(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117355525 A
(43)申请公布日 2024.01.05

(21)申请号 202280035073.7
(22)申请日 2022.03.17
(30)优先权数据
63/163,546 2021.03.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/020687 2022.03.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/197885 EN 2022.09.22
(71)申请人 考格尼申治疗股份有限公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 A·卡贾诺 S·M·卡塔拉诺 M·哈姆比 N·伊佐 G·C·鲁克 G·M·里什顿
(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理事务所(普通合伙) 11269
专利代理师 缪策 甘玲
(51)Int.Cl.
C07D 471/18(2006.01)

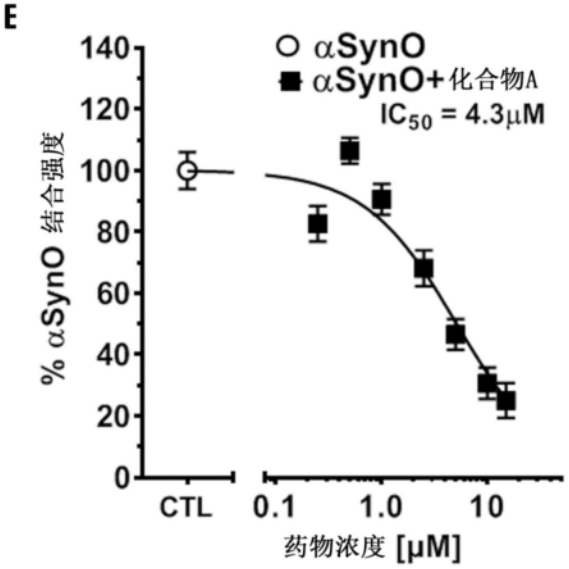
权利要求书9页 说明书87页 附图5页

(54)发明名称

用于治疗神经系统疾病的组合物和方法

(57)摘要

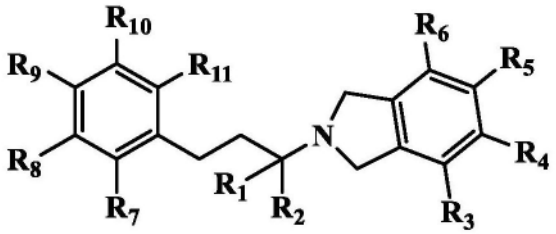
本公开涉及治疗神经性疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物。本公开涉及治疗帕金森病和路易体痴呆的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物。



CN 117355525 A

1.一种治疗神经系统疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,所述化合物选自由下列组成的组:

A:式I的化合物,



I

或其药学上可接受的盐:

其中:

R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;

R_3、R_4、R_5和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、$CONR'_2$、NC(O)R'、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$,其中所述可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

或者R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

或者R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、$CONR'_2$、NC(O)R'、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、

CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$;

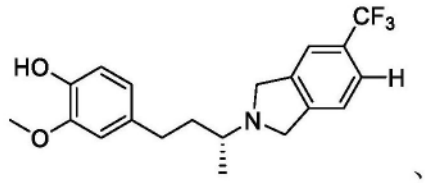
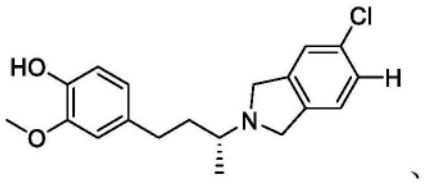
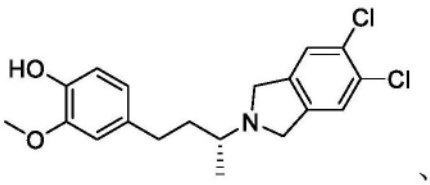
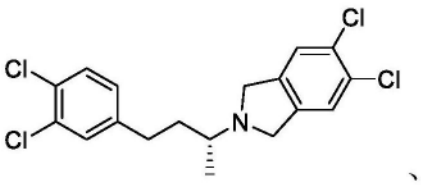
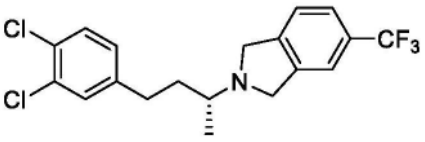
或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

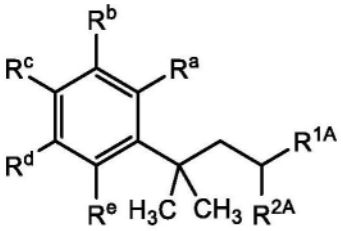
每个n独立地为0、1或2;

附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}不全为H;并且

附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:


、

、

、

、

或者
;

B:式IA的化合物


IA

或其药学上可接受的盐:

其中:

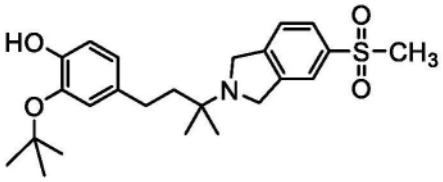
R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-OC(CH_3)$_3$、O-CH(CH_3)$_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代;

R^{1A}选自由下列组成的组:氢、烷基、苯基或-CH=C(CH_3)$_2$;并且

R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是式I的化合物或其药学上可接受的盐。

3.如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是:

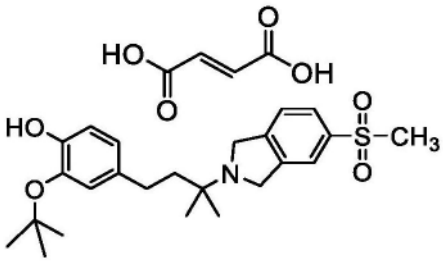


或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐选自由下列组成的组:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述化合物是:

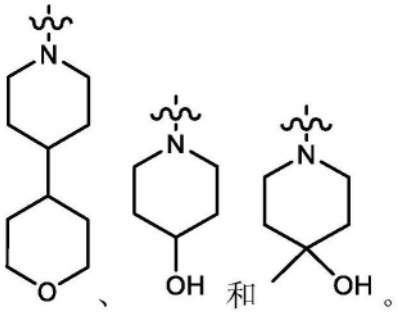


。

7.如权利要求1所述的方法,其中所述化合物是式IA的化合物或其药学上可接受的盐。

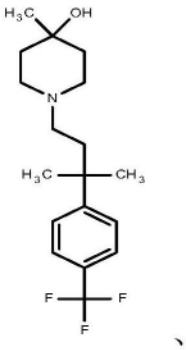
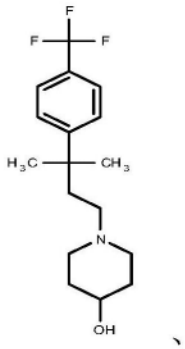
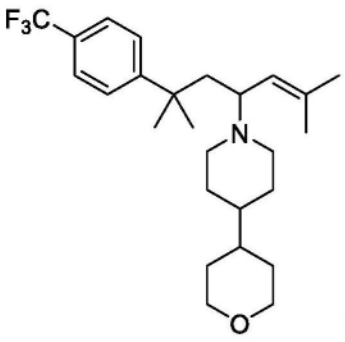
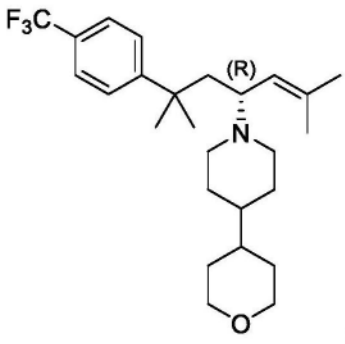
8.如权利要求1或7中任一项所述的方法,其中所述R^{2A}是可选地被取代的哌啶基。

9.如权利要求1、7或8中任一项所述的方法,其中所述R^{2A}选自由下列组成的组:



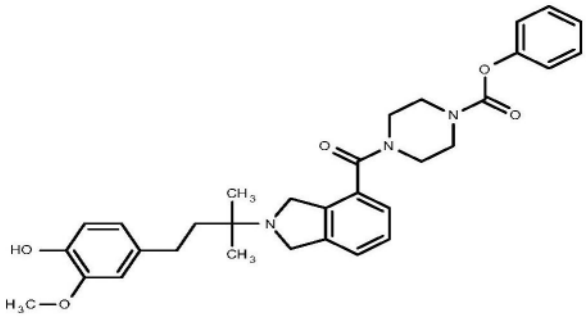
、 和 。

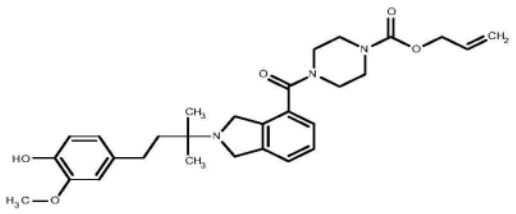
10.如权利要求1、7、8或9中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由下列组成的组:

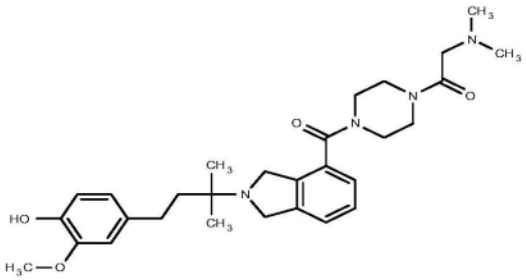

、

、

和

；

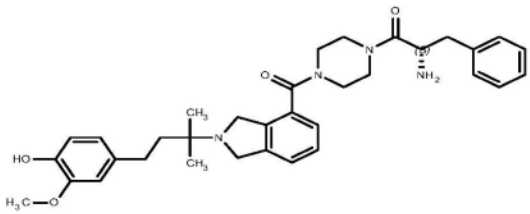
或其药学上可接受的盐。

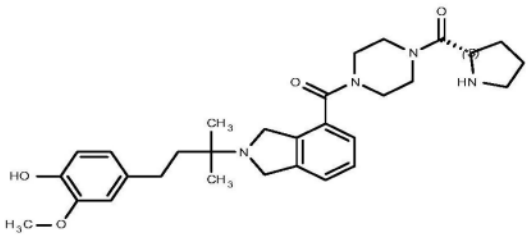
11.一种治疗神经系统疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,所述化合物选自由下列组成的组：

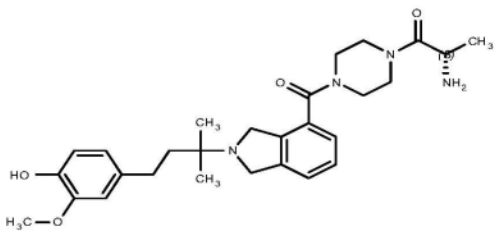

、

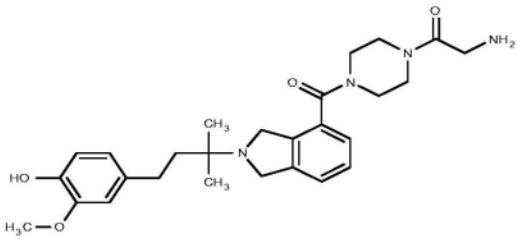


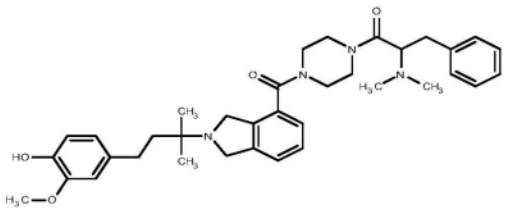


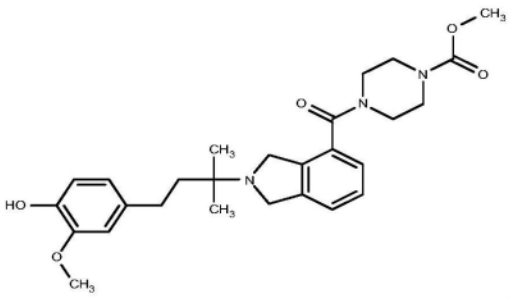


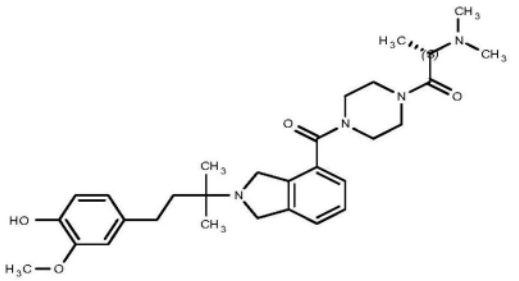
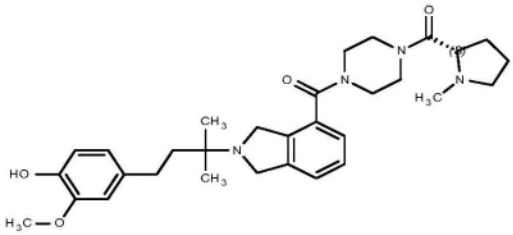
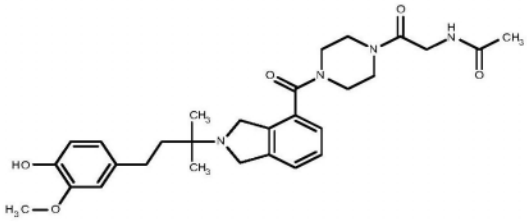
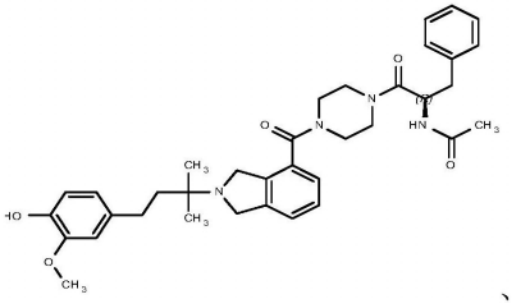
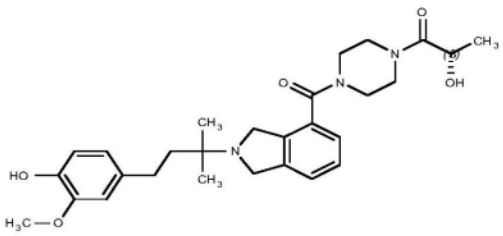
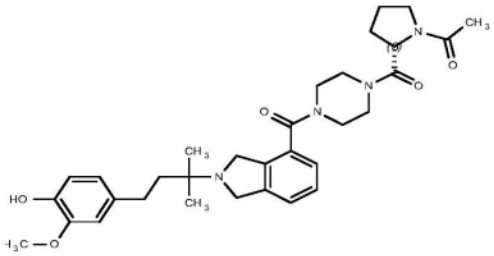
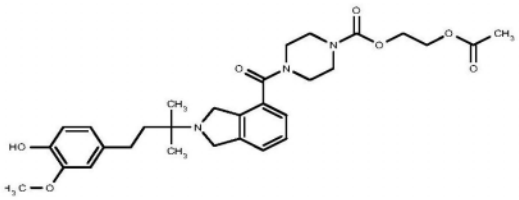
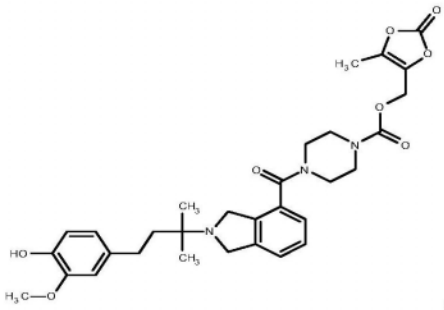






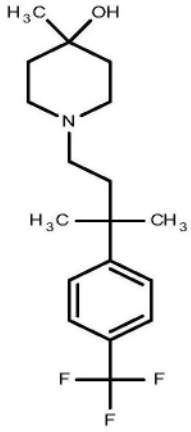
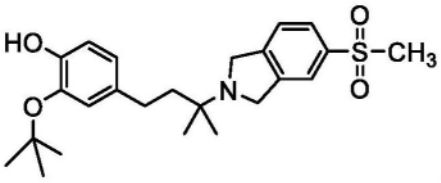
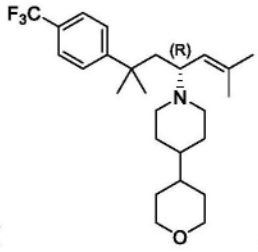





、

、

、

、

、

、


和

12.一种治疗神经系统疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1至11中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

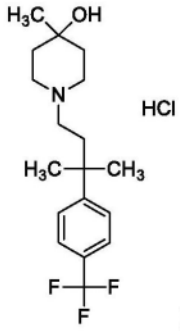
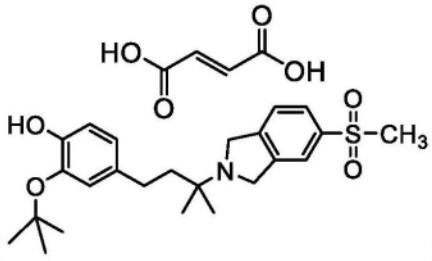
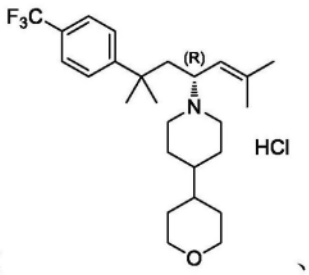
13.一种治疗神经系统疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包括化合物或者其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂,所述化合物选自包括下列的组:

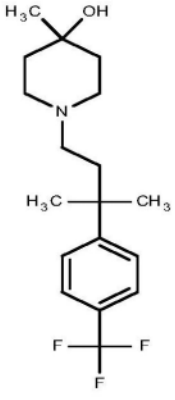
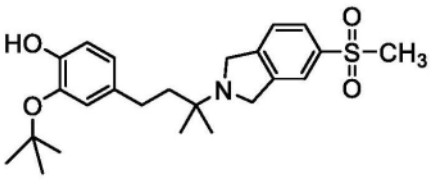
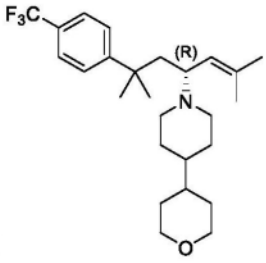

、和。

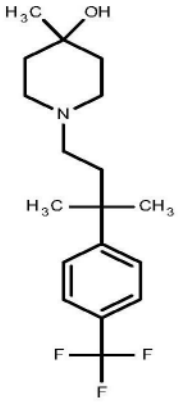
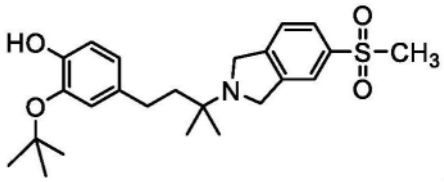
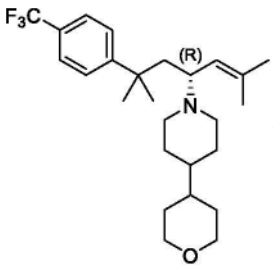
14.如权利要求13所述的方法,其中所述药学上可接受的盐选自由下列组成的组:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

15.如权利要求13所述的方法,其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。

16.如权利要求15所述的方法,其中所述化合物是:


或或、其药学上可接受的盐。

17.选自、和的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

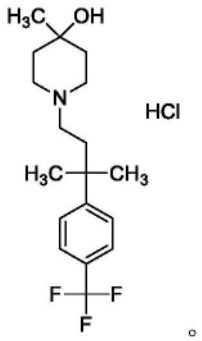
18.包括选自  、  和  的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

19.如权利要求17或18之一所述的化合物或组合物的应用,其中所述化合物是其药学上可接受的盐。

20.如权利要求17至19中任一项所述的应用,其中所述药学上可接受的盐选自由下列组成的组:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

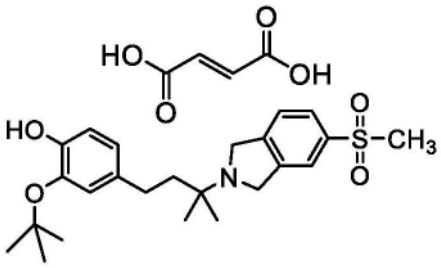
21.如权利要求20所述的应用,其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。

22.如权利要求17或18之一所述的应用,其中所述化合物是:



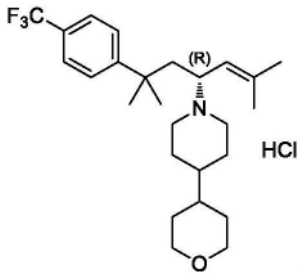
。

23.如权利要求17或18之一所述的应用,其中所述化合物是:



。

24.如权利要求17或18之一所述的应用,其中所述化合物是:



。

25.如权利要求1至24所述的方法,其中所述神经性疾病选自年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、躁动性突触核蛋白病、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)痴呆、常染色体显性帕金森病、化学疗法引发的神经病变(CIPN)、非痴呆性认知障碍(CIND)、痴呆、克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、也称为路易体痴呆(DLB)的弥漫性路易体病(DLBD)、以路易体的存在为特征的紊乱或病况、唐氏综合征、运动障碍、癫痫症、额颞型痴呆(FTD)、HIV相关性神经认知紊乱(HAND)、HIV痴呆、亨廷顿病、偶发性LBD、遗传性LBD、路易体吞咽困难、轻度认知障碍(MCI)、多发性硬化、多系统萎缩(MSA)、神经病变(包含但不限于周围神经病变、糖尿病神经病变和视网膜神经病变)、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病(PD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)、精神紊乱(包含但不限于精神分裂症、双相障碍、抑郁、躁狂症、焦虑障碍、创伤后应激障碍、谵妄、进食障碍、孤独症、REM睡眠行为障碍、幻觉、注意力缺陷多动障碍和精神病)、单纯性自主神经衰竭、癫痫、夏-德雷格综合征、纹状体黑质变性、突触核蛋白病、创伤性脑损伤(TBI)、组合的阿尔茨海默病和帕金森病和/或MSA、血管性痴呆、与α-突触核蛋白的异常表达、稳定性、活性和/或细胞加工相关的疾病、紊乱或病况,以路易体的存在为特征的疾病、紊乱或病况,及其组合。

26.根据权利要求1至24中任一项所述的化合物或组合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

27.如权利要求1至26所述的应用,其中所述化合物是口服施用的。

用于治疗神经系统疾病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

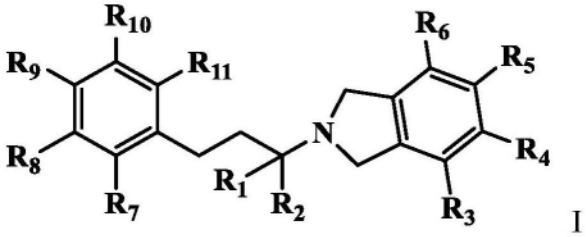
[0002] 本申请要求于2021年03月19日提交的美国临时申请号63/163,546(其通过引用被并入本文)的优先权。

[0003] 概述

[0004] 本公开提供治疗神经性疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物。

[0005] 一些实施方案描述治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由下列组成的组:

[0006] A:式I的化合物,

[0007] 

I

[0008] 或其药学上可接受的盐:

[0009] 其中:

[0010] R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0011] R_3、R_4、R_5和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

[0012] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

[0013] 或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷

基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

[0014] R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组：H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基)；其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中存在R'，每个R'独立地选自由下列组成的组：H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$；

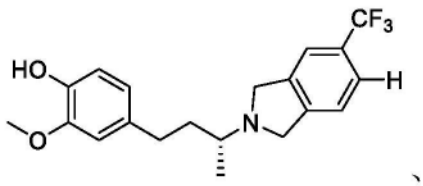
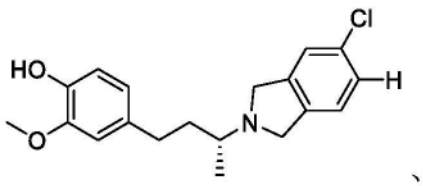
[0015] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

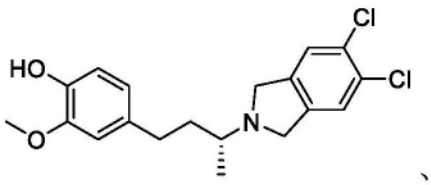
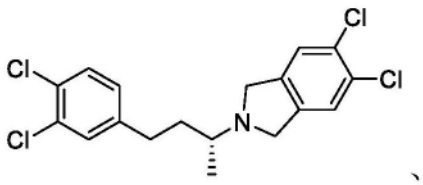
[0016] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

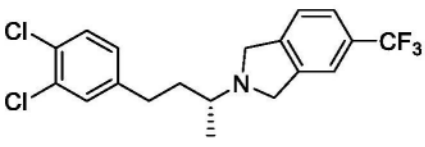
[0017] 每个n独立地为0、1或2；

[0018] 附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}不全为H；并且

[0019] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐：

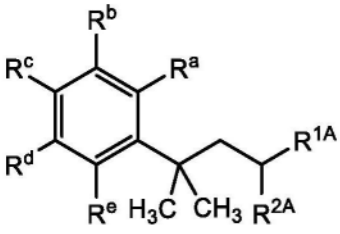
[0020] 


[0021] 


[0022] 
或者

；

[0023] B：式IA的化合物

[0024] 

IA

[0025] 或其药学上可接受的盐：

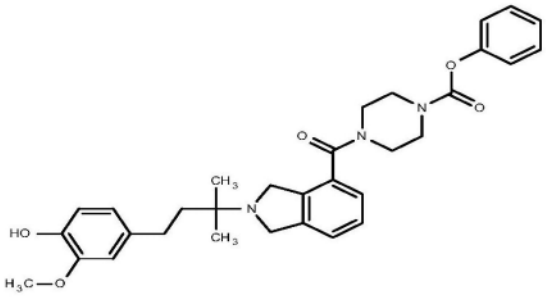
[0026] 其中：

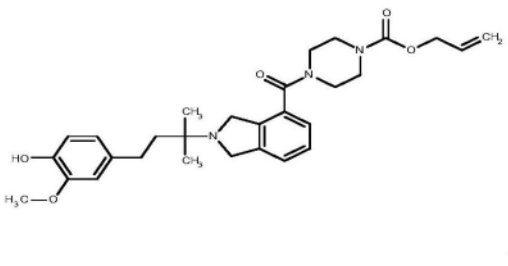
[0027] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组：H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代；

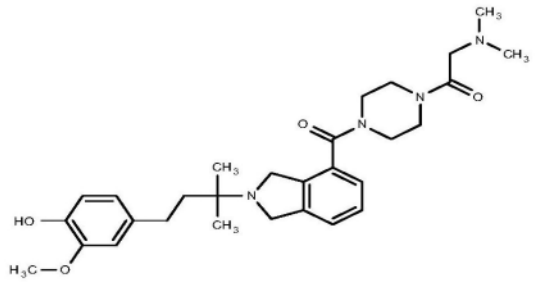
[0028] R^{1A}选自由下列组成的组：氢、烷基、苯基或-$CH=C(CH_3)_2$；并且

[0029] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

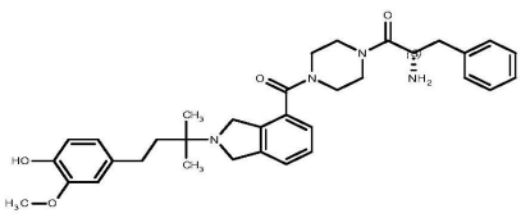
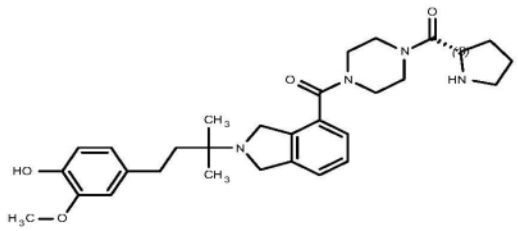
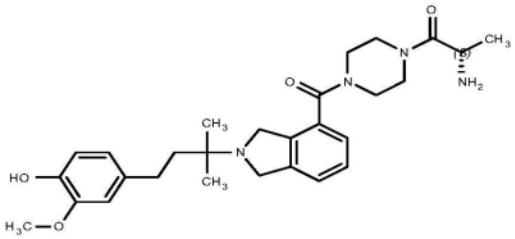
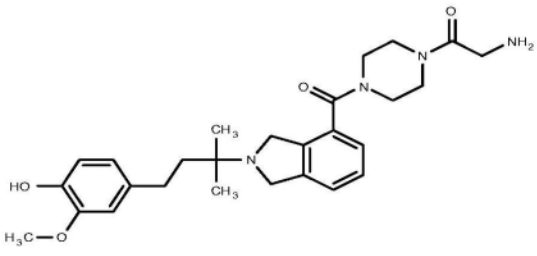
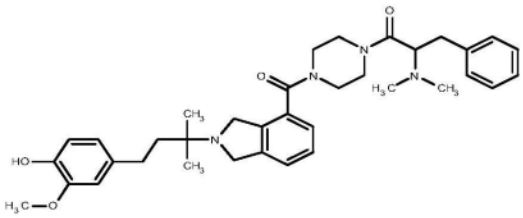
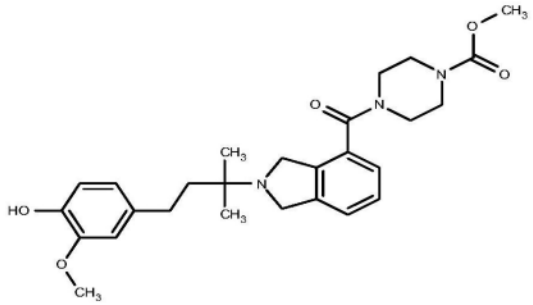
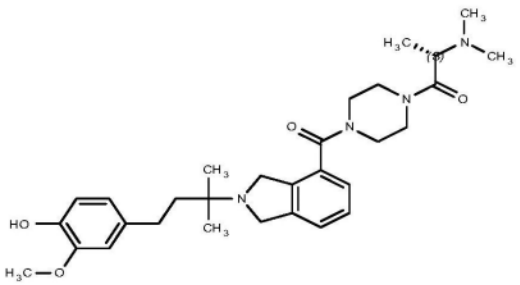
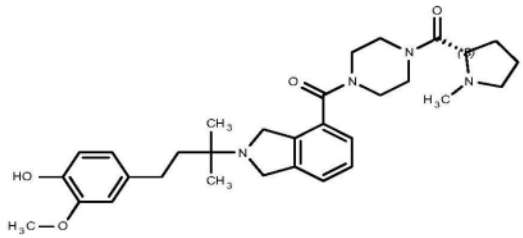
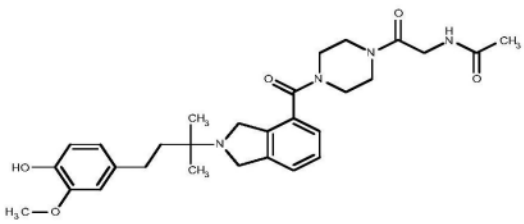
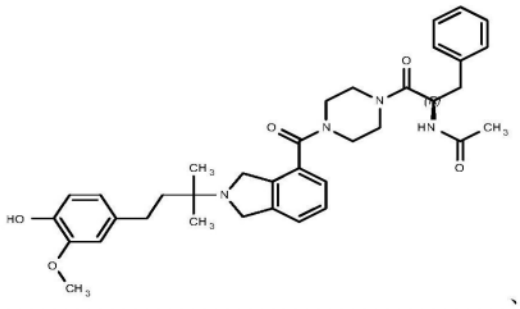
[0030] 本公开的一些实施方案针对治疗神经系统疾病的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物，化合物选自由下列组成的组：

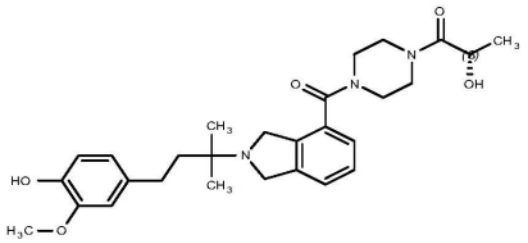
[0031] 

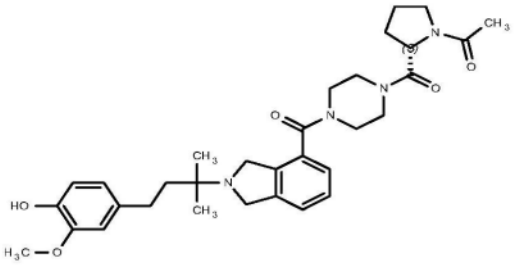




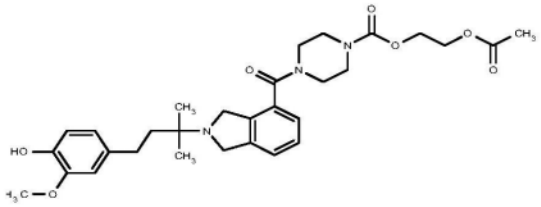
[0032]

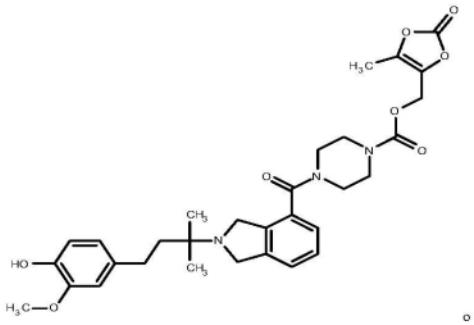




[0033]



和



[0034] 一些实施方案描述治疗神经系统疾病的方法,方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任意实施方案的药物组合物。

[0035] 一些实施方案描述根据本文所描述的任意实施方案的化合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

[0036] 一些实施方案描述包括根据本文所描述的任意实施方案的化合物的组合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

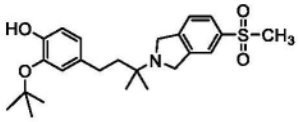
[0037] 在一些实施方案中,神经系统疾病选自年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、躁动性突触核蛋白病(agitation synucleinopathies)、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)痴呆、常染色体显性帕金森病、化学疗法引发的神经病变(CIPN)、非痴呆性认知障碍(Cognitive Impairment No Dementia)(CIND)、(CJD)、痴呆、克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、弥漫性路易体病(DLBD)(也称为路易体痴呆(DLB))、以路易体的存在为特征的紊乱或病况、唐氏综合征、运动障碍、癫痫症、额颞型痴呆(FTD)、HIV相关性神经认知紊乱(HAND)、HIV痴呆、亨廷顿病、偶发性LBD、遗传性LBD、路易体吞咽困难、轻度认知障碍(MCI)、多发性硬化、多系统萎缩(MSA)、神经病变(包含但不限于周围神经病变、糖尿病神经病变和视网膜神经病变)、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病(PD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)、精神紊乱(包含但不限于精神分裂症、双相障碍、抑郁、躁狂症、焦虑障碍、创伤后应激障碍、谵妄、进食障碍、孤独症、REM睡眠行为障碍、幻觉、注意力缺陷多动障碍和精神病)、单纯性自主神经衰竭(Pure Autonomic Failure)、癫痫、夏-德雷格综合征(Shy-Drager Syndrome)、纹状体黑质变性、突触核蛋白病、创伤性脑损伤(TBI)、组合的阿尔茨海默病和帕金森病和/或MSA、血管性痴呆、与α-突触核蛋白的异常表达、稳定性、活性和/或细胞加工相关的疾病、紊乱或病况,以路易体的存在为特征的疾病、紊乱或病况,及其组合。

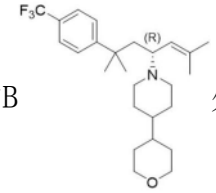
[0038] 附图的简要说明

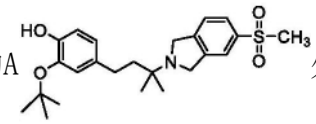
[0039] 图1A是用溶媒处理24小时的具有α接种对照(7.1nM)的神经元培养物的代表性图像。使用α-突触核蛋白、寡聚物特异性抗体(ASYO5抗体,Agrisera;红色)对培养物的轴突标记物微管相关蛋白2(MAP2;绿色)和α-突触核蛋白寡聚物进行免疫染色。在溶媒处理的培养

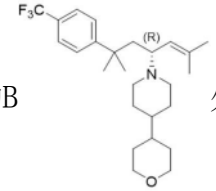
物中不存在α-syn0s。

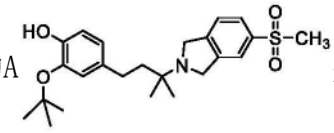
[0040] 图1B是用合成的α-突触核蛋白寡聚物(1μM)处理24小时,并使用α-突触核蛋白、寡聚物特异性抗体(ASY05抗体,Agrisera;红色)对轴突标记物微管相关蛋白2(MAP2;绿色)和α-突触核蛋白寡聚物进行免疫染色的神经元培养物的代表性图像。

[0041] 图1C是用合成的α-突触核蛋白寡聚物(1μM)和化合物A:  (10μM)处理24小时,并使用α-突触核蛋白、寡聚物特异性抗体(ASY05抗体,Agrisera;红色)对轴突标记物微管相关蛋白2(MAP2;绿色)和α-突触核蛋白寡聚物进行免疫染色的神经元培养物的代表性图像。

[0042] 图1D是用溶媒(α-Syn0)处理或用化合物B  处理后,α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)与神经元突触的结合亲和力的图形表示。

[0043] 图1E是用溶媒(α-Syn0)处理或用化合物A  处理后,α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)与神经元突触的结合亲和力的图形表示。

[0044] 图1F是未经处理的对照培养物、用α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)处理24小时的培养物或用α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)和化合物B  处理的培养物中的囊泡运输的图形表示。

[0045] 图1G是未经处理的对照培养物、用α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)处理24小时的培养物或用α-突触核蛋白寡聚物(α-Syn0)和化合物A  处理的培养物中的囊泡运输的图形表示。

[0046] 详细说明

[0047] 本发明不限于所描述的特定过程、组合物或方法,因为这些可以变化。说明书中使用的术语仅用于描述特定版本或实施方案的目的,而不旨在限制本发明的范围。除非另外定义,否则本文中使用的全部技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本文中提到的全部出版物都通过引用被整体并入。本文的任何内容不被解释为承认本发明由于在先的发明而无权先于这样的公开。

[0048] 定义

[0049] 在提供值的范围的情况下,旨在该范围的上限与下限之间的每个介于中间的值和

该规定范围内的任何其他规定的值或介于中间的值都包含在本公开内。例如,如果规定1μm至8μm的范围,则旨在还明确公开2μm、3μm、4μm、5μm、6μm和7μm。

[0050] 在本说明书的各种位置处,本公开的化合物的取代基以组或者以范围公开。特别旨在,本公开的实施方案包含这样的组和范围的成员的各个和每个独立的亚组合。例如,术语"C_{1-6}烷基"特别旨在独立地公开例如甲基(C_1烷基)、乙基(C_2烷基)、丙基(C_3烷基)、丁基(C_4烷基)、戊基(C_5烷基)和己基(C_6烷基)、以及例如C_1-C_2烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_4烷基、C_2-C_3烷基、C_2-C_4烷基、C_3-C_6烷基、C_4-C_5烷基和C_5-C_6烷基。

