



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112601513 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 22

(21) 申请号 201980037118.2
 (22) 申请日 2019.04.05
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112601513 A
 (43) 申请公布日 2021.04.02
 (30) 优先权数据
 62/653,249 2018.04.05 US
 62/694,729 2018.07.06 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.12.02
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2019/026112 2019.04.05
 (87) PCT国际申请的公布数据
 WO2019/195761 EN 2019.10.10
 (73) 专利权人 普莱克斯医药公司
 地址 美国加利福尼亚
 (72) 发明人 苏里亚·坎塔·德
 G·斯里达尔·普拉萨德
 马歇尔·克拉克·彼得曼
 伯纳德·科林斯
 (74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
 责任公司 11240
 专利代理师 李杰

(56) 对比文件
 US 2016317474 A1, 2016.11.03
 US 2016374961 A1, 2016.12.29
 WO 2023278464 A1, 2023.01.05
 WO 2014147464 A2, 2014.09.25
 CN 1188755 A, 1998.07.29
 US 5476875 A, 1995.12.19
 CN 106163548 A, 2016.11.23
 CN 107206009 A, 2017.09.26
 WO 2022104383 A1, 2022.05.19
 国家医药管理局科技教育司组织编写. 成酯及成酰胺修饰.《药物化学》. 中国医药科技出版社, 1996, (第1版), 第209页.
 Ricardo Sant' Anna等. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity.《NATURE COMMUNICATIONS》. 2016, 1-13.
 Yosuke Nakazawa等. Administration of antioxidant compounds affects the lens chaperone activity and prevents the onset of cataracts.《Biomed Pharmacother》. 2017, 第95卷137-143. (续)

审查员 万光

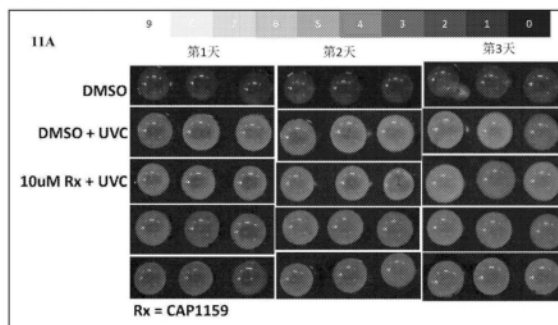
(51) Int. Cl.
 A61K 31/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书50页 附图10页

(54) 发明名称
 治疗眼部疾病的药物

(57) 摘要
 提供了在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。所述方法需要向所述受试者施用有效量的组合物, 所述组合物包含抑制人 α -A-晶状体蛋白的高分子量聚集体形成的化合物。据信含有某些化合物的组合物也有效治疗转甲状腺素蛋白(TTR)相关的淀粉样变性和帕金森病。

CN 112601513 B



[转续页]

[接上页]

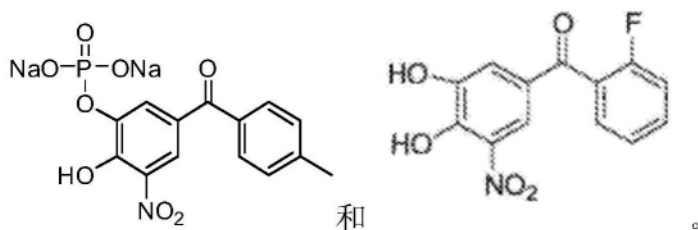
(56) 对比文件

Ricardo Sant' Anna等.Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity.《NATURE

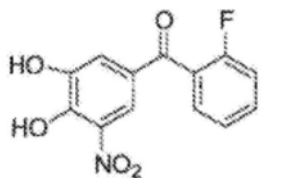
COMMUNICATIONS》.2016,第1-13页.

L. Makley等.Pharmacological restoration of transparency in cataract.《Acta Ophthalmologica》.2016,第94卷(第S256期),摘要.

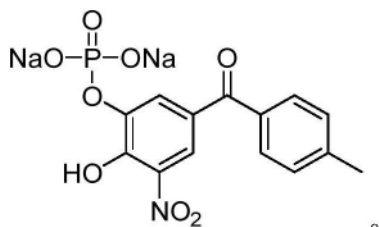
1. 一种组合物在制备用于在受试者中治疗老花眼或白内障的药物中的应用,其中,所述组合物包含选自以下的化合物:



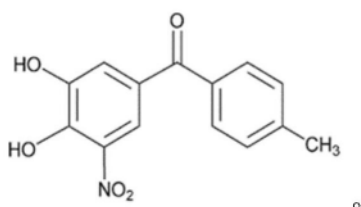
2. 根据权利要求1所述的应用,其中所述化合物是



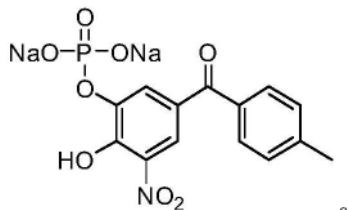
3. 根据权利要求1所述的应用,其中所述化合物是



4. 一种组合物在制备用于在受试者中治疗老花眼的药物中的应用,其中,所述组合物包含



5. 一种化合物,其是



治疗眼部疾病的药物

[0001] 相关申请的引证

[0002] 本申请要求2018年4月5日提交的美国临时申请第62/653,249号和2018年7月6日提交的美国临时申请第62/694,729号的权益,二者特此通用引证以其整体并入。

背景技术

[0003] 老花眼是眼睛调节能力的丧失,导致不能聚焦在近处物体上。老花眼影响45岁以上的每个人,并且对生活质量具有显著的负面影响。目前对老花眼的治疗包括:(i)非侵入性方法,其利用装置来帮助改善近距和远距视觉,但不能恢复自然的调节过程,并且需要持续使用装置,以及(ii)侵入性外科手术,其与包括视力质量下降、退化效应、屈光不正、角膜扩张和混浊的主要并发症相关。最重要的是,这些方法都不能逆转老花眼。此外,不存在可以预防或延迟老花眼发作的治疗选择。

[0004] 已经提出,眼晶状体变硬以及晶状体囊弹性、眼晶状体尺寸、小带附着尺寸和睫状肌(CM)收缩变化都是造成老花眼的因素。然而,人类和非人类灵长类动物研究表明CM功能在老花眼发作后正常。相比之下,人晶状体的硬度以与调节能力的丧失直接相关的方式随年龄增加(图1)。调节能力的丧失可以通过植入由柔性聚合物制成的眼内晶状体来恢复,这表明晶状体柔性的恢复足以恢复调节。因此,可预防或逆转晶状体硬化的药物将为老花眼的新型非侵入性治疗提供有前途的途径。

[0005] 在分子水平上,称为晶状体蛋白的蛋白质在眼晶状体硬化中起重要作用。晶状体蛋白包含三种同种型 α 、 β 和 γ ,并且占眼睛晶状体蛋白含量的90%。 α 晶状体蛋白(AC)是一种ATP-非依赖性伴侣蛋白和小热休克蛋白(sHsp)家族成员,构成晶状体蛋白含量的40%。其以两种亚基 α A晶状体蛋白(AAC)和 α B晶状体蛋白(ABC)的异质寡聚物存在,并且其表达主要限于眼晶状体。它识别部分展开晶状体蛋白中暴露的构象特征并将它们彼此隔离,从而减少易于聚集的种类的群体,否则将导致各种年龄相关的视力损伤。

[0006] 多项研究已经建立了人晶状体变硬和AC功能之间的联系。动态力学分析测量表明,晶状体硬度随年龄有显著的增加,特别是在晶状体核中观察到弹性降低500至1000倍(图1A)。这种晶状体硬度的增加与游离AC伴侣蛋白浓度的年龄相关的下降有关,因为到40-50岁时大多数AC被掺入高分子量(HMW)聚集体中(图2)。可溶性AC向HMW聚集体的这种转化伴随着晶状体硬度的大幅增加(图1A),大概是因为存在的低水平的可溶性AC不足以陪伴变性蛋白。游离AC伴侣蛋白的年龄相关性减少是造成晶状体硬度的原因,这得到了实验的支持,其中对人类晶状体进行加热以模拟可溶性AC向HMW聚集体的年龄相关性转化,并且观察到晶状体硬度增加。类似地,当暴露于紫外辐射时,纯化的可溶性AC形成HMW聚集体,伴随伴侣蛋白样活性的损失。HMW聚集体是由于分子间交联,特别是S-S键而形成的,这是由于半胱氨酸巯基(-SH)的氧化而产生的。这种二硫化物交联的HMW聚集体的形成被认为是增加晶状体硬度和丧失晶状体调节幅度的主要因素。

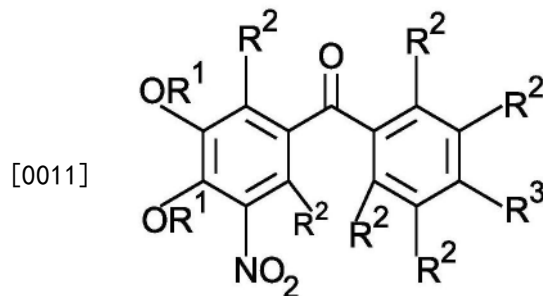
[0007] 已经表明老花眼是年龄相关性核性(ARN)白内障的最早可观察症状,ARN白内障是世界上失明的主要原因。

[0008] 考虑到需要非侵入性治疗,其可以保护和恢复老花眼中丧失的眼睛调节能力,并且考虑到HMW AC聚集体的形成是导致老花眼的主要诱因,需要开发可以选择性地延迟和/或逆转HMW AC聚集体形成的药物。

发明内容

[0009] 本文提供了一种基于合理结构活性关系的方法,用于鉴定可抑制HMW聚集体人ACC (hAAC)形成的小分子解聚酶(SMD)。基于该方法鉴定了几种SMD。据信这些SMD对老花眼的治疗和白内障的治疗是有用的。白内障可以是年龄相关性(核性硬化性皮质和后囊下)、先天性、继发性、创伤性和放射性白内障。

[0010] 在一个方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(VII)的化合物



(VII),

[0012] 或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

[0013] R^1 独立地选自自由以下组成的群组:氢;(C₁-C₃)烷基;卤代(C₁-C₃)烷基;(C₃-C₆)环烷基;卤代(C₃-C₆)环烷基;(C₁-C₃)烷氧基;和 $R^4C=O$;其中 R^4 选自(C₁-C₆)烷基;卤代(C₁-C₆)烷

基;(C₃-C₆)环烷基;卤代(C₃-C₆)环烷基;芳基;卤代芳基;和

和

其中 R^7 是

(C₁-C₆)烷基且 R^8 是(C₁-C₆)烷基、芳基或聚乙二醇基团;

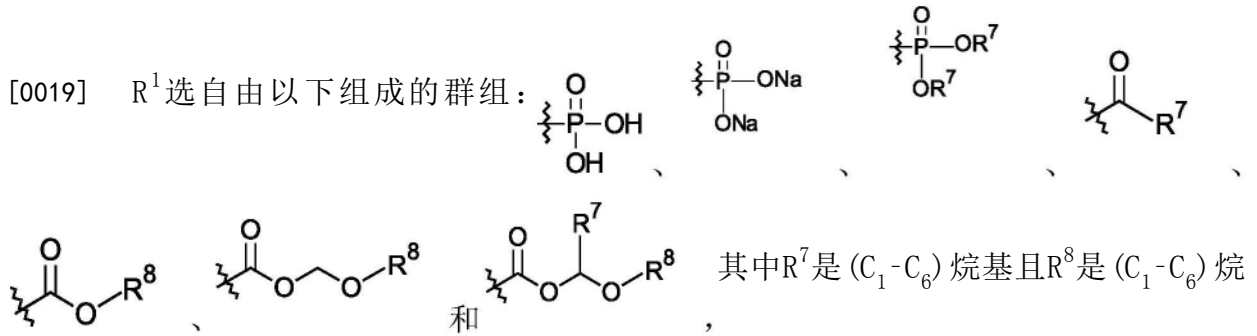
[0014] R^2 独立地选自自由以下组成的群组:氢、 R^5 、 OR^5 、 $N(R^5)$ (R^6)、卤化物、CN、 NO_2 、 $C(O)OR^5$ 、 $CON(R^5)$ (R^6)、 $S(O)NR^5_2$ 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢原子、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基卤代(C₁-C₆)烷基;其中 R^2 可以占据其出现的环的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是 OR^5 基团的情况下,两个 OR^5 基团可以任选地通过其 R^5 官能团交联以形成另外的环;以及

[0015] R^3 选自自由以下组成的群组:氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₂-C₆)烯基和羟基(C₂-C₆)烯基。

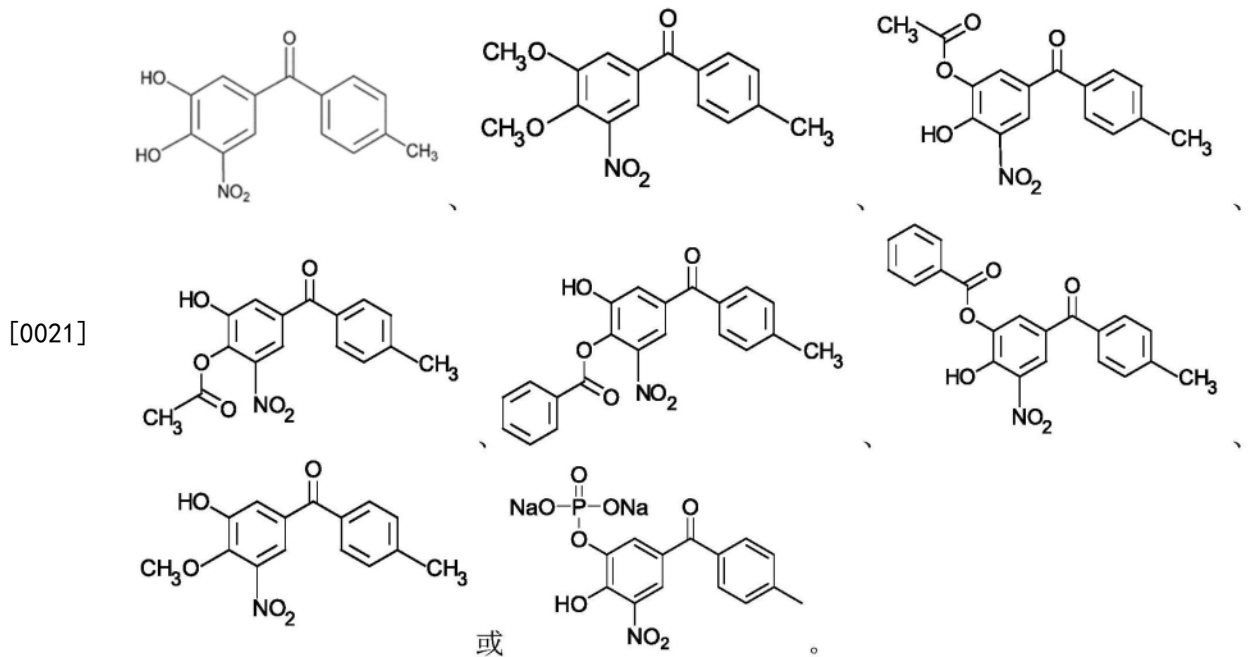
[0016] 在需要具有式(VII)的化合物的方法的一个实施例中,所述化合物是



[0018] 其中

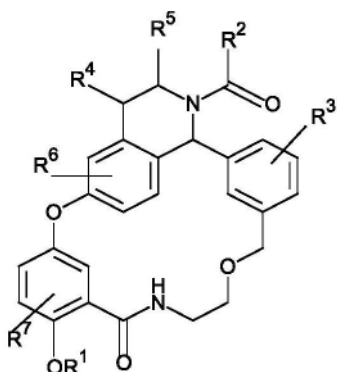


[0020] 在需要具有式(VII)的化合物的方法的一个实施例中,每个R¹是氢原子。在另一实施例中,每个R¹是烷基。在又一实施例中,一个R¹是氢或烷基,而另一个R¹是羧基、苯甲酰氧基或甲氧基。在一个实施例中,所述化合物是



[0022] 在另一个方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(I)的化合物

[0023]



或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

(I),

[0024] R¹是R⁸或R⁸C=O,其中R⁸选自氢、(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基,其中烷基和环烷基任选地被一个或多个氟原子取代;

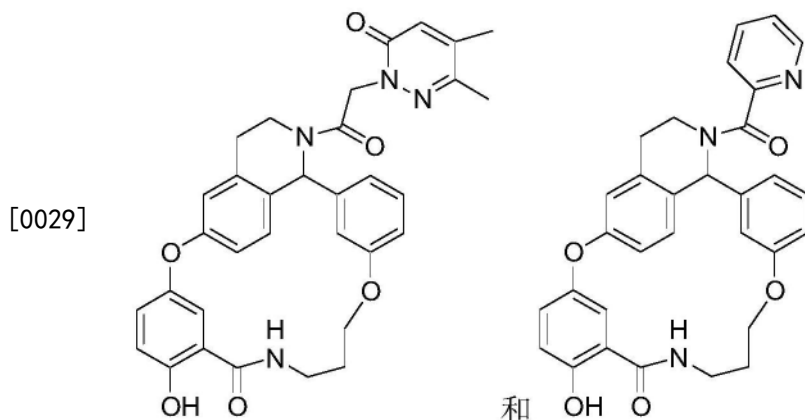
[0025] R²是芳基、(C₁-C₃)烷基芳基、杂芳基、(C₁-C₃)烷基杂芳基、(C₁-C₃)烷基杂环基,其各自任选地被最多3个独立地选自R¹¹的基团取代;

[0026] R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自氢、R⁹、OR⁹、N(R⁹) (R¹⁰)、卤素、CN、NO₂、C(O)OR⁹、CON(R⁹) (R¹⁰)、S(O)NR₂⁹、SO₃H、SO₂CH₃、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中R⁹和R¹⁰独立地选自氢原子、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基卤代(C₁-C₆)烷基;其中R³、R⁶和R⁷可以占据其相应环的0-2个位置;并且其中在选自R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的任意两个相邻基团是OR⁹基团的情况下,两个OR⁹基团可以任选地通过其R⁹官能团交联以形成另外的环;以及

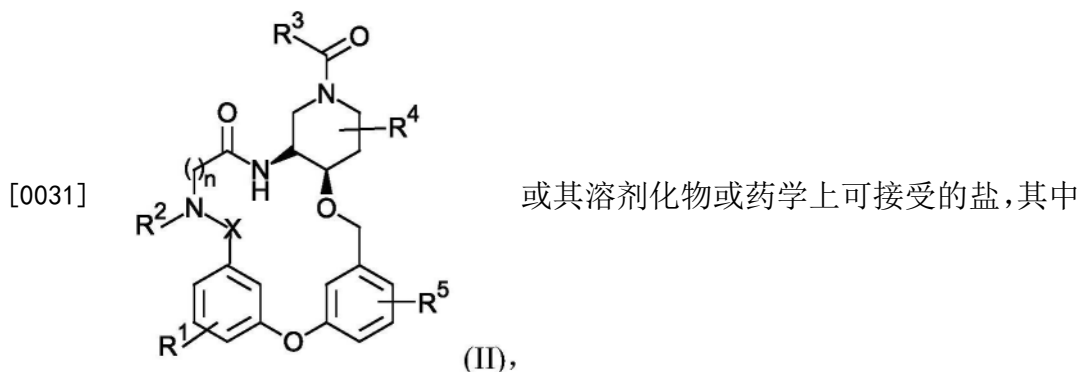
[0027] R¹¹选自由以下组成的群组:氧代、卤代、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、(C₁-C₆)烷基杂芳基、卤代(C₁-C₆)烷基杂芳基、羟基(C₁-C₆)烷基杂芳基、(C₃-C₆)环烷基杂芳基、卤代(C₃-C₆)环烷基杂芳基、羟基(C₃-C₆)环烷基杂芳基、杂环基杂芳基、(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、卤代(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、羟基(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、杂烷基、杂环基烷基、(CH₂)₁₋₃COOH、(C₁-C₃)烷基羰基氧基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₃-C₆)环烷氧基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₃-C₆)环烷基硫基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基硫基、卤代(C₁-C₆)烷基硫基、卤代(C₃-C₆)环烷基硫基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷基亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、卤代(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基亚磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₃-C₆)环烷基磺酰基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基磺酰基、卤代(C₁-C₆)烷基磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基和(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基。

[0028] 在需要具有式(I)的化合物的方法的一个实施例中,R⁷是氢。在另一实施例中,R⁶是氢。在又一实施例中,R³是氢。在一个实施例中,R⁵是氢。在一个实施例中,R⁴是氢。在一个实

施例中, R^2 是具有一个环氮的杂芳基。在一个实施例中, R^2 是具有两个环氮原子的杂芳基。在一个实施例中, R^2 是具有一个或两个环氮的杂芳基, 该环任选地被最多两个 (C_1-C_6) 烷基取代。在一个实施例中, R^2 是具有一个或两个环氮的杂芳基, 该环任选地被最多两个 (C_1-C_6) 烷基和氧代基团取代。在一个实施例中, 所述化合物是以下化合物中的一种



[0030] 在又一方面, 本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物, 所述组合物包含具有式 (II) 的化合物



[0032] X是 CH_2 或 $C=O$

[0033] n是1或2

[0034] R^1 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、 R^6 、 OR^6 、 $N(R^6)$ (R^7)、卤化物、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OR^6$ 、 $CON(R^6)$ (R^7)、 $S(O)NR^6_2$ 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团, 其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢、(C_1-C_6) 烷基、卤代(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 环烷基、卤代(C_3-C_6) 环烷基、(C_3-C_6) 环烷基(C_1-C_6) 烷基、卤代(C_3-C_6) 环烷基(C_1-C_6) 烷基和(C_3-C_6) 环烷基卤代(C_1-C_6) 烷基; 其中 R^1 、 R^4 和 R^5 可以占据其相应环的0-2个位置; 并且其中在选自 R^1 、 R^4 和 R^5 的任意两个相邻基团是 OR^6 基团的情况下, 两个 OR^6 基团可以任选地通过其 R^6 官能团交联以形成另外的环; 以及

