



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101321742 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 29

(21) 申请号 200680026912. X

C07D 277/40 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 05. 26

C07D 215/38 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/435 (2006. 01)

60/685, 460 2005. 05. 26 US

A61K 31/41 (2006. 01)

60/723, 577 2005. 10. 04 US

A61P 27/00 (2006. 01)

审查员 龙巧云

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 01. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/020320 2006. 05. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02006/127945 EN 2006. 11. 30

(73) 专利权人 神经元系统公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 托马斯·A·乔丹 约翰·E·道林

约翰·克利福德·查巴拉

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 277/56 (2006. 01)

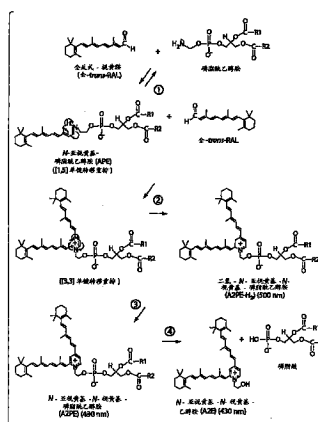
权利要求书 1 页 说明书 41 页 附图 7 页

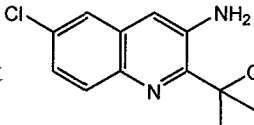
(54) 发明名称

用于治疗视网膜疾病的组合物和方法

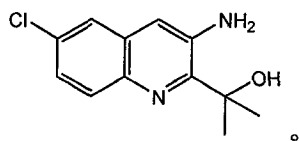
(57) 摘要

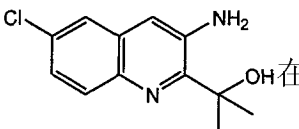
公开了用于治疗视网膜黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的组合物和方法, 以及, 更具体的, 公开了用于预防 A2E 的形成和 / 或聚集的组合物和方法。



1. 一种化合物,其中所述化合物是  或者其药学上可接受的盐。

2. 一种药物组合物,包括具有如下结构的化合物:



3. 具有如下结构的化合物:  在制备用于治疗患者所患有的视网

膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的药物中的应用,相对于没有给药该组合物的患者体内的 A2E 积累的水平,所述药物降低 A2E 的积累。

用于治疗视网膜疾病的组合物和方法

技术领域

[0001] 本申请涉及用于治疗视网膜组织内视网膜黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的组合物和方法, 以及, 更具体的, 本申请涉及用于预防 A2E 聚集的组合物和方法。

背景技术

[0002] 视网膜疾病包括两种形式, 一种是遗传性黄斑变性疾病, 经常折磨青年人, 一种是与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD), 经常发生在中年人和老年人身上。这两种形式的疾病都具有加速位于视网膜中区中央窝视觉区的圆锥形视觉接受器恶化的特点, 这种恶化导致中枢视觉区的高灵敏视觉的丧失。这种疾病与视网膜色素上皮细胞 (RPE) 和细胞外硫黄色颗粒中毒性生物化学物质的聚集有关, 所述生物化学物质包括脂褐质, 且视网膜色素上皮细胞与正常人眼玻璃膜相接触。视网膜毒性混合物的聚集是已知的与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 最主要的患病病因之一。

[0003] 与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 开始表现为一种不带有血管并发症的“干燥形式”的症状。目前对于与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 的干燥形式没有已知的治疗方法。其中十分之一的病人会发展为一种晚期 - 阶段形式的疾病, 已知名为: 与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 的“湿润形式”, 该疾病的特点在于脉络膜的新血管生成, 从而产生黄斑并使视网膜和视网膜色素上皮细胞组织分裂。最近的与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 湿润形式的治疗方法能够抑制血管生长或炎性过程。

[0004] 在正常的视觉循环期间 (图 1 中概括的内容), 反式视黄醛在视觉接收器外段节盘膜上与视蛋白整合。这种整合机理防止反式视黄醛基团在反式视黄醛脱氢酶 (RDH) 将反式视黄醛转换为反式 - 视黄醇以前与磷脂酰乙醇胺 (PE) 发生反应。一些反式视黄醛分子没有被整合, 而是在视觉接收器外段节盘膜中与磷脂酰乙醇胺首先反应成 N- 亚视黄基 - 磷脂酰乙醇胺 (APE) 然后反应成 N- 亚视黄基 - N- 视黄基 - 磷脂酰乙醇胺 (A2PE)。两种 A2PE 和没有进行整合左右的反式视黄醛通过一种叫做 Rim 蛋白质 (RmP) 或 ABCA4 (以前的 ABCR) 的三磷酸腺苷结合的框式运输体被移出视觉接收器外段节盘膜。运输之后, 反式视黄醛通过反式视黄醛脱氢酶 RDH 被还原成反式维生素 A 并穿过外段 (OS) 原生质膜进入细胞间隙中, 在这里, 被视网膜色素上皮细胞 (RPE) 吸收。

[0005] 当视网膜色素上皮细胞吸收惯性流出的视觉接受器外段时, A2PE 被视网膜色素上皮细胞溶酶体吸收。一旦进入溶酶体内部, A2PE 不可逆转地转换为 A2E, A2E 引起溶酶体失效。溶酶体失效使视网膜色素上皮细胞中毒并危及它们对视网膜视觉接受器提供生物化学支持的能力, 从而导致两个细胞型的渐进性退化。

[0006] 多种因素影响 A2E 蓄积作用的速率, 包括遗传学的和环境造成的。例如, 在两个 ABCA4 运输体拷贝中的遗传突变能够增加 A2E 的蓄积作用并导致儿童和青年们患上遗传性黄斑变性疾病。遗传性黄斑变性疾病随后的发病形式与 ABCA4 更加良性的突变有关。许多人认为遗传性黄斑变性疾病是与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 的早期发病形式, 其中

A2E 正常的与年龄相关的蓄积作用被 ABCA4 突变加速到足以引发与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 提前十年发病的程度。

[0007] 关于环境因素,建立了很好的动物模型,其中 A2E 形成的速率随曝光量的变化而变化。已经表明,脂肪酸(磷脂酰甘油)可以防止视网膜色素上皮细胞不被 A2E 诱导死亡,且其他饮食因素,包括锌(锌能够改变视黄醇氧化还原酶活性)可以影响疾病进程。

[0008] 对与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 的干燥形式和遗传性黄斑变性疾病的有效的治疗方法存在需要,该方法能够抑制疾病进程并保持或修复视力。

发明内容

[0009] 本发明涉及用于治疗视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的组合物和方法。

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供了通过限制细胞毒素 A2E 的形成来治疗视网膜黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的组合物和方法。例如,通过限制可以在视觉接受器外部与磷脂酰乙醇胺 (PE) 发生反应的未束缚的反式视黄醛的用来来预防或减少 A2E 的形成。在一个方法中,向病人给药一种治疗化合物即一种 "RAL-trap", 因此,该药物通过形成一种希夫碱加合物与磷脂酰乙醇胺 (PE) 竞争反式视黄醛。"游离视黄醛" 是指不与视觉循环蛋白质结合的视黄醛。

[0011] 在另一实施方案中,本发明涉及一种方法,该方法用于识别药物,所述药物用于治疗视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病,该方法可能包括对患有或有可能发展成黄斑变性和视网膜疾病的患者给药试验试剂,并针对不存在候选试剂的情况下 A2E 的形成,测定在有试验试剂参与的情况下 A2E 的形成。

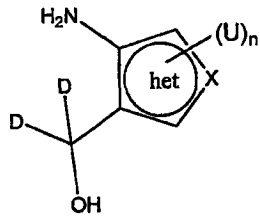
[0012] 可以用在本发明的方法中的药物是多种多样的。在一些实施方案中,A2E 形成的抑制剂包括 RAL-trap。例如,这种 RAL-trap 化合物的药理学靶点是反式视黄醛,由于在视觉接受器外部的视蛋白,反式视黄醛没有被整合。RAL-trap 包括,例如,环胺和具有一对或一对以上共轭双键的五元 - 和六元 - 杂环胺,和,例如,芳香剂。在一些实施方案中,RAL trap 作为一种局部制剂通过滴眼剂或通过蒙皮补片对患者给药。

[0013] 本发明涉及用于治疗患者体内视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的方法,该方法包括给药一种组合物,这种组合物相对于未给药组合物的患者体内的 A2E 蓄积作用水平来讲,能够减少 A2E 蓄积作用的水平。本发明同时涉及一种治疗或预防患者视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的方法,该方法包括对患者给药一种组合物,与未给药这种组合物的患者体内 A2E 形成的水平相比,给药该组合物能够减少 A2E 形成的水平。

[0014] 在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括诊断患者视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病。在其他实施方案中,该方法进一步包括监测患者视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病。

[0015] 在一个方面,本发明涉及给药一种组合物,所述组合物包括选自对氨基苯甲酸乙酯、普鲁卡因、俄妥卡因、三卡因 (MS222, 化合物 6) 和邻胺基苯甲酸甲酯的化合物。

[0016] 在一个方面,本发明的方法包括给药一种组合物,该组合物包括式 IV 化合物



IV,

其中 X 是 O, N(H), 或 S, het 是一种 5 元 - 或 6- 元杂环, n 是 0, 1, 2, 或

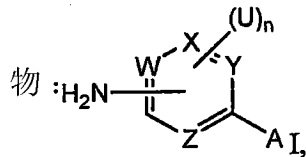
3, 每个 D 都是不含支链的低级烷基基团。每个 D 可以是相同的或不同的。在一个实施方案中, 所有的 D 都是相同的。

[0017] U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N- 低级烷基氨基甲酰; N, N- 二 - 低级烷基氨基羰基; 氨基; N- 低级烷基胺; N, N- 二 - 低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N- 低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N- 二 - 低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代; 和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团, 所述异原子选自氮、氧、和硫原子。

[0018] 在一个实施方案中每个 D 都是甲基。

[0019] 在一些实施方案中, 选择取代基 (U) 使环 NH₂ 的第一 pKa 值大约是 3.5。

[0020] 在一个方面, 本发明的方法包括给药一种组合物, 这种组合物包括一种式 I 化合物:



其中 W, X, Y, 和 Z 分别是 N, S, O, CU 或 CH, 且 W, X, Y, 和 Z 中至少一个

是 N; n 是 0, 1, 2, 3, 或 4, A 是 , , , 或 D 是不含支链的低级

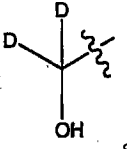
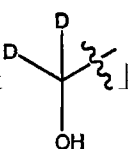
烷基; R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基, 或取代的或未取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。

[0021] U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N- 低级烷基氨基甲酰; N, N- 二 - 低级烷基氨基羰基; 氨基; N- 低级烷基胺; N, N- 二 - 低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N- 低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N- 二 - 低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选

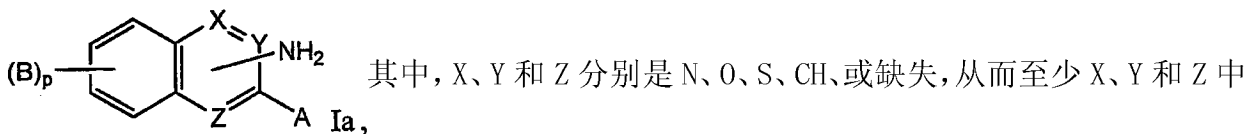
地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代；和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团，所述异原子选自氮、氧、和硫原子。

[0022] 在一个实施方案中，W、X、Y 和 Z 分别是使化合物为吡啶、邻二氮杂苯、对二氮杂苯或嘧啶的基团。

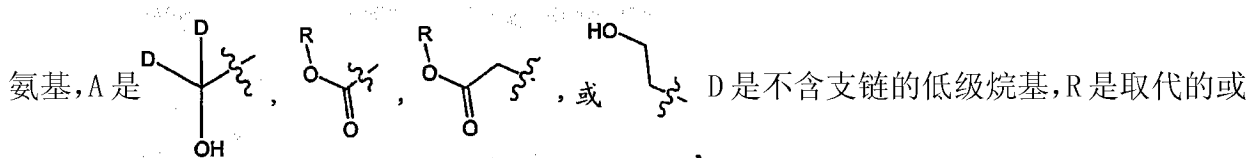
[0023] 在一些实施方案中，U 是芳基。例如，U 可以是苯。U 还可以使卤素取代的苯。

[0024] 在一些实施方案中，A 是  在一些实施方案中，A 是  且 D 是甲基。

[0025] 在一些实施方案中，两个邻近的 U 取代基相连形成 5 元 - 或 6 元 - 任选取代的环。例如，这些取代基可以相连形成苯环，形成具有式 Ia 结构的化合物：



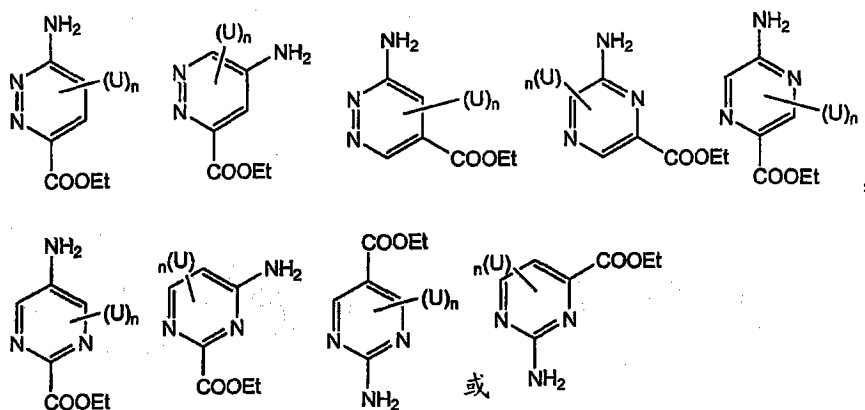
的一个是 N；p 是 0、1、2 或 3，B 是一种卤素原子，羟基、氨基甲酰、取代的或未取代的芳基或



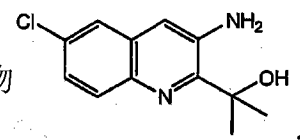
未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。

[0026] 式 I 化合物包括：

[0027]

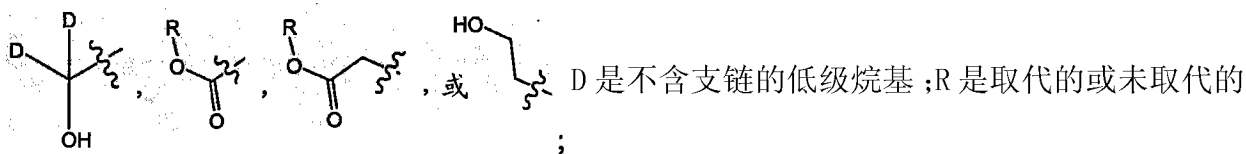
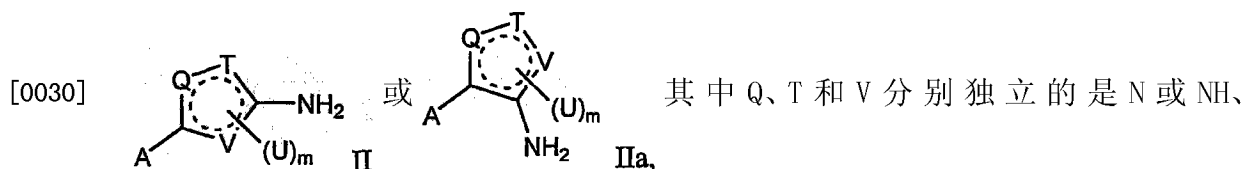


[0028] 在一个实施方案中，本发明方法所使用的组合物包括化合物



或其药学上可接受的盐或酯。

[0029] 在一个方面，本发明的方法包括给药一种化合物，所述化合物包括式 II 或 IIa：



C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基, 或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。

[0031] U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N- 低级烷基氨基甲酰; N, N- 二 - 低级烷基氨基羰基; 氨基; N- 低级烷基胺; N, N- 二 - 低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N- 低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N- 二 - 低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代; 和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团, 所述异原子选自氮、氧、和硫原子。

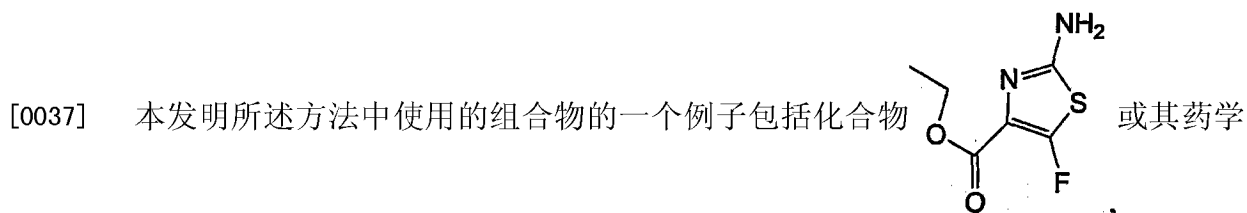
[0032] 在一个实施方案中, 在式 II 或式 IIa 化合物中, U 是芳基。例如, U 是苯基。U 还可以是卤素取代的苯环。



[0034] 在一个实施方案中, 在式 II 或式 IIa 的化合物中, 选择 Q、T、和 V 从而使该组合物包括一种呋喃或噻吩环。

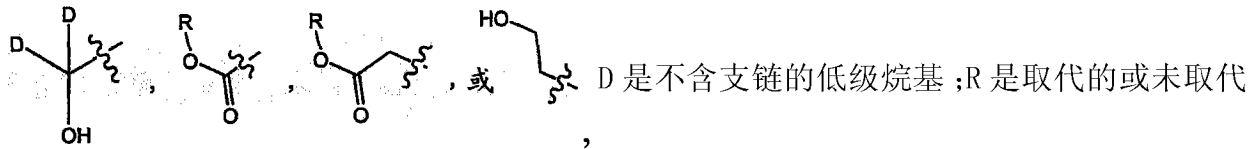
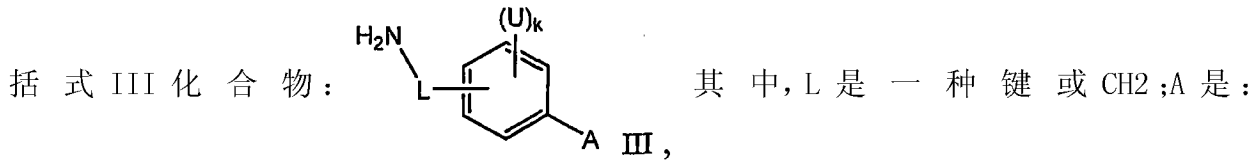
[0035] 在一个实施方案中, 在式 II 或式 IIa 的化合物中, U 是低级烷基。例如, U 可以是甲基。

[0036] 在一个实施方案中, 在式 II 或式 IIa 的化合物中, U 是一种卤族原子。例如, U 可以是氟代物或氯代物。



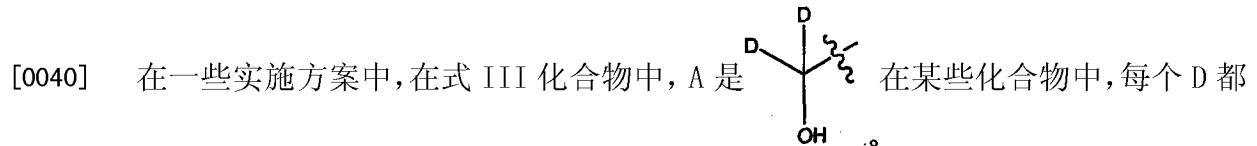
上可接受的盐。

[0038] 在一个方面,本发明的方法包括给药一种组合物,该组合物包



的 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 或 C₈ 直链烷基, 或取代的或未被取代的 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 或 C₈ 支链烷基。K 是 0、1、2、3 或 4。

[0039] U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N-低级烷基氨基甲酰; N, N-二-低级烷基氨基羰基; 氨基; N-低级烷基胺; N, N-二-低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N-低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N-二-低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代; 和一种包含一个或一个以上杂原子的单环或二环的杂环的基团, 所述杂原子选自氮、氧、和硫原子。

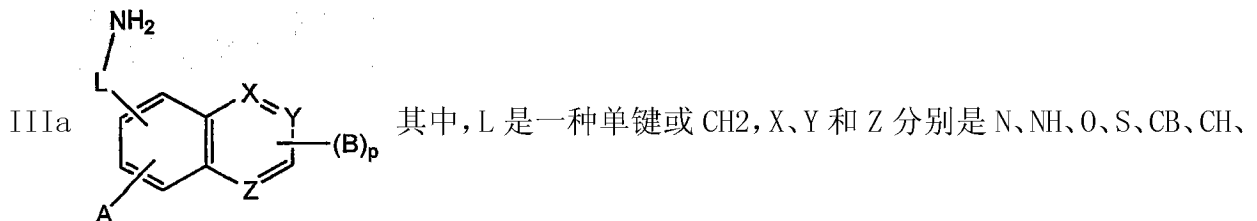


是甲基。

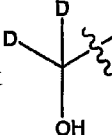
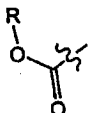
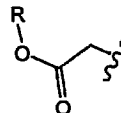
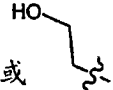
[0041] 在一些实施方案中, 在式 III 化合物中, U 是芳基。例如, U 可以是苯。在一些实施方案中, U 是一种卤素取代的苯环。

[0042] 在一方面, 本发明的方法包括给药一种组合物, 该组合物包括式 III 化合物, 其中两个相邻的 U 取代基相连从而形成了一种 5-元或 6-元的、任选取代的环。

