



(12) 发明专利
(全文更正)

(48) 更正文献出版日 2025.03.07

(10) 授权公告号 CN 112424606 B9

(45) 授权公告日 2025.01.14

(21) 申请号 201980044404.1

S·拉苏尔

(22) 申请日 2019.05.31

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(30) 优先权数据

62/678,900 2018.05.31 US

62/733,025 2018.09.18 US

专利代理师 陈文平 黄海波

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.30

(51) Int.Cl.

G01N 33/68 (2006.01)

A61B 3/00 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/034977 2019.05.31

(56) 对比文件

WO 2015188142 A1, 2015.12.10

WO 2015143185 A1, 2015.09.24

CN 113271944 A, 2021.08.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/232422 EN 2019.12.05

(73) 专利权人 阿米达斯公司

地址 美国加利福尼亚州

审查员 刘超亚

(72) 发明人 S·萨拉夫 L·M·伦道夫

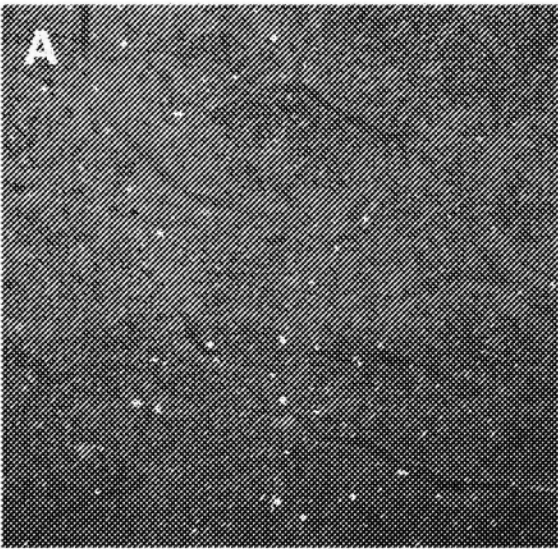
权利要求书 4 页 说明书 80 页 附图 9 页

(54) 发明名称

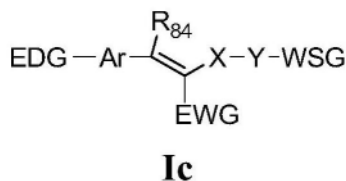
用于检测创伤性脑损伤的组合物和方法

(57) 摘要

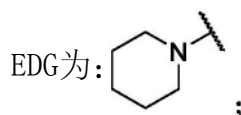
本公开总体上涉及用于通过检测患者的眼睛中淀粉样 β 蛋白的存在来确定患者是否患有创伤性脑损伤(TBI)的组合物和方法。还提供了用于准备患者以诊断和治疗创伤性脑损伤(TBI)的组合物和方法。



1. 一种探针在制备用于确定患者是否患有创伤性脑损伤 (TBI) 的套件或包装中的用途, 包括检测患者眼睛中淀粉样 β 蛋白的存在, 其中所述探针包括式Ic的化合物:



其中



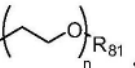
Ar是萘基;

EWG是-CN;

R₈₄是氢;

X是C=O;

Y是NH;

WSG是  ; 其中n是1-20的整数并且R₈₁是未取代的C₁-C₁₀烷基。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述检测是针对眼睛的视网膜中的淀粉样 β 蛋白。

3. 根据权利要求1或2所述的用途, 其中在所述检测之前的30天内, 所述患者已经受到头部的物理冲击。

4. 根据权利要求3所述的用途, 其中在所述检测之前的24小时内, 所述患者已经受到头部的物理冲击。

5. 根据任一前述权利要求所述的用途, 其中所述患者没有在眼睛上遭受直接的物理或光冲击。

6. 根据任一前述权利要求中所述的用途, 其中所述患者不是已知或怀疑患有阿尔茨海默氏病。

7. 根据任一前述权利要求所述的用途, 其中所述患者是40岁以下的人。

8. 根据任一前述权利要求所述的用途, 其中所述检测包括在体内使所述淀粉样 β 蛋白与探针接触。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述接触在被光激活时引起可检测信号的发射。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述可检测信号是荧光或红外信号。