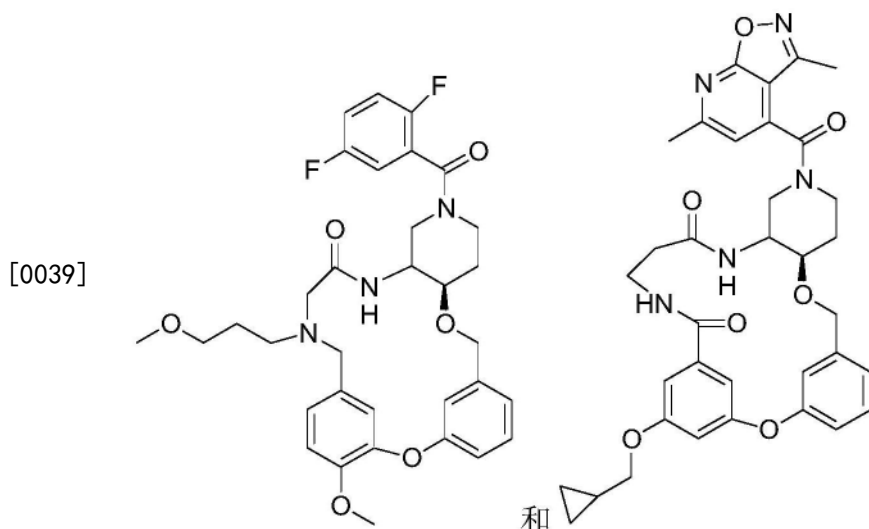
[0035] R^2 选自由以下组成的群组: 氢、(C_1-C_6) 烷基、卤代(C_1-C_6) 烷基、羟基(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 环烷基、卤代(C_3-C_6) 环烷基、羟基(C_3-C_6) 环烷基和(C_1-C_6) 烷氧基(C_1-C_6) 烷基;

[0036] R^3 是芳基、杂芳基或杂环基, 其各自任选地被最多3个独立地选自 R^8 的基团取代; 以及

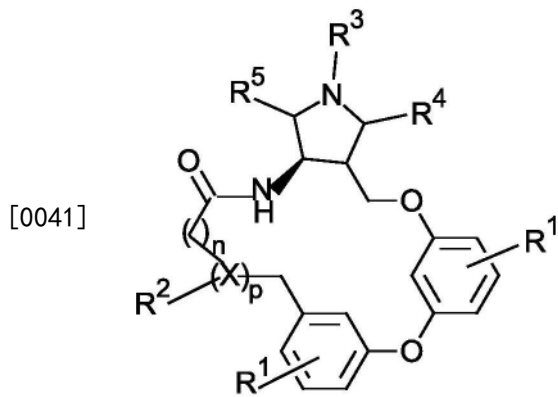
[0037] R^8 选自由以下组成的群组: 氧代、卤代、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、卤代(C_1-C_6) 烷基、羟基(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 环烷基、卤代(C_3-C_6) 环烷基、羟基(C_3-C_6) 环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、(C_1-C_6) 烷基杂芳基、卤代(C_1-C_6) 烷基杂芳基、羟基(C_1-C_6) 烷基杂芳基、(C_3-C_6) 环烷基杂芳基、卤代(C_3-C_6) 环烷基杂芳基、羟基(C_3-C_6) 环烷基杂芳基

基、杂环基杂芳基、(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、卤代(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、羟基(C₁-C₆)烷基杂环基杂芳基、杂烷基、杂环基烷基、(CH₂)₁₋₃COOH、(C₁-C₃)烷基羰基氧基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₁-C₆)烷氧基、卤代(C₃-C₆)环烷氧基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₃-C₆)环烷基硫基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基硫基、卤代(C₁-C₆)烷基硫基、卤代(C₃-C₆)环烷基硫基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷基亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、卤代(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基亚磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₃-C₆)环烷基磺酰基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基磺酰基、卤代(C₁-C₆)烷基磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基磺酰基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基和(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基。

[0038] 在需要具有式(II)的化合物的方法的一个实施例中，R¹是(C₃-C₆)环烷基并且取代一个或两个环氢原子。在一个实施例中，R¹是环丙基并且取代一个环氢原子。在一个实施例中，R¹是(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基。在一个实施例中，R¹是环丙基甲基。在一个实施例中，R⁵是氢。在一个实施例中，R⁵是氢，R¹是(C₃-C₆)环烷基，并且取代一个或两个环氢原子。在一个实施例中，R⁵是氢且R¹是(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基。在一个实施例中，X是CH₂且R²是(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基。在一个实施例中，R³是芳基。在一个实施例中，R³是杂芳基。在一个实施例中，所述化合物是以下化合物中的一种



[0040] 在另一方面，本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物，所述组合物包含具有式(III)的化合物



或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

(III),

[0042] X是N;

[0043] p是0或1;

[0044] n是0、1或2;

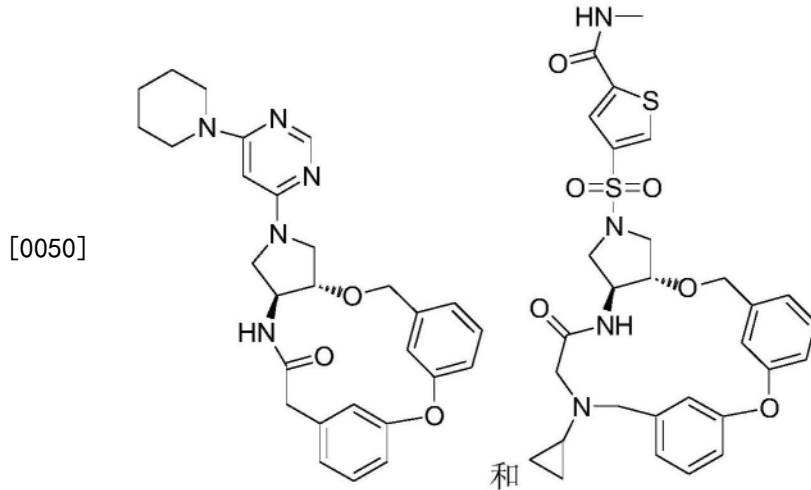
[0045] R^1 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、 R^6 、 OR^6 、 $N(R^6)$ (R^7)、卤化物、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OR^6$ 、 $CON(R^6)$ (R^7)、 $S(O)NR^6$ 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢原子、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基卤代 (C_1-C_6) 烷基;其中 R^1 、 R^4 和 R^5 可以占据其相应环的0-2个位置;并且其中在选自 R^1 、 R^4 和 R^5 的任意两个相邻基团是 OR^6 基团的情况下,两个 OR^6 可以任选地通过其 R^6 官能团交联以形成另外的环;

[0046] R^2 选自自由以下组成的群组:氢、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基;

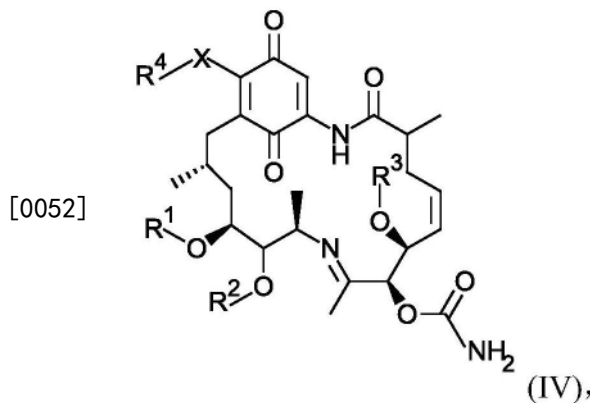
[0047] R^3 是氢、 R^8 和 SO_2R^8 中的一种,其中 R^8 选自自由以下组成的群组:芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被最多3个独立地选自 R^9 的基团取代;

[0048] R^9 选自自由以下组成的群组:氧代、卤代、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、卤代 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、羟基 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、杂环基杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、卤代 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、羟基 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、杂烷基、杂环基烷基、 $(CH_2)_{1-3}COOH$ 、 (C_1-C_3) 烷基羰基氧基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、卤代 (C_2-C_6) 烯基、羟基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_4) 炔基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_3-C_6) 环烷氧基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_3-C_6) 环烷基硫基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基硫基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基亚磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基亚磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基氨基羰基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基羰基和 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基氨基羰基。

[0049] 在需要具有式(III)的化合物的方法的一个实施例中, R^1 是氢。在一个实施例中, R^1 是氢且 p 和 n 各自是零。在一个实施例中, X 是 N 。在一个实施例中, X 是 N 且 R^2 是环丙基。在一个实施例中, R^1 、 R^4 和 R^5 各自是氢。在一个实施例中, R^3 是杂芳基。在一个实施例中, R^3 是被杂环基取代的杂芳基。在一个实施例中, R^3 是 SO_2R^8 , 其中 R^8 是杂芳基。在一个实施例中, 所述化合物是以下化合物中的一种



[0051] 在另一方面, 本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物, 所述组合物包含具有式(IV)的化合物



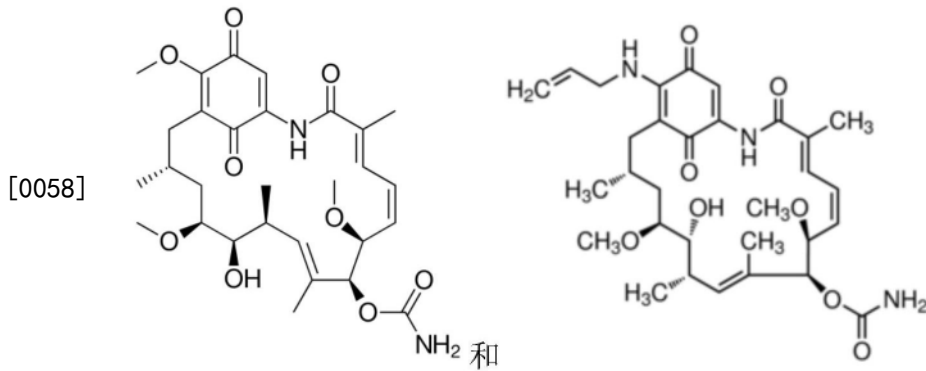
[0053] R^1 和 R^3 独立地是氢、 (C_1-C_3) 烷基、卤代 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基和卤代 (C_3-C_6) 环烷基;

[0054] R^2 选自由以下组成的群组: 氢、 (C_1-C_3) 烷基、卤代 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基和 $R^5C=O$, 其中 R^5 选自 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、芳基和卤代芳基;

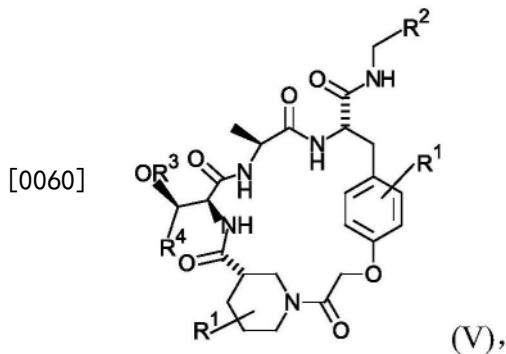
[0055] X 是 O 、 S 或 NH ; 以及

[0056] R^4 选自由以下组成的群组: 氢、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、卤代 (C_2-C_6) 烯基和羟基 (C_2-C_6) 烯基。

[0057] 在需要具有式(IV)的化合物的方法的一个实施例中, X 是 O 。在一个实施例中, X 是 NH 。在一个实施例中, X 是 NH 且 R^4 是 (C_2-C_6) 烯基。在一个实施例中, R^1 是甲基。在一个实施例中, R^2 是氢。在一个实施例中, R^3 是甲基。在一个实施例中, 所述化合物是以下化合物中的一种



[0059] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(V)的化合物



[0061] 或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

[0062] R^1 独立地选自氢、 R^5 、 OR^5 、 $N(R^5)$ (R^6)、卤化物、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OR^5$ 、 $CON(R^5)$ (R^6)、 $S(O)NR^6$ 、 SO_3H 、 SO_3CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基卤代 (C_1-C_6) 烷基;其中 R^1 可以占据其出现的环的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是 OR^5 基团的情况下,两个 OR^5 可以任选地通过其 R^5 官能团交联以形成另外的环;

[0063] R^2 是芳基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被最多3个独立地选自 R^7 的基团取代;

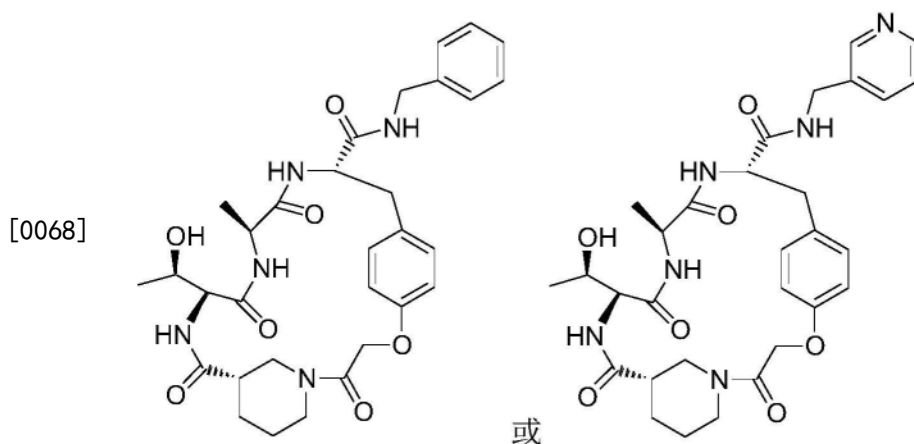
[0064] R^7 选自由以下组成的群组:氧代、卤代、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、卤代 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、羟基 (C_1-C_6) 烷基杂芳基、 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、羟基 (C_3-C_6) 环烷基杂芳基、杂环基杂芳基、 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、卤代 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、羟基 (C_1-C_6) 烷基杂环基杂芳基、杂烷基、杂环基烷基、 $(CH_2)_{1-3}COOH$ 、 (C_1-C_3) 烷基羰基氧基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、卤代 (C_2-C_6) 烯基、羟基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_2-C_4) 炔基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_3-C_6) 环烷氧基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_3-C_6) 环烷基硫基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_1-C_6) 烷基硫基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基硫基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基亚磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基亚磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基

C_6) 烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基磺酰基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基氨基羰基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基羰基和 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基氨基羰基；

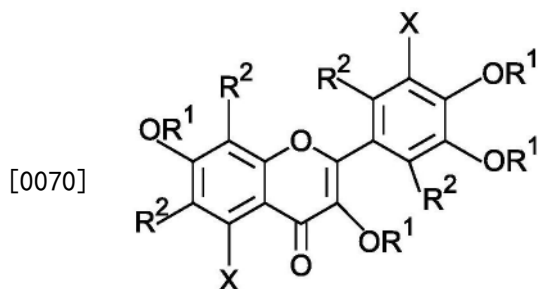
[0065] R^3 选自由以下组成的群组：氢、 (C_1-C_3) 烷基、卤代 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基和 $R^8C=O$ ，其中 R^8 选自 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、芳基和卤代芳基；以及

[0066] R^4 选自由以下组成的群组： (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、卤代 (C_2-C_6) 烯基和羟基 (C_2-C_6) 烯基。

[0067] 在需要具有式 (V) 的化合物的方法的一个实施例中， R^1 是氢。在一个实施例中， R^2 是芳基。在一个实施例中， R^2 是杂芳基。在一个实施例中， R^4 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施例中， R^3 是氢。在一个实施例中，所述化合物是



[0069] 在另一方面，本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物，所述组合物包含具有式 (VI) 的化合物



或其溶剂化物或药学上可接受的盐，其中

(VI)，

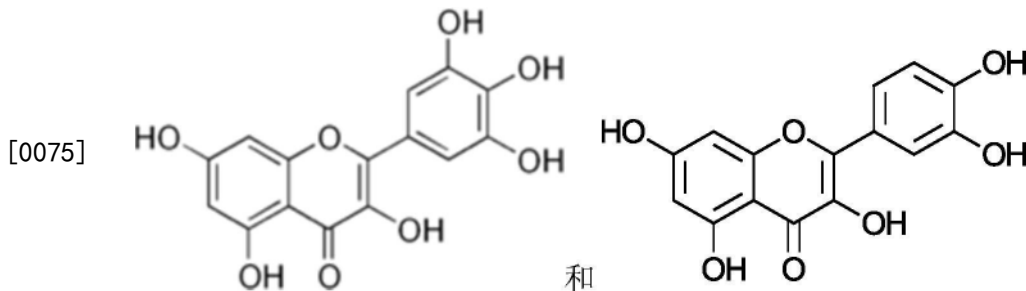
[0071] X 是 H 或 OR^1 ；

[0072] R^1 独立地选自由以下组成的群组：氢、 (C_1-C_3) 烷基、卤代 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基和 $R^3C=O$ ，其中 R^3 选自 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、芳基和卤代芳基；以及

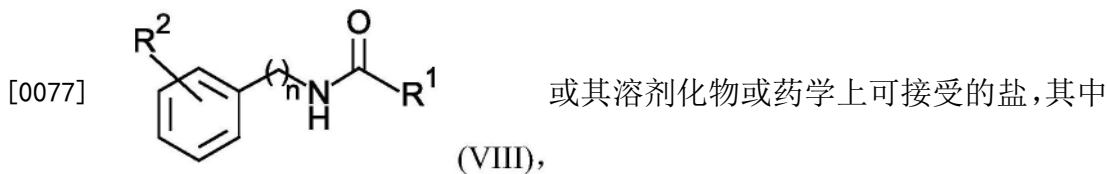
[0073] R^2 独立地选自氢、 R^4 、 OR^4 、 $N(R^4)(R^5)$ 、卤化物、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OR^4$ 、 $CON(R^4)(R^4)$ 、 $S(O)NR^4_2$ 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团，其中 R^4 和 R^5 独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基卤代 (C_1-C_6) 烷基；其中 R^2 可以占据其出现

的环的0-2个位置。

[0074] 在需要具有式(VI)的化合物的方法的一个实施例中,在未耦合的苯环中,X是氢。在一个实施例中,在未耦合的苯环中,X是羟基。在一个实施例中, R^1 是氢。在一个实施例中, R^2 是氢。在一个实施例中,所述化合物是以下化合物中的一种



[0076] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(VIII)的化合物

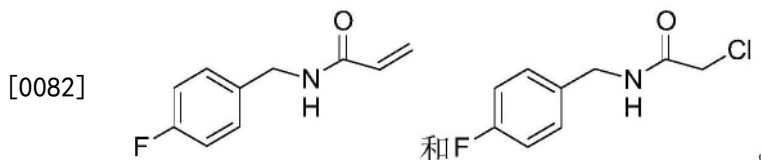


[0078] R^1 选自氢、卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基和卤代 (C_2-C_6) 烯基;

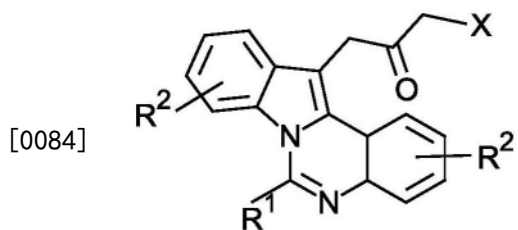
[0079] R^2 选自氢、 R^3 、 OR^3 、 $N(R^3)(R^4)$ 、卤化物、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OR^3$ 、 $CON(R^3)(R^4)$ 、 $S(O)NR^3_2$ 、 SO_3H 、 SO_2CH_3 、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中 R^3 和 R^4 独立地选自氢原子、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基卤代 (C_1-C_6) 烷基;其中 R^2 可以占据环中的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是 OR^3 基团的情况下,两个 OR^3 基团可以任意地通过其 R^3 官能团交联以形成另外的环;以及

[0080] n 是0至4的整数。

[0081] 在需要具有式(VIII)的化合物的方法的一个实施例中, R^1 是卤素原子。在一个实施例中, R^1 是 (C_2-C_6) 烯基。在一个实施例中, R^2 是卤素原子。在一个实施例中, R^1 和 R^2 各自是卤素原子。在一个实施例中,所述化合物是以下化合物中的一种



[0083] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(IX)的化合物



或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

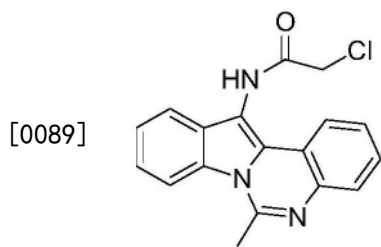
(IX),

[0085] R¹选自自由以下组成的群组:氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、卤代(C₂-C₆)烯基和羟基(C₂-C₆)烯基;

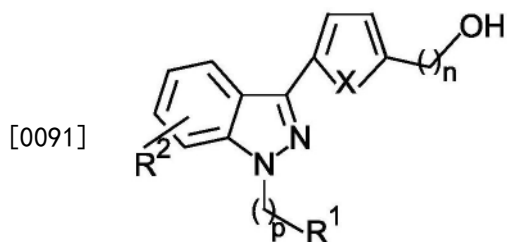
[0086] X是氢、卤素、羟基或(C₁-C₆)烷基;以及

[0087] R²选自氢、R³、OR⁴、N(R³)(R⁴)、卤化物、CN、NO₂、C(O)OR³、CON(R³)(R⁴)、S(O)NR₂³、SO₃H、SO₂CH₃、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中R³和R⁴独立地选自氢原子、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基卤代(C₁-C₆)烷基;其中R²可以占据其出现的环的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是OR³基团的情况下,两个OR³基团可以任选地通过其R³官能团交联以形成另外的环。

[0088] 在需要具有式(IX)的化合物的方法的一个实施例中,X是卤素。在一个实施例中,R¹是烷基。在一个实施例中,R²是氢。在一个实施例中,所述化合物是



[0090] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(X)的化合物



或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,

(X),

[0092] X是O、S或N;

[0093] n和p各自是1至3的整数;

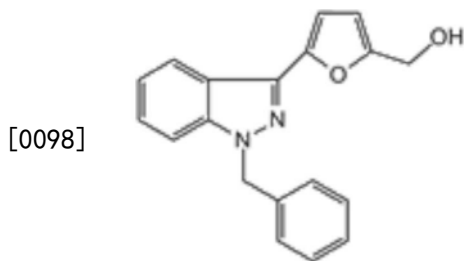
[0094] R¹是芳基、杂芳基、环基或杂环基,其各自任选地被最多3个独立地选自R³的基团取代;

[0095] R²选自自由以下组成的群组:氢、R⁴、OR⁴、N(R⁴)(R⁵)、卤化物、CN、NO₂、C(O)OR⁴、CON(R⁴)(R⁵)、S(O)NR₂⁴、SO₃H、SO₂CH₃、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中R⁴和R⁵独立地选自自由以下组成的群组:氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基卤代(C₁-C₆)烷基;其中R²可以占据环中的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是OR⁴基