[0043] 例如, 本发明的方法包括给药一种组合物, 该组合物包括式 III 化合物, 其中两个相邻的 U 取代基相连从而形成了一种杂环, 形成的化合物具有式 IIIa 的结构:



或缺失, 而且 X、Y、和 Z 的至少一个是 N 或 NH; p 是 0、1、2、或 3; B 是一种卤族原子、羟基、氨

基甲酰、芳基或氨基；A 是 , , , 或  D 是不含支链的低级烷基；

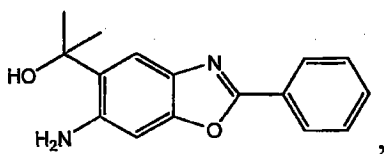
基；R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基, 或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。

[0044] 在一个实施方案中, 在式 IIIa 化合物中, 融合的杂环是 6 元杂环。例如, 该环可以是一种嘧啶环。

[0045] 在一个实施方案中, 在式 IIIa 化合物中, 融合的杂环是 5 元杂环。例如, 该环可以是一种噻唑、噁唑、或咪唑。

[0046] 在一个实施方案中, 在式 IIIa 化合物中, B 是芳基。例如, B 是苯。

[0047] 在一个实施方案中, 本发明的方法包括给药一种组合物, 该组合物包括选自



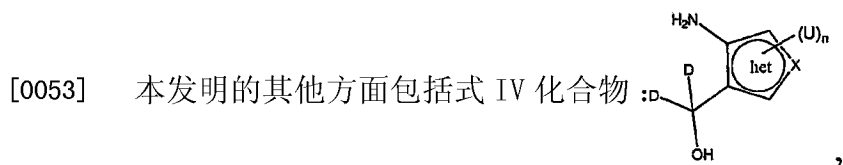
[0048]  的化合物或其药学上可接受的盐。

[0049] 在一方面, 本发明的方法包括长期给药一种组合物来治疗或预防视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病。

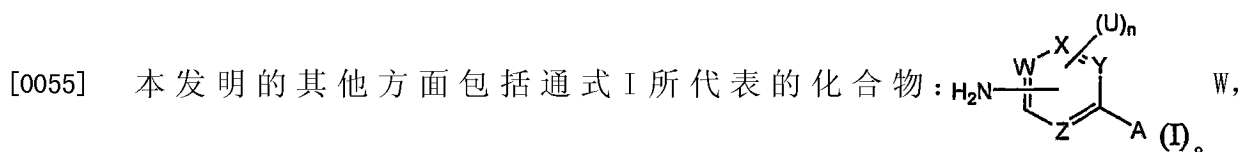
[0050] 在一方面, 本发明也涉及一种通过向患有或有可能发展为视网膜组织中黄斑变性或其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的患者给药试验药物来识别用于治疗或预防视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的药物的方法；本发明还包括测定患者体内 A2E 蓄积作用的方法；其中, 在有试验药物存在的情况下 A2E 的蓄积作用相对于不存在试验药物的情况下 A2E 的蓄积作用有所减少, 这说明试验药物是能够用于治疗或预防视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的药物。

[0051] 在另一个方面, 本发明涉及一种识别对于治疗或预防视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的方法, 该方法通过：将视觉循环的体外模型与试验药物相接触；和测定 A2E 的蓄积作用；其中在有试验药物存在的情况下 A2E 的蓄积作用相对于不存在试验药物的情况下 A2E 的蓄积作用有所减少, 这说明试验药物是能够用于治疗或预防视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病的药物。

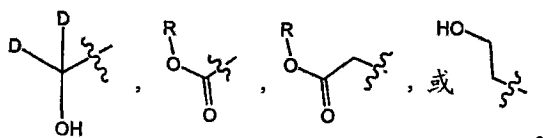
[0052] 本发明涉及化合物和他们在治疗黄斑变性, 包括干燥形式与年龄有关的视网膜黄斑变性 (AMD) 和遗传性黄斑变性疾病及其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的蓄积作用相关的视网膜疾病中的应用。本发明的一个方面包括一种式 I、式 Ia、式 II、式 IIa、式 III、式 IIIa、或式 IV 化合物, 其中所述化合物的希夫碱加合物和 11- 顺式视黄醛具有等于或小于游离 11- 顺式视黄醛的消光系数。在一个实施方案中, 希夫碱加合物达到吸光率峰值的波长等于或小于自由 11- 顺式视黄醛达到吸光率峰值的波长。



[0054] 其中, X 是 O、N(H)、或 S, het 是一种 5 元杂环或 6 元杂环。n 代表 0、1、2、或 3, 每个 D 都是不含支链的低级烷基基团。U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N-低级烷基氨基甲酰; N, N-二-低级烷基氨基羰基; 氨基; N-低级烷基胺; N, N-二-低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N-低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N-二-低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代; 和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团, 所述异原子选自氮、氧、和硫原子。在其他的实施方案中, 每个 D 都是甲基。在另一实施方案中, $\text{NH}_2(\text{NH}_2 \rightarrow \text{NH})$ 环的 pKa 大约是 3.5。

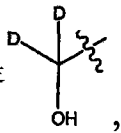


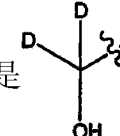
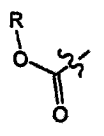
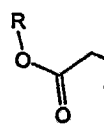
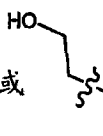
X, Y, 和 Z 分别独立的是 N, S, O, CU 或 CH, 且 W, X, Y, 和 Z 中至少一个是 N。A 是



D 是不含分支的低级烷基。R 是取代的或未取代的

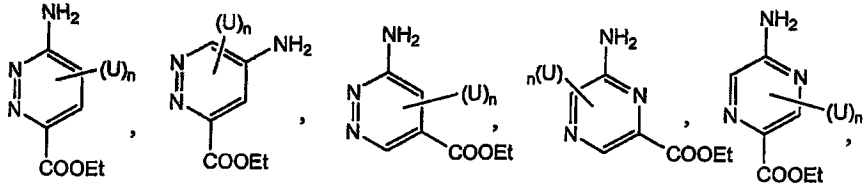
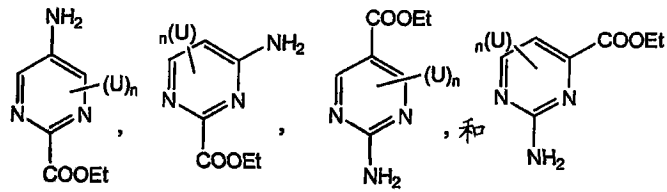
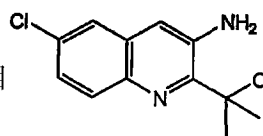
C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基, 或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。U 是一种取代基, 选自: 卤素原子; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的, 包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基硫, 其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代; 低级烷基磺酰, 其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷氧基; 甲酰; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰; N-低级烷基氨基甲酰; N, N-二-低级烷基氨基羰基; 氨基; N-低级烷基胺; N, N-二-低级烷基胺; 甲酰胺; 低级烷基甲酰胺; 氨基磺酰氨基; (N-低级烷基胺) 磺酰氨基; (N, N-二-低级烷基胺) 磺酰氨基; 芳基, 任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代; 和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团, 所述异原子选自氮、氧、和硫原子。N 代表 0、1、2、3 或 4。在一个实施方案中, 该化合物包括一种吡啶、哒嗪、对二氮杂苯, 或噻啶环。在另一实施方案中, U 是一种芳基。在另一实施方案中, 铀是苯。在另一实施方案中, U 是一种卤素取

代的苯环。在一个实施方案中，A 是  且 D 是甲基。在另一个实施方案中，两个相邻的 U 取代基相互连接形成 5-元或 6-元任选取代的环。在另一个实施方案中，两个相邻的 U 取代基相互连接作为苯基环，从而形成式 Ia

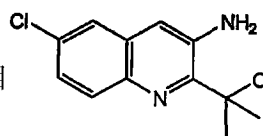
化合物。X、Y 和 Z 分别是 N、O、S、C(H) 或缺失，其中，X、Y 和 Z 的至少一个是 N。p 是 0、1、2 或 3。B 是卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基或氨基。A 是  ,  ,  , 或  D 是不含支

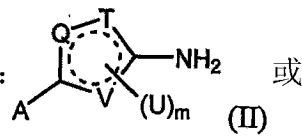
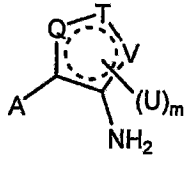
链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。

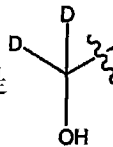
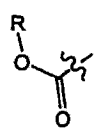
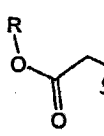
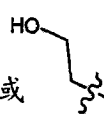
[0056] 在一个实施方案中，该组合物包括选自：

 ,  , 和  及其药学上可接受的盐。

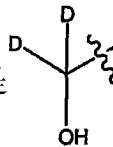
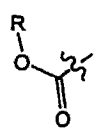
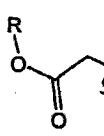
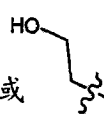
进一步的实施方案中，

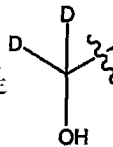
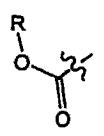
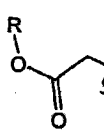
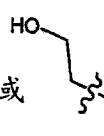
该化合物选自  及其药学上可接受的盐。

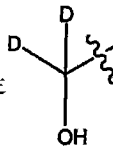
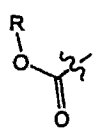
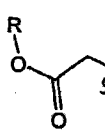
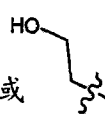
[0057] 本发明的另一方面包括式 II 或 IIa 所表示的化合物： (II) 或  (IIa)。

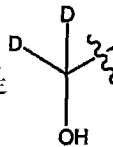
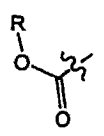
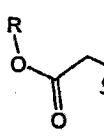
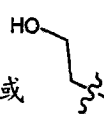
Q、T 和 V 分别是 N(H)、S、O、Cu 或 CH，且 Q、T 和 V 中至少一个不是 Cu 或 CH。虚线代表环内的两个双键，从而满足环内原子和杂原子所需的价态。M 是 0、1 或 2。A 是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

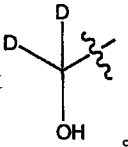
是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

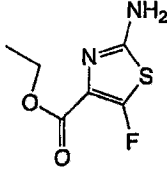
是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

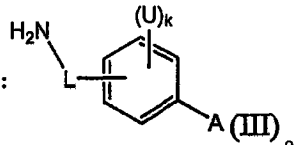
是  ,  ,  , 或  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基，或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7,

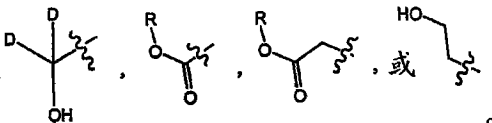
或 C8 支链烷基。U 是一种取代基,选自:卤素原子;氰基;低级烷基,其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的,包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代;低级烷基硫,其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代;低级烷基磺酰,其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代;羟基;低级烷氧基;甲酰;低级烷基羰基;芳基羰基;羧基;低级烷氧羰基;氨基甲酰;N-低级烷基氨基甲酰;N,N-二-低级烷基氨基羰基;氨基;N-低级烷基胺;N,N-二-低级烷基胺;甲酰胺;低级烷基甲酰胺;氨基磺酰氨基;(N-低级烷基胺)磺酰氨基;(N,N-二-低级烷基胺)磺酰氨基;芳基,任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代;和一种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团,所述异原子选自氮、氧、和硫原子。在一个实施方案中,U 是芳基。在另一个实施方案中,U 是苯。在另一个实施方案中,U 是卤素取代的

苯基。在一个实施方案中,A 是  在另一个实施方案中,每个 D 都是甲基。在另一个

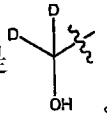
实施方案中,选择 Q、T 和 V 使该组合物包括一种咪唑啉或噻吩环。在另一个实施方案中,U 是低级烷基。在另一个实施方案中,U 是甲基。在另一个实施方案中,U 是卤素原子。在另

一个实施方案中,U 是氟原子。在进一步的实施方案中,该化合物选自  及其药学上可接受的盐。

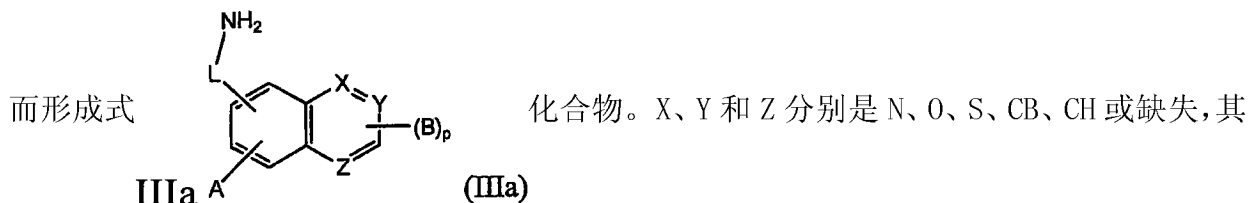
[0058] 本发明的另一个方面包括式 III 所表示的化合物:  L 是单键

或 CH₂。A 是  D 是不含支链的低级烷基。R 是取代的

或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。U 是一种取代基,选自:卤素原子;氰基;低级烷基,其中低级烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和一种单环的或二环的,包含一个或一个以上选自氮、氧和硫原子的杂原子的杂环基团所组成的组的取代基任选地取代;低级烷基硫,其中烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基所组成的组的取代基任选地取代;低级烷基磺酰,其中在烷基上一个或一个以上氢原子被选自由卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代;羟基;低级烷氧基;甲酰;低级烷基羰基;芳基羰基;羧基;低级烷氧羰基;氨基甲酰;N-低级烷基氨基甲酰;N,N-二-低级烷基氨基羰基;氨基;N-低级烷基胺;N,N-二-低级烷基胺;甲酰胺;低级烷基甲酰胺;氨基磺酰氨基;(N-低级烷基胺)磺酰氨基;(N,N-二-低级烷基胺)磺酰氨基;芳基,任选地被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团所取代;和一

种包含一个或一个以上异原子的单环或二环的杂环的基团,所述异原子选自氮、氧、和硫原子。K 是 0、1、2、3 或 4。在一个实施方案中, A 是  在其他的实施方案中,每个 D 都是

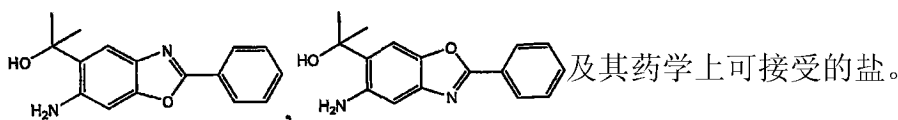
甲基。在另一个实施方案中, U 是芳基。在另一个实施方案中, U 是苯基。在另一个实施方案中, U 是卤素取代的苯基。在另一个实施方案中,两个相邻的 U 取代基相互连接形成 5-元或 6-元任选取代的环。在另一个实施方案中,两个相邻的 U 取代基相互连接作为杂环,从而形成式



取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。在一个实施方案中,融合的杂环是一种 6 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种嘧啶环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种 5 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环选自噻唑环、1,3-氧氮杂茂环、和咪唑环。在另一种实施方案中, B 是芳基。在另一个实施方案中, B 是苯基。在另一个实施方案中,化合物选自

取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。在一个实施方案中,融合的杂环是一种 6 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种嘧啶环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种 5 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环选自噻唑环、1,3-氧氮杂茂环、和咪唑环。在另一种实施方案中, B 是芳基。在另一个实施方案中, B 是苯基。在另一个实施方案中,化合物选自

取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。在一个实施方案中,融合的杂环是一种 6 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种嘧啶环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种 5 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环选自噻唑环、1,3-氧氮杂茂环、和咪唑环。在另一种实施方案中, B 是芳基。在另一个实施方案中, B 是苯基。在另一个实施方案中,化合物选自



取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。在一个实施方案中,融合的杂环是一种 6 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种嘧啶环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种 5 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环选自噻唑环、1,3-氧氮杂茂环、和咪唑环。在另一种实施方案中, B 是芳基。在另一个实施方案中, B 是苯基。在另一个实施方案中,化合物选自

取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未被取代的 C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 支链烷基。在一个实施方案中,融合的杂环是一种 6 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种嘧啶环。在另一个实施方案中,融合的杂环是一种 5 元环。在另一个实施方案中,融合的杂环选自噻唑环、1,3-氧氮杂茂环、和咪唑环。在另一种实施方案中, B 是芳基。在另一个实施方案中, B 是苯基。在另一个实施方案中,化合物选自

附图说明

[0061] 图 1 是一种视觉循环示意图。

[0062] 图 2 是一种 A2E 形成反应途径的示意图。

[0063] 图 3 是一种希夫碱形成过程的示意图。

[0064] 图 4a 是一种化合物 6 和视黄醛的 UV-vis 光谱;图 4b 是希夫碱加合物形成过程的图示。

[0065] 图 5 是视网膜测量 ERG 测量法的标准曲线图,表示了视网膜对变化的光强度的试验性刺激。

[0066] 图 6a 是表示光漂白的大鼠在麻醉期间对黑暗适应速率的 ERG 测量法的图,且图 6b

是表示光漂白的大鼠在没有麻醉期间对黑暗适应速率的 ERG 测量法的图。

[0067] 图 7 表示了化合物 6 对暗适应性大鼠 ERG 光敏度的作用。

[0068] 图 8 表示了通过核磁共振测得的视黄醛化合物 8 的反应动力学。

具体实施方式

[0069] 本申请提供了一种组合物和方法,所述组合物和方法通过,例如用于限制细胞毒素 A2E 的形成,治疗视网膜组织中黄斑变性和其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的聚集相关的疾病。可以通过限制可以与磷脂酰乙醇胺 (PE) 反应的反式视黄醛的量来预防或减少 A2E 的形成。在视网膜色素上皮细胞中累积的 A2E 蓄积作用可以引发干性 AMD。通过减少 A2E 累积的量,本发明能够预防干性 AMD 发病和 / 或累积。在一个方法中,给药一种小分子药物,所述小分子药物可以与磷脂酰乙醇胺 (PE) 竞争性与没有被视觉接受器外段视蛋白整合的反式视黄醛反应。

[0070] 如图 2 所示,视黄醛包含一种醛基基团。所述醛基基团通过与视蛋白结合位点的氨基酸侧链形成一种希夫碱 (图 3) 来稳定 11-c- 视黄醛与视觉接受器膜蛋白之间的结合,其中,所述视觉接受器膜蛋白也叫做视蛋白。在通过第二信使途径转换为光致异构化结构的结合 11-cw- 视黄醛之后,视蛋白在此结合位点释放反式视黄醛。

[0071] 尽管视黄醛上的醛基基团是一种用于结合视蛋白十分有效的分子固定器,但是由于它的希夫碱具有与其他生物胺反应的活性,也是存在危险的。为了减轻这个危险,视觉循环蛋白质具有进化的分子机制来连续整合视黄醛分子,从而保护醛基基团不进行化学副反应。然而,这种蛋白质整合机制并不是绝对可靠的。随着时间的过去,将近三分之一的反式视黄醛分子没有进行蛋白质整合,在这里,可以自由的引发一种串连反应,该反应始于在视觉接受器外段形成 A2PE,在视网膜色素上皮细胞溶酶体中形成 A2E 时告终。

[0072] 一旦在视网膜色素上皮细胞溶酶体内部形成 A2E, A2E 会抑制溶酶体膜中三磷酸腺苷引发的质子泵并造成溶酶体 pH 值增加。pH 的增加使酸性的水解酶无效,并从而使溶酶体失效。A2E 的清净作用也会导致溶酶体失效,所述 A2E 的清净作用能够溶解溶酶体的膜。溶酶体失效能够毒杀视网膜色素上皮细胞并危害他们给视网膜视觉接受器提供生物化学支持的能力,导致双细胞型的渐进性退化和视觉恶化。

[0073] 在 Hubbard 1956 年所著文献中,将希夫碱与视黄醛的反应过程中的羟基胺化合物和芳香胺化合物称作醛亲核试剂。Hubbard, J. Am. Chem. Soc. 78 :4662, 1956 ;还可以参见 Rapp and Basinger, Vision Res. 22 :1097, 1982, 和 Fowler et al, J. Photochem. Photobiol B8 :183, 1991。长久以来可以被人们安全使用来满足其他目的的这个这种化合物包括邻胺基苯甲酸甲酯和 MS-222, 所述邻胺基苯甲酸甲酯是一种在葡萄中发现的天然产物, 所述 MS-222 是一种养鱼人经常使用的鱼麻醉剂, 养鱼人在处理鱼过程中职业性的暴露于这种化合物中。然而, MS-222 在人视网膜中具有药理学活性, 且在哺乳动物中没有麻醉剂活性。

[0074] 1963 年, Dowling 表示, 麻醉剂使视紫红质再生和鼠的暗适应能力减缓。这是关于这种小分子可以调节视网膜视觉性能的首篇报道。Dowling, J. Gen. Physiol. 46 :1287, 1963。在 1982 年, Rapp 和 Basinger 表示, 某些局部麻醉剂与视黄醛形成希夫碱并使青蛙的黑暗适应性变缓。这是首篇阐明这些化合物调节视网膜视觉性能的化学反应机制的文献。Rapp and Basinger, Vision Res. 22 :1097, 1982。在 1997 年, Bernstein 等人表示,

