



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109922803 B

(45) 授权公告日 2023.09.22

(21) 申请号 201780068871.9

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2017.09.06

A61K 31/4439 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 401/12 (2006.01)

申请公布号 CN 109922803 A

A61P 19/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.06.21

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/384,542 2016.09.07 US

(56) 对比文件

62/509,460 2017.05.22 US

CN 107592861 A, 2018.01.16

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2016144703 A1, 2016.09.15

2019.05.07

CN 104755501 A, 2015.07.01

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2011076272 A1, 2011.03.31

PCT/US2017/050331 2017.09.06

Martin W. Rowbottom 等. Identification

(87) PCT国际申请的公布数据

of 4-(Aminomethyl)-6-(trifluoromethyl)-2-

W02018/048942 EN 2018.03.15

(phenoxy)pyridine Derivatives as Potent,

(73) 专利权人 法玛克亚公司

Selective, and Orally Efficacious

地址 美国加利福尼亚州

Inhibitors of the Copper-Dependent Amine

Oxidase, Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2).

《Journal of Medicinal Chemistry》.2017, 第

60卷第4403-4423页。 (续)

(72) 发明人 格雷琴·贝恩

审查员 于秀培

吉莉安·弗朗西斯·埃文斯

黛德丽·A·麦肯纳

约翰·霍华德·哈钦森

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

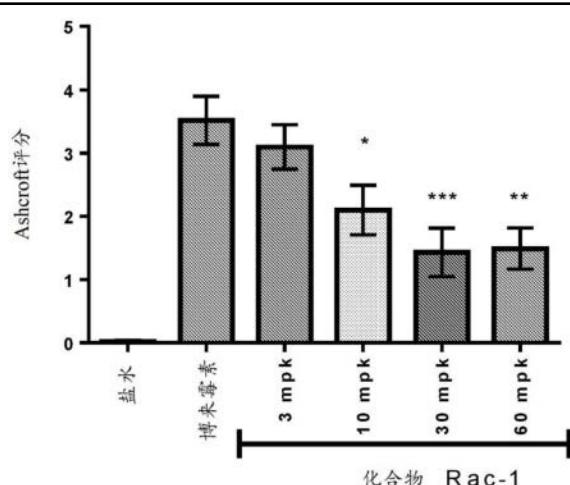
权利要求书1页 说明书68页 附图5页

专利代理人 陆楠宁 郑霞

(54) 发明名称

赖氨酰氧化酶样2抑制剂的用途

(57) 摘要

本文描述了LOXL2抑制剂在治疗或预防与
LOXL2活性相关的病况、疾病或病症中的用途。

[接上页]

(56) 对比文件

Martin W. Rowbottom等.Identification of 4-(Aminomethyl)-6-(trifluoromethyl)-2-(phenoxy)pyridine Derivatives as Potent, Selective, and Orally Efficacious

Inhibitors of the Copper-Dependent Amine Oxidase, Lysyl Oxidase-Like 2 (LOXL2).《Journal of Medicinal Chemistry》.2017,第60卷第4403-4423页.

1. 小分子LOXL2抑制剂在制备用于治疗哺乳动物中将会从LOXL2活性抑制或降低中受益的疾病或病况的药物中的用途，

其中所述小分子LOXL2抑制剂对抑制或结合LOXL2相比于对LOX具有至少100倍的选择性，

其中所述小分子LOXL2抑制剂是(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

其中所述疾病或病况是间质性纤维化、原发性骨髓纤维化或继发性骨髓纤维化。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中所述(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮的药学上可接受的盐由(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮与酸形成，该酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、偏磷酸、1-羟基-2-萘甲酸；2,2-二氯乙酸；2-羟基乙磺酸；2-氧代戊二酸；4-乙酰氨基苯甲酸；4-氨基水杨酸；乙酸；己二酸；抗坏血酸；天冬氨酸；苯磺酸；苯甲酸；樟脑酸；樟脑-10-磺酸；羊蜡酸；羊油酸；羊脂酸；碳酸；肉桂酸；柠檬酸；环拉酸；十二烷基硫酸；乙烷-1,2-二磺酸；乙磺酸；甲酸；富马酸；半乳糖二酸；龙胆酸；葡萄糖酸；葡萄糖酸；葡萄糖醛酸；谷氨酸；戊二酸；甘油磷酸；乙醇酸；马尿酸；异丁酸；乳酸；乳糖酸；月桂酸；马来酸；苹果酸；丙二酸；扁桃酸；甲磺酸；富马酸单甲酯、萘-1,5-二磺酸；萘-2-磺酸；烟酸；油酸；草酸；棕榈酸；帕莫酸；磷酸；丙酸；焦谷氨酸；水杨酸；癸二酸；硬脂酸；琥珀酸；硫酸；酒石酸；硫氰酸；甲苯磺酸；以及十一碳烯酸。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮的所述药学上可接受的盐为甲磺酸盐。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中所述疾病或病况为原发性骨髓纤维化或继发性骨髓纤维化。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途，其中：

所述小分子LOXL2抑制剂降低所述哺乳动物的血清LOXL2(sLOXL2)水平。

赖氨酰氧化酶样2抑制剂的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年9月7日提交的名称为“USES OF A LYSYL OXIDASE-LIKE 2INHIBITOR”的美国临时专利申请62/384,542和2017年5月22日提交的名称为“USES OF A LYSYL OXIDASE-LIKE2INHIBITOR”的美国临时专利申请62/509,460的权益,其中每一篇专利申请均通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本文描述了使用赖氨酰氧化酶样2(LOXL2)抑制剂治疗或预防与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法。

背景技术

[0004] 赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)是催化细胞外基质蛋白交联的胺氧化酶。LOXL2也参与细胞内加工,如介导细胞的上皮至间充质转换。例如,LOXL2信号传导与纤维化疾病和癌症有关。对于可以为纤维化疾病和癌症患者提供益处的疗法的医疗需求尚未得到满足。

发明内容

[0005] 本文描述了小分子LOXL2抑制剂在治疗哺乳动物中将会从LOXL2活性抑制或降低中受益的疾病或病况中的用途,其中所述小分子LOXL2抑制剂对抑制或结合LOXL2相比于对LOX更具选择性。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂对抑制或结合LOXL2相比于对LOX具有至少10倍的选择性。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂对抑制或结合LOXL2相比于对LOX具有至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍或超过100倍的选择性。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂对抑制或结合LOXL2相比于对LOX具有至少100倍的选择性。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOX具有至少100倍、至少120倍、至少140倍、至少160倍、至少180倍、至少200倍、至少250倍、至少300倍、至少350倍或至少400倍的选择性。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOX具有至少400倍的选择性。

[0006] 在一个方面,所述疾病或病况是肺病、肝病、肾病、心脏纤维化、眼纤维化、耳纤维化、骨髓纤维化、硬皮病、癌症、自身免疫疾病或病况、炎性疾病或病况或其组合。

[0007] 在一个方面,所述小分子LOXL2抑制剂是反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0008] 在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂是(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其混合物。在一些实施方案中,所述小分子LOXL2抑制剂是(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡

啶-2-基)氧基)苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中, (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮基本上不含 (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中, 所述 (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮的药学上可接受的盐由 (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮与酸形成, 该酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、偏磷酸、1-羟基-2-萘甲酸; 2,2-二氯乙酸; 2-羟基乙磺酸; 2-氧代戊二酸; 4-乙酰氨基苯甲酸; 4-氨基水杨酸; 乙酸; 己二酸; 抗坏血酸(L); 天冬氨酸(L); 苯磺酸; 苯甲酸; 樟脑酸(+); 樟脑-10-磺酸(+); 羊蜡酸(癸酸); 羊油酸(己酸); 羊脂酸(辛酸); 碳酸; 肉桂酸; 柠檬酸; 环拉酸; 十二烷基硫酸; 乙烷-1,2-二磺酸; 乙磺酸; 甲酸; 富马酸; 半乳糖二酸; 龙胆酸; 葡庚糖酸(D); 葡糖酸(D); 葡糖醛酸(D); 谷氨酸; 戊二酸; 甘油磷酸; 乙醇酸; 马尿酸; 异丁酸; 乳酸(DL); 乳糖酸; 月桂酸; 马来酸; 苹果酸(-L); 丙二酸; 扁桃酸(DL); 甲磺酸; 富马酸单甲酯、萘-1,5-二磺酸; 萘-2-磺酸; 烟酸; 油酸; 草酸; 棕榈酸; 帕莫酸; 磷酸; 丙酸; 焦谷氨酸(-L); 水杨酸; 癸二酸; 硬脂酸; 琥珀酸; 硫酸; 酒石酸(+L); 硫氰酸; 甲苯磺酸(对位); 以及十一碳烯酸。在一些实施方案中, 所述 (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮作为甲磺酸盐、盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐或乙酸盐使用。在一些实施方案中, 所述 (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮作为甲磺酸盐使用。

[0009] 在一些实施方案中, 所述小分子LOXL2抑制剂是 (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中, (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮基本上不含 (R,R)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中, 所述 (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮的药学上可接受的盐由 (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮与酸形成, 该酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、偏磷酸、1-羟基-2-萘甲酸; 2,2-二氯乙酸; 2-羟基乙磺酸; 2-氧代戊二酸; 4-乙酰氨基苯甲酸; 4-氨基水杨酸; 乙酸; 己二酸; 抗坏血酸(L); 天冬氨酸(L); 苯磺酸; 苯甲酸; 樟脑酸(+); 樟脑-10-磺酸(+); 羊蜡酸(癸酸); 羊油酸(己酸); 羊脂酸(辛酸); 碳酸; 肉桂酸; 柠檬酸; 环拉酸; 十二烷基硫酸; 乙烷-1,2-二磺酸; 乙磺酸; 甲酸; 富马酸; 半乳糖二酸; 龙胆酸; 葡庚糖酸(D); 葡糖酸(D); 葡糖醛酸(D); 谷氨酸; 戊二酸; 甘油磷酸; 乙醇酸; 马尿酸; 异丁酸; 乳酸(DL); 乳糖酸; 月桂酸; 马来酸; 苹果酸(-L); 丙二酸; 扁桃酸(DL); 甲磺酸; 富马酸单甲酯、萘-1,5-二磺酸; 萘-2-磺酸; 烟酸; 油酸; 草酸; 棕榈酸; 帕莫酸; 磷酸; 丙酸; 焦谷氨酸(-L); 水杨酸; 癸二酸; 硬脂酸; 琥珀酸; 硫酸; 酒石酸(+L); 硫氰酸; 甲苯磺酸(对位); 以及十一碳烯酸。在一些实施方案中, (S,S)-反式- (3- ((4- (氨基甲基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮作为甲磺酸盐、盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐-1-基) 甲酮作为甲磺酸盐、盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、琥

珀酸盐、柠檬酸盐或乙酸盐使用。在一些实施方案中，(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐使用。

[0010] 本文描述了化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其混合物。在一些实施方案中，(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其混合物用于治疗或预防与LOXL2活性相关的疾病或病况。在一些实施方案中，(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其混合物用于治疗或预防本文所述的疾病或病况。在一些实施方案中，使用(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其混合物的盐酸盐。在一些实施方案中，使用(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物、(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其混合物的甲磺酸盐。

[0011] 本文描述了化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防与LOXL2活性相关的疾病或病况。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防本文所述的疾病或病况。在一些实施方案中，使用化合物I的盐酸盐(即化合物1)。在一些实施方案中，使用化合物I的甲磺酸盐(即化合物2)。

[0012] 在一个方面，本文描述了治疗或预防哺乳动物的肺病的方法，其包括向所述哺乳动物施用化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮基本上不含(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，将所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐(化合物2)或其溶剂化物施用于哺乳动物。

[0013] 在一些实施方案中，所述肺病是肺纤维化。在一些实施方案中，所述肺病是间质性肺病(ILD)。在一些实施方案中，所述肺病是特发性间质性肺炎、结缔组织病相关的间质性肺病(CTD-ILD)、结节病、过敏性肺炎、医源性肺炎/纤维化(药物诱发的ILD、放射性损伤)、

嗜酸细胞性ILD(例如嗜酸细胞性肺炎)、职业性肺病、家族性肺纤维化、赫曼斯基-普德拉克综合征或肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症。在一些实施方案中,所述肺病是特发性肺纤维化(IPF)、非特异性间质性肺炎(NSIP)、隐源性机化性肺炎(COP)、呼吸性细支气管炎间质性肺病(RBILD)、脱屑性间质性肺炎(DIP)、急性间质性肺炎(AIP)或淋巴样间质性肺炎(LIP)。在一些实施方案中,所述肺病是特发性肺纤维化(IPF)。在一些实施方案中,所述化合物降低所述哺乳动物的血清LOXL2(sLOXL2)水平。在一些实施方案中,所述化合物减缓肺功能的下降、降低肺病的恶化的频率、改善患有肺病的哺乳动物的存活或其组合。

[0014] 在治疗或预防肺病的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂是针对肺炎的疫苗、咳嗽抑制药物、皮质类固醇、免疫抑制剂、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、吡非尼酮、尼达尼布或其组合。在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。在一些实施方案中,所述人是成年人。

[0015] 在一些实施方案中,所述肺病是肺泡蛋白沉积症(PAP)。在治疗或预防肺病(例如PAP)的一些实施方案中,所述方法进一步包括全肺灌洗、施用至少一种另外的治疗剂或其组合。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂是皮质类固醇、粘液溶解剂或蛋白酶抑制剂。

[0016] 在治疗或预防肺病的一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物全身施用于所述哺乳动物。在治疗或预防肺病的一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口服、通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。在治疗或预防肺病的一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式施用于所述哺乳动物。在治疗或预防肺病的一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物直接施用于所述哺乳动物的肺。

[0017] 在治疗或预防肺病的一些实施方案中,使用雾化器、计量吸入器或干粉吸入器将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物直接施用于所述哺乳动物的肺。

[0018] 在一个方面,本文描述了治疗或预防哺乳动物的肝病的方法,其包括向所述哺乳动物施用化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,其中所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮基本上不含(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,将所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐(化合物2)或其溶剂化物施用于哺乳动物。

[0019] 在一些实施方案中,所述肝病是纤维化肝病。在一些实施方案中,所述肝病是由以下原因引起的纤维化肝病:丙型肝炎病毒(HCV)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝纤维化、 α 1抗胰蛋白酶缺乏症、遗传性血色病、威尔逊病、乙型肝炎病毒(HBV)以及HIV相关脂肪性肝炎和肝硬化,以及相关的病况如慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)或者胆汁性肝硬化。在一些实施方案中,所述肝病是由丙型肝炎感染、非酒

精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、威尔逊病和原发性胆汁性肝硬化或硬化性胆管炎引起的纤维化肝病。在一些实施方案中,所述肝病是由非酒精性脂肪肝病(NAFLD)引起的纤维化人肝病。在一些实施方案中,所述肝病是由病毒性肝炎疾病或病况引起的纤维化人肝病。在一些实施方案中,所述肝病是肝纤维化并且所述哺乳动物是被诊断为患有NASH的人。在一些实施方案中,所述肝病是肝纤维化并且所述哺乳动物是被诊断为患有原发性硬化性胆管炎(PSC)的人。在一些实施方案中,所述肝病是由NASH引起的肝硬化。

[0020] 在治疗或预防肝病的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂选自PPAR激动剂、肠降血糖素、Glut2-I、FXR激动剂、抗氧化剂、GLP-1调节剂、SGLT-2抑制剂、胆汁酸、胱天蛋白酶蛋白酶抑制剂、合成脂肪酸/胆汁酸缀合物、双重CCR2/CC5拮抗剂、免疫调节剂、Sirtuin兴奋剂、脂肪酸抑制剂、DGAT1抑制剂、CD3抗原、PDE-4调节剂、AMPK兴奋剂、ROCK2抑制剂、ASBT抑制剂、ASK1抑制剂、TLR-4拮抗剂、THR β 激动剂、组织蛋白酶B抑制剂、半乳凝素-3调节剂及其组合。

[0021] 在治疗或预防肝病的一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物全身施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口服、通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式施用于所述哺乳动物。

[0022] 在一个方面,本文描述了治疗或预防哺乳动物的肾纤维化、心脏纤维化、眼纤维化、耳纤维化、骨髓纤维化或硬皮病的方法,其包括向所述哺乳动物施用化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮基本上不含(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,将所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐(化合物2)或其溶剂化物施用于哺乳动物。

[0023] 在一些实施方案中,所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化或继发性骨髓纤维化。在一些实施方案中,所述骨髓纤维化是原发性的、真性红细胞增多症后的或原发性血小板增多症后的骨髓纤维化。在治疗或预防骨髓纤维化的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂是鲁索替尼。

[0024] 在一些实施方案中,所述硬皮病是局限性系统性硬化症或弥漫性系统性硬化症。

[0025] 在一些实施方案中,所述眼纤维化包括玻璃体、虹膜、睫状体、晶状体、脉络膜、视网膜色素上皮、角膜、视网膜或其组合的纤维化。

[0026] 在一些实施方案中,所述眼纤维化是眼部手术的结果。

[0027] 在一些实施方案中,所述哺乳动物被诊断为患有青光眼、年龄相关性黄斑变性(AMD)、脉络膜新生血管化(CNV)、角膜变性、干眼综合征、角膜炎、角膜溃疡、早产儿视网膜病变(ROP)、翼状胬肉、白内障、糖尿病视网膜病变伴视网膜水肿和新生血管化、增生性玻璃

体视网膜病变(PVR)、视网膜脱离、黄斑水肿。

[0028] 在治疗或预防纤维化疾病的一些实施方案中,向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。

[0029] 在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物全身施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口服、通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。

[0030] 在一个方面,本文描述了治疗或预防哺乳动物的癌症的方法,其包括向所述哺乳动物施用化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮基本上不含(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,将所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐(化合物2)或其溶剂化物施用于哺乳动物。

[0031] 在一些实施方案中,所述癌症是乳腺癌、结肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌、黑素瘤或其组合。在一些实施方案中,所述癌症是结肠癌、食道肿瘤、口腔鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌和头颈部鳞状细胞癌。

[0032] 在治疗或预防癌症的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种另外的治疗剂是抗癌剂。

[0033] 在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物全身施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中,将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口服、通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。

[0034] 在一个方面,本文描述了治疗或预防哺乳动物的自身免疫疾病或病况或炎性疾病或病况的方法,其包括向所述哺乳动物施用化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮基本上不含(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,将所述化合物(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮作为甲磺酸盐(化合物2)或其溶剂化物施用于哺乳动物。

[0035] 在一些实施方案中,所述自身免疫疾病或病况是类风湿性关节炎、幼年型特发性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、艾迪生病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、赖特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温热自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、普秃、贝赫切特病、慢性疲劳、自主神经机能异常、

子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。在一些实施方案中，所述自身免疫疾病或病况是类风湿性关节炎、幼年型特发性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎或强直性脊柱炎。

[0036] 在一些实施方案中，所述炎性疾病或病况是哮喘、炎性肠病、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0037] 在治疗或预防自身免疫疾病或病况或炎性疾病或病况的方法的一些实施方案中，所述方法进一步包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0038] 在一些实施方案中，将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物全身施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中，将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物经口服、通过注射或静脉内施用于所述哺乳动物。在一些实施方案中，将所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以口服溶液、口服悬浮液、粉末、丸剂、片剂或胶囊的形式施用于所述哺乳动物。

[0039] 在一个方面，本文描述了一种药物组合物，其包含化合物I或药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中，该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药或口服给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中，该药物组合物被配制用于通过口服给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中，该药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散体、溶液、乳液、软膏或洗剂的形式。在一些实施方案中，该药物组合物为固体形式药物组合物的形式。在一些实施方案中，该药物组合物为片剂、丸剂或胶囊的形式。

[0040] 在一个方面，本文描述了治疗哺乳动物中将会受从赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)活性抑制或降低中受益的疾病或病况的方法，其包括向有需要的哺乳动物施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，所述疾病或病况为纤维化或癌症。在一些实施方案中，该纤维化包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、腹膜纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。在一些实施方案中，该纤维化为骨髓纤维化。

[0041] 在一个方面，本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法，其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0042] 在一个方面，本文描述了治疗或预防哺乳动物中的纤维化的治疗，其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在其他实施方案中，该纤维化适合于采用LOXL2抑制剂的治疗。在一些实施方案中，该纤维化为肺纤维化。在一些实施方案中，该方法除了施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外，还包括向所述哺乳动物施用第二治疗剂。

[0043] 上述方面的任何方面是其他实施方案，其中将有效量的化合物I或其药学上可

接受的盐或溶剂化物：(a) 全身施用于哺乳动物；和/或 (b) 口服施用于哺乳动物；和/或 (c) 静脉内施用于哺乳动物；和/或 (d) 通过吸入施用；和/或 (e) 通过经鼻给药而施用；和/或 (f) 通过注射施用于哺乳动物；和/或 (g) 局部施用于哺乳动物；和/或 (h) 通过眼部给药而施用；和/或 (i) 经直肠施用于哺乳动物；和/或 (j) 非全身性地或局部地施用于哺乳动物。

[0044] 上述方面的任何方面是包括单次施用有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的其他实施方案，包括这样的其他实施方案，其中将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物每日一次施用于哺乳动物，或将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物依照连续给药时间表施用。在一些实施方案中，所述化合物依照连续每日给药时间表施用。

[0045] 涉及疾病或病况的治疗的任何上述方面是这样的其他实施方案，其包括除了施用本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外还施用至少一种其他药剂。在各个实施方案中，各种药剂以任意次序施用，包括同时施用。

[0046] 在本文公开的任何实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0047] 在一些实施方案中，将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于人。在一些实施方案中，口服施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，口服施用是通过利用包含化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的片剂而完成的。

[0048] 提供了这样的制品，其包括包装材料，在该包装材料内的本文所述化合物或其药学上可接受的盐，以及标签，该标签指示化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于抑制LOXL2的活性，或用于治疗、预防或改善将会从LOXL2活性抑制或降低中受益的疾病或病况的一种或多种症状。

[0049] 本文所述化合物、方法和组合物的其他目标、特征和优点通过以下详述将变得明显。然而，应当理解，详述和具体实施例尽管说明了具体实施方案，但仅以说明性方式给出，因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改通过该详述将对本领域技术人员变得明显。

附图说明

[0050] 图1示出了在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中，在Rac-1的预防性14天剂量响应研究中，从三色染色的肺切片的组织病理学分析得到的Ashcroft评分，并且该评分反映了肺纤维化(*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)。数据显示，Rac-1以剂量相关的方式减少纤维化，并且30mg/kg QD是实现最大抗纤维化功效的最小剂量。

[0051] 图2示出了在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中，从三色染色的肺切片的组织病理学分析得到的Ashcroft评分。化合物1、Rac-1和Ent-1以预防(预防性)和治疗(治疗性)模式以60mpk QD给药(*p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001)。

[0052] 图3示出了在28天的恢复研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分，其中在施用博来霉素后第14天开始以60mg/kg QD施用化合物1。

[0053] 图4示出了在预防性14天研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分，该研究在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中比较了化合物Rac-1的60mg/kg QD、60mg/kg Q2D和60mg/kg Q3D给药(**p<0.01; ****p<0.0001)。

[0054] 图5示出了在预防性14天研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分,该研究比较了60mg/kg QD化合物1与30mg/kg rAB0023——LOXL2的抗体。

[0055] 图6a示出了在奥尔波特综合征和慢性肾病的Co14A3缺陷型小鼠模型中反映肾纤维化的肾小球硬化(左)和间质性纤维化(右)评分。从2周龄或5周龄开始,以30mg/kg QD经口施用化合物1后,在7周龄时收获样品(**p<0.01)。

[0056] 图6b示出了在裸鼠乳腺脂肪垫中植入MDA-MB-435-GFP细胞的原位人乳腺癌模型中的肿瘤体积。对于为期4周的研究,每周测量肿瘤体积(***p<0.001,****p<0.0001)。

[0057] 图7示出了根据picrosirius红阳性肝染色的百分比测量的Mdr2KO小鼠中的胶原蛋白面积分数。从6周龄开始用30或60mg/kg QD的化合物1经口治疗小鼠。在12周龄时收获样品。

[0058] 图8示出了硫代乙酰胺(TAA)诱发的肝纤维化小鼠模型中的胶原蛋白面积分数。从TAA引发后3或6周开始用30mg/kg QD的化合物1经口治疗小鼠。在TAA引发后12周收获样品。

[0059] 图9示出了使用生物素标记的LOXL2抑制剂和专有的基于 Erenna®的测定,在健康男性和健康女性受试者以及硬皮病患者(每组n=10)中测定的血浆LOXL2浓度(*p=0.04,SSc(女性)与健康(女性)的非配对t检验)。

具体实施方式

[0060] 赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)是赖氨酰氧化酶(LOX)家族的成员,该家族包括Cu²⁺和赖氨酸酪氨酸酰胺(tyrosylquinone)(LTQ)依赖性胺氧化酶。该家族包括五个基因:lox(LOX)、lox11(赖氨酰氧化酶样-1,LOXL1)、lox12(LOXL2)、lox13(赖氨酰氧化酶样-3,LOXL3)和lox14(赖氨酰氧化酶样-4,LOXL4)。已知LOX家族催化胶原蛋白和弹性蛋白中赖氨酸和羟基赖氨酸的ε-氨基的氧化脱氨,以促进这些分子的交联。胶原蛋白和弹性蛋白的交联对于维持细胞外基质的抗张强度而言是必不可少的。

[0061] 病理性基质的发展在疾病中起重要作用。病理性基质由活化的基质细胞、胶原性基质、生长因子和血管发生结构组成。在诸如纤维发生等病理性状况期间,成纤维细胞被募集并活化,从而导致产生微环境,该微环境促进细胞外基质蛋白的合成和沉积增加,从而导致纤维化的发展。

[0062] 纤维化疾病和癌症中与疾病相关的成纤维细胞活化导致细胞外基质的重塑,这最终导致细胞外基质蛋白(包括I型和III型胶原蛋白)过度沉积、新沉积的胶原蛋白的交联增加以及组织硬度增强。此外,活化的成纤维细胞表达许多促血管发生、促血管生成和促增殖生长因子和细胞因子,如转化生长因子β(TGF-β)、结缔组织生长因子(CTGF)、基质细胞衍生因子1(SDF-1)和血管内皮生长因子(VEGF),从而在疾病进展中的旁分泌信号传导中发挥重要作用。通过抑制成纤维细胞活化和募集和/或其信号传导途径来破坏该病理性基质的发展代表了针对纤维化疾病的新型治疗策略。

[0063] 尽管具有类似的催化活性,但已报道每种赖氨酰氧化酶具有独特的表达和功能活性。通过激活并向病理部位募集成纤维细胞,LOXL2在纤维化疾病中的病理性基质发展中起关键作用。

[0064] 已证明LOXL2除了在细胞外基质重塑中的作用之外还具有细胞内功能。LOXL2通过促进上皮至间充质转换(EMT)转导物——Snai1——的稳定性和功能活性而正面地调节

Snai11。LOXL2对黏着斑激酶(FAK)信号传导途径的活化具有积极的贡献,并且参与黏着斑复合物的组织化。LOXL2基因的沉默导致上皮细胞极性的重新获取,并且降低乳腺细胞系的迁移和侵袭能力。已报道细胞粘附和细胞极性的调节是由细胞内LOXL2介导的。LOXL2通过依赖Snai11的和不依赖Snai11的机制在转录上阻抑E-钙粘蛋白以及紧密连接和细胞极性基因。最近描述LOXL2将与染色质缔合,并且报道其参与组蛋白H3三甲基脱氨,这是依赖于LOXL2催化域的功能。

[0065] 在一些实施方案中,本文公开的方法是抑制细胞内LOXL2的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法是抑制细胞外(分泌的)LOXL2的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法是抑制细胞外和细胞内LOXL2的方法。

[0066] 纤维化

[0067] LOXL2参与纤维化过程。纤维化过程包括细胞外基质组分如胶原蛋白的过度沉积,这改变了物理、生物化学和生物力学基质性质,从而导致器官功能缺陷和器官衰竭。组织纤维化也通过直接促进细胞转化和转移而与癌症进展相关。肿瘤一般比正常组织更硬,并且肿瘤硬度影响肿瘤转移。

[0068] 过度LOXL2酶活性与肿瘤硬度增加有关。升高的LOXL2水平也与罹患威尔逊病、原发性胆汁性肝硬化和NASH的患者的肝纤维化病变相关。另外,施用LOXL2特异性单克隆抗体AB0023在减轻纤维化模型中的疾病方面是有效的。显示AB0023抑制生长因子和交联的胶原性基质的产生以及TGF- β 信号传导。

