



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120114457 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 10

(21) 申请号 202510299373.1

A61P 3/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.10.07

(30) 优先权数据

62/912,441 2019.10.08 US

(62) 分案原申请数据

202080070704.X 2020.10.07

(71) 申请人 应用治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 R·佩尔费蒂 S·申德曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 吴斌

(51) Int.Cl.

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

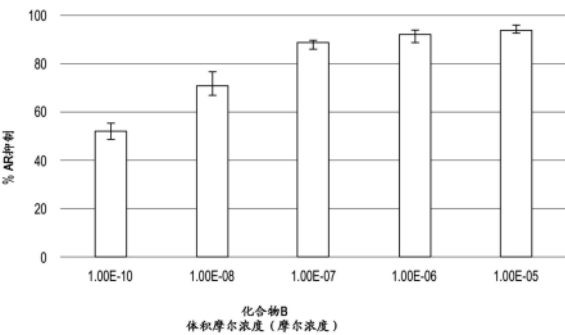
权利要求书2页 说明书35页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗磷酸甘露变位酶2缺乏的醛糖还原酶抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及使用醛糖还原酶抑制剂治疗 PMM2-CDG 的方法。

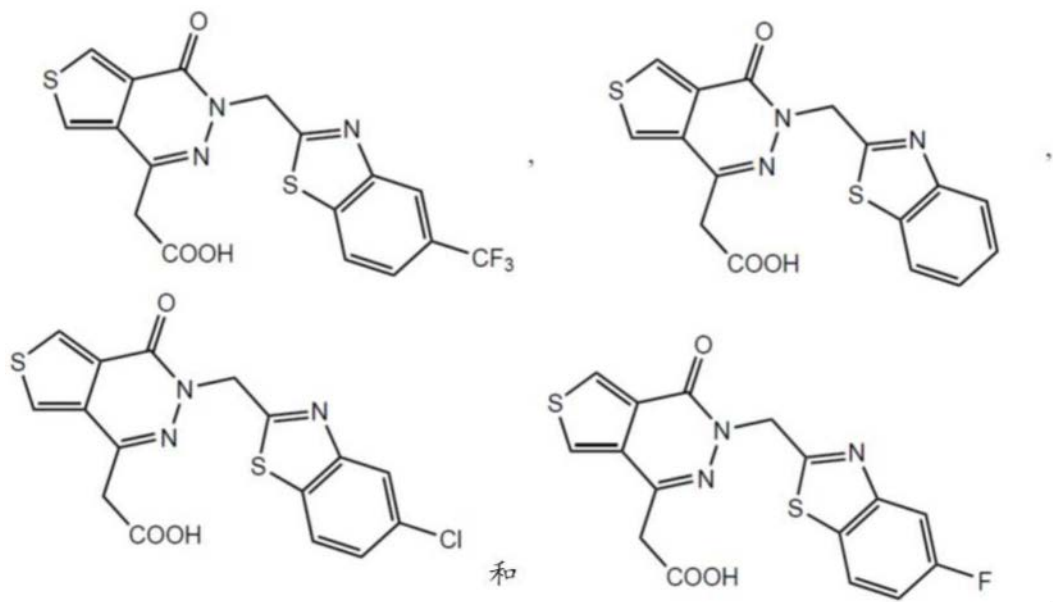


1. 一种治疗PMM2-CDG的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

2. 一种在患有PMM2-CDG的受试者中增加PMM2酶活性的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂是式(III)的化合物或其盐。

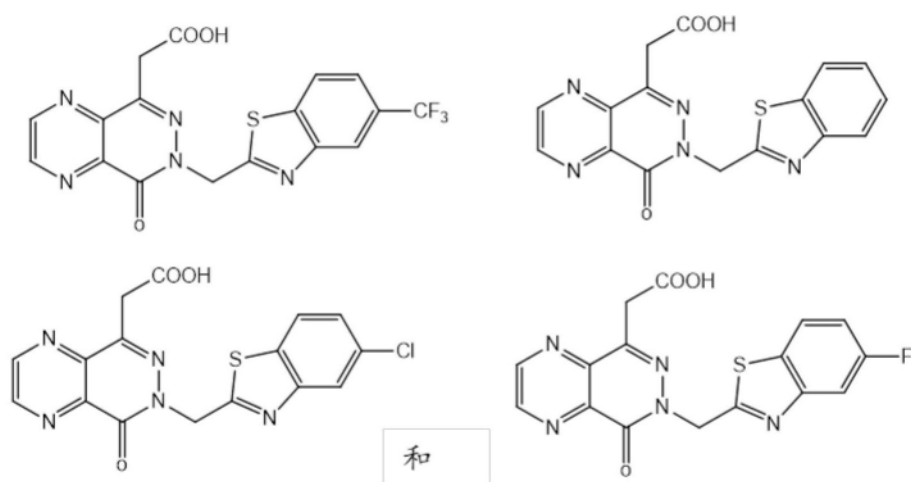
4. 如权利要求3所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物B或其盐。

6. 如权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂是式(II)的化合物或其盐。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



8. 如权利要求7所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物A或其盐。

9. 如权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式(I) - (VI) 中任一个的化合物或其盐。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

用于治疗磷酸甘露变位酶2缺乏的醛糖还原酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2020年10月07日、申请号为202080070704.X、发明名称为“用于治疗磷酸甘露变位酶2缺乏的醛糖还原酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2019年10月8日提交的美国临时申请第62/912441号的权益,其全部公开内容通过引用并入本文。

背景技术

[0004] 磷酸甘露糖变位酶2(PMM2)是将甘露糖-6-磷酸(M6P)转化为甘露糖-1-磷酸(M1P)的酶。M1P是GDP-甘露糖的前体,GDP-甘露糖是生产对蛋白质糖基化重要的多萜醇-P-寡糖(dalichol-P-oligosaccharides)所必需的。

[0005] PMM2在细胞质中形成专性同源二聚体并将甘露糖-6-磷酸转化为甘露糖-1-磷酸。每个PMM2单体形成二聚体,其自身作为催化活性的先决条件,尽管每个二聚体仅需要一个功能活性位点(Andreotti,G.等人,2015,PLoS ONE 10,e0139882.doi:10.1371/journal.pone.013988)。葡萄糖-1,6-二磷酸和甘露糖-1,6-二磷酸是PMM2功能的内源性共活化剂,结合并稳定PMM2二聚体(Id.)。

[0006] PMM2缺乏是最常见的先天性糖基化障碍(CDG)的原因(Van,S.E.等人,FEBS Lett.1995,377,318-320,Ferreira,C.R.等人,J.Inherit.Metab.Dis.2018,41,541-553)。PMM2-CDG是一种多系统,多器官疾病,因为在身体的所有细胞中始终需要最低程度的糖基化,不同的细胞类型和器官或多或少地易受复杂的低糖基化后遗症的影响。随着PMM2酶活性的残留水平增加,受影响的器官系统的数量和严重程度降低。编码PMM2的基因中的突变是PMM2-CDG的原因(Jaeken,J.等人,J Inherit Metab Dis.2008,31,669-72),并已经发现PMM2基因中超过115个突变引起PMM2-CDG。所有引起疾病的突变似乎降低PMM2的酶活性,导致活性甘露糖的量不足以形成正常蛋白质糖基化的寡糖。PMM2-CDG也称为CDG-1A或Jaeken综合征。PMM2-CDG显示可变的临床进展和表现,受影响的个体通常在婴儿期出现体征和症状。受PMM2-CDG影响的器官包括脑,肝、胃肠道、心脏和肾。约20%受影响的婴儿在1岁前死于多器官衰竭。最严重的PMM2-CDG病例以胎儿水肿为特征,在大多数情况下,患有胎儿水肿的婴儿出生后不久就死于胎儿水肿。大多数存活于婴儿期的PMM2-CDG患者具有智力残疾和发育迟缓(Schiff,M.等人,J Med Genet.,2017,54,843-851)。

[0007] 目前没有有效的治疗PMM2-CDG的治疗方法,并且通过努力减少疾病临床表现(例如,职业、身体和语言治疗)来控制疾病。因此,对于治疗PMM2-CDG的方法存在公认但未满足的需要。

发明内容

[0008] 本公开涉及通过向有需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶(AR)抑制剂来治疗PMM2-CDG的方法。不希望受任何特定理论束缚,据信AR的抑制可增强PMM2酶活性。

[0009] 在一个中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的唑

泊司他。在一个实例中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I) - (VI)中任一个的化合物。在一些方面,施用的AR抑制剂不是泊那司他、依帕司他、索比尼尔或sorbino1、咪瑞司他、AND-138、CT-112、唑泊司他、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、托瑞司他、alconil、statil、小檗碱或SPR-210。在一个实例中,用于治疗或预防PMM2-CDG的方法不包括施用依帕司他。在其它实例中,用于治疗或预防PMM2-CDG的方法不包括施用依帕司他和 α -氰基-4-羟基肉桂酸。

[0010] 待根据本文公开的方法治疗的受试者可具有典型儿科临床表现,诸如发育迟缓、伴有轴向张力减退的严重脑病、异常眼运动、精神运动阻滞和/或小脑发育不全。根据本文公开的方法治疗的受试者可具有性腺机能减退、凝血异常和血栓形成事件、色素性视网膜炎和/或周围神经病。

[0011] 在其它实施方案中,本公开涉及治疗有需要的受试者中的PMM2-CDG的方法,其包括施用治疗有效量的包含AR抑制剂的药物组合物,如式(I) - (VI)中任一个的化合物,和药学上可接受的载体。本公开涉及在患有PMM2-CDG的受试者中增加PMM2酶活性的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂,如式(I) - (VI)中任一个的化合物。

[0012] 在其它实施方案中,本公开涉及治疗有需要的受试者中的PMM2-CDG的方法,其包括施用治疗有效量的

[0013] (a) 式(I) - (VI)的化合物和药学上可接受的载体;且

[0014] (b) 一种或多种阿帕司他、依帕司他、索比尼尔或sorbino1、咪瑞司他、AND-138、CT-112、唑泊司他、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、托瑞司他、alconil、statil、小檗碱或SPR-210。

[0015] 在其他实施方案中,本公开涉及AR抑制剂用于增加PMM2酶活性以治疗PMM2-CDG的用途。

[0016] 在其它实施方案中,本公开涉及AR抑制剂在制备用于治疗PMM2-CDG的药物中的用途。

[0017] 本公开还涉及AR抑制剂(例如唑泊司他、依帕司他,式(I) - (VI)中任一个的化合物)用于治疗PMM2-CDG的用途。

[0018] 本公开还涉及AR抑制剂(例如唑泊司他、依帕司他、式(I) - (VI)中任一个的化合物)在制备用于治疗PMM2-CDG的药物组合物中的用途。

[0019] 本公开还涉及用于治疗PMM2-CDG的药物制剂,其含有作为活性成分的AR抑制剂(例如唑泊司他、依帕司他、式(I) - (VI)中任一个的化合物)。

附图说明

[0020] 图1说明化合物B对醛糖还原酶的体外抑制。

[0021] 图2说明用化合物B处理的PMM2-CDG患者来源的成纤维细胞中PMM2活性的活化。

发明详述

[0023] 现在将在下文中更全面地描述各个方面。然而,这些方面可以以许多不同的形式来实施,并且不应被解释为限于本文阐述的实施方案;相反,提供这些实施方案是为了使本公开彻底和完整。

[0024] 本公开涉及AR抑制剂用于治疗PMM2-CDG的用途。

[0025] 在本公开内容中提供值的范围的情况下,意图是在该范围的上限和下限之间的每个中间值和在该规定范围内的任何其它规定或中间值包括在本公开内容内。例如,如果陈述1M至8M的范围,则意图是2M、3M、4M、5M、6M和7M也被明确地公开,以及大于或等于1M的值的范围且小于或等于8M的值的范围。

[0026] 单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“式(I)的化合物”包括单一化合物以及两种或更多种相同或不同的化合物;提及“赋形剂”包括单一赋形剂以及两种或更多种相同或不同的赋形剂等。

[0027] 词语“约”是指该值的正或负10%的范围,例如,“约50”是指45至55,“约25000”是指22500至27500等,除非本公开的上下文与这种解释不一致。例如,在数值列表中,诸如“约49,约50,约55,约50”是指延伸至小于前一值和后一值之间的间隔的一半的范围,例如,大于49.5至小于52.5。此外,短语“小于约”值或“大于约”值应根据本文提供的术语“约”的定义来理解。

[0028] 为了提供各种实施方案的完整,简明和清楚的描述,本公开包括对更广泛公开的各种组分、组分的组、范围和其它元素的描述。这些元素可以不同地组合以提供本公开的附加实施方案。还旨在出于任何原因,任何公开的特征(例如,取代基、类似物、化合物、结构、组分),包括任何公开的组的单个成员,包括该组内的任何子范围或子范围的组合,可以从本公开或本公开的任何实施方案中排除。

[0029] 在下面的编号段落中进一步详细描述本公开的各种实施方案。

[0030] I. 方法

[0031] 一般而言,本公开涉及用于治疗PMM2-CDG的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的抑制醛糖还原酶活性的化合物。化合物可以是抑制AR活性的任何合适的化合物,例如小分子化合物(例如,具有5kDa或更小的尺寸)、生物剂(例如,针对醛糖还原酶的抑制性RNA)或其组合。优选地,AR抑制剂是小分子化合物。合适的小分子AR抑制剂是本领域已知的并且在本文中公开。小分子AR抑制剂包括泊那司他、索比尼尔、sorbiniol、咪瑞司他、AND-138、CT-112、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、托瑞司他、alconil、statil、小檗碱、SPR-210、唑泊司他、依帕司他、US8916563、US9650383、US10150779中公开的化合物和本文中公开的化合物。 α -氰基-4-羟基肉桂酸也是AR抑制剂。用于本发明的优选AR抑制剂包括唑泊司他、依帕司他、美国专利第8916563号、美国专利第9650383号、美国专利第10150779号中公开的化合物和本文公开的化合物。AR抑制剂可以任何合适的分子形式施用,包括药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和含有一个或多个原子的稳定同位素形式(例如氘代替氢)的化合物。

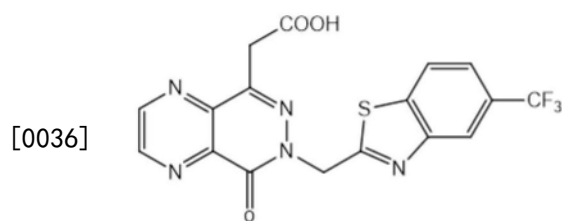
[0032] 在一个实例中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0033] 在一个实例中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

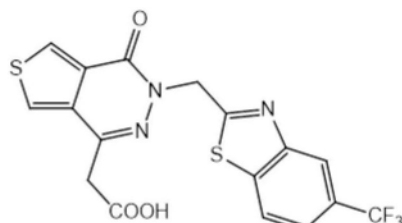
[0034] 在一个实例中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶,其中所述醛糖还原酶抑制剂不是泊那司他、依帕司他、索比尼尔或sorbiniol、咪瑞司他、AND-138、CT-112、唑泊司他、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、

托瑞司他、alconil、statil、小檗碱或SPR-210。在特别的实施方案中,本文公开的用于治疗PMM2-CDG的方法不包括施用依帕司他。在特别的实施方案中,本文公开的用于治疗PMM2-CDG的方法不包括施用依帕司他或 α -氰基-4-羟基肉桂酸。

[0035] 在一个实例中,用于治疗PMM2-CDG的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)-(VI)中任一个的化合物。在某些实例中,所施用的化合物是化合物A或所施用的化合物是化合物B或化合物A或化合物B的生理学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药。



化合物A



化合物B

[0037] 如本文所用,术语“治疗”是指治愈性或姑息性(例如,控制或减轻疾病或疾病症状)疗法。这可以包括以改善或稳定受试者病症的方式逆转、减少、阻止或延迟PMM2-CDG的症状、临床体征和基础病理表现。因此,该方法可用于治疗PMM2-CDG,治疗PMM2-CDG的并发症(例如,症状和临床体征),和/或治疗和预防PMM2-CDG的并发症(例如,症状和临床体征)。