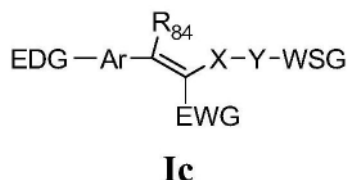
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的用途, 其中所述探针包括抗体。

12. 根据任一前述权利要求所述的用途, 进一步包括如果在眼睛中检测到淀粉样 β 蛋白, 则确定所述患者患有TBI。

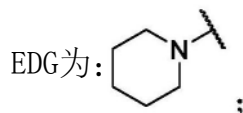
13. 根据权利要求12所述的用途, 进一步包括指示所述患者避免进行积极的身体活动。

14. 根据权利要求13所述的用途, 进一步包括向所述患者施用治疗或改善TBI的药剂。

15. 一种探针在制备用于准备患者以诊断创伤性脑损伤 (TBI) 的套件或包装中的用途, 包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针, 其中所述探针包括式Ic的化合物:



其中



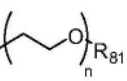
Ar是萘基;

EWG是-CN;

R₈₄是氢;

X是C=O;

Y是NH;

WSG是  , 其中n是1-20的整数并且R₈₁是未取代的C₁-C₁₀烷基。

16. 根据权利要求15所述的用途, 还包括检测所述探针与眼睛中的淀粉样β蛋白的结合。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述结合在被光激活时引起可检测信号的发射。

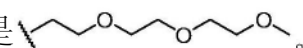
18. 根据权利要求17所述的用途, 其中所述信号是荧光或红外信号。

19. 根据权利要求15-18中任一项所述的用途, 其中所述施用是静脉内施用或位于眼睛的视网膜中。

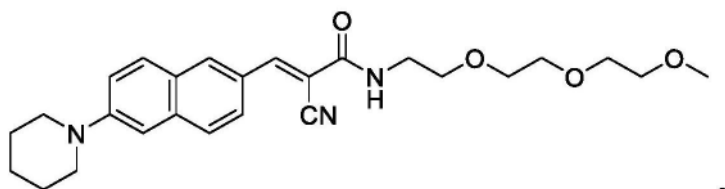
20. 根据权利要求16所述的用途, 其中在所述检测之前的30天内, 所述患者已经受到头部的物理冲击。

21. 根据权利要求15-20中任一项所述的用途, 其中所述患者不是已知或怀疑患有阿尔茨海默氏病。

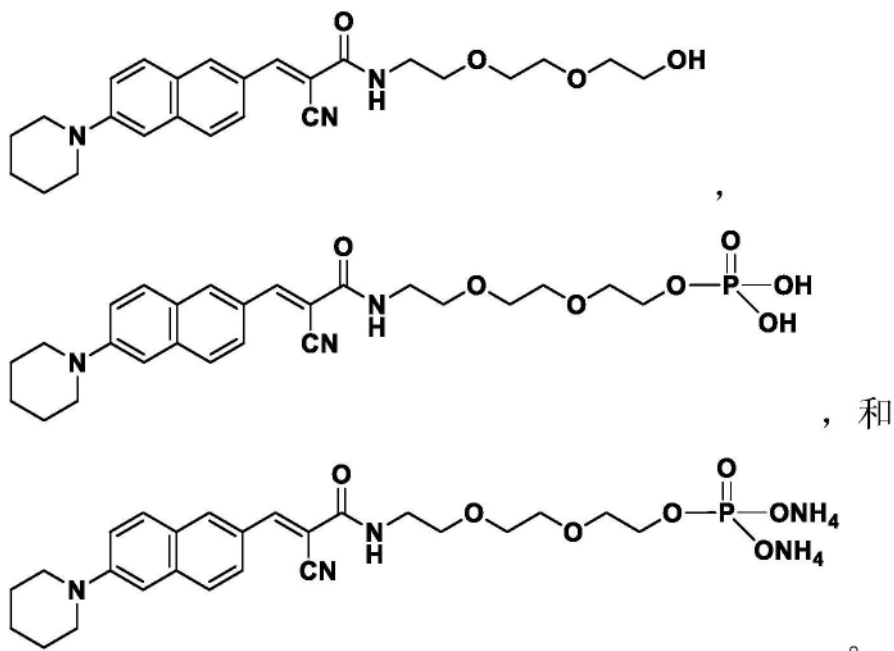
22. 根据权利要求15-21中任一项所述的用途, 其中所述患者没有在眼睛上遭受直接的物理或光冲击。