MS222(6) 在经过职业性照射后减弱人的可逆性夜间视觉。这是首篇关于一个这种化合物可以被皮肤吸收并调节人视网膜的可逆视力,同时不产生已知副作用的文献。Bernstein et al, Am. J. Ophthalmol, 124 :843, 1997。

[0075] 定义

[0076] 为了方便起见,在进一步描述示范性的实施方案以前,这里收集了说明书、实施例和附上的权利要求书中所使用的某些术语。

[0077] 这些定义应该根据公开的内容中其他的部分来阅读,并可以被本领域普通技术人员所理解。

[0078] 这里使用的冠词“a”和“an”是指一个或一个以上(即,至少一个)其语法上所指的物品。举例来说,“一种元素”是指一个元素或一个以上元素。

[0079] 这里使用的术语“包括(comprise)”、“包括(comprising)”、“包括(include)”、“包括(including)”、“含有(have)”和“包含(having)”是指包括的,具有开放意义,表示还可以包括其他的元素。这里使用的术语“例如(such as)”、“例如(e.g)”是指非限制性的例子,只起到说明目的。“包括(Including)”和“包括但不限于”可以相互交换使用。

[0080] 除非其他的地方明确指出,这里使用的术语“或”应该被理解为“和/或”的意思。

[0081] 在本说明书中,为了方便起见,化合物的结构式在某些情况下表示某一确定的同分异构体,但本发明包括所有的异构体,例如发生在结构上的几何异构体、以一种不对称碳原子为基础的旋光异构体、立体异构体、互变体等等和一种异构体混合物,且不局限于化学式的描述,可以是任意一种异构体或混合物。因此,分子中可以存在不对称碳原子,本化合物种可以存在具有旋光活性的化合物和一种消旋化合物,但是本发明并不局限于此,还包括其中任意一种。另外,可以存在结晶体多态现象,但并不局限于此,任何一种结晶形态可以是单一的或结晶形态混合物,或者一种酸酐或水合物。而且,化合物的体内降解作用所产生的所谓的代谢产物也被包括在本发明的范围内。

[0082] 应该注意,本发明化合物的一些结构包括不对称的(手性的)碳原子。因此,可以理解有这种不对称性碳原子产生的异构体被包括在本发明的范围内,除非另外指明。通过经典的分离技术和用立体化学方法控制合成,可以得到基本上纯形式的异构体。本发明的化合物可能存在立体异构体形式,因此可以作为单独的立体异构体或作为混合物生产。

[0083] “同分异构体”是指具有相同分子式但其性质、原子化学键序列或其原子空间排列不同的化合物。原子空间排列不同的同分异构体叫做“立体异构体”。相互之间非镜像关系的立体异构体叫做“非对映异构物”,具有不能重叠的镜像的立体异构体叫做“对映异构物”,或者有时也叫做光学同分异构体。与四个不同的取代基键和的碳原子叫做“手性中心”。

[0084] “手性的同分异构体”是指至少具有一个手性中心的化合物。相对的手性化合物具有两个差向异构体形式,可以作为单独的对映异构物存在或作为对映异构物的混合物存在。包括相等量的独立对映异构物的对应手性化合物叫做“外消旋混合物”。具有一个以上手性中心的化合物具有 2^{n-1} 个差向异构体对,其中,n是手性中心的数目。具有一个以上手性中心的化合物可以作为单独的非对映体存在或者作为非对应异构体混合物的形式

存在,叫做“非对映混合物”。当存在一个手性中心时,立体异构体可以以手性中心的绝对构象(R或者S)为特征。绝对构象是指附着在手性中心的取代基的空间排列。附着于有待考虑的手性中心的取代基根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 的顺序法则排列。(Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966,5,385;errata 511;Cahn et al., Angew. Chem. 1966,78, 413;Cahn and Ingold,J. Chem. Soc. 1951(London),612;Cahn et al.,Experientia 1956, 12,81;Cahn, J., Chem. Educ. 1964,41,116).

[0085] “几何同分异构体”是指一种非对应异构体,由于此非对应异构体的存在使双连受阻转动。通过在其名字之前加字头 cis(正式)和 trans(反式),或 Z 和 E 来区别这些结构, cis(正式)和 trans(反式)或 Z 和 E 表示根据 Cahn-Ingold-Prelog 规则,基团在分子中双键的相同或相对的两侧。

[0086] 而且,本申请中描述的结构及其他化合物包括其所有的阿托同分异构体。“阿托同分异构体”是一种立体异构体,在这种立体异构体中,两个同分异构体的原子具有不同的空间排列。阿托同分异构体的存在归功于中枢键大基团的旋转障碍造成的限制性旋转。这种阿托同分异构体通常作为混合物而存在,然而,由于最近色谱技术的新发展,在选择的情况下已经可以分离出两个阿托同分异构体的混合物。

[0087] 术语“结晶同质多象变体”或“同质多象变体”或“结晶形态”是指一种晶体结构,在这种晶体结构中一种化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的结晶存储排列结晶,其中所有的化合物具有相同的元素成分。不同的结晶形态通常具有不同的 X 射线衍射图、不同的红外光谱图、不同的熔点、不同的密度硬度、不同的晶体形状、不同的光学和电学性质、不同的稳定性和不同的可溶性。再结晶溶剂、结晶速率、贮存温度及其他因素可以使一个结晶形态占主要地位。在不同的情况下可以制备化合物的结晶同质多象变体。

[0088] 另外,本发明的化合物,例如,化合物的盐可以以水合的或未水合的(无水)形式存在,或与其他溶剂分子作为溶剂化物存在。水合物的非限制性实施例包括一水化物、二水合物等等。溶剂化物的非限制性实施例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物、等等。

[0089] “溶剂化物”是指包含化学当量的或者非化学计量溶剂的溶剂加成形式。一些化合物能够在结晶固体形式中聚集固定摩尔比率的溶剂分子,因此形成一种溶剂化物。如果该溶剂是水,则该溶剂化物形式是一种水合物,当溶剂是醇时,溶剂化物形式是一种乙醇化物。水合物是由一个或一个以上水分子与一个物质相结合而形成的,在所述物质中,水能够维持它的分子状态如 H₂O,这种结合物能够形成一个或一个以上的水合物。

[0090] “互变异构体”是指原子排列结构显著不同但以一种容易的且快速平衡的形式存在的化合物。应当理解,式 I 化合物可以被描述成不同的互变异构体。也应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有的互变异构形式都在本发明要求保护的范围内,且化合物的名称不排除任何一种互变体形式。

[0091] 本发明的一些化合物可以以一种包括在本发明范围内的互变异构形式存在。

[0092] 本发明的化合物、盐和前体药物可以以多种互变异构形式存在,包括烯醇和亚胺形成,和酮基和烯胺形成以及几何同分异构体和其混合物。所有这些互变异构形式被包括在本发明的范围内。作为互变异构混合物存在的互变体流入溶液中。在固体形式中,通常一个互变异构体占主要地位。即使只描述了一个互变体,本发明包括本化合物的所有互变异构体。

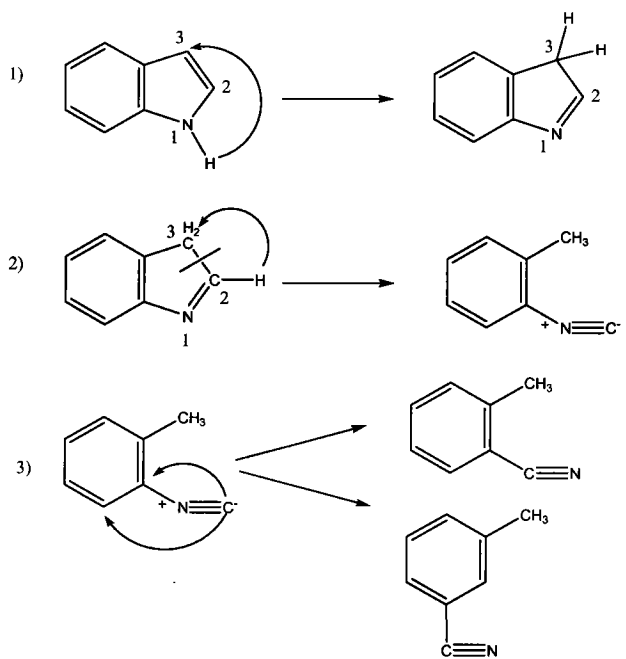
[0093] 互变异构体是两个或两个以上以平衡方式存在的结构性同分异构体中的一个,易于从一种同分异构形式转化成另一个同分异构形式。这个反应造成氢原子的形式上的迁移,同时伴随相邻的共轭双键的开关。在可能发生结构互变作用的溶液中,能够达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的正确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和 pH 值。可通过结构互变作用相互转变的互变异构体的概念叫做互变异构现象。

[0094] 各种型式的可能的互变异构现象中的两个是经常被使用的,在酮-烯醇互变异构中,同时发生电子和氢原子的移动。环-链互变现象通过葡萄糖被显示出来。这一现象作为醛基基团(-CHO)与一个羟基(-OH)在相同的分子中发生化学反应的结果而存在,从而形成一种环状(环状的)形式。

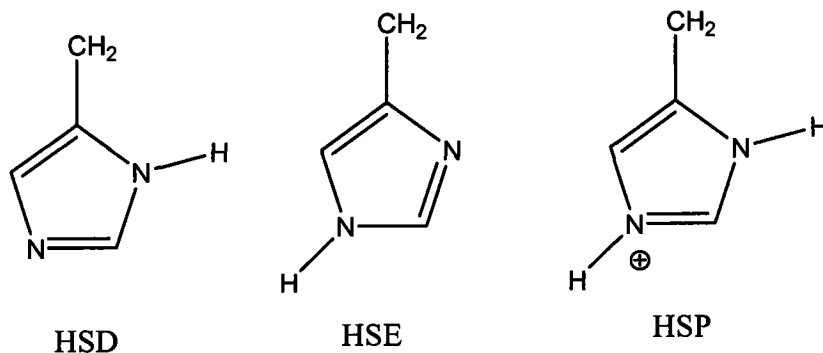
[0095] 结构互变作用通过以下方式被催化:碱:1. 去质子化;2. 形成一种不定域的阴离子(例如一种烯醇盐);3. 质子化与阴离子不同的位点;酸:1. 质子化;2. 形成一种不定域阳离子;3. 去质子化靠近阳离子的不同的位点。

[0096] 常见的互变异构对是:酮-烯醇、酰胺-腈类、内酰胺-内酰亚胺、在杂环(例如在核苷碱基鸟嘌呤、胸腺嘧啶、以及胞嘧啶)中的酰胺-亚胺酸互变异构现象、胺-烯胺以及烯胺-烯胺。实施例包括:

[0097]



[0098]



[0099] 这里使用的术语“类似物”是指一种化合物,该化合物在结构上与组合物中另一

化合物相类似但又稍微有所不同（例如用一种存在于特定的官能团中的不同元素的原子置换一个原子或用官能团置换另一个官能团）。因此，类似物是一种功能和状态与参比化合物相类似或可比较，但结构或来源不相类似或不可比较的化合物。

[0100] 如这里定义的，术语“衍生物”是指具有共同的核心结构，并被各种各样这里所描述的基团所取代的化合物。例如，式 I 所代表的所有化合物都是咪唑衍生物，且以式 I 作为共同的核心。

[0101] 术语“生物电子等排体”是指由一种原子或一组原子与另一种或另一组与其非常相似的原子交换而产生化合物。生物等排置换的目的是为了制造一种与母化合物具有类似的生物学性质的新型化合物。生物等排置换可以以物理化学或拓扑学为基础。羧酸生物电子等排体的实施例包括酰基磺酸亚胺、四唑、磺酸盐、和磷酸盐。参见，例如 Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996)。

[0102] 字句“肠胃外给药方法”和“肠胃外给药”是本领域技术人员可以识别的术语，包括除了肠内和局部给药之外的给药方式，例如注射给药，且包括，并不局限于，静脉给药、肌肉给药、胸膜内给药、血管内给药、心包内给药、动脉内给药、鞘内给药、中央囊内给药、包囊下给药、蛛网膜下给药、脊柱内给药和膜注射给药以及输液。

[0103] 术语“治疗”是本领域技术人员可以识别的术语，包括抑制患者的疾病、病症或病况，例如，阻止其发展；和减轻疾病、病症或病况，例如，使、病症和 / 或病况退化。治疗疾病或病况包括改善所得疾病或病况的至少一个症状，即使没有影响到根本的病理生理学。

[0104] 术语“预防”是本领域技术人员可以识别的术语，包括阻止疾病、病症或病况发生在易感染但还没有诊断出患有疾病、病症和 / 或病况的病人身上。预防与疾病相关病况包括在诊断出疾病之后但在诊断出病况之前阻止病况发生。

[0105] 一种“药物组合物”是一种包含被公开的化合物的制剂，这种化合物以适于对患者给药的形式存在。在一种优选的实施方式中，药物组合物是体积或单位剂量形式。单位剂量形式可以是任何形式，包括，例如，一种胶囊剂、一种静脉注射袋、一种片剂、一种气雾剂吸入器的单泵剂量、或小瓶。组合物单位剂量中所含的活性成分的量（例如，公开化合物或其盐的制剂）是有效剂量，且根据所包括的具体的治疗方法而改变。本领域技术人员应当理解，根据病人的年龄和病况，有时对剂量进行一些常规的变化是必需的。剂量还取决于使用的给药途径。可以预计多种给药途径，包括口服给药、肺部给药、直肠给药、肠胃外给药、透皮给药、皮下给药、静脉注射给药、肌肉注射给药、腹腔内给药、经鼻给药，等等。用于本发明化合物局部给药或透皮给药的剂量形式包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗液、凝胶剂、乳化液、补片和吸入剂。在一种优选的实施方式中，在无菌情况下将活性化合物与一种药学可接受载体和与任何一种需要的防腐剂、缓冲液、或推进剂混合。

[0106] 术语“瞬时剂”是指一种具有快速扩散剂量形式的化合物制剂。

[0107] 术语“立即释放”是指在一种相对短的时间内，通常最多大约 60 秒中，将化合物从一种剂量形式中释放出来。术语“改进的释放”的定义包括延缓释放、延长释放和脉冲释放。术语“脉冲释放”是指来自某一剂量形式的药物一系列的释放。术语“持续释放”或“延长释放”是指在超过持续期的时间内一种化合物从剂量形式中的释放。

[0108] 术语“药学可接受的”是本领域已知的。在某些实施方式中，该术语包括完全从医药角度判断，按照合理的利弊比例使用时，适于用来与人类和动物组织相接触且不引起

过度的毒性、疼痛、过敏反应或其他问题或并发症的组合物、聚合物及其他材料和 / 或剂量形式。

[0109] 术语“药学可接受载体”是本领域已知的,且包括,例如,药学可接受的原料、组合物或介质,例如一种液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或胶囊材料,这些材料涉及传送或传递任何一种来自一个器官或身体一部分的目标组合物到另一个器官或身体另一部分。每个载体必须是“可接受的”,意味着必需与目标组合物的其他成分相兼容且不伤害到病人。在某些实施方案中,一种药学可接受载体是非焦酚 genie. 能够用作药学可接受载体材料的实施例包括:(1) 糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2) 淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3) 纤维素和它的衍生物,例如羧甲基纤维素钠盐、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4) 粉剂黄芪胶;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石粉;(8) 赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9) 油类,例如花生油、棉花子油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10) 二醇类,例如丙二醇;(11) 多元醇类,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12) 酯,例如油酸乙酯和十二烷酸乙酯;(13) 琼脂;(14) 缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15) 海藻酸;(16) 无热原的水;(17) 等渗盐水;(18) Ringer' s 乳化液;(19) 乙醇;(20) 磷酸盐缓冲液;和(21) 其他药物制剂中使用的无毒可兼容的物质。

[0110] 本发明的化合物能够进一步形成盐。所有的这些形式包括在要求保护的发明范围内。

[0111] 一种化合物的“药学可接受的盐”是指一种母化合物的药学上可接受而且具有所需的药理学活动的盐。

[0112] 例如,这种盐可以是一种酸加成盐。酸加成盐的一个实施方案是盐酸盐。

[0113] 本发明的药学可接受的盐可以从包含包含碱性或酸性的部分的母体化合物通过惯用的化学方法合成。通常,这种盐可以通过将这些化合物的游离酸或碱形式与在水中或有机溶剂中的适当的化学当量的一种碱或酸或两个的混合物反应来制备;通常,优选非水介质,例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈。在第十八版本《Remington' s 药物科学》(Mack 出版社,1990) 中可以发现适当的盐的列表。例如,盐可以包括,但不局限于,本发明包含脂肪胺的化合物、包含羟基胺的化合物、和包含亚胺的化合物的盐酸盐和醋酸盐。

[0114] 应当理解,药学可接受的盐到所有引用都包括同样盐的溶剂加成形成(溶剂化物)或结晶形态(同质多象变体),如这里所定义的。

[0115] 本发明的化合物还可以被制备成酯,例如药学可接受的酯。例如一种化合物中的羧酸功能性基团可以被转变为其相应酯,例如,一种甲基酯、乙基酯或其他酯。同时,化合物中的醇基可以被变为其相应的酯,例如,一种醋酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0116] 本发明的化合物还可以被制备成前体药物,例如药学可接受的前体药物。术语“前体药物 (pro-drug)”和“前体药物 (prodrug)”在这里可以互换使用,且涉及任何一种能够在体内释放活性母体药物的化合物。因为已知前体药物能够提高药物的许多理想的性质(例如,可溶性、生物利用率、生产、等等),本发明的化合物可以以前体药物形成被传递。因此,本发明包括要求保护的化合物的前体药物、传递该前体药物的方法和包含该前体药物的组合物。“前体药物”包括任何一种当对患者给药这种前体药物时,能够在体内释放本发明活性母体药物的共价键载体。通过改进存在于化合物中的功能基团可以制得本发明的前体药物,通过这样一种方法使母体化合物的修饰裂解,无论是在常规操作中还是在体

内。前体药物包括本发明化合物,其中一种羟基、氨基、巯基、羧基、或羰基与任何一种可以被体内裂解的基团结合,从而分别形成一种游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基。

[0117] 前体药物的实施例包括,但不局限于,酯(例如,醋酸酯,二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯、和苯甲酸酯衍生物)和羟基功能基团的氨基甲酸盐(例如,N,N-二甲基氨基氨基甲酸),羧基功能基团的酯基(例如乙酯,吗啉酯)、N-酰基衍生物(例如N-乙酰基)N-曼尼期碱、希夫碱和氨基功能基团的烯胺酮、肟、乙缩醛、酮缩酮和式 I 化合物中酮和醛功能基团的烯醇酯,等等,参见 Bundegaard, H. "前体药物的设计" pi-92, Elsevier, New York-Oxford(1985)。

[0118] 前体药物的实施例包括,但不局限于,酯(例如,醋酸酯,二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯、和苯甲酸酯衍生物)和羟基功能基团的氨基甲酸盐(例如,N,N-二甲基氨基氨基甲酸),羧基功能基团的酯基(例如乙酯,吗啉酯)、N-酰基衍生物(例如N-乙酰基)N-曼尼期碱、希夫碱和氨基功能基团的烯胺酮、肟、乙缩醛、酮缩酮和式 I 化合物中酮和醛功能基团的烯醇酯,等等,参见 Bundegaard, H. "前体药物的设计" pi-92, Elsevier, New York-Oxford(1985)。

[0119] "保护基"是指当附着于分子屏蔽中的活性基团时能够减少或预防反应作用的原子。保护基的实施例可以在 Green 和 Wuts 所著的"有机化学中的保护基"(Wiley, 第二版,1991);Harrison 和 Harrison 等人所著的"有机合成方法概略"第 1-8 卷(John Wiley and Sons,1971-1996);和 Kocienski 所著的"保护基"(Verlag, 第三版本 2003)看到。

[0120] 术语"胺保护基"是指将胺、酰胺、或其他包含氮的部分转入不同的化学基团的官能团,所述化学基团基本上对于具体的化学反应条件无活性。优选在不影响分子其他功能基团的情况下能够容易地并选择性地去掉的胺保护基。胺保护基的实施例包括但不限于,甲酰、乙酰基、苯甲基、正丁基二甲基氯硅烷、正丁基二苯基氯硅烷、t-苯甲氧基碳酰(Boc)、p-甲氧苯甲基、甲氧基甲基、对-甲苯磺酰基、三氟乙酰基、三甲基甲硅烷(TMS)、苄基-甲氧基羰基、2-三甲基甲硅烷-乙氧基羰基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧甲酰、烯丙基氧基羰基、苯甲氧基碳酰(CBZ)、2-三甲基甲硅烷-乙烷磺酰基(SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基基团、9-苄基甲氧基羰基(FMOC)、硝基-苄基氧基羰基(NVOC),等等。本领域技术人员能够直接确认出其他适当的胺保护基。

[0121] 代表性的羟基保护基包括被酰化或烷基化的羟基,例如苯甲基和三苯甲基醚和烷基醚、四羟基吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

[0122] 术语"药学可接受的盐"是本领域内已知的,且包括相对无毒的、无机酸和有机酸加成盐的组合物,包括但不限于,治疗剂、赋形剂、其他的原料等等。药学可接受的盐的实施例包括来源于无机酸,例如盐酸和硫酸的盐和来源于有机酸,例如乙烷磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、等等的盐。用于形成盐的合适的无机碱的实施例包括钠、锂、钾、钙、镁、铝、锌等等的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢铵盐。还可以与适当的有机碱一起形成盐,所述适当的有机碱包括无毒的且足够强能形成这种盐的有机碱。为了例证说明,这种有机碱的种类可以包括单、二、和三烷基胺,例如甲胺、二甲胺、和三乙胺;单、二或者三羟基烷基氨基例如单、二和三乙醇胺;氨基酸,例如精氨酸和赖氨酸;氨基甲脒;N-甲基葡萄糖胺;N-甲基葡萄糖胺;L-谷氨酰胺;N-甲基对二氮己环;4-氮氧六环;2-乙二胺;N-苯甲基苯乙基胺;(三羟

