0049] 图2示出了在内毒素诱发的葡萄膜炎的大鼠模型中施用化合物I-22的结果。对测试动物的视网膜进行视网膜血管病变以及视网膜出血、渗出和脱离的评分。

[0050] 图3描绘了眼部不适和4症状调查表：干眼病(DED)临床试验的干涩[仅具有观察数据的意向治疗(ITT)人群]。

[0051] 图4描绘了DED临床试验的眼部不适和4症状调查表：总眼部不适(仅具有观察数据的ITT人群)。

[0052] 图5描绘了荧光素染色：DED临床试验的结膜总评分(鼻部和颞部)(仅具有观察数据的ITT人群)。

[0053] 图6描绘了荧光素染色：DED临床试验的鼻部(仅具有观察数据的ITT人群)。

[0054] 图7描绘了泪液数量和质量改善：DED临床试验的泪液膜破裂时间(TFBUT)、席尔梅尔氏(Schirmer)测试和泪液渗透压支持宽活动谱(终点特异性最坏眼睛：仅具有观察数据

的ITT人群)。CFB＝相较于基线的变化。

[0055] 图8描绘了荧光素染色:DED临床试验的下部总人群(N＝100/100/100)相对于高中位亚组(N＝68/69/66)(仅具有可观察数据的ITT人群)。CFB＝相较于基线的变化。

[0056] 图9描绘了荧光素染色:DED临床试验的鼻部总人群(N＝100/100/100)相对于高中位亚组(N＝59/56/62)(仅具有可观察数据的ITT人群)。CFB＝相较于基线的变化。

[0057] 图10描绘了荧光素染色:DED临床试验的结膜总评分(鼻部和颞部)总人群(N＝100/100/100)相对于高中位亚组(N＝55/56/60)(仅具有可观察数据的ITT人群)。CFB＝相较于基线的变化。

[0058] 图11示出了葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的急性溃疡性结肠炎(UC)模型中的雌性瑞士韦伯斯特(Swiss Webster)小鼠从研究第-3天起的体重变化(g)。n＝五个幼稚对照;n＝10/治疗组;†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏(Dunnett)事后分析)相对于媒剂(PO)。

[0059] 图12示出了DSS诱发的急性UC模型中的雌性瑞士韦伯斯特小鼠中的疾病活动指数粪便硬度评分数据。*p<0.05克鲁斯卡尔-沃利斯(Kruskal-Wallis)测试(杜氏事后分析)相对于媒剂(PO);†$p < 0.05$学生t测试/曼-惠特尼(Mann-Whitney)测试相对于媒剂(IP)。

[0060] 图13示出了DSS诱发的急性UC模型中的雌性瑞士韦伯斯特小鼠中的疾病活动指数潜血/肉眼可见血评分数据。†$p < 0.05$学生t测试/曼-惠特尼测试相对于媒剂(IP)。

[0061] 图14示出了DSS诱发的急性UC模型中的雌性瑞士韦伯斯特小鼠中的疾病活动性指数总评分数据。†$p < 0.05$学生t测试/曼-惠特尼测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(PO)。

[0062] 图15示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的结肠长度(cm)。n＝5/幼稚对照组,n＝10/治疗组;†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(SBECD)IP;‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(MC)PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏事后分析)相对于媒剂(MC)PO。

[0063] 图16示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的每长度的结肠重量(g/cm)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO。

[0064] 图17示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的平均炎症评分(0-5)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO。

[0065] 图18示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的平均腺体损失评分(0-5)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO。

[0066] 图19示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的糜烂评分(0-5)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏事后分析)相对于媒剂(PO)。

[0067] 图20示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的平均增生评分(0-5)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏事后分析)相对于媒剂(PO)。

[0068] 图21示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的水肿宽度(μm)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏事后分析)相对于媒剂(PO)。

[0069] 图22示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的中性粒细胞评分。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO。

[0070] 图23示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的粘膜厚度(μm)。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO;*p<0.05ANOVA(杜纳氏事后分析)相对于媒剂(PO)。

[0071] 图24示出了DSS诱发的急性UC模型中的用I-5、I-22或I-6治疗的小鼠的集合淋巴结计数。†$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂(IP);‡$p < 0.05$学生t测试相对于媒剂PO。

具体实施方式

[0072] 1.详细说明

[0073] 本公开提供了能够与醛反应以用于治疗炎性病症的方法的化合物,所述炎性病症包含全身性炎性病症和眼部炎性病症。所述化合物是含氨基甲醇的化合物,能够与醛化合物有效反应并“捕获”醛化合物,从而防止其与生物分子发生反应并干扰其正常功能。所述化合物和用所述化合物治疗炎性病症的方法描述如下。

[0074] 1.1定义

[0075] 本文所述的化合物包含以上一般描述的那些,并通过本文公开的类别、亚类和物种进一步说明。如本文使用,除非另外指出,否则以下定义将适用。为了本公开的目的,根据元素周期表,CAS版本,化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版,标识化学元素。此外,有机化学的一般原理在有机化学(Organic Chemistry),托马斯·索雷尔(Thomas Sorrell),大学科学书籍(University Science Books),索萨利托:1999和马奇氏高级有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)第5版,编辑:斯密斯,M.B.(Smith,M.B.)和马奇,J.(March,J.),约翰威立父子(John Wiley&Sons),纽约:2001中描述。其全部内容通过引用由此并入。

[0076] 如本文使用,术语“脂族基”或“脂族基基团”是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链、取代或未取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不是芳族(在本文中也被称为“碳环”、“脂环基”或“环烷基”),且与分子的其余部分具有单个附接点的单环或双环烃。除非另有指示,否则脂族基基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施例中,脂族基基团含有1-5个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基基团含有1-4个脂族碳原子。在另外的其它实施例中,脂族基基团含有1-3个脂族碳原子,并且在又另外的其它实施例中,脂族基基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施例中,“脂环基”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不是芳族,且与分子的其余部分具有单个附接点的单环C_3-C_6烃。合适的脂族基基团包含但不限于直链或支链、取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂化物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0077] 术语“低级烷基”是指C_{1-4}直链或支链烷基基团。示范性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0078] 术语“低级卤代烷基”是指被一或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或支链烷基基团。

[0079] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多种(包含氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0080] 如本文使用,术语“不饱和”是指具有一或多个不饱和单元的部分。

[0081] 如本文使用,术语“二价C_{1-8}(或C_{1-6})饱和或不饱和、直链或支链烃链”是指如本文所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0082] 术语“亚烷基”是指二价烷基基团。“亚烷基链”是聚亚甲基基团,即-$(CH_2)_n$-,其中n是正整数,优选1到6,1到4,1到3,1到2或2到3。取代的亚烷基链是指其中一或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基基团。合适的取代基包含以下针对取代的脂族基基团所述的那些。

[0083] 术语“亚烯基”是指二价烯基基团。取代的亚烯基链是含有其中一或多个氢原子被取代基置换的至少一个双键的聚亚甲基基团。合适的取代基包含以下针对取代的脂族基基团所述的那些。

[0084] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0085] 单独使用或作为如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到十四个环原子(ring member)的单环或双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族的,并且其中系统中的每个环含有3到7个环原子。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在一些实施例中,单独使用或作为如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到10个环原子的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳族的,并且其中系统中的每个环含有三到七个环原子。在化合物的某些实施例中,“芳基”是指芳香环系统,包含但不限于可以带有一或多个取代基的苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文使用,其中一个芳香环稠合到一或多个非芳香环的基团(例如,茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等)也包含在术语“芳基”的范围内。

[0086] 单独使用或作为较大部分(例如,“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳”是指具有5到10个环原子(优选5、6或9个环原子);环系(cyclic array)中共享有6、10或14个π电子;并且除碳原子外还具有一到五个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包含氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基基团包含但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文使用,术语“杂芳基”和“杂芳”还包含其中杂芳族环稠合到一或多个芳基、脂环基或杂环基环的基团,其中自由基或附接点在杂芳族环上。非限制性实例包含吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-恶嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,其中任何术语都包含任选地取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基基团,其中烷基和杂芳基部分独立地被任选地取代。

[0087] 如本文使用，术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”、“杂环自由基”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用，并且是指稳定的5到7元单环或7到10元双环杂环部分，其是饱和或部分不饱和的，并且除碳原子外还具有一或多个(优选一到四个)如以上所定义的杂原子。当参考杂环的环原子使用时，术语“氮”包含取代的氮。作为一个实例，在具有0-3个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0088] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处附接到其侧基，从而形成稳定的结构，并且任何环原子均可以任选地被取代。此些饱和或部分不饱和杂环自由基的实例包含但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、恶唑烷基、哌嗪基、二恶烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环自由基”在本文中可互换使用，并且还包含其中杂环基环稠合到一或多个上芳基、杂芳基或脂环基环的基团，例如吲哚啉基、3H-吲哚基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基，其中自由基或附接点在杂芳族环上。杂环基基团可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团，其中烷基和杂环基部分独立地被任选地取代。

[0089] 如本文使用，术语“部分不饱和”是指包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环，但并不旨在包含本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0090] 如本文所述，本公开的化合物可以含有“任选地取代的”部分。通常，术语“取代的”，无论其之前是否在术语“任选地”，是指指定部分的一或多个氢被合适的取代基置换。除非另有指示，否则“任选地取代的”基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的一个以上位置可以被选自指定基团的一个以上取代基取代时，所述取代基的每个位置可以相同或不同。针对本文的化合物设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文使用，术语“稳定的”是指在经受允许其生产、检测和在某些实施例中允许其回收、纯化以及用于一或多个本文公开的目的的条件时基本上不发生改变的化合物。

[0091] “任选地取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-4}R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}OR^{o}$；-O$(CH_2)_{0-4}R^{o}$、-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^{o})_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^{o}$；可以被R^{o}取代的-$(CH_2)_{0-4}Ph$；可以被R^{o}取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；可以被$R^{o}$取代的-CH=CHPh；可以被$R^{o}$取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^{o})_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^{o})C(O)R^{o}$；-$N(R^{o})C(S)R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^{o})C(O)NR^{o}_2$；-$N(R^{o})C(S)NR^{o}_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^{o})C(O)OR^{o}$；-$N(R^{o})N(R^{o})C(O)R^{o}$；-$N(R^{o})N(R^{o})C(O)NR^{o}_2$；-$N(R^{o})N(R^{o})C(O)OR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^{o}$；-$C(S)R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{o}_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{o}$；-$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$-、$SC(S)SR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{o}_2$；-$C(S)NR^{o}_2$；-$C(S)SR^{o}$；-$SC(S)SR^{o}$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{o}_2$；-$C(O)N(OR^{o})R^{o}$；-$C(O)C(O)R^{o}$；-$C(O)CH_2C(O)R^{o}$；-$C(NOR^{o})R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{o}$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{o}$；-$S(O)_2NR^{o}_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^{o}$；-$N(R^{o})S(O)_2NR^{o}_2$；-$N(R^{o})S(O)_2R^{o}$；-$N(OR^{o})R^{o}$；-$C(NH)NR^{o}_2$；-$P(O)_2R^{o}$；-$P(O)R^{o}_2$；-$OP(O)R^{o}_2$；-$OP(O)(OR^{o})_2$；$SiR^{o}_3$；-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-$N(R^{o})_2$；或-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)$C(O)O-N(R^{o})_2$，其中每个$R^{o}$可以如以下定义被取代，并且独立地是氢、$C_{1-6}$脂族基、-$CH_2Ph$、-O

$(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或不管以上定义,两个独立存在的R^o连同其一或多个中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可以如以下定义被取代。

[0092] R^o上的合适的单价取代基(或由两个独立存在的R^o连同其中间原子形成的环)独立地是卤素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(卤代$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$;-O(卤代$R^•$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^•$、$-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、$-NO_2$、$-SiR^•_3$、$-OSiR^•_3$、$-C(O)SR^•$、$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基)$C(O)OR^•$或$-SSR^•$,其中每个$R^•$未取代或在前面有"卤代"的情况下仅被一或多个卤素取代,并且独立地选自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$和具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^o的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含=O和=S。

[0093] "任选地取代的"基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含以下:=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$,其中每个独立存在的R^*选自氢、可以如以下定义被取代的C_{1-6}脂族基和具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合到"任选地取代的"基团的邻位可取代碳的合适的二价取代基包含:$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$,其中每个独立存在的R^*选自氢、可以如以下定义被取代的C_{1-6}脂族基和具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0094] R^*的脂族基基团上的合适的取代基包含卤素、$-R^•$、-(卤代$R^•$)、-OH、$-OR^•$、-O(卤代$R^•$)、-CN、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^•$、$-NH_2$、$-NHR^•$、$-NR^•_2$或$-NO_2$,其中每个$R^•$未取代或在前面有"卤代"的情况下仅被一或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$和具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0095] "任选地取代的"基团的可取代氮上的合适的取代基包含$-R^†$、$-NR^†_2$、$-C(O)R^†$、$-C(O)OR^†$、$-C(O)C(O)R^†$、$-C(O)CH_2C(O)R^†$、$-S(O)_2R^†$、$-S(O)_2NR^†_2$、$-C(S)NR^†_2$、$-C(NH)NR^†_2$或$-N(R^†)S(O)_2R^†$;其中每个$R^†$独立地是氢、可以如以下定义被取代的C_{1-6}脂族基、未取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环,或不管以上定义,两个独立存在的$R^†$连同其一或多个中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0096] R†的脂族基基团上的合适的取代基独立地是卤素、$-R^•$、-(卤代$R^•$)、-OH、$-OR^•$、-O(卤代$R^•$)、-CN、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^•$、$-NH_2$、$-NHR^•$、$-NR^•_2$或$-NO_2$,其中每个$R^•$未取代或在前面有"卤代"的情况下仅被一或多个卤素取代,并且独立地是C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$和具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0097] 如本文使用,术语"药学上可接受的盐"是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.贝尔热(S.M.Berge)等人在药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences),1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用并入本文。本公开的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自合适的无机

和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基基团与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如,乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用领域中所使用的其它方法(例如,离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包含己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate/besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0098] 衍生自适当碱的盐包含碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁等。适当时,另外的医药学上可接受的盐包含无毒的铵、季铵和使用平衡离子(例如,卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的胺阳离子。

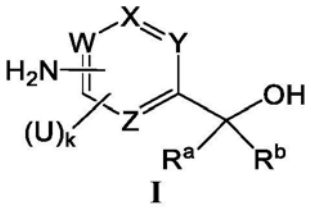
[0099] 除非另有说明,否则本文描述的结构还旨在包含所述结构的所有异构形式(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何(或构象)混合物在本公开的范围内。除非另有说明,否则本文描述的化合物的所有互变异构形式均在本公开的范围内。

[0100] 如本文使用,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指逆转、减轻、延迟如本文所述的疾病或病症或其一或多种症状的发作或抑制其进展。在一些实施例中,在一或多种症状发生后施用治疗。在一些实施例中,在没有症状的情况下施用治疗。例如,在症状发作之前向易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其它易感性因素)。在症状缓解后还继续治疗,以例如预防、延迟或减轻其复发的严重程度。

[0101] 1.2实施例的说明

[0102] 如以上所述,具有氨基甲醇部分的化合物可以用于与醛反应并捕获醛。此些醛可以作为炎性反应的一部分而生成,使得螯合醛可以改善或减弱炎性反应。因此,在一些实施例中,受试者中的炎性疾病或病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的醛捕获化合物。在一些实施例中,所述化合物选自美国专利第7,973,025号和公开的国际专利申请WO2014/116836、WO 2018/039192、WO 2018/039197或WO2017/035077中所述的化合物,其全部内容通过引用并入本文。在一些实施例中,炎性疾病或病症是全身性炎性疾病或病症。在一些实施例中,炎性疾病或病症是眼部炎性疾病或病症。

[0103] 在一些实施例中,一种用于治疗受试者中的炎性疾病或病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物:

[0104] 

I

[0105] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0106] 每个W、X、Y或Z独立地选自N、O、S、CU、CH和C-NH_2，其中W、X、Y或Z中的一个是C-NH_2；

[0107] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

[0108] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；

[0109] k为0、1、2、3或4；

[0110] 每个U独立地选自卤素、氰基、-R、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0111] 相邻碳原子上存在的两个U可以形成任选地取代的稠合环，所述稠合环选自稠合苯环；含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元饱和或部分不饱和杂环；和含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环；并且

[0112] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0113] 如以上所定义和本文所述，W独立地选自N、O、S、CU、CH和C-NH_2。在一些实施例中，W是N。在一些实施例中，W是O。在一些实施例中，W是S。在一些实施例中，W是CU。在一些实施例中，W是CH。在一些实施例中，W是C-NH_2。

[0114] 如以上所定义和本文所述，X独立地选自N、O、S、CU、CH和C-NH_2。在一些实施例中，X是N。在一些实施例中，X是O。在一些实施例中，X是S。在一些实施例中，X是CU。在一些实施例中，X是CH。在一些实施例中，X是C-NH_2。

[0115] 如以上所定义和本文所述，Y独立地选自N、O、S、CU、CH和C-NH_2。在一些实施例中，Y是N。在一些实施例中，Y是O。在一些实施例中，Y是S。在一些实施例中，Y是CU。在一些实施例中，Y为CH。在一些实施例中，Y为C-NH_2。

[0116] 如以上所定义和本文所述，Z独立地选自N、O、S、CU、CH和C-NH_2。在一些实施例中，Z是N。在一些实施例中，Z是O。在一些实施例中，Z是S。在一些实施例中，Z是CU。在一些实施例中，Z是CH。在一些实施例中，Z是C-NH_2。

[0117] 如以上所定义和本文所述，k为0、1、2、3或4。在一些实施例中，k为0。在一些实施例中，k为1。在一些实施例中，k为2。在一些实施例中，k为3。在一些实施例中，k为4。

[0118] 如以上所定义和本文所述，每个U独立地选自卤素、氰基、-R、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO_2N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R。

[0119] 在一些实施例中,U是卤素。在一些实施例中,U是氟。在一些实施例中,U是氯。在一些实施例中,U是溴。

[0120] 在一些实施例中,U是-R。在一些实施例中,U是氢。在一些实施例中,U是氘。在一些实施例中,U是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,U是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,U是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中,U是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,U是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中,U是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中,U是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0121] 在一些实施例中,U是$-S(O)_2R$。在一些实施例中,U是$-S(O)_2CH_3$。

[0122] 在一些实施例中,U是任选地取代的苯环。在一些实施例中,U是任选地被卤素取代的苯环。在一些实施例中,U是任选地被氟取代的苯环。在一些实施例中,U是任选地被氯取代的苯环。

[0123] 如以上所定义和本文所述,相邻碳原子上存在的两个U可以形成任选地取代的稠合环,所述稠合环选自稠合苯环;含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元饱和或部分不饱和杂环;和含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环。

[0124] 在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被1或多个卤素原子取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被一个卤素原子取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氟取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氯取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被2个卤素原子取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被2个氟取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被2个氯取代的稠合苯环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氟和氯取代的稠合苯环。

[0125] 在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的稠合5到6元杂芳基环。

[0126] 在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。

[0127] 在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个氧杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被甲苯磺酰基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的

稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被C_{1-6}脂族基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被C_{1-6}烷基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被环丙基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0128] 在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个硫杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个硫杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的含有一个氮和一个硫杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0129] 在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的含有两个氮杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0130] 在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的稠合6元杂芳基环。

[0131] 在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮杂原子的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮杂原子的任选地取代的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中，相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的任选地取代的稠合6元杂芳基环。

[0132] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是喹唑啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地取代的喹唑啉基。

[0133] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是喹啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地取代的喹啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地被1-2个卤素原子取代的喹啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被1个卤素原子取代的喹啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被氟取代的喹啉基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被氯取代的喹啉基。

[0134] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是苯并恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地取代的苯并恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被苯基取代的苯并恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地被苯基和卤素原子取代的苯并恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被苯基和氯取代的苯并恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被甲苯磺酰基和氯取代的苯并恶唑基。

[0135] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是苯并异恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地取代的苯并异恶

唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被苯基取代的苯并异恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被环丙基和卤素原子取代的苯并异恶唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被环丙基和氯取代的苯并异恶唑基。

[0136] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是苯并噻唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地取代的苯并噻唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被苯基取代的苯并噻唑基。

[0137] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是苯并异噻唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠环系统是任选地取代的苯并异噻唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地被苯基取代的苯并异噻唑基。

[0138] 在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是苯并咪唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上存在的两个U形成的稠合环系统是任选地取代的苯并咪唑基。在一些实施例中，由相邻碳原子上两次出现的U形成的稠合环系统是任选地被苯基取代的苯并咪唑基。

[0139] 在一些实施例中，W、X、Y和Z提供苯环。在一些实施例中，W、X、Y和Z提供被存在的k个U取代的苯环。在W、X、Y和Z提供苯环的一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2。

[0140] 在一些实施例中，W、X、Y和Z提供吡啶基环。在一些实施例中，W、X、Y和Z提供被存在的k个U取代的吡啶基环。在W、X、Y和Z提供吡啶基环的一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2。

[0141] 在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2，W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；并且k为0。在一些实施例中，W、X和Y中的一个是-C-NH_2，W、X或Y中的另一或多个是CH；Z是N；并且k为0。

[0142] 在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2，W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为1；并且U是卤素。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2，W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为1；并且U是氟。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2，W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为1；并且U是氯。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2，W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为1；并且U是溴。

[0143] 在一些实施例中，W、X和Y中的一个是-C-NH_2，W、X和Y中的另一或多个是CH；Z是N；k为1；并且U是任选地取代的苯基。在一些实施例中，W、X和Y中的一个是-C-NH_2；W、X和Y中的另一或多个是CH；Z是N；k为1；并且U是任选地被卤素取代的苯基。在一些实施例中，W、X和Y中的一个是-C-NH_2，W、X和Y中的另一或多个是CH；Z是N；k为1；并且U是任选地被氯取代的苯基。在一些实施例中，W、X和Y中的一个是-C-NH_2，W、X和Y中的另一或多个是CH；Z是N；k为1；并且U是任选地被氟取代的苯基。

[0144] 在一些实施例中，W是N；X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；X、Y和Z中的另一个是CH；k为1；并且U是任选地取代的苯基。在一些实施例中，W是N；X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；X、Y和Z中的另一个是CH；k为1；并且U是任选地被卤素取代的苯基。在一些实施例中，W是N；X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；X、Y和Z中的另一个是CH；k为1；并且U是任选地被氯取代的苯基。在一些实施

例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为1;并且U是任选地被氟取代的苯基。

[0145] 在一些实施例中,W、X和Y中的一个是-C-NH_2;W、X和Y中的另一或多个是CH;Z是N;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成稠合苯环。在一些实施例中,W、X和Y中的一个是-C-NH_2;W、X和Y中的另一或多个是CH;Z是N;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合苯环。在一些实施例中,W、X和Y中的一个是-C-NH_2;W、X和Y中的另一或多个是CH;Z是N;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被卤素取代的稠合苯环。在一些实施例中,W、X和Y中的一个是-C-NH_2;W、X和Y中的另一或多个是CH;Z是N;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氯取代的稠合苯环。在一些实施例中,W、X和Y中的一个是-C-NH_2;W、X和Y中的另一或多个是CH;Z是N;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氟取代的稠合苯环。

[0146] 在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被卤素取代的稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氟取代的稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氯取代的稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被氯和氟取代的稠合苯环。在一些实施例中,W是N;X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;X、Y和Z中的另一个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地在2位处被氯取代的稠合苯环。

[0147] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的稠合5到6元杂芳基环。

[0148] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮杂原子的任选地取代的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成稠合吡啶环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合吡啶环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的任选地取代的稠合6元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成稠合嘧啶环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合嘧啶环。

[0149] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成具有2个杂原子的稠合芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成5元稠合恶唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的5元稠合恶唑环。

[0150] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个氧杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被甲苯磺酰基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被环丙基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0151] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合恶唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的稠合恶唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被甲苯磺酰基取代的稠合恶唑环。

[0152] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合异恶唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的稠合异恶唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被环丙基取代的稠合异恶唑环。

[0153] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有一个氮和一个硫杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的含有一个氮和一个硫杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0154] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合噻唑环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的稠合噻唑环。

[0155] 在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;并且相邻碳原子上存在的两个U形成含有两个氮杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中,W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2;W、X、Y和Z中的另一或多个是CH;k为2;

并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地取代的稠合咪唑环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为2；并且相邻碳原子上存在的两个U形成任选地被苯基取代的稠合咪唑环。

[0156] 在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成含有一个氮和一个氧杂原子的任选地取代的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地被苯基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地被甲苯磺酰基取代的含有一个氮和一个氧杂原子的稠合5元杂芳基环。

[0157] 在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地取代的稠合恶唑环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地被苯基取代的稠合恶唑环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地被甲苯磺酰基取代的稠合恶唑环。

[0158] 在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地取代的稠合异恶唑环。在一些实施例中，W、X、Y和Z中的一个是-C-NH_2；W、X、Y和Z中的另一或多个是CH；k为3；U_1是氯，并且相邻碳原子上的U_2和U_3形成任选地被环丙基取代的稠合异恶唑环。

[0159] 如以上所定义和本文所述，每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0160] 在一些实施例中，R是氢。在一些实施例中，R是氘。在一些实施例中，R是C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R是甲基。在一些实施例中，R是乙基。在一些实施例中，R是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R是任选地取代的甲基。在一些实施例中，R是任选地取代的乙基。在一些实施例中，R是苯基。在一些实施例中，R是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R是任选地被卤素取代的苯基。在一些实施例中，R是任选地被氟取代的苯基。

[0161] 如以上一般所述，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0162] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0163] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^a是甲基。

[0164] 如以上一般所定义，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0165] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0166] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^b是甲基。

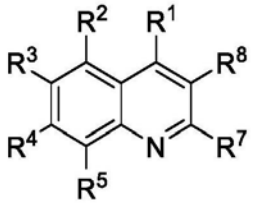
[0167] 如以上一般所定义，在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

[0168] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成3到8元环烷基。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元杂环基环。

[0169] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成环丙基、环丁基或环戊基环。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃或氮丙啶。

[0170] 在一些实施例中，R^a和R^b是甲基。

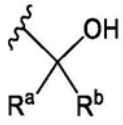
[0171] 在一些实施例中，用于治疗炎性疾病的化合物是式II的化合物：

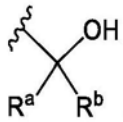
[0172] 

II

[0173] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0174] R^1、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、$-NH_2$、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

[0175] ，其中R^1、R^7和R^8中的一个是$-NH_2$，并且R^1、R^7和R^8中的另一个是

[0176] ；

[0177] R^2不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$；

[0178] R^3不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$；

[0179] R^4不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、-

S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0180] R^5不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0181] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

[0182] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；并且

[0183] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0184] 在式II的一些实施例中，R^a是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0185] 在式II的一些实施例中，R^a是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^a是甲基。

[0186] 如以上一般所定义，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0187] 在式II的一些实施例中，R^b是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0188] 在式II的一些实施例中，R^b是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^b是甲基。

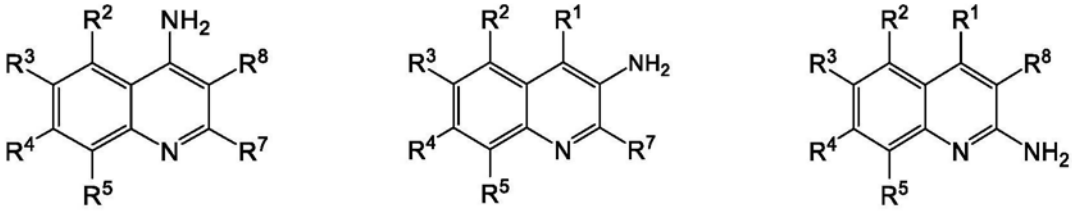
[0189] 如以上一般所定义，在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

[0190] 在式II的一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成3到8元环烷基。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元杂环基环。

[0191] 在式II的一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成环丙基、环丁基或环戊基环。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃或氮丙啶。

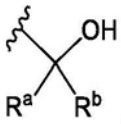
[0192] 在式II的一些实施例中，R^1、R^7和R^8中的一个上的-NH$_2$和R^1、R^7和R^8中的另一个上的甲醇在吡啶部分的相邻碳原子上。

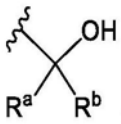
[0193] 在一些实施例中，所述化合物是式II-a、II-b或II-c的化合物：

[0194] 

[0195] 或其药学上可接受的盐，其中：

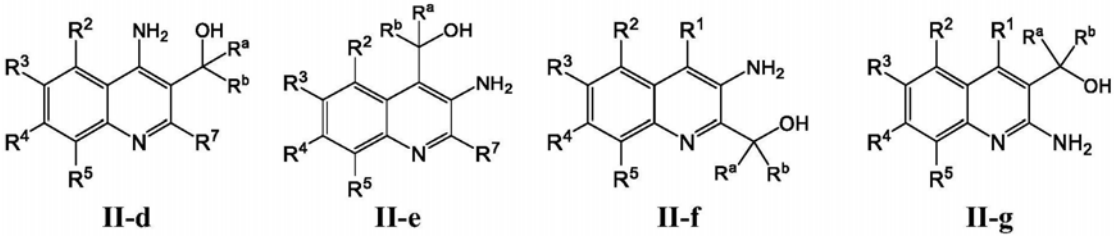
[0196] 当存在时，R^1、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基，或

[0197]  其中R^1、R^7和R^8中的一个是 ，

[0198]  并且 ；

[0199] R^2、R^3、R^4、R^5、R^a、R^b和R如式II所定义。

[0200] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式II-d、II-e、II-f或II-g的化合物：

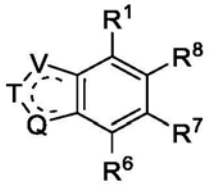
[0201] 

[0202] 或其药学上可接受的盐，其中；

[0203] R^1和R^7独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基；并且

[0204] R^2、R^3、R^4、R^5、R^a、R^b和R如式II所定义。

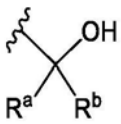
[0205] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式III的化合物：

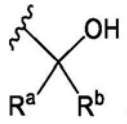
[0206] 

[0207] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0208] Q、T和V独立地是S、N、O或-C-R；

[0209] R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、$-NH_2$、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

[0210]  其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是$-NH_2$，并且R^1、R^6、R^7和R^8中的另一个是 ，

[0211] 

[0212] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；并且

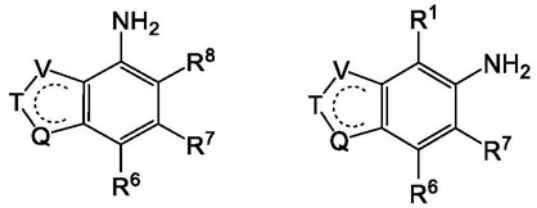
[0213] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3-8元环烷基或杂环基环；并且

[0214] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自：C_{1-6}脂族基，3到8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8到10元双环芳基环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环，具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0215] 在式III的一些实施例中，R^1、R^6、R^7和R^8中的一个上的$-NH_2$和R^1、R^6、R^7和R^8中的另一个上的甲醇在苯基部分的相邻碳原子上。

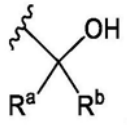
[0216] 在式III的一些实施例中，Q、T和V中的一个是N，并且Q、T和V中的另一个是O。在一些实施例中，Q是O，V是N，并且T是C-R。在一些实施例中，Q是N，T是O，并且V是C-R。

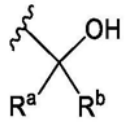
[0217] 在式III的一些实施例中，所述化合物是式III-a或III-b的化合物：

[0218] 

[0219] 或其药学上可接受的盐，其中：

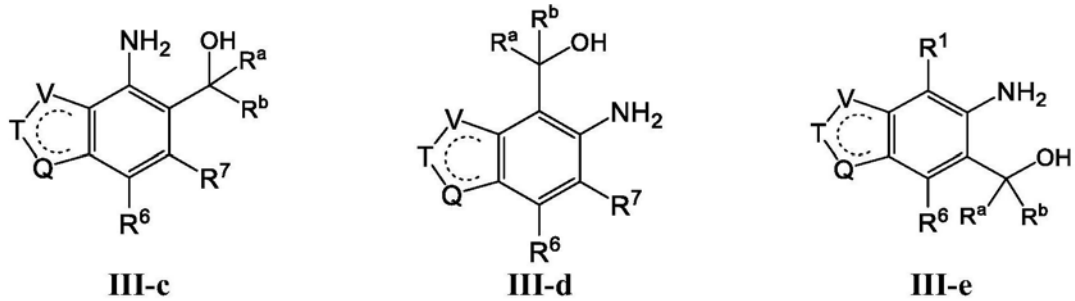
[0220] 当存在时，R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基，或

[0221]  其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是，

[0222]  并且；

[0223] Q、T、V、R、R^a和R^b如式III中所定义。

[0224] 在式III的一些实施例中，所述化合物是式III-c、III-d或III-e的化合物：

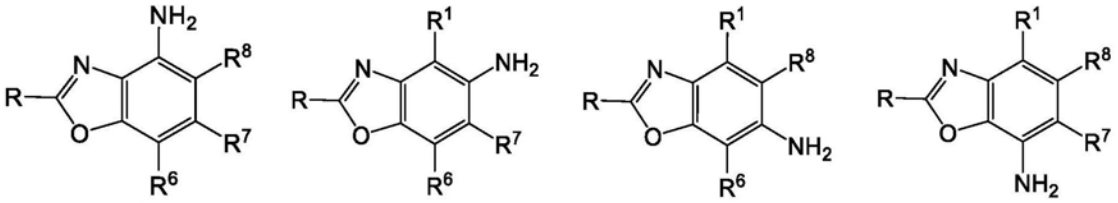
[0225] 

[0226] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0227] 当存在时,R^1、R^6和R^7中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基;并且

[0228] Q、T、V、R、R^a和R^b如式III中所定义。

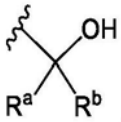
[0229] 在式III的一些实施例中,所述化合物是式III-f、III-g、III-h或III-i的化合物:

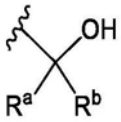
[0230] 

III-f III-g III-h III-i

[0231] 或其药学上可接受的盐,其中:

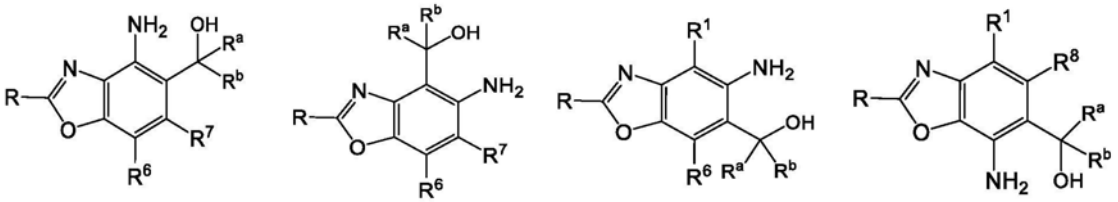
[0232] 当存在时,R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