[0051] 除非另有说明,否则如本文所使用的冠词"一(a)"和"一(an)"意为"一个(种)或更多个(种)"或"至少一个(种)"。也就是说,通过不定冠词"一(a)"和"一(an)"对本发明的任何要素的提及不排除存在超过一个要素的可能性。

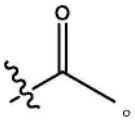
[0052] 如本文所使用的,术语"Abeta"或"Aβ"应当包含包括含可溶性淀粉样肽的组分的组合物,如Aβ单体、Aβ寡聚物或Aβ肽(单体形式、二聚体形式或多聚体形式)与其他可溶性肽或蛋白质的复合物、以及其他可溶性Aβ组装(包含淀粉样前体蛋白的任何经加工的产物)。已知可溶性Aβ寡聚物具有神经毒性。甚至已知Aβ1-42二聚物损害小鼠海马切片中的突触可塑性。在本领域已知的一种理论中,天然Aβ1-42单体被认为具有神经保护性,对于神经毒性,需要将Aβ单体自缔合成可溶性Aβ寡聚物。然而,据报道某些Aβ突变单体(北极型突变(arctic mutation)(E22G))与家族性阿尔茨海默病相关。

[0053] 如本文所使用的,术语"约"意为其正在使用的数字的数值的加或减10%。因此,约50mL意为在45mL-55mL的范围内。

[0054] 除非明确指出,否则术语"活性成分"被理解为指根据本文所描述的任何实施方案的化合物。

[0055] 当与本公开的化合物联合使用时,"施用(administering)"或"施用(administration)"等指向需要治疗的受试者提供根据本文所描述的实施方案中的任何一个的化合物或药物组合物。受试者优选地是哺乳动物,更优选地是人。本发明包括单独地施用本发明的药物组合物或者与另外的治疗剂联合施用本发明的药物组合物。当本发明的药物组合物与另外的治疗剂联合施用时,可以同时或者在不同的时间施用本发明的药物组合物和其他治疗剂。

[0056] 术语"激动剂"指其存在造成受体的如下生物学活性的化合物,生物学活性与由受体的天然存在的配体的存在所造成的生物学活性相同。

[0057] 如本文所使用的,术语"烷酰基(alkanoyl)"或"烷基羰基"意图指与羰基基团连接的烷基基团。烷酰基的实例是。

[0058] 如本文所使用的,术语"烷基"意图指为直链或支链的饱和烃基。实例烷基基团包含(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(如,正戊基、异戊基、新戊基)等。烷基基团可以含有从1个至约20个、从2个至约20个、从1个至约10个、从1个至约8个、从1个至约6个、从1个至约4个或从1个至约3个碳原子。"C_1-C_{10}烷基"或"C_{1-10}烷基"旨在包含C_1烷基基团、C_2烷基基团、C_3烷基基团、C_4烷基基团、C_5烷基基团、C_6烷基基团、C_7烷基基团、C_8烷基基团、C_9烷基基团和C_{10}烷基基团。此外,例

如,“C_1-C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。术语“亚烃基(alkylene)”指二价烷基连接基团。亚烃基的实例是亚甲基(CH_2)。

[0059] 如本文所使用的,“烯基”旨在包含直链构型或支链构型的烃链,烃链具有一个或更多个(优选一个至三个)可以沿着链存在于任何稳定点处的碳-碳双键。例如,“C_2-C_6烯基”或“C_{2-6}烯基”(或亚烯基)旨在包含C_2烯基基团、C_3烯基基团、C_4烯基基团、C_5烯基基团和C_6烯基基团。烯基的实例包含(但不限于)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

[0060] 术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkyloxy)”指-O-烷基基团。“C_1-C_6烷氧基”或“C_{1-6}烷氧基”(或烷氧基(alkyloxy))旨在包含C_1烷氧基基团、C_2烷氧基基团、C_3烷氧基基团、C_4烷氧基基团、C_5烷氧基基团和C_6烷氧基基团。烷氧基基团的实例包含(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。

[0061] 术语“烷氧基烷氧基”指与烷氧基基团连接的烷氧基基团。烷氧基基团的实例包含-O-$(CH_2)_2$-OCH_3。

[0062] 如本文所使用的,“炔基”旨在包含直链构型或支链构型的烃链,烃链具有一个或更多个(优选一个至三个)可以沿着链存在于任何稳定点处的碳-碳三键。例如,“C_2-C_6炔基”旨在包含C_2炔基基团、C_3炔基基团、C_4炔基基团、C_5炔基基团和C_6炔基基团(如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基)。

[0063] 如本文所使用的,术语“α-突触核蛋白”(“α-synuclein”、“alpha-synuclein”)或“αSyn”指人体中通过SNCA基因编码的蛋白质。α-突触核蛋白是调控突触囊泡运输和后续神经递质释放的神经元蛋白。如本文所使用的,术语“α-突触核蛋白”将包含组合物,组合物包括包含可溶性α-突触核蛋白肽的组分,如α-突触核蛋白单体、α-突触核蛋白寡聚物或α-突触核蛋白肽(单体形式、二聚体形式或多聚体形式)与其他可溶性肽或蛋白质的复合物以及其他可溶性α-突触核蛋白组件,包含α-突触核蛋白的任意经加工的产物。可溶性α-突触核蛋白寡聚物已知是神经毒性的。α-突触核蛋白寡聚物被报道与家族性帕金森病和路易体痴呆(DLB)相关。

[0064] 如本文所使用的,术语“动物”包含(但不限于)人和非人脊椎动物(如野生动物、实验动物、家养动物和农场动物和宠物)。

[0065] 术语“拮抗剂”指其存在造成受体的生物学活性的量级减小的实体(例如化合物、抗体或片段)。在某些实施方案中,拮抗剂的存在造成受体的生物学活性的完全抑制。如本文所使用的,术语“σ-2受体拮抗剂”用于描述用作σ-2受体的“功能性拮抗剂”的化合物。

[0066] 如本文所使用的,“芳基”指单环的或多环的(例如,具有2个、3个或4个稠环)芳族烃(如,例如,苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等)。在一些实施方案中,芳基基团具有从6个至约20个碳原子。在一些实施方案中,芳基基团具有从5个至约10个碳原子。

[0067] 如本文所使用的,“芳基烷基”指与烷基基团连接的芳基基团。在优选的实施方案中,烷基是C_{1-6}烷基。

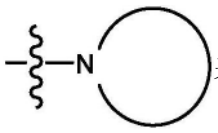
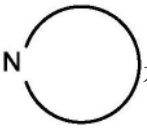
[0068] 如本文所使用的,术语“芳酰基”或“芳基羰基”指与羰基基团连接的芳基基团。芳酰基的实例包含(但不限于)苯甲酰基。

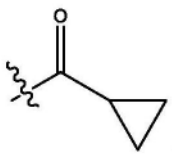
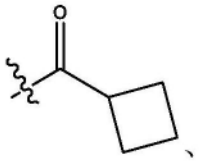
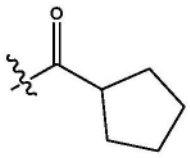
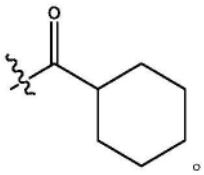
[0069] 如本文所使用的,术语“脑渗透性”指药物、抗体或片段跨越血脑屏障的能力。在一

些实施方案中,动物药代动力学(pK)研究(例如,小鼠药代动力学/血脑屏障研究)可以用于确定或预测脑渗透性。在一些实施方案中,可以例如以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg例如口服(p.o.)施用各种浓度的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物5天,并且例如在动物模型中测量各种pK性质。在一些实施方案中,确定剂量相关的血浆水平和脑水平。在一些实施方案中,脑Cmax>100ng/mL、300ng/mL、600ng/mL、1000ng/mL、1300ng/mL、1600ng/mL或1900ng/mL。在一些实施方案中,良好的脑渗透性被定义为>0.1、>0.3、>0.5、>0.7、>0.8、>0.9、优选>1、并且更优选>2、>5或>10的脑/血浆比率。在其他实施方案中,良好的脑渗透性被定义为,在预定时间段之后,大于约0.1%、1%、5%、大于约10%、并且优选大于约15%的所施用剂量跨越BBB。在某些实施方案中,口服(p.o.)施用剂量。在其他实施方案中,在测量pK性质之前,静脉内(i.v.)施用剂量。

[0070] 如本文所使用的,术语"接触"指使分子(或具有较高序结构的分子(如细胞或细胞膜)在一起或组合,使得其处于允许分子间相互作用(如两个肽或一个蛋白与另一蛋白或其他分子(如小分子)之间的非共价相互作用)的距离内。在一些实施方案中,在溶液中发生接触,其中组合的或接触的分子在普通溶剂中混合并且被允许自由缔合。在一些实施方案中,可以在细胞处或者以其他方式在细胞内或者在无细胞环境中发生接触。在一些实施方案中,无细胞环境是由细胞产生的裂解物。在一些实施方案中,细胞裂解物可以是全细胞裂解物、细胞核裂解物、细胞质裂解物、及其组合。在一些实施方案中,无细胞裂解物是从细胞核提取和分离获得的裂解物,其中从细胞中去除细胞群体的核,并且然后裂解。在一些实施方案中,核不裂解,但仍被认为是无细胞环境。可以通过混合(如涡旋、振摇等)使分子在一起。

[0071] 如本文所使用的,术语"环状氨基"或"环状氨基基团"是含有氮基团的杂环烷基或杂芳基基团,因此允许通过氮原子键合。该基团可以由式

[0072] 表示,其中是含有0-3个选自氮、硫和氧的附加杂原子的任何杂环或杂芳族环。

[0073] 如本文所使用的,术语"环烷酰基"或"环烷基羰基"意图描述与羰基基团连接的环烷基基团。环烷酰基的实例包含(但不限于)、、和。

[0074] 如本文所使用的,"环烷基"指含有多达20个成环碳原子的非芳族环状烃(包含环化的烷基基团、环化的烯基基团和环化的炔基基团)。环烷基基团可以包含单环的或多环的(例如,具有2个、3个或4个稠环)环系以及螺环系。环烷基基团可以含有从3个至约15个、从3个至约10个、从3个至约8个、从3个至约6个、从4个至约6个、从3个至约5个或从5个至约6个成环碳原子。环烷基基团的成环碳原子可以可选地被氧桥(oxo)或硫桥(sulfido)取代。环

烷基基团的实例包含(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降莰基(norbornyl)、降蒎基(norpinyl)、降莪基(norcarnyl)、金刚烷基等。环烷基的定义中还包含具有一个或更多个与环烷基环稠合(即,具有与环烷基共用的键)的芳族环的部分(例如,环戊烷、环戊烯、环己烷等的苯并衍生物或噻吩基衍生物(例如,2,3-二氢-1H-茚-1-基或1H-茚-2(3H)-酮-1-基))。优选地,“环烷基”指含有多达20个成环碳原子的环化的烷基基团。环烷基的实例优选地包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。

[0075] 术语“环烷基烷基”指与烷基基团连接的环烷基基团。在优选的实施方案中,烷基是C_{1-6}烷基。

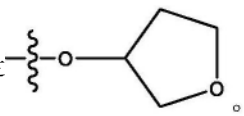
[0076] 术语“药物样性质”在本文中用于描述化合物在施用时的药代动力学特征和稳定性特征(包含脑渗透性、代谢稳定性和/或血浆稳定性)。

[0077] 如本文所使用的,“卤素”或“卤族元素”包含氟、氯、溴和碘。

[0078] 如本文所使用的,“卤代烷氧基”表示具有指定数量的通过氧桥连接的碳原子的如本文所定义的卤代烷基基团。例如,“C_1-C_6卤代烷氧基”或“C_{1-6}卤代烷氧基”旨在包含C_1卤代烷氧基基团、C_2卤代烷氧基基团、C_3卤代烷氧基基团、C_4卤代烷氧基基团、C_5卤代烷氧基基团和C_6卤代烷氧基基团。示例性卤代烷氧基基团是OCF_3。如本文所使用的,“三卤代甲氧基”指具有三个卤族元素取代基的甲氧基基团。三卤代甲氧基基团的实例包含(但不限于)-OCF_3、-$OCClF_2$、-$OCCl_3$等。

[0079] 如本文所使用的,“卤代烷基”旨在包含具有规定数量的碳原子、用一个或更多个卤族元素取代的支链饱和脂肪族烃基和直链饱和脂肪族烃基两者。示例性卤代烷基基团包含(但不限于)CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5、CH_2CF_3等。

[0080] 如本文所使用的,“杂芳基”基团指具有多达20个成环原子并且具有至少一个杂原子环成员(成环原子)(如硫、氧或氮)的芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基基团具有至少一个或更多个杂原子成环原子,杂原子成环原子各自独立地选自硫、氧和氮。杂芳基基团包含单环体系和多环体系(例如,具有2个、3个或4个稠环)。杂芳基基团的实例包含(不限于)吡啶基(pyridyl)(亦称吡啶基(pyridinyl))、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基(pyrryl)(亦称吡咯基(pyrrolyl))、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基等。在一些实施方案中,杂芳基基团具有从1个至约20个碳原子,并且在另外的实施方案中具有从约1个至约5个、从约1个至约4个、从约1个至约3个、从约1个至约2个作为成环原子的碳原子。在一些实施方案中,杂芳基基团含有3个至约14个、3个至约7个或5个至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基基团具有1个至约4个、1个至约3个或1个至2个杂原子。

[0081] 如本文所使用的,术语“杂环烷氧基”指-O-杂环烷基基团。杂环烷氧基基团的实例是。

[0082] 如本文所使用的,“杂环烷基(heterocycloalkyl)”或“杂环基(heterocyclyl)”指具有多达20个成环原子的非芳族杂环基基团(包含环化的烷基基团、环化的烯基基团和环

化的炔基基团),其中成环碳原子中的一个或更多个被杂原子(如O原子、N原子或S原子)代替。杂环烷基基团可以是单环的或多环的(例如,稠合体系和螺体系两者)。例如,“杂环烷基”基团包含吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二噁唑、苯并-1,4-二噁烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、吡咯烷-2-酮-3-基等。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可以可选地被氧桥或硫桥取代。例如,成环S原子可以被1个或2个氧桥取代(即,形成S(O)或$S(O)_2$)。例如,成环C原子可以被氧桥取代(即,形成羰基)。杂环烷基的定义中还包含具有一个或更多个与非芳族杂环稠合(即,具有与非芳族杂环共用的键)的芳族环的部分(例如,吡啶基、苯硫基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基和杂环的苯并衍生物(如吲哚啉、异吲哚啉、异吲哚啉-1-酮-3-基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基、5,6-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-7(4H)-酮-5-基和3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮-3基基团))。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可以可选地被氧桥或硫桥取代。在一些实施方案中,杂环烷基基团具有从2个至约20个碳原子或从3个至约20个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有3个至约14个、3个至约7个或5个至6个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基基团具有1个至4个杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0个至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0个至2个三键。

[0083] 术语“羟基(hydroxyl)”和“羟基(hydroxy)”被可互换地用于表示OH基团。

[0084] 术语“改善”用于表示本公开改变了提供、应用或施用本公开的组织的特征和/或物理属性。术语“改善”还可以与疾病状态共同使用,使得当“改善”疾病状态时,与疾病状态相关的症状或物理特征减弱、降低、消除、延迟或避免。

[0085] 术语“抑制”包含阻断、某些结果或过程的避免或相反结果或过程的恢复。在预防或治疗方面,通过施用本公开的化合物,“抑制”包含使免受(部分地或全部地)或延迟症状的发作,缓和症状,或者使免受、减弱或消除疾病、病况或紊乱。

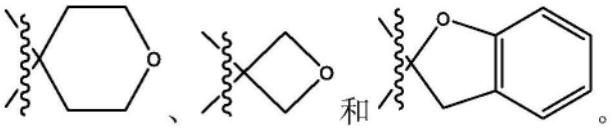
[0086] 如本文所使用的,术语“代谢稳定性”指化合物幸免于首过代谢(口服施用的药物的肠降解和肝降解或结合)的能力。这可以例如在体外通过使化合物暴露于小鼠肝微粒体或人肝微粒体进行评估。在一些实施方案中,良好的代谢稳定性指在使化合物暴露于小鼠肝微粒体或人肝微粒体时,$t_{1/2}$>5min、>10min、>15分钟、>20分钟、并且优选>30min。在一些实施方案中,良好的代谢稳定性指<300μL/min/mg(优选≤200μL/min/mg,并且更优选≤100μL/min/m)的内在性清除率(Cl_{int})。

[0087] 术语“n-元”(其中n是整数)通常描述部分中成环原子的数量,其中成环原子的数量是n。例如,吡啶是6元杂芳基环的实例,而噻吩是5元杂芳基基团的实例。

[0088] 如本文所使用的,术语“神经元细胞”可以用于指单个细胞或细胞群体。在一些实施方案中,神经元细胞是初级(primary)神经元细胞。在一些实施方案中,神经元细胞是永生化的或转化的神经元细胞或干细胞。初级神经元细胞是不能分化成其他类型的神经元细胞(如神经胶质细胞)的神经元细胞。干细胞是可以分化成神经元和其他类型的神经元细胞(如神经胶质)的细胞。在一些实施方案中,测定利用包括至少一种神经元细胞而没有神经胶质细胞的组合物。在一些实施方案中,组合物包括少于约30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%的神经胶质细胞,已知其内化和积聚Aβ。初级神经元细胞可以来源于动物的脑的任何区域。在一些实施方案中,神经元细胞是海马细胞或皮质细胞。可以通过任何方法确定

神经胶质细胞的存在。在一些实施方案中,通过GFAP的存在检测神经胶质细胞,并且可以通过用针对MAP2的抗体阳性染色来检测神经元。

[0089] 如本文所使用的,术语“可选地被取代”意为取代是可选的,并且因此包含未被取代的原子和部分和被取代的原子和部分两者。“被取代的”原子或部分表明指定原子或部分上的任何氢可以用来自指定取代基基团的选择代替,条件是:不超过指定原子或部分的正常价态,并且取代产生稳定的化合物。例如,如果甲基基团(即,CH_3)可选地被取代,则可以用取代基基团代替碳原子上的多达3个氢原子。取代基基团包含(但不限于)烷酰基、烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、芳酰基、环烷酰基、被取代的或未被取代的C_3-C_{10}环烷基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、杂环烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基、CF_3。例如,被取代的烷基基团表示用取代基基团代替烷基基团上的一个或更多个氢原子,取代基基团选自(但不限于)卤素、羟基、烷氧基、杂环烷氧基、烷氧基烷氧基、C(O)OMe和C(O)OEt。例如,被取代的芳基基团表示用取代基基团代替芳基基团上的一个或更多个氢原子,取代基基团选自(但不限于)-SO_2Me或苯基基团。例如,被取代的杂芳基表示用取代基基团代替杂芳基基团上的一个或更多个氢原子,取代基基团选自(但不限于)杂环烷基、杂芳基、N,N-二甲基氨基。例如,被取代的杂环烷基基团表示用取代基基团代替杂环烷基基团上的一个或更多个氢原子,取代基基团选自(但不限于)杂环烷基、杂芳基、N,N-二甲基氨基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、芳基、磺酰基、二甲基氨基磺酰基、芳酰基、环烷酰基、烷酰基和-OC(O)NCH$(CH_3)_2$。在一些情况下,用基团代替例如杂环基或烷基基团的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物,螺环化合物选自(但不限于)例如



[0090] 术语“部分激动剂”指其存在造成受体的生物学活性(其的类型与由受体的天然存在的配体的存在所造成的生物学活性相同,但量级较低)的化合物。

[0091] 短语“药学上可接受的”指通常被认为安全无毒性的分子实体和组合物。特别地,本公开的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、稀释剂或其他赋形剂是生理学上可耐受的,与其他成分相容的,并且在向患者施用时通常不产生过敏反应或相似不良反应(例如,胃不适、眩晕等)。优选地,如本文所使用的,术语“药学上可接受的”意为被联邦监管机构或州政府批准或列于美国药典或其他通常认可的用于动物、更优选人的药典中。

[0092] 如本文所使用的,短语“药学上可接受的盐(一种或多种)”包含对于在哺乳动物中的使用安全有效并且具有期望的生物学活性的本公开的化合物的那些盐。药学上可接受的盐包含本公开的化合物中或者根据本公开的方法鉴别的化合物中存在的酸性基团或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包含(但不限于)盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、

甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本公开的某些化合物可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。适合的碱盐包含(但不限于)铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐、铁盐和二乙醇胺盐。也用胺(如有机胺)形成药学上可接受的碱加成盐。适合的胺的实例是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环已胺、乙二胺、N-甲葡糖胺和普鲁卡因。

[0093] 如本文所使用的,术语"药学上可接受的载体"包含标准药物载体中的任何一种(如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(如油/水乳剂或水/油乳剂)和各种类型的润湿剂)。该术语还包含用于在动物(包含人)中使用的由美国联邦政府的监管机构批准或者列于美国药典中的药剂中的任何一种。

[0094] 术语"选择性(selectivity)"和"选择性(selective)"指化合物对σ受体(例如,σ-2受体)相比于非σ受体的结合亲和力(K_i)的差异。化合物对突触神经元中的σ受体具有高选择性。将σ-2受体的Ki或σ-2受体和σ-1受体两者的Ki与非σ受体的Ki进行比较。在一些实施方案中,化合物是选择性σ-2受体拮抗剂或σ-1受体配体,并且如通过比较不同受体处的结合解离常数K_i值或IC_{50}值或结合常数所评估的,对与σ受体结合相比于与非σ受体结合具有至少10倍、20倍、30倍、50倍、70倍、100倍或500倍或更高的亲和力。任何已知的测定方法都可以用于评估不同受体处的K_i值或IC_{50}值(例如通过监测具有已知解离常数的放射性标记的化合物从受体的竞争性置换,例如通过Cheng和Prusoff(1973)(Biochem.Pharmacol.22,3099-3108)的方法或本文具体提供的方法)。

[0095] 如本文所使用的,术语"血浆稳定性"指化合物在血浆中例如通过酶(如水解酶和酯酶)的降解。可以采用多种体外测定中的任何一种。将化合物在血浆中孵育多个时间段。在各个时间点剩余的百分比母体化合物(分析物)反映血浆稳定性。差的稳定性特征可以趋向于具有低生物利用度。良好的血浆稳定性可以定义为:在30min之后剩余多于50%的分析物,在45分钟之后剩余多于50%的分析物,并且优选在60分钟之后剩多于50%的分析物。

[0096] "σ-2配体"指与σ-2受体结合的化合物,并且包含激动剂、拮抗剂、部分激动剂、反向激动剂和简单地该受体或蛋白质的其他配体的竞争者。

[0097] 术语"σ-2受体拮抗剂化合物"指以可测量的量与σ-2受体结合并且针对由σ-2受体结合造成的Aβ作用寡聚物诱导的突触功能障碍用作功能性拮抗剂的化合物。

[0098] 如本文所使用的,术语"受试者"、"个体"或"患者"被可互换使用,并且旨在包含人和非人动物。尽管哺乳动物(如非人灵长类动物、羊、狗、猫、牛和马)是优选的,但非人动物包含全部脊椎动物(例如,哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类动物、羊、狗、猫、牛、马、鸡、两栖动物和爬行动物)。优选的受试者包含人患者。方法特别适合于治疗患有本文所描述的疾病或紊乱的人患者。

[0099] 如本文所使用的,术语"治疗剂"指用于治疗、对抗、改良、使免受或改善受试者的不希望的病况或疾病的药剂。

[0100] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物、化合物的药学上可接受的盐或药物组合物的"治疗有效的量"是足以对特定疾病或紊乱或病理过程的至少一种症状或参数产生所选择的效果的量。治疗效果可以是客观的(即,通过一些测试或标志物可测量的)或主观的(即,受试者给出效果的指征或感觉到效果或者医师观察到变化)。根据本文所描述的任何实施方案的化合物的治疗有效的量可以大体上在0.01mg/kg体重至约500mg/kg体重、约

0.01mg/kg体重至约250mg/kg体重、约0.01mg/kg体重至约25mg/kg体重、约0.05mg/kg体重至约20mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约400mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约200mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约25mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约10mg/kg体重、约0.2mg/kg体重至约5mg/kg体重、约1mg/kg体重至约300mg/kg体重、约10mg/kg体重至约100mg/kg体重的范围。本文预期的效果适当地包含医学治疗和/或预防性治疗两者。根据本公开施用以获得治疗效果和/或预防效果的化合物的具体剂量根据与病例有关的特定情况来确定,包含例如施用的化合物、施用途径、其他活性成分的共同施用、正在治疗的病况、所采用的具体化合物的活性、所采用的具体组合物、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径、所采用的具体化合物的排泄速率和治疗持续时间。由医师根据前述有关情况和合理医学判断的运用来确定施用的治疗有效的量。根据本文所描述的任何实施方案的化合物的治疗有效的量通常是使得当以生理学上可耐受的赋形剂组合物施用时,足以实现有效全身浓度或组织局部浓度的量。以单剂量或分剂量向人或其他动物施用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的日总剂量的量可以是例如从约0.01mg/kg体重/天至约500mg/kg体重/天、约0.01mg/kg体重/天至约250mg/kg体重/天、约0.01mg/kg体重/天至约25mg/kg体重/天、约0.05mg/kg体重/天至约20mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约400mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约200mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约25mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天、约0.2mg/kg体重/天至约5mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天至约300mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。单剂量的本文所描述的任何实施方案的药物组合物可以含有这样的量或这样的量的因数以组成日剂量。例如,可以根据每天1次至4次(如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次)的方案施用根据本文所描述的任何实施方案的化合物。在一些实施方案中,根据本文公开的任何实施方案的化合物的治疗有效的量可以在约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天的范围内。在一些实施方案中,治疗有效的量在约0.01mg/kg体重、约0.1mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.60mg/kg体重、约0.70mg/kg体重、约0.80mg/kg体重、约0.90mg/kg体重、约1mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约22.5mg/kg体重和约25mg/kg体重的下限与25mg/kg体重、约22.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约1mg/kg体重、约0.9mg/kg体重、约0.8mg/kg体重、约0.7mg/kg体重、约0.6mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.1mg/kg体重和约0.01mg/kg体重的上限之间。在一些实施方案中,治疗有效的量为约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天;在一些实施方案中,治疗有效的量为约0.2mg/kg/天和约5mg/kg/天。在一些实施方案中,根据本公开的治疗方案包括以单剂量或多剂量每天向需要这样的治疗的患者的施用,施用将通常包含从约1mg至约5000mg、约10mg至约2000mg、约10mg至约200mg、约20至约1000mg、约20至约500mg、约20至约400mg、约40至约800mg、约50mg至约500mg、约80至约1600mg和约50mg的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,治疗有效的量是50mg至500mg的日总剂量。在一些实施方案中,日剂量是约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约

100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg和约500mg的下限与约500mg、约495mg、约490mg、约485mg、约480mg、约475mg、约470mg、约465mg、约460mg、约455mg、约450mg、约445mg、约440mg、约435mg、约430mg、约425mg、约420mg、约415mg、约410mg、约405mg、约400mg、约395mg、约390mg、约385mg、约380mg、约375mg、约370mg、约365mg、约360mg、约355mg、约350mg、约345mg、约340mg、约335mg、约330mg、约325mg、约320mg、约315mg、约310mg、约305mg、约300mg、约295mg、约290mg、约285mg、约280mg、约275mg、约270mg、约265mg、约260mg、约255mg、约250mg、约245mg、约240mg、约235mg、约230mg、约225mg、约220mg、约215mg、约210mg、约205mg、200mg、约195mg、约190mg、约185mg、约180mg、约175mg、约170mg、约165mg、约160mg、约155mg、约150mg、约145mg、约140mg、约135mg、约130mg、约125mg、约120mg、约115mg、约110mg、约105mg、约100mg、约95mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约65mg、约60mg、约55mg和约50mg的上限之间的根据本文任何实施方案的化合物。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至150mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至250mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至350mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至450mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg。将理解的是,本公开的药物制剂不需要必然含有在治疗紊乱中有效的化合物的全部量,因为可以通过施用多个分剂量的这样的药物制剂来达到这样的有效量。可以根据每天1次至4次(如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次)的方案施用化合物。

[0101] 术语“组织”指统一执行特定功能的相似特化的细胞的任何集合。

[0102] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”或“治疗(treating)”指治疗性治疗和预防性(prophylactic或preventative)措施两者,其中目的是使免受(部分地或完全地)或减缓(例如,减轻或延缓)不期望的生理病况、紊乱或疾病的发作,或者获得有益的或期望的临床结果(如部分恢复或全部恢复、或者抑制已经变得异常或将变得异常的参数、值、功能或结果的下降)。为了本公开的目的,有益的或期望的临床结果包含(但不限于)症状的缓和;病况、紊乱或疾病发展的程度或活力或速率的减弱;病况、紊乱或疾病状态的稳定(即,不恶化);病况、紊乱或疾病的发作延迟或进展减缓;病况、紊乱或疾病状态的改良;以及缓解(无论是部分还是全部)(无论是否转化成实际临床症状的立即减轻,或者病况、紊乱或疾病的加剧或改善)。治疗寻求引起临床上显著的响应,而无过度水平的副作用。治疗还包含与如果不接受治疗的预期存活相比延长存活。全世界有500万人患有帕金森病。帕金森病的症状使人衰弱,并对患者的生活质量产生不利影响,但目前还不存在治疗帕金森病的疾病改善疗法;因此,存在巨大的未满足的发现和开发针对帕金森病的有希望的疾病改善疗法的需求。σ-2调节剂防止α-突触核蛋白寡聚物诱导的神经元功能障碍。

[0103] 由α-syn聚集体组成的α-突触核蛋白(α-syn)病理学,路易体,很早就被鉴别为帕金森病的主要标志。从那时起,越来越多的人类遗传学证据表明,帕金森病的家族性和散发性形式两种都与编码α-syn的基因SCNA有关。最近,越来越多的证据表明,α-syn的可溶性寡聚物形式,α-syn寡聚物(α-synOs),是帕金森病中存在的一种有毒物质,可以通过多种机制(包含细胞内运输中断、正常自噬中断以及引发突触功能障碍和丧失)导致神经退行性变。α-synOs可以与突触相互作用,并跨突触地传播到解剖学连接的区域,这种传播与帕金森病的Braak分期以及神经元中的路易体和突触病理学有关。临床上大多数α-syn靶向方法都忽略了靶向寡聚物,并且因此迫切需要有效靶向α-synOs的治疗方法。筛选测定已经鉴别出本文公开的化合物,其能够阻断脂质囊泡运输和伴侣介导的自噬中的重组的α-synO诱导的缺陷(LAMP-2A的增加的表达)。这些化合物被鉴别为σ-2受体调节剂。在运输测定中确认了浓度依赖性活性后,使用帕金森病脑源性α-synOs在类似的但更具生理相关性的运输测定中测试了这些化合物,事实上,σ-2调节剂使运输恢复正常。σ-2受体复合物由跨膜蛋白97(TMEM97)和孕激素受体膜组分1(PGRMC1)构成。σ-2受体组分蛋白PGRMC1和TMEM97、α-synOs和控制囊泡追踪和自噬的蛋白(如LC3B)之间的分子相互作用可以形成针对这些观察的基础。重要的是,并且是首次,这些数据表明,小分子选择性σ-2受体调节剂至少可以防止α-synOs对神经元的一些毒性作用。σ-2受体调节剂可以通过多种机制减轻αSynO诱导的神经毒性的体外概念验证研究支持σ-2受体调节剂可能是针对于帕金森病的一种有前途的治疗途径。

[0104] 应用的方法

[0105] 各种实施方案针对治疗神经性疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0106] 在一些实施方案中,神经性疾病选自由年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、躁动性突触核蛋白病、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)痴呆、常染色体显性帕金森病、化学疗法引发的神经病变(CIPN)、非痴呆性认知障碍(CIND)、痴呆、克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、弥漫性路易体病(DLBD)(也称为路易体痴呆(DLB))、以路易体的存在为特征的紊乱或病况、唐氏综合征、运动障碍、癫痫症、额颞型痴呆(FTD)、HIV相关性神经认知紊乱(HAND)、HIV痴呆、亨廷顿病、偶发性LBD、遗传性LBD、路易体吞咽困难、轻度认知障碍(MCI)、多发性硬化、多系统萎缩(MSA)、神经病变(包含但不限于周围神经病变、糖尿病神经病变和视网膜神经病变)、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病(PD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)、精神紊乱(包含但不限于精神分裂症、双相障碍、抑郁、躁狂症、焦虑障碍、创伤后应激障碍、谵妄、进食障碍、孤独症、REM睡眠行为障碍、幻觉、注意力缺陷多动障碍和精神病)、单纯性自主神经衰竭、癫痫、夏-德雷格综合征、纹状体黑质变性、突触核蛋白病、创伤性脑损伤(TBI)、组合的阿尔茨海默病和帕金森病和/或MSA、血管性痴呆、与α-突触核蛋白的异常表达、稳定性、活性和/或细胞加工相关的疾病、紊乱或病况,以路易体的存在为特征的疾病、紊乱或病况,及其组合组成的组。

[0107] 各种实施方案针对治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0108] 一些实施方案针对治疗帕金森病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0109] 一些实施方案针对治疗亨廷顿病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0110] 一些实施方案针对治疗弥漫性路易体病(DLBD)(也称为路易体痴呆(DLB))的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0111] 一些实施方案针对防止神经元细胞中细胞死亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0112] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以预防神经系统疾病中的细胞功能障碍。在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以防止与神经性疾病相关的细胞功能障碍。在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以防止与神经性疾病相关的细胞功能障碍,其中细胞功能障碍可以通过暴露于Aβ寡聚物、氧化性应激和补体C3的活性引起。在一些实施方案中,神经性疾病选自年龄相关性记忆障碍(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、躁动性突触核蛋白病、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)痴呆、常染色体显性帕金森病、化学疗法引发的神经病变(CIPN)、非痴呆性认知障碍(CIND)、痴呆、克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、弥漫性路易体病(DLBD)(也称为路易体痴呆(DLB))、以路易体的存在为特征的紊乱或病况、唐氏综合征、运动障碍、癫痫症、额颞型痴呆(FTD)、HIV相关性神经认知紊乱(HAND)、HIV痴呆、亨廷顿病、偶发性LBD、遗传性LBD、路易体吞咽困难、轻度认知障碍(MCI)、多发性硬化、多系统萎缩(MSA)、神经病变(包含但不限于周围神经病变、糖尿病神经病变和视网膜神经病变)、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病(PD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)、精神紊乱(包含但不限于精神分裂症、双相障碍、抑郁、躁狂症、焦虑障碍、创伤后应激障碍、谵妄、进食障碍、孤独症、REM睡眠行为障碍、幻觉、注意力缺陷多动障碍和精神病)、单纯性自主神经衰竭、癫痫、夏-德雷格综合征、纹状体黑质变性、突触核蛋白病、创伤性脑损伤(TBI)、组合的阿尔茨海默病和帕金森病和/或MSA、血管性痴呆、与α-突触核蛋白的异常表达、稳定性、活性和/或细胞加工相关的疾病、紊乱或病况,以路易体的存在为特征的疾病、紊乱或病况,及其组合。

[0113] 在一些实施方案中,氧化性应激造成细胞损伤。在一些实施方案中,细胞损伤选自由下列组成的组:细胞毒性、脂质过氧化、羰基形成、活性氧类的形成、线粒体膜电位的变化、线粒体质量的变化、线粒体功能的变化、自噬通量的变化、溶酶体完整性的丧失、溶酶体活性的变化、光感受器外段(POS)运输的缺陷、毒性大分子的积累、轴突损害、细胞衰老、细胞凋亡和细胞死亡。

[0114] 一些实施方案针对防止细胞毒性的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0115] 一些实施方案针对防止溶酶体活性的变化的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0116] 一些实施方案针对防止自噬通量的变化的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0117] 一些实施方案针对防止细胞死亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0118] 一些实施方案针对防止细胞凋亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0119] 一些实施方案针对防止补体C3功能障碍的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0120] 在一些实施方案中,补体C3功能障碍造成细胞损伤。在一些实施方案中,细胞损伤选自由细胞死亡、跨上皮电阻(TEER)的缺陷以及RPE障碍的缺陷组成的组。

[0121] 一些实施方案针对防止炎症的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0122] 一些实施方案针对减缓神经系统疾病的进展的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

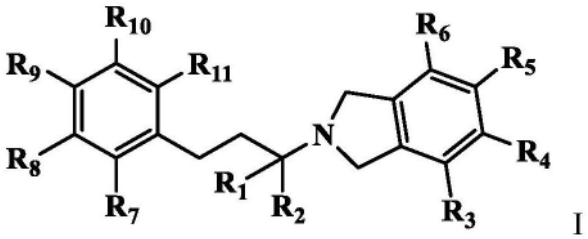
[0123] 一些实施方案针对防止神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0124] 一些实施方案针对减缓与神经系统疾病相关的症状的进展的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0125] 用于本发明中的化合物

[0126] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物是选自由下列组成的组的化合物:

[0127] A:式I的化合物,

[0128] 

I

[0129] 或其药学上可接受的盐:

[0130] 其中:

[0131] R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0132] R_3、R_4、R_5和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、$CONR'_2$、NC(O)R'、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

[0133] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

[0134] 或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0135] R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中存在R',每个R'各自独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$;

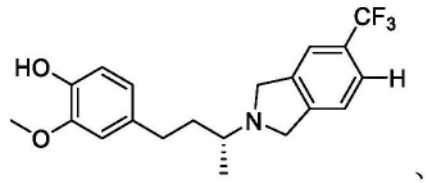
[0136] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

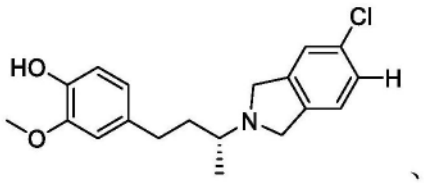
[0137] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

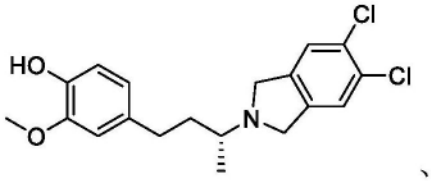
[0138] 每个n独立地为0、1或2;

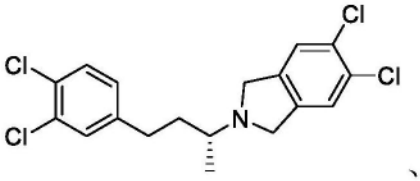
[0139] 附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}不全为H;并且

[0140] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:

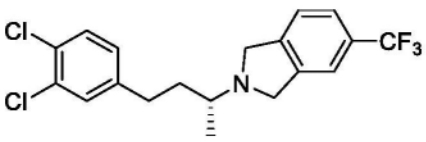
[0141] 

、

、

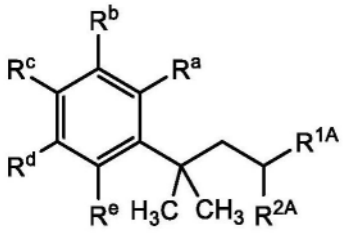
、

、

[0142] 

或者;

[0143] B:式IA的化合物

[0144] 

IA

[0145] 或其药学上可接受的盐:

[0146] 其中:

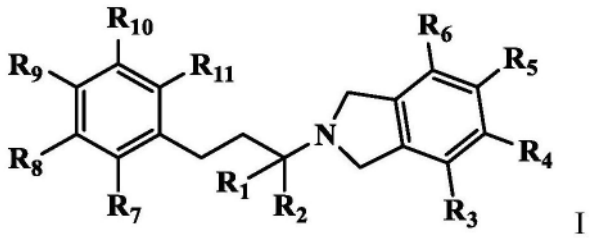
[0147] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代;

[0148] R^{1A}选自由下列组成的组:氢、烷基、苯基或-CH=$C(CH_3)_2$;并且

[0149] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0150] 式I的化合物

[0151] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物选自式I的化合物:

[0152] 

I

[0153] 或其药学上可接受的盐:

[0154] 其中:

[0155] R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0156] R_3、R_4、R_5和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$、其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

[0157] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

[0158] 或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0159] R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基),其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$;

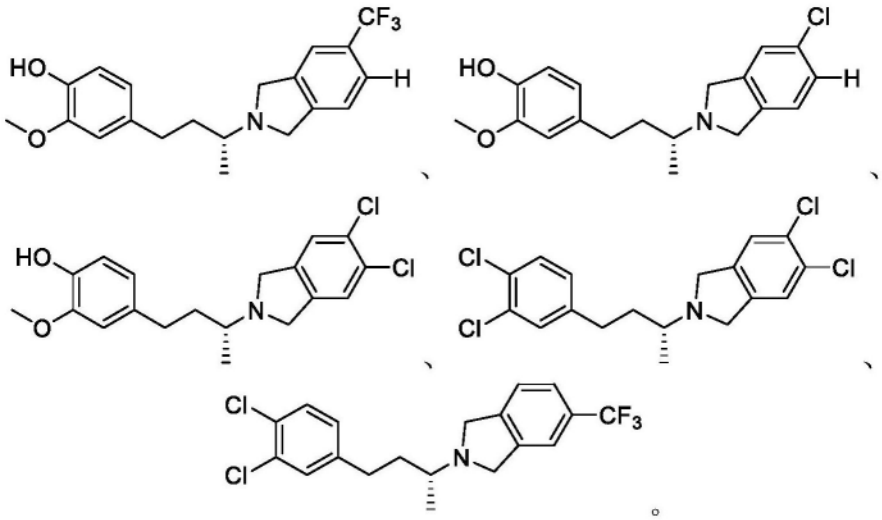
[0160] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0161] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0162] 每个n独立地为0、1或2;

[0163] 附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}不全为H;并且

[0164] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:

[0165] 

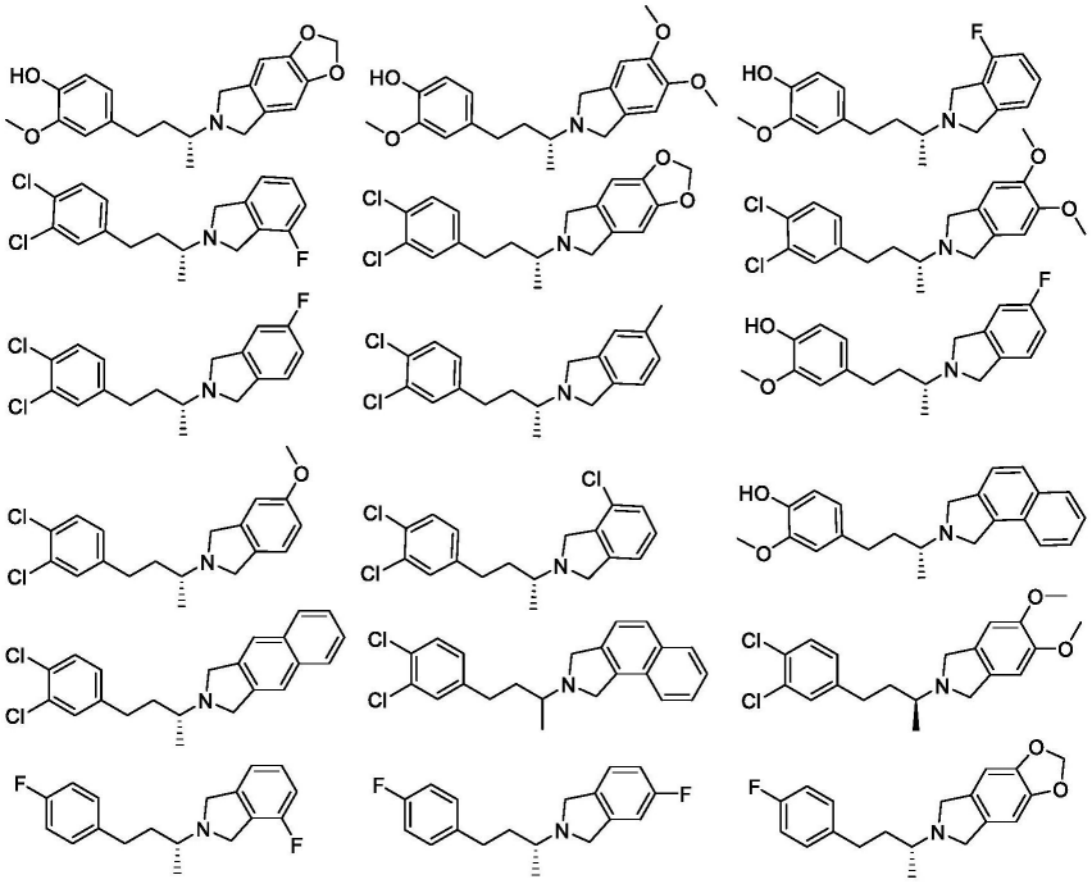
[0166] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式I的化合物或其药学上可接受的

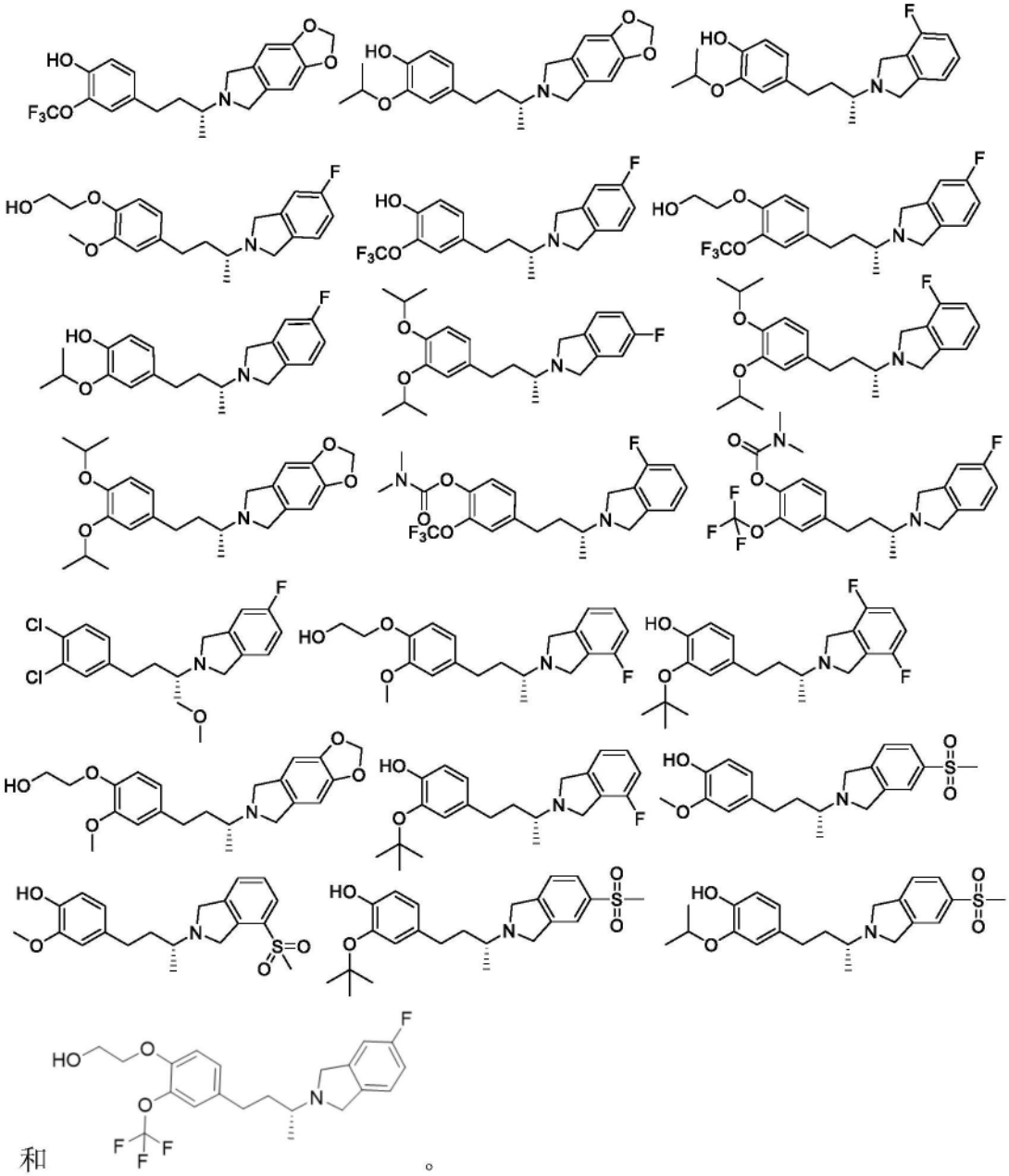
盐,其中R_1和R_2各自独立地选自H或CH_3;R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、O(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、CF_3、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、CO_2R'、C(O)R'、OC(O)N(R')$_2$、$CONR'_2$、NC(O)R'、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$;其中n=0、1或2;R'各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基或芳基,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成5-元或6-元的C_{3-7}环烷基或芳基;或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起构成C_{3-7}环烷基或5-或6-元的芳基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;并且R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自H、OH、CH_3、CH_2CH_3、F、Cl、CF_3、OCF_3、C_1-C_6卤代烷基、OCH_3、O(C_1-C_6烷基)、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、烷基芳基、CO_2R'、$CONR'_2$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中n=0、1或2;R'各自独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基或C_1-C_6烷氧基。

[0167] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物,用于本发明中的化合物为式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_7、R_{10}、R_{11}各自为H;R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、$S(O)_nR'$、C(O)R',其中n=2,且R'选自CH_3、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基;R_8选自OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或$OC(CH_3)_3$;并且R_9为OH。

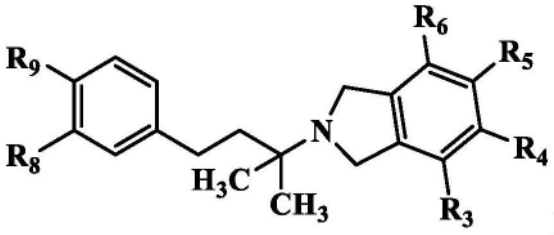
[0168] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0169]



[0170] 
和 。

[0171] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐:

[0172] 
II,

[0173] 其中R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地选自由下列组成的组:H、Cl、F、OH、CH_3、C_1-C_6烷基、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、OC_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、CO_2R'、$CONR'_2$、$NC(O)R'$、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、$C(O)R'$、$OC(O)N(R')_2$或$C(O)NH(C_1$-C_4烷基),其中n=0、1或2;且R'各自独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳

基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)或NH(C_1-C_4烷基)$_2$,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

[0174] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成6-元芳基;或R_3和R_4连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成6-元芳基;或R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;并且

[0175] R_8和R_9各自独立地选自由下列组成的组:H、Cl、F、OH、CH_3、C_1-C_6烷基、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(CO)R'、OC_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、CO_2R'、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、OC(O)N(R')$_2$或C(O)NH(C_1-C_4烷基);

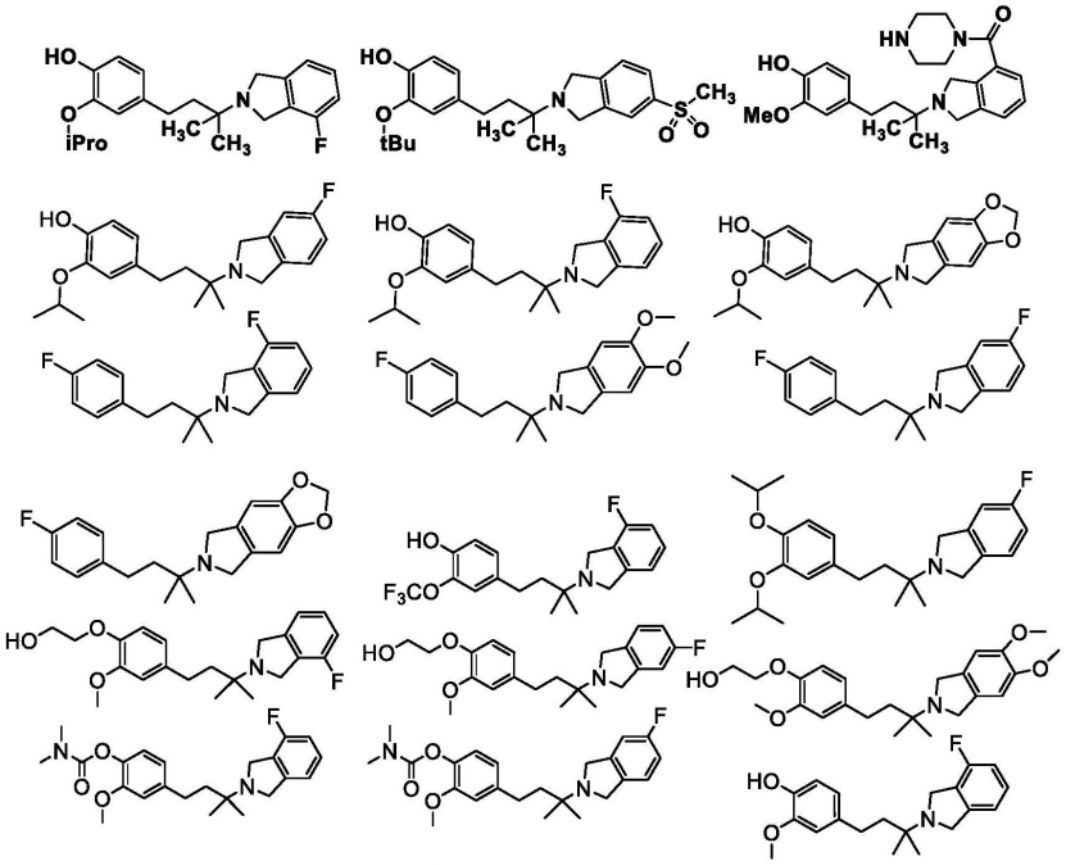
[0176] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,并且R_9和R_{10}各自独立地选自键、C、N、S和O;或R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团。

[0177] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4、R_5和R_6中的至少一个不为H;且R_8和R_9中的至少一个不为H。

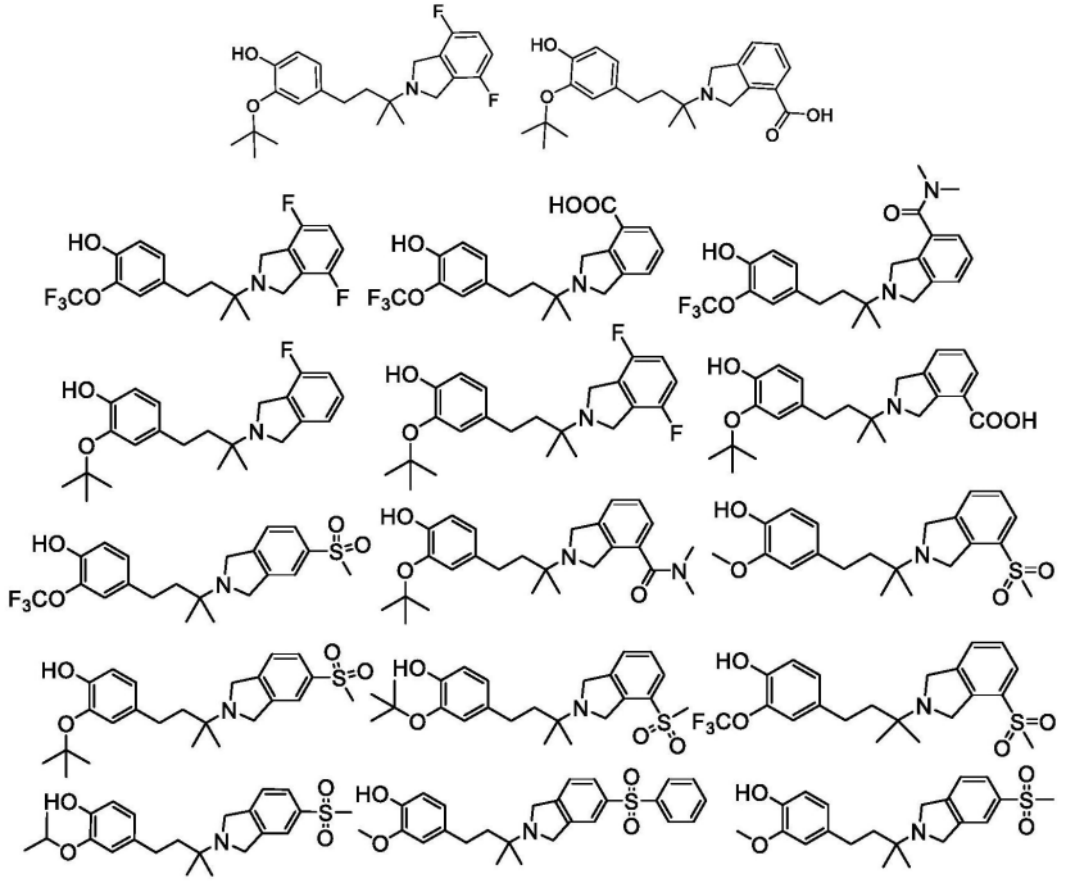
[0178] 在其他的实施方案中,用于本发明中的化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_7、R_{10}、R_{11}各自为H;R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、S(O)$_n$R'、C(O)R',其中n=2,且R'选自CH_3或可选地被取代的哌嗪-1-基、哌啶-1-基或吗啉基,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;R_8选自OH、Cl、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或$OC(CH_3)_3$;并且R_9为OH或Cl。

[0179] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、S(O)$_n$R'、C(O)R',其中n=2,且R'选自CH_3、哌嗪-1-基、哌啶-1-基或吗啉基;R_5和R_6各自为H;R_8选自OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$或$OC(CH_3)_3$;并且R_9为OH。

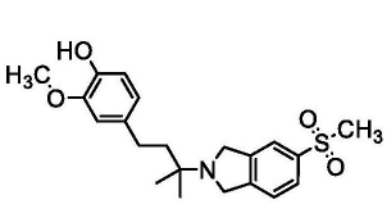
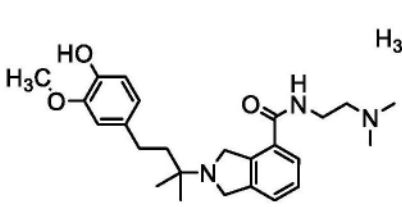
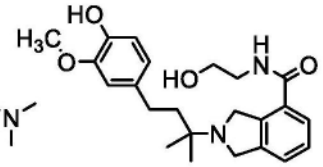
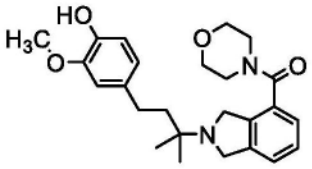
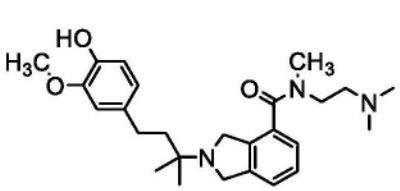
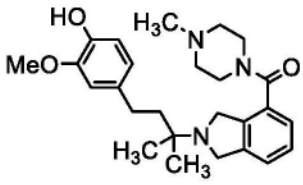
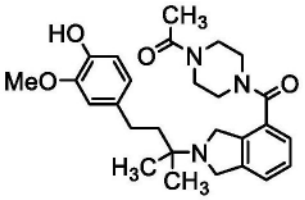
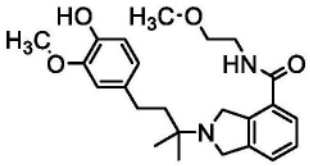
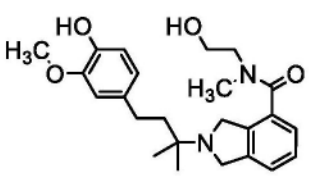
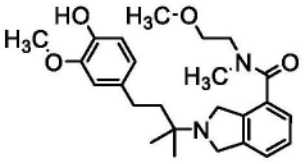
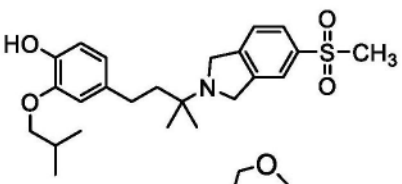
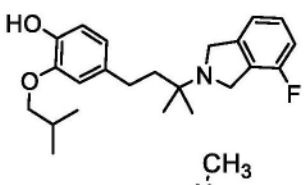
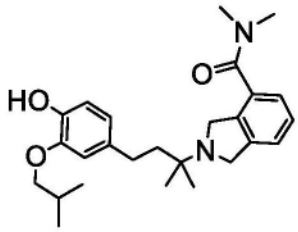
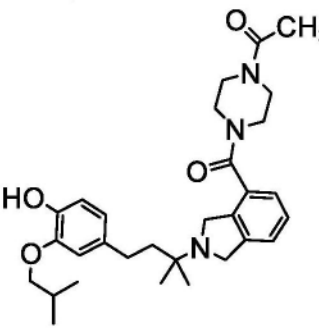
[0180] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐选自由下列组成的组:



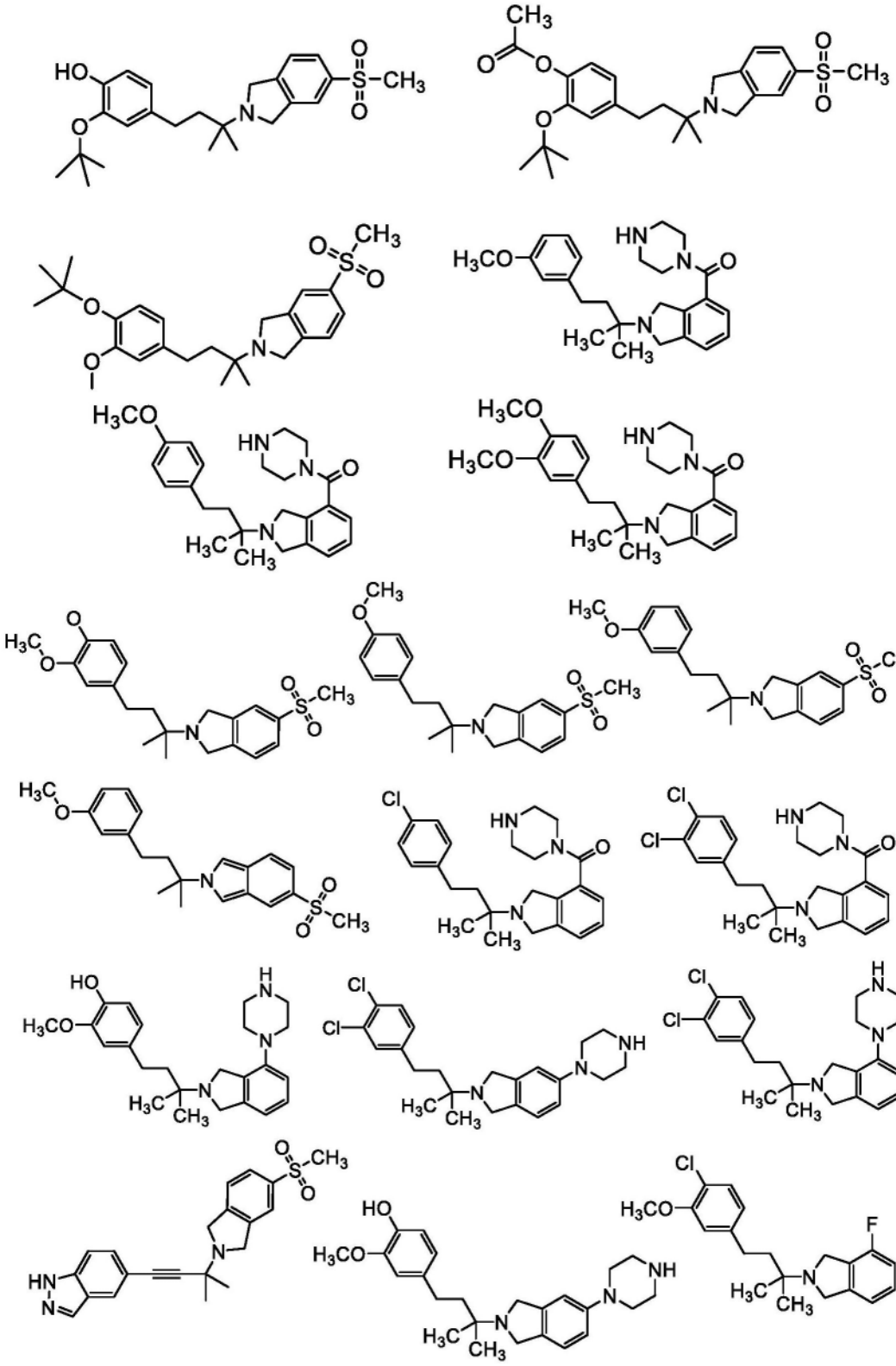
[0181]

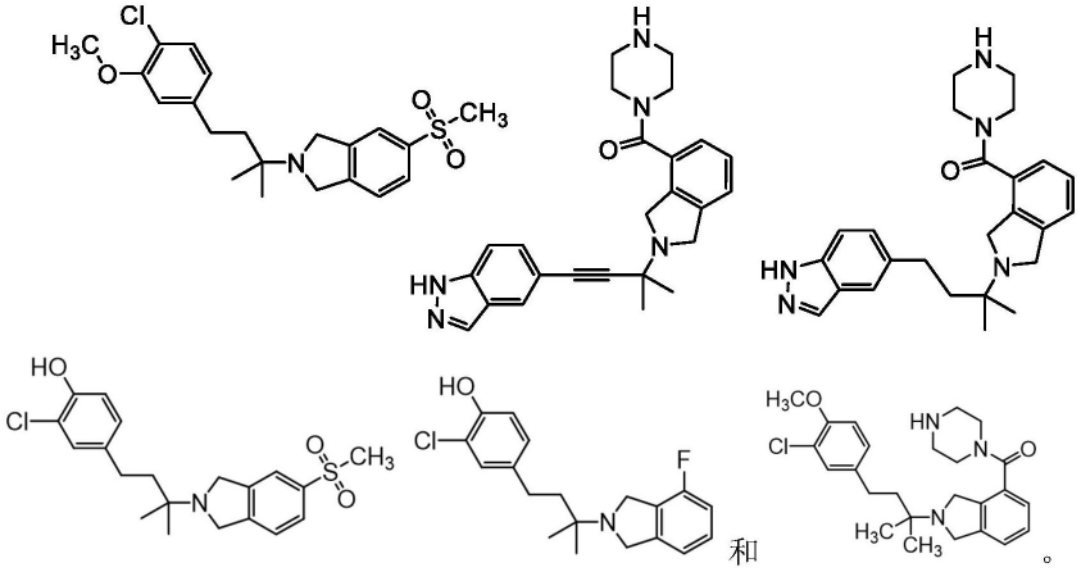


[0182]

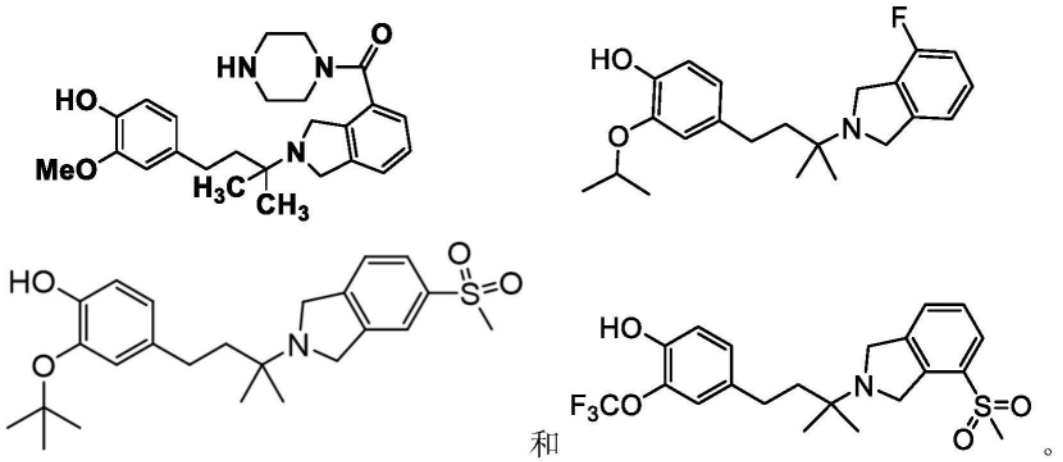















[0183]

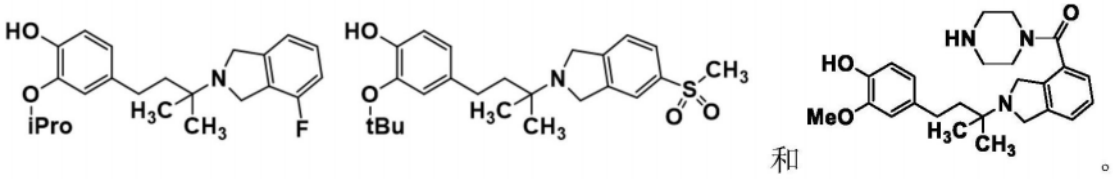


[0184] 

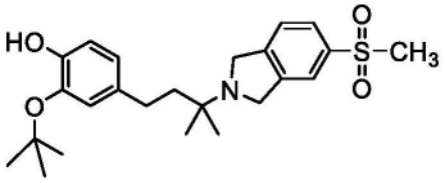
[0185] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐是选自由下列组成的组的化合物:

[0186] 

[0187] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐是选自由下列组成的组的化合物:

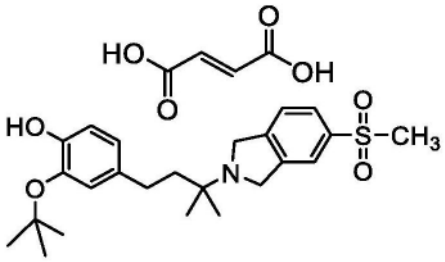
[0188] 

[0189] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为:

[0190] 

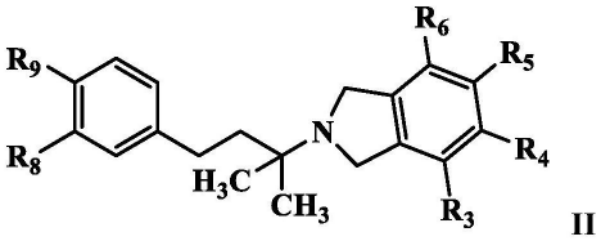
[0191] 或其药学上可接受的盐。

[0192] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为:

[0193] 

[0194] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐为式I的化合物,其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个为如本文所限定的,附带条件是当R_1、R_3、R_6、R_7、R_{10}和R_{11}各自为H;R_2为CH_3;R_8为OCH_3或Cl;且R_9为OH或Cl时,R_4不为Cl或CF_3,且R_5不为Cl或CF_3。

[0195] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式II的化合物:

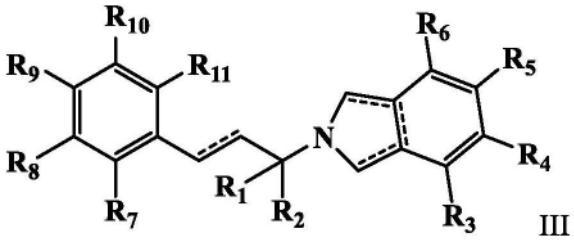
[0196] 

II

[0197] 或其药学上可接受的盐,

[0198] 其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_8和R_9为如本文所描述的。

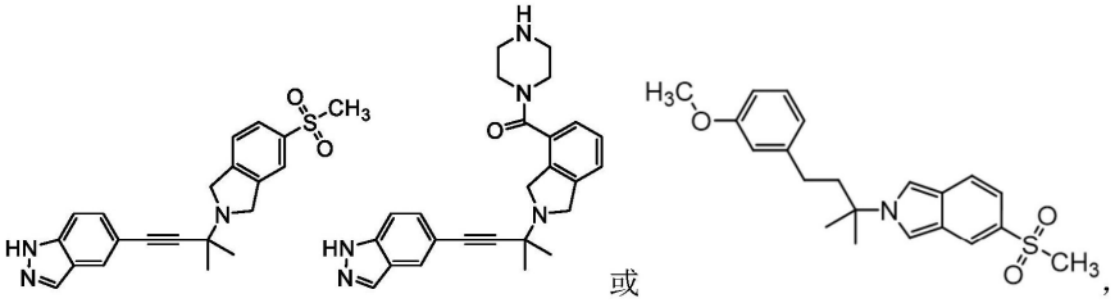
[0199] 在另一实施方案中,用于本发明中的化合物为式III的化合物:

[0200] 

III

[0201] 或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如本文所提供的,且其中每个-----独立地选自单键、双键或三键。

[0202] 在一些方面,用于本发明中的化合物为根据选自由下列组成的组的式III的化合物:

[0203] 

或

[0204] 或其药学上可接受的盐。

[0205] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物的外消旋混合物或对映异构体,其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_8和R_9为如本文所描述的。

[0206] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受

的盐,其中R_8和R_9独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基和羟基C_{1-6}烷氧基。

[0207] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9独立地选自OH和NH(C_{1-4}烷基)。

[0208] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9独立地选自H、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基。

[0209] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9各自独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基且R_1和R_2各自独立地为C_{1-6}烷基。

[0210] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1和R_2各自为甲基。

[0211] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_1和R_2中的一个为甲基且另一个为H。

[0212] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9各自独立地选自OH或C_{1-6}烷氧基且R_1和R_2各自独立地为甲基。

[0213] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9独立地选自H、卤素和C_{1-6}卤代烷基且R_1和R_2各自为甲基。

[0214] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_8和R_9各自独立地选自H、卤素和C_{1-6}卤代烷基。

[0215] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_7和R_{11}各自为H。

[0216] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0217] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0218] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$和C(O)R';其中n=2;R'各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基取代的芳基、烷基芳基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、杂环烷基和杂芳基。

[0219] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$和C(O)R';其中n=2;R'各自独立地为CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基和吗啉-4-基。

[0220] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$和C(O)R';其中n=2;R'各自独立地为CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基和吗啉-4-基;R_8和R_9各自独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基;并且R_1和R_2各自为甲基。

[0221] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3和R_4或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成6-元的环烷基或杂环烷基、芳基或杂芳基环。

[0222] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受

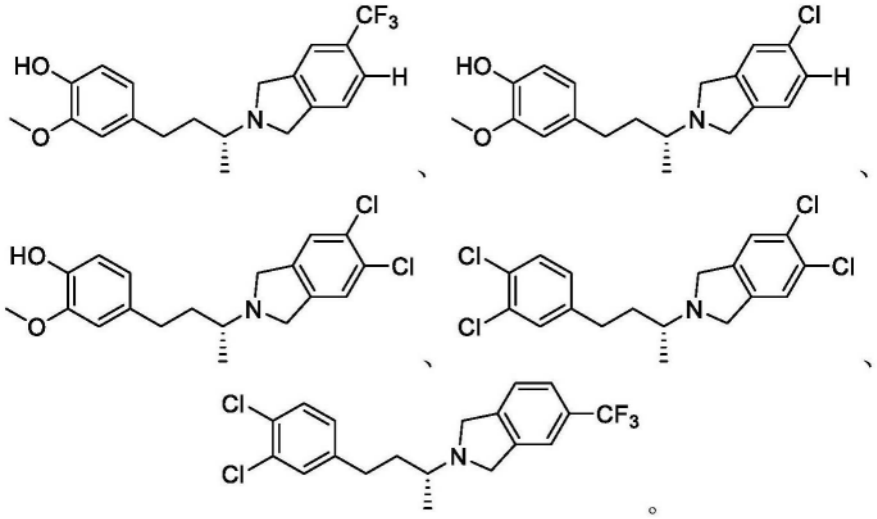
的盐,其中R_3和R_4或R_4和R_5为O,并且连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团。

[0223] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3独立地选自H、OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基。

[0224] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_3和R_4独立地选自H、Cl、F、-OMe、-CF_3、S(O)$_n$R'和C(O)R';其中n=2,且R'各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基和吗啉-4-基;R_8和R_9各自独立地选自OH和C_{1-6}烷氧基。

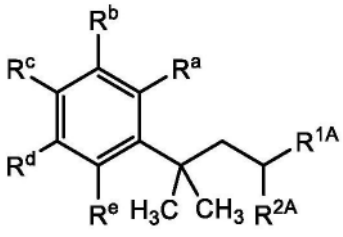
[0225] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2和R^3独立地选自H、OH、Cl、F、-OMe和-CF_3;其中R^7和R^8各自独立地选自H和C_{1-6}烷基;其中R^9为H,且其中R^5和R^6各自独立地选自H和C_{1-6}卤代烷基。

[0226] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的任何式I-III的化合物可能含有移除下列化合物中的一个或更多个的附带条款:

[0227] 

式 IA 的化合物

[0228] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物

[0229] 

IA

[0230] 或其药学上可接受的盐:

[0231] 其中:

[0232] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代;

[0233] R^{1A}选自由下列组成的组:氢、烷基、苯基或-CH=$C(CH_3)_2$;并且

[0234] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0235] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、