基甲基)氨基乙烷;等等。参见,例如, J. Pharm. Sci. 66 :1-19, 1997。

[0123] 一个被本题方法治疗的“病人”、“患者”、或“宿主”是指人或非人动物,例如灵长类动物、哺乳动物、和脊椎动物。

[0124] 术语“预防性或治疗性”治疗是本领域内已知的且包括对宿主给药本发明一个或一个以上本发明组合物。如果在出现不希望的临床表现(例如,宿主动物出现疾病或其他不需要的状态)之前给药,则治疗是预防性的,那就是说,给药能够防止宿主发展成为不希望的情况,然而如果在不希望的临床表现开始出现之后给药,则治疗时治疗性的(即,给药是用来减少、改善或稳定存在的不希望有的病况或其副作用)。

[0125] 术语“治疗剂”、“药物”、“药剂”和“生物活性物质”是本领域内已知的术语,包括一些分子或其他试剂,这些分子或其他试剂是对病人或患者给药时,能够起到局部的或全身的生物学、生理学或药理学活性物质,这些物质能够通过病人或患者给药治疗疾病或病况,例如黄斑变性或其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的积累有关的其他形式的视网膜疾病。术语包括但不限于药学可接受的盐及其前体药物。这种试剂可以是酸、碱或盐;它们可以是中性分子、极性分子或氢键合的分子复合物;他们可以是醚、酯、酰胺等等形式的前体药物,当对病人或者患者给药时被生物活化。

[0126] 短语“治疗有效量”是本领域已知的术语。在某些实施方案中,该术语涉及一定量的治疗剂,这些治疗剂被引入聚合物中时,能够适用于任何一种医学治疗达到预期效果并产生合理的利弊比例,在某些实施方案中,该术语涉及必需的或足够的用量,从而排除、减少或维持(例如,预防疾病传播)肿瘤或其他具体治疗方式所针对的疾病。有效量可以取决于不同因素而变化,这些因素例如,被治疗的疾病或病况、给药的具体靶向构建物、患者的体重、或病原或病况的严重性。本领域的常规技术人员可以在不进行过度实验的情况下,根据经验确定一种具体化合物的有效量,在某些实施方案中,用于体内使用的治疗剂的治疗有效量很可能取决于多种因素,包括:试剂从聚合母体的释放速率,这种释放速率部分地取决于聚合物的化学和物理性质;试剂的同一性;给药的方式和方法;以及除了试剂之外并入聚合母体的任何其他材料。

[0127] 术语“ED₅₀”是本领域已知的术语,在某些实施方案中,ED₅₀意味着能够生产50%最大反应或效果的药物剂量,或者作为选择,能够在50%的试验对象中产生预先确定的反应的剂量。术语“LD₅₀”是本领域已知的术语。在某些实施方案中,LD₅₀是指对50%的测试患者致命的剂量。术语“治疗指数”是本领域已知的术语,涉及一种药物的治疗指数,定义为 LD₅₀/ED₅₀。

[0128] 这里使用的术语“取代”表示在指定原子上的任意一个或一个以上氢原子被从指明的基团中所选择的基团所取代,条件是没有超过指定原子的正常价态,而且取代作用在一个稳定的化合物中产生。当取代基是酮基(即,=O)时,原子上的两个氢原子被取代。这里使用的环双键是在两个相邻的环原子(例如,碳-碳键, C=N、或 N=N)之间所形成的双键。

[0129] 关于任何化合物,本发明都包括本化合物中存在的原子的同位素。同位素包括与原分子具有相同的原子序数但不同的质量数的原子。作为常见的实施例,但不作为限制,氢原子的同位素包括氕原子和氘原子,碳原子的同位素包括 C-13 和 C-14。

[0130] 这里描述的化合物可以具有不对称的中心。包含一种不对称取代原子的本发明化

合物可以以旋光活性或外消旋体的方式被分离。如何制备具有旋光活性的形式在本领域内是已知的,例如,通过分解消旋式或通过从具旋光性的起始材料合成。许多烯烃的几何同分异构体、C = N 双键等等也可以存在于这里所描述的化合物中,且所有这些稳定的同分异构体被包括在本发明中。这里对本发明化合物的顺式和反式几何同分异构体进行了描述,本发明化合物的顺式和反式几何同分异构体可以被分离成同分异构体的混合物形成或单独的同分异构形成。这里详细的说明了所有的手性形成、非对映形成或同分异构形成。在适当的情况下,所有常用于制备本发明化合物的过程和其中所产生的中间体都被认为是本发明的一部分。在适当的情况下,这里所表示或描述的化合物的所有互变异构体都被认为是本发明的一部分。

[0131] 当对一种取代基的键表现为穿过连接环上两个原子的键时,这种取代基可以与环上任意一个原子键合。当在一个给定化学式的化合物中没有指明其所包含的一个取代基是通过哪个原子与该化合物的其他部分结合的时,这种取代基可以通过其中的任何原子结合。取代基和 / 或可变部分的结合是允许的,但只有在这种结合能够产生稳定化合物的情况下。

[0132] 当一种原子或一种化学部分带有下标标注的数值范围(例如, C₁₋₆)时,意味着本发明包括该范围内的每个数目和所有的中间体范围。例如,“C₁₋₆ 烷基”表示包括带有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5, 和 5-6 个碳原子的烷基基团。

[0133] 这里使用的术语“烷基”包括含支链的烷基(例如异丙醇,叔丁基,异丁基),直链烷基例如,甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,庚基,辛基,壬基,癸基)和环烷基(如脂)的基团(例如环丙基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基),烷基取代的环烷基基团和环烷基取代烷基基团。这种脂肪烃基基团有特定数目的碳原子。举例来说,C₁₋₆ 烷基是指在碳链骨架上包括的 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅, 和 C₆ 的烷基基团。这里使用的“低级烷基”,是指在碳链骨架上包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。“烷基”还包括烃基骨架上的一个或一个以上的碳原子被氧原子、氮原子、硫原子或磷原子取代的烷基基团。在某些实施方案中,直链或含有支链的烷基基团在其骨架上含有六个或更少的碳原子(例如,对于直链烷基可以是 C₁-C₆,对于支链烷基可以是 C₃-C₆),例如,四个或更少。同样,某些环烷基在其环结构上具有三个到八个碳原子,例如,在其环结构上具有五个或六个碳原子。

[0134] 术语“取代的烷基”是指烃骨架的一个或一个以上碳原子上的氢原子被取代基替换的烷基部分。这种取代基可以包括,例如,烷基、烯基、炔基、卤族、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧羰基氧基、芳氧羰基氧基、羧酸盐、烷基羰基、芳基羰基、烷氧羰基、甲酰胺基、烷基甲酰胺基、二烷基甲酰胺基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酰基(phosphonato)、phosphinato、氰基、氨基(包括烷基胺、二烷基胺、芳胺、二芳胺、和烷基芳基胺)、酰胺基(包括烷基甲酰胺、芳基甲酰胺、氨基甲酰和脲基)、脘基、亚氨基、硫氢基、烷基硫、芳基硫、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基磺酰、磺酸、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或一种芳香部分或杂芳香部分。环烷基可以进一步被例如上面描述的取代基所取代。“烷基芳基”或“芳烷基”部分是一种用芳基(例如,苯基甲基(苯甲基))取代了的烷基。

[0135] 这里使用的,“烯基”包括在烃链的任一稳定点具有一个或一个以上碳-碳双键

结构的直链或支链的烃链。例如， C_{2-6} 烯基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 烯基基团。烯基基团的实施例包括但不局限于，乙烯基和丙烯基。

[0136] 这里使用的“炔基”包括在烃链上任意稳定位点具有一个或一个以上碳-碳三键结构的直链的或者带支链的烃链。例如， C_{2-6} 炔基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 炔基基团。炔基基团的实施例包括，但不局限于，乙炔基和丙炔基。

[0137] 此外，“烷基”、“烯基”和“炔基”包括双自由基部分，那就是说，具有两个附着位点。这种具有双自由基的烷基部分的非限制性实施例被 $-CH_2CH_2-$ ，那就是说，一个 C_2 烷基基团通过每个末端碳原子与其余的分子共价结合。

[0138] “芳基”包括具有芳香族化合物的结构特性的基团，包括 5 元和 6 元“未结合的”或单环芳香族基团，该芳香族基团可以包括零到四个杂原子，还包括“结合的”多环系统，此多环系统中至少有一个是芳香环。芳基基团的例子包括苯，苯基，吡咯，呋喃，噻吩，噻唑，异噻唑，咪唑，三唑，四唑，吡唑，恶唑，异恶唑，吡啶，吡嗪，哒嗪，嘧啶等。另外，术语“芳基”包括多环芳基基团，例如，三环基团，二环基团，例如，萘基，苯并恶唑，苯并二恶唑，苯并噻唑，苯并咪唑，苯并噻吩，亚甲基二氧基苯基，喹啉，异喹啉，萘啶，吲哚，苯并呋喃，嘌呤，苯并呋喃，杂氮嘌呤，或氮茛化合物。在环结构上具有杂原子的这些芳基基团也可以被叫做“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳香族”。芳香环也可被上面描述的取代基在一个或一个以上环位点进行取代，所述取代基例如，卤素，羟基，烷氧基，烷基羰基氧基，芳基羰基氧基，烷基氧基羰基氧基，芳基氧基羰基氧基，羧酸，烷基羰基，烷基氨基羰基，芳烷基氨基羰基，烯基氨基羰基，烷基羰基，芳基羰基，芳烷基羰基，烯基羰基，烷基氧基羰基，氨基羰基，烷基硫基羰基，磷酸盐，膦酰基 (phosphonato)，phosphinato，氰基，氨基（包括烷基氨基，二烷基氨基，芳基氨基，二芳基氨基，烷基芳基氨基），酰胺基（包括烷基羰基氨基，芳基羰基氨基，甲酰和脲基），脒基，亚胺基，巯基，烷硫基，芳硫基，硫代羧酸盐，硫酸盐，烷基亚硫酰基，磺酸，氨磺酰，磺酰氨基，硝基，三氟甲基，氰基，叠氮，杂环基，烷基芳基，或芳香族或杂芳香族部分。芳基基团也可以与脂环族或杂环族融合或桥联，这里的脂环族或杂环族不是芳香族基团，从而形成多环系统（例如，1,2,3,4-四氢化萘、亚甲基二氧基苯基）。

[0139] 术语“杂环基”或“杂环基团”包括闭合的环结构，例如，包括一个或一个以上杂原子的 3- 元到 10- 元，或 4- 元到 7- 元环。“杂原子”包括除了碳原子和氢原子之外的任何其它元素的原子。杂原子的例子包括氮原子、氧原子、硫原子和磷原子。

[0140] 杂环基基团可以是饱和的基团也可以是未饱和的基团，包括吡咯烷基，氧杂环戊烷，四氢噻吩，哌啶，哌嗪，吗啉，内酯，内酰胺、例如吡丁啶酮和吡咯烷酮，内酰胺，萘-1,8-磺酸内酯。杂环基团，例如吡咯和呋喃具有芳香族基团的性质。他们包括融合的结构，例如喹啉和异喹啉。杂环基团其它的实施例包括嘧啶和嘌呤。杂环原子可以被上面所述的取代基在一个或一个以上的位点取代，所述取代基包括，例如，卤素，羟基，烷基羰基氧基，芳基羰基氧基，烷氧基羰基氧基，芳基氧基羰基氧基，羧酸盐，烷基羰基，烷氧基羰基，氨基羰基，烷基硫基羰基，烷氧基，磷酸盐，膦酰基 (phosphonato)，phosphinato，氰基，氨基（包括烷基氨基，二烷基氨基，芳基氨基，二芳基氨基，和烷基芳基氨基），酰氨基（包括烷基羰基氨基，芳基羰基氨基，氨基甲酰和脲基），脒基，亚胺基，巯基，烷硫基，芳硫基，硫代羧酸盐，硫酸盐，磺酸，氨磺酰，磺酰氨基，硝基，三氟甲基，氰基，叠氮，杂环基，或芳香族或杂

芳香族部分。杂环基团还可以在一个或一个以上的组成原子被下列基团所取代,例如,一种低级烷基、一种低级烯基、一种低级烷氧基、一种低级烷基硫基、一种低级烷基氨基、一种低级烷基羧基、氮原子、氢氧基、 $-CF_3$, 或 $-CN$, 等等。

[0141] 这里使用的“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴、和碘。“补偿离子”用来代表小的、带负电荷的例子,例如,氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、氢氧根离子、醋酸离子和硫酸离子。

[0142] “稳定的化合物”和“稳定的结构”是用来表示一种具有足够的惰性从而不能被从反应混合物中分离和在合适的条件下纯化的化合物,且此化合物可以被配制成有效的治疗剂。

[0143] 这里使用的“游离的化合物”描述的是出于未结合状态的化合物。

[0144] “消光系数”是比尔-朗伯吸收定律中使用的一种常数,这种常数与在溶液中用于测定(以分子为单位)物质吸光率(在溶液中的物质怎样阻止光束穿过溶液从另一端射出)的物质浓度有关。这表明了化合物在特定的波长下能够吸收多少光。

[0145] 在本说明书中,除非上下文中另有明确指出,单数形式也包括复数的含义。除非另有指明,这里使用的所有的科学和技术术语与本发明所属领域普通技术人员通常的理解具有相同的含义。如果出现矛盾的话,以本发明说明书为准。

[0146] 在说明书中,当描述某一组合物含有(having)、包含(including)、或包括(comprising)一种特定的成分时,是指该化合物基本上由所述成分组成,或由所述成分组成。简单地讲,当描述方法或过程含有(having)、包含(including)、或包括(comprising)特定的过程步骤时,是指此过程基本上有所述过程步骤组成,或由所述过程步骤组成。而且,本领域技术人员应当理解,进行特定行为的这些步骤的执行顺序并不是必须按照本发明所描述的步骤来操作的。而且,可同时进行两个或两个以上的步骤或行为。

[0147] “小分子”是本领域技术人员已知的术语。在确定的实施方案中,该术语涉及分子量小于大约 2000 amu 的分子,或分子量小于大约 1000amu 的分子和分子量小于 5000amu 的分子。

[0148] 这里使用的所有百分比和比例,除非另有指明,是指重量百分比或比例。

[0149] “视网膜”是指具有大约 1.5 亿个神经细胞的中枢神经系统区域。视网膜位于眼睛后面,在这里,视网膜位于一种特定的上皮组织上,这种上皮组织叫做视网膜色素上皮细胞或视网膜上皮细胞。视网膜通过将视觉刺激传导到特定的叫做“光感受器”的神经细胞来起始视觉过程的第一步。他们的结合结果被视网膜上精细的神经网络处理然后传输给大脑。视网膜已经进化成两个专门的光感受器种类,从而在很宽的光条件下进行操作。在低光条件下的“棒形”光感受器转换视觉图象,并调节非彩色的视觉。“圆锥形”光感受器将暗的视觉图象转化成亮光条件,并调节颜色视觉和高敏感性视觉。

[0150] 每个“光感受器”都被划分为两个区域,分别叫做“外部”节和“内部”节(外节和内节)。内节是包含细胞核的神经元细胞体。内节在没有视网膜疾病的情况下能够终生存在。外节是一种区域,在此区域中光敏感性视觉色素分子聚集在彩色薄膜结构的密集排列上。外节的一部分通常在日常过程中流出并重生,这叫做外节的新生。视网膜上皮细胞消化并新陈代谢流出的外节。

[0151] “黄斑”位于视网膜中心区域,视网膜的中心区域包含视网膜中央凹,在这里视觉图像被细长的圆锥细胞处理成高空间细节(“视觉敏感性”)。“黄斑变性”是一种视网膜

神经元退行性疾病的形式,神经元退行性疾病攻击黄斑,并破坏视觉领域中心的高灵敏性视觉。与年龄有关的视网膜黄斑变性始于一种“干性形式”,这种“干性形式”以在视网膜上皮细胞中具有剩余的溶酶体颗粒为特点,这里的溶酶体颗粒,叫做脂褐质,且以细胞外沉淀成所谓的“硫黄色颗粒”为特点。硫黄色颗粒包含视网膜上皮细胞分泌的细胞外废物产品。“脂褐质”和硫黄色颗粒可以被眼科医生和技师使用荧光成像技术临床检测出来。它们是视网膜黄斑变性的临床现象。

[0152] 脂褐质包括 A2E 的聚集。脂褐质在视网膜上皮细胞中积累并通过多种本领域一直的机制,毒化视网膜上皮细胞。当视网膜上皮细胞中毒时,他们的生物化学活性下降,光感受器开始退化。细胞外硫黄色颗粒可以通过妨碍血管养料的供给进一步危及视网膜上皮细胞的安全。硫黄色颗粒还会引发炎症性反应,从而在十分之一的病人体内导致黄斑的脉络入侵,所述病人正在进展成湿性与年龄有关的视网膜黄斑变性,或由湿性与年龄有关的视网膜黄斑变性发展为失明。

[0153] “ERG”是视网膜电流图的只取首字母的缩写词,是视网膜神经元细胞在对实验定义的光刺激进行反应时可能发出的电场的测定方法。ERG 是一种非-侵入性测定方法,可以在活的病患(人或动物体)中进行,也可以在通过外科手术从活动物体中摘除的,在溶液中对切成半的眼睛中进行。

[0154] 如这里使用的术语“RAL”是指视黄醛。术语“RAL-trap”是指一种治疗性化合物,这种治疗性化合物结合游离的视黄醛并因此防止视黄醛与膜磷脂酰乙醇胺(PE)形成希夫碱缩合物。“游离的视黄醛”的定义是指没有与视循环蛋白结合的视黄醛。术语“trans-RAL”和“所有的-trans-RAL”在这里是可以互换使用的,是这所有的反式视黄醛。

[0155] A2E 是一种复杂的生物化学途径的反应副产物,该复杂的生物化学途径叫做“视觉循环”,它在视网膜上皮细胞和光感受器外节协同操作。这种视觉循环收集一种光敏感性醛基发色团,叫做“视黄醛”,视黄醛衍生自维生素 A,且是视觉的必需物质。在简化的术语中,视觉循环具有四个主要步骤:1) 在视网膜上皮细胞中将维生素 A 转化成具有一个光活性链双键的醛基发色团(11-顺式-视黄醛);2) 将 11-顺式-视黄醛传递到视网膜上,在这里 11-顺式-视黄醛结合一种特定的光感受器蛋白,也叫做视蛋白;3) 光使 11-顺式-视黄醛光致异构化成为反式-视黄醛,从而引发结合的视黄醛从视蛋白结合位点处释放;4) 它将反式-视黄醛(一种醛基)转化为维生素 A(一种醇),并将维生素 A 传递回循环再次开始处的视网膜上皮细胞。这一途径在附图 1 种描述了出来,附图 1 表示了在上部和光感受器外节下部(标记“OS”)的视网膜上皮细胞。

[0156] 视黄醛的醛基基团通过与视蛋白结合位点上的氨基酸侧链形成一种可逆的化学键来帮助分子结合视蛋白。尽管视黄醛上的醛基基团对将分子锚定视蛋白结合位点是必要的,但是由于它有倾向于其他生物胺形成希夫碱,它在另一方面也是有害的。附图 2 表示了 A2E 形成的串联反应。最初的三个反应发生在光感受器外节,并产生一种叫做 A2PE 的中间产物。一旦形成, A2PE 分割成脂相,并在光感受器外节膜上积累。当视网膜上皮细胞吸收被丢弃的外节时,积累的 A2PE 被发送到溶酶体。附图 2 中的最后的反应发生在视网膜上皮细胞溶酶体内部,并完成 A2E 的形成。

[0157] 如上所述,视网膜黄斑变性和其他形式的病因与 A2E 或脂褐质的形成有关的疾病可以通过降低所形成的 A2E 的量进行治疗和预防。适合用于此的化合物包括 RAL-trap。

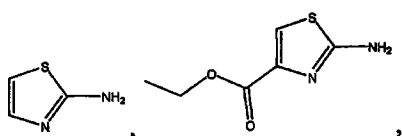
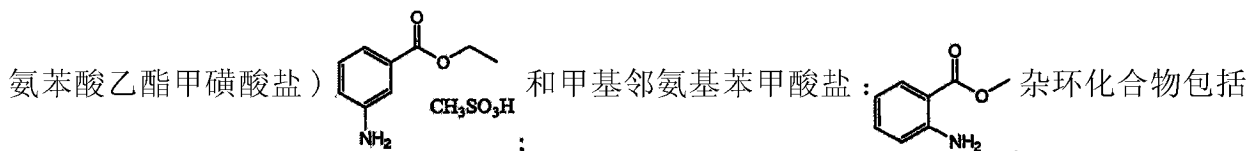
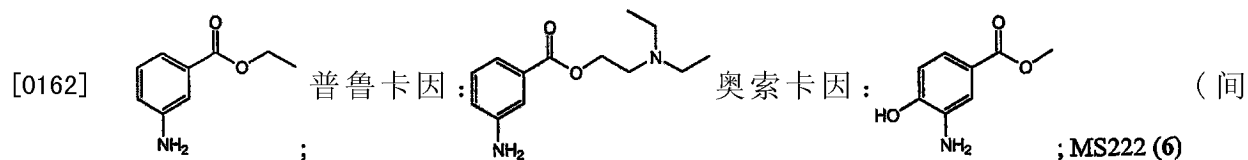
RAL-trap 通过例如与没有螯合的视黄醇形成一种共价键来降低 A2E 的形成量。因此,与 RAL-trap 化合物反应的视黄醛不能再与磷脂酰乙醇胺反应。