[0069] LOXL2促进I型胶原蛋白交联,并且是各种病因和各种器官中的纤维发生的核心调节物。循环LOXL2水平与纤维化阶段相关。LOXL2是纤维化疾病中的核心途径靶标。Mehal等人“Expressway to the core of fibrosis,”Nat Med. 2011.17:552-553。

[0070] 健康成年人组织中几乎没有LOXL2表达,并且在正常(例如,非疾病)条件下,循环LOXL2的量较低。在某些疾病条件下,循环LOXL2升高。例如,LOXL2可以在肺纤维化和慢性肝病患者的血清中升高,如在慢性丙型肝炎患者中,在患有更晚期纤维化的患者中具有更高水平。循环LOXL2的检测可用于确定个体是否患有导致循环LOXL2水平升高的疾病。这样的疾病包括纤维化和癌症。

[0071] 已发现循环LOXL2的水平与纤维化的阶段相关。还已发现循环LOXL2的水平可以提供关于具有纤维化的个体是否适合纤维化治疗的指示,并且提供关于疾病的其他预后和预测信息,如特定终点的可能性、结果或事件,诸如疾病结果或对治疗的反应性。

[0072] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防哺乳动物的纤维化中的用途。

[0073] 如本文所用的“纤维化”是指在创伤、炎症、组织修复、免疫反应、细胞增生和瘤形成之后发生的细胞外基质成分的积累。

[0074] 在一些实施方案中,本文公开了减少组织的纤维化的方法,该方法包括使纤维化细胞或组织与足以减少或抑制该纤维化的量的本文公开的化合物接触。在一些实施方案中,该纤维化包括纤维化病况。

[0075] 在一些实施方案中,所述纤维化包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、腹膜纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括肺纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括肝纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括肾纤维化。

在一些实施方案中,所述纤维化包括心脏纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括腹膜纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括眼纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化包括皮肤纤维化。

[0076] 在一些实施方案中,减少纤维化或治疗纤维化病况包括减少或抑制以下的一种或多种:细胞外基质蛋白的形成或沉积;促纤维化细胞类型的数目(例如,成纤维细胞或免疫细胞数目);纤维化病变内的细胞胶原或羟脯氨酸含量;纤维发生蛋白的表达或活性;或减少与炎性反应相关的纤维化。

[0077] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肺的纤维化病况。

[0078] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肝的纤维化病况。

[0079] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为心脏的纤维化病况。

[0080] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为肾的纤维化病况。

[0081] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为皮肤的纤维化病况。

[0082] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为眼的纤维化病况。

[0083] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为胃肠道的纤维化病况。

[0084] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为骨髓的纤维化病况。

[0085] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为耳的纤维化病况。

[0086] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为特发性的。在一些实施方案中,所述纤维化病况关联于(例如,继发于)疾病(例如,感染性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、恶性或癌性疾病和/或结缔组织病);毒素;伤害(例如,环境危害(例如,石棉、煤尘、多环芳烃)、吸烟、创伤);医学治疗(例如,手术切口、化疗或放疗)或其组合。

[0087] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0088] 在一些实施方案中,本文公开了一种改善哺乳动物的肺功能的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该哺乳动物已被诊断为具有肺纤维化。

[0089] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗哺乳动物中的特发性肺纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施方案中,本文公开了一种控制哺乳动物组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加导致纤维化。

[0091] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗或预防哺乳动物的硬皮病的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0092] 在一些实施方案中,本文公开了一种减少哺乳动物中不希望的或异常的皮肤增厚的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该皮肤增厚与硬皮病有关。

[0093] 在一些实施方案中,本文描述了一种控制哺乳动物组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,皮肤组织中细胞、纤连蛋白

白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加导致纤维化。在一些实施方案中，本文描述了一种减少具有纤维化的哺乳动物组织中羟脯氨酸含量的方法，其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实施方案中，本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防哺乳动物的纤维化或纤维化疾病或病况中的用途。在一些情况下，该疾病或病况与结缔组织生成相关。纤维化可包括可以例如作为受损组织中创伤愈合过程的一部分发生的纤维组织的异常积累，其可由例如物理损伤、炎症、感染、暴露于毒素和其他原因引起。纤维化的实例包括皮肤瘢痕形成、瘢痕疙瘩、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、肾小球硬化、肾小管间质性纤维化和硬皮病。

[0095] 在一个方面，本文提供了使用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物预防和/或治疗与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法包括向患有本文所述疾病、病况或病症的受试者施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，本文公开的方法包括向怀疑患有或发生本文所述疾病、病况或病症的受试者施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0096] 在一个方面，本文提供了治疗或预防由本文所述疾病、病况或病症引起的受试者的一种或多种体征、症状或并发症的方法，所述方法包括向该受试者施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0097] 在一个方面，本文提供了用于预防与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法，所述方法包括与另一预防性疗法联合施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0098] 在一个方面，本文提供了用于治疗与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法，所述方法包括与另一治疗联合施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0099] 在一个方面，本文提供了用于减轻、逆转和/或抑制与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的体征、症状或并发症的方法，所述方法包括施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0100] 在一个方面，本文提供了用于减轻、逆转和/或停止与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的体征、症状或并发症的方法，所述方法包括与一种或多种另外的疗法联合施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0101] 在一些实施方案中，本文所述的施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物或施用包含化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物包括施用治疗有效剂量的化合物I或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。在一些实施方案中，治疗有效剂量为约0.01mg至5000mg。例如，治疗剂量为约1mg至约5000mg、约50mg至约4000mg、约50mg至约4000mg、约150mg至约4000mg、约250mg至约2000mg、约50mg至约1000mg或上述值之间的任何整数。在一些实施方案中，连续施用治疗有效剂量。在一些实施方式中，治疗有效剂量每天施用4次、每天施用3次、每天施用2次、每天施用1次、每周施用6次、每周施用5次、每周施用4次、每周施用3次、每周施用2次、每周施用1次或更少。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在本文所述的任何方法中施用治疗有效的时间长度。在一些情况下，治疗有效的时间长度是减少或消除本文所述的疾病、病况或病症的一种或多种体征或症状所花费的时间。例如，治疗有效的时间长度为1天至1年。上述治疗剂量实例不是限制性的。另外的治疗方案在本文其他地方进一步描述。

[0102] 肺纤维化

[0103] 特发性肺纤维化(IPF)是局限于肺部、原因不明的慢性、进行性、纤维化间质性肺炎的具体形式。已描述了超过一百种不同形式的间质性肺病(ILD)。这些弥漫性湿润性肺病通常以存在炎症和改变的肺间质为特征。ILD患者肺部的组织病理学变化可以是从结节病患者的无实质性纤维化的肉芽肿性炎症到特发性肺纤维化(IPF)患者的广泛的肺纤维化伴肺结构扭曲。一些形式的ILD与特定的遗传异常相关(例如赫曼斯基-普德拉克综合征、家族性肺纤维化),并且许多基因变异与发生ILD疾病如IPF、结节病或慢性铍病(CBD)的风险增加相关。

[0104] 间质性肺病也可并发结缔组织疾病(CTD),并且肺组织病理学变化可具有CTD相关ILD中的普通型间质性肺炎(UIP)或非特异性间质性肺炎(NSIP)模式的特征。

[0105] 在一些实施方案中,间质性肺病(ILD)包括但不限于特发性间质性肺炎、硬皮病相关的ILD,结缔组织病相关的间质性肺病(CTD-ILD)、结节病、过敏性肺炎、医源性肺炎/纤维化(药物诱发的ILD、放射性损伤)、嗜酸细胞性ILD(例如嗜酸细胞性肺炎)、职业性肺病、遗传性病症(例如家族性肺纤维化、赫曼斯基-普德拉克综合征)和原发性病症(例如肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症)。在一些实施方案中,特发性间质性肺炎包括但不限于特发性肺纤维化(IPF)、非特异性间质性肺炎(NSIP)、隐源性机化性肺炎(COP)、呼吸性细支气管炎间质性肺病(RBILD)、脱屑性间质性肺炎(DIP)、急性间质性肺炎(AIP)、淋巴样间质性肺炎(LIP)。

[0106] 特发性肺纤维化(IPF)是肺的进行性且最终致命的疾病,其涉及气道上皮细胞损伤、成纤维细胞激活和增殖以及胶原蛋白和其他细胞外基质(ECM)组分的过度沉积。ECM组成和组织化的这些修改改变了肺实质的生物力学性质并增加了局部张力,这在IPF疾病发病机理中是关键的。

[0107] 基质张力的一个重要驱动因素是赖氨酰氧化酶样2(LOXL2),这种酶催化ECM分子(包括纤维状胶原蛋白)的共价交联。在病变的IPF肺组织的成纤维细胞灶和胶原性区域中观察到LOXL2蛋白质表达,其在健康肺组织中具有相对较低的表达(Barry-Hamilton等人Nat Med 2010;16:1009-1017)。LOXL2也定位于肝纤维化中的活跃病变界面,并且被认为是纤维化的核心驱动因素(Mehal等人,Nat Med 2011;17:552-553)。LOXL2与病变组织中的活跃纤维发生区域相关。

[0108] IPF是原因不明的慢性、进行性、纤维化间质性肺炎的具体形式,其主要发生在老年人中,限于肺部,并与UIP的组织病理学和/或放射学模式相关。它是以呼吸困难和肺功能的逐渐恶化为临床特征并在没有任何已知激发的情况下在肺内形成瘢痕组织为病理特征的疾病。患者通常在40至70岁时出现IPF症状,出现的中位年龄为66岁。

[0109] IPF以肺功能随时间下降为特征。IPF最突出的症状是干扰患者日常活动的运动诱发的呼吸困难和慢性干咳。除了对肺功能的限制性缺陷外,IPF的其他常见临床特征包括双侧吸气性湿啰音和低血氧诱发的杵状变。回顾性研究提示,症状在IPF诊断之前持续6个月至2年。症状的发作缓慢,但在数月至数年内的时间内,症状恶化并且肺功能缓慢下降,从而导致缺氧并最终死于呼吸衰竭。IPF有3个潜在的临床过程:a)缓慢的生理恶化伴呼吸困难严重程度加重,这是最常见的;b)迅速恶化并逐渐死亡;或c)相对稳定期穿插有急性呼吸衰退期,有时表现为因呼吸衰竭而住院。IPF的中位存活时间估计为从诊断时起2至5年。

[0110] 尽管根据定义,IPF被认为是病因不明的疾病,但已确定了许多潜在的危险因素。吸烟与IPF密切相关。此外,各种其他环境和职业暴露于金属粉尘、木屑、耕种、美发、石材切割/抛光、家畜和植物粉尘/动物粉尘与发生IPF的风险增加相关。

[0111] 普通型间质性肺炎是与IPF相关的组织学/放射学模式。UIP的组织学模式由与致密纤维化斑块交替的正常肺组成。

[0112] Hamman-Rich综合征也称为急性间质性肺炎或AIP,并具有快速的临床过程(数天至数周)、高死亡率和独特的活检组织病理学表现;主要的组织病理学特征是弥漫性肺泡损伤(DAD)。已公布的病例中AIP的年龄中位数是50岁。免疫抑制治疗的使用通常在AIP/DAD患者的管理中进行,通常以高剂量静脉内皮质类固醇的形式进行。相反,已知免疫抑制疗法作为IPF的维持疗法是无效的。

[0113] ILD可以在18岁以下的患者中被诊断出,被称为儿童间质性肺病(chILD)。患有ILD的免疫功能正常的儿童通常使用一些类型的免疫抑制疗法(最常见的是皮质类固醇)来治疗。发生纤维化被认为是持续炎症的结果。一般来说,chILD可分为两大类:出生后不久出现的疾病和2岁后发展的疾病。2岁以后出现的疾病倾向于用抗炎疗法(最值得注意的是皮质类固醇)治疗。相反,2岁以下的疾病倾向于空域填充疾病(airspace-filling diseases)伴间质性纤维化(即,与成年人的ILD不相似),并且往往相对于患有chILD的年龄较大的儿童,预后较差。2岁以下的chILD患者包括具有ATP结合盒转运蛋白A3(ABCA3)和表面活性蛋白C突变的一部分婴儿。虽然许多表面活性突变导致因急性新生儿呼吸衰竭而死亡,但一些突变不太严重的患者会发展为标准治疗难治性的慢性间质性肺病。

[0114] 在一些实施方案中,本文描述了治疗哺乳动物的肺纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用选择性LOXL2抑制剂。在一些实施方案中,该选择性LOXL2抑制剂是化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该选择性LOXL2抑制剂是化合物I的盐酸盐。在一些实施方案中,该选择性LOXL2抑制剂是化合物I的甲磺酸盐。

[0115] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防与肺纤维化相关的疾病或病况。肺纤维化包括许多综合征和疾病。示例性疾病包括特发性肺纤维化(IPF)、特发性间质性肺炎和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。肺纤维化还包括但不限于隐源性纤维化肺泡炎、慢性纤维化间质性肺炎、间质性肺病(ILD)和弥漫性实质性肺病(DPLD)。

[0116] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防肺纤维化。

[0117] 包括上述疾病在内的大多数肺纤维化的发病机理尚不清楚,然而所有肺纤维化的发病机理都以炎性细胞的流入和随后富含胶原蛋白的细胞外基质的合成和沉积的增加为特征。

[0118] IPF以肺组织的炎症和最终纤维化为特征;虽然这两种症状也可以分离。IPF的原因不明;它可能起因于自身免疫性病症或是感染的结果。IPF的症状包括随着疾病的进展而成为主要症状的呼吸困难(即,呼吸短促),以及干咳。死亡可以由低氧血症、右心衰竭、心脏病发作、肺栓塞、中风或肺部感染引起,所有这些都可以由该疾病造成。

[0119] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防肺的纤维化病况。在一些实施方案中,肺的纤维化病况选自以下一种或多种:肺纤维化、特

发性肺纤维化(IPF)、普通型间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐源性纤维化肺泡炎(CFA)、闭塞性细支气管炎或支气管扩张。在一些实施方案中,肺纤维化继发于疾病、毒素、损害、医学治疗或其组合。在一些实施方案中,肺纤维化与以下一种或多种相关:疾病过程如石棉沉着病和硅肺;职业危害;环境污染物;吸烟;自身免疫性结缔组织病症(例如,类风湿性关节炎、硬皮病和系统性红斑狼疮(SLE));结缔组织病症如结节病;感染性疾病,例如感染,特别是慢性感染;医疗,包括但不限于放疗和药物疗法如化疗(例如,用博来霉素、甲氨蝶呤、胺碘酮、白消安和/或呋喃妥因治疗)。在一些实施方案中,用本发明方法治疗的肺的纤维化病况相关于(例如,继发于)癌症治疗,例如,癌症的治疗(例如,用博来霉素治疗鳞状细胞癌、睾丸癌、霍奇金病)。

[0120] 在IPF患者中,较高的血清LOXL2(sLOXL2)水平与IPF疾病进展的风险增加相关(Chien等人Eur Respir J 2014;43:1430-1438)。在一些实施方案中,sLOXL2水平可预测IPF患者对采用选择性LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的靶向疗法的反应。具有高基线LOXL2水平的患者有增加的IPF结果较差的风险。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗人的纤维化疾病或病况,该人的sLOXL2水平是没有纤维化疾病或病况的人的sLOXL2水平的至少2倍、至少4倍、至少6倍、至少8倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍或至少100倍。在一些实施方案中,该纤维化疾病或病况是肺纤维化。在一些实施方案中,该纤维化疾病或病况是IPF。

[0121] 在一些实施方案中,通过评价症状、肺功能检查、运动能力、使用CT扫描检查肺结构和使用St.George呼吸问卷(SGRQ)来评估特发性肺纤维化的严重程度。

[0122] 肺功能检查(PFT)是评估IPF严重程度的重要工具。最容易进行的检查是肺活量测定并涉及最大吸气后通过吹嘴的最大呼气。结果是用力肺活量(FVC)。这是从最大吸气开始呼出的空气量。将结果与年龄、性别和种族匹配的正常值进行比较。结果显示为空气量以及预测百分比。正常值为约80%预测值或更高。根据FVC对IPF进行分期没有一个公认的截止值,但许多临床医生使用以下标准:轻度IPF为约>75%预测FVC,中度IPF为约50-75%预测FVC、重度IPF为约25-49%预测FVC,而极重度IPF为约<25%预测FVC。比FVC的具体值更重要的是FVC随时间的变化。FVC下降>5-10%与死亡风险增加有关。

[0123] 在一些实施方案中,向患有肺纤维化的人施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物增加了该人的FVC。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物使患有肺纤维化的人的FVC增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%或超过100%。

[0124] 扩散能力是另一类型的肺功能检查。它是气体在肺中的交换方式的量度。以预测百分比报告结果。值越低指示疾病越晚期。低于40%的值与较差的存活相关。扩散能力的下降也与较差的结果相关。肺对一氧化碳的扩散能力(DLCO)决定了有多少氧气从肺泡通向血流。

[0125] 在一些实施方案中,向患有肺纤维化的人施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物增加了DLCO。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物使患有肺纤维化的人的DLCO增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约

95%、约100%或超过100%。

[0126] 六分钟步行测试测量运动能力(步行距离、运动时的氧饱和度以及心率和血压)。

[0127] 高分辨率CT扫描提供对纤维化的结构程度(存在多少纤维化)的评估。更晚期的放射性纤维化与较差的结果相关。随着时间的推移,纤维化程度的增加也与较差的结果相关。

[0128] 与预后较差相关的其他因素包括高龄、性别、重度既往吸烟史、体重不足、肺动脉高压的发展和潜在疾病的恶化。IPF患者发生肺癌的风险也增加,这对预后有很大影响。

[0129] St.George呼吸问卷(SGRQ)是被设计为测定和量化慢性气流受限患者的健康相关健康状况的指标。已证明它与症状水平、疾病活动性和失能的既定测定值很好地相关(Jones等人,The St.George's Respiratory Questionnaire.Resp Med 1991;85(suppl B):2531;Jones等人,A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation.Am Rev Respir Dis 1992;145:1321-1327;Barr等人,American translation,modification,and validation of the St.George's Respiratory Questionnaire.Clin Ther.2000年9月,22(9):1121-45)。

[0130] SGRQ是自我进行的。SGRQ的第一部分(“症状”)评价症状,其包括咳嗽频率、痰液产生、喘息、呼吸困难以及呼吸困难或喘息发作的持续时间和频率。通过1个月、3个月或12个月的召回重复进行评价。第二部分有两个组分:“活动性”和“影响”。“活动性”部分涉及引起呼吸困难或由于呼吸困难而受限的活动性。“影响”部分涵盖了一些因素,包括对就业的影响、对健康的控制、恐慌、侮辱、药物需求、处方疗法的副作用、对健康的期望和日常生活的干扰。

[0131] 评分范围为0至100,分数越高指示限制越多。根据经验数据和对患者的访谈,4个单位的平均变化评分与轻度有效的治疗相关,8个单位的平均变化评分与中度有效的变化相关,12个单位的平均变化评分与非常有效的治疗相关(Jones PW.,Eur Respir J 1994,7:55-62;Jones PW.Eur Respir J.2002年3月,19(3):398-404)。

[0132] 在一些实施方案中,向患有肺纤维化的人施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物导致SGRQ评分降低。在一些实施方案中,SGRQ评分降低至少1个单位、至少2个单位、至少3个单位、至少4个单位、至少5个单位、至少6个单位、至少7个单位、至少8个单位、至少9个单位、至少10个单位、至少11个单位、至少12个单位或超过12个单位。

[0133] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于减缓肺纤维化患者的肺功能下降。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于减少肺纤维化患者的疾病恶化的频率。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于改善肺纤维化患者的存活。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于在肺纤维化患者中减缓肺功能下降、减少恶化的频率并改善存活。

[0134] 由于正常肺被瘢痕组织取代,肺交换气体并将气体输送到血液中的能力受损。如果累及足够的肺,则可导致血液的低氧水平。这被称为低氧血症或缺氧。血氧水平以两种方式测定。

[0135] 使用脉搏血氧计进行无创氧气测定。脉搏血氧计读取测定携带氧的血红蛋白的百分比的饱和度。正常值为96-100%。

[0136] 测定血液中氧气量的更准确的方法是使用动脉血气。这需要将针头刺入手腕动脉并取出几毫升血液。然后直接测量氧张力。

[0137] 在一些实施方案中,当静息、活动或睡眠时的饱和度小于88-89%时,向人施用氧气。静息氧饱和度通常高于运动氧饱和度。睡眠氧饱和度通常介于两者之间。

[0138] 经由鼻插管从罐或浓缩器输送氧气。通常的流速从每分钟2升开始,但可以根据需要增加。先进的输送系统如血氧计悬架(oximizer pendants)可以改善需要高流速的患者的氧气输送。

[0139] 在一些实施方案中,胃食管反流病(GERD)在IPF的发展进程中起作用。在一些实施方案中,酸抑制疗法与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。酸抑制疗法包括但不限于H2阻滞剂(例如西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁)和质子泵抑制剂(例如奥美拉唑)。

[0140] 在一些实施方案中,针对肺炎的疫苗接种与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。合适的疫苗包括但不限于多糖疫苗和缀合疫苗。目前最常用的多糖疫苗(PneumoVax)由来自23种血清型(1、2、3、4、5、6b、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F和33F)的纯化多糖组成。缀合疫苗由与白喉类毒素CRM197共价结合的荚膜多糖组成。缀合疫苗的一个实例是Prevnar 13。PneumoVax以间隔至少5年并与Prevnar间隔至少一年的2个剂量给予。Prevnar以一次性剂量给予。

[0141] 在一些实施方案中,肺康复与施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物组合进行。肺康复是专注于有氧和力量训练的结构化锻炼计划。

[0142] 在一些实施方案中,一种或多种咳嗽抑制药物与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。咳嗽可能是IPF最令人烦恼的症状之一。咳嗽的治疗包括但不限于祛痰药、镇咳药或止咳药、抗组胺药、减充血剂、类固醇、苯佐那酯、沙利度胺、大麻素、蜂蜜和糖浆。

[0143] 祛痰药包括但不限于乙酰半胱氨酸和愈创木酚甘油醚。

[0144] 镇咳药或止咳药包括但不限于可待因、福尔可定、右美沙芬、那可丁以及布他米酯。

[0145] 抗组胺药包括但不限于美吡拉明(吡拉明)、安他唑啉、苯海拉明、卡比沙明、多西拉敏、氯马斯汀、茶苯海明、非尼拉敏、氯苯那敏(扑尔敏)、右氯苯那敏、溴苯那敏、曲普利啶、西替利嗪、赛克利嗪、氯环利嗪、羟嗪、美克洛嗪、氯雷他定、地氯雷他定、异丙嗪、阿利马嗪(异丁嗪)、赛庚啶、阿扎他定、酮替芬、阿伐斯汀、阿司咪唑、西替利嗪、咪唑斯汀、特非那定、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、奥洛他定、左西替利嗪、非索非那定。

[0146] 减充血剂包括但不限于麻黄碱。

[0147] 类固醇包括但不限于倍他米松、强的松、阿氯米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、可的松、可的伐唑、地夫可特、脱氧皮质酮、地奈德、去羟米松、脱氧皮质酮、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯缩松、氟氢可的松、氟氢缩松、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可丁、氟可龙、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松/可的索、醋丙氢可的松、丙丁氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、强的松/泼尼松龙、利美索龙、替可的松、曲安西龙以及乌倍他索。

[0148] 大麻素包括但不限于大麻、马尔诺、屈大麻酚。

[0149] 在一些实施方案中,蜂蜜或糖浆使咳嗽缓和。

[0150] 在本文所述的另一实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种用于治疗呼吸病况的药剂共同施用。用于治疗呼吸病况的药剂包括但不限于支气管扩张剂(例如,拟交感神经药和黄嘌呤衍生物)、白三烯受体拮抗剂、白三烯形成抑制剂、白三烯调节剂、鼻充血减轻剂、呼吸酶、肺表面活性剂、抗组胺药(例如,美吡拉明(吡拉明)、安他唑啉、苯海拉明、卡比沙明、多西拉敏、氯马斯汀、茶苯海明、非尼拉敏、氯苯那敏(扑尔敏)、右氯苯那敏、溴苯那敏、曲普利啶、西替利嗪、赛克利嗪、氯环利嗪、羟嗪、美克洛嗪、氯雷他定、地氯雷他定、异丙嗪、阿利马嗪(异丁嗪)、赛庚啶、阿扎他定、酮替芬、阿伐斯汀、阿司咪唑、西替利嗪、咪唑斯汀、特非那定、氮草斯汀、左卡巴斯汀、奥洛他定、左西替利嗪、非索非那定)、粘液溶解剂、皮质类固醇、抗胆碱能药、镇咳药、镇痛药、祛痰药、沙丁胺醇、麻黄碱、肾上腺素、福莫特罗、奥西那灵、特布他林、布地奈德、环索奈德、地塞米松、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、曲安奈德、异丙托溴铵、伪麻黄碱、茶碱、孟鲁司特、扎鲁司特、安立生坦、波生坦、恩拉生坦、西他生坦、替唑生坦、伊洛前列素、曲罗尼尔、吡非尼酮、尼达尼布、5-脂氧合酶激活蛋白(FLAP)抑制剂、FLAP调节剂以及5-L0抑制剂。

[0151] 在本文所述的具体实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种抗炎剂共同施用。在某些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种另外的药剂共同施用,该药剂选自但不限于肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、支气管扩张剂、糖皮质激素、白三烯调节剂、肥大细胞稳定剂、黄嘌呤、抗胆碱能药、 β -2激动剂、FLAP抑制剂、FLAP调节剂或5-L0抑制剂。 β -2激动剂包括但不限于短效 β -2激动剂(例如,沙丁胺醇(舒喘宁)、左旋沙丁胺醇、特布他林、毗布特罗、丙卡特罗、奥西那灵、非诺特罗和双甲苯喘定甲磺酸盐)以及长效 β -2激动剂(例如,沙美特罗、福莫特罗、班布特罗和克仑特罗)。FLAP抑制剂和/或FLAP调节剂包括但不限于3-[3-叔丁基硫烷基-1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苄基]-5-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吲哚-2-基]-2,2-二甲基-丙酸、3-[3-叔丁基硫烷基-1-[4-(6-乙氧基-吡啶-3-基)-苄基]-5-(5-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-1H-吲哚-2-基]-2,2-二甲基-丙酸、MK-886、MK-0591、BAY-x1005、MN-001以及US 2007/0225285、US 2007/0219206、US 2007/0173508、US 2007/0123522和US 2007/0105866(每个均通过引用并入本文)中发现的化合物。糖皮质激素包括但不限于倍氯米松、布地奈德、环索奈德、氟替卡松和莫米松。抗胆碱能药包括但不限于异丙托溴铵和噻托溴铵。肥大细胞稳定剂包括但不限于色甘酸盐和奈多罗米。黄嘌呤包括但不限于氨茶碱、可可碱和茶碱。白三烯拮抗剂包括但不限于孟鲁司特、托鲁司特、普鲁司特和扎鲁司特。5-L0抑制剂包括但不限于齐留通、VIA-2291(ABT761)、AZ-4407和ZD-2138以及US 2007/0149579、W02007/016784中发现的化合物。

[0152] 在一个方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种用于治疗哮喘的药剂共同施用,该药剂包括但不限于:组合吸入剂(氟替卡松和沙美特罗口服吸入剂(例如Advair));吸入 β -2激动剂(沙丁胺醇吸入剂;沙丁胺醇雾化剂溶液;福莫特罗;异丙肾上腺素口服吸入剂;左旋沙丁胺醇;奥西那灵吸入剂;醋酸毗布特罗口服吸入剂;沙美特罗气雾剂吸入剂;沙美特罗粉末吸入剂;特布他林吸入剂);吸入皮质类固醇(倍氯米松口服吸入剂;布地奈德吸入溶液;布地奈德吸入剂;氟尼缩松口服吸入剂;氟替卡松吸入气雾剂;用于口服吸入的氟替卡松粉末;莫米松吸入粉末;曲安西龙口服吸入剂);白三烯调节剂(孟鲁

司特；扎鲁司特；齐留通）；肥大细胞稳定剂（色甘酸吸入剂；奈多罗米口服吸入剂）；单克隆抗体（奥马珠单抗）；口服 β -2激动剂（沙丁胺醇口服糖浆；沙丁胺醇口服片剂；奥西那林；特布他林）；支气管扩张剂（氨茶碱；胆茶碱；茶碱）。