23. 根据权利要求1或15所述的用途, 其中WSG是  。

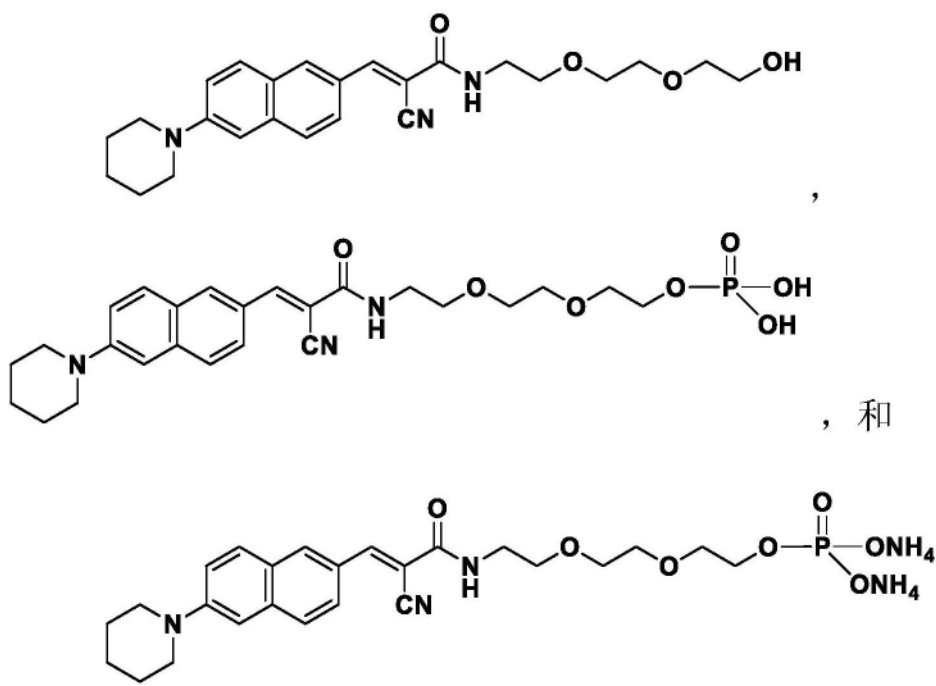
24. 根据权利要求1-23中任一项所述的用途, 其中所述探针包括化合物, 所述化合物是



25. 一种探针在制备用于确定患者是否患有创伤性脑损伤(TBI)的套件或包装中的用途, 包括检测患者眼睛中淀粉样β蛋白的存在, 其中在所述检测之前的24小时内或超过1天, 所述患者已经受到头部的物理冲击以及所述探针包括选自以下的化合物:

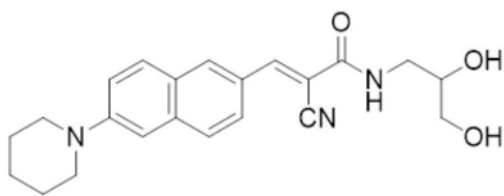


26. 一种探针在制备用于准备患者以诊断创伤性脑损伤 (TBI) 的套件或包装中的用途，包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针，并且还包括检测所述探针与眼睛中的淀粉样 β 蛋白的结合，其中在所述检测之前的24小时内或超过1天，所述患者已经受到头部的物理冲击以及所述探针包括选自以下的化合物：