[0158] 不希望被任何理论所束缚,应当认为,对患有与年龄有关的视网膜黄斑变性的病人进行 RAL-trap 化合物治疗会减少 A2E 的形成速率,同时不会限制视觉循环,因此避免夜盲症的视力缺陷,相反,通过减少 A2E 合成的用于与年龄有关的视网膜黄斑变性治疗的治疗剂被认为通过竞争性抑制视觉循环蛋白上的视网膜结合位点限制了视觉循环速度,从而降低了视觉循环的翻转速度,使 A2E 的合成速度减少。本发明降低 A2E 的积累,同时不竞争性抑制已知能够造成夜盲症的视循环蛋白上的视黄醛结合位点。

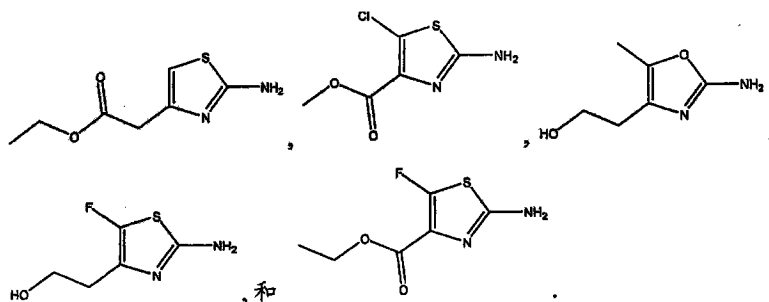
[0159] 在确定的实施方案中,RAL-trap 是一种已知能够与视黄醛形成一种可逆希夫碱加合物的化合物(图 3)。

[0160] 本发明的 RAL-trap 包括环胺和五元和六元环胺和杂环胺,其中可能包括一对或一对以上共轭双键。在一个实施例中,所述环胺是芳香环胺。

[0161] 这些化合物包括,例如,芳基胺,例如对氨基苯甲酸乙酯:



[0163]



[0164] 用于检测 RAL-trap 功效的有用的参照物是利多卡因,利多卡因是一种不会形成希夫碱的局部麻醉剂,因此可以作为阴性参照;能够减缓或停止视觉循环的黑暗作为阳性参照。

[0165] 在一个实施方案中,RAL-trap 化合物与游离视黄醛以两步法的方式形成一种稳定的助剂。例如,视黄醛和 RAL-trap 化合物的一元胺缩合形成一种希夫碱加合物,且一种内部环化反应形成一种包含氨基氮原子的不带电的环。通过不是十分有效的分离作用,这种环的形成能够起到稳定视黄醛助剂的作用。从而使游离视黄醛(即在视觉循环中没有与视蛋白或其他蛋白结合的视黄醛)不能用于与磷脂酰乙醇胺形成希夫碱缩合产物,并由此防止 A2E 的形成。进一步,一旦环闭合,就能够阻止作为环结构一部分的氨基氮与一种第二视

黄醛分子缩合。RAL-trap 与第二视黄醛分子的反应被认为是不合适的,由于这种反应能够产生结构与 A2E 相似、具有双重视黄醛基团的加合物,此加合物的尾端被切除,这个尾端能够在生物膜中造成脂质包裹问题从而造成膜去污作用。进一步,氨基氮与第二视黄醛的反应能够使氮原子带电,而氮原子带电会造成不必要的活性,包括毒性,例如使视网膜色素上皮细胞中的溶酶体质子泵中毒。

[0166] 与 RAL-trap 一样有用的化合物包括式 IV 化合物:



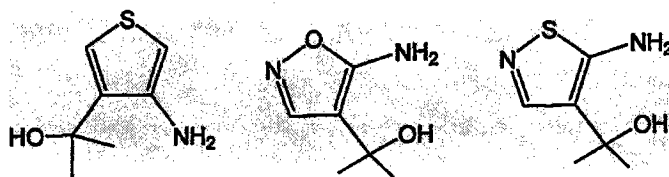
6- 元杂环, n 是 0、1、2 或 3, 且每个 D 都是不含支链的烷基基团。每个 D 可以是相同的或不同的。

[0168] U 是一种取代基,选自:卤素;氰基;低级烷基,其中低级烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和包含一个或一个以上选自氮原子、氢原子和硫原子的杂原子的单环或双环杂环基团任选的取代;低级烷基硫基,其中烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选的取代;低级烷基硫酰,其中烷基基团上的一个或一个以上的氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代;羟基;低级烷基氧基;甲酸基;低级烷基羰基;芳基羰基;羧基;低级烷氧基羰基;氨基甲酰;N- 低级烷基氨基甲酰;N, N- 二- 低级烷基氨基羧基;氨基;N- 低级烷基氨基;N, N- 二- 低级烷基氨基;甲酸氨基;低级烷基羰基氨基;氨基硫酰氨基;(N- 低级烷基氨基)磺酰氨基;(N, N- 二- 低级烷基氨基)磺酰氨基;芳基,被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代;和一种单环或二环杂环基团,所述基团包括一种或一种以上的选自氮原子、氧原子和硫原子的杂环原子。

[0169] 在一个实施方案中,每个 D 都是甲基。

[0170] 在一个实施方案中,选择环取代基 (U) 从而使第一环 NH₂ 的 pKa 是大约 3.5。实际例子包括下面表示的环系统,其 pKa 在括号中表示出来:

[0171]

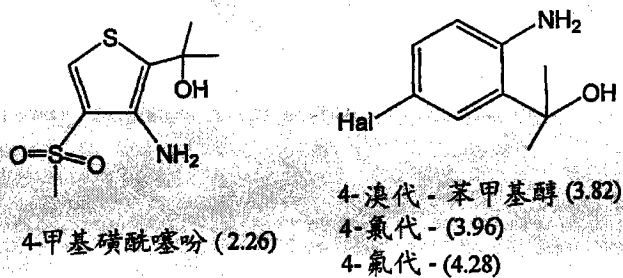


[0172] 噻吩 (4.11)

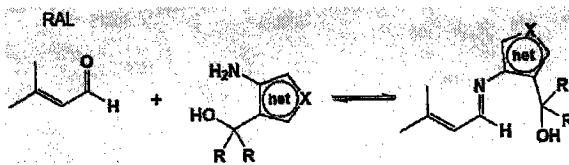
氧氮杂茂 (-0.76)

噻唑 (0.28)

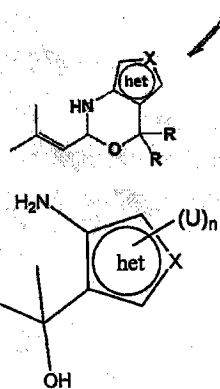
[0173]



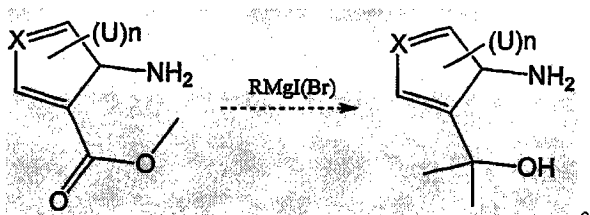
[0174] 在一个实施方案中,这些化合物与视黄醛按照方案 1 所描述的机制反应:



[0175] 方案 1:



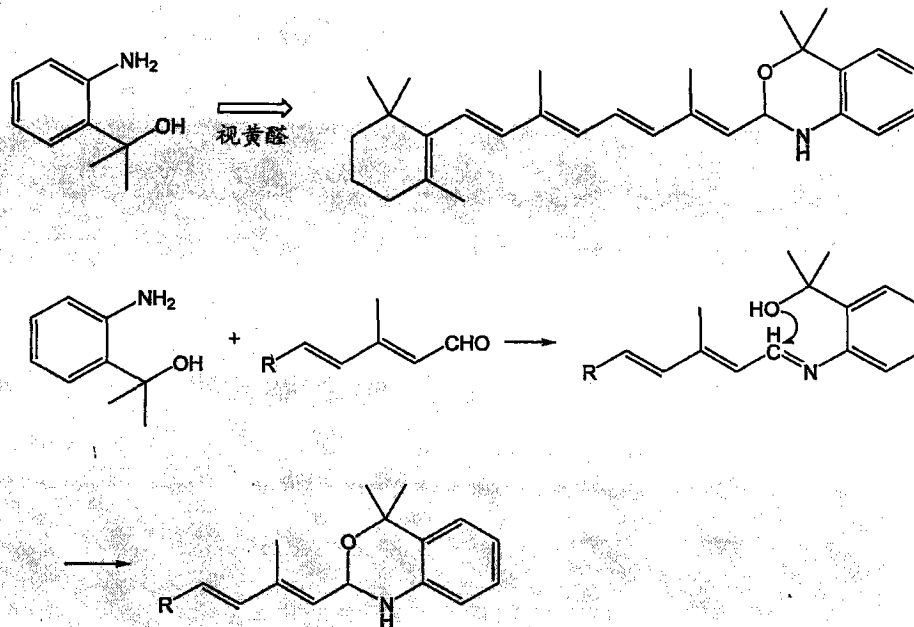
[0176] 式 IV 化合物, 可以从相应的酯中合成:



[0177] 方案 2 描述了 4-氨基-2-苯基丙-1-醇化合物与视黄醛之间的反应:

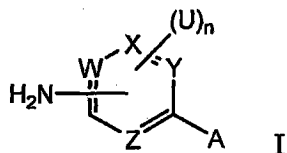
[0178] 方案 2:

[0179]



[0180] 本发明化合物包括具有 5 元或 6 元环的 RAL-trap。例如,当两个化合物形成希夫碱加成物时本发明化合物保留了 11- 顺式视黄醛的吸收性质,即,形成加合物不会增加游离 11- 顺式视黄醛的消光系数,也不会改变它在更长的波长下的吸收峰。不被任何理论所限制,应当认为,这种吸收性质的保留能够通过保护 11- 顺式视黄醛在加合物状态中不被光致异构化,因此保留其载色体性质,允许其随后从加合物中分离出来并重新进入视觉循环,从而最小化治疗对视力的副作用。在视觉循环中,光敏状态的 11- 顺式视黄醛能够与视蛋白结合。

[0181] 在确定的实施方案中,本发明的 RAL-trap 是具有式 I 的化合物:



[0182] 其中, W、X、Y 和 Z 分别独立地是 N, O, S, CU 或 CH, 其中至少 W, X, Y, 和 Z 中的一个

是 N; n 是 0, 1, 2, 3, 或 4, A 是 D 是不含支链的低

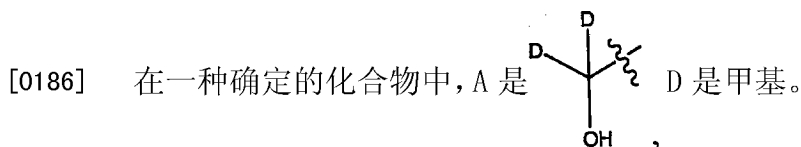
级烷基,且 R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未取代的 C3, C4, C5, C6, C7 或 C8 支链烷基。每个 D 可以是相同或不同的。

[0183] R 中烷基链上的取代基包括卤素原子;被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基、或低级烷基硫基任选取代的 C1-C6 烷基;低级烷基羰基,其中低级烷基羰基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选取代;氨基甲酰;或低级烷基硫基,其中低级烷基硫基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选取代。

[0184] U 是一种取代基选自:卤素;氰基;低级烷基,其中低级烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和包含一个或一个以上选自氮

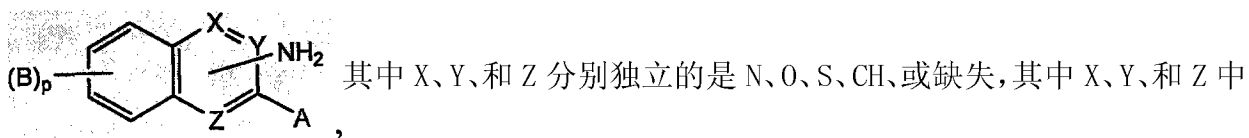
原子、氢原子和硫原子的杂原子的单环或双环杂环基团任选的取代；低级烷基硫基，其中烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选的取代；低级烷基磺酰，其中烷基基团上一个或一个以上氢原子被选自氢原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选的取代；羟基；低级烷基氧基；甲酰基；低级烷基羰基；芳基羰基；羧基；低级烷氧基羰基；氨基甲酰；N-低级烷基氨基甲酰；N,N-二-低级烷基氨基羧基；氨基；N-低级烷基氨基；N,N-二-低级烷基氨基；甲酰氨基；低级烷基羰基氨基；氨基磺酰氨基；(N-低级烷基氨基)磺酰氨基；(N,N-二-低级烷基氨基)磺酰氨基；芳基，被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代；和一种单环或二环杂环基团，所述基团包括一种或一种以上的选自氮原子、氧原子和硫原子的杂环原子。

[0185] 在一个实施例中，U 是芳基，例如苯基。

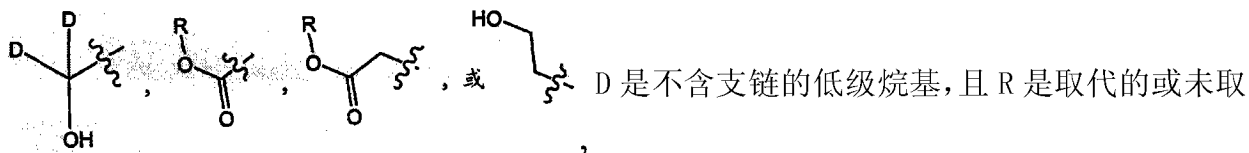


[0187] 在一种确定的化合物中，U 是一种卤素取代的苯基。

[0188] 在其他化合物中，相邻碳原子上的两个 U 取代基相互附着形成一种 5 元或 6 元融合环。这种环被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代。在确定的化合物中，两个相邻的 U 取代基可以形成苯环。例如，此融合化合物具有式 Ia：

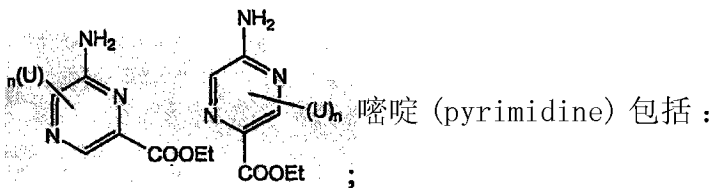
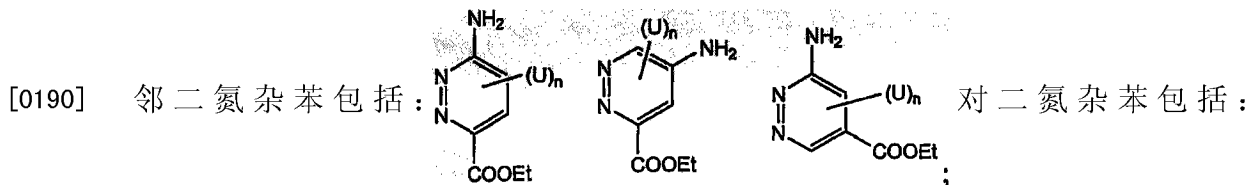


的至少一个是 N；p 是 0、1、2、或 3，B 是一种卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基或氨基，A 是

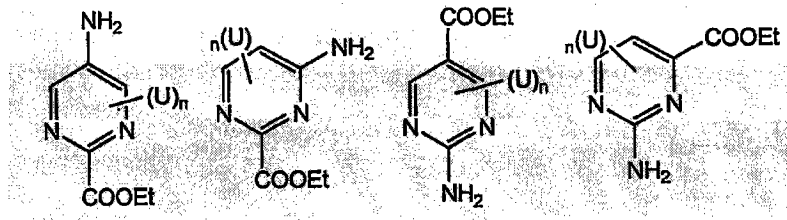


[0189] 式 I 化合物的实施例包括嘧啶 (pyridine)、邻二氮杂苯、对二氮杂苯和嘧啶 (pyrimidine) 化合物。

[0190] 式 I 化合物的实施例包括嘧啶 (pyridine)、邻二氮杂苯、对二氮杂苯和嘧啶 (pyrimidine) 化合物。

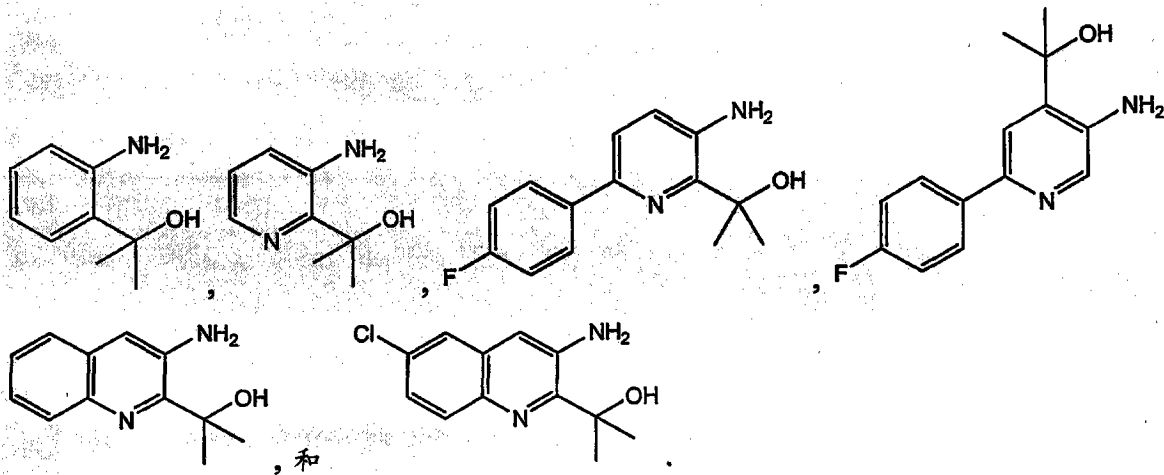


[0191]

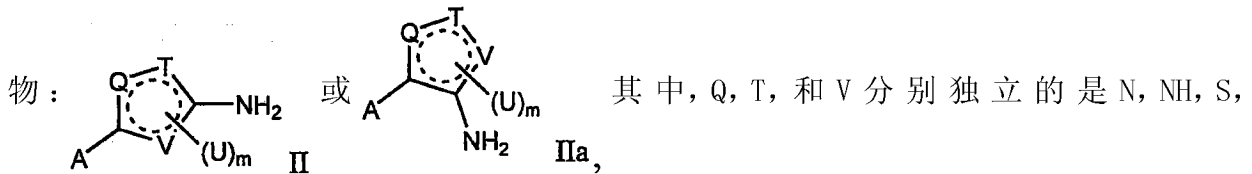


[0192] 式 I 或 Ia 化学式包括：

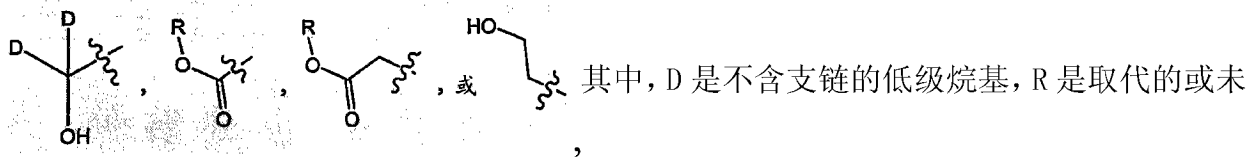
[0193]



[0194] 在确定的实施方案中，本发明的 RAL-trap 是具有通式 II 或 IIa 的化合物：



其中，Q，T，和 V 分别独立的是 N，NH，S，O，CU，或 CH，且 Q、T 和 V 中至少一个不是 CU 或 CH；虚线环表示环内的两个双键，这两个双键用来补偿环内存在的原子和杂原子所需的价态，m 是 0、1 或 2，A 是



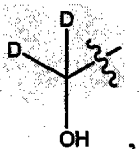
取代的 C1，C2，C3，C4，C5，C6，C7，或 C8 直链烷基，或取代的或未取代的 C3，C4，C5，C6，C7 或 C8 支链烷基。例如，R 是 C2 烷基（乙基）。

[0195] 烷基链上的取代基包括：卤素原子；被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基、或低级烷基硫基任选取代的 C1-C6 烷基；低级烷基羰基，其中低级烷基羰基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选取代；氨基甲酰；或低级烷基硫基，其中低级烷基硫基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选取代。

[0196] U 是一种取代基 a 选自：卤素；氰基；低级烷基，其中低级烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和包含一个或一个以上选自氮原子、氢原子和硫原子的杂原子的单环或双环杂环基团任选取代；低级烷基硫基，其

中烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选的取代； 低级烷基硫酰，其中烷基基团上的一个或一个以上的氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代； 羟基；低级烷基氧基；甲酸基；低级烷基羰基；芳基羰基；羧基；低级烷氧基羰基；氨基甲酰；N- 低级烷基氨基甲酰；N, N- 二 - 低级烷基氨基羧基； 氨基；N- 低级烷基氨基；N,N- 二 - 低级烷基氨基；甲酸氨基；低级烷基羰基氨基；氨基硫酰氨基；(N- 低级烷基氨基) 磺酰氨基；(N,N- 二 - 低级烷基氨基) 磺酰氨基；芳基，被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代；和一种单环或二环杂环基团，所述基团包括一种或一种以上的选自氮原子、氧原子和硫原子的杂环原子。在一个实施方案中，例如，U 是烷基。例如，U 是甲基、乙基、或丙基。在一个实施方案中，U 是卤素，例如，U 是氯、氟、或溴。在确定的化合物中，在相邻碳原子上的两个 U 取代基向附着形成一种 5 元或 6 元融合环。这种环被选自卤素原子、羟基、芳基和氨基的基团任选地取代。