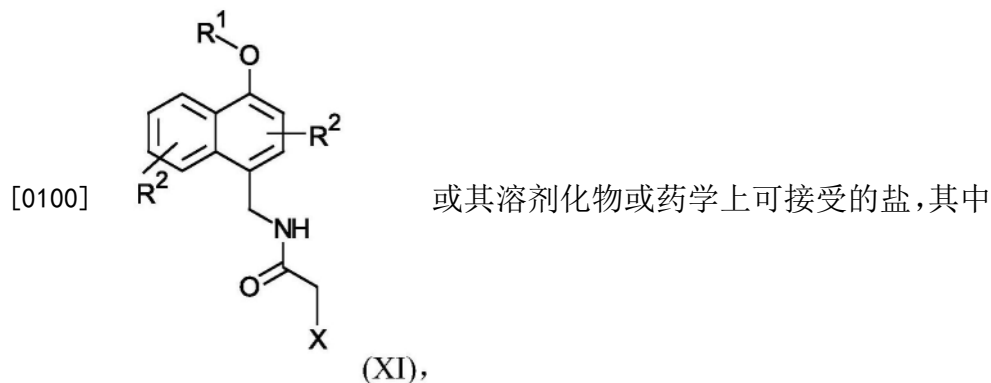
团的情况下,两个OR⁴基团可以任选地通过其R⁴官能团交联以形成另外的环;以及

[0096] R³选自由以下组成的群组:(C₁-C₃)烷基、卤代(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基和R⁶C=O,其中R⁶选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、芳基和卤代芳基。

[0097] 在需要具有式(X)的化合物的方法的一个实施例中,X是氧原子。在一个实施例中,X是氧原子且n和p各自是1。在一个实施例中,R¹是芳基。在一个实施例中,R²是氢。在一个实施例中,所述化合物是



[0099] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(XI)的化合物

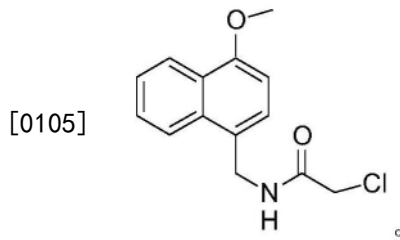


[0101] R¹选自由以下组成的群组:氢、(C₁-C₃)烷基、卤代(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基和R³C=O,其中R³选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、芳基和卤代芳基;

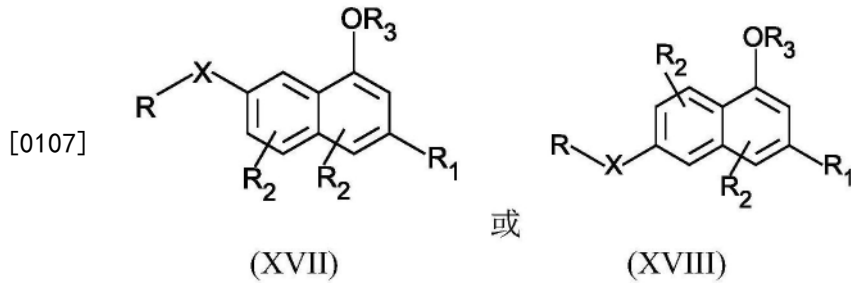
[0102] X是氢、卤素、羟基或(C₁-C₆)烷基;以及

[0103] R²选自由以下组成的群组:氢、R⁴、OR⁴、N(R⁴)(R⁵)、卤化物、CN、NO₂、C(O)OR⁴、CON(R⁴)(R⁵)、S(O)NR⁴₂、SO₃H、SO₂CH₃、苯基、联苯、苯氧基-苯基和聚乙二醇基团,其中R⁴和R⁵独立地选自氢原子、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、卤代(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₆)环烷基卤代(C₁-C₆)烷基;其中R²可以占据环中的0-2个位置;并且其中在所选择的任意两个邻近基团是OR⁴基团的情况下,两个OR⁴基团可以任选地通过其R⁴官能团交联以形成另外的环。

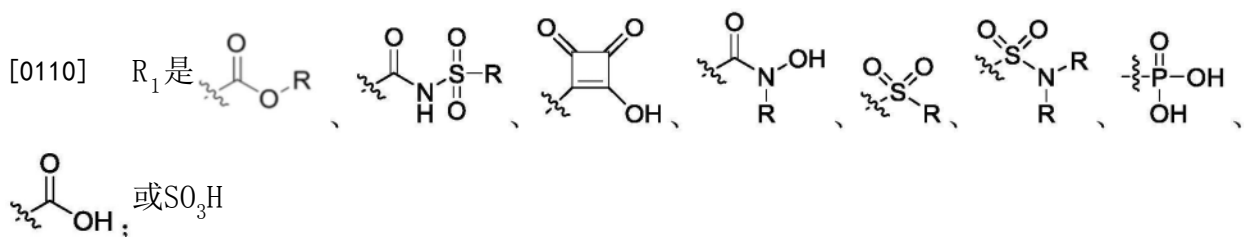
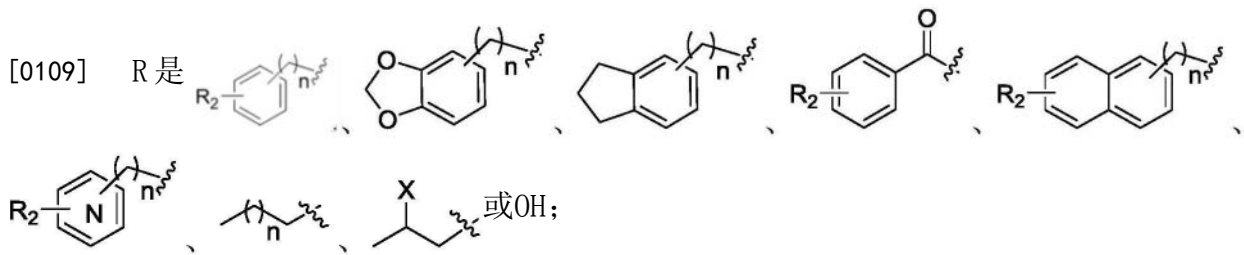
[0104] 在需要具有式(XI)的化合物的方法的一个实施例中,R¹是(C₁-C₃)烷基。在一个实施例中,R²是氢。在一个实施例中,X是卤素。在一个实施例中,所述化合物是



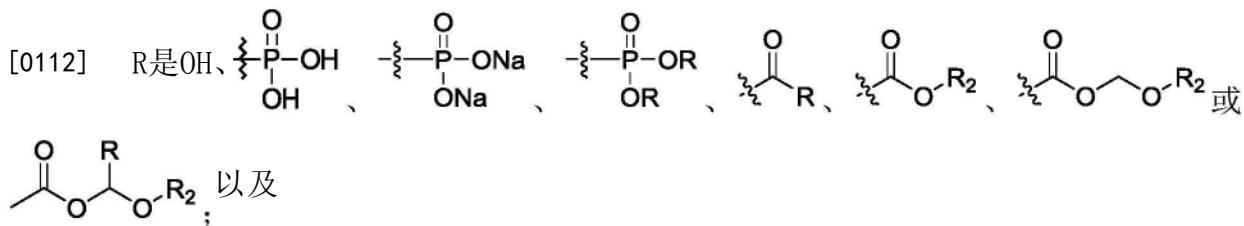
[0106] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式 (XVII) 或 (XVIII) 的化合物



[0108] 或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中

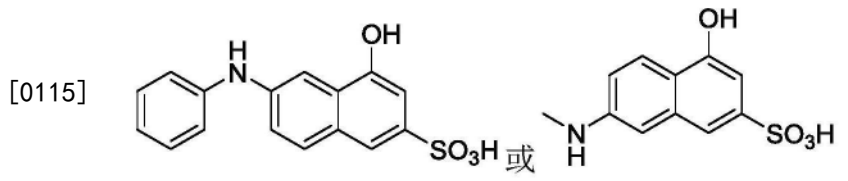


[0111] R₂ 是 H、X-R、CH₃、低级烷基、OCH₃、OH、F、Cl、Br、NR、-CN、CO₂R、CH₂OH 或 CF₃。

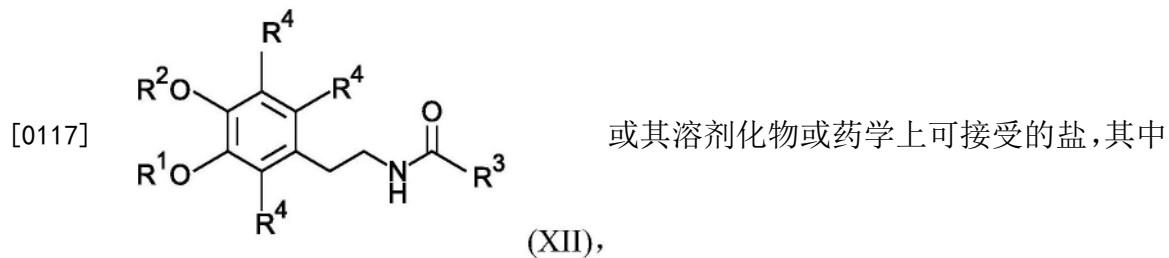


[0113] X 是 NH、O、S、SO₂ 或 N(C₁-C₆) 烷基。

[0114] 在需要具有式 (XVII) 或 (XVIII) 的化合物的方法的一个实施例中,所述化合物是



[0116] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(XII)的化合物



[0118] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的群组:氢、(C₁-C₃)烷基;卤代(C₁-C₃)烷基;(C₃-C₇)环烷基;卤代(C₃-C₇)环烷基;和苯基(C₁-C₃)烷基、氨基苯基(C₁-C₃)烷基和茛满基,其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被一个或两个(C₁-C₃)烷基取代;

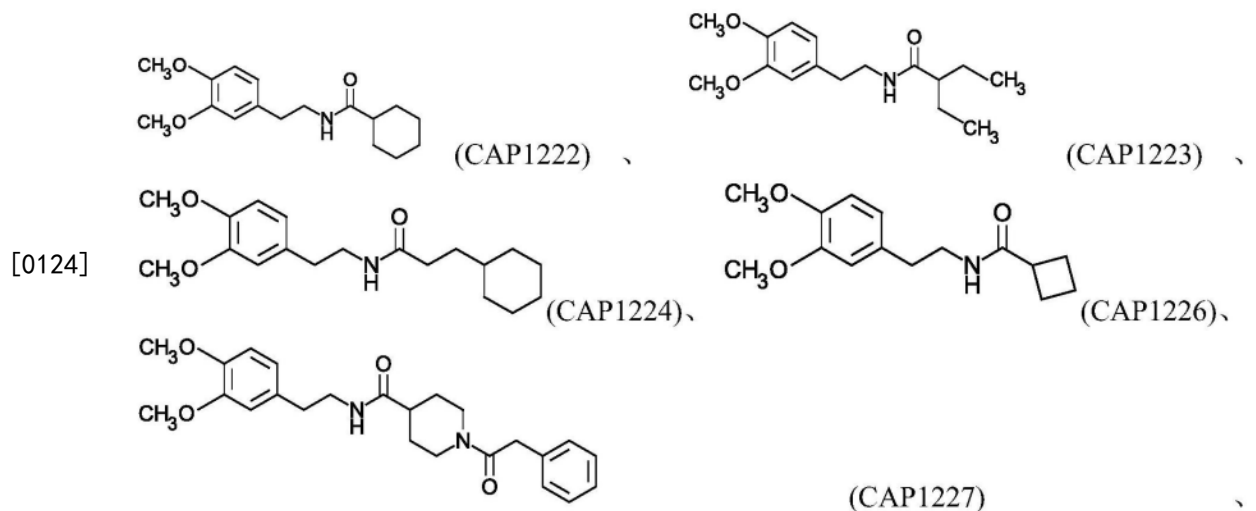
[0119] R^3 选自由以下组成的群组:氢、(C₃-C₁₀)环烷基;卤代(C₃-C₁₀)环烷基;(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₆)烷基;卤代(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₆)烷基;(C₁-C₂₀)烷基;卤代(C₁-C₂₀)烷基;芳基;卤代芳基;芳基(C₁-C₆)烷基;卤代芳基(C₁-C₆)烷基;和(C₃-C₁₀)杂环基和卤代(C₃-C₁₀)杂环基,其各自任选地在杂原子处被 R^7 CO取代,其中 R^7 选自由以下组成的群组:(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、卤代(C₃-C₁₀)环烷基、芳基、卤代芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、卤代芳基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基芳基和卤代(C₁-C₆)烷基芳基;以及

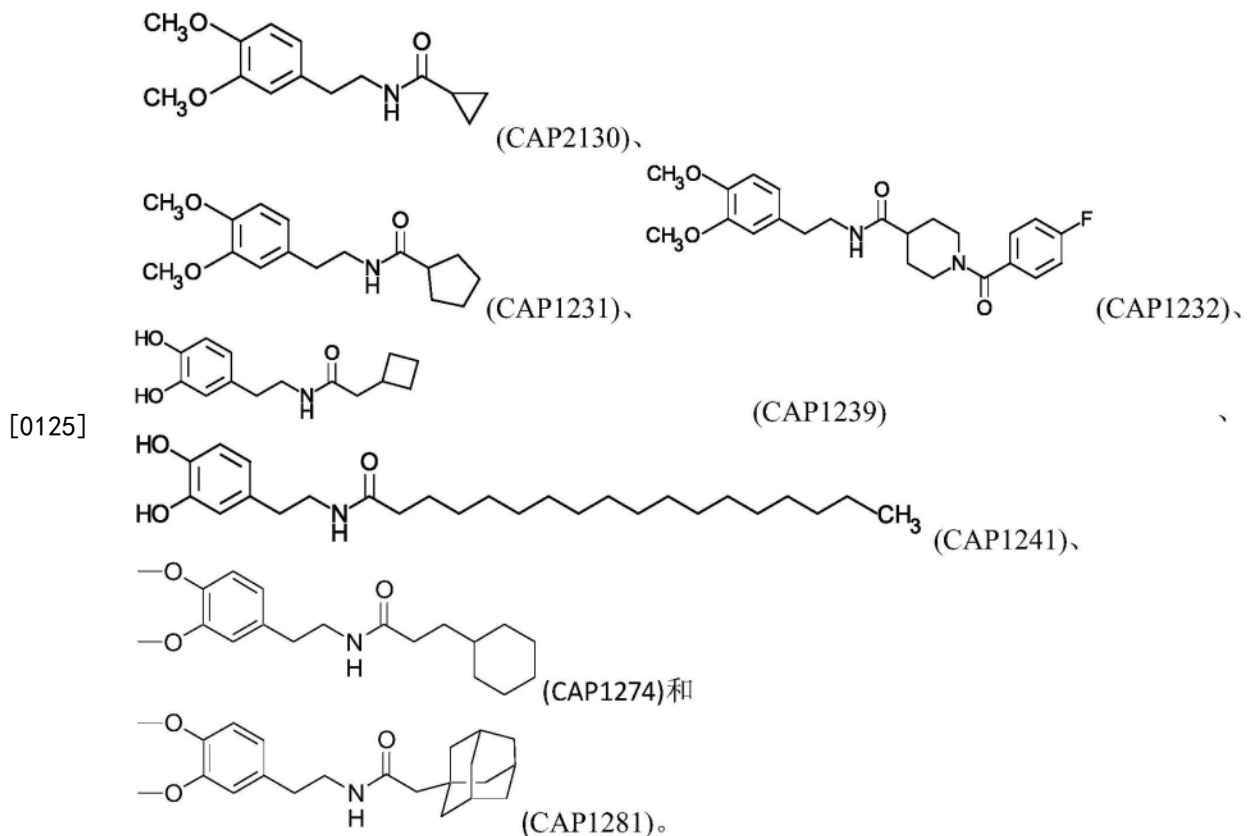
[0120] R^4 在其出现的每个位置独立地选自由以下组成的群组:氢;卤素;(C₁-C₃)烷基;卤代(C₁-C₃)烷基;(C₁-C₃)烷氧基;卤代(C₁-C₃)烷氧基;OH、巯基、氨基和硝基。

[0121] 在需要具有式(XII)的化合物的方法的一个实施例中, R^4 是氢且 R^1 和 R^2 各自是甲基或氢。在相关的实施例中, R^4 是氢且 R^3 是六元含氮杂环基。进一步地,氮可以被苯基羰基或苄基羰基取代,并且苯基可以任选地被一个或多个氟原子取代。

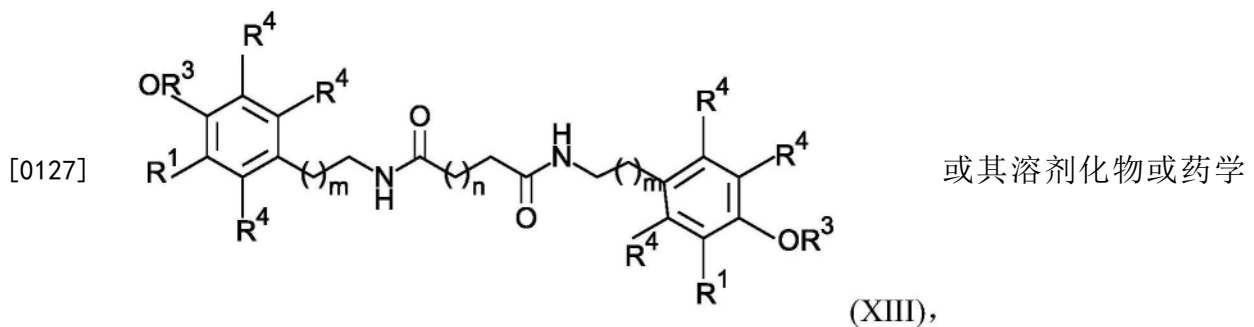
[0122] 在一个实施例中, R^4 是氢且 R^3 是(C₃-C₁₀)环烷基或(C₃-C₁₀)环烷基(C₁-C₃)烷基。在相关的实施例中, R^1 或 R^2 或两者都是氢。

[0123] 在一个实施例中,所述化合物选自由以下组成的群组:





[0126] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(XIII)的化合物



上可接受的盐,其中

[0128] R^1 在其出现的每个位置独立地是氢或 OR^2 ,其中 R^2 选自由以下组成的群组:氢、 (C_1-C_3) 烷基;卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_3-C_7) 环烷基;卤代 (C_3-C_7) 环烷基;苯基 (C_1-C_3) 烷基、氨基苯基 (C_1-C_3) 烷基和茛满基,其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被一个或两个 (C_1-C_3) 烷基取代;

[0129] R^3 选自由以下组成的群组:氢、 (C_1-C_3) 烷基;卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_3-C_7) 环烷基;卤代 (C_3-C_7) 环烷基;苯基 (C_1-C_3) 烷基、氨基苯基 (C_1-C_3) 烷基和茛满基,其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被一个或两个 (C_1-C_3) 烷基取代;

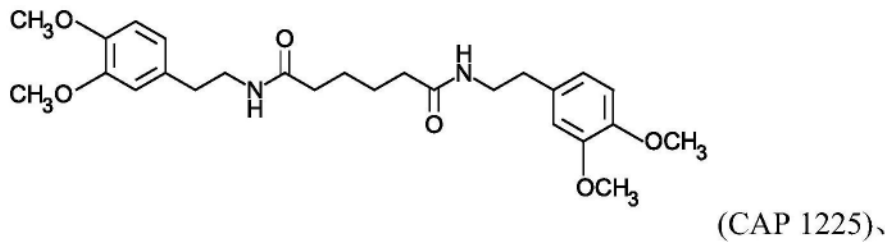
[0130] R^4 在其出现的每个位置独立地选自由以下组成的群组:氢;卤素; (C_1-C_3) 烷基;卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_1-C_3) 烷氧基;卤代 (C_1-C_3) 烷氧基;OH、巯基、氨基和硝基;

[0131] n 是0至5的整数;以及

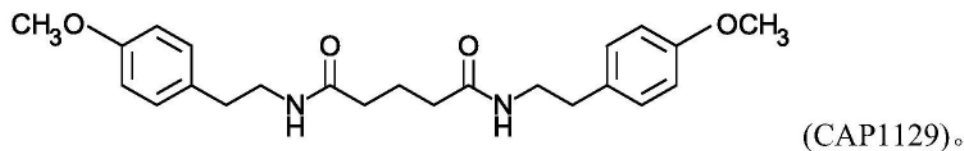
[0132] m 是0至3的整数。

[0133] 在需要具有式 (XIII) 的化合物的方法的一个实施例中, R^2 和 R^3 中的一个或两个是甲基且 n 是 2 或 3。在相关的实施例中, R^4 是氢。

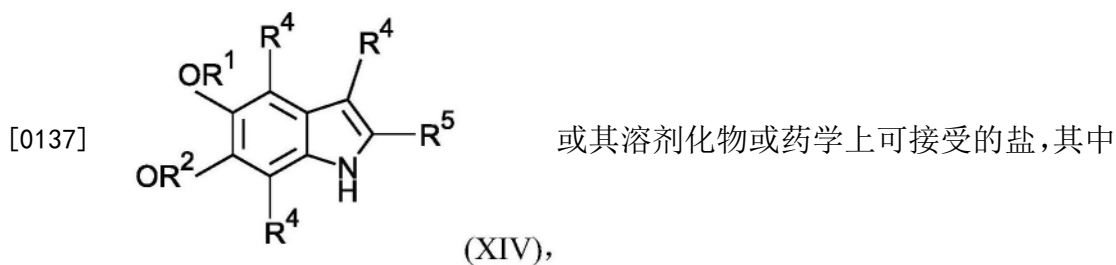
[0134] 在一个实施例中, 所述化合物选自由以下组成的群组:



[0135] (CAP 1228) 和



[0136] 在另一方面, 本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物, 所述组合物包含具有式 (XIV) 的化合物的组合物



[0138] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的群组: 氢、 (C_1-C_3) 烷基; 卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_3-C_7) 环烷基; 卤代 (C_3-C_7) 环烷基; 苯基 (C_1-C_3) 烷基、氨基苯基 (C_1-C_3) 烷基和茛满基, 其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被 (C_1-C_3) 烷基和 R^3CO 中的一个或两个取代, 其中 R^3 选自由以下组成的群组: 氢、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基和卤代 (C_3-C_{10}) 环烷基;