[0233]  其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是,

[0234]  并且;

[0235] R、R^a和R^b如式III中所定义。

[0236] 在式III的一些实施例中,所述化合物是式III-j、III-k、III-l或III-m的化合物:

[0237] 

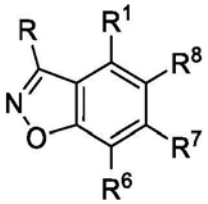
III-j III-k III-l III-m

[0238] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0239] 当存在时,R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基;并且

[0240] R、R^a和R^b如式III中所定义。

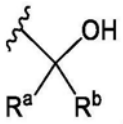
[0241] 在式III的一些实施例中,所述化合物是式III-n的化合物:

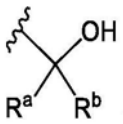
[0242] 

III-n

[0243] 或其药学上可接受的盐,其中:

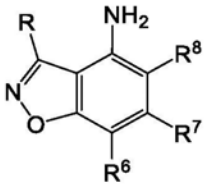
[0244] R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-NH_2、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基或

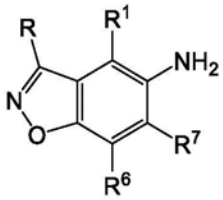
[0245]  其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是-NH_2，并且R^1、R^6、R^7和R^8中的另一个是

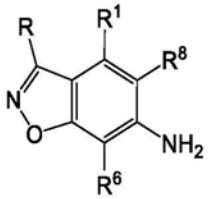
[0246]  并且

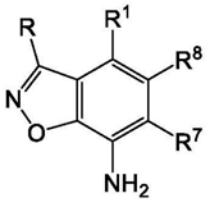
[0247] R、R^a和R^b如式III中所定义。

[0248] 在式III的一些实施例中，所述化合物是式III-o、III-p、III-q或III-r的化合物：

[0249] 
III-o

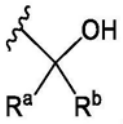

III-p

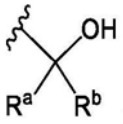

III-q


III-r

[0250] 或其药学上可接受的盐，其中：

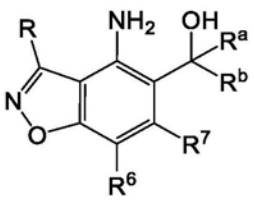
[0251] 当存在时，R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基，或

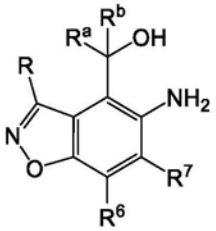
[0252]  其中R^1、R^6、R^7和R^8中的一个是

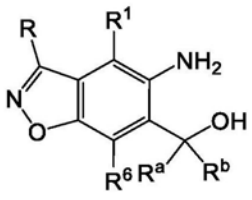
[0253]  并且

[0254] R、R^a和R^b如式III中所定义。

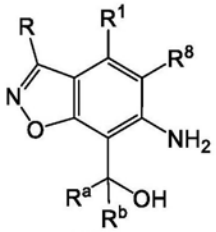
[0255] 在式III的一些实施例中，所述化合物是式III-s、III-t、III-u、III-v、III-w或III-x的化合物：

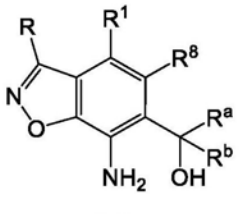
[0256] 
III-s


III-t


III-u


III-v


III-w

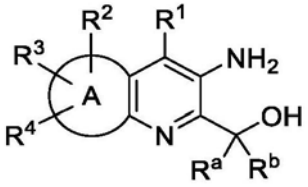

III-x

[0257] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0258] 当存在时，R^1、R^6、R^7和R^8中的每一个独立地是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR、任选地取代的C_{1-6}脂族基；并且

[0259] R、R^a和R^b如式III中所定义。

[0260] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式IV的化合物：

[0261] 

IV

[0262] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0263] 环A是含有1-3个氮原子、1或2个氧原子、1个硫原子或1个氮和1个硫原子的5元部分不饱和杂环或杂芳族环；或含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元部分不饱和杂环或杂芳族环；或含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元部分不饱和杂环或杂芳族环；

[0264] R^1是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR或任选地取代的C_{1-6}脂族基；

[0265] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自：C_{1-6}脂族基，3到8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8到10元双环芳基环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环，具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环；

[0266] R^2不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0267] R^3不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0268] R^4不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0269] R^6是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；并且

[0270] R^7是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^6和R^7连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

[0271] 如以上一般所定义，环A是含有1-3个氮原子、1或2个氧原子、1个硫原子或1个氮和1个硫原子的5元部分不饱和杂环或杂芳族环；或含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6元部分不饱和杂环或杂芳族环；或含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元部分不饱和杂环或杂芳族环。

[0272] 在一些实施例中，环A是含有1-3个氮原子、1或2个氧原子、1个硫原子或1个氮和1个硫原子的5元部分不饱和杂环或杂芳族环。在一些实施例中，环A是含有1-3个独立地选自

氮、氧和硫的杂原子的6元部分不饱和杂环或杂芳族环。在一些实施例中，环A是含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7元部分不饱和杂环或杂芳族环。

[0273] 在一些实施例中，环A是咪唑或三唑。在一些实施例中，环A是噻唑。在一些实施例中，环A是噻吩或呋喃。在一些实施例中，环A是吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪或1,2,4-三嗪。在一些实施例中，环A是吡啶。

[0274] 如以上一般所定义，R^1是H、D、卤素、-CN、-OR、-SR或任选地取代的C_{1-6}脂族基。

[0275] 在一些实施例中，R^1是H。在一些实施例中，R^1是D。在一些实施例中，R^1是卤素。在一些实施例中，R^1是-CN。在一些实施例中，R^1是-OR。在一些实施例中，R^1是-SR。在一些实施例中，R^1是任选地取代的C_{1-6}脂族基。

[0276] 如以上一般所述，R^2不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)$N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$。

[0277] 在一些实施例中，R^2不存在。在一些实施例中，R^2是-R。在一些实施例中，R^2是卤素。在一些实施例中，R^2是-CN。在一些实施例中，R^2是-OR。在一些实施例中，R^2是-SR。在一些实施例中，R^2是$-N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^2是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是-N(R)C(O)OR。在一些实施例中，R^2是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^2是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是-C(O)R。在一些实施例中，R^2是-C(O)OR。在一些实施例中，R^2是-OC(O)R。在一些实施例中，R^2是$-S(O)R$。在一些实施例中，R^2是$-S(O)_2R$。

[0278] 在一些实施例中，R^2是氢。在一些实施例中，R^2是氘。在一些实施例中，R^2是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^2是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^2是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R^2是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中，R^2是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^2是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^2是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^2是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0279] 在一些实施例中，R^2是Cl或Br。在一些实施例中，R^2是Cl。

[0280] 如以上一般所定义，R^3不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)$N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$。

[0281] 在一些实施例中，R^3不存在。在一些实施例中，R^3是-R。在一些实施例中，R^3是卤素。在一些实施例中，R^3是-CN。在一些实施例中，R^3是-OR。在一些实施例中，R^3是-SR。在一些实施例中，R^3是$-N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是-N(R)C(O)R。在一些实施例中，R^3是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是-N(R)C(O)OR。在一些实施例中，R^3是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^3是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是-C(O)R。在一些实施例中，R^3是-C(O)OR。在一些实施例中，R^3是-OC(O)R。在一些实施例中，R^3是$-S(O)R$。在一些实施例中，R^3是$-S(O)_2R$。

[0282] 在一些实施例中，R^3是氢。在一些实施例中，R^3是氘。在一些实施例中，R^3是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^3是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^3是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R^3是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中，R^3是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^3是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^3是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^3是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0283] 在一些实施例中，R^3是Cl或Br。在一些实施例中，R^3是Cl。

[0284] 如以上一般所定义，R^4不存在或选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$。

[0285] 在一些实施例中，R^4不存在。在一些实施例中，R^4是-R。在一些实施例中，R^4是卤素。在一些实施例中，R^4是-CN。在一些实施例中，R^4是-OR。在一些实施例中，R^4是-SR。在一些实施例中，R^4是$-N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-N(R)C(O)R$。在一些实施例中，R^4是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-N(R)C(O)OR$。在一些实施例中，R^4是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^4是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-C(O)R$。在一些实施例中，R^4是$-C(O)OR$。在一些实施例中，R^4是$-OC(O)R$。在一些实施例中，R^4是$-S(O)R$。在一些实施例中，R^4是$-S(O)_2R$。

[0286] 在一些实施例中，R^4是氢。在一些实施例中，R^4是氘。在一些实施例中，R^4是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^4是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^4是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R^4是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中，R^4是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^4是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^4是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^4是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0287] 在一些实施例中，R^4是Cl或Br。在一些实施例中，R^4是Cl。

[0288] 如以上一般所述，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0289] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0290] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^a是甲基。

[0291] 如以上一般所定义，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0292] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘原子

取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0293] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^b是甲基。

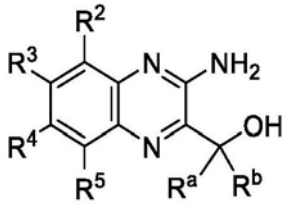
[0294] 如以上一般所定义，在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

[0295] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成3到8元环烷基。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元杂环基环。

[0296] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成环丙基、环丁基或环戊基环。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃或氮丙啶。

[0297] 在一些实施例中，R^a和R^b是甲基。

[0298] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式V的化合物：

[0299] 

V

[0300] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0301] R^2选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)S$(O)_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S$(O)_2$R；

[0302] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自：C_{1-6}脂族基，3到8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8到10元双环芳基环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环，具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环；

[0303] R^3选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)S$(O)_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S$(O)_2$R；

[0304] R^4选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)S$(O)_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S$(O)_2$R；

[0305] R^5选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)N$(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N$(R)_2$、-N(R)S$(O)_2$R、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S$(O)_2$R；

[0306] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；并且

[0307] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

[0308] 如以上一般所述，R^2选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$。

[0309] 在一些实施例中，R^2是-R。在一些实施例中，R^2是卤素。在一些实施例中，R^2是-CN。在一些实施例中，R^2是-OR。在一些实施例中，R^2是-SR。在一些实施例中，R^2是$-N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)C(O)R$。在一些实施例中，R^2是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)C(O)OR$。在一些实施例中，R^2是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^2是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^2是$-C(O)R$。在一些实施例中，R^2是$-C(O)OR$。在一些实施例中，R^2是$-OC(O)R$。在一些实施例中，R^2是$-S(O)R$。在一些实施例中，R^2是$-S(O)_2R$。

[0310] 在一些实施例中，R^2是氢。在一些实施例中，R^2是氘。在一些实施例中，R^2是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^2是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^2是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R^2是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中，R^2是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^2是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^2是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^2是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0311] 在一些实施例中，R^2是Cl或Br。在一些实施例中，R^2是Cl。

[0312] 如以上一般所述定义，R^3选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-OC(O)R$、$-S(O)R$和$-S(O)_2R$。

[0313] 在一些实施例中，R^3是-R。在一些实施例中，R^3是卤素。在一些实施例中，R^3是-CN。在一些实施例中，R^3是-OR。在一些实施例中，R^3是-SR。在一些实施例中，R^3是$-N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)C(O)R$。在一些实施例中，R^3是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)C(O)OR$。在一些实施例中，R^3是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中，R^3是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^3是$-C(O)R$。在一些实施例中，R^3是$-C(O)OR$。在一些实施例中，R^3是$-OC(O)R$。在一些实施例中，R^3是$-S(O)R$。在一些实施例中，R^3是$-S(O)_2R$。

[0314] 在一些实施例中，R^3是氢。在一些实施例中，R^3是氘。在一些实施例中，R^3是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^3是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R^3是任选地取代的苯基。在一些实施例中，R^3是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中，R^3是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R^3是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^3是具有1-5个独

立地选自氮,氧或硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中,R^3是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0315] 在一些实施例中,R^3是Cl或Br。在一些实施例中,R^3是Cl。

[0316] 如以上一般所定义,R^4选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和$-S(O)_2R$。

[0317] 在一些实施例中,R^4是-R。在一些实施例中,R^4是卤素。在一些实施例中,R^4是-CN。在一些实施例中,R^4是-OR。在一些实施例中,R^4是-SR。在一些实施例中,R^4是$-N(R)_2$。在一些实施例中,R^4是-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^4是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^4是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^4是-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^4是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^4是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^4是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中,R^4是-C(O)R。在一些实施例中,R^4是-C(O)OR。在一些实施例中,R^4是-OC(O)R。在一些实施例中,R^4是-S(O)R。在一些实施例中,R^4是$-S(O)_2R$。

[0318] 在一些实施例中,R^4是氢。在一些实施例中,R^4是氘。在一些实施例中,R^4是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^4是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^4是任选地取代的苯基。在一些实施例中,R^4是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中,R^4是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^4是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R^4是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中,R^4是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0319] 在一些实施例中,R^4是Cl或Br。在一些实施例中,R^4是Cl。

[0320] 如以上一般所定义,R^5选自-R、卤素、-CN、-OR、-SR、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N$(R)_2$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、$-OC(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和$-S(O)_2R$。

[0321] 在一些实施例中,R^5是-R。在一些实施例中,R^5是卤素。在一些实施例中,R^5是-CN。在一些实施例中,R^5是-OR。在一些实施例中,R^5是-SR。在一些实施例中,R^5是$-N(R)_2$。在一些实施例中,R^5是-N(R)C(O)R。在一些实施例中,R^5是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^5是$-N(R)C(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^5是-N(R)C(O)OR。在一些实施例中,R^5是$-OC(O)N(R)_2$。在一些实施例中,R^5是$-N(R)S(O)_2R$。在一些实施例中,R^5是$-SO_2N(R)_2$。在一些实施例中,R^5是-C(O)R。在一些实施例中,R^5是-C(O)OR。在一些实施例中,R^5是-OC(O)R。在一些实施例中,R^5是-S(O)R。在一些实施例中,R^5是$-S(O)_2R$。

[0322] 在一些实施例中,R^5是氢。在一些实施例中,R^5是氘。在一些实施例中,R^5是任选地取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中,R^5是任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中,R^5是任选地取代的苯基。在一些实施例中,R^5是任选地取代的8到10元双环芳基环。在一些实施例中,R^5是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,R^5是具有1-4个独立地选自氮、

氧和硫的杂原子的任选地取代的5到6元单环杂芳基环。在一些实施例中，R^5是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^5是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地取代的7到10元双环杂芳基环。

[0323] 在一些实施例中，R^5是Cl或Br。在一些实施例中，R^5是Cl。

[0324] 如以上一般所述，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0325] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0326] 在一些实施例中，R^a是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^a是甲基。

[0327] 如以上一般所定义，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0328] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0329] 在一些实施例中，R^b是C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^a是任选地被1、2或3个卤素原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中，R^b是任选地被1、2或3个卤素原子取代的甲基或乙基。在一些实施例中，R^b是甲基。

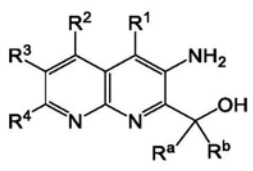
[0330] 如以上一般所定义，在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环。

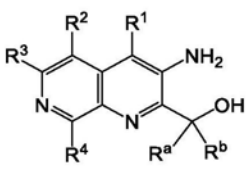
[0331] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成3到8元环烷基。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到元杂环基环。

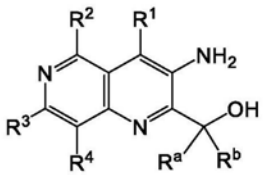
[0332] 在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成环丙基、环丁基或环戊基环。在一些实施例中，R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃或氮丙啶。

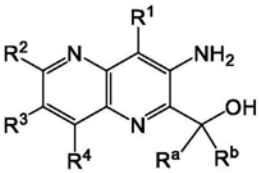
[0333] 在一些实施例中，R^a和R^b是甲基。

[0334] 在一些实施例中，用于治疗炎性病症的化合物是式VI-a、VI-b、VI-c或VI-d的化合物：

[0335] 
VI-a


VI-b


VI-c


VI-d

[0336] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0337] 无论是单独的还是组合的，R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0338] 在一些实施例中，所述化合物具有以上式VI-a。

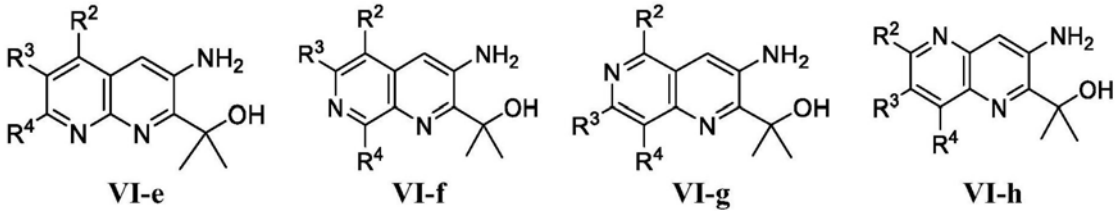
[0339] 在一些实施例中，R^1和R^4是H。

[0340] 在一些实施例中，R^2是H。

[0341] 在一些实施例中，R^a和R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}烷基，或者R^a和R^b连同它们所附接的碳一起形成3-8元环烷基环。

[0342] 在一些实施例中，R^3是H、C_{1-4}烷基、卤素、-NR、-OR、-SR、$-CO_2R$或-C(O)R，其中R是H、任选地取代的C_{1-4}烷基或任选地取代的苯基。

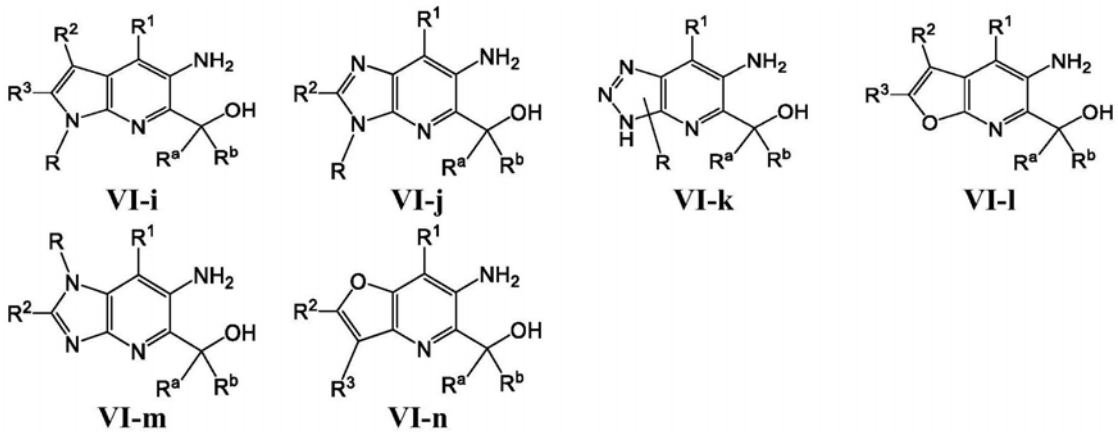
[0343] 在另一方面，用于所述方法的化合物是式VI-e、VI-f、VI-g或VI-h的化合物：

[0344] 

[0345] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0346] 无论是单独的还是组合的，R、R^1、R^2、R^3和R^4中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

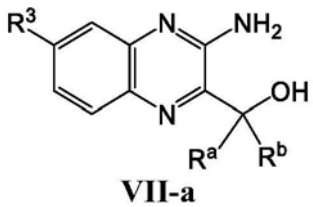
[0347] 在另一方面，用于所述方法的化合物是式VI-i、VI-j、VI-k、VI-l、VI-m或VI-n的化合物：

[0348] 

[0349] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0350] 无论是单独的还是组合的，R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0351] 在另一方面，用于所述方法的化合物是式VII-a的化合物：

[0352] 

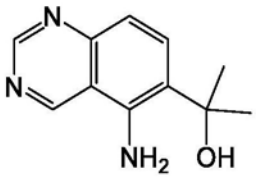
[0353] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0354] 无论是单独的还是组合的，R、R^3、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

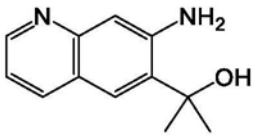
[0355] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是选自以下表1a中描绘的那些的式I化

合物：

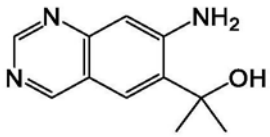
[0356] 表1a:式I的示范性化合物



I-1

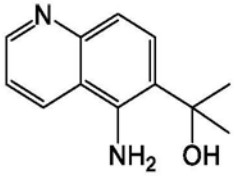


I-2

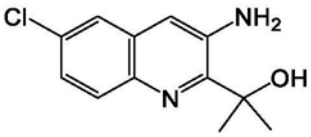


I-3

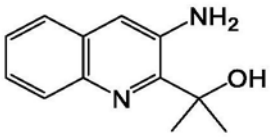
[0357]



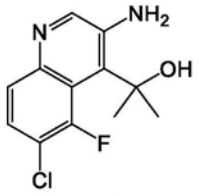
I-4



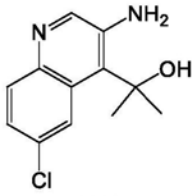
I-5



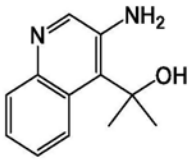
I-6



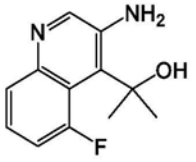
I-7



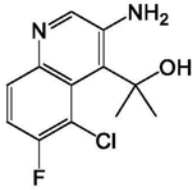
I-8



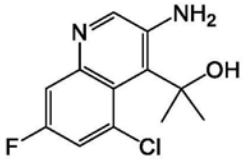
I-9



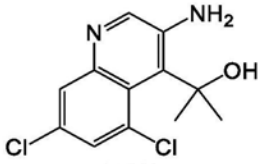
I-10



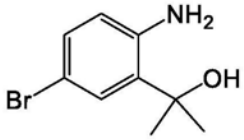
I-11



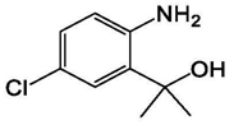
I-12



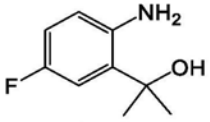
I-13



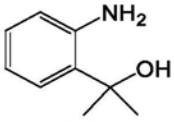
I-14



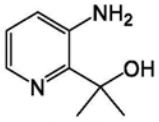
I-15



I-16

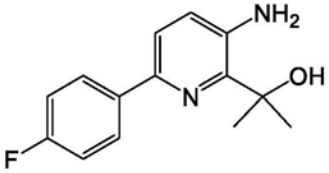


I-17

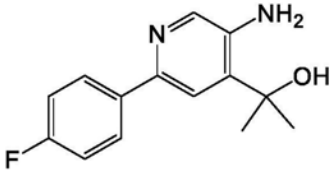


I-18

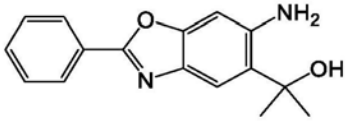
[0358]



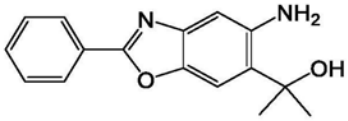
I-19



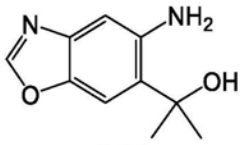
I-20



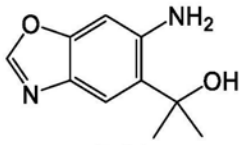
I-21



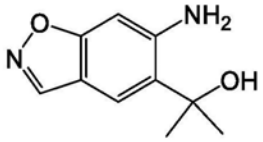
I-22



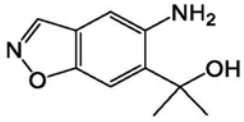
I-23



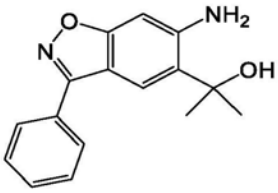
I-24



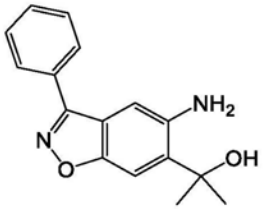
I-25



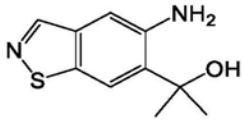
I-26



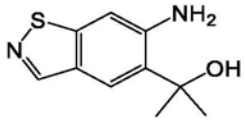
I-27



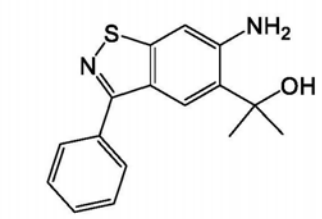
I-28

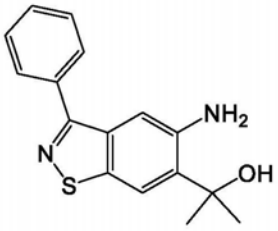


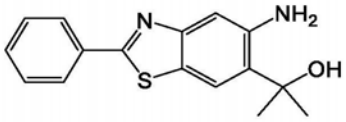
I-29

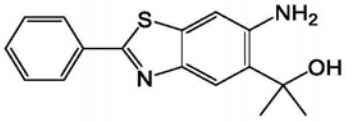


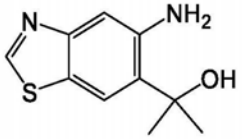
I-30

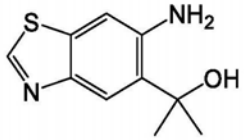

I-31

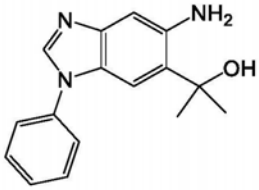

I-32

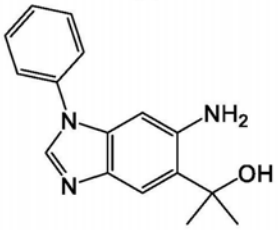

I-33

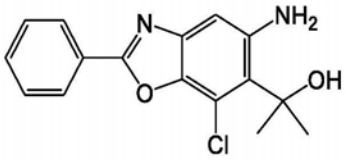

I-34


I-35

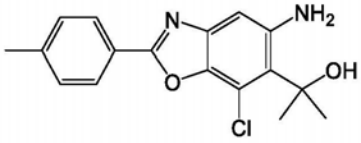

I-36

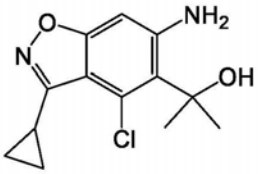

I-37

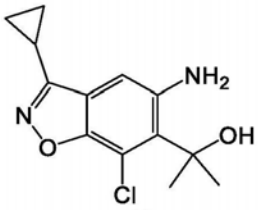

I-38

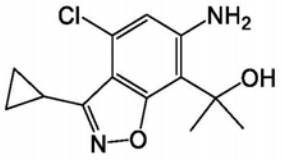

I-39

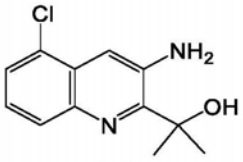
[0359]

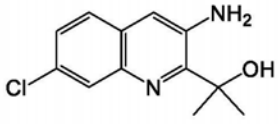

I-40

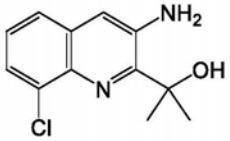

I-41

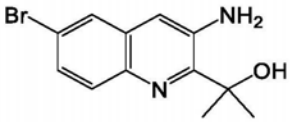

I-42

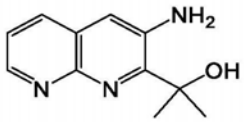

I-43

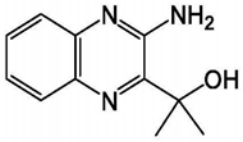

I-44

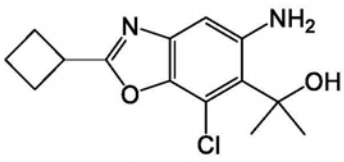

I-45

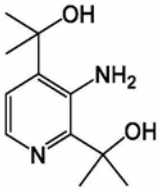

I-46


I-47

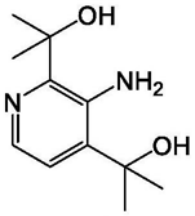

I-48


I-49

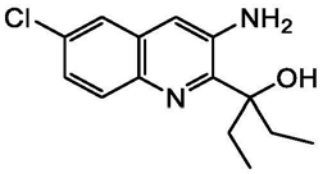

I-50


II-51

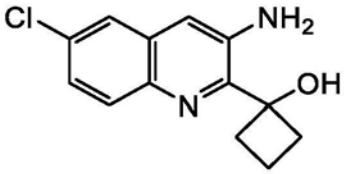
[0360]


I-52

[0361] 在一些实施例中,所述化合物选自

[0362] 

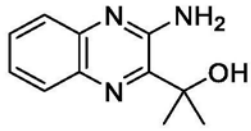
I-53



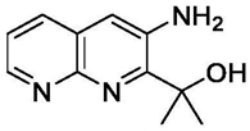
I-54

[0363] 在另一方面,本发明提供了选自以下表1b中描绘的这些的化合物。

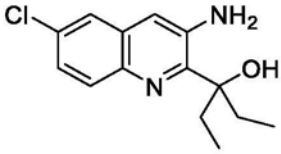
[0364] 表1b:代表性的式IV的化合物

[0365] 

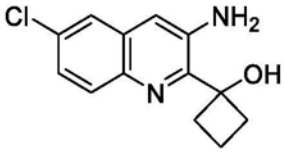
I-49



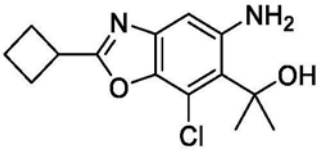
I-48



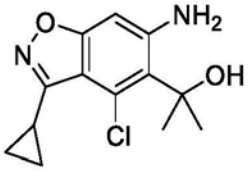
I-53



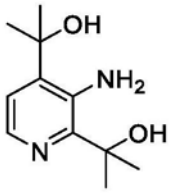
I-54



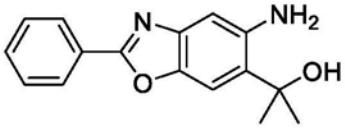
I-50



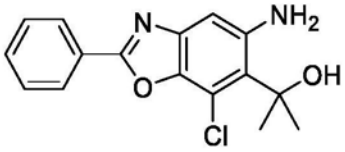
I-41



I-52



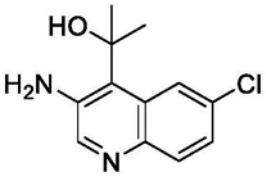
I-22



I-39



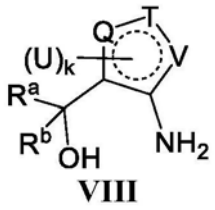
I-7

[0366] 

I-8

[0367] 或其药学上可接受的盐。

[0368] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式VIII的化合物:

[0369] 

VIII

[0370] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0371] 每个Q、T和V独立地选自N或NH、S、O、CU和CH；

[0372] ⋯表示环内的两个双键，其符合环中存在的原子和杂原子的化合价要求；

[0373] k为0、1、2、3或4；

[0374] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

[0375] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者

[0376] R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；

[0377] 每个U独立地选自卤素、氰基、-R、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0378] 相邻碳原子上存在的两个U可形成任选地取代的稠合环，所述稠合环选自稠合苯环；含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元饱和或部分不饱和杂环；和含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环；并且

[0379] 每个R独立地选自氢、氘或任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环；或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

[0380] 每个k、U和R如以上所定义和描述。

[0381] 如以上所定义和本文所述，Q选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，Q选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，Q是N或NH。在一些实施例中，Q是S。在一些实施例中，Q是O。在一些实施例中，Q是CU。在一些实施例中，Q是CH。

[0382] 如以上所定义和本文所述，T选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，T选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，T是N或NH。在一些实施例中，T是S。在一些实施例中，T是O。在一些实施例中，T是CU。在一些实施例中，T是CH。

[0383] 如以上所定义和本文所述，V选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，V选自N或NH、S、O、CU和CH。在一些实施例中，V是N或NH。在一些实施例中，V是S。在一些实施例中，V是O。在一些实施例中，V是CU。在一些实施例中，V是CH。

[0384] 如以上所定义和本文所述，k为0、1、2、3或4。在一些实施例中，k为0。在一些实施例中，k为1。在一些实施例中，k为2。在一些实施例中，k为3。在一些实施例中，k为4。

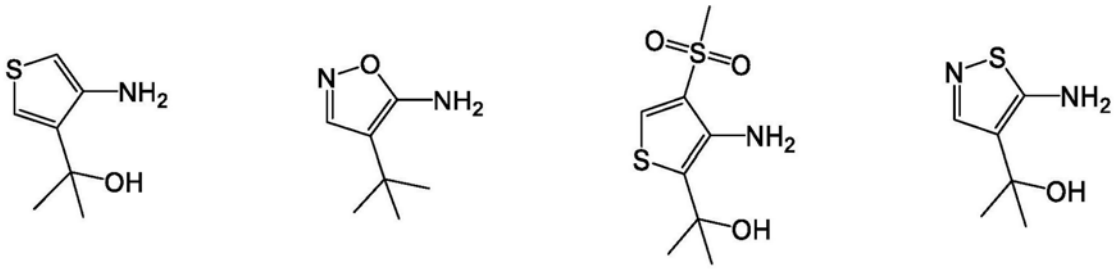
[0385] 如以上所定义和本文所述，⋯表示环内的两个双键，其符合环中存在的原子和杂原子的化合价要求。在一些实施例中，形成的环是噻吩。在一些实施例中，形成的环是恶

唑。在一些实施例中，形成的环是异噻唑。

[0386] 在一些实施例中，Q和V中的一或多个是CH；T是S；被排列以形成噻吩；并且k为0。在一些实施例中，Q中的一或多个是CH；T是N或NH；V是O；被排列以形成异恶唑；并且k为0。在一些实施例中，Q中的一或多个是S；T和V是CH；被排列以形成噻吩；k为1；并且U是-S(O)$_2$R。在一些实施例中，Q中的一或多个是S；T和V是CH；被排列以形成噻吩；k为1；并且U是-S(O)$_2$CH$_3$。在一些实施例中，Q中的一或多个是CH；T是N或NH；V是S；被排列以形成异噻唑；并且k为0。

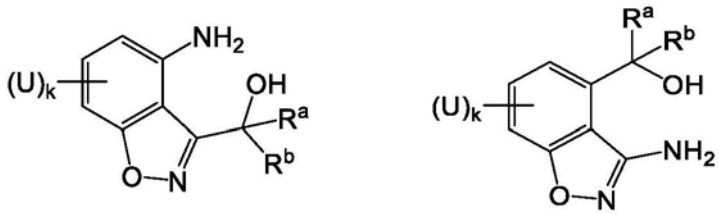
[0387] 在一些实施例中，式VIII的化合物选自以下表2中描绘的那些：

[0388] 表2：式VIII的示范性化合物

[0389] 