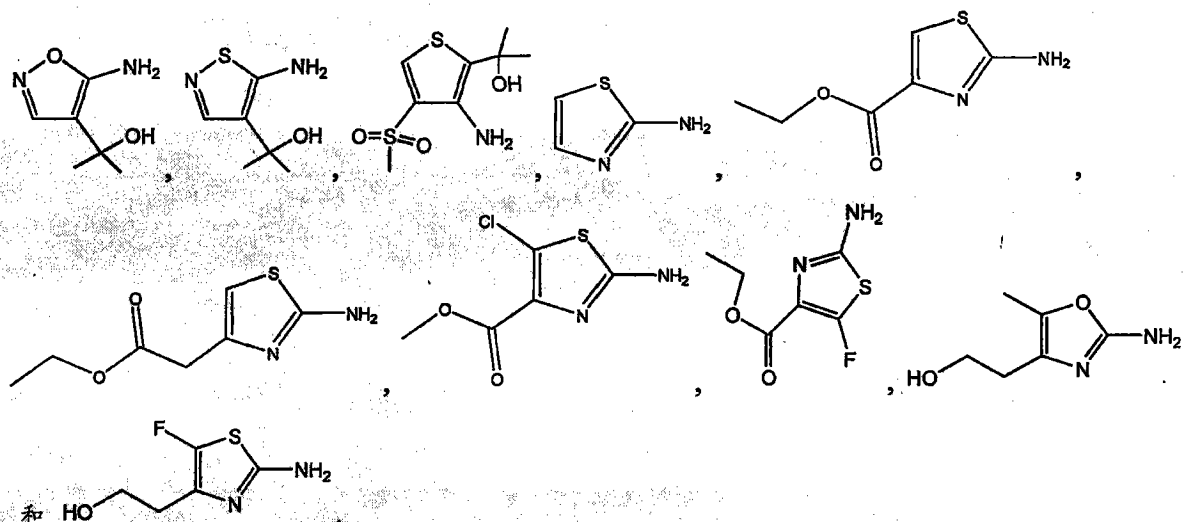
[0197] 在一个实施例中，U 是芳基，例如，苯基。

[0198] 在确定的化合物中，A 是  且 D 是甲基。

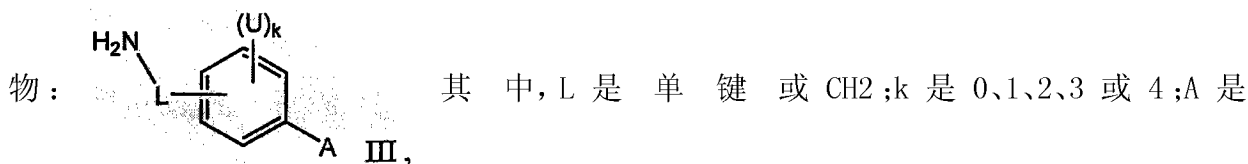
[0199] 在确定的化合物中，U 是一种卤素取代的苯基。

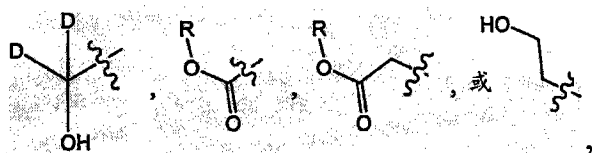
[0200] 例子包括呋喃和噻吩化合物，例如，

[0201]



[0202] 在确定的实施方案中，本发明的 RAL-trap 是一种式 III 化合物：





其中, D 是不含支链的低级烷基, 且 R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基, 或取代的或未取代的 C3, C4, C5, C6, C7 或 C8 支链烷基。K 是 0、1、2、3 或 4。

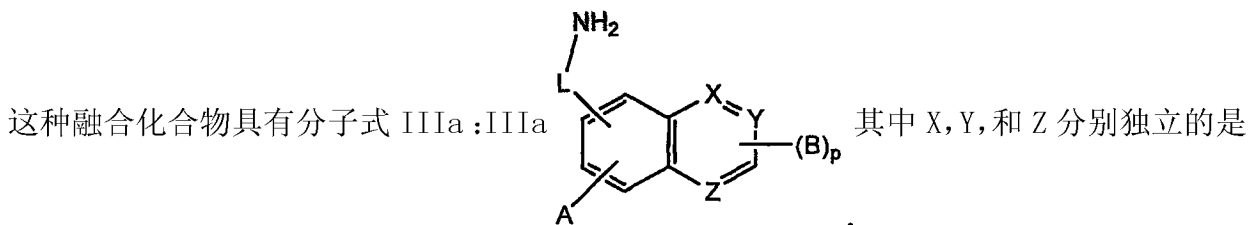
[0203] 烷基链上的取代基包括: 卤素原子; 被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基、或低级烷基硫基任选取代的 C1-C6 烷基; 低级烷基羰基, 其中低级烷基羰基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选的取代; 氨基甲酰; 或低级烷基硫基, 其中低级烷基硫基的烷基部分被卤素原子、氰基、羟基、氨基甲酰、氨基、甲酸氨基、低级烷基羰基氨基、氨基磺酰氨基或低级烷基硫基任选的取代。

[0204] U 是一种取代基选自: 卤素; 氰基; 低级烷基, 其中低级烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基、芳基和包含一个或一个以上选自氮原子、氢原子和硫原子的杂原子的单环或双环杂环基团任选的取代; 低级烷基硫基, 其中烷基基团上的一个或一个以上氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选的取代; 低级烷基硫酰, 其中烷基基团上的一个或一个以上的氢原子被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、氨基和芳基的基团任选地取代; 羟基; 低级烷基氧基; 甲酸基; 低级烷基羰基; 芳基羰基; 羧基; 低级烷氧基羰基; 氨基甲酰; N-低级烷基氨基甲酰; N, N-二-低级烷基氨基羧基; 氨基; N-低级烷基氨基; N, N-二-低级烷基氨基; 甲酸氨基; 低级烷基羰基氨基; 氨基磺酰氨基; (N-低级烷基氨基) 磺酰氨基; (N, N-二-低级烷基氨基) 磺酰氨基; 芳基, 被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代; 和一种单环或二环杂环基团, 所述基团包括一种或一种以上的选自氮原子、氧原子和硫原子的杂环原子。实施例包括羟基氨基和烷基氨基化合物。

[0205] 在确定的化合物中, A 是 且 D 是甲基。

[0206] 在确定的化合物中, U 是卤素取代的苯基。

[0207] 在其他化合物中, 在相邻碳原子上的两个 U 取代基相互附着形成 5 元或 6 元融合环。这种环可以被选自卤素原子、羟基、氨基甲酰、芳基和氨基的基团任选地取代。例如,



N, O, S, CH CB, 或缺失, 其中 X, Y, 和 Z 中的至少一个是 N; p 是 0, 1, 2, 或 3, B 是一种卤素原

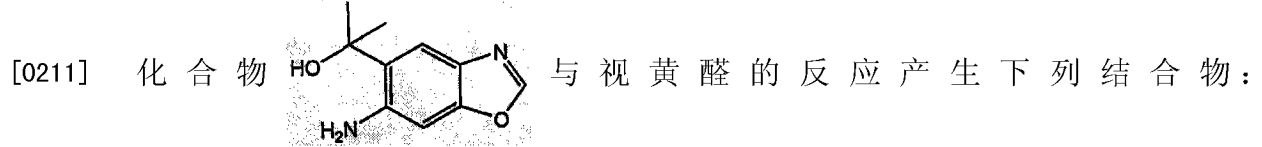
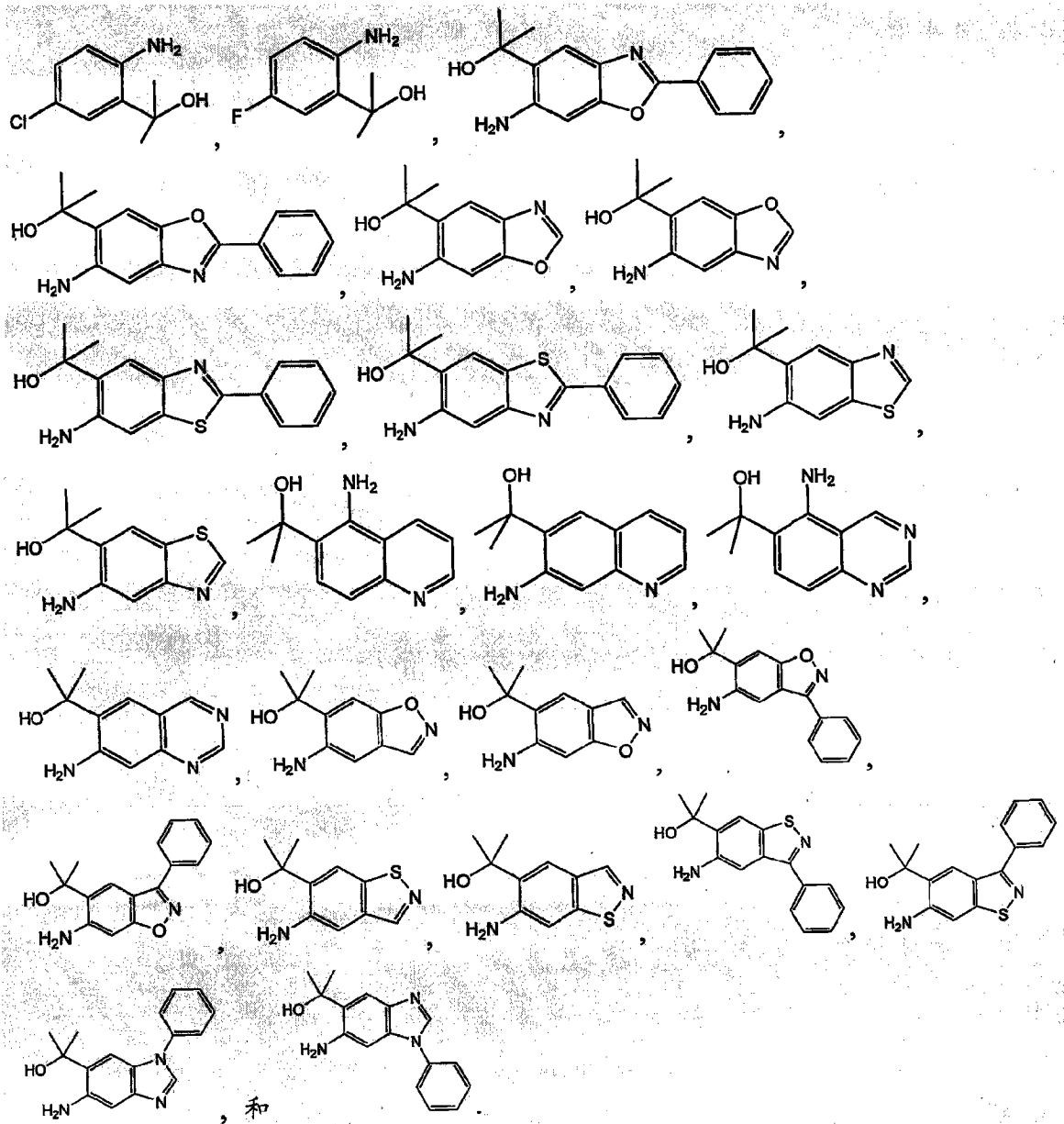
子、羟基、氨基甲酰、芳基或氨基。A 是 D 是不

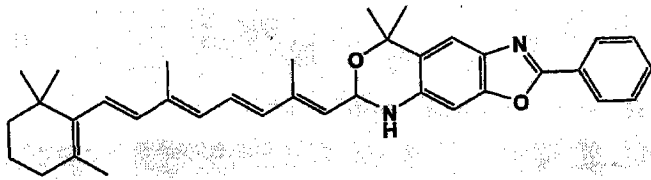
含支链的低级烷基,且 R 是取代的或未取代的 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, 或 C8 直链烷基,或取代的或未取代的 C3, C4, C5, C6, C7 或 C8 支链烷基。且 L 是单键或 CH₂。

[0208] 在一些实施方案中,两个相邻的 U 取代基形成一种 6 元融合杂环,例如,一种嘧啶环。在其他实施方案中,两个相邻的 U 取代基形成一种 5 元融合杂环。例如,两个 U 取代基形成一种噻唑环,在一个实施方案中,两个相邻的 U 取代基形成一种 1,3- 氧氮杂茂环。在其他的实施方案中,两个相邻的 U 取代基形成一种咪唑环。



[0210]





[0212] 本发明还包括具有上述分子式的化合物的药学上可接受的加成盐和复合物。在化合物可能含有一个或一个以上手性中心的情况下,除非特别指出,这里预计的化合物可以是单一的立体异构体或立体异构体的外消旋体混合物。本发明进一步包括其前体药物和衍生物。

[0213] 方法

[0214] 如上所述,向患者给药所公开的组合物,从而治疗或预防视网膜黄斑变性和其他形式病因与 A2E 和 / 或脂褐质的累积作用相关的视网膜疾病。还可以类似的治疗其他以 A2E 的积累作用为特点的疾病、功能失调或病况。

[0215] 在一个实施方案中,向患者给药能够减少 A2E 的形成的化合物。例如,该化合物可以与 PE 竞争性与反式视黄醛反应,从而减少形成的 A2E 的量。在另一实施方案中,对患者给药能够预防 A2E 累积的化合物。例如,该化合物成功竞争过 PE,与反式视黄醛结合,从而没有 A2E 形成。

[0216] 将个体分成三组进行治疗:(1) 通过视觉检查和 / 或视网膜电流图描述术确定视觉缺陷(包括但不限于暗适应性、差异敏感性和光敏感性)并在此基础上临床诊断出患有视网膜黄斑变性或其他形式的病因与 A2E 和 / 或脂褐质的累积作用相关的视网膜疾病的病人,且通过眼底检查视网膜和视网膜上皮细胞组织硫黄色颗粒累积作用、组织萎缩和 / 或脂褐质荧光证实其视网膜正常;(2) 具有视网膜黄斑变性疾病前期症状,根据上述相同方法测定结果失常,证实有患病风险的患者;和(3) 具有视网膜黄斑变性疾病前期症状,大致根据家族视网膜黄斑变性病史和 / 或基因型结果显示的一个或一个以上等位基因或与该疾病相关的多态现象被认为有患病风险的患者。每月、每周、每天对患者局部或系统性给药一次或一次以上。选择合适的剂量从而避免可能存在的对暗适应视觉行为的副作用。持续治疗至少 1 个月、至少三个月、至少六个月、至少十二个月或更久的时间。每隔一个月、三个月、六个月或更久的时间间隔对患者进行检查来评定安全性和功效。通过如上所述检查视觉行为和视网膜健康状况来测定功效。

[0217] 在一个实施方案中,患者被诊断出具有视网膜黄斑变性的症状,然后给药所公开的化合物。在另一个实施方案中,患者被确认为有发展成为视网膜黄斑变性疾病的风险(风险因素包括吸烟史、年龄、女性性别和家族病史),然后给药所公开的化合物。在另一实施方案中,患者两眼均患有干性与年龄有关的视网膜黄斑变性疾病,然后给药这里所公开的化合物。在另一实施方案中,患者一只眼睛患有干性与年龄有关的视网膜黄斑变性疾病另一只眼睛患有湿性与年龄有关的视网膜黄斑变性疾病,则对患者给药所公开的化合物。在更加另一个实施方案中,患者被诊断出患有遗传性黄斑变性,然后对此患者给药这里公开的化合物。在另一个实施方案中,患者被诊断具有任何一种形式的病因与 A2E 和 / 或脂褐质的沉积作用相关的视网膜疾病的症状,然后给药这里所公开的化合物。在另一实施方案中,患者被诊断有发展成为任何一种形式的病因与 A2E 和 / 或脂褐质的沉积作用相关的视网膜疾病的风险,然后给药这里所公开的化合物。在一些实施方案中,化合物被预防性给

药。在一些实施方案中,患者在表现出视网膜损害之间就被诊断出患有疾病。例如,一位患者被发现携带 ABCA4 基因突变,在出现任何明显的眼科现象之前,或者在视网膜黄斑变性的早期黄斑变化现象对视力的影响尚未被意识到之前就可以诊断此患者有患有遗传性视黄斑变性的风险。在一些实施方案中,人类患者可能知道他们需要黄斑变性治疗或预防。

[0218] 在一些实施方案中,检测患者视网膜黄斑变性疾病的程度。通过多种方式对患者进行检测,例如通过眼部检查、大范围眼部检查、眼底检查、视觉敏感性测定,和 / 或活组织切片检查。可在不同的时间段内进行检测。例如,可以在给药后检测患者。在首次给药化合物之后可以在例如,一天、一周、两周、一月、两月、六个月、一年、两年、五年或其他任何时间段内进行检测。患者可以被重复检测。在一些实施方案中,化合物的剂量根据检测结果而变化。

[0219] 在一些实施方案中,所公开的方法可以结合其他治疗或预防视网膜黄斑变性疾病或其他形式的病因与 A2E 和 / 或脂褐质的沉积作用相关的视网膜疾病的治疗方法,例如光力学治疗法相结合。例如,一种以上的方法可以被用来治疗病人所患有的一种或一种以上的疾病或不适。例如,可以使用本发明化合物来治疗患者一只眼睛所患有的干性与年龄有关的视网膜黄斑变性,同时用例如光力学治疗法来治疗该患者另一只眼睛所患有的湿性与年龄有关的视网膜黄斑变性。

[0220] 在一些实施方案中,用于治疗或预防视网膜黄斑变性疾病或其他病因与 A2E 和 / 或脂褐质的沉积作用相关的视网膜疾病的化合物可以被长期给药。化合物可以每日给药一次,每日给药多次,每周给药两次,每周给药 3 次,每周给药一次,每两周给药一次,每月给药一次,每两月给药一次,每半年给药一次,每年给药一次和 / 或每两年给药一次。

[0221] 如上所述,治疗剂可以通过多种途径给药。在某些实施方案中,化合物可以以片剂、胶囊剂、口服液、软膏剂和 / 或粉剂的形式被口服给药。在一些实施方案中,化合物可以通过眼内注射被局部给药。在一些实施方案中,化合物可以被束缚、被遮蔽或无活性形式进行系统性给药,并在眼部活化(例如通过光力学治疗法)。在一些实施方案中,化合物可以以贮库式给药方法治疗,从而在一定时间内,例如几小时内、几天内、几周内和 / 或数月之内实现化合物的持续释放。优选化合物作成滴眼剂的形式进行局部给药。典型口服制剂的剂量范围包括 0.5 到 5mg/100g,滴眼剂溶液的剂量范围是 0.5% 到 5%。

[0222] 本发明的化合物在治疗组合物中被提供。其中化合物以具有治疗活性的量存在,这个量很大程度上根据具体使用的化合物而变化。根据现有技术公开的内容,本领域技术人员已知药物组合物或药理学组合物的制备方法。代表性的,这种组合物可以制备成可注射制剂,可以是液态溶液或悬浮液,也可以是适于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式;这种组合物还可以被制备成片剂或其他固体形式用于口服给药;制备成控时释放胶囊;或目前使用的其他形式,包括滴眼剂、霜剂、洗液、药膏、吸入剂等等。组合物还可以通过微载体、微质粒或海绵状物传递。

[0223] 治疗剂必须以与制剂剂量相兼容的方式给药,且存在药理学有效量的制剂。制剂可以以多种剂量形式方便的给药,例如,上面描述的可注射溶液的形式,还可以使用药物释放胶囊等等。

[0224] 在文中,给药的活性成分的量和组合物的量依赖于被治疗的宿主动物。给药所需的精确的活性化合物的量对每个个体都是不同的,这依赖于操作者的判断。

[0225] 通常使用能够分散活性化合物所需的最小量的组合物。合适的给药方案也是可以变化的,且能够被最初给药的化合物,检测的结果和随后在进一步阶段给出的进一步控制剂量所表示。整合入组合物中的化合物的量还依赖于所需的释放曲线、达到生物学效果所需的化合物浓度和生物活性物质为了治疗必须持续释放的时间。在确定的实施方案中,在室温条件下不需要有机溶剂的实施方案中,生物活性物质可以与聚合物机制按照不同的装载水平混合。在其他实施方案中,组合物可以被配制成微球。在一些实施方案中,化合物可以被配制成缓释释放制剂。

[0226] 为了作为片剂或胶囊剂(例如,凝胶胶囊)的形式口服给药,活性药物成分可以与一种口服的无毒的药理学上可接受的惰性载体相结合,所述药理学上可接受的惰性载体例如乙醇、丙三醇、水等等。而且,当希望或需要时,混合物中还可以包括合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘合剂包括淀粉、硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮、天然糖,例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然胶或合成胶例如阿拉伯树胶、黄芪胶或藻酸钠、聚乙二醇、蜡等等。这些剂量单位中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、硅石、滑石粉、硬脂酸,硬脂酸的镁盐或钙盐和/或聚乙二醇等等。崩解剂包括,但不仅限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、斑脱土、黄原胶淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐、或其活性混合物等等。稀释剂包括例如,乳糖、葡萄糖、果糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和/或糖胶。

