



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119633117 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 18

(21) 申请号 202411416540.8

A61K 31/4188 (2006.01)

(22) 申请日 2018.07.27

A61K 31/5025 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00 (2006.01)

62/538,443 2017.07.28 US

A61P 25/14 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 25/28 (2006.01)

201880059100.8 2018.07.27

A61P 25/08 (2006.01)

(71) 申请人 应用治疗公司

A61P 1/16 (2006.01)

地址 美国纽约州

A61P 27/02 (2006.01)

(72) 发明人 S·申德曼

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 27/12 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

A61P 15/08 (2006.01)

11256

A61P 21/00 (2006.01)

专利代理师 陈文平 谌侃

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

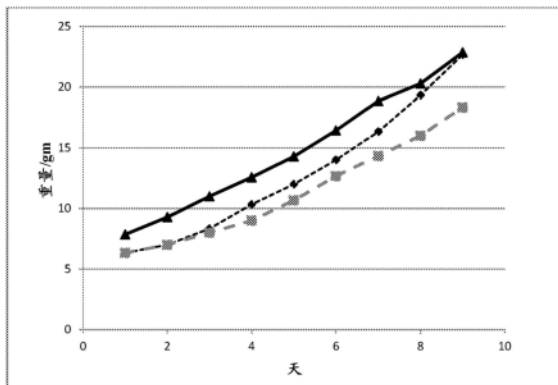
权利要求书2页 说明书42页 附图6页

(54) 发明名称

用于治疗半乳糖血症的组合物和方法

(57) 摘要

本公开涉及使用醛糖还原酶抑制剂治疗半乳糖血症和半乳糖血症的临床表现的方法。



1. 一种治疗半乳糖血症或预防与半乳糖血症相关的并发症的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

2. 一种减少患有半乳糖血症的受试者中半乳糖醇的量或水平的方法,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。

3. 一种用于治疗白内障的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

4. 权利要求3所述的方法,其中所述有此需要的受试者患有半乳糖血症。

5. 一种用于治疗或预防与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损的方法,其包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。

6. 权利要求5所述的方法,其中所述与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为言语功能障碍。

7. 权利要求5所述的方法,其中所述与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为运动性共济失调。

8. 权利要求5所述的方法,其中所述与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为认知功能障碍。

9. 权利要求5所述的方法,其中所述与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为假性运动性大脑。

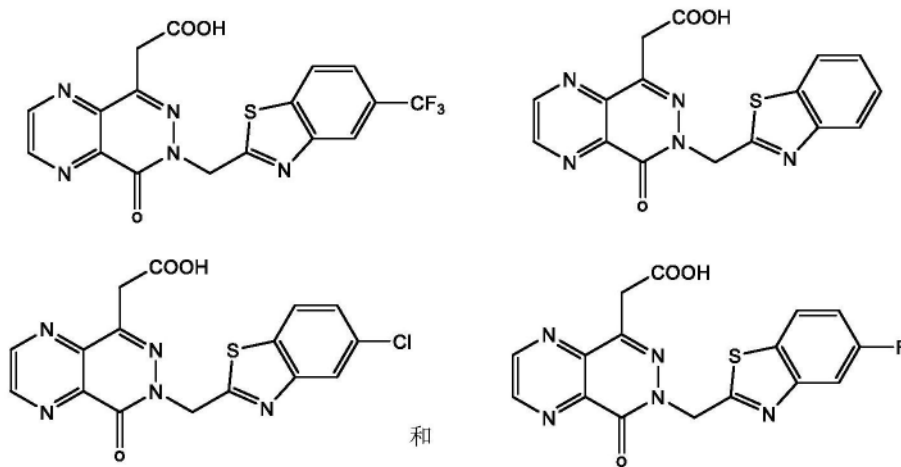
10. 权利要求5所述的方法,其中所述与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为癫痫。

11. 权利要求1-10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中任一项的化合物或其盐。

12. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为唑泊司他或其盐,或依帕司他或其盐。

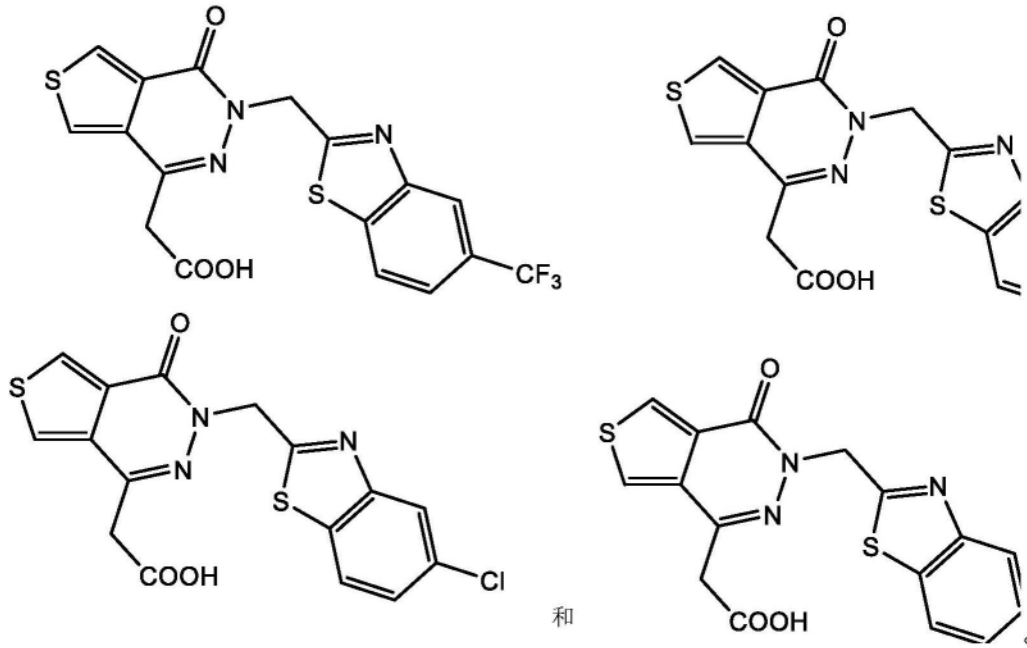
13. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式(II)的化合物或其盐。

14. 权利要求13所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐



15. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂为式III的化合物。

16. 权利要求15所述的方法,其中所述醛糖还原酶抑制剂选自以下或其盐



17. 权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

18. 权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述半乳糖血症在所述受试者中表现为血液、尿液或眼内液中的醛糖醇水平升高。

19. 权利要求18所述的方法,其中所述醛糖醇为半乳糖醇、肌醇或山梨糖醇。

20. 权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述半乳糖血症在所述受试者中表现为增加的肝硬化、视网膜病症、黄斑水肿、眼白内障、卵巢功能障碍、肌肉或神经功能障碍、视网膜病变、神经病、神经传导受损或智力迟钝。

21. 权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述半乳糖血症为I型半乳糖血症 (GALT 缺乏症)。

22. 权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述半乳糖血症为II型半乳糖血症 (GALK 缺乏症)。

23. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述半乳糖血症为III型半乳糖血症 (GALE缺乏症)。

24. 前述权利要求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A或其盐。

25. 前述权利要求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。

## 用于治疗半乳糖血症的组合物和方法

[0001] 本申请是申请日为2018年7月27日、申请号为201880059100.8、发明名称为“用于治疗半乳糖血症的组合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2017年7月28日提交的美国临时申请号62/538,443的权益,其通过引用整体并入本文。

### 背景技术

[0004] 半乳糖血症是一种由于代谢半乳糖的能力降低或无法代谢而引起的代谢性病征。该疾病通常是由参与Leloir途径的一种或多种酶的缺乏引起的,这些酶包括半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶(GALT)、半乳糖激酶(GALK)和半乳糖-6-磷酸差向异构酶(GALE)。这些酶中的一种或多种的缺乏会导致Leloir途径的破坏以及半乳糖和某些半乳糖代谢物(如半乳糖-1-磷酸(G1P)和植物半乳糖)的蓄积。另外,当半乳糖蓄积时,它可以成为醛糖还原酶(AR)的底物,醛糖还原酶是葡萄糖代谢的多元醇途径中的一种酶。AR通常催化葡萄糖还原为山梨糖醇(多元醇途径的第一步),但当半乳糖水平升高时,AR也可以将半乳糖转化为半乳糖醇。半乳糖和半乳糖代谢物的蓄积可对肝脏、中枢神经系统(例如,脑)、肾脏、眼睛和其他机体系统造成损害(Quan-Ma等人,Am J Dis Child.,112(5):477-478,1966)。

[0005] 可以使用合适的筛选测试来检测引起半乳糖血症的遗传病征(Berry等人,“Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia,”GeneReviews,Roberta A.Pagon编,University of Washington,Seattle;2017年3月)。目前尚无半乳糖血症的治疗方法,主要通过从饮食中消除乳制品和其他含有半乳糖或乳糖的食物的饮食限制来控制该疾病。(Welling等人,“International Clinical Guideline for the Management of Classical Galactosemia:Diagnosis,Treatment,and Follow up,”J Inherit Metab Dis,40(2):171-176,2017;Lai等人,IUBMB Life,61(11):1063-74,2009)。然而,即使早期检测出半乳糖血症并通过严格的饮食限制加以控制,半乳糖代谢物的水平仍会升高,并且大多数患者会经历长期的并发症如言语困难、认知障碍、神经系统症状和卵巢衰竭(Schadewaldt等人,Arch Physiol Biochem.,120(5):228-39,2014;Berry等人,Mol Genet Metab.,81(1):22-30,2004)。然而,即使在严格的饮食控制下,由于体内半乳糖的内源性(或内部)合成,半乳糖血症患者仍然有发生并发症的高风险。内源性半乳糖产生在婴儿期和儿童早期已显示出最高水平,但在青春期和成年期一直处于稳定状态。半乳糖的内源性产生即使在绝对饮食依从性的情况下也会在患者中导致高水平的半乳糖代谢物,并导致长期并发症的发生,包括中枢神经系统并发症(认知、智力、言语和运动缺陷)以及眼白内障(可能导致部分失明)和半乳糖血症女性的原发性卵巢功能不全(POI)。

[0006] 半乳糖血症的最常见形式,即I型半乳糖血症(OMIM#230400)是由Leloir途径的第二种酶GALT的突变引起的。GALK突变会引起II型半乳糖血症(OMIM#230200)。III型半乳糖血症(OMIM#230350)是由GALE突变引起的。这三种类型均为常染色体隐性遗传疾病。基于酶(生化表型)的功能损害程度、基因型以及发展急性和长期并发症的潜力,已确定了半乳糖

血症的进一步的亚型。

[0007] 半乳糖血症病理学的潜在机制尚未完全理解,但半乳糖的内源性产生以及所产生的代谢物被认为是重要因素(Welling等人,J Inherit Metab Dis,40(2):171-176,2017)。当前,半乳糖血症的唯一疗法是饮食限制半乳糖,而终生限制半乳糖饮食是当前的护理标准。尽管饮食可以逆转新生儿的急性临床症状,但不能阻止长期并发症的出现。不存在治疗或预防任何一种长期并发症的方式。

[0008] 因此,存在对于半乳糖血症的治疗和/或控制方法的公认但未满足的需求。

### 附图说明

[0009] 图1为显示野生型大鼠幼崽(GALT+)、GALT缺失型(nu11)大鼠幼崽和用醛糖还原酶抑制剂(ARI)(化合物A)治疗的GALT缺失型大鼠幼崽的体重增加的图,重量(g)绘制在纵轴上,年龄(天)绘制在横轴上。图1显示了药物治疗对幼崽体重增加的影响(以克绘制)。图例:GALT+(安慰剂):实线,三角形数据点;GALT缺失型(安慰剂):灰色虚线;方形数据点;GALT缺失型(化合物A):黑色虚线;圆数据点。

[0010] 图2A-2D为显示醛糖还原酶抑制剂对半乳糖血症大鼠中白内障的作用的图表。图2A显示在对照(用化合物A治疗的野生型大鼠)和用安慰剂或化合物A治疗的GALT缺失型大鼠中第9天存在/严重程度评分(0-3量度)时白内障的定性评估结果。评分0表示不存在白内障;评分1表示白内障的大小和不透明性为轻度;评分2表示白内障的大小和不透明性为中度;评分3表示白内障的大小和不透明性为严重。在生命的第22天评估白内障。图2B显示在生命的第22天用化合物B或安慰剂治疗的野生型或GALT缺失型大鼠中的白内障的定量数字评估。图2C显示在生命的第10天用化合物B或安慰剂治疗的野生型或GALT缺失型大鼠中的白内障的定性评估结果。图2D显示在生命的第22天用化合物B或安慰剂治疗的野生型或GALT缺失型大鼠中的白内障的定性评估。使用与图2A中相同的评分方法进行图2C和图2D中的定性分析。

[0011] 图3A-3C为显示对照(野生型大鼠)和用安慰剂或化合物B治疗的GALT缺失型大鼠的肝脏、脑或血浆中的代谢物半乳糖醇、半乳糖和半乳糖1磷酸的水平条形图。图3A显示第10天的半乳糖醇水平;图3B表示第10天的半乳糖水平;图3C显示第10天的半乳糖-1-磷酸(Gal1P)水平。

### 发明概述

[0013] 本公开涉及通过向有此需要的受试者施用治疗有效量的AR抑制剂来治疗半乳糖血症以及治疗或预防半乳糖血症的并发症的方法。不希望受任何特定理论的束缚,并且如本文所述,据信AR的抑制可以减少或预防半乳糖醇的蓄积以及与半乳糖血症相关的所致病理学。

[0014] 在一个实例中,用于治疗或预防半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。在一个实例中,用于治疗或预防半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。在一个实例中,用于治疗或预防半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。在一些方面,所施用的AR抑制剂不是

泊那司他 (ponalrestat)、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] 根据本文公开的方法治疗的受试者可以在血液、尿液或眼内液中具有升高的醛糖醇水平,例如在血液、尿液或眼内液中的半乳糖醇、肌醇或山梨糖醇水平升高。根据本文公开的方法治疗的受试者可具有半乳糖血症的并发症或临床表现,包括肝硬化、视网膜病症、黄斑水肿、眼白内障、卵巢功能障碍、肌肉或神经功能障碍、视网膜病变、神经病、认知功能障碍、运动性共济失调、癫痫、假性运动性大脑 (pseudomotor cerebrii)、言语功能障碍、神经传导受损或智力迟钝。在另一个实施方式中,本公开涉及一种在有此需要的受试者中治疗或预防与半乳糖血症相关的并发症的方法,其包括施用治疗有效量的包含AR抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物。本公开涉及一种减少患有半乳糖血症的受试者中半乳糖醇的量或水平的方法,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。

[0016] 本公开涉及一种用于用于治疗白内障的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。优选地,有此需要的受试者患有半乳糖血症。

[0017] 本公开涉及一种用于治疗或预防与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损的方法,其包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的醛糖还原酶抑制剂。在实施方式中,与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为言语功能障碍。在实施方式中,与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为运动性共济失调。在实施方式中,与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为认知功能障碍。在实施方式中,与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为假性运动性大脑。在实施方式中,与半乳糖血症相关的认知或神经功能缺损为癫痫。

[0018] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种在有此需要的受试者中治疗或预防半乳糖血症的方法,其包括施用治疗有效量的

[0019] (a) 第一药物组合物,其包含式I-VI的化合物以及药学上可接受的载体;和

[0020] (b) 第二药物组合物,其包含泊那司他 (alponalrestat)、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以及药学上可接受的载体。

[0021] 在另一个实施方式中,本文公开了AR抑制剂用于抑制醛糖醇 (例如,半乳糖醇) 的产生以用于治疗半乳糖血症的用途。

[0022] 在另一个实施方式中,本文公开了AR抑制剂在制备用于治疗半乳糖血症或选自白内障和原发性卵巢功能不全 (POI) 的半乳糖血症的临床表现的药物中的用途。

[0023] 本公开还涉及AR抑制剂 (例如,唑泊司他、依帕司他、式I-VI中任一项的化合物) 在治疗半乳糖血症和/或治疗和预防与半乳糖血症相关的并发症中的用途。

[0024] 本公开还涉及用于制备用于治疗半乳糖血症和/或治疗和预防与半乳糖血症相关的并发症的药物的AR抑制剂 (例如,唑泊司他、依帕司他、式I-VI中任一项的化合物)。

[0025] 本公开还涉及用于治疗半乳糖血症和/或治疗和预防与半乳糖血症相关的并发症的药物制剂,其含有AR抑制剂 (例如,唑泊司他、依帕司他、式I-VI中任一项的化合物) 作为有效成分。

## 发明详述

[0027] 现在将在下文中更全面地描述各个方面。然而,此类方面可以以许多不同的形式来体现,并且不应被解释为限于本文阐述的实施方式;相反,提供这些实施方式以使得本公开将是彻底和完整的。

[0028] 本公开涉及AR抑制剂用于治疗半乳糖血症的用途。本文所述的方法部分基于发明人对AR活性在半乳糖血症的病理生理中的作用的见解。在正常受试者中,AR主要催化葡萄糖还原为山梨糖醇(葡萄糖代谢的多元醇途径的第一步)。然而,在半乳糖水平升高的受试者中,由于Leloir途径缺陷(例如,由于相关酶的缺乏或不足)和/或其他原因(例如,由于乳糖的过度消耗、糖尿病、半乳糖的内源性产生),过量的半乳糖被AR转化为半乳糖醇。通过此类机制产生的半乳糖醇在细胞中蓄积,因为半乳糖醇不是多元醇途径中下一个酶山梨糖醇脱氢酶的底物。半乳糖醇的此类蓄积引起或促成半乳糖血症组织中的病理生理事件,例如高渗、糖不平衡、氧化应激等。因此,本公开涉及通过向有此需要的受试者施用治疗有效量的AR抑制剂来治疗或预防半乳糖血症或半乳糖血症的并发症的方法。不希望受任何特定理论的束缚,据信AR的抑制可以减少或预防半乳糖醇的蓄积以及与半乳糖血症相关的病理和并发症。这些并发症可以部分地通过半乳糖醇的合成增加和/或半乳糖醇的蓄积增加(例如,由于Leloir途径的酶缺乏或不足、半乳糖水平升高、AR活性异常、半乳糖醇从组织中的排泄减少(例如,由于肾脏病症))来介导。醛糖还原酶的抑制可以减少半乳糖醇在组织中的合成和积累,以及与半乳糖血症相关的所致病理和并发症。因此,本公开进一步涉及半乳糖醇作为醛糖还原酶抑制的生物标志物的用途,以及作为用于监测半乳糖血症的起始、进展和表现的生物标志物的用途。

[0029] 在本公开中提供值的范围的情况下,意图在于该范围的上限和下限与在所述范围内的任何其他所述值或中间值之间的每个中间值都涵盖在本公开内。例如,如果陈述的范围是 $1\mu\text{M}$ 至 $8\mu\text{M}$ ,则意在也明确公开 $2\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 、 $4\mu\text{M}$ 、 $5\mu\text{M}$ 、 $6\mu\text{M}$ 和 $7\mu\text{M}$ ,以及大于或等于 $1\mu\text{M}$ 的值的范围以及小于或等于 $8\mu\text{M}$ 的值的范围。

[0030] 除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该/所述(the)”包括复数对象。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。

[0031] 词“约”是指该值的正负10%的范围,例如,“约50”是指45至55,“约25,000”是指22,500至27,500等,除非本公开的上下文另有指示,或与此类解释不一致。例如,在诸如“约49、约50、约55”的一系列数值中,“约50”是指扩展到小于先前值与后续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,应根据本文提供的术语“约”的定义来理解短语“小于约”值或“大于约”值。

[0032] 为了提供各种实施方式的完整、简洁和清楚的描述,本公开包括对更广泛公开的各种组分(component)、组分组、范围和其他要素的描述。旨在可以将此类要素进行各种组合以提供本公开的附加实施方式。还旨在可以将任何公开的特征(例如取代基、类似物、化合物、结构、组分),包括任何公开的组的个体成员,包括该组内的任何子范围或子范围的组合,出于任何原因排除在本公开或本公开的任何实施方式之外。

[0033] 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式。

[0034] I. 方法

[0035] 总体而言,本公开涉及一种用于治疗半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法,其包括向有此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。该方法对于治疗和/或预防与半乳糖血症相关的并发症特别有用。该化合物可以是抑制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或更小的大小)、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,sorbinol,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,US 8,916,563、US 9,650,383中公开的化合物和本文公开的化合物。用于本发明的优选的AR抑制剂包括唑泊司他,依帕司他,美国专利号8,916,563、美国专利号9,650,383,中公开的化合物和本文公开的化合物。可以以任何分子合适的形式施用AR抑制剂,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的化合物,例如氘代替氢。