VIII-1 VIII-2 VIII-3 VIII-4

[0390] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式IX-A或IX-B的化合物：

[0391] 

IX-A IX-B

[0392] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0393] k为0、1、2、3或4；

[0394] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；

[0395] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基；或者

[0396] R^a和R^b连同它们所附接的碳原子一起形成含有1-2个选自氮、氧和硫的杂原子的3到8元环烷基或杂环基环；

[0397] 每个U独立地选自卤素、氰基、-R、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-SO$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R和-S(O)$_2$R；

[0398] 相邻碳原子上存在的两个U可形成任选地取代的稠合环，所述稠合环选自稠合苯环；含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元饱和或部分不饱和杂环；或含有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5到6元杂芳基环；并且

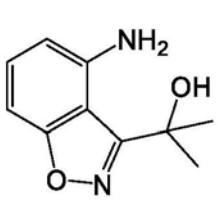
[0399] 每个R独立地选自氢、氘和任选地取代的基团，所述基团选自C_{1-6}脂族基；3到8元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；8到10元双环芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的

杂原子的3到8元饱和或部分不饱和单环杂环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5到6元单环杂芳基环;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6到10元双环饱和或部分不饱和杂环;和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7到10元双环杂芳基环。

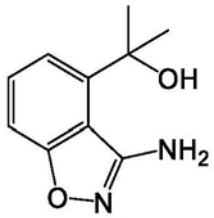
[0400] k、U和R中的每一个如以上所定义和描述。

[0401] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是选自以下表3中描绘的式IX-A或IX-B的化合物:

[0402] 表3:式IX的示范性化合物

[0403] 

IX-1

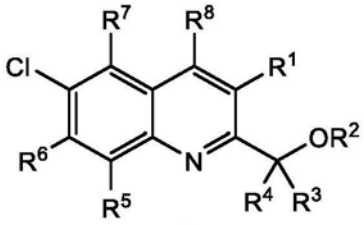


IX-2

[0404] 1.3氘代化合物

[0405] 在一些实施例中,所述化合物是以上化合物的氘代形式或其药学上可接受的盐。

[0406] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式X的化合物:

[0407] 

X

[0408] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0409] R^1选自-NH_2、-NHD或-ND_2;

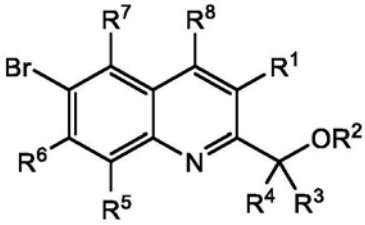
[0410] R^2选自氢或氘;

[0411] R^3和R^4独立地选自-CH_3、-CH_2D、-CHD_2或-CD_3;并且

[0412] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘;

[0413] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0414] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式X-A的化合物:

[0415] 

X-A

[0416] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0417] R^1选自-NH_2、-NHD或-ND_2;

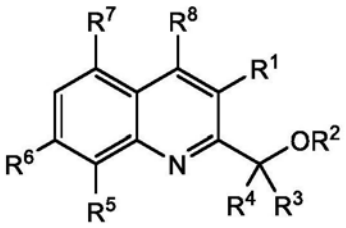
[0418] R^2选自氢或氘;

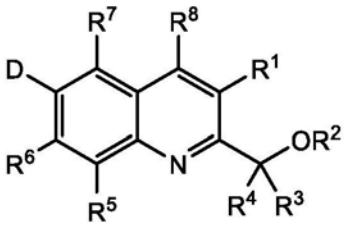
[0419] R^3和R^4独立地选自-CH_3、-CH_2D、-CHD_2或-CD_3;并且

[0420] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘;

[0421] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0422] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XI-A或XI-B的化合物：

[0423] 
XI-A


XI-B

[0424] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0425] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

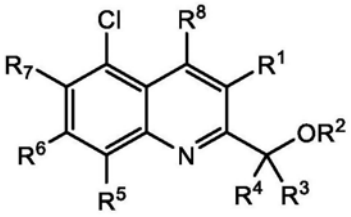
[0426] R^2选自氢或氘；

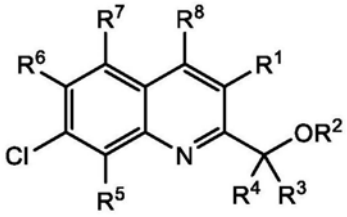
[0427] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

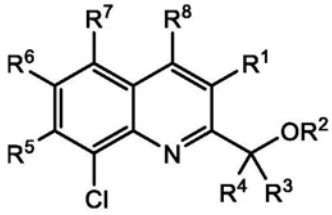
[0428] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0429] 前提是式XI-A中的R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0430] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XII-A、XII-B或XII-C的化合物：

[0431] 
XII-A


XII-B


XII-C

[0432] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0433] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

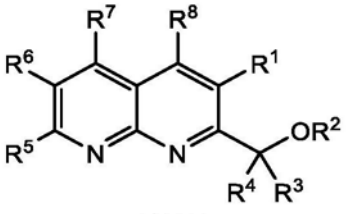
[0434] R^2选自氢或氘；

[0435] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

[0436] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0437] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0438] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XIII的化合物：

[0439] 
XIII

[0440] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0441] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

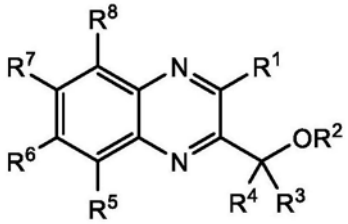
[0442] R^2选自氢或氘；

[0443] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

[0444] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0445] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0446] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XIV的化合物：

[0447] 

XIV

[0448] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0449] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

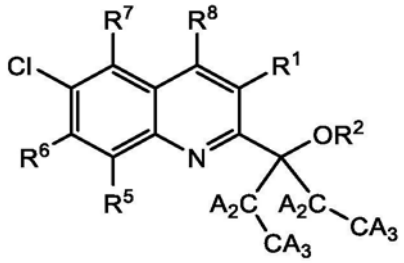
[0450] R^2选自氢或氘；

[0451] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

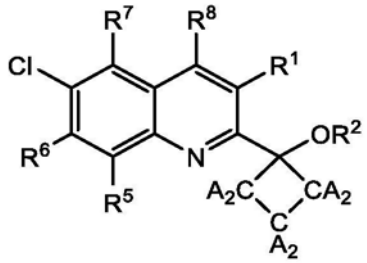
[0452] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0453] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0454] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XV-A或XV-B的化合物：

[0455] 

XV-A



XV-B

[0456] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0457] 每个A独立地是氢或氘；

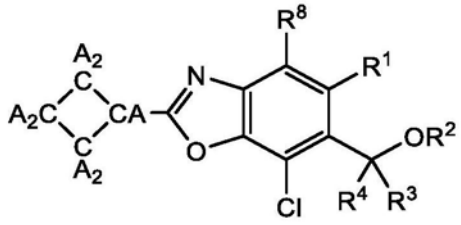
[0458] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

[0459] R^2选自氢或氘；并且

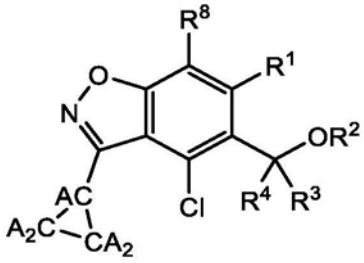
[0460] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0461] 前提是A、R^1、R^2、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0462] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XVI-A或XVI-B的化合物：

[0463] 

XVI-A



XVI-B

[0464] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0465] 每个A独立地是氢或氘；

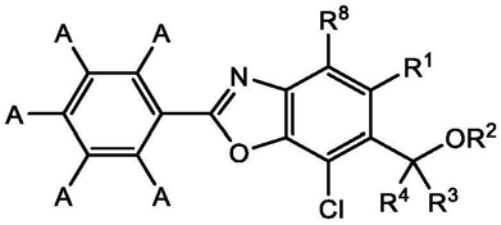
[0466] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

[0467] R^2选自氢或氘；

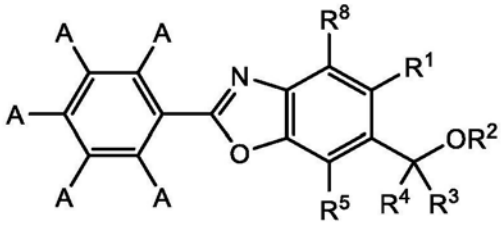
[0468] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

[0469] R^8选自氢或氘；

[0470] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XVII-A或XVII-B的化合物：

[0471] 

XVII-A



XVII-B

[0472] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0473] 每个A独立地是氢或氘；

[0474] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

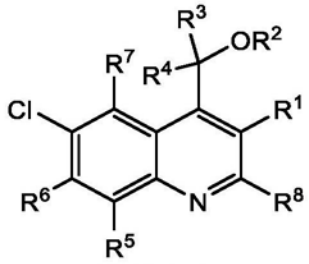
[0475] R^2选自氢或氘；

[0476] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

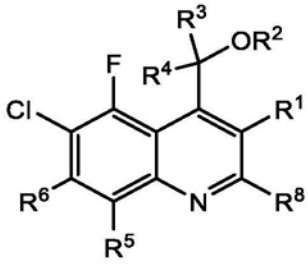
[0477] R^5和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0478] 前提是A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0479] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XVIII-A或XVIII-B的化合物：

[0480] 

XVIII-A



XVIII-B

[0481] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0482] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

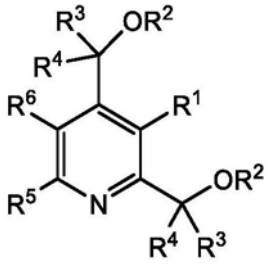
[0483] R^2选自氢或氘；

[0484] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

[0485] R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢或氘；

[0486] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0487] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XIX的化合物：

[0488] 

XIX

[0489] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0490] R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$；

[0491] R^2选自氢或氘；

[0492] R^3和R^4独立地选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$；并且

[0493] R^5和R^6各自独立地选自氢或氘；

[0494] 前提是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或R^6中的至少一个是或含有氘。

[0495] 以下实施例适用于每个前述式X-XIX。

[0496] 如以上所定义和本文所述，R^1选自$-NH_2$、-NHD或$-ND_2$。

[0497] 在一些实施例中，R^1是$-NH_2$。在一些实施例中，R^1是$-NH_2$，并且R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0498] 在一些实施例中，R^1是-NHD。在一些实施例中，R^1是-NHD，并且R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0499] 在一些实施例中，R^1是$-ND_2$。在一些实施例中，R^1是$-ND_2$，并且R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0500] 如以上所定义和本文所述，A选自氢或氘。

[0501] 在一些实施例中，A是氢。在一些实施例中，A是氢，并且R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，A是氘。在一些实施例中，A是氘，并且R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0502] 如以上所定义和本文所述，R^2选自氢或氘。

[0503] 在一些实施例中，R^2是氢。在一些实施例中，R^2是氢，并且R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，R^2是氘。在一些实施例中，R^2是氘，并且R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0504] 如以上所定义和本文所述，R^3选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$。

[0505] 在一些实施例中，R^3是$-CH_3$。在一些实施例中，R^3是$-CH_3$，并且R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0506] 在一些实施例中，R^3是$-CH_2D$。在一些实施例中，R^3是$-CH_2D$，并且R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0507] 在一些实施例中，R^3是$-CHD_2$。在一些实施例中，R^3是$-CHD_2$，并且R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0508] 在一些实施例中，R^3是$-CD_3$。在一些实施例中，R^3是$-CD_3$，并且R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0509] 如以上所定义和本文所述，R^4选自$-CH_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$或$-CD_3$。

[0510] 在一些实施例中，R^4是$-CH_3$。在一些实施例中，R^4是$-CH_3$，并且R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0511] 在一些实施例中，R^4是$-CH_2D$。在一些实施例中，R^4是$-CH_2D$，并且R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0512] 在一些实施例中，R^4是$-CHD_2$。在一些实施例中，R^4是$-CHD_2$，并且R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0513] 在一些实施例中，R^4是$-CD_3$。在一些实施例中，R^4是$-CD_3$，并且R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0514] 如以上所定义和本文所述，R^5选自氢或氘。

[0515] 在一些实施例中，R^5是氢。在一些实施例中，R^5是氢，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，R^5是氘。在一些实施例中，R^5是氘，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0516] 如以上所定义和本文所述，R^6选自氢或氘。

[0517] 在一些实施例中，R^6是氢。在一些实施例中，R^6是氢，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，R^6是氘。在一些实施例中，R^6是氘，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0518] 如以上所定义和本文所述，R^7选自氢或氘。

[0519] 在一些实施例中，R^7是氢。在一些实施例中，R^7是氢，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6或R^8中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，R^7是氘。在一些实施例中，R^7是氘，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6或R^8中的至少一个是或含有氘。

[0520] 如以上所定义和本文所述，R^8选自氢或氘。

[0521] 在一些实施例中，R^8是氢。在一些实施例中，R^8是氢，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6或R^7中的至少一个是或含有氘。在一些实施例中，R^8是氘。在一些实施例中，R^8是氘，并且R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6或R^7中的至少一个是或含有氘。

[0522] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8中的每一个如以上所定义和本文所述，并且其中R^1和R^2中的每一个如以下表4a中列出的项目中所定义。

[0523] 表4a：式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的示范性化合物

[0524]

项目	R^1	R^2
i	$-NH_2$	H
ii	$-NH_2$	D
iii	-NHD	H
iv	-NHD	D
v	$-ND_2$	H
vi	$-ND_2$	D

[0525] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^5、R^6、R^7和R^8中的每一个如以上所定义和本文所述，并且其中R^3和R^4中的每一个如以下表4b中列出的项目中所定义。

[0526] 表4b：式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的示范性化合物

[0527]

项目	R^3	R^4
i	$-CH_3$	$-CH_3$
ii	$-CH_3$	$-CH_2D$
iii	$-CH_3$	$-CHD_2$
iv	$-CH_3$	$-CD_3$
v	$-CH_2D$	$-CH_3$
vi	$-CH_2D$	$-CH_2D$
vii	$-CH_2D$	$-CHD_2$
viii	$-CH_2D$	$-CD_3$
ix	$-CHD_2$	$-CH_3$
x	$-CHD_2$	$-CH_2D$

[0528]

项目	R^3	R^4
xi	$-CHD_2$	$-CHD_2$
xii	$-CHD_2$	$-CD_3$
xiii	$-CD_3$	$-CH_3$
xiv	$-CD_3$	$-CH_2D$
xv	$-CD_3$	$-CHD_2$
xvi	$-CD_3$	$-CD_3$

[0529] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4中的每一个如以上所定义和本文所述，并且其中R^5、R^6、R^7和R^8中的每一个如以下表4c中列出的条目所定义。

[0530] 表4c：式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的示范性化合物

[0531]

项目	R^5	R^6	R^7	R^8
i	H	H	H	H
ii	H	H	H	D
iii	H	H	D	H
iv	H	D	H	H
v	D	H	H	H
vi	H	H	D	D
vii	H	D	H	D
viii	D	H	H	D
ix	H	D	D	H
x	D	H	D	H
xi	D	D	H	H
xii	H	D	D	D
xiii	D	H	D	D
xiv	D	D	H	D
xv	D	D	D	H
xvi	D	D	D	D

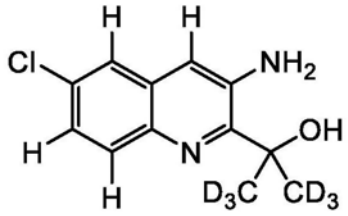
[0532] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式X、X-A、XI-A、XI-B、XII-A、XII-B、XII-C、XIII或XIV的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2中的每一个如以上表4a中

列出的项目中所定义，R^3和R^4中的每一个如以上表4b中列出的项目中所定义，并且R^5、R^6、R^7和R^8中的每一个如以上表4c中列出的项目中所定义。

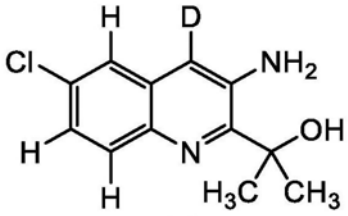
[0533] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是选自表4a、表4b或表4c中的任一个中列举的那些的化合物或其药学上可接受的盐。

[0534] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是选自以下表5中描绘的这些的式X的化合物。

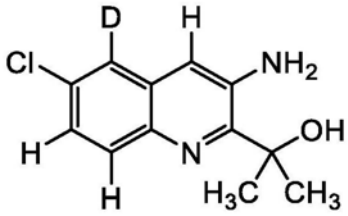
[0535] 表5：代表性的式X的化合物



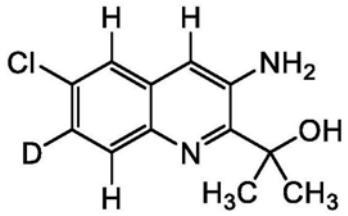
X-1



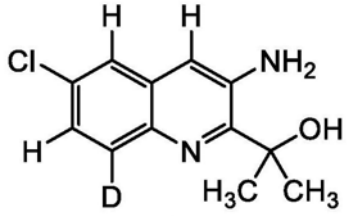
X-2



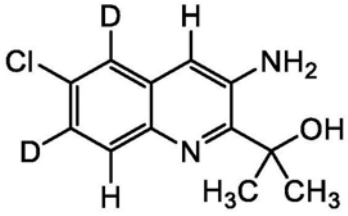
X-3



X-4

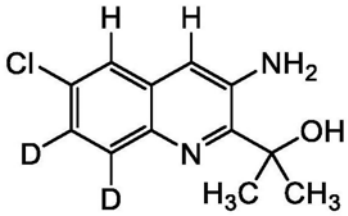


X-5

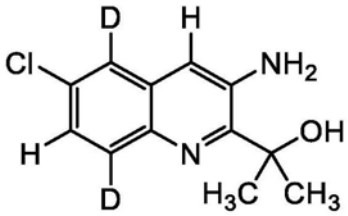


X-6

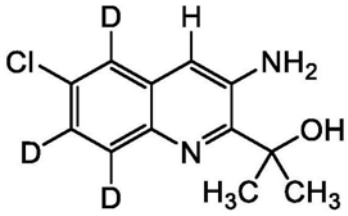
[0536]



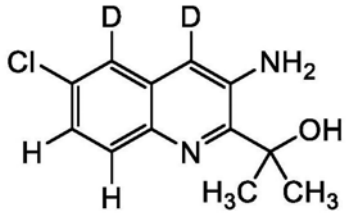
X-7



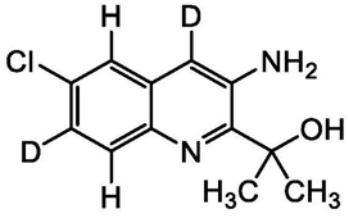
X-8



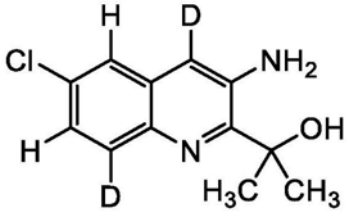
X-9



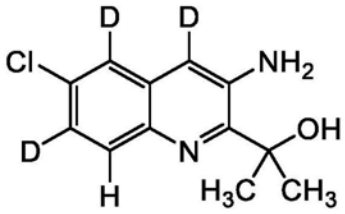
X-10

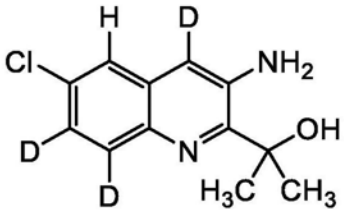


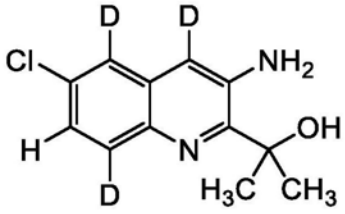
X-11

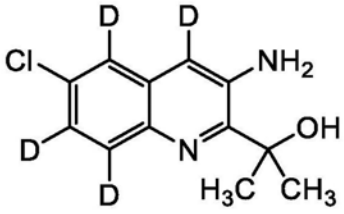


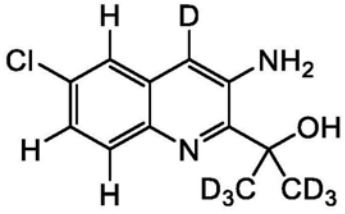
X-12

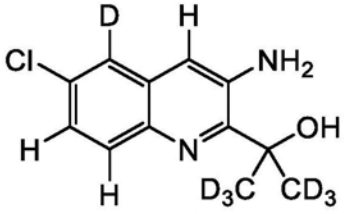

X-13


X-14

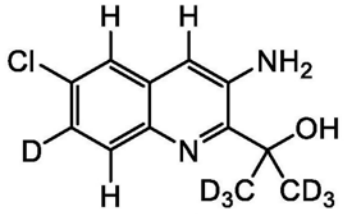

X-15

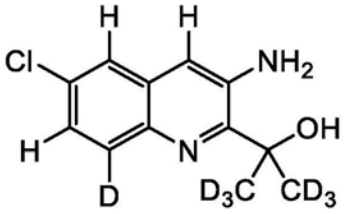

X-16

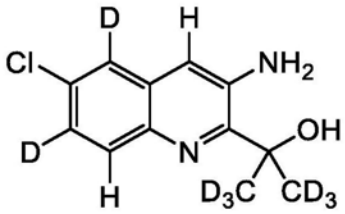

X-17

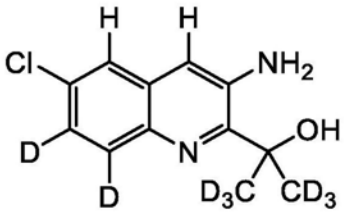

X-18

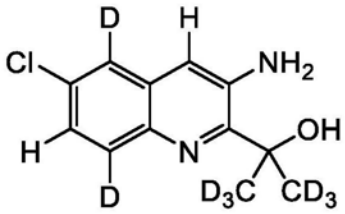
[0537]

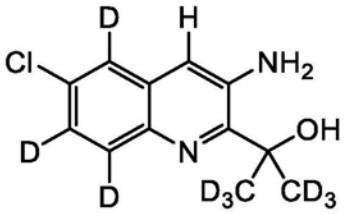

X-19

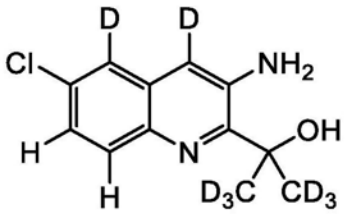

X-20

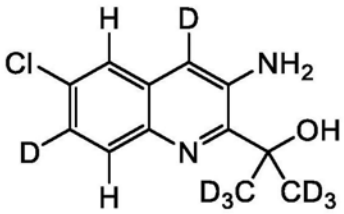

X-21


X-22

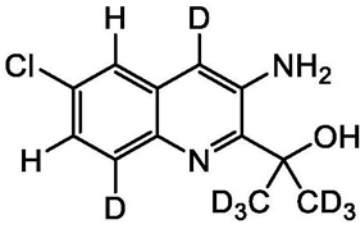

X-23


X-24

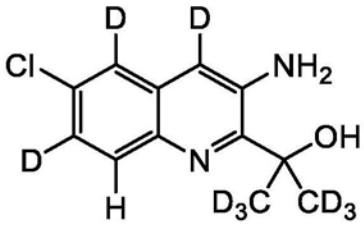

X-25


X-26

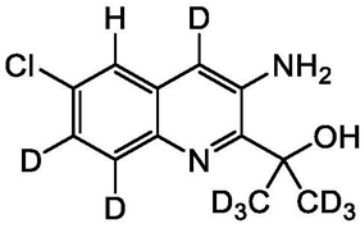
[0538]



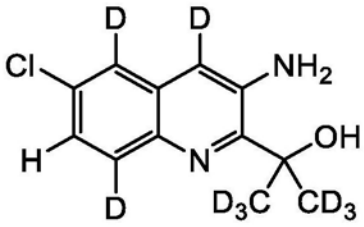
X-27



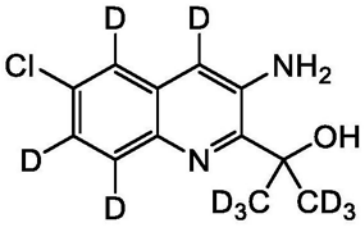
X-28



X-29



X-30



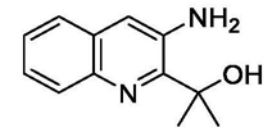
X-31

[0539] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是以上表5中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。

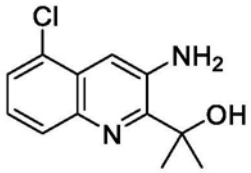
[0540] 在一些实施例中，本发明提供了以下表6中描绘的化合物的氘富集类似物或其药学上可接受的盐，其中氘在任何可用氢处富集。

[0541] 表6：代表性的式X的化合物

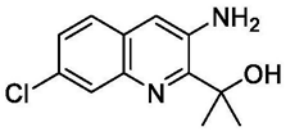
[0542]



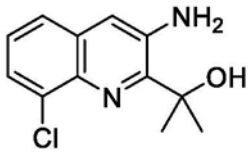
X-32



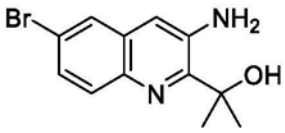
X-33



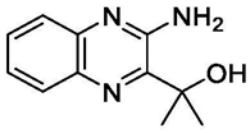
X-34



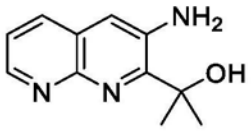
X-35



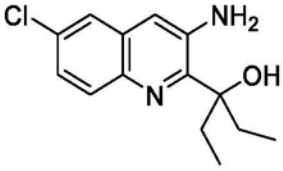
X-36



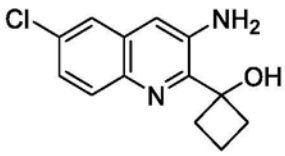
X-37



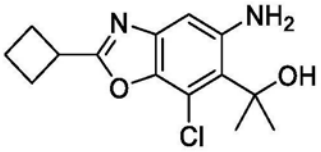
X-38



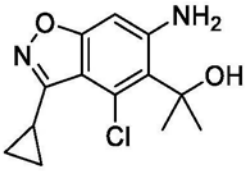
X-39



X-40

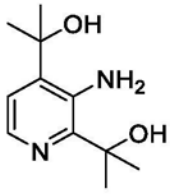


X-41

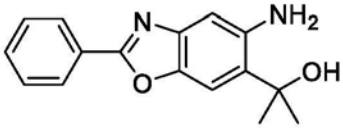


X-42

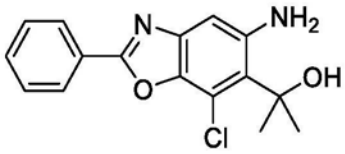
[0543]



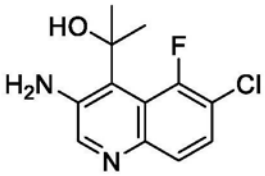
X-43



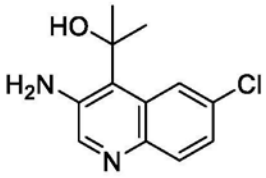
X-44



X-45



X-46



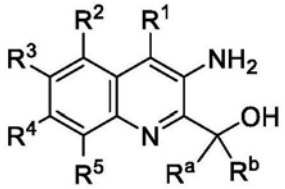
X-47

[0544] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是包括一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二或十三个氘原子的本文所述的任何化合物。

[0545] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是在以上和在本文中以分离形式描述的任何化合物。如本文使用，术语“分离的”是指化合物以与可能存在于所述化合物的通常环境中的其它化合物分离的形式提供。在一些实施例中，分离的化合物为固体形式。在一些实施例中，所提供的化合物包括的氘的量为约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％。如本文在氘富集的背景中使用，术语“约”是指±2％。

[0546] 1.4其它化合物

[0547] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是式XX的化合物：

[0548] 

XX

[0549] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0550] R^1是H、D或卤素;

[0551] R^2是H、D或卤素;

[0552] R^3是H、D、Br或I;

[0553] R^4是H、D或卤素;

[0554] R^5是H、D或卤素;

[0555] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基;并且

[0556] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0557] 如以上一般所定义,R^1是H、D或卤素。

[0558] 在一些实施例中,R^1是H。在一些实施例中,R^1是D。在一些实施例中,R^1是卤素。在一些实施例中,R^1是Cl。在一些实施例中,R^1是Br。

[0559] 如以上一般所定义,R^2是H、D或卤素。

[0560] 在一些实施例中,R^2是H。在一些实施例中,R^2是D。在一些实施例中,R^2是卤素。在一些实施例中,R^2是Cl。在一些实施例中,R^2是Br。

[0561] 如以上一般所定义,R^3是H、D、Br或I。

[0562] 在一些实施例中,R^3是H。在一些实施例中,R^3是D。在一些实施例中,R^3是Br。在一些实施例中,R^3是I。

[0563] 如以上一般所定义,R^4是H、D或卤素。

[0564] 在一些实施例中,R^4是H。在一些实施例中,R^4是D。在一些实施例中,R^4是卤素。在一些实施例中,R^4是Cl。在一些实施例中,R^4是Br。

[0565] 如以上一般所定义,R^5是H、D或卤素。

[0566] 在一些实施例中,R^5是H。在一些实施例中,R^5是D。在一些实施例中,R^5是卤素。在一些实施例中,R^5是Cl。在一些实施例中,R^5是Br。

[0567] 如以上一般所定义,R^6是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

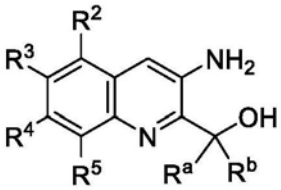
[0568] 在一些实施例中,R^a是被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中,R^a是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中,R^a是C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^a是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中,R^a是甲基。

[0569] 如以上一般所定义,R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

[0570] 在一些实施例中,R^7是被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。在一些实施例中,R^b是C_{1-4}脂族基。在一些实施例中,R^b是C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^b是任选地被1、2或3个氟原子取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^b是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中,R^b是甲基。

[0571] 在一些实施例中,R^a和R^b是甲基或乙基。在一些实施例中,R^a和R^b是甲基。

[0572] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式XX-a的化合物:

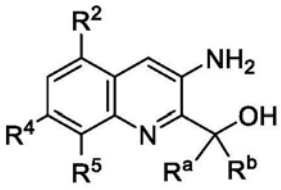
[0573] 

XX-a

[0574] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0575] 无论是单独的还是组合的,R^2、R^3、R^4、R^5、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0576] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式XX-b的化合物:

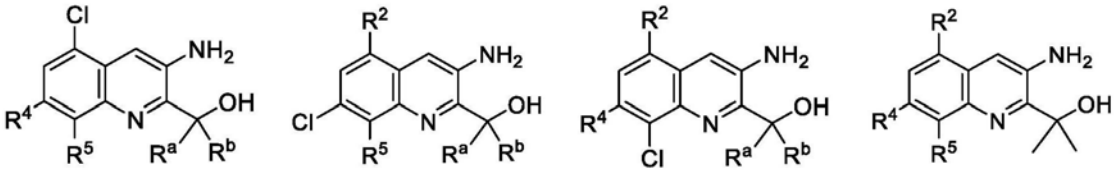
[0577] 

XX-b

[0578] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0579] 无论是单独的还是组合的,R^2、R^4、R^5、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0580] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式XX-c、XX-d、XX-e或XX-f的化合物:

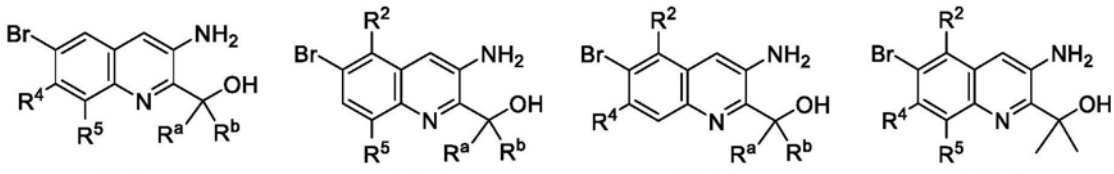
[0581] 

XX-c XX-d XX-e XX-f

[0582] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0583] 无论是单独的还是组合的,R^2、R^4、R^5、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0584] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式XX-g、XX-h、XX-i或XX-j的化合物:

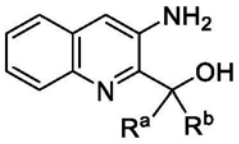
[0585] 

XX-g XX-h XX-i XX-j

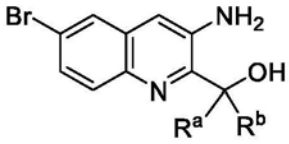
[0586] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0587] 无论是单独的还是组合的,R^2、R^4、R^5、R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0588] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式XX-k或XX-l的化合物:

[0589] 

XX-k

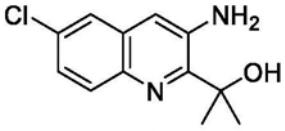


XX-l

[0590] 或其药学上可接受的盐,其中:

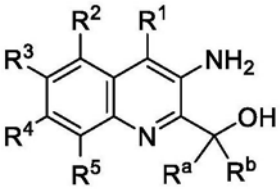
[0591] 无论是单独的还是组合的,R^a和R^b中的每一个如以上所定义并且在本文的实施例中进行描述。

[0592] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是式I-5的化合物:

[0593] 

I-5

[0594] 或其药学上可接受的盐,其与至少一种式XX的化合物组合:

[0595] 

XX

[0596] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0597] R^1是H、D或卤素;

[0598] R^2是H、D或卤素;

[0599] R^3是H、D、Br或I;

[0600] R^4是H、D或卤素;

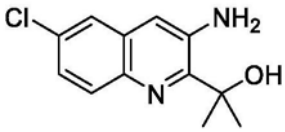
[0601] R^5是H、D或卤素;

[0602] R^a是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基;并且

[0603] R^b是任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C_{1-4}脂族基。

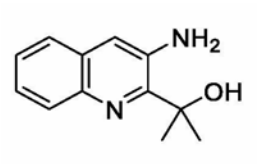
[0604] 在一些实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种根据式XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0605] 在一些实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物:

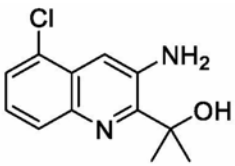
[0606] 

I-5

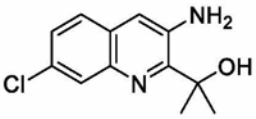
[0607] 或其药学上可接受的盐,以及选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

[0608] 