[0153] 在一个方面，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种用于治疗变态反应的药剂共同施用，该药剂包括但不限于：抗组胺药和减充血剂组合（西替利嗪和伪麻黄碱；地氯雷他定和伪麻黄碱ER；非索非那定和伪麻黄碱；氯雷他定和伪麻黄碱）；抗阻胺药（氮卓斯汀鼻喷雾剂；溴苯那敏；溴苯那敏口服悬浮液；卡比沙明；西替利嗪；氯苯那敏；氯马斯汀；地氯雷他定；右氯苯那敏ER；右氯苯那敏口服糖浆；苯海拉明口服剂；非索非那定；氯雷他定；异丙嗪）；减充血剂（伪麻黄碱）；白三烯调节剂（孟鲁司特；孟鲁司特颗粒）；鼻抗胆碱能药（异丙托铵）；鼻皮质类固醇（倍氯米松鼻吸入剂；布地奈德鼻吸入剂；氟尼缩松鼻吸入剂；氟替卡松鼻吸入剂；莫米松鼻喷雾剂；曲安西龙鼻吸入剂；曲安西龙鼻喷雾剂）；鼻减充血剂（去氧肾上腺素）；鼻肥大细胞稳定剂（色甘酸鼻喷雾剂）。

[0154] 在一个方面，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种用于治疗慢性阻塞性肺病（COPD）的药剂共同施用，该药剂包括但不限于：抗胆碱能药-异丙托溴铵口服吸入剂；组合吸入剂（沙丁胺醇和异丙托铵（例如Combivent、DuoNeb））；氟替卡松和沙美特罗口服吸入剂（例如Advair）；皮质类固醇（地塞米松片剂；醋酸氟氢可的松；氢化可的松片剂；甲泼尼龙；泼尼松龙液体；泼尼松口服剂；曲安西龙口服剂）；吸入 β -2激动剂（沙丁胺醇吸入剂；沙丁胺醇雾化剂溶液；福莫特罗；异丙肾上腺素口服吸入剂；左旋沙丁胺醇；奥西那灵吸入剂；醋酸吡布特罗口服吸入剂；沙美特罗气雾剂吸入剂；沙美特罗粉末吸入剂；特布他林吸入剂）；吸入皮质类固醇（倍氯米松口服吸入剂；布地奈德吸入溶液；布地奈德吸入剂；氟尼缩松口服吸入剂；氟替卡松吸入气雾剂；用于口服吸入的氟替卡松粉末；曲安西龙口服吸入剂）；粘液溶解剂（愈创木酚甘油醚）；口服 β -2激动剂（沙丁胺醇口服糖浆；沙丁胺醇口服片剂；奥西那灵；特布他林）；支气管扩张剂（氨茶碱；胆茶碱；茶碱）。

[0155] 在一个实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与吸入皮质类固醇共同施用。

[0156] 在一些实施方案中，免疫抑制剂与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。免疫抑制剂包括但不限于泼尼松和硫唑嘌呤。

[0157] 在一些实施方案中，低剂量泼尼松与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。

[0158] 在一些实施方案中，N-乙酰半胱氨酸（NAC）与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用。

[0159] 在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与另一可用于治疗肺纤维化的治疗剂如IPF共同施用。在一些实施方案中，可用于治疗肺纤维化的治疗剂如IPF包括减缓肺功能随时间下降的药剂。减缓肺功能随时间下降的治疗剂包括但不限于吡非尼酮和尼达尼布。想到另外的治疗剂，如伊马替尼和其他酪氨酸激酶抑制剂、PBI-4050、重组五聚环蛋白-2/SAP（PRM-151）、气雾剂IFN- γ 、CTGF活性抑制剂（FG-3019）、LPA受体拮抗剂（BMS-986020、SAR100842）、自分泌运动因子抑制剂（GLPG-1690、PAT-409）、半乳凝素-3抑制剂（TD 139）、泰鲁司特（MN-001）、整合蛋白拮抗剂（STX-100/BG00011、GSK3008348）、PI3K抑制剂（GSK2126458）、JNK抑制剂（CC-90001）、ROCK抑制剂（KD025）、抗IL-13化合物

(Tralokinumab、来金珠单抗(Lebrikizumab)、QAX-576)、CCL2拮抗剂(CNT0888)、CCR2拮抗剂(Cenicriviroc)、抗CD20化合物(利妥昔单抗)、抗凝剂(达比加群)、胶原蛋白V治疗剂(IW001)和ASK1抑制剂(GS4997)。

[0160] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与吡非尼酮联合使用。在一些实施方案中,吡非尼酮与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用,最大日剂量至多为2,403mg。

[0161] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与尼达尼布联合使用。在一些实施方案中,尼达尼布与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用,最大日剂量至多为300mg。

[0162] 这类组合的单独的化合物在分开或组合的药物制剂中顺序或同时施用。在一个实施方案中,单独的化合物将在组合的药物制剂中同时施用。本领域技术人员将会理解适当剂量的已知治疗剂。

[0163] 本文提及的组合方便地呈现为以药物组合物的形式与药学上可接受的稀释剂或载体一起使用。

[0164] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于患有肺纤维化的成年人。在一些实施方案中,该肺纤维化是IPF。在一些实施方案中,该成年人>18岁、>20岁、>25岁、>30岁、>35岁、>40岁、>45岁、>50岁、>55岁、>60岁、>65岁、>70岁、>75岁、>80岁或>85岁。在一些实施方案中,该成年人的年龄为30至85岁、35至85岁、40至85岁、45至85岁或40至80岁。

[0165] 受特发性肺纤维化影响的成年男性多于女性。在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于患有肺纤维化的成年男性。

[0166] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于患有ILD的人类儿童。人类儿童≤18岁。与2至18岁的儿童相比,0至2岁儿童的慢性ILD显示出不同一系列的状况。影响气道的遗传和发育病症更可能发生在0至2岁的儿童中。2岁以后,child病往往有点类似于在成年人中的IPF(即更加纤维化)。还有一部分婴儿具有导致儿童间质性肺病的隐性ABCA3突变。

[0167] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于患有ILD的人类儿童,其中该人类儿童是≤18岁、0至<2岁或≥2至≤18岁。

[0168] 肺泡蛋白沉积症(PAP)

[0169] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防肺泡蛋白沉积症(PAP)中的用途。肺泡蛋白沉积症(PAP)是在肺泡内发生肺表面活性物质磷脂和蛋白质组分的异常积累,从而干扰气体交换的肺病。PAP可以以原发形式发生,或者在恶性肿瘤(尤其是髓样白血病)、肺部感染或环境暴露于粉尘或化学物质的情况下继发发生。也已认识到罕见的家族形式,提示在一些情况下存在遗传组分。

[0170] 在一些实施方案中,LOXL2在PAP组织中表达,但不在正常肺组织中表达。在一些实施方案中,LOXL2有助于PAP的发展。

[0171] 认识到两种形式的PAP:(1)原发性(特发性)和(2)继发性(由于肺部感染;血液系统恶性肿瘤;以及吸入矿物粉尘如二氧化硅、氧化钛、铝和杀虫剂)。血液系统恶性肿瘤和AIDS患者的PAP发病率增加,提示与免疫功能障碍有关。

[0172] PAP的肺泡充满蛋白质物质,其经过广泛分析被确定为由脂质和表面活性物质相关蛋白A、B、C和D(SP-A、SP-C、SP-D)组成的正常表面活性物质。有证据表明,表面活性物质的产生或被肺泡巨噬细胞和粘液纤毛提肌的清除的稳态机制存在缺陷。已证明在PAP与巨噬细胞成熟受损之间存在明确的关系。

[0173] 男性的发病率是女性的4倍。患者通常在20-50岁时出现症状。

[0174] PAP患者通常表现为逐渐出现症状,包括但不限于持续性干咳(或痰少量产生)、进行性呼吸困难、疲劳和不适、体重减轻、间歇性低热和/或盗汗、胸膜炎性胸痛、发绀和咯血。

[0175] PAP的病因不明。原因可包括吸入二氧化硅粉尘(急性硅肺蛋白沉积症)、暴露于杀虫剂、铝尘、二氧化钛和其他无机粉尘、血液系统恶性肿瘤、骨髓病症、赖氨酸尿性蛋白耐受不良、HIV感染(AIDS)、来氟米特-病例报告和改善疾病的抗类风湿性关节炎疗法。差异可包括过敏性肺炎、肺癌、非小细胞肺癌、燕麦细胞肺癌(小细胞)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)肺炎、肺水肿和心原性结节病。

[0176] PAP没有特定的疗法。连续全肺灌洗是医护标准。PAP的管理取决于疾病的进展、共存的感染和生理损害的程度。PAP的医护标准是通过全肺灌洗(通常重复进行)机械去除脂蛋白物质。在历史上,患者曾经用全身性类固醇、粘液溶解剂(气雾剂)和蛋白酶(气雾剂)治疗,但没有取得多大成功。在继发性PAP中,也需要对潜在原因进行适当的治疗。先天性PAP对肺移植反应良好。

[0177] 肺移植是先天性PAP患者和终末期间质性纤维化患者的首选治疗。主要并发症是星型诺卡菌(*N. asteroides*)、卡氏肺囊虫和/或鸟-胞内分枝杆菌(*Mycobacterium avium-intracellulare*)的肺部感染。肺纤维化也可并发PAP。

[0178] 肝病

[0179] 赖氨酰氧化酶样2(LOXL2)在纤维化人肝组织中表达,其中它进行胶原蛋白和其他基质组分的交联,从而导致硬度增加、病理性成纤维细胞的激活以及基质重塑和纤维发生的动态过程。LOXL2在来自不同病因的人类疾病的纤维化肝组织中表达,这些病因除了小鼠硬化性胆管炎模型之外,还包括丙型肝炎感染、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、威尔逊病和原发性胆汁性肝硬化。

[0180] 慢性肝病以诸如纤维化和脂肪变性等多种方式影响肝组织。

[0181] 对肝脏的任何慢性攻击都会引起炎症,然后导致在肝脏中形成纤维性瘢痕组织,从而产生肝纤维化。因此,这种纤维化是将会替代受损肝细胞的瘢痕形成过程。这种纤维化的程度可以不同,并且以几个阶段来描述。正常肝脏处于F0与F1之间的阶段,F2期表示轻度纤维化,F3期表示重度纤维化。当整个肝脏存在瘢痕组织时,以F4期定义“肝硬化”。

[0182] 纤维化在解剖学上和功能上都破坏了肝脏的结构。当纤维化达到肝硬化阶段时,它最初是完全无症状的;这是代偿性肝硬化阶段,即并非并发的。然后肝硬化失代偿,并出现肝脏并发症。肝脏并发症包括但不限于继发于肝纤维化的门静脉高压(这会阻碍静脉循环并导致门静脉压力升高)、腹水(在可能被感染的腹腔内形成液体渗出物)、黄疸、肝性脑病(对应于由未被肝脏分解的毒素累积导致的神经系统病症)、肝脏的原发癌(这是最后的并发症,并且也可以称为肝细胞癌)。

[0183] 纤维化程度是重要的预后参数。纤维化程度是影响诊断和关于疗法的决定的一个因素,并且也是跟踪疾病进展和疗法有效性的标准。

[0184] 肝脏脂肪变性是肝脏中脂肪的积累,其形成“脂肪肝”。它对应于肝细胞中脂质(甘油三酯)的积累,并且可并发酒精中毒或代谢性病症,如2型糖尿病、肥胖和血脂异常。这样的脂肪变性可以是单独的,从而使其成为纯脂肪变性,或者与肝炎相关,使其成为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。脂肪变性和NASH形成非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。这些通常是无症状的病况,但由于超重患者数目的日益增加,它们目前正变得越来越普遍。

[0185] 在一些情况下,脂肪变性可发展成可导致肝硬化的纤维化。

[0186] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防肝脏疾病或病况中的用途。在一些实施方案中,是诸如纤维化肝脏疾病或病况或肝纤维化,例如任何肝纤维化,而无论是否存在潜在肝病。肝纤维化和与纤维化相关的肝病包括但不限于丙型肝炎病毒(HCV)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝纤维化和门静脉高压,还可包括原发性胆汁性肝硬化(PBC)、自身免疫性肝炎、酒精性肝硬化、 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症、遗传性血色病、威尔逊病、乙型肝炎病毒(HBV)以及HIV相关脂肪性肝炎和肝硬化,以及相关的病况如慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和自身免疫性肝炎。在一些实施方案中,该疾病或病况是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)或原发性硬化性胆管炎(PSC)。在一些实施方案中,该疾病或病况是急性或慢性的病毒性肝炎疾病或病况。示例性疾病和病况包括具有或没有HCV感染相关或HBV感染相关肝损伤的丙型肝炎病毒(HCV)、乙型肝炎病毒(HBV)。因此,所提供的方法包括用于肝病(如病毒性肝炎)患者的抗纤维化疗法的方法。在一些方面,该肝病是代偿性肝病。在其他方面,它是失代偿的肝病,如与腹水、食道静脉曲张、脑病和/或黄疸相关的肝病。

[0187] 肝纤维化与许多肝病的病理学相关,并且可能作为慢性肝损伤的创伤愈合反应的一部分而发生,其作为血色病、威尔森病、酒精中毒、血吸虫病、病毒性肝炎、胆管阻塞、暴露于毒素和代谢性病症的并发症发生。肝纤维化以可以与正常肝脏中的情况定性区分开的细胞外基质的积累为特征。如果不加以控制,肝纤维化进展为肝硬化(根据存在包裹的结节来定义)、肝功能衰竭和死亡。由于包括寄生虫和病毒感染(例如乙型肝炎病毒(HBV)、HCV、人类免疫缺陷病毒(HIV)、血吸虫病)在内的来源或来自饮酒的长期压力对肝脏的慢性损伤通常导致肝脏的重塑,这可能是为了包裹受损区域并保护剩余的肝脏组织免受损伤。(Li和Friedman, Gastroenterol. Hepatol. 14:618-633, 1999)。肝纤维化导致细胞外基质变化,包括总胶原蛋白含量增加3-10倍和用高密度基质取代低密度基底膜,这损害肝细胞、肝星状细胞和内皮细胞的代谢和合成功能。肝星状细胞(HSC)激活是导致肝纤维化的中心事件。HSC的激活蕴含两个步骤:起始(“炎症前阶段”)和持续,该持续阶段还涉及几种变化:增殖、趋化性、纤维发生、收缩性、基质降解、类视黄醇丢失、WBC化学吸引剂和细胞因子释放(Girogescu, M., Non-invasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis, J. Gastrointestin. Liver Dis., 15(2):149-159 (2006))。

[0188] 肝实质中胶原蛋白的逐渐积累是慢性肝病的最终共同途径。这种纤维化的逐渐积累最终可导致肝硬化和终末期肝病。LOXL2表达在病变肝组织中增加。

[0189] 在肝损伤期间,HSC经历从富含类视黄醇的周细胞样细胞向成肌纤维细胞样细胞的转化,该过程被称为激活。高度激活的HSC在形态学上与成肌纤维细胞无法区分。

[0190] 激活的HSC表达胶原蛋白I和其他细胞外基质基因，并且定量地是在纤维化期间累积的基质的主要来源。在激活期间，HSC进入细胞周期，结果是肝基质积累是HSC基因表达变化与HSC数目总体增加的结果。

[0191] 从肝纤维化中恢复与过量的肝基质的重塑相关，这种重塑导致接近正常肝脏结构的恢复。该恢复过程的一个要素是激活的HSC的凋亡。

[0192] 针对肝纤维化的治疗策略包括去除潜在的原因（例如，毒素或感染原）、抑制炎症（使用例如皮质类固醇、IL-1受体拮抗剂或其他药剂）、下调星状细胞激活（使用例如 γ 干扰素或抗氧化剂）、促进基质降解或促进星状细胞凋亡。需要解决潜在的生化过程，而不是仅抑制炎症的治疗。所提供的方法的实施方案满足了这种需求。

[0193] 在一些实施方案中，用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗肝纤维化的方案包括去除纤维化的潜在原因（如果已知）、抑制炎症、下调星状细胞激活、促进基质降解、促进星状细胞凋亡或其组合。

[0194] 存在许多提供肝纤维化程度和严重程度的定量评估的标准化评分系统。其中包括METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig和Ishak评分系统。基于METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig和Ishak评分系统中的任何系统，患有肝纤维化的个体包括具有任何程度或严重程度的肝纤维化的个体。

[0195] METAVIR评分系统基于对肝脏活检的各种特征的分析，包括纤维化（门静脉纤维化、小叶中心纤维化和肝硬化）；坏死（碎片状坏死和小叶坏死、嗜酸性收缩和气球样变性）；炎症（门束炎症、门静脉淋巴聚集、门静脉炎症分布）；胆管改变；以及Knodell指数（门静脉周围坏死、小叶坏死、门静脉炎症、纤维化和整体疾病活动性的评分）。METAVIR系统中每个阶段的定义如下：评分：0-无纤维化；评分：1-门束的星状扩大但无隔膜形成；评分：2-门束扩大，罕有隔膜形成；评分：3-多个隔膜，无肝硬化；评分：4-肝硬化。

[0196] Knodell评分系统（也称为组织学活动性指数）基于四类组织学特征的评分对标本进行分类：I. 门静脉周围和/或桥接坏死；II. 小叶内变性和局灶性坏死；III. 门脉炎症；IV. 纤维化。在Knodell分期系统中，评分如下：评分：0，无纤维化；评分：1，轻度纤维化（纤维性门静脉扩张）；评分：2，中度纤维化；评分：3，重度纤维化（桥接纤维化）；评分：4，肝硬化。评分越高，肝组织损伤越严重。在一些实施方案中，评分包括分析整体Knodell坏死性炎症指数和/或其单独的组分，如Knodell炎症评分和/或坏死评分。

[0197] 在Scheuer评分系统中，评分如下：评分：0-无纤维化；评分：1-扩大的纤维化门束；评分：2-门静脉周围隔膜或门静脉-门静脉隔膜，但结构完整；评分：3-纤维化伴结构扭曲，但无明显肝硬化；评分：4-可能或确定的肝硬化。

[0198] 在Ishak评分系统中，第0期-无纤维化；第1期-一些门静脉区域的纤维扩张，有或没有短纤维隔膜；第2期-大多数门静脉区域的纤维扩张，有或没有短纤维隔膜；第3期-大多数门静脉区域的纤维扩张，偶尔有门静脉-门静脉（P-P）桥接；第4期-门静脉区域的纤维扩张，有明显的桥接（P-P）以及门静脉-中心（P-C）；第5期-明显的桥接（P-P和/或P-C），偶有结节（不完全肝硬化）；第6期-可能或确定的肝硬化。

[0199] 在一些方面，通过确定终末期肝病模型（MELD）评分来评估肝病或纤维化。在一些方面，该方法预测或确定该个体具有或至少具有特定MELD评分或该个体具有或至少具有特定MELD评分的可能性。

[0200] 在一些方面,所述肝病是代偿性的或失代偿的肝病。例如,失代偿的肝病可能与腹水、食道静脉曲张、脑病和/或黄疸相关。

[0201] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗肝纤维化中的用途。在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗NASH患者的肝纤维化中的用途。在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗PSC患者的肝纤维化中的用途。

[0202] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗人类继发于NASH的肝纤维化中的用途。在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗人的晚期肝纤维化(但不是继发于NASH的肝硬化)中的用途。在一些实施方案中,治疗包括无事件存活(EFS)的增加。EFS是进展为肝硬化前的时间。在一些实施方案中,患有肝纤维化的成年人具有由NASH引起的慢性肝病和根据肝脏活检的Ishak评分而确定的第3-4期纤维化。在一些实施方案中,患有晚期肝纤维化的成年人具有由NASH引起的慢性肝病和根据肝脏活检的Ishak评分而确定的第3-4期纤维化。

[0203] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在预防肝纤维化进展中的用途。在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在预防原发性硬化性胆管炎(PSC)受试者的肝纤维化进展中的用途。在一些实施方案中,该受试者是患有慢性胆汁淤积性肝病的成年受试者(年龄 ≥ 18 岁)。

[0204] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗由NASH引起的肝硬化中的用途。

[0205] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗由NASH引起的代偿性肝硬化中的用途。

[0206] 在一些实施方案中,治疗包括逆转由NASH引起的肝硬化、纤维化的消退、肝静脉压力梯度(HVPG)的降低和/或无事件存活(EFS)的增加。EFS是到首次与肝脏相关的事件或死亡前的时间。肝脏相关事件包括以下任何事件:肝移植、肝移植资格(MELD ≥ 15)、指示肝功能失代偿的事件、食管静脉曲张出血、腹水、肝性脑病、在无既往静脉曲张的受试者中新诊断出静脉曲张。

[0207] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗感染病毒的人的肝纤维化中的用途。在一些实施方案中,该病毒是人类免疫缺陷病毒(HIV)或丙型肝炎(HCV)或HIV/HCV共感染。

[0208] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗NASH中的用途。

[0209] 在肝纤维化模型中,用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗显著减少了纤维化,如通过Picrosirius红(胶原蛋白)阳性染色的面积分数所评估的,而rAB0023仅示出减少的趋势。

[0210] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂联合用于治疗哺乳动物肝病的用途。在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂联合用于治疗哺乳动物肝病的用途,其中该第二治疗剂选自PPAR激动剂、肠降血糖素、Glut2-I、FXR激动剂、抗氧化剂、GLP-1调节剂、SGLT-2抑制剂、胆汁酸、胱天蛋白酶蛋白酶抑制剂、ACC抑制剂、合成脂肪酸/胆汁酸缀合物、

双重CCR2/CC5拮抗剂、免疫调节剂、Sirtuin兴奋剂、脂肪酸抑制剂、DGAT1抑制剂、CD3抗原、PDE-4调节剂、AMPK兴奋剂、ROCK2抑制剂、ASBT抑制剂、ASK1抑制剂、JNK抑制剂、TLR-4拮抗剂、THR β 激动剂、组织蛋白酶B抑制剂、半乳凝素-3调节剂、抗miR-21化合物及其组合。

[0211] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂联合用于治疗哺乳动物肝病的用途,其中该第二治疗剂选自PPAR激动剂(例如,Saroglitazar、毗格列酮GFT 505)、肠降血糖素、Glut2-I、FXR激动剂(例如,fexaramine、PX 102、PX 104、奥贝胆酸(OCA)、鹅去氧胆酸(CDCA)、GW4064、WAY-362450(FXR-450或XL335))、抗氧化剂(例如半胱氨酸消耗剂、维生素E、RP103、Mitoquinone)、GLP-1调节剂(例如,利拉鲁肽)、SGLT-2抑制剂(例如,依碳酸瑞格列净(rennogliflozin etabonate))、胆酸(例如,熊去氧胆酸)、胱天蛋白酶蛋白酶抑制剂(例如,恩利卡生二十碳五烯酸乙酯)、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、ACC抑制剂(例如NDI-010976)、合成脂肪酸/胆汁酸缀合物(例如,Ararrichol)、双重CCR2/CC5拮抗剂(例如,Cenicriviroc)、免疫调节剂(例如,IMM 124E)、Sirtuin兴奋剂(例如,MB 12065)、脂肪酸抑制剂(例如,Oltilipraz)、DGAT1抑制剂(例如,Pradigastat)、CD3抗原(例如,TRX 318)、PDE-4调节剂(例如,Roflurnilast)、AMPK激活剂(例如,MB 11055)、ROCK2抑制剂(例如,KD 025)、ASBT抑制剂(例如,SHP 626)、ASK1抑制剂(例如,GS-4997)、TLR-4拮抗剂(例如,JKB-121)、THR β 激动剂(例如,MGL-3195)、组织蛋白酶B抑制剂(例如,SHP 626、VB γ -376)、半乳凝素-3调节剂(例如,GR MD 02、LGPC-1010)、NC 101、DUR-928、DWP-10292、抗miR-21化合物(RG-012)及其组合。

[0212] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂联合用于治疗哺乳动物肝病的用途,其中该第二治疗剂是PPAR(α , γ)激动剂或PPAR(α , δ)激动剂。

[0213] 肾纤维化

[0214] 在一些实施方案中,所述疾病或病况是肾纤维化或与肾纤维化相关。与肝纤维化一样,肾纤维化可由肾脏的各种疾病和损伤引起。这样的疾病和损伤的实例包括慢性肾病、代谢综合征、膀胱输尿管反流、肾小管间质性肾纤维化、IgA肾病、糖尿病(包括糖尿病肾病)、奥尔波特综合征、HIV相关肾病、所导致的肾小球肾炎(GN),包括但不限于局灶性节段性肾小球硬化和膜性肾小球肾炎,膜毛细血管型GN和所导致的间质性纤维化和肾小管萎缩(IFTA),包括但不限于急性肾损伤(AKI)后的恢复、急性梗阻性肾病和药物诱发的纤维化。

[0215] 已公认代谢综合征是一组异常,包括糖尿病标志,如胰岛素抵抗,以及中枢性或内脏性肥胖和高血压。在几乎所有情况下,葡萄糖的失调导致刺激细胞因子释放和上调细胞外基质沉积。促成慢性肾病、糖尿病、代谢综合征和肾小球肾炎的其他因素包括高脂血症、高血压、高血糖和蛋白尿,所有这些都导致肾脏的进一步损伤并进一步刺激细胞外基质沉积。因此,无论主要原因如何,对肾脏的损伤可导致肾纤维化和伴随的肾功能丧失。(Schena,F. 和Gesualdo,L., Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy, J.Am.Soc.Nephrol., 16:S30-33 (2005); Whaley-Connell,A. 和Sower,J.R., Chronic Kidney Disease and the Cardiometabolic Syndrome, J.Clin.Hypert., 8 (8) :546-48 (2006))。

[0216] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂联合用于治疗哺乳动物肾病的用途,其中该第二治疗剂选自抗高血压剂,包括但

不限于血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和钙通道阻滞剂、钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂/格列净类药物(gliflozin)(例如恩格列净(empagliflozin)或卡格列净(canagliflozin))、利尿剂(噻嗪类利尿剂)或糖尿病肾病研究中的新型疗法如PKC抑制剂(例如,芦布妥林)、内皮素受体拮抗剂(阿曲生坦)、别嘌呤醇(黄嘌呤氧化酶)、类固醇盐皮质激素受体拮抗剂(例如finerenone)、抗AGE疗法(例如PYR-311)、Janus激酶抑制剂(例如巴瑞替尼(baricitinib))、DPP-4抑制剂(格列汀类药物,如沙格列汀、维格列汀、利格列汀或西格列汀)、GLP1受体拮抗剂(例如利拉鲁肽或度拉糖肽(dulaglutide))、抗炎剂如己酮可可碱。在一些实施方案中,该哺乳动物正在接受透析。在一些实施方案中,该哺乳动物没有在接受透析。

[0217] 如图6a所示,赖氨酰氧化酶样-2有助于奥尔波特肾病进展。在该肾纤维化模型中,用化合物I治疗显著降低了肾小管间质性纤维化以及肾小球硬化。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗肾病。在一些实施方案中,该肾病是肾纤维化。在一些实施方案中,该肾病是奥尔波特肾病。在一些实施方案中,该肾病是慢性肾病。

[0218] 骨髓纤维化

[0219] 在一些实施方案中,所述疾病或病况是骨髓纤维化或与骨髓纤维化相关。原发性骨髓纤维化的致病过程涉及原发性巨核细胞相关的(weighted)克隆性骨髓增生和包括骨髓纤维化、骨硬化、血管发生和髓外造血在内的副肿瘤性间质反应。骨髓反应包括细胞外基质蛋白如纤维状胶原蛋白的过度沉积、细胞过少、骨髓成纤维细胞的激活和募集、产生过量的细胞因子和生长因子以及导致造血能力降低的其他变化。继发性骨髓纤维化可由真性红细胞增多症或原发性血小板增多症引起。

[0220] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗骨髓纤维化中的用途。

[0221] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗原发性的、真性红细胞增多症后的或原发性血小板增多症后的骨髓纤维化中的用途。在一些实施方案中,治疗包括降低骨髓纤维化评分、临床改善、部分缓解或完全缓解。

[0222] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物单独使用或与鲁索替尼联合使用。

[0223] 硬皮病

[0224] 硬皮病或系统性硬化症是病因未知的潜在致命性自身免疫疾病,其特征在于用目前可用的药理疗法很难治愈的进行性多器官纤维化。系统性硬化症被认为是由组织损伤引发的,认为响应于组织损伤的失调的创伤愈合过程有助于纤维化的发展。与健康受试者相比,硬皮病患者的血浆LOXL2浓度增加(图9)。