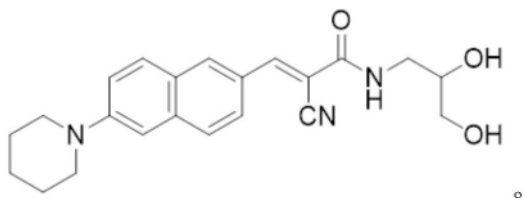


27. 根据权利要求25或26所述的用途，其中在所述检测之前的30天内，所述患者已经受到头部的物理冲击。

28. 一种探针在制备用于确定患者是否患有创伤性脑损伤 (TBI) 的套件或包装中的用途，包括检测患者眼睛中淀粉样 β 蛋白的存在，其中所述探针包括以下化合物：



29. 一种探针在制备用于准备患者以诊断创伤性脑损伤 (TBI) 的套件或包装中的用途, 包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针, 其中所述探针包括以下化合物:



用于检测创伤性脑损伤的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2018年5月31日提交的美国临时申请序列号62/678,900和2018年9月18日提交的美国申请序列号62/733,025的权益,每个申请的内容在此通过引用整体并入本申请。

背景技术

[0003] 创伤性脑损伤 (TBI) 是一种慢性疾病,定义为由外力引起的对大脑的损害,外力例如撞击、打击、颠簸、快速加速或减速或弹丸穿透。导致TBI的损伤可导致意识减弱或改变的状态,从而导致认知、感觉运动和社会心理功能的暂时或永久性损害。最近的研究表明,经历过爆炸和非爆炸相关的轻度到重度TBI的军事人员中近80%在受伤后一年内遭受了中度到重度总体残疾。此外,几项研究已表明,轻度TBI与士兵回家后三个月的创伤后应激障碍 (PTSD)、抑郁症以及其他精神和身体健康问题有关。除了这些改变生命的症状外,最近的研究表明,即使在单次事件发生后,TBI也被认为是与年龄相关的神经退行性疾病例如阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病 (PD) 和慢性创伤性脑病 (CTE) 的以后发展的主要危险因素。最近的关于退伍军人的研究表明,在任何TBI后,PD的总体风险增加71%,其中甚至轻度TBI可能使风险增加56%。与那些没有TBI的PD的退伍军人相比,退伍军人也更可能至少提前两年发展PD。

[0004] 该疾病可分为轻度、中度或重度,但是由于医师经常仅参考现有症状和主观措施以评估严重程度,因此确定轻度与重度TBI一直存在问题。轻度TBI (所有脑部损伤的大部分) 的诊断常常被医生遗漏,因为其表现出的症状类似于精神健康障碍,例如双相障碍或抑郁症。因此,轻度TBI的报道不足,并且往往未经治疗。脑震荡遗产基金会估计只有六分之一的轻度TBI (也称为脑震荡) 被诊断出。

[0005] 诊断标准不一致进一步使诊断更加复杂,该诊断标准在很大程度上取决于患者的自我报告症状而不是客观检查。最终诊断TBI的唯一方法是使用临床评估和标准的神经成像技术对大脑进行事后检查。

[0006] 然而,通常已经确定,在单次TBI后的数小时或数日内发现了错误折叠的蛋白质淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 的斑块,类似于AD的标志性 $A\beta$ 斑块病理。TBI后不久对人体和猪的研究表明, $A\beta$ 长期积累在受损的轴突中,以及其他与 $A\beta$ 肽产生有关的蛋白质的长期积累。最近的研究发现,在TBI后不久死亡的患者中,以及存活了一年或更长时间的患者中,大脑中的 $A\beta$ 聚集率高达三分之一。此外,约有三分之一因炸弹爆炸而受伤的美军显示出大脑中神经纤维受损的直接证据,也被称为弥漫性轴突损伤 (DAI)。即使是轻度的TBI (mTBI) 也会产生严重的后果,诱发DAI并导致身体损伤和受伤轴突功能障碍。这又伴随涉及多个轻度TBI的反复轻度TBI (rmTBI),其可能易使受伤的人加剧反应并诱发 $A\beta$ 和tau病理。该证据表明 $A\beta$ 可能是诊断TBI的急性生物标志物。