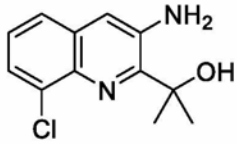
XX-1



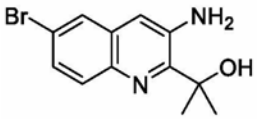
XX-2



XX-3



XX-4



XX-5

[0609] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种另外的选自XX-1、XX-2、XX-3、XX-4或XX-5的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0610] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及两种另外的选自XX-1、XX-2、XX-3、XX-4或XX-5的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0611] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及三种另外的选自XX-1、XX-2、XX-3、XX-4或XX-5的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0612] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及四种另外的选自XX-1、XX-2、XX-3、XX-4或XX-5的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0613] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种另外的选自XX-2、XX-3或XX-4的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0614] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及两种另外的选自XX-2、XX-3或XX-4的化合物；或其药学上可接受的盐。在一些实施例中，组合物包括XX-2、XX-3和XX-4；或其药学上可接受的盐。

[0615] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及XX-1；或其药学上可接受的盐。

[0616] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及XX-2；或其药学上可接受的盐。

[0617] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及XX-3；或其药学上可接受的盐。

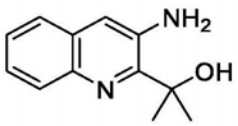
[0618] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及XX-4；或其药学上可接受的盐。

[0619] 在一些实施例中，用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐，以及XX-5；或其药学上可接受的盐。

[0620] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物是选自以下表7中描绘的那些的式XX的化合物。

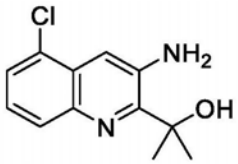
[0621] 表7：代表性的式XX的化合物

[0622]



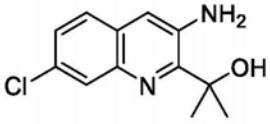
2-(3-氨基喹啉-2-基)丙-2-醇

XX-1



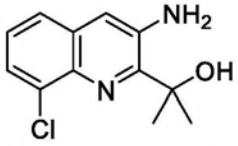
2-(3-氨基-5-氯喹啉-2 基)丙-2-醇

XX-2



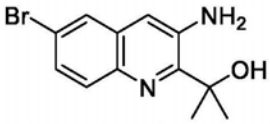
2-(3-氨基-7-氯喹啉-2-基)丙-2-醇

XX-3



2-(3-氨基-8-氯喹啉-2-基)丙-2-醇

XX-4



2-(3-氨基-6-溴喹啉-2-基)丙-2-醇

XX-5

[0623] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是以上表7中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。

[0624] 在一些实施例中,用于所述方法的化合物是在以上和在本文中以分离形式描述的任何化合物。如本文使用,术语“分离的”是指化合物以与可能存在于所述化合物的通常环境中的其它化合物分离的形式提供。在某些实施例中,分离的化合物为固体形式。在一些实施例中,分离的化合物为至少约50%纯,如通过合适的HPLC方法所确定。在某些实施例中,分离的化合物为至少约60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、99.95%、99.99%或99.999%,如通过合适的HPLC方法所确定。适用于本发明的某些化合物的制备方法公开在2013年7月25日公开的US2013/0190500中,其通过引用由此并入。

[0625] 在某些实施例中,用于所述方法的化合物是在以上和在本文中描述的任何化合物或其药学上可接受的盐。

[0626] 在其它实施例中,用于所述方法的组合物含有式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其量为至少约97、97.5、98、98.5、99.0、99.5、99.8、99.9、99.95或99.999重量%,其中所述百分比基于所述化合物的游离碱和组合物的总重量。在其它实施例中,所述组合物含有不超过约2.0面积%HPLC的总有机杂质,或者在其它实施例中,不超过约1.5、1.25、1、0.75、0.5、0.25、0.2、0.1、0.01、0.005或0.001面积%HPLC总有机杂质(相对于HPLC色谱图的总面积)。

[0627] 在其它实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,至少一种式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物,或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载剂。在一些实施例中,所述组合物含有约1重量%到约99重量%的量的式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述百分比基于所述化合物的游离碱和组合物的总重量。在其它实施例中,所述组合物含有不超过约2.0面积%HPLC的总有机杂质,或者在其它实施例中,不超过约1.5、1.25、1、0.75、0.5、0.25、0.2、0.1、0.01、0.005或0.001面积%HPLC总有机杂质(相对于HPLC色谱图

的总面积)。

[0628] 在一些实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,以及式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐,其中相对于合在一起的化合物或其药学上可接受的盐的总重量或合在一起化合物或其药学上可接受的盐的总HPLC峰面积,式I-5的化合物或其药学上可接受的盐占约98%,并且式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐占约2%。在一些实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐以及式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐,其中相对于合在一起的化合物或其药学上可接受的盐的总重量或合在一起化合物或其药学上可接受的盐的总HPLC峰面积,式I-5的化合物或其药学上可接受的盐占约99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、99.95%、99.99%或99.999%,并且式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐约占约1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.01%或0.001%。在一些实施例中,相对于合在一起的化合物或其药学上可接受的盐的总重量,式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐占约100ppm、50ppm、10ppm、1ppm、500ppb、100ppb或10ppb。

[0629] 在一些实施例中,用于所述方法的组合物包括式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,以及式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐,其中相对于合在一起的化合物或其药学上可接受的盐的总重量,式I-5的化合物或其药学上可接受的盐占约99%-99.9999%、99.5-99.9999%、99.6-99.9999%、99.7-99.9999%、99.8-99.9999%、99.9-99.9999%、99.95-99.9999%、99.99-99.9999%或99.999-99.9999%,并且式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐占约10ppm到2%、100ppm到1%、0.0001-0.5%、0.0001-0.4%、0.0001-0.3%、0.0001-0.2%、0.0001-0.1%、0.0001-0.05%、0.0001-0.01%或0.0001-0.001%。

[0630] 在一些实施例中,式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,以及式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐以约98:2、99:1、99.5:0.5、99.6:0.4、99.7:0.3、99.8:0.2、99.9:0.1、99.95:0.05、99.99:0.01或99.999:0.001的比例存在。

[0631] 在一些实施例中,相对于式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l中任一项的化合物或其药学上可接受的盐占HPLC色谱图的约0.01-0.20面积%。在一些实施例中,相对于式I-5的化合物或其药学上可接受的盐,式XX、XX-a、XX-b、XX-c、XX-d、XX-e、XX-f、XX-g、XX-h、XX-i、XX-j、XX-k或XX-l的化合物或其药学上可接受的盐占HPLC色谱图的约0.02-0.18、0.03-0.16、0.05-0.15、0.075-0.13、0.09-0.1、0.1-0.2或0.15-0.2面积%。在一些实施例中,相对于HPLC色谱图的总面积测量HPLC色谱图的前述面积%。

[0632] 在一些实施例中,本发明提供了在以上和在本文中以分离形式描述的任何化合物。如本文使用,术语“分离的”是指化合物以与可能存在于所述化合物的通常环境中的其

它组分分离的形式提供。在某些实施例中，分离的化合物为固体形式。在一些实施例中，分离的化合物为至少约50％纯，如通过合适的HPLC方法所确定。在某些实施例中，分离的化合物为至少约60％、70％、80％、90％、95％、98％、99％、99.5％、99.6％、99.7％、99.8％、99.9％、99.95％、99.99％或99.999％，如通过合适的HPLC方法所确定。适用于本发明的某些化合物的制备方法公开在2013年7月25日公开的US 2013/0190500中，其通过引用由此并入。

[0633] 1.5疾病和适应症

[0634] 如以上讨论，本公开的化合物用于治疗炎性病症。在一些实施例中，以治疗有效量向受试者施用化合物以治疗全身性炎性病症。在一些实施例中，全身性炎性病症是非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、炎性肠道疾病(IBD)、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎(UC)、牛皮癣、IBS(肠易激综合征或痉挛性结肠)、强直性脊柱炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎(RA)、牛皮癣性关节炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、动脉粥样硬化、肺动脉高压、吡哆醇依赖性癫痫、特应性皮炎、酒渣鼻、多发性硬化症(MS)、全身性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、败血症、嗜酸细胞性食管炎、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化肾脏疾病、慢性嗜酸细胞性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、先兆子痫、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征(PCOS)、女性生育力下降、精子活力和能动性下降、或环磷酰胺诱发的出血性膀胱炎。

[0635] 在一些实施例中，本公开的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗全身性疾病、病症或病状。在一些实施例中，全身性疾病、病症或病状是轻链沉积疾病、IgA肾病、终末期肾脏疾病、痛风、假性痛风、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病、创伤性脑损伤、噪声诱发的听力损失、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、原发性胆汁性肝硬变、原发性硬化性胆管炎、子宫平滑肌瘤、结节病或慢性肾脏疾病。

[0636] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

[0637] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0638] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗炎性肠道疾病(IBD)。

[0639] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗克罗恩氏病。

[0640] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗溃疡性结肠炎(UC)。

[0641] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗牛皮癣。

[0642] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗IBS(肠易激综合征)或痉挛性结肠。

[0643] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗强直性脊柱炎。

[0644] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗骨质疏松症。

[0645] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗类风湿性关节炎(RA)。

[0646] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗牛皮癣性关节炎。

[0647] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0648] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗动脉粥样硬化。

[0649] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗肺动脉高压。

[0650] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗吡哆醇依赖性癫痫。

[0651] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗特应性皮炎。

[0652] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗酒渣鼻。

[0653] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗多发性硬化症(MS)。

[0654] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗全身性红斑狼疮(SLE)。

[0655] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗狼疮性肾炎。

[0656] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗败血症。

[0657] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗嗜酸细胞性食管炎。

[0658] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗慢性肾脏疾病(CKD)。

[0659] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗纤维化肾脏疾病。

[0660] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗慢性嗜酸细胞性肺炎。

[0661] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗外源性过敏性肺泡炎。

[0662] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗先兆子痫。

[0663] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗子宫内膜异位症。

[0664] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗多

囊卵巢综合征(PCOS)。

[0665] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗女性生育力下降。

[0666] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗精子活力和能动性下降。

[0667] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗环磷酰胺诱发的出血性膀胱炎。

[0668] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防轻链沉积疾病。

[0669] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防IgA肾病。

[0670] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防终末期肾脏疾病。

[0671] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防痛风。

[0672] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防假性痛风。

[0673] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防糖尿病性肾病。

[0674] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防糖尿病性神经病。

[0675] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防创伤性脑损伤。

[0676] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防噪声诱发的听力损失。

[0677] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防阿尔茨海默氏病。

[0678] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防帕金森氏病。

[0679] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防亨廷顿氏病。

[0680] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防肌萎缩性侧索硬化症。

[0681] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防原发性胆汁性肝硬变。

[0682] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防原发性硬化性胆管炎。

[0683] 在一些实施例中,以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防子宫平滑肌瘤。

[0684] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防结节病。

[0685] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗和/或预防慢性肾脏疾病。

[0686] 在一些实施例中，炎性病症是眼部炎性病症。在一些实施例中，眼部炎性病症是糖尿病性黄斑水肿(DME)、特应性角结膜炎(AKC)、春季性角结膜炎(VKC)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、干眼病(DED)、过敏性结膜炎(AC)、干眼病伴过敏性结膜炎、非感染性前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或手术后眼痛及炎症。

[0687] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以预防放射状角膜切开术后的角膜纤维化，预防外伤后的角膜纤维化或预防感染后的角膜纤维化。

[0688] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)。在一些实施例中，用于治疗的糖尿病性黄斑水肿是非临床上显著的黄斑水肿(Non-CSME)。在一些实施例中，用于治疗的糖尿病性黄斑水肿是临床上显著的黄斑水肿(CSME)。

[0689] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗葡萄膜炎，包含全葡萄膜炎、前葡萄膜炎、后葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎，它们是可能继发于原发性基础疾病的眼部病症。有时与葡萄膜炎相关联的一些病症是贝赛特氏综合征、强直性脊柱炎、莱姆病、结节病和牛皮癣。葡萄膜炎是虹膜、睫状体和脉络膜的炎症。它与视力模糊;看到黑暗的漂浮点(“漂浮物”);眼痛;眼睛发红;和对光的敏感性(畏光)相关联。葡萄膜炎的标准治疗过程是局部使用皮质类固醇，并且在一些情况下使用扩张剂，例如环戊酸酯或免疫调节剂。

[0690] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗特应性角结膜炎(AKC)或春季性角结膜炎(VKC)。

[0691] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0692] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗干眼病(DED)。

[0693] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗过敏性结膜炎(AC)。

[0694] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗DED伴AC。

[0695] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗手术后眼痛及炎症。

[0696] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以预防放射状角膜切开术后的角膜纤维化。

[0697] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以预防外伤后的角膜纤维化。

[0698] 在一些实施例中，以有效量施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐以预防感染后的角膜纤维化。

[0699] 在一些实施例中，用于治疗以上每种炎性疾病或病状的化合物是如以上所述的式I到XX或其子式的化合物，包含表1a、表1b、表2、表3、表4、表5、表6、表7或以上其它表的示范性化合物中的任何一种。在一些实施例中，炎性病症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的表1a或表1b的化合物I-22、I-5或I-6，例如化合物I-22。

[0700] 1.6联合治疗

[0701] 在一些实施例中，以上化合物与第二治疗剂组合使用。在一些实施例中，本公开的化合物可以与一或多种第二治疗剂顺序或同时通过相同的途径或通过不同的施用途径来施用。当顺序施用时，选择施用之间的时间以尤其受益于联合治疗的治疗功效和/或安全性。在一些实施例中，可以首先施用本公开的化合物，然后施用第二治疗剂，或者可替代地，首先施用第二治疗剂，然后施用本公开的化合物。在一些实施例中，本公开的化合物可以与第二治疗剂以相同的持续时间施用，或者可替代地，以相较于第二治疗剂更长或更短的持续时间施用。

[0702] 当同时施用时，本公开的化合物可以与第二治疗剂同时通过相同或不同途径分别施用，或以单一组合物通过相同途径施用。在一些实施例中，本公开的化合物被制备为第一药物组合物，并且第二治疗剂被制备为第二药物组合物，其中第一药物组合物和第二药物组合物同时、顺序或分开施用。在一些实施例中，第二治疗剂的施用的量和频率可以使用用于特定治疗剂的标准剂量和标准施用频率。参见例如医师桌上参考(Physicians' Desk Reference)，第70版，PDR网络(PDR Network)，2015;通过引用并入本文。

[0703] 在一些实施例中，第二治疗剂是白三烯抑制剂、非甾体抗炎药物(NSAID)，类固醇、酪氨酸激酶抑制剂、受体激酶抑制剂、转录因子核受体家族调节剂、HSP90抑制剂、腺苷受体(A_{2A})激动剂、改善病情抗风湿药(DMARDS)、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂、中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、Axl激酶调节剂或其组合。

[0704] 在一些实施例中，第二治疗剂是白三烯抑制剂。在一些实施例中，白三烯抑制剂是孟鲁司特(montelukast)、扎鲁司特(zafirlukast)、普仑司特(pranlukast)、齐留通(zileuton)或其组合。

[0705] 在一些实施例中，第二治疗剂是NSAID。在一些实施例中，NSAID是乙酰水杨酸、二氟尼柳、双水杨酸酯、布洛芬、右布洛芬、奈奥辛(naioxen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮基布洛芬(ketoprofen)、右酮洛芬(dexketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、洛索洛芬(loxoprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、托麦汀(tolmetin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、酮咯酸(ketorolac)、双氯芬酸(diclofenac)、乙酰氯芬酸(aceclofenac)、萘丁美酮(nabumetone)、吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈恶昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、塞内昔布(celecoxib)或其组合。

[0706] 在一些实施例中，第二治疗剂是类固醇。在一些实施例中，类固醇是泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松(methylprednisone)、曲安西龙(triacmcinolone)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)和其前药。

[0707] 在一些实施例中，第二治疗剂是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中，酪氨酸激酶

抑制剂是以下激酶的抑制剂，尤其包含JAK、Syk、JNK/SAPK、MAPK、PI-3K或Ripk2。在一些实施例中，酪氨酸激酶抑制剂是卢佐替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、奥拉替尼(oclactinib)、菲戈替尼(filgotinib)、加诺替尼(ganotinib)、来他替尼(lestaurtinib)、莫罗替尼(momelotinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、帕达克替尼(upadacitinib)、帕菲替尼(peficitinib)、非德替尼(fedratinib)、本塔马皮莫(bentamapimod)、D-JNKI-1(XG-102，AM-111)、普纳替尼(ponatinib)、WEHI-345、OD36、GSK583、艾代拉利司(idelalisib)、考帕昔布(copanlisib)、塔瑟昔布(taselisib)、杜维昔布(duvelisib)、阿普昔布(alpelisib)、乌姆昔布(umbralisib)、达妥昔布(dactolisib)、CUDC-907、恩妥西替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)或其组合。

[0708] 在一些实施例中，第二治疗剂是受体激酶抑制剂，尤其包含EGFR激酶或HER2抑制剂。在一些实施例中，受体激酶抑制剂是吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、来那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、凡德他尼(vandetanib)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奥希替尼(osimertinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、来那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)、帕妥珠单抗(pertuzumab)或其组合。

[0709] 在一些实施例中，第二治疗剂是转录因子核受体家族调节剂，尤其包含PPAR、RXR、FXR或LXR抑制剂。在一些实施例中，抑制剂是吡格列酮(pioglitazone)、贝瑟罗汀(bexarotene)、奥贝胆酸(obeticholic acid)、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)、弗拉沙明(fexaramine)、下胆酰胺(hypocholamide)或其组合。

[0710] 在一些实施例中，第二治疗剂是HSP90抑制剂。在一些实施例中，HSP90抑制剂是加利特皮(ganetespib)、17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素(allylaminogeldanamycin)，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲氨基乙氨基-17-脱甲氧基-格尔德霉素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010或其组合。

[0711] 在一些实施例中，第二治疗剂是腺苷受体2A(A_{2A})激动剂。在一些实施例中，腺苷受体激动剂尤其公开于US 9,067,963，其通过引用并入本文。在一些实施例中，腺苷受体激动剂是LNC-3050、LNC-3015、LNC-3047、LNC-3052或其组合。

[0712] 在一些实施例中，第二治疗剂选自改善病情抗风湿药(DMARDS)。在一些实施例中，DMARDS尤其是托西利单抗(tocilizumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、阿达木单抗(adalimumab)、阿那白滞素(anakinra)、阿巴西普(abatacept)、英利昔单抗(infliximab)、利妥昔单抗(rituximab)、戈利木单抗(golimumab)、阿特斯单抗(uteskinumab)或其组合。

[0713] 在一些实施例中，第二治疗剂是磷酸二酯酶(PDE)抑制剂。在一些实施例中，磷酸二酯酶抑制剂是阿普司特(apremilast)、克里斯巴罗(crisaborole)、皮米斯特(piclimilast)、屈他维林(drotaverine)、布鲁司特(ibudulast)、罗氟司特(roflumilast)、西地那非(sildenafil)、他达拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)或其组合。

[0714] 在一些实施例中，第二治疗剂是中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂。在一些实施例中，中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂尤其是西维来司他(sivelestat)。

[0715] 在一些实施例中，第二治疗剂是Axl激酶调节剂。在一些实施例中，Axl激酶调节剂

是苯美西替尼(bemcentinib)(BGB324或R428)、TP-0903、LY2801653、阿姆瓦替尼(amuvatinib)(MP-470)、伯舒替尼(bosutinib)(SKI-606)、MGCD 265、ASP2215、卡博替尼(cabozantinib)(XL184)、弗雷替尼(foretinib)(GSK1363089/XL880)和SGI-7079。在一些实施例中,Axl激酶调节剂是靶向AXL(例如,YW327.6S2)的单克隆抗体或AXL诱饵受体(例如,GL2I.T)或格列沙替尼(glesatinib)、美司替尼(merestinib)或双Flt3-Axl抑制剂(例如,吉尔特替尼(gilteritinib))。

[0716] 1.7药学上可接受的组合物

[0717] 根据本公开的方法,使用有效治疗或减轻以上提供的病症的严重程度的任何量和任何施用途径以及任何治疗持续时间来施用化合物和组合物。所需的确切量将因受试者而异,这取决于受试者的物种、年龄和一般状况、病症的严重程度、特定的试剂、其施用方式等。优选将化合物调配成剂量单位形式,以易于施用和剂量均匀。如本文使用,表述“剂量单位形式”或“单位剂型”是指适合于待治疗患者的试剂的物理离散单位。然而,将理解,本文所述的化合物和组合物的每日总用量可以由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包含所治疗的病症和病症的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物组合或同时使用的药物,以及医学领域中熟知的类似因素。

[0718] 化合物的药学上可接受的组合物可以经口、经直肠、鞘内、皮下、静脉内、鼻内、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、玻璃体内、局部(例如,通过粉末、软膏或滴剂)、经颊(例如,口服或鼻喷雾剂等)施用给人类和其它动物,这取决于所治疗病状的严重程度。在某些实施例中,本文所述的化合物每天以约0.01mg/kg到约50mg/kg,优选约1mg/kg到约25mg/kg受试者体重的剂量水平经口或肠胃外施用,一天一或多次,以获得所需的治疗效果。在一些实施例中,化合物全身性地施用,例如通过口服或肠胃外施用。

[0719] 口服施用的液体剂型包含但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,诸如例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可以包含佐剂,例如湿润剂、乳化和混悬剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[0720] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和混悬剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳剂,例如1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂包含水、林格氏溶液(U.S.P.)和等渗氯化钠溶液。另外,通常使用无菌的固定油作为溶剂或混悬介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中使用脂肪酸,例如油酸。

[0721] 可注射调配物可以被灭菌,例如通过通过阻菌过滤器过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂(其可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中)。

[0722] 为了延长本文所述的化合物的效应,通常期望减慢所述化合物从皮下或肌内注射

的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体混悬液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率，而溶解速率又可以取决于晶体尺寸和晶体形式。可替代地，通过将化合物溶解或混悬在油媒剂中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物(例如，聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库形式。取决于化合物与聚合物的比例以及所采用的特定聚合物的性质，可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库可注射调配物。皮下储库调配物还用透明质酸酶制备。

[0723] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂，其可以通过将本文所述的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载剂(例如，可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡，其在环境温度下为固体，而在体温下为液体，因此会在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物)混合而制备。

[0724] 用于口服施用的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在此些固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载剂(例如，柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或a)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b)粘合剂，诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c)润湿剂，例如甘油，d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e)缓溶剂，例如石蜡，f)吸收促进剂，例如季铵化合物，g)湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和i)润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包括缓冲剂。

[0725] 相似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述胶囊使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和衣壳(例如，肠溶衣和药物调配领域熟知的其它包衣)制备。它们可以任选地含有遮光剂，并且也可以具有某一组成，使得它们仅在或优选地在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放一或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物质和蜡。相似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂，所述胶囊使用诸如乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0726] 活性化合物也可以与一或多种如以上所述的赋形剂以微囊形式存在。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和衣壳(例如，肠溶衣、控释包衣和药物调配领域熟知的其它包衣)制备。在此些固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如，蔗糖、乳糖或淀粉)混合。按照常规实践，此些剂型还可以包括除惰性稀释剂以外的其它物质，例如压片润滑剂和其它压片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包括缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂，并且也可以具有某一组成，使得它们仅在或优选地在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放一或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物质和蜡。

[0727] 用于本公开的化合物的局部或透皮施用的剂型包含软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载剂和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被认为在本公开的范围内。另外，本文的实施例考虑了使用透皮贴剂，所述透皮贴剂具有向身体提供化合物的受控递送的附加优点。此些剂型可以通过将化合物溶解或分配在适当的介质中来制备。还

可以使用吸收促进剂来增加化合物穿过皮肤的流通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0728] 本公开的化合物还可以局部施用，例如作为滴眼剂或眼科软膏剂例如直接施用到眼部。滴眼剂通常包括有效量的至少一种本文所述的化合物和能够安全地施用于眼睛的载剂。例如，滴眼剂为等渗溶液的形式，并且调节溶液的pH，使得对眼睛没有刺激。在许多情况下，上皮屏障会干扰分子渗透到眼睛中。因此，大多数当前使用的眼科药物补充有某种形式的渗透促进剂。这些渗透促进剂通过松散最优上皮细胞的紧密连接来起作用(伯斯坦(Burstein)，1985，英国眼科学学会会刊(Trans Ophthalmol Soc U K)，104(第4部分)：402-9；阿什顿(Ashton)等人，1991，药理学与实验治疗学杂志(J Pharmacol Exp Ther.)，259(2)：719-24；格林(Green)等人，1971，美国眼科学杂志(Am J Ophthalmol.)，72(5)：897-905)。最常用的渗透促进剂是苯扎氯铵(唐(Tang)等人，1994，药学杂志(J Pharm Sci.)，83(1)：85-90；伯斯坦(Burstein)等人，1980，眼科与视觉科学研究(Invest Ophthalmol Vis Sci.)，19(3)：308-13)，其也可作为防腐剂防止微生物污染。通常添加至最终浓度为0.01-0.05％。

[0729] 在一些实施例中，用于所述方法的化合物可以与环糊精一起调配，例如如美国专利公开号US 2012/0302601中所述，其通过引用并入本文。在一些实施例中，用于药物组合物的环糊精可以选自α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、其衍生物及其组合。特别地，用于所述方法的环糊精选自β-环糊精、γ-环糊精、其衍生物及其组合。

[0730] 在一些实施例中，化合物可以与环糊精或其衍生物(选自羧烷基环糊精、羟烷基环糊精、磺基烷基醚环糊精和烷基环糊精)一起调配。在各个实施例中，环糊精中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[0731] 在一些实施例中，环糊精是α-环糊精或其衍生物。在一些实施例中，α-环糊精或其衍生物选自羧烷基-α-环糊精、羟烷基-α-环糊精、磺基烷基醚-α-环糊精、烷基-α-环糊精及其组合。在一些实施例中，α-环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[0732] 在一些实施例中，环糊精是β-环糊精或其衍生物。在一些实施例中，β-环糊精或其衍生物选自羧烷基-β-环糊精、羟烷基-β-环糊精、磺基烷基醚-β-环糊精、烷基-β-环糊精及其组合。在一些实施例中，β-环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。

[0733] 在一些实施例中，β-环糊精或其衍生物是羟烷基-β-环糊精或磺基烷基醚-β-环糊精。在一些实施例中，羟烷基-β-环糊精是羟丙基-β-环糊精。在一些实施例中，磺基烷基醚-β-环糊精是磺基丁基醚-β-环糊精。在一些实施例中，β-环糊精或其衍生物是烷基-β-环糊精，特别是甲基-β-环糊精。在使用甲基-β-环糊精的一些实施例中，所述β-环糊精是随机甲基化的β-环糊精。

[0734] 在一些实施例中，环糊精是γ-环糊精或其衍生物。在一些实施例中，γ-环糊精或其衍生物选自羧烷基-γ-环糊精、羟烷基-γ-环糊精、磺基烷基醚-γ-环糊精和烷基-γ-环糊精。在一些实施例中，γ-环糊精衍生物中的烷基基团是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。在一些实施例中，γ-环糊精或其衍生物是羟烷基-γ-环糊精或磺基烷基醚-γ-环糊精。在一些实施例中，羟烷基-γ-环糊精是羟丙基-γ-环糊精。

[0735] 当在调配物中与化合物一起使用时，环糊精可以以约0.1w/v到约30％w/v、约0.1w/v到约20％w/v、约0.5％w/v到约10％w/v或约1％w/v到约5％w/v存在。在一些实施例

中，环糊精以约0.1％w/v、约0.2％w/v、约0.5％w/v、约1％w/v、约2％w/v、约3％w/v、约4％w/v、约5％w/v、约6％w/v、约7％w/v、约8％w/v、约9％w/v、约10％w/v、约12％w/v、约14％w/v、约16％w/v、约18％w/v、约20％w/v、约25％w/v或约30％w/v或更大存在。

[0736] 在一些实施例中，例如对于局部或玻璃体内施用，所述化合物可以以约0.05％w/v到约10％w/v、约0.1％w/v到约5％w/v、约0.2％w/v到约4％w/v、约0.3％到约3％w/v、约0.4％w/v到约2％w/v或约0.5％w/v到约1.5％w/v的浓度存在。在一些实施例中，化合物可以以至少约0.05％w/v、约0.1％w/v、约0.2％w/v、约0.3％w/v、约0.4％w/v、约0.5％w/v、约0.6％w/v、约0.7％w/v、约0.8％w/v、约0.9％w/v、约1％w/v、约1.5％w/v、约2％w/v、约3％w/v、约4％w/v、约5％w/v、约6％w/v、约7％w/v、约8％w/v、约9％w/v或约10％w/v的浓度存在。在一些实施例中，所述浓度针对具有环糊精(例如，β-环糊精)的调配物。在一些实施例中，相对于有效治疗病症的确定浓度的化合物，局部施用的量可以是每剂量约20到约100μL、每剂量约30到80μL或每剂量约40到60μL。在一些实施例中，表1a或表1b的化合物I-22、I-5或I-6与β-环糊精(例如，羟丙基-β-环糊精或磺丁基醚-β-环糊精)一起调配。

[0737] 在一些实施例中，所述化合物被调配成滴眼液，例如美国临时专利申请序列号US62/736,417中描述的那些，其全部内容通过引用由此并入。在一些实施例中，所述化合物是I-5。

[0738] 为了可以更充分地理解本文所述的本发明，阐述了以下实例。应当理解，这些实例仅用于说明性目的，而不应以任何方式解释为限制本发明。

[0739] 实例

[0740] 如以下实例中所描绘，以下通用方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可以应用于本文所述的所有化合物以及这些化合物中的每一种的亚类和物种。

[0741] 实例1:糖尿病性黄斑水肿动物模型的治疗

[0742] 糖尿病性黄斑水肿(DME)是视力损失的常见原因。高血糖症会导致视网膜中的羰基应激，从而导致有毒醛的积累，例如甲基乙二醛、4-羟基-反式-2-壬烯醛和丙二醛，它们会诱发眼睛的炎性变化，包含DME的发展。

[0743] 为了评估化合物I-22在糖尿病性黄斑水肿(DME)大鼠模型中的效应，通过腹膜内施用链脲佐菌素(STZ;55mg/kg)在雄性棕色挪威大鼠中诱发1型糖尿病。在STZ施用后四十天，通过测试血糖水平来评估动物是否存在糖尿病。

[0744] 以5mg/mL的预调配无菌溶液形式提供化合物I-22。媒剂是的磷酸钠缓冲液，pH 7.2中的25％羟丙基-β-环糊精溶液(333mOsm/kg)。将患有糖尿病的动物分成十组，以接受媒剂(HPβCD)或化合物I-22。

[0745] 所述研究由三组雄性棕色挪威大鼠组成。在第0天，通过腹膜内注射链脲佐菌素(STZ)在第2和3组中诱发糖尿病和糖尿病性视网膜病变。第1组动物用作非STZ(非糖尿病)未治疗对照。在STZ注射后六周和八周，分别向第2组和第3组中的大鼠的两只眼睛玻璃体内施用媒剂(3.5μL)和化合物I-22(每只眼睛17.5μg;3.5μL)。评估临床观察(每天)、体重(每周)、定性食物消耗和血糖水平(每周)。为了评价视网膜病变，在第8、9和10周进行视网膜电图(ERG)，并且在第6周以及第8、9和10周在给药之前进行光学相干断层扫描(OCT)和眼底荧光血管造影(FFA)。在STZ施用后10周对动物实施安乐死，并且收集眼睛以进行组织病理学评价。

[0746] 由链脲佐菌素引起的糖尿病性视网膜病变的诱发

[0747] 禁食过夜后,通过腹膜内施用55mg/kg STZ诱发1型糖尿病。在注射之前,通过将STZ(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich Corp),圣路易斯,密苏里州,目录号S0130)溶解在柠檬酸盐溶液(参见以下)中,然后使用0.2μm注射器过滤器(颇尔生命科学(Pall Life Sciences),安阿伯,密西根州,目录号PN4192)过滤STZ溶液来制备STZ给药溶液(27.5mg/mL)。重构后大约30分钟内将STZ给药溶液用于注射。

[0748] 通过将1.9g柠檬酸(西格玛奥德里奇公司,圣路易斯,密苏里州,目录号C0759)与1L 0.9%注射用氯化钠(赫士睿(Hospira)NDC0409-7983-02,批号62-034-JT)混合,用氢氧化钠(西格玛奥德里奇公司,圣路易斯,密苏里州,目录号S2770,针对1N NaOH)将pH值调节到4.5,然后使用0.2μm注射器过滤器过滤STZ溶液来制备用于STZ的重构的柠檬酸盐溶液(0.01M)。将本柠檬酸盐溶液在室温下储存,并在制备两周内用于重构STZ。

[0749] 临床观察

[0750] 在整个生命阶段(驯化和治疗期),每天对个体动物记录一次临床观察,包含发病率、死亡率以及毒性或药理效应的明显征兆。记录所有临床异常征兆。

[0751] 体重

[0752] 在给药之前、其后每周以及尸检之前称重大鼠。

[0753] 食物消耗

[0754] 每周对食物消耗进行定性评估。

[0755] 血糖确定

[0756] 在STZ施用之前、其后每周和尸检时,通过血糖仪(AlphaTrak血糖监测系统,雅培制药(Abbott Laboratories),北芝加哥,伊利诺伊州)确定非空腹血糖水平。

[0757] OCT、FFA和ERG

[0758] 在第55、62和69天进行视网膜电图(ERG)。在整夜暗适应后,两只眼睛用1%托吡卡胺(tropicamide)扩张。在程序之前,用异氟烷麻醉动物。通过RETevet(LKC技术公司(LKC Technologies,Inc.))记录对光刺激的ERG反应(8.0cd·s/m^2)。报告了a波和b波的隐式时间和幅度。与在测试物品施用(～第40天)之前未进行ERG的方案相比,存在着偏差。偏差对研究的结论没有影响。不需要基线ERG测量来确定测试物品的功效。将62天ERG评估添加到研究中。

[0759] 光学相干断层扫描(OCT)和眼底荧光血管造影(FFA)在第41天(给药前)和第56、63和70天(给药后开始)进行。两只眼睛用1%托吡卡胺扩张。在程序之前,麻醉动物(通过克他命/甲苯噻嗪肌内注射)。

[0760] 通过OCT(Envisu R-Class,Leica/Bioptogen)扫描每个动物中的两只眼睛的视网膜。使用Bioptigen InVivoVue Reader软件测量大约包含外丛状层(OPL)、外核层(ONL)和光感受器内节(IS)的视网膜中间层的厚度。对于每只眼睛,将四(4)个数字卡尺随机放置在OPL和IS之间的横截面图像上,远离视神经;并且将测量导出到微软(Microsoft)Excel文件。使用微软Excel从四(4)个测量计算每个视网膜的平均厚度。

[0761] 对于FFA,腹膜内注射～1.5mL/kg荧光素(AK-FLUOR®荧光素注射液,USP,10%,NDC 17478253-10)以可视化视网膜血管。从每个动物的两只眼睛获取视网膜血管造影片(Micron IV,Phoenix Phoenix Research Labs),并且对图像进行人工评分,以评估视网膜