[0225] 在一些实施方案中,本文公开了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗硬皮病中的用途。硬皮病有两种主要形式:局限性系统性硬化症(也称为硬斑病或皮肤硬皮病)和弥漫性系统性硬化症。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗局限性系统性硬化症。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗弥漫性系统性硬化症。

[0226] 在一些情况下,硬皮病在家族中遗传。因此,在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物预防性地施用于其中至少一个家族成员已被诊断为患有硬皮

病的家族的无症状成员。

[0227] 在一些实施方案中,硬皮病是另一疾病或病况的表现。在被诊断为患有其他疾病或病况的这样的个体中,预防性地施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以预防硬皮病的发作。

[0228] 如本文所用,“局限性系统性硬皮病”是指以皮肤和皮下组织由于过度胶原蛋白沉积而增厚和硬化为特征的病症。它通常伴有以下状况:钙质沉着症、雷诺现象、食管功能障碍、指端硬化和毛细血管扩张。另外,患有局限性系统性硬化症的个体可能出现肺动脉高压。

[0229] 如本文所用,“弥漫性系统性硬皮病”是指以皮肤和皮下组织由于过度胶原蛋白沉积而增厚和硬化为特征的皮肤和内脏的病症。在某些情况下,弥漫性系统性硬皮病伴有雷诺现象和钙质沉着症。

[0230] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防哺乳动物中的任何一种以下疾病:局限性皮肤硬皮病、局限性硬斑病、硬斑病-硬化萎缩苔藓重叠、泛发性硬斑病、特发性皮肤萎缩(atrophoderma of Pasini and Pierini)、全硬化(pansclerotic)硬斑病、深部硬斑病、线性硬皮病、系统性硬皮病、CREST综合征、指端硬化、系统性硬化症、进行性系统性硬化症。

[0231] 在一些实施方案中,施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以治疗或预防迪皮特朗病。迪皮特朗病是这样的疾病,其中手掌皮肤下的组织变厚且变短,使得连接到手指的肌腱不能自由移动。迪皮特朗病由手掌筋膜的异常纤维化引起。

[0232] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于哺乳动物以治疗或预防包膜挛缩。包膜挛缩是免疫系统对异物的异常应答。当将乳房植入物或任何其他异物(如人工关节假体)放置于体内时,身体在其周围形成内衬。包膜挛缩以在异物周围形成胶原纤维囊为特征。在某些情况下,包膜挛缩是由对乳房植入物和人工关节假体的异常免疫应答引起的。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在隆乳之前、期间或同时施用。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在植入人工关节之前、期间或同时施用。

[0233] 在一些实施方案中,施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以治疗皮肤辐射综合征。如本文所用,“皮肤辐射综合征”是指皮肤和皮肤附属物对显著水平的电离辐射的病理生理反应。在某些情况下,患有皮肤辐射综合征的个体表现出异常的皮肤纤维化。在一些实施方案中,本文公开的制剂用于治疗皮肤辐射综合征,其中有需要的个体呈现出不期望/异常的皮肤纤维化。

[0234] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于哺乳动物以治疗瘢痕形成。如本文所用,瘢痕形成是指瘢痕的形成。在一个方面,瘢痕是增生性瘢痕或瘢痕疙瘩,或由痤疮引起的瘢痕。在某些情况下,瘢痕是由胶原蛋白过量产生引起的纤维组织区域。在某些情况下,创伤愈合包括成纤维细胞向损伤部位的迁移。在某些情况下,成纤维细胞沉积胶原蛋白。在某些情况下,成纤维细胞在创伤部位沉积过量的胶原蛋白,从而导致疤痕。

[0235] 在一些实施方案中,瘢痕形成由创伤(例如,手术)引起。在一些实施方案中,本文公开的制剂在手术之前、之后或同时施用。

[0236] 在一些实施方案中,瘢痕由烧伤引起。在一些实施方案中,在个体进行烧伤治疗时施用本文公开的制剂。

[0237] 在一些实施方案中,本文公开的制剂在瘢痕修复程序之前、之后或同时施用。

[0238] 眼纤维化

[0239] 在健康的眼组织中,赖氨酰氧化酶活性存在于玻璃体、虹膜、睫状体、晶状体、脉络膜、视网膜色素上皮和视网膜中。大多数致盲眼病与由血管渗漏和纤维化引起的眼组织结构的破坏相关(Friedlander M.Fibrosis and diseases of the eye.J Clin Invest.2007;117:576-586)。进行性纤维化不仅与青光眼的发病机理相关,还可能是手术治疗降低IOP的结果。手术失败确实以术后过度的创伤愈合反应以及随后的瘢痕形成为特征。

[0240] 在兔青光眼手术模型中,用抑制性单克隆抗体靶向LOXL2减少了病理性血管发生、炎症和纤维化。(Van Bergen T,Marshall D,Van de Veire S,等人The role of LOX and LOXL2in scar formation after glaucoma surgery.Invest Ophthalmol Vis Sci.2013; 54:5788-5796)。同样,在CNV相关的AMD动物模型中,靶向LOXL2减少了血管发生和炎症以及纤维化(Van Bergen等人The role of LOX and LOXL2in the pathogenesis of an experimental model of choroidal neovascularization.Invest Ophthalmol Vis Sci.2015;56:5280-5289)。

[0241] 在一些实施方案中,LOXL2有助于眼组织中的创伤愈合反应。

[0242] 在一些情况下,角膜瘢痕形成是由角膜损伤(磨损、撕裂、烧伤或疾病)引起的。表面磨损透明地愈合,且不会留下疤痕。更深的磨损和溃疡/撕裂导致角膜组织的损失,该角膜组织被瘢痕组织取代。透明角膜中新血管的增生有助于愈合过程。异常的创伤愈合导致视力丧失。

[0243] 在一些实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于哺乳动物以减少或抑制成纤维细胞的增殖和/或增加与眼睛纤维化病症、炎症和/或增生性病症相关的成纤维细胞的凋亡。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物减少、改善或抑制眼组织中的纤维化和/或异常创伤愈合。

[0244] 在另一方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于改善由角膜手术如激光辅助原位角膜磨削术(LASIK)或白内障手术引起的角膜敏感性降低、由角膜变性引起的角膜敏感性降低以及由此引起的干眼症状。

[0245] 在又一方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于减少、改善或抑制眼组织(例如,角膜或视网膜)的异常创伤愈合和/或瘢痕形成。在一些情况下,瘢痕形成是例如角膜炎(例如由单纯疱疹或梅毒引起的炎症)等疾病的后果。在一些情况下,外科手术,包括例如角膜植入、角膜移植、小梁切除术和/或放射辅助眼部手术,诱发角膜瘢痕形成。在某些情况下,角膜损伤是由激光辅助原位角膜磨削术(LASIK)引起的。在一些情况下,角膜瘢痕形成是由角膜溃疡引起的。在某些情况下,眼后段的增生膜诱发破坏纤维组织的沉积及随后产生瘢痕组织。在一些情况下,视网膜变薄和瘢痕形成是由于慢性黄斑囊样水肿(慢性CME)引起的视网膜结构变化所致的。在某些情况下,早产儿视网膜血管的无序生长导致瘢痕形成和/或视网膜脱离(早产儿视网膜病变(ROP))。在一些情况下,由于湿性年龄相关性黄斑变性(湿性AMD)引起的异常血管生长(脉络膜新生血管化)造成的出血、渗漏和瘢痕形

成导致对光感受器的不可逆损伤，并且在不予治疗的情况下导致快速视力丧失。

[0246] 在一些实施方案中，用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗的、与眼组织异常创伤愈合和/或瘢痕形成相关的病症的实例是青光眼滤过手术后导致滤泡(小梁切除术)失败的巩膜纤维化、翼状胬肉(包括术后创伤愈合/瘢痕形成)、白内障(手术后瘢痕形成)、角膜瘢痕形成、与眼瘢痕性类天疱疮相关的瘢痕形成、青光眼滤过手术(小梁切除术)、与人工角膜程序相关的纤维化、湿性年龄相关性黄斑变性伴新生血管化和中心凹增厚、糖尿病视网膜病伴视网膜水肿(和新生血管化)、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、预防和治疗与光凝固术相关的黄斑增厚、早产儿视网膜病变(ROP)、(原发性)视网膜脱离、慢性视网膜黄斑水肿、慢性囊样黄斑水肿、术后黄斑水肿、与遗传性视网膜疾病相关的黄斑水肿。

[0247] 耳纤维化

[0248] 在一些实施方案中，所述疾病或病况是耳纤维化或与耳纤维化相关。与肝纤维化一样，耳纤维化可由耳朵的各种疾病和损伤引起。纤维化可发生在中耳和内耳。中耳炎症可导致内侧管纤维化，并且其以骨性外耳道中形成纤维化组织为特征(Ishii, Fluid and Fibrosis in the Human Middle Ear, Am. J. Otolaryngol, 1985;6:196-199)。内耳的纤维化包括观察到由膜增厚引起的血管纹功能障碍的病症。这些疾病包括奥尔波特综合征、狼疮和糖尿病。IV型胶原蛋白病症(如奥尔波特综合征患者所见)与感觉神经性听力损失、结缔组织的结构变化和内耳的微观力学有关。已在奥尔波特综合征小鼠模型中对基底膜形态进行了详细评估，其显示出血管纹基底膜的明显增厚(Cosgrove, Ultrastructural, physiological, and molecular defects in the inner ear of a gene-knockout mouse model for autosomal Alport syndrome. Hear Res 1998;121:84-98.)。

[0249] 癌症

[0250] 已表明LOXL2参与同癌细胞生长、粘附、运动和侵袭有关的信号传导。具体而言，LOXL2诱导细胞的上皮至间充质转换(EMT)，以促进肿瘤侵袭。LOXL2在低氧肿瘤环境中也上调，这导致肿瘤细胞的侵袭增强。还表明LOXL2在低氧肿瘤环境中促进血管生成。

[0251] LOXL2表达增加与结肠肿瘤、食道肿瘤、口腔鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌和头颈鳞状细胞癌患者的不良预后相关。已经提出LOXL2参与乳腺癌、结肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌和黑素瘤。

[0252] 在一些实施方案中，本文公开了用本文公开的化合物治疗癌症的方法。

[0253] 如本文所用的术语“癌症”是指倾向于以不受控的方式增殖并在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞异常生长。癌症的类型包括但不限于处于疾病的任何阶段的、有或没有转移的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾、肺、肝、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或血液肿瘤(如白血病和淋巴瘤)。

[0254] 在一些实施方案中，所述疾病或病况是癌症或肿瘤或者与癌症或肿瘤相关。因此，在一些实施方案中，受试者是肿瘤患者。这样的疾病和病况和癌症包括癌、肉瘤、良性肿瘤、原发性肿瘤、肿瘤转移、实体瘤、非实体瘤、血液肿瘤、白血病和淋巴瘤，以及原发性和转移性肿瘤。

[0255] 癌包括但不限于食管癌、肝细胞癌、基底细胞癌(皮肤癌的一种形式)、鳞状细胞癌(各种组织)、包括移行细胞癌(膀胱恶性肿瘤)的膀胱癌、支气管原癌、结肠癌、结直肠癌、胃

癌、包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌的肺癌、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、肾细胞癌、导管原位癌或胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性细胞、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、成骨癌、上皮癌和鼻咽癌等。

[0256] 肉瘤包括但不限于纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、骨原性肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤及其他软组织肉瘤。

[0257] 实体瘤包括但不限于胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤(menangioma)、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

[0258] 白血病包括但不限于a)慢性骨髓增生综合征(多能性造血干细胞的肿瘤性疾病)；b)急性髓性白血病(多能性造血干细胞或谱系潜能限制性造血细胞的肿瘤性转化)；c)慢性淋巴细胞白血病(CLL；免疫学上未成熟且无功能的小淋巴细胞的克隆增殖)，包括B细胞CLL、T细胞CLL、幼淋巴细胞白血病和多毛细胞白血病；以及d)急性淋巴母细胞性白血病(以淋巴母细胞的积累为特征)。淋巴瘤包括但不限于B细胞淋巴瘤(例如，伯基特淋巴瘤)；霍奇金淋巴瘤；等等。

[0259] 良性肿瘤包括例如血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管囊腺瘤、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节再生性增生、沙眼衣原体和化脓性肉芽肿。

[0260] 原发性和转移性肿瘤包括，例如肺癌(包括但不限于肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、细支气管肺泡癌、非小细胞癌、小细胞癌、间皮瘤)；乳腺癌(包括但不限于导管癌、小叶癌、炎性乳腺癌、透明细胞癌、粘液癌)；结直肠癌(包括但不限于结肠癌、直肠癌)；肛门癌；胰腺癌(包括但不限于胰腺癌、胰岛细胞癌、神经内分泌瘤)；前列腺癌；卵巢癌(包括但不限于卵巢上皮癌或表面上皮-间质瘤，包括浆液肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌、性索间质瘤)；肝癌和胆管癌(包括但不限于肝细胞癌、胆管癌、血管瘤)；食管癌(包括但不限于食管腺癌和鳞状细胞癌)；非霍奇金淋巴瘤；膀胱癌；子宫癌(包括但不限于子宫内膜腺癌、子宫乳头状浆液癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤和平滑肌肉瘤、混合米勒肿瘤)；神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤和其他脑瘤；肾癌(包括但不限于肾细胞癌、透明细胞癌、维尔姆斯瘤)；头颈癌(包括但不限于鳞状细胞癌)；胃癌(包括但不限于胃腺癌、胃肠道间质瘤)；多发性骨髓瘤；睾丸癌；生殖细胞瘤；神经内分泌瘤；宫颈癌；胃肠道、乳腺及其他器官的类癌；和印戒细胞癌。

[0261] 在一些实施方案中，施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以治疗皮肤癌。皮肤癌包括黑素瘤、鳞状细胞癌和基底细胞癌。

[0262] 在一个方面，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物减少、改善或抑制与癌症相关的细胞增殖和/或纤维化。

[0263] 在一些实施方案中，施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以治疗处于有或没有转移的疾病的任何阶段的黑素瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病、梅克尔细胞癌、头颈癌、日光性角化病、鳞状细胞癌或基底细胞癌。

[0264] 类风湿性关节炎

[0265] 类风湿性关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,其中身体的免疫系统攻击关节和其他器官,如皮肤、眼睛、肺和血管。RA是以由渗入的免疫细胞和常驻型滑膜成纤维细胞(SF)组成的滑膜增生为特征的慢性炎性疾病。类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(RASF)存在于RA滑膜中,并且是关节破坏的关键参与者且能够在体外和体内迁移。来自渗入的免疫细胞的各种细胞因子诱导SF的增殖和激活。激活的SF继而产生致病性基质以维持慢性炎症,从而导致软骨和骨破坏。

[0266] RASF与健康滑膜成纤维细胞的不同在于其形态和异常基因表达模式。RASF以抗凋亡分子、原癌基因的表达和缺乏肿瘤抑制基因的表达为特征。由于它们产生促炎细胞因子和趋化因子的能力,RASF进一步将免疫系统的炎性细胞吸引到滑膜。此外,RASF产生酶,如促进软骨的侵入和破坏的基质金属蛋白酶(MMP)。

[0267] LOXL2在RASF中表达并分泌,并被TNF- α 和IL-1 β 上调。敲减LOXL2和针对LOXL2的抗体减弱了RASF的胶原蛋白沉积。此外,LOXL2敲减减少了RASF增殖和侵入。例如,LOXL抑制剂 β -氨基丙腈(BAPN)在体内CIA小鼠模型中改善了胶原蛋白诱发的关节炎(CIA)(Tetsuya Saito,等人, Roles of collagen crosslinking enzyme, lysyl oxidase-like 2, in rheumatoid novial fibroblasts, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, 2016年2月7-11日,摘要Q3 3014)。

[0268] LOXL2参与RASF的激活的表型并且代表RA的治疗靶标。由于稳定的细胞激活,RASF的侵袭性、侵入性表型在RA早期出现。RA发病机制中的几个关键因素,包括促炎细胞因子、先天免疫和基质降解产物,显著放大了RASF的激活。

[0269] 在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在治疗RA中的用途。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在与一种或多种用于治疗RA的其他药剂联合治疗RA中的用途。

[0270] 幼年型特发性关节炎

[0271] 幼年型特发性关节炎(JIA),也称为幼年型类风湿性关节炎(JRA),是儿童和青少年中最常见的关节炎形式。在这种语境下,幼年型是指16岁以前发病。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在治疗JIA中的用途。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在与一种或多种用于治疗JIA的其他药剂联合治疗JIA中的用途。

[0272] 骨关节炎

[0273] 骨关节炎(OA)是由关节软骨和下方骨的破坏引起的一种类型的关节疾病。已经表明,LOXL2在OA软骨的受损区域中高度表达(T.Sato等人,Arthritis&Rheumatism,Vol.54, No.3,pp 808-817(2006))。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在治疗骨关节炎中的用途。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在与一种或多种用于治疗骨关节炎的其他药剂联合治疗骨关节炎中的用途。

[0274] 银屑病关节炎

[0275] 银屑病关节炎是在多达30%的银屑病患者中发生的一种类型的炎性关节炎。银屑病关节炎被归类为血清阴性脊柱关节病,因此在组织型HLA-B27患者中更常见。在一些实施

方案中,本文描述了LOXL2抑制剂在治疗银屑病关节炎中的用途。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在与一种或多种用于治疗银屑病关节炎的其他药剂联合治疗银屑病关节炎中的用途。

[0276] 强直性脊柱炎

[0277] 强直性脊柱炎(也称为Bekhterev病、Marie-Strümpell病或AS)是中轴骨骼的慢性炎性疾病。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂在治疗强直性脊柱炎中的用途。在一些实施方案中,本文描述了LOXL2抑制剂(例如化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在与一种或多种用于治疗强制性脊柱炎的其他药剂联合治疗强制性脊柱炎中的用途。

[0278] (R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮(化合物I)

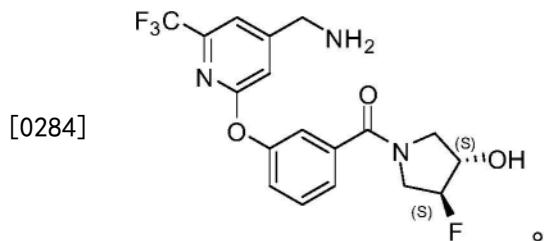
[0279] “化合物I”或“(R,R)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或“(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3S,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或者任何其他类似名称是指具有以下结构的化合物:



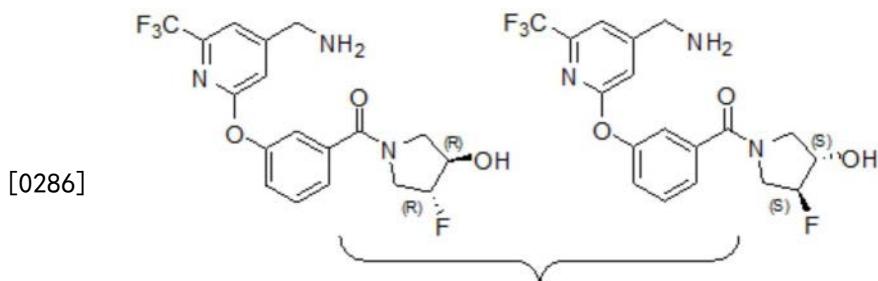
[0281] 在一些实施方案中,化合物I基本上不含(S,S)-异构体(即,化合物I基本上不含“(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或“(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3S,4S)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或者任何其他类似名称)。

[0282] 与对映异构体关联使用的“基本上不含”意指所提及的对映异构体不存在,或者存在少于5%、少于4%、少于3%、少于2%或少于1%的所提及的对映异构体。

[0283] “化合物Ent-I”或“(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或“(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3S,4S)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或者任何其他类似名称是指具有以下结构的化合物:



[0285] 在一些实施方案中,使用外消旋-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮代替化合物I。外消旋化合物I(化合物Rac-I)描述如下:



1:1 混合物

[0287] 化合物I是有效的、基于机制的LOXL2抑制剂。化合物I是LOXL2的高亲和力、选择性、不可逆的小分子抑制剂。在一些实施方案中，化合物I的氨基甲基吡啶部分与酶活性位点相互作用，以形成时间依赖性的、假不可逆的抑制性复合物。概况分析研究提示，化合物I的两种对映异构体(即(R,R)和(S,S))在药理学和药代动力学谱上彼此极为相似并且与外消旋化合物I极为相似。在体外试验中，化合物I比(S,S)-异构体更有效。在一些实施方案中，在体外试验中，化合物I的效力是(S,S)-异构体效力的不到2倍。

[0288] 在一些实施方案中，化合物I特异性地抑制和/或结合LOXL2。在一些实施方案中，化合物I基本上不抑制和/或结合任何其他赖氨酰氧化酶。其他赖氨酰氧化酶包括LOX、LOXL1、LOXL3和LOXL4。在一些实施方案中，化合物I对LOXL2具有特异性。在一些实施方案中，化合物I抑制LOXL2的活性，并且基本上不抑制LOX的活性。在一些实施方案中，化合物I抑制LOXL2的活性，并且基本上不抑制另一种赖氨酰氧化酶样蛋白的活性。

[0289] 如本文所用的，“选择性LOXL2抑制剂”是指LOXL2的小分子抑制剂，其基本上不抑制和/或结合任何其他赖氨酰氧化酶。其他赖氨酰氧化酶包括LOX、LOXL1、LOXL3和LOXL4。在一些实施方案中，选择性LOXL2抑制剂基本上不抑制和/或结合LOX或LOXL3。在一些实施方案中，选择性LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOX具有至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、至少120倍、至少140倍、至少160倍、至少180倍、至少200倍、至少250倍、至少300倍、至少350倍、至少400倍、至少450倍、至少500倍、至少550倍、至少600倍、至少650倍、至少700倍、至少800倍、至少900倍或至少1000倍的选择性。在一些实施方案中，选择性LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOX具有至少400倍的选择性。在一些实施方案中，选择性LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOXL3具有至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、至少120倍、至少140倍、至少160倍、至少180倍、至少200倍、至少250倍、至少300倍、至少350倍、至少400倍、至少450倍、至少500倍、至少550倍、至少600倍、至少650倍、至少700倍、至少800倍、至少900倍或至少1000倍的选择性。在一些实施方案中，选择性LOXL2抑制剂对LOXL2相比于对LOXL3具有至少5倍的选择性。

[0290] 在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物被替代为：a)更低手性纯度的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物；b)任何光学纯度的“(S,S)-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲酮”或其药学上可接受的盐或溶剂化物；或者c)外消旋-反式-(3-((4-(氨基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-氟-4-羟

基吡咯烷-1-基)甲酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0291] 关于化合物I的术语“药学上可接受的盐”是指化合物I的盐,其不会对施用它的哺乳动物产生显著刺激,并且基本上不会消除该化合物的生物活性和性质。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002.S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19.P.H.Stahl和C.G.Wermuth编著,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。相比于非离子型物质,药用盐通常在胃液和肠液中溶解度更大且溶解更迅速,因此其固体剂型是有用的。而且,因为其溶解度通常为pH的函数,所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶出是可能的,并且这种能力可作为延迟和持续释放性质的一个方面而被操控。同样,因为成盐分子可以与中性形式平衡,所以可以调节生物膜通过。

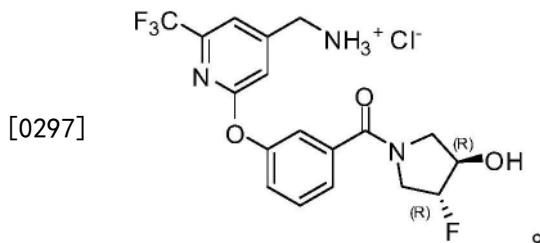
[0292] 应当理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式(溶剂化物)。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在采用药学上可接受的溶剂如水、乙醇、甲基叔丁基醚、异丙醇、乙腈、庚烷等的产物形成或分离过程中形成。在一个方面,使用但不限于3类溶剂来形成溶剂化物。溶剂的类别在例如人用药品注册技术要求国际协调会(the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)(ICH),“Impurities:Guidelines for Residual Solvents,Q3C(R3),(2005年11月)中定义。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐的溶剂化物在制备化合物I或其药学上可接受的盐的过程中方便地制备或形成。此外,化合物I或其药学上可接受的盐以非溶剂化的形式存在。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐是水合的。

[0293] 多种药学上可接受的盐由化合物I形成,并且包括:

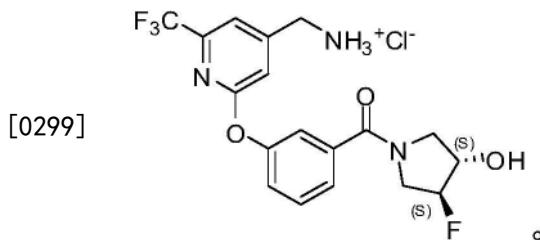
[0294] -当用无机酸处理化合物I(即游离碱形式)时所形成的盐。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸;

[0295] -当用有机酸处理化合物I(即游离碱形式)时所形成的盐。有机酸包括但不限于:1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);羊蜡酸(癸酸);羊油酸(己酸);羊脂酸(辛酸);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环拉酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡萄糖酸(D);葡萄糖酸(D);葡萄糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;富马酸单甲酯;萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;帕莫酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(对位);和十一碳烯酸。

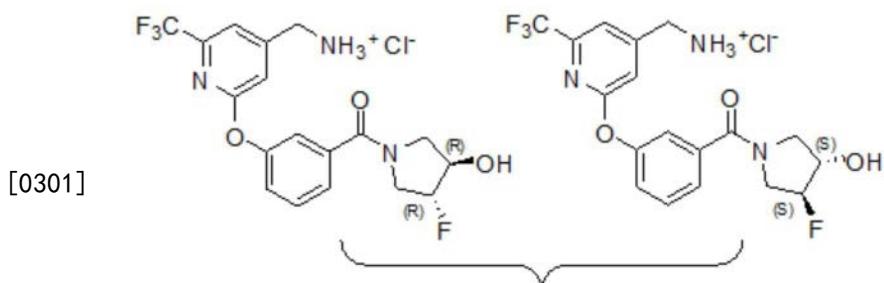
[0296] 在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,使用化合物I的盐酸盐或其溶剂化物。化合物I的盐酸盐(即化合物I)具有以下结构:



[0298] 化合物1的(S,S)-对映异构体(化合物Ent-1)具有以下结构:

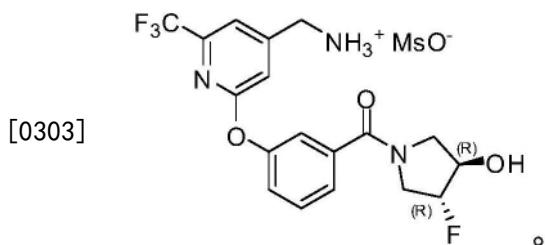


[0300] 外消旋化合物1(化合物Rac-1)如下所示:

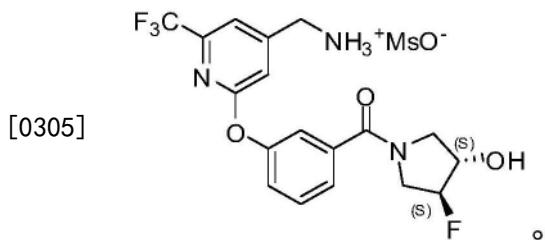


1:1 混合物

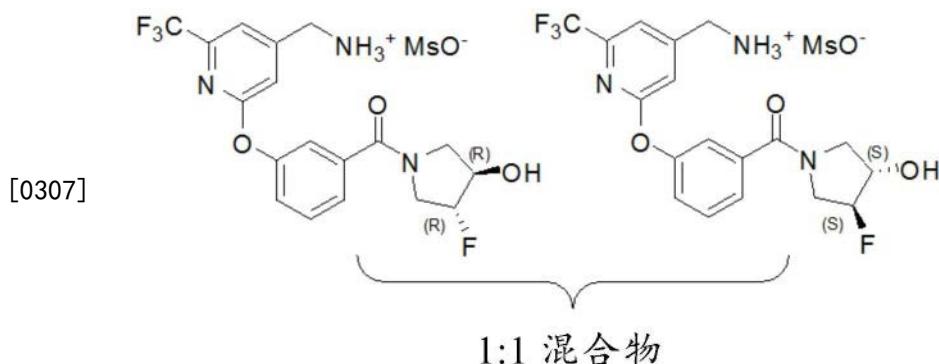
[0302] 在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,使用化合物I的甲磺酸盐或其溶剂化物。化合物I甲磺酸盐(化合物2)或化合物I的甲磺酸盐或任何其他类似名称具有以下结构:



[0304] 化合物2的(S,S)-对映异构体(化合物Ent-2)具有以下结构:



[0306] 外消旋化合物2(化合物Rac-2)如下所示:



[0308] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物I制备成氯盐、硫酸盐、溴盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中,将本文所述的化合物I制备为盐酸盐。在一些实施方案中,将本文所述的化合物I制备成甲磺酸盐。

[0309] 应当理解,提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物任选地以未溶剂化以及溶剂化的形式存在。

[0310] 在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,使用非晶形化合物I。在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,使用结晶化合物I。在本文公开的任何实施方案、中(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,使用部分结晶化合物I。

[0311] 在一些实施方案中,在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,用化合物I的活性代谢物或其药学上可接受的盐代替化合物I或其药学上可接受的盐。

[0312] 在一些实施方案中,在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,用化合物I的前药或其药学上可接受的盐代替化合物I或其药学上可接受的盐。

[0313] 在一些实施方案中,在本文公开的任何实施方案(包括方法、用途、制剂、联合疗法等)中,用化合物I的氘代类似物或其药学上可接受的盐代替化合物I或其药学上可接受的盐。

[0314] 在一些实施方案中,化合物I是同位素标记的,其中一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然中发现的原子质量或质量数不同的原子替代。可以并入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如,例如,²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。在一个方面,同位素标记的本文所述化合物,例如其中并入放射性同位素如³H和¹⁴C的那些化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。在一个方面,用同位素如氘取代提供了由更高的代谢稳定性导致的某些治疗优势,诸如,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0315] 在另外或进一步的实施方案中,化合物I在向哺乳动物施用后被代谢,以产生代谢物,该代谢物随后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0316] 本文公开的化合物的“代谢物”是在该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指在化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用

的,术语“代谢”是指以下过程(包括但不限于水解反应和被酶催化的反应)的总和,通过这些过程,特定的物质被生物体改变。因此,酶可产生化合物的特定结构变化。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自该宿主的组织样品,或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得的化合物来鉴定。

[0317] 某些术语

[0318] 除非另有说明,否则在本申请中所用的下列术语具有以下给出的定义。术语“包括”以及其他形式如“包含”的使用是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织的目的,而不应理解为限制所描述的主题。

[0319] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的总体健康没有持续有害的影响。

[0320] 如本文所用的术语“调节”意指与靶标直接或间接地相互作用,以改变该靶标的活性,仅举例而言,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0321] 如本文所用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接地相互作用的分子。该相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂为拮抗剂。在一些实施方案中,调节剂是降解剂。

[0322] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”及类似用语是指可用于使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠给药。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中,口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0323] 如本文所用的,术语“共同施用”或类似用语意在包括选定治疗剂向单个患者的施用,并且旨在包括通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0324] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,该量将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的指征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他期望的变化。例如,用于治疗用途的“有效量”是对于提供疾病症状的临床显著减少所需的、包含本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当的“有效”量任选地采用诸如剂量递增研究等技术进行确定。

[0325] 如本文所用的,术语“增强”意指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,就增强治疗剂的效果而言,术语“增强”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以在所需的系统中增强另一种治疗剂的效果的量。

[0326] 如本文所用的术语“药物组合”意指由多于一种活性成分混合或组合而产生的产物,并且其包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及助剂(co-agent)均以单个实体或剂量的形式同时

施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及助剂作为分开的实体同时、共同或者在没有特定间隔时间限制的情况下依次施用于患者，其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法，例如，三种或更多种活性成分的施用。

[0327] 术语“药盒”和“制品”作为同义词使用。

[0328] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人灵长类动物如黑猩猩，以及其他猿类和猴类；农场动物，如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿动物，如大鼠、小鼠和豚鼠，等等。在一个方面，该哺乳动物是人。

[0329] 如本文所用的，术语“治疗”或“处理”包括预防性地和/或治疗性地缓解、缓和或改善疾病或病况的至少一种症状，预防其他症状，抑制疾病或病况，例如，阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况，或终止疾病或病况的症状。

[0330] 药物组合物

[0331] 在一些实施方案中，将本文所述的化合物配制成药物组合物。采用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物，该非活性成分有利于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.:Mack Publishing Company,1995) ;Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编著, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版. (Lippincott Williams&Wilkins 1999) 中，这些文献通过引用以其公开内容并入本文。

[0332] 在一些实施方案中，本文所述的化合物单独施用，或在药物组合物中与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所述的化合物和组合物的施用可通过使化合物能够递送至作用部位的任意方法来实现。这些方法包括但不限于，通过肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注，包括动脉内、心脏内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、经皮、经粘膜、舌下、颊部和局部(包括皮表、真皮、灌肠剂、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)施用来递送，但最合适的途径可能取决于例如接受者的病况和病症。仅举例而言，本文所述的化合物可通过例如手术中的局部输注、局部施用如乳膏或软膏、注射、导管或植入物，而局部施用于需要治疗的区域。还可通过在病变组织或器官部位处直接注射来施用。

[0333] 在一些实施方案中，适于口服施用的药物组合物作为各自含有预定量的活性成分的离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂；作为粉末或颗粒；作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液而呈现。在一些实施方案中，活性成分为丸剂、药糖剂或糊剂而呈现。

[0334] 可口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和塑化剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多

种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中将任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分进行压制来制备。模制的片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中,对片剂进行包衣或刻痕并且配制,以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。所有用于口服施用的制剂应为适合于该施用的剂量。推入配合式胶囊可含有与诸如乳糖等填充剂、诸如淀粉等粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,添加稳定剂。糖锭核设置有合适的包衣。为达到该目的,可使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖锭包衣中,以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0335] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过注射,例如通过团注或连续输注来胃肠外施用。用于注射的制剂可以以添加有防腐剂的单位剂量型呈现于例如安瓿或多剂量容器中。该组合物可以采取诸如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可含有调配剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。该组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以以粉末形式或在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,仅需要在即将使用前添加无菌液体载体,例如盐水或无菌无热原的水。临时注射溶液和悬浮液可以由前面描述的这类无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0336] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,该溶液可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使该制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,该悬浮液可包含悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0337] 药物组合物还可配制为贮库型(depot)制剂。此类长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射而施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合物材料或疏水材料(例如,在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例如,配制为微溶的盐。

[0338] 对于颊部或舌下施用,所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶的形式。这样的组合物可以包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0339] 药物组合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如,其含有常规栓剂基质,如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0340] 药物组合物可以局部施用,即通过非全身性给药而施用。这包括将本发明的化合物外部施用于表皮或颊腔,以及将这样的化合物滴注到耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会显著地进入血流。相比之下,全身性施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0341] 适用于局部施用的药物组合物包括适用于通过皮肤渗透到炎症部位的液体或半液体制剂,如凝胶、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂,以及适用于向眼睛、耳朵或鼻子施用的滴

剂。对于局部施用,活性成分可构成制剂的0.001%到10%w/w,例如1%到2%(重量)。

[0342] 用于通过吸入施用的药物组合物从吹入器、喷雾器加压包装或递送气雾喷雾剂的其他方便的装置方便地递送。加压包装可包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压的气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供用于递送计量的量的阀门来确定。或者,对于吸入或吹入施用,药物制剂可采取干粉组合物的形式,例如化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂型呈现于例如可在吸入器或吹入器的帮助下从中施用粉末的胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中。

[0343] 应当理解,除了上文特别提及的成分外,本文所述的化合物和组合物还可包含本领域中关于所讨论的制剂类型的其他常规的试剂,例如,适合于口服施用的那些试剂可包括调味剂。

[0344] 给药方法和治疗方案

[0345] 在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物制备用于治疗哺乳动物中将会从LOXL2活性的抑制或降低中受益的疾病或病况的药物。在需要这种治疗的哺乳动物中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述哺乳动物施用包含化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物、活性代谢物、前药的药物组合物。

[0346] 在某些实施方案中,施用含有本文所述化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有该疾病或病况的患者。对该用途有效的量取决于疾病或病况的严重程度和进程、既往治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定治疗有效量。

[0347] 在预防性应用中,将含有化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物施用于易患特定疾病、病症或病况或以其他方式处于其风险下的患者。将这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确的量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,用于该用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和进程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向哺乳动物(该哺乳动物之前经历过待治疗的疾病的至少一种症状并且目前正在缓解中)施用包含化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物,以便预防疾病或病况的症状的复发。

[0348] 在患者的状况没有改善的某些实施方案中,根据医生的判断,长期施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物,即持续延长的一段时间,包括患者的整个生命期,以便缓解或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0349] 在患者的状况得到改善的某些实施方案中,将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时中止某一段时间(即,“休药期”)。在具体的实施方案中,休药期的长度为2天到1年,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。仅举例而言,休药期期间剂量减少10%-100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0350] 一旦患者的病况出现改善,如有必要,施用维持剂量。随后,在具体的实施方案中,根据症状的变化,将给药剂量或频率或两者降低至该改善的疾病、病症或病况得以保持的

水平。然而,在某些实施方案中,在任何症状复发时,患者需要长期的间歇治疗。

[0351] 在一个方面,向需要用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物进行治疗的人每天施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,每日一次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,每日两次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,每日三次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,每隔一日施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,每周两次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0352] 通常,用于治疗人类中本文所述疾病或病症的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量通常在约0.1mg至约10mg/kg体重/剂的范围内。在一个实施方案中,所需的剂量方便地以单剂量或以分剂量呈现,该分剂量同时(或在较短的一段时间内)施用或以适当的间隔施用,例如每天2、3、4个或更多个亚剂量。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物方便地以分剂量呈现,该分剂量每日一次同时(或在较短的一段时间内)施用。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物方便地以分剂量呈现,该分剂量每日两次以等份施用。

[0353] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.1mg至约10mg/kg体重/剂的剂量口服施用于人。在一些实施方案中,依照连续每日给药时间表将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于人。

[0354] 术语“连续给药时间表”是指以规律的间隔施用特定治疗剂。在一些实施方案中,连续给药时间表是指以规律的间隔施用特定治疗剂而没有任何特定治疗剂的休药期。在其他一些实施方案中,连续给药时间表是指循环施用特定治疗剂。在其他一些实施方案中,连续给药时间表是指在药物施用循环中施用特定治疗剂,随后为特定治疗剂的休药期(例如,清除期或其他不施用药物的这一段时间)。例如,在一些实施方案中,该治疗剂的施用是每日一次、每日两次、每日三次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每周七次、每隔一日一次、每隔三日一次、每隔四日一次、每天一次持续一周随后一周不施用治疗剂、每天一次持续两周随后一或两周不施用治疗剂、每天一次持续三周随后一周、两周或三周不施用治疗剂、每天一次持续四周随后一周、两周、三周或四周不施用治疗剂、每周一次施用治疗剂随后一周不施用治疗剂、每两周一次施用治疗剂随后两周不施用治疗剂。在一些实施方案中,每日施用是每天一次。在一些实施方案中,每日施用是每天两次。在一些实施方案中,每日施用是每天三次。在一些实施方案中,每日施用是每天超过三次。

[0355] 术语“连续每日给药时间表”是指每天在大致相同的时间每天施用特定治疗剂。在一些实施方案中,每日施用是每天一次。在一些实施方案中,每日施用是每天两次。在一些实施方案中,每日施用是每天三次。在一些实施方案中,每日施用是每天超过三次。

[0356] 在一些实施方案中,每日一次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的量。在其他一些实施方案中,每日两次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的量。在其他一些实施方案中,每日三次施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的量。

[0357] 在未观察到人类疾病或病况的状态得到改善的某些实施方案中,增加化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的每日剂量。在一些实施方案中,将每日一次给药时间表改为每日两次给药时间表。在一些实施方案中,采用每日三次给药时间表来增加所施用的

化合物I或其药物上可接受的盐或溶剂化物的量。在一些实施方案中,增加吸入给药的频率,以便更规律地提供重复高C_{max}水平。在一些实施方案中,增加给药频率,以便提供维持的或更规律的对化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的暴露。在一些实施方案中,增加给药频率,以便更规律地提供重复高C_{max}水平,并提供维持的或更规律的对化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的暴露。

[0358] 上述任何方面是这样的进一步的实施方案,其中将有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性地或局部地施用于哺乳动物。

[0359] 上述任何方面是包括单次施用有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物每日施用一次;或者(ii)将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。

[0360] 上述任何方面是包括多次施用有效量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物连续或间歇地施用;如以单剂量施用;(ii)多次施用之间的时间为每6小时;(iii)每8小时向哺乳动物施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物;(iv)每12小时向哺乳动物施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物;(v)每24小时向哺乳动物施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在进一步的或替代的实施方案中,所述方法包括休药期,其中暂时中止化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的施用或暂时减少所施用的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量;在休药期结束时,恢复化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的给药。在一个实施方案中,休药期的长度从2天到1年不等。

[0361] 通常,用于成人治疗的剂量通常在1mg-5000mg/天的范围内。在一些实施方案中,用于成人治疗的剂量为约1mg至约4000mg/天、约150mg至约4000mg/天、约50mg至约2000mg/天、约100mg至约2000mg/天或约150mg至约2000mg/天。在一些实施方案中,向成人施用50mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg的化合物I。在一些实施方案中,所需的剂量方便地以单剂量或以分剂量呈现,该分剂量同时施用或以适当的间隔施用,例如每天2、3、4个或更多个亚剂量。

[0362] 在一些实施方案中,基于与单个治疗方案有关的多个变量,每日剂量或在剂型中的活性物质的量比本文指出的范围更低或更高。在各个实施方案中,每日剂量和单位剂量根据多个变量而改变,该变量包括但不限于待治疗的疾病或病况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重程度、该人的特征(例如,体重)和所施用的其他特定治疗剂(如果适用)以及执业医师的判断。

[0363] 此类治疗方案的毒性和治疗功效通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定,包括但不限于LD₅₀和ED₅₀的确定。毒性效果与治疗效果之间的剂量比为治疗指

数，并且将其表示为LD₅₀与ED₅₀之间的比值。在某些实施方案中，使用从细胞培养试验和动物研究中获得的数据来制定用于包括人类在内的哺乳动物的治疗有效的每日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的每日剂量处于包括具有最小毒性的ED₅₀的循环浓度的范围内。在某些实施方案中，每日剂量范围和/或单位剂量根据采用的剂型和使用的给药途径在该范围内变化。

[0364] 在一些实施方案中，在向受试者施用治疗有效剂量的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物后，未观察到不利影响的水平(NOAEL)为每千克体重至少1、10、20、50、100、500或1000毫克(mpk)的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中，施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的大鼠的7日NOAEL为至少约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500或2000mpk。在一些实例中，施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的犬的7日NOAEL为至少约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500mpk。

[0365] 联合治疗

[0366] 在某些情况下，将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种其他治疗剂联合施用或联合配制是合适的。

[0367] 在一个实施方案中，佐剂的施用增强了化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的治疗有效性(即，该佐剂自身具有最小的治疗益处，但与另一种治疗剂联合时对患者的总体治疗益处得到增强)。或者，在一些实施方案中，将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与同样具有治疗益处的另一种药剂(也包括治疗方案)一起施用增强了患者所感受到的益处。

[0368] 在一个具体的实施方案中，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与第二治疗剂共同施用，其中化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面，由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0369] 在任何情况下，不论所治疗的疾病、病症或病况如何，患者所感受的总体益处只是两种治疗剂的加和，或者患者感受到协同益处。

[0370] 在某些实施方案中，当化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种其他药剂如其他治疗有效的药物、佐剂等联合施用时，化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。用于联合治疗方案的药物以及其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性物质自身所述的那些手段相似的手段来确定。此外，本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药，即，提供更频繁的、较低的剂量以便使毒性副作用最小化。在一些实施方案中，联合治疗方案包括这样的治疗方案，其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的施用，并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗，其中化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及联合使用的第二药剂在治疗期期间同时施用或在不同的时间施用和/或以减小或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗，以协助患者的临床管理。

[0371] 应当理解，用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如，受试者所患的疾病、病症或病况；受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。

因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案与本文所述的剂量方案不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0372] 对于本文所述的联合疗法,共同施用的化合物的剂量根据采用的共同施用的药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。在另外的实施方案中,当化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种其他治疗剂共同施用时,其与该一种或多种其他治疗剂同时或依次施用。

[0373] 在联合疗法中,所述多种治疗剂(其中之一是化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以任意次序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一统一的形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0374] 化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及联合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用作预防药,并且连续地施用于具有发展病况或疾病倾向的受试者,以便阻止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作之后,在可行的情况下尽可能快地施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长可变化,并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如,在具体的实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物或含有化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0375] 供联合疗法中使用的示例性药剂

[0376] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与化疗、激素阻断疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合联合施用。

[0377] 在某些实施方案中,至少一种附加疗法与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物同时施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法比化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物更不频繁地施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法比化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物更频繁地施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法在施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物之前施用。在某些实施方案中,至少一种附加疗法在施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物之后施用。

[0378] 激素阻断疗法包括使用阻断雌激素产生或阻断雌激素受体的药剂。在一些实施方案中,激素阻断疗法包括使用雌激素受体调节剂和/芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯乙烯衍生物(例如,他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、3-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物);非甾体雌激素受体调节剂(例如,雷洛昔芬、LY353381(SERM3)和LY357489);甾体雌激素受体调节剂(例如,ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括但不限于例如依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括但不限于例如阿那曲唑和来曲唑。

[0379] 化疗包括抗癌剂的使用。

[0380] 在一些实施方案中,与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的抗

癌剂包括以下一种或多种：阿比特龙；阿巴瑞克；白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)，阿霉素；放线菌素；阿西维辛；阿柔比星；盐酸阿考达唑；阿克罗宁；阿多来新；阿地白介素；阿仑珠单抗；别嘌呤醇；阿利维A酸；六甲蜜胺；醋酸阿美蒽醌；氨鲁米特；氨基酮戊酸；氨磷汀；安吖啶；阿那曲唑；安曲霉素；阿瑞匹坦；三氧化二砷；天冬酰胺酶；曲林菌素；阿扎胞苷；阿扎替派；阿佐霉素；巴马司他；盐酸苯达莫司汀；苯佐替哌；贝伐珠单抗；贝沙罗汀；比卡鲁胺；盐酸比生群；双奈法德；比折来新；博来霉素；硫酸博来霉素；硼替佐米；布喹那钠；溴匹立明；白消安；放线菌素C；卡鲁睾酮；卡醋胺；卡贝替姆；卡铂；卡莫司汀；盐酸卡柔比星；卡折来新；卡培他滨；西地芬戈；西妥昔单抗；苯丁酸氮芥；西罗霉素；顺铂；克拉屈滨；氯法拉滨；甲磺酸克立那托；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；达沙替尼；盐酸柔红霉素；放线菌素D；阿法达贝泊汀(darbepronet alfa)；地西他滨；地加瑞克；地尼白介素2(denileukin diftitox)；右奥马铂；盐酸右丙亚胺；地扎呱宁；甲磺酸地扎呱宁；地吖啶；多西他赛；多柔比星；盐酸多柔比星；屈洛昔芬；柠檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮；达佐霉素；依达曲沙；盐酸依氟鸟氨酸；依沙芦星；艾曲波帕；恩洛铂；恩普氨酯；依匹哌啶；盐酸表柔比星；阿法依泊汀；厄布洛唑；盐酸厄洛替尼；盐酸依索比星；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；艾托卜宁(Etoprine)；依维莫司；依西美坦；盐酸法曲唑；法扎拉滨；芬维A胺；非格司亭；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟西他滨；磷喹酮；福司曲星钠；氟维司群；吉非替尼；吉西他滨；盐酸吉西他滨；吉西他滨-顺铂；吉妥珠单抗奥佐米星；醋酸戈舍瑞林；醋酸组氨瑞林；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；伊莫福新(imofosine)；替伊莫单抗；伊达比星；异环磷酰胺；甲磺酸伊马替尼；咪喹莫特；白介素II(包括重组白介素II或rIL2)；干扰素 α -2a；干扰素 α -2b；干扰素 α -n1；干扰素 α -n3；干扰素 β -1a；干扰素 γ -1b；异丙铂；盐酸伊立替康；伊沙匹隆；醋酸兰瑞肽；拉帕替尼；来那度胺；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；亚叶酸钙；醋酸亮丙瑞林；左旋咪唑；脂质体阿糖胞苷；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；洛莫司汀；盐酸洛索蒽醌；马索罗酚；美坦新；盐酸氮芥；醋酸甲地孕酮；醋酸美孕酮；美法仑；美诺立尔；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；甲氨蝶呤钠；甲氧沙林；氯苯氨啶；美妥替哌；米丁度胺；米托克星(mitocarcin)；丝裂红素(mitocromin)；米托洁林；米托马星；丝裂霉素C；米托司培；米托坦；盐酸米托蒽醌；霉酚酸；苯丙酸诺龙；奈拉滨；尼洛替尼；诺考达唑(nocodazoie)；若莫单抗(nofetumomab)；诺加霉素；奥法木单抗；奥普瑞白介素；奥马铂；奥沙利铂；奥昔舒仑；紫杉醇；帕利夫明；盐酸帕洛司琼；帕米膦酸；培非司亭；培美曲塞二钠；喷司他丁；帕尼单抗；盐酸帕唑帕尼；培美曲塞二钠；普乐沙福；普拉曲沙；培门冬酶；培利霉素；戊氮芥；硫酸培洛霉素；培磷酰胺；哌泊溴烷；哌泊舒凡；盐酸吡罗蒽醌；普卡霉素；普洛美坦；泊马度胺；卟吩姆钠；泊非霉素(porfiromycin)；泼尼氮芥；盐酸丙卡巴肼；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑呋喃菌素；奎纳克林；盐酸雷洛昔芬；拉布立酶；重组HPV二价疫苗；重组HPV四价疫苗；利波腺苷；罗谷亚胺；利妥昔单抗；罗米地辛；罗米司亭；沙芬戈；盐酸沙芬戈；沙格司亭；司莫司汀；辛曲秦；sipuleucel-T；索拉非尼；磷乙酰天冬氨酸钠；司帕霉素；盐酸锗螺胺；螺莫司汀；螺铂；链黑菌素；链脲菌素；碘氯苯脲；苹果酸舒尼替尼；他利霉素；柠檬酸他莫西芬；替可加兰钠；替加氟；盐酸替洛蒽醌；替莫唑胺；替莫泊芬；坦罗莫司；替尼泊苷；替罗昔隆；睾内酯；沙利度胺；硫咪嘌呤；硫鸟嘌呤；噻替哌；噻唑羧胺核苷(tiazofurin)；替拉扎明；盐酸拓扑替康；托瑞米芬；托西莫单抗和I¹³¹碘托西莫单抗；曲妥珠单抗；醋酸曲托龙；维A酸；磷酸曲西瑞宾；三甲曲沙；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林；盐酸妥布氯唑；乌拉莫司汀；乌

瑞替哌;戊柔比星;伐普肽;维替泊芬;长春碱;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春昔酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏立诺他;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;唑来膦酸;以及盐酸佐柔比星。

[0381] 单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)和利妥昔单抗(Rituxan)。

[0382] 在一些实施方案中,仅举例而言,至少一种附加化疗剂选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、铂基化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、依立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥珠单抗、甲氨蝶呤、泰素(taxol)、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或包括以下的药物类别:激素(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物),干扰素如 α 干扰素,氮芥类如白消安或美法仑或氮芥,类维生素A如维A酸,拓扑异构酶抑制剂如伊立替康或托泊替康,酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼或伊马替尼,或用来治疗由这样的疗法诱发的指征或症状的药物,包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0383] 在一个方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种抗癌剂联合施用或配制。在一些实施方案中,一种或多种抗癌剂为促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉酚、根纳三思(genasense)、多酚E、Chlorofusin、全反式维A酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维A酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼、格列德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格列德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米、卡非佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、紫杉醇和紫杉醇类似物。具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物由于稳定的微管已经显示具有使细胞停留在G2-M期的能力,并且任选地可用于与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合治疗癌症。

[0384] 与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的抗癌剂的其他实例包括促分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;激活素抑制剂,PKM2抑制剂,c-fms抑制剂和组蛋白脱乙酰酶抑制剂。与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的抗癌剂的其他实例包括芳香酶抑制剂。芳香酶抑制剂包括甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂。甾体芳香酶抑制剂包括但不限于依西美坦。非甾体芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑和来曲唑。

[0385] 与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的其他抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如,甲氯乙胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0386] 与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱(例如,长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如,干扰素 α)。

[0387] 与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物联合使用的烷化剂的实例包括但不

限于氮芥类(例如,甲氯乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑(meiphalan)等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替哌)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。

[0388] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于与以下药物联合治疗癌症:抗雌激素(例如,他莫昔芬)、抗雄激素(例如,比卡鲁胺、氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。

[0389] 在本文所述的方法和组合物中为了治疗或预防癌症而任选使用的其他药剂包括铂配合物(例如,顺铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、取代脲(例如,羟基脲)、甲基肼衍生物(例如,丙卡巴肼)、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨鲁米特)。

[0390] 由于稳定的微管通过使细胞停留在G2-M期而起作用的抗癌剂的实例包括但不限于以下市售药物和正在开发的药物:厄布洛唑、尾海兔素10(Dolastatin 10)、羟乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、ABT-751、Altorhyrtin类(诸如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、Spongistatin类(诸如Spongistatin1、Spongistatin 2、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin6、Spongistatin 7、Spongistatin 8和Spongistatin 9)、盐酸西马多丁、埃博霉素类(诸如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B、21-羟基埃博霉素D、26-氟埃博霉素)、Auristatin PE、索利多丁(Soblidotin)、硫酸长春新碱、念珠藻素52、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素、Oncocidin A1Fijianolide B、Laulimalide、宁咳平(Narcosine)、Nascapine、Hemiassterlin、乙酰丙酮双环戊二烯钒(Vanadocene acetylacetone)、Indanocine Eleutherobins(诸如去甲五加素(Desmethylleleutherobin)、Desaetyleleutherobin、Isoeleutherobin A和Z-五加素)、Caribaeoside、Caribaeolin、大田软海绵素B(Halichondrin B)、含氯环肽A(Diazonamide A)、根薯酮内酯A、Diozostatin、(-)-Phenylahistin、肌基质蛋白B、Resverastatin磷酸钠。

[0391] 在一个方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与血栓溶解剂(例如,阿替普酶、链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群(例如,达比加群酯)、因子Xa抑制剂(例如,磺达肝癸钠、draparinux、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747(普拉格雷、LY640315)、希美加群或BIBR 1048共同施用。

[0392] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与止吐剂联合使用以治疗由于使用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物、抗癌剂和/或放疗而引起的恶心或呕吐。

[0393] 止吐剂包括但不限于:神经激肽-1受体拮抗剂、5HT3受体拮抗剂(如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼和zatisetron)、GABAB受体激动剂(如巴氯芬)、皮质类固醇(如地塞米松、泼尼松、泼尼松龙等)、多巴胺拮抗剂(诸如但不限于多潘立酮、氟哌利多、氟哌啶醇、氯丙嗪、异丙嗪、丙氯拉嗪、甲氧氯普胺)、抗组胺药(H1组胺受体拮抗剂,诸如但不限于赛克利嗪、苯海拉明、茶苯海明、美克洛嗪、异丙嗪、羟嗪)、大麻素类(诸如但不限于大麻、屈大麻酚(marinol)、屈大麻酚(dronabinol))和其他(诸如但不限于曲美苄胺;姜、愈吐

宁、丙泊酚)。

[0394] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与在治疗贫血中有用的药剂联合使用。这样的贫血治疗剂为例如连续红细胞生成受体激活剂(如红细胞生成素- α (epoetin- α))。

[0395] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与在治疗嗜中性白细胞减少症中有用的药剂联合使用。在治疗嗜中性白细胞减少症中有用的药剂的实例包括但不限于调节嗜中性粒细胞的产生和功能的造血生长因子,诸如人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的实例包括非格司亭。