[0227] 可注射的药物组合物优选水相等渗溶液或悬浮液,栓剂最好从脂肪乳化剂或悬浮剂中制备。组合物可以是无菌的和/或包含助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节等渗透压的盐和/或缓冲剂。另外,他们还可以包括其他有治疗价值的底物。分别按照常用的混合、造粒或包覆方法制备组合物,且包含大约0.1%到75%,优选大约1%到50%的活性成分。

[0228] 本发明的化合物还可以以控时释放和持续释放片剂或胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、西也剂、酞剂、悬浮剂、糖浆和乳化剂的口服剂量形式给药。

[0229] 本发明组合物还可以被局部给药,例如直接对眼部给药,例如,作为滴眼剂或眼药膏。滴眼剂通常包括有效量的至少一种本发明化合物和一种能够安全的应用在眼部的载体。例如,滴眼剂以等渗溶液形式存在,调整溶液的pH值使其不会引起眼部疼痛。在很多情况下,上皮障碍物干涉分子进入眼中。因此,目前使用的眼科药物中包括一些形式的渗透促进剂。这些渗透促进剂通过放松最高级的上皮细胞的紧张得结合部分起作用(Burstein, 1985, Trans Ophthalmol Soc U K 104(Pt 4):402-9; Ashton et al, 1991, J Pharmacol Exp Ther 259(2):719-24; Green et al, 1971, Am J Ophthalmol 72(5):897-905)。最常使用的渗透促进剂是杀藻胺(Tang et al, 1994, J Pharm Sci 83(1):85-90; Burstein et al, 1980, Invest Ophthalmol Vis Sci 19(3):308-13),他也可以起到防腐剂的作用,防止细菌感染。通常渗透促进剂的最终浓度是0.01-0.05%。

[0230] 筛选方法

[0231] 合适的化合物可以通过不同的筛选方法进行确认。例如,对患有或有风险发展为视网膜黄斑变性疾病或其他形式的病因与A2E和/或脂褐质的积累作用相关的疾病的患者给药候选化合物,测定视网膜毒性化合物,例如A2E的积累。与参照物(药物缺失)相比对视网膜毒性化合物的积累有减少作用的药物可以被确认为合适的药物。

[0232] 作为选择,可以分析 RAL 和视网膜上皮细胞组织是否存在 A2E 和 / 或它的前体物。

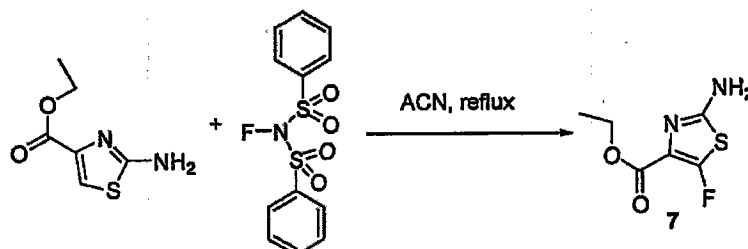
[0233] 实施例

[0234] 实施例 1:化合物的合成

[0235] 本发明化合物及其有关的衍生物可以通过本领域技术人员已知的方法合成。例如,下面的方案 3 中描述了化合物 7 的具体合成方法。

[0236] 方案 3:

[0237]



[0238] 在回流温度下加热氰化甲烷 (60ml)、乙基 2-氨基-1,3,噻唑-4-carboxylate (0.54g, 3mmol) 和 N-氟代双苯磺酰胺 (3.3g, 9mmol) 的混合物 18 小时。颜色从黄色变为暗红色。使用色谱方法浓缩并纯化反应混合物:色谱柱 (2-5% 甲烷-氯仿), prep-TLC (2% 甲烷-氯仿), prep HPLC (柱:Phenomenex Luna 苯基-己基 (150×4.6mm ID, 3μm 包装), $\lambda_1 = 215\text{nm}$, 流速:0.8mL/min, 注射体积:5mL, 运行时间:31 分钟, 流动相梯度:A:水 w 0.1% v/v TFA; B MeCN w 0.1% v/v TFA), 和 prep-TLC (10% 甲醇-氯仿) 从而得到一种褐色固体 (380mg). LCMS m/z: 145, 173, 191, 381, 和 399. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.3ppm (m, 3H Me) 和 4.8ppm (m, 2H, CH_2)。

[0239] 实施例 2:体外希夫碱确认

[0240] UV/VIS 光谱学用来检测本发明带有一元胺的 RAL 化合物的希夫碱浓缩过程。对所公开的化合物 1、2、3、4、5 和 6 进行带有 RAL 的希夫碱浓缩产物体外分析,表 1 表示了结果。

[0241] 在溶液相分析过程中,测定游离化合物和 RAL 希夫碱浓缩产物 (RAL-SBC) 的 λ_{max} 值和 RAL-SBC 的 τ 值。这里使用的“RAL-SBC”是指 RAL 的希夫碱浓缩产物和一种 RAL-化合物。按照本领域已知的方法,使用化合物和 RAL 按 100:1 混合的混合物进行溶液相分析。试验了一些溶剂系统,包括水系统、乙醇系统、辛醇系统和氯仿:甲烷系统 (多种多样的,例如 2:1)。测定溶液动力学,发现溶液动力学很大程度上依赖于溶剂条件。图 4a 和 4b 表示了化合物 6 和 RAL (100:1) 在氯仿:甲烷系统 (2:1) 中的希夫碱浓缩过程。

[0242] 使用化合物和 RAL 按 1:1 混合的混合物进行希夫碱浓缩过程的固相分析,使用本领域技术人员已知的过程进行固相分析。在氮气中干燥混合物完成浓缩反应。

[0243] 使用本领域已知的方法进行液相分析,并测定 λ_{max} 值、 τ 值 (RAL-SBC 对 APE/A2PE) 和竞争性抑制作用。脂质体条件接近于原位条件。

[0244] 实施例 3:LogP 值和 pKa 值

[0245] 化合物 1、2、3、4、5 和 6 的 Log P 值在表 1 中表示出来。分配系数 (Log P) 是在一种 pH 值条件下化合物 X 的 $[X_{\text{有机}}]/[X_{\text{水相}}]$ 比值的对数,其中在所述 pH 条件下 X 是中性的,没有电离。所得值大于 0 表示增加的亲脂性性质,所得值小于 0 表示增加的亲水性性质。辛醇是常用的有机溶剂。实施例如下:

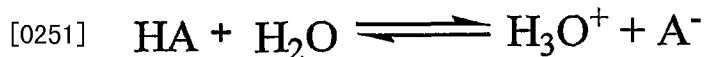
[0246] $\text{Log P} = 2$, X 在有机溶剂中的溶解度比在水中高 102。

[0247] $\text{Log } P = 0$, X 在二者中的溶解度相等。

[0248] $\text{Log } P = -2$, X 在水中的溶解度比在有机溶剂中高 102。

[0249] $\text{Log } P$ 值通常是通过软件程序,例如 Pallas 和 ACDlabs 算法上计算得到的(不是用试验测定的)。由于软件产品不同计算结果是变化的,应作为最大近似值数量级来考虑。

[0250] 表 1 中表示了化合物 1、2、3、4、5、6 和 7 的 pKa 值。使用本领域已知的方法测定 pKa 值。常见酸的酸性用化学等式表示:



[0252] 该等式可以用平衡系数 K 来决定。因此,根据平衡系数的常规定义, K 可以用下式表示:

[0253]

$$K = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}][\text{H}_2\text{O}]}$$

[0254] 由于在水溶液中, $[\text{H}_2\text{O}]$ 恒定为 55 moles l^{-1} , 因此该数值可以被

[0255] 整合为一种新的常数 K_a , K_a 定义为酸性常数:

[0256]

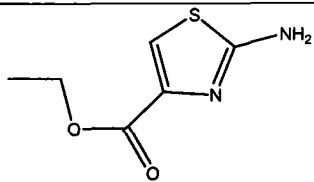
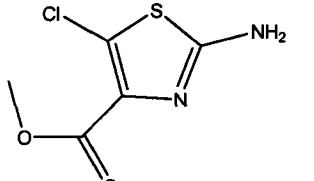
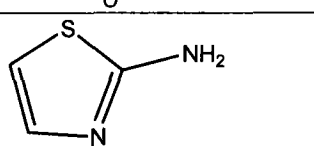
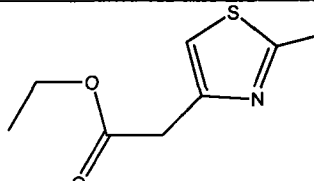
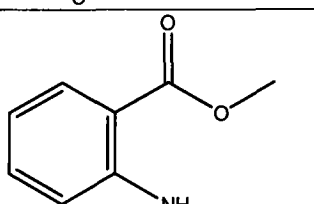
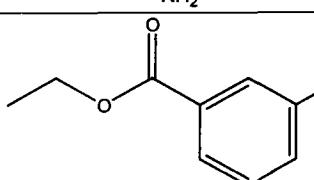
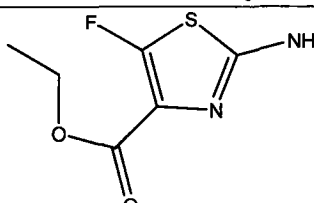
$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \text{ moles l}^{-1}$$

[0257] 该测定值代入对数等式 $\text{pKa} = -\log K_a$ 。 pKa 值小于 1 的酸定义为强酸。 pKa 值大约 4 的酸定义为弱酸。根据化合物的 pKa 不同,药物的容积 (V) 可以在很大的范围内变化。容积与化合物在体

[0258] 内的量有关,与化合物在血液或血浆中的浓度有关。

[0259] 表 1:

[0260]

编号	结构	游离的			计算值			
		λ_{\max} nm	λ_{\max} nm	tau sec	logP vendo	logP Pallas	pKa NH ₂	pKa ring N
1		284	333	10,000	1.2	1.0	--	3.0
2		294	340	3,000	1.3	0.5	--	2.1
3		256	330	10,000	0.8	0.2	--	5.4
4		260	325	10,000	1.4	0.9	--	4.5
5		335	336	3,000	2.3	1.4	3.66	n.a.
6		319	541	50	1.8	1.7	3.51	n.a.
7		-	-	-	n.a.	1.2	--	2.7

[0261] 实施例 4:暗适应的 ERG 分析

[0262] 暗适应是在光中暴露之后视觉的恢复能力。暗适应具有多种成分,包括快速(神经)过程和慢速(光化学)过程。视觉颜色的重生与慢速光化学过程有关。由于多种原因要测定暗适应速度。不能完成暗适应(失去视觉光敏感性)会导致夜盲。通过测定药物对暗适应的光敏感性的作用可以发现安全的剂量。

[0263] 在正常和药物条件下,使用一种视网膜电流图(ERG)来测定暗适应。视网膜电流图是一种测定方法,测定了视网膜神经细胞在应答试验定义的光刺激过程之中放出的电场

电压。更具体的,视网膜电流图测定了光闪过之后角膜上的视网膜场压(例如,50ms)。发生在视网膜细胞中的场强是 10^2 到 10^3 微伏。

[0264] 视网膜电流图是一种非侵入性测量法,可以在活生物体(人或动物)或通过手术从活生物体中摘出置于溶液中的直切成对半的眼。视网膜电流图需要常用的麻醉,所述麻醉能减缓暗适应,视网膜电流图必须被包括在试验设计之内。

[0265] 在暗适应试验典型的视网膜电流分析中,对每个小鼠进行几个小时的暗适应从而达到稳定的光敏感程度。然后,对小鼠进行“光漂白”,即快速的暴露于足够瞬时耗尽视网膜游离 11-顺式视黄醛的强光中(例如,在 300 勒克斯下暴露 2 分钟)。然后将小鼠马上放回黑暗中开始暗适应,即,由于视觉色素的重生而恢复的视觉敏感性。使用视网膜电流图分析测定小鼠多快能够适应黑暗并恢复光敏感性。具体地,定义光敏感性的标准响应变量(参见附图 5)。

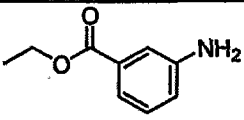
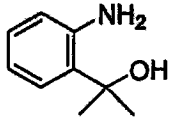
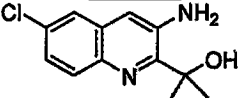
[0266] 在按照之前的动力学分析(见附图 6a 和 6b)确定的特定的漂白后暗恢复时间(例如 30 分钟)之后,进行视网膜电流图分析测定。使用合适的曲线计算敏感性变量的值。图 6a 表示了相同小鼠经过麻醉之后的恢复,包括暗适应动力学 Y_{50} 和 σ 。在 Y_{50} 达到 -4.0, $\tau = -22.6$ 分钟时,能够观察到较为缓慢的适应性和更小的光强度敏感性。图 6b 表示了小鼠未经麻醉的恢复(5 个不同的小鼠),包括暗适应动力学 Y_{50} 。在 Y_{50} 达到 -5.5, $\tau = -9.2$ 分钟时,能够观察到较为快速的适应性和更多的光强度敏感性。

[0267] 随后对上述相同的例子进行剂量范围测定。如图 7 所示,在视网膜电流图剂量范围测定方案中,按剂量依赖方式腹膜内注射化合物 6 使暗适应的小鼠显示较低的光敏感性。对视觉的作用在 3 小时后有所下降。

[0268] 实施例 5:RAL 反应的核磁共振分析

[0269] 用核磁共振谱图监测视黄醛与本发明化合物的一元胺进行的希夫碱浓缩和环形成作用。图 8 和表 2 描述了对这里公开的化合物 6、8 和 9 进行的 RAL 反应的核磁共振分析。在纯 氯仿中的浓缩速率如下:化合物 6 > 化合物 8 > 化合物 9。

[0270] 表 2

化合物 #	结构	tau (分钟)	
		浓缩物	环
6		3	未形成
8		122	109
9		320	568

[0271]

[0272] 实施例 6 :A2E 形成的抑制作用

[0273] 设计本试验来证明长期腹膜内注射本发明 RAL-trap 化合物能够降低野生型斯普拉-道来氏鼠体内的 A2E 积累速率。这些试验将 RAL-trap 化合物的治疗效果与参照化合物的治疗效果和未经治疗的效果进行了比较。

[0274] 材料和方法：

[0275] 用野生型斯普拉-道来氏鼠进行本试验。鼠治疗组包括，例如，每个治疗条件下 8 只不同性别的鼠。每只动物按照下列条件之一进行治疗：

[0276] •参照物：(1) 使用 13-顺式视黄醛作为方案参照物来抑制视觉循环蛋白上的类维生素 A 结合位点，这种治疗减少了释放的并用来合成 A2E 的反式视黄醛的量，但是会造成夜盲症这一不希望的副作用，和 (2) 一种临床上已知的商业可购得的化合物，用来调节人类视网膜功能，实验已知该化合物在动物模型体内和体外条件下，都会与游离视黄醛反应生成希夫碱。

[0277] •载体

[0278] •化合物

[0279] •未治疗的

[0280] 测定了多种化合物，例如，4 种化合物。对这些化合物按照 1, 5, 15, 和 50mg/kg 的剂量范围测定。通过进行每日腹膜内注射治疗 8 周。

[0281] 化学：

[0282] 这些试验使用了多种化学服务。例如，这些试验使用了可商业购得的化合物，这些化合物带有标明了杂质的分析说明书。化合物还可以是合成的。制备剂量所需的足够量的化合物。这些化合物的制剂适于在最初动物安全研究中用于腹膜内注射。确定了本发明化合物与反式视黄醛进行希夫碱反应的产物的如下三个特征：

[0283] •关于反应速率的稳定性

[0284] • 吸收性质,尤其是紫外吸收最大值和消光系数(参见,例如,文献 Rapp and Basinger, Vision Res. 22 :1097, 1982 的附图 5) 反应动力学的核磁共振谱图分析

[0285] • $\log P$ 和 $\log D$ 溶解度数值,例如,计算所得的

[0286] 生物学和生物化学:

[0287] 这里所描述的试验使用了多种生物学和生物化学服务。例如,在患有眼疾的小兔方案中,和在用 ERG 治疗方案对啮齿动物进行光刺激视觉反应的暗适应性测定中,确定了本发明化合物作为滴眼剂的“最大安全”(NOEL) 日治疗给药剂量。在治疗之后和在摘除眼细胞核之前,对动物,例如兔子,进行如下非侵入性试验:

[0288] • 眼底摄影技术 (Karan, et al. 2005, PNAS 102 :4164) 证明视网膜上皮细胞和光感受其细胞恶化

[0289] • 通过眼底荧光成像法 (Karan et al 2005) 测定细胞外硫黄色颗粒和细胞内脂褐质

[0290] 使用 EGR 定性光反应 (Weng, et al, Cell 98 :13, 1999)。结合如 Karan 等人于 2005 年描述的、Radu 等人在 2003 年描述的和 Parish 等人在 PNAS 95 :14609, 1998 描述的分析方法,使用这一结合所得到的治疗方法测定所有被治疗的动物体内视网膜上皮细胞提取物中细胞内 A2E 浓度。例如,在一种经过治疗的动物样品中,对一只眼睛进行试验,保留另一只眼睛进行组织学分析(如下所述)。在剩余的动物中,分别对两支眼睛进行 A2E 积累作用实验。

[0291] 在经过治疗的、留出用于组织学研究(如上所述)的眼睛中,使用光显微镜组织技术 (Karan et al. 2005, 电子显微镜没有在这里所描述的实验中使用) 评估视网膜和视网膜上皮细胞组织的形态。

[0292] 使用,例如下列方法的结合来评价这种治疗方案的安全性:

[0293] • 在整个治疗过程中,每天观察并记录动物的行为和饮食习惯

[0294] • 在治疗过程完成之后,使用 EGR 技术测定视觉表现

[0295] • 在治疗过程完成之后,进行眼部组织学研究

[0296] 参考文献的整合

[0297] 这里所涉及的每篇专利文件,包括补正证明、专利申请文件,科技文章,政府报道,网站和其他参考文献的全部公开的内容在这里通过引证作为一个整体而全部并入本文。如果本申请中定义的术语与现有技术相矛盾的话,以本发明说明书的定义为准。

[0298] 其他实施方案

[0299] 尽管在结合实施例的情况下对本发明进行了详细的描述,但是之前所有的描述只起到说明作用,并不是对本发明范围的限制,本发明要求保护的由所附的权利要求书定义。本发明的其他方面、优势和改善被包括在所附权利要求的范围内。本领域普通技术人员应该理解,在不偏离所附权利要求书所定义的本发明要求保护的范围内,本发明在形式和细节上可以进行各种各样的改变。