血管渗漏，评分标度为0到4(0-正常，1-轻微，2-轻度，3-中度，4-重度)。

[0762] 尸检

[0763] 在第71天对动物实施安乐死。将每个动物的两只眼睛摘除眼球，并且在改良戴维森氏溶液中固定过夜，然后转移到10％中性缓冲福尔马林中，以在测试设施处进行组织病理学处理和评价。屠体无需进一步分析即可处置。

[0764] 组织病理学

[0765] 将固定后的眼睛脱水并包埋在石蜡中。切成3到5μm厚的切片，并用苏木精和曙红染色。由通过职业认证的兽医病理学家经由光学显微镜对载玻片进行评价。对异常进行描述，例如炎症(白细胞增加)和新血管形成，并且半定量地将其评分为正常(0)、轻微(1)、轻度(2)、中度(3)和重度(4)。对每只眼睛六个逐层切片进行评价。

[0766] 统计分析

[0767] 使用微软Excel计算平均值和标准偏差。使用GraphPad Prism 5(GraphPad软件，圣地亚哥，加利福尼亚州)进行统计分析。由于组规模较小，因此假定了方差齐性。通过单因素方差分析(ANOVA)并随后进行杜纳氏测试来分析连续的正常数据。通过克鲁斯卡尔-沃利斯测试并随后进行杜氏测试来分析非参数数据。在后期测试中，将第1组和第3组分别与第2组进行比较。P值<0.05被认为是统计学显著的。

[0768] 结果

[0769] 如所预期，与非糖尿病对照大鼠(第1组)相比，从STZ施用后一周到研究结束，STZ注射大鼠表现出血糖水平升高以及体重减轻(和体重增加)。与第1组相比，媒剂治疗糖尿病组(第2组)中的大鼠在STZ注射后8、9和10周通过OCT表现出延迟的ERG a波和b波以及视网膜中间层增厚。第2组中，在STZ注射后8周和9周也观察到血管渗漏(FFA)增加。对于这些参数(体重、葡萄糖水平、ERG、OCT或FFA)，在测试物品治疗的第3组和媒剂治疗的第2组之间未观察到统计学上的显著差异。

[0770] 对STZ注射后十周收集的眼组织进行的组织病理学估计显示，与非糖尿病第1组相比，媒剂治疗第2组中的视网膜厚度、血管分布和中性粒细胞浸润增加。与媒剂治疗第2组相比，化合物I-22治疗第3组中的视网膜病变的严重程度显著降低。

[0771] 与非糖尿病大鼠(第1组)相比，在糖尿病大鼠(第2组)中观察到视网膜厚度、血管分布和中性粒细胞浸润的增加。与媒剂治疗糖尿病大鼠(第2组)相比，I-22治疗糖尿病大鼠(第3组)中的每例视网膜病变的严重程度均有降低，其中视网膜层厚度和中性粒细胞浸润的减少是统计学显著的。在第8周，在STZ诱发的大鼠模型中，视网膜厚度和血管渗漏略有增加。对照组的平均血管评分为3.0，而化合物I-22治疗组中的平均血管评分为2.47(p<0.05)。在第9周，OCT显示，化合物I-22治疗组中的平均视网膜厚度为82.3μm，而媒剂治疗组中的平均视网膜厚度为83.3μm。化合物I-22治疗组中的视网膜厚度在第9和10周减少，但与媒剂治疗组相比是统计学不显著的。

[0772] 基于显微镜可见变化的评分的视网膜厚度变化的进一步分析还显示，与媒剂治疗大鼠相比，用化合物I-22治疗的糖尿病大鼠中的视网膜厚度减少。评分使用以下内容：0＝正常，1＝最小显微镜可见变化；2＝轻度显微镜可见变化；3＝中度显微镜可见变化。**p<0.01统计分析通过非参数杜氏多重比较并随后进行克鲁斯卡尔-沃利斯测试进行。用化合物I-22进行的治疗导致视网膜厚度的静态显著减少。

[0773] 在第10周的组织病理学评估显示,化合物I-22治疗组中的视网膜厚度显著减少(p<0.0001)。这种视网膜炎症的减少伴随着相较于媒剂的中性粒细胞浸润的显著减少(基于视网膜的显微切片的评估)。评分基于以下内容:0=正常,1=最小显微镜可见变化;2=轻度显微镜可见变化;3=中度显微镜可见变化。**p<0.01统计分析通过非参数杜氏多重比较并随后进行克鲁斯卡尔-沃利斯测试进行。

[0774] 还评估了视网膜的显微切片的血管渗漏。用化合物I-22进行的治疗抑制了糖尿病诱发的视网膜血管变化,如化合物I-22治疗组中的视网膜血管评分相较于媒剂降低36%(p<0.05)所指示。然而,与媒剂相比,视网膜血管减少是统计学不显著的。视网膜血管性基于以下评分:0=正常,1=最小显微镜可见变化;2=轻度显微镜可见变化;3=中度显微镜可见变化。相对于非糖尿病对照组,STZ不会诱发ERG变化,在化合物I-22或媒剂治疗组中也不会诱发任何ERG变化。

[0775] 在糖尿病化合物I-22治疗组和媒剂治疗组之间观察到血管渗漏减少,但是减少没有达到统计学显著性。另外,尽管在用化合物I-22治疗后观察到显著的组织病理学改善,但是在用化合物I-22治疗后,ERG、OCT或FFA未表现出统计学显著效应。

[0776] 讨论和结论

[0777] 本10周研究成功地在大鼠中诱发了糖尿病性视网膜病变。组织病理学评分显示,与载剂治疗糖尿病大鼠相比,化合物I-22治疗糖尿病大鼠中的视网膜病变的严重程度在统计学上显著降低。有趣的是,临床评价(ERG、OCT或FFA)未表现出统计学显著的“测试物品”效果。

[0778] 总之,数据表明,醛的螯合表示了一种治疗糖尿病的眼科炎性后遗症的新颖治疗性方法。在本DME模型中,化合物I-22减少了视网膜炎症,阻断了中性粒细胞浸润并且阻断了视网膜血管变化。化合物I-22在视网膜中也耐受良好。

[0779] 实例2:葡萄膜炎动物模型的治疗

[0780] 进行了体内研究,以评估玻璃体内施用化合物I-22在内毒素诱发的葡萄膜炎大鼠模型中的功效,内毒素诱发的葡萄膜炎是NIU研究的最合适模型中的一个(Smith(斯密斯)等人,1998)(毒理学研究(Toxikon Study)16-04078-N1)。通过单足垫注射LPS(100μL)在雌性路易(Lewis)大鼠(n=10/组)中诱发眼部炎症(赫伯特(Herbort)等人,1988,格拉夫氏临床与实验眼科档案(Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol)226:553-558)。在LPS施用一小时内,向每只眼睛(25μg/只眼睛)玻璃体内施用化合物I-22(5mg/mL),或在LPS注射后1、3、7、10和17小时向两只眼睛局部施用化合物I-22。平衡盐溶液(BSS)用作载剂对照。在研究开始之前和LPS施用后六和24小时进行视网膜检查,并基于视网膜血管病变和视网膜出血、渗出和脱离的评估,使用德雷兹(Draize)和麦克唐纳德·夏达科(McDonald Shadduck)联合评分系统进行评分。

[0781] 在研究期间评价的参数包含眼睛前节和后节的变化。

[0782] 内毒素诱发的葡萄膜炎是通过将脂多糖(LPS;100μL)单次注射到一个后足垫而产生的。在LPS注射后1、3、7、10和17小时,每组十(10)个雌性路易大鼠的两只眼睛局部接受对照(平衡盐溶液,BSS)或测试物品(化合物I-22)。在每个给药时间点,将两滴(每滴5μL,相隔大约两分钟,总计10μL/只眼/次给药)滴入动物的每只眼睛。在LPS注射后一小时,每组十个雌性路易大鼠的每只眼睛通过单次玻璃体内注射(IVT)接受对照(BSS)或化合物I-22。每只

眼睛接受5μL媒剂或测试物品。

[0783] 用1-3.5％异氟烷麻醉动物以进行眼科检查。根据德雷兹和麦克唐纳德·夏达科联合评分系统和眼后节评分标度，使用裂隙灯生物显微镜以及间接检眼镜或手术显微镜在给药前对每个动物的两只眼睛进行评价。在进行眼部检查之前，所有瞳孔都用1％托吡卡胺滴眼液扩张。本研究仅使用未表现出眼睛刺激、眼睛缺陷或既有角膜损伤征兆的大鼠。

[0784] 给药后程序：

[0785] 眼科检查：

[0786] LPS施用后大约六和24小时，使用裂隙灯生物显微镜和手术显微镜或经由间接检眼镜对每个动物的两只眼睛进行眼科检查。在进行眼科检查之前，瞳孔用1％托吡卡胺滴眼液扩张。

[0787] 统计分析：

[0788] 使用单因素ANOVA分析来自本研究的定量、连续数据。必要时使用替代或另外的统计方法。仅当偶然导致的差异的概率等于或小于5％(p<0.05)时，对照和治疗动物之间的差异才被认为是统计学显著的。进一步评估参数的统计学显著差异的生物学意义。

[0789] 结果

[0790] LPS施用后大约六和24小时，评估来自眼科检查的总评分。总评分是来自评价标准的评分之和。

[0791] LPS施用后大约六小时，局部)接受化合物I-22的大鼠的总眼科检查评分显著低于局部接受对照的大鼠(p<0.05)。LPS施用后大约24小时，局部接受化合物I-22的大鼠的总评分显著低于局部接受对照的大鼠(p<0.05)。

[0792] 在IVT施用测试物品后，在LPS施用后大约六和24小时，IVT接受化合物I-22的大鼠的眼科检查评分显著低于IVT接受对照的大鼠(p<0.05)。

[0793] 局部给药组的眼科检查评分的分析显示，在LPS施用后大约六小时，相对于局部对照给药的大鼠，局部化合物I-22给药的大鼠具有统计学较低评分。LPS施用后大约24小时，局部接受化合物I-22的大鼠的眼科检查评分显著低于局部对照组。在LPS施用后大约六和24小时，相对于IVT对照给药的大鼠，大鼠在IVT化合物I-22给药时表现出显著更低的评分。

[0794] 如图2所示，相对于媒剂对照，化合物I-22治疗(IVT)动物的平均视网膜检查评分之和显著降低。

[0795] 在相同的研究中，将化合物I-5的功效与化合物I-22的功效进行比较。在LPS诱发后第1、3、7、10和17小时，向眼睛局部施用化合物I-5，或在LPS诱发后一小时通过单次玻璃体内(IVT)注射(每组n＝10)化合物I-5，与化合物I-22相同。LPS注射后6和24小时进行眼部检查。使用德雷兹和麦克唐纳德·夏达科联合评分系统对前节进行评分，并使用0到1(玻璃体、视盘、视网膜血管)和0到4(视网膜和脉络膜出血、渗出和脱离)标度对后节进行评分。通过ANOVA并随后进行图基氏(Tukey)事后测试来确定来自媒剂对照的统计学显著性。

[0796] 在局部(TO)施用化合物I-5或化合物I-22后的6小时和24小时，与媒剂相比，眼部检查评分显著改善。在化合物I-5或化合物I-22治疗组中，总眼部炎症、前房炎症和视网膜-脉络膜炎症评分均较低。在IVT施用化合物I-5或化合物I-22后，与媒剂相比，眼部检查评分也显著改善。与媒剂相比，化合物I-5和化合物I-22治疗组中的玻璃体内施用的总眼部炎症、前房炎症和视网膜-脉络膜炎症均较低。

[0797] 总的来说，化合物I-5和化合物I-22减轻了大鼠EIU模型中的炎症征兆。与局部施用相比，玻璃体内施用测试物品产生了具有更大统计学显著性的结果。化合物I-5和化合物I-22在EIU模型中均表现出阳性反应，其中化合物I-22的阳性反应比化合物I-5略高。

[0798] 实例3：用于在患有干眼病的受试者中评估I-5滴眼液(0.25％和0.1％)相较于媒剂的安全性和功效的多中心、2b期、随机、双盲、平行组、媒剂对照的临床研究

[0799] 缩略语

[0800] CAE：受控不利环境

[0801] GMP：良好生产规范

[0802] ICH：人用药品技术要求国际协调会

[0803] OD：右眼

[0804] OS：左眼

[0805] OU：双眼

[0806] PRN：根据需要

[0807] QD：每天一次

[0808] QID：每天四次

[0809] QS：足量

[0810] 目标：

[0811] ●评价I-5滴眼液(0.25％和0.1％)对干眼病的征兆和症状终点的基线到第2、4、8和12周变化评分的功效。

[0812] ●评价I-5滴眼液(0.25％和0.1％)相对于治疗干眼病的征兆和症状的媒剂的功效终点的效应量，以确认3期研究的终点选择和样本量。

[0813] ●评价I-5滴眼液(0.25％和0.1％)相对于治疗干眼病的征兆和症状的安全性和耐受性。

[0814] 研究产品：

[0815] 1)I-5滴眼液(0.25％)

[0816] 2)I-5滴眼液(0.1％)

[0817] 3)媒剂滴眼液

[0818] 在2b期研究中，I-5按照说明中所述调配成滴眼液。

[0819] 持续时间：受试者的参与时间估计为大约14周(98天)。

[0820] 剂量/给药方案/滴注/应用/用途：

[0821] 筛查：在第1次和第2次访视之间，所有受试者的两只眼睛均接受连续14(±2)天的QID自施用流入(run-in)(媒剂)滴眼剂。

[0822] 治疗：在12周(84±3天)治疗期期间，通过双侧局部眼部给药QID施用浓度为0.1％、0.25％的I-5滴眼液或媒剂滴眼液。在第2次访视的后CAE®评估之后，将受试者随机分到三个治疗组(1:1:1)中的一个以接受研究药物。

[0823] 访视时间表总结：大约14周的期间内的六次访视

[0824] ●第1次访视＝第-14±2天，CAE®筛查

[0825] ●第2次访视＝第1天，CAE®确认/基线

[0826] ●第3次访视＝第15±2天，2周随访

[0827] ●第4次访视＝第29±2天,4周随访

[0828] ●第5次访视＝第57±3天,8周随访

[0829] ●第6次访视＝第85±3天,12周CAE®随访和研究退出

[0830] 病状/疾病:干眼病(DED)

[0831] 纳入标准:治疗受试者基于以下标准:

[0832] 1.至少18岁,任意性别,任意种族;

[0833] 2.提供书面知情同意书并签署健康信息携带和责任法案(HIPAA)表;

[0834] 3.在第1次访视之前,有至少六个月的报告干眼历史;

[0835] 4.在第1次访视的六个月内,有使用或希望使用滴眼剂治疗干眼症状的历史;

[0836] 5.在第1次访视和第2次访视前CAE®时,至少一种症状的OraCalibra®眼部不适和4症状调查表上的报告评分≥2;

[0837] 6.在第1次访视和第2次访视时,席尔梅尔氏测试评分≤10mm且≥1mm;

[0838] 7.在第1次访视和第2次访视前CAE®时,泪液膜破裂时间(TFBUT)≤5秒;

[0839] 8.在第1次访视和第2次访视前CAE®时,至少一个区域(例如,下部、上部、中部)的角膜荧光素染色评分≥2;

[0840] 9.在第1次访视和第2次访视前CAE®时,基于下部、上部、中部区域的总和的总角膜荧光素染色评分≥4;

[0841] 10.在第1次访视和第2次访视前CAE®时,基于颞部和鼻部区域的总和的总丽丝胺绿结膜评分≥2;

[0842] 11.在第1次访视和第2次访视时,表现出的对CAE®的反应定义如下:

[0843] A.在CAE®暴露后,至少一只眼睛的下部区域的荧光素染色增加至少≥1点;

[0844] B.在CAE®暴露期间,报告了至少一只眼睛在两个或两个以上连续时间点的眼部不适评分≥3(如果受试者的某一只眼睛在时间＝0时的眼部不适等级为3,则她/他必须报告所述眼睛的连续两次测量的眼部不适等级为4)。注意:受试者在时间＝0时的眼部不适评分不能为4);

[0845] 12.至少一只眼睛,同一只眼睛,满足以上6、7、8、9、10和11的所有标准。

[0846] 排除标准:基于以下标准排除受试者:

[0847] 1.在第1次访视时,有任何临床上显著的裂隙灯发现,其可能包含活动性睑缘炎、睑板腺功能障碍(MGD)、睑缘炎症或需要治疗的活动性眼部过敏,和/或研究者认为其可能干扰了研究参数;

[0848] 2.在第1次访视时,被诊断为正患有眼部感染(细菌性、病毒性或真菌性)或活动性眼部炎症;

[0849] 3.在第1次访视的七天内佩戴过隐形眼镜,或在研究期间预期使用隐形眼镜;

[0850] 4.在第1次访视的2小时内使用任何滴眼剂;

[0851] 5.在最近12个月内进行了激光辅助原位角膜磨削术(LASIK);

[0852] 6.在第1次访视的90天内使用0.05%环孢霉素或5.0%利非司特(lifitigrast)滴眼液;

[0853] 7.在研究期间有任何计划的眼部和/或眼睑手术,或在第1次访视的6个月内有任

何眼部手术；

[0854] 8.在研究期间一直使用或预期使用临时泪点塞，但在第1次访视的30天内仍不稳定；

[0855] 9.目前正在服用任何局部眼科处方(包含用于青光眼的药物)或非处方(OTC)溶液、人工泪液、凝胶或洗涤液，并且在试验期间不能中止使用这些药物(不包含允许用于研究的进行的药物)；

[0856] 10.在第1次访视时，双眼的矫正视力大于或等于最小分辨角的对数(logMAR)+0.7，如糖尿病性视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)标度所评估；

[0857] 11.曾经怀孕、哺乳或计划怀孕的女性；

[0858] 12.如果有生育能力，不愿在第1次访视和第6次访视接受尿液妊娠测试(或提前终止访视)。无生育能力被定义为永久性绝育的女性(例如，已经进行子宫切除或输卵管结扎)或绝经后的女性(连续12个月没有月经)；

[0859] 13.没有使用可接受的节育手段；可接受的避孕方法包含：激素——口服，可植入，可注射或经皮避孕药；机械性——杀精子剂与屏障(例如，避孕膜或避孕套)结合使用；子宫内避孕装置(IUD)；或伴侣进行手术绝育的有生育能力的男性或女性。对于没有性活动的男性或女性，禁欲被认为是适当的节育方法；然而，如果受试者在研究期间进行了性活动，则他/她必须同意在研究的其余时间中使用以上定义的适当节育措施；

[0860] 14.对测试物品或其组分具有已知的过敏和/或敏感性；

[0861] 15.研究者认为有可能使受试者处于重大风险，混淆研究结果或显著干扰受试者参与研究的状况或情形；

[0862] 16.目前参与了研究药物或装置研究，或在第1次访视的30天内使用了研究药物或装置；

[0863] 17.先前使用过I-5滴眼液；

[0864] 18.目前正在使用任何已知会引起眼部干燥的药物，但在第1次访视之前的至少30天未依照稳定的给药方案使用；

[0865] 19.无法或不愿意遵循指示，包含参与所有研究评估和访视。

[0866] 在研究中使用了以下功效度量和终点：

[0867] ●丽丝胺绿染色(OraCalibra®标度)；区域：下部、上部、中部、颞部、鼻部、角膜和、结膜和以及总眼睛评分)

[0868] ●荧光素染色(OraCalibra®标度)；区域：中部、上部、下部、颞部、鼻部、角膜和、结膜和以及总眼睛评分)

[0869] ●泪液膜破裂时间

[0870] ●不麻醉的席尔梅尔氏测试

[0871] ●OraCalibra®眼部不适标度

[0872] ●OraCalibra®眼部不适和4症状调查表

[0873] ●眼表疾病指数(OSDI)©

[0874] ●SANDE调查表

[0875] ●泪液渗透压

[0876] 安全措施：

[0877] ●视力

[0878] ●裂隙灯估计

[0879] ●不良事件查询

[0880] ●眼内压(IOP)

[0881] ●扩张眼底镜

[0882] 一般统计方法和分析类型

[0883] 样本量

[0884] 使用DED Hybrid CAE研究设计和其它开发计划以及观察到的治疗四周后相较于基线的变化的I-5的2a期中的效应量，基于之前的2期和3期临床试验结果，选择每组100的研究样本量。认为本样本量足以评估I-5相对于媒剂的DED征兆和症状终点的效应量，以确认终点选择和I-5的3期研究所需的样本量。每组样本量为100，在α＝0.05时提供90％效能，以检测到下部丽丝胺绿染色的效应量为0.26(Ora Calibra®标度)(假设通用标准偏差为0.56)，并且眼部不适的效应量为0.44(使用Ora Calibra®眼部不适标度进行评估，假设通用标准差为0.97)。

[0885] 功效分析

[0886] ●评价DED征兆和症状终点(前CAE和CAE终点)的I-5的基线到第2、4、8和12周的变化评分。每个终点以双侧α水平0.05进行分析，并且在本研究中未控制总体I型错误。

[0887] ●评价DED征兆和症状终点(前CAE和CAE终点)的I-5相对于媒剂的基线到第2、4、8和12周的变化评分，以确认主要结果参数的终点选择和I-5的3期研究的样本量。

[0888] ●对DED征兆和症状终点(前CAE和CAE终点)的I-5相对于媒剂的基线到第2、4、8和12周的变化评分的效应量进行子组分析[统计分析计划(SAP)中对子组进行了前瞻性详细说明]。

[0889] 表A:受试者处置总结

[0890]

	I-5 (0.1%) N = 100	I-5 (0.25%) N = 100	媒剂 N = 100	所有受试者 N = 300
意向治疗人群	100 (100.0%)	100 (100.0%)	100 (100.0%)	300 (100.0%)
符合方案人群	97 (97.0%)	86 (86.0%)	98 (98.0%)	281 (93.7%)
安全人群	100 (100.0%)	100 (100.0%)	100 (100.0%)	300 (100.0%)
研究完成				
完成	97 (97.0%)	88 (88.0%)	99 (99.0%)	284 (94.7%)
中止	3 (3.0%)	12 (12.0%)	1 (1.0%)	16 (5.3%)
研究取消的原因				
不良事件	2 (2.0%)	10 (10.0%)	0	12 (4.0%)
管理原因	1 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)
由受试者取消	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)
其它	0	1 (1.0%)	0	1 (0.3%)

[0891] 2b期数据在以上图1到8和表中示出。

[0892] 来自2b期临床试验的主要观察

[0893] 1.跨多种征兆和症状证明的从2b期开始的

[0894] ●在0.25％组的第一研究终点(第2或4周)，观察到相对于媒剂的大多数效果(>50-100％)：

[0895] ○4个症状终点中有3个早期起效呈阳性：ODS、OD4SQ、OSDI

[0896] ■SANDE呈阴性

[0897] ○4个征兆终点中有3个早期起效呈阳性：丽丝胺绿总评分、荧光素总评分、泪液渗透压

[0898] ■TFBUT®呈阴性(满足第4周的定义)

[0899] ■在第12周仅席尔梅尔氏测试评估

[0900] 2.剂量反应显示在0.1％和0.25％剂量强度之间

[0901] 3.0.1％I-5在较后的时间点匹配较高的剂量效应

[0902] ●最明显的效应具有征兆(尤其是眼部染色)

[0903] ●0.25％组的合规性最差(8％不合规，而0.1％组中3％不合规，媒剂组中1％不合规)

[0904] 4.媒剂效应随着研究持续而增加

[0905] ●观察到的最明显的效应具有征兆(尤其是眼部染色)

[0906] ●DED的正常模式，有大约两到三个月的平台期

[0907] ●预计2b期中的QID媒剂会增强这种效应

[0908] 表B：2b期临床试验结果热图：复制了广泛的2a期活性

[0909]

瑞普洛莎(Reproxalap)2b 期 DED 结果热图 仅具有观察数据的意向治疗(ITT)人群 非 CAE 和前 CAE 终点特异性最坏眼睛(适用时)		**p-值键** p<0.05 =A p<0.10 =B p<0.15 =C 错误信号= N/A			**瑞普洛莎 0.1%**					**瑞普洛莎 0.25%**				
			药物趋势？	剂量趋势？	效应量>0.5	相对于媒剂：p 值，ANCOVA				效应量>0.5	相对于媒剂：p 值，ANCOVA			
						V3	V4	V5	V6		V3	V4	V5	V6
症状度量														
眼部不适标度		(0-4)	√	√	√					√				
OD 和 4 症状调查表：	总眼部不适	(0-5)	√	√	√				C	√				A
	灼烧	(0-5)	√			N/A	B				N/A			
	干涩	(0-5)	√	√	√					√	C			A
	砂砾感	(0-5)	√	√						√				C
	刺痛	(0-5)	√	√				B	C		C			A
眼表疾病指数(OSDI)		(0-100)	√	√		N/A								
SANDE 调查表	严重程度	(0-100 mm)	√	√				N/A		√				B
	频率	(0-100 mm)	√		√					√				
征兆度量														
丽丝胺绿染色：	总评分(所有五个区域)	(0-20；Σ 5x)	√	√	√					√				
	角膜总评分(下部、上不和中部)	(0-12；Σ 3x)	√	√	√					√	C			

[0910]

	结膜总评分(鼻部和颞部)	(0-8;Σ2x)	√	√						√				C
	下部	(0-4)	√	√										
	上部	(0-4)		√	√			N/A			A		N/A	N/A
	中部	(0-4)	√	√		N/A		N/A		√	N/A			
	颞部	(0-4)	√	√						√		B		
	鼻部	(0-4)	√	√		N/A	N/A	B		√				C
	荧光素染色:	总评分(所有五个区域)	(0-20;Σ5x)	√		√					√	B			
		角膜总评分(下部、上不和中部)	(0-12;Σ3x)	√		√					√	A			N/A
		结膜总评分(鼻部和颞部)	(0-8;Σ2x)	√	√		N/A			B				B	
		下部	(0-4)	√								C			
		上部	(0-4)			√				N/A	√			N/A	N/A
		中部	(0-4)	√	√	√	N/A			N/A	√				N/A
		颞部	(0-4)	√	√		N/A	N/A				B		B	
		鼻部	(0-4)	√	√		N/A			A			C	A	B
	泪液膜破裂时间		(秒)		√	√	N/A	N/A			√	N/A			N/A
	席尔梅尔氏测试		(mm)	√	√	√					√				
	渗透压		(mOsm/L)	√		√									

[0911] ^错误的信号定义为效应不如媒剂,或相对于基线而言恶化

[0912] 实例4:7天DSS诱发的急性溃疡性结肠炎模型

[0913] 进行研究,以评价葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的急性溃疡性结肠炎(UC)模型中测试化合物对雌性瑞士韦伯斯特小鼠的效应。

[0914] 介绍

[0915] 摄入3%到10%DSS后六到十天内,小鼠会出现急性结肠炎,具有腹泻、肉眼可见直肠出血和体重减轻的征兆(冈山(Okayasu),1990)。由这种治疗引起的总体变化和组织病理学变化类似于在人类溃疡性结肠炎中发生的变化,溃疡性结肠炎是炎性肠道疾病的子集(冈山,1990;迈克德莫特(MacDermott),1992;库珀(Cooper),1993)。在人类IBD治疗中有效的化合物在本模型中具有活性,并且其被用于研究潜在的新疗法(阿克塞尔松(Axelsson),1998;埃格(Egger),1999;米切利(Miceli),1999)。

[0916] 总结

[0917] 研究中使用了六到八周龄的雌性瑞士韦伯斯特小鼠。在研究第-3天等级入组时,这些小鼠重大约20到27克(平均23g)。

[0918] 将葡聚糖硫酸钠(DSS;斯百全(Spectrum),目录号DE136,批号2DC0020)在室温下保存,直到添加到适当体积的无菌过滤水(VetOne,批号B1712033)中,以制备3%DSS溶液。

[0919] 测试物品为:化合物I-5、化合物I-22和化合物I-6。

[0920] 口服(PO)给药的测试物品被以10mL/kg提供用于主要研究,是在甲基纤维素媒剂(MC:Sigma,批号SLBM2910V)中制备的。

[0921] 以10mL/kg IP给药的化合物I-6是通过将20%w/v Captisol®溶于具有无水磷酸氢二钠和一水磷酸二氢钠硫酸钠的无菌盐水溶液中而在磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)媒剂(Captisol®)中制备的。添加NaOH以将pH调节到7.3。

[0922] 环孢霉素A(CsA:Teva)是在Kolliphor EL(Sigma)/1%羧甲基纤维素中制备的,以用于以10mL/kg PO给药。

[0923] 剂量和治疗组示出在表C中。在研究第-3至6天,第8、9和10组中的小鼠通过口服(PO)途径分别进行化合物I-5(200mg/kg)、化合物I-22(200mg/kg)或化合物I-6(200mg/kg)BID给药。在研究第0天,第2至11组开始使用3%DSS的饮用水溶液。在研究第5天,用普通饮用水代替DSS水,持续研究的其余时间。在研究第0至6天,第3、5、6和7组中的小鼠分别进行PO媒剂(MC)、化合物I-5(200mg/kg)、I-22(200mg/kg)或I-6(200mg/kg)PO、BID给药,并且和第2和11组中的小鼠通过腹膜内(IP)途径分别进行IP媒剂[SBECD(Captisol®)]或I-6(100mg/kg)QD给药。阳性对照小鼠在第0至6天进行环孢霉素A(CsA,75mg/kg)进行PO、QD给药。第1组动物用作幼稚对照。在研究第7天,对小鼠进行安乐死以进行尸检和组织收集。基于动物体重测量、结肠长度和重量、结肠重量/长度比、结肠内容物评分、疾病活动指数(DAI)评分(体重减轻百分比、粪便硬度、潜血/肉眼可见血和总评分)以及结肠(整个、近端和远端)的组织病理学检查来评价功效。主要研究中的所有动物都存活到预定的终止时间。

[0924] 表C:组和治疗信息

[0925]

组	N	DSS	治疗	剂量水平(mg/kg)	给药途径	方案[1]	给药日	剂量体积(mL/kg)[2]
1	5	N	幼稚	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	10	3%	媒剂(SBECD)	N/A	IP	QD	D0 至 D6	10
3	10	3%	媒剂(MC)	N/A	PO	BID	D0 至 D6	10
4	10	3%	CsA	75	PO	QD	D0 至 D6	10
5	10	3%	化合物 **I-5**	200	PO	BID	D0 至 D6	10
6	10	3%	化合物 **I-22**	200	PO	BID	D0 至 D6	10
7	10	3%	化合物 I-6	200	PO	BID	D0 至 D6	10
8	10	3%	化合物 **I-5**	200	PO	BID	D(-3)至 D6	10
9	10	3%	化合物 **I-22**	200	PO	BID	D(-3)至 D6	10

[0926]

10	10	3%	化合物 I-6	200	PO	BID	D(-3)至 D6	10
11	10	3%	化合物 I-6	100	IP	QD	D0 至 D6	10

[0927] [1]BID给药间隔为10到12小时;QD给药间隔为大约24小时。

[0928] [2]基于最新的动物体重,每天以mg/kg计算测试物品的剂量。

[0929] 疾病活动指数(DAI)

[0930] 根据以下标准在研究第0、2、4和6天对疾病活动进行评分:

[0931]

评分	重量降低(%)	粪便硬度	潜血或肉眼可见出血
0	<2%	正常粪便(成形良好)	正常(粪便中无血液)
1	3-8%	半固体粪便	粪便中的血液结果呈阳性
2	9-15	稀至糊状粪便(未粘附在肛门上)	粪便中观察到肉眼可见血
3	>15	腹泻(粘附在肛门上液体粪便)	直肠出血

[0932] 在每个时间点将三个评分相加以获得总评分。针对三个参数中每一个以及第0至6天的总评分计算曲线下面积(AUC)。

[0933] 尸检标本

[0934] 在研究第7天进行尸检时,对每组的动物进行放血,并通过颈脱位进行安乐死以收集组织。经由心脏抽血收集全血并进行血浆处理(K_2EDTA,>150μL/小鼠),血浆保存在-80℃

下。收获每个动物的整个结肠，目视检查，并且测量其长度并称重。评估结肠内容物以获得血液或带血流体的临床证据，并使用以下标准进行评分：

[0935] 0 ＝正常，未观察到血液

[0936] 1 ＝半固体粪便半，可能略微带血

[0937] 2 ＝半固体至流体粪便，有明确的血液证据

[0938] 3 ＝含血流体或无内容物(动物不具有可观察到的本类别中包含的远端内容物)

[0939] 形态病理学方法

[0940] 保留的近端和远端组织会被分别提交以进行组织病理学检查。对于每个区域，将组织块切割并包埋在石蜡中。切出切片并用苏木精和曙红(H&E)染色。分别评价每一块，并分别对各个区域的值进行求平均。

[0941] 水肿-通过测量非切线区域中的从粘膜肌层到外肌层的内部边界的距离来量化粘膜下水肿，这被认为最能表示本变化的严重程度。

[0942] 炎症评分-根据以下标准为巨噬细胞、淋巴细胞和多形核白细胞(PMN)浸润的程度指定严重程度评分：

[0943] 0 ＝正常

[0944] 0.5 ＝甚小，一或两个小病灶，单核炎性细胞(MNIC)，影响不到1％的粘膜

[0945] 1 ＝极小，较大病灶区域，MNIC和中性粒细胞，影响1到10％的粘膜或弥漫性极小，可能主要在粘膜下水肿或肠系膜区域

[0946] 2 ＝轻度，弥散性轻度或多灶性，影响11到25％的粘膜，小灶性或多灶性腺体分离，大多数区域未分离

[0947] 3 ＝中度，26到50％的粘膜受到由炎性细胞浸润引起的极小到轻度灶性或多灶性腺体分离的影响，腺体出现最小至中度的局灶性，粘膜的其余区域较轻，其中一些区域没有由炎症引起的腺体分离

[0948] 4 ＝显著，51到75％的粘膜受到由炎性细胞浸润引起的轻度到中度腺体分离的影响，粘膜的其余区域极小到轻度，但是所有腺体均具有一些由浸润引起的分离

[0949] 5 ＝重度，76到100％的粘膜受到由炎性细胞浸润引起的中度到显著腺体分离区域的影响，粘膜的其余区域轻度到中度

[0950] 腺体损失评分-基于如下的受影响的粘膜的大致百分比对隐窝上皮和其余腺体上皮损失进行评分：

[0951] 0 ＝无

[0952] 0.5 ＝甚小，一或两个小灶性腺体损失区域，影响不到1％的粘膜

[0953] 1 ＝极小，影响1到10％的粘膜

[0954] 2 ＝轻度，影响11到25％的粘膜

[0955] 3 ＝中度，影响26到50％的粘膜

[0956] 4 ＝显著，影响51到75％的粘膜

[0957] 5 ＝重度，影响76到100％的粘膜

[0958] 糜烂评分-基于如下的受影响的粘膜的大致百分比对表面上皮的损失进行评分。这可能与粘膜出血(反映为临床上和尸检时可见的出血)相关联：

[0959] 0 = 无

[0960] 0.5 = 甚小,一或两个小灶性粘膜糜烂区域,影响不到1%的粘膜

[0961] 1 = 极小,影响1到10%的粘膜

[0962] 2 = 轻度,影响11到25%的粘膜

[0963] 3 = 中度,影响26到50%的粘膜

[0964] 4 = 显著,影响51到75%的粘膜

[0965] 5 = 重度,影响76到100%的粘膜

[0966] 粘膜厚度和增生评分-在最能表示总粘膜厚度的切片的非切线区域中测量粘膜厚度。本参数指示腺体伸长和粘膜增生。增生评分从如下的测量得出:

[0967] 0 = 正常,≤200μm

[0968] 0.5 = 甚小,201到250μm

[0969] 1 = 极小,251到350μm

[0970] 2 = 轻度,351到450μm

[0971] 3 = 中度,451到550μm

[0972] 4 = 显著,551到650μm

[0973] 5 = 重度,>650μm

[0974] 组织病理学和-计算炎症、腺体损失、糜烂和增生评分之和。

[0975] PMN百分比和中性粒细胞评分-评价结肠粘膜中炎性细胞浸润的中性粒细胞占总浸润的大致百分比,舍入为0、10、25、50或75%。然后将本值乘以炎症评分以确定中性粒细胞评分。

[0976] 集合淋巴结计数和直径-记录明确的粘膜集合淋巴结(GALT,派尔氏结)的数量。通过光学测微计进行测量,并且包含有关一般尺寸范围的注释。

[0977] 统计分析

[0978] 将临床数据输入微软Excel,并计算算术平均值和标准误差。使用单因素方差分析(ANOVA)以及杜纳氏事后分析或学生双尾t测试将各组与媒剂进行比较以获得测量数据(参数),或使用克鲁斯卡尔-沃利斯测试以及杜氏事后测试或曼-惠特尼U测试将各组与媒剂进行比较以获得评分数据(非参数)。使用学生双尾t测试将幼稚动物与媒剂对照进行比较以进行模型验证。使用Prism 7.0d软件(GraphPad)进行统计分析。除非另有指示,否则仅对原始(未转换)数据进行统计分析。统计测试对方差的正态性和齐性做出了某些假设,并且如果测试导致违反这些假设,则可能需要进一步分析。将P值舍入到小数点后三位。所有测试的显著性均设置为$p<0.050$。

[0979] 使用以下公式计算抑制百分比:

[0980] 变化%=B/A X 100

[0981] A=正常平均值-疾病对照平均值

[0982] B=治疗平均值-疾病对照平均值

[0983] 结果

[0984] 口服媒剂对照小鼠(第3组)患有疾病诱发的体重减轻,最大降低是第7天的9.1%(平均降低1.97g)。IP媒剂对照小鼠(第2组)患有疾病诱发的体重减轻,最大降低是第7天的11.8%(平均降低2.46g)。与IP媒剂(SBECD)对照小鼠(第2组)相比,用100mg/kg化合物I-6

IP治疗的小鼠(第11组;第0至6天)的体重减轻显著受到抑制。用化合物I-5、化合物I-22或化合物I-6 PO治疗的小鼠(第5、6、7、8、9和10组)的体重与PO媒剂对照动物无显著差异。用CsA PO治疗的小鼠(第4组)的体重减轻显著小于IP媒剂(SBECD)对照小鼠(图11)。

[0985] 在PO和IP媒剂对照小鼠中,体重减轻、粪便硬度、粪便潜血/肉眼可见血和总评分的疾病活动指数(DAI)评分在第6天达到峰值。媒剂(IP)对照小鼠(第2组)和媒剂(PO)对照小鼠(第3组)之间的DAI评分没有显著差异。与IP媒剂对照小鼠(第2组)相比,用100mg/kg化合物I-6 IP治疗的小鼠(第11组;第0至6天)在第2天的粪便硬度评分显著降低,在第4和6天的粪便潜血/肉眼可见血分数显著降低,并且在第6天的总评分显著降低。与IP媒剂对照小鼠(第2组)相比,在用化合物I-6 IP治疗(第11组)后,表达为曲线下面积(AUC)的粪便硬度、粪便潜血/肉眼可见血和总评分的DAI评分显著更低。与PO媒剂对照小鼠(第3组)相比,用200mg/kg化合物I-22治疗的小鼠(第6组;第0至6天)在第2天的粪便硬度评分显著降低。CsA治疗小鼠(第4组)的体重减轻在第2和4天显著小于IP媒剂对照小鼠(第2组),并且在第2天显著小于PO媒剂对照小鼠(第3组)。与IP媒剂对照动物(第2组)相比,CsA治疗小鼠(第4组)的粪便潜血/肉眼可见血评分在第4和6天显著更低,并且CsA治疗小鼠的总评分在第6天显著低于PO或IP媒剂对照。与PO和IP媒剂对照(分别为第3和2组)相比,在用CsA治疗(第4组)后,粪便硬度和粪便潜血/肉眼可见血的DAI评分AUC显著更低,并且与IP媒剂对照相比,CsA治疗小鼠的体重减轻DAI评分AUC显著增加。

[0986] PO媒剂对照小鼠(第3组)的结肠长度为5.25cm到7.25cm(平均值=6.03cm)。IP媒剂对照小鼠(第2组)的结肠长度为4.75cm到6.25cm(平均值=5.35cm)。与IP媒剂对照小鼠(第2组)相比,PO媒剂对照小鼠(第3组)的平均结肠长度显著增加。与PO媒剂对照小鼠(第3组)相比,在用200mg/kg化合物I-22 PO治疗的小鼠(第6组;第0至6天)中,结肠长度沿法向方向显著(41%)增加。与IP媒剂对照小鼠(第2组)相比,在用100mg/kg化合物I-6 IP治疗的小鼠(第11组;第0至6天)中,结肠长度沿法向方向显著(56%)增加。与IP媒剂对照小鼠和PO媒剂对照小鼠相比,用CsA治疗的小鼠的结肠长度显著(61%/51%)增加。

[0987] PO媒剂对照小鼠(第3组)的结肠重量为0.215g到0.303g(平均值=0.257g)。IP媒剂对照小鼠(第2组)的结肠重量为0.201g到0.325g(平均值=0.276g)。治疗动物的平均结肠重量与其相应媒剂对照没有显著差异。

[0988] PO媒剂对照小鼠(第3组)的结肠重量/长度比为0.030g/cm到0.051g/cm(平均值=0.043g/cm)。IP媒剂对照小鼠(第2组)的结肠重量/长度比为0.035g/cm到0.062g/cm(平均值=0.052g/cm)。与PO媒剂对照小鼠(第3组)相比,IP媒剂对照小鼠(第2组)的平均结肠重量/长度比显著增加。与IP媒剂对照小鼠(第2组)相比,用100mg/kg化合物I-6(第11组);第0至6天)IP治疗的小鼠的结肠重量/长度比沿法向方向显著(35%)降低。与IP媒剂对照小鼠和PO媒剂对照小鼠相比,用CsA治疗的小鼠(第4组)的结肠重量/长度比显著(65%/45%)降低。

[0989] 尸检时,所有PO和IP媒剂对照小鼠(第2和3组)均具有半固体至流体、带血或含血粪便。与IP媒剂对照小鼠相比,用CsA治疗的小鼠(第4组)的结肠内容物评分沿法向方向显著(37%)降低,但与PO媒剂小鼠(第3组)相比没有降低。

[0990] 形态病理学

[0991] 所有PO媒剂对照小鼠(第3组)具有甚小到重度结肠炎症,以及无到重度腺体损失

和糜烂，和无到轻度增生。远端结肠(平均总评分＝4.7)和近端结肠(平均评分＝4.8)的疾病严重程度相似。结肠粘膜具有大约17％多形核白细胞(PMN)浸润，从而导致整个结肠中的平均中性粒细胞评分为0.4。平均结肠水肿为71.7μm。平均粘膜厚度为247.5μm。在十个PO媒剂小鼠的九个中看到集合淋巴结，其最大尺寸为50到250μm。与幼稚小鼠相比，PO媒剂对照中除糜烂和集合淋巴结计数外的所有全结肠参数均显著增加(图17至24)。

[0992] 所有IP媒剂对照小鼠(第2组)具有甚小到重度结肠炎症(十个动物中的一个在一个近端结肠段无炎症)，以及无到重度腺体损失和糜烂，和无到轻度增生。与近端结肠(平均评分＝4.7)相比，远端结肠的疾病严重程度增加(平均总评分＝9.4)。结肠粘膜具有大约24％PMN浸润，从而导致整个结肠中的平均中性粒细胞评分为0.8。平均结肠水肿为98.3μm。平均粘膜厚度为256.7μm。在所有IP媒剂小鼠中均看到集合淋巴结，其最大尺寸为50到250μm。与幼稚小鼠相比，IP媒剂对照中除集合淋巴结计数外的所有全结肠参数均显著增加。与PO媒剂对照小鼠相比，IP媒剂对照小鼠的远端结肠水肿、炎症、腺体损失、糜烂、总评分、PMN百分比和中性粒细胞评分显著增加，并且全结肠PMN百分率和中性粒细胞评分显著增加(图17至24)。

[0993] 与PO媒剂对照小鼠(第3组)相比，用200mg/kg化合物I-22 PO治疗的小鼠(第6组；第0至6天)显著减少了全结肠水肿(减少62％)、近端结肠水肿(43％)、远端结肠水肿(78％)、远端结肠增生(86％)和远端结肠粘膜厚度(66％)。与PO媒剂对照小鼠相比，用200mg/kg化合物I-22 PO治疗的小鼠(第0至6天)显著增加了近端结肠中的PMN百分比(图17至24)。

[0994] 与PO媒剂对照小鼠相比，用200mg/kg化合物I-6 PO治疗的小鼠(第7组；第0至6天)显著减少了全结肠水肿(减少44％)、近端结肠水肿(48％)和近端结肠炎症(36％)(图17至24)。

[0995] 与PO媒剂对照小鼠相比，用200mg/kg化合物I-5 PO治疗的小鼠(第8组；第-3至6天)显著减少了近端结肠水肿(减少63％)和近端结肠糜烂(73％)(图17至24)。

[0996] 与PO媒剂对照小鼠相比，用200mg/kg化合物I-22 PO治疗的小鼠(第9组；第-3至6天)显著减少了全结肠水肿(减少48％)、近端结肠水肿(60％)和近端结肠粘膜厚度(58％)(图17至24)。

[0997] 与PO媒剂对照小鼠相比，用200mg/kg化合物I-6 PO治疗的小鼠(第10组；第-3至6天)显著减少了全结肠水肿(减少58％)、近端结肠水肿(41％)和近端结肠糜烂(75％)(图17至24)。

[0998] 与IP媒剂对照小鼠相比，用100mg/kg化合物I-6 IP治疗的小鼠(第11组；第0至6天)显著减少了整个结肠中的水肿(53％)、炎症(56％)、腺体损失(82％)、糜烂(91％)、总评分(68％)、PMN百分比(53％)、中性粒细胞评分(73％)和集合淋巴结计数(113％)。在近端结肠中，通过用100mg/kg化合物I-6进行IP治疗(第0至6天)显著减少了炎症(32％)、腺体损失(57％)、总评分(36％)和集合淋巴结计数(107％)。在远端结肠中，与IP媒剂对照小鼠相比，通过用100mg/kg化合物I-6进行IP治疗(第0至6天)显著(45到116％)减少了所有组织病理学参数(图17至24)。

[0999] 与IP媒剂对照小鼠相比，用CsA治疗的小鼠(第4组)显著减少了整个结肠中的水肿(57％)、炎症(41％)、腺体损失(55％)、增生(77％)、总评分(51％)、PMN百分比(48％)、中性

粒细胞评分(50％)、粘膜厚度(73％)和集合淋巴结计数(104％)。与PO媒剂对照相比，通过CsA治疗显著减少了全结肠水肿(41％)、增生(74％)、粘膜厚度(70％)和集合淋巴结计数(106％)。在近端结肠中，与PO和IP对照小鼠相比，通过CsA治疗显著(4到95％)减少了除水肿和PMN百分比外的所有组织病理学参数。在远端结肠中，与IP媒剂对照相比，CsA治疗显著减少了水肿(72％)、炎症(43％)、腺体损失(55％)、增生(76％)、总评分(54％)、PMN百分比(58％)、中性粒细胞评分(60％)、粘膜厚度(61％)和集合淋巴结计数(116％)，并且与PO媒剂对照相比，显著减少了水肿(52％)和增生(66％)(图17至24)。

[1000] 讨论与结论

[1001] 用CsA进行治疗的结果符合预期，因为所述治疗导致了DAI评分、结肠长度、结肠重量/长度比、结肠内容物评分和结肠组织病理学的显著改善。

[1002] 第0至6天的100mg/kg化合物I-6给药的每天腹膜内治疗表现出对雌性瑞士韦伯斯特小鼠中的DSS诱发的急性UC的显著有益效果，如通过评价体重减轻、疾病活动评分、结肠长度及重量/长度比和结肠组织病理学所确定。第0至6天的200mg/kg化合物I-22给药的每天两次口服治疗表现出对每日粪便硬度评分、结肠长度和结肠组织病理学的显著有益效果。第0至6天的200mg/kg化合物I-6给药的每天两次口服治疗以及200mg/kg化合物I-5、200mg/kg化合物I-22或200mg/kg化合物I-6的每天两次口服治疗产生了对结肠组织病理学的显著有益效果。所有主要研究动物均存活到预定的终止时间。

[1003] 在本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其它文件出于所有目的由此通过引用整体并入，其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其它文件被单独地指示为出于所有目的通过引用并入。

[1004] 尽管我们已经描述了本发明的多个实施例，但是明显的是，可以改变我们的基本实例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此，将理解，本发明的范围将由所附权利要求书而不是由举例表示的具体实施例来限定。

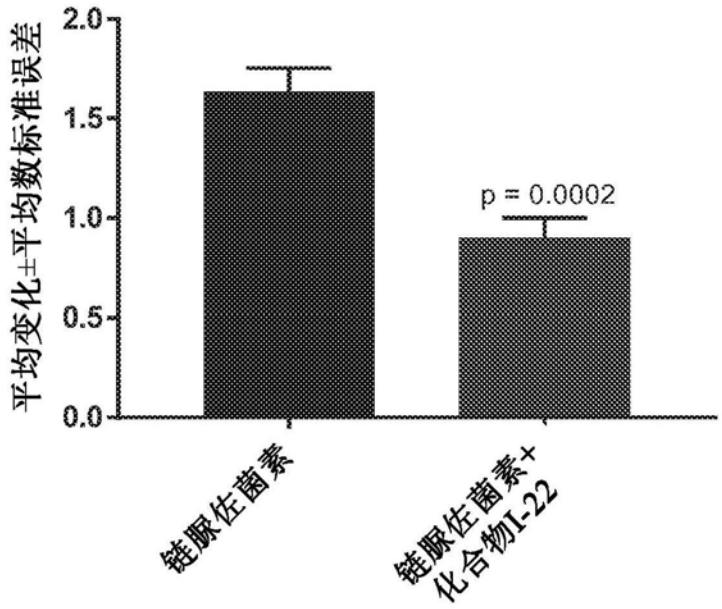

平均变化±平均数标准误差
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
p = 0.0002
链脲佐菌素
链脲佐菌素+
化合物I-22

图1

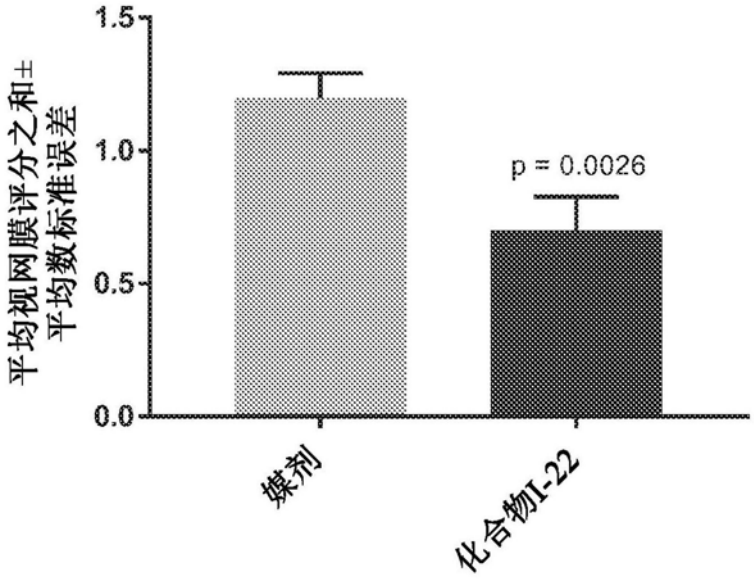

平均视网膜评分之和±
平均数标准误差
1.5
1.0
0.5
0.0
p = 0.0026
媒剂
化合物I-22

图2

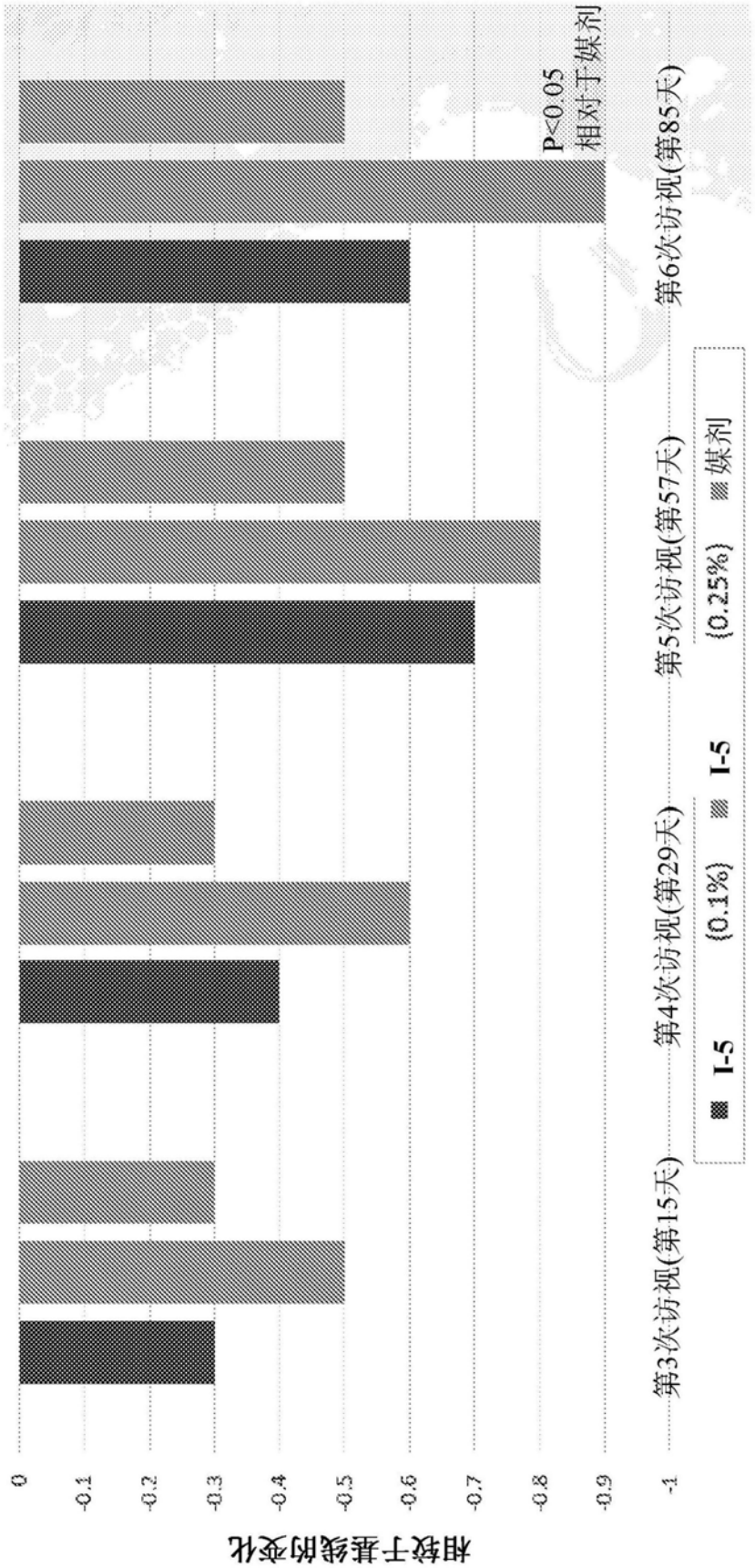

相较于基线的变化
0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
-0.7
-0.8
-0.9
-1
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
P<0.05
相对于媒剂
I-5 (0.1%) I-5 (0.25%) 媒剂

图3

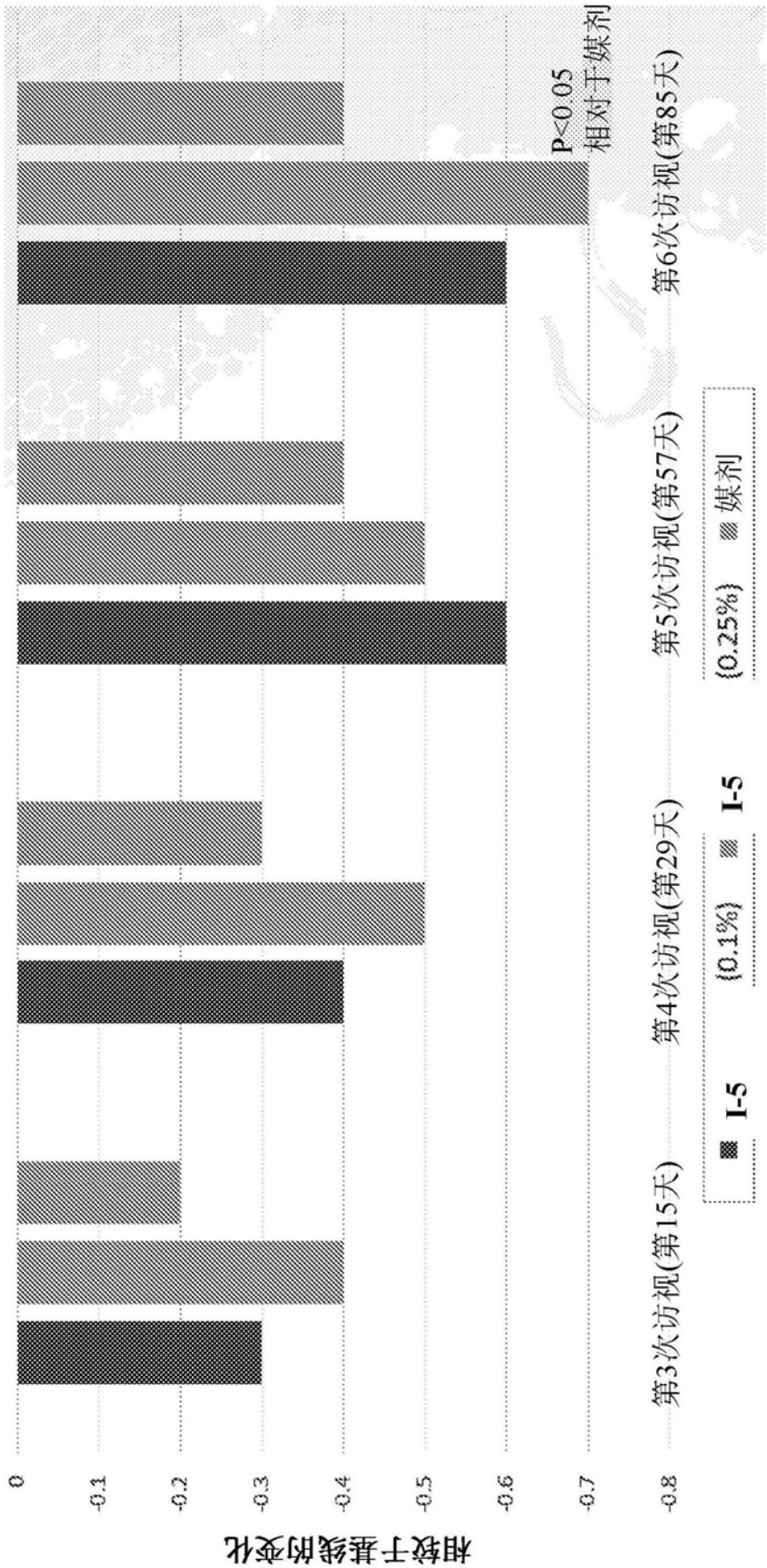

相较于基线的变化
0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
-0.7
-0.8
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
P<0.05
相对于媒剂
I-5 (0.1%) I-5 (0.25%) 媒剂

图4

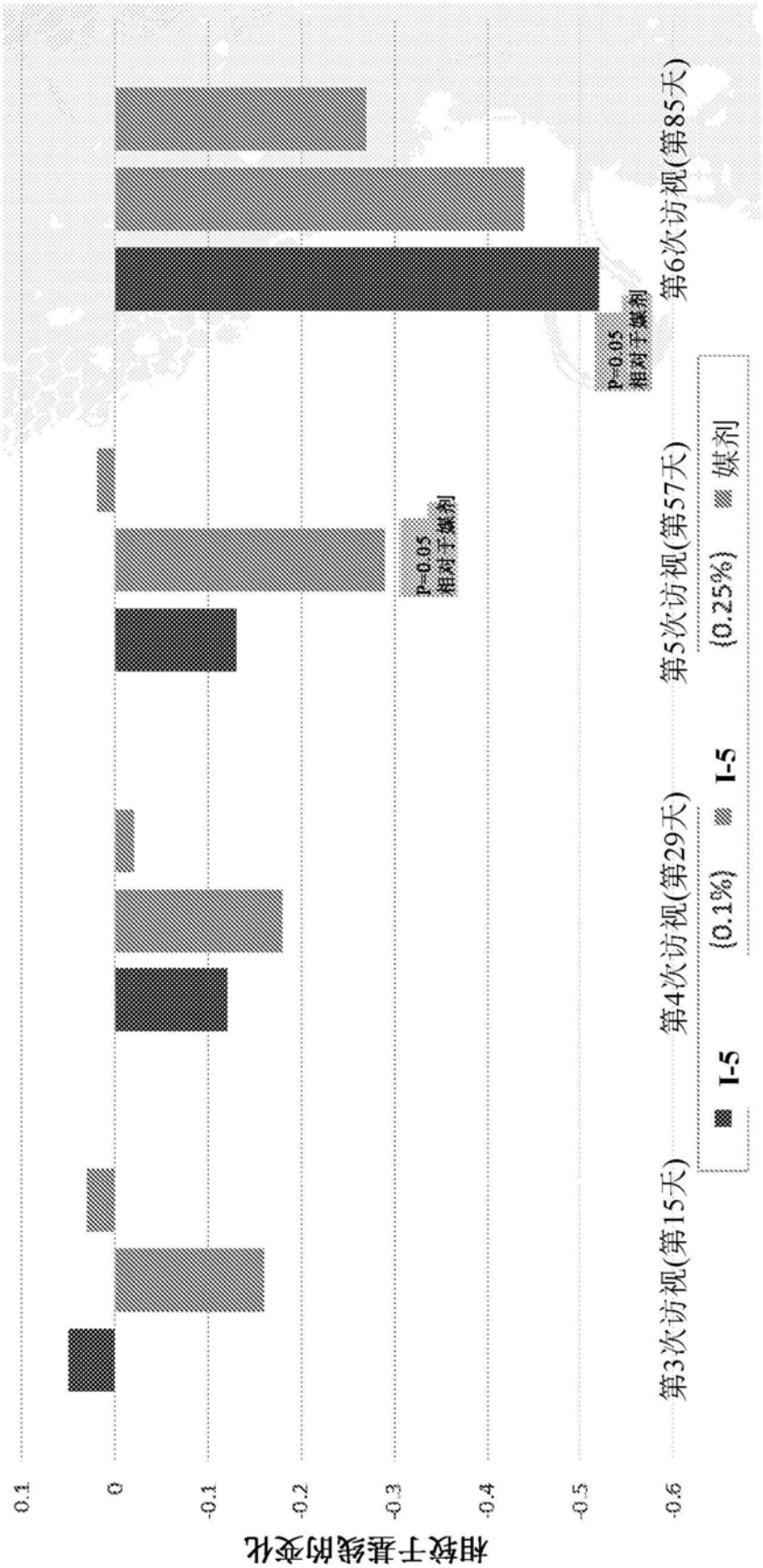

相较于基线的变化
0.1
0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
P=0.05
相对于媒剂
P=0.05
相对于媒剂
I-5 {0.1%} I-5 {0.25%} 媒剂

图5

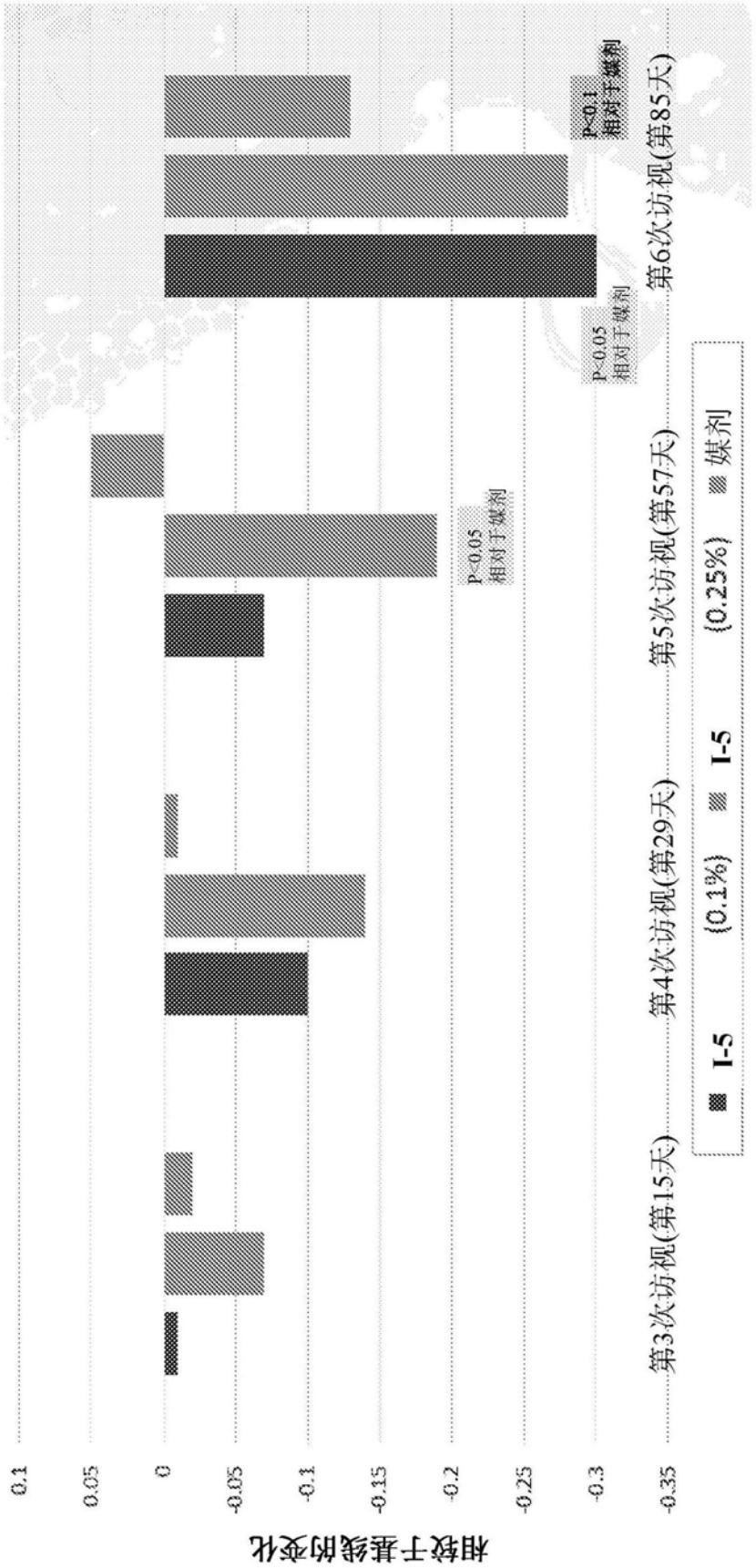

相较于基线的变化
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
P<0.05 相对于媒剂
P<0.05 相对于媒剂
P<0.1 相对于媒剂

图6

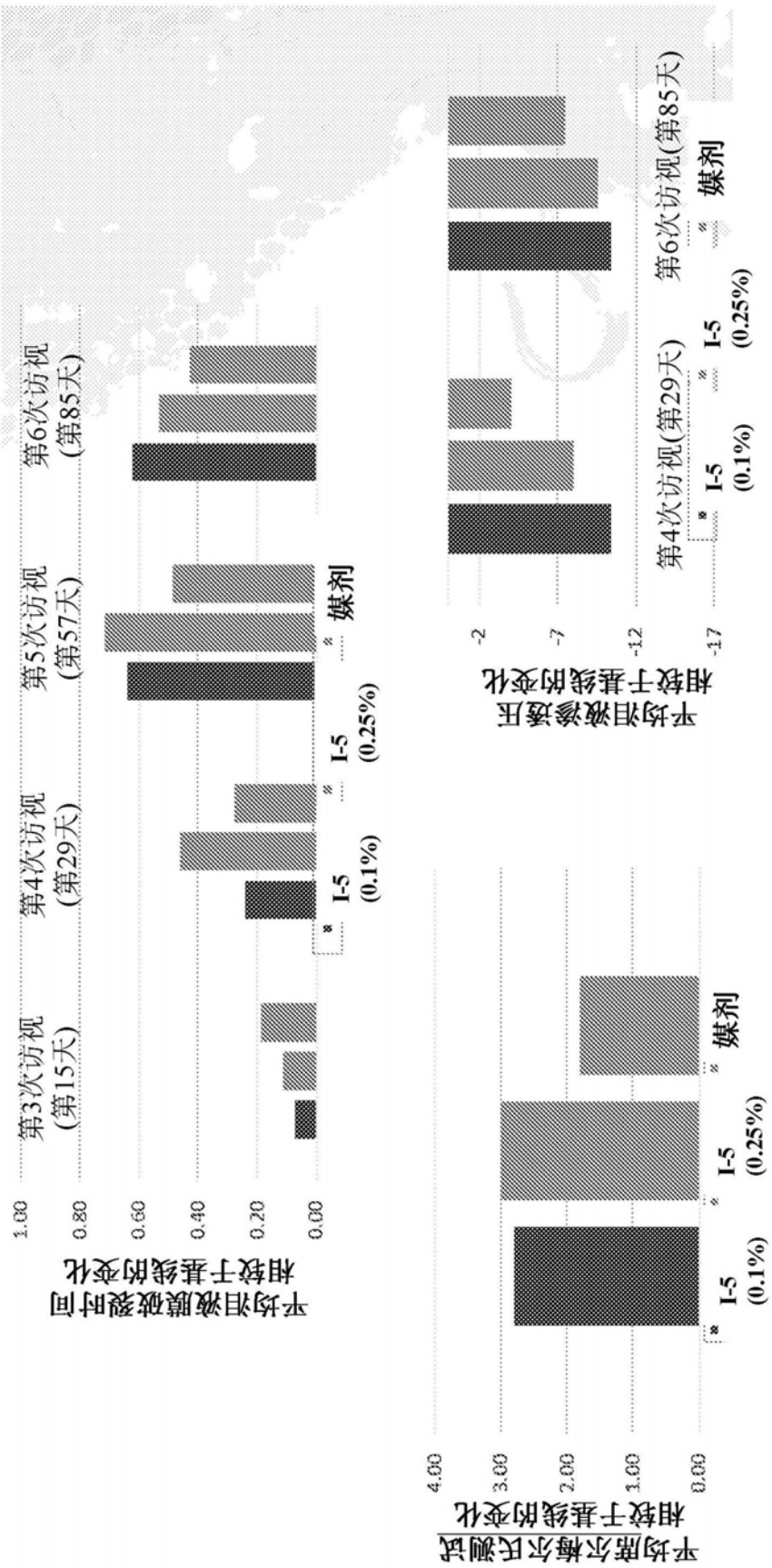

平均席尔梅尔氏测试
相较于基线的变化
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
平均泪液渗透压
相较于基线的变化
-2
-7
-12
-17
第4次访视(第29天)
第6次访视(第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
平均泪液膨破裂时间
相较于基线的变化
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
第3次访视 (第15天)
第4次访视 (第29天)
第5次访视 (第57天)
第6次访视 (第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂

图7

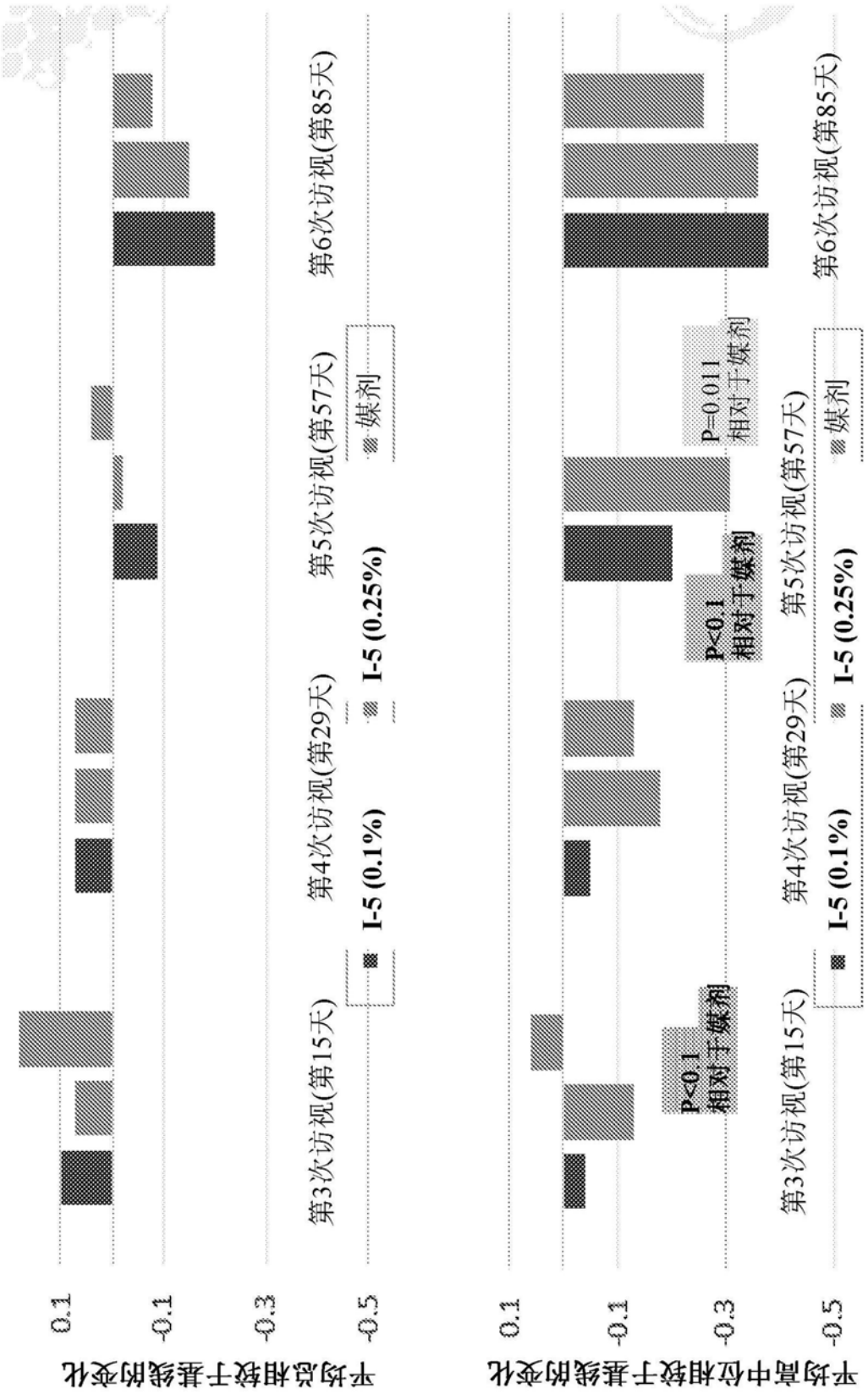

平均总相较于基线的变化
0.1
-0.1
-0.3
-0.5
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
平均高中位相较于基线的变化
P<0.1
相对于媒剂
P=0.011
相对于媒剂

图8

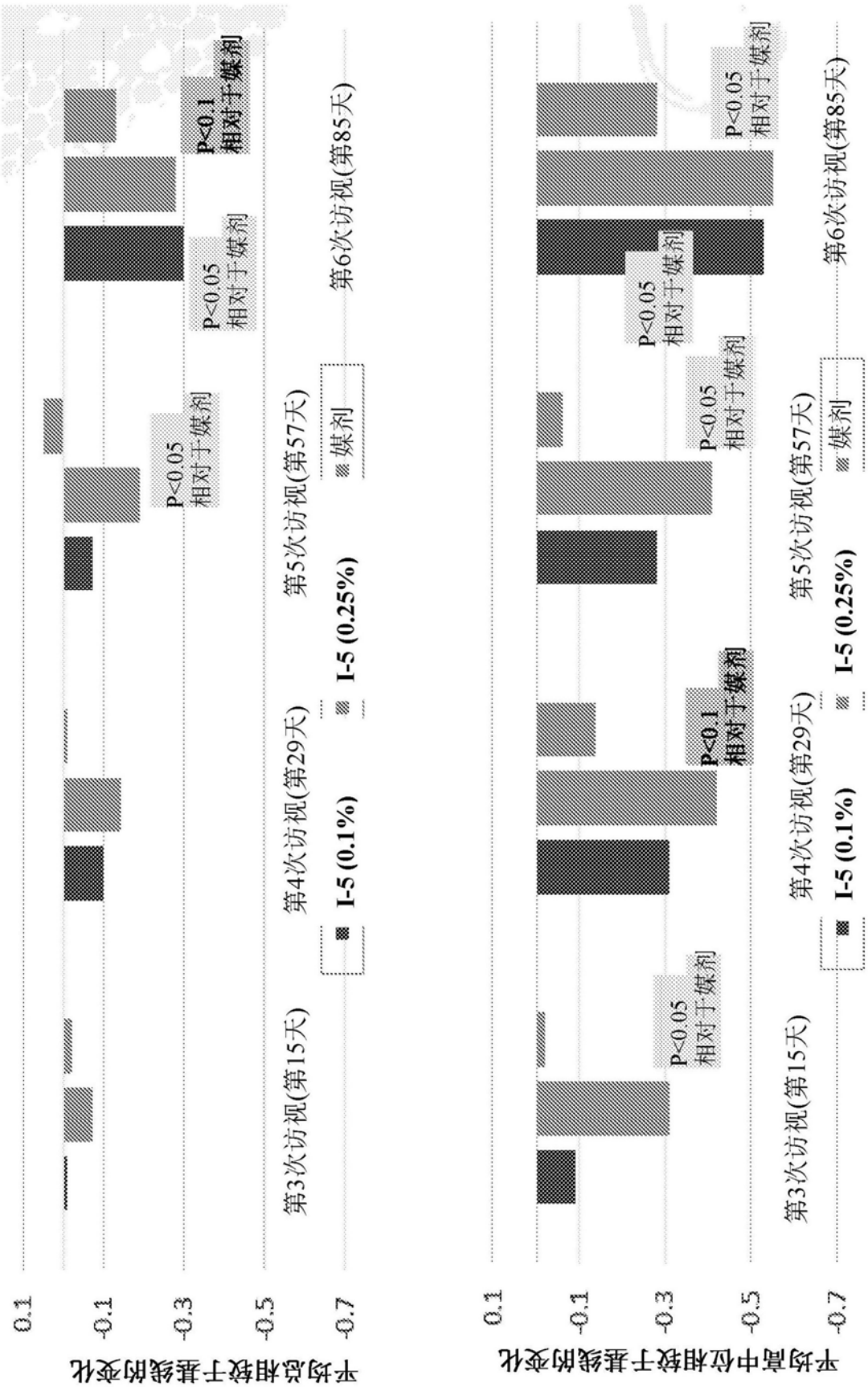

平均总相较于基线的变化
0.1
-0.1
-0.3
-0.5
-0.7
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
P<0.05
相对于媒剂
P<0.05
相对于媒剂
P<0.1
相对于媒剂
平均高中位相较于基线的变化
0.1
-0.1
-0.3
-0.5
-0.7
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
P<0.05
相对于媒剂
P<0.1
相对于媒剂
P<0.05
相对于媒剂
P<0.05
相对于媒剂

图9

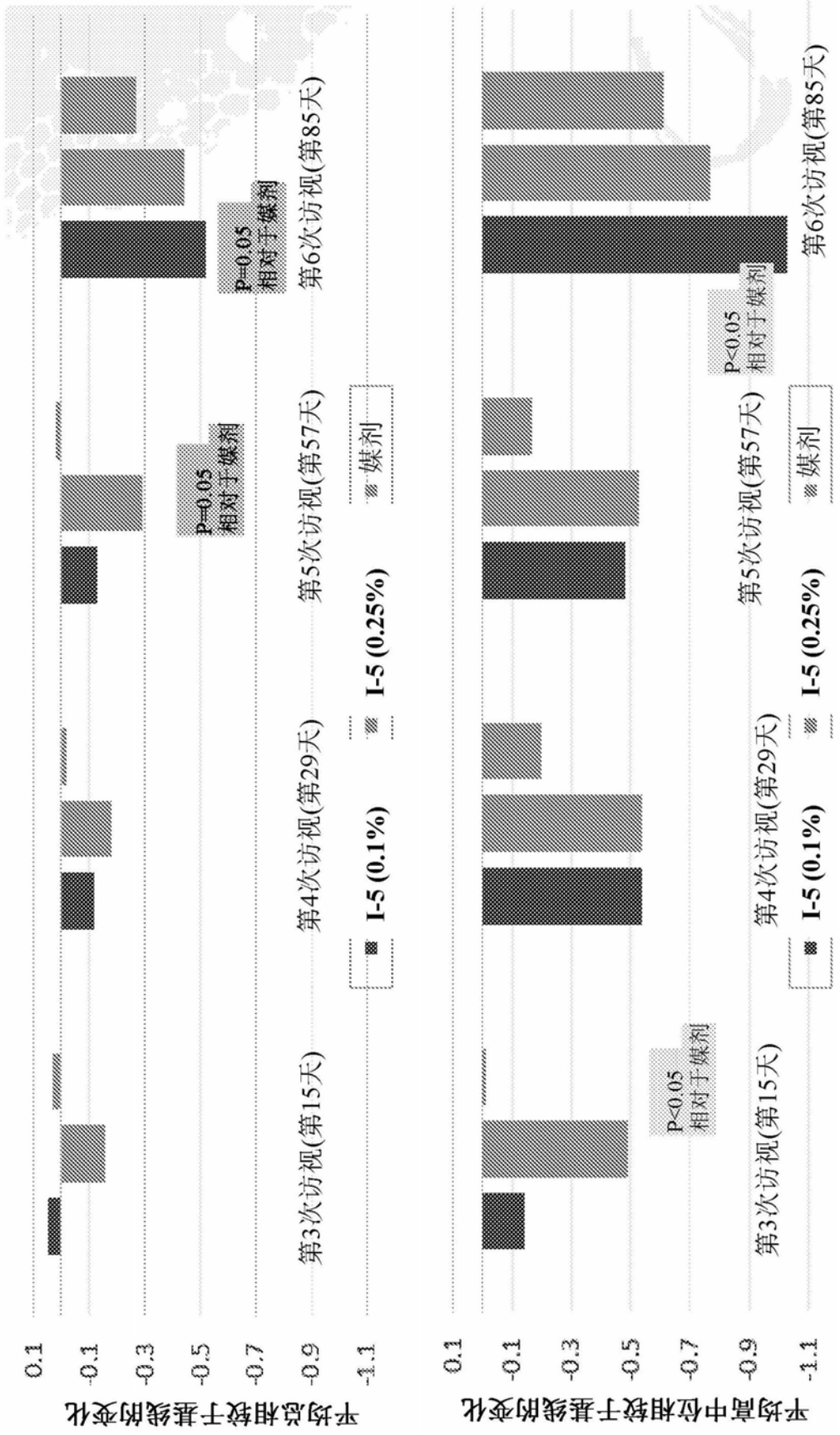

平均总相较于基线的变化
0.1
-0.1
-0.3
-0.5
-0.7
-0.9
-1.1
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
P=0.05
相对于媒剂
P=0.05
相对于媒剂
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂
平均高中位相较于基线的变化
0.1
-0.1
-0.3
-0.5
-0.7
-0.9
-1.1
第3次访视(第15天)
第4次访视(第29天)
第5次访视(第57天)
第6次访视(第85天)
P<0.05
相对于媒剂
P<0.05
相对于媒剂
I-5 (0.1%)
I-5 (0.25%)
媒剂

图10

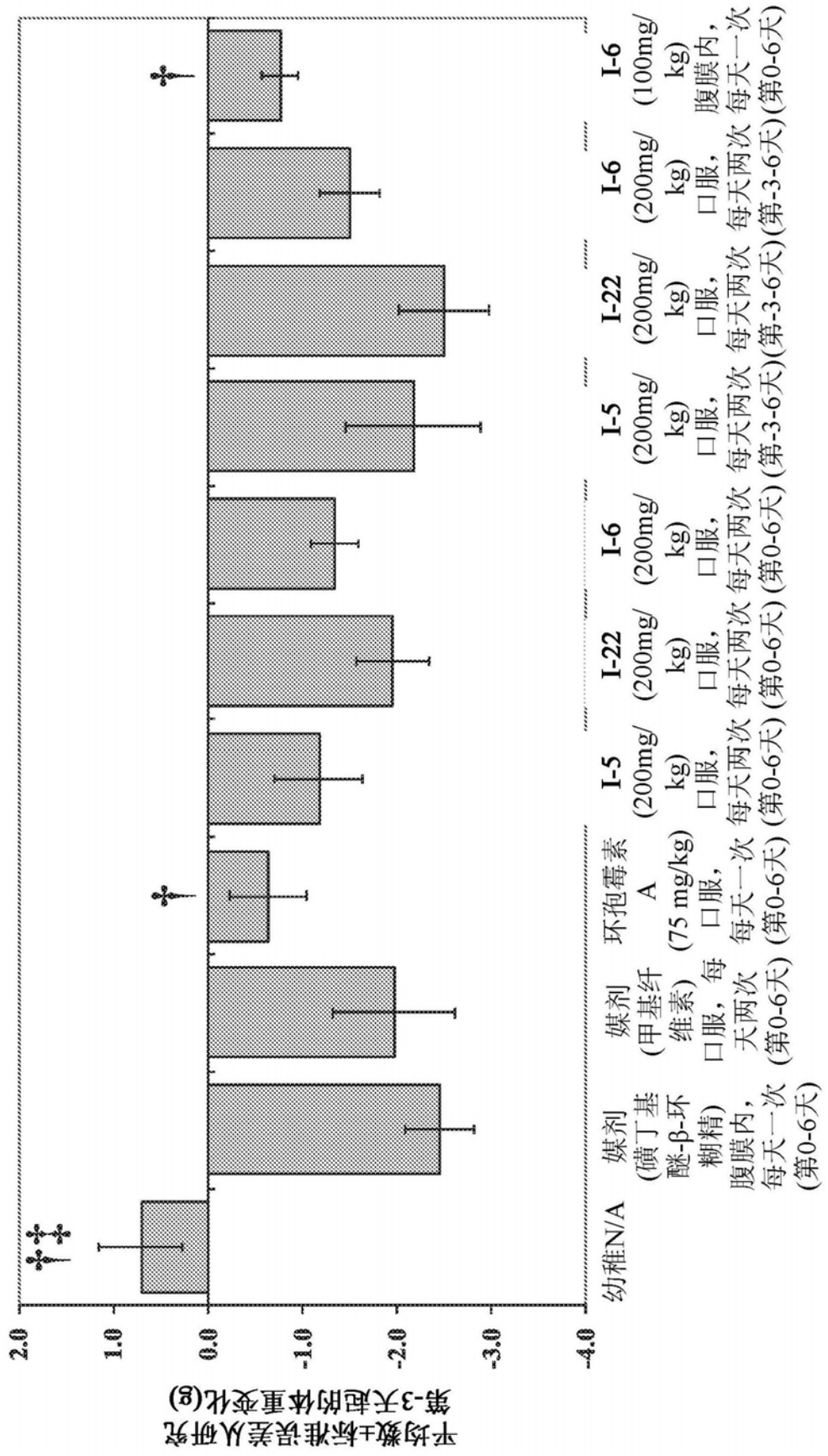

平均数±标准误差从研究第-3天起的体重变化(g)
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
-3.0
-4.0
幼稚N/A
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天)
环孢霉素A (75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)

图11

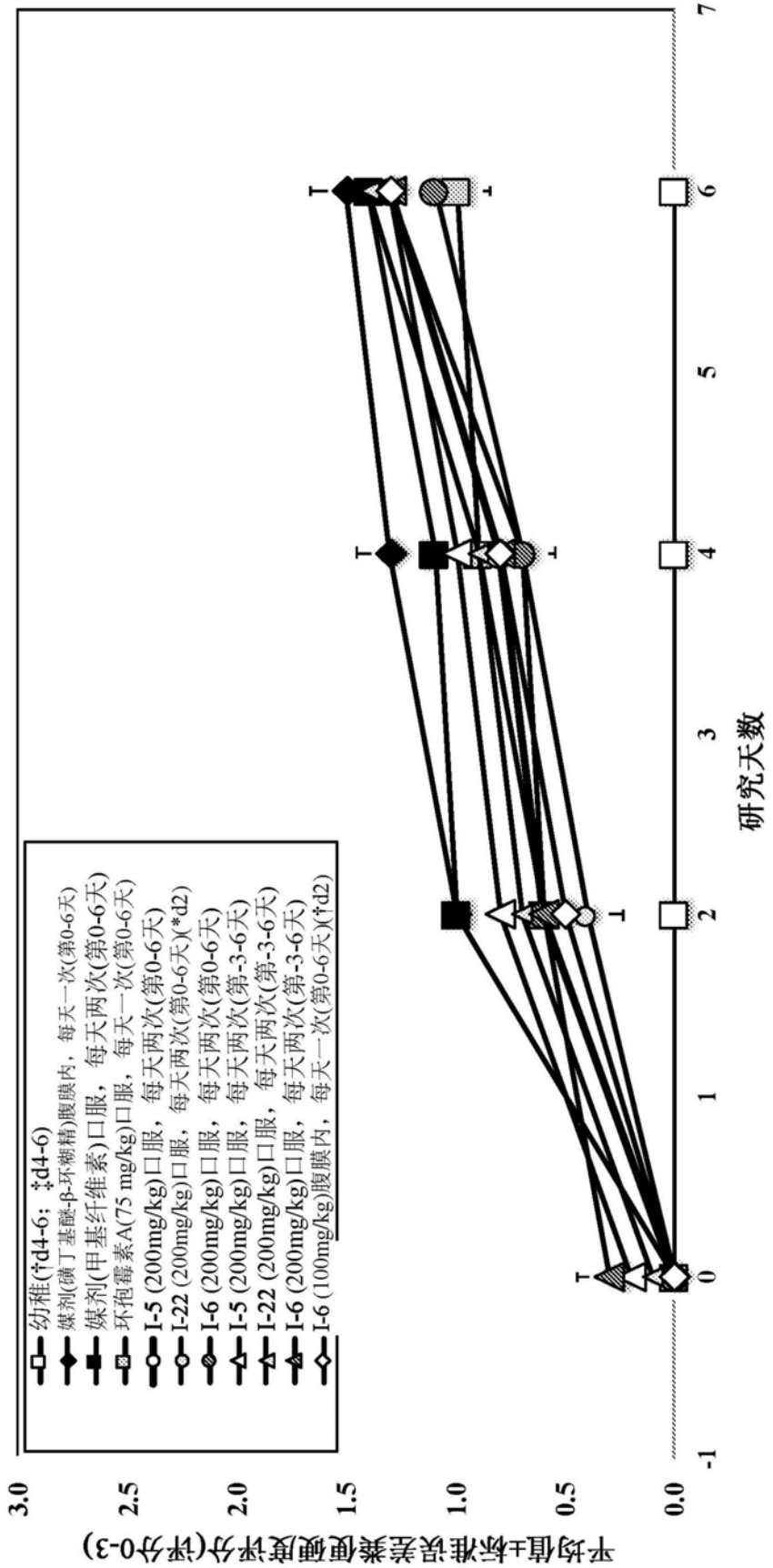

幼稚(†d4-6; ‡d4-6)
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天)
环孢霉素A(75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)(*d2)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)(†d2)
平均值±标准误差粪便硬度评分(评分0-3)
研究天数
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7

图12

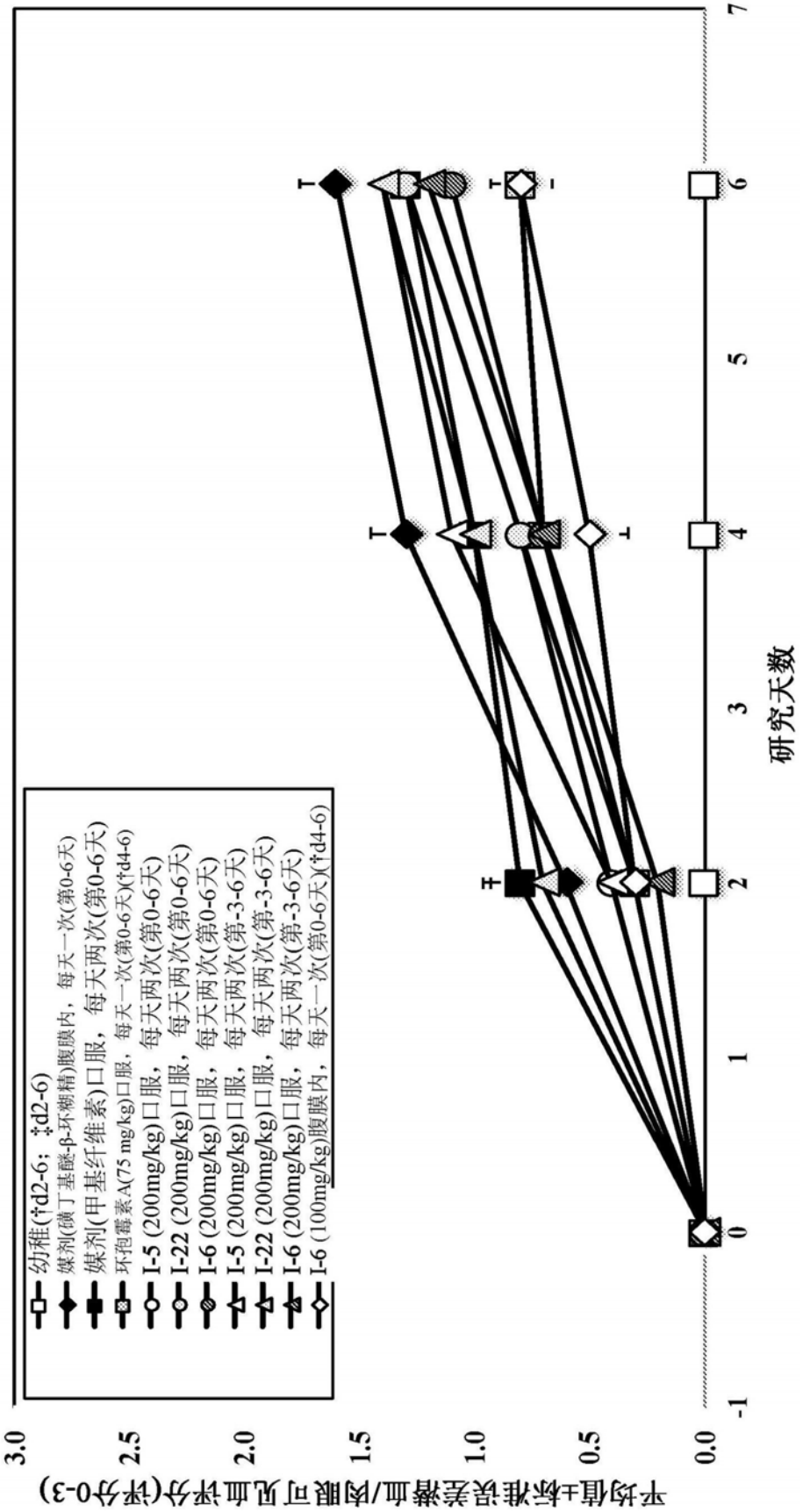

幼稚(†d2-6; ‡d2-6)
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天
环孢霉素A(75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)(†d4-6)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)(†d4-6)
平均值±标准误差潜血/肉眼可见血评分(评分0-3)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
研究天数

图13

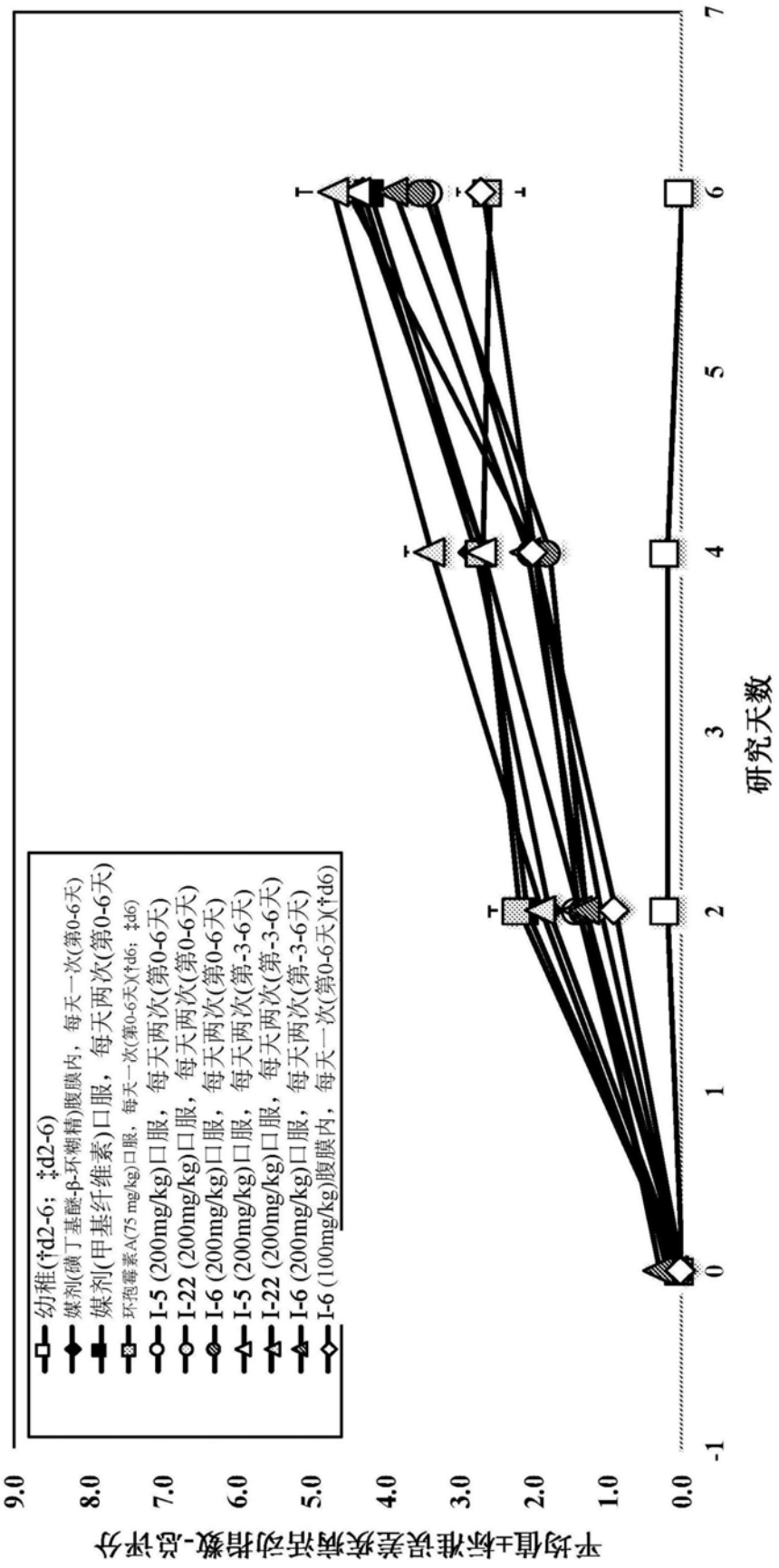

平均值±标准误差疾病活动指数-总评分
研究天数
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
幼稚(†d2-6; ‡d2-6)
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天)
环孢霉素A(75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)(†d6; ‡d6)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)(†d6)

图14

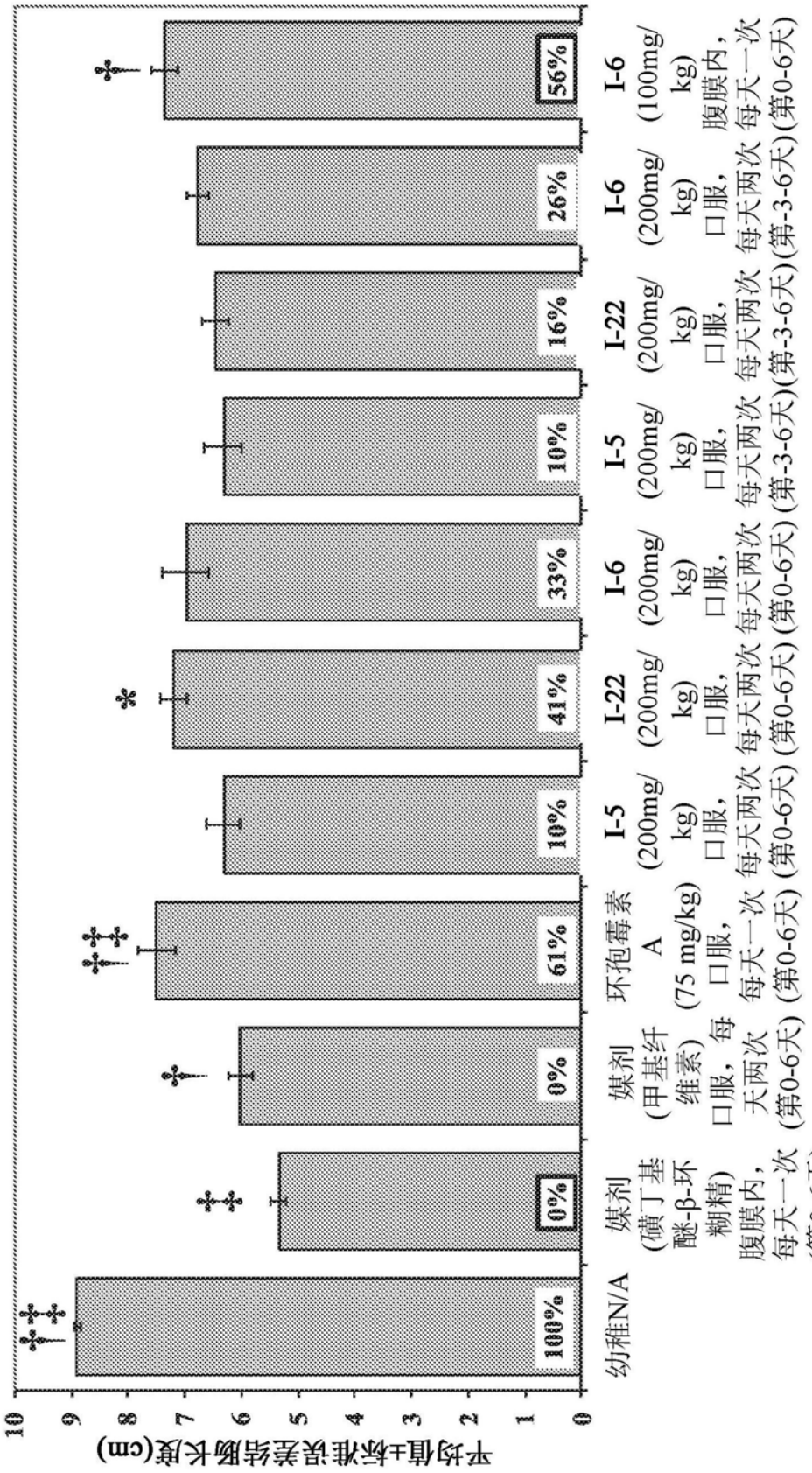

平均值±标准误差结肠长度(cm)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
100%
0%
0%
61%
10%
41%
33%
10%
16%
26%
56%
幼稚N/A
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天)
环孢霉素A (75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)