[0038] 如本文所用,“治疗有效量”是在施用条件下足以实现所需治疗效果的化合物的量,如降低或改善PMM2-CDG的严重程度,防止与PMM2-CDG相关的病症或症状的进展,或增强或以其它方式改善用于治疗或管理PMM2-CDG的另一疗法的治疗效果的量。治疗有效量可以是在所治疗的受试者中增加PMM2酶活性的量。施用的实际量可以由普通的临床医生基于例如受试者的年龄、体重、性别、一般健康状况和对药物的耐受性、疾病的严重程度、所选择的剂型、施用途径和其它因素来确定。通常,施用的AR抑制剂的量为每天约0.5至约60mg/kg体重,如约1.0至10mg/kg。

[0039] 在本文公开的方法的实践的一些实例中,治疗有效量是足以使细胞内醛糖还原酶活性降低至少约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或更多,例如约100%(例如,与治疗前水平相比)的量。治疗有效量可以是使PMM2酶活性增加至少约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或更多,例如约100%(例如,与治疗前水平相比)的量。治疗有效量可足以恢复患有PMM2-CDG的受试者中的PMM2酶水平。

[0040] 受试者”可以是具有PMM2-CDG的任何动物,特别是哺乳动物,并且包括但绝不限于人、家畜,例如猫科动物或犬科受试者、农场动物,例如但不限于牛、马、山羊、绵羊、禽类和猪受试者、野生动物(无论是在野外还是在动物园中)、研究或实验室动物,例如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等、禽类物种,例如鸡、火鸡、鸣鸟等。通常,待使用本文公开的方法治疗的人类受试者通过酶促或基因筛查被诊断为患有PMM2-CDG的新生儿,并且患有PMM2活性缺陷。

[0041] 本公开还涉及预防或治疗受试者中PMM2-CDG的至少一种临床特征或并发症。可存在于儿童、青少年或成人中的代表性临床特征或并发症包括例如交替的内斜视和其它异常眼运动、轴向张力减退、智力残疾、共济失调和反射减弱。婴儿期后,症状包括色素性视网膜

炎,通常为中风样发作,有时为癫痫。其它特征是可变的畸形(大的,发育不良/发育不良的耳朵)、异常的皮下脂肪组织分布(脂肪垫、乳头内翻)、轻度至中度肝肿大、骨骼异常(包括寰枢半脱位)和性腺机能减退。一些婴儿发生心包积液和/或心肌病。在临床谱的另一端是具有非常轻度表型(无畸形、非常轻度智力残疾、共济失调)的患者(Jaeken, J等人, "Glycosylation and its Disorders: General Overview," Elsevier, Reference Module in Biomedical Sciences, 2016)。

[0042] 在一个具体方面,本公开涉及用于治疗PMM2-CDG的临床特征或并发症的方法,并且包括向有需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0043] 在一个实例中,本公开涉及用于治疗PMM2-CDG的临床特征或并发症的方法,并且包括向有需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0044] 在一个实例中,本公开涉及用于治疗PMM2-CDG的临床特征或并发症的方法,并且包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I) - (VI)中任一个的化合物。

[0045] 在一些实施方案中,上述方法通过施用包含一种或多种AR抑制剂的制剂来进行。所述制剂可适于每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向有需要的受试者施用所需的治疗期。

[0046] 通常,所述制剂适于在数周、数月、数年或数十年的过程中长期施用。在其它实施方案中,所述方法通过施用适于在数周的过程中施用的制剂来进行。通常,所述方法通过施用适于在数年或数十年内施用的制剂来进行。

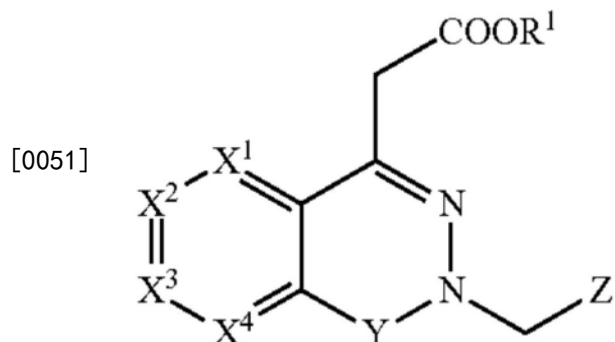
[0047] II. AR抑制剂

[0048] 合适的小分子AR抑制剂是本领域已知的并且在本文中公开。小分子AR抑制剂包括泊那司他、索比尼尔、sorbino1、咪瑞司他、AND-138、CT-112、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、托瑞司他、alconil、statil、小檗碱、SPR-210、唑泊司他、依帕司他、US8916563、US9650383、W02012/009553中公开的化合物和本文中公开的化合物。用于本发明的优选的AR抑制剂是唑泊司他、依帕司他,美国专利第8916563号、美国专利第9650383号、W02017/038505、美国专利第10150779号中公开的化合物和本文公开的化合物。美国专利第8916563号、美国专利第9650383号、美国专利第10150779号、W02012/009553和W02017/038505的公开内容通过引用并入本文,并且公开了适用于本文所述方法中的化合物。

[0049] 式(I)和(II)的化合物

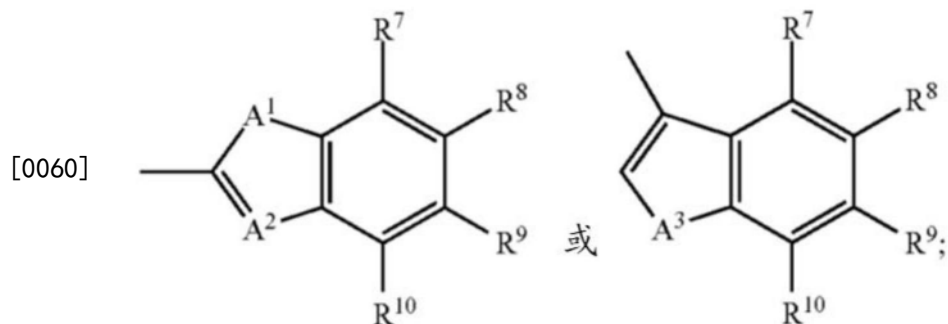
[0050] 在一个实例中,AR抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物,

(I)

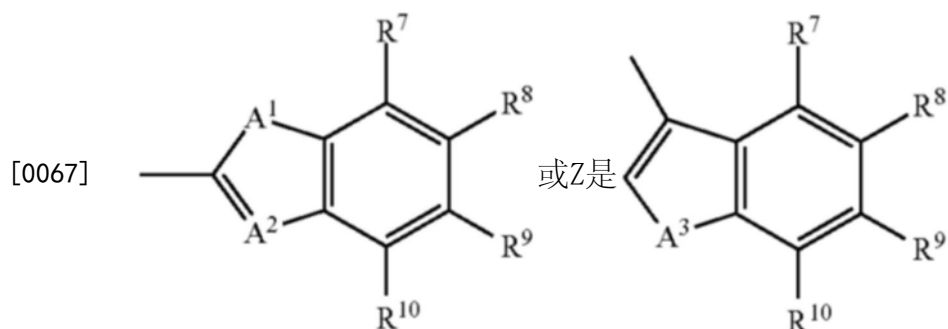


[0052] 其中,

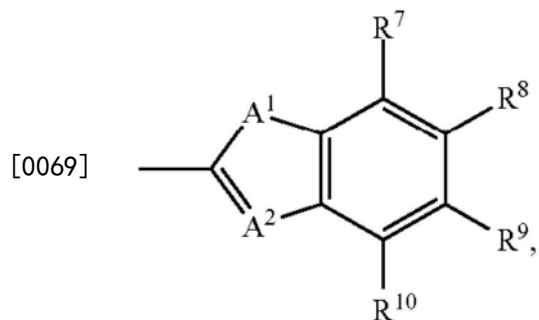
- [0053] R^1 是H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基；
 [0054] X^1 是N或 CR^3 ；
 [0055] X^2 是N或 CR^4 ；
 [0056] X^3 是N或 CR^5 ；
 [0057] X^4 是N或 CR^6 ；条件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 中的两个或三个是N；
 [0058] Y是键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基；
 [0059] Z是



- [0061] A^1 是 NR^{11} 、O、S或 CH_2 ；
 [0062] A^2 是N或CH；
 [0063] A^3 为 NR^{11} 、O或S；
 [0064] R^3 至 R^{10} 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基；或 R^3 至 R^6 中的两个或 R^7 至 R^{10} 中的两个一起为 (C_1-C_4) -亚烷基二氧基；且
 [0065] R^{11} 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4))$ -烷基。
 [0066] 本领域技术人员将认识到，Z的名称是



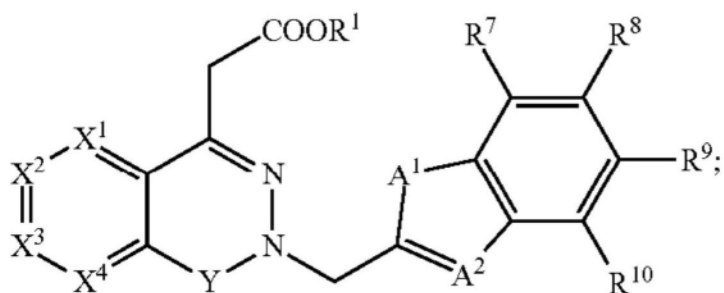
- [0068] 表示当Z是



- [0070] 式(I)的化合物涵盖

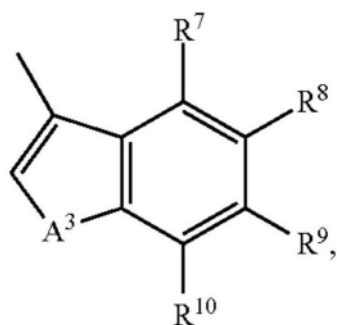
(Ia)

[0071]



[0072] 并且当Z是

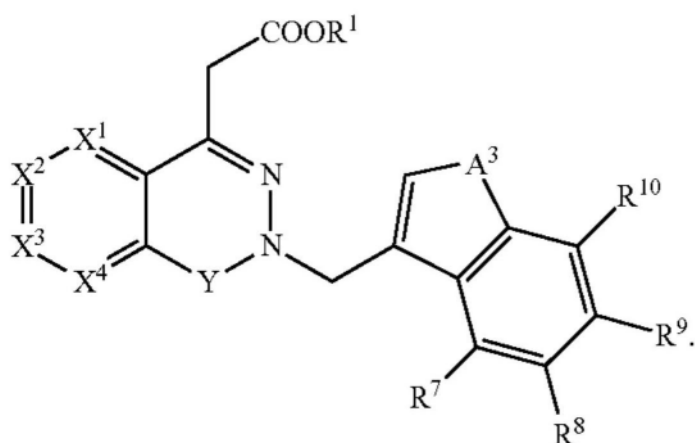
[0073]



[0074] 式(I)的化合物涵盖

(Ib)

[0075]



[0076] 在某些实施方案中, R^1 是氢或 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^1 是氢。在某些实施方案中, R^1 是 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^1 是叔丁基。

[0077] 在某些实施方案中, R^3 至 R^{10} 独立地是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施例中, R^3 至 R^{10} 独立地是氢、卤素或三卤代烷基。

[0078] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 是氢。

[0079] 在某些实施方案中, R^7 至 R^{10} 独立地是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施例中, R^7 至 R^{10} 独立地是氢、卤素或三卤代烷基。

[0080] 在某些实施方案中, R^7 和 R^{10} 是氢。

[0081] 在某些实施方案中, R^8 是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^8 是氢。在某些实施方案中, R^8 是卤素。在某些实施方案中, R^8 是卤代烷基。

[0082] 在某些实施方案中, R^9 是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^9 是氢。在某些实施方案中, R^9 是卤素。在某些实施方案中, R^9 是卤代烷基。

[0083] 在某些实施方案中, Y是C=O、C=S、C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基。在某些实施方案中, Y是C=O或C=S。在某些实施方案中, Y是C=O。在某些实施方案中, Y是C=S。在某些实施方案中, Y是C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基。

[0084] 在某些实施方案中, A¹是NR¹¹, S或CH₂。在某些实施方案中, A¹是NR¹¹或O。在某些实施例中, A¹是NR¹¹或S。在某些实施方案中, A¹是NR¹¹。在某些实施方案中, A¹是O。在某些实施方案中, A¹是S。

[0085] 在某些实施方案中, A²是N或CH。在某些实施方案中, A¹是N。在某些实施方案中, A¹是CH。

[0086] 在某些实施方案中, A³是O或S。在某些实施方案中, A³是O。在某些实施方案中, A³是S。

[0087] 在某些实施方案中, X¹和X⁴是氮。

[0088] 在某些实施方案中, X¹和X²是氮。

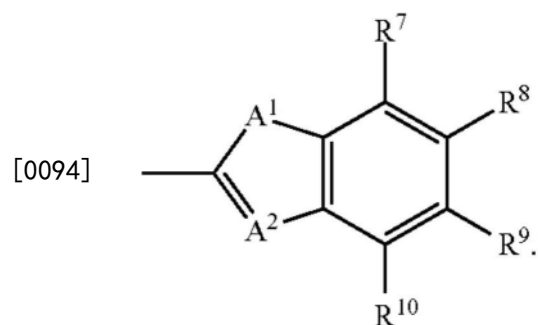
[0089] 在某些实施方案中, X¹和X³是氮。

[0090] 在某些实施方案中, X²和X³是氮。

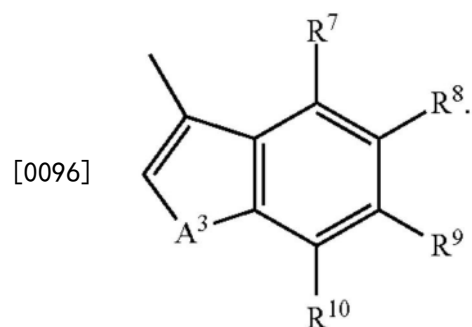
[0091] 在某些实施方案中, X²和X⁴是氮。

[0092] 在某些实施方案中, X³和X⁴是氮。

[0093] 在某些实施方案中, Z是



[0095] 在某些实施方案中, Z是



[0097] 在某些实施方案中, R¹是氢或(C₁-C₆)-烷基;

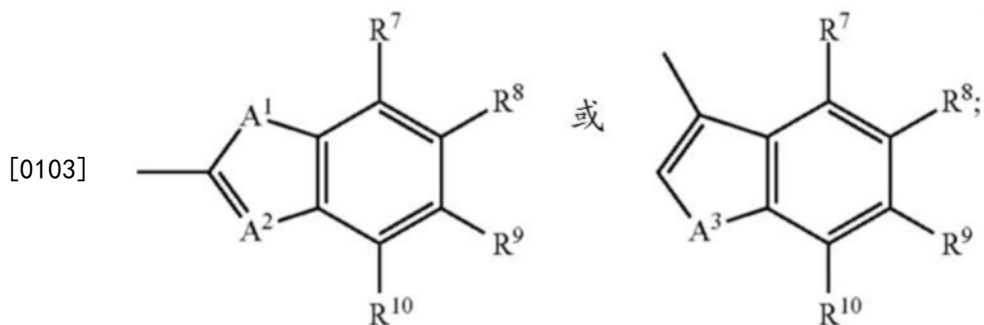
[0098] X¹和X⁴是N;

[0099] X²是CR⁴;

[0100] X³是CR⁵;

[0101] Y是C=O;

[0102] Z是



[0104] A^1 是 NR^{11} 、O或S;

[0105] A^2 是N;

[0106] A^3 是O或S;

[0107] R^4 和 R^5 是氢;

[0108] R^7 至 R^{10} 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;
且

[0109] R^{11} 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

[0110] 在某些实施方案中, R^1 是氢或叔丁基;