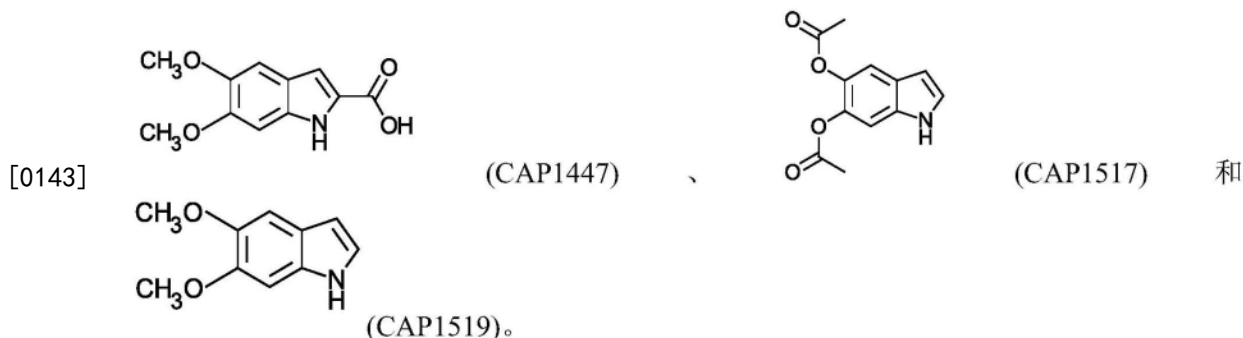
[0139] R^4 在其出现的每个位置独立地选自由以下组成的群组: 氢; 卤素; (C_1-C_3) 烷基; 卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_1-C_3) 烷氧基; 卤代 (C_1-C_3) 烷氧基; OH、巯基、氨基和硝基; 以及

[0140] R^5 选自由以下组成的群组: 氢、 (C_3-C_{10}) 环烷基; 卤代 (C_3-C_{10}) 环烷基; (C_3-C_{10}) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基; 卤代 (C_3-C_{10}) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基; (C_1-C_{20}) 烷基; 卤代 (C_1-C_{20}) 烷基; (C_3-C_{10}) 杂环基和卤代 (C_3-C_{10}) 杂环基, 其各自任选地在杂原子处被 R^6CO 取代, 其中 R^6 选自由以下组成的群组: (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、卤代 (C_3-C_{10}) 环烷基、芳基、卤代芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、卤代芳基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基芳基和卤代 (C_1-C_6) 烷基芳基。

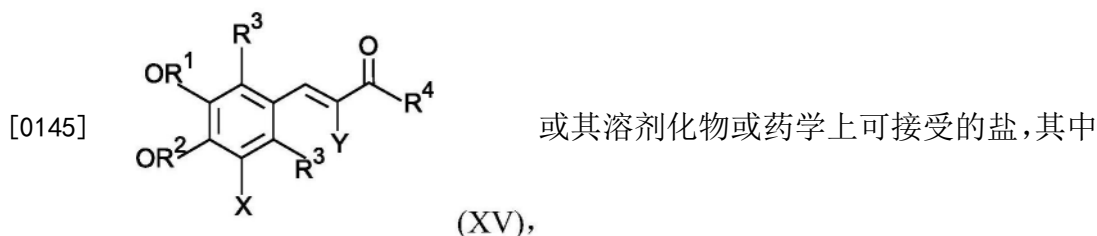
[0141] 在需要具有式 (XIV) 的化合物的方法的一个实施例中, R^1 和 R^2 各自是氢、甲基或 CH_3CO 基团且 R^4 是氢。在相关的实施例中, R^1 和 R^2 各自是 CH_3CO 基团。在另一相关的实施例中,

R^1 和 R^2 各自是 CH_3 基团。在另一相关的实施例中， R^1 和 R^2 各自是氢。在另一相关的实施例中， R^5 是氢或羧基。

[0142] 在一个实施例中，所述化合物选自由以下组成的群组：



[0144] 在另一方面，本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物，所述组合物包含具有式(XV)的化合物



[0146] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的群组：氢、 (C_1-C_3) 烷基；卤代 (C_1-C_3) 烷基； (C_3-C_7) 环烷基；卤代 (C_3-C_7) 环烷基；苯基 (C_1-C_3) 烷基、氨基苯基 (C_1-C_3) 烷基和茛满基，其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被一个或两个 (C_1-C_3) 烷基取代；

[0147] R^3 在其出现的每个位置独立地选自由以下组成的群组：氢；卤素； (C_1-C_3) 烷基；卤代 (C_1-C_3) 烷基； (C_1-C_3) 烷氧基；卤代 (C_1-C_3) 烷氧基；OH、巯基、氨基和硝基；

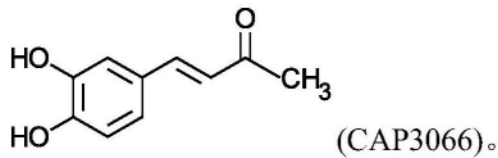
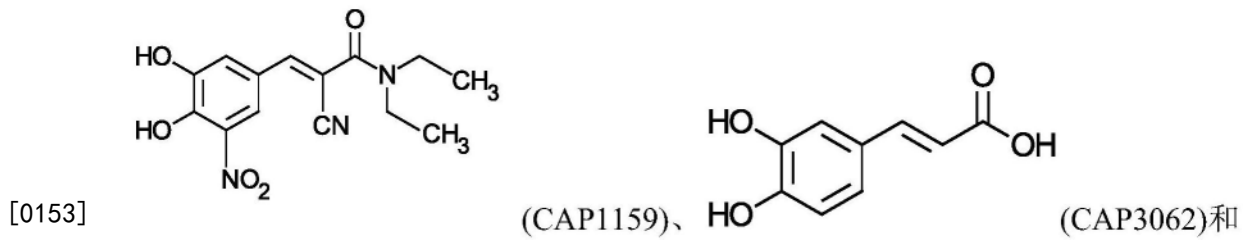
[0148] R^4 选自由以下组成的群组： (C_1-C_3) 烷基、OH、 NR^5R^6 ，其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自由以下组成的群组： (C_1-C_3) 烷基；卤代 (C_1-C_3) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基；卤代 (C_3-C_7) 环烷基；和苯基 (C_1-C_3) 烷基，其中苯基任选地被卤素、 (C_1-C_3) 烷基或羟基取代；

[0149] X是氢或硝基；以及

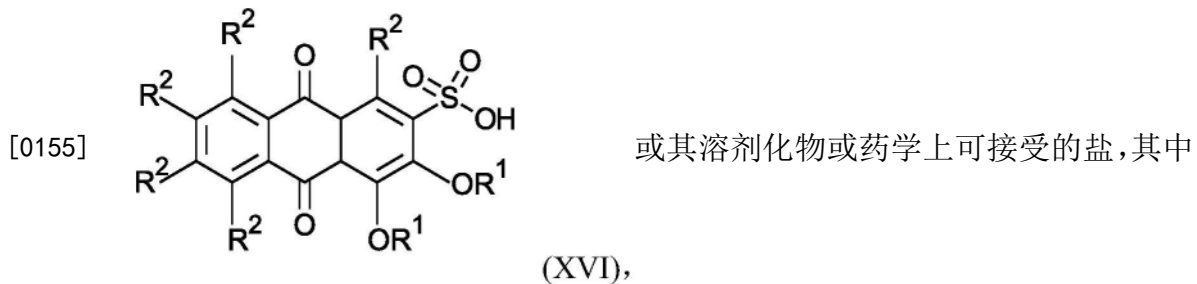
[0150] Y是H或CN。

[0151] 在需要具有式(XV)的化合物的方法的一个实施例中， R^1 和 R^2 是氢。进一步地，X可以是硝基。进一步地，Y可以是氰基。进一步地， R^4 可以是 NR^5R^6 ， R^5 是氢。进一步地， R^4 可以是烷基、二烷基胺或羟基。

[0152] 在一个实施例中，所述化合物是以下化合物中的一种



[0154] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有式(XVI)的化合物



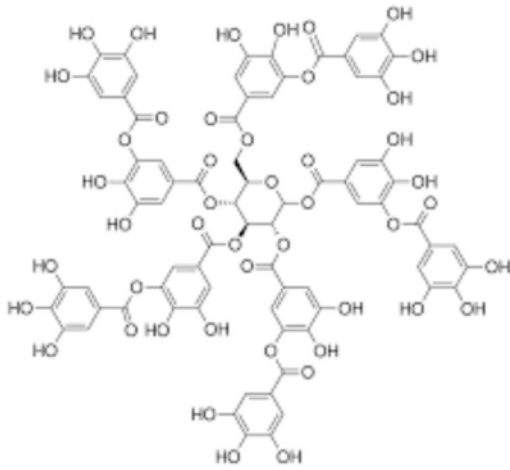
[0156] R^1 是氢或 OR^3 ,其中 R^3 选自自由以下组成的群组:氢、 (C_1-C_3) 烷基;卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_3-C_7) 环烷基;卤代 (C_3-C_7) 环烷基;苯基 (C_1-C_3) 烷基、氨基苯基 (C_1-C_3) 烷基和茛满基,其中苯基或茛满基任选地被卤素取代并且氨基任选地被一个或两个 (C_1-C_3) 烷基取代;以及

[0157] R^2 在其出现的每个位置独立地选自自由以下组成的群组:氢;卤素; (C_1-C_3) 烷基;卤代 (C_1-C_3) 烷基; (C_1-C_3) 烷氧基;卤代 (C_1-C_3) 烷氧基;OH、磺酰基、巯基、氨基和硝基。

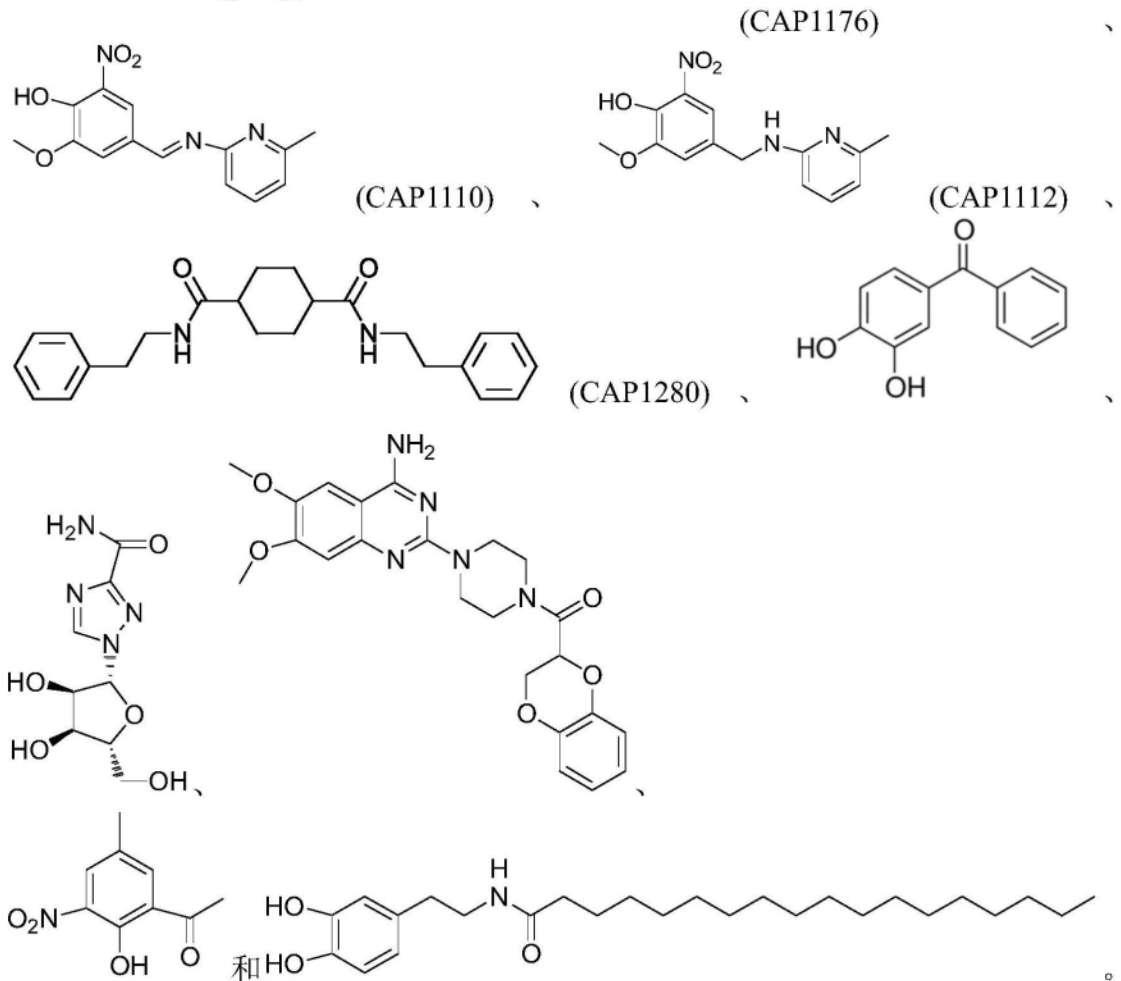
[0158] 在需要具有式(XVI)的化合物的方法的一个实施例中, R^1 是氢。在一个实施例中, R^2 是氢。在一个实施例中,所述化合物是以下化合物中的一种



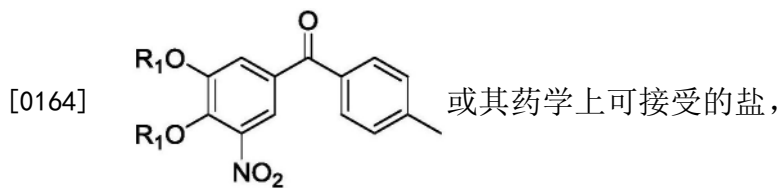
[0160] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗老花眼或白内障的方法,该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含选自自由以下组成的群组的化合物

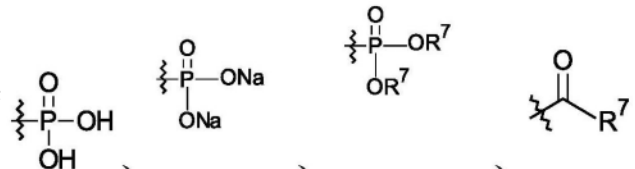
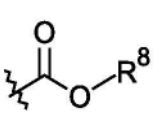
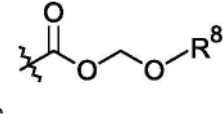
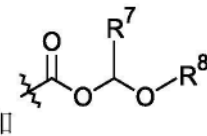


[0161]

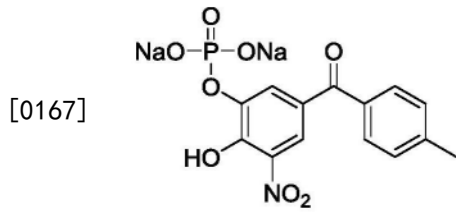


[0163] 在另一方面,本文提供了一种用于在有需要的受试者中预防和/或治疗转甲状腺素蛋白 (TTR) 相关的淀粉样变性的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物,所述组合物包含具有下式的化合物

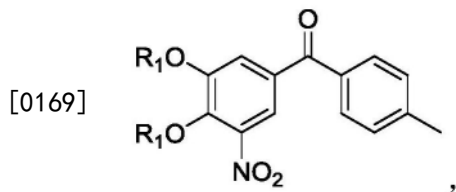


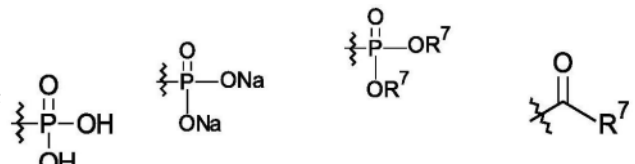
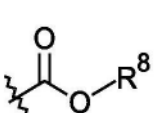
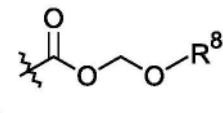
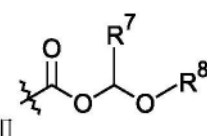
[0165] 其中R¹选自由以下组成的群组：、、和，其中R⁷是(C₁-C₆)烷基且R⁸是(C₁-C₆)烷基、芳基或聚乙二醇基团。

[0166] 在一个实施例中，所述化合物是

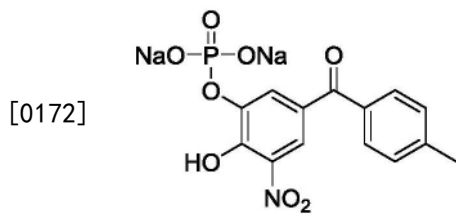


[0168] 在另一方面，本文提供了一种用于在有需要的受试者中治疗帕金森病的方法。该方法包括向受试者施用有效量的组合物，所述组合物包含具有下式的化合物



[0170] 其中R¹选自由以下组成的群组：、、和，其中R⁷是(C₁-C₆)烷基且R⁸是(C₁-C₆)烷基、芳基或聚乙二醇基团。

[0171] 在一个实施例中，所述化合物是



附图说明

[0173] 图1A-1D显示了现有技术中描述的实验结果。图1A和1B描绘了作为年龄函数的晶状体皮质和核的硬度(1A)和调节能力(屈光度)的损失(1B)的曲线图。该图代表四种独立的

人调节研究的总结。图1C描绘了使用SEC-MALS(多角度光散射)的年轻(19岁)(实线和实心圆)和老年(83岁)(虚线和空心圆)人晶状体中的水溶性级分的质量分布。图1D显示了作为年龄函数的晶状体核中可溶性AC(空心圆)和高分子量蛋白质(实心圆)含量的变化。

[0174] 图2A显示了将500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的hAAC暴露于UVC的效果。图2B显示了使hAAC经受 Ca^{+2} /热0、5、15和30分钟的影响。在每个时间点测量360/400nm处的吸光度。显示了测量的平均值 \pm SEM。图2C和图2D显示了与热诱导的HMW相比,在UV-C辐射下形成的hAAC HMW聚集体保持不溶性。

[0175] 图3A和3B显示了化合物(或DMSO对照)保护hAAC免于聚集的程度的代表性数据。对UV诱导的聚集(3A),通过在360nm下的吸光度监测聚集120分钟,或者对热诱导的聚集(3B),通过在400nm下的吸光度监测聚集120分钟。显示了测量的平均值 \pm SEM。

[0176] 图4A-4F显示了从UV和热诱导的hAAC聚集测定发现的化合物的基于构效关系(SAR)的分类。化合物分为三个系列,系列1:大环;系列2:“共价”,以及系列3:邻苯二酚。图4A、4C和4E分别显示了来自大环、共价和邻苯二酚系列的一种化合物的 EC_{50} 曲线。图4B、4D和4F分别显示了来自大环、共价和邻苯二酚系列的200 μM 化合物保护免于聚集的百分比。评估保护的测量一式三份进行。

[0177] 图5显示了SMD对靶标(即,hACC)参与的生化测试的结果。将hACC(500 $\mu\text{g}/\text{ml}$)用200 μM CAP1613和CAP1614处理过夜,并暴露于UV下0、5、15或30。来自每个时间点的样品均在非还原条件下在SDS-PAGE上运行。凝胶顶部和底部的方框分别显示了不溶性和可溶性HMW聚集体。

[0178] 图6A显示了哺乳动物AAC的序列比对。保守的Cys(Cys131)突出显示。还突出显示了仅存在于人和黑猩猩中的Cys(Cys142)。右侧显示了hAAC(插图)的3D模型结构,显示了残基Cys131和Cys142的位置。图6B显示了用半胱氨酸反应性丙烯酰胺(a)和氯乙酰胺(b)修饰半胱氨酸的反应方案。

[0179] 图7A显示了暴露于UV(左)或热(右)的HLE细胞(B3和SRA 01/04)的存活力的结果,在暴露后24小时进行评估。阿尔玛蓝用于评估存活力。显示了测量的平均值 \pm SEM。

[0180] 图7B显示了在UV暴露前两小时用不同浓度的化合物预孵育的SRA 01/04细胞(人晶状体上皮细胞系)的保护作用。相对保护被测量为与UV暴露后24小时的媒介物对照相比的存活力百分比。显示了来自三种不同化学系列(大环、共价和邻苯二酚)中的每种的效果。显示了测量的平均值 \pm SEM。

[0181] 图8A显示了AAC-EGFP在B-3细胞中的异位表达,其形成与p62共定位的包含体(箭头)。图8B显示了>2500个细胞的自动图像分析结果。观察到由于AAC过表达导致的GFP阳性包涵体的统计学显著增加。显示了测量的平均值 \pm SEM和p值(t检验)。

[0182] 图9A-9F显示了选择的化合物的 EC_{50} 曲线,描绘了hAAC对UVC和 Ca^{+2} 诱导的聚集的保护作用的倍数变化。

[0183] 图10A-10C是显示剂量依赖性保护人晶状体上皮细胞(HLE)免于UV辐射诱导的细胞死亡的图。将SRA 01/04HLE细胞与不同浓度的化合物预孵育3小时,并暴露于UV光(9600 mJ/cm^2 ,254nm)。24小时后,与未照射的对照比较,通过阿尔玛蓝来评估存活力百分比。提供了使用Graphpad软件生成的平均值 \pm SD和线性回归曲线拟合值,以及计算出的 EC_{50} (μM)。

[0184] 图11A-11D显示了CAP1159对眼晶状体暴露于UVC辐射的影响。

[0185] 图11A显示了在存在或不存在不同浓度的CAP1159的情况下,当暴露于 $480\text{mJ}/\text{cm}^2$ 每分钟的UVC辐射2小时时,猪眼晶状体的代表性暗场数字图像(来自一组 $n=12$ 晶状体实验)。图的第一行对应于未暴露于UVC但含有与暴露于UVC的那些相同百分比的DMSO的晶状体。暴露于UVC后,对晶状体进行监测并成像三天。UVC暴露后未向晶状体中添加药物。

[0186] 图11B显示了在图11A所示的研究中,在暴露于UVC辐射之后第1、2和3天,针对白内障的晶状体的评分结果($n=12$)。图11A显示了用于分级的刻度(0-9)。

[0187] 图11C显示了UVC暴露后,三天内白内障的进展。

[0188] 图11D是条形图,显示了在三天的时间段结束时在280nm处测量的来自治疗组(CAP1159)和对照组的可溶性蛋白质含量。裂解每组的晶状体,并合并上清液以测量每组的总可溶性蛋白质含量。

[0189] 图12A-12D显示了CAP1160对眼晶状体暴露于UVC辐射的影响。

[0190] 图12A显示了在存在或不存在不同浓度的CAP1160的情况下,当暴露于 $480\text{mJ}/\text{cm}^2$ 每分钟的UVC辐射2小时时,猪眼晶状体的代表性暗场数字图像(来自一组 $n=12$ 晶状体实验)。图的第一行对应于未暴露于UVC但含有与暴露于UVC的那些相同百分比的DMSO的晶状体。暴露于UVC后,对晶状体进行监测并成像三天。UVC暴露后未向晶状体中添加药物。

[0191] 图12B显示了在图12A所示的研究中,在暴露于UVC辐射之后第1、2和3天,针对白内障的晶状体的评分结果($n=12$)。图12A显示了用于分级的刻度(0-9)。

[0192] 图12C显示了UVC暴露后,三天内监测的白内障的进展。

[0193] 图12D是条形图,显示了在三天的时间段结束时在280nm处测量的来自治疗组(CAP1160)和对照组的可溶性蛋白质含量。裂解每组的晶状体,并合并上清液以测量每组的总可溶性蛋白质含量。