图15

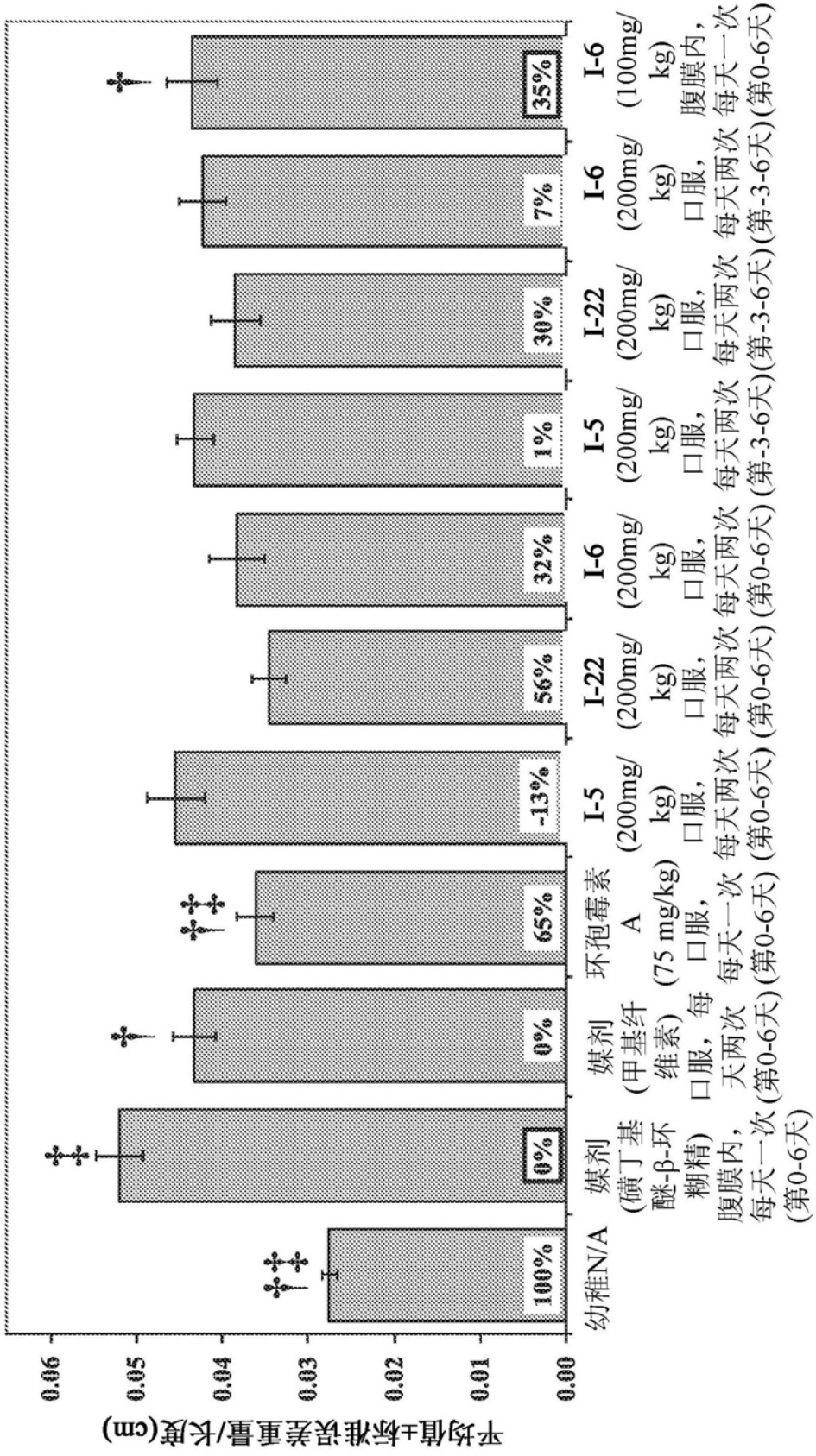

平均值±标准误差重量/长度(cm)
0.00
0.01
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
100%
0%
0%
65%
-13%
56%
32%
1%
30%
7%
35%
幼稚N/A
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)口服，每天一次(第0-6天)腹膜内，每天一次(第0-6天)
媒剂(甲基纤维素)口服，每天两次(第0-6天)
环孢霉素A (75 mg/kg)口服，每天一次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第0-6天)
I-5 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-22 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (200mg/kg)口服，每天两次(第-3-6天)
I-6 (100mg/kg)腹膜内，每天一次(第0-6天)

图16

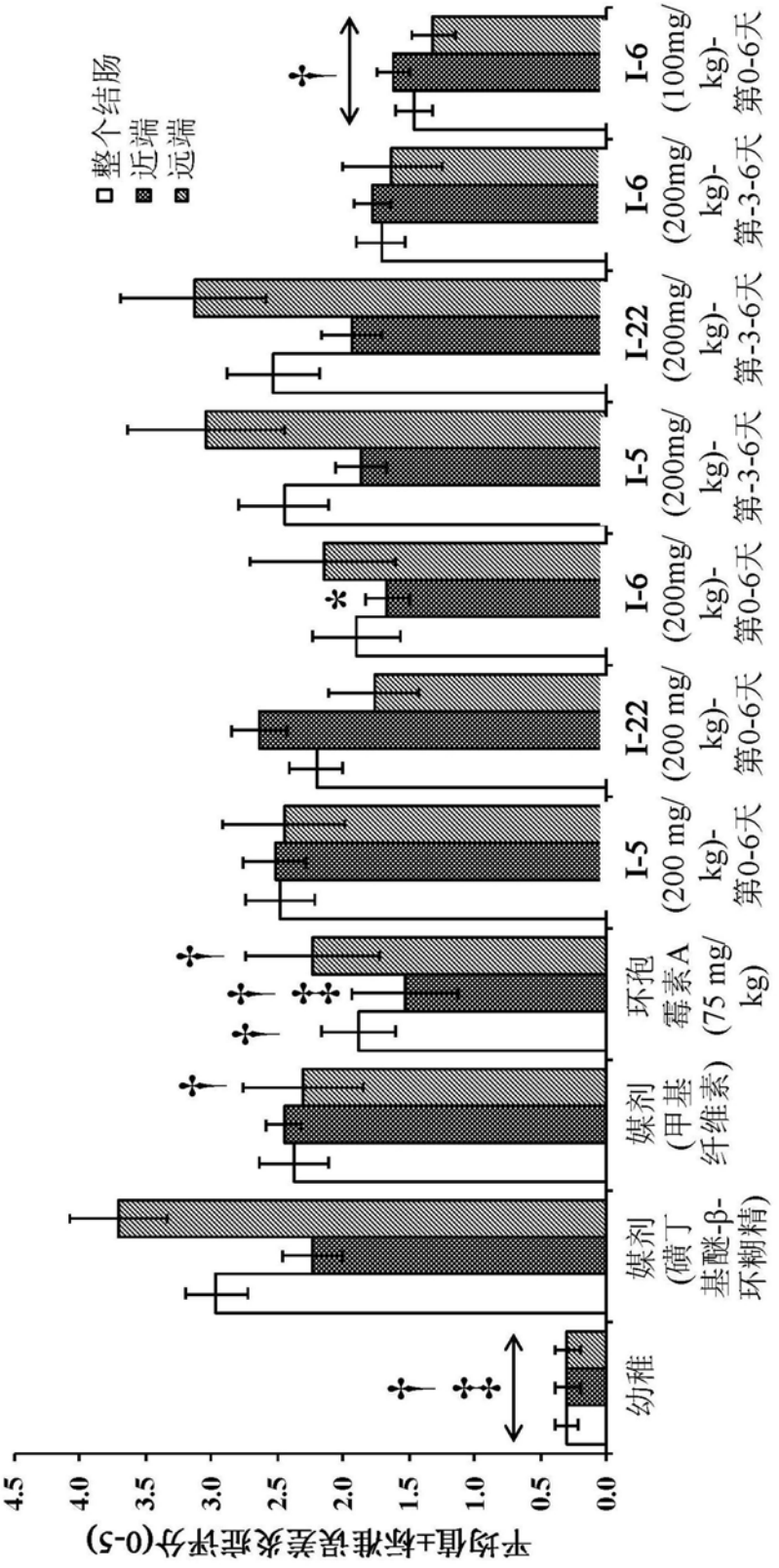

平均值±标准误差炎症评分(0-5)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5 (200 mg/kg)-第0-6天
I-22 (200 mg/kg)-第0-6天
I-6 (200mg/kg)-第0-6天
I-5 (200mg/kg)-第-3-6天
I-22 (200mg/kg)-第-3-6天
I-6 (200mg/kg)-第-3-6天
I-6 (100mg/kg)-第0-6天

图17

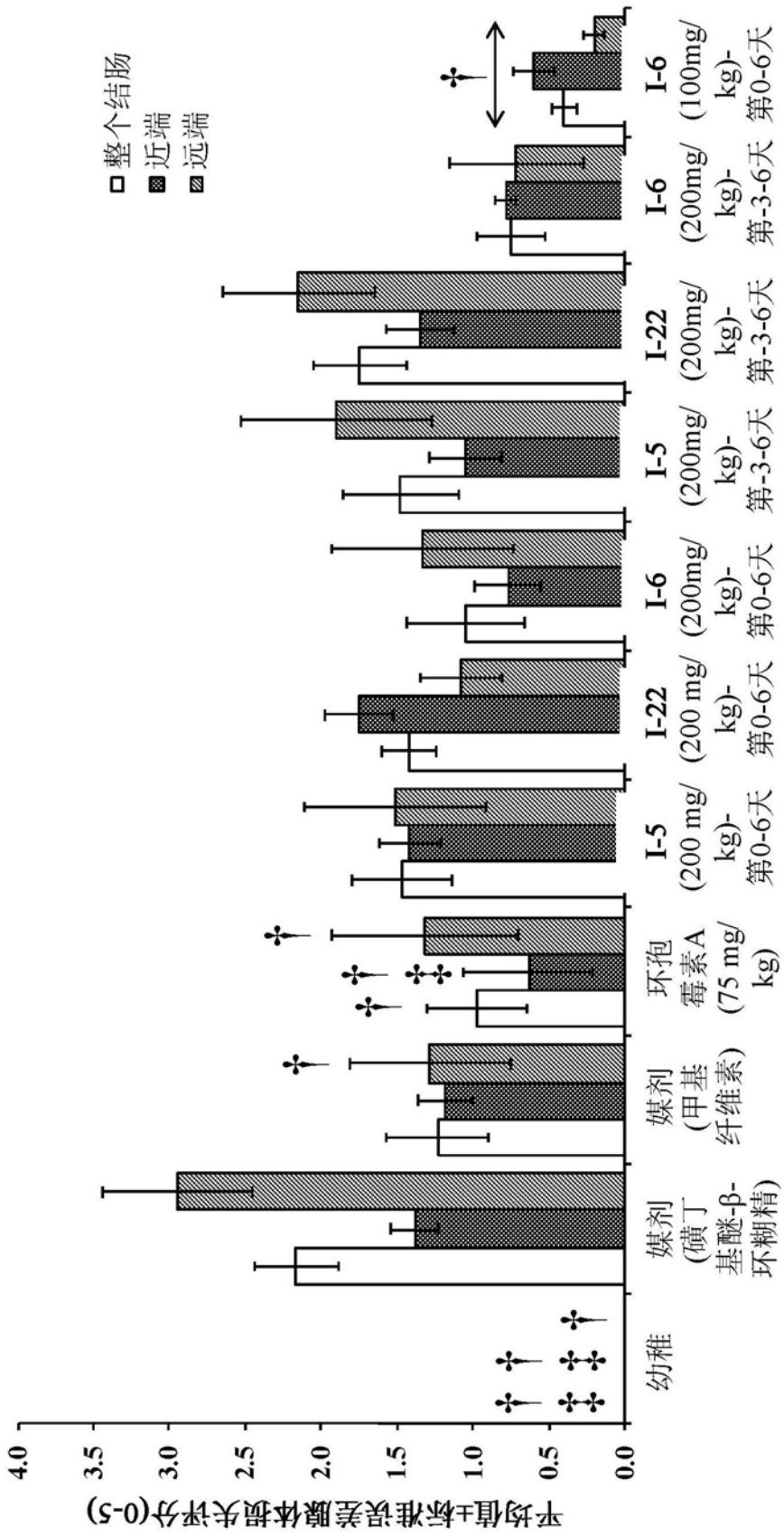

平均值±标准误差腺体损失评分(0-5)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图18

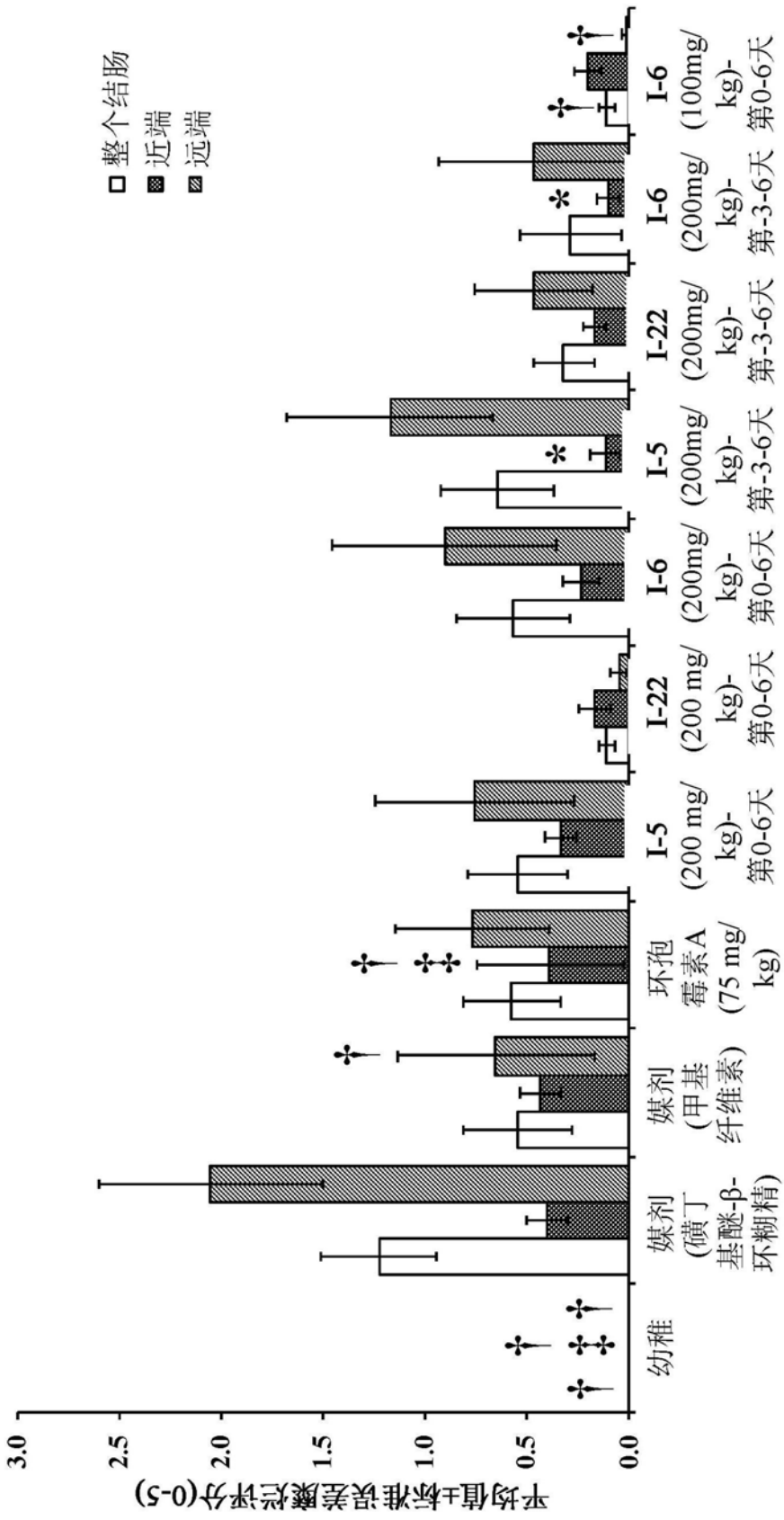

整个结肠
近端
远端
平均值±标准误差糜烂评分(0-5)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图19

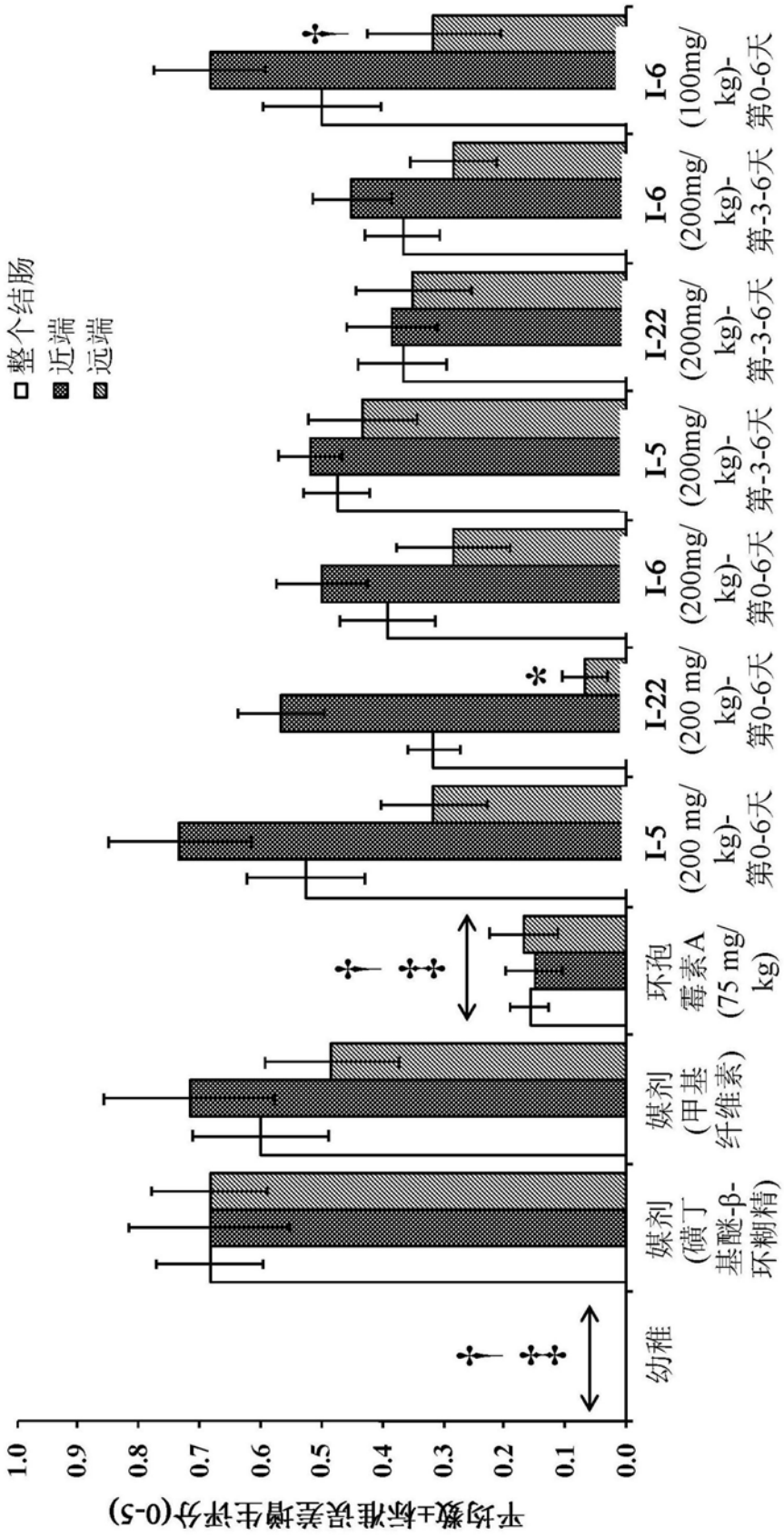

平均数±标准误差增生评分(0-5)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图20

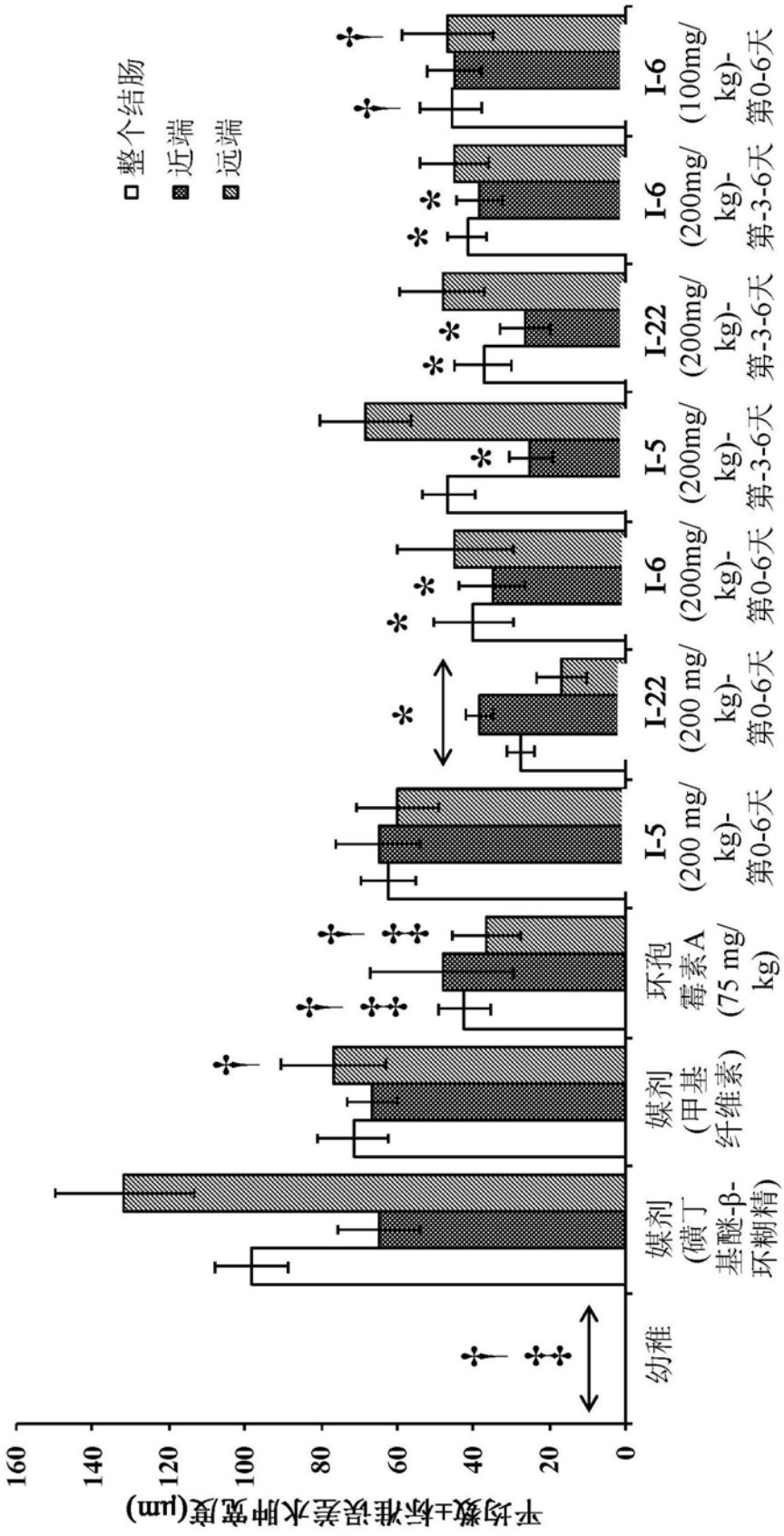

平均数±标准误差水肿宽度(μm)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图21

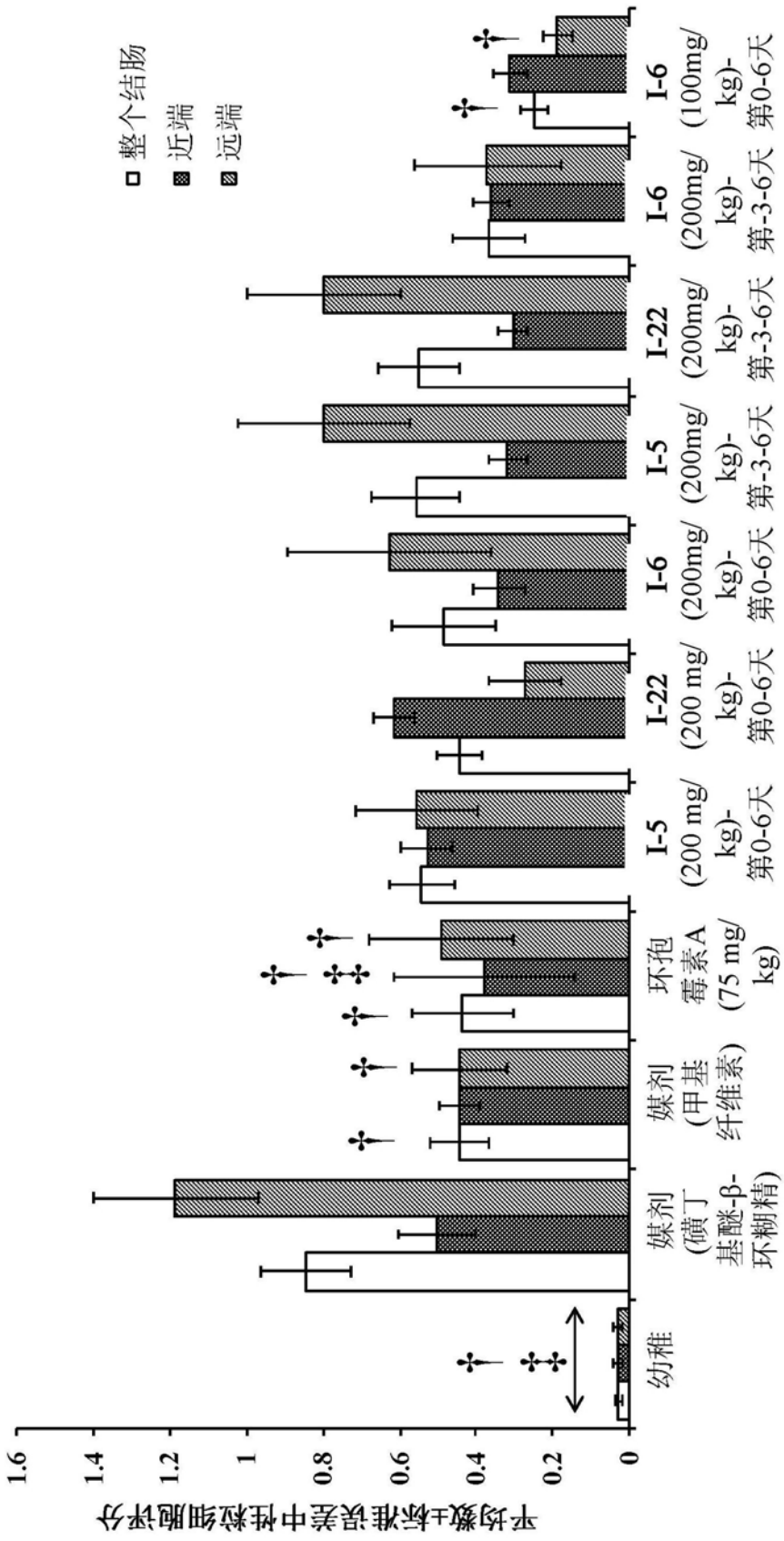

整个结肠
近端
远端
平均数±标准误差中性粒细胞评分
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图22

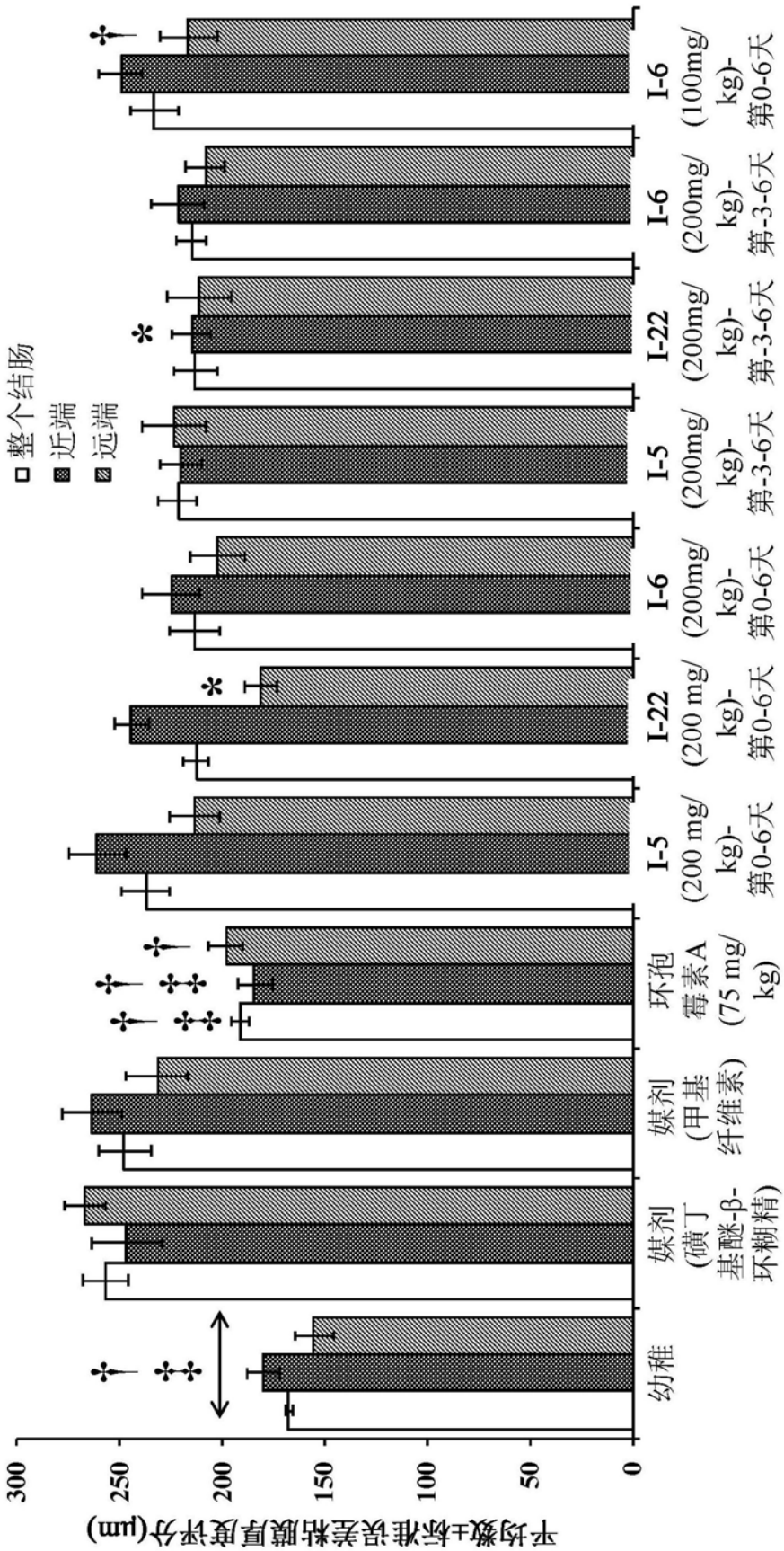

平均数±标准误差粘膜厚度评分(μm)
300
250
200
150
100
50
0
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图23

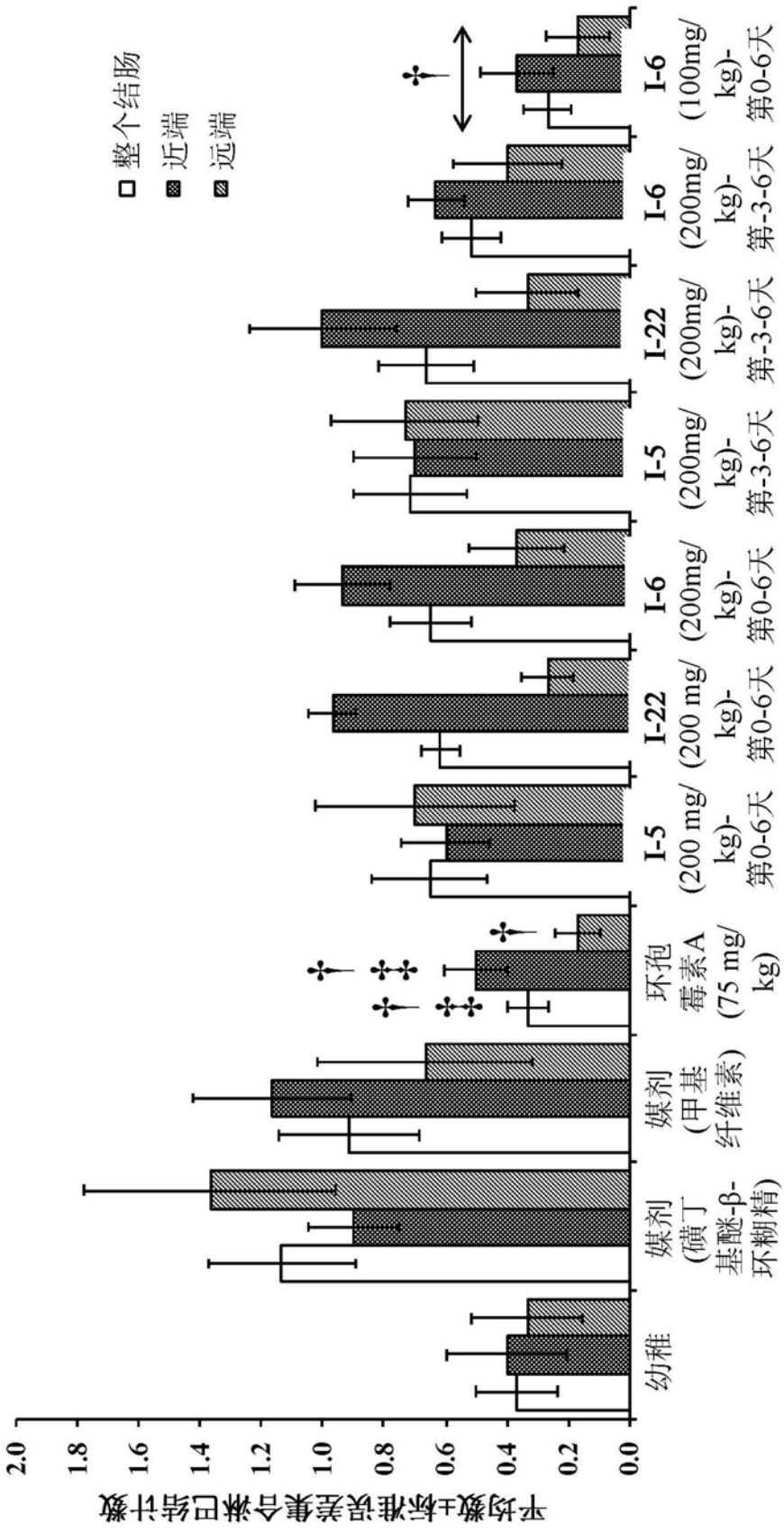

平均数±标准误差集合淋巴结计数
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
整个结肠
近端
远端
幼稚
媒剂(磺丁基醚-β-环糊精)
媒剂(甲基纤维素)
环孢霉素A(75 mg/kg)
I-5(200 mg/kg)-第0-6天
I-22(200 mg/kg)-第0-6天
I-6(200mg/kg)-第0-6天
I-5(200mg/kg)-第-3-6天
I-22(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(200mg/kg)-第-3-6天
I-6(100mg/kg)-第0-6天

图24