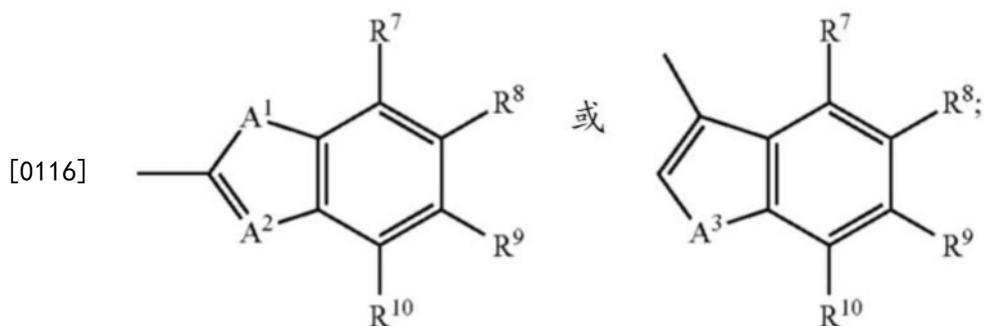
[0111] X^1 和 X^4 是N;

[0112] X^2 是 CR^4 ;

[0113] X^3 是 CR^5 ;

[0114] Y是 $C=O$;

[0115] Z是



[0117] A^1 是 NR^{11} 、O或S;

[0118] A^2 是N;

[0119] A^3 是O或S;

[0120] R^4 和 R^5 是氢;

[0121] R^7 至 R^{10} 独立地是氢、卤素或卤代烷基;且 R^{11} 是氢、 (C_1-C_4) -烷基或 $C(O)O$ -叔丁基。
在某些实施方案中, R^1 是氢或叔丁基;

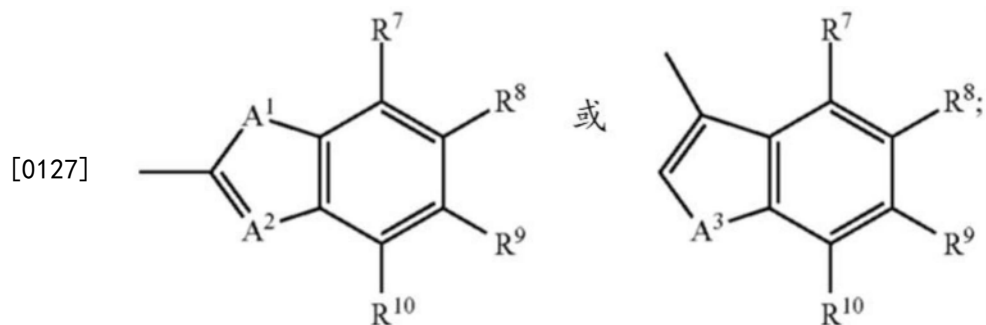
[0122] X^1 和 X^4 是N;

[0123] X^2 是CH;

[0124] X^3 是CH;

[0125] Y是 $C=O$;

[0126] Z是



[0128] A^1 是 NR^{11} , O或S;

[0129] A^2 是N;

[0130] A^3 是O或S;

[0131] R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地是氢、卤素或卤代烷基;

[0132] R^9 是卤素或卤代烷基;且

[0133] R^{11} 是氢或甲基。

[0134] 在某些实施方案中, R^1 是氢或叔丁基;

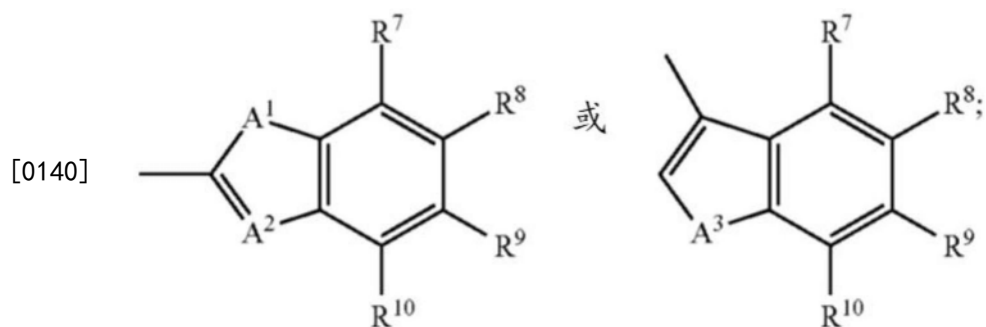
[0135] X^1 和 X^4 是N;

[0136] X^2 是CH;

[0137] X^3 是CH;

[0138] Y是C=O;

[0139] Z是



[0141] A^1 是 NR^{11} 、O或S;

[0142] A^2 是N;

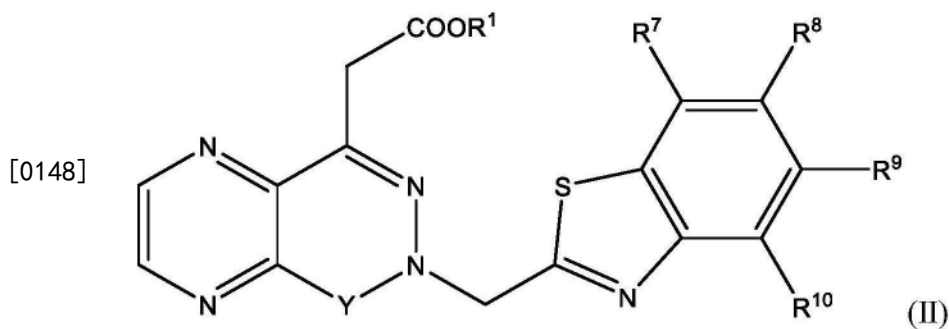
[0143] A^3 是O或S;

[0144] R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地是氢、卤素或卤代烷基;

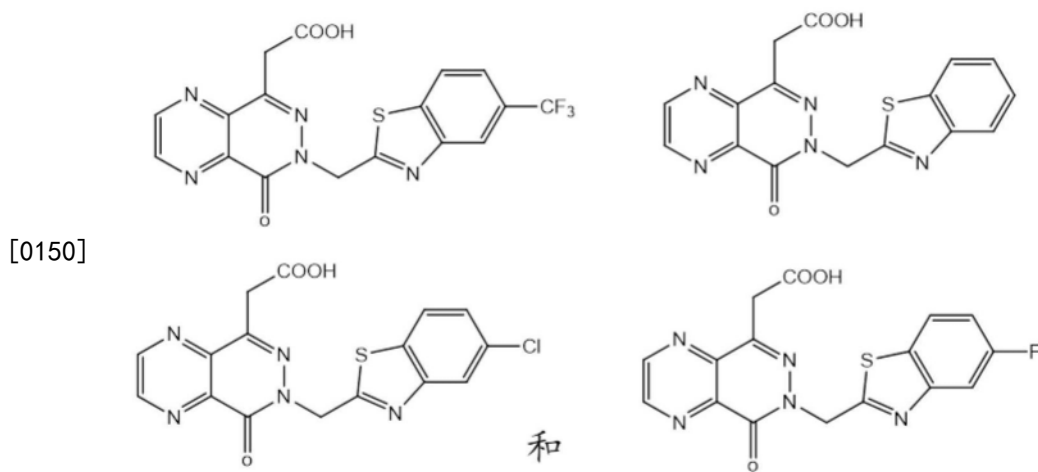
[0145] R^9 是氯或三氟甲基;且

[0146] R^{11} 是氢或甲基。

[0147] 在某些实施方案中, AR抑制剂是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

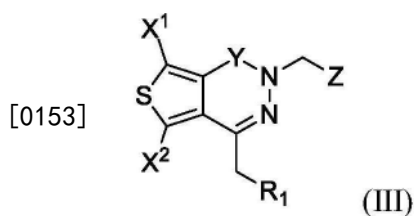


[0149] 其中 R^1 、 R^7 、 R^9 和Y如式(I)中所述,且优选其中 R^1 是氢或 (C_1-C_6) -烷基且Y是C=O。示例性式(II)的化合物包括以下化合物及其盐:



[0151] 式(III)的化合物

[0152] AR抑制剂可以是式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物,



[0154] 其中,

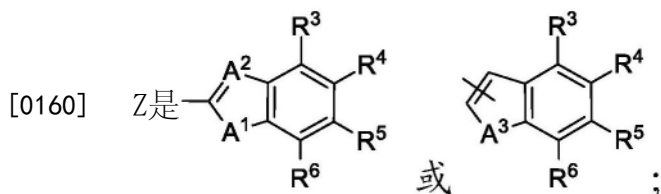
[0155] R^1 是 CO_2R^2 或 $CO_2^-X^+$;

[0156] R^2 为H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基;

[0157] X^1 是H或卤素;

[0158] X^2 是H或卤素;

[0159] Y是键、C=O、C=S、C=NH或C=N (C_1-C_4) -烷基;



[0161] A^1 是 NR^7 、O、S或 CH_2 ;

[0162] A^2 是N或CH;

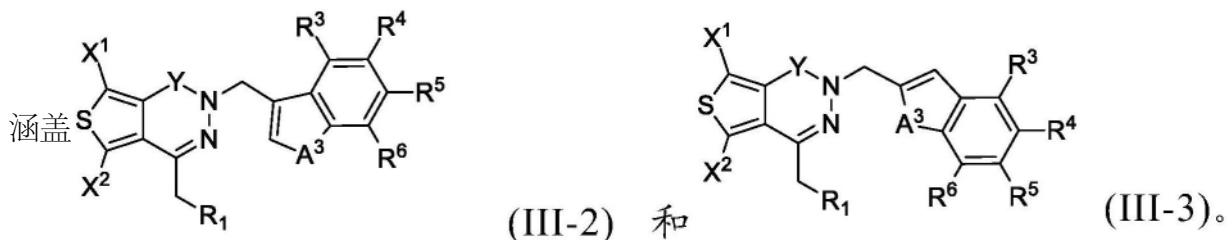
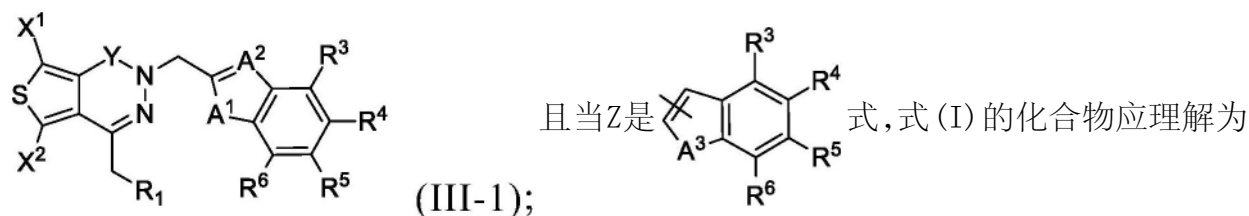
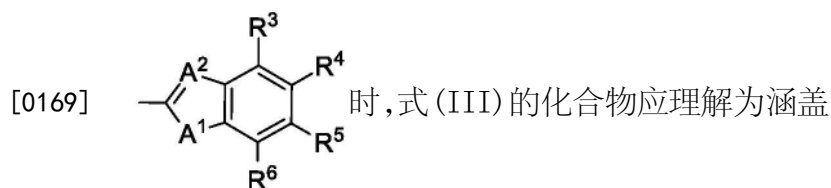
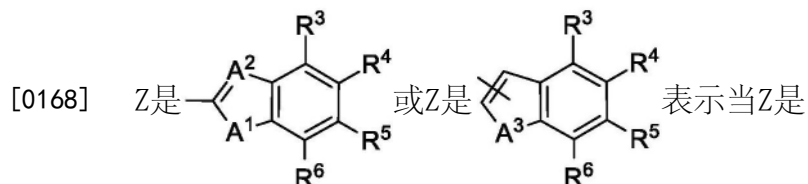
[0163] A^3 为 NR^7 、O或S;

[0164] R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;

[0165] R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基;且

[0166] X^+ 是抗衡离子。

[0167] 本领域技术人员将认识到,



[0170] 在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 或 $CO_2^-X^+$ 。在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 。在某些实施方案中, R^1 是 $CO_2^-X^+$ 。

[0171] 在某些实施方案中, R^2 是氢或 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是氢或 (C_1-C_4) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是氢或 (C_1-C_3) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是氢、甲基或乙基。在某些实施方案中, R^2 是氢或甲基。在某些实施方案中, R^2 是甲基或乙基。在某些实施方案中, R^2 是甲基。在某些实施方案中, R^2 是氢。在某些实施方案中, R^2 是 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是 (C_1-C_6) -正烷基。在某些实施方案中, R^2 是 (C_1-C_2) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是 (C_1-C_3) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是 (C_1-C_4) -烷基。在某些实施方案中, R^2 是叔丁基。

[0172] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基。

[0173] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施例中, R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素或三卤代烷基。

[0174] 在某些实施方案中, R^3 和 R^6 是氢。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 和 R^6 是氢。

[0175] 在某些实施方案中, R^4 是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^4 是氢。在某些实施方案中, R^4 是卤素。在某些实施方案中, R^4 是卤代烷基。在某些实施方式中, R^4 是 CF_3 。

[0176] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 是氢。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是 CF_3 。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤素。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是F。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢且 R^4 是Cl。

[0177] 在某些实施方案中,Y是C=O、C=S、C=NH或C=N(C_1 - C_4)-烷基。在某些实施方案中,Y是C=O或C=S。在某些实施方案中,Y是C=O。在某些实施方案中,Y是C=S。在某些实施方案中,Y是C=NH或C=N(C_1 - C_4)-烷基。

[0178] 在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 、O、S或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 、O或S。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 、S或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 或O。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 或S。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 。在某些实施方案中, A^1 是O。在某些实施方案中, A^1 是S。

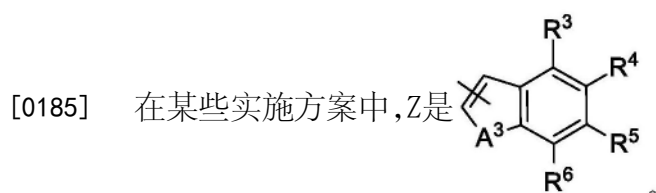
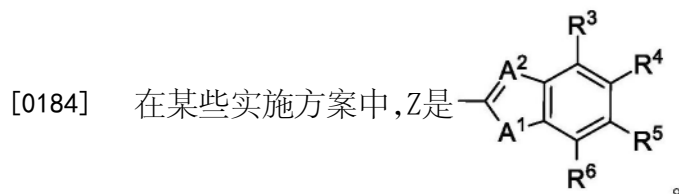
[0179] 在某些实施方案中, A^2 是N或CH。在某些实施方案中, A^2 是N。在某些实施方案中, A^2 是CH。

[0180] 在某些实施方案中, A^3 为 NR^7 、O或S。在某些实施方案中, A^3 是O。在某些实施方案中, A^3 是S。在某些实施方案中, A^3 是 NR^7 。

[0181] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 是氢。

[0182] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 是卤素。在某些实施方案中, X^1 和 X^2 是Cl。

[0183] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 独立地是氢或卤素。在某些实施方案中, X^1 是氢且 X^2 是Cl。在某些实施方案中, X^1 为Cl且 X^2 是氢。



[0186] 在某些实施方案中, R^7 是氢、 C_1 - C_4 烷基或C(O)O- (C_1 - C_4)-烷基。在某些实施方案中, R^7 是氢。在某些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_4 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_2 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_4 正烷基。在某些实施方案中, R^7 是 C_1 - C_3 正烷基。在某些实施方案中, R^7 是C(O)O- (C_1 - C_4)-烷基。在某些实施方案中, R^7 是C(O)O- (C_1 - C_3)-烷基。在某些实施方案中, R^7 是C(O)O- (C_1 - C_2)-烷基。在某些实施方案中, R^7 是C(O)O- (C_1 - C_4)-正烷基。在某些实施方案中, R^7 是C(O)O- (C_1 - C_3)-n-烷基。