R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代。

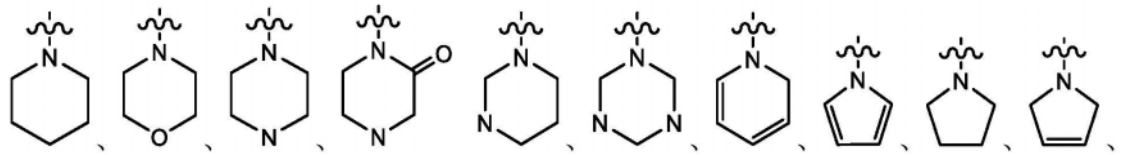
[0236] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、Cl、F和CF_3。

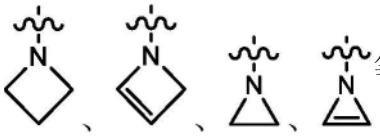
[0237] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代。

[0238] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代。

[0239] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、Cl、F和CF_3。

[0240] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是任何环中含有氮的杂环烷基或杂芳基,其通过氮原子与式IA的脂肪族链结合。在一些实施方案中,例如,R^{2A}是选自下列的可选地被取代的环状氨基基团:

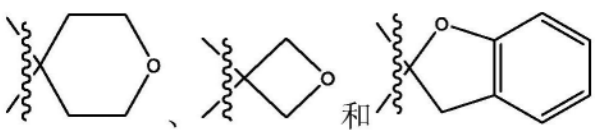




等,其中每个含氮杂环烷基或含氮杂芳基可以可选地用一个或更多个选自下列的取代基取代:羟基、卤素、CF_3、烷氧基、芳氧基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_{10}环烷基或杂环烷基。

[0241] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}选自由下列组成的组:可选地被取代的氮杂环丙基、可选地被取代的吡咯烷基、可选地被取代的咪唑烷基、可选地被取代的哌啶基、可选地被取代的哌嗪基、可选地被取代的氧代哌嗪基和可选地被取代的吗啉基。

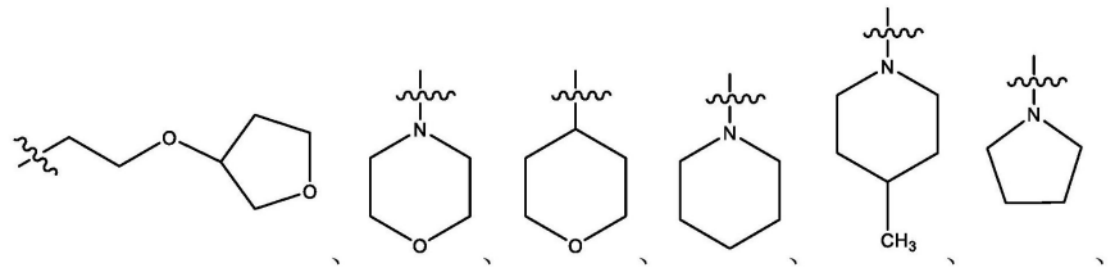
[0242] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中当R^{2A}被取代的环状氨基时,用选自下列的基团代替环状氨基基团中的氢原子中的一个或更多个:烷酰基、烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、芳酰基(aryloyl)、环烷酰基、-OC(O)$NCH(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3。在一些实施方案中,用选自

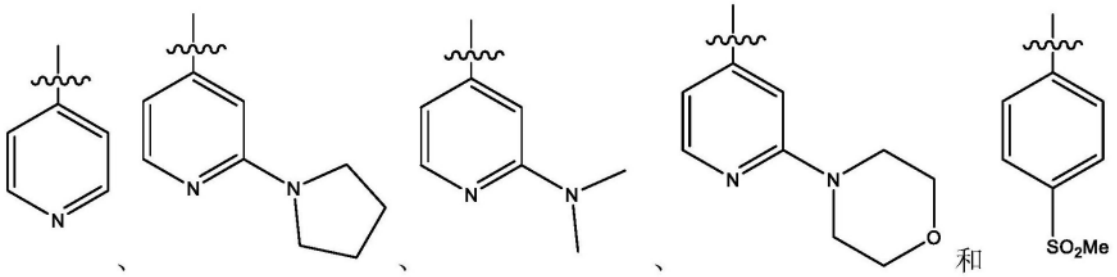


的化合物代替环状氨基基团的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物。

[0243] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是吡咯烷基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的吡咯烷基,取代基选自由烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、羟基和羟烷基组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的吡咯烷基,单个取代基选自由烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、羟基和羟烷基组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的吡咯烷基,单个取代基选自由羟基、羟甲基、甲氧基甲基、甲氧基羰基和甲基组成的组。

[0244] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是哌啶基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的哌啶基,一个或更多个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基,单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基,单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基,单个取代基选自由甲基、异丙基、异丁基、CF_3、羟甲基、羟乙基、(异丙氧基)乙基、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、-$(CH_2)_3OCH_3$、-C(O)OMe、-C(O)OEt、羟基、甲氧基、异丙氧基、苯基氧基、F、乙氧基、苯基、

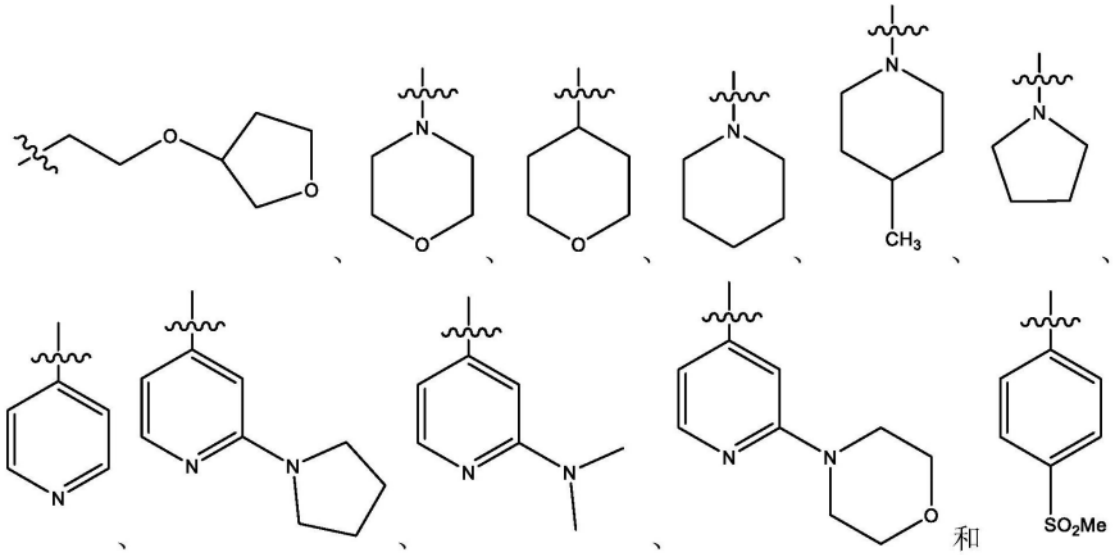
[0245] 



和

[0246] 组成的组。在一些实施方案中,R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用单个取代基取代的被取代的哌啶基,单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯

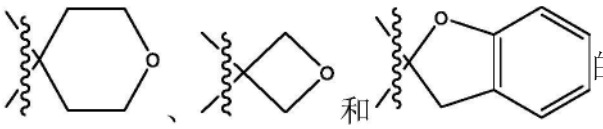
基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由甲基、异丙基、异丁基、CF_3、羟甲基、羟乙基、(异丙氧基)乙基、$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-(CH_2)_3OCH_3$、-C(O)OMe、-C(O)OEt、羟基、甲氧基、异丙氧基、苯基氧基、F、乙氧基、苯基、

[0247] 

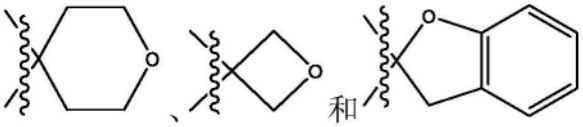
和

[0248] 组成的组。

[0249] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的相同碳上用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代基基团独立地选自由烷氧基烷基、烷基、$-OC(O)NCH(CH_3)_2$、羟基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代基基团独立地选自由烷氧基烷基、烷基、$-OC(O)NCH(CH_3)_2$、羟基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在4号位处用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代基基团选自由羟基和甲基；羟基和乙基；羟基和$-(CH_2)_2OCH_3$；羟基和苯基；甲基和苯基；甲基和$-OC(O)NCH(CH_3)_2$；以及丁基和$-OC(O)NCH(CH_3)_2$组成的组。在一些实施方案中，用选自

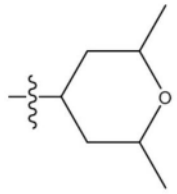
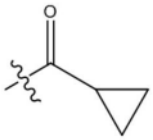
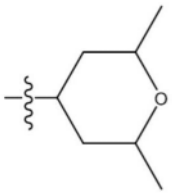
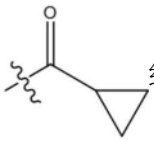


的化合物代替哌啶基的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物。在一些实施方案中，用选自

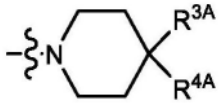


的化合物代替在哌啶基的4号位处的两个氢原子以形成螺环化合物。

[0250] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是哌嗪基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的哌嗪基，一个或更多个取代基选自由烷酰基、烷氧基羰基、芳酰基、环烷酰基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、杂环基、甲基磺酰基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由烷酰基、烷氧基羰基、芳酰基、环烷酰基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、杂环基、甲基磺酰基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH_3$、苯基、$-C(O)CH_3$、-C(O)

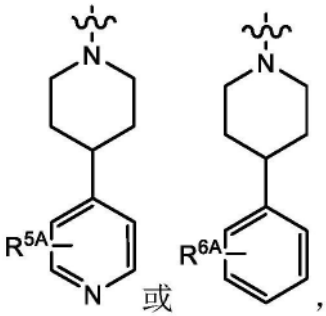
Ph、-SO_2Me、-$SO_2N(CH_3)_2$、、组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是在4号位处用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由-C(O)$OC(CH_3)_3$、-C(O)$OCH_2CH(CH_3)_2$、-C(O)OCH_2CH_3、-C(O)OCH_3、苯基、-C(O)CH_3、-C(O)Ph、-SO_2Me、-$SO_2N(CH_3)_2$、、组成的组。

[0251] 在某些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是下式的被取代的哌啶基：

[0252] 

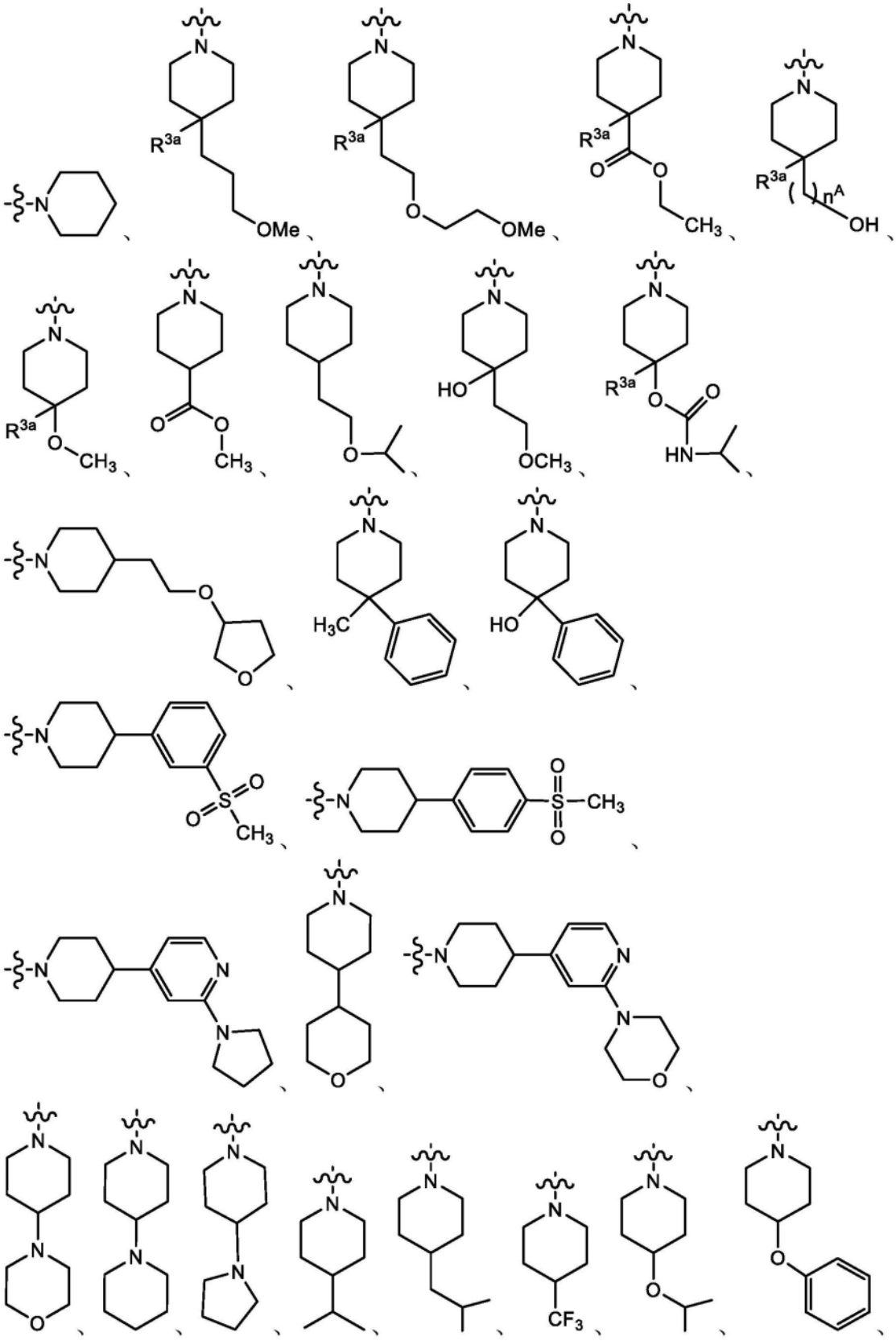
[0253] 其中R^{3A}是氢或C_1-C_8烷基，并且R^{4A}是氢、羟基、卤族元素、CF_3、烷氧基、芳氧基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。

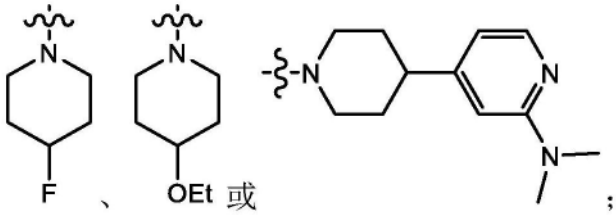
[0254] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

[0255] 

[0256] 其中R^{5A}和R^{6A}中的每个独立地是氢、羟基、磺酰基、二烷基氨基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{5A}是氢、二烷基氨基或C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{5A}是氢、二烷基氨基、吡咯烷基或吗啉基。在一些实施方案中，R^{6A}是磺酰基。在一些实施方案中，R^{6A}是甲基磺酰基。

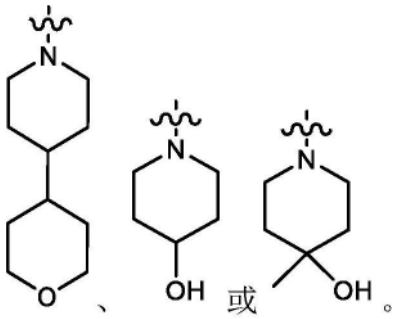
[0257] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

[0258] 



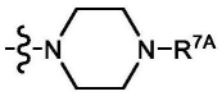
[0259] 其中R^{3a}选自由氢和C_1-C_8烷基组成的组;并且n^A是选自0、1和2的整数。

[0260] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

[0261] 

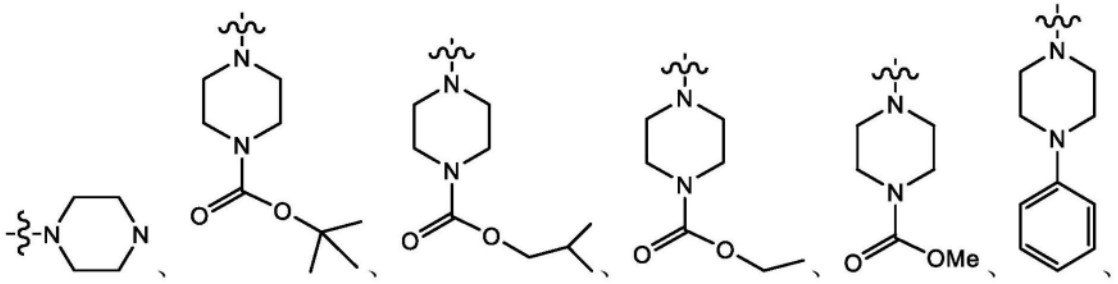
[0262] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是可选地被取代的吗啉基。在一些实施方案中,R^{2A}是吗啉基。

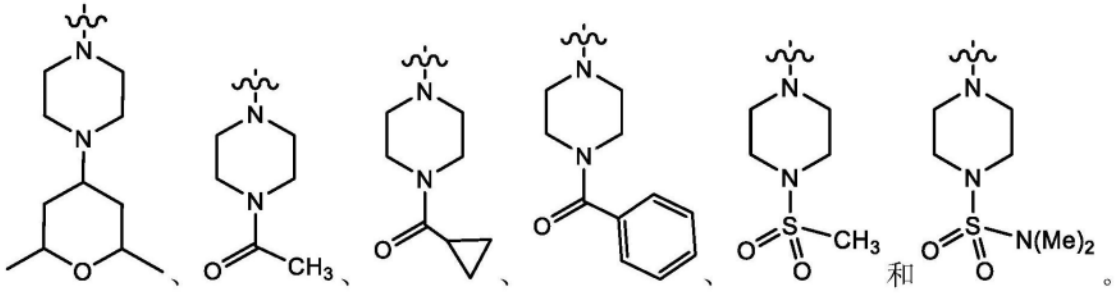
[0263] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是下式的可选地被取代的哌嗪基:

[0264] 

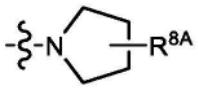
[0265] 其中R^7是氢、羟基、磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、苯甲酰基、环烷基羰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{7A}是磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、苯甲酰基、环烷基羰基、C_5-C_{10}芳基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。

[0266] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

[0267] 

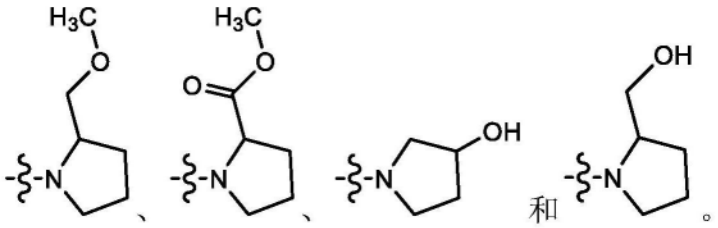
[0268] 

[0269] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是可选地被取代的吡咯烷基:

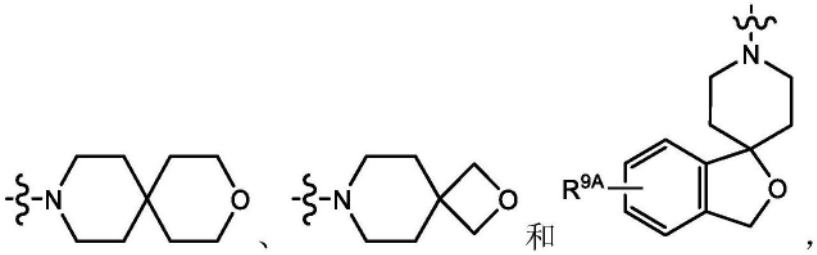
[0270] 

[0271] 其中R^{8A}是氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{8A}是氢、羟基或可选地被取代的C_1-C_{10}烷基。

[0272] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

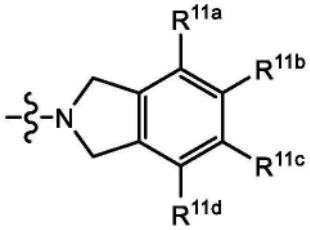
[0273] 

[0274] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是可选地被取代的二环状环或可选地被取代的稠环。例如,在一些实施方案中,R^{2A}选自由下列组成的组:

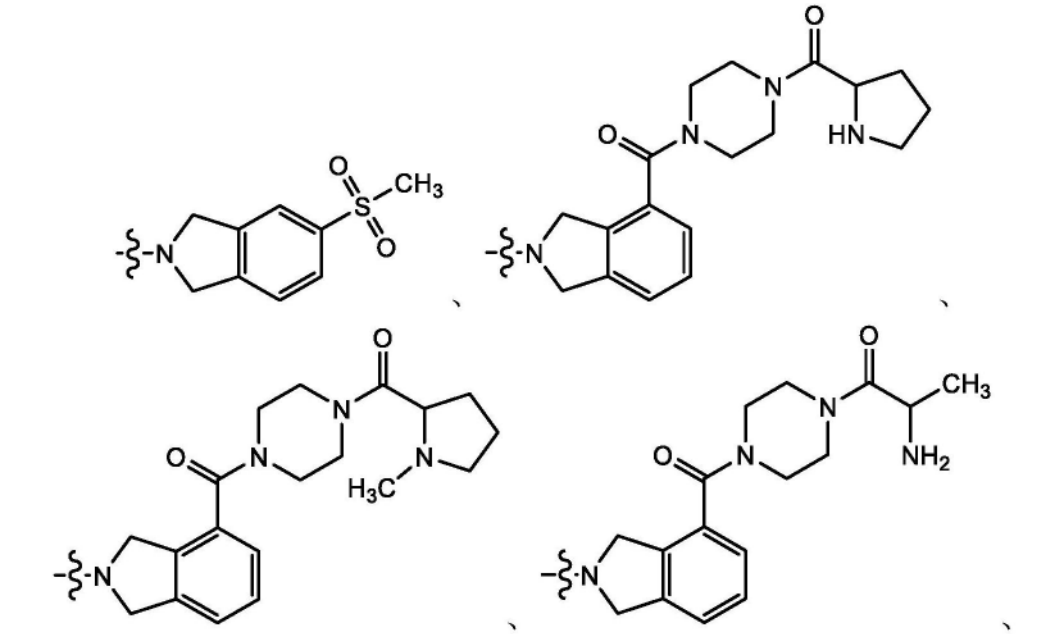
[0275] 

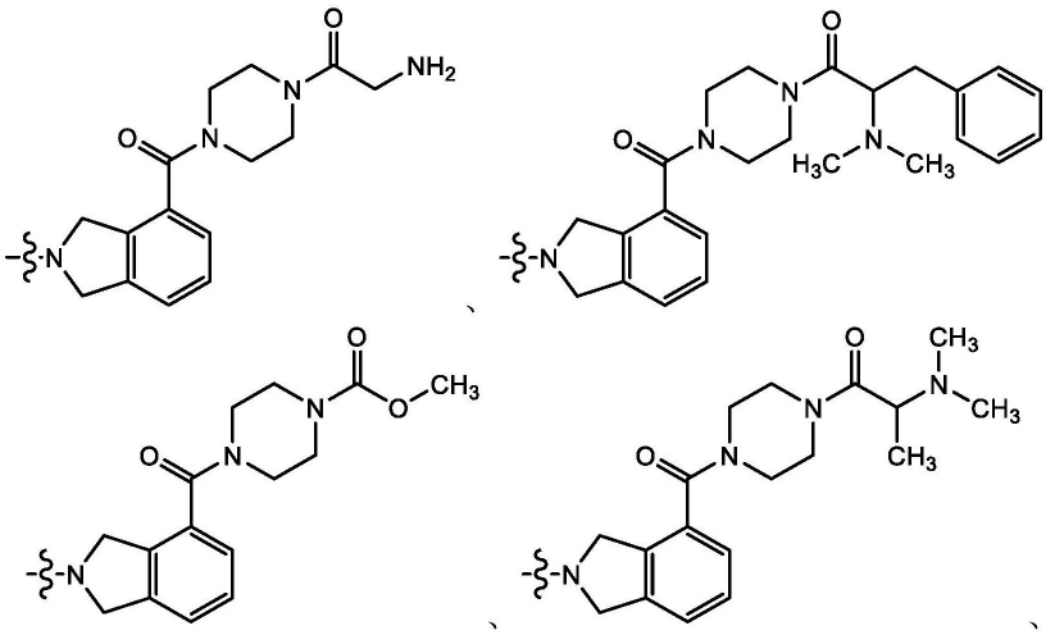
[0276] 其中R^{9A}是氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。

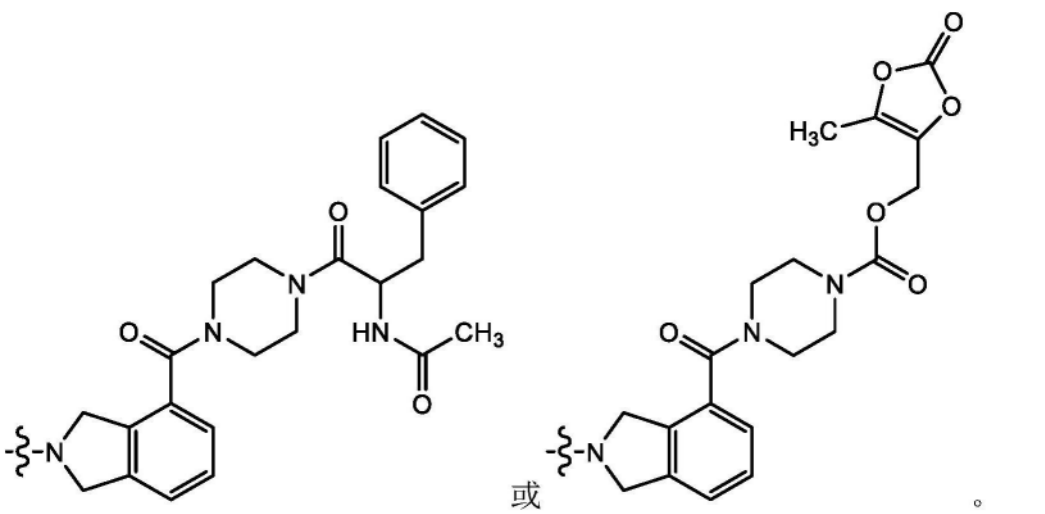
[0277] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

[0278] 

[0279] 其中R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}和R^{11d}中的每个独立地选自氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在特定实施方案中,R^{2A}是:

[0280] 



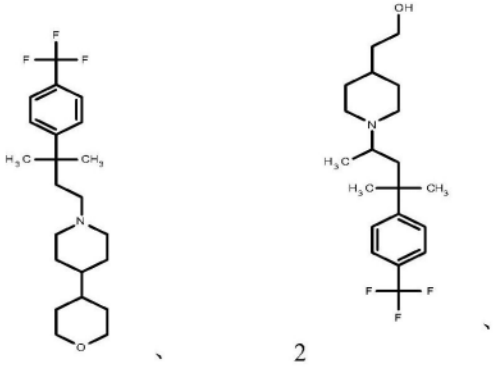
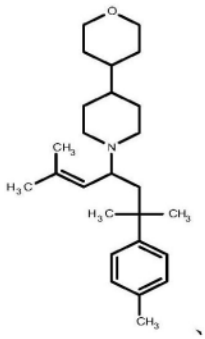
[0281] 

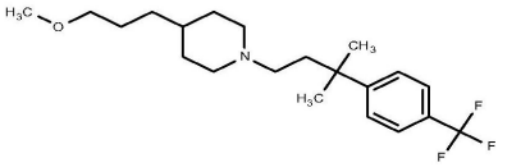
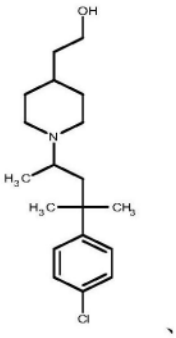
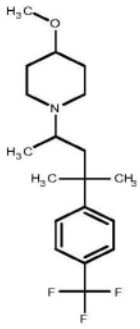
或 。

[0282] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式IA的化合物,其中每个R^a、R^b、R^c、

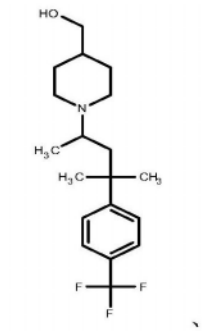
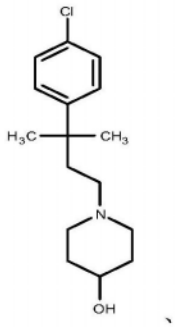
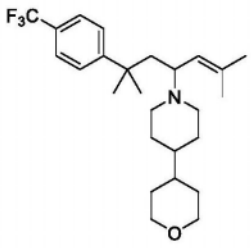
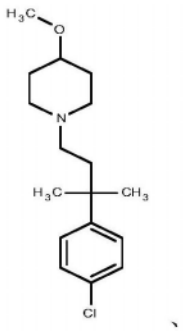
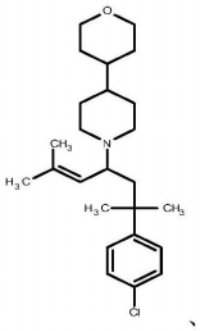
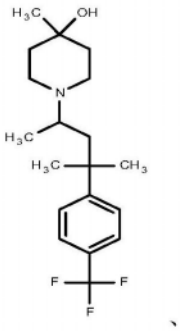
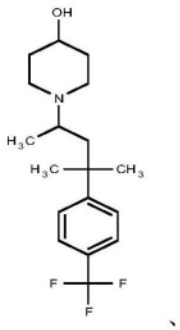
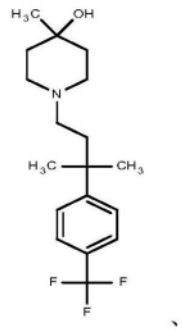
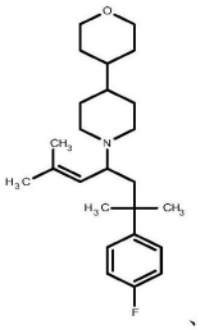
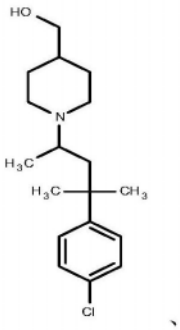
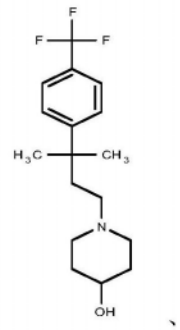
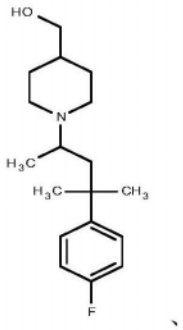
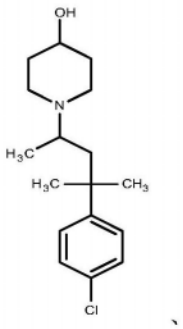
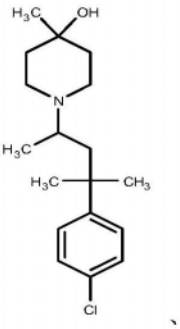
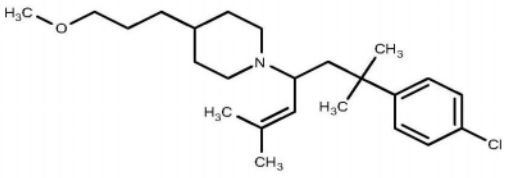
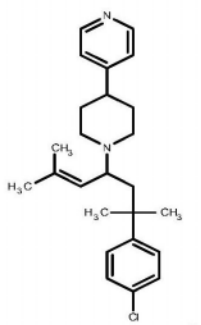
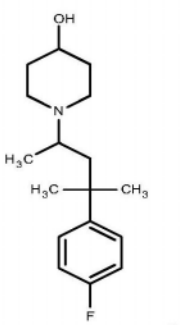
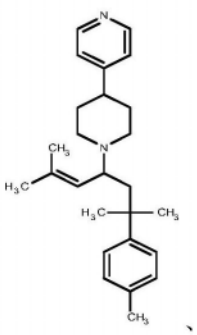
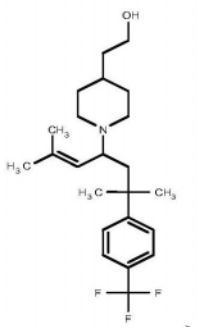
R^d和R^e选自针对R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个的本文公开的任何实施方案;R^{1A}选自针对R^{1A}的本文公开的任何实施方案;并且R^{2A}选自针对R^{2A}的本文公开的任何实施方案。

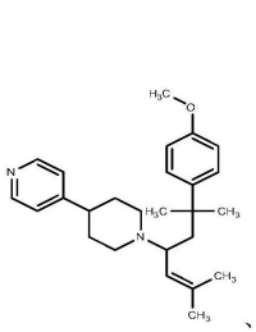
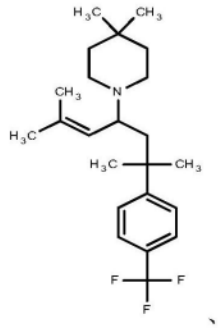
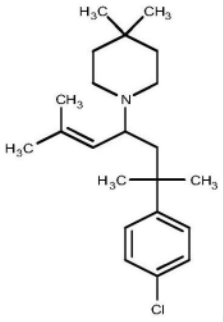
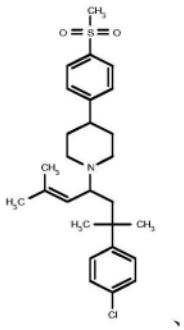
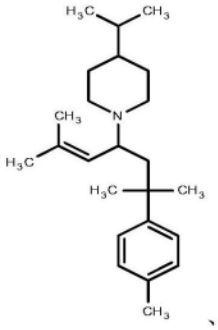
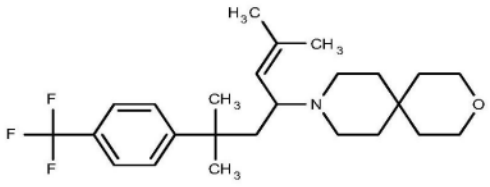
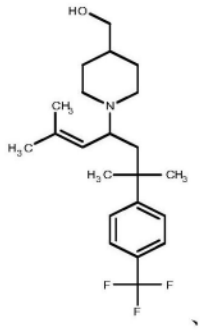
[0283] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

[0284]  、 2 、  、

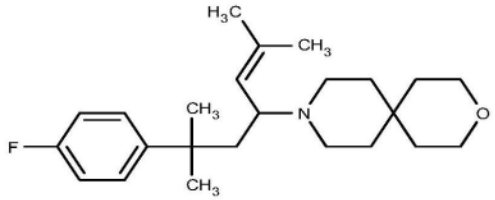
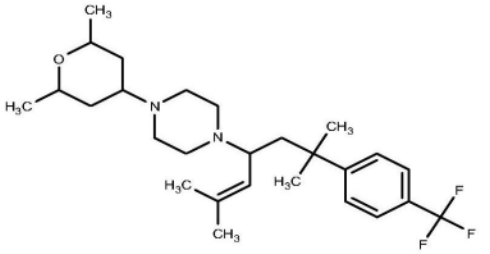
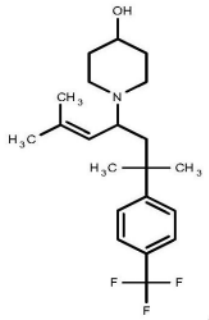
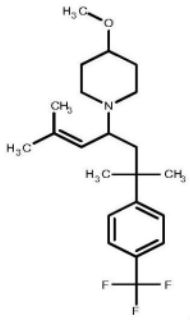
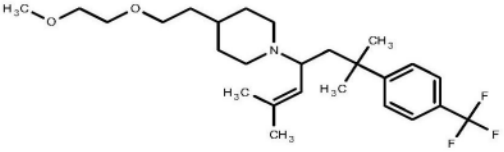
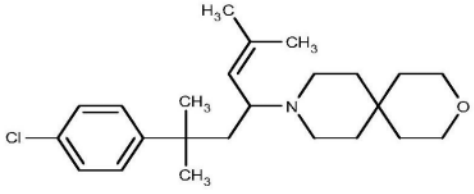
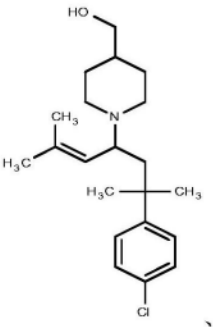
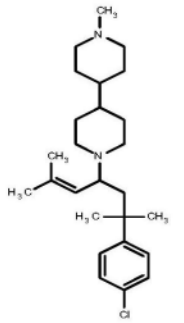
 、  、  、

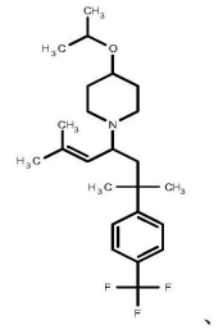
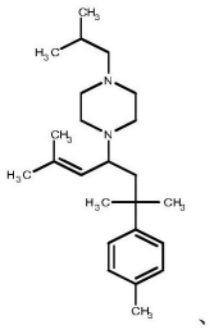
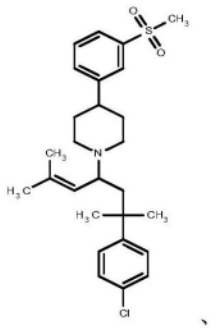
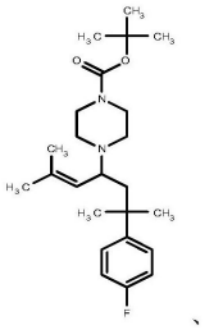
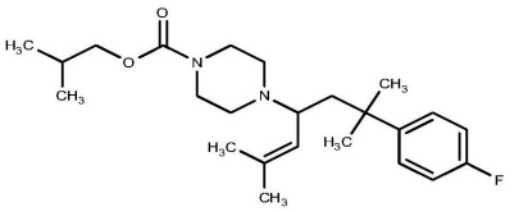
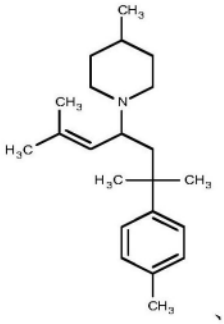
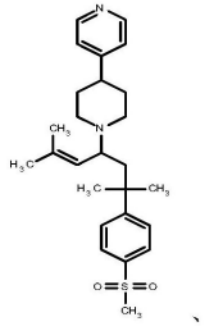
[0285]