[0007] 对于严重的TBI或影响幼儿或60岁以上成年人的TBI的当前标准诊断需要侵入性和昂贵的程序,例如颅内压监测 (ICP) 和MRI。轻度TBI的诊断甚至更为复杂,因为研究表明,

不到10%的轻度头部损伤患者在计算机断层扫描(CT)方面具有阳性发现。此外,大多数TBI诊断程序都是自我报告测试,其是主观的,并且可能易于操纵。自我报告测试尤其成问题,因为一些士兵可能不愿被诊断和操纵测试结果,以避免遭受受伤或脱离班排的耻辱。此外,五角大楼发现,患有TBI症状的士兵中有60%拒绝帮助,因为他们担心受到不同待遇,或者他们的病情会阻止他们在退役后担任警察和消防员的工作。

[0008] 最近,2018年的研究报告,轻度TBI后女性的恢复时间明显长于男性。未使用激素避孕药(HC)的女性相对于使用的女性,症状严重性也较高,其中这种差异与使用HC的女性对症状严重性的主观评估较低有关。由于军人的女性人员占部队的很大一部分,并在生育高峰期加入,因此TBI的影响更加有害。对TBI进行客观诊断仍存在临床重大需要。

发明内容

[0009] 在一些实施方案中,本公开提供了能够诊断创伤性脑损伤(TBI)以降低更永久性脑损伤的风险的组合物和方法。这样的方法可以是快速且无创的。在一个实例中,能够在简单的眼科检查中使用能够检测错折叠的蛋白质淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 的非侵入性荧光诊断探针来检测 $A\beta$ 在患者视网膜中的累积。本发明人发现,可以通过视网膜成像进行的这种检测对TBI进行了快速而可靠的诊断。

[0010] 根据本公开的另一个实施例,提供了一种快速检测TBI套件,其可以包括荧光诊断探针和便携式视网膜成像设备。便携式视网膜成像设备可与间接检眼镜或智能手机一起使用,以在护理点捕获实时视网膜图像。

[0011] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于确定患者是否遭受创伤性脑损伤(TBI)的方法。该方法可以包括检测患者眼睛中淀粉样 β 蛋白的存在。在一些实施方案中,检测是针对眼睛视网膜中的淀粉样 β 蛋白。

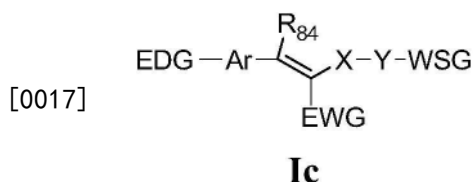
[0012] 在一些实施方案中,在检测之前30天、25天、20天、15天、10天、5天或2天之内患者头部遭受了物理冲击。在一些实施方案中,物理冲击在检测之前超过1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天、20天、25天或30天。在一些实施方案中,在检测之前24小时内患者头部遭受了物理冲击。

[0013] 在一些实施方案中,患者未遭受眼睛上的直接的物理或光学冲击。在一些实施方案中,患者不是已知或怀疑患有阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,患者是40岁以下的人。

[0014] 在一些实施方案中,所述检测包括在体内使淀粉样 β 蛋白与探针接触。在一些实施方案中,该接触在被光激活时引起可检测信号的发射。在一些实施方案中,可检测信号是红外信号。在一些实施方案中,可检测信号是荧光信号。

[0015] 在一些实施方案中,检测包括用离体探针对淀粉样 β 蛋白进行成像。在一些实施方案中,使淀粉样 β 蛋白与探针接触在体内进行,并且检测和/或成像离体进行。在一些实施方案中,在检测和/或成像之前,从受试者中除去包含淀粉样 β 蛋白的样品。