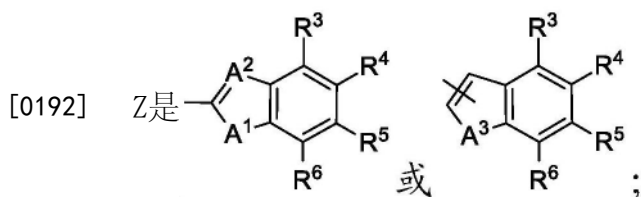
[0187] 在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0188] R^2 是H或(C_1 - C_6)-烷基;

[0189] X^1 是H;

[0190] X^2 是H;

[0191] Y是C=O;



[0193] A^1 为 NR^7 、O或S;

[0194] A^2 是N;

[0195] A^3 是O或S;

[0196] R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;且

[0197] R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4)-烷基)$ 。

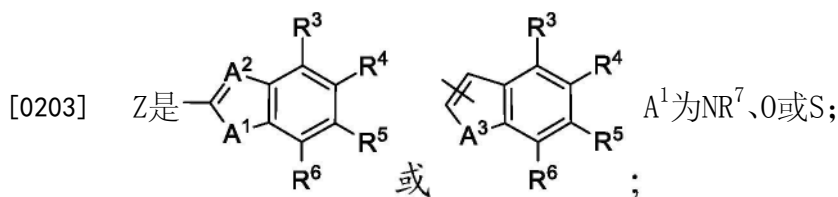
[0198] 在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0199] R^2 是H或叔丁基;

[0200] X^1 是H;

[0201] X^2 是H;

[0202] Y是C=O;



[0204] A^2 是N;

[0205] A^3 是O或S;

[0206] R^6 至 R^6 独立地是氢、卤素、卤代烷基;且 R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4)-烷基)$ 。

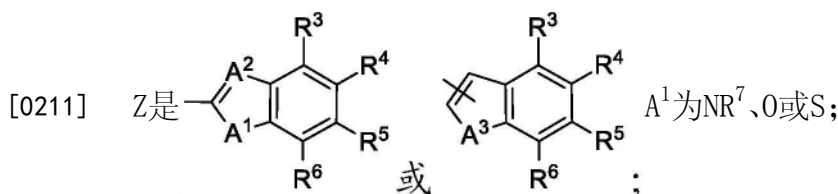
在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0207] R^2 是H或叔丁基;

[0208] X^1 是H;

[0209] X^2 是H;

[0210] Y是C=O;



[0212] A^2 是N;

[0213] A^3 是O或S;

[0214] R^3 , R^5 和 R^6 是氢;

[0215] R^4 是氢、卤素或卤代烷基;且 R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4)-烷基)$ 。在某些实

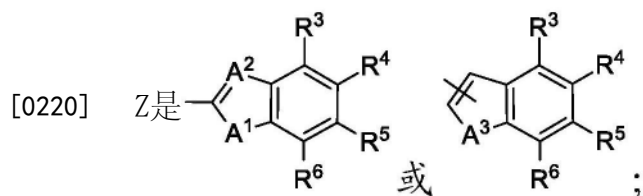
施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0216] R^2 是 H 或 (C_1-C_6) -烷基;

[0217] X^1 是卤素;

[0218] X^2 是卤素;

[0219] Y 是 $C=O$;



[0221] A^1 为 NR^7 、O 或 S;

[0222] A^2 是 N;

[0223] A^3 是 O 或 S;

[0224] R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基; 且

[0225] R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4))$ -烷基。

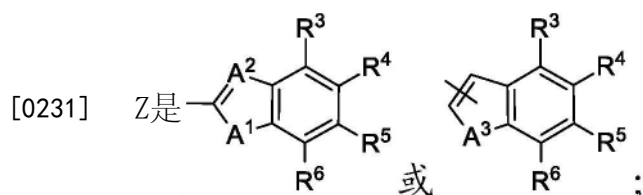
[0226] 在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0227] R^2 是 H 或叔丁基;

[0228] X^1 是卤素;

[0229] X^2 是卤素;

[0230] Y 是 $C=O$;



[0232] A^1 为 NR^7 、O 或 S;

[0233] A^2 是 N;

[0234] A^3 是 O 或 S;

[0235] R^3 至 R^6 独立地是氢、卤素、卤代烷基; 且

[0236] R^7 是氢、 C_1-C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4))$ -烷基。

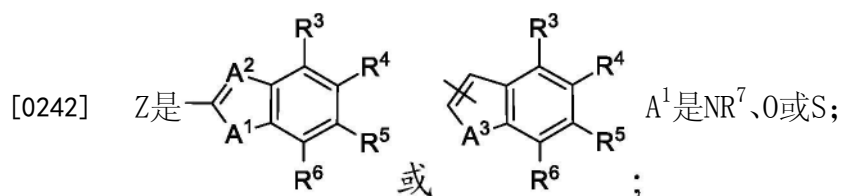
[0237] 在某些实施方案中, R^1 是 CO_2R^2 ;

[0238] R^2 是 H 或叔丁基;

[0239] X^1 是 Cl;

[0240] X^2 是 Cl;

[0241] Y 是 $C=O$;



[0243] A²是N;

[0244] A³是O或S;

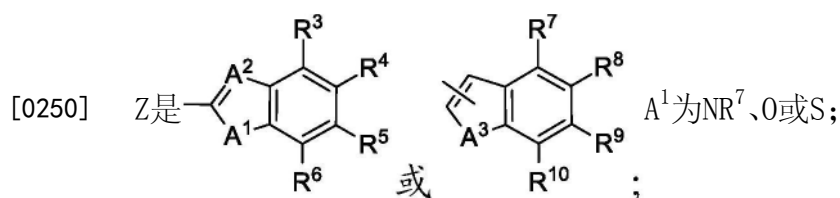
[0245] R³至R⁶独立地是氢、卤素、卤代烷基;且R⁷是氢、C₁-C₄烷基或(C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。
在某些实施方案中,R¹是CO₂R²;

[0246] R²是H或叔丁基;

[0247] X¹是Cl;

[0248] X²是Cl;

[0249] Y是C=O;



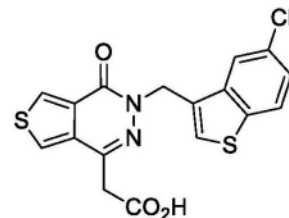
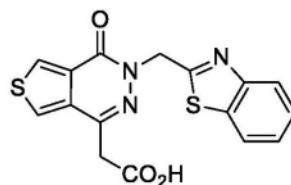
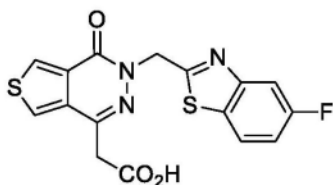
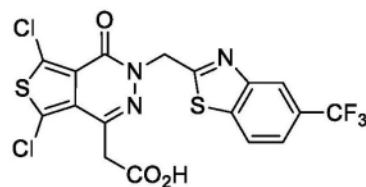
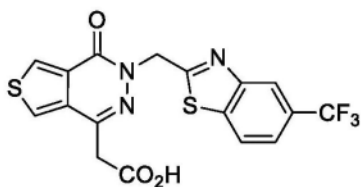
[0251] A²是N;

[0252] A³是O或S;

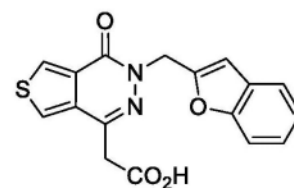
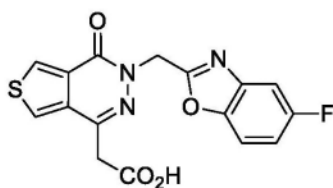
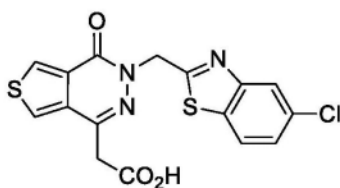
[0253] R³、R⁵和R⁶是氢;

[0254] R⁴是氢、卤素或卤代烷基;且R⁷是氢、C₁-C₄烷基或(C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

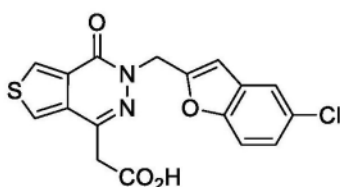
[0255] 在某些实施方案中,式(III)的化合物选自:



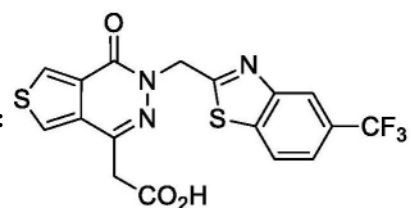
[0256]



和

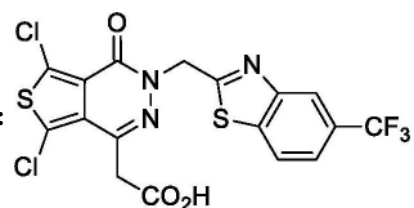


[0257] 在某些实施方案中,式(III)的化合物选自:



学上可接受的盐。

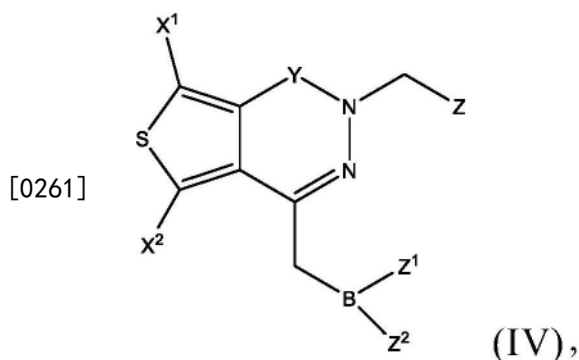
[0258] 在某些实施方案中,式(III)的化合物选自:



学上可接受的盐。

[0259] 式(IV)、(V)和(VI)的化合物

[0260] AR抑制剂可以是式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂化物,



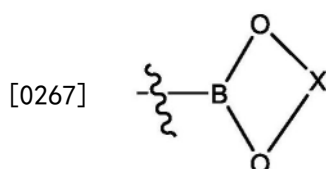
[0262] 其中,

[0263] X¹是H或卤素;

[0264] X²是H或卤素;

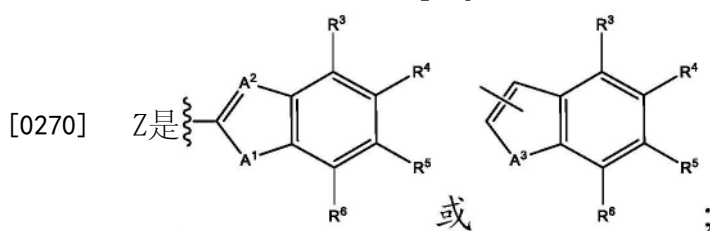
[0265] Y是键, C=O、C=S、C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基;

[0266] Z¹和Z²独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基, 或Z¹和Z²与它们所键合的硼原子一起形成



[0268] 其中,

[0269] X是取代或未取代的C₂-C₅亚烷基;



[0271] A¹是NR⁷、O、S或CH₂;

[0272] A²是N或CH;

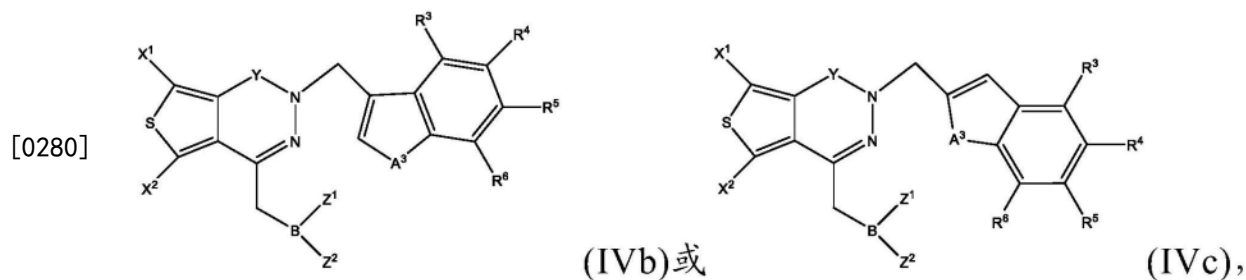
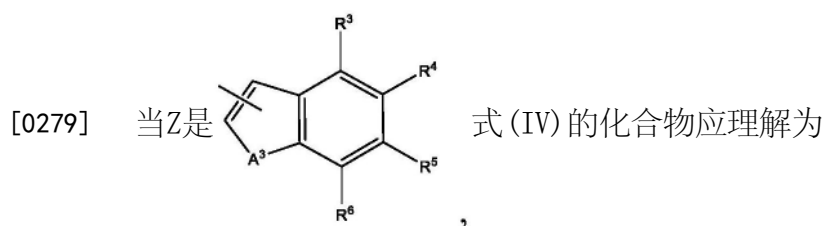
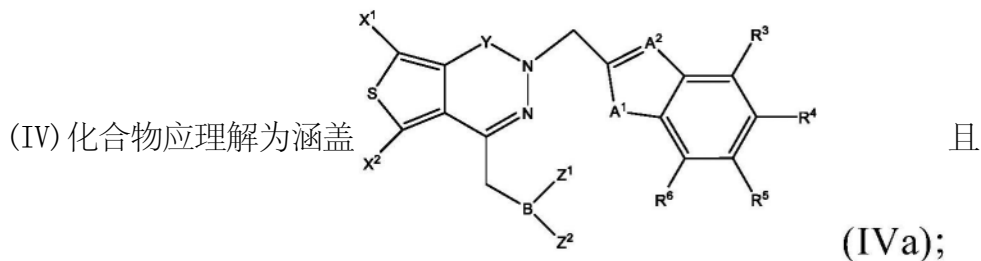
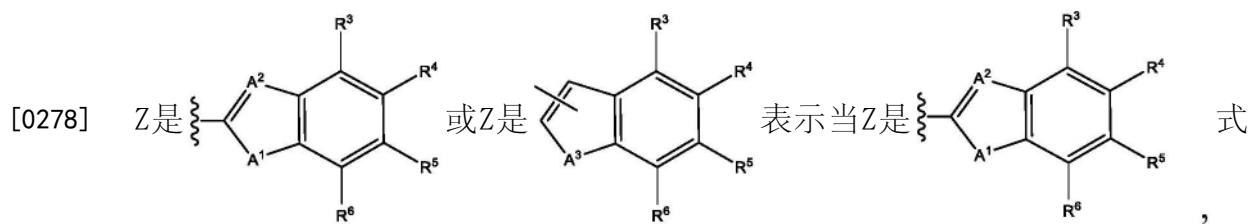
[0273] A³为NR⁷、O或S;

[0274] R³至R⁶独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基; 且

[0275] R⁷是氢、C₁-C₄烷基或(C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

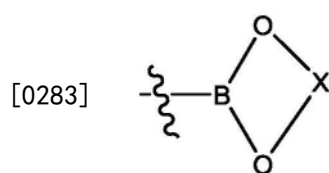
[0276] C₂-C₅亚烷基上的合适取代基包括一个或多个烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基。优选的取代的C₂-C₅亚烷基是取代的亚乙基。更优选的取代的C₂-C₅亚烷基是-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-。

[0277] 本领域技术人员将认识到,



[0281] 其中,

[0282] Z¹和Z²独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或Z¹和Z²与它们所键合的硼原子一起形成



[0284] 其中,

[0285] X是取代或未取代的C₂-C₅亚烷基。

[0286] 在某些实施方案中,式 (IV) 的R³至R⁶独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基。

[0287] 在某些实施方案中,式 (IV) 的R³至R⁶独立地是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施例中,R³至R⁶独立地是氢、卤素或三卤代烷基。

[0288] 在某些实施方案中,式 (IV) 的R³和R⁶是氢。在某些实施方案中,R³、R⁵和R⁶是氢。

[0289] 在某些实施方案中,式 (IV) 的R⁴是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中,R⁴是氢。在某些实施方案中,R⁴是卤素。在某些实施方案中,R⁴是卤代烷基。在某些实施方案中,R⁴