[0396] 在一个方面,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种免疫抑制剂联合施用。免疫抑制疗法在临幊上用于治疗或预防移植器官和组织(例如,骨髓、心脏、肾脏、肝脏)的排斥;治疗自身免疫病或最可能源于自身免疫的疾病(例如,类风湿性关节炎、重症肌无力、系统性红斑狼疮、克罗恩病和溃疡性结肠炎);以及治疗一些其他非自身免疫性炎性疾病(例如,长期变应性哮喘控制),以及治疗纤维化病况。免疫抑制剂包括但不限于糖皮质激素、细胞抑制剂、抗体和作用于抑免蛋白的药物。糖皮质激素的实例包括皮质醇、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、氟氢可的松、脱氧皮质酮和醛固酮。细胞抑制剂的实例包括烷化剂(例如,氮芥如环磷酰胺、亚硝基脲、铂化合物)和抗代谢物(例如,叶酸类似物如甲氨蝶呤、嘌呤类似物如硫唑嘌呤和巯嘌呤、嘧啶类似物如氟尿嘧啶、蛋白质合成抑制剂)。用于在本文所述的方法中使用的药物的实例包括环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、干扰素、阿片样物质、TNF结合蛋白、霉酚酸酯和芬戈莫德。在本文所述的方法中可用于与化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物共同施用的抗体的实例包括抗胸腺细胞球蛋白、1D09C3、阿达木单抗/D2E7(Humira;Trudexa)、阿非莫单抗、阿托珠单抗/GA101(II型)、阿仑珠单抗/Campath-1H(MabCampath)、阿泊珠单抗/Hu1D10、阿塞珠单抗、Atlizumab、巴利昔单抗(Simulect)、贝妥莫单抗/IMMU-LL2、贝利木单抗(Benlysta,LymphoStat-B)、柏替木单抗、BL22/CAT-3888、Brentuximab/cAC10/SGN-35、Briakinumab/ABT-874、卡那奴单抗/ACZ885(Ilaris)、培化赛妥珠单抗/CDP870(Cimzia)、克立昔单抗、达西珠单抗/SGN-40、达克珠单抗(Zenapax)、依库珠单抗/5G1.1(Soliris)、依法珠单抗(Raptiva,前称Xanlim)、依帕珠单抗/hLL2/IMMU-102(**Lymphocyte**©)、芳妥珠单抗、夫苏木单抗/GC-1008、加利昔单抗/IDE-C114、加维莫单抗/ABX-CBL、吉妥珠单抗、戈利木单抗/CNT0148(Simponi)、HL2434P(IMMU-114)、替伊莫单抗(MXDPTA)/IDE-Y2B8(Zevalin)、英利昔单抗/嵌合A2(cA2)(Remicade)、伊诺莫单抗/BT563、奥英妥珠单抗、凯利昔单抗/IDE-C E9.1、乐德木单抗/CAT-152、林妥珠单抗/HuM195(Zamy1)、LMB-2、Lorvotuzumab mertansine、鲁昔单抗/IDE-C-152、Lym-1(Oncolym)、MDX-060、美泊珠单抗/SB-240563、美替木单抗/CAT-192、Mogamulizumab/KW-0761/AMG-761、Moxetumomab pasudotox/CAT-8015/HA22、莫罗单抗-CD3(Orthoclone OKT3)、那他珠单抗(Tysabri、Antegren)、奈瑞莫单抗/CDP571、奥瑞珠单抗/PR070769(I型)、奥度莫单抗、奥法木单抗/2F2/HuMax-CD20(Arzerra)(I型)、奥马珠单抗(Xolair)、奥昔珠单抗/TRX4、帕考珠单抗/SB 240683、瑞利珠单抗/SCH 55700(Cinqui1)、利妥昔单抗/嵌合2B8(IDE-C2B8)(Rituxan,MabThera)(I型)、芦利珠单抗(Antova)、SAR-3419、苏金单抗/AIN-457、SGN30、西利珠单抗/MEDI-507、替利珠单抗/MGA031/hOKT3 γ 1(Ala-Ala)、托珠单抗(Actemra)、托西莫单抗(II

型)、乌司奴单抗/CNTO 1275 (Stelara)、维多珠单抗/MNL-0002、维妥珠单抗/IMMU-106/hA20 (I型)、维西珠单抗(Nuvion)、扎木单抗/HuMax-CD4、阿佐莫单抗/H65、阿巴西普/CTLA4-Ig/BMS-188667 (Orencia)、贝拉西普/LEA29Y、阿塞西普/BLyS/APRIL-Ig、依那西普/TNFR-Ig (Enbrel)、培那西普/聚乙二醇化TNFR-Ig、阿法西普(Amevive)和利纳西普(Arcalyst)。免疫抑制抗体包括靶向补体依赖性蛋白质和白介素的抗体。

[0397] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物伴随皮质类固醇一起施用。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物伴随选自以下的治疗剂一起施用:钙调神经磷酸酶抑制剂(诸如但不限于,环孢菌素、他克莫司);mTOR抑制剂(诸如但不限于,西罗莫司、依维莫司);抗增殖剂(诸如但不限于,硫唑嘌呤、霉酚酸);皮质类固醇(诸如但不限于,泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮、氢化可的松);抗体(诸如但不限于,单克隆抗IL-2Ra受体抗体(巴利昔单抗、达克珠单抗)、多克隆抗T细胞抗体(抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、抗淋巴细胞球蛋白(ALG))、B细胞拮抗剂、利妥昔单抗、那他珠单抗。

[0398] 可用于与本文所述的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物组合的其他治疗剂包括但不限于:环磷酰胺、青霉胺、环孢菌素、亚硝基脲、顺铂、卡铂、奥沙利铂、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯嘌呤、嘧啶类似物、蛋白质合成抑制剂、放线菌素D、蒽环类、丝裂霉素C、博来霉素、光神霉素、Atgam^(R)、Thymoglobuline^(R)、OKT3^(R)、巴利昔单抗、达克珠单抗、环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、干扰素(IFN- β 、IFN- γ)、阿片样物质、TNF结合蛋白(英利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗)、来氟米特、硫葡萄糖金、硫代苹果酸金、aurofin、柳氮磺吡啶、羟氯喹、米诺环素、雷帕霉素(rapamicin)、霉酚酸、霉酚酸酯、FTY720以及US 7,060,697中列出的治疗剂。

[0399] 在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与环孢菌素A(Csa)或他克莫司(FK506)联合施用。在一个实施方案中,将化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与抗炎剂联合施用于哺乳动物,该抗炎剂包括但不限于非甾体抗炎药(NSAID)、磷酸二酯酶-4抑制剂、JNK激酶抑制剂和皮质类固醇(糖皮质激素)。

[0400] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物伴随皮质类固醇一起施用。皮质类固醇包括但不限于:倍他米松、泼尼松、阿氯米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、可的松、可的伐唑、地夫可特、脱氧皮质酮、地奈德、去羟米松、去氧皮质酮、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯缩松(fluclorolone)、氟氢可的松、氟氢缩松、氟米松、氟尼缩松、醋酸氟轻松、乙酸氟轻松、氟可丁、氟可龙、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松/皮质醇、醋丙氢化可的松、丁丙氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松/泼尼松龙、利美索龙、替可的松、曲安西龙和乌倍他索。

[0401] 在一个实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与非甾体抗炎药(NSAID)联合施用于哺乳动物。NSAID包括但不限于:阿司匹林、水杨酸、龙胆酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、二氟尼柳、卡洛芬、非诺洛芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘丁酮(nabutone)、酮咯酸(ketolorac)、酮咯酸氨丁三醇、萘普生、奥沙普秦、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、甲氯芬

那酸、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、COX-2特异性抑制剂(诸如但不限于,塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布、罗美昔布、CS-502、JTE-522、L-745,337和NS398)。

[0402] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与止痛剂共同施用。

[0403] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与放射疗法(或放疗)组合使用。放疗是用电离辐射对癌症和其他疾病的治疗。放疗任选地用于治疗局部实体瘤,诸如皮肤癌、舌癌、喉癌、脑癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌、子宫癌和/或宫颈癌。其也任选用于治疗白血病和淋巴瘤(分别为造血细胞和淋巴系统的癌症)。

[0404] 向癌细胞递送辐射的技术是将放射性植入物直接放入肿瘤或体腔中。这被称为内放射疗法(近距离放疗、间质内照射和腔内照射为内放射疗法的类型)。使用内放射疗法,辐射剂量集中在小区域,且患者在医院停留数天。内放射疗法经常用于舌癌、子宫癌、前列腺癌、结肠癌和宫颈癌。

[0405] 术语“放疗”或“电离辐射”包括所有形式的辐射,包括但不限于 α 辐射、 β 辐射和 γ 辐射以及紫外线。

[0406] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与降糖剂一起施用。在一些实施方案中,降糖剂选自过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂(γ 、双、或泛)、二肽基肽酶(IV)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物、胰岛素或胰岛素类似物、胰岛素促分泌素、钠葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、二甲双胍(glucophage)、人胰粉素(amylin)类似物、双胍、 α -葡糖苷酶抑制剂、美格列奈、噻唑烷二酮和磺酰脲。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与二甲双胍、西格列汀、saxagliptin、瑞格列奈、那格列奈、艾塞那肽、利拉鲁肽、赖脯胰岛素、门冬胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素、低精蛋白胰岛素(insulin isophane)和胰高血糖素样肽1或其任意组合一起施用。在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与降脂剂一起施用。

[0407] 在一些实施方案中,化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物与用于治疗心血管疾病的至少一种附加疗法联合施用。在一些实施方案中,用于治疗心血管疾病的疗法为血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂ARB)、 β -阻滞剂、利尿剂、钙通道阻断剂、肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、血液稀释药物、他汀类和贝特类,及其任意组合。

[0408] 药盒和制品

[0409] 本文描述了用于治疗与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的药盒,其包括向所述个体施用化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0410] 为了在本文描述的治疗应用中使用,本文还描述了药盒和制品。在一些实施方案中,这样的药盒包括载具、包装或被区室化为接纳一个或多个容器如小瓶、管等的容器,每个容器包含将在本文所述的方法中使用的一个单独要素。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器和试管。容器可由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0411] 本文提供的制品含有包装材料。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶和适于所选制剂以及预期给药和治疗方式的任何包装材料。考虑了本文提供的化合物和组合物的宽范围的制剂,其用于对任何病症的多种

治疗,这些病症通过抑制LOXL2而获益,或者其中LOXL2是症状或病因的介导物或贡献者。

[0412] 所述容器任选地具有无菌进入口(例如,该容器可以是静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。这样的药盒任选地包含化合物以及关于其在本文所述方法中的应用的标识性描述或标签或说明。

[0413] 药盒通常会包括一个或多个附加容器,每个附加容器具有从商业和用户角度考虑对于使用本文所述化合物而言所需要的一种或多种不同材料(诸如试剂,任选地为浓缩形式,和/或装置)。这样的材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器;载具、包装、容器、小瓶和/或管标签(列出内容物)和/或使用说明,以及具有使用说明的包装插页。通常也将包括一组说明。

[0414] 在一些实施方案中,标签处于容器上或与容器相关联。当构成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻在容器本身上时,该标签可处于该容器上;当标签存在于也容纳容器的接纳器或载具内(例如作为包装插页)时,该标签可与该容器相关联。可使用标签来指示内容物将用于具体治疗应用。标签也可指示关于内容物例如在本文所述方法中的使用的指导。

[0415] 在某些实施方案中,包含化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物在可含有一个或多个单位剂量形式的包装或分配器装置中提供。例如,该包装可包含金属箔或塑料箔,例如泡罩包装。该包装或分配器装置可伴随有给药说明。该包装或分配器也可伴随有由监管药物制造、使用或销售的政府机构所规定形式的、与容器相关联的公告,该公告反映出该机构批准该药物形式用于人类或兽医给药。这样的公告例如可为由美国食品和药品管理局批准用于处方药物的标记或已批准的产品插页。还可制备含有在相容性药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将该组合物置于适当容器中,并标出用于治疗所示出的病况。

[0416] **实施例**

[0417] 提供以下实施例仅仅是为了说明目的,而并非限制此处提供的权利要求的范围。如2016年3月3日提交的国际专利申请PCT/US2016/020732中所概述的那样制备化合物I。通过在乙腈中用甲磺酸处理化合物I来制备甲磺酸盐。

[0418] **实施例A-1:化合物1的胶囊制剂**

[0419] 将化合物1直接添加至9号胶囊(Torpac, Inc., New Jersey)中。

[0420] **实施例A-2:片剂制剂**

[0421] 以50mg和250mg规格(基于化合物I的量)制备两种不同的片剂制剂。按照标准压片技术来制备片剂。

[0422] **表1:制剂A**

250 mg 剂量(化合物 I)			
	Wt %	重量/片(mg)	重量/50-g 批次(g)
[0423]	化合物 2	35.27%	317.42
	Prosolv HD90	55.73%	27.866
	Ac-Di-Sol	5.00%	2.500
	HPC Klucel EXF	3.00%	1.500
	Aerosil 200	0.50%	0.250
	硬脂酸镁	0.50%	0.250
	总计	100.00%	900.00
			50.000

[0424] 表2:制剂B

250 mg 剂量(化合物 I)			
	Wt %	重量/片(mg)	重量/50-g 批次(g)
[0425]	化合物 2	35.27%	317.42
	Avicel PH102	14.06%	126.52
	Parteck M200 (甘露醇)	42.17%	379.56
	Explotab	5.00%	45.00
	PVP VA 64	3.00%	27.00
	PRUV	0.50%	4.50
	总计	100.00%	900.00
			50.000

[0426] 以50mg和250mg规格(基于化合物I的量)制备两种不同规格的片剂制剂。根据标准压片技术来制备片剂,并将其在20℃至25℃下储存。将片剂配制成直接混合物并压制成为900mg胶囊形片剂。

[0427] 表3. 化合物2片剂50mg(化合物I)的组成

组分	量/片 - (%wt)
化合物2	62.46mg (6.94%)
硅化微晶纤维素	756.5mg (84.1%)
交联羧甲基纤维素钠	45.00mg (5.0%)
羟丙基纤维素	27.00mg (3.0%)
胶态二氧化硅	4.50mg (0.5%)

硬脂酸镁	4.50mg (0.5%)
总计	900mg

[0429] 表4: 化合物2片剂250mg(化合物I)的组成

组分	量/片 - (%wt)
化合物 2	312.3 mg (34.7%)
Prosolv HD90	506.7 mg (56.3%)
Ac-Di-Sol [®]	45.00 mg (5.0%)
HPC Klucel EXF	27.00 mg (3.0%)
Aerosil 200	4.50 mg (0.5%)
硬脂酸镁	4.50 mg (0.5%)
总计	900 mg

[0431] 实施例A-3: 口服溶液

[0432] 制备化合物2的口服溶液, 其在水溶液中含有脱水柠檬酸钠、无水柠檬酸、FONA Bitterness Masking Flavors和三氯蔗糖的水性稀释剂中的浓度为5mg/mL至50mg/mL化合物2。

[0433] 如下制备溶液。向容器中添加所需量的水(其量见表3)。称量所需量的柠檬酸钠和柠檬酸, 添加至容器中并混合直至溶解。称量所需量的调味剂(FONA Bitterness Masking Flavors), 并将其添加至溶液中并混合至均匀。称量所需量的三氯蔗糖, 并将其添加至溶液中并混合直至溶解。测量外观(无色至微黄色)和pH(pH在3至5范围内)以确保稀释剂符合规格。称量所需量的化合物2, 并缓慢添加至稀释剂中。混合直至所有化合物2均溶解(超声处理、温热或必要时搅拌)。pH在3至5的范围内, 并且呈现无色至微黄色。在玻璃容器中分配至多80mL的储备给药溶液(bulk dosing solution)。

[0434] 当在2°C至8°C或25°C/60%RH下在玻璃容器中储存至多7天时, 口服溶液的物理外观、效力、纯度或pH没有显著变化。口服溶液的推荐储存条件是2°C至8°C或20°C至25°C在玻璃容器中至多7天。

[0435] 表5. 化合物2口服溶液的组成

组分	每单位浓度的量 (mg/mL)
化合物 2	6.3 mg/mL 至 63 mg/mL
二水合柠檬酸钠	9.50
无水柠檬酸	10.50
[0436] 三氯蔗糖	2.00
Fona Bitterness Masking Flavor- 液 体 (936.0504U)	0.50
Fona Bitterness Masking Flavor- 固 体 (936.0592U)	0.50
净化水	适量至 1 mL

[0437] 实施例A-4:化合物1或2在大鼠体内的药代动力学研究

[0438] 以30mg/kg或15mg/kg胶囊中的化合物1[将化合物1直接添加至9号胶囊(Torpac, Inc., New Jersey)中],在溶液中经口施用化合物1或2。

[0439] 在给药前、5或15min时从每只大鼠采集血液样品(每个时间点约0.3mL总血液),然后在给药后至多24小时的不同时间点采集血液样品。在含有EDTA钾(在生理盐水中的w/v; BD Biosciences, Franklin Lakes, New Jersey)的管中在湿冰上收集样品。通过离心全血制备的血浆样品在分析前冷冻(-80°C)储存。所有其他试剂均为分析级。

[0440] 在LC-MS/MS系统上进行分析,该系统由与HPLC系统经接口连接的Sciex API-4000Q_t串联质谱仪(AB Sciex, Foster City, CA)组成,该HPLC系统由单个Agilent 1200Series Quaternary系统泵(Santa Clara, CA)和LEAP PAL自动注射器(Greenville, SC)组成。使用Agilent Zorbax SB-C8柱(2.1x 50mm; 5μm)进行分析,以供在室温下进行色谱分离。数据描述于表6中。

[0441] 表6. 使用各种给药形式,化合物1或2的大鼠药代动力学。

[0442]

项目	大鼠			
化合物	1	1	2	1
途径	IV	PO	PO	PO
媒介物	盐水	0.5% MC	0.5% MC	胶囊
剂量(mg/kg)	2	30	30	15
禁食/喂食	喂食	禁食	禁食	禁食
性别	M	M	M	M
AUC _(0-t hr) (μg•hr/mL)	0.14	1.4	2.0	0.74
AUC _{0-t hr} /剂量	0.07	0.05	0.07	0.05
C _{max} (μg/mL)	0.63	1.7	2.6	1.2
T _{max} (hr)	0.083	0.25	0.42	0.6
F (%)	100	71	95	69

[0443] IV-静脉内; PO-经口; MC-甲基纤维素; M=雄性; AUC-血浆浓度-时间曲线下面积; C_{max}-峰值血浆浓度; T_{max}-到峰值血浆浓度前的时间; %F-通过AUC_{0-t} PO/AUC_{0-t} IV计算的生物利用度。

[0444] 实施例A-5:化合物1或2在狗中的药代动力学研究

[0445] 以100或300mg/kg在溶液中经口施用化合物1或2。经口施用胶囊中以及两种不同的片剂制剂(制剂A或B)中的化合物2。数据描述于表5中。呕吐在所有剂量组中都很普遍,但临床观察结果的结论是,口服胶囊和可能的片剂比口服溶液具有更好的耐受性。

[0446] 在给药前、5或15min时从每只狗取出血液样品(每个时间点约1mL总血液),然后在给药后至多24小时的不同时间点采集血液样品。在含有EDTA钾(在生理盐水中的w/v; BD Biosciences, Franklin Lakes, New Jersey)的管中在湿冰上收集样品。通过离心全血制备的血浆样品在分析前冷冻(-80°C)储存。所有其他试剂均为分析级。

[0447] 在LC-MS/MS系统上进行分析,该系统由与HPLC系统经接口连接的Sciex API-4000Q^t串联质谱仪(AB Sciex, Foster City, CA)组成,该HPLC系统与由单个Agilent 1200 Series Quaternary系统泵(Santa Clara, CA)和LEAP PAL自动注射器(Greenville, SC)组成。使用Agilent Zorbax SB-C8柱(2.1x 50mm; 5μm)进行分析,以供在室温下进行色谱分离。

[0448] 表7. 使用各种给药形式,化合物1或2的狗药代动力学。

项目		狗				
化合物	1	1	2	2	2	2
途径	IV	PO	PO	PO	PO	PO
媒介物	盐水	0.5% MC	柠檬酸盐	胶囊	片剂制剂 A	片剂制剂 B
剂量(mg/kg)	5	100	300	300	100	100
禁食/喂食	喂食	禁食	禁食	禁食	禁食	禁食
性别	M	M	M	M	M	M
AUC _(0-t hr) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	1.4	85	286	100	75.6	63.9
AUC _{0-t hr} /剂量	0.28	0.85	0.95	0.33	0.76	0.64
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5	27	143	80	33.7	25.1
T _{max} (hr)	0.083	1.3	0.3	0.5	0.4	0.8
F (%)	100	283	339	100	253	210

[0449] [0450] IV-静脉内; PO-经口; MC-甲基纤维素; M=雄性比格犬; AUC-血浆浓度-时间曲线下面积; C_{max}-峰值血浆浓度; T_{max}-到峰值血浆浓度前的时间; %F-通过AUC_{0-t} PO/AUC_{0-t} IV计算的生物利用度。

[0451] 实施例A-6:肠胃外药物组合物

[0452] 为了制备适于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将1-1000mg化合物(I)或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,随后与10mL的0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱来调节pH。将混合物引入适于通过注射施用的单位剂型中。

[0453] 实施例A-7:局部凝胶组合物

[0454] 为了制备药用局部凝胶组合物,将化合物(I)或其药学上可接受的盐与羟丙基纤维素、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物引入适于局部施用的容器如管中。

[0455] 实施例B-1:浓缩条件培养基(CCM)的制备

[0456] 将人LOXL2/CHO和人LOX/HEK稳定细胞系在15cm组织培养板中在正常生长条件下进行培养,直至细胞约80%汇合。然后用PBS洗涤细胞,随后添加25-30mL无血清培养基(含有青霉素/链霉素、10-100 μM CuCl₂±0.1% BSA、含有glutamax、不含酚红的DMEM/F12)。将细胞在无血清培养基中在37°C、5%CO₂下温育40-48小时,随后移除条件培养基,并在4°C下以2000rpm离心5分钟以沉淀细胞/碎片。使用10-30MWCO centriprep柱,根据制造商的说明书(EMD Millipore, Billerica, MA)将培养基浓缩10-20X,随后进行等分并在-80°C下储存。

[0457] 实施例B-2:人LOXL2CCM试验

[0458] 通过使用来自稳定表达人LOXL2的CHO细胞的10-20倍浓缩条件培养基(不含BSA)测量Amplex Red荧光,来评价LOXL2胺氧化酶活性。为了测定胺氧化酶活性,将10 μL 的浓缩

条件培养基与2μL在DMSO中的测试化合物以及73μL测定缓冲液(50mM硼酸盐缓冲液,pH8)一起在37℃下温育2h。在2h的温育后,添加5μL在测定缓冲液中稀释的10mM 1,5-二氨基戊烷(DAP)和10μL的Amplex Red Mix(8.5μL测定缓冲液+0.5μL的10mM Amplex Red+1μL的500U/mL辣根过氧化物酶),并将板混合,并立即放置在FlexStation上进行荧光测量。以激发=544且发射=590,在动力模式下每2min读取一次荧光,持续0.5-1小时。由曲线的线性部分的斜率计算胺氧化酶活性。含有媒介物(DMSO)的孔表示最大活性,并被设定为0%抑制,而含有100μMβAPN(3-氨基丙腈)的孔表示无活性,并被设定为100%抑制。

[0459] 表8.

[0460]	化合物	IC ₅₀
	Rac-1	A
	Ent-1	A
	1	A
	2	A

[0461] A为<300nM。

[0462] 实施例B-3:人LOX CCM试验

[0463] 通过使用来自稳定表达人LOX的HEK细胞的10-20倍浓缩条件培养基(含BSA)测量Amplex Red荧光,来评价人LOX胺氧化酶活性。为了测定胺氧化酶活性,将10μL的浓缩条件培养基与2μL在DMSO中的测试化合物和73μL测定缓冲液(50mM硼酸盐缓冲液,pH8)一起在37℃下温育2h。温育2h后,添加5μL在测定缓冲液中稀释的10mM 1,5-二氨基戊烷(DAP)和10μL的Amplex Red Mix(8.5μL测定缓冲液+0.5μL的10mM Amplex Red+1μL的500U/mL辣根过氧化物酶),并将板混合,并立即置于FlexStation上进行荧光测量。以激发=544且发射=590,每2min在动力模式下读取荧光,持续1小时。从曲线的线性部分的斜率计算胺氧化酶活性。含有媒介物(DMSO)的孔代表最大活性,并被设定为0%抑制,而含有100μMβAPN(3-氨基丙腈)的孔表示无活性,并被设定为100%抑制。

[0464] 实施例B-4:人LOXL2纯化的重组蛋白试验

[0465] 通过使用市售的纯化的重组人LOXL2(Sino Biologicals,北京,中国)测量Amplex Red荧光,来评价胺氧化酶活性。为了测定胺氧化酶活性,将10μL在测定缓冲液(50mM硼酸盐缓冲液,pH8)中稀释的0.025μg/μL纯化的重组LOXL2与2μL在DMSO中的测试化合物和73μL测定缓冲液一起在37℃下温育2h。温育2h后,添加5μL在测定缓冲液中稀释的10mM 1,5-二氨基戊烷(DAP)和10μL Amplex Red Mix(8.5μL测定缓冲液+0.5μL的10mM Amplex Red+1μL的500U/mL辣根过氧化物酶),并将板混合,并立即置于FlexStation上进行荧光测量。以激发=544且发射=590,每2min在动力模式下读取荧光,持续0.5-1小时。从曲线的线性部分的斜率计算胺氧化酶活性。含有媒介物(DMSO)的孔代表最大活性,并被设定为0%抑制,而含有100μMβAPN(3-氨基丙腈)的孔表示无活性,并被设定为100%抑制。

[0466] 实施例B-5:人LOXL3纯化的重组蛋白试验

[0467] 通过使用市售的纯化的重组人LOXL3(R&D Systems,Minneapolis,MN)测量Amplex Red荧光,来评价胺氧化酶活性。为了测定胺氧化酶活性,将10μL在测定缓冲液(50mM硼酸盐缓冲液,pH8)中稀释的0.075μg/μL纯化的重组LOXL3与2μL在DMSO中的测试化合物和73μL测定缓冲液一起在37℃下温育2h。温育2h后,添加5μL在测定缓冲液中稀释的10mM 1,5-二氨

基戊烷(DAP)和10 μ L Amplex Red Mix(8.5 μ L测定缓冲液+0.5 μ L的10mM Amplex Red+1 μ L的500U/mL辣根过氧化物酶),并将板混合,并立即置于FlexStation上进行荧光测量。以激发=544且发射=590,每2min在动力模式下读取荧光,持续0.5-1小时。从曲线的线性部分的斜率计算胺氧化酶活性。含有媒介物(DMSO)的孔代表最大活性,并被设定为0%抑制,而含有100 μ M BAPN(3-氨基丙腈)的孔表示无活性,并被设定为100%抑制。

[0468] 表9.化合物1在LOX、LOXL2和LOXL3试验中的IC₅₀值。

[0469]

活性测定	IC ₅₀ (μ M)
LOXL2(CCM)	0.0751
LOXL2(含有BSA的CCM)	0.116
LOXL2(纯化,重组)	0.209
LOX(含有BSA的CCM)	47.0
LOXL3(纯化,重组)	1.21

[0470] 实施例B-6:LOXL2人血液测定

[0471] 使用Amplex Red试验来测定在人全血的情况下人LOXL2的胺氧化酶活性。使用无菌水将纯化的人重组LOXL2(Sino Biologicals,北京,中国)悬浮至0.25 μ g/mL,然后将16 μ L LOXL2添加至182 μ L在肝素真空采血管中收集的新鲜人血液中。添加2 μ L在DMSO中的测试化合物(或仅DMSO),并在37°C下温育2h。在2h的温育后,将血液在室温下以2000x g离心15min以分离血浆。取出50 μ L血浆并与25 μ L的40mM DAP(在水中稀释)和25 μ L Amplex Red Mix(23.5 μ L 50mM硼酸盐缓冲液,pH 8+0.5 μ L 10mM Amplex Red+1 μ L 500U/ml辣根过氧化物酶)混合。将样品混合并立即放置于FlexStation上进行荧光测量。以激发=544且发射=590,在动力模式下每2min读取一次荧光,持续1小时。由曲线的线性部分的斜率来计算胺氧化酶活性。含有媒介物(DMSO)的孔代表最大活性,并被设定为0%抑制,而含有未掺加LOXL2的血液的孔表示无活性,并被设定为100%抑制。