[0016] 在一些实施方案中,探针包含式Ic的化合物:



[0018] 其中

[0019] EDG为:

[0020] a) 不超过10个碳的杂环烷基,其任选地被一个或多个 R_{17} 取代;或

[0021] b) $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

[0022] 其中每个 R_{17} 独立地为卤素、 $-\text{OR}_{18}$ 、 $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0023] R_{10} 、 R_{11} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 的每一个独立地是氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,除了氢外,它们中每一个任选地被一个或多个 R_{21} 取代;

[0024] R_{21} 的每一个独立地为卤素、 $-\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{25} 取代;

[0025] R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 的每一个独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基;和

[0026] 每个 R_{25} 独立地为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0027] Ar是不超过14个碳原子的亚芳基或不超过14个碳原子的杂亚芳基,

[0028] 各自任选地被一个或多个 R_1 取代;

[0029] R_1 的每一个独立地为卤素、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_5 取代;

[0030] R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,除了氢外,它们中每一个任选地被一个或多个 R_5 取代;

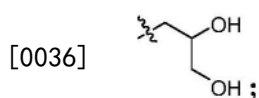
[0031] 每个 R_5 独立地为卤素、 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0032] R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_{84} 独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基;

[0033] EWG选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ 、 NO_2 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 和 $-\text{CN}$;

[0034] WSG是:

[0035] i)



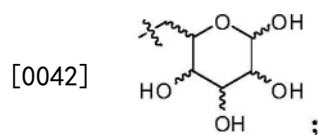
[0037] ii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物或其烷氧基衍生物;

[0038] iii)

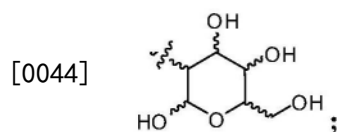


[0040] 其中n是1-50的整数并且R₈₁是氢、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀烯基或C₁-C₁₀炔基,其中烷基、烯基或炔基任选被一个或多个C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基或不超过10个碳的杂亚芳基取代;

[0041] iv)



[0043] v)



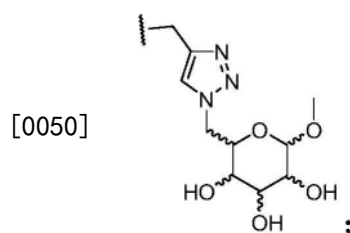
[0045] vi)

[0046] - (C₁-C₁₀烷基) -R₃₃-R₃₇,其中:

[0047] R₃₃为不超过10个碳的杂亚芳基;和

[0048] R₃₇为- (C₁-C₆烷基) (不超过10个碳的杂环烷基);

[0049] vii)



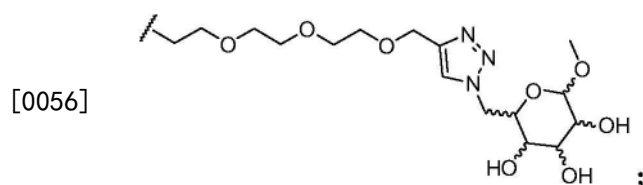
[0051] viii)

[0052] - (C₁-C₁₀杂烷基) -R₃₃-R₃₇,其中:

[0053] R₃₃为不超过10个碳的杂亚芳基;和

[0054] R₃₇为- (C₁-C₆烷基) (不超过10个碳的杂环烷基);或

[0055] ix)



[0057] X为C=O或SO₂,或X和R₈₄结合形成吡啶基;

[0058] Y是NH或S。

[0059] 在一些实施方案中,探针包含抗体。在一些实施方案中,该抗体对蛋白质淀粉样β(Aβ)具有特异性。在一些实施方案中,抗体选择性结合错误折叠的蛋白质淀粉样-β(Aβ)。抗体可以用可检测的标记物标记,或者可以通过与可检测的标记物相关的分子结合来检测。

[0060] 在一些实施方案中,该方法进一步包括如果在眼睛中检测到淀粉样 β 蛋白,则确定患者患有TBI。在一些实施方案中,该方法还包括指示患者避免进行积极的身体活动。在一些实施方案中,该方法进一步包括向患者施用治疗或改善TBI的药剂。