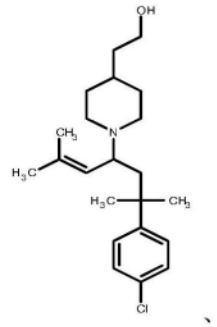
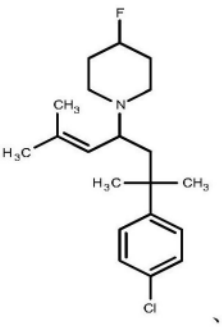
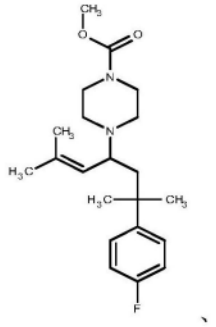
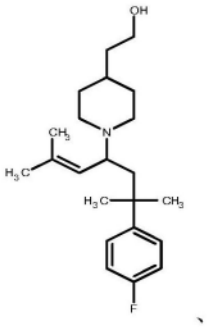
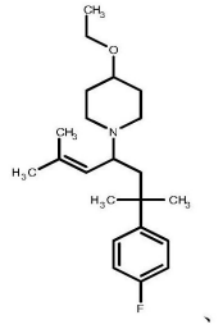
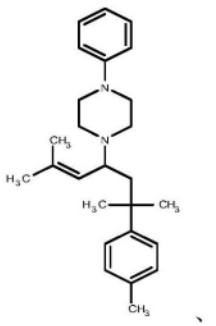
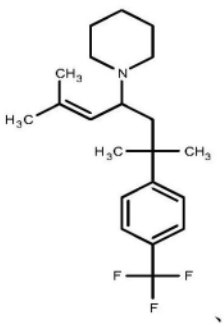
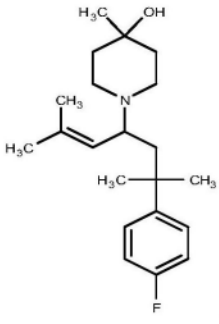








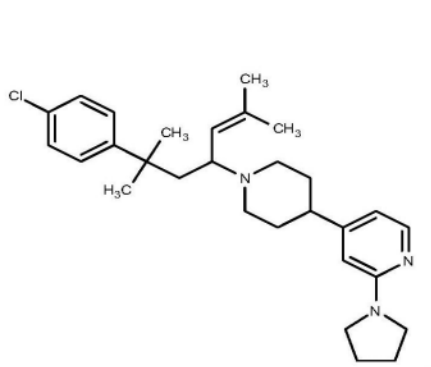
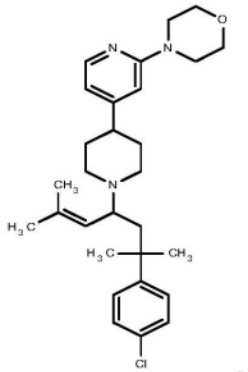
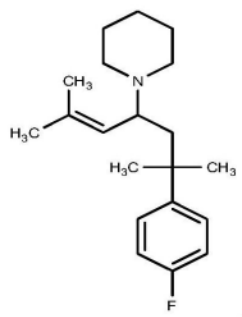
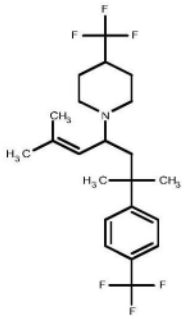
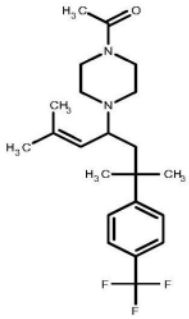
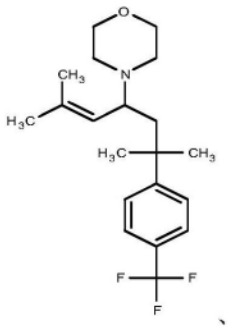
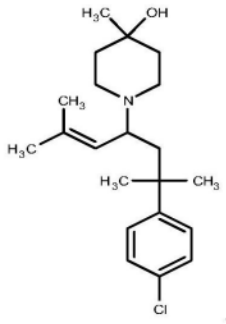
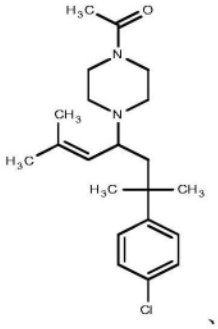
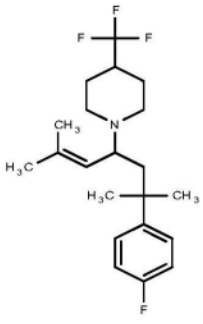
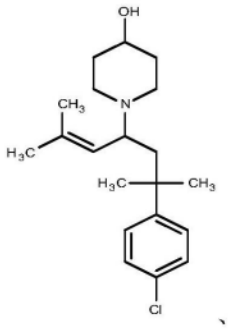
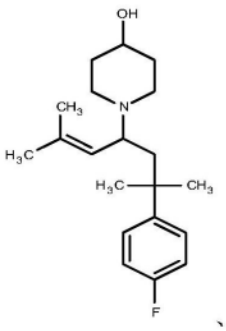
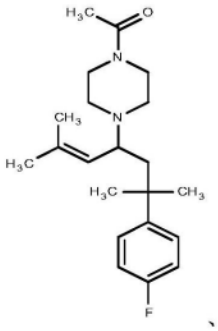
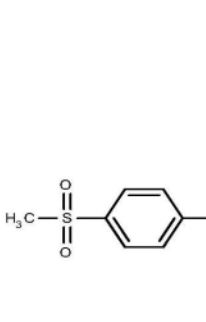
[0286]

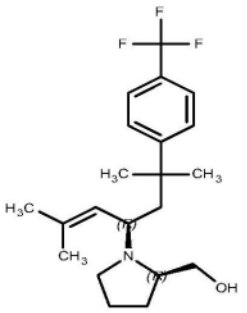
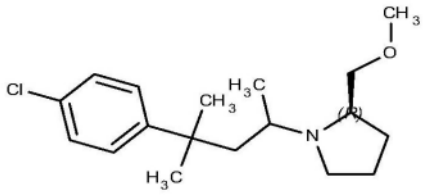
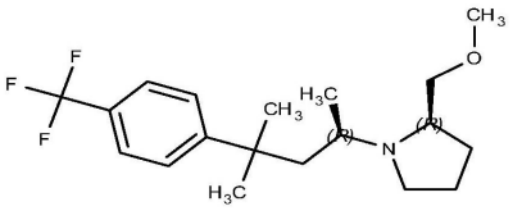
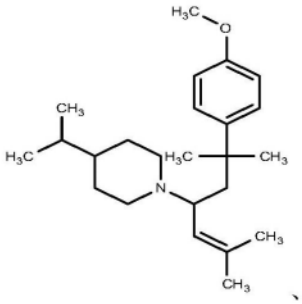
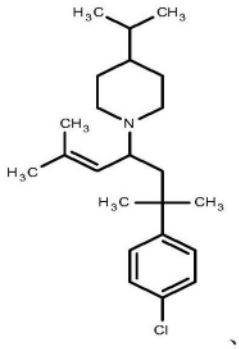
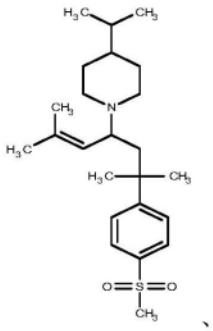
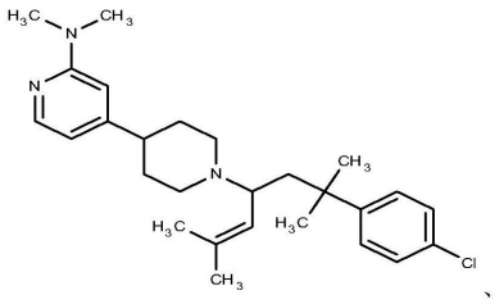
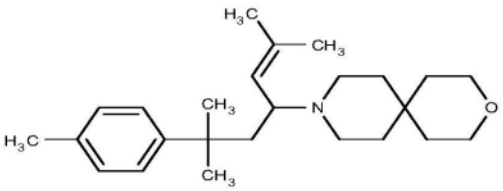
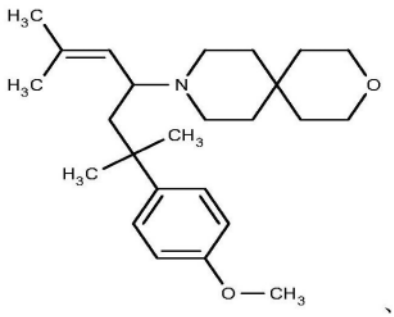
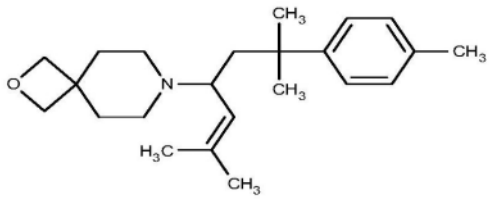









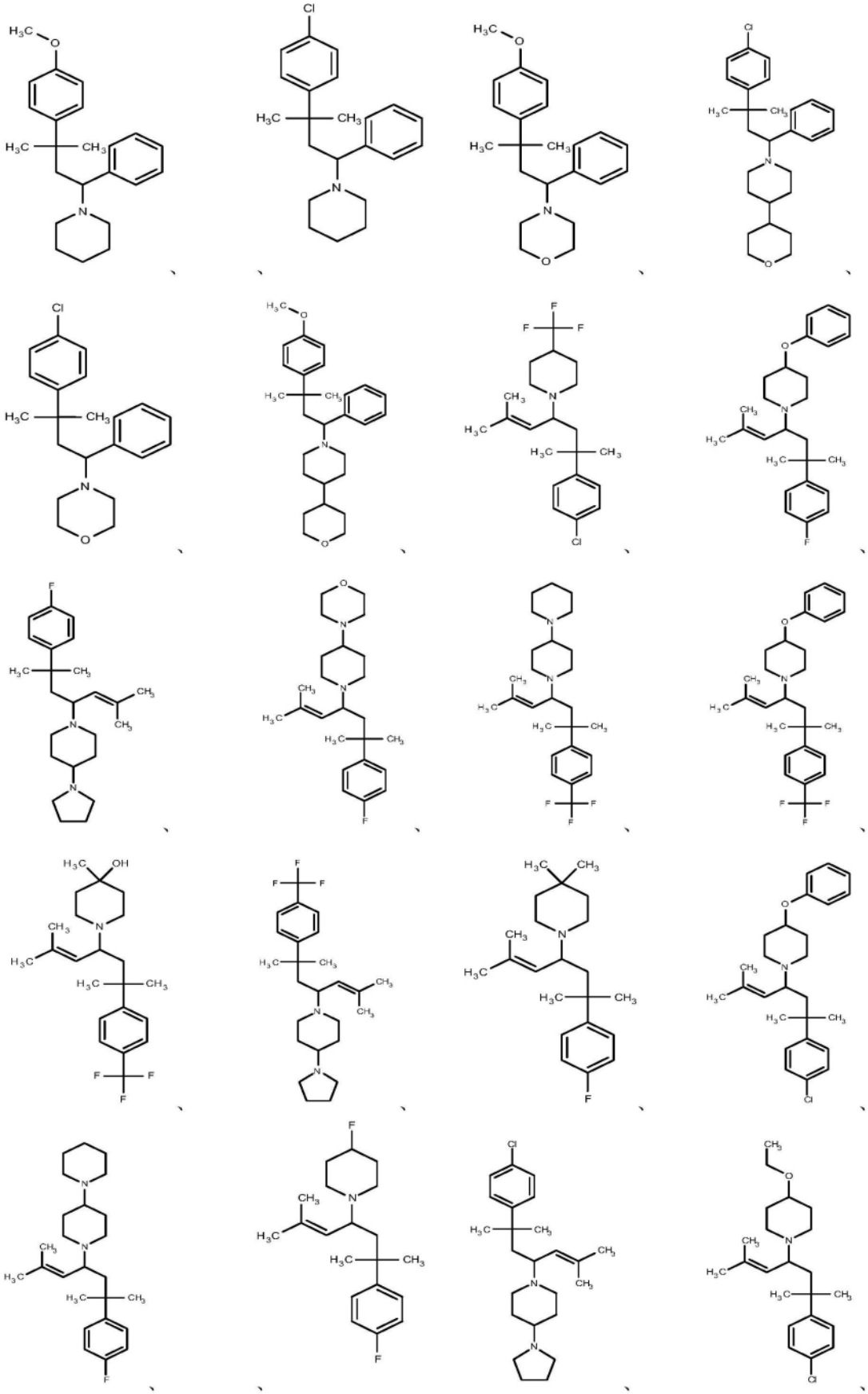
[0287]

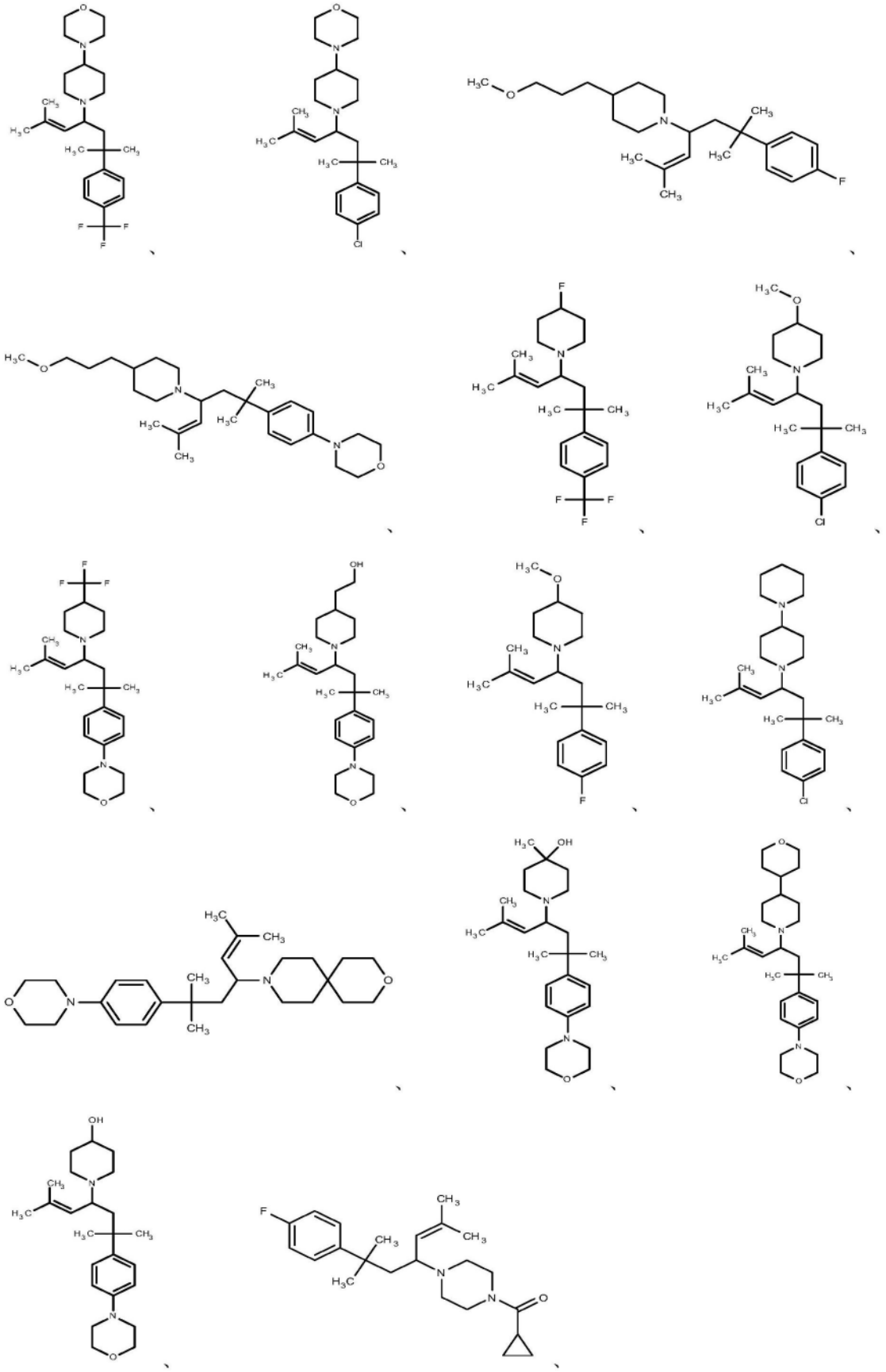









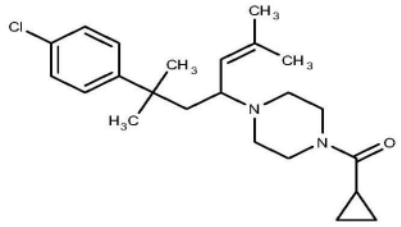
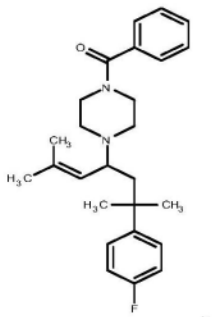
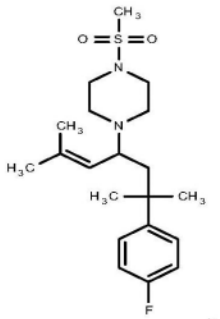
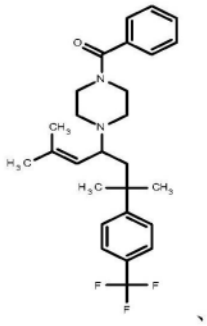
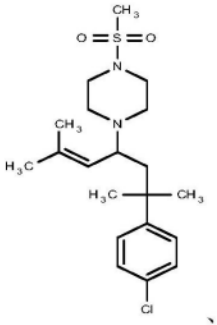
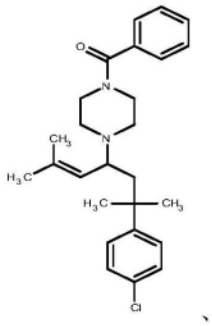
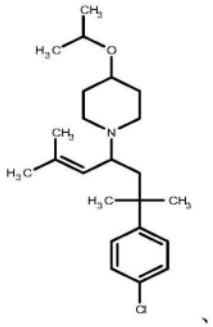
[0288]             

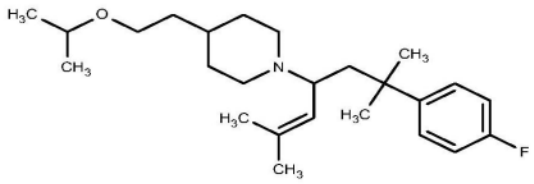
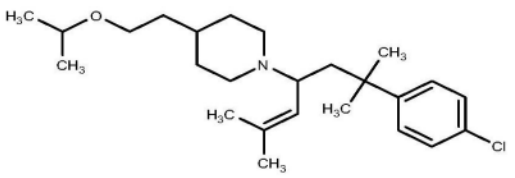
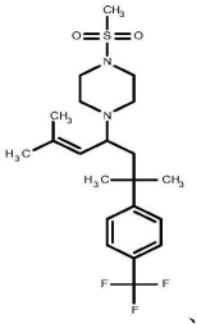
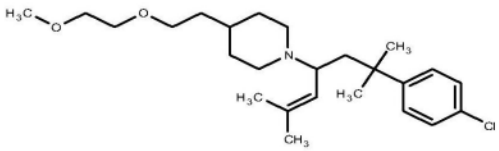
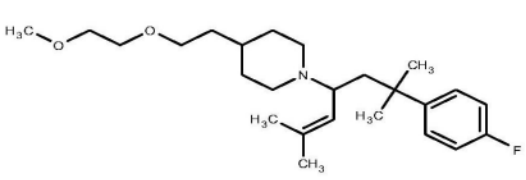
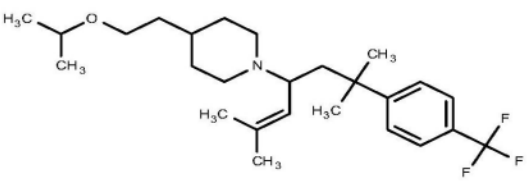
[0289]          

[0290]

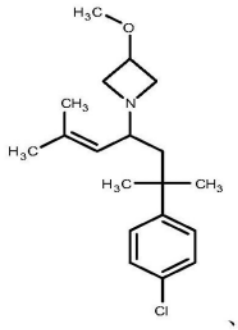
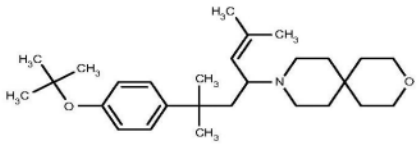
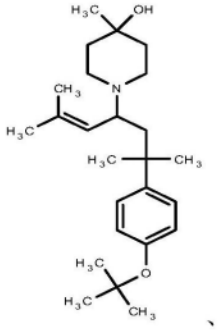
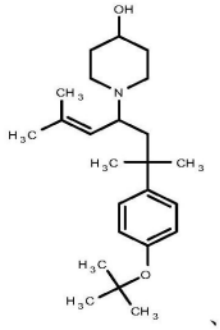
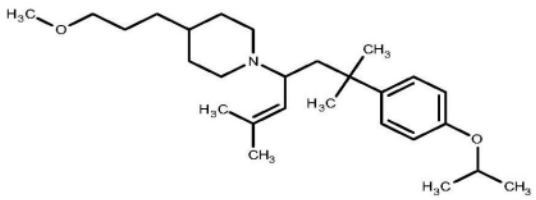
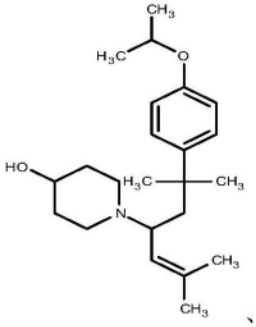
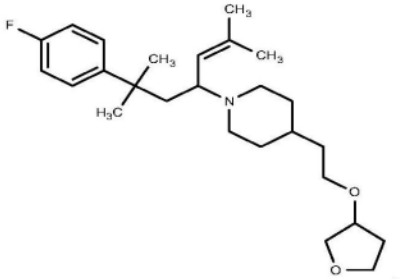
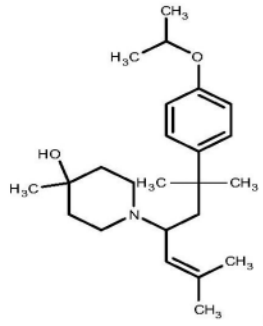
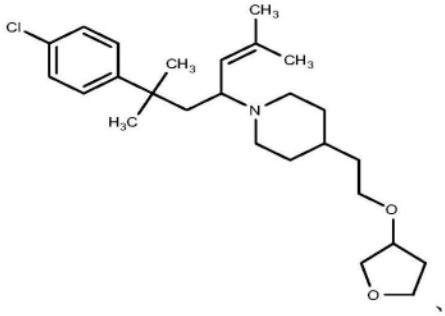
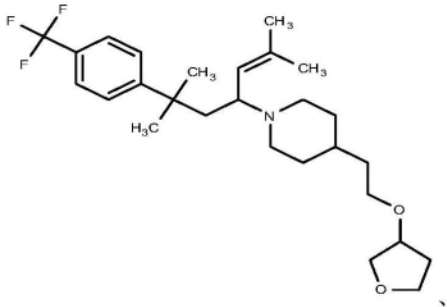
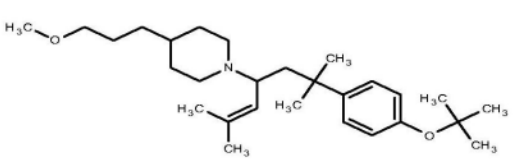


[0291] 

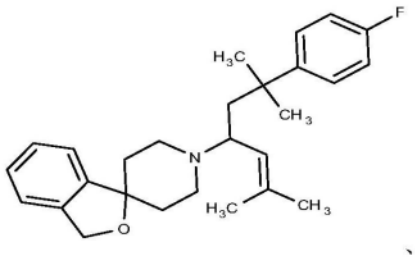
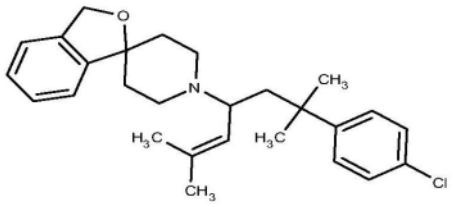
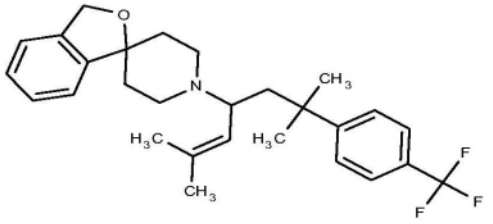
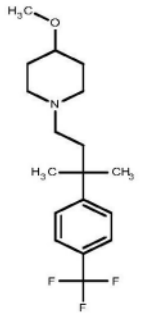
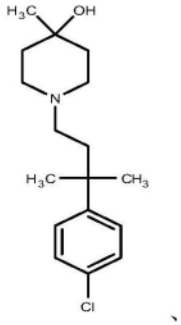
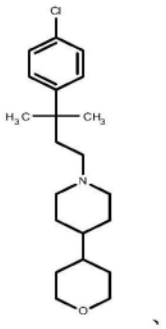
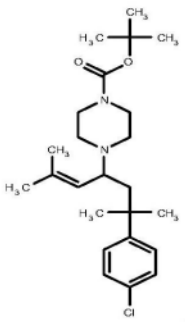
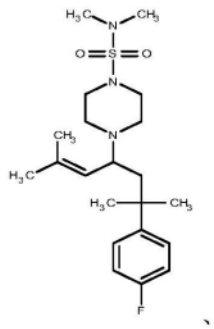
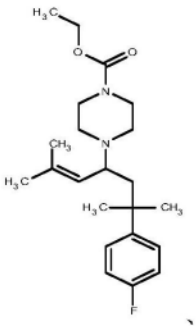
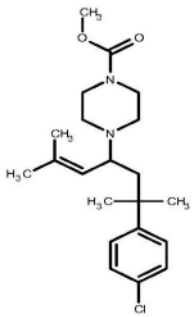
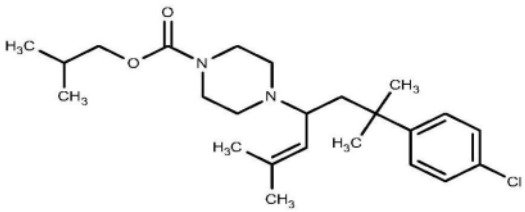
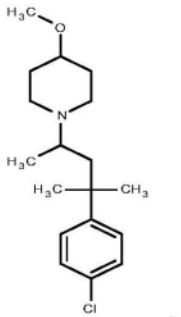
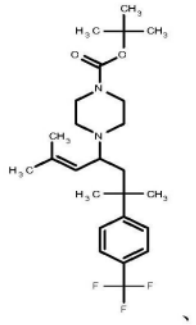
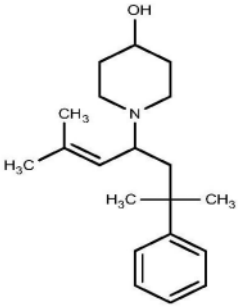
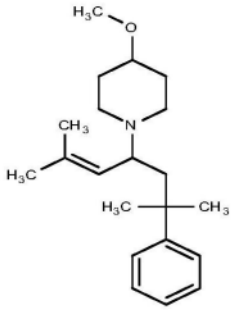
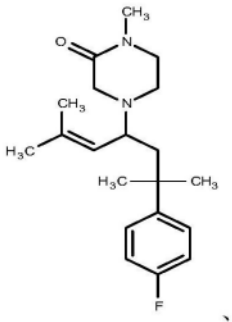

、

、

、

、

、

、

、

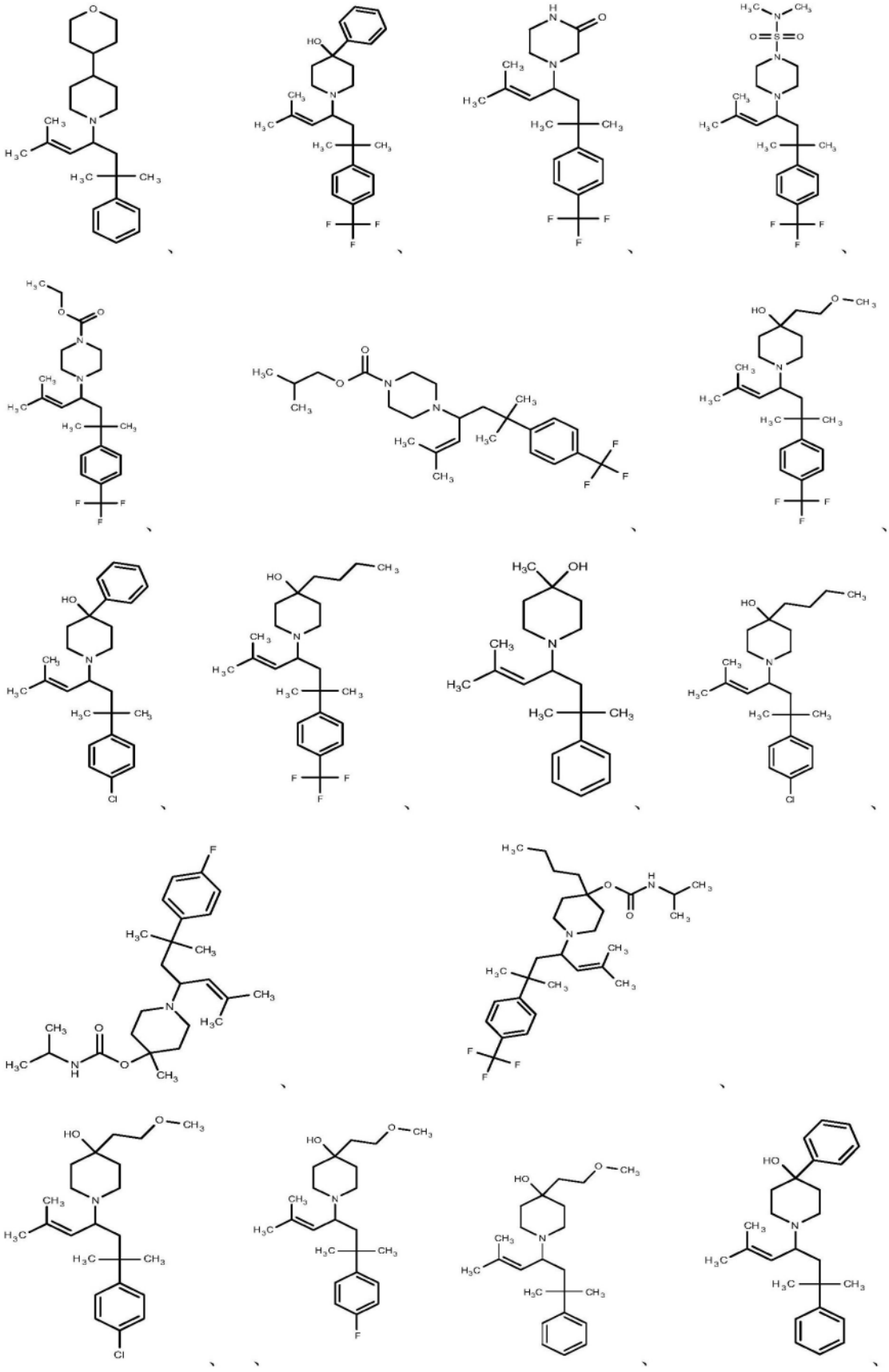
[0292]

、

、

、

、

、

、

[0293]

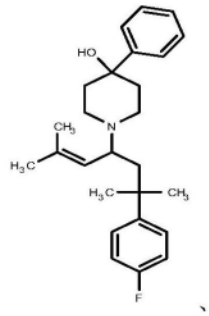
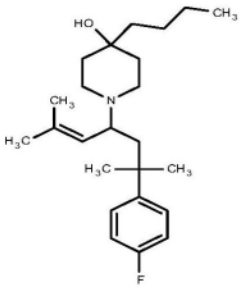
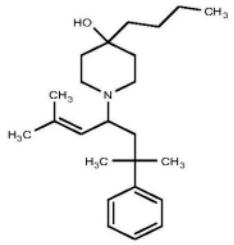
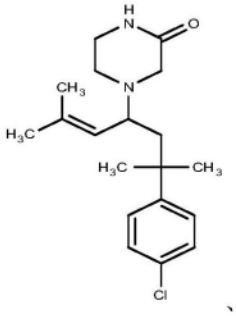
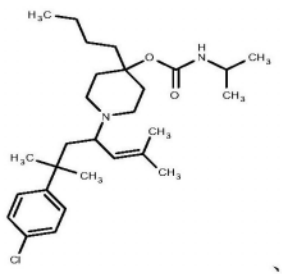
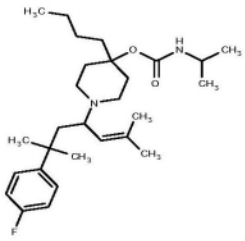
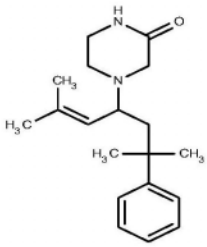
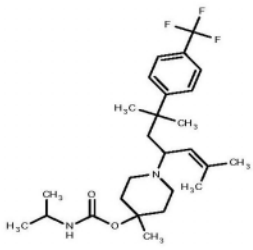
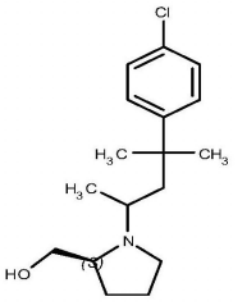
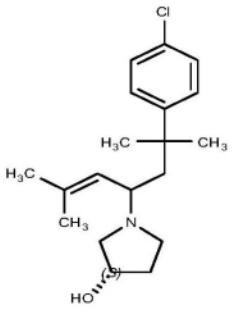
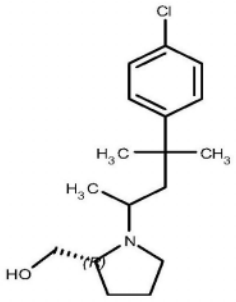
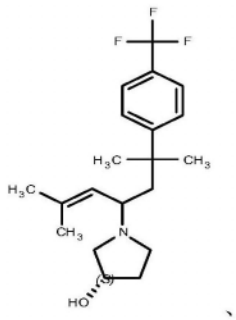
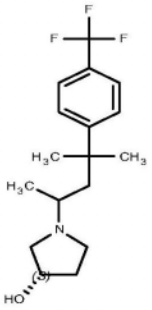
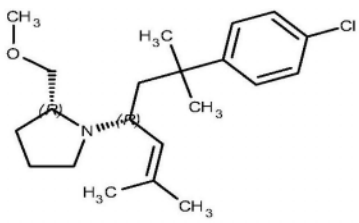
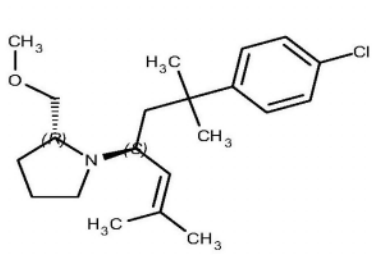
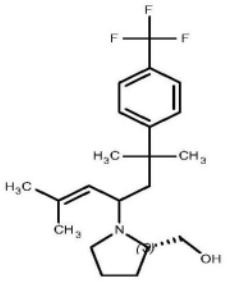
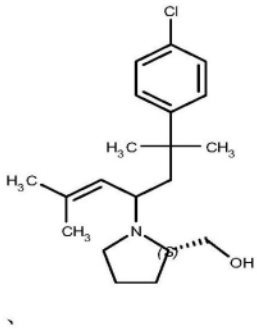












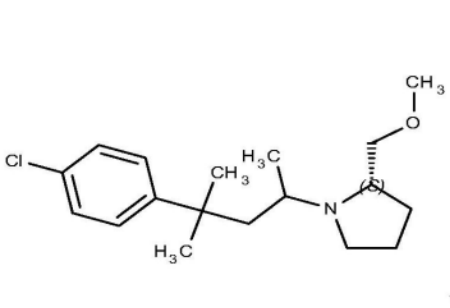
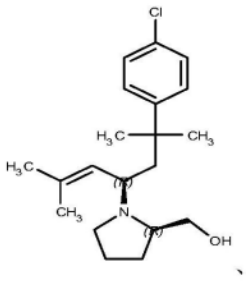
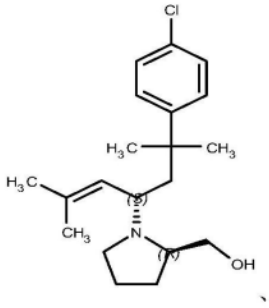
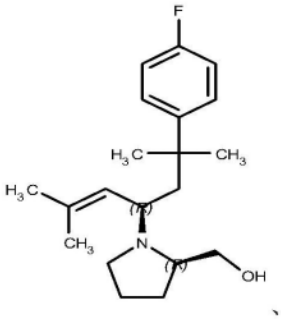
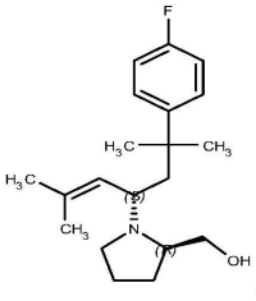
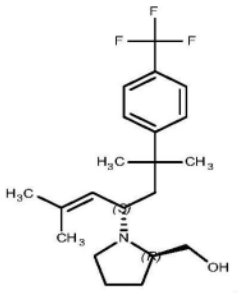
[0294]

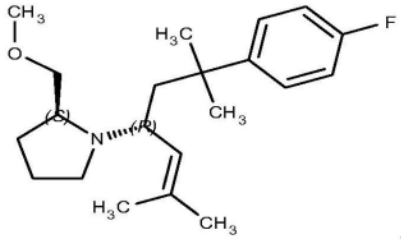
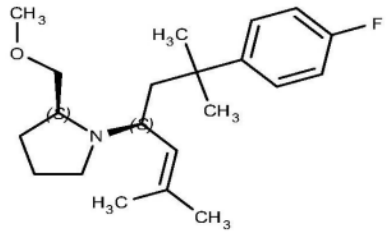
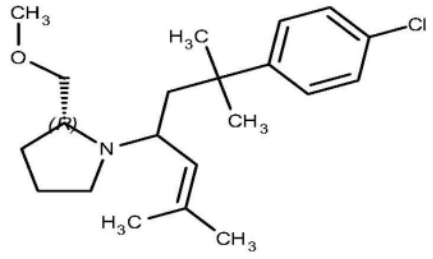
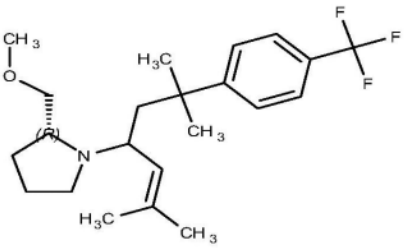
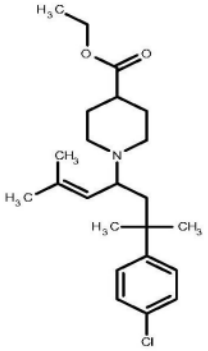
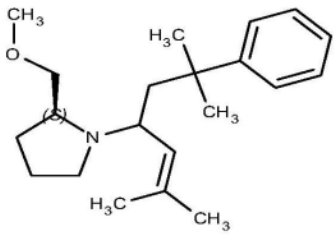
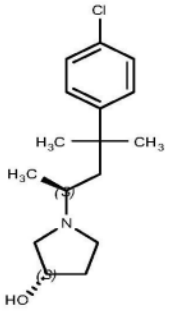
[0295] 