具体实施方式

[0194] 化合物和定义

[0195] 如本文所用,术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)和碘(碘代,-I)的原子。

[0196] 除非另有说明,否则单独或作为较大部分如例如“卤代烷基”的一部分使用的术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的饱和单价直链或支链烃基,并且包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。“单价”是指在一点连接到分子的其余部分。

[0197] 除非另有说明,否则单独或作为较大部分的一部分使用的术语“环烷基”是指如本文所述的具有3至10个碳环原子的饱和环状脂族单环、双环或三环环体系。单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基和环辛基。双环环烷基包括例如与另一个环烷基例如萘烷稠合的环烷基或与芳基(例如苯基)或杂芳基稠合的环烷基,例如四氢萘基、茛满基、5,6,7,8-四氢喹啉和5,6,7,8-四氢异喹啉。三环环体系的一个实例是金刚烷。应当理解,双环环烷基的连接点可以在环烷基部分上,或者可以在芳基(例如苯基)或杂芳基上,从而形成稳定的结构。还将理解的是,当指定时,环烷基上的任选取代基可以存在于任何可取代的位置上,并且包括例如环烷基连接的位置。

[0206] 局部:局部眼部药物施用通常通过滴眼剂完成。眼睛表面的接触时间短,但是可以使用特定的制剂(例如凝胶、胶凝制剂、软膏和插入剂)延长。通常,包含药物组合物的溶液的基本性质是水性的,并且因此可以使用旨在增加溶液粘度的试剂。此类试剂包括例如羟丙基甲基纤维素、卡波姆、聚乙烯醇等。

[0207] 结膜下施用:传统上,结膜下注射已用于将药物以增加的水平递送至葡萄膜。这种施用方式可用于将控释制剂中的药物递送至后段,并指导手术后的愈合过程。

[0208] 玻璃体内施用:对玻璃体的直接药物施用提供了更直接进入玻璃体和视网膜的优势。然而,由于RPE(视网膜色素上皮)屏障的阻碍,从玻璃体到脉络膜的递送更为复杂。小分子能够在玻璃体中快速扩散,但大分子(特别是带正电)的迁移受到限制。适用于眼内注射的可注射组合物通常包含药物溶液或细颗粒悬浮液,其可以使得能够持续递送至眼睛。制剂通常是水性的,并且一般可以包括增溶剂,例如但不限于聚乙烯醇、Tween 80、solutol、cremophore和环糊精。这些增溶剂可以组合使用。该制剂通常在3至8的pH范围内,这被认为对于玻璃体内制剂是可接受的。为了达到可接受的pH,有时使用缓冲系统。这些包括但不限于基于柠檬酸盐和磷酸盐的缓冲系统。可以调节玻璃体内制剂的张度以保持在通常为250至360mOsm/kg的期望范围内。张度的调节可以例如通过添加氯化钠来实现。通常,玻璃体内制剂通过无菌制备来生产以用于一次性使用。可以使用防腐制剂,例如含有防腐剂如苯甲醇的制剂。本发明组合物中活性剂的剂量将取决于病况的性质和程度、患者的年龄和状况以及本领域技术人员已知的其他因素。施用可以作为单次注射,无需进一步给药,或者可以作为多次注射。

[0209] 系统:后段疗法和前段的补充局部疗法需要系统性药物治疗。后段始终需要系统治疗,因为大多数局部药物不会渗透到后段。对球后和眼眶组织进行系统治疗。

[0210] 前药制剂和渗透性增强剂

[0211] 在一些实施例中,本技术提供了一种治疗老花眼或白内障的方法,该方法需要施用有效量的组合物,该组合物包含本文所述的化合物,该化合物以前药形式存在或转化为前药形式。前药制剂使用药物分子的无药理活性的衍生物,与药物的标准制剂相比,该衍生物能够更好地穿透角膜(例如,它们更具亲脂性)。参见Brian G.Short, Toxicologic Pathology, 36:49-62, 2008的综述。如该综述和其中引用的参考文献所述,在角膜内或角膜渗透后,前药被化学地或酶促地代谢为活性母体化合物。在眼组织中鉴定的酶系统包括酯酶、酮还原酶和类固醇6 β -羟化酶。

[0212] 大多数前药是通过局部应用常规递送的,例如抗病毒前药更昔洛韦(ganciclovir)和阿昔洛韦(acyclovir),尽管更昔洛韦也已通过注射或作为不可生物降解的储库在玻璃体内递送(参见下文)。在结膜下移植含有转化酶胞嘧啶脱氨酶的细胞后,通过局部5-氟胞嘧啶(5-氟尿嘧啶的前药)实现了在角膜中使用非天然酶系统递送药物。通过向药物制剂中添加渗透性增强剂实现了增加的角膜渗透到前段。表面活性剂、胆汁酸、螯合剂和防腐剂已全部使用。环糊精是具有亲水性外表面和亲脂性内表面并与亲脂性药物形成复合物的圆柱形寡核苷酸,属于较受欢迎的渗透性增强剂。它们提高了化学稳定性和生物利用度,并减少了局部刺激,并且它们已与皮质类固醇、氯霉素、双氯芬酸、环孢菌素和磺酰胺碳酸酐酶抑制剂一起使用。本发明包括合成为前药的小分子解聚酶(SMD),使得它们具有更好的渗透角膜的能力。

[0213] 实例

[0214] 实例1:重组hAAC在暴露于UV和热后形成HMW聚集体

[0215] 导致年龄相关的可溶性功能性AAC丧失的因素包括由于暴露于UV和热导致的氨基酸残基的翻译后修饰。因此,为了鉴定有效的SMD,开发了实验条件,在该条件下,hAAC在暴露于UV-C辐射或加热至50°C后形成了HMW聚集体(图2A-2D)。与公开的报告一致,与热诱导的HMW相比,在UV-C辐射下形成的hAAC HMW聚集体保持不溶性(图2C和2D)。本文所述的系统概括了导致老花眼形成的因素。

[0216] 实例2:hAAC的小分子解聚酶(SMD)的鉴定:

[0217] 根据小分子化合物保护hAAC免于形成HMW聚集体的能力,筛选大量的小分子化合物。在基于UV诱导的聚集的筛选中,测试了310种化合物,而在基于Ca²⁺/热诱导的聚集的筛选中,测试了206种化合物。每种化合物以200μM浓度使用。鉴于几乎40%的眼晶状体由AC组成的事实,在筛选中使用高浓度的重组hAAC(对于UV为500ug/ml,而对于热为400μg/ml)。筛选导致鉴定了多种化合物,其显示出保护hAAC免于形成HMW聚集体的功效(表1)。这些化合物被称为SMD。代表性的数据组示于图3A-3B中。下面描述用于识别SMD的程序细节。

[0218] 为了鉴定有效预防人AAC在眼晶状体中聚集并可充当或发展为治疗老花眼的药物的化合物,重要的是生化筛选方法(i)基于导致AAC功能丧失和HMW聚集体形成的非酶促条件,和(ii)使用相关种类的AAC,特别是因为人AAC含有独特的半胱氨酸残基(Cys142)。因此,这里采用的筛选方法考虑了这些因素。

[0219] 文库设计:由于本公开内容的SMD意图用于眼科应用,关键的因素是那些起跨细胞药物渗透作用的因素。这些因素是logP、pKa和MW。LogP是药物最重要的特征,因为它决定SMD是否可以越过上皮层。2-3LogP提供了穿过角膜层吸收的最佳化学组成。SMD还必须具有足够的水溶性,因为它必须扩散穿过充满水的基质,并且正是泪膜中的初始药物浓度决定了角膜渗透的驱动力。因此,用于筛选SMD的化合物文库被装配,使得所包括的化合物具有已知具有高组织渗透性的药物的物理化学性质。细节参见下表1。

性质	标准
Mol. Wt. (Da)	≤650
cLogP	1-4
H 键受体	≤6
H 键供体	≤5
可旋转键的数量	≤6
极性表面积(PSA) (Å ²)	≤70
水溶性(ug/ml)	500

[0220] 为了进行筛选,将200μM浓度的每种化合物(0.5% DMSO)与hAAC(对UV诱导聚集为500ug/ml,而对热诱导聚集为400ug/ml)在室温下孵育30分钟,并在多个时间点(0、30、60、90和120分钟)测量吸光度。重新测试相对于未处理的化合物显示大于50%保护的化合物,并排序以提供剂量依赖性EC₅₀值测量。下表2显示了化合物的分布和它们保护hAAC免于聚集的程度。

表 2: 显示 hAAC 聚集保护作用的化合物分布

保护%	化合物数量	
	UV	热(50°C)
≤ 0	225	170
≤ 20	32	20
≤ 40	9	9
≤ 60	5	2
≤ 80	7	2
≤ 100	4	1
> 100	28	2

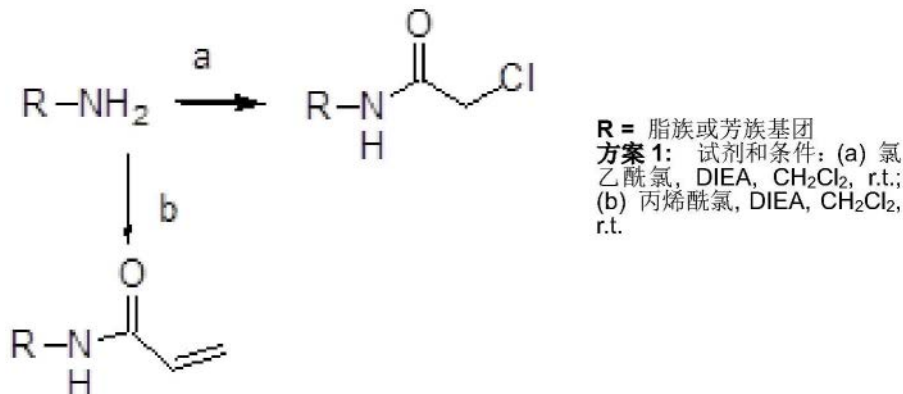
[0222]

[0223] 鉴定的SMD的结构分析表明,在UV暴露下防止hAAC聚集的化合物可以分成两类,即大环和“共价”,以及作为邻苯二酚防止热诱导聚集的那些。每个系列的命中物的分子结构及其保护百分比示于图4A-4F。还显示了来自每个系列的一种化合物的剂量依赖性效力曲线和 EC_{50} 值。当暴露于UV时,所鉴定的SMD防止hAAC聚集的事实证明了它们直接参与hAAC的能力。

[0224] 实例3:与ACC形成共价键的SMD防止HMW hAAC聚集体形成

[0225] AAC含有两个半胱氨酸残基,已知其经历翻译后修饰以形成分子内/分子间二硫键,从而导致HMW聚集体形成。因此,假设二硫键的形成可以使用结构导向的设计,采用靶向两个半胱氨酸的形成半胱氨酸反应性药物样化合物的共价键来防止,以便开发hAAC的有效和选择性的SMD。因此,在SMD的筛选测定中包括了包含丙烯酰胺和氯乙酰胺官能团的不可逆亲电子半胱氨酸反应性化合物。这些化合物使用以下方案1中所示的合成路线制备。

[0226]



[0227] 筛选导致鉴定出多种化合物(图4C-4D)。考虑到它们与半胱氨酸残基形成共价键的潜力,这些化合物被称为“共价”(图6A和6B)。

[0228] 实例4:使用人晶状体上皮(HLE)细胞的基于细胞的测定

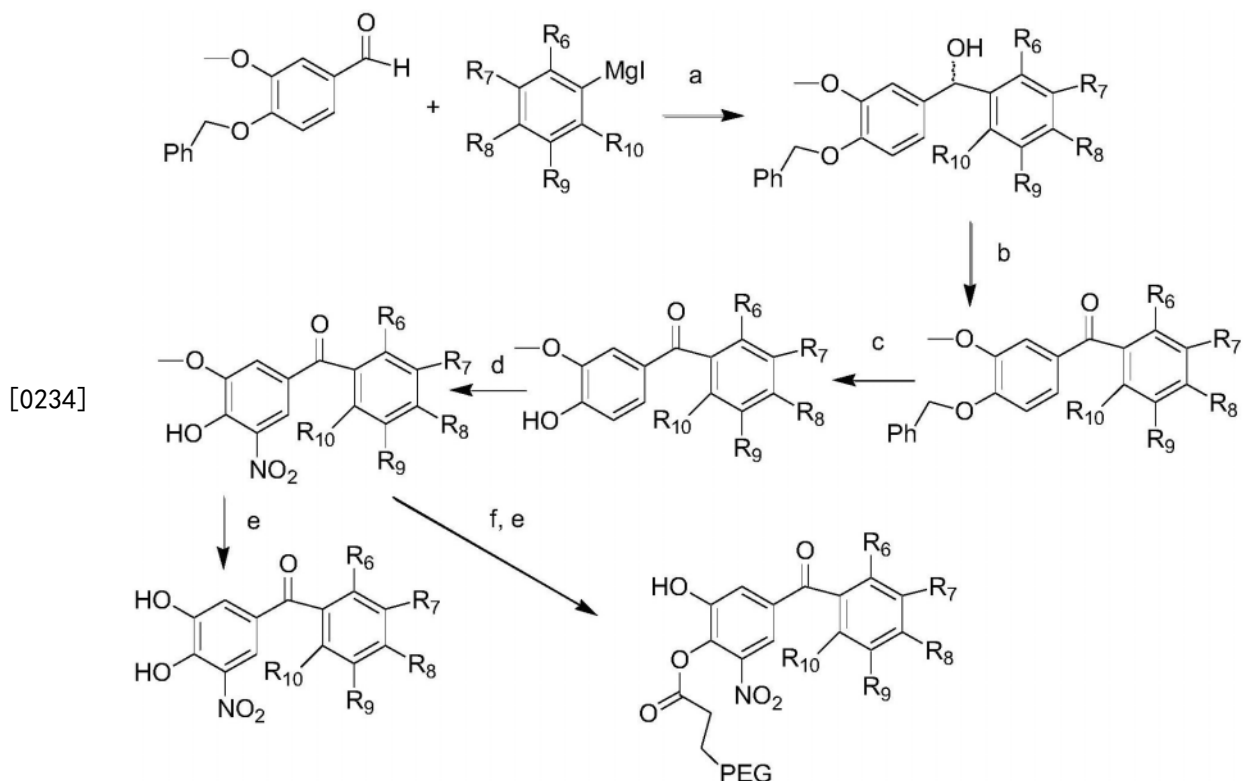
[0229] 还进行了使用人晶状体上皮细胞系SRA 01/04和B3的基于细胞的测定。将细胞暴露于UV或热,并通过阿尔玛蓝染色评估暴露后24小时的细胞存活力。结果示于图7A和7B。在另一个实验中,在UV暴露前,将SRA 01/04细胞用不同浓度的化合物预孵育两小时。相对保护被测量为与UV暴露后24小时的媒介物对照相比的存活力百分比。来自三种不同化学系列(大环、共价和邻苯二酚)的每一种的化合物的作用示于图7B中。显示了测量的平均值±SEM。

[0230] AAC-EGFP在B-3细胞中的异位表达显示AAC形成与p62共定位的包含体(箭头)(图8A)。大于2500个细胞的自动图像分析示于图8B。观察到由于AAC过表达导致GFP阳性包含体统计学显著增加。显示了测量的平均值±SEM和p值(t检验)。结果显示高含量筛选可用于评价SMD测量AAC细胞聚集体的细胞药理学作用。

[0231] 实例5:邻苯二酚衍生物的合成

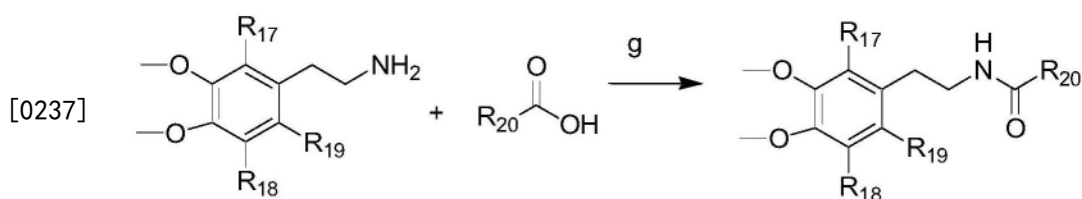
[0232] 本文所述的邻苯二酚衍生物可以使用以下所示的反应方案合成。按照反应方案描述合成的衍生物的具体实例。

[0233] 方案1



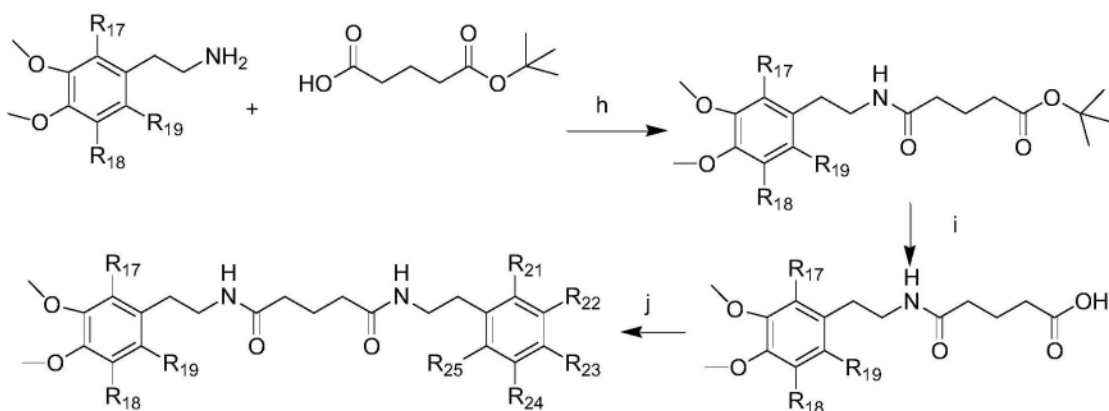
[0235] 方案1的试剂和条件: (a) 格氏反应条件, 乙醚, 0°C至r. t.; (b) 氧化, PCC, CH₂Cl₂, r. t., (c) Pd/C, H₂, 甲醇, r. t.; (d) 0% HNO₃, r. t.; (e) BBr₃, CH₂Cl₂, r. t.; (f) PEG-酸, EDC, DMAP, r. t.。在该反应方案中, 多种不同的取代基可以用作不同的R基团。R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀可以独立地是例如H、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0236] 方案2

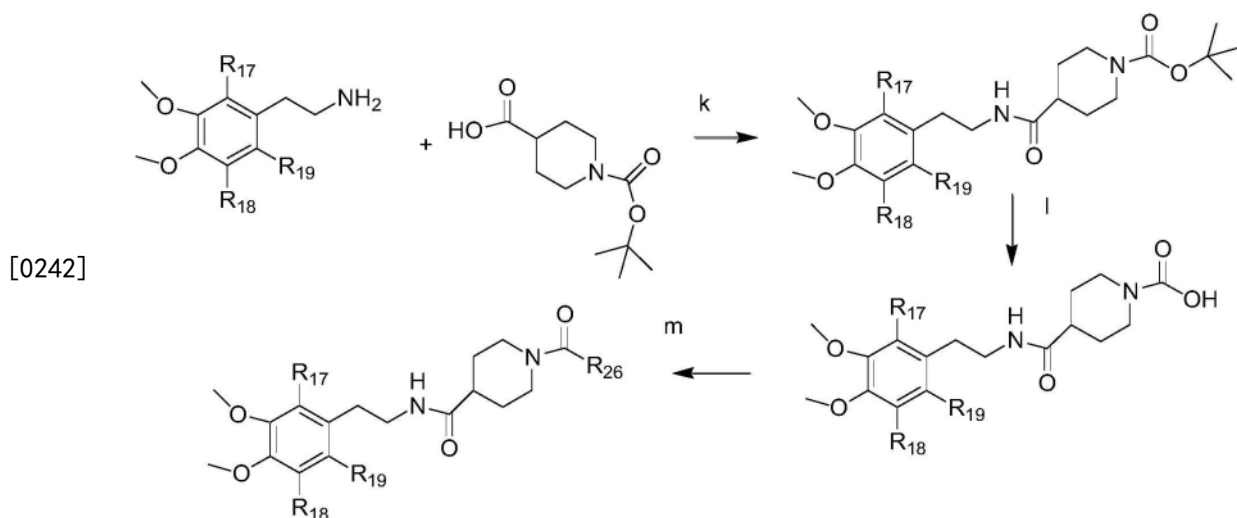


[0238] 方案2的试剂和条件: (g) EDC, HOBT, DIEA, DMF, rt, 16h. 在该反应方案中, 多种不同的取代基可以用作不同的R基团。R₁₇、R₁₈和R₁₉可以独立地是例如H、烷基、芳基、卤素、硝基、氨基、甲氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。R₂₀可以是烷基或芳基。

[0239] 方案3



[0241] 方案3的试剂和条件: (h) EDC, HOBt, DIEA, DMF, rt, 16h; (i) TFA, CH₂Cl₂, rt, 6h; (j) 芳基胺, EDC, HOBt, DIEA, DMF, rt, 20h。在该反应方案中, 多种不同的取代基可以用作不同的R基团。R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄和R₂₅可以独立地是例如氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和三氟甲基。



[0243] 方案4

[0244] 方案4: 方案4的试剂和条件: (k) EDC, HOBt, DIEA, DMF, rt, 15h; (l) TFA, CH₂Cl₂, rt, 6h; (m) R₂₆-CO₂H, EDC, HOBt, DIEA, DMF, rt, 22h。在该反应方案中, 多种不同的取代基可以用作不同的R基团。R₁₇、R₁₈和R₁₉可以独立地是例如氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和三氟甲基。R₂₆可以是烷基或芳基。

[0245] N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]环丁烷甲酰胺(CAP1226)的合成

[0246] 如以上方案2中所示, 使用适当的试剂和原料合成CAP1226。简而言之, 在室温下将3,4-二甲氧基苯乙胺(1mmol)、环丁烷甲酸(1mmol)、EDC(1.2mmol)、HOBt(1.2mmol)和DIEA(1.5mmol)在DMF(3mL)中的混合物搅拌16小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物在硅胶上使用乙酸乙酯己烷溶剂系统进行色谱分离, 以得到为固体的纯产物CAP1226(82%)。该化合物通过NMR和质谱表征。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.92-2.05(m, 4H), 2.44-2.46(m, 2H), 2.91-3.15(m, 3H), 6.68(dd, J=8和2Hz, 1H), 6.73(d, J=1.7Hz, 1H), 6.82(d, J=7.8Hz, 1H), 7.56(t, J=5.4Hz, 1H, NH); ESI-MS m/z 264(M+H)⁺。使用方案2、3或4选择其他化合物。

[0247] N,N'-双[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]己二胺(CAP1225)

[0248] 使用上面所示的方案2制备CAP1225。该化合物通过NMR和质谱表征。

[0249] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.48 (m, 4H), 1.98-2.01 (m, 4H), 2.56-2.57 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.79 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.81 (d, J=1.2Hz, 2H), 7.72 (t, J=5.4Hz, 2H, NH); ESI-MS m/z 474 (M+H) $^+$.