[0036] 在一个实例中,用于治疗半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。因此,本公开提供了一种用于在患有半乳糖血症的患者中治疗半乳糖血症和预防半乳糖血症并发症的方法,并包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0037] 在一个实例中,用于治疗半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。因此,本公开提供了一种用于在患有半乳糖血症的患者中治疗半乳糖血症和预防半乳糖血症并发症的方法,并包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0038] 在一个实例中,用于治疗半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此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sorbinol、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。

[0039] 在一个实例中,用于治疗半乳糖血症(或半乳糖血症并发症)的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。因此,本公开提供了一种在患有半乳糖血症的患者中治疗半乳糖血症和预防半乳糖血症并发症的方法,并包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。在某些实例中,所施用的化合物为化合物A或所施用的化合物为化合物B。

[0040] 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状况的方式逆转、减轻、阻止或延迟半乳糖血症的症状、临床体征和潜在病理。在本方法的上下文中,术语“预防”是指对患有半乳糖血症的个体的预防性治疗,例如,以预防与半乳糖血症相关的并发症(例如,症状和临床体征)。例如,家族病史或糖尿病易感性可以表明该受试者处于半乳糖血症和相关并发症的风险中。因此,该方法可用于半乳糖血症的治疗、半乳糖血症的并发症(例如,症状和临床体征)的治疗和/或半乳糖血症的并发症(例如,症状和临床体征)的治疗和预防。

[0041] 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,例如降低或改善半乳糖血症或其一种或多种临床表现(例如,白内障或原发性卵巢功能不全(POI))的严重程度和/或持续时间的量,其预防与半乳糖血症相关的病症或症状的进

展,或增强或以其他方式改善治疗或控制半乳糖血症的另一种疗法(例如,POI情况下的激素疗法或白内障情况下的手术)的治疗效果。治疗有效量可以是减少并且优选使所治疗的受试者中的半乳糖或半乳糖代谢物,特别是半乳糖醇的量或水平正常化的量。实际施用的量可以由普通熟练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、选择的剂型、施用途径和其他因素来确定。通常,AR抑制剂的施用量为每天约0.5至约60mg/kg体重,例如约1.0至10mg/kg。

[0042] 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%或更高,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细胞内半乳糖醇水平降低至少约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约99%或更高,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患有半乳糖血症的人类受试者中血浆半乳糖醇浓度降低至小于200 $\mu\text{M}$ ,特别是小于100 $\mu\text{M}$ ,尤其是小于50 $\mu\text{M}$ ,并且优选小于10 $\mu\text{M}$ 的量。与对照组(0.08-0.86 $\mu\text{mol/l}$ )相比,未经治疗的经典半乳糖血症患者的血浆半乳糖醇水平升高(120-500 $\mu\text{mol/l}$ )(Jakobs等人,Eur J Pediatr.,154(7Suppl 2):S50-2,1995)。治疗有效量可以足以恢复半乳糖血症中减少的生理特征,例如在白内障受试者情况下的视力下降或在POI受试者中的雌激素水平降低。醛糖还原酶抑制剂的治疗有效量可以是足以使组织(例如,肝脏半乳糖醇水平、脑半乳糖醇水平)或血液(血浆)中的半乳糖醇水平正常化的量。

[0043] “受试者”可以是任何动物,特别是哺乳动物,并且包括但绝不限于人、家养动物(如猫(feline)或犬(canine)受试者)、农场动物(例如但不限于牛(bovine)、马(equine)、山羊(caprine)、绵羊(ovine)、禽(avian)和猪(porcine)受试者)、野生动物(无论在野外还是在动物园中)、研究或实验动物(如小鼠、大鼠、兔子、山羊(goat)、绵羊(sheep)、猪(pig)、狗、猫(cat)等)、禽类(如鸡、火鸡、鸣禽等)。优选地,“受试者”是易于(由于遗传畸变)或已被诊断出半乳糖血症的人。通常,使用本文公开的方法治疗的人受试者通过酶或遗传筛选诊断为半乳糖血症是新生的,并具有GALT活性、GALK活性或GALE活性缺乏。

[0044] 本公开还涉及预防或治疗受试者的半乳糖血症的至少一种临床特征或并发症。可出现在儿童、青少年或成人中的代表性临床特征或并发症包括,例如,肝功能障碍、对感染的易感性、发育迟缓、白内障、视网膜病变、神经心理学和卵巢问题。例如,本公开涉及治疗选自以下的半乳糖血症受试者的至少一种特征:黄疸(发病率:受试者的74%),呕吐(受试者的47%),肝肿大(受试者的43%),发育迟缓(受试者的29%),进食不佳(受试者的23%),嗜睡(受试者的16%),腹泻(受试者的12%),败血症(受试者的10%),更具体地,大肠杆菌败血症(败血症的76%),凝血病,腹水,癫痫,肝肿大,肌张力低下,水肿,卤门饱满(full fontanelle),脑病,瘀伤或出血过多,原发性卵巢功能不全和卵巢早衰(POF)。另外,半乳糖血症患者可能具有低骨密度。优选地,临床特征是透镜性白内障、视网膜病变或卵巢功能障碍(例如,原发性卵巢功能不全(POI)或卵巢早衰(POF))。参见,Berry等人,“Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia”,于GeneReviews,Pagon RA,Adam MP,Ardinger HH等人编,University of Washington,Seattle,2017中。

[0045] 患有半乳糖血症的患者可能经历长期的神经系统和认知并发症,即使在该疾病被早期诊断并以半乳糖限制饮食来控制时。此类并发症是可变的,并且包括IQ低于平均水平、

执行功能受损、震颤、共济失调、构音障碍、言语失用、抑郁和焦虑。因此,可以使用本文描述的方法治疗或预防的半乳糖血症的另外优选临床特征是神经功能和认知缺陷,如中枢神经功能缺损,包括言语功能障碍(例如,言语延迟或受损)、运动性共济失调、癫痫、假性运动性大脑和认知功能障碍(例如,低IQ(IQ低于约85))。

[0046] 在一个特定方面,本公开涉及一种用于治疗半乳糖血症的临床特征或并发症的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0047] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗半乳糖血症的临床特征或并发症的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0048] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗半乳糖血症的临床特征或并发症的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。

[0049] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是视网膜病变或白内障。早发性白内障是患有半乳糖血症的患者的常见并发症,并且在特定的实施方式中,该方法是一种用于治疗白内障的方法。白内障可以是发生在晶状体后部的囊状白内障,在晶状体中央区域(核)形成的核性白内障,以及影响晶状体皮质的皮质(辐状)白内障。该方法也可用于治疗已经或正在通过手术治疗的白内障,在手术切除现有的不透明晶状体后发生的白内障,即继发性白内障,在视网膜脱离及修复视网膜脱离的手术后发生的白内障,与眼睛或头部创伤相关的白内障,与肿瘤相关的白内障,与暴露于辐射相关的白内障以及与糖毒性相关的白内障。本发明方法也可用于预防性治疗由系统性病症,例如但不限于半乳糖血症引起的白内障。

[0050] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是半乳糖血症的长期神经系统和认知并发症。患有半乳糖血症的患者可能经历长期的神经系统和认知并发症,即使在该疾病被早期诊断并以半乳糖限制饮食来控制时。此类并发症是可变的,并且包括IQ低于平均水平、执行功能受损、震颤、共济失调、构音障碍、言语失用、抑郁和焦虑。

[0051] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是原发性卵巢功能不全(POI)或卵巢早衰(POF)或与其相关的症状。该方法包括向有此需要的受试者施用本公开的化合物或含有该化合物的组合物。POI的特征是卵巢功能失调(例如,无法产生雌激素和其他对生殖健康至关重要的激素)。半乳糖血症是少数几个已知的POI病因之一,几乎所有患有半乳糖血症的女性在其生命中的某个时候都患有POI或发展为POI。患有POI的女性更有可能患上骨病骨质疏松症或心脏有问题,POI也可能导致不育。参见,Fridovich-Keil等人,J Inherit Metab Dis.34(2):357-366,2011。与POI相关的症状或特征包括,例如,延迟发作期(delayed onset of period)、期间突然停止或中断(sudden stoppage or disruption in period)、乳房畸形、潮热、影响病症(例如情绪波动或易怒)、阴道干燥和/或无法入睡。

[0052] 在一些方面,本公开涉及一种用于降低受试者中半乳糖醇的量或水平的方法,该方法包括向有此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。该方法可用于减少组织如肝脏、脑、眼睛、视网膜和/或循环系统(例如,血液或血浆)和/或尿液中的半乳糖醇。优选地,半乳糖醇水平被正常化。患有半乳糖血症的患者中的半乳糖水平可以升高,并且优选地,减少半乳糖醇的方法不会引起半乳糖水平的进一步升高。半乳糖醇的正常量或水平是没有饮食限制的健康受试者中存在的量或水平。此类正常量或水平是公知的,

并示于表1中。

[0053] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是视网膜病变或白内障。早发性白内障是患有半乳糖血症的患者的常见并发症,并且在特定的实施方式中,该方法是一种用于治疗白内障的方法。白内障可以是发生在晶状体后部的囊状白内障,在晶状体中央区域(核)形成的核性白内障,以及影响晶状体皮质的皮质(辐状)白内障。该方法也可用于治疗已经或正在通过手术治疗的白内障,在手术切除现有的不透明晶状体后发生的白内障,即继发性白内障,在视网膜脱离及修复视网膜脱离的手术后发生的白内障,与眼睛或头部创伤相关的白内障,与肿瘤相关的白内障,与暴露于辐射相关的白内障以及与糖毒性相关的白内障。本发明方法也可用于预防性治疗由系统性病症,例如但不限于半乳糖血症引起的白内障。

[0054] 在一个特定的方面,本公开涉及一种用于治疗或预防白内障的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0055] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防白内障的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0056] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防白内障的方法,并且包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。在某些实例中,所施用的化合物为化合物A或所施用的化合物为化合物B。

[0057] 优选地,需要用于治疗或预防白内障的疗法的患者患有半乳糖血症。

[0058] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是半乳糖血症的长期神经系统和认知并发症。患有半乳糖血症的患者可能会经历长期的神经系统和认知并发症,即使在该疾病已被早期诊断并以半乳糖限制饮食来控制时。此类并发症是可变的,并且包括IQ低于平均水平、执行功能受损、震颤、共济失调、构音障碍、言语失用、抑郁和焦虑。

[0059] 在一个特定的方面,本公开涉及一种用于治疗或预防与半乳糖血症相关的神经系统和认知缺陷的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是言语功能障碍,例如言语延迟或言语障碍。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是运动性共济失调。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是认知功能障碍,例如低IQ。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是假性运动性大脑。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是癫痫。

[0060] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防与半乳糖血症相关的神经系统和认知缺陷的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的依帕司他。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是言语功能障碍,例如言语延迟或言语障碍。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是运动性共济失调。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是认知功能障碍,例如低IQ。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是假性运动性大脑。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是癫痫。

[0061] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防与半乳糖血症相关的神经系统和认知缺陷的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。在某些实例中,所施用的化合物为化合物A或所施用的化合物为化合物B。在特定

的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是言语功能障碍,例如言语延迟或言语障碍。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是运动性共济失调。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是认知功能障碍,例如低IQ。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是假性运动性大脑。在特定的实施方式中,与半乳糖血症相关的神经系统或认知缺陷是癫痫。

[0062] 在实施方式中,待治疗或预防的半乳糖血症的临床特征或并发症是原发性卵巢功能不全(POI)或卵巢早衰(POF)或与其相关的症状。该方法包括向有此需要的受试者施用本公开的化合物或含有该化合物的组合物。POI的特征是卵巢功能失调(例如,无法产生雌激素和其他对生殖健康至关重要的激素)。半乳糖血症是少数几个已知的POI病因之一,几乎所有患有半乳糖血症的女性在其生命中的某个时候都患有POI或发展为POI。患有POI的女性更有可能患上骨病骨质疏松症或心脏有问题,并且POI可能导致不育。参见,Fridovich-Keil等人,J Inherit Metab Dis.34(2):357-366,2011。与POI相关的症状或特征包括,例如,延迟发作期、期间突然停止或中断、乳房畸形、潮热、影响病症(例如情绪波动或易怒)、阴道干燥和/或无法入睡。

[0063] 在一个特定的方面,本公开涉及一种用于治疗或预防POI或POF的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0064] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防POI或POF的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0065] 在一个实例中,本公开涉及一种用于治疗或预防POI或POF的方法,并且包括向患有半乳糖血症的受试者施用治疗有效量的式I-VI中任一项的化合物。在某些实例中,所施用的化合物为化合物A或所施用的化合物为化合物B。

[0066] 在一些方面,本公开涉及一种用于减少受试者中半乳糖醇的量或水平的方法,该方法包括向有此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。该方法可用于减少组织如肝脏、脑、眼睛、视网膜,和/或循环系统(例如,血液或血浆)和/或尿液中的半乳糖醇。优选地,半乳糖醇水平被正常化。患有半乳糖血症的患者中的半乳糖水平可以升高,并且优选地,减少半乳糖醇的方法不会引起半乳糖水平的进一步升高。半乳糖醇的正常量或水平为没有饮食限制的健康受试者的量或水平。此类正常量或水平是公知的,并示于表1中。

表 1. 健康受试者(不限饮食)中的半乳糖醇和半乳糖水平(微摩尔)*		
	半乳糖	半乳糖醇
[0067]	血浆	不存在至痕量
	红细胞	~0.3 - ~1.3

尿液	~2 - ~4	不存在至~50
全血	不存在至~250	
<p>[0068] * 参见 Palmieri M 等人, Urine and Plasma Galactitol in Patients with Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency Galactosemia. <i>Metabolism</i> 1999; 48; 10:1294-1302; Yager CT 等人, Galactitol and galactonate in red blood cells of galactosemic patients. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2003; 80:283-289; Hennerman 等人, Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. 2011, <i>J. Inherit Metab. Dis.</i> 34:399-407; 以及 Schadewaldt P 等人, Endogenous galactose formation in galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. 2014, <i>Archives of Physiology and Biochemistry</i> 120(5):228-239.</p>		

[0069] 在一个特定的方面,本公开涉及一种用于减少患有半乳糖血症的受试者中半乳糖醇的量或水平且优选使其正常化的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的唑泊司他。

[0070] 在一个实例中,本公开涉及一种用于减少患有半乳糖血症的受试者中半乳糖醇的量或水平且优选使其正常化的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的依帕司他。

[0071] 在一个实例中,本公开涉及一种用于减少患有半乳糖血症的受试者中半乳糖醇的量或水平且优选使其正常化的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的式 I-VI 中任一项的化合物。在某些实例中,所施用的化合物为化合物A或所施用的化合物为化合物B。

[0072] 在一些实施方式中,前述方法通过施用包含一种或多种AR抑制剂的单次剂量或单次施用(例如,以单次注射或沉积(deposition)的形式)的制剂来进行。或者,该方法通过向有此需要的受试者施用适于每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用的制剂约2至约28天,或约7天至约10天,或约7至约15天,或更长时间来进行。在一些实施方式中,该方法通过施用适于慢性施用的制剂来进行。在其他实施方式中,该方法通过施用适于在数周、数月、数年或数十年的过程中施用的制剂来进行。在其他实施方式中,该方法通过施用适于在数周的过程中施用的制剂来进行。在其他实施方式中,该方法通过施用适于在数月的过程中施用的制剂来进行。在其他实施方式中,该方法通过施用适于在数十年的过程中施用的制剂来进行。

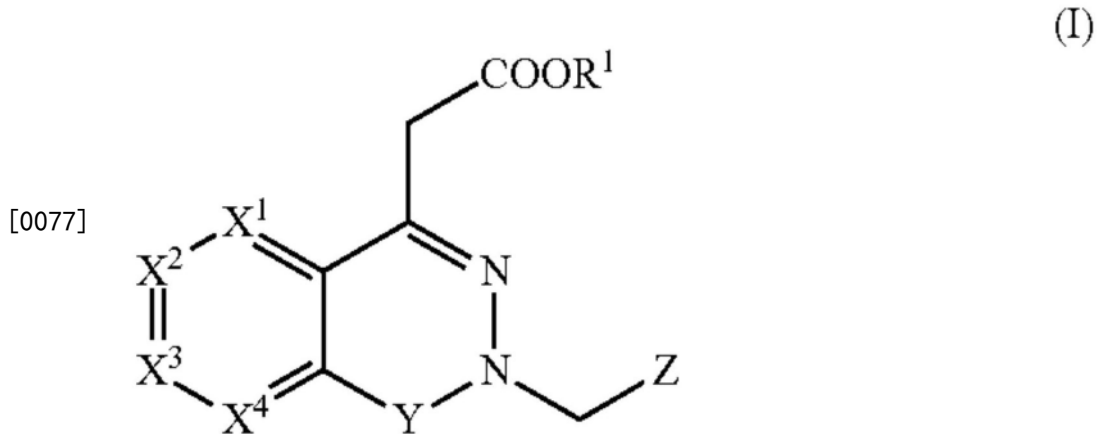
#### [0073] II. AR抑制剂

[0074] 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,sorbinol,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,唑泊司他和依帕司他,US 8,916,563、US 9,650,383、W02012/009553中公开的化合物和本文公开的化合物。用于本发明的优

选的AR抑制剂为唑泊司他,依帕司他,美国专利号8,916,563、美国专利号9,650,383、WO 2017/038505中公开的化合物和本文公开的化合物。美国专利号8,916,563、美国专利号9,650,383、WO 2012/009553和WO 2017/038505的公开内容通过引用以其整体并入本文,并公开了适用于本文所述方法的化合物。

[0075] 式I和II的AR抑制剂

[0076] 在一个实例中,AR抑制剂为式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物,



[0078] 其中,

[0079] R<sup>1</sup>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-羟烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-氨基烷基;

[0080] X<sup>1</sup>为N或CR<sup>3</sup>;

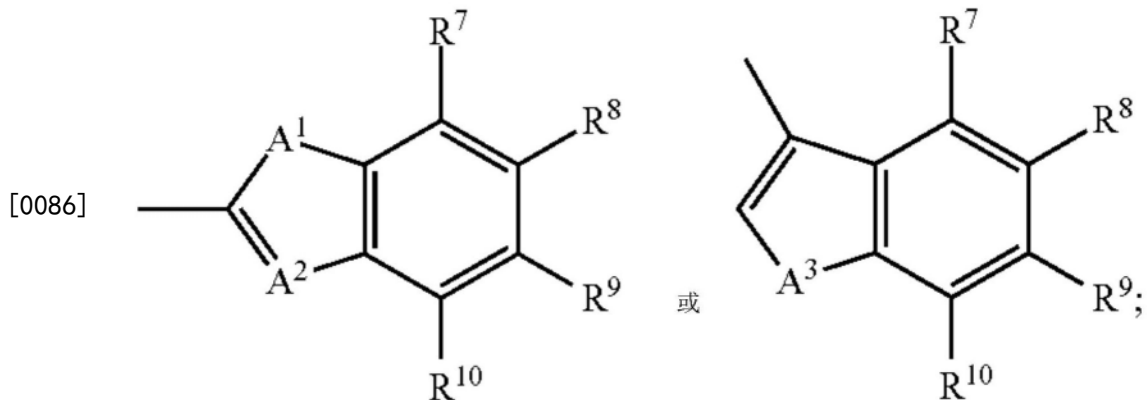
[0081] X<sup>2</sup>为N或CR<sup>4</sup>;

[0082] X<sup>3</sup>为N或CR<sup>5</sup>;

[0083] X<sup>4</sup>为N或CR<sup>6</sup>;条件是X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>或X<sup>4</sup>中的两个或三个为N;

[0084] Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基;

[0085] Z为



[0087] A<sup>1</sup>为NR<sup>11</sup>、O、S或CH<sub>2</sub>;