[0296]

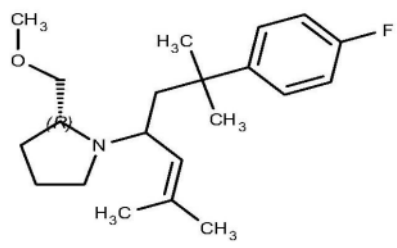
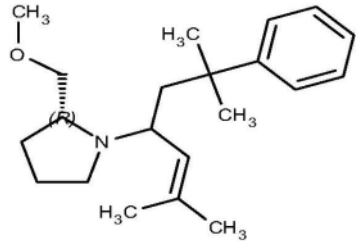
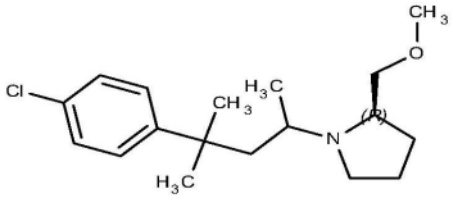
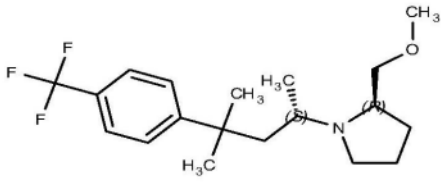
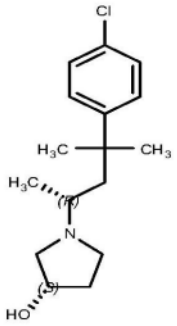
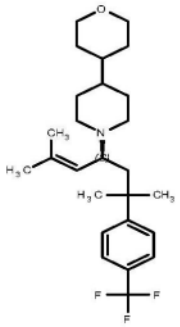
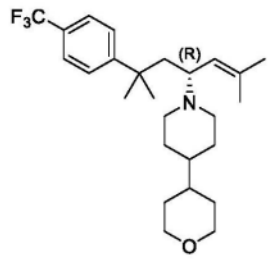
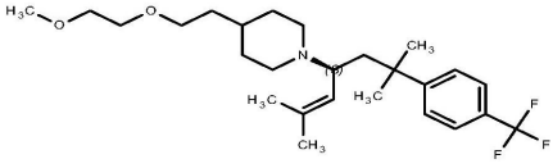
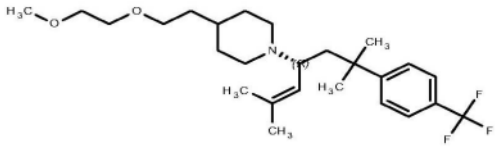
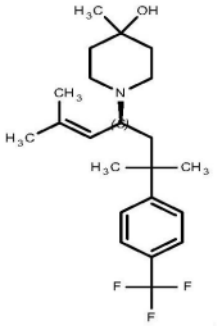
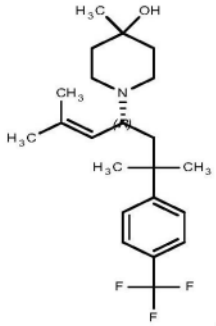
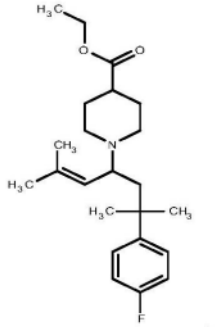
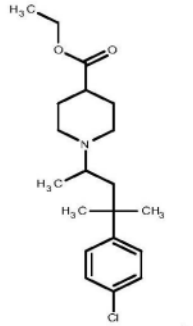


















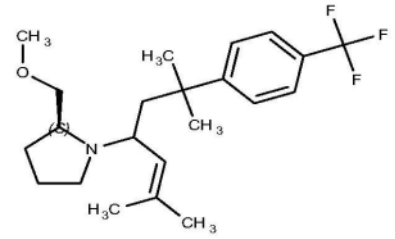
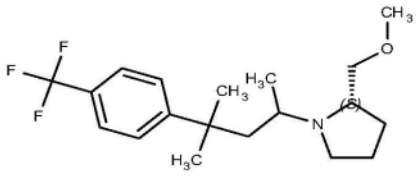
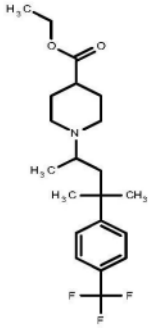
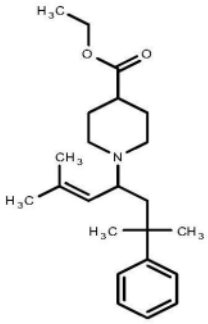
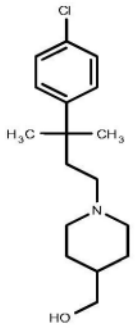
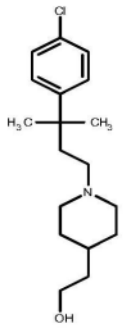
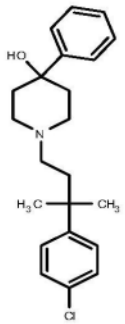
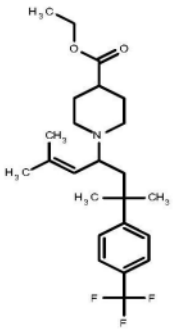
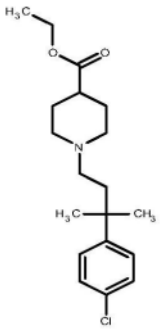
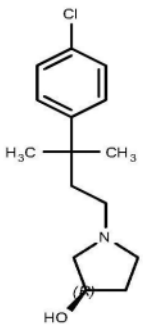
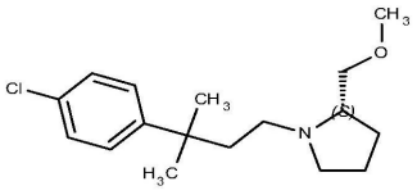
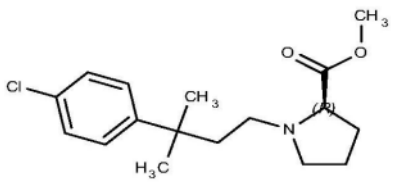
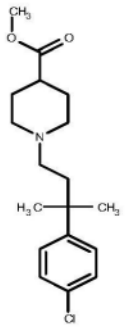
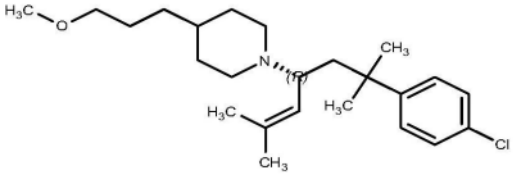
[0297]

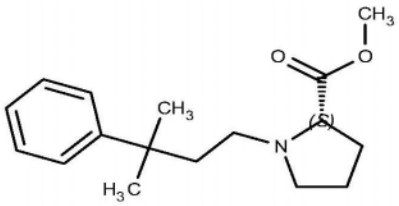
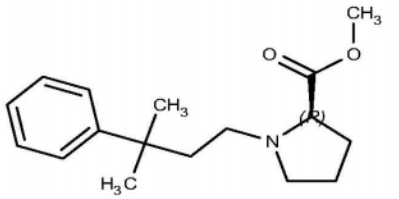
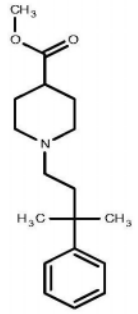
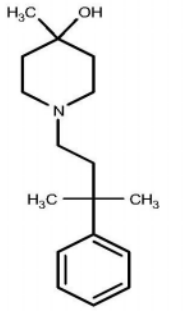
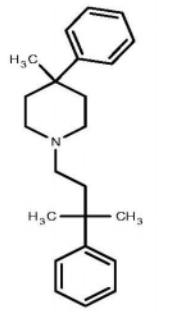
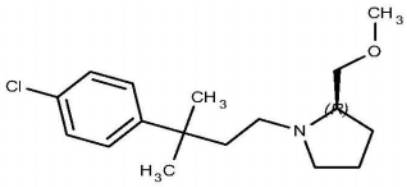
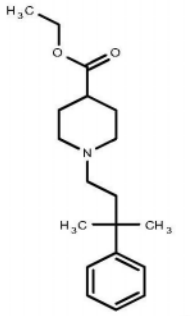
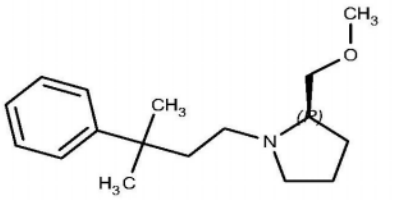
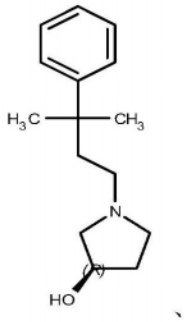
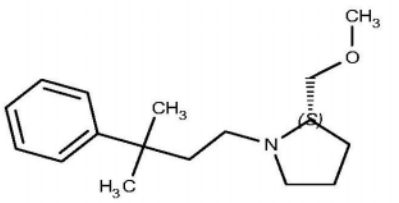
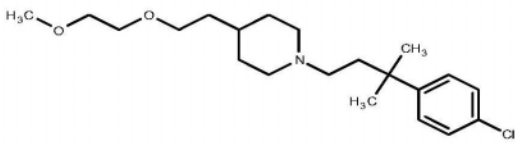








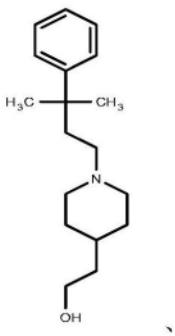
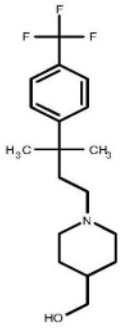
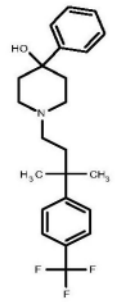
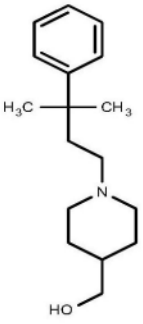
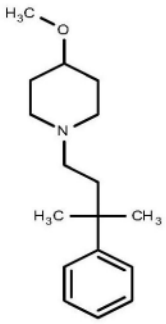
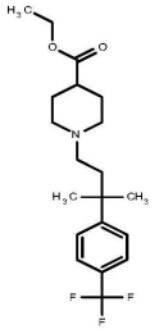
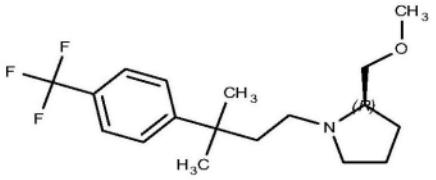
[0298]

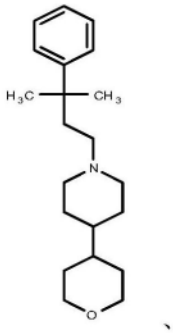
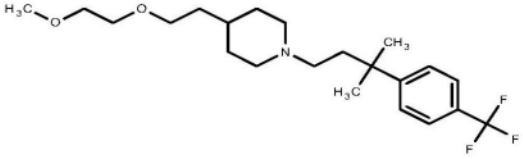
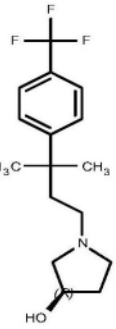
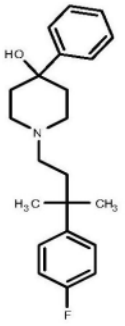
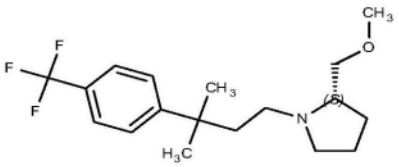
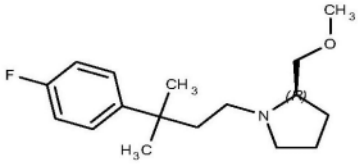
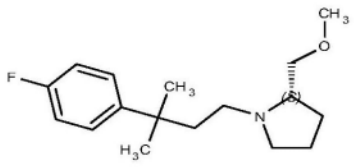
[0299]

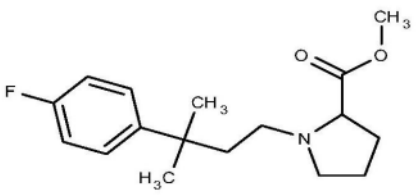
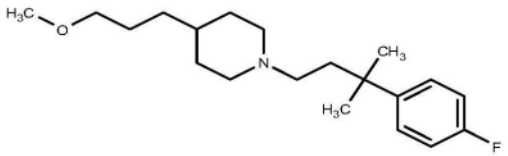
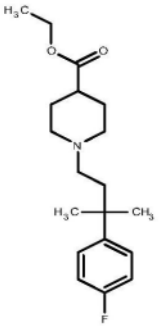
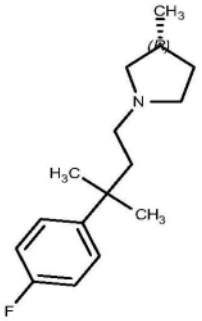
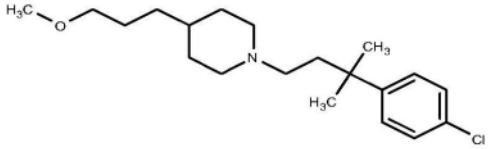
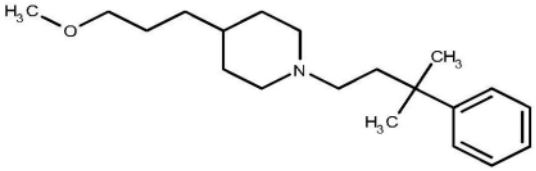
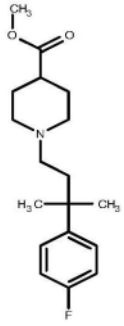
















、

、

、

、

、
[0300]

、

、

、

、

、

、

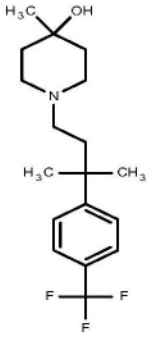
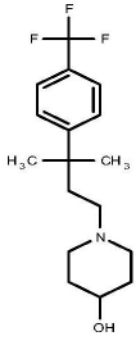








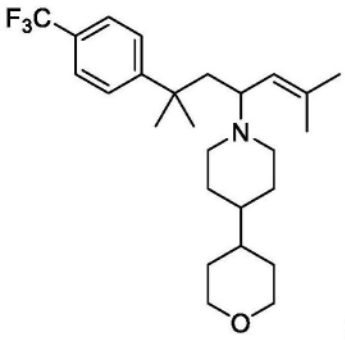
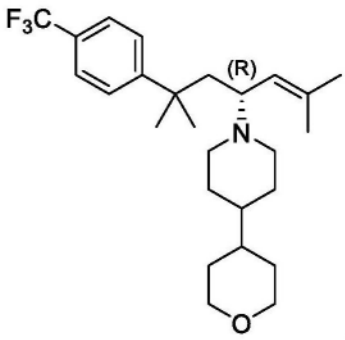
[0301]

[0302]        和 。

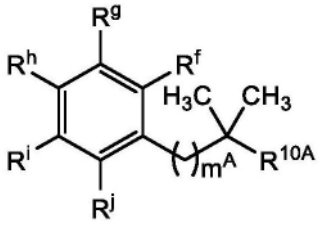
[0303] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

[0304]   、 、

[0305]  和  。

[0306] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式IIA的化合物或其药学上可接受

的盐：

[0307] 

IIA。

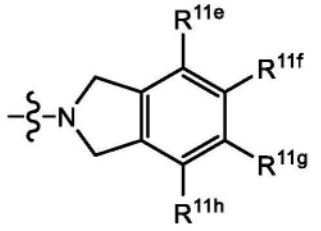
[0308] 式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代组成的组。

[0309] 式IIA的取代基R^{10A}是可选地被取代的环状氨基基团，并且m^A是从0至3的整数。

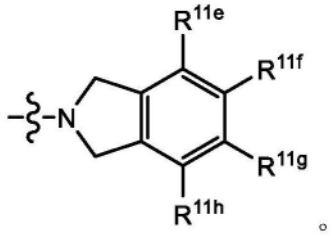
[0310] 在一些实施方案中，式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基和烷氧基组成的组。在一些实施方案中，式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基和甲氧基组成的组。在一些实施方案中，取代基R^f、R^g和R^j中的每个独立地是H，并且R^g和R^h中的每个独立地选自由羟基或甲氧基组成的组。

[0311] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是与式I有关的上文所描述的可选地被取代的氮杂环丙基、可选地被取代的吡咯烷基、可选地被取代的咪唑烷基、可选地被取代的哌啶基、可选地被取代的哌嗪基、可选地被取代的氧代哌嗪基或可选地被取代的吗啉基，以及单独的被取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的吗啉基、被取代的或未被取代的哌嗪基、被取代的或未被取代的吡咯烷基、被取代的或未被取代的二环或被取代的或未被取代的稠环中的任何一种。

[0312] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是可选地被取代的稠环，如：

[0313] 

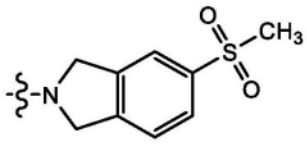
[0314] 其中R^{11e}、R^{11f}、R^{11g}和R^{11h}中的每个独立地选自氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在某些实施方案中，当m^A是2时，R^{10A}不是

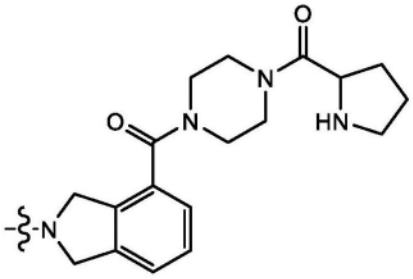
[0315] 

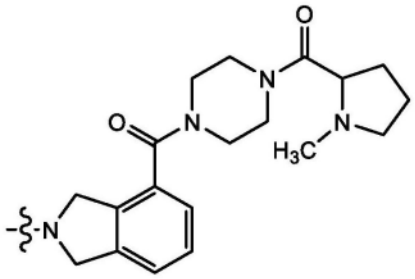
。

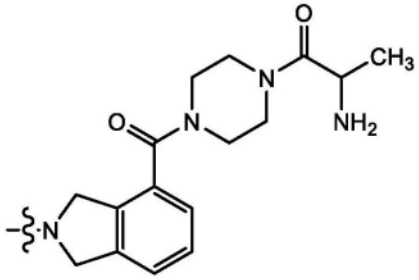
[0316] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是：

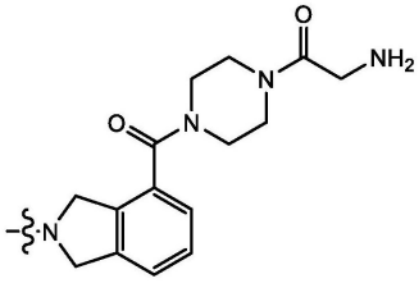
[0317]

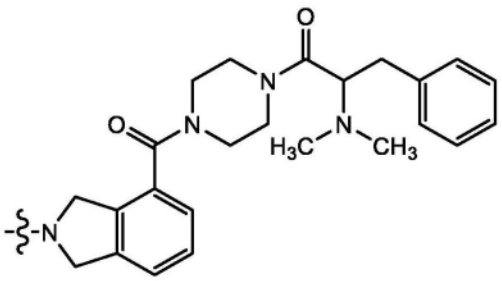


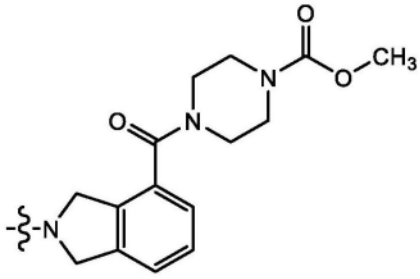


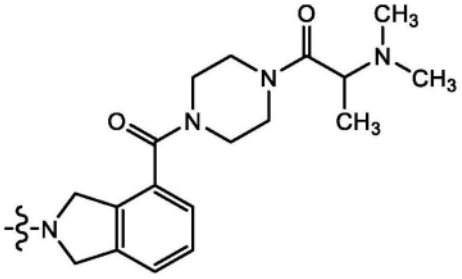


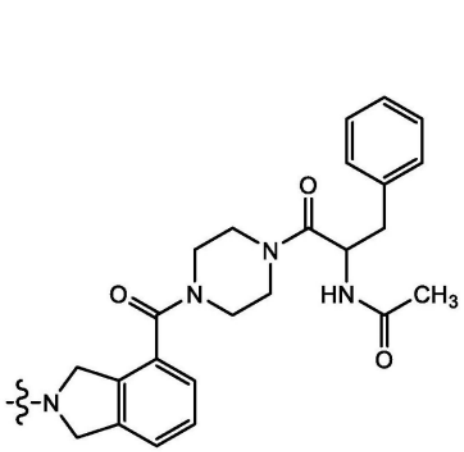
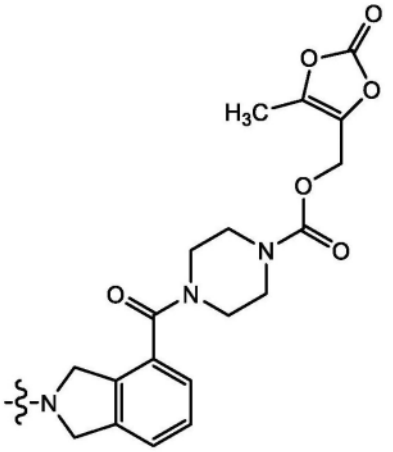
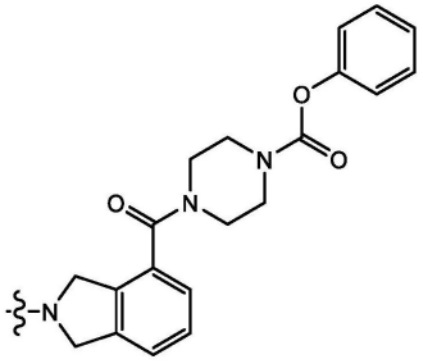
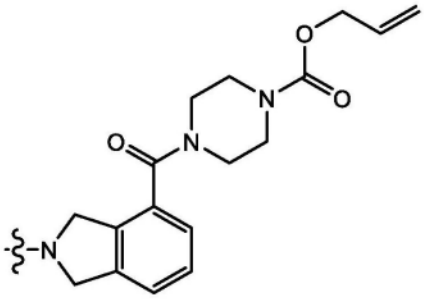
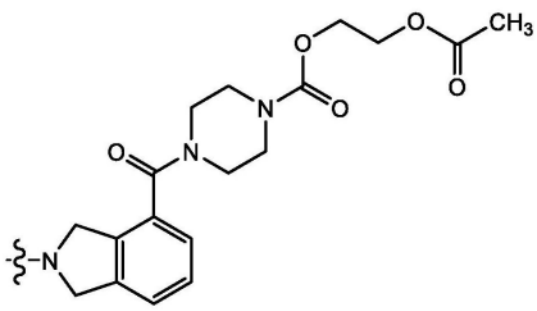
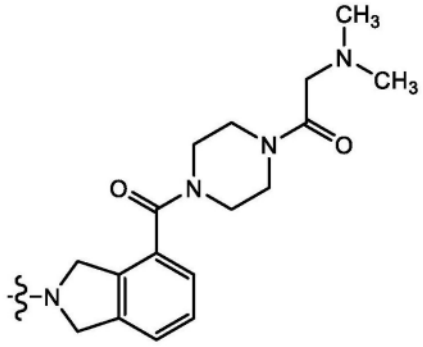
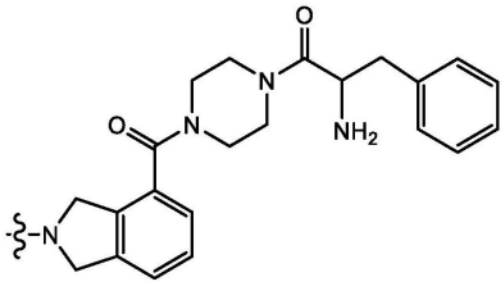
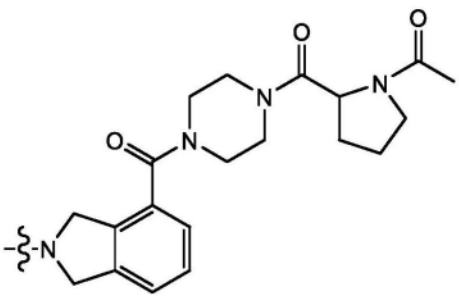


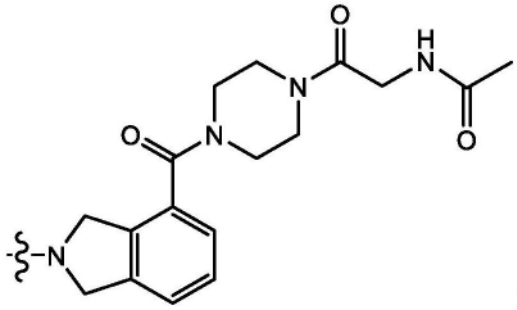
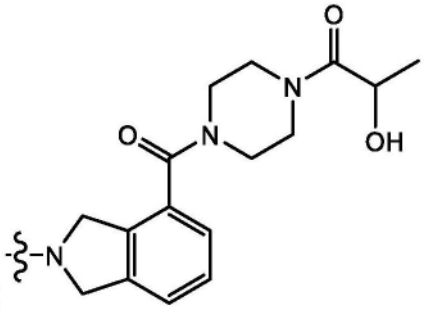




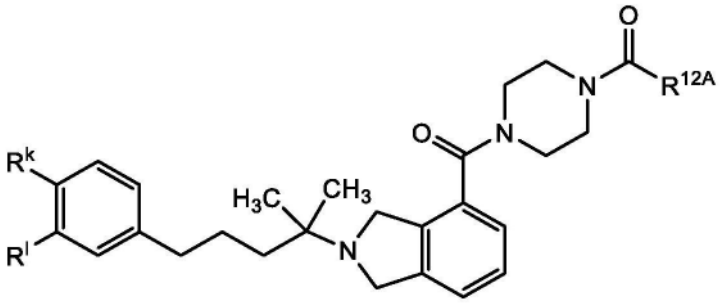




[0318]        

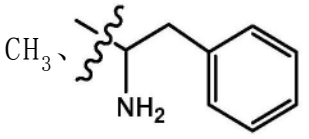
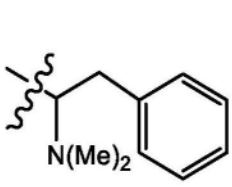
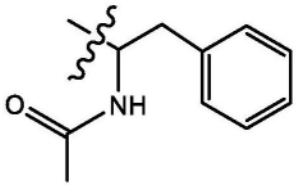
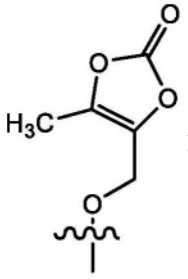
[0319]   和 。

[0320] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式IIa的化合物:

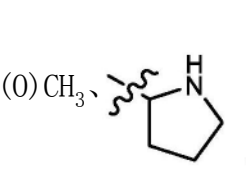
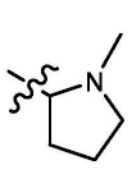
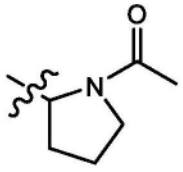
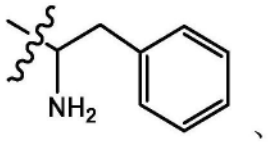
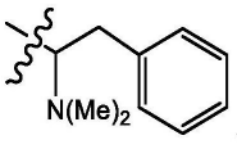
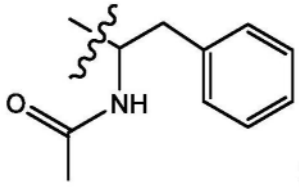
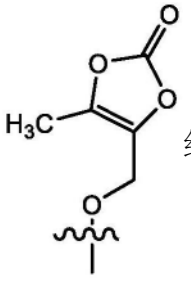
[0321] 

IIa。

[0322] 式IIa的取代基R^k和R^1中的每个独立地选自由H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代组成的组。

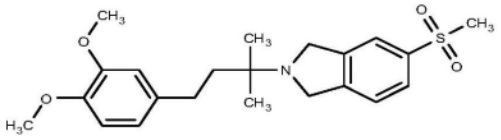
[0323] 式IIa的取代基R^{12A}选自由芳氧基、烯氧基、烷氧基、氨基烷基、N,N-二甲基氨基烷基、吡咯烷基、正甲基吡咯烷基、N-酰基吡咯烷基、羧基氨基烷基、羟烷基、$-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$、、、和组成的组。

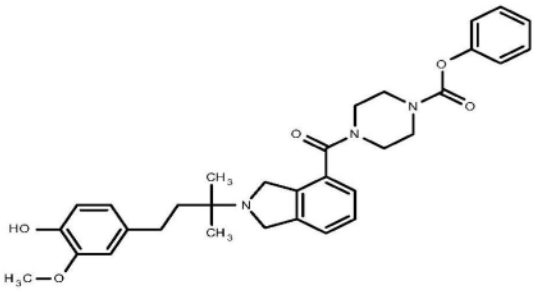
[0324] 在一些实施方案中,式IIa的取代基R^k和R^1中的每个独立地选自由H、羟基和甲氧基组成的组。在一些实施方案中,R^{1A}是甲氧基,并且R^k是羟基。

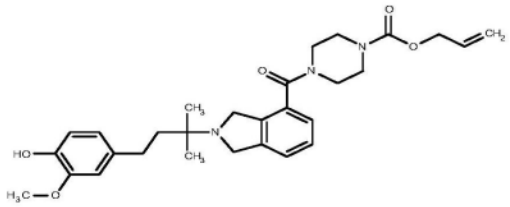
[0325] 在一些实施方案中,式IIa的取代基R^{12A}选自由苯基氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、甲氧基、$-CH_2NH_2$、$-CH(NH_2)CH_3$、$-CH_2N(Me)_2$、$-CH(CH_3)N(Me)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_3$、$-CH(OH)CH_3$、$-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$、、、、、、和组成的组。

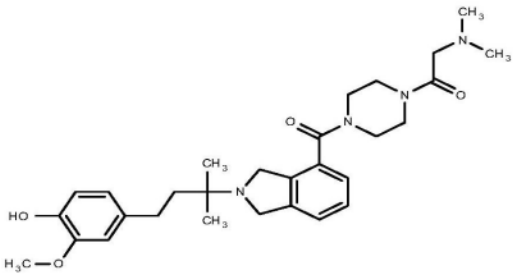
[0326] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

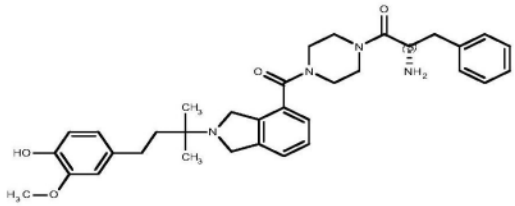
[0327]

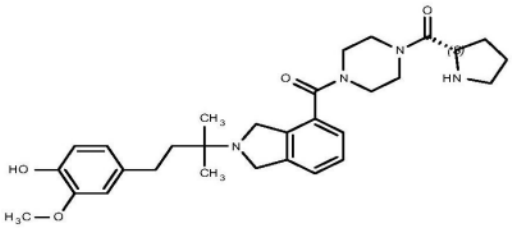




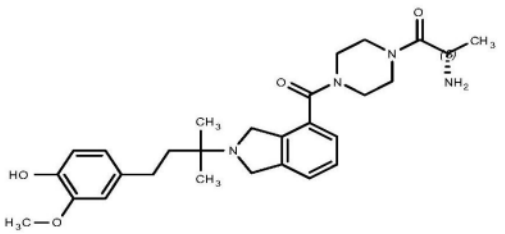


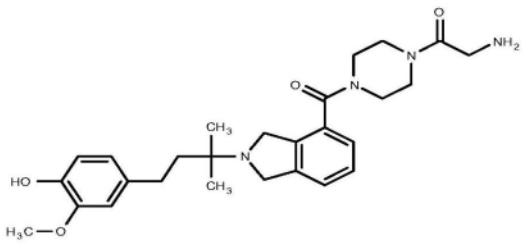


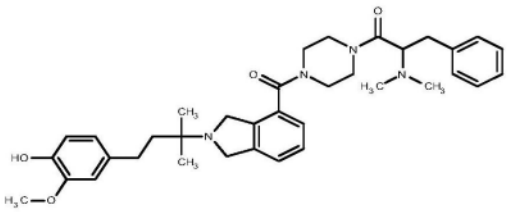


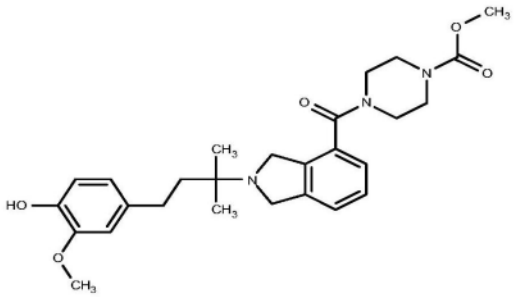


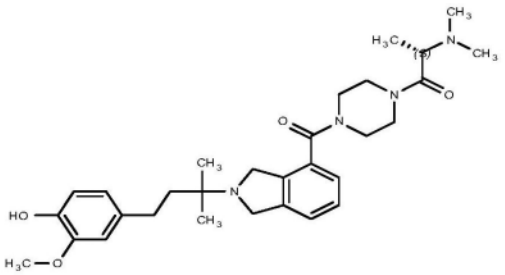
[0328]

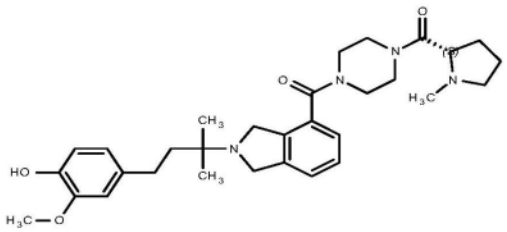


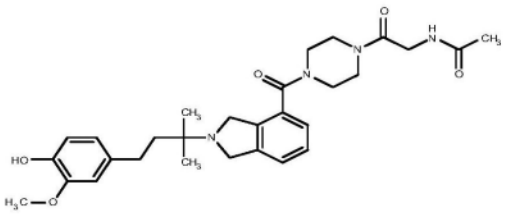


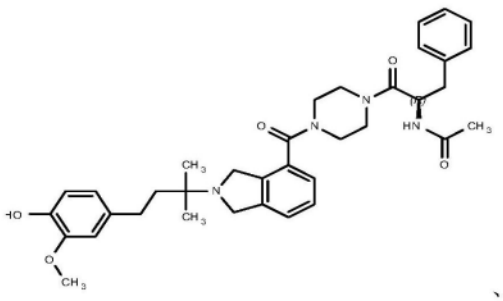


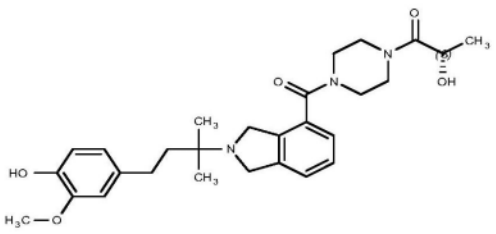


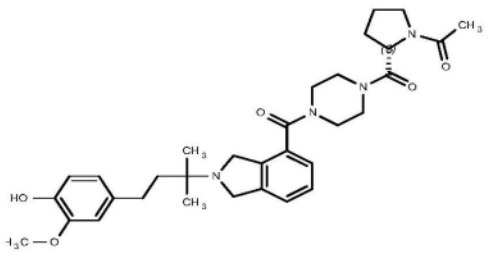


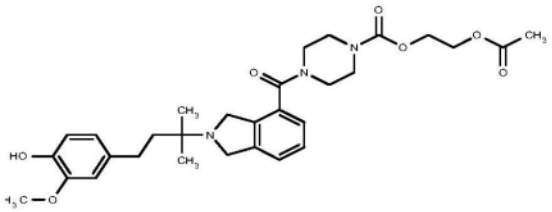
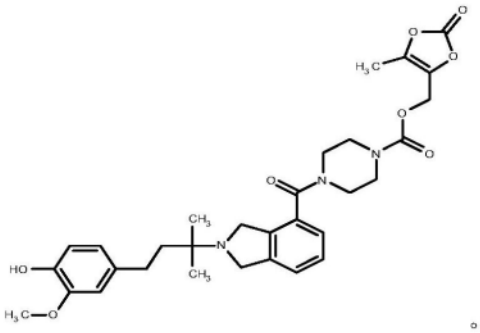




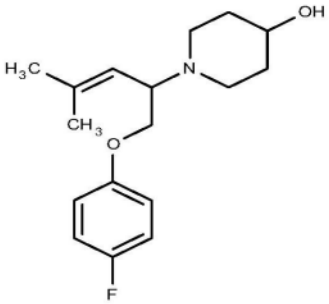
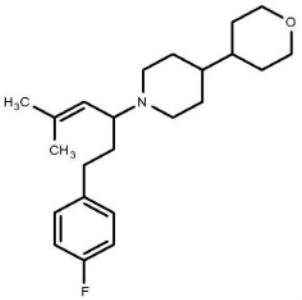
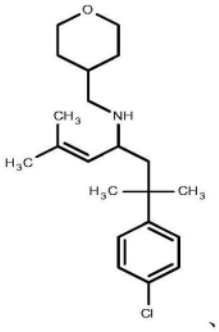
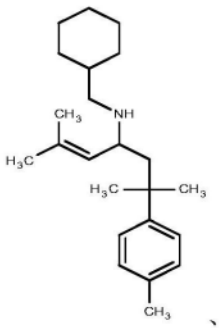
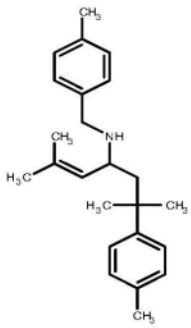
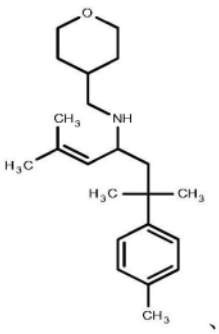
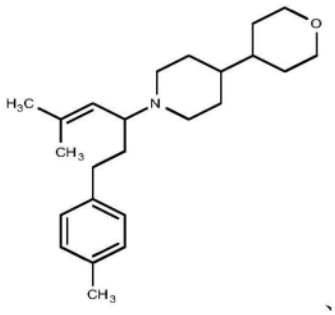
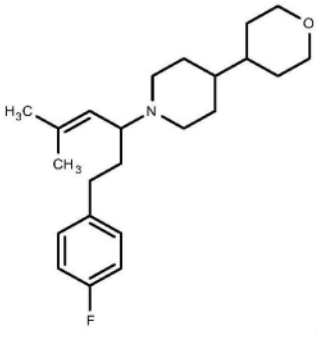