[0250] N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-1(苯基乙酰基)-4-哌啶甲酰胺(CAP1227)

[0251] 使用上面所示的方案2制备CAP1227。该化合物通过NMR和质谱表征。

[0252] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.52 (m, 4H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 3H), 2.88-2.92 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.61 (dd, J=7.8和1.7Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.68 (t, J=5.2Hz, 1H, NH); ESI-MS m/z 412 (M+H) $^+$.

[0253] N,N'-双[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]戊二胺(CAP1228)

[0254] 使用上面所示的方案3制备CAP1228。该化合物通过NMR和质谱表征。

[0255] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.62 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 4H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 6.67 (dd, J=8和1.6Hz, 2H), 6.77 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8Hz, 2H), 7.71 (t, J=5.4Hz, 2H, NH); ESI-MS m/z 460 (M+H) $^+$.

[0256] N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]环丙烷甲酰胺(CAP1230)

[0257] 使用上面所示的方案2制备CAP1230。该化合物通过NMR和质谱表征。

[0258] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 0.58-0.67 (m, 4H), 1.46-1.53 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.67 (d, J=8和1.6Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (t, J=5.6Hz, 1H, NH); ESI-MS m/z 250 (M+H) $^+$.

[0259] N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]环戊烷甲酰胺(CAP1231)

[0260] 使用上面所示的方案2制备CAP1231。该化合物通过NMR和质谱表征。

[0261] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.48-1.78 (m, 5H), 2.58-2.61 (m, 4H), 3.27-3.35 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.72 (dd, J=7.8和1.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.77 (t, J=5.4Hz, 1H, NH); ESI-MS m/z 278 (M+H) $^+$.

[0262] N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-1-(4-氟苯基)-4-哌啶甲酰胺(CAP1232)

[0263] 使用上面所示的方案2制备CAP1232。该化合物通过NMR和质谱表征。

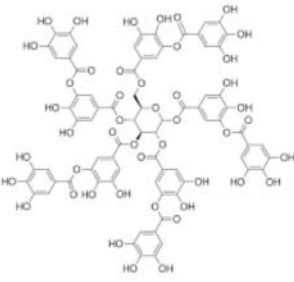
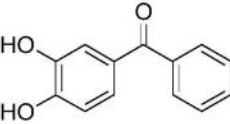
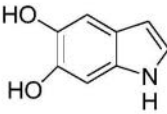
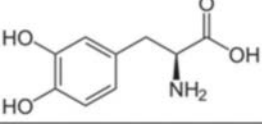
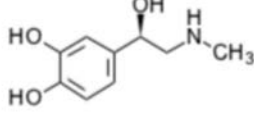
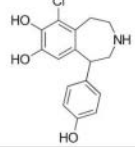
[0264] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.47-1.71 (m, 4H), 2.37-2.41 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.65 (dd, J=8和1.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.16-7.22 (, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.72 (t, J=5.2Hz, 1H, NH); ESI-MS m/z 415 (M+H) $^+$.

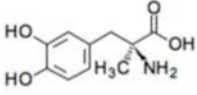
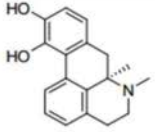
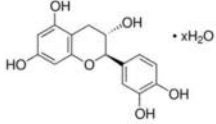
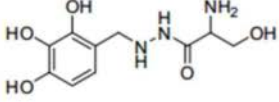
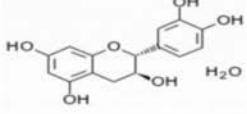
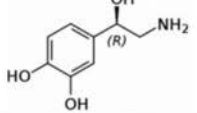
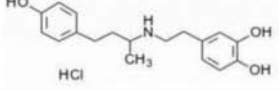
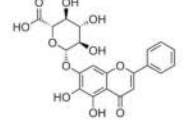
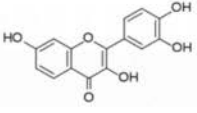
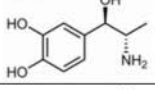
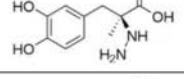
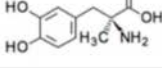
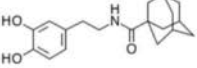
[0265] 实例6:选择的邻苯二酚衍生物在防止Ca $^{+2}$ 和UVC诱导的 α -A晶状体蛋白聚集中的有效性

[0266] 下表3列出了选择的邻苯二酚衍生物及其在防止Ca $^{+2}$ 和UVC诱导的 α -A晶状体蛋白聚集中的有效性。

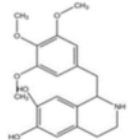
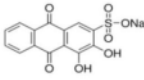
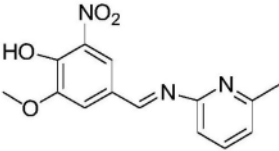
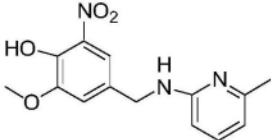
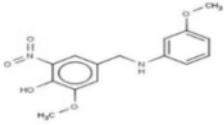
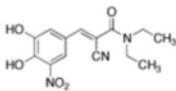
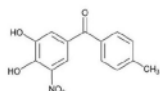
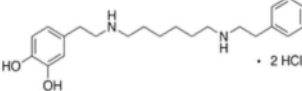
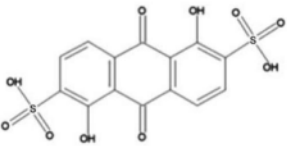
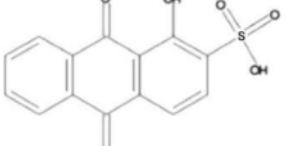
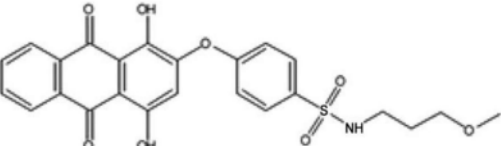
[0267] 表3

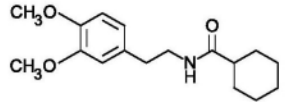
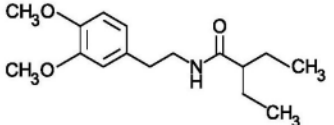
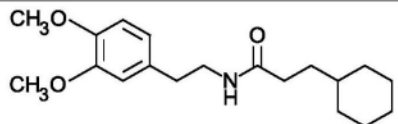
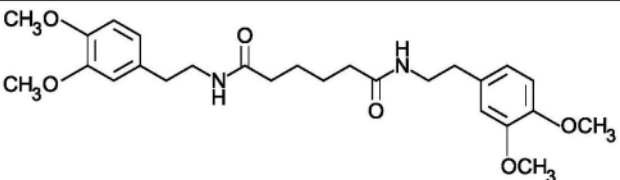
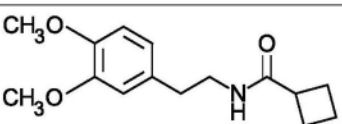
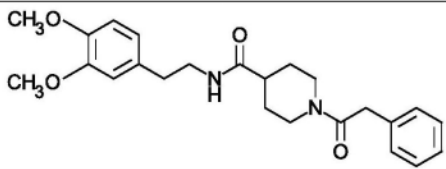
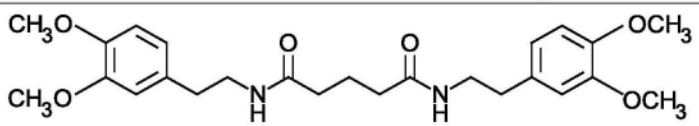
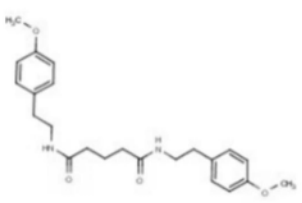
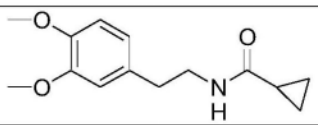
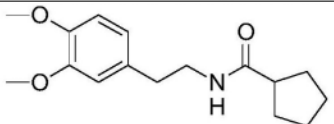
[0268]

化合物 ID	分子结构	保护百分比 (200 μ M)
CAP1176		76
CP1192		
CP1194		25
CAP1042		6
CAP1043		-5
CAP1044		-16

CAP1045		
CAP1046		
CAP1047		-17
CAP1048		
CAP1049		-5
CAP1050		
CAP1051		-28
CAP1052		3
CAP1053		52
CAP1054		
CAP1055		1
CAP1056		-5
CAP1057		-8

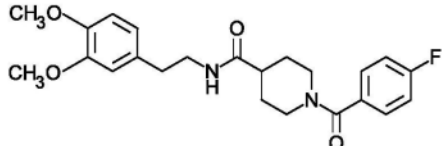
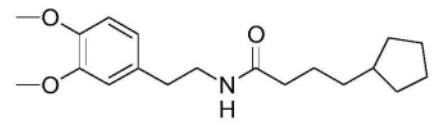
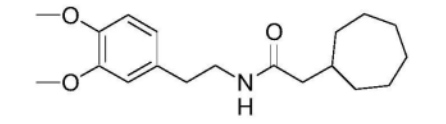
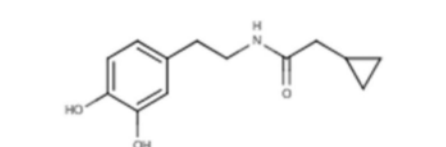
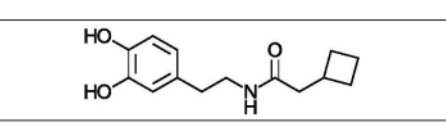
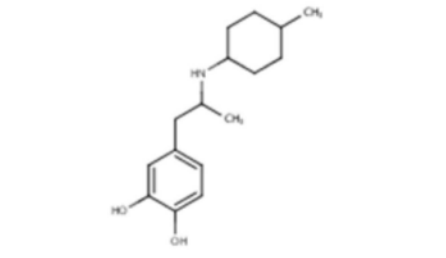
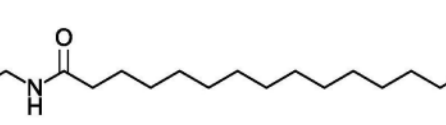
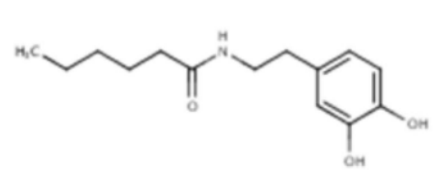
[0269]

CAP1058		-27	
CAP1072		53	
CAP1110		19	
CAP1112		12	
CAP1113			
[0270]	CAP1159		27
CAP1160		65	
CAP1215		-47	
CAP1219		-5	
CAP1220		20	
CAP1221			

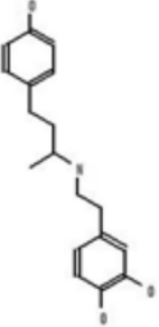
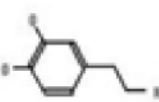
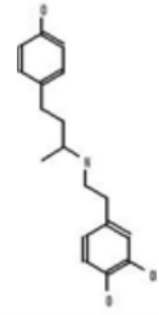
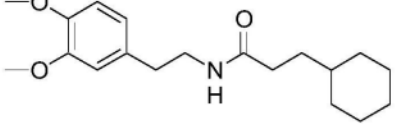
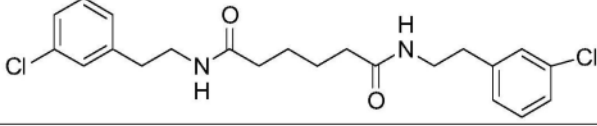
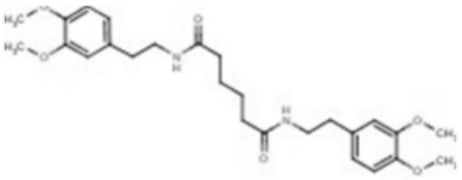
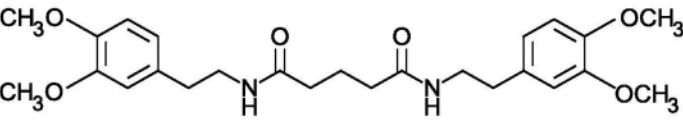
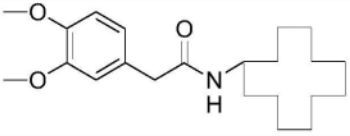
CAP1222		38
CAP1223		29
CAP1224		46
CAP1225		50
CAP1226		72
CAP1227		46
CAP1228		60
CAP1229		22
CAP1230		18
CAP1231		51

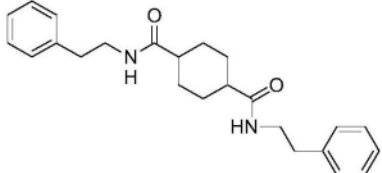
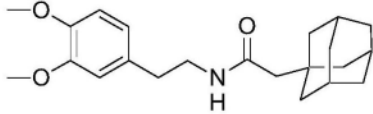
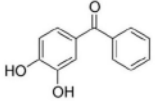
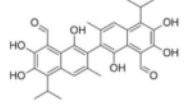
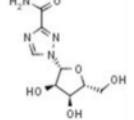
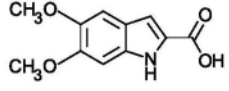
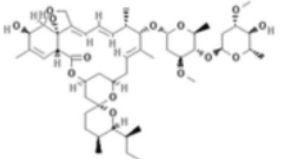
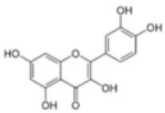
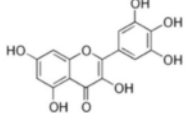
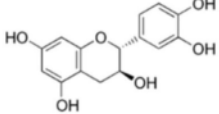
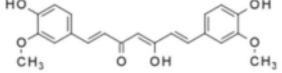
[0271]

[0272]

CAP1232		41
CAP1236		-2
CAP1237		
CAP1238		
CAP1239		23
CAP1240		-13
CAP1241		135
CAP1242		

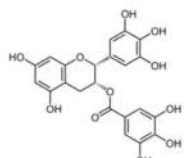
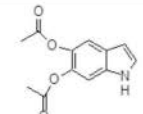
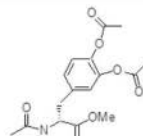
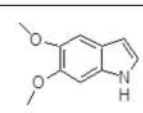
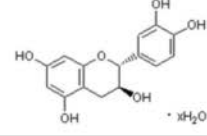
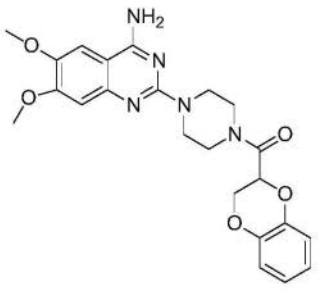
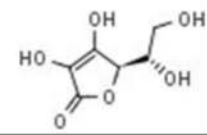
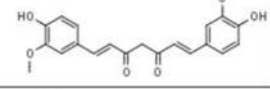
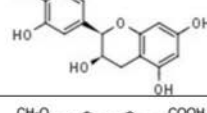
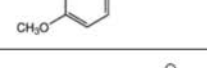
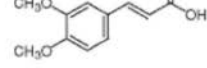
[0273]

CAP1264		3
CAP1265		-6
CAP1266		-14
CAP1274		55
CAP1276		
CAP1277		
CAP1278		38
CAP1279		5

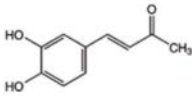
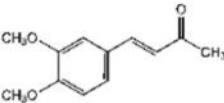
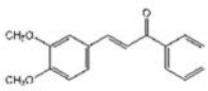
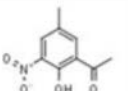
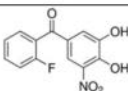

CAP1280		44
CAP1281		64
CAP1347		13
CAP1356		-46
CAP1380		16
CAP1447		22
CAP1450		
CAP1451		35
CAP1457		
CAP1458		-17
CAP1459		-95

[0274]

[0275]

CAP1460		1
CAP1517		40
CAP1518		-4
CAP1519		9
CAP3032		-16
CAP3035		114
CAP3037		-2
CAP3040		4
CAP3042		-17
CAP3062		16
CAP3064		12

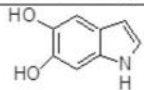
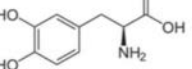
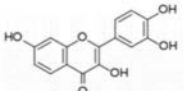
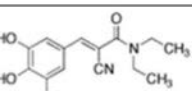
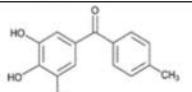
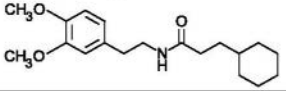
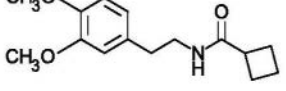
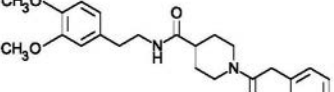
[0276]

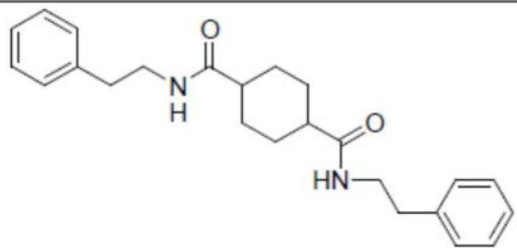
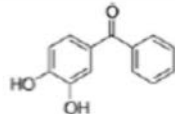
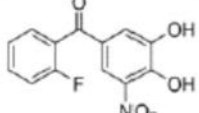
CAP3065		-32
CAP3066		21
CAP3067		-235
CAP3071		30
CAP3089		56
CAP3107		7

[0277] 下表4提供了选择的邻苯二酚衍生物在防止Ca²⁺和UVC诱导的 α -A晶状体蛋白聚集中的EC₅₀值。

[0278] 表4

[0279]

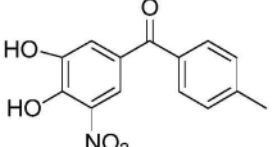
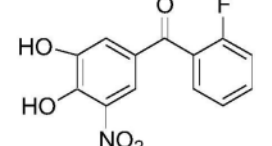
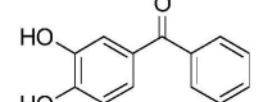
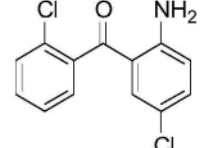
化合物 ID	分子结构	EC ₅₀ (μ M)
CP1194		1096
CAP1042		860.3
CAP1053		461.1
CAP1159		312.9
CAP1160		63.5
CAP1224		879.9
CAP1226		46.2
CAP1227		288.1

[0280] CAP1280		193.3
CAP1347		115.1
CAP3089		361.9

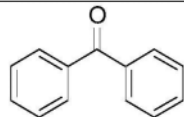
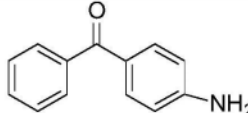
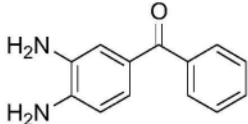
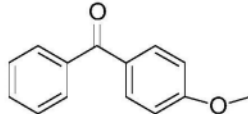
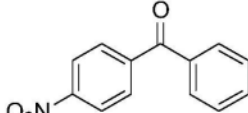
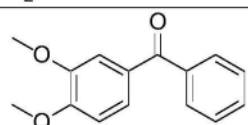
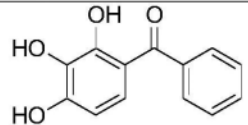
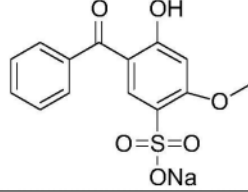
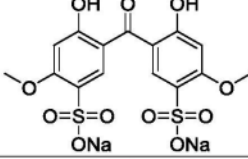
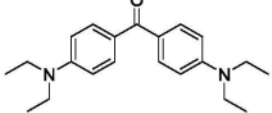
[0281] 实例7:选择的托卡朋(tolcapone)衍生物在防止UV和热诱导的 α -A晶状体蛋白聚集中的有效性

[0282] 下表5列出了选择的托卡朋衍生物及其在防止UV和热诱导的 α -A晶状体蛋白聚集中的有效性。

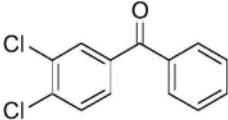
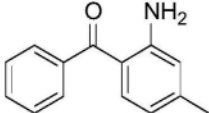
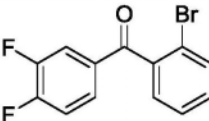
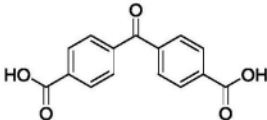
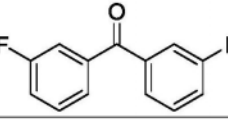
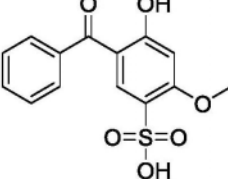
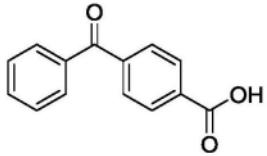
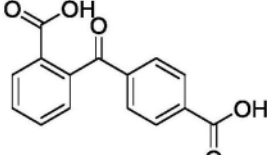
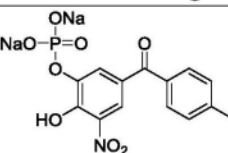
[0283] 表5

CAP ID	结构	生化(UVC)测定(吸光度)	生化测定(GEL)	离体	基于细胞的[UV](最大净保护%)	基于细胞的[热](最大净保护%)
1160		+	+	+	68	23
[0284] 3089					31	0
1347					28	8
4126		±	±	ND	0	

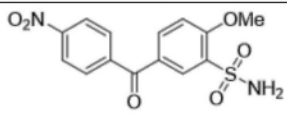
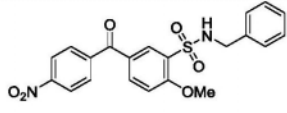
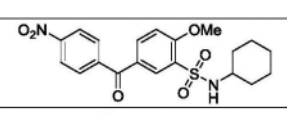
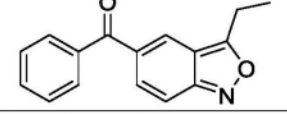
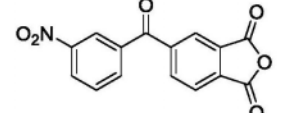
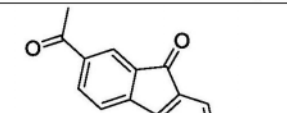
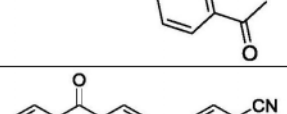
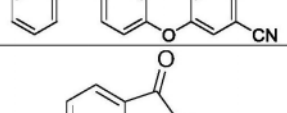
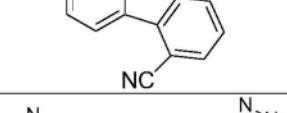
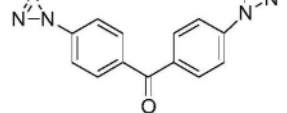
[0285]