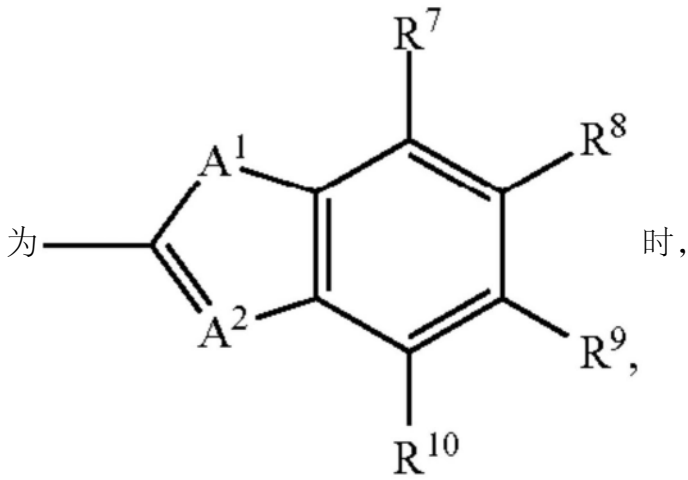
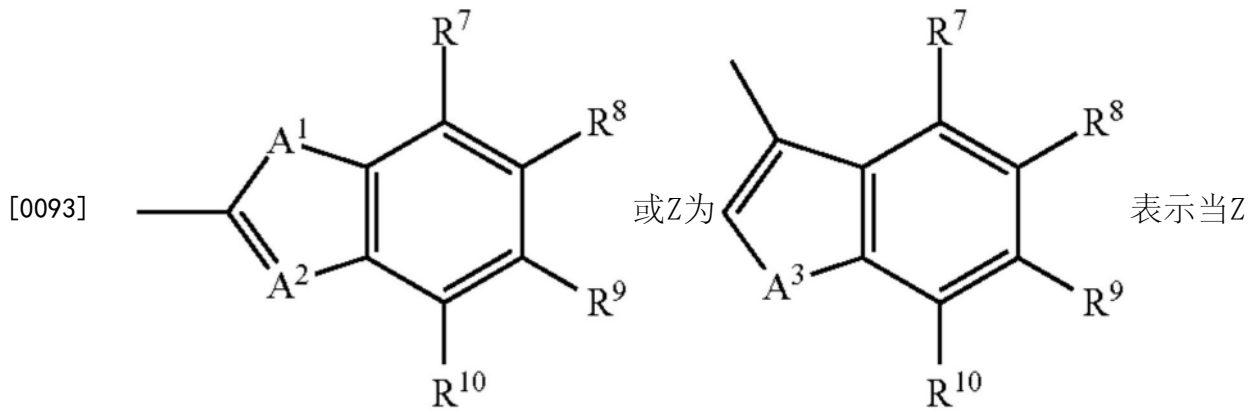
[0088] A<sup>2</sup>为N或CH;

[0089] A<sup>3</sup>为NR<sup>11</sup>、O或S;

[0090] R<sup>3</sup>至R<sup>10</sup>独立地为氢、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亚磺酰基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基;或R<sup>3</sup>至R<sup>6</sup>中的两个或R<sup>7</sup>至R<sup>10</sup>中的两个一起为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-亚烷基二氧基;并且

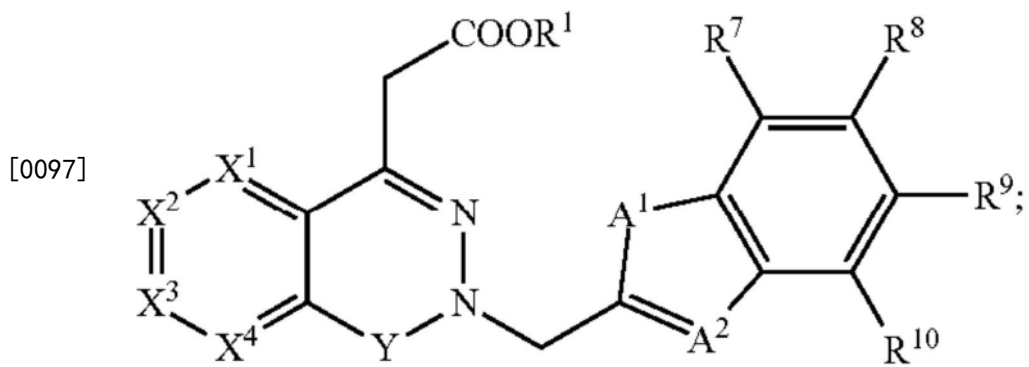
[0091] R<sup>11</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0092] 本领域技术人员将认识到以下指定:Z为

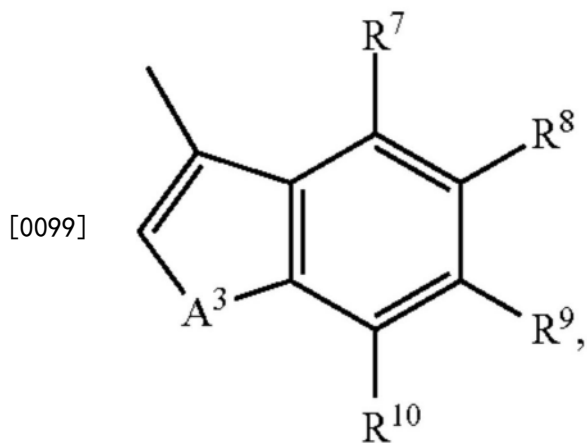


[0096] 式(I)的化合物涵盖

(Ia)



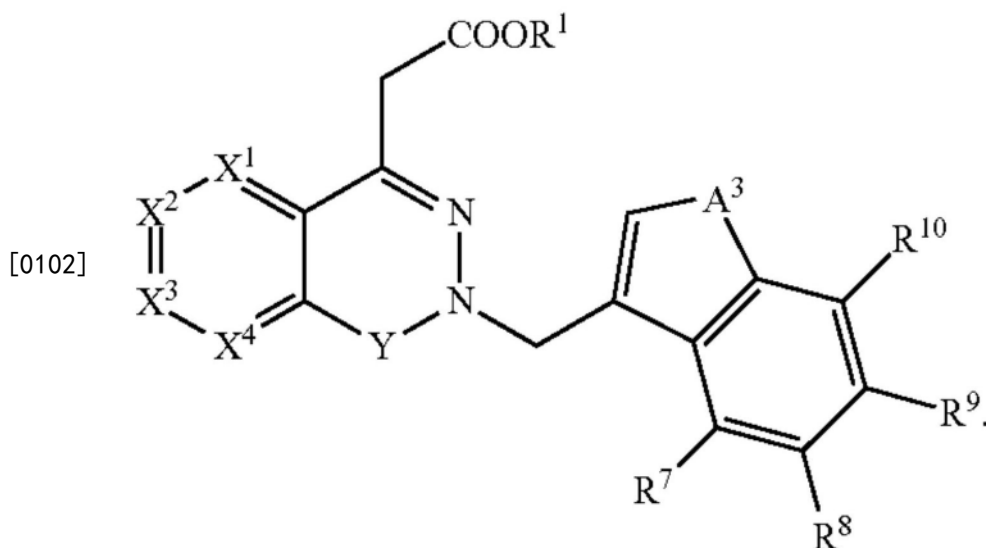
[0098] 并且当Z为



[0100] 时,

[0101] 式(I)的化合物涵盖

(Ib)



[0103] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>为氢。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>为叔丁基。

[0104] 在某些实施方式中, R<sup>3</sup>至R<sup>10</sup>独立地为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, R<sup>3</sup>至R<sup>10</sup>独立地为氢、卤素或三卤代烷基。

[0105] 在某些实施方式中, R<sup>3</sup>至R<sup>6</sup>为氢。

[0106] 在某些实施方式中, R<sup>7</sup>至R<sup>10</sup>独立地为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, R<sup>7</sup>至R<sup>10</sup>独立地为氢、卤素或三卤代烷基。

[0107] 在某些实施方式中, R<sup>7</sup>和R<sup>10</sup>为氢。

[0108] 在某些实施方式中, R<sup>8</sup>为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, R<sup>8</sup>为氢。在某些实施方式中, R<sup>8</sup>为卤素。在某些实施方式中, R<sup>8</sup>为卤代烷基。

[0109] 在某些实施方式中, R<sup>9</sup>为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, R<sup>9</sup>为氢。在某些实施方式中, R<sup>9</sup>为卤素。在某些实施方式中, R<sup>9</sup>为卤代烷基。

[0110] 在某些实施方式中, Y为C=O、C=S、C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。在某些实施方式中, Y为C=O或C=S。在某些实施方式中, Y为C=O。在某些实施方式中, Y为C=S。在某些实施方式中, Y为C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0111] 在某些实施方式中,  $A^1$  为  $NR^{11}$ 、S 或  $CH_2$ 。在某些实施方式中,  $A^1$  为  $NR^{11}$  或 O。在某些实施方式中,  $A^1$  为  $NR^{11}$  或 S。在某些实施方式中,  $A^1$  为  $NR^{11}$ 。在某些实施方式中,  $A^1$  为 O。在某些实施方式中,  $A^1$  为 S。

[0112] 在某些实施方式中,  $A^2$  为 N 或 CH。在某些实施方式中,  $A^1$  为 N。在某些实施方式中,  $A^1$  为 CH。

[0113] 在某些实施方式中,  $A^3$  为 O 或 S。在某些实施方式中,  $A^3$  为 O。在某些实施方式中,  $A^3$  为 S。

[0114] 在某些实施方式中,  $X^1$  和  $X^4$  为氮。

[0115] 在某些实施方式中,  $X^1$  和  $X^2$  为氮。

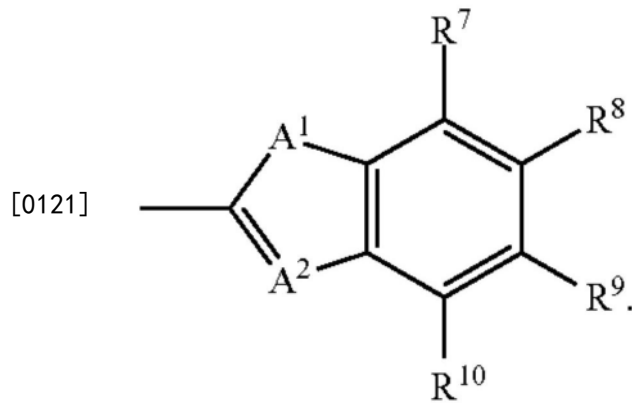
[0116] 在某些实施方式中,  $X^1$  和  $X^3$  为氮。

[0117] 在某些实施方式中,  $X^2$  和  $X^3$  为氮。

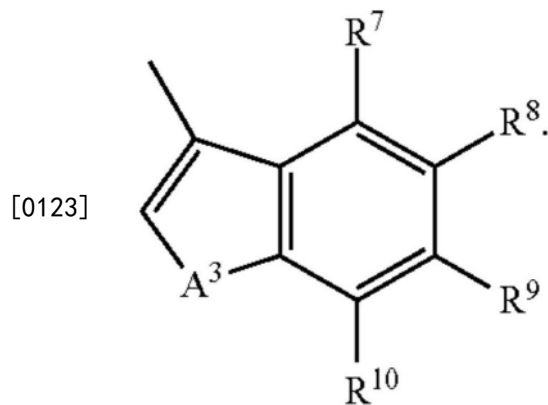
[0118] 在某些实施方式中,  $X^2$  和  $X^4$  为氮。

[0119] 在某些实施方式中,  $X^3$  和  $X^4$  为氮。

[0120] 在某些实施方式中, Z 为



[0122] 在某些实施方式中, Z 为



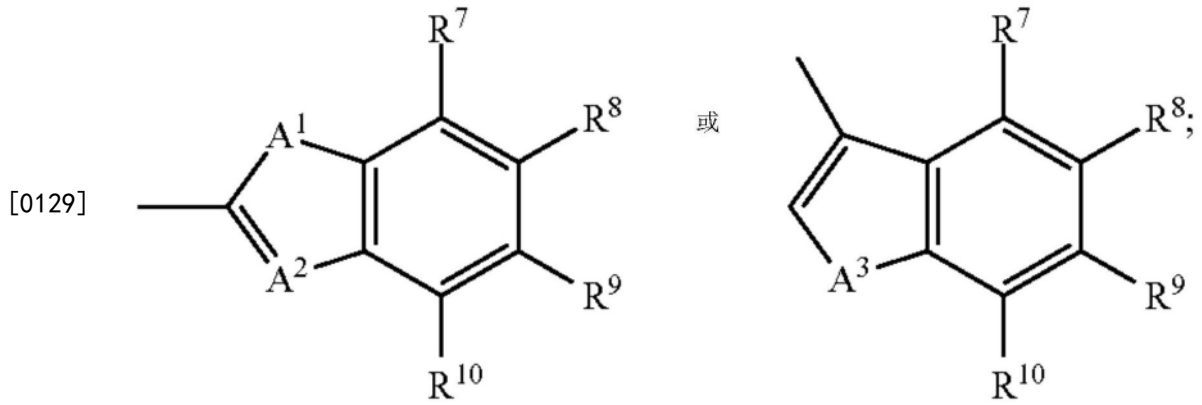
[0124] 在某些实施方式中,  $R^1$  为氢或  $(C_1-C_6)$ -烷基;  $X^1$  和  $X^4$  为 N;

[0125]  $X^2$  为  $CR^4$ ;

[0126]  $X^3$  为  $CR^5$ ;

[0127] Y 为  $C=O$ ;

[0128] Z 为



[0130]  $A^1$ 为 $NR^{11}$ 、O或S;

[0131]  $A^2$ 为N;

[0132]  $A^3$ 为O或S;

[0133]  $R^4$ 和 $R^5$ 为氢;

[0134]  $R^7$ 至 $R^{10}$ 独立地为氢、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;  
和

[0135]  $R^{11}$ 为氢、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

[0136] 在某些实施方式中, $R^1$ 为氢或叔丁基;

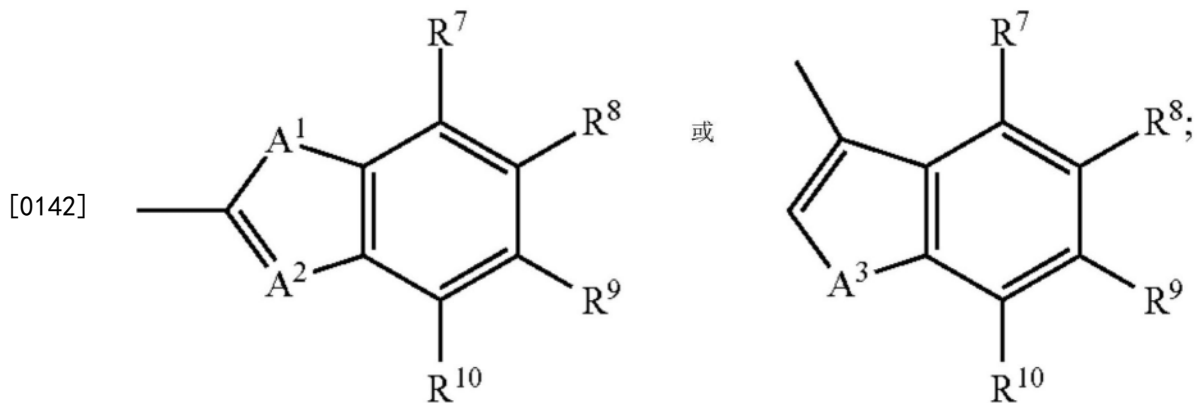
[0137]  $X^1$ 和 $X^4$ 为N;

[0138]  $X^2$ 为 $CR^4$ ;

[0139]  $X^3$ 为 $CR^5$ ;

[0140] Y为 $C=O$ ;

[0141] Z为



[0143]  $A^1$ 为 $NR^{11}$ 、O或S;

[0144]  $A^2$ 为N;

[0145]  $A^3$ 为O或S;

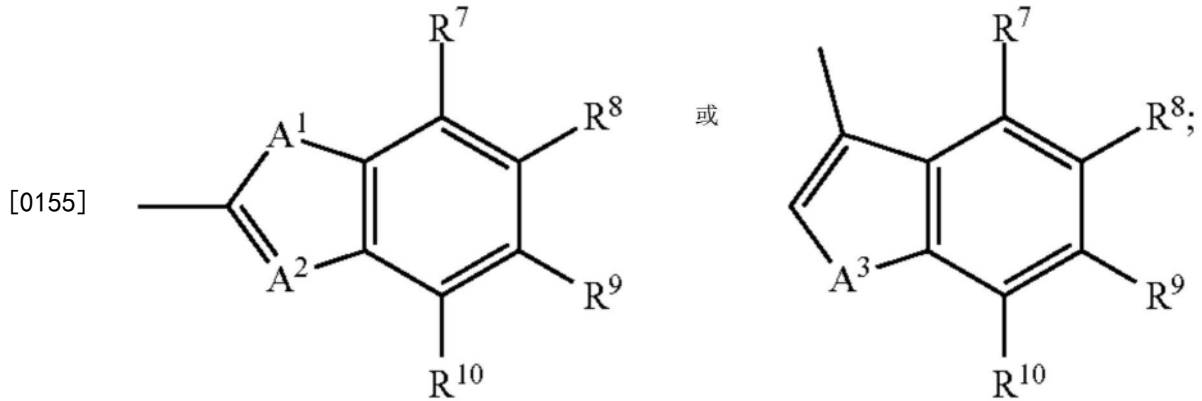
[0146]  $R^4$ 和 $R^5$ 为氢;

[0147]  $R^7$ 至 $R^{10}$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基;并且

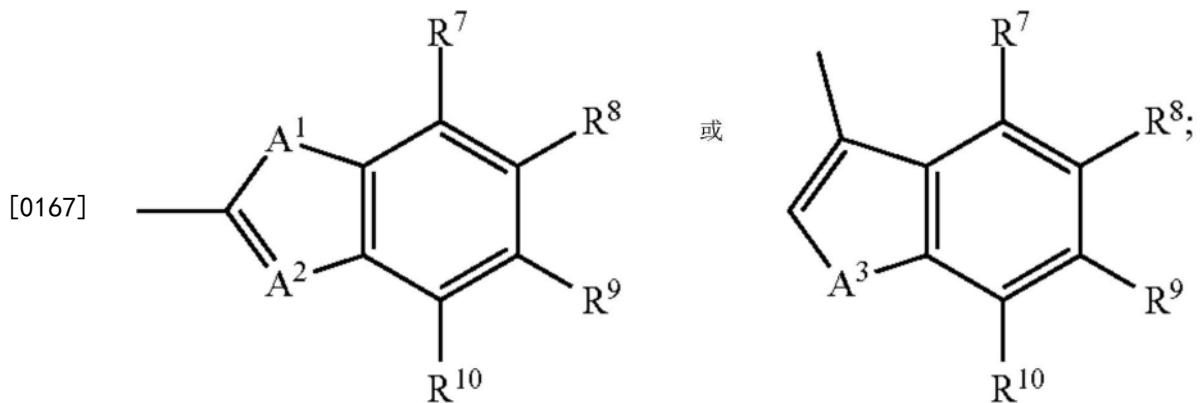
[0148]  $R^{11}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $C(O)O-$ 叔丁基。

[0149] 在某些实施方式中, $R^1$ 为氢或叔丁基;

- [0150]  $X^1$ 和 $X^4$ 为N;  
 [0151]  $X^2$ 为CH;  
 [0152]  $X^3$ 为CH;  
 [0153] Y为C=O;  
 [0154] Z为



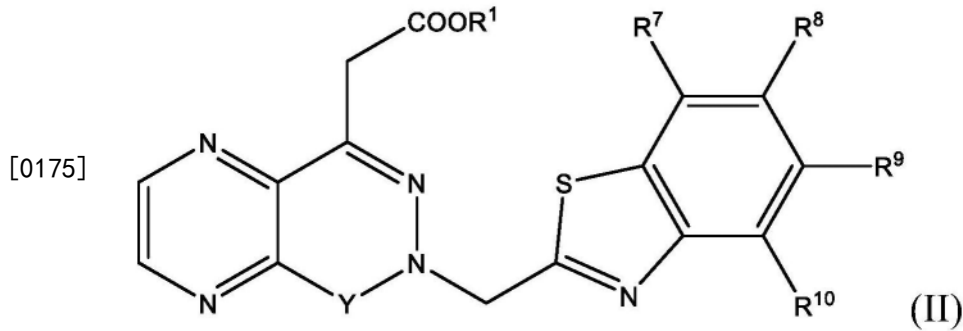
- [0156]  $A^1$ 为 $NR^{11}$ 、O或S;  
 [0157]  $A^2$ 为N;  
 [0158]  $A^3$ 为O或S;  
 [0159]  $R^7$ 、 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基; $R^9$ 为卤素或卤代烷基;并且  
 [0160]  $R^{11}$ 为氢或甲基。  
 [0161] 在某些实施方式中, $R^1$ 为氢或叔丁基;  
 [0162]  $X^1$ 和 $X^4$ 为N;  
 [0163]  $X^2$ 为CH;  
 [0164]  $X^3$ 为CH;  
 [0165] Y为C=O;  
 [0166] Z为