是 CF_3 。

[0290] 在某些实施方案中,式(IV)的 R^3 至 R^6 是氢。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤代烷基。在某些实施例中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是 CF_3 。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是卤素。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢并且 R^4 是F。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 是氢且 R^4 是Cl。

[0291] 在某些实施方案中,式(IV)的Y是 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{NH}$ 或 $\text{C}=\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基。在某些实施方案中,Y是 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 。在某些实施方案中,Y是 $\text{C}=\text{O}$ 。在某些实施方案中,Y是 $\text{C}=\text{S}$ 。在某些实施方案中,Y是 $\text{C}=\text{NH}$ 或 $\text{C}=\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基。

[0292] 在某些实施方案中,式(IV)的 A^1 是 NR^7 、O、S或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 、O或S。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 、S或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 或O。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 或S。在某些实施方案中, A^1 是 NR^7 。在某些实施方案中, A^1 是O。在某些实施方案中, A^1 是S。

[0293] 在某些实施方案中,式(IV)的 A^2 是N或CH。在某些实施方案中, A^2 是N。在某些实施方案中, A^2 是CH。

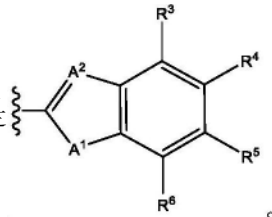
[0294] 在某些实施方案中,式(IV)的 A^3 是 NR^7 、O或S。在某些实施方案中, A^3 是O。在某些实施方案中,式(IV)的 A^3 是S。在某些实施方案中, A^3 是 NR^7 。

[0295] 在某些实施方案中,式(IV)的 X^1 和 X^2 是氢。

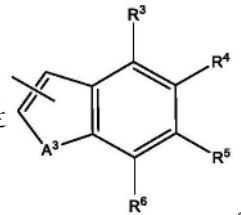
[0296] 在某些实施方案中,式(IV)的 X^1 和 X^2 是卤素。在某些实施方案中, X^1 和 X^2 是Cl。

[0297] 在某些实施方案中,式(IV)的 X^1 和 X^2 独立地是氢或卤素。在某些实施方案中, X^1 是氢且 X^2 是Cl。在某些实施方案中, X^1 是Cl且 X^2 是氢。

[0298] 在某些实施方案中,式(IV)的Z是



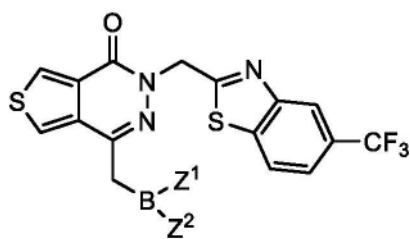
[0299] 在某些实施方案中,式(IV)的Z是



[0300] 在某些实施方案中,式(IV)的 R^7 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 是氢。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 正烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 正烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -正烷基。在某些实施方案中, R^7 是 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -正烷基。

[0301] 在某些实施方案中,式(IV)的化合物是

[0302]

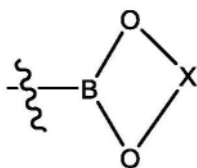


[0303] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0304] 其中，

[0305] Z^1 和 Z^2 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 Z^1 和 Z^2 与它们所键合的硼原子一起形成

[0306]

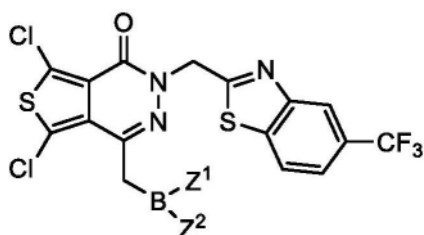


[0307] 其中，

[0308] X是取代或未取代的 C_2 - C_5 亚烷基。

[0309] 在某些实施方案中，式 (IV) 的化合物是

[0310]

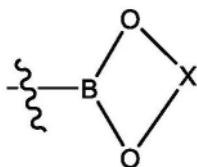


[0311] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0312] 其中，

[0313] Z^1 和 Z^2 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 Z^1 和 Z^2 与它们所键合的硼原子一起形成

[0314]

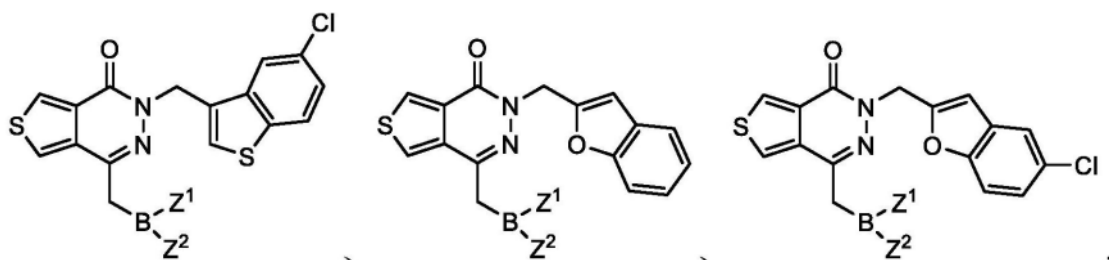


[0315] 其中，

[0316] X是取代或未取代的 C_2 - C_5 亚烷基。

[0317] 在某些实施方案中，式 (IV) 的化合物是

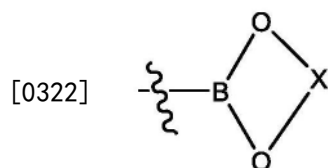
[0318]



[0319] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0320] 其中，

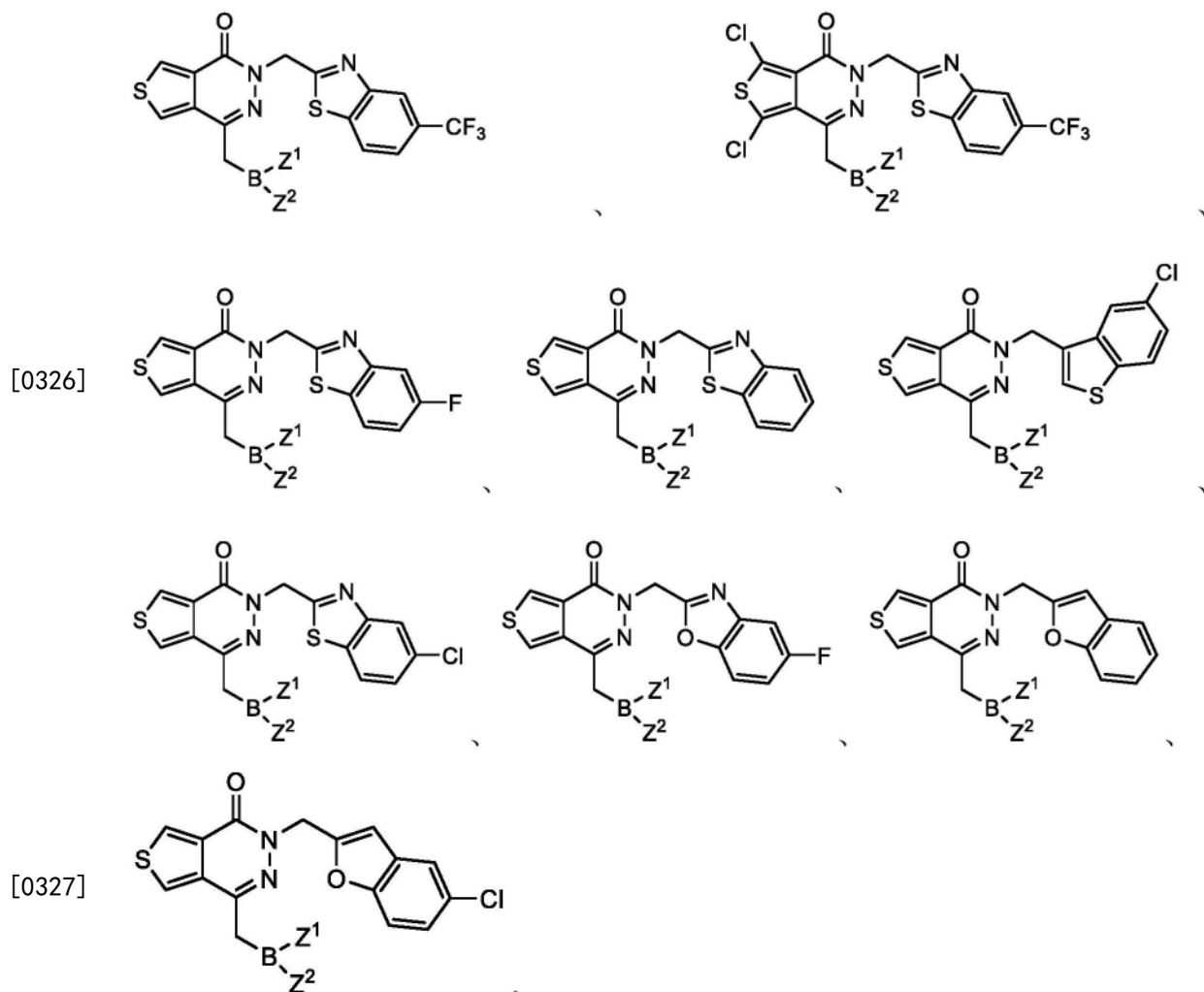
[0321] Z_1 和 Z_2 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 Z_1 和 Z_2 与它们所键合的硼原子一起形成



[0323] 其中，

[0324] X是取代或未取代的 C_2 - C_5 亚烷基。

[0325] 在某些实施方案中，式(IV)的化合物是

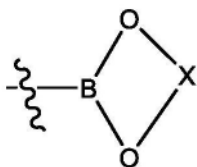


[0328] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0329] 其中，

[0330] Z^1 和 Z^2 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 Z^1 和 Z^2 与它们所键合的硼原子一起形成

[0331]

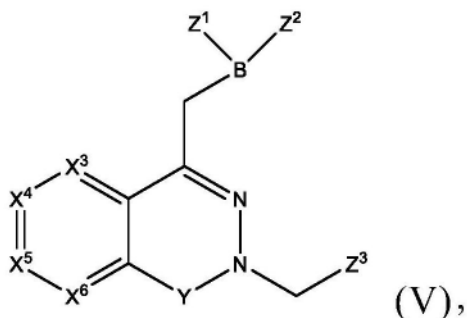


[0332] 其中,

[0333] X是取代或未取代的C₂-C₅亚烷基。

[0334] 在另一方面,醛糖还原酶抑制剂是式(V)的化合物

[0335]

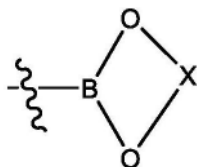


[0336] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0337] 其中,

[0338] X³是N或CR⁸;[0339] X⁴是N或CR⁹;[0340] X⁵是N或CR¹⁰;[0341] X⁶是N或CR¹¹;条件是X³、X⁴、X⁵或X⁶中的两个或三个是N;[0342] Z¹和Z²独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或Z¹和Z²与它们所键合的硼原子一起形成

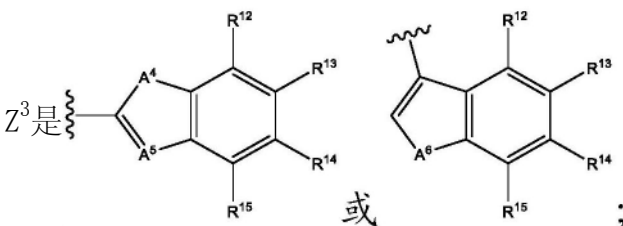
[0343]



[0344] 其中,

[0345] X是取代或未取代的C₂-C₅亚烷基;

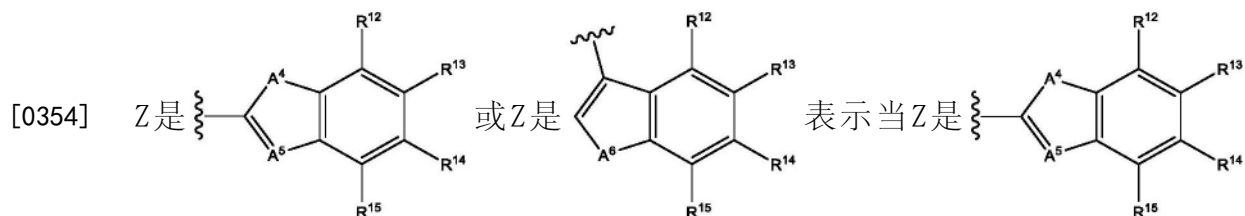
[0346]

[0347] A⁴是NR¹⁶、O、S或CH₂;[0348] A⁵是N或CH;[0349] A⁶是NR¹⁶、O或S;[0350] R⁸至R¹⁵独立地是氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基;或R⁸至R¹¹中的两个或R¹²至R¹⁵中的两个一起为(C₁-C₄)-亚烷基二氧基;且

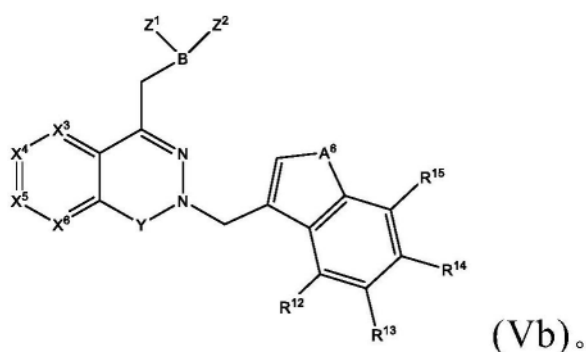
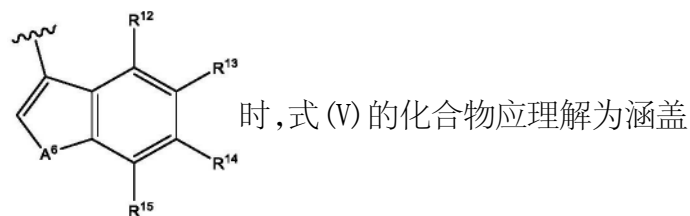
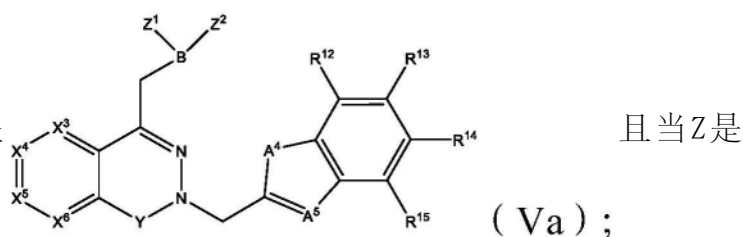
[0351] R^{16} 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 $(C(O)O-(C_1-C_4)-$ 烷基。

[0352] C_2 - C_5 亚烷基上的合适取代基包括一个或多个烷基,烷氧基,芳基,芳氧基,卤素,卤代烷基,卤代烷氧基,卤代烷硫基。优选的取代的 C_2 - C_5 亚烷基是取代的亚乙基。更优选的取代的 C_2 - C_5 亚烷基是 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ 。

[0353] 本领域技术人员将认识到,



时,式(V)的化合物应理解为涵盖



[0355] 在一些式(V)的化合物中, R^8 至 R^{15} 独立地是氢、卤素或卤代烷基,例如, R^8 至 R^{15} 独立地是氢、卤素或三卤代烷基(例如, $-CF_3$)。

[0356] 在式(V)的其他化合物中, R^8 至 R^{11} 是氢。

[0357] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{12} 至 R^{15} 独立地是氢、卤素或卤代烷基,例如, R^{12} 至 R^{15} 独立地是氢、卤素或三卤代烷基(例如, $-CF_3$)。

[0358] 在某些实施方案中,式(V)的 R^{12} 和 R^{15} 是氢。

[0359] 在某些实施方案中,式(V)的 R^{13} 是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^{13} 是氢。在某些实施方案中, R^{13} 是卤素。在某些实施方案中, R^{13} 是卤代烷基。