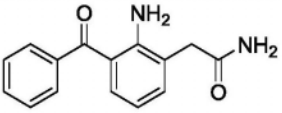
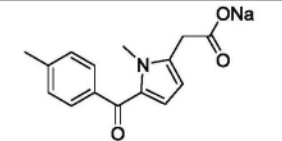
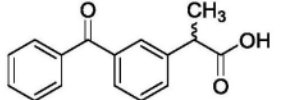
CAP ID	结构	生化 (UVC) 测定 (吸光度)	生化测定 (GEL)	离体	基于细胞的 [UV](最大净保护%)	基于细胞的 [热](最大净保护%)
4127		+	-	ND	55	9
4128		+	±	-	23	
4129		+	+	±	37	0
4130		+	-	ND	55	42
4131		±	-	ND	0	ND
4132		+	-	ND	39	0
4133		+	+	±	22	18
4135		+	±	±	75	4
4136		+	+	±	70	5
4140					ND	ND

[0286]

CAP ID	结构	生化 (UVC) 测定 (吸光度)	生化测定 (GEL)	离体	基于细胞的 [UV](最大净保护%)	基于细胞的 [热](最大净保护%)
4151					ND	ND
4152					17	0
4153					ND	ND
4160		+	-	ND	82	0
4161		±	-	ND	38	8
4162					60	3
4172		+	-	ND	67	9
4173		+	-	ND	61	0
4196					63	38

[0287]

CAP ID	结构	生化 (UVC)测定(吸光度)	生化测定 (GEL)	离体	基于细胞的 [UV](最大净保护%)	基于细胞的 [热](最大净保护%)
4255					ND	ND
4256		ND	+	-	7	ND
4257		ND	+	-	19	ND
4258		ND	+	-	36	ND
4265		ND	±	ND	129	17
4269		ND	ND	-	ND	ND
4270		ND	-	ND	ND	ND
4271		ND	-	ND	ND	ND
4272		ND	-	ND	ND	ND
4279		ND	+	±	5	0

CAP ID	结构	生化 (UVC) 测定 (吸光度)	生化测定 (GEL)	离体	基于细胞的 [UV](最大净保护%)	基于细胞的 [热](最大净保护%)
[0288] 4281		ND	+	-	38	8
4318					ND	ND
4324					ND	ND

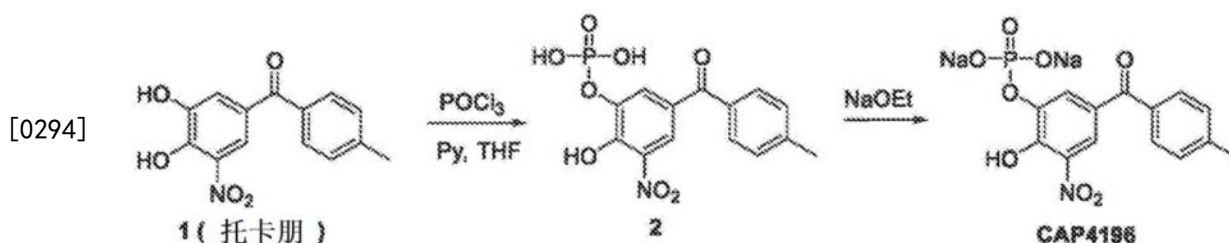
[0289] 实例8:托卡朋的前药

[0290] 如上所述,因为局部施用在眼前段的局部药物作用,其是眼科药物的优选途径。然而,治疗剂局部施用后渗透性差和快速损失是局部途径的主要限制。如果给定药物的水溶性差,则该问题会进一步放大并加重。制剂方法已被广泛用于解决和克服不良的眼部生物利用度。除制剂外,化学方法如前药已被用于优化药物分子的物理化学和生化特性以增加其眼部生物利用度。有效的前药疗法的重要步骤是前药的活化和游离活性治疗剂的释放。与前药的活化和生物转化有关的重要酶包括磷酸酶、对氧磷酶、羧酸酯酶、乙酰基胆碱酯酶和胆碱酯酶。

[0291] 使用托卡朋会涉及副作用,特别是肝损伤。例如,通过将托卡朋作为前药施用来提高其溶解度可导致该药物在较低剂量下有效。为了提高托卡朋的水溶性,合成了托卡朋的前药CAP4196。人们认为,前药溶解度的提高将导致更有效治疗眼部疾病(老花眼或白内障)、帕金森病、淀粉样蛋白疾病以及预防和/或治疗转甲状腺素蛋白(TTR)相关的淀粉样变性。

[0292] CAP4196的合成

[0293] 方案1:



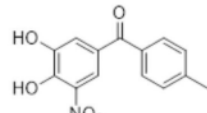
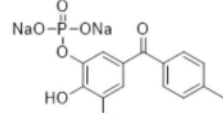
[0295] 2-羟基-5-(4-甲基苯甲酰基)-3-硝基苯基磷酸钠(CAP4196):在20分钟内,经由加料漏斗向托卡朋(20g)在THF(100mL)和吡啶(25mL)中的冷溶液中滴加 POCl_3 (20mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜,并冷却至 10°C 以下。用50%磷酸水溶液淬灭反应,并在RT下继续搅拌10小时。将反应混合物进一步用THF(100mL)和水(100mL)稀释,过滤沉淀的固体,用乙酸

乙酯(2x 50mL)洗涤并干燥,以得到为灰白色固体的中间体2单磷酸托卡朋(8.0g)。

[0296] 向搅拌的单磷酸托卡朋(2)(15g)在EtOH(300ml)中的悬浮液中加入NaOEt/EtOH(2.5eq),并将悬浮液搅拌1小时。过滤获得的橙红色固体,用EtOH(2x 100ml)洗涤并干燥,以得到14g为橙红色固体的单磷酸托卡朋二钠盐CAP4196。

[0297] 溶解度:用FDA批准的不同赋形剂测试CAP1160和CAP4196的溶解度,例如环糊精、PEG-b-PCL、Kolliphor-EL、Kolliphor-40、山梨醇、丙二醇、磷酸钠等。用(2-羟丙基)- β -环糊精观察到CAP1160的溶解度仅提高了10倍(1.5mg/ml)。另一方面,仅以水为溶剂,磷酸盐前药CAP4196显示出溶解度提高了超过660倍(100mg/ml),并且制剂的pH为6.65,在眼泪的pH范围内(6.5-7.6)。这使得该制剂对于局部使用是安全的(见表6)。

[0298] 表6:CAP1160和CAP4196的溶解度

FDA 批准的赋形剂	 CAP1160	 CAP4196
[0299] 在水中的溶解度 mg/ml	0.1	100
在水中的溶解度, 含(2-羟丙基)- β -环糊精 mg/ml (1:1)	2	100
在水中的溶解度, 含 PEG-b-PCL (1:1) mg/ml	1	ND
在水中的溶解度, 含 Kolliphor 40 (1: 1)	1	ND

[0300] 实例9:重复给药前药CAP4196 7天在新西兰白兔(NZWR)中的眼部安全性:

[0301] 在新西兰白兔中,高达10%浓度的前药CAP4196耐受良好。最初的最大耐受剂量研究(MTD)帮助鉴定可观察到的毒性迹象,并为后来的确定性研究中建立剂量水平提供依据。因此,在新西兰白兔中评估了CAP4196的MTD。用增加浓度(0.25、2.5、8和10%)的CAP4196对每组四只动物给药,每日四次以50 μ l体积以2小时间隔给药。给药后,开始给药之前,然后在第一次剂量滴注前的第2、4、6给药日以及第7天,最后一次剂量滴注后一小时,评估动物的死亡率和发病率、眼科检查、体重和临床病理学。

[0302] 基于该结果,结论是以10%w/v的剂量浓度施用CAP4196(每天4次,50 μ L,每次给药之间的间隔为2小时)仅产生很少的暂时性局部反应,例如过度揉眼睛和发红,并且在这项MTD研究中进行的新西兰白兔中未产生任何全身毒性。因此,10%的最高剂量浓度被认为是MTD。见表7。

[0303] 表7:CAP4196的毒性结果

组编号	组细节	剂量水平	性别	动物总数	死亡率和发病率
[0304] G1	CAP4196 眼科制剂(0.25% w/v)	50 μ L x 4 次/日/眼	雄性	3	0
G2	CAP4196 眼科制剂(4% w/v)	50 μ L x 4 次/日/眼	雄性	3	0
G3	CAP4196 眼科制剂(8% w/v)	50 μ L x 4 次/日/眼	雄性	3	0
G4	CAP4196 眼科制剂(10% w/v)	50 μ L x 4 次/日/眼	雄性	3	0

[0305] 实例9:托卡朋衍生物预防或治疗转甲状腺素蛋白和帕金森病

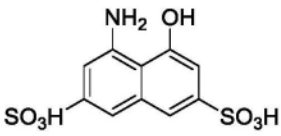
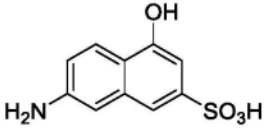
[0306] 转甲状腺素蛋白(TTR)是在致命的系统性淀粉样变性中起作用的血浆同源四聚体

蛋白 (Sant' Anna, R. 等人 (2016) Nat. Commun. 7:10787doi:10.1038/ncomms10787)。TTR四聚体解离先于病理性TTR聚集。TTR四聚体的天然状态稳定剂是治疗TTR淀粉样变性的有前途的药物。托卡朋是FDA批准的用于帕金森病的分子,是有效的TTR聚集抑制剂(Sant' Anna, R. 等人 (2016))。托卡朋与人血浆中的TTR特异性结合,可在小鼠和人在体内稳定天然四聚体并抑制TTR细胞毒性(Sant' Anna, R. 等人 (2016))。因此,托卡朋被认为是治疗TTR淀粉样变性的强有力的候选者。由于托卡朋使用伴随有副作用,特别是肝损伤,并且例如通过将其作为前药施用来改善托卡朋的溶解度可以导致该药物在较低剂量下有效,因此可以预期本文所述的托卡朋前药可以是更好的抗TTR淀粉样变性和帕金森病的治疗剂。

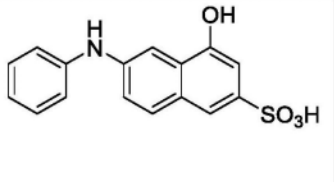
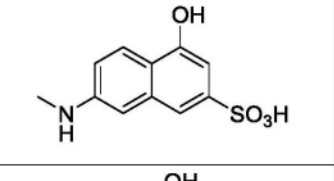
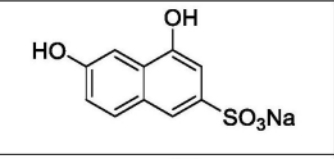
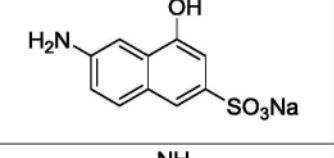
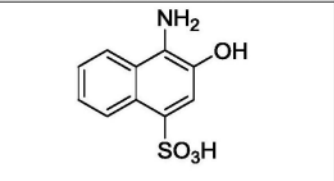
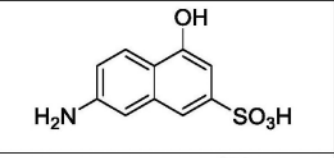
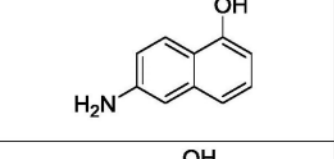
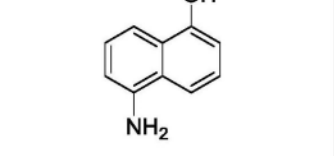
[0307] 实例10: 萘类似物的构效关系

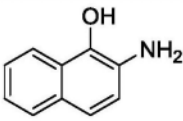
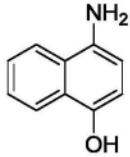
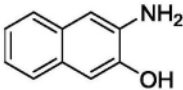
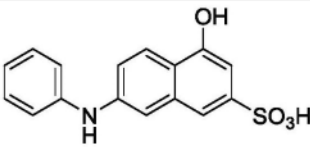
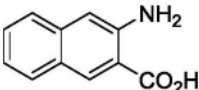
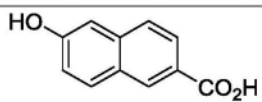
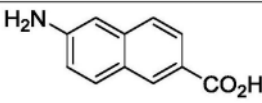
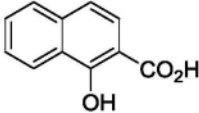
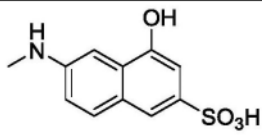
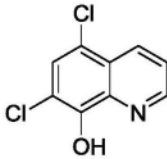
[0308] 萘类似物的构效关系总结在下表8中。

[0309] 表8

ID	结构	生化	凝胶	离体	细胞 UV 保护%	细胞热保护%
[0310] CAP4179		+	+	ND	61	29
CAP4180		+	+	+	53	22

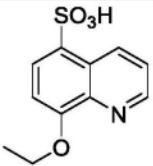
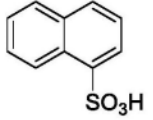
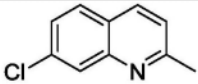
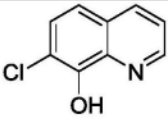
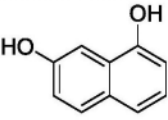
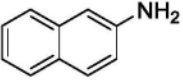
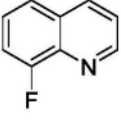
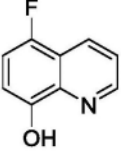
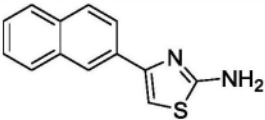
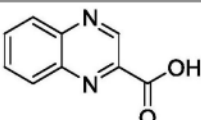
[0311]

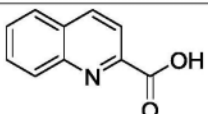
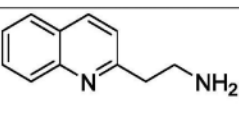
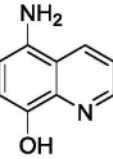
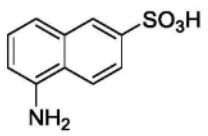
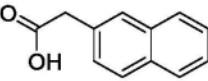
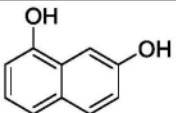
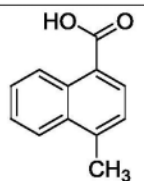
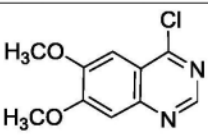
ID	结构	生化	凝 胶	离 体	细胞 UV 保护%	细胞热 保护%
CAP4183		+	+	+	82	17
CAP4184		+	+	15%	49	4
CAP4186		+	+	ND	54	17
CAP4187		+	+	+	62	19
CAP4188		+	+	ND	0	2
CAP4190					65	15
CAP4209					0	
CAP4210					1	

ID	结构	生化	凝 胶	离 体	细胞 UV 保护%	细胞热 保护%
CAP4211					0	
CAP4212					0	
CAP4213					14	
CAP4214				-	86	
CAP4215				-	46	
CAP4216				-	49	
CAP4217				-	41	
CAP4218				-	38	
CAP4221					50	
CAP4222				-	27	

[0312]

[0313]

ID	结构	生化	凝 胶	离 体	细胞 UV 保护%	细胞热 保护%
CP01191				-	23	
CAP4223					16	
CAP4224					0	
CP01181					11	
CP0098					1	
CAP4225			+	+	3	
CP01185					13	
CAP4226					18	
CP0080			+	-	47	
CP0103					66	

ID	结构	生化	凝 胶	离 体	细胞 UV 保护%	细胞热 保护%
CAP4227					38	
CP01189					13	
CAP4228					4	
[0314] CAP4230			+	-	51	
CP0094					55	
CP0098				+	1	
CP0110				-	3	
CP1101				-	0	

[0315] 等价方案

[0316] 本说明书中公开的所有特征可以以任何组合进行合并。本说明书中公开的每个特征可以由用于相同、等同或相似目的的替代特征代替。因此，除非另有明确说明，否则所公开的每个特征仅是等同或相似特征的通用系列的实例。

[0317] 根据以上描述，本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征，并且在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以对本发明进行各种改变和修改以使其适应各种用途和条件。因此，其他实施例也在所附权利要求的范围内。