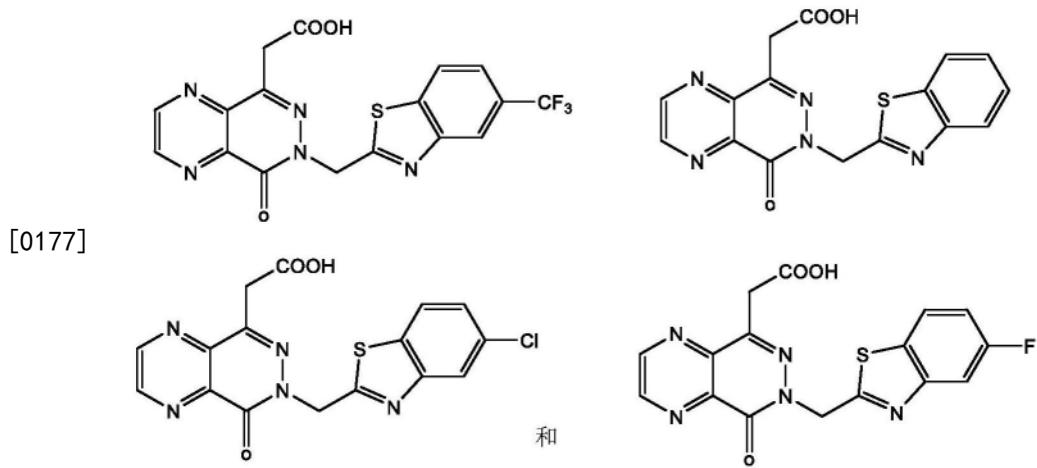
- [0168]  $A^1$ 为 $NR^{11}$ 、O或S;  
 [0169]  $A^2$ 为N;  
 [0170]  $A^3$ 为O或S;  
 [0171]  $R^7$ 、 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基;  
 [0172]  $R^9$ 为氯或三氟甲基;并且

[0173]  $R^{11}$ 为氢或甲基。

[0174] 在某些实施方式中,所述AR抑制剂为式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

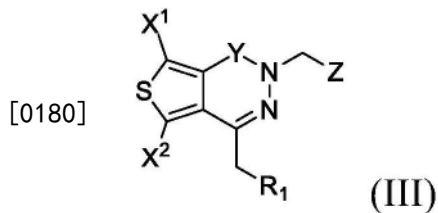


[0176] 其中 $R^1$ 、 $R^7$ - $R^9$ 和Y如式I中所述,并且优选其中 $R^1$ 为氢或 $(C_1-C_6)$ -烷基并且Y为C=O。式II的示例性化合物包括以下及其盐:



[0178] 式III的化合物

[0179] 所述AR抑制剂可以为式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂化物,



[0181] 其中,

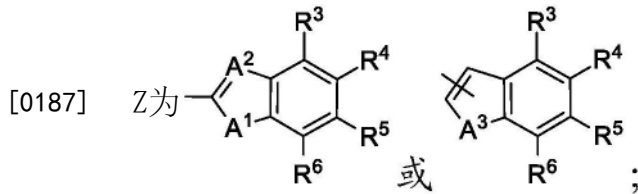
[0182]  $R^1$ 为 $CO_2R^2$ 或 $CO_2^-X^+$ ;

[0183]  $R^2$ 为H、 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_1-C_6)$ -羟烷基或 $(C_1-C_6)$ -氨基烷基;

[0184]  $X^1$ 为H或卤素;

[0185]  $X^2$ 为H或卤素;

[0186] Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N $(C_1-C_4)$ -烷基;



[0188] A<sup>1</sup>为NR<sup>7</sup>、O、S或CH<sub>2</sub>;

[0189] A<sup>2</sup>为N或CH;

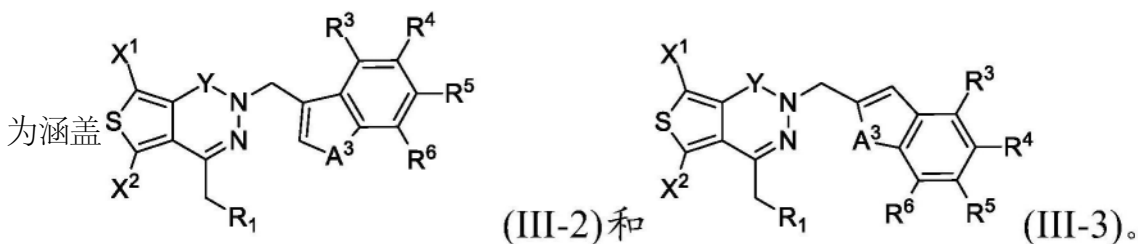
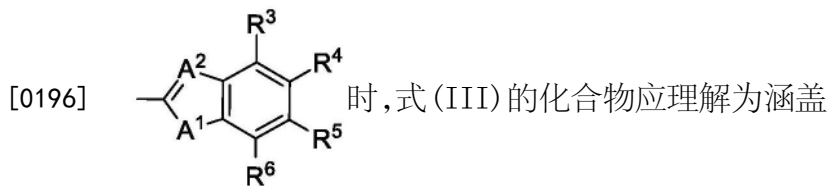
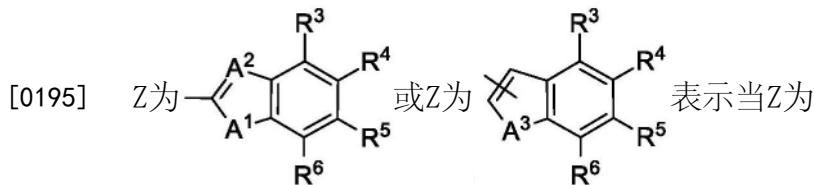
[0190] A<sup>3</sup>为NR<sup>7</sup>、O或S;

[0191] R<sup>3</sup>至R<sup>6</sup>独立地为氢、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亚磺酰基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基;

[0192] R<sup>7</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基;并且

[0193] X<sup>+</sup>为抗衡离子。

[0194] 本领域技术人员将认识到以下指定



[0197] 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>为CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>或CO<sub>2</sub><sup>-</sup>X<sup>+</sup>。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>为CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>为CO<sub>2</sub><sup>-</sup>X<sup>+</sup>。

[0198] 在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢、甲基或乙基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢或甲基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为甲基或乙基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为甲基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为氢。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-正烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基。在某些实施方式中,

$R^2$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基。在某些实施方式中, $R^2$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。在某些实施方式中, $R^2$ 为叔丁基。

[0199] 在某些实施方式中, $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、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<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亚磺酰基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基。

[0200] 在某些实施方式中, $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素或三卤代烷基。

[0201] 在某些实施方式中, $R^3$ 和 $R^6$ 为氢。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢。

[0202] 在某些实施方式中, $R^4$ 为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^4$ 为氢。在某些实施方式中, $R^4$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^4$ 为卤代烷基。在某些实施方式中, $R^4$ 为CF<sub>3</sub>。

[0203] 在某些实施方式中, $R^3$ 至 $R^6$ 为氢。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为F。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为Cl。

[0204] 在某些实施方式中,Y为C=O、C=S、C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。在某些实施方式中,Y为C=O或C=S。在某些实施方式中,Y为C=O。在某些实施方式中,Y为C=S。在某些实施方式中,Y为C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0205] 在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>、O、S或CH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>、O或S。在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>、S或CH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>或O。在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>或S。在某些实施方式中, $A^1$ 为NR<sup>7</sup>。在某些实施方式中, $A^1$ 为O。在某些实施方式中, $A^1$ 为S。

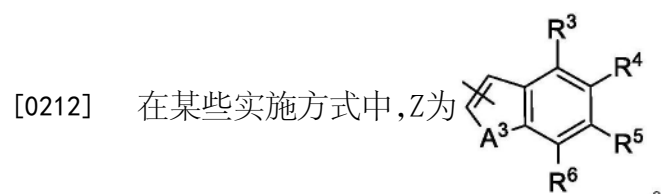
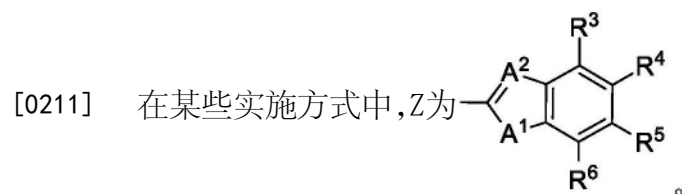
[0206] 在某些实施方式中, $A^2$ 为N或CH。在某些实施方式中, $A^2$ 为N。在某些实施方式中, $A^2$ 为CH。

[0207] 在某些实施方式中, $A^3$ 为NR<sup>7</sup>、O或S。在某些实施方式中, $A^3$ 为O。在某些实施方式中, $A^3$ 为S。在某些实施方式中, $A^3$ 为NR<sup>7</sup>。

[0208] 在某些实施方式中, $X^1$ 和 $X^2$ 为氢。

[0209] 在某些实施方式中, $X^1$ 和 $X^2$ 为卤素。在某些实施方式中, $X^1$ 和 $X^2$ 为Cl。

[0210] 在某些实施方式中, $X^1$ 和 $X^2$ 独立地为氢或卤素。在某些实施方式中, $X^1$ 为氢并且 $X^2$ 为Cl。在某些实施方式中, $X^1$ 为Cl并且 $X^2$ 为氢。



[0213] 在某些实施方式中, $R^7$ 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为氢。在某些实施方式中, $R^7$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>正烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

正烷基。在某些实施方式中,  $R^7$  为  $C(0)O-(C_1-C_4)$ -烷基。在某些实施方式中,  $R^7$  为  $C(0)O-(C_1-C_3)$ -烷基。在某些实施方式中,  $R^7$  为  $C(0)O-(C_1-C_2)$ -烷基。在某些实施方式中,  $R^7$  为  $C(0)O-(C_1-C_4)$ -正烷基。在某些实施方式中,  $R^7$  为  $C(0)O-(C_1-C_3)$ -正烷基。

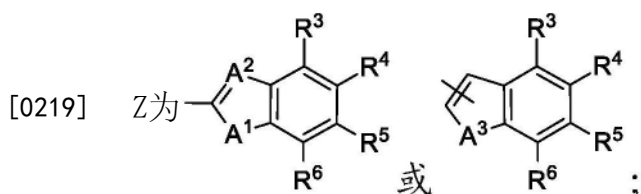
[0214] 在某些实施方式中,  $R^1$  为  $CO_2R^2$ ;

[0215]  $R^2$  为 H 或  $(C_1-C_6)$ -烷基;

[0216]  $X^1$  为 H;

[0217]  $X^2$  为 H;

[0218] Y 为  $C=O$ ;



[0220]  $A^1$  为  $NR^7$ 、O 或 S;

[0221]  $A^2$  为 N;

[0222]  $A^3$  为 O 或 S;

[0223]  $R^3$  至  $R^6$  独立地为氢、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; 并且

[0224]  $R^7$  为氢、 $C_1-C_4$  烷基或  $C(0)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

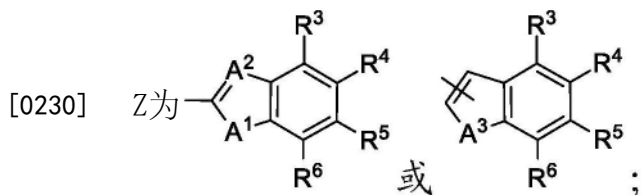
[0225] 在某些实施方式中,  $R^1$  为  $CO_2R^2$ ;

[0226]  $R^2$  为 H 或叔丁基;

[0227]  $X^1$  为 H;

[0228]  $X^2$  为 H;

[0229] Y 为  $C=O$ ;



[0231]  $A^1$  为  $NR^7$ 、O 或 S;

[0232]  $A^2$  为 N;

[0233]  $A^3$  为 O 或 S;

[0234]  $R^6$  至  $R^6$  独立地为氢、卤素、卤代烷基; 并且

[0235]  $R^7$  为氢、 $C_1-C_4$  烷基或  $C(0)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

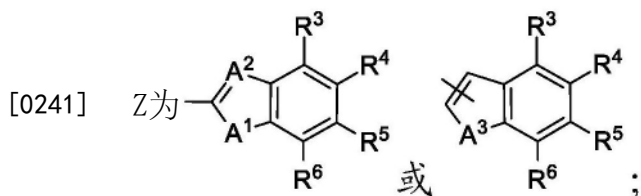
[0236] 在某些实施方式中,  $R^1$  为  $CO_2R^2$ ;

[0237]  $R^2$  为 H 或叔丁基;

[0238]  $X^1$  为 H;

[0239]  $X^2$  为 H;

[0240] Y 为  $C=O$ ;



[0242]  $A^1$ 为 $NR^7$ 、O或S;

[0243]  $A^2$ 为N;

[0244]  $A^3$ 为O或S;

[0245]  $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢;

[0246]  $R^4$ 为氢、卤素或卤代烷基;并且

[0247]  $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。

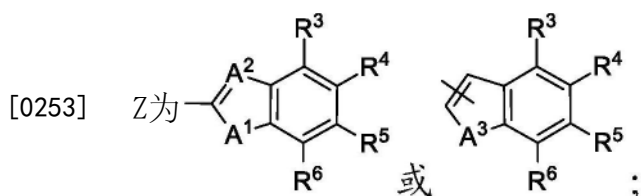
[0248] 在某些实施方式中, $R^1$ 为 $CO_2R^2$ ;

[0249]  $R^2$ 为H或( $C_1$ - $C_6$ )-烷基;

[0250]  $X^1$ 为卤素;

[0251]  $X^2$ 为卤素;

[0252] Y为 $C=O$ ;



[0254]  $A^1$ 为 $NR^7$ 、O或S;

[0255]  $A^2$ 为N;

[0256]  $A^3$ 为O或S;

[0257]  $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、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;并且

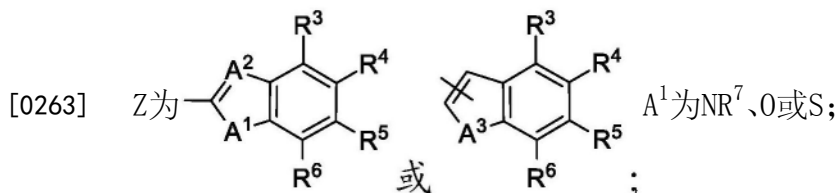
[0258]  $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^1$ 为 $CO_2R^2$ ;

[0259]  $R^2$ 为H或叔丁基;

[0260]  $X^1$ 为卤素;

[0261]  $X^2$ 为卤素;

[0262] Y为 $C=O$ ;



[0264]  $A^2$ 为N;

[0265]  $A^3$ 为O或S;

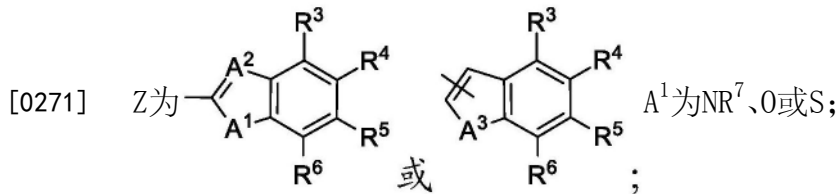
[0266]  $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素、卤代烷基;并且 $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^1$ 为 $CO_2R^2$ ;

[0267]  $R^2$ 为H或叔丁基;

[0268]  $X^1$ 为C1;

[0269]  $X^2$ 为C1;

[0270] Y为C=O;



[0272]  $A^2$ 为N;

[0273]  $A^3$ 为O或S;

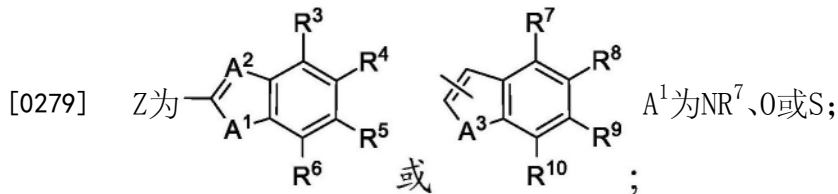
[0274]  $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素、卤代烷基;并且 $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或C(O)O- ( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^1$ 为 $CO_2R^2$ ;

[0275]  $R^2$ 为H或叔丁基;

[0276]  $X^1$ 为C1;

[0277]  $X^2$ 为C1;

[0278] Y为C=O;



[0280]  $A^2$ 为N;

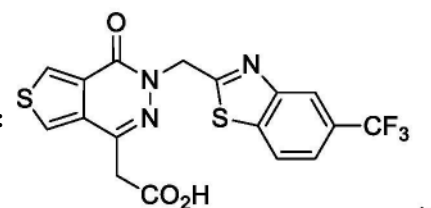
[0281]  $A^3$ 为O或S;

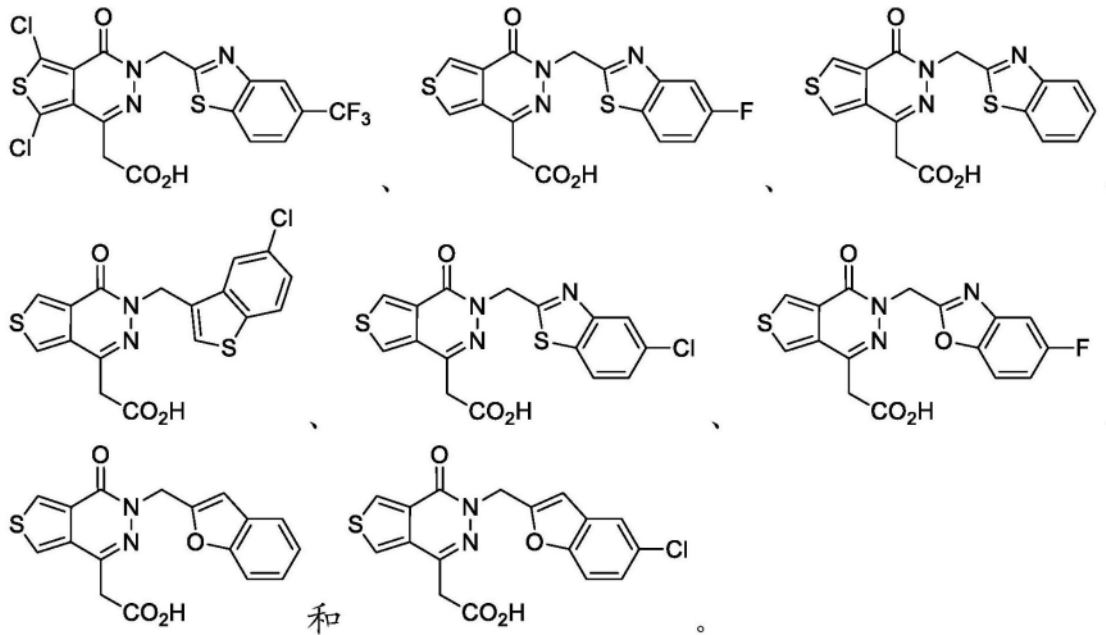
[0282]  $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢;

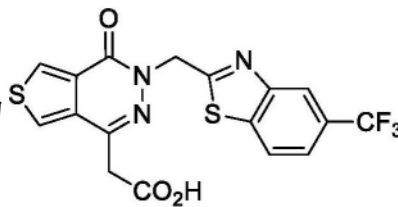
[0283]  $R^4$ 为氢、卤素或卤代烷基;并且

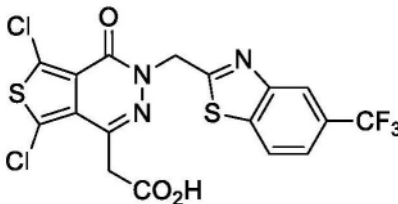
[0284]  $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或C(O)O- ( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。

[0285] 在某些实施方式中,式(III)的化合物选自:



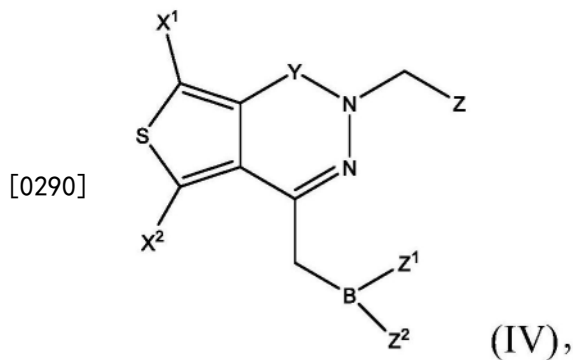


[0286] 在某些实施方式中,式(I)的化合物为  或其药学上可接受的盐。

[0287] 在某些实施方式中,式(I)的化合物为  或其药学上可接受的盐。

[0288] 式IV、V和VI的化合物

[0289] 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,



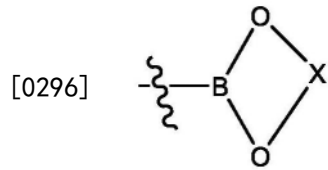
[0291] 其中,

[0292] X<sup>1</sup>为H或卤素;