[0472] 实施例B-7:小鼠口咽博来霉素的肺纤维化模型

[0473] 在C57B1/6雄性小鼠中通过经由口咽滴注施用博来霉素(0.1-4U/kg)来诱发肺纤维化。预防性地(在博来霉素滴注之前1天至1小时)或治疗性地(在博来霉素滴注后7-14天),经口、腹膜内、静脉内或皮下用媒介物或测试化合物预处理小鼠。给药的途径和频率是基于先前确定的LOXL2抑制剂在小鼠中的药代动力学性质。博来霉素滴注后,在处死之前,每天监测动物的体重减轻和临床体征,持续14-28天。在研究结束时对动物施以安乐死并称重。收集血液(用于分离血浆)和支气管肺泡灌洗液,并冷冻用于随后的分析。将肺取出,称重,然后通过滴注10%福尔马林来膨胀并固定,并准备用于组织学检查,或者在1mL PBS中均质化,以便使用羟脯氨酸测定进行胶原蛋白测定。对于组织学检查,将肺切片用Masson三色法或picrosirius红染色,以测量作为纤维化指标的纤维状胶原蛋白,并确定肺纤维化和炎性损伤的Ashcroft评分。对于肺羟脯氨酸含量,取出0.5ml的肺匀浆,并添加至0.5mL 12N HC1中,并将样品在120°C下加热过夜。酸水解后,将25-100 μ L上清液干燥,重悬于25 μ L水中,并通过添加0.5mL氯胺T溶液(在6.5ml ddH₂O+1ml正丙醇+2.5mL 1M醋酸钠中的140mg氯胺T)来确定羟脯氨酸含量,并在室温下温育20min。温育后,添加0.5mL Ehrlich溶液(在7mL正丙醇+2.88ml 60%高氯酸和0.12mL ddH₂O中的1.48g 4-(二甲基氨基(苯甲醛)),并在65°C下温育15min,然后读取550nm处的吸光度。

[0474] 实施例B-8:肺纤维化的剂量-响应功效

[0475] 将化合物Rac-1预防性地以3、10、30或60mg/kg/天经口施用于博来霉素滴注的小鼠，在第14天收获肺用于组织学评估。图1示出了在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中，在Rac-1的预防性14天剂量响应研究中，来自组织病理学分析的Ashcroft评分，其反映了肺纤维化(*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001)。Rac-1以剂量相关的方式减少纤维化，提示30mg/kg是实现最大抗纤维化功效的最小剂量。

[0476] 实施例B-9:对肺纤维化的预防与治疗功效

[0477] 在预防(剂量开始于第-1天)和治疗(剂量开始于第7天)这两种模式下，将化合物1、化合物Rac-1和化合物Ent-1以60mg/kg/天经口施用于博来霉素滴注的小鼠。图2示出了在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中，来自组织病理学分析的Ashcroft评分，其反映了肺纤维化，比较了化合物1、Rac-1和Ent-1在预防(预防性)和治疗(治疗性)模式下的功效(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001)。

[0478] 在第21天使用Ashcroft评分作为肺纤维化的主要量度在组织学上评估纤维化状态。无论是预防性地还是治疗性地施用化合物，所有三种化合物均以相似的功效显著降低肺纤维化小鼠模型中的纤维化。

[0479] 实施例B-10:已建立的肺纤维化的逆转:

[0480] 已知博来霉素诱发的小鼠肺模型在最初的14至21天内逐渐发展成纤维化，但随后在接下来的几周内在较年轻的小鼠中自发消退(Hecker等人, 2014)。为了确定LOXL2抑制剂是否能加速已建立的纤维化的消退，在博来霉素后第14天开始经口施用化合物1，在第28天收获肺用于组织学分析。在媒介物处理的小鼠中，纤维化程度从第14天到第28天保持恒定。化合物1降低纤维化，Ashcroft评分为73%归一化(图3)。图3示出了在28天的恢复研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分，其中在第14天开始以60mg/kg施用化合物1。

[0481] 实施例B-11:剂量频率对肺纤维化的影响:

[0482] 使用不同的给药模式，预防性地将化合物Rac-1以60mg/kg的剂量经口施用于博来霉素诱发的小鼠。采用在第14天收获进行组织学评估的肺，将每日(QD)给药的功效与每隔一天(Q2D)和每第三天(Q3D)给药的功效进行比较。无论给药频率如何，QD施用化合物Rac-1在减少肺纤维化方面总是比Q2D或Q3D稍微更有效(图4)。

[0483] 图4示出了在预防性14天研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分，该研究在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中比较了化合物Rac-1的QD、Q2D和Q3D给药(**p<0.01; ***p<0.0001)。

[0484] 实施例B-12:抗LOXL2抗体在肺纤维化中的功效的比较:

[0485] 在使用rAB0023的研究中面对面比较化合物1的功效。rAB0023是重组小鼠杂合抗体，其具有克隆到鼠IgG2a骨架中的抗LOXL2抗体AB0023的重链可变区，和克隆到鼠IgG2骨架中的AB0023的轻链可变区。rAB0023以与AB0023相同的亲和力结合LOXL2，AB0023是已在各种体内模型中证实有效的抗体，该模型包括博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型(Barry-Hamilton等人, Nat Med. 2010年9月; 16(9):1009-17)。从第-1天开始以60mg/kg/天的剂量预防性地经口施用化合物1；在第-4天、第-1天、第1天、第4天、第8天和第11天(每两周一次)以30mg/kg腹膜内(IP)施用rAB0023，在第14天收获肺用于组织学分析。化合物1显著减少小

鼠博来霉素模型中的肺纤维化,这通过Ashcroft评分从平均值3.1降至0.8得到证明(图5)。rAB0023抗体显示出降低Ashcroft评分(3.1至1.7)的趋势,但该趋势没有统计学意义。结果表明,化合物1在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中具有比rAB0023更好的功效。

[0486] 图5示出了在预防性14天研究中反映肺纤维化的来自组织病理学分析的Ashcroft评分,该研究比较了60mg/kg化合物1与30mg/kg rAB0023——LOXL2的抗体。

[0487] 实施例B-13:与其他抗纤维化药物组合用于肺纤维化

[0488] LOXL2抑制剂可与其他抗纤维化药物组合用于肺纤维化。吡非尼酮和尼达尼布目前被批准用于治疗IPF患者的肺纤维化。以预防性或治疗性给药模式测试单独的和与吡非尼酮组合的LOXL2抑制剂14-28天。还以预防性或治疗性给药模式测试单独的和与尼达尼布组合的LOXL2抑制剂14-28天。如上所述,使用Ashcroft评分或羟脯氨酸浓度测定纤维化。当功效大于单独的任一药剂或当任一药物所需的剂量减少从而改善副作用概况时,联合治疗是有利的。

[0489] 实施例B-14:肾纤维化的小鼠奥尔波特模型

[0490] 在肾小球基底膜胶原蛋白——胶原蛋白IV- α 3/ α 4/ α 5的一种胶原蛋白IV基因中具有突变的小鼠具有肾小球功能缺陷和肾纤维化的发展。这些小鼠发生肾功能障碍并过早死于肾衰竭,具体时间取决于存在突变的品系背景。将化合物1预防性地(约2-3周龄)或治疗性地(约4-6周龄)经口施用于129/Sv背景上的Col4A3缺陷型小鼠。将小鼠在预定时间(7-9周龄)处死,或连续给药直至它们在死亡之前1-3天丧失>15%的体重。如果特定终止,则用PBS经心脏灌注小鼠,并且一个肾脏夹在肾动脉处,而另一个灌注Dynabead以用于磁性分离肾小球。将另一个肾脏平分,并且将肾皮质的小样品进行固定以用于透射电子显微镜(TEM)分析,并将第二个肾皮质样品用于RNA分离。将平分的肾脏的另一半在OCT中包埋以用于免疫组织化学分析。通过实时RT-PCR针对感兴趣的基因分析来自肾小球和肾皮质的RNA,这些基因包括MMP-10、MMP-12、IL6、MCP-1、TGF- β 1、CTGF、MMP-2和MMP-9。免疫组织化学分析包括对胶原蛋白1、CD45、纤连蛋白、平滑肌肌动蛋白、WT-1和整合蛋白 α 8/层粘连蛋白 α 5进行染色。盲法分析胶原蛋白1染色的纤维化评分,并且盲法分析纤维连接蛋白染色的肾小球硬化评分。对于所有研究,每周评估白蛋白尿,并在组织收获时评估BUN。

[0491] 当从2周龄开始以30mg/kg/天的剂量经口施用时,化合物1改善了Col4A3缺陷型小鼠中的肾小球纤维化和间质性纤维化(图6a),此时肾脏在该模型中是相当正常的。使用胶原蛋白的盲法评估和纤连蛋白免疫组织化学在7周龄时评估纤维化。当在5周龄开始给药时,化合物1也改善了纤维化,这可以被认为是治疗性干预。

[0492] 图6a示出了在奥尔波特综合征和慢性肾病的Col4A3缺陷型小鼠模型中反映肾纤维化的肾小球硬化(左)和间质性纤维化(右)评分。从2周龄或5周龄开始,以30mg/kg经口施用化合物1后,在7周龄时收获样品(**p<0.01)。

[0493] 实施例B-15:与其他抗纤维化药物组合用于肾纤维化

[0494] LOXL2抑制剂可与其他药物组合用于慢性肾病,包括奥尔波特综合征。血管紧张素II转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)经常用于肾病患者。从2-3周龄开始,预防性地测试单独的和与雷米普利(ACE抑制剂)或坎地沙坦(ARB)组合的LOXL2抑制剂。如果在预防性给药后有效,则进行治疗性给药模式(从4-6周龄开始)的组合研究。如上所述使用组织学方法测定纤维化,并使用蛋白尿和/或血清BUN测定肾功能。还如上所述测定联合

疗法对存活的影响。当功效大于单独的任一药剂或当任一药物所需的剂量减少从而改善副作用概况时,联合治疗是有利的。

[0495] 实施例B-16:小鼠原位乳腺癌模型

[0496] 在原位人乳腺癌小鼠模型中评价化合物1。通过将浓度为 5×10^6 个细胞/100 μL 的MDA-MB-435-GFP细胞皮下(s.c.)注射到裸鼠的侧腹来制备肿瘤储备物。当皮下肿瘤达到50-100 mm^3 时,收获肿瘤并将其切成 1mm^3 片段。将两个肿瘤片段移植到每只小鼠的乳房脂肪垫中。一旦平均原发肿瘤体积达到 100mm^3 ,就以60mg/kg/天的剂量经口施用化合物1。每周一次持续4周以10mg/kg静脉内施用多西紫杉醇作为阳性对照。使用数字卡尺测量垂直次要尺寸(W)和主要尺寸(L),使用公式 $(W^2 \times L) \times 1/2$,由W和L的测量值计算肿瘤大小。4周后处死小鼠。化合物1减弱了肿瘤生长,在4周时体积在统计学上显著地减少35%。

[0497] 图6b示出了在裸鼠乳房脂肪垫中植入MDA-MB-435-GFP细胞的原位人乳腺癌模型中的肿瘤体积。对于为期4周的研究,每周测量肿瘤体积(**p<0.001,***p<0.0001)。

[0498] 实施例B-17:小鼠皮下施用博来霉素的皮肤和肺纤维化模型

[0499] 在雌性C57B1/6小鼠中通过经由皮下注射至小鼠背部上的一个(50-100 μg 博来霉素/部位)或两个部位(50 μg 博来霉素/部位)施用博来霉素来诱发皮肤和肺纤维化。对于两部位模型,将动物用异氟烷麻醉,并且每天在相同部位注射博来霉素(100 μl ,或PBS对照),持续28天,以诱发皮肤和肺纤维化。在单部位模型中,将小鼠约束起来,并在使用不褪色标记标识的相同部位进行注射。在博来霉素注射之前(预防性给药)或博来霉素注射后7-14天(治疗性给药),经口、腹膜内、静脉内或皮下用媒介物或测试化合物预处理小鼠(1天至1小时)。在研究结束时对动物施以安乐死并称重,并收集血液(用于分离血浆)和支气管肺泡灌洗液,并冷冻用于随后的分析。将肺取出,称重,然后在PBS中均质化,以便使用羟脯氨酸测定进行胶原蛋白含量测定,或通过滴注10%福尔马林来膨胀并固定,并准备用于通过三色染色或picrosirius红染色进行组织学检查。使用6mm皮肤穿刺活检(Acuderm)从每个注射部位取出皮肤活检物。将一个穿刺活检物夹在具有海绵的盒中,放置于福尔马林中,并准备用于通过H&E染色、三色染色和/or picrosirius红组织学染色进行组织学检查。将另一个穿刺活检物置于0.5ml PBS中并用精细剪刀剪碎。然后添加500 μL 12N HC1并将样品在120°C下加热过夜。酸水解后,将25-100 μl 的上清液干燥,重悬于25 μL 水中,并通过添加0.5ml氯胺T溶液(在6.5mL ddH₂O+1mL正丙醇+2.5mL 1M醋酸钠中的140mg氯胺T)来确定羟脯氨酸含量,并在室温下温育20min。温育后,添加0.5ml Erlich溶液(在7mL正丙醇+2.88mL 60%高氯酸和0.12mL ddH₂O中的1.48g 4-(二甲基氨基)(苯甲醛)),并在65°C下温育15min,然后读取550nm处的吸光度。由羟脯氨酸(购自Sigma)标准曲线确定每个皮肤活检物中羟脯氨酸的浓度。

[0500] 实施例B-18:大鼠/小鼠CCl₄的肝纤维化模型

[0501] 在小鼠(Balb/c或C57B1/6)中通过每周两次腹膜内施用在玉米油中稀释的CCl₄(0.5-2mL/kg体重)持续4-8周或通过使用递增剂量方案(Popov等人. 2011Gastroenterology;140(5):1642-1652.)每周2-3次经口施用来诱发肝纤维化。在大鼠中通过腹膜内施用(1-2.5mL/kg)或通过在油(矿物油、橄榄油或玉米油)中经口施用(每周两次,持续6-12周)来诱发肝纤维化。在初始CCl₄给药前(预防性给药)或初始CCl₄给药后1-4周(治疗性给药),将LOXL2抑制剂经口、腹腔内、静脉内或皮下递送1天至1小时。在研究

结束时,通过在异氟烷下打开胸腔来处死小鼠,通过心脏穿刺将血液抽吸到EDTA真空采血管中并收获肝脏。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供随后通过H&E染色和Picrosirius红染色进行炎症和纤维化的组织病理学分析。将剩余的组织在-80℃下骤冻,以供随后进行总胶原蛋白含量的羟脯氨酸分析。

[0502] 实施例B-19: 小鼠Mdr2敲除的胆道纤维化模型

[0503] 在8至12周龄的患有桥连纤维化/早期肝硬化的BALB/c.Mdr2^{-/-}小鼠模型中发展肝病(Ikenaga等人. 2015 Am J Pathology, 185:325-334)。从出生后第6周开始,每天一次将化合物I以30和60mg/kg/天的剂量经口递送至BALB/c.Mdr2^{-/-}小鼠,持续6周。在研究结束时,通过精确汽化器用异氟烷(1.5%v/v)麻醉小鼠。剖腹术后,直接通过将高保真压力导管插入至门静脉并测量压力信号5分钟来测量门静脉压。收集血清用于肝脏(ALT、AST、ALP和胆红素)和肾(肌酸酐)生物化学分析。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供通过H&E染色和picrosirius红染色进行炎症、坏死和纤维化的组织病理学分析。使用通过经处理图像的减色和阈值处理将红色染色的胶原蛋白与非特异性染色区分开的算法,从picrosirius红染色的图像测量胶原蛋白面积分数。每组使用相同的阈值以随机顺序分析切片。在分析之后对数据进行去卷积以确定组分配。使用羟脯氨酸分析从一部分肝脏组织中确定胶原蛋白含量。

[0504] 当从6周龄开始并持续至12周龄以30或60mg/kg QD给药时,如根据picrosirius红染色的变化所测定的,化合物1减少肝纤维化。这两种剂量水平显示出肝脏纤维化面积的类似减少。用rAB0023治疗尽管显示出减少纤维化的趋势,但没有导致统计学上显著的改善。图7示出了通过picrosirius红染色,对纤维化面积的定量(使用单向ANOVA,然后进行Dunnett检验,相对于媒介物处理的小鼠,**p<0.01)。

[0505] 实施例B-20: 硫代乙酰胺(TAA) 小鼠肝纤维化模型

[0506] 通过以200mg/kg 3x/周的剂量腹膜内注射硫代乙酰胺(TAA),在雄性C57B1/6小鼠中诱发肝纤维化。在开始TAA给药后3或6周开始治疗,以30mg/kg QD的剂量经口施用化合物1。在开始TAA后12周研究肝纤维化。在研究结束时,通过在异氟烷下进行剖腹术处死小鼠,经由心脏穿刺将血液抽入EDTA真空采血管中并收获肝脏。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供随后通过H&E染色和picrosirius红染色进行炎症和纤维化的组织病理学分析。将剩余的组织在-80℃下骤冻,以供随后进行总胶原蛋白含量的羟脯氨酸分析或mRNA分析。收集血清以供分析作为肝功能量度的肝脏生物化学(ALT、AST、ALP和胆红素)。

[0507] 当在开始TAA后3或6周开始以30mg/kg/天给药时,如通过picrosirius红染色的变化所测定的,化合物1减少肝纤维化。当在3周开始给药时,TAA治疗12周时纤维化的减少更多,提示在较早阶段治疗纤维化可能更好。图8示出了通过picrosirius红染色,对纤维化面积的定量。(使用单向ANOVA,然后进行Dunnett检验,相对于TAA-媒介物处理的小鼠,**、***分别为p<0.01,p<0.001,)。

[0508] 实施例B-21: 饮食诱发的非酒精性脂肪性肝炎(NASH) 模型

[0509] 通过在研究开始前和研究期间给雄性C57B1/6J小鼠喂食AMLN饮食(D09100301, Research Diet, US) (40%脂肪(18%反式脂肪)、40%碳水化合物(20%果糖)和2%胆固醇) 26-35周来诱发非酒精性脂肪性肝炎(NASH)表型。在麻醉下对小鼠进行肝脏活检,并将具有显著脂肪变性和纤维化的小鼠加入到功效研究中。以30-100mg/kg/天经口、腹膜内、静脉内

或皮下施用LOXL2抑制剂12周。在研究结束时或之前,经由尾静脉采血,以测定作为代谢状态量度的ALT、甘油三酯、总胆固醇、血糖和胰岛素。在研究结束时,通过在异氟烷下打开胸腔处死小鼠,经由心脏穿刺将血液抽入EDTA真空采血管中并收获肝脏。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供随后通过H&E染色或picrosirius红染色进行炎症和纤维化的组织病理学分析。将剩余的组织在-80°C下骤冻,以供随后进行总胶原蛋白含量的羟脯氨酸分析、总胆固醇、肝脏甘油三酯和mRNA分析。

[0510] 实施例B-22:通过补充有高脂肪含量的缺乏胆碱、氨基酸确定的(CDAA)饮食诱发的NASH小鼠模型

[0511] 通过从6周龄开始给C57B1/6小鼠喂食含有60% kcal% 脂肪和0.1% 甲硫氨酸的缺乏胆碱、L-氨基酸确定的高脂肪饮食(CDAAHFD) (Research Diets C/N A06071302) 来诱发肝纤维化。一旦使用了4-6周龄的饮食,即对小鼠进行筛查,排除那些肝功能恶化和胆红素水平升高的小鼠。将剩余的小鼠分配到组并开始给药。以30-100mg/kg/天经口、腹膜内、静脉内或皮下施用LOXL2抑制剂另外8-12周。在研究结束时,通过在异氟烷下打开胸腔处死小鼠,经由心脏穿刺将血液抽入EDTA真空采血管中并收获肝脏。将部分肝脏在10% 中性缓冲的福尔马林中固定,以供随后通过H&E染色、三色染色和/或picrosirius红染色进行炎症和纤维化的组织病理学分析。将剩余的组织在-80°C下骤冻,以供随后进行总胶原蛋白含量的羟脯氨酸分析、总胆固醇、肝脏甘油三酯和/或mRNA分析。

[0512] 实施例B-23:针对肝纤维化与NASH的组合研究

[0513] LOXL2抑制剂可与其他药物组合用于肝纤维化和NASH。ASK1抑制剂目前正处于多种纤维化适应症的临床研究中,并且在肝纤维化的啮齿动物模型中证明有效。在包括TAA和CDAA-HFD模型的上述肝纤维化模型中测试单独的和与ASK1抑制剂组合的LOXL2抑制剂。JNK1是ASK1下游的促纤维化激酶,具有在啮齿动物模型中展示出抗纤维化功效的抑制剂。临幊上正在针对IPF来研究JNK1的抑制剂。在包括TAA和CDAA-HFD模型的上述肝纤维化模型中测试单独的和与JNK1抑制剂组合的LOXL2抑制剂。另外的组合包括LOXL2抑制剂与FXR激动剂(OCA)、PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 激动剂和拮抗剂(GFT505);CCR2/5双重拮抗剂(Cenicriviroc);靶向半乳凝素-3的药物(GR-MD-02)、ACC抑制剂(NDI-010976)。使用预防性给药或治疗性给药模式评估功效(从4-6周龄开始)。如上所述使用组织学方法测定纤维化,并使用肝酶测定肝功能。当功效大于单独的任一药剂或当任一药物所需的剂量减少从而改善副作用概况时,联合治疗是有利的。

[0514] 实施例B-24:小鼠眼中激光诱发的脉络膜新生血管化

[0515] 激光诱发的脉络膜新生血管化(CNV)是与年龄相关性黄斑变性相关的纤维化的半急性模型。使用氯胺酮/甲苯噻嗪混合物麻醉C57B1/6小鼠,并用托呲卡胺散瞳。使用裂隙灯输送系统中的绿色激光器在视盘周围的多个位置诱发激光烧伤。在每个斑点之间施加润滑滴眼剂,并监测动物的疼痛和痛苦迹象。使每只动物的一只眼睛经历激光治疗,并且以对侧眼睛作为非损伤对照。在研究结束时(激光治疗后14-42天),使小鼠经历CO₂窒息和颈椎脱臼。将眼睛摘出并在1%低聚甲醛或10%福尔马林中固定过夜并在石蜡中包埋。针对多个参数对组织切片进行染色,包括标准H&E染色剂、三色染色剂或picrosirius红染色剂以及各种免疫组织化学染色剂:即用于血管的抗CD31、用于神经胶质细胞的抗原纤维酸性蛋白质、用于炎性细胞浸润的抗CD45。在一些研究中,使用球后灌注FITC标记的葡聚糖2分钟评估血

管生成和血管完整性;将RPE-脉络膜/巩膜复合物解剖并平铺在载玻片上以分析荧光和血管区域。将LOXL2抑制剂在溶液中以30-100mg/kg/天的剂量经口、腹膜内、静脉内、皮下施用或者玻璃体内或局部注射至眼睛。

[0516] 实施例B-25:LOXL2抑制剂对成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)侵入的影响

[0517] 在FLS侵入研究中检测LOXL2抑制剂化合物的影响。该FLS侵入研究是细胞通过基质胶(Matrigel)侵入的双室模型。该体外试验与体内关节损伤相关(Tolboom TC等人 Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 52:1999-2002(2005))。

[0518] 简言之,将FLS细胞系(RA和啮齿动物FLS细胞系)放置于上室上。在24小时内,细胞通过基质胶层侵入,然后通过上室基部的孔。对上室的底部进行染色并对细胞进行计数。

[0519] 重复该实验,但现在用浓度逐渐增加的LOXL2抑制剂化合物预处理FLS细胞系。例如,用LOXL2抑制剂化合物预处理细胞系约1-2小时,以允许被该化合物有效结合,然后将其放置于基质胶层上的上室中。

[0520] 实施例B-26:胶原蛋白诱发的关节炎(CIA)模型系统

[0521] LOXL2抑制剂化合物的影响的非限制性实例描述如下。

[0522] 在该实施例中,评估了LOXL2抑制剂对小鼠模型系统中胶原蛋白诱发的关节炎发展的影响。使用DBA/1小鼠品系,因为它对CIA高度敏感。在第0天和第21天,所有动物均在尾部皮内注射在0.1ml II型胶原蛋白/完全弗氏佐剂(CFA)乳液中的200 μ g胶原蛋白。注射的位置在距尾部基部约1cm的尾侧距离处。

[0523] 将全部在平均体重土20%内的6-7周龄雄性DBA/1小鼠随机分配到三个治疗组之一。第1组是媒介物对照组。从第16天起,该组中的动物每天经口(P0)接受一次10ml/kg的媒介物(0.5%甲基纤维素)。从第16天起,第2组(阳性对照组)中的动物以10mg/kg每天P0接受一次0.05mg/kg地塞米松。从第16天起,第3组中的动物每天接受一次或两次0.5-60mg/kg LOXL2抑制剂化合物。该研究在第35天终止,并使所有剩余的动物在异氟烷下放血,然后颈椎脱臼。

[0524] 在第0天和第16天检查小鼠在外周关节中的致关节炎反应的迹象,此后每天检查,直到研究结束。对于每只爪子,按照如下递增的严重程度等级对关节炎反应进行分级:

[0525] 第0级:无反应,正常。

[0526] 第1级:两个后爪或前爪关节受影响或轻度弥漫性红斑和肿胀。

[0527] 第2级:三个后爪或前爪关节受影响或中度弥漫性红斑和肿胀。

[0528] 第3级:四个后爪或前爪关节受影响或明显的弥漫性红斑和肿胀。

[0529] 第4级:整个爪子受影响,严重弥漫性红斑和严重肿胀,趾无法弯曲。

[0530] 在第0天、第16天和之后的每天进行临床检查。观察项目包括皮肤、毛皮、眼睛、粘膜、分泌和排泄(例如,腹泻)的发生和自主活动(例如,流泪、流涎、毛发直立、瞳孔大小和异常呼吸模式)的变化。还记录步态、姿势的变化和对处理的反应以及怪异的行为、颤抖、抽搐、睡眠和昏迷。

[0531] 在第0天尾部注射之前不久对动物进行称重,在第16天再次称重,此后每周三次称重直至研究结束。

[0532] 作为实验性关节炎的指示,在第0天、第16天和之后的每天测量两只后爪的厚度。使用表盘式卡钳(Kroepelin,Munich,Germany),在恰好脚趾上方和跟骨下方背腹侧测量左右爪。

[0533] 在研究结束时,在第35天,移除所有剩余动物的爪子,将其剥皮,并在10%中性缓冲的福尔马林中固定。通过H&E染色在组织学上分析薄切片的炎症、血管翳形成、软骨损伤和骨再吸收。

[0534] 评价数据以确定任何观察到的效果的显著性主要基于通过ANOVA及随后的Tukey事后分析(针对Excel的Winsat 2005.1)比较关节炎评分、体重和爪厚度测量的组平均值(均如上所述)。

[0535] 实施例B-27:肺纤维化的临床试验

[0536] 以下描述了人类肺纤维化临床试验的非限制性实例。

[0537] 目的:本研究的目的在于评估化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单药或组合在治疗肺纤维化患者中的功效,收集该化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评价该化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0538] 干预:每日向患者施用100-2000mg作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0539] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0540] 主要结果测量指标:无进展生存期,定义为无死亡或FVC距离基线下降至少10%。

[0541] 次要结果测量指标:IPF急性加重次数;健康相关的生活质量;PO₂在静止和运动时与基线的差异;P(A-a)O₂在静止和运动时与基线的差异;预测的FEV1与基线的差异;一秒用力呼气量(FEV1)与FVC之比与基线的差异;体积描记肺容积与基线的差异;一氧化碳扩散能力(DLco)与基线的差异;六分钟步行试验与基线的差异:静止和6分钟的SpO₂,在步行六分钟结束时存在或不存在88%或更低的去饱和,步行距离;前后的改良Borg呼吸困难评分;由两名独立的胸部放射科医师根据HRCT对肺纤维化程度的评分与基线的差异;不良反应的次数和严重程度。

[0542] 合格性:40至80岁的男性和女性受试者。

[0543] 入选标准:IPF的临床症状至少3个月;用力肺活量(FVC)为预测值的50%至90%;DLco为预测值的至少35%;在静止时呼吸周围空气时,PaO₂>55mm Hg;高分辨率计算机体层摄影术(HRCT)显示确切或可能的IPF标准。