[0360] 在某些实施方案中,式(V)的 R^{14} 是氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^{14} 是氢。在某些实施方案中, R^{14} 是卤素。在某些实施方案中, R^{14} 是卤代烷基。

[0361] 在某些实施方案中,式(V)的Y是 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)-$ 烷基。在某些实

实施方案中, Y是C=O或C=S。在某些实施方案中, Y是C=O。在某些实施方案中, Y是C=S。在某些实施方案中, Y是C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基。

[0362] 在某些实施方案中, 式(V)的A⁴是NR¹⁶、S或CH₂。在某些实施方案中, A⁴是NR¹⁶或O。在某些实施方案中, A⁴是NR¹⁶或S。在某些实施方案中, A⁴是NR¹⁶。在某些实施方案中, A⁴是O。在某些实施方案中, A⁴是S。

[0363] 在某些实施方案中, 式(V)的A⁵是N或CH。在某些实施方案中, A⁴是N。在某些实施方案中, A⁴是CH。

[0364] 在某些实施方案中, 式(V)的A⁶是O或S。在某些实施方案中, A⁶是O。在某些实施方案中, A⁶是S。

[0365] 在某些实施方案中, 式(V)的X³和X⁶是氮。

[0366] 在某些实施方案中, 式(V)的X³和X⁴是氮。

[0367] 在某些实施方案中, 式(V)的X³和X⁵是氮。

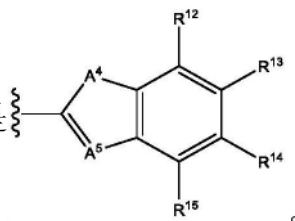
[0368] 在某些实施方案中, 式(V)的X⁴和X⁵是氮。

[0369] 在某些实施方案中, 式(V)的X⁴和X⁶是氮。

[0370] 在某些实施方案中, 式(V)的X⁵和X⁶是氮。

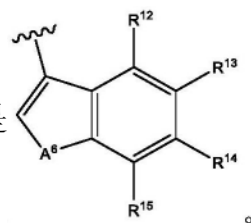
[0371]

在某些实施方案中, 式(V)的Z³是



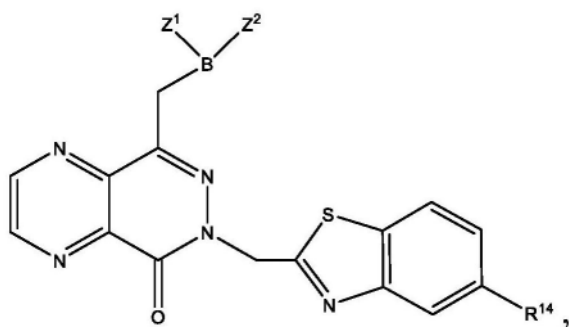
[0372]

在某些实施方案中, 式(V)的Z³是



[0373] 在一些实施方案中, 式(V)的化合物是

[0374]



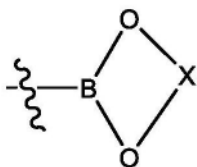
[0375] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0376] 其中,

[0377] R¹⁴是氢、卤素或三卤代烷基(例如, -CF₃);且

[0378] Z¹和Z²独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基, 或Z¹和Z²与它们所键合的硼原子一起形成

[0379]

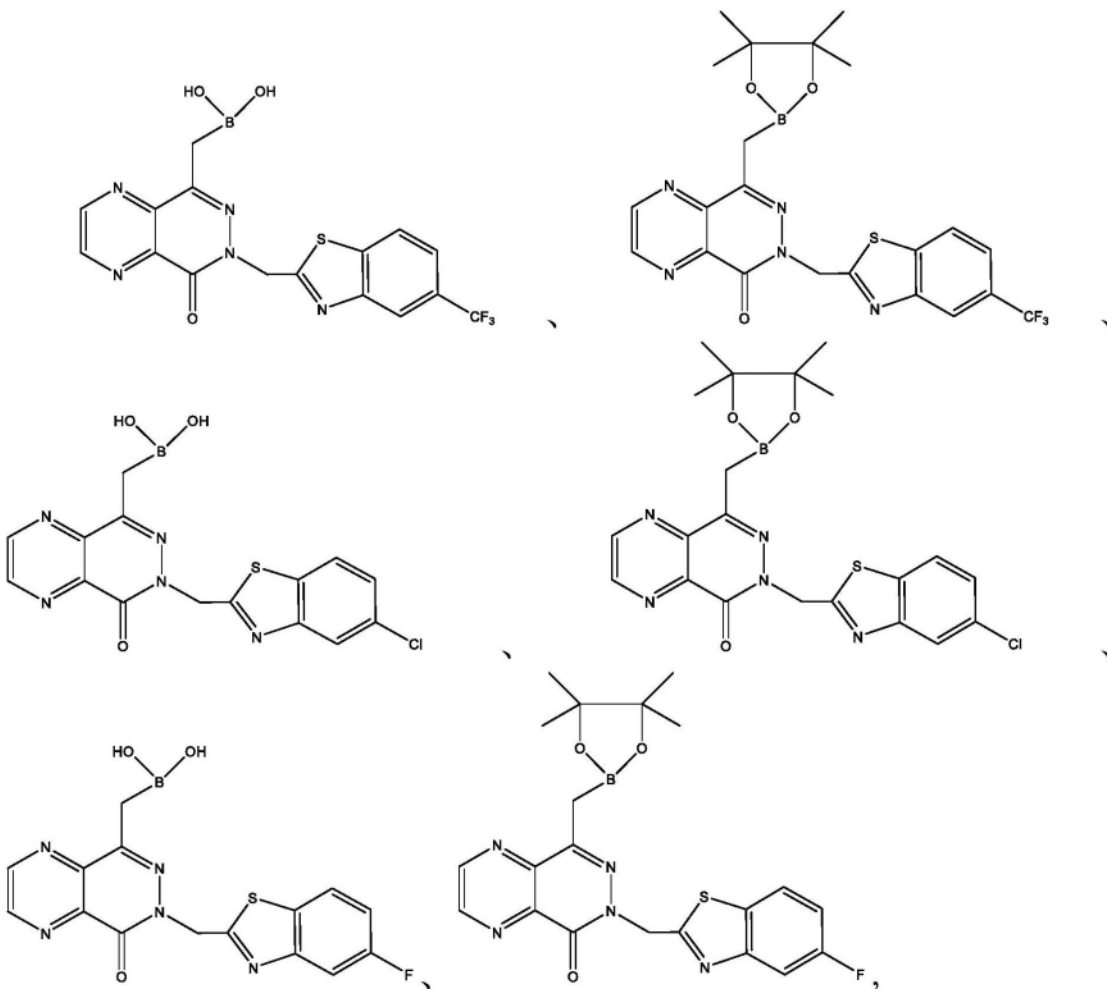


[0380] 其中,

[0381] X是取代或未取代的C₂-C₅亚烷基。

[0382] 在实施方案中,式(V)的化合物是

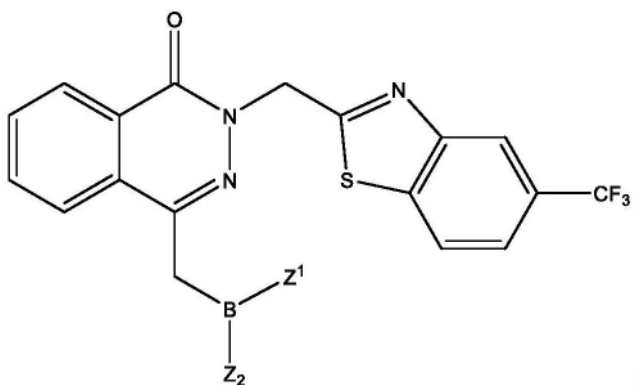
[0383]



[0384] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0385] 在一个方面,醛糖还原酶抑制剂是式(VI)的化合物

[0386]

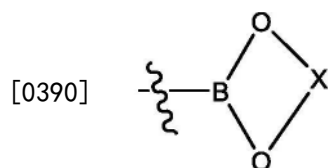


(VI),

[0387] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0388] 其中，

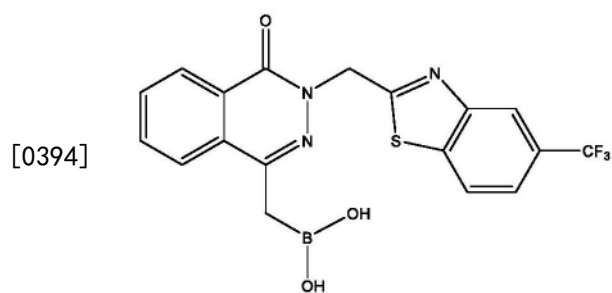
[0389] Z^1 和 Z^2 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 Z^1 和 Z^2 与它们所键合的硼原子一起形成



[0391] 其中，

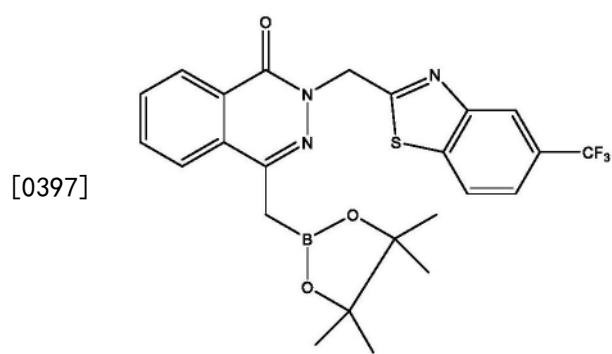
[0392] X是取代或未取代的 C_2 - C_5 亚烷基。

[0393] 在一个实施方案中，式(VI)的醛糖还原酶抑制剂是



[0395] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0396] 在一个实施方案中，式(VI)的AH抑制剂是



[0398] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0399] 除非另外指明，否则如本文所用的术语“烷基”是指具有直链，支链，单环部分或多环部分或它们的组合的单价脂族烃基，其中所述基团任选地在直链、支链、单环部分或多环部分或它们的组合的一个或多个碳处被每个碳处的一个或多个取代基取代，其中所述一个或多个取代基独立地是 C_1 - C_{10} 烷基。“烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。

[0400] 本文所用的术语“卤素”或“卤代-”是指氯(Cl)、氟(F)、碘(I)或溴(Br)。

[0401] 如本文所用，术语“酰基”在广义上用于表示 RCO -类型的基团，其中R表示有机基团，其可以是取代或未取代的、饱和或不饱和的烷基、芳烷基、芳基、脂环族或杂环基团；或者，不同地定义，术语“酰基”广泛地用于指从羧酸分子中去除羧基的OH基团时留下的一价基团。

[0402] 术语“烷氧基”用于表示下式的基团： $-O-R$ ，其中R是烷基，其任选地含有取代基，如卤素。优选地，术语“烷氧基”用于表示具有1至6个碳原子的烷基的烷氧基。最优选地，术语“烷氧基”用于表示具有1至3个碳原子的烷基的烷氧基，例如甲氧基或乙氧基。

[0403] 术语“环烷基”在本文中用于表示具有3-6个碳原子的环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0404] 如本文所用的术语“溶剂化物”意指化合物或其药学上可接受的盐，其中合适溶剂的分子并入晶格中。合适的溶剂在施用的剂量下是生理上可耐受的。合适的溶剂的实例是乙醇、水等。当水是溶剂时，该分子被称为“水合物”。

[0405] “前药”是指在体内转化为母体药物的药剂。前药通常是有用的，在一些情况下，它们比母体药物更容易施用。它们是生物可利用的，例如通过口服施用，而母体药物是较少生物可利用的或不是生物可利用的。与母体药物相比，前药在药物组合物中还具有改善的溶解度。例如，化合物携带保护基团，其通过在体液中，例如在血流中水解而分裂，从而释放活性化合物或在体液中氧化或还原以释放化合物。术语“前药”可应用于此类功能，例如：式(I)化合物的酸官能基。前药可以由其中酸性基团被掩蔽的结构组成，例如作为酯或酰胺。本文讨论了前药的其它实例。还参见Alexander等人(J. Med. Chem. 1988, 31, 318)，将其引入作为参考。前药的实例包括但不限于化合物的衍生物和代谢物，其包括可生物水解的部分，如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯和可生物水解的磷酸酯类似物。前药还描述于如The Practice of Medicinal Chemistry (Camille Wermuth, ed., 1999, Academic Press; 在此通过引用并入本文)。在某些实施方案中，具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。通过酯化分子上存在的任何羧酸部分方便地形成羧酸酯。前药通常可以使用众所周知的方法制备，如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH; 其各自通过引用并入本文) 中描述的那些。式I(a)化合物的可生物水解部分不干扰化合物的生物活性，但可赋予该化合物有利的体内性质，如摄取、作用的持续或作用的开始；或(b)可以是生物无活性的，但在体内转化为生物活性化合物。可生物水解的酯的实例包括但不限于低级烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆碱酯。可生物水解的酰胺的实例包括但不限于低级烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基胺基烷基羰基。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环和杂芳族胺和聚醚胺。

[0406] 术语“盐”包括衍生自本领域熟知的任何合适的有机和无机抗衡离子的盐，例如盐酸盐或氢溴酸盐或前述氨基酸的碱性或酸性盐。该术语意在包括衍生自无机酸或有机酸的盐，所述无机酸或有机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乙醇酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、茶-2磺酸和其它酸；且衍生自无机或有机碱的盐，包括例如钠、钾、钙、铵或四氟硼酸盐。示例性的药学上可接受的盐可见于例如Berge等人(J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1; 和美国专利第6570013号和第4939140号；各自通过引用并入本文)。药学上可接受的盐还意图涵盖半盐，其中化合物：酸的比率分别为2:1。示例性的半盐是衍生自包含两个羧酸基团的酸的那些盐，例如苹果酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、酒石

酸、戊二酸、草酸、己二酸和柠檬酸。其它示例性半盐是衍生自二元酸如硫酸的那些盐。示例性优选的半盐包括但不限于半马来酸盐、半富马酸盐和半琥珀酸盐。

[0407] 术语“酸”涵盖所有药学上可接受的无机或有机酸。无机酸包括矿物酸如氢卤酸如氢溴酸和盐酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括所有药学上可接受的脂族、脂环族和芳族羧酸、二羧酸、三羧酸和脂肪酸。优选的酸是直链或支链的，饱和或不饱和的C₁-C₂₀脂族羧酸，其任选地被卤素或羟基，或C₆-C₁₂芳族羧酸取代。这种酸的实例是碳酸、甲酸、富马酸、乙酸、丙酸、异丙酸、戊酸、 α -羟基酸如乙醇酸和乳酸、氯乙酸、苯甲酸、甲磺酸和水杨酸。二羧酸的实例包括草酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸和马来酸。三羧酸的实例是柠檬酸。脂肪酸包括所有药学上可接受的具有4-24个碳原子的饱和或不饱和脂族或芳族羧酸。实例包括丁酸、异丁酸、仲丁酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸和苯基硬脂酸。其它酸包括葡萄糖酸、葡庚糖酸和乳糖酸。

[0408] III. 组合物

[0409] 化合物可以以合适的组合物的形式施用，如药物组合物。药物组合物是生理上可接受的，并且通常包括活性化合物和载体。术语“载体”是指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这样的药物载体的非限制性实例包括液体，例如水和油，包括石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物载体还可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。此外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。合适的药物载体的其它实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso Gennaro ed., Krieger Publishing Company (1997); Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins (2005); Modern Pharmaceutics, vol. 121 (Gilbert Banker and Christopher Rhodes, CRC Press (2002); 其各自通过引用整体并入本文)。