[0293] X<sup>2</sup>为H或卤素;

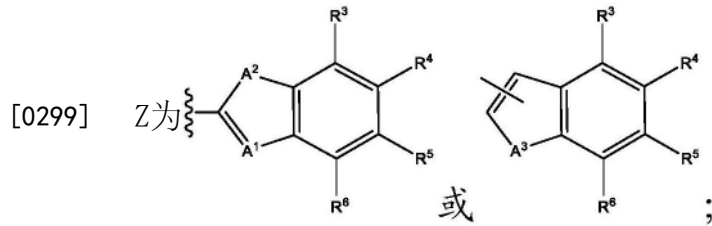
[0294] Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基;

[0295]  $Z^1$ 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



[0297] 其中,

[0298] X为取代的或未取代的 $C_2-C_5$ 亚烷基;



[0300]  $A^1$ 为 $NR^7$ 、O、S或 $CH_2$ ;

[0301]  $A^2$ 为N或CH;

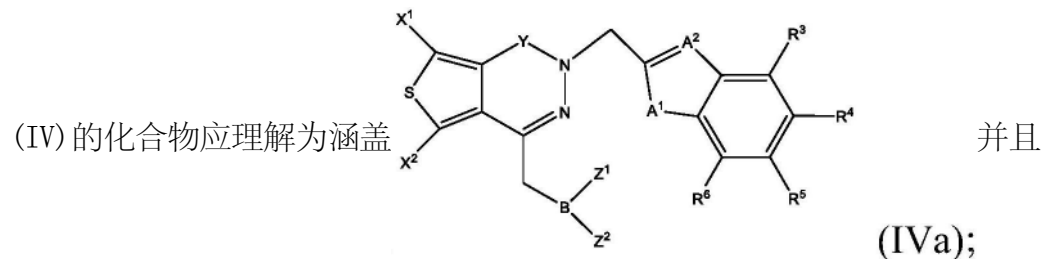
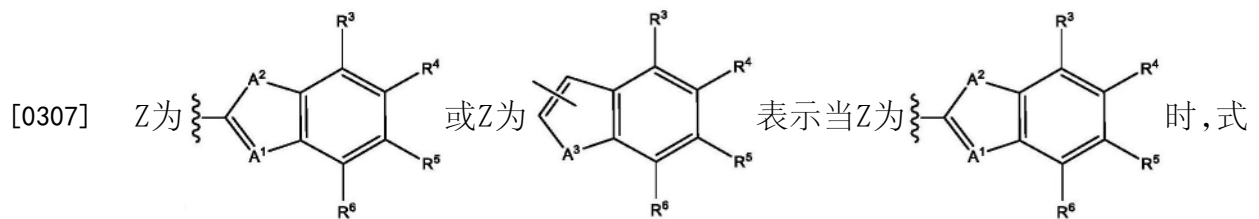
[0302]  $A^3$ 为 $NR^7$ 、O或S;

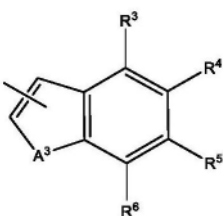
[0303]  $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_1-C_4)$ -烷硫基、 $(C_1-C_4)$ -烷基亚磺酰基或 $(C_1-C_4)$ -烷基磺酰基;且

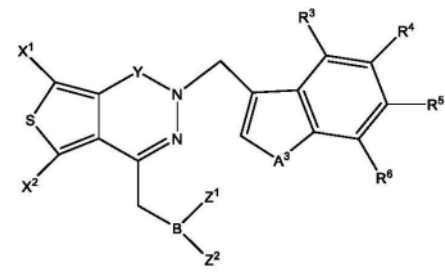
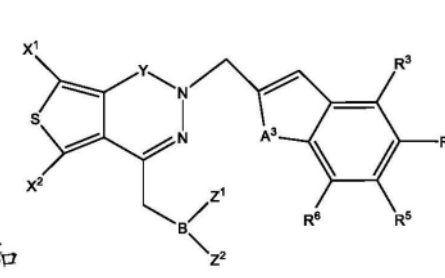
[0304]  $R^7$ 为氢、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

[0305] 在 $C_2-C_5$ 亚烷基上的合适的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 $C_2-C_5$ 亚烷基为取代的次乙基。更优选的取代的 $C_2-C_5$ 亚烷基为 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ 。

[0306] 本领域技术人员将认识到以下指定

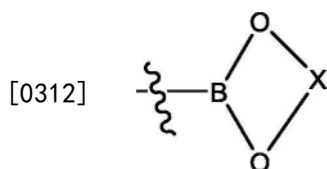


[0308] 当Z为  时,式(IV)的化合物应理解为涵盖

[0309]  (IVb)和  (IVc),

[0310] 其中,

[0311]  $Z^1$ 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



[0313] 其中,

[0314] X为取代的或未取代的 $C_2-C_5$ 亚烷基。

[0315] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、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。

[0316] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 至 $R^6$ 独立地为氢、卤素或三卤代烷基。

[0317] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^3$ 和 $R^6$ 为氢。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢。

[0318] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^4$ 为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^4$ 为氢。在某些实施方式中, $R^4$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^4$ 为卤代烷基。在某些实施方式中, $R^4$ 为 $CF_3$ 。

[0319] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^3$ 至 $R^6$ 为氢。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤代烷基。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为 $CF_3$ 。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为F。在某些实施方式中, $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 为氢并且 $R^4$ 为Cl。

[0320] 在某些实施方式中,式(IV)的Y为 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基。在某些实施方式中,Y为 $C=O$ 或 $C=S$ 。在某些实施方式中,Y为 $C=O$ 。在某些实施方式中,Y为 $C=S$ 。在某些实施方式中,Y为 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基。

[0321] 在某些实施方式中,式(IV)的 $A^1$ 为 $NR^7$ 、O、S或 $CH_2$ 。在某些实施方式中, $A^1$ 为 $NR^7$ 、O或S。在某些实施方式中, $A^1$ 为 $NR^7$ 、S或 $CH_2$ 。在某些实施方式中, $A^1$ 为 $NR^7$ 或O。在某些实施方式中, $A^1$ 为 $NR^7$ 或S。在某些实施方式中, $A^1$ 为 $NR^7$ 。在某些实施方式中, $A^1$ 为O。在某些实施方式中, $A^1$

为S。

[0322] 在某些实施方式中,式(IV)的 $A^2$ 为N或CH。在某些实施方式中, $A^2$ 为N。在某些实施方式中, $A^2$ 为CH。

[0323] 在某些实施方式中,式(IV)的 $A^3$ 为 $NR^7$ 、O或S。在某些实施方式中, $A^3$ 为O。在某些实施方式中,式(IV)的 $A^3$ 为S。在某些实施方式中, $A^3$ 为 $NR^7$ 。

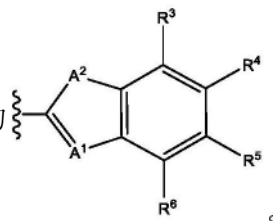
[0324] 在某些实施方式中,式(IV)的 $X^1$ 和 $X^2$ 为氢。

[0325] 在某些实施方式中,式(IV)的 $X^1$ 和 $X^2$ 为卤素。在某些实施方式中, $X^1$ 和 $X^2$ 为Cl。

[0326] 在某些实施方式中,式(IV)的 $X^1$ 和 $X^2$ 独立地为氢或卤素。在某些实施方式中, $X^1$ 为氢并且 $X^2$ 为Cl。在某些实施方式中, $X^1$ 为Cl并且 $X^2$ 为氢。

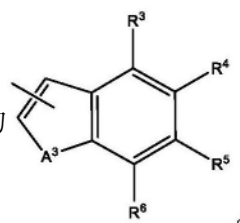
[0327]

在某些实施方式中,式(IV)的Z为



[0328]

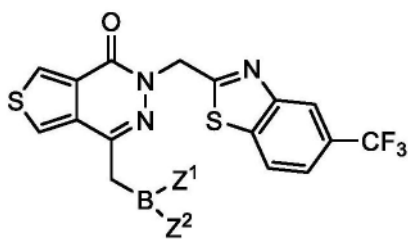
在某些实施方式中,式(IV)的Z为



[0329] 在某些实施方式中,式(IV)的 $R^7$ 为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为氢。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C_1$ - $C_3$ 烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C_1$ - $C_2$ 烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C_1$ - $C_4$ 正烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C_1$ - $C_3$ 正烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_3$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_2$ )-烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_4$ )-正烷基。在某些实施方式中, $R^7$ 为 $C(O)O$ -( $C_1$ - $C_3$ )-正烷基。

[0330] 在某些实施方式中,式(IV)的化合物为

[0331]

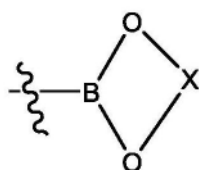


[0332] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0333] 其中,

[0334]  $Z^1$ 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

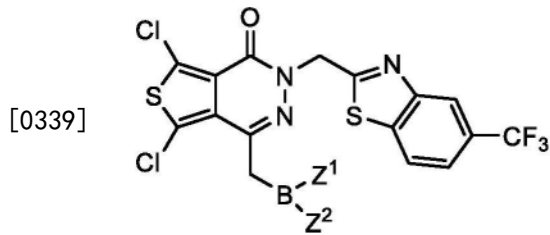
[0335]



[0336] 其中,

[0337] X为取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基。

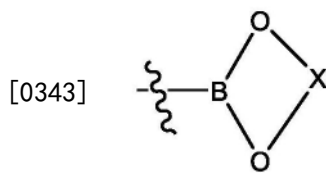
[0338] 在某些实施方式中,式(IV)的化合物为



[0340] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0341] 其中,

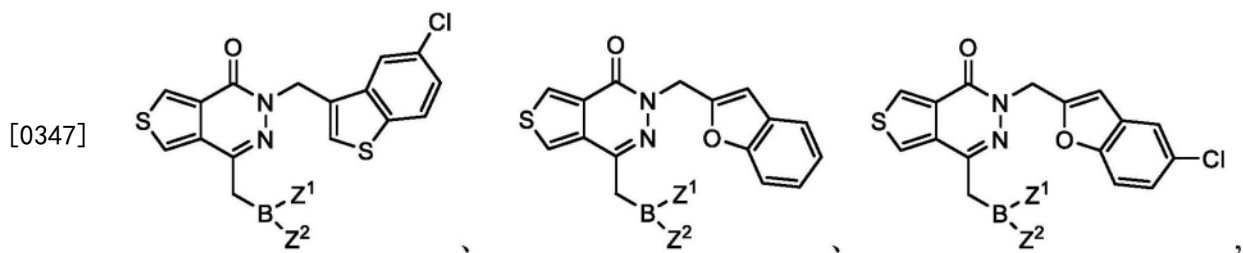
[0342] Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>与它们所键合的硼原子一起形成



[0344] 其中,

[0345] X为取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基。

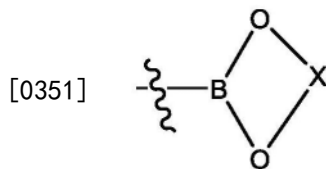
[0346] 在某些实施方式中,式(IV)的化合物为



[0348] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0349] 其中,

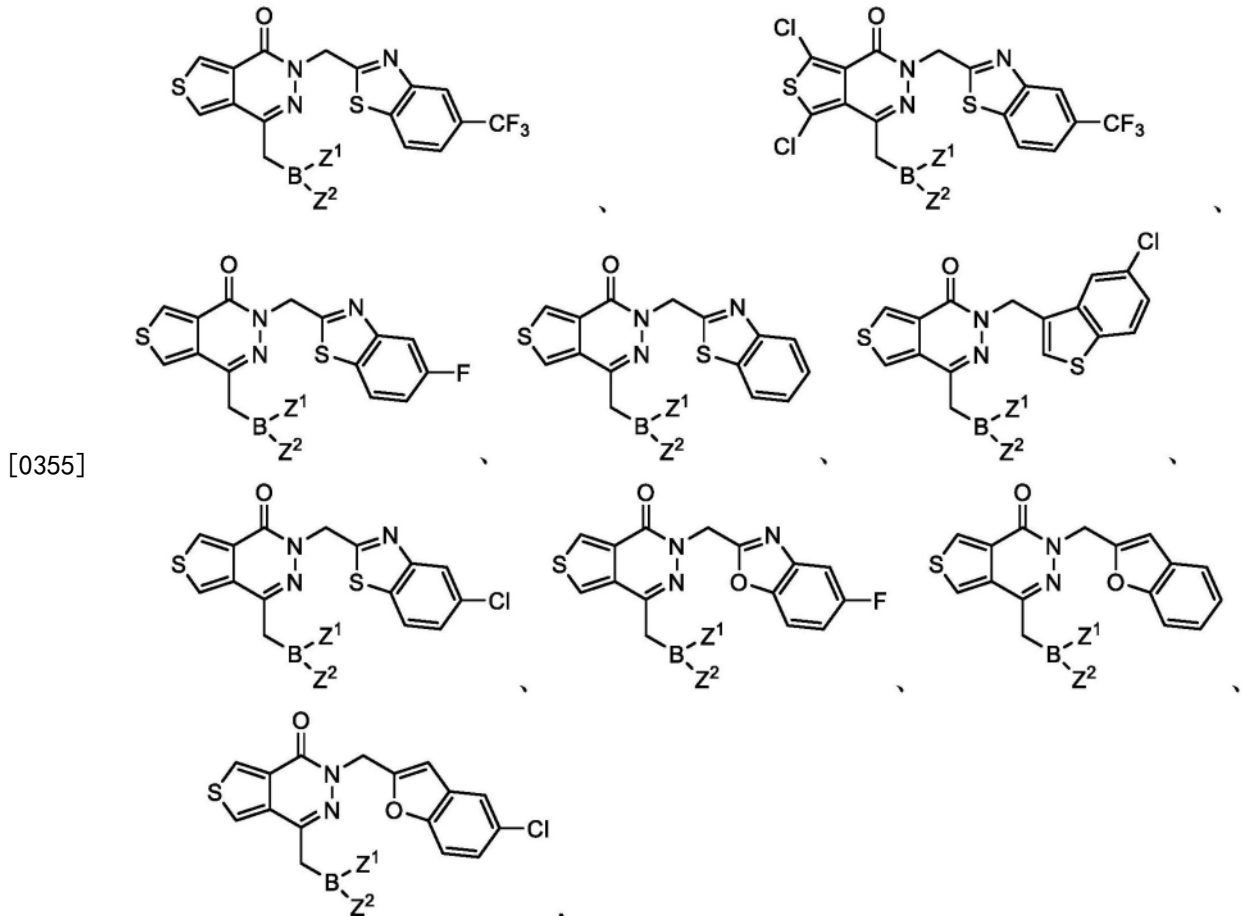
[0350] Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>与它们所键合的硼原子一起形成



[0352] 其中,

[0353] X为取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基。

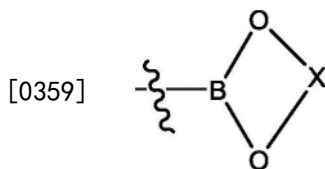
[0354] 在某些实施方式中,式(IV)的化合物为



[0356] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

[0357] 其中，

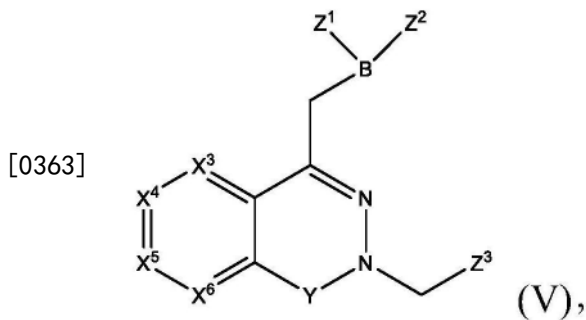
[0358]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基，或 $Z^1$ 和 $Z^2$ 与它们所键合的硼原子一起形成



[0360] 其中，

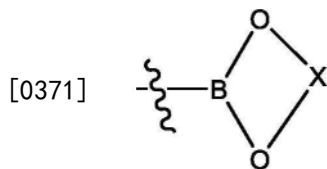
[0361] X为取代的或未取代的 $C_2$ - $C_5$ 亚烷基。

[0362] 在另一方面，所述醛糖还原酶抑制剂为式(V)的化合物

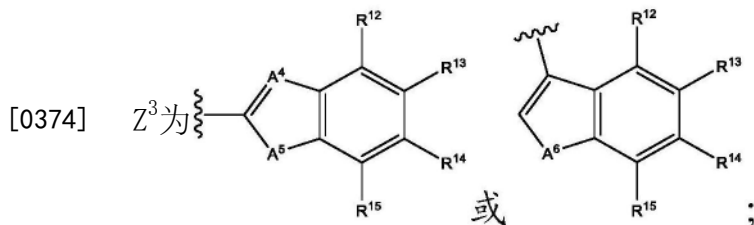


[0364] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物；

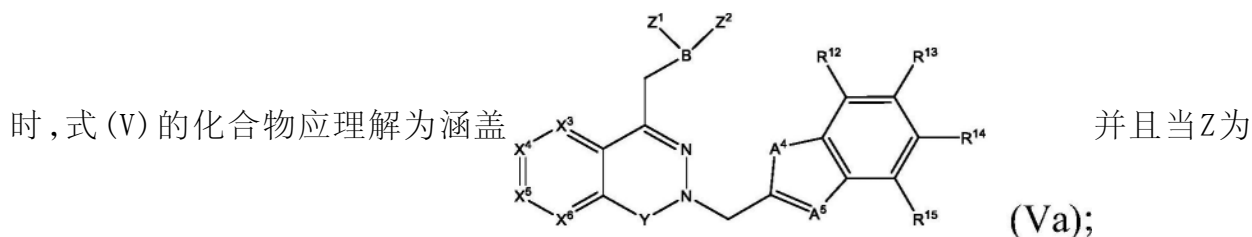
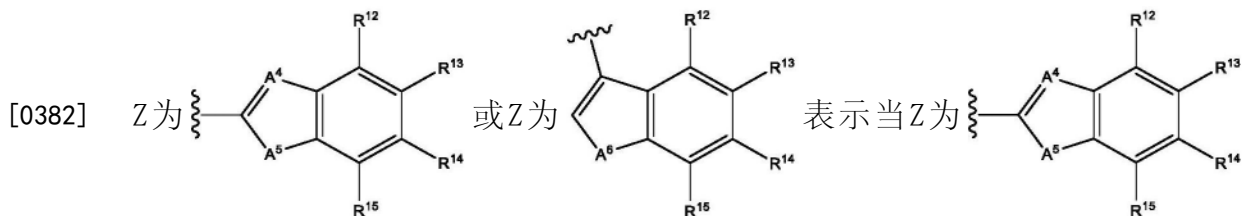
- [0365] 其中,
- [0366]  $X^3$ 为N或 $CR^8$ ;
- [0367]  $X^4$ 为N或 $CR^9$ ;
- [0368]  $X^5$ 为N或 $CR^{10}$ ;
- [0369]  $X^6$ 为N或 $CR^{11}$ ;条件是 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 或 $X^6$ 中的两个或三个为N;
- [0370]  $Z^1$ 和 $Z^2$ 独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或 $Z^1$ 和 $Z^2$ 与它们所键合的硼原子一起形成

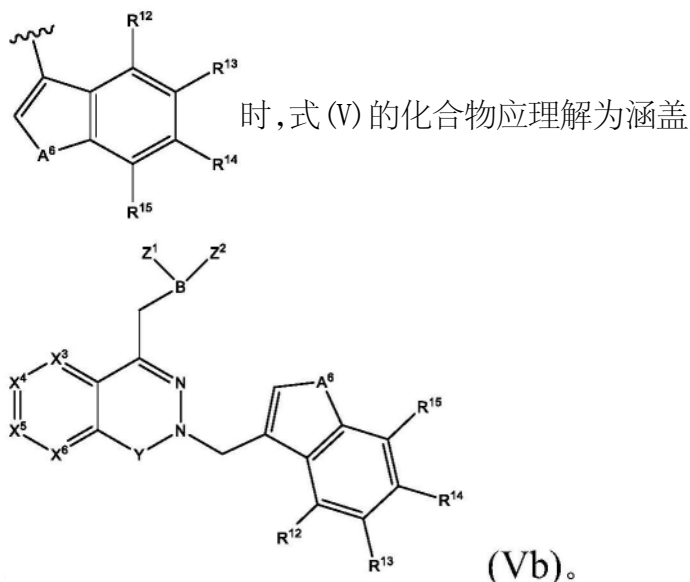


- [0372] 其中,
- [0373] X为取代的或未取代的 $C_2$ - $C_5$ 亚烷基;