[0544] 排除标准:临幊上显著地暴露于已知的致纤维发生剂(鸟类、霉菌、石棉、辐射和已知引起肺纤维化的药物(胺碘酮、呋喃妥因、博来霉素等));神经纤维瘤病、赫曼斯基-普德拉克综合征、代谢贮积障碍等的病史;发热、体重减轻、肌痛、关节痛、皮疹、关节炎的病史;入选前一周内活动性感染;间质性肺病的替代原因;使用支气管扩张剂后一秒用力呼气量(VEF1)与FVC之比小于0.6;残气量超过预测值的120%(可获得的情况下);支气管肺泡灌洗(BAL)中淋巴细胞或嗜酸性粒细胞超过20%(可获得的情况下);在经支气管或手术活检物中有肉芽肿、感染或恶性肿瘤(可获得的情况下);先前用硫唑嘌呤、泼尼松龙(>0.5mg/kg/天或更多,持续至少3个月)、环磷酰胺或新型生物技术药物进行治疗;不稳定的心血管或神

经疾病;不受控制的糖尿病;妊娠;哺乳期;调查人员预测在下一年内有可能死亡;白细胞计数 $<4000/\text{mm}^3$;血小板计数 $<100000/\text{mm}^3$;血细胞比容 $<30\%$ 或 $>59\%$;肝脏酶超过正常范围上限的3倍;肌酸酐水平 $>1.5\text{mg/dL}$;白蛋白水平 $<3\text{g/dL}$;患者或监护人拒绝签署知情同意书。

[0545] 实施例B-28:肝纤维化的临床试验

[0546] 以下描述了人类肝纤维化临床试验的非限制性实例。

[0547] 目的:本研究的目的在于评估化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单药或组合在治疗肝纤维化患者中的功效,收集该化合物作为单药或组合可能引起任何副作用的信息,以及评价该化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0548] 干预:每日向患者施用100-2000mg作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0549] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0550] 主要结果测量指标:肝脏酶(ALT、AST、ALP),肝活检

[0551] 次要结果测量指标:药效学标志物可包括:通过mRNA表达的组织PD标志物,自分泌运动因子、LOXL2、LOX、其他LOXL蛋白质、 α SMA、胶原蛋白1A1、NF- κ B1、胱天蛋白酶1、SMAD和NOD;血清和血浆PD标志物包括:AST:血小板比值指数(APRI),自分泌运动因子活性,LOXL2、骨桥蛋白、透明质酸、CXCL9、CXCL10、CXCL11、MMP1、MMP3、MMP9、TIMP1、CD40L、TGF- β 1、ET-1、VEGF、GAL3、IL-6/IL-8/TNF α /IFN γ 、 α 2-巨球蛋白、载脂蛋白A1、PINP、PIIINP、PVCP-1230、PDGF的浓度;评估慢性给药对肝脏结构和纤维化标志物的影响;由于施用多剂量化合物引起的不良事件的发生率。

[0552] 合格性:18至60岁的男性和女性受试者。

[0553] 入选标准:根据肝活检的Metavir评分为1-3期纤维化;身体质量指数 $<36\text{kg/m}^2$ 。

[0554] 排除标准:过去或现在肝失代偿的任何证据;正在滥用安非他命、可卡因、阿片剂或酒精的受试者;有临床意义的心脏病;筛查前5年内有非黑色素瘤皮肤癌之外的癌症史;未被控制的全身性真菌、细菌、病毒或其他感染;在预处理期的28天内使用全身性免疫抑制剂;在预处理期的28天内使用批准用于丙型肝炎或乙型肝炎病毒的疗法;妊娠或哺乳期;在研究第1天的近6个月内有出血素质史。

[0555] 实施例B-29:脂肪肝病/脂肪变性(NAFLD,NASH)的临床试验

[0556] 以下描述了人类脂肪肝病/脂肪变性临床试验的非限制性实例。

[0557] 目的:本研究的目的在于评估化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单药或组合在治疗肝细胞癌患者中的功效,收集该化合物作为单药或组合可能引起任何副作用的信息,以及评价该化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0558] 干预:每日向患者施用10-2000mg作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0559] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0560] 合格性:21至80岁的男性和女性受试者。

[0561] 入选标准:临幊上确诊为非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪性肝炎的患者;在随机分组之前不超过90天获得基于肝活检的明确或可能的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的组织学证据,以及非酒精性脂肪肝病活动性评分(NAS)为4或更高。

[0562] 排除标准:目前或曾经大量饮酒,在随机分组前一年内使用曾经与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)相关的药物(胺碘酮、甲氨蝶呤、全身性糖皮质激素、四环素、他莫昔芬、剂量大于用于激素替代的剂量的雌激素、促蛋白合成类固醇、丙戊酸和其他已知的肝毒素)超过2周,先前或计划进行(在研究期间)减肥手术(例如,胃成形术、鲁氏-Y(roux-en-Y)胃旁路术),入选前60天内未得到控制的糖尿病(定义为血红蛋白A1c为9.5%或更高),在肝活检时存在肝硬化,血小板计数低于 $100,000/\text{mm}^3$;肝失代偿的临床证据,由存在以下任何异常来确定:血清白蛋白小于3.2克/分升(g/dL),INR(国际归一化比值)大于1.3,直接胆红素大于1.3毫克/分升(mg/dL),食管静脉曲张、腹水或肝性脑病史;其他形式的慢性肝病的证据:由存在乙型肝炎表面抗原(HBsAg)确定的乙型肝炎,由存在丙型肝炎病毒(HCV)核糖核酸(RNA)或丙型肝炎抗体(抗-HCV)阳性确定的丙型肝炎,由相容性肝组织学确定的正在经历自身免疫性肝病的证据,原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎,威尔逊病, α -1-抗胰蛋白酶(A1AT)缺乏,血色素沉着或铁超负荷史,在典型暴露基础上确定的药物诱发的肝病和病史,已知的胆管阻塞,疑似或已证实的肝癌,除了非酒精性脂肪性肝炎(NASH)之外的任何其他类型的肝病;血清丙氨酸转氨酶(ALT)大于300单位/升(U/L);血清肌酸酐为2.0mg/dL或更高;入选前90天内使用熊去氧胆酸(Ursodiol,Urso);无法安全获得肝活检,胆改道术史,已知人类免疫缺陷病毒(HIV)感染阳性;怀孕,计划怀孕,有怀孕的可能性以及在试验期间不愿使用有效的避孕措施,哺乳期

[0563] 主要结果测量指标:肝功能检查,肝活检,NAS评分

[0564] 次要结果测量指标:纤维化生物标志物,肝成像(超声、MRI),通过HOMA-IR测量的胰岛素抵抗,血脂板检测(lipid panel)。

[0565] 实施例B-30:胰腺癌的临床试验

[0566] 以下描述了人类胰腺癌临床试验的非限制性实例。

[0567] 目的:本研究的目的在于评估自化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单药或组合在治疗胰腺癌患者中的功效,收集该化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评价该化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0568] 干预:每日向患者施用100-2000mg作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0569] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0570] 合格性:21至80岁患有晚期胰腺癌的男性和女性受试者。

[0571] 入选标准:可测量的晚期胰腺癌(II期、III期、IV期)的X线摄影或临床证据。受试者必须具有至少2cm直径的可测量病变。ECOG体能状态为0或1。

[0572] 排除标准:先前的恶性肿瘤史(除基底细胞癌或鳞状细胞癌或原位乳腺癌之外),除非受试者在>或=1年内没有疾病。中度或重度心脏疾病;活动性感染;未妊娠或哺乳;妊娠试验阴性;在研究治疗期间以及完成后≥3个月,有生育能力的患者必须使用有效的避孕

措施;能吞咽口服药物;除原位癌或基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌外,过去5年内无其他恶性肿瘤;对他汀类药物无过敏或不耐性;无可能会妨碍施用瑞舒伐他汀或延长随访时间的其他非恶性全身性疾病。

[0573] 主要结果测量指标:无进展生存期,总生存期,疼痛恶化,疼痛发作

[0574] 次要结果测量指标:肿瘤大小/反应(RECIST)

[0575] 实施例B-31:肝细胞癌(HCC)的临床试验

[0576] 以下描述了人类肝细胞癌临床试验的非限制性实例。

[0577] 目的:本研究的目的在于评估化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单药或组合在治疗肝细胞癌患者中的功效,收集该化合物作为单药或组合可能引起的任何副作用的信息,以及评价该化合物作为单药或组合的药代动力学性质。

[0578] 干预:每日向患者施用100-2000mg作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0579] 详细描述:每日一次或两次口服给予患者作为单药或组合的化合物I或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0580] 合格性:21至80岁的男性和女性受试者。

[0581] 入选标准:病理组织学或临幊上确诊为肝细胞癌的患者;对标准治疗无反应或对标准治疗不耐受的患者,或者没有适当疗法的患者;ECOG体能状态评分为0-2。

[0582] 排除标准:原发性恶性肿瘤患者;肝移植史;脑转移瘤;可能导致难以获得知情同意或进行试验的精神疾病;未妊娠或哺乳;在研究治疗期间以及完成后 ≥ 3 个月,有生育能力的患者必须使用有效的避孕措施;除原位癌或基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌外,过去5年内无其他恶性肿瘤;对他汀类药物无过敏或不耐性;无可能会妨碍施用瑞舒伐他汀或延长随访时间的其他非恶性全身性疾病。

[0583] 主要结果测量指标:到进展前的时间,无进展生存期,总体反应(RECIST)

[0584] 次要结果测量指标:肝功能检查,肿瘤生物标志物

[0585] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且向本领域技术人员建议的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。

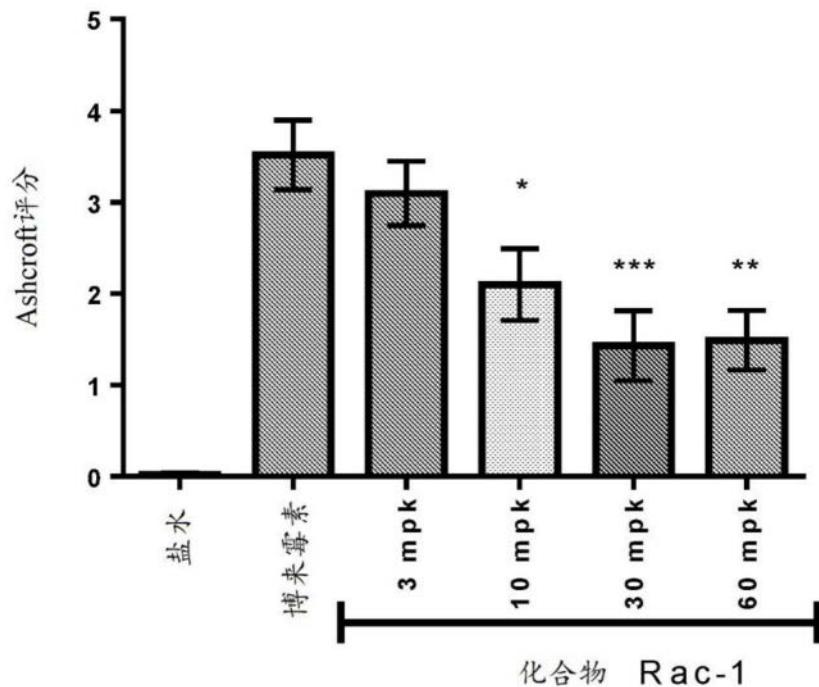


图1

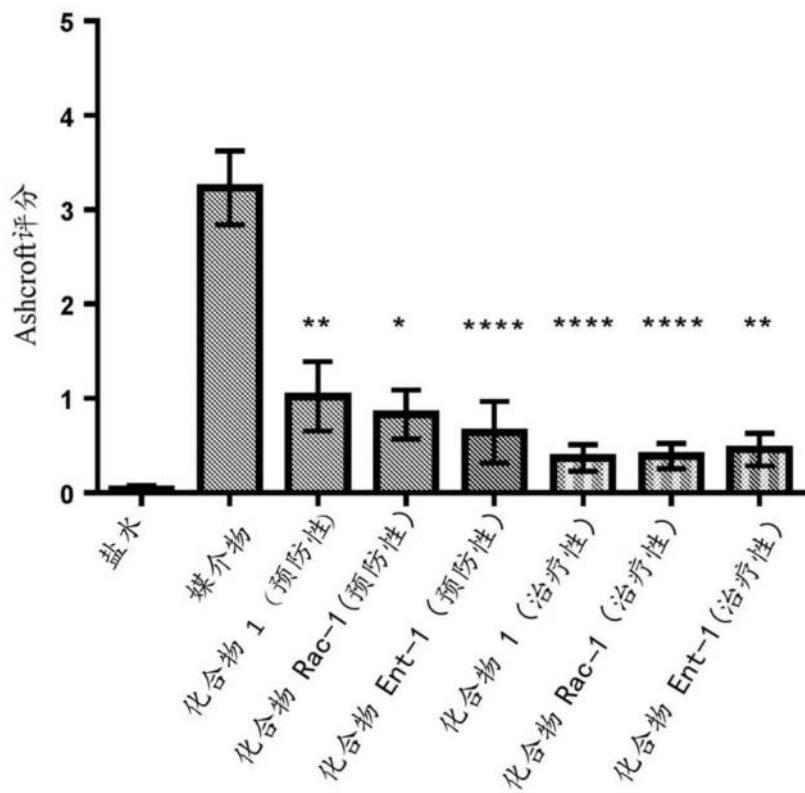


图2

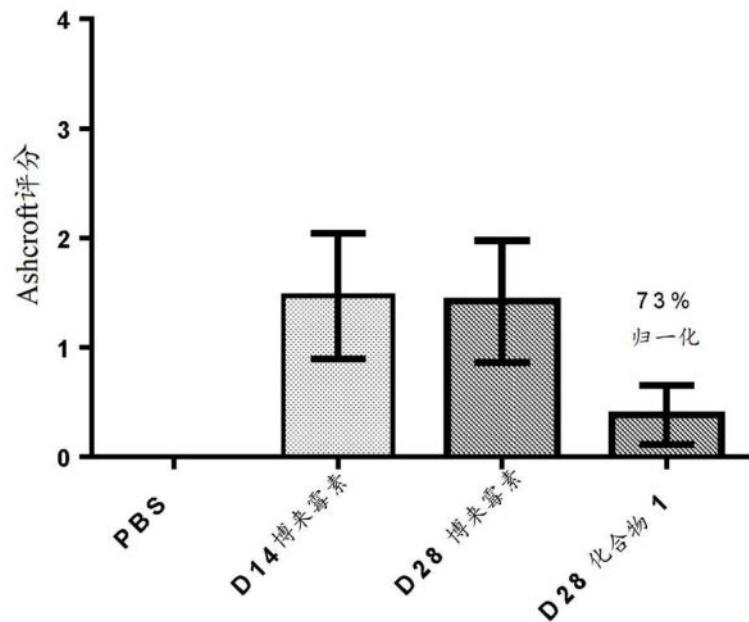


图3

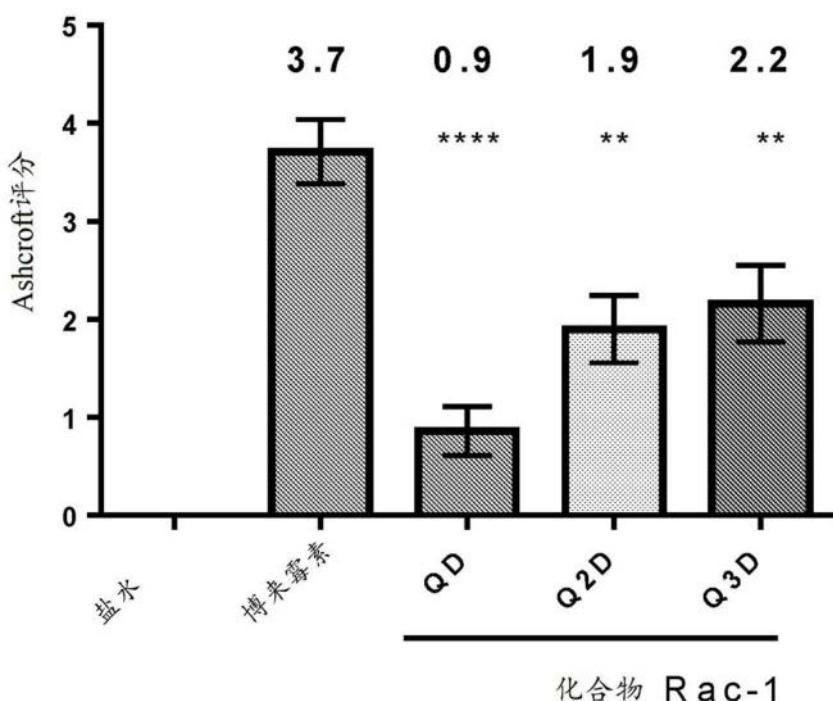


图4

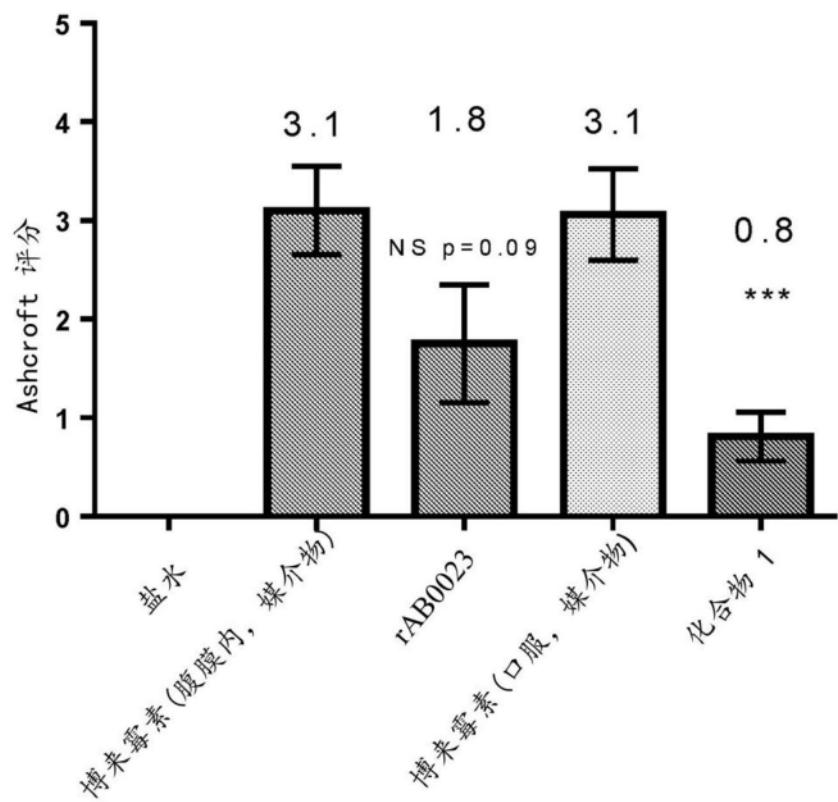


图5

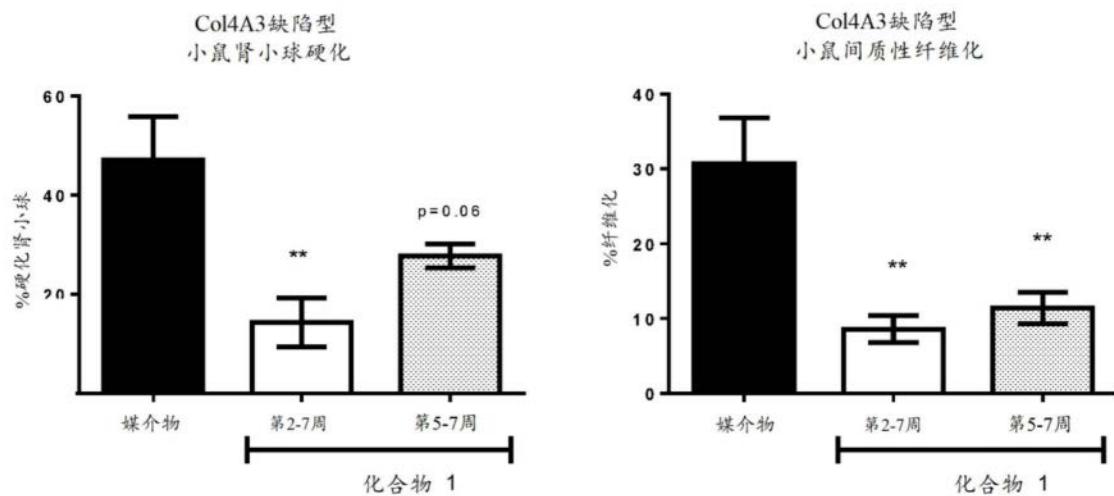


图6a

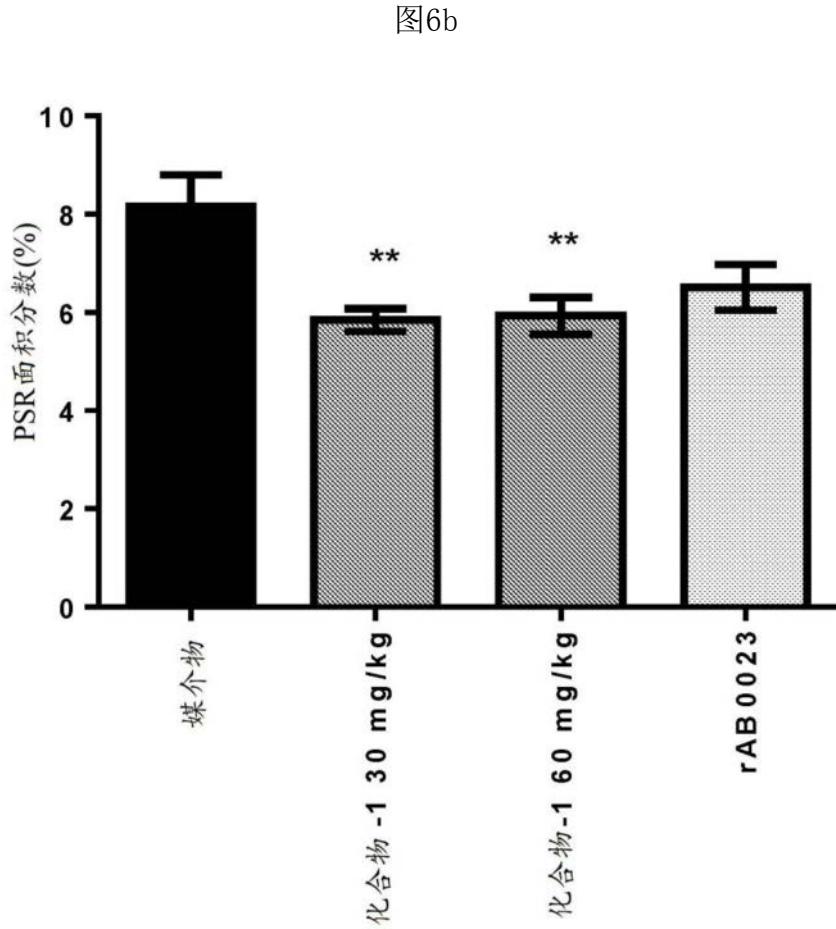
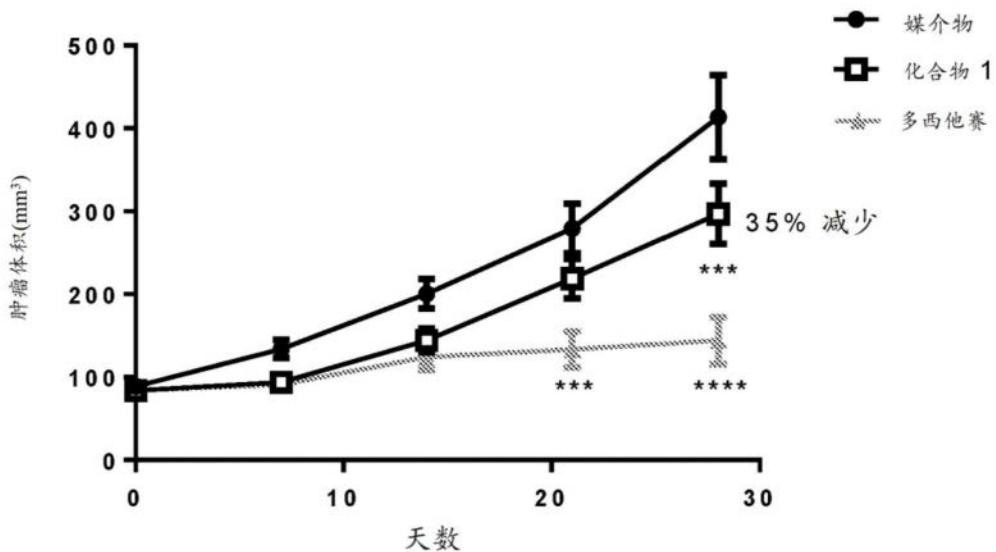


图 7

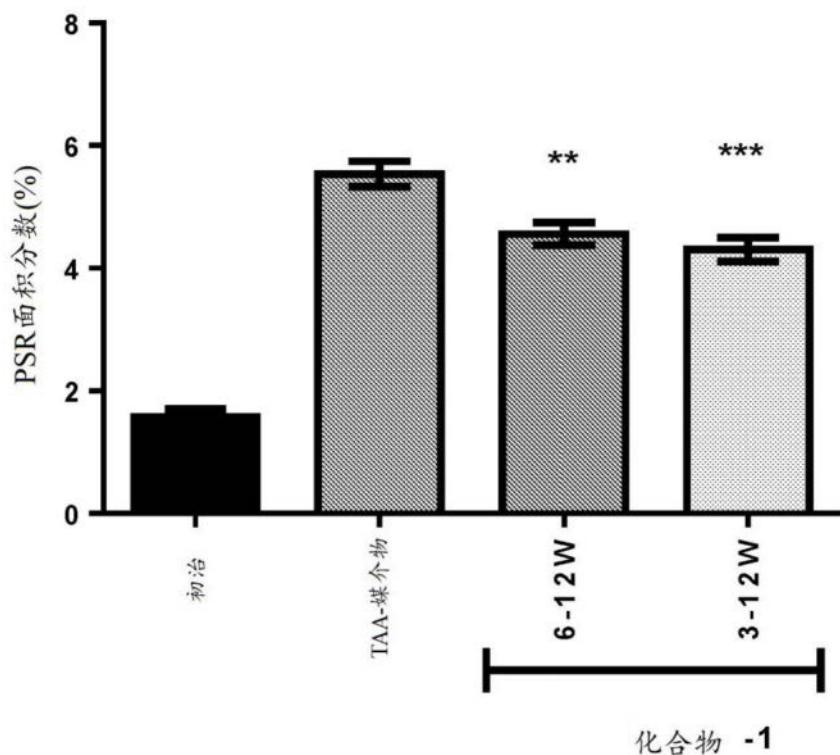


图8

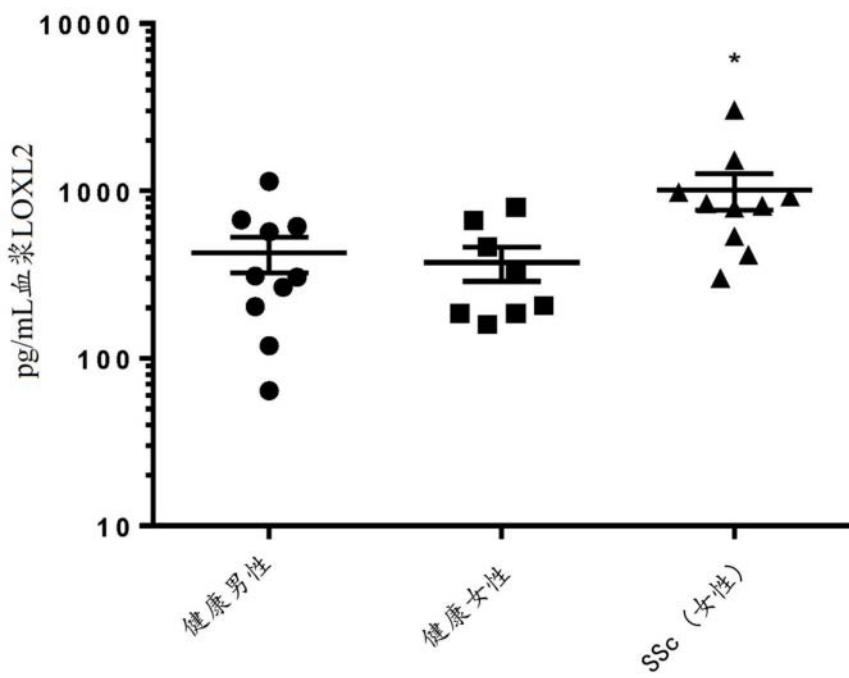


图9