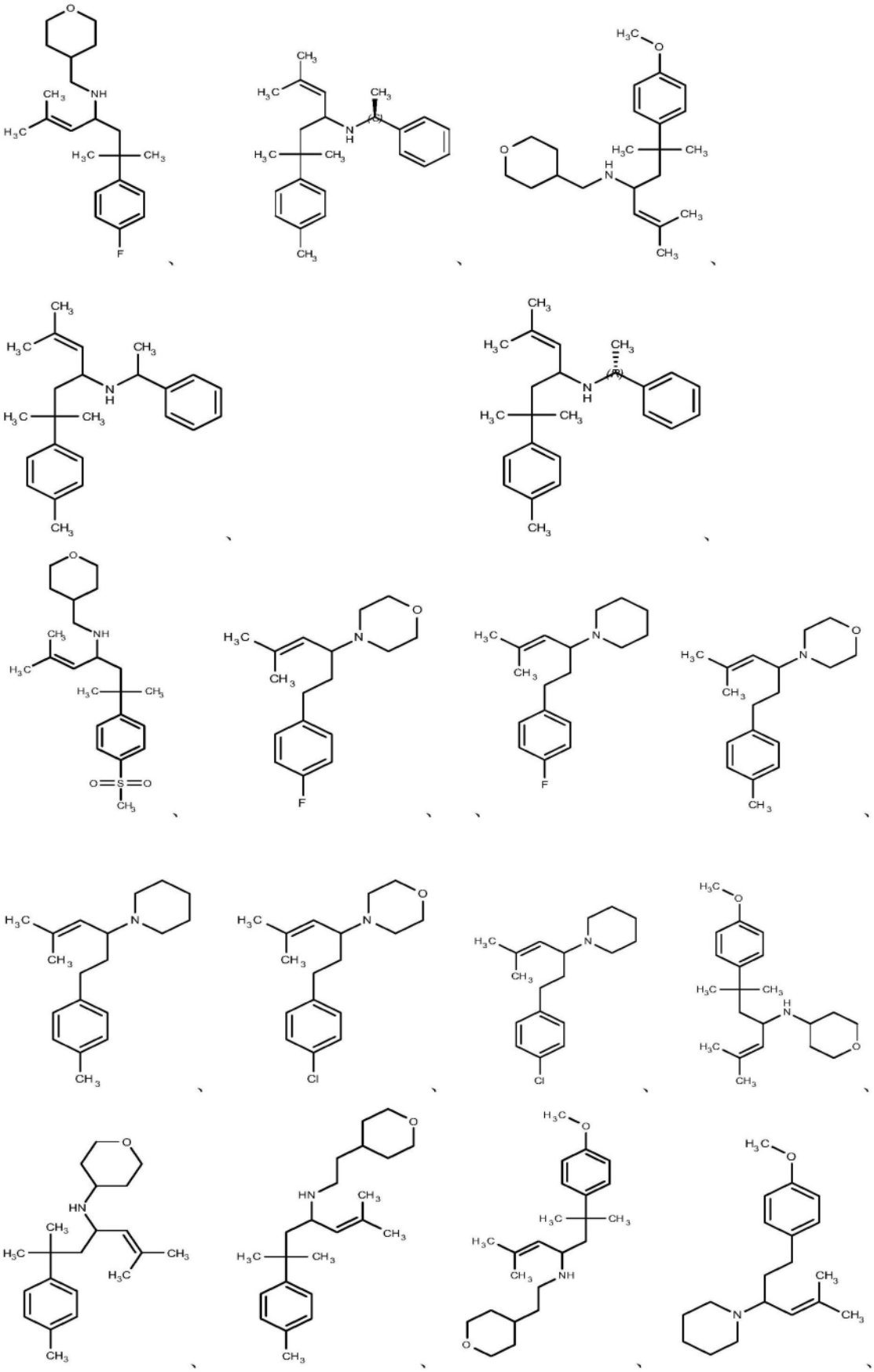


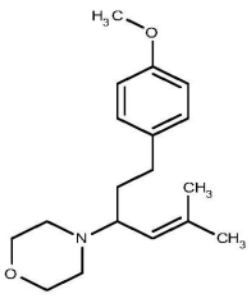
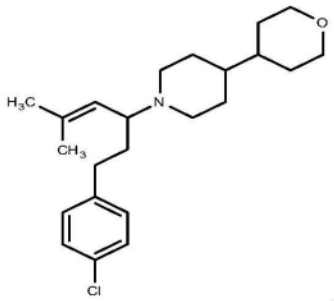
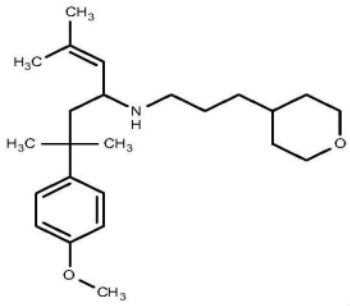


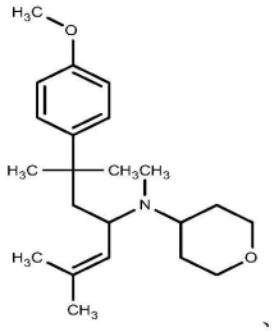
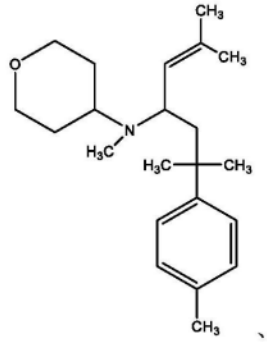
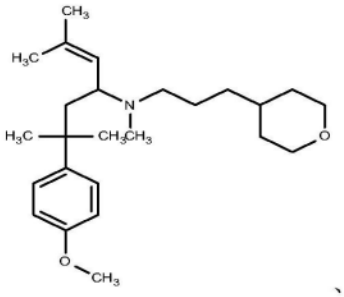
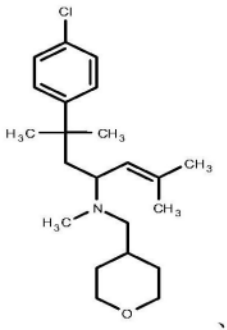
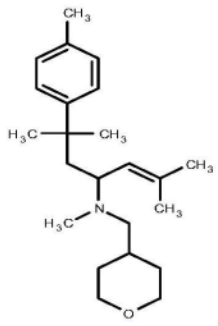
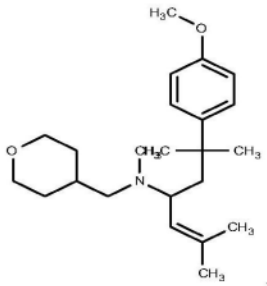
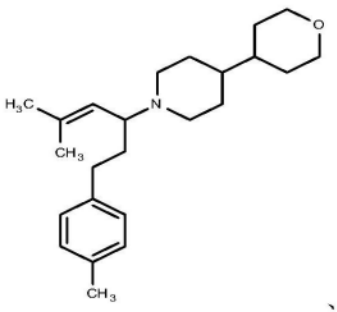
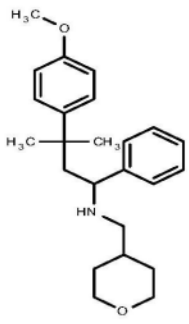
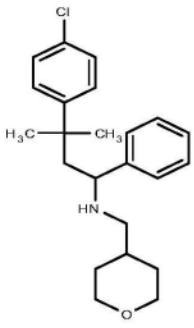
[0329]  和 。

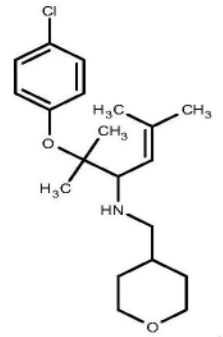
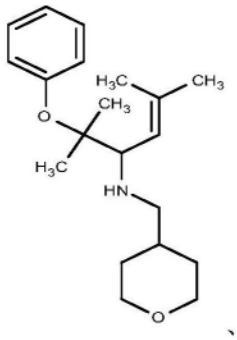
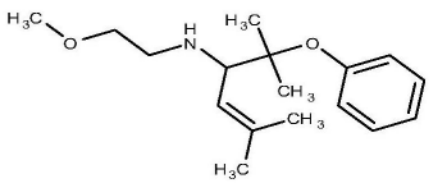
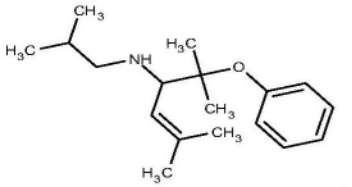
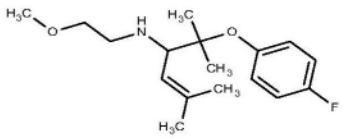
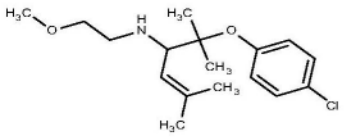
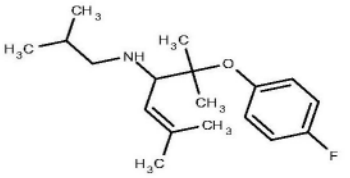
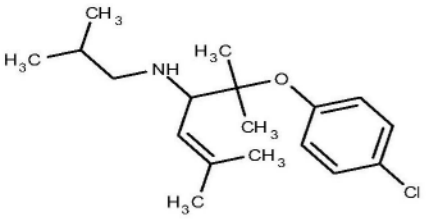
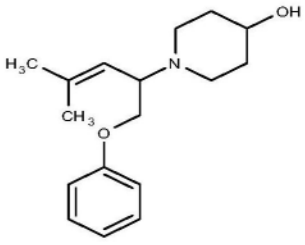
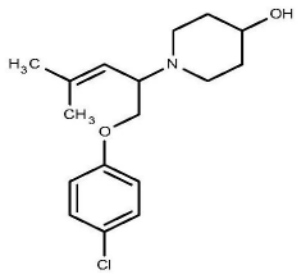
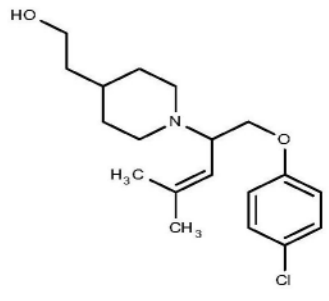
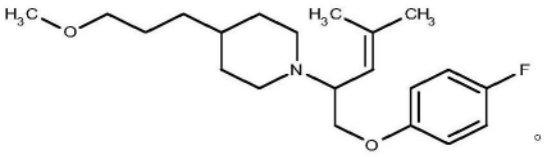
[0330] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

[0331] 、、、、、、、。

[0332] 


、

、

、

[0333]

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0334] 、、、、、、、、、、和。

[0335] 附加的实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的盐、溶剂合物、立体异构体、前体药物和活性代谢产物。

[0336] 一些实施方案针对根据本文所描述的任何实施方案的化合物的游离碱形式。其他实施方案包含这样的化合物的盐(包含例如药学上可接受的酸加成盐或药学上可接受的游离碱加成盐)。药学上可接受的酸加成盐的实例包含(但不限于)来源于硝酸、磷酸、硫酸或氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸的盐、以及来源于无毒有机酸(如脂族单羧酸和脂族二羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族磺酸和芳族磺酸和乙酸、马来酸、琥珀酸或柠檬酸)的盐。这样的盐的非限制性实例包含萘二磺酸盐、苯磺酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。上文描述的化合物的附加的盐形式包含氨基酸的盐(如精氨酸盐(arginate)等)和葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐(参见例如,Berge,et al.“Pharmaceutical Salts,”J.Pharma.Sci.1977;66:1)。

[0337] 用金属或胺(如碱金属和碱土金属或有机胺)形成药学上可接受的碱加成盐。用作阳离子的金属的实例是钠、钾、镁、钙等。适合的胺的实例包含N,N’-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲葡糖胺和普鲁卡因。通过使游离酸形式与足够量的期望的碱接触来以常规方式产生盐而制备酸性化合物的碱加成盐。可以通过使盐形式与酸接触并且分离游离酸来再生游离酸形式。

[0338] 各种实施方案包含全部盐和部分盐,即每摩尔上文描述的化合物或盐的酸具有1当量、2当量或3当量(优选2当量)的碱的盐、每摩尔的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的碱具有1当量、2当量或3当量(优选1当量)的酸的盐。通常,通过适当地使用期望的酸或碱,可以容易地制备根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐。盐可以从溶液中沉淀并且通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。例如,可以将酸(如盐酸)的水溶液添加至根据本文所描述的任何实施方案的化合物的水性混悬液中,并且将所得到的混合物蒸发至干(冻干)以获得为固体的酸加成盐。可替代地,可以将根据本文所描述的任何实施方案的化合物溶解在适合的溶剂(例如,醇(如异丙醇))中,并且可以将酸添加在同一溶剂或另外适合的溶剂中。然后,可以直接地或者通过添加极性较小的溶剂(如二异丙醚或己烷)来沉淀所得到的酸加成盐,并且通过过滤分离。

[0339] 许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,有机化合物在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀或结晶。这些复合物被称为“溶剂合物”。例如,与水的复合物被称为“水合物”。各种实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物。在一些实施方案中,这些化合物的盐可以形成溶剂合物。

[0340] 其他实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的N-氧化物。N-氧化物包含含有原本未被取代的sp^2 N原子的杂环。这样的N-氧化物的实例包含吡啶基N-氧化物、嘧啶基N-氧化物、吡嗪基N-氧化物和吡唑基N-氧化物。

[0341] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以具有一个或更多个手性中心,并且根据各个取代基的性质,其还可以具有几何异构体。因此,实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、非对映异构体和对映异构体。手性化合物可以作为单独的对映异构体或者作为对映异构体的混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被

称为“外消旋混合物”。含有不等份对映异构体的混合物被描述成具有R化合物或S化合物的“对映异构体过量”(ee)。通常以％对映异构体过量来描述混合物中一种对映异构体的过量。也可以由“光学纯度”定义对映异构体的比例,其中将对映异构体的混合物旋转平面偏振光的程度与单个光学纯的R化合物和S化合物进行比较。化合物也可以是本文所描述的化合物的基本上纯的(+)或(-)对映异构体。在一些实施方案中,组合物可以包含基本上纯的对映异构体,基本上纯的对映异构体是至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的一种对映异构体。在某些实施方案中,组合物可以包含为至少99.5％的一种对映异构体的基本上纯的对映异构体。

[0342] 上文的描述包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的全部单独的异构体,并且说明书和权利要求书中特定化合物的描述或命名旨在包含单独的对映异构体及其混合物两者。用于确定立体异构体的立体化学和拆分或立体定向合成的方法是本领域公知的。非对映异构体在物理性质和化学反应性两个方面都存在不同。根据溶解度、分级结晶或色谱性质(例如,薄层色谱、柱色谱或HPLC),可以将非对映异构体的混合物分离成对映异构体对。将非对映异构体的复杂混合物纯化成对映异构体通常需要两个步骤。在第一步骤中,如上文所描述的,将非对映异构体的混合物拆分成对映异构体对。在第二步骤中,将对映异构体对进一步纯化成富集一种或另一种对映异构体的组合物,或者更优选地拆分成包括纯对映异构体的组合物。对映异构体的拆分通常需要与手性剂(例如,溶剂或柱基质)的反应或分子相互作用。例如,通过与第二剂(即,拆分剂)的纯对映异构体的反应来将对映异构体的混合物(例如,外消旋混合物)转变成非对映异构体的混合物,可以完成拆分。然后,可以分离两种所得到的非对映异构体产物。然后,通过逆转初始化学转化来将经分离的非对映异构体再转变成纯对映异构体。

[0343] 还可以通过对映异构体与手性物质非共价结合的差异(例如,通过纯手性吸附剂上的色谱)来实现对映异构体的拆分。对映异构体与色谱吸附剂之间的非共价结合形成非对映异构体复合物,导致色谱系统中流动态和结合态中的差异性分配。因此,两种对映异构体以不同速率移动通过色谱系统(例如,柱),允许其分离。

[0344] 进一步的实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物(即,当向哺乳动物受试者施用时,在体内释放根据本文所描述的实施方案中任何一个的活性化合物的化合物)。前体药物是药理学活性化合物或者更通常是非活性化合物,其通过代谢转化转变成药理学活性药剂。通过修饰存在于根据本文所描述的任何实施方案的化合物中的官能团来制备根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物,以这样的方式,修饰可以在体内被裂解以释放母体化合物。在体内,前体药物在生理条件下容易经受化学变化(例如,水解或者通过天然存在的酶(一种或多种)起作用),造成药理学活性药剂的释出。前体药物包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物,其中羟基基团、氨基基团或羧基基团与可以在体内裂解的任何基团键合以分别再生游离的羟基基团、氨基基团或羧基基团。前体药物的实例包含(但不限于)根据本文所描述的任何实施方案的化合物的酯类(例如,乙酸酯衍生物、甲酸酯衍生物和苯甲酸酯衍生物)或者在处于生理pH或通过酶作用后将转变成活性母体药物的任何其他衍生物。本领域中描述了用于适合的前体药物的选择和制备的常规程序(参见例如,Bundgaard.Design of Prodrugs.Elsevier,1985)。

[0345] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物的一个或更多个氢

原子被氘代替。确认的是,生理活性化合物的氘化提供保留其氢对应物(counterpart)的药理学谱同时积极影响其代谢结果的优势。当与化合物的全部氢对应物相比时,在根据本文所描述的任何实施方案的化合物中用氘选择性代替一个或更多个氢可以改善化合物的安全性、耐受性和功效。

[0346] 用于将氘并入化合物中的方法确立已久。使用本领域中确立的代谢研究,可以测试根据本文所描述的任何实施方案的化合物以鉴别用于氘同位素的选择性放置的位点,其中同位素将不被代谢。此外,这些研究将代谢位点鉴别为其中将放置氘原子的位置。

[0347] 用于本发明中的药物组合物

[0348] 一些实施方案描述了药物组合物,药物组合物包括:根据本文所描述的任何实施方案的化合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的活性代谢产物;以及药学上可接受的载体或稀释剂。药物组合物可以以制药领域中公知的方式制备,并且可以根据是否需要局部治疗或全身治疗以及根据待治疗的区域通过多种途径施用。

[0349] 虽然可能的是如本文任何实施方案中所描述的化合物可以作为散装物质(bulk substance)施用,但优选以药物制剂提供化合物,例如,其中活性药剂与根据预期的施用途径和标准制药实践选择的药学上可接受的载体混合。

[0350] 特别地,本公开提供药物组合物,药物组合物包括治疗有效量的至少一种根据本文所描述的任何实施方案的化合物和可选的药学上可接受的载体。

[0351] 组合

[0352] 对于本公开的药物组合物和方法,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以与其他疗法和/或活性药剂组合使用。

[0353] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任意实施方案的化合物可以与对于神经性紊乱的治疗有用的一种或更多种治疗剂(包含但不限于多奈哌齐、美金刚胺(memantine)和抗β抗体)组合。

[0354] 因此,在另外的方面,本公开提供药物组合物,药物组合物包括至少一种根据本文所描述的任何实施方案的化合物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物化合物的药学上可接受的衍生物;第二活性药剂;和可选的药学上可接受的载体。

[0355] 当在同一制剂中组合时,将理解的是,两种或更多种化合物必须稳定,且互相相容并且与制剂的其他组分相容。当单独配制时,其可以以本领域中这样的化合物已知的方式以任何方便的制剂提供。

[0356] 可以在本文所描述的任何药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料和调味剂。防腐剂的实例包含苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯。还可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

[0357] 关于包含生物制品(如单克隆抗体或片段)的组合,将采用适合的赋形剂以防止聚集或者使通常用于肠胃外施用(例如,静脉内施用)的具有低内毒素的溶液中的抗体或片段稳定。例如,参见Formulation and Delivery Issues for Monoclonal Antibody Therapeutics,Daugherty et al.,in Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing,Part 4,2010,Springer,New York pp 103-129。

[0358] 可以使用已知的研磨程序(如湿磨)来研磨根据本文所描述的任何实施方案的化合物,以获得适合于片剂形成和其他制剂类型的颗粒尺寸。可以通过本领域已知的方法制备化合物的精细粉碎的(纳米颗粒状)制剂(例如参见WO 02/00196(SmithKline Beecham))。

[0359] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的活性代谢产物可以被配制用于任何施用途径。

[0360] 施用途径和单位剂型

[0361] 用于施用(递送)的途径包含(但不限于)下列中的一种或更多种:口服施用(例如,作为片剂、胶囊剂,或者作为可吸收的溶液)、局部施用、粘膜施用(例如,作为用于吸入的鼻喷雾剂或者气雾剂)、肠胃外施用(例如,通过可注射形式,包含但不限于腹膜内施用、肌内施用、静脉内施用、脊柱内施用、脊柱内施用、脑室内施用、鞘内施用或其他储库(depot)施用等)或者胃肠施用。

[0362] 因此,根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物包含被特别配制用于施用模式的形式的药物组合物。在某些实施方案中,本公开的药物组合物被配制成适合于口服递送的形式。在一些实施方案中,化合物是适合于口服递送的口服可生物利用的化合物。在其他实施方案中,本公开的药物组合物被配制成适合于肠胃外递送的形式。

[0363] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以被配制成以用于在人用药物或兽用药物中使用的任何方便的方式施用,并且因此本公开在其范围内包含包括适合于在人用药物或兽用药物中使用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药物组合物。这样的药物组合物可以借助于一种或更多种适合的载体以常规方式进行使用。用于治疗应用的可接受的载体在制药领域中是公知的,并且例如在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro edit.1985)中被描述。可以根据预期的施用途径和标准制药实践选择药物载体的选择。除了载体之外,药物组合物还可以包括任何适合的粘合剂(一种或多种)、润滑剂(一种或多种)、悬浮剂(一种或多种)、包衣剂(一种或多种)、和/或增溶剂(一种或多种)。

[0364] 根据不同的递送系统,可以存在不同的药物组合物/制剂要求。应当理解的是,并非所有非化合物都需要通过相同的途径施用。同样地,如果药物组合物包括超过一种活性组分,则可以通过不同途径施用那些组分。举例来说,本公开的药物组合物可配制成通过局部眼部途径递送,例如,以结膜下眼部注射或玻璃体内眼部注射,其中药物组合物配制成用于注射入眼的递送。可替代地,可以将制剂设计成全身给药,其中药物组合物配制为通过例如静脉或口服途径递送。可替代地,可以将制剂设计成通过多种途径递送。

[0365] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物与抗体或抗体片段分子的组合可以通过许多途径中的任何一种被配制和施用,并且以在适应症中或者对于所寻求的目的治疗有效的浓度被施用。为了实现该目标,可以使用本领域中已知的多种可接受的赋形剂来配制抗体。通常,通过注射(例如,静脉内注射)施用抗体。实现该施用的方法是本领域普通技术人员已知的。例如,Gokarn et al.,2008,J Pharm Sci 97(8):3051-3066(通过引用被并入

本文)描述了各种高浓度抗体自缓冲制剂。例如,如本领域已知的,可以采用自缓冲制剂中的单克隆抗体(例如,5.25%山梨糖醇中的50mg/mL单克隆抗体(pH 5.0);或5%山梨糖醇、0.01%聚山梨醇酯20中的60mg/mL单克隆抗体(pH 5.2));或常规缓冲制剂(例如,5.25%山梨糖醇、25mM或50mM乙酸盐、谷氨酸盐或琥珀酸盐中的50mg/mL单克隆抗体1(mAb1)(pH 5.0);或10mM乙酸盐或谷氨酸盐、5.25%山梨糖醇、0.01%聚山梨醇酯20中的60mg/mL(pH 5.2));其他较低浓度的制剂。

[0366] 因为本公开的一些化合物跨越血脑屏障,因此其可以通过多种方式(包含例如全身性方法(例如,通过静脉注射(iv)途径、皮下注射(SC)途径、口服途径、粘膜途径、经皮途径)或局部方法(例如,颅内))被施用。

[0367] 在根据本文所描述的任何实施方案的化合物通过胃肠粘膜经粘膜递送的情况下,其应当能够在通过胃肠道的运输过程中保持稳定;例如,其应当抵抗蛋白水解降解,在酸性pH值下稳定,并且抵抗胆汁的净化(detergent)作用。例如,可以用肠溶包衣层对被制备用于口服施用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物进行包衣。肠溶包衣层材料可以分散或溶解在水中或适合的有机溶剂中。作为肠溶包衣层聚合物,可以单独地或者组合地使用下列中的一种或更多种:例如,甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、虫胶或其他适合的肠溶包衣层聚合物(一种或多种)的溶液或分散液。在一些实施方案中,水性肠溶包衣层是甲基丙烯酸共聚物。

[0368] 在适当的情况下,可以通过吸入、通过使用皮肤贴剂、口服地(以含有赋形剂(如淀粉或乳糖)的片剂的形式,或者以单独地或与赋形剂混合的胶囊剂或胚珠(ovule),或以含有调味剂或着色剂的酏剂、溶液或混悬剂的形式)施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物,或者其可以被肠胃外(例如,静脉内、肌内或皮下)注射。对于颊施用或舌下施用,可以以片剂或锭剂的形式施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物,可以以常规方式配制所述片剂或锭剂。

[0369] 在肠胃外施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物的情况下,这样的施用包含(但不限于):静脉内、动脉内、鞘内、心室内、颅内、肌内或皮下施用本公开的化合物;和/或通过使用输注技术。通常肠胃外(例如,静脉内)施用抗体或片段。

[0370] 适合于注射或输注的根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物可以是无菌水性溶液、分散液或无菌粉剂的形式,其含有被调整(如果必要的话)用于适合于输注或注射的这样的无菌溶液或分散液制剂的活性成分。可以可选地将该制剂包囊在脂质体中。在全部情况下,最终制剂在生产条件和储存条件下必须是无菌的、液态的和稳定的。为了改善储存稳定性,这样的制剂还可以含有防腐剂以防止微生物的生长。可以通过添加各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,尼泊金、氯丁醇或抗坏血酸(acsorbic acid))来实现微生物的作用的预防。在许多情况下,推荐等渗物质(例如,糖、缓冲液和氯化钠),以确保与体液(特别是血液)的渗透压相似的渗透压。可以通过引入吸收延迟剂(如单硬脂酸铝或明胶)来实现这样的可注射混合物的延长吸收。

[0371] 可以在液体载体或媒介物(intermediate)(如甘油、液体聚乙二醇、三醋精油及其混合物)中制备分散液。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,溶剂或液体分散介

质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇等)、植物油、非毒性甘油酯及其适合的混合物。可以通过脂质体的生成、适合的颗粒尺寸的施用(在分散体的情况下)或通过表面活性剂的添加来保持适合的流动性。

[0372] 对于肠胃外施用,最好以无菌水性溶液的形式使用根据本文所描述的任何实施方案的化合物,无菌水性溶液可以含有其他物质(例如,足够的盐或葡萄糖)以使溶液与血液等渗。如果必要的话,应当适当缓冲水性溶液(优选地至从3至9的pH)。通过本领域技术人员公知的标准制药技术容易地实现无菌条件下适合的肠胃外制剂的制备。

[0373] 可以通过将根据本文所描述的任何实施方案的化合物与适当的溶剂和上述载体中的一种或更多种混合,然后进行无菌过滤,来制备无菌可注射溶液。在适合于在无菌可注射溶液的制备中使用的无菌粉剂的情况下,优选的制备方法包含真空干燥和冻干,真空干燥和冻干提供用于无菌溶液的随后制备的化合物与期望的赋形剂的粉状混合物。

[0374] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以配制成用于通过注射(例如,通过静脉推注或输注或经由肌内途径、皮下途径或鞘内途径)在人用药物或兽用药物中使用,并且可以与添加的防腐剂(如果必要的话)以单位剂型、以安瓿或其他单位剂量容器、或多剂量容器提供。用于注射的药物组合物可以是在油性溶媒(vehicle)或水性溶媒中的混悬剂、溶液或乳剂的形式,并且可以含有配制剂(如悬浮剂、稳定剂、增溶剂和/或分散剂)。可替代地,活性成分可以是在使用之前与适合的溶媒(例如,无菌无热原的水)重构的无菌粉剂形式。

[0375] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以以片剂、胶囊剂、糖锭剂(troch)、胚珠、酏剂、溶液或混悬剂的形式施用,用于快速释放应用、延迟释放应用、调节释放应用、持续释放应用、脉冲释放应用或控制释放应用。

[0376] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物还可以以适合于口服施用或颊施用的形式(例如,以溶液、凝胶、糖浆、或混悬剂、或在使用之前与水或其他适合的溶媒重构的干燥粉剂的形式)提供用于人用或兽用。还可以使用固体药物组合物(如片剂、胶囊剂、锭剂、糖锭剂、软锭剂(pastille)、丸剂、大丸剂(bolus)、粉剂、糊剂、颗粒剂、药筒(bullet)或预混制剂)。可以根据本领域公知的方法制备用于口服应用的固体和液体药物组合物。这样的药物组合物还可以含有一种或更多种可为固体或液体形式的药学上可接受的载体和赋形剂。

[0377] 片剂可以含有赋形剂(如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、二碱式磷酸钙和甘氨酸)、崩解剂(如淀粉(优选玉米淀粉、马铃薯淀粉或木薯淀粉)、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐)和造粒粘合剂(如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶)。

[0378] 此外,可以包含润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯和滑石)。

[0379] 可以以快速释放或控制释放的片剂、微粒剂、微型片剂、胶囊剂、囊剂(sachet)、以及口服溶液或混悬剂、或用于其制备的粉剂的形式口服施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物。口服制剂可以可选地包含各种标准药物载体和赋形剂(如粘合剂、填充剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、染料、崩解剂、香味剂(odorant)、甜味剂、表面活性剂、脱模剂、防粘剂和包衣)。一些赋形剂可以在药物组合物中具有多种作用(例如,既用作粘合剂又用作崩解剂)。

[0380] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的崩解剂的实例包含(但不限于)淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、藻酸盐、树脂、表面活性剂、泡腾组合物、水性硅酸铝和交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0381] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的粘合剂的实例包含(但不限于)阿拉伯胶;纤维素衍生物,如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或羟乙基纤维素;明胶、葡萄糖、右旋糖、木糖醇、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、黄嘌呤树脂、藻酸盐、硅酸镁铝、聚乙二醇或膨润土。

[0382] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的填充剂的实例包含(但不限于)乳糖、脱水乳糖、一水合乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉、纤维素(特别是微晶纤维素)、磷酸二氢钙或无水磷酸钙、碳酸钙和硫酸钙。

[0383] 在根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物中有用的药学上可接受的润滑剂的实例包含(但不限于)硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、氧化乙烯的聚合物、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰富马酸钠和胶体二氧化硅。

[0384] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的适合的药学上可接受的香味剂的实例包含(但不限于)合成香料和天然芳香油(如油、花、果(例如,香蕉、苹果、酸樱桃、桃)的提取物)及其组合和类似的香料。其使用取决于许多因素,最重要的因素是将要服用药物组合物的群体的感官可接受性。

[0385] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的适合的药学上可接受的染料的实例包含(但不限于)合成染料和天然染料(如二氧化钛、β-胡萝卜素和柚皮提取物)。

[0386] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的通常用于便利吞咽、改变释放性质、改善外观、和/或掩盖药物组合物的味道的有用的药学上可接受的包衣的实例包含(但不限于)羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物。

[0387] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的甜味剂的适合的实例包含(但不限于)阿司帕坦、糖精、糖精钠、环氨酸钠、木糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖和蔗糖。

[0388] 药学上可接受的缓冲剂的适合的实例包含(但不限于)柠檬酸、柠檬酸钠、碳酸氢钠、二碱式磷酸钠、氧化镁、碳酸钙和氢氧化镁。

[0389] 药学上可接受的表面活性剂的适合的实例包含(但不限于)月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯。

[0390] 相似类型的固体组合物还可以用作明胶胶囊剂中的填充剂。鉴于此,优选的赋形剂包含乳糖、淀粉、纤维素、奶糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。对于水性混悬剂和/或酏剂,药剂可以与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料,与乳化剂和/或悬浮剂,以及与稀释剂(如水、乙醇、聚乙二醇和甘油)及其组合进行组合。

[0391] 如所示出的,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以被鼻内施用或通过吸入施用,并且以干粉吸入剂或气雾喷雾剂的形式从加压容器、泵、喷雾器或雾化器使用适合的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷烃(如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134AT)或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA))、二氧化碳或其他适合的气体)被

方便地递送。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供筏来确定剂量单位,以递送经计量的量。加压容器、泵、喷雾器或雾化器可以含有活性化合物的溶液或混悬液(例如,将乙醇和推进剂的混合物用作溶剂),其可以附加地含有润滑剂(例如,脱水山梨糖醇三油酸酯)。

[0392] 用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂和药筒(cartridge)(例如,由明胶制成)可以被配制成含有根据本文所描述的任何实施方案的化合物和适合的粉末基底(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0393] 对于通过根据本文所描述的任何实施方案的化合物的吸入的局部施用,可以经由雾化器递送,以用于在人用药物或兽用药物中使用。

[0394] 本公开的药物组合物可以含有每体积从0.01%重量至99%重量的活性材料。对于局部施用,例如,药物组合物将通常含有0.01-10%(更优选0.01-1%)的活性材料。

[0395] 还可以以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用根据本文所描述的任何实施方案的化合物。可以由多种磷脂(如胆固醇、硬脂酰胺或卵磷脂)形成脂质体。

[0396] 可以根据通过鉴于上文给出的指导而进行的常规测试所限定的剂量和施用方案来施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物或单位剂型,以便获得最佳活性,同时最小化对于特定患者的毒性或副作用。化合物的剂量或单位剂型可以根据多种因素(如潜在的疾病状况,个体的病况、体重、性别和年龄,以及施用模式)变化。向患者施用的精确量将根据紊乱的状态和严重程度以及患者的身体状况而变化。任何症状或参数的可测量的改良可以通过本领域技术人员确定或通过患者向医师报告。应当理解的是,任何症状或参数的任何临床上或统计学上显著的减低或改良都在本公开的范围内。临床上显著的减低或改良意为对于患者和/或医师是可感知的。

[0397] 在一些实施方案中,待施用的化合物的量可以在约0.01mg/kg/天与约25mg/kg/天的范围内。通常,每天向患者(例如,人)施用在0.01mg/kg体重与约25mg/kg体重之间的剂量水平。在一些实施方案中,治疗有效的量在约0.01mg/kg体重、约0.1mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.60mg/kg体重、约0.70mg/kg体重、约0.80mg/kg体重、约0.90mg/kg体重、约1mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约22.5mg/kg体重和约25mg/kg体重的下限;与25mg/kg体重、约22.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约1mg/kg体重、约0.9mg/kg体重、约0.8mg/kg体重、约0.7mg/kg体重、约0.6mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.1mg/kg体重和约0.01mg/kg体重的上限之间。在一些实施方案中,治疗有效的量为约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天;在一些实施方案中,治疗有效的量为约0.2mg/kg/天和约5mg/kg/天。将理解的是,本公开的药物制剂不需要必然含有在治疗紊乱中有效的化合物的全部量,因为可以通过施用多个分剂量的这样的药物制剂来达到这样的有效量。可以根据每天1次至4次(如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次)的方案施用化合物。

[0398] 在本公开的一些实施方案中,将根据本文所描述的任何实施方案的化合物配制成通常含有约10mg至约200mg的化合物的胶囊剂或片剂。在一些实施方案中,胶囊剂或片剂含

有约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg和约200mg的下限与约200mg、约195mg、约190mg、约185mg、约180mg、约175mg、约170mg、约165mg、约160mg、约155mg、约150mg、约145mg、约140mg、约135mg、约130mg、约125mg、约120mg、约115mg、约110mg、约105mg、约100mg、约95mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约65mg、约60mg、约55mg、约50mg、约45mg、约40mg、约35mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg和约10mg的上限之间的根据本文任何实施方案的化合物。

[0399] 在一些实施方案中,以50mg至500mg的日总剂量向患者施用根据本文任何实施方案的化合物。在一些实施方案,日剂量是约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg和约500mg的下限与约500mg、约495mg、约490mg、约485mg、约480mg、约475mg、约470mg、约465mg、约460mg、约455mg、约450mg、约445mg、约440mg、约435mg、约430mg、约425mg、约420mg、约415mg、约410mg、约405mg、约400mg、约395mg、约390mg、约385mg、约380mg、约375mg、约370mg、约365mg、约360mg、约355mg、约350mg、约345mg、约340mg、约335mg、约330mg、约325mg、约320mg、约315mg、约310mg、约305mg、约300mg、约295mg、约290mg、约285mg、约280mg、约275mg、约270mg、约265mg、约260mg、约255mg、约250mg、约245mg、约240mg、约235mg、约230mg、约225mg、约220mg、约215mg、约210mg、约205mg、200mg、约195mg、约190mg、约185mg、约180mg、约175mg、约170mg、约165mg、约160mg、约155mg、约150mg、约145mg、约140mg、约135mg、约130mg、约125mg、约120mg、约115mg、约110mg、约105mg、约100mg、约95mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约65mg、约60mg、约55mg和约50mg的上限之间的根据本文任何实施方案的化合物。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至150mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至250mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至350mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至450mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg。

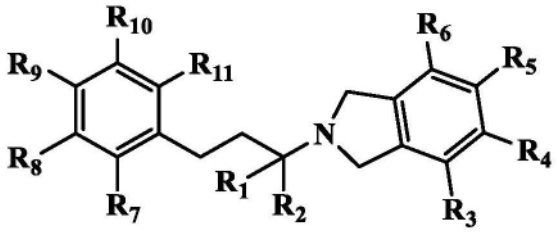
[0400] 基于总药物组合物的100重量%,用于肠胃外施用的药物组合物含有从约0.01重量%至约100重量%的根据本文所描述的任何实施方案的活性化合物。

[0401] 通常,与剂型的100%总重量相比,经皮剂型含有从约0.01重量%至约100重量%的根据本文所描述的任何实施方案的活性化合物。

[0402] 可以以单日剂量施用药物组合物或单位剂型,或者可以以分剂量施用日总剂量。此外,用于治疗紊乱的另外的化合物的共同施用或顺序施用可以是期望的。为此目的,组合