- [0375]  $A^4$ 为 $NR^{16}$ 、O、S或 $CH_2$ ;
- [0376]  $A^5$ 为N或CH;
- [0377]  $A^6$ 为 $NR^{16}$ 、O或S;
- [0378]  $R^8$ 至 $R^{15}$ 独立地为氢、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 $R^8$ 至 $R^{11}$ 中的两个或 $R^{12}$ 至 $R^{15}$ 中的两个一起为 $(C_1-C_4)$ -亚烷基二氧基;并且
- [0379]  $R^{16}$ 为氢、 $C_1-C_4$ 烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。
- [0380] 在 $C_2$ - $C_5$ 亚烷基上的合适的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 $C_2$ - $C_5$ 亚烷基为取代的次乙基。更优选的取代的 $C_2$ - $C_5$ 亚烷基为 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ 。
- [0381] 本领域技术人员将认识到以下指定





[0383] 在式V的一些化合物中, $R^8$ 至 $R^{15}$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基,例如, $R^8$ 至 $R^{15}$ 独立地为氢、卤素或三卤代烷基(例如,  $-CF_3$ )。

[0384] 在式V的其他化合物中, $R^8$ 至 $R^{11}$ 为氢。

[0385] 在式V的化合物的某些实施方式中, $R^{12}$ 至 $R^{15}$ 独立地为氢、卤素或卤代烷基,例如, $R^{12}$ 至 $R^{15}$ 独立地为氢、卤素或三卤代烷基(例如,  $-CF_3$ )。

[0386] 在某些实施方式中,式(V)的 $R^{12}$ 和 $R^{15}$ 为氢。

[0387] 在某些实施方式中,式(V)的 $R^{13}$ 为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^{13}$ 为氢。在某些实施方式中, $R^{13}$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^{13}$ 为卤代烷基。

[0388] 在某些实施方式中,式(V)的 $R^{14}$ 为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方式中, $R^{14}$ 为氢。在某些实施方式中, $R^{14}$ 为卤素。在某些实施方式中, $R^{14}$ 为卤代烷基。

[0389] 在某些实施方式中,式(V)的Y为C=O、C=S、C=NH或C=N( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。在某些实施方式中,Y为C=O或C=S。在某些实施方式中,Y为C=O。在某些实施方式中,Y为C=S。在某些实施方式中,Y为C=NH或C=N( $C_1$ - $C_4$ )-烷基。

[0390] 在某些实施方式中,式(V)的 $A^4$ 为 $NR^{16}$ 、S或 $CH_2$ 。在某些实施方式中, $A^4$ 为 $NR^{16}$ 或O。在某些实施方式中, $A^4$ 为 $NR^{16}$ 或S。在某些实施方式中, $A^4$ 为 $NR^{16}$ 。在某些实施方式中, $A^4$ 为O。在某些实施方式中, $A^4$ 为S。

[0391] 在某些实施方式中,式(V)的 $A^5$ 为N或CH。在某些实施方式中, $A^4$ 为N。在某些实施方式中, $A^4$ 为CH。

[0392] 在某些实施方式中,式(V)的 $A^6$ 为O或S。在某些实施方式中, $A^6$ 为O。在某些实施方式中, $A^6$ 为S。

[0393] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^3$ 和 $X^6$ 为氮。

[0394] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^3$ 和 $X^4$ 为氮。

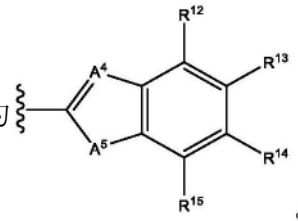
[0395] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^3$ 和 $X^5$ 为氮。

[0396] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^4$ 和 $X^5$ 为氮。

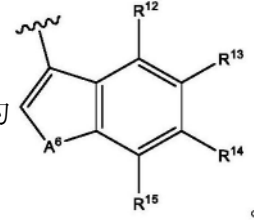
[0397] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^4$ 和 $X^6$ 为氮。

[0398] 在某些实施方式中,式(V)的 $X^5$ 和 $X^6$ 为氮。

[0399]

在某些实施方式中,式(V)的Z<sup>3</sup>为

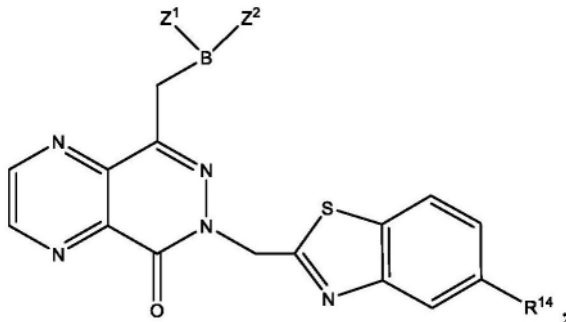
[0400]

在某些实施方式中,式(V)的Z<sup>3</sup>为

[0401]

在一些实施方式中,式(V)的化合物为

[0402]



[0403]

或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0404]

其中,

[0405]

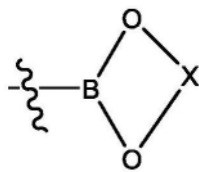
R<sup>14</sup>为氢、卤素或三卤代烷基(例如, -CF<sub>3</sub>);并且

[0406]

成

Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>独立地选自羟基、烷氧基、芳氧基,或Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>与它们所键合的硼原子一起形成

[0407]



[0408]

其中,

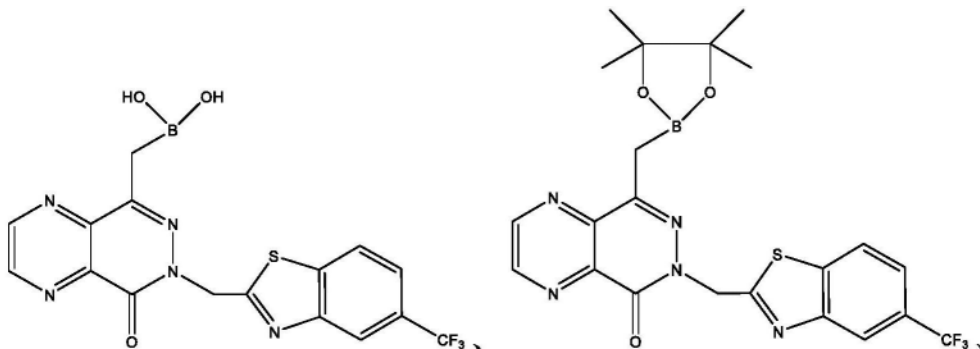
[0409]

X为取代的或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>亚烷基。

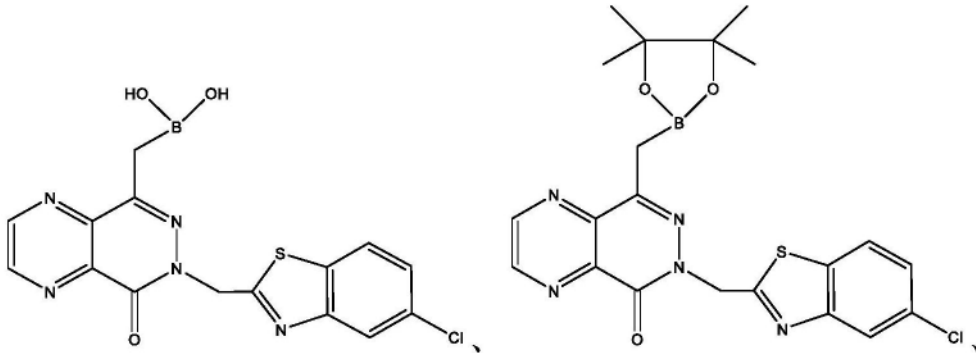
[0410]

在实施方式中,式(V)的化合物为

[0411]



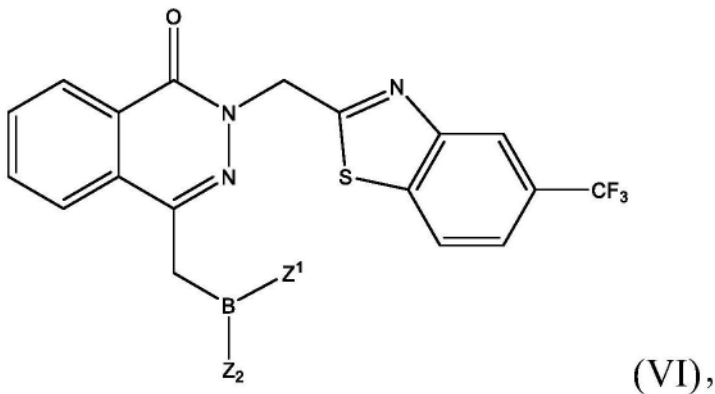
[0412]



[0413] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0414] 在一个方面,所述醛糖还原酶抑制剂为式(VI)的化合物

[0415]

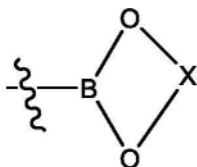


[0416] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;

[0417] 其中,

[0418]  $Z^1$ 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

[0419]

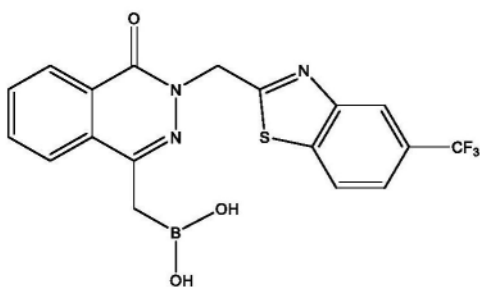


[0420] 其中,

[0421] X为取代的或未取代的 $C_2-C_5$ 亚烷基。

[0422] 在一个实施方式中,式(VI)的醛糖还原酶抑制剂为

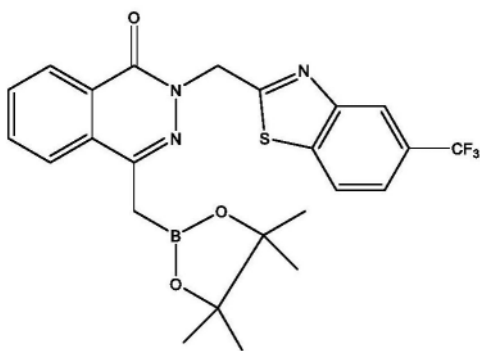
[0423]



[0424] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0425] 在一个实施方式中,式(VI)的AH抑制剂为

[0426]



[0427] 或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物。

[0428] 如本文所用的术语“烷基”,除非另有指明,否则是指具有直链、支链、单环部分或多环部分或其组合的一价脂族烃基,其中该基团在直链、支链、单环部分或多环部分或其组合的一个或多个碳处被每一个碳处的一个或多个取代基任选地取代,其中一个或多个取代基独立地为 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。“烷基”基团的实例包括甲基、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。

[0429] 如本文所用,术语“卤素”或“卤代-”是指氯(Cl)、氟(F)、碘(I)或溴(Br)。

[0430] 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代表有机基团,其可以是取代或未取代、饱和或不饱和的烷基、芳烷基、芳基、脂环族或杂环基团;或者,以不同的定义,术语“酰基”用于广泛地表示当从羧酸分子中除去羧基的OH基团时留下的一价基团。

[0431] 术语“烷氧基”用于表示下式的基团: $-O-R$ ,其中R为烷基,其任选地含有取代基,例如卤素。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。

[0432] 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,优选为环丙基,环丁基、环戊基和环己基。

[0433] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指化合物或其药学上可接受的盐,其中合适的溶剂的分子被并入晶格中。合适的溶剂在所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,该分子称为“水合物”。

[0434] “前药”是指在体内转化为母药的试剂。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们比母药更易于施用。它们是可生物利用的,例如通过口服施用,而母药是较少可生物利用的或是不可生物利用的。前药也比母药在药物组合物中具有改进的溶解度。例如,化合物携带保护基,该保护基在体液,例如在血液中通过水解分离出来,从而释放活性化合物,或者

在体液中氧化或还原以释放该化合物。术语“前药”可以应用于诸如以下官能团,例如;式I的化合物的酸官能团。前药可以由其中酸基团被掩蔽为例如酯或酰胺的结构组成。本文讨论了前药的其他实例。另见Alexander等人, (J. Med. Chem. 1988, 31, 318), 将其通过引用并入。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, 例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。前药还描述于例如The Practice of Medicinal Chemistry (Camille Wermuth编, 1999, Academic Press; 其通过引用整体并入本文) 中。在某些实施方式中, 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。通常可以使用公知的方法来制备前药, 例如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版 (Donald J. Abraham编, 2001, Wiley) 和 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard编, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh; 其各自通过引用以其整体并入本文) 描述的那些。式I的化合物的可生物水解部分 (a) 不干扰该化合物的生物活性, 但可以赋予该化合物体内有利的性质, 例如摄取、作用持续时间或作用起始; 或 (b) 可能是生物惰性的, 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、烷基酰基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、 $\alpha$ -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。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、羟烷基胺、杂环和杂芳族胺以及聚醚胺。

[0435] 术语“盐”包括衍生自本领域公知的任何合适的有机和无机抗衡离子的盐, 并且包括例如盐酸盐或氢溴酸盐或前述氨基酸的碱性或酸性盐。该术语旨在包括衍生自无机或有机酸的盐, 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、萘-2磺酸等酸; 以及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见于例如Berge等人, (J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1; 和美国专利号6,570,013和4,939,140; 其各自通过引用以其整体并入本文)。药学上可接受的盐也旨在涵盖半盐, 其中化合物: 酸的比例分别为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, 所述酸例如苹果酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、戊二酸、草酸、己二酸和柠檬酸。其他示例性的半盐是衍生自双质子无机酸如硫酸的那些盐。示例性的优选半盐包括但不限于半马来酸盐、半富马酸盐和半琥珀酸盐。

[0436] 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, 例如氢溴酸和盐酸、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 $C_1$ - $C_{20}$ 脂族羧酸, 其任选地被卤素或羟基取代, 或 $C_6$ - $C_{12}$ 芳族羧酸。此类酸的实例是碳酸、甲酸、富马酸、乙酸、丙酸、异丙酸、戊酸、 $\alpha$ -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至24个碳原子的饱和或不饱和的脂族或芳族羧酸。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 (phenylstearic acid)。其他酸包括葡萄糖酸、糖庚酸和乳糖酸。

[0437] III. 组合物

[0438] 化合物可以以合适的组合物,例如药物组合物的形式施用。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。此类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、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物载体也可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、脲(urea)等。另外,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他实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso Gennaro编, Krieger Publishing Company (1997); Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (Lippincott, Williams & Wilkins (2005); Modern Pharmaceutics, vol. 121 (Gilbert Banker and Christopher Rhodes, CRC Press (2002); 其各自通过引用以其整体并入本文)。特别地,载体可以适用于眼部应用,例如应用于眼睛以治疗眼疾,例如白内障。在另一个实施方式中,载体可以包含用于阴道施用的栓剂,例如用于治疗卵巢早衰(POI)。

[0439] 组合物可以是生理上和/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缓冲液、TRIS、MES、ADA、ACES、PIPES、MOPSO、氯化胆胺、MOPS、BES、TES、HEPES、DIPSO、MOBS、TAPSO、对乙酰氨基甘氨酸、TEA、POPSO、HEPPSO、EPS、HEPPS、Tricine、TRIZMA、甘氨酸酰胺、糖基甘氨酸、HEPBS、Bicine、TAPS、AMPB、CHES、AMP、AMPSO、CAPSO、CAPS和CABS。

[0440] 在组合物为液体形式的实施方式中,载体可以是溶剂或分散介质,其包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、脂质(例如,甘油三酸酯、植物油、脂质体)及其组合。可以例如通过使用包衣,例如卵磷脂;通过分散在载体如液体多元醇或脂质中维持所需的粒度;通过使用表面活性剂如羟丙基纤维素;或其此类方法的组合来保持适当的流动性。如果需要,可以包括张力调节剂,例如糖、氯化钠或其组合。在一些实施方式中,该组合物是等渗的。

[0441] 组合物还可包括其他成分,例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/或抗氧化剂以阻止一种或多种组分的氧化。

[0442] 可以制备组合物以通过任何合适的途径施用,例如眼(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。如本文公开的工作实施例所示,醛糖还原酶抑制剂的口服施用有效地降低了血液和组织(包括脑)中的半乳糖醇水平并使其正常化。因此,尽管鞘内施用是一种选择,并且可以由临床医生选择(例如,当醛糖还原酶抑制剂不是中枢神经系统渗透剂时),但通常优选地,不鞘内施用醛糖还原酶抑制剂。对于眼施用,该组合物可以配制成例如滴剂、溶液、悬浮液、乳液、软膏、缓释制剂、锭剂、酞剂、糖浆、薄片(wafer)、粉剂或其组合。参见, Gaudana等人, AAPS J., 12(3): 348-360, 2010。口服组合物可直接与饮食中的食物混合。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。表面活性剂如去污剂也适用于所述制剂中。表面活性剂的具体实例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苄醇、甘露醇、甘油、山梨糖醇或聚氧乙烯化脱水山梨

糖醇酯;卵磷脂或羧甲基纤维素钠;或丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸酯等,阴离子表面活性剂,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酯;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,诸如式N<sup>+</sup>R'R'R''R'''<sup>+</sup>“Y”的水溶性季铵盐,其中R基团是相同的或不同的任选羟基化的烃基,Y<sup>-</sup>是强酸的阴离子,如卤化物、硫酸盐和磺酸盐阴离子;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NR'R'R''<sup>+</sup>的胺盐,其中R基团是相同的或不同的任选羟基化的烃基;十八烷基胺盐酸盐是可以使用的阳离子表面活性剂之一,非离子表面活性剂,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共聚物,两性表面活性剂,如甜菜碱的经取代月桂基化合物。

[0443] 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、矫味剂及其组合。在某些实施方式中,组合物可包含以下一种或多种:粘合剂,如西黄蓍胶(gum tragacanth)、阿拉伯树胶、玉米淀粉、明胶或其组合;赋形剂,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,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸或其组合;润滑剂,如硬脂酸镁;甜味剂,诸如蔗糖、乳糖、糖精或其组合;调味剂,如薄荷、冬青油、樱桃调味剂、桔味剂(orange flavoring)等,或其含有两种或更多种前述物质的组合。

[0444] 适于其他施用方式的另外的制剂包括栓剂。此外,可以使用适当的溶剂制备无菌注射溶液。通常,分散体是通过将各种无菌氨基酸组分掺入无菌媒介物中而制备的,该媒介物含有基本的分散介质和/或其他成分。用于任何期望的施用方式的合适的配制方法是本领域公知的(通常,参见,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990)。

[0445] 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2wt%,例如0.01至约1wt%或约0.05至约0.5wt%的AR抑制剂和/或其药学上可接受的盐。该组合物可以配制成溶液、悬浮液、软膏或胶囊等。该药物组合物可以制备成水溶液,并且可以含有另外的组分,例如防腐剂、缓冲剂、张度剂、抗氧化剂、稳定剂、粘度调节成分等。其他等效的施用方式可见于美国专利号4,939,140中。

[0446] 当施用于受试者时,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包括赋形剂如淀粉、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、丙烯、乙二醇、聚乙二醇300、水、乙醇、聚山梨酯20等。如果需要,本发明的组合物还可含有少量的湿润剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0447] 本公开的药物制剂通过药学中公知的方法制备。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)。载体的选择由化合物的溶解度和化学性质、选择的施用途径和标准药物实践来确定。

[0448] 在一些实施方式中,组合物呈单位剂型,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,该临床试验针对指示所选择的化合物的施用的每种条件进行了适当设计,并且当然会根据所需的临床终点而变化。

[0449] 可以在包含所述化合物和/或组合物的试剂盒中提供本公开的任何化合物和/或组合物。因此,在一个实施方式中,在试剂盒中提供本公开的化合物和/或组合物,该试剂盒在同一包装或单独的包装中包含载体和任选地使用该试剂盒用于治疗或预防性最终用途的说明书。