[0410] 组合物可以是生理学和/或药学上可接受的所需形式，例如片剂、胶囊、溶液、乳液、悬浮液、凝胶、溶胶或胶体。如果需要，载体可以包括缓冲剂，例如碱性缓冲剂，例如铵缓冲剂、酸性缓冲剂，例如乙醇酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、乙酸盐等，或两性离子缓冲剂，例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸，Kreb's-Ringer缓冲剂、TRIS、MES、ADA、ACES、PIPES、MOPSO、氯化胆胺、MOPS、BES、TES、HEPES、DIPSO、MOBS、TAPSO、乙酰氨基甘氨酸、TEA、POPSO、HEPPSO、EPS、HEPPS、Tricine、TRIZMA、甘氨酸胺、甘氨酸甘氨酸、HEPBS、Bicine、TAPS、AMPB、CHES、AMP、AMPSO、CAPSO、CAPS和CABS。

[0411] 在组合物为液体形式的实施方案中，载体可以是溶剂或分散介质，包括但不限于水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、脂质（例如甘油三酯、植物油、脂质体）及其组合。可以例如通过使用包衣如卵磷脂；通过在载体例如液体多元醇或脂质中分散来保持所需的粒度；通过使用表面活性剂，例如羟丙基纤维素；或这些方法的组合来维持适当的流动性。如果需要，可以包括张力调节剂，例如糖、氯化钠或其组合。在一些实施方案中，组合物是等渗的。

[0412] 所述组合物还可以包括另外的成分，如可接受的表面活性剂、助溶剂、润肤剂、调节pH和渗透压的试剂和/或延迟一种或多种组分氧化的抗氧化剂。

[0413] 组合物可以制备用于通过任何合适的途径施用，如眼部（包括眼周和玻璃体内施用）、口服、肠胃外、鼻内、肛门、阴道、局部、皮下、静脉内、动脉内、鞘内和腹膜内施用。因此，

虽然鞘内施用是一种选择并且可由临床医师选择(例如,当醛糖还原酶抑制剂不是中枢神经系统渗透剂时),但通常优选不鞘内施用醛糖还原酶抑制剂。口服组合物可以直接掺入饮食的食物中。用于口服施用的优选载体包括惰性稀释剂、可食用载体或其组合。药学上可接受的载体的实例可以包括例如水或盐水溶液、聚合物如聚乙二醇、碳水化合物及其衍生物、油、脂肪酸或醇。表面活性剂例如洗涤剂也适用于制剂中。表面活性剂的具体实例包括聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苯甲醇、甘露醇、甘油、山梨醇或脱水山梨醇的聚氧乙烯化酯;卵磷脂或羧甲基纤维素钠;或丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸酯等,阴离子表面活性剂,例如碱性硬脂酸盐,特别是硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵;硬脂酸钙或三乙醇胺硬脂酸盐;烷基硫酸盐,特别是月桂基硫酸钠和鲸蜡基硫酸钠;十二烷基苯磺酸钠或磺基琥珀酸二辛酯钠;或脂肪酸,特别是衍生自椰子油的那些,阳离子表面活性剂,例如式 $\text{NR}'\text{R}''\text{R}'''$ “Y”的水溶性季铵盐,其中R基团是相同或不同的任选羟基化的烷基,并且Y⁺是强酸的阴离子,如卤素阴离子、硫酸根阴离子和磺酸根阴离子;十六烷基三甲基溴化铵是可以使用的阳离子表面活性剂之一,式 $\text{NR}'\text{R}''\text{R}'''$ 的胺盐,其中R基团是相同或不同的任选羟基化的烷基;十八烷基胺盐酸盐是可以使用的阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂中的一种,如任选聚氧乙烯化的脱水山梨糖醇酯,特别是聚山梨酯80,或聚氧乙烯化的烷基醚;聚乙二醇硬脂酸酯、蓖麻油的聚氧乙烯化衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化脂肪醇、聚氧乙烯化脂肪酸或环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、两性表面活性剂,如甜菜碱的取代月桂基化合物。

[0414] 如果需要,口服组合物可包含一种或多种粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、调味剂及其组合。在某些实施方案中,组合物可包含以下中的一种或多种:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶或其组合;赋形剂,例如磷酸二钙、甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁或其组合;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸或其组合;润滑剂,例如硬脂酸镁;甜味剂,例如蔗糖、乳糖、糖精或其组合;调味剂,例如薄荷、冬青油、樱桃调味剂、橙调味剂等,或含有前述中的两种或更多种的其组合。

[0415] 适于其它施用方式的另外的制剂包括栓剂。此外,可使用合适的溶剂制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌的氨基酸组分掺入到含有基本分散介质和/或其它成分的无菌载体中来制备分散体。用于任何所需施用方式的合适制剂方法是本领域熟知的(通常参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990)。

[0416] 典型的药学上可接受的组合物可以含有浓度范围为约0.01至约2重量%,例如0.01至约1重量%或约0.05至约0.5重量%的AR抑制剂和/或其药学上可接受的盐。组合物可以配制成溶液、悬浮液、软膏或胶囊等。药物组合物可以制备为水溶液并且可以含有另外的组分,例如防腐剂、缓冲剂、张力剂、抗氧化剂、稳定剂、粘度调节成分等。其它等效的施用方式可以在美国专利第4939140号中找到。

[0417] 当向受试者施用时,AR抑制剂和药学上可接受的载体可以是无菌的。合适的药物载体还可以包括赋形剂,例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、聚乙二醇300、水、乙醇、聚山梨醇酯20等。如果需要,本发明的组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0418] 本公开的药物制剂通过制药学中熟知的方法制备。任选地,还添加一种或多种辅

助成分(例如缓冲剂、调味剂、表面活性剂等)。载体的选择取决于化合物的溶解度和化学性质,所选择的施用途和标准药学实践。

[0419] 在一些实施方案中,组合物为单位剂型,例如片剂,胶囊或单剂量小瓶。合适的单位剂量,即治疗有效量,可以在临床试验期间确定,所述临床试验是针对需要施用所选化合物的每种病症进行适当设计的,并且当然将根据所需的临床终点而变化。

[0420] 本公开的任何化合物和/或组合物可以在包含所述化合物和/或组合物的试剂盒中提供。因此,在一个实施方案中,本公开的化合物和/或组合物以试剂盒的形式提供,所述试剂盒在同一包装或分开的包装中包含载体和任选的使用所述试剂盒用于治疗或预防最终用途的说明书。

[0421] IV. 联合治疗

[0422] 本文所述的方法包括施用AR抑制剂和一种或多种另外的治疗剂。另外的治疗剂可以在AR抑制剂之前、同时或之后施用,但以提供AR抑制剂和另外的治疗剂的药理学活性的重叠的方式施用。另外的治疗剂可以是例如第二醛糖还原酶抑制剂、抗氧化剂或两者。

[0423] 例如,第二醛糖还原酶可以是描述于例如美国专利第5677342号;第5155259;第4939140号;US2006/0293265;和Roy等人,(Diabetes Research and Clinical Practice, 10, Issue 1, 91-97, 1990;和其中引用的参考文献;它们中的每一个通过引用并入本文)中的化合物。醛糖还原酶抑制剂包括例如唑泊司他、依帕司他、雷尼司他、小檗碱和索比尼尔,如例如美国专利第4939140号;第6159976号;和第6570013号中所述。优选地,第二醛糖还原酶抑制剂选自普那司他、依帕司他、索比尼尔或sorbitol、咪瑞司他、AND-138、CT-112、唑泊司他、折那司他、BAL-AR18、AD-5467、M-79175、托瑞司他、alconil、statil、小檗碱或SPR-210。

[0424] 可以施用的其它治疗剂包括例如皮质类固醇,例如泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松或醋酸曲安西龙,或非皮质类固醇抗炎化合物,例如布洛芬或氟比洛芬。类似地,可以共同施用维生素和矿物质,例如锌和微量营养素。此外,蛋白酪氨酸激酶途径的抑制剂,包括天然蛋白酪氨酸激酶抑制剂如槲皮素、薰草菌素A、erbstatin和除莠霉素A,和合成蛋白酪氨酸激酶抑制剂如酪氨酸磷酸化抑制剂(例如AG490、AG17、AG213(RG50864)、AG18、AG82、AG494、AG825、AG879、AG1112、AG1296、AG1478、AG126、RG13022、RG14620和AG555)、二羟基和二甲氧基亚苄基丙二腈、薰草菌素A的类似物(例如AG814和AG957)、喹唑啉(例如AG1478)、4,5-二苯胺邻苯二甲酰亚胺和噻唑烷二酮类,可以与染料木黄酮或其类似物、前药或药学上可接受的盐共同施用(参见Levitzki等人,Science 267:1782-1788(1995);和Cunningham等人,Anti-Cancer Drug Design 7:365-384(1992))。在这方面,可能有用的染料木黄酮的衍生物包括Mazurek等人、美国专利第5637703号中描述的那些。硒代吡啶(2-硫代吡啶)和相关的二硫化物硒化物,如描述于Dobrusin等人、美国专利第5464961号中的是有用的蛋白酪氨酸激酶抑制剂。中和蛋白质至生长因子,如对给定生长因子具有特异性的单克隆抗体,例如VEGF(例如,参见Aiello等人,PNAS USA 92:10457-10461(1995))或磷酸酪氨酸(Dhar等人,Mol. Pharmacol. 37:519-525(1990))可以共同施用。可以共同施用的其他各种化合物包括蛋白激酶C的抑制剂(参见,例如,美国专利第5719175号和第5710145号)、细胞因子调节剂、内皮细胞特异性增殖抑制剂,例如血小板反应蛋白、内皮细胞特异性抑制生长因子,例如TNF α 、抗增殖肽,例如SPARC和proliferin样肽、谷氨酸受体拮抗剂、氨基

胍、血管紧张素转化酶抑制剂,例如血管紧张素II、钙通道阻滞剂、 γ -肌醇生成素、ST638、生长抑素类似物,例如SMS201-995、单唾液酸神经节苷脂GM1、噻氯匹定、神经营养生长因子、2,5-二羟基肉桂酸甲酯、血管生成抑制剂,例如重组EPO、磺酰脲类口服降糖药,例如格列齐特(非胰岛素依赖型糖尿病)、ST638(Asahi等人,FEBS Letter 309:10-14(1992))、沙利度胺、盐酸尼卡地平、阿司匹林、皮卡汀醇、星形孢菌素、阿霉素、表皮他汀、(+)-aerophysinin-1、吩唑嗪、卤代甲基酮、抗血脂药,例如依托贝特、氯丙嗪、螺肌氨酸和视黄酸及其类似物(Burke等人,Drugs of the Future 17(2):119-131(1992);和Tomlinson等人.,Pharmac.Ther.54:151-194(1992))。

[0425] 本公开还提供式(I) - (VI)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药在治疗由PMM2-CDG引起或与PMM2-CDG相关的疾病状态和/或病症的方法中的用途。在另一个实施方案中,本公开涉及式(I) - (VI)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药在治疗由PMM2-CDG引起或与PMM2-CDG相关的疾病状态和/或病症的方法中的用途,所述方法包括以下步骤:(a)鉴定需要这种治疗的受试者;(b)提供式(I) - (VI)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药;和(c)施用治疗有效量的所述式(I) - (VI)的化合物以治疗、抑制和/或预防需要这种治疗的受试者的疾病状态或病症。

[0426] 在另一个实施方案中,本公开涉及式(I) - (VI)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药在治疗由PMM2-CDG引起或与PMM2-CDG相关的疾病状态和/或病症的方法中的用途,所述方法包括以下步骤:(a)鉴定需要这种治疗的受试者;(ii)提供包含式(I) - (VI)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药或互变异构体的组合物;和(iii)施用治疗有效量的所述组合物以治疗、抑制和/或预防需要这种治疗的受试者的疾病状态或病症。

[0427] 在上述实施方案中,所述化合物或组合物优选口服使用。

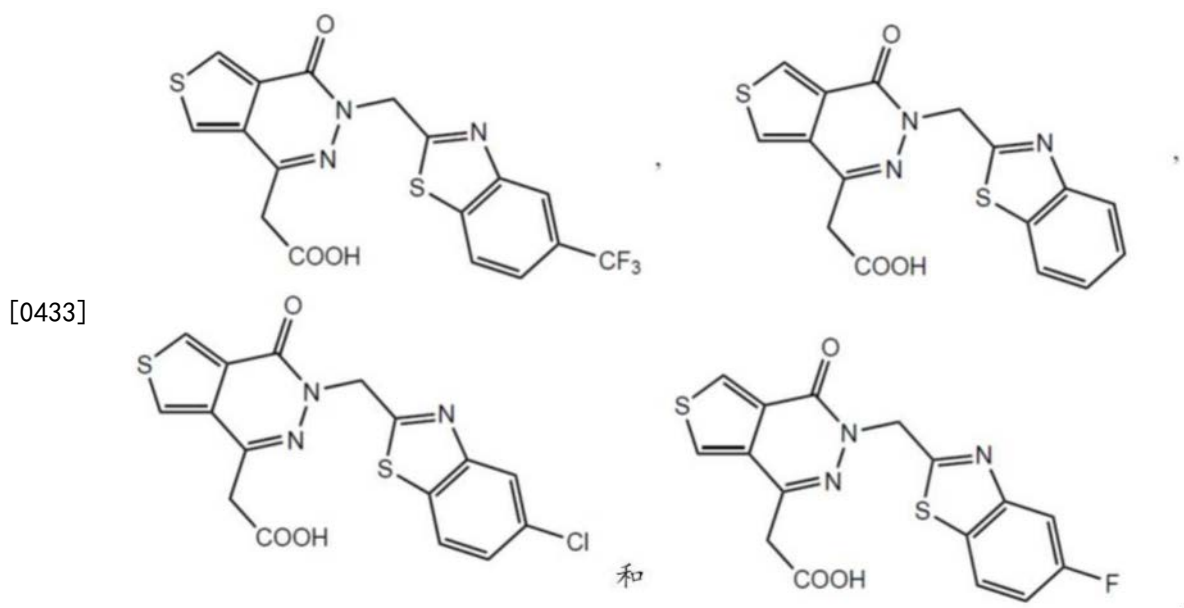
[0428] 本发明提供以下具体实施方案:

[0429] 实施方案1.一种治疗PMM2-CDG的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

[0430] 实施方案2.一种在患有PMM2-CDG的受试者中增加PMM2酶活性的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

[0431] 实施方案3.如实施方案1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂是式(III)的化合物或其盐。

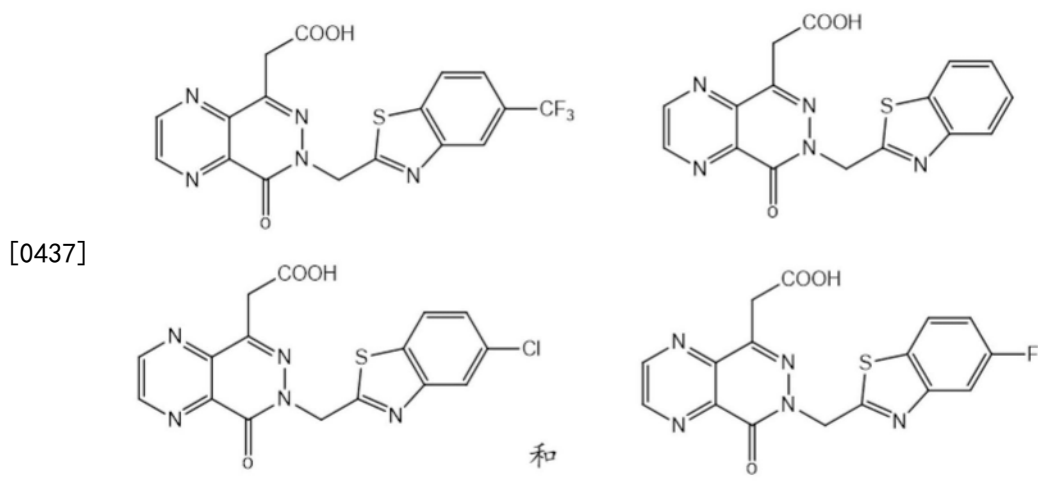
[0432] 实施方案4.如实施方案3所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