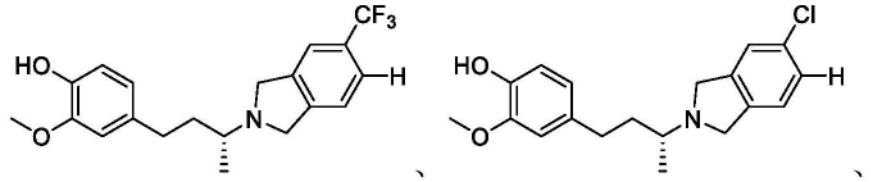
的活性成分被配制成单个剂量单位。

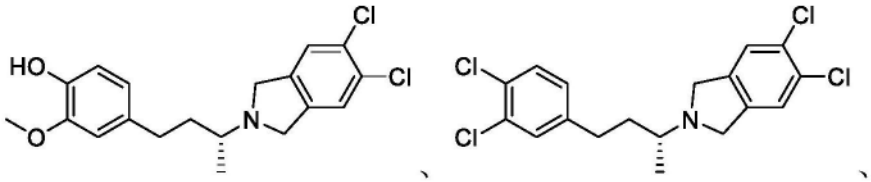
[0403] 本文提供实施方案A,一种治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由式I的化合物组成的组,

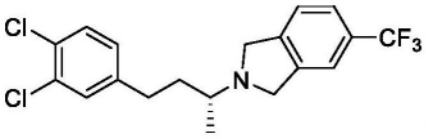
[0404] 

[0405] 或其药学上可接受的盐:其中:R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;R_3、R_4、R_5和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}中存在R',每个R'各自独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)和N(C_1-C_4烷基)$_2$;或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成可选地用1个、2个、3个、4个或5个独立地选自下列的取代基取代的4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；每个n独立地为0、1或2；附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}不全为H；并且附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐：

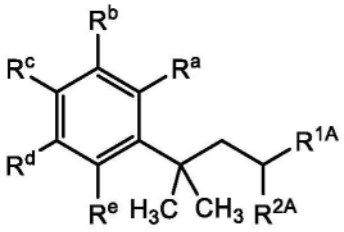
[0406] 



[0407]  或者。

；

[0408] 本文提供实施方案B，治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物，化合物选自由式IA的化合物组成的组：

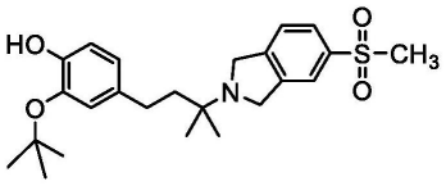
[0409] 

式 IA

[0410] 或其药学上可接受的盐：其中：R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组：H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3和吗啉代；R^{1A}选自由下列组成的组：氢、烷基、苯基或-CH=$C(CH_3)_2$；并且R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0411] 在实施方案C中，实施方案A的方法，其中化合物是式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0412] 在实施方案D中，实施方案A至C中任意一者的方法，其中化合物是：

[0413] 

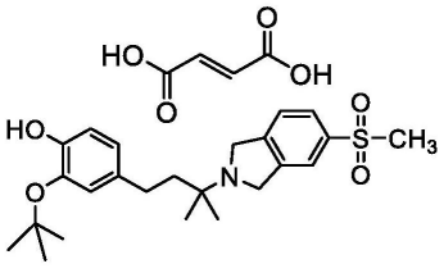
[0414] 或其药学上可接受的盐。

[0415] 在实施方案E中，实施方案A至D中任意一者的方法，其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血

酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0416] 在实施方案F中,实施方案A至E中任意一者的方法,其中药学上可接受的盐为富马酸盐。

[0417] 在实施方案G中,实施方案A至F中任意一者的方法,其中化合物是:

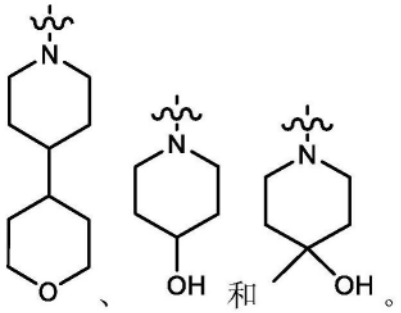
[0418] 

。

[0419] 在实施方案H中,实施方案B的方法,其中化合物是式IA的化合物或其药学上可接受的盐。

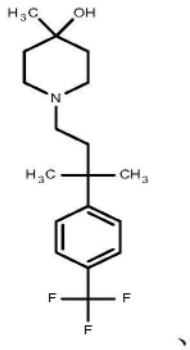
[0420] 在实施方案I中,实施方案A或H之一的方法,其中R^{2A}是可选地被取代的哌啶基。

[0421] 在实施方案J中,实施方案A、H或I中任意一者的方法,其中R^{2A}选自由下列组成的组:

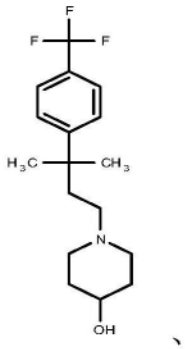
[0422] 

、 和 。

[0423] 在实施方案K中,实施方案A、H、I或J中任意一者的方法,其中化合物选自由下列组成的组:

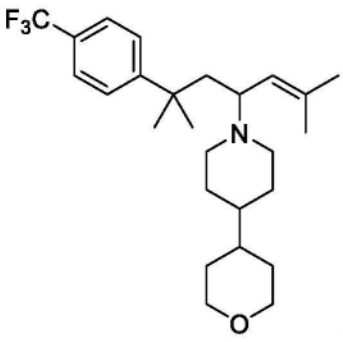


、

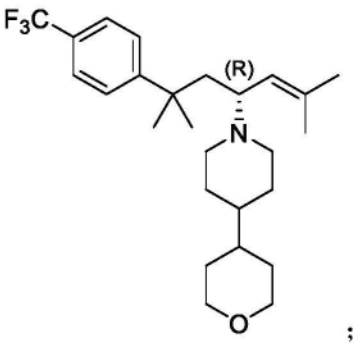


、

[0424]



和

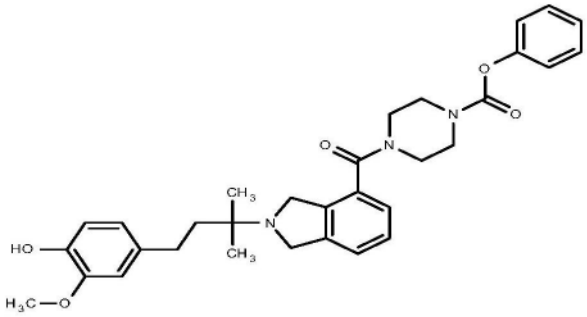


；

[0425] 或其药学上可接受的盐。

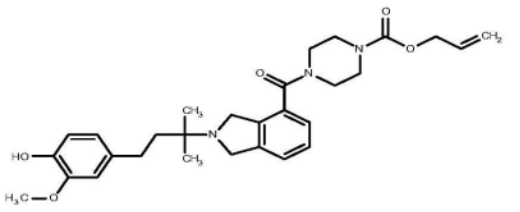
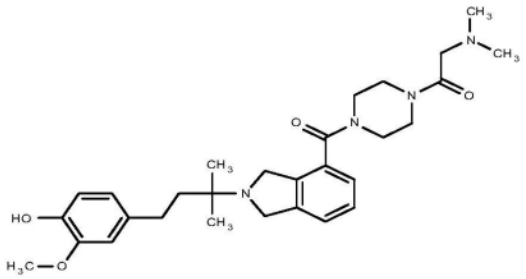
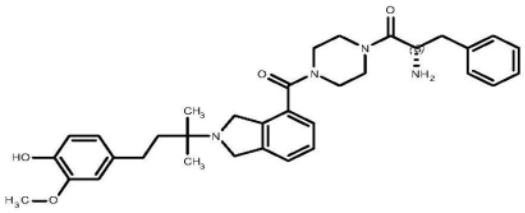
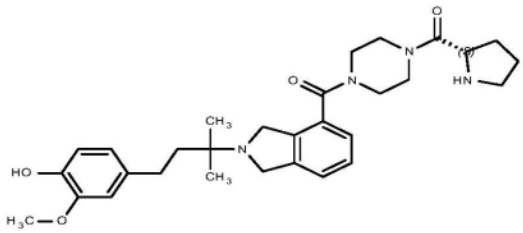
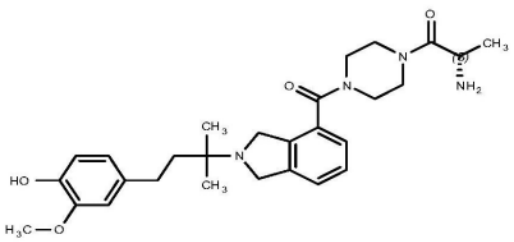
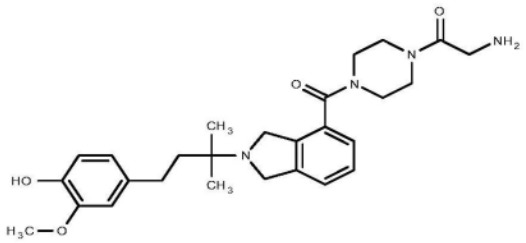
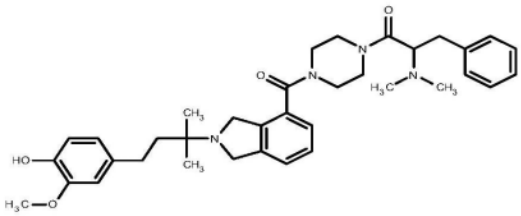
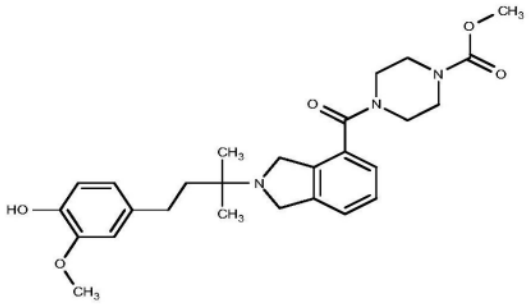
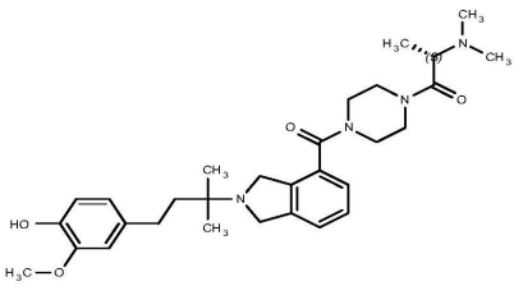
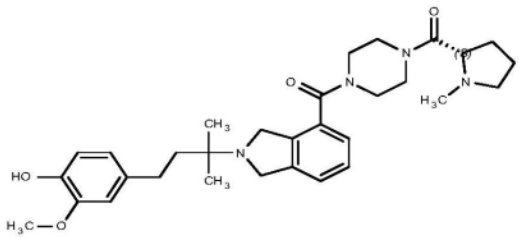
[0426] 本文提供实施方案L,一种治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由下列组成的组：

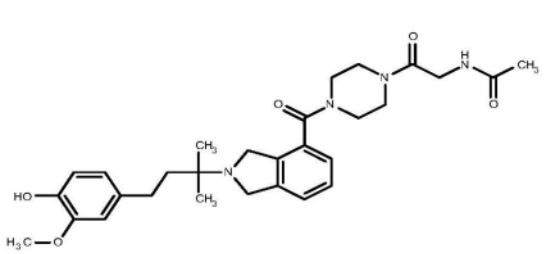
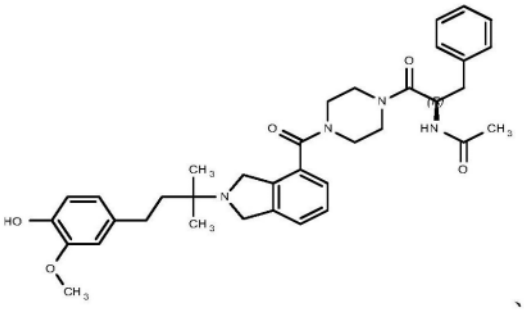
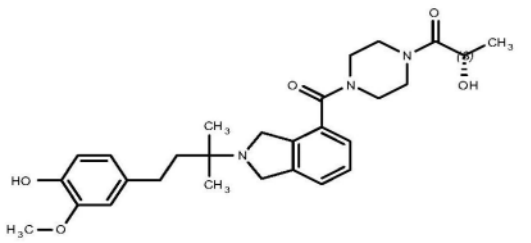
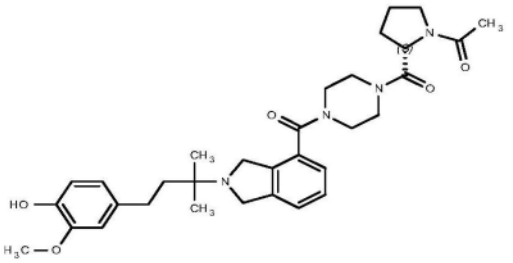
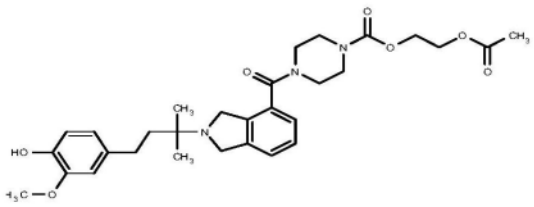
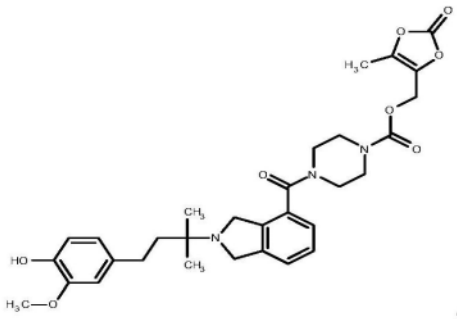
[0427]



、

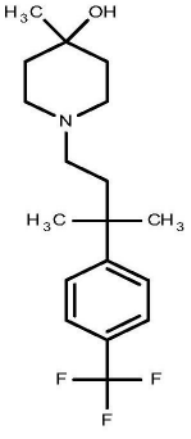
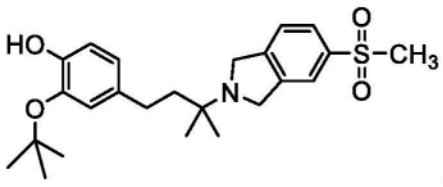
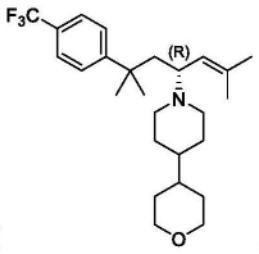
[0428]

[0429] 、、、、和。

[0430] 在实施方案M中,一种治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,药物组合物包括根据实施方案A至L中的任意一者的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0431] 本文提供实施方案N,一种治疗神经系统疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,药物组合物包括化合物或者其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂,化合物选自包括下列的组:

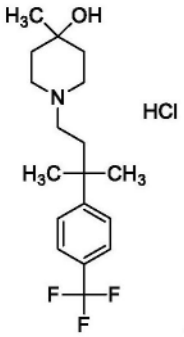
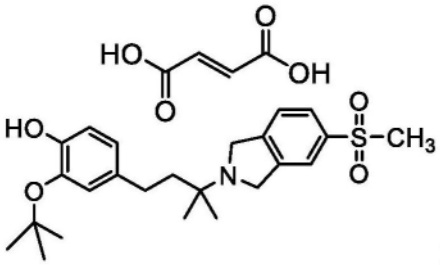
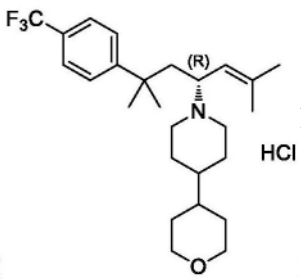
[0432] 、和。

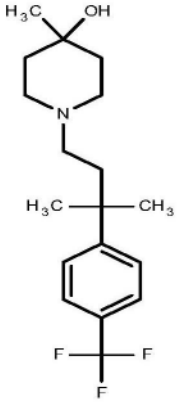
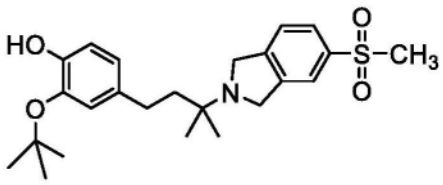
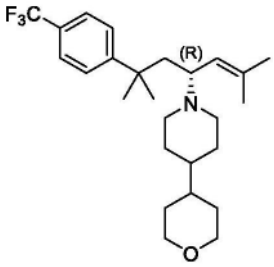
[0433] 在实施方案O中,实施方案N的方法,其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组:

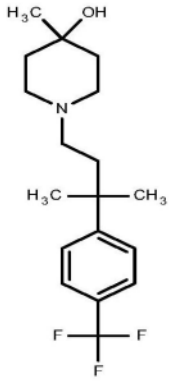
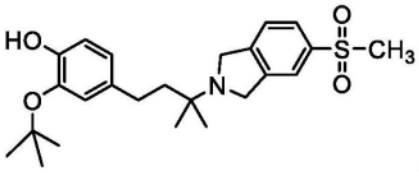
盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

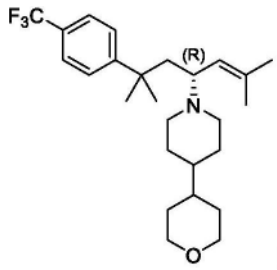
[0434] 在实施方案P中,实施方案N的方法,其中药学上可接受的盐是富马酸盐。

[0435] 在实施方案Q中,实施方案P的方法,其中化合物是

[0436]    或其药学上可接受的盐。

[0437] 本文提供实施方案R,选自   和  的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

[0438] 本文提供实施方案S,包括选自   和



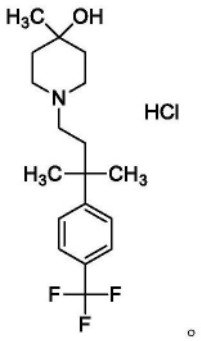
的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

[0439] 在实施方案T中,实施方案R或S之一的化合物或组合物的应用,其中化合物是其药学上可接受的盐。

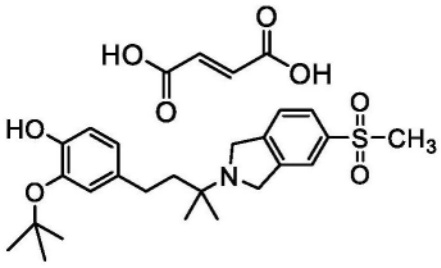
[0440] 在实施方案U中,实施方案R至T中任意一者的应用,其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0441] 在实施方案V中,实施方案U的应用,其中药学上可接受的盐是富马酸盐。

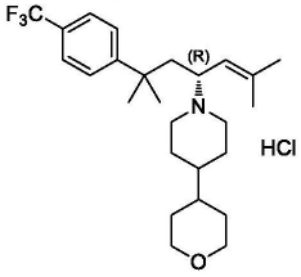
[0442] 在实施方案W中,实施方案R或S之一的应用,其中化合物是:

[0443] 

[0444] 在实施方案X中,实施方案R或S之一的应用,其中化合物是:

[0445] 

[0446] 在实施方案Y中,实施方案R或S之一的应用,其中化合物是:

[0447] 

[0448] 在实施方案Z中,实施方案A至Y中任一项的方法,神经性疾病选自年龄相关性记忆

障碍(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、躁动性突触核蛋白病、阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)痴呆、常染色体显性帕金森病、化学疗法引发的神经病变(CIPN)、非痴呆性认知障碍(CIND)、痴呆、克罗伊茨费尔特-雅各布病(CJD)、弥漫性路易体病(DLBD)(也称为路易体痴呆(DLB))、以路易体的存在为特征的紊乱或病况、唐氏综合征、运动障碍、癫痫症、额颞型痴呆(FTD)、HIV相关性神经认知紊乱(HAND)、HIV痴呆、亨廷顿病、偶发性LBD、遗传性LBD、路易体吞咽困难、轻度认知障碍(MCI)、多发性硬化、多系统萎缩(MSA)、神经病变(包含但不限于周围神经病变、糖尿病神经病变和视网膜神经病变)、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森病(PD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)、精神紊乱(包含但不限于精神分裂症、双相障碍、抑郁、躁狂症、焦虑障碍、创伤后应激障碍、谵妄、进食障碍、孤独症、REM睡眠行为障碍、幻觉、注意力缺陷多动障碍和精神病)、单纯性自主神经衰竭、癫痫、夏-德雷格综合征、纹状体黑质变性、突触核蛋白病、创伤性脑损伤(TBI)、组合的阿尔茨海默病和帕金森病和/或MSA、血管性痴呆、与α-突触核蛋白的异常表达、稳定性、活性和/或细胞加工相关的疾病、紊乱或病况,以路易体的存在为特征的疾病、紊乱或病况,及其组合。

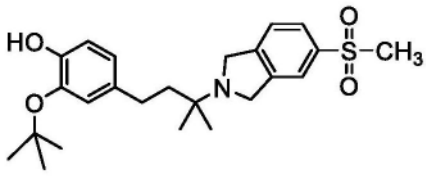
[0449] 在实施方案AA中,根据实施方案A至Z中任一项的化合物或组合物在制造用于神经系统疾病的治疗的药物中的应用。

[0450] 在实施方案BB中,实施方案A至实施方案AA的应用,其中化合物是口服施用的。

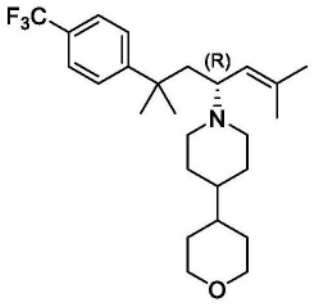
实施例

[0451] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以通过例如在WO2013/029057、WO2015/116923和WO2018/213281(其中的每个通过引用整体并入)中概述的一般的和具体的方法制备,所述方法构成本公开的另一个方面。下列σ-2受体调节剂贯穿实施例使用:

[0452]



(化合物A)



(化合物B)。

[0453] 实施例1:α-突触核蛋白寡聚物的置换

[0454] 实验设计:

[0455] 用溶媒(不具有α-突触核蛋白寡聚物(α-syn0s)的α接种对照(7.1nM))或合成α-syn0s处理大鼠神经元培养物24小时。使用α-突触核蛋白、寡聚物特异性抗体(ASY05抗体,Agrisera;红色)对培养物的轴突标记物微管相关蛋白2(MAP2;绿色)和α-syn0s进行免疫染色。

[0456] 分析和结果:

[0457] 化合物A和化合物B以浓度依赖的方式阻断α-syn0与神经元突触的结合并救援α-syn0诱导的运输缺陷。没有任何α-Syn0添加的未处理的溶媒对照培养物缺乏α-Syn0免疫反应性(图1A)。用1μM的α-syn0处理的神经元在化合物A不存在(图1B)的情况下显示出a-syn0

沿着轴突的点状结合,但是在化合物A(10μM)存在(图1C)的情况下不显示。化合物B(图1D)和化合物A(图1E)以浓度依赖方式阻断α-syn0与神经元突触的结合,并以浓度依赖的方式救援α-syn0诱导的运输缺陷。当与未经处理的溶媒对照(正方形)相比时,α-syn0s(1.0μM最终浓度)导致囊泡运输的显著缺陷(黑色圆圈)。展现出Emax＝92％和EC50＝0.31μM的化合物B(图1F),展现出Emay＝87％和EC50＝650nM的化合物A(图1G)以浓度依赖性方式改善了这种α-syn0缺陷。图1D、1E、1F、1G:*p<0.05,**p<0.01,***p<0.01,****p<0.001,使用邓奈特事后检验的药物浓度与对照组的单因素方差分析。

[0458] 实施例2:

[0459] 实验设计:

[0460] 化合物A和B在帕金森动物模型中显示出效力。实例包含α-突触核蛋白过表达的模型或模拟α-突触蛋白在整个大脑中传播的模型。一种这样的过表达模型是大鼠AAV1/2A53T-α-突触核蛋白模型(Koprich,J.B.,Johnston,T.H.,Huot,P.,Reyes,M.G.,Espinosa,M.,Brotchie,J.M.,"Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alpha-synuclein,"PLoS One,6:1-9(2011),其特此通过引用整体并入本文),其中α-突触核蛋白过表达的诱导伴随着黑质多巴胺能细胞的损失、较低的多巴胺转运蛋白水平、较低多巴胺水平和运动缺陷。另一个实例使用预先形成的α-突触核蛋白原纤维的纹状体内(intrastriatal)注射来模拟帕金森病状在整个大脑中的传播(Duffy,M.F.,Collier,T.J.,Patterson,J.R.,Kemp,C.J.,Fischer D.L.,Stoll,A.C.,Sortwell,C.E.,"Quality over quantity:Advantages of using alpha-synuclein preformed fibrils triggered synucleinopathy to model idiopathic Parkinson's disease,"Front Neurosci,12:1-10(2018)和Patterson,J.R.,Duffy,M.F.,Kemp,C.J.,Howe,J.W.,Collier,T.J.,Stoll,A.C.,Miller,K.M.,Patel,P.,Levine,N.,Moore,D.J.,Luk,K.C.,Fleming,S.M.,Kanaan,N.M,Paumier,K.L.,El Agnaf,O.M.A.,Sortwell,C.E.,"Time course and magnitude of alpha-synuclein inclusion formation and nigrostriatal degeneration in the rate model of synucleinopathy triggered by intrastriatal alpha-synuclein preformed fibrils,"Neurobiol Dis,130(2019),其特此通过引用整体并入本文)。使用预先形成的α-突触核蛋白原纤维的注射的模型概括了特发性帕金森病的几个方面,如增加的α-突触核蛋白寡聚物浓度、增加的pSer129水平以及纹状体内多巴胺和多巴胺转运蛋白表达以从注射部位向外传播的方式减少。

[0461] 结果

[0462] 治疗:使用化合物A或化合物B的帕金森病的两种模型中的动物均减少了帕金森病的特征性的一些或全部缺陷和/或减缓这样的缺陷在整个大脑中的传播。

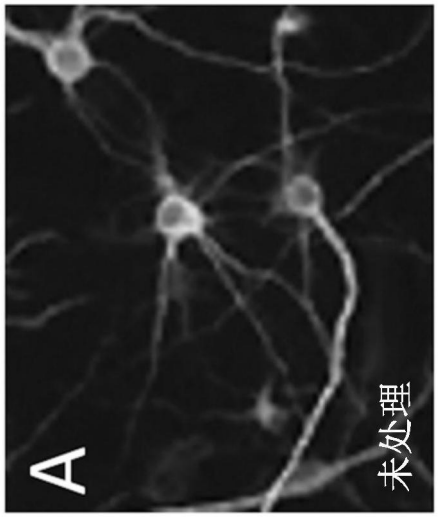


图1A

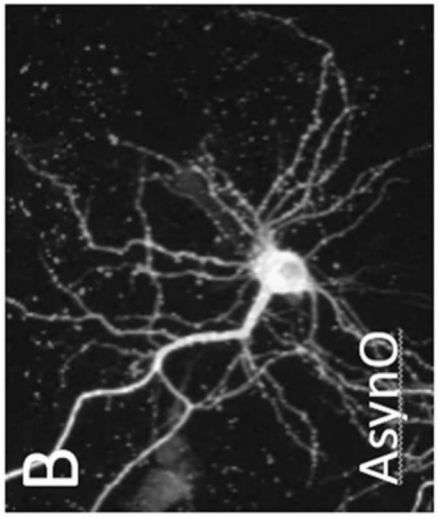


图1B

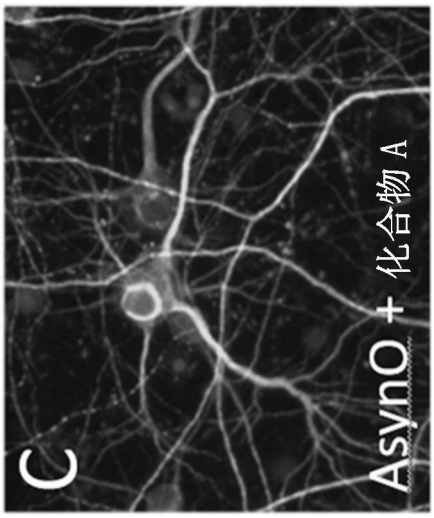

C
AsynO + 化合物 A

图1C

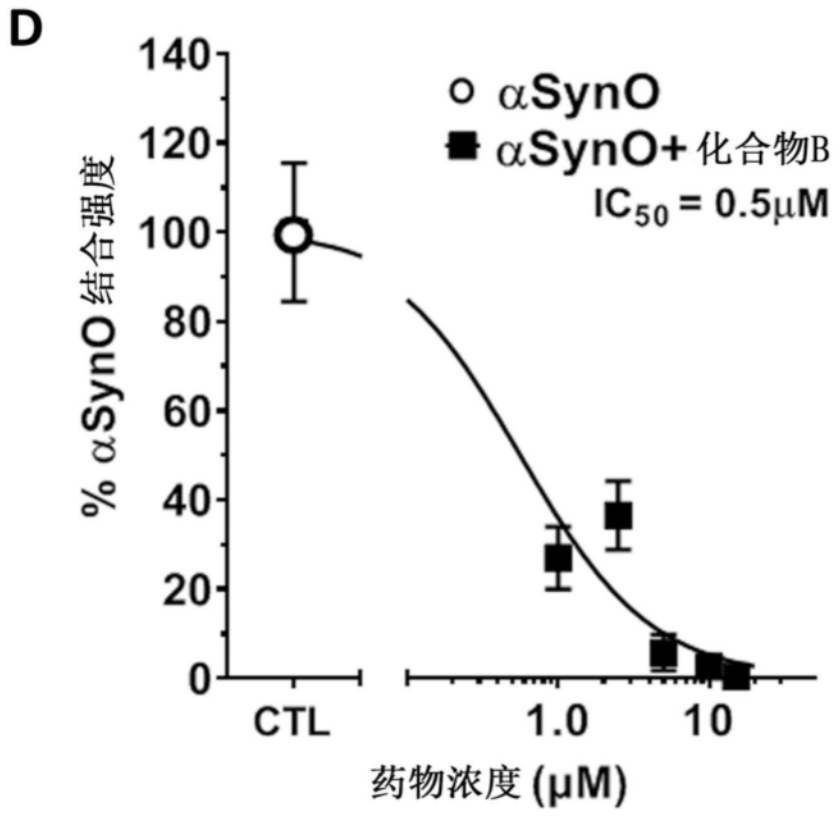

D
140
120
100
80
60
40
20
0
% αSynO 结合强度
αSynO
αSynO+ 化合物B
IC50 = 0.5μM
CTL
1.0
10
药物浓度 (μM)

图1D

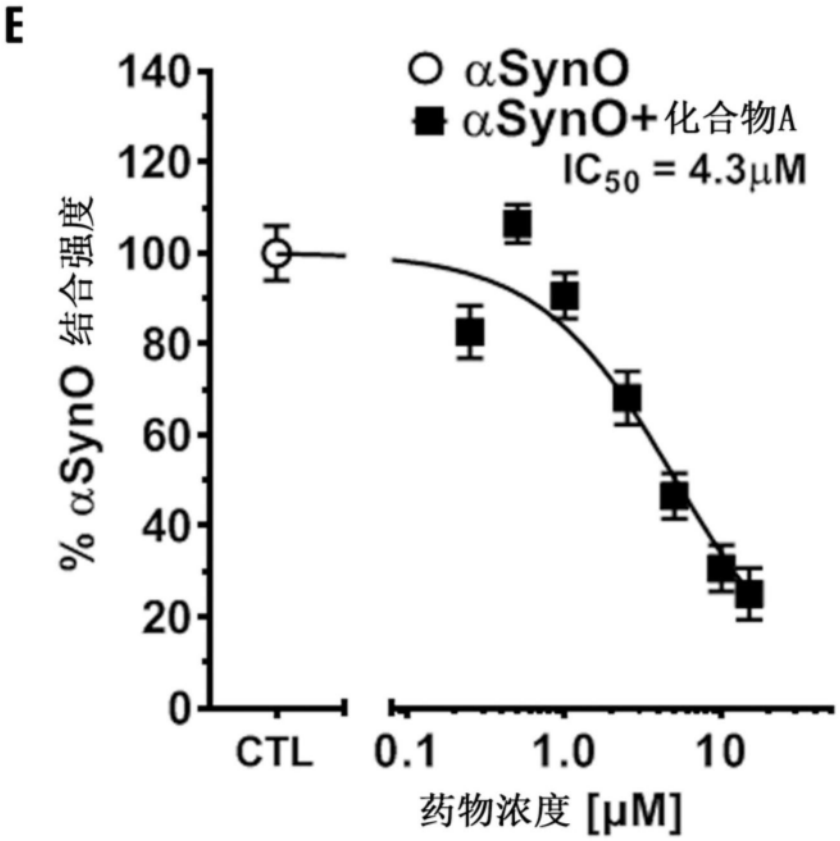

E
αSynO
αSynO+化合物A
IC50 = 4.3μM
% αSynO 结合强度
140
120
100
80
60
40
20
0
CTL
0.1
1.0
10
药物浓度 [μM]

图1E

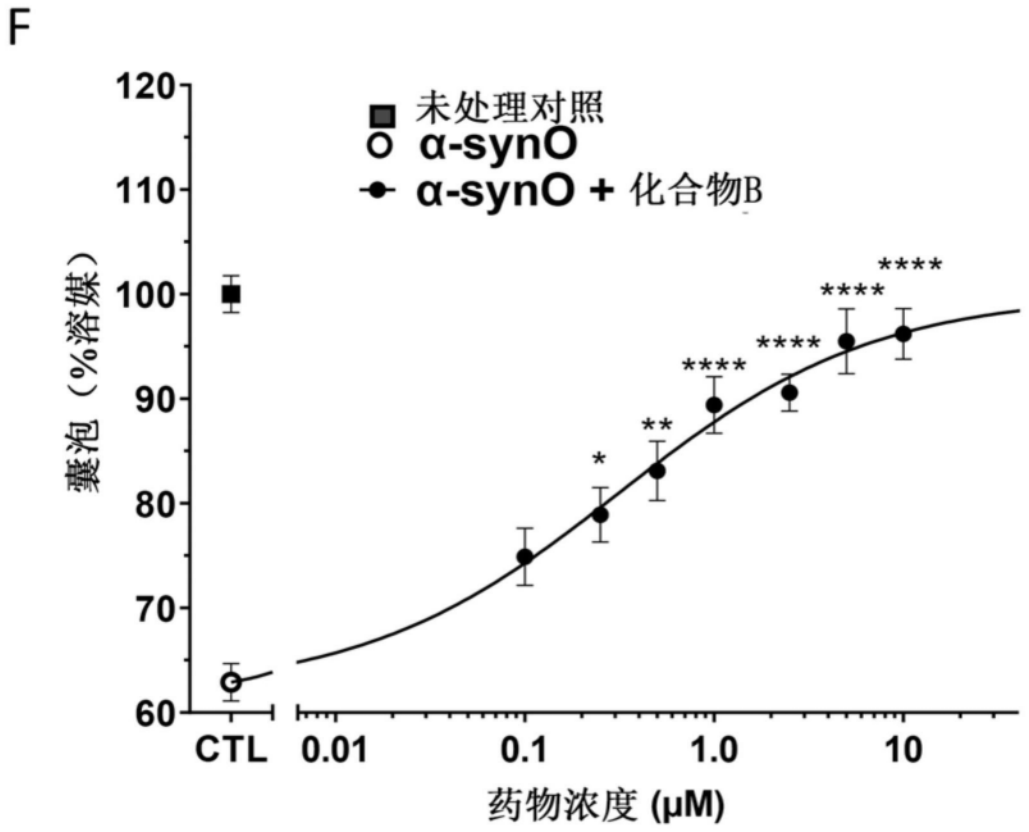

F
未处理对照
α-synO
α-synO + 化合物B
囊泡（%溶媒）
120
110
100
90
80
70
60
CTL
0.01
0.1
1.0
10
药物浓度 (μM)
*
**
****
****
****
****

图1F

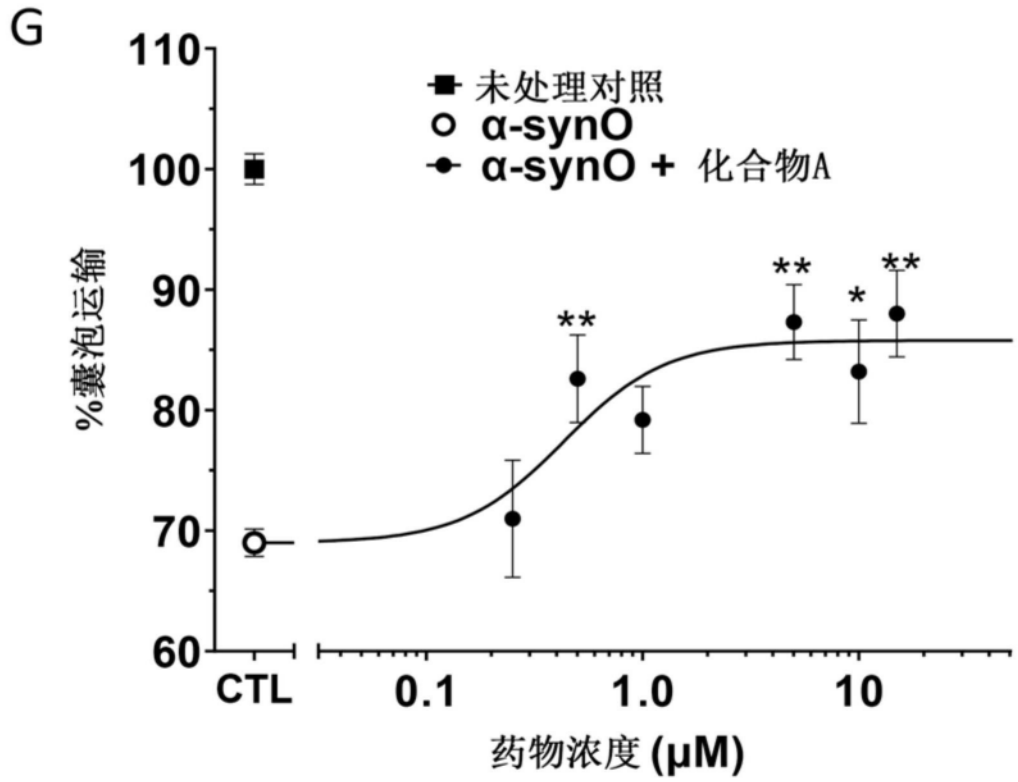

G
110
100
90
80
70
60
%囊泡运输
未处理对照
α-synO
α-synO + 化合物A
**
**
*
**
CTL
0.1
1.0
10
药物浓度 (μM)

图1G