#### [0450] IV. 组合疗法

[0451] 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。可以在AR抑制剂之前、同时或之后施用另外的治疗剂,但以提供AR抑制剂和另外的治疗剂的药理活性重叠的方式来施用。另外的治疗剂可以是例如第二醛糖还原酶抑制剂、抗氧化剂或二者。

[0452] 例如,第二醛糖还原酶可以是例如在美国专利号5,677,342;5,155,259;4,939,140;US US2006/0293265;和Roy等人,(Diabetes Research and Clinical Practice,10, Issue 1,91 -97,1990;以及其中引用的参考文献中描述的化合物;其各自通过引用以其整体并入本文。醛糖还原酶抑制剂包括例如唑泊司他、依帕司他、ranirestat、小檗碱和索比尼尔,如例如美国专利号4,939,140;6,159,976;和6,570,013中所述。优选地,第二醛糖还原酶抑制剂选自泊那司他、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。

[0453] 可以施用的其他治疗剂包括例如皮质类固醇,例如泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松或曲安奈德乙炔化物(triamcinalone acetonide),或非皮质类固醇抗炎化合物,例如布洛芬或氟比洛芬(flubiprofen)。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。另外,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,薰衣草素A(lavendustin A),埃布他汀(erbstatin)和除草霉素A(herbimycin A),以及合成蛋白酪氨酸激酶抑制剂,如酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)(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,薰衣草素A的类似物(例如,AG814和AG957),喹唑啉(例如,AG1478),4,5-二苯胺基邻苯二甲酰亚胺和噻唑烷二酮可以与染料木黄酮(genistein)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,染料木黄酮的潜在有用的衍生物包括Mazurek等人,美国专利号5,637,703中列出的那些。硒代吡啶(2-硫代吡啶)和相关的二硫键硒化物,如Dobrusin等人,美国专利号5,464,961中描述的那些,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,美国专利号5,719,175和5,710,145),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 $\alpha$ ,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, $\gamma$ -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))。

#### [0454] V. 诊断应用

[0455] 本公开进一步涉及通过测量与半乳糖血症相关的一种或多种生物标志物来诊断或预后受试者中发展半乳糖血症的风险。在一个实施方式中,与半乳糖血症相关的生物标志物是从受试者获得的生物样品中升高的半乳糖醇水平。可以例如通过检测生物样品(例如,眼房水或玻璃体液、血液组织、脑脊液、尿液等)中糖代谢物(例如,半乳糖代谢物(例如,半乳糖醇)和/或葡萄糖代谢物(例如,山梨糖醇))的水平升高来进行诊断。

[0456] 表1和2显示了患有经典半乳糖血症(GALT缺乏症)或严重GALK缺乏症的受试者的血浆(或全血)、红细胞和/或尿液样品中半乳糖及其代谢物的浓度。

[0457] 本公开进一步涉及半乳糖血症的组合诊断和干预的方法,其中,半乳糖血症的诊断如先前所述通过检测获自受试者的样品中的一种或多种生物标志物来进行。基于诊断结果,如果确定受试者患有半乳糖血症或被认为有发展半乳糖血症的风险,则将包含醛糖还原酶抑制剂(ARI)的组合物施用于受试者。优选地,ARI包含本公开的化合物或包含本公开的化合物的组合物。

[0458] 在某些实施方式中,本公开提供了一种用于治疗半乳糖血症的方法,其包括通过检测血浆半乳糖醇浓度升高(例如, $>10\mu\text{M}$ 半乳糖醇)和/或尿半乳糖醇水平升高(例如, $>100\text{mmol}$ 半乳糖醇/mol肌酸)来诊断受试者半乳糖血症;以及向有此需要的半乳糖血症受试者施用治疗有效量的抑制醛糖还原酶活性的组合物。在另一个实施方式中,诊断步骤可以进一步包括遗传测试,例如,检测参与Leloir途径的一种或多种酶(例如,GALT、GALK、GALE等)中的突变。在又一个实施方式中,诊断步骤可以另外包括进行酶促测定,例如,使用可检测的底物进行的GALT、GALK和/或GALE活性的测定,可以使用常规方法,例如HPLC或质谱法(Ko等人,Clinical Chemistry 56:5 764-771,2010)检测其产物。

[0459] 本公开进一步提供了式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半乳糖血症引起或与半乳糖血症有关的疾病状态和/或病症的方法中的用途。在另一个实施方式中,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半乳糖血症引起或与半乳糖血症有关的疾病状态和/或病症的方法中的用途,所述方法包括以下步骤:(a)识别需要此治疗的受试者;(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)以治疗有效量施用所述式I-VI的化合物以治疗、抑制和/或预防需要此治疗的受试者中的疾病状态或病症。

[0460] 在另一个实施方式中,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半乳糖血症引起或与半乳糖血症有关的疾病状态和/或病症的方法中的用途,所述方法包括以下步骤:(a)识别需要此治疗的受试者;(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)以治疗有效量施用所述组合物以治疗、抑制和/或预防需要此治疗的受试者的疾病状态或病症。

[0461] 在前述实施方式中,化合物或组合物优选口服使用。

## 实施例

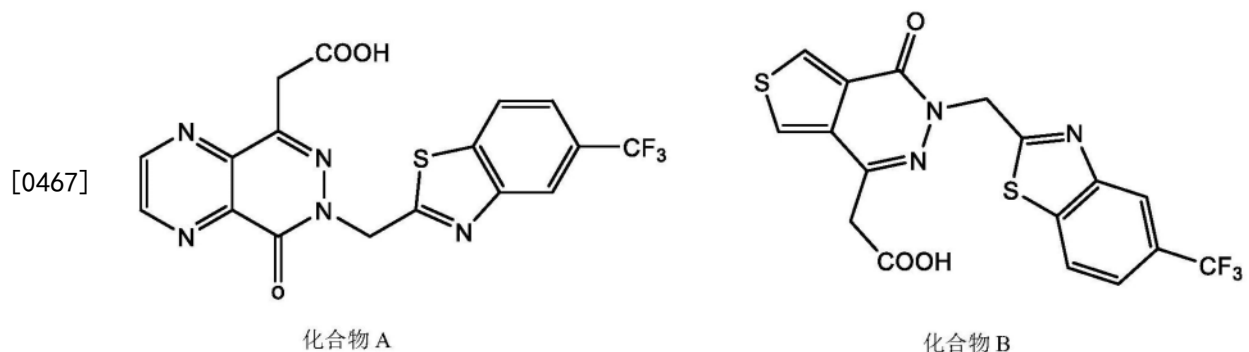
[0462] 本文描述的结构、材料、组成和方法旨在作为本公开的代表性实例,并且应理解,本公开的范围不限于实例的范围。本领域技术人员将认识到,可以通过对所公开的结构、材料、组成和方法进行变型来实践本公开,并且此类变型被认为在本公开的范围之内。

[0463] 将由于基因修饰而导致GALT活性受损 (GALT缺失型) 的大鼠用作半乳糖血症的模型。该大鼠模型在一些重要方面反映了人类经典的半乳糖血症。大鼠在暴露于半乳糖后发展包括白内障在内的身体特征,生长异常以及神经系统/认知异常,这反映了人类患者中的异常并且可以定量。大鼠还具有反映人类疾病的生化特征,包括血液和组织中半乳糖和半乳糖代谢物(包括半乳糖醇和Gal1)的水平升高。

[0464] 将给大鼠喂食含有一种或多种醛糖还原酶抑制剂 (ARI) 的饮食,并且将在组织水平以及体内水平测定AR抑制作用。例如,可以在用本文公开的ARI治疗之前和之后测量GALT缺乏的大鼠的眼睛中的半乳糖醇水平。替代地或另外地,将使用常规方法来测量ARI在降低半乳糖血症的频率和严重程度和/或改善疾病的结果(例如,改善的视觉、运动或记忆能力)方面的作用。

[0465] 实施例1

[0466] 进行研究以测试醛糖还原酶抑制剂 (ARI) (化合物A或化合物B) 在经典半乳糖血症的大鼠模型 (GALT缺失型大鼠) 中的作用。分析了醛糖还原酶抑制剂治疗对半乳糖血症的关键方面的作用,包括生长、白内障形成、肝脏和脑中的代谢物水平(半乳糖和半乳糖醇)以及暴露于母乳的GALT缺失型大鼠的循环。



[0468] 方法

[0469] 遗传模型:从杂合子杂交(代表经典半乳糖血症的杂合子M3 GALT缺失型品种)生成大鼠。野生型 (WT, +/+) 和杂合子大鼠 (+/M3) 表达正常水平的GALT,而M3纯合子 (M3/M3) 不表达可检测水平的GALT,并且在肝脏和脑中显示出异常高水平的半乳糖和半乳糖醇。

[0470] 药物和安慰剂的应用:用于向新生幼崽施用药物的媒介物是根据制造商的说明制备的Gerber良好出生起始-12月大豆配方(将157.5mg粉末添加到1ml去离子水中并在使用前充分混合)。每天由粉末新鲜制备液体配方,并在4°C下储存直至使用。单独的液体配方(未添加药物粉末)用作安慰剂对照。

[0471] 悬浮在Gerber配方中的醛糖还原酶抑制剂(化合物A或化合物B)以约12小时的间隔(BID)口服施用,每次剂量为1mg抑制剂/克幼崽体重(=1000mg/kg)。使用前,将药物在-20°C下储存在铝箔包装的瓶或管中。在每次喂食之前,将一等份药物重新悬浮在配方中,充分混合,并吸取到单独的管中以喂食幼崽(基于当天早晨测量的每只幼崽体重计算的体

积)。即将喂食前,将所有配方的安慰剂和药物管加温至37℃。

[0472] 使用注射器和插管将安慰剂和药物人工喂食幼崽。还向接受药物的幼崽喂食少量另外体积的Gerber配方,该配方已用于在喂药后立即清洗管和注射器。为了激发进食,将幼崽从其母亲处移开(以防止哺乳),并在每次喂食前在35-37℃下在加湿培养箱中于巢中保持约2小时。单独的注射器用于安慰剂和药物。在喂食过程中,幼崽包裹在羊毛中,每次持续约2-5分钟。

[0473] 追踪生长:通过每天称重每只幼崽来追踪生长(以克计)。

[0474] 追踪/量化白内障:在研究的第一部分,由盲化评分者以3分量度对白内障进行视觉评分,其中零为没有白内障存在(不存在),1为存在轻度的白内障,2为存在中度的白内障,3为存在严重的白内障。在研究的第二部分,安乐死后解剖眼睛,通过数码相机拍照,并通过软件量化白内障。

[0475] 确定基因型:通过Transnetyx使用从出生后5-8天之间的所有幼崽收集的剪尾(tail snip)中分离的DNA来确定幼崽GALT基因型(M3/M3对M3/+对+/+)。通过从安乐死后的幼崽采集的肝脏样品中测得的GALT酶活性证实代表性幼崽的基因型。在所有测试样品中,观察到的GALT活性与GALT基因型一致。

[0476] 将幼崽安乐死:根据标准程序通过吸入CO<sub>2</sub>将幼崽安乐死。

[0477] 酶测定:如先前所述(Sanders等人,Dis Model Mech.,3(9-10):628-38,2010),使用从肝脏冷冻样品制备的裂解物进行半乳糖-1-P尿苷酰转移酶(GALT)和半乳糖激酶(GALK)测定。进行GALK测定作为样品完整性的对照。裂解物通过以下制备:将小块(10-50mg)肝脏在100μl裂解缓冲液中匀浆,裂解缓冲液由一种溶于10ml的100mM甘氨酸(pH 8.7)中的不含EDTA的完全微型蛋白酶抑制剂混合片(cocktail tablet)组成(Roche,REF 04 693 159 001)。将裂解物在4℃下以16,110X g离心5分钟,并将所得上清液通过MICRO BIO-SPIN P-6色谱柱(Bio-Rad, Inc.)以除去小分子。使用BIO-RAD DC蛋白测定确定每个样品的蛋白浓度,其中BSA作为标准品。每个反应使用4μg总蛋白运行GALT和GALK测定。如先前所述(Ross,2004),通过HPLC定量底物和产物。

[0478] 代谢物:用于代谢物分析的裂解物的制备如下:通过使用Teflon微型小杵(micropestle)和手持式微型小杵马达(Kimble Chase Life Science and Research Products LLC)在125μl冰冷的HPLC级水中研磨30秒,将50-100mg先前冷冻的肝脏或脑块匀浆。通过HPLC分离和定量代谢物(参见,例如,Daenzer等人,Dis.Model Mech.2016,9(11):1375-1382)。使用与(Daenzer,2016)描述的用于定量半乳糖相同的HPLC条件定量半乳糖醇、肌醇和葡萄糖。将代谢物水平标准化为通过相关柱以及对该样品运行洗脱检测的总峰面积,减去与对照相比最能区分纯合M3/M3样品的峰。具体而言,将在MA1柱上分离的代谢物(半乳糖醇、肌醇、半乳糖和葡萄糖)标准化为总峰面积减去半乳糖和半乳糖醇,并将在PA10柱上分离的代谢物(半乳糖-1P)标准化为总峰面积减去半乳糖和半乳糖-1P。

[0479] 结果

[0480] 生命期的观察:尽管含药物的配方的稠度比单独的配方略微“稠密”,但幼崽在没有明显反对的情况下食用了两者。

[0481] 生长:每天早晨将幼崽称重,并以克记录质量。仍在增加体重的幼崽的质量在图1中示出。如所示,纯合GALT缺失型幼崽的体重倾向于落后于其野生型和杂合GALT+同窝幼

崽,但差异很小。其他研究证明,在生命的第三周后,该滞后变得更加明显并且具有统计学意义。

[0482] 图1所示的数据表明药物治疗可以减少或预防纯合子的生长滞后。

[0483] 白内障:白内障是大鼠模型中与GALT缺失型状态相关的最明显和可见的表型。大鼠在生命的第14天睁开眼睛,其中存在双侧白内障。值得注意的是,暴露于饮食半乳糖(例如,母乳)的经典半乳糖血症婴儿也发展双侧白内障。在没有干预的GALT缺失型大鼠模型中,在所有M3/M3纯合幼崽中均观察到白内障,但在任何M3/+或+/+幼崽中均未见白内障。在最初的研究中,在生命的第9天定性评估了用化合物A或安慰剂治疗的GALT缺失型大鼠的白内障。定性评估是基于0-3的量度,其中0表示没有白内障,3表示严重的白内障。如图2A所示,用安慰剂治疗的GALT缺失型大鼠在生命的第9天发展为严重的白内障。相反,用化合物A治疗的GALT缺失型大鼠没有白内障。进行了一项后续研究,其中大鼠用1,000mg/kg BID或250mg/kg BID的化合物A治疗,并将眼睛数码拍照并定量白内障。在两项研究中,化合物A均减少白内障。

[0484] 使用化合物B进行另外的研究,并在生命的第22天评估白内障。0-3分量度的定性评估显示,在该研究中,用安慰剂治疗的GALT缺失型大鼠发展了平均严重程度为1.5的白内障,而野生型大鼠和用化合物B治疗的GALT缺失型大鼠没有白内障(图2D)。数字定量分析产生了相同的结果,其中用化合物B治疗的GALT缺失型大鼠的评分与野生型大鼠相同,但用安慰剂治疗的GALT缺失型大鼠显示出白内障评分更高(图2B)。

[0485] 由于GALT缺失型大鼠在生命的第14天睁开眼睛时患有白内障,因此用醛糖还原酶抑制剂治疗新生大鼠有可能预防产后期白内障的形成和/或减少子宫内形成的白内障。使用化合物B的进一步研究提供了醛糖还原酶抑制剂可以减少已经形成的白内障的证据。在该研究中,在生命的第10天和第22天评估了白内障。如图2C和图2D所示,用安慰剂治疗的GALT缺失型大鼠在第10天和第22天有白内障。然而,用化合物B治疗的GALT缺失型大鼠在第10天有白内障,但在第22天不存在白内障。数据证明用醛糖还原酶抑制剂治疗可以减少和解决白内障。

[0486] 代谢物:通过HPLC解析并定量安乐死幼崽的肝脏和脑样品中的半乳糖和半乳糖醇代谢物。与安慰剂相比,在GALT缺失型大鼠中,用化合物A治疗在第9天时将肝脏半乳糖醇水平降低了87%,在第15-18天时降低了57%。与安慰剂相比,在GALT缺失型大鼠中,用化合物A治疗在第9天时将脑半乳糖醇水平降低了40%,在第15-18天时降低了57%。在使用化合物B治疗的大鼠中进行另外的研究,并在生命的第10天测量半乳糖和半乳糖醇水平。该研究的结果显示,与野生型大鼠相比,GALT缺失型大鼠的肝脏、脑和血浆中半乳糖醇水平升高。用化合物B治疗将GALT缺失型大鼠中的半乳糖醇水平降低至正常水平或接近正常水平(图3A)。相对于野生型大鼠,GALT缺失型大鼠的半乳糖和Gal1P水平也升高。用化合物B治疗未进一步增加GALT缺失型大鼠的半乳糖或Gal1P水平(图3B和图3C)。数据证明,醛糖还原酶抑制剂可以降低患病动物中的半乳糖醇水平并使其正常化,但不进一步提高半乳糖和Gal1P水平。

[0487] 结论与讨论

[0488] 本研究检查了醛糖还原酶抑制剂暴露(化合物A或化合物B)对GALT缺失型大鼠幼崽的生长、白内障形成和半乳糖醇蓄积的作用。正如预期,相对于GALT+杂合子或野生型动

物,乳品暴露的GALT缺失型动物在肝脏和脑中蓄积的半乳糖和半乳糖醇显著增加。用醛糖还原酶抑制剂治疗显著降低脑、肝脏和血液(血浆)中的半乳糖醇。用醛糖还原酶抑制剂治疗对白内障也有显著作用,并证明醛糖还原酶抑制剂可以将现存的白内障减少到不再存在白内障的程度。这些数据证明,可施用醛糖还原酶抑制剂以有效治疗半乳糖血症。

#### [0489] 实施例2

[0490] 在本研究中,将在用安慰剂或醛糖还原酶抑制剂治疗的GALT缺失型大鼠和正常对照大鼠中研究与半乳糖血症相关的长期认知和神经功能缺损。醛糖还原酶抑制剂将基本上如实施例1所述施用,并将使用转棒测试(rotarod testing)评价大鼠的中枢神经系统结果,以评估平衡、运动控制和学习,并使用新颖物体识别测试来评估认知和记忆。与野生型大鼠相比,GALT缺失型大鼠在这些测试中显示出改变的应答。数据将显示用醛糖还原酶抑制剂治疗降低GALT缺失型大鼠的认知和神经功能缺损,并且将GALT缺失型大鼠的一些或全部应答正常化为野生型大鼠中观察到的应答。

#### [0491] 实施例3

[0492] 一名新生儿通过新生儿测试被诊断为患有经典半乳糖血症,并呈现出血液半乳糖和半乳糖醇水平升高。立即将儿童置于半乳糖和乳糖限制饮食中。采用醛糖还原酶抑制剂(如化合物A或化合物B)的疗法以临床医生选择的剂量开始,以使血液半乳糖和/或半乳糖醇水平正常化。治疗导致血液半乳糖醇水平降低并最终恢复正常。该儿童继续无限期治疗,并且定期检查确认血液半乳糖醇水平保持正常。根据需要调整剂量以维持正常的血液半乳糖醇水平。随年龄增长,该儿童未表现出生长延迟、言语延迟、学习受损、运动性共济失调或早老性白内障。

#### [0493] 实施例4

[0494] 一名半乳糖血症的成年患者呈现出运动性共济失调、痉挛和平衡差。采用醛糖还原酶抑制剂(如化合物A或化合物B)的疗法以临床医生选择的剂量开始,以使血液半乳糖和/或半乳糖醇水平正常化。治疗导致血液半乳糖醇水平降低并最终恢复正常。随着半乳糖醇水平的正常化,该患者表现出运动性共济失调和痉挛减少,以及平衡改善。根据需要调整剂量以维持正常的血液半乳糖水平,以及患者的运动控制和平衡的改善。

[0495] 除非另有定义,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。

[0496] 尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开的实践或测试中,但在前述段落中描述了合适的方法和材料。另外,材料、方法和实施例仅是说明性的,并不意图是限制性的。本文引用的所有美国专利和已公开或未公开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均通过引用并入本文。本文引用的所有公开的参考文献、文件、手稿、科学文献均通过引用并入本文。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均通过引用并入本文。