[0434] 实施方案5.如实施方案1-4中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物B或其盐。

[0435] 实施方案6.如实施方案1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂是式(II)的化合物或其盐。

[0436] 实施方案7.如实施方案6所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



[0438] 实施方案8.如实施方案7所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物A或其盐。

[0439] 实施方案9.如实施方案1-2中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式(I)-(VI)中任一个的化合物或其盐。

[0440] 实施方案10.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

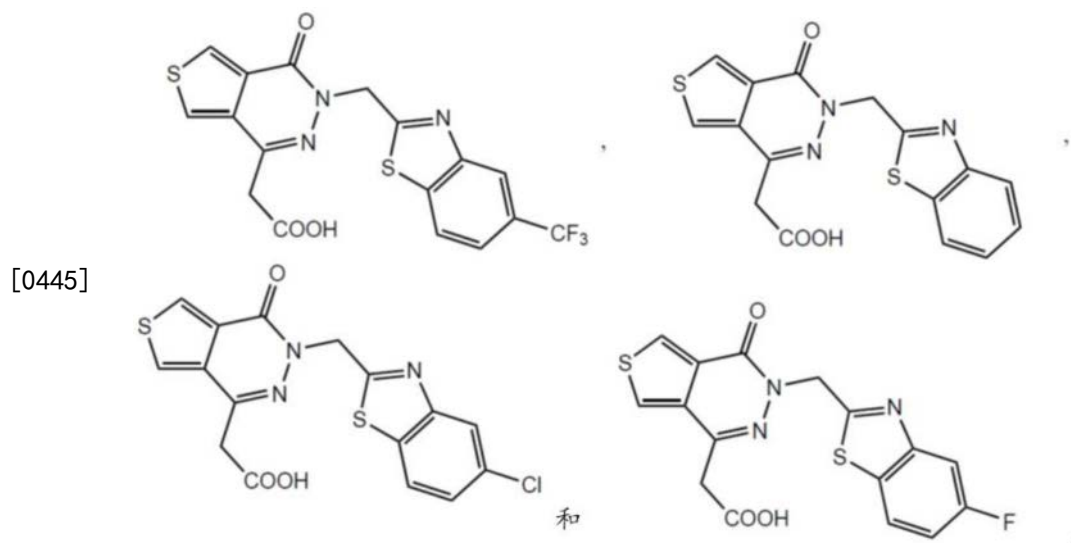
[0441] 实施方案11.一种醛糖还原酶抑制剂,其用于治疗PMM2-CDG。

[0442] 实施方案12.如实施方案11所述的用途,其中治疗在患有PMM2-CDG的受试者中增加PMM2酶的活性。

[0443] 实施方案13.如实施方案11-12中任一项所述的用途,其中所述醛糖还原酶抑制剂

为式(III)化合物或其盐。

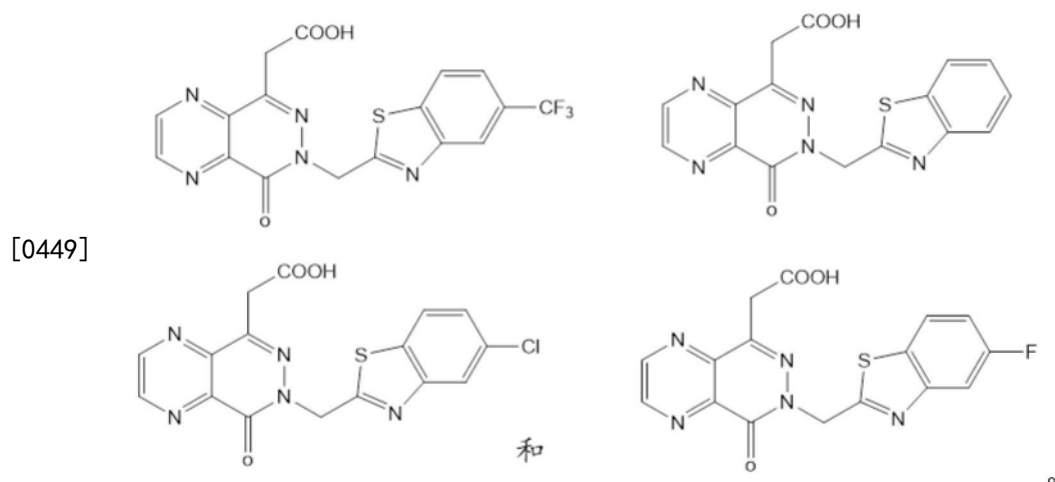
[0444] 实施方案14.如实施方案13所述的用途,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



[0446] 实施方案15.如实施方案11-14中任一项所述的用途,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物B或其盐。

[0447] 实施方案16.如实施方案11-12中任一项所述的用途,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式(II)化合物或其盐。

[0448] 实施方案17.如实施方案16所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐:



[0450] 实施方案18.如实施方案17所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为化合物A或其盐。

[0451] 实施方案19.如实施方案11-12中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式(I) - (VI) 中任一个的化合物或其盐。

[0452] V. 实施例-化合物B对PMM2的体外活化

[0453] 在PMM2-CDG患者来源的成纤维细胞中研究化合物B对PMM2的体外活化。化合物B是有效的和选择性的醛糖还原酶抑制剂。在0.1nM至10 μ M浓度范围的化合物B存在下,使用D-甘油醛和NADPH作为醛糖还原酶的底物,在微孔板测定中证明化合物B的AR抑制活性。以最

大活性的抑制百分比表示的结果总结在图1中。值得注意的是,与报道的平均AR抑制浓度 $[IC_{50}]$ 为72nM的依帕司他相比,化合物B($IC_{50}=0.10nM$)是显著更有效的醛糖还原酶活性抑制剂。

[0454] 由于对PMM2-CDG患者中的中枢神经系统有负面影响,所以在来源于4名独特的PMM2-CDG独立患者的成纤维细胞细胞系中,对作为CNS渗透性醛糖还原酶抑制剂的化合物B进行了测试,以确定是否可检测到PMM2酶活化。

[0455] 将细胞接种在96孔板中,添加均质缓冲剂(20mM HEPES、25mM KCl、1mM DTT、10 μ g/ml亮抑酶肽、10 μ g/ml抗蛋白酶),将板在-80℃冻融两次以裂解细胞。然后将含有200 μ M甘露糖-1-磷酸作为底物的反应缓冲剂(50mM HEPES、5mM $MgCl_2$ 、0.5mM NADP⁺、10 μ g/ml酵母葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、10 μ M葡萄糖-1,6-二磷酸、10 μ g/ml磷酸葡萄糖异构酶、5.25 μ g/ml磷酸甘露糖异构酶)添加到每个板的孔中。将板在37℃下孵育270分钟,并且通过在相应时间点将板从培养物中取出,读取340nm下30、60、90、120、150、180、210、240和270分钟时的吸光度。所有的孵育在有或没有底物(甘露糖-1-磷酸)的情况下进行,并且将两个值之间的差异计算为酶活性。将酶活性标准化为总裂解物蛋白水平。测定不存在AR抑制剂的成纤维细胞的酶活性。为了评估化合物B对酶活性的影响,将化合物B与细胞系在50nM的浓度下孵育24小时。此后,如上所述评估酶活性。进行至少两次生物复制并将化合物B存在下的酶活性与用作对照的DMSO处理的突变细胞系的酶活性进行比较。为了便于分析,将每种处理条件的酶活性(由NADPH浓度表示)与基线、未处理的突变细胞系在最后时间点的活性进行比较。

[0456] 这些研究的结果如图2所示。每个个体患者的杂合氨基酸取代显示在图2中每个条形图的下方。化合物B增加了所测试的四种患者来源的细胞系中的每一种中的PMM2酶活性。显示化合物B是PMM2-CDG患者来源的成纤维细胞中PMM2活性的有效活化剂。

[0457] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0458] 尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可用于实践或测试本公开,但在前述段落中描述了合适的方法和材料。此外,材料和方法仅是说明性的,而不是限制性的。本文引用的所有美国专利和公布或未公布的美国专利申请均通过引用并入本文。本文引用的所有公开的外国专利和专利申请通过引用并入本文。本文引用的所有公开的参考文献、文献、手稿、科学文献通过引用并入本文。与本文引用的科学数据库(例如,PUBMED、NCBI、GENBANK、EBI)有关的所有标识符和登录号通过引用并入本文。

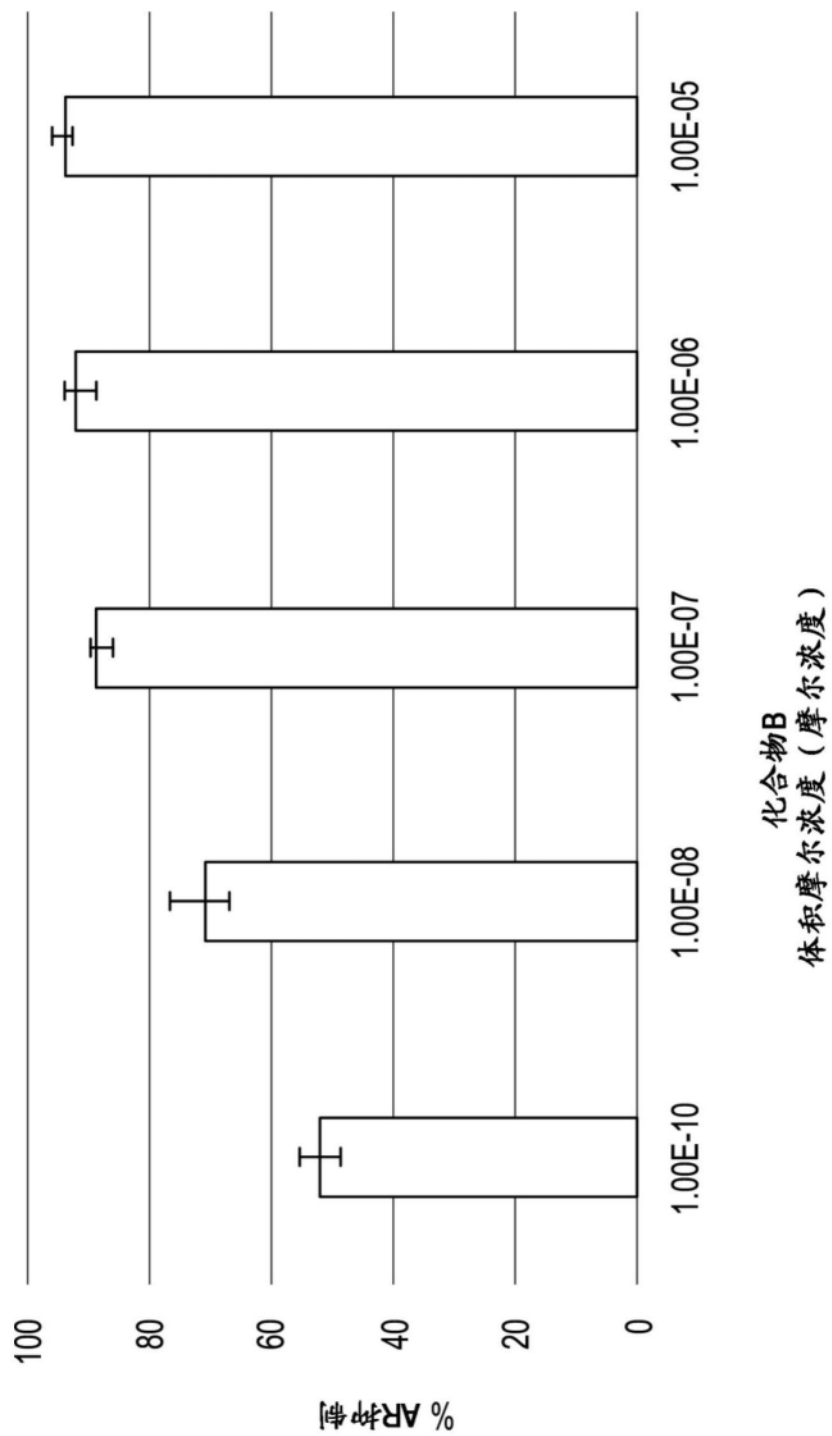


图1

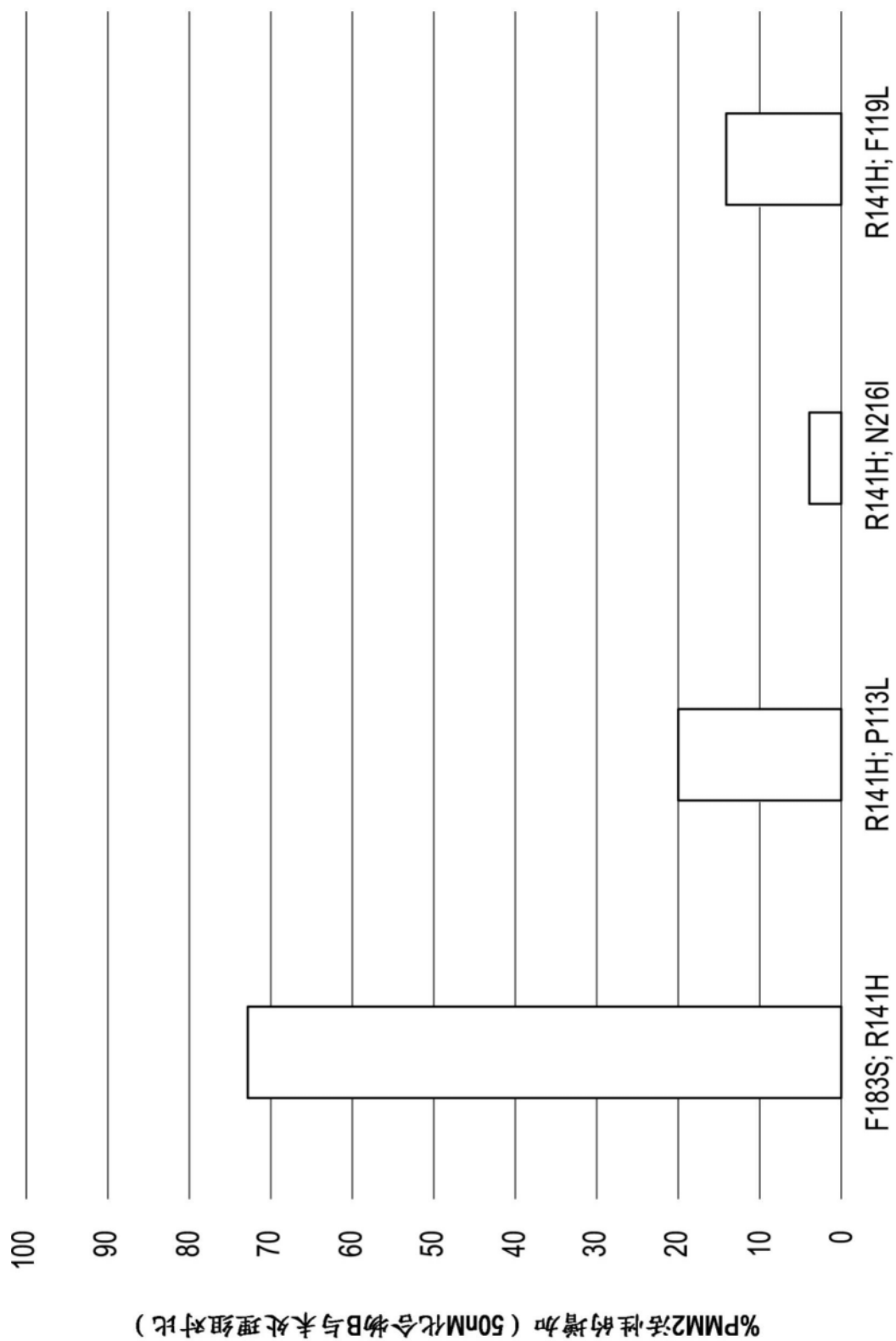


图2