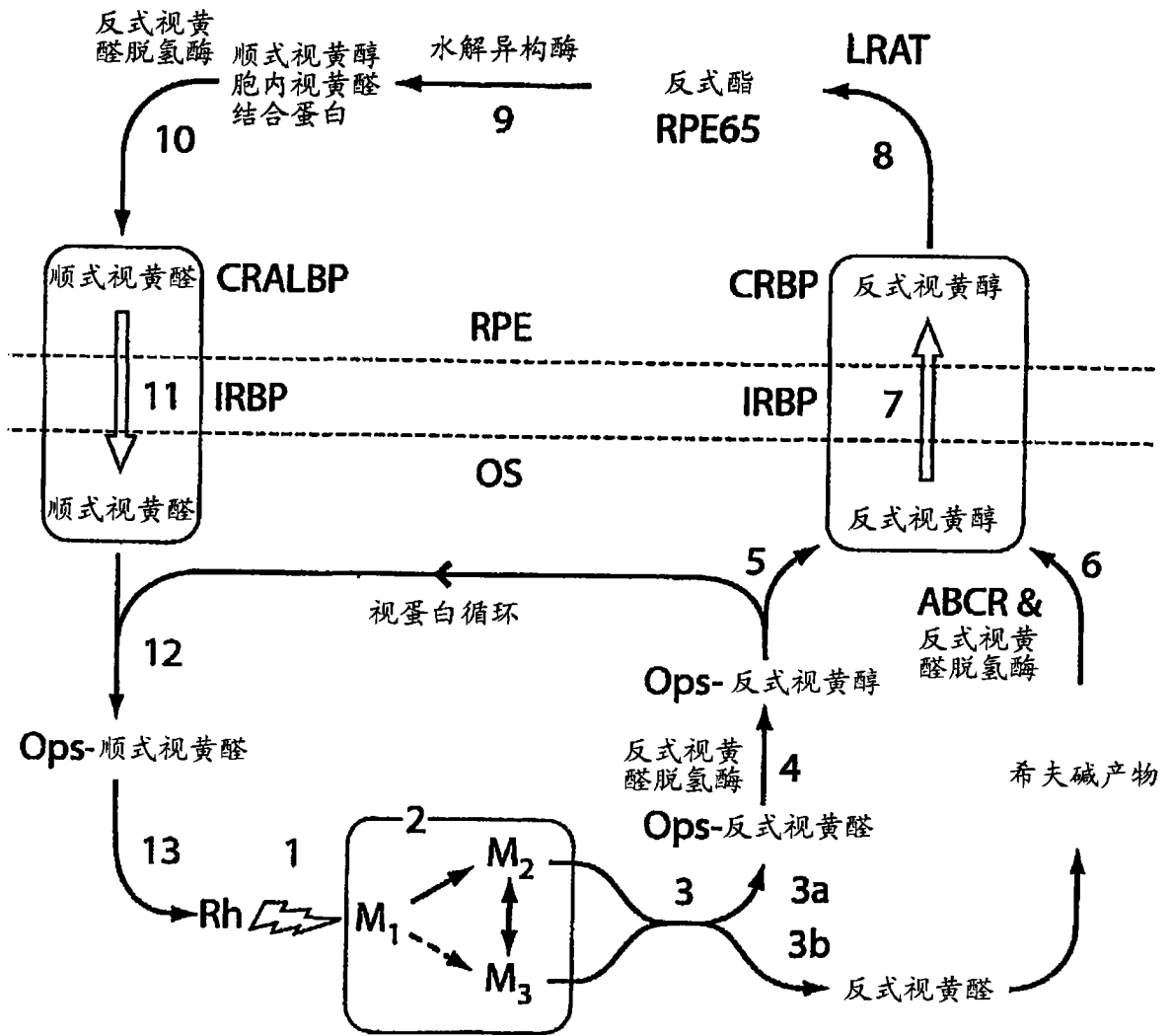


图 1

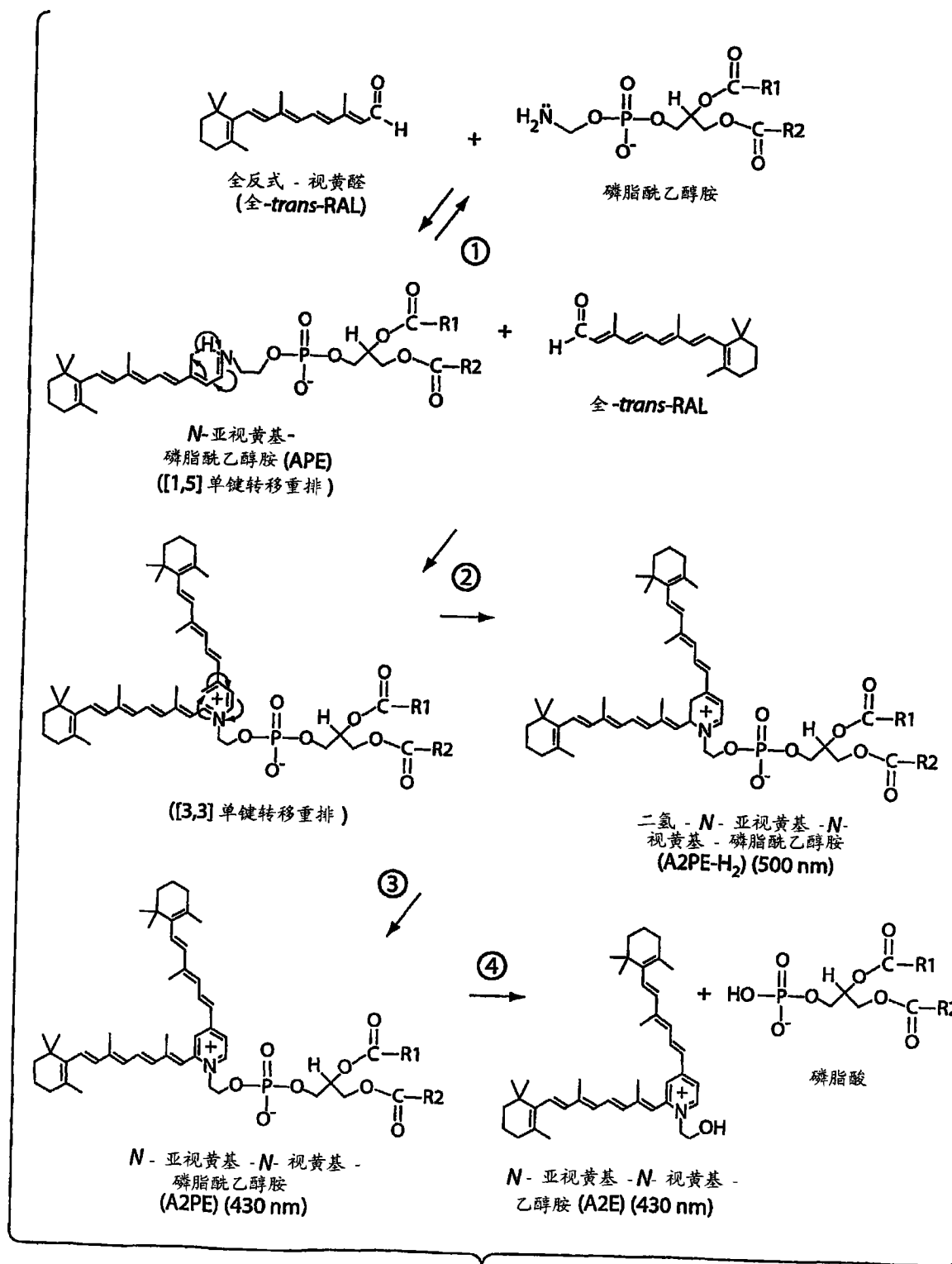


图 2

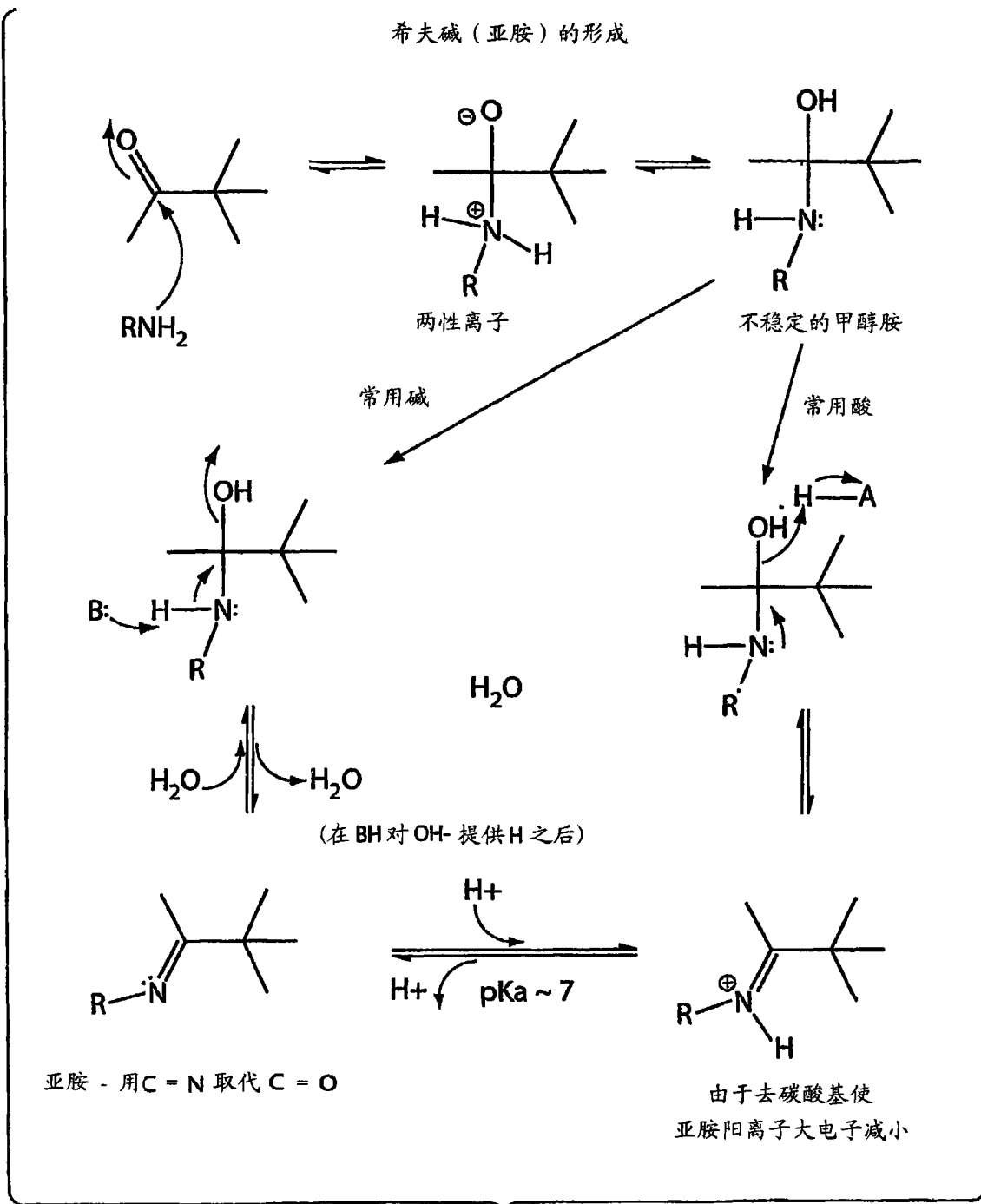


图 3

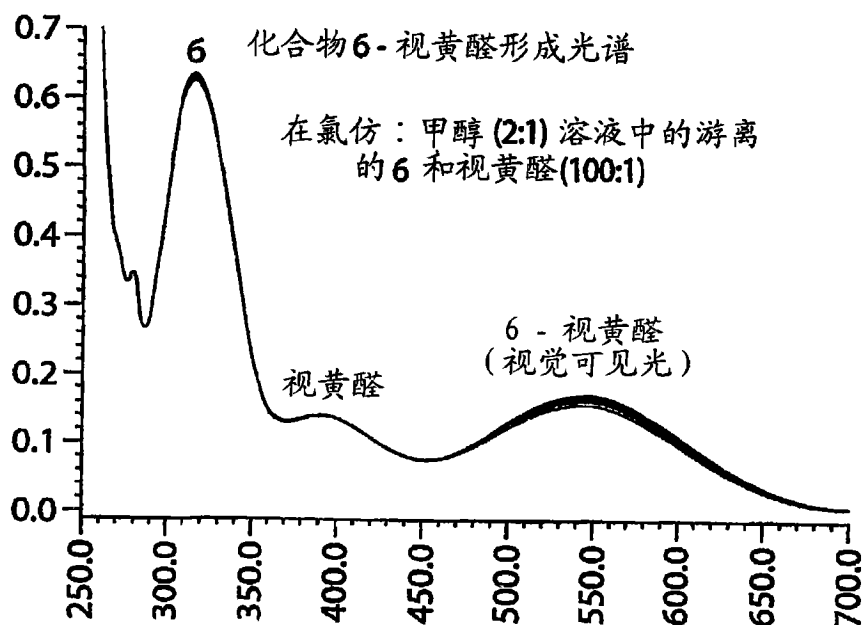


图 4a

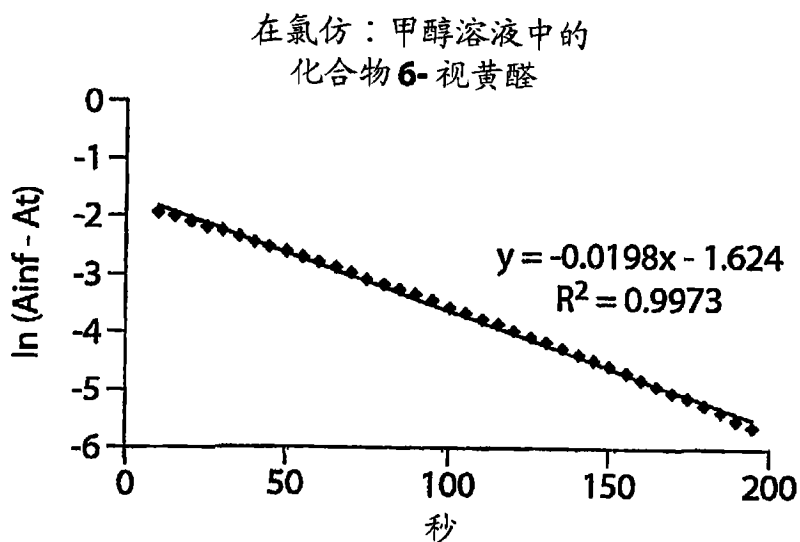


图 4b

连续麻醉条件下的VLOGI反应曲线

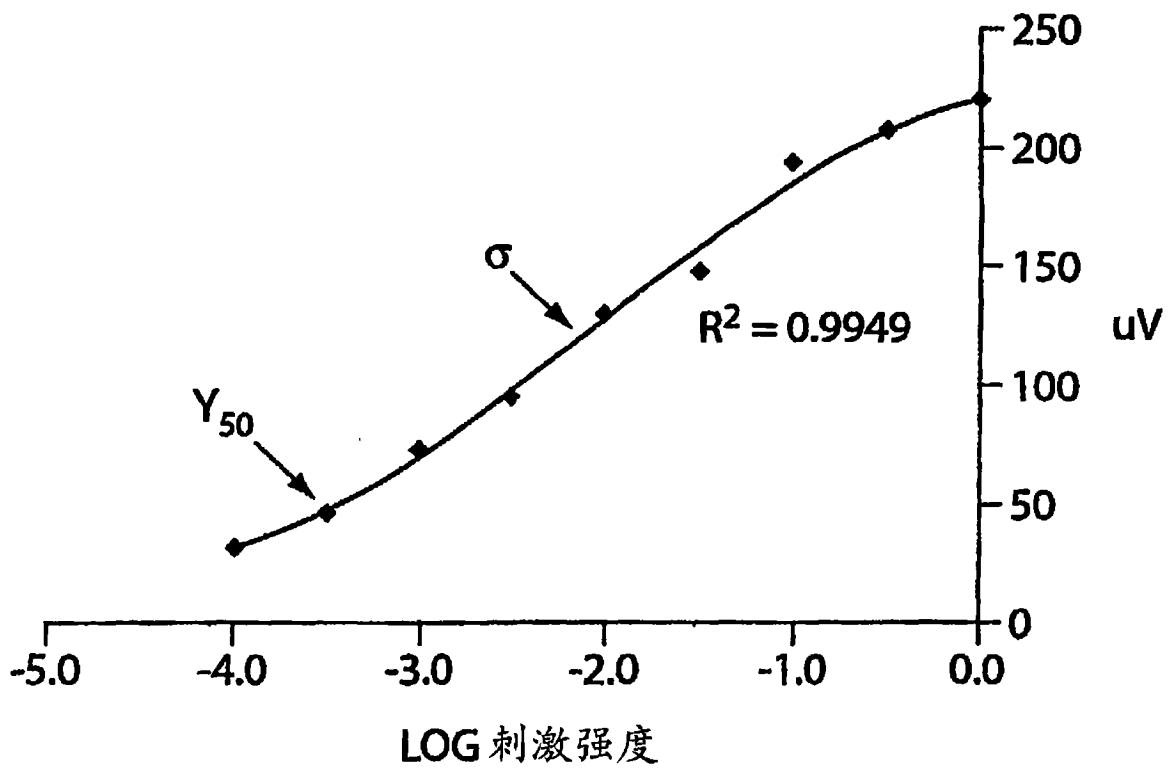


图 5

在连续麻醉过程中的光漂白鼠的暗适应速度

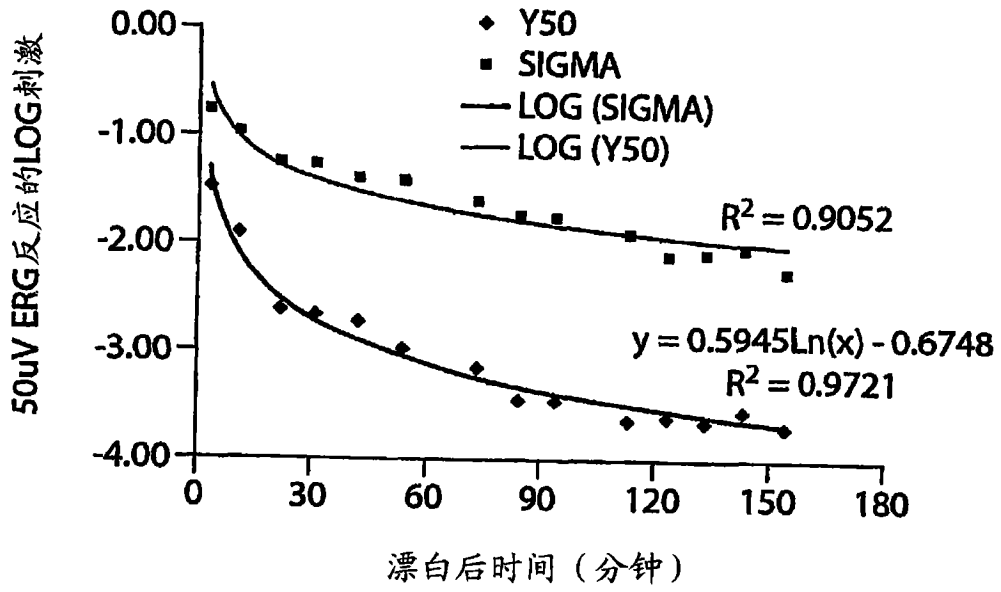


图 6a

在没有麻醉情况下的光漂白鼠的暗适应

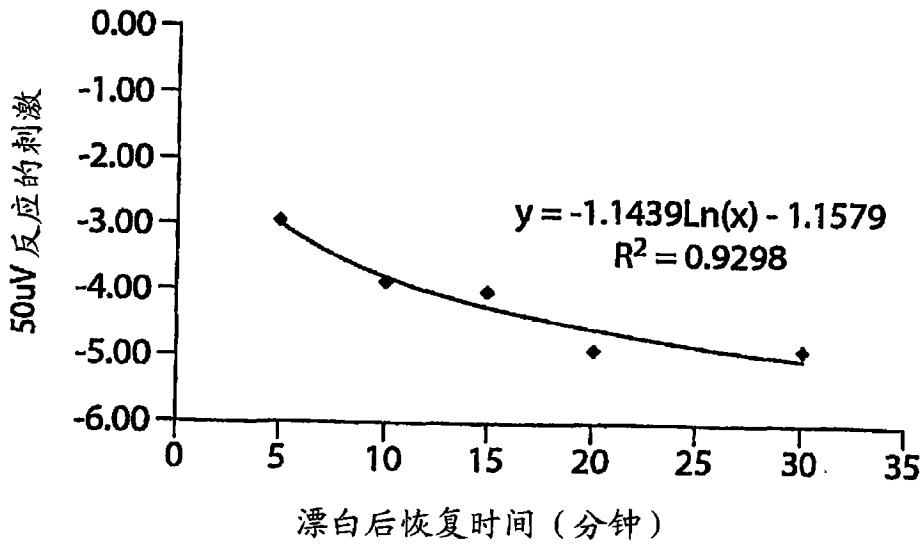


图 6b

化合物 6 对视网膜电流图暗适应界限的作用作为剂量 (mg/kg i.p.) 和恢复时间的函数

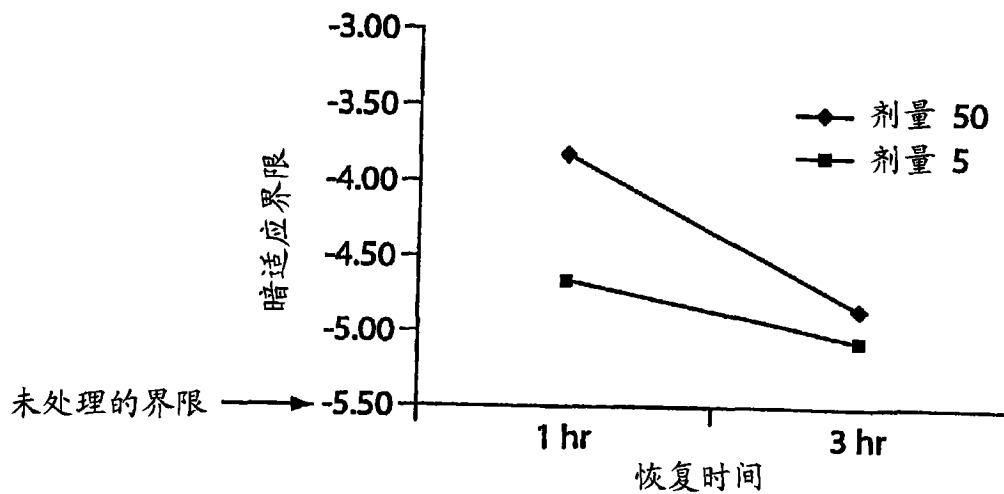


图 7

视黄醛 - 化合物 8 反应动力学 [NMR]

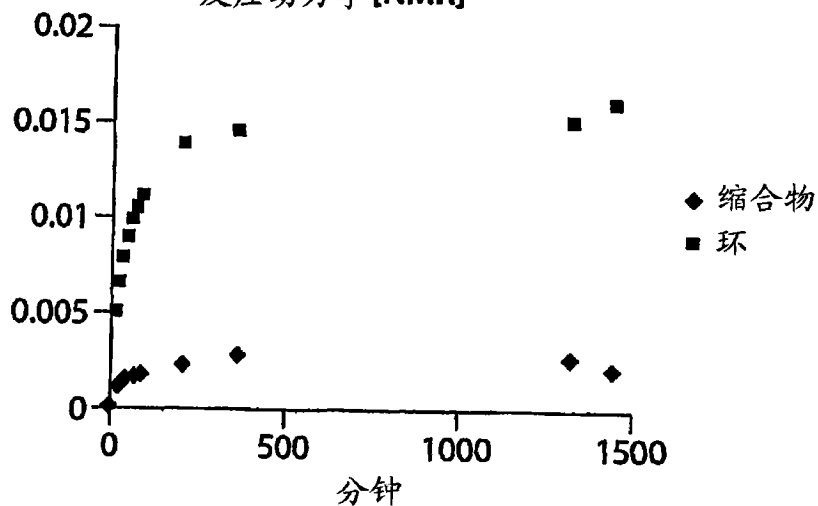


图 8