背景

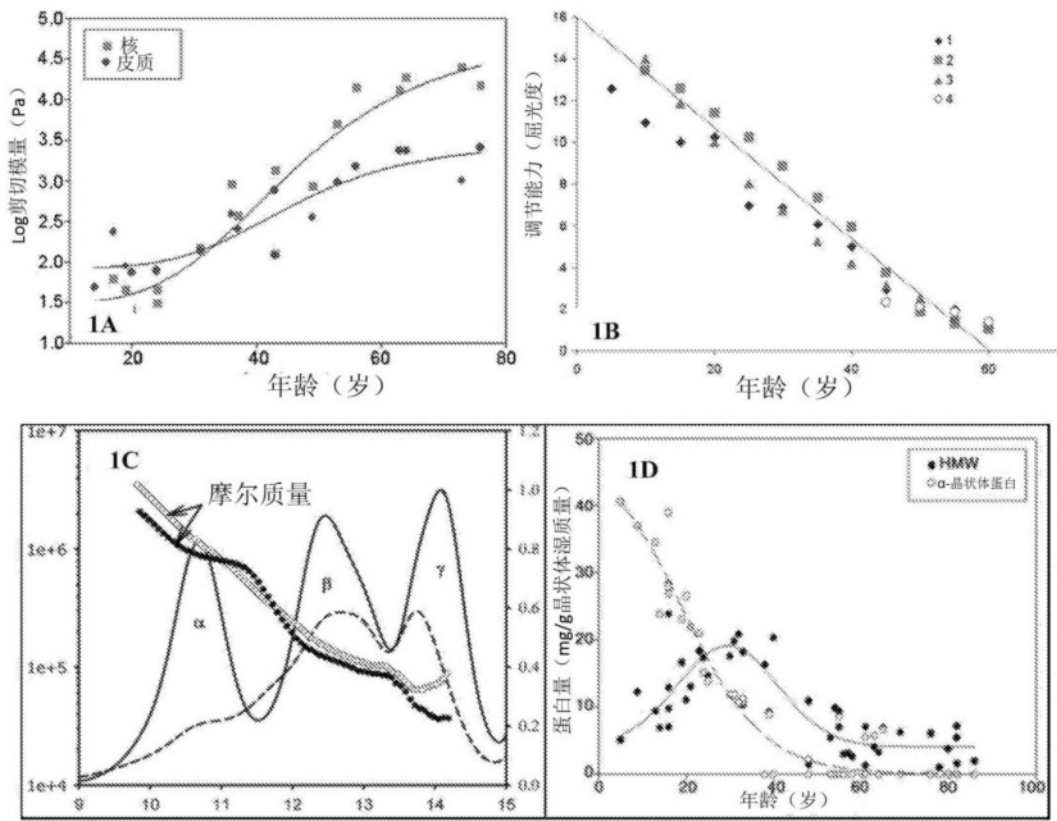


图1A-1D

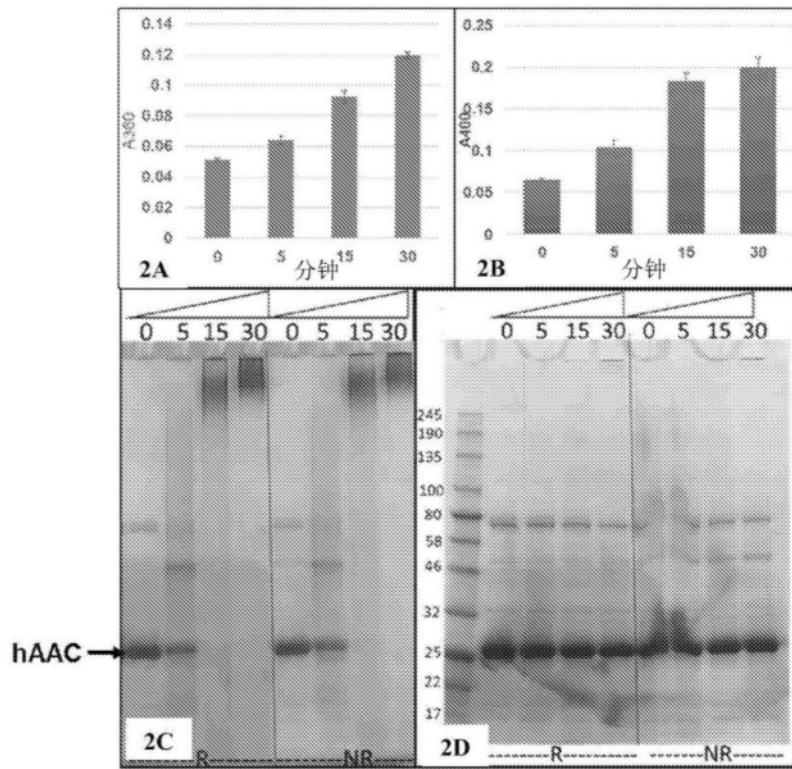


图2A-2D

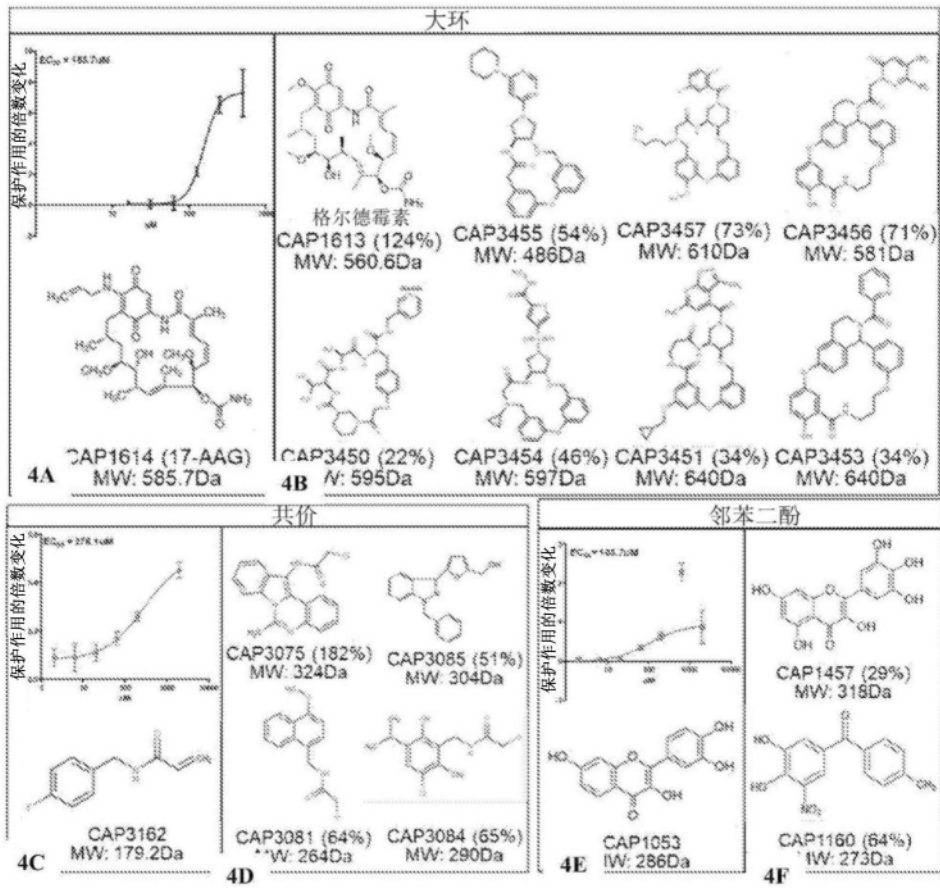


图4A-4F

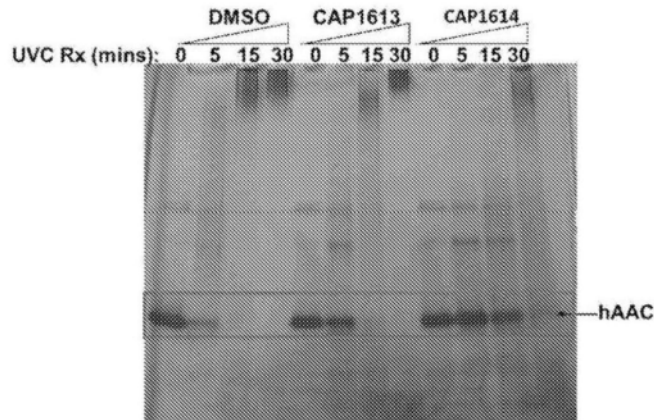
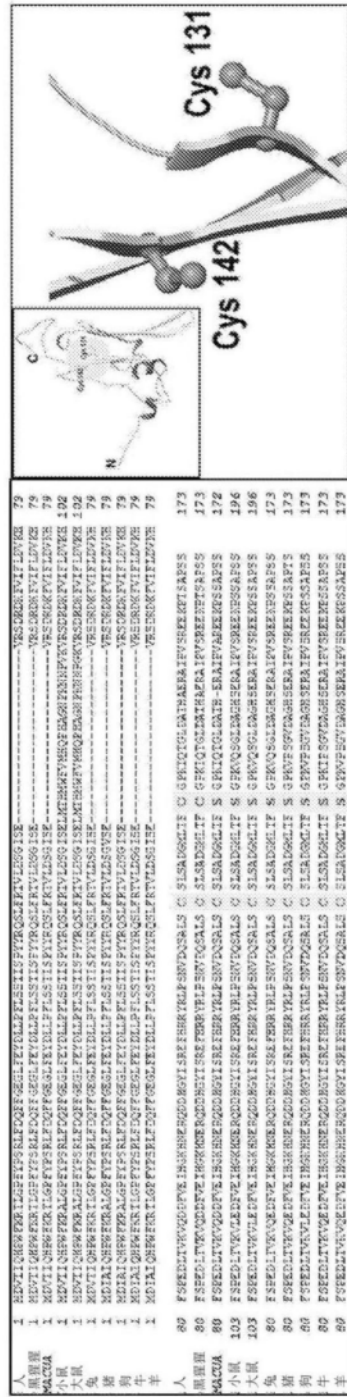


图5

6A



6B

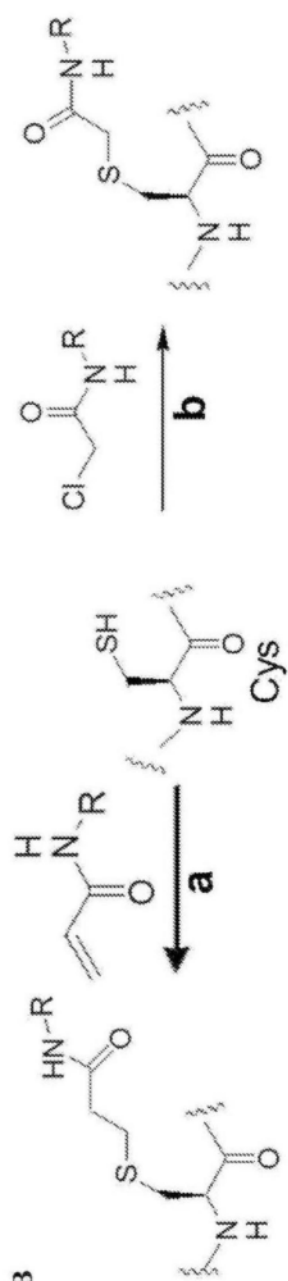


图6A-6B

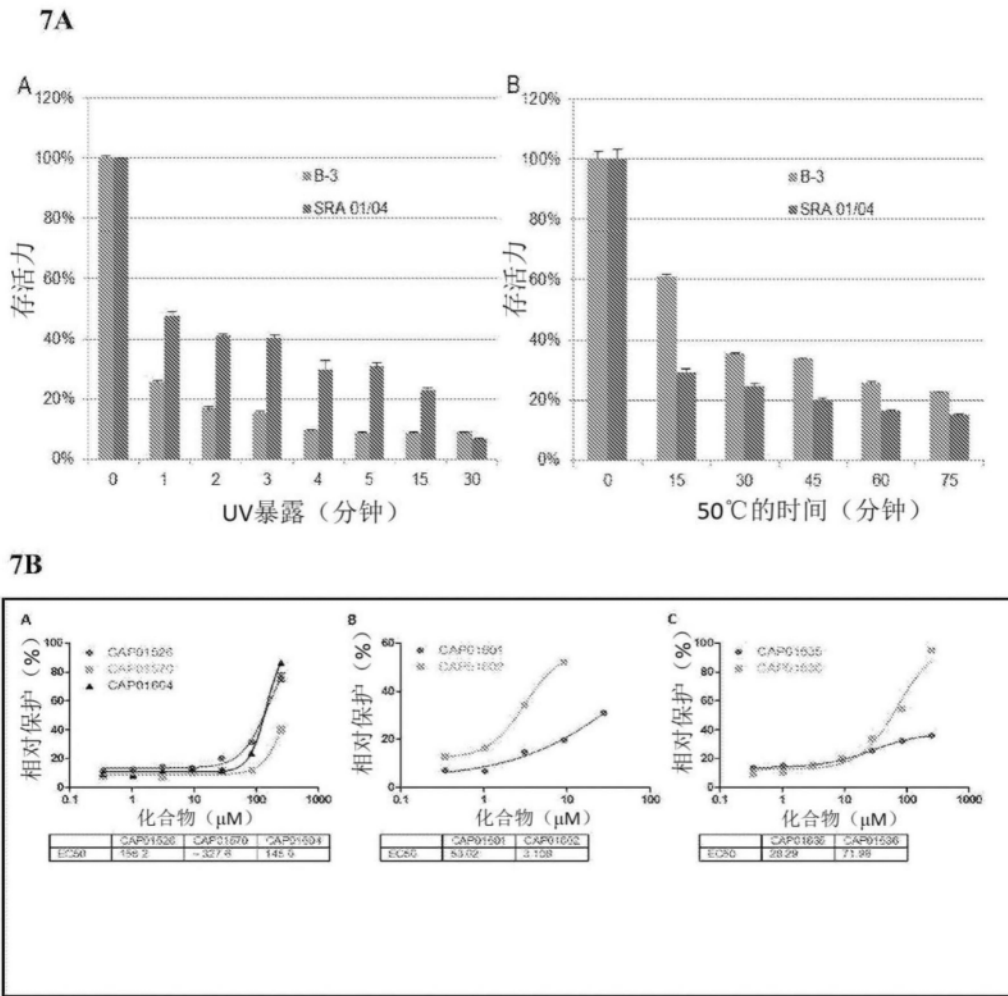


图7A-7B

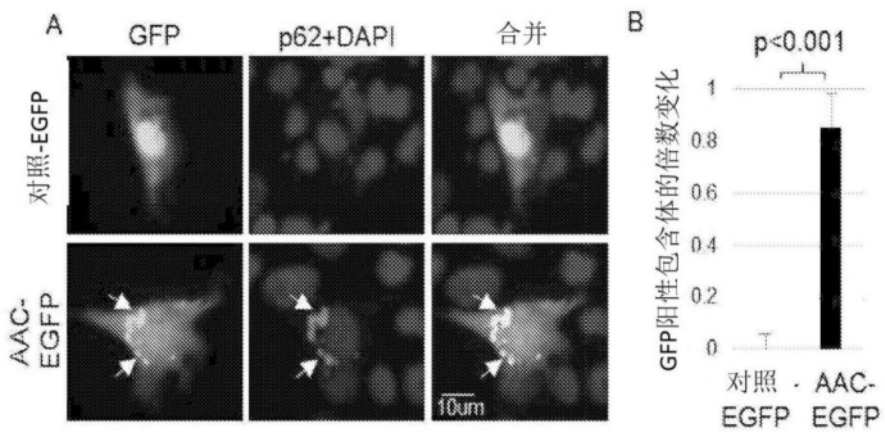


图8A-8B

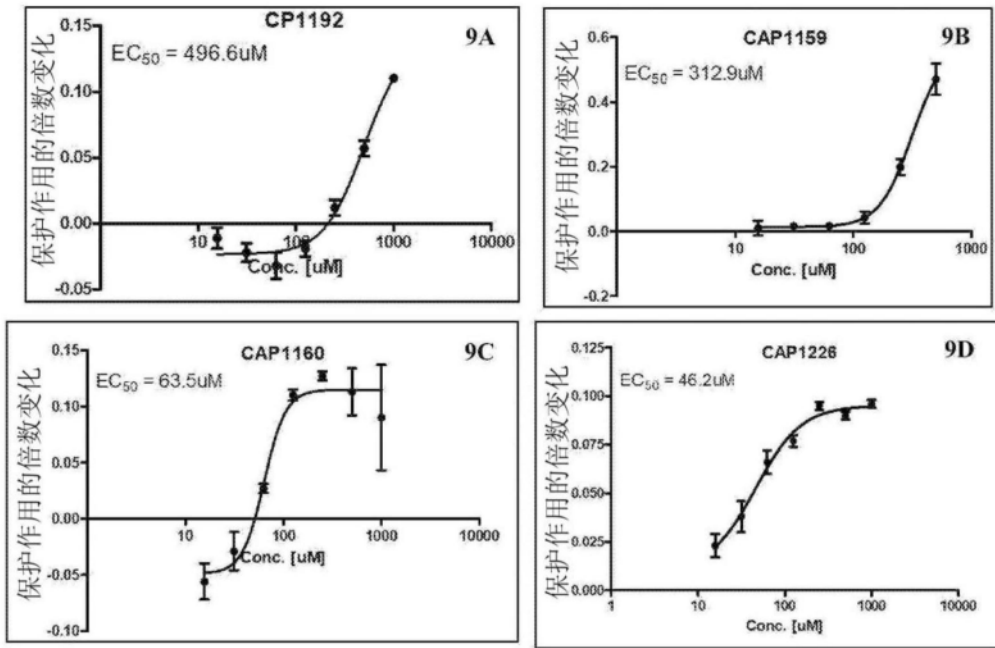


图9A-9D

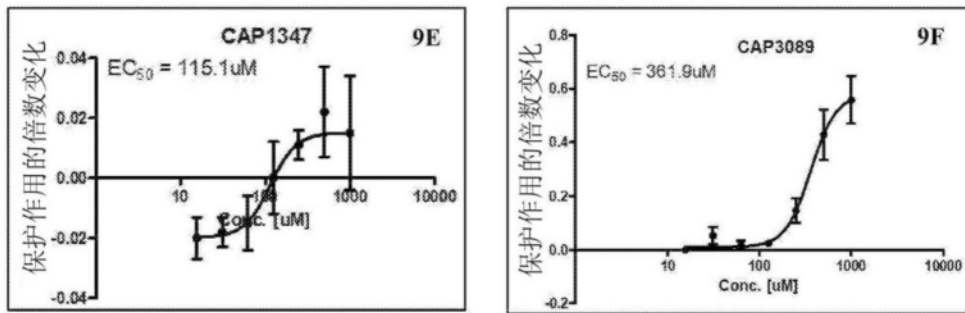


图9E-9F

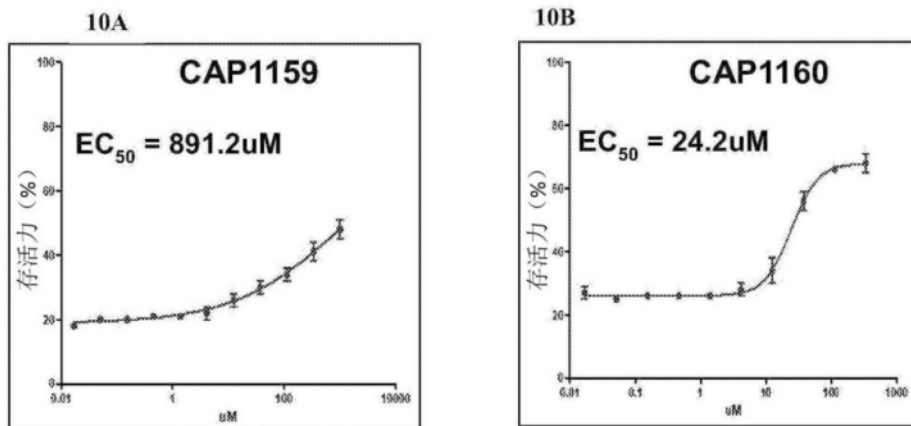


图10A-10B

10C

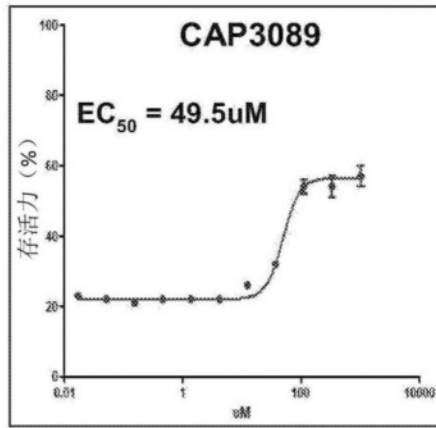


图10C

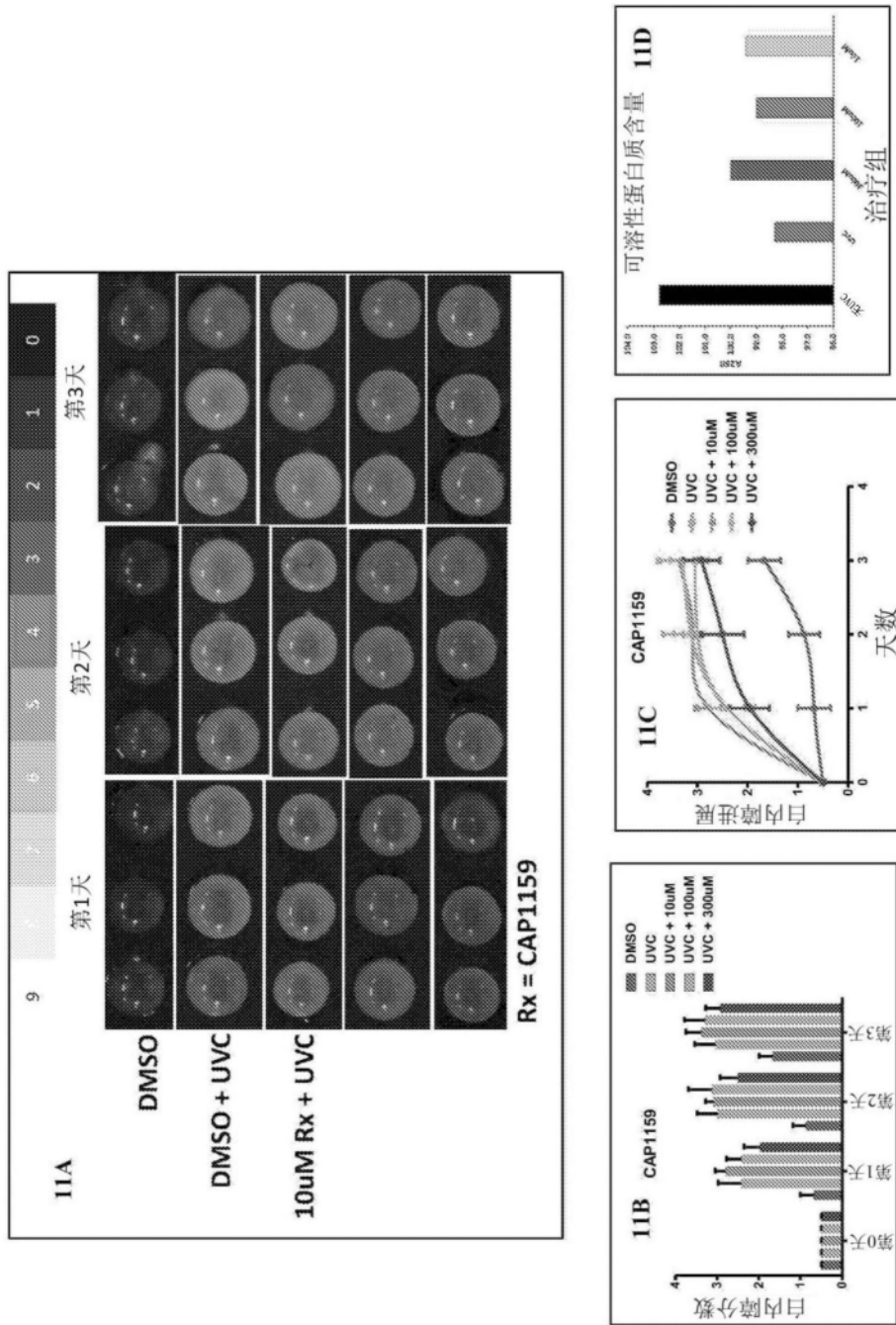


图11A-11D

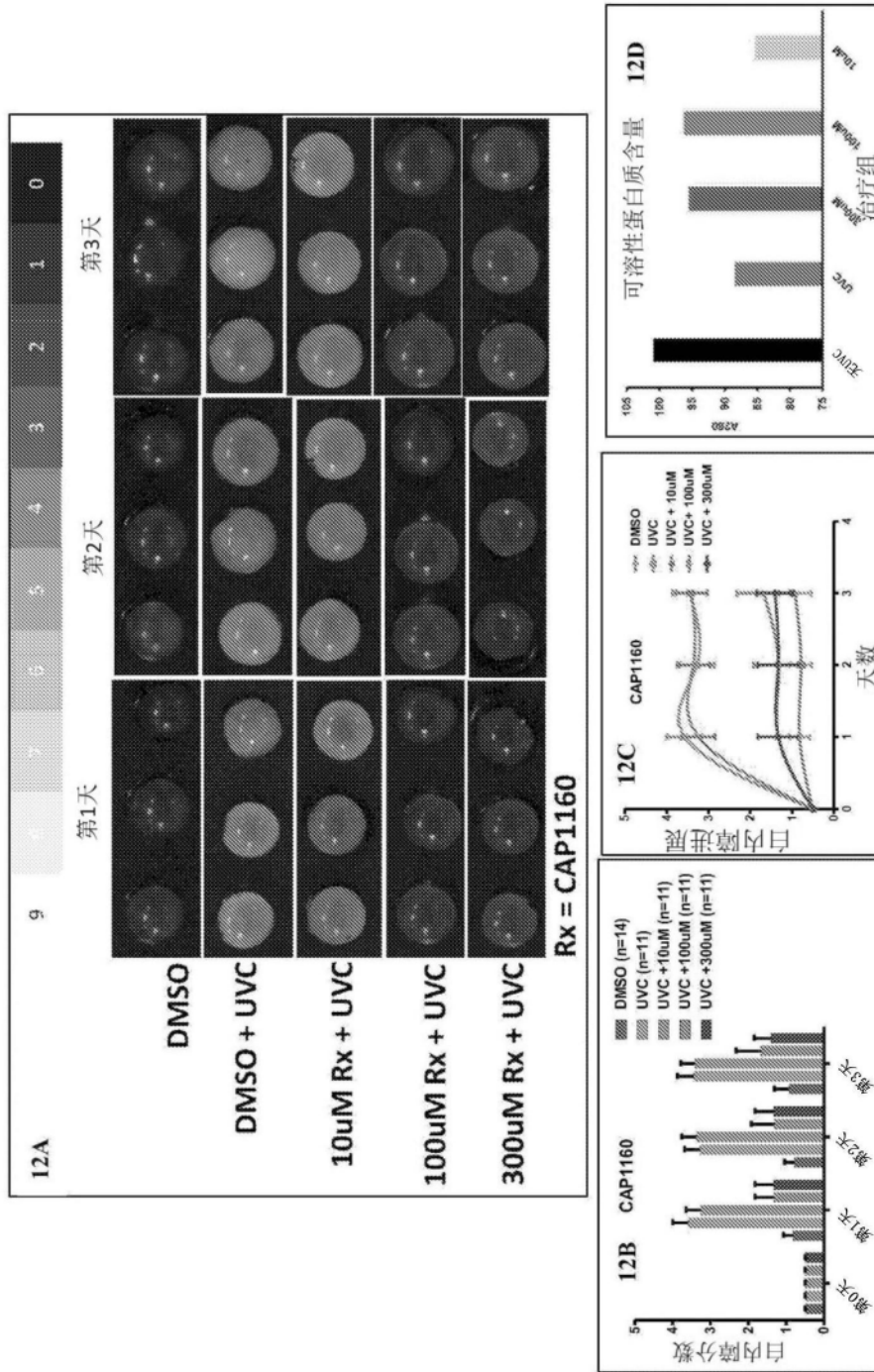


图12A-12D