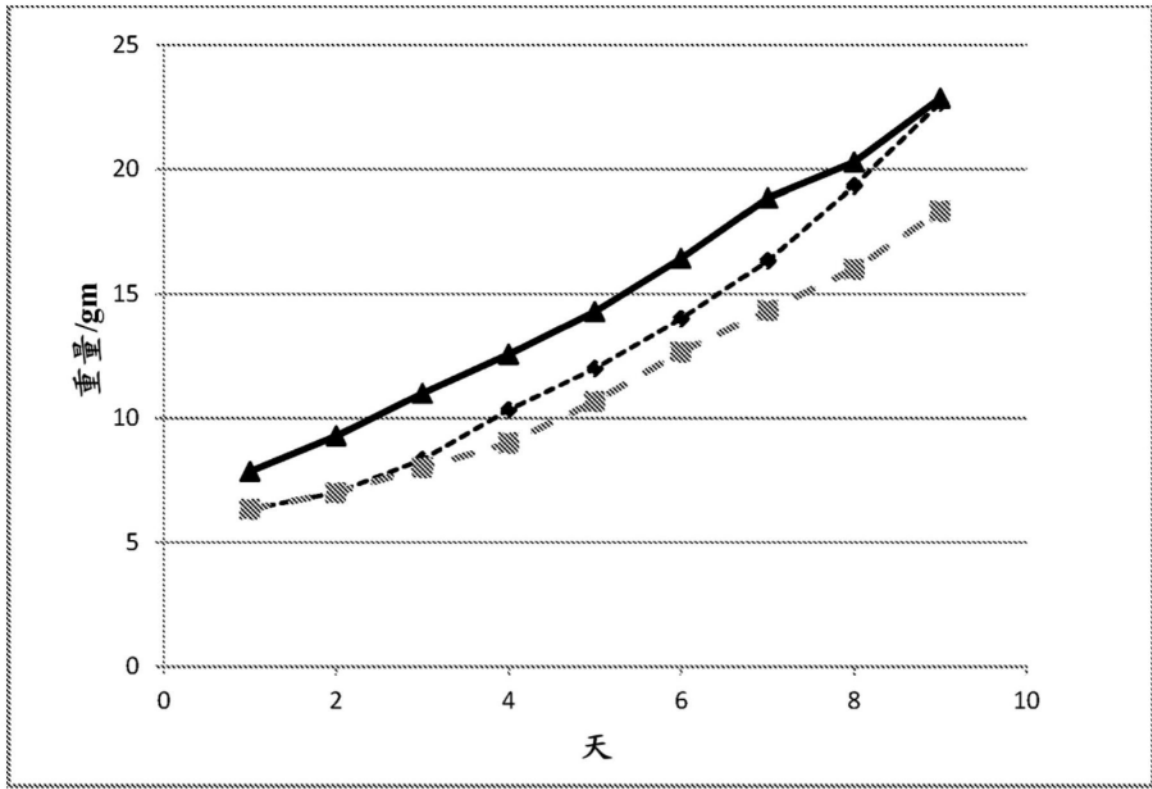


图1

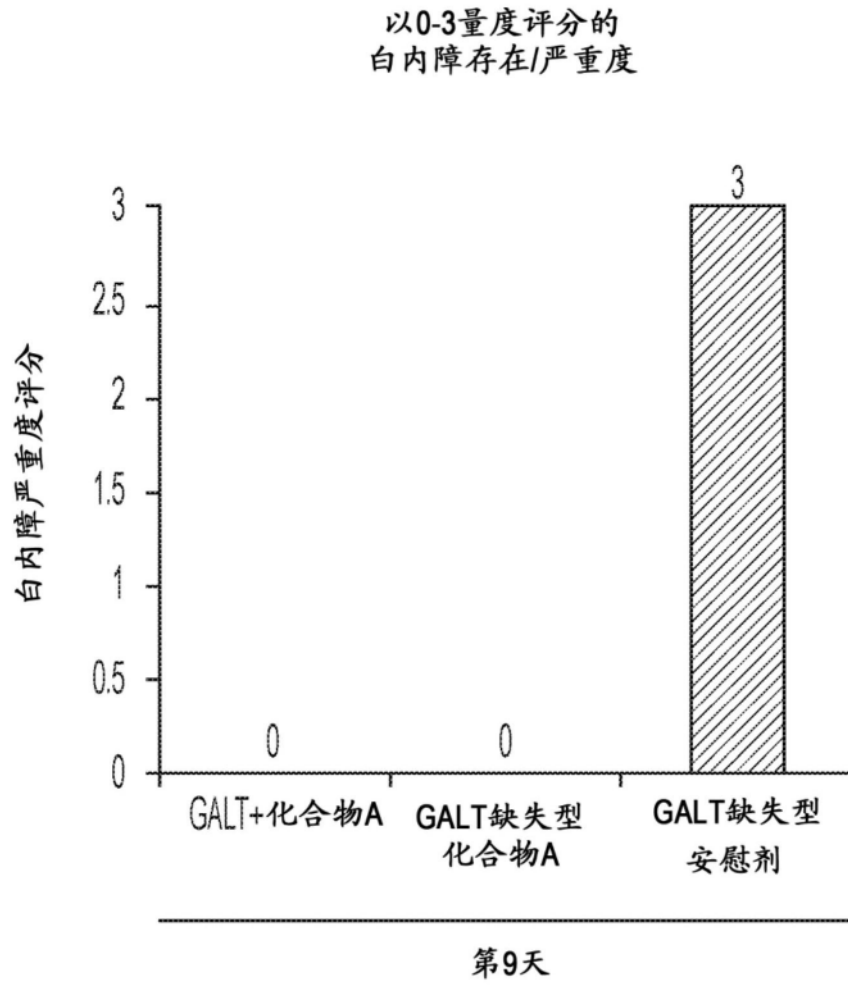


图2A

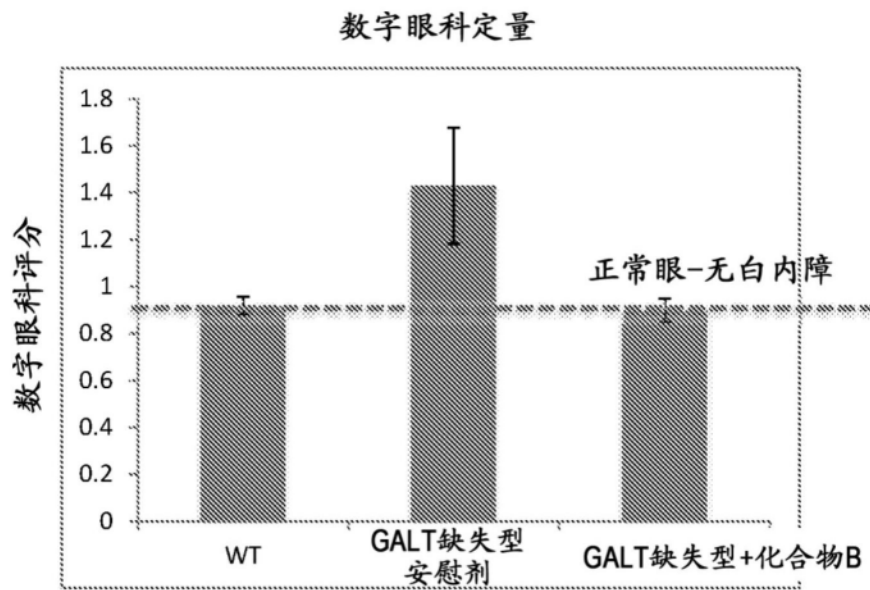


图2B

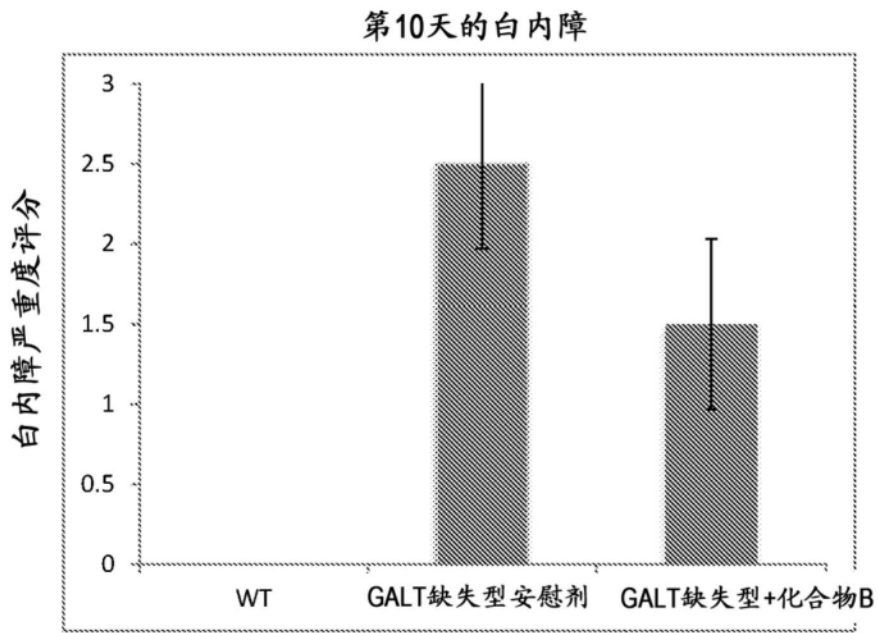


图2C

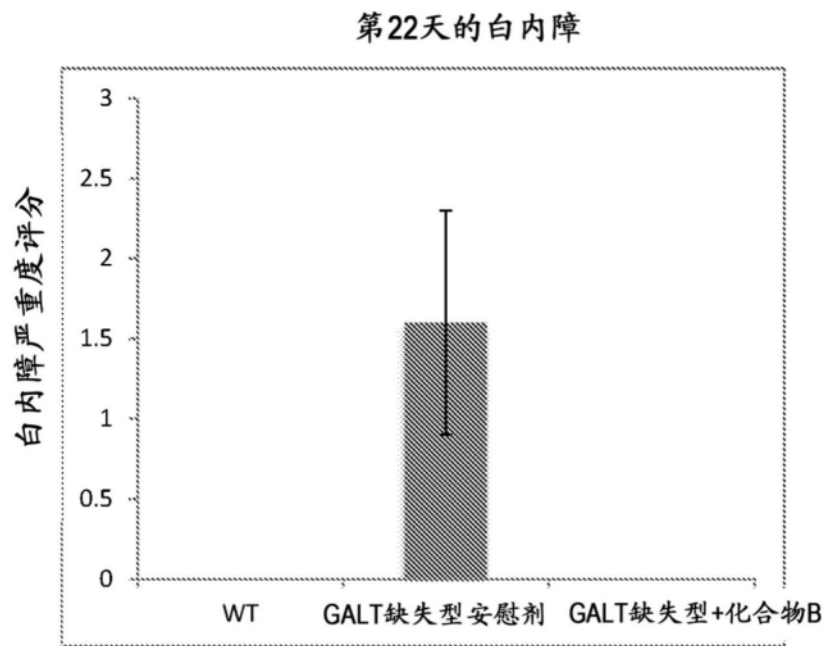


图2D

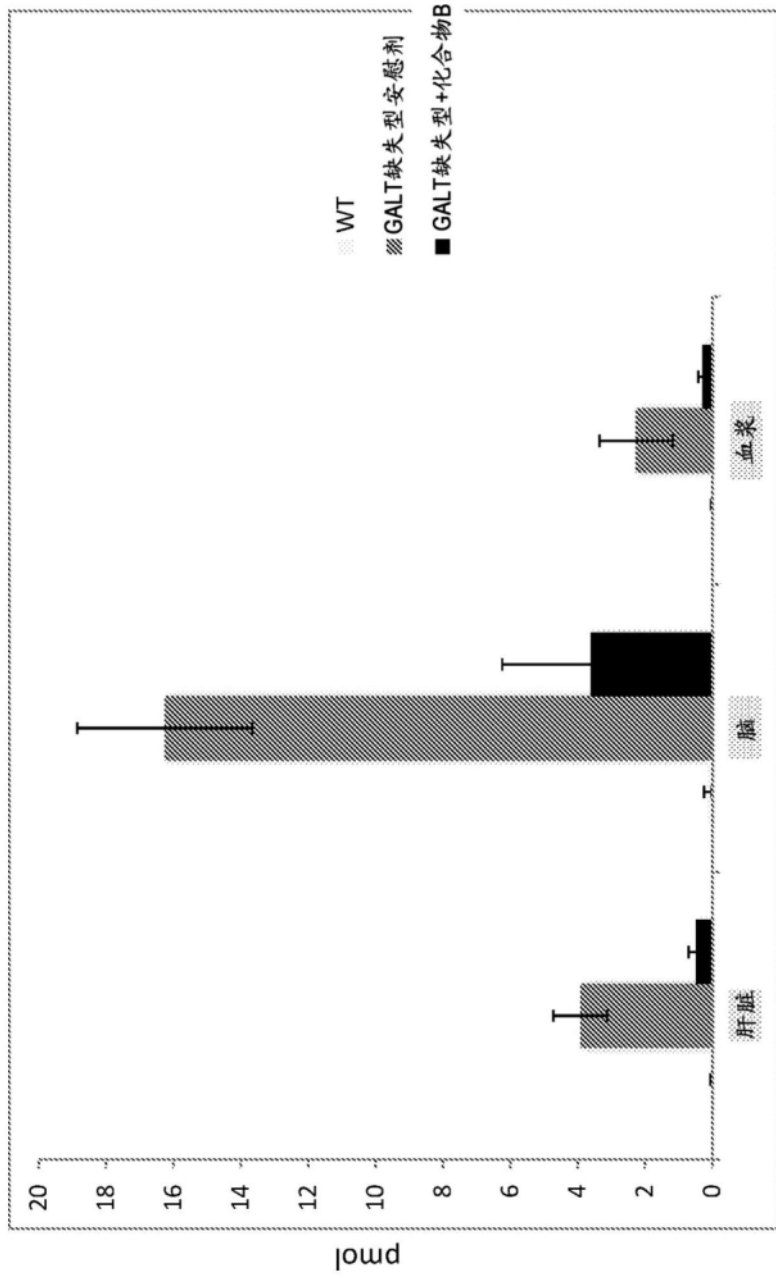


图3A

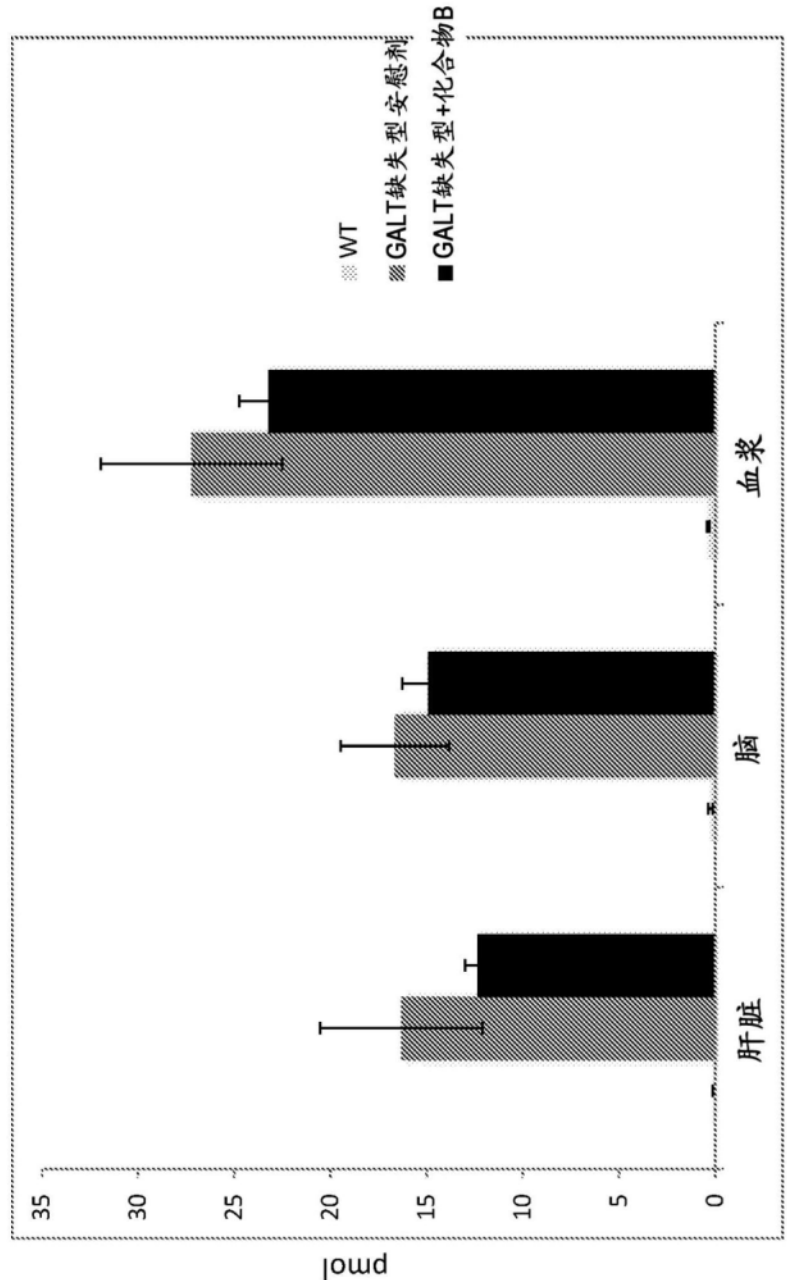


图3B

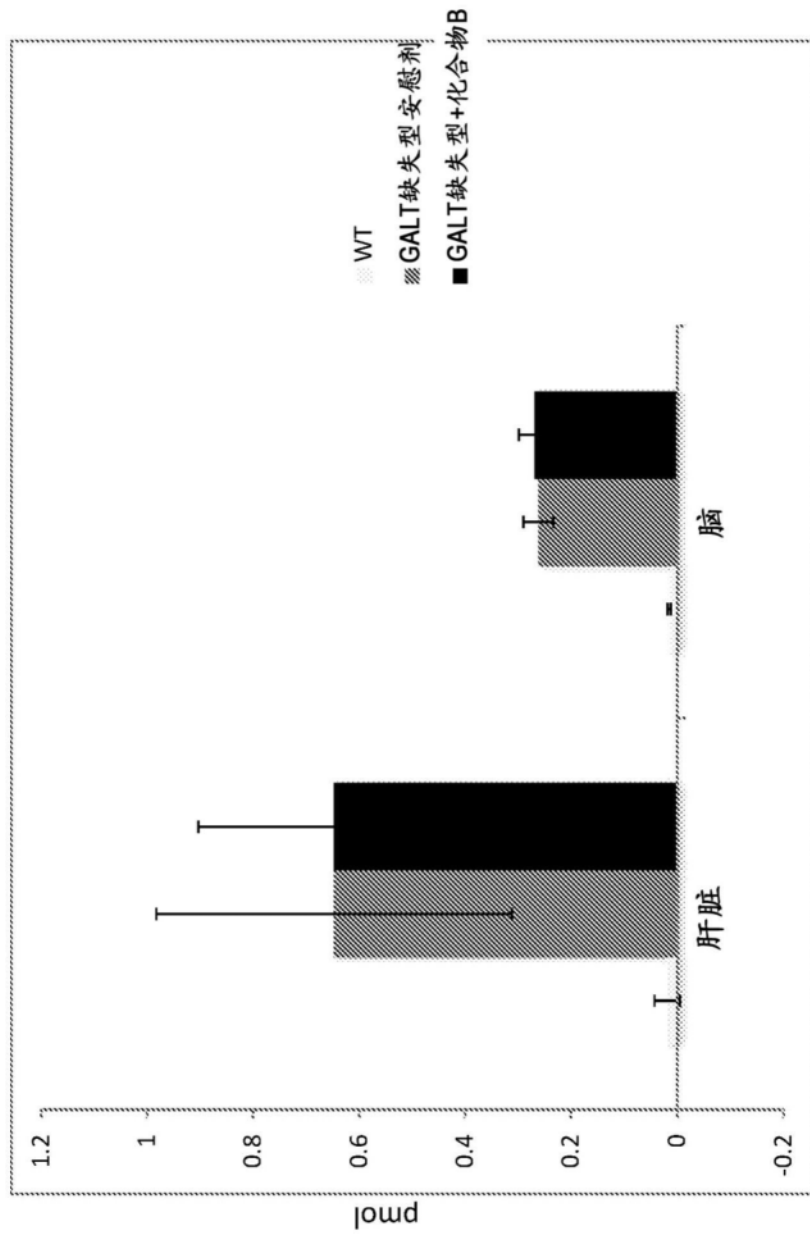


图3C