[0061] 在一个实施方案中,还提供了一种准备患者以诊断创伤性脑损伤(TBI)的方法,包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针。在一些实施方案中,该方法进一步包括检测探针与眼睛中淀粉样 β 蛋白的结合。探针的实例如上所述。

[0062] 在一些实施方案中,提供了用于诊断创伤性脑损伤(TBI)的方法,其包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针,并且离体检测该探针与淀粉样 β 蛋白的结合。在一些实施方案中,使淀粉样 β 蛋白与探针接触在体内进行,并且检测离体进行。在一些实施方案中,在检测之前,从受试者去除包含淀粉样 β 蛋白和探针的样品。

[0063] 在一些实施方案中,施用是静脉内施用或位于眼睛的视网膜中。在一些实施方案中,在检测之前30天、25天、20天、15天、10天、5天或2天之内患者头部遭受了物理冲击。在一些实施方案中,物理冲击在检测之前超过1天、2天、3天、4天、5天、10天、15天、20天、25天或30天。在一些实施方案中,在检测之前24小时内患者头部遭受了物理冲击。

[0064] 在一些实施方案中,患者未遭受眼睛上的直接的物理或光学冲击。在一些实施方案中,患者不是已知或怀疑患有阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,患者是40岁以下的人。

[0065] 还提供了套件和包装,其包含特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针和视网膜成像设备。在一些实施方案中,视网膜成像设备包括激光光源。在一些实施方案中,视网膜成像设备还包括视网膜扫描仪。在一些实施方案中,套件或包装还包括检眼镜。

附图说明

[0066] 图1呈现了用DAPI (4',6-二脒基-2-苯基吲哚)和化合物1染色的平置的人视网膜(上颞区)的表面的离体荧光图像。A)具有Braak V/VI期的AD患者。B)具有Braak V/VI期的AD患者。C)认知正常的患者。D)认知正常的患者。染色如下:蓝色=DAPI核染色,红色=自发荧光,绿色/黄色=化合物1染色。比例尺=100 μ m。

[0067] 图2在上排呈现的图像显示在TBI爆炸小鼠模型的视网膜组织中化合物1使淀粉样 β 发荧光。下排:正常小鼠中没有可见的荧光。染色如下:绿色=化合物1染色,红色=用6E10抗体(一种淀粉样 β 特异性抗体)染色。

[0068] 图3在上排呈现的图像显示在TBI爆炸小鼠模型的脑组织中化合物1使淀粉样 β 发荧光。下排:正常小鼠中没有可见的荧光。染色如下:绿色=化合物1染色,红色=用6E10抗体(一种淀粉样 β 特异性抗体)染色。

[0069] 图4在上排呈现的图像显示了受到受控皮质撞击(CCI)的C5BL小鼠的视网膜组织的图像,用以下染色:A)DAPI B)化合物1C)6E10抗体D)三种染色的合并图像。下排:E)进行开颅手术的C5BL/6小鼠的视网膜组织,用DAPI、化合物1和6E10抗体染色。F)DAPI G)化合物1H)6E10抗体I)合并的荧光光谱显示在左侧。箭头指示可见的聚集蛋白。

[0070] 图5在上排呈现的图像显示了受到CCI的C5BL/6小鼠的视网膜组织的图像,用以下染色:A)DAPI B)化合物1C)6E10抗体D)三种染色的合并图像。下排:D)三种染色的合并图像E)DAPI的荧光光谱F)化合物1的荧光光谱G)6E10抗体的荧光光谱H)所有三种染色的合并荧

光光谱。

[0071] 图6在上排呈现的图像显示了受到CCI的C5BL/6小鼠的视网膜组织的图像,用以下染色:A)DAPI B)化合物1C)6E10抗体D)三种染色的合并图像。下排:进行开颅手术的C5BL/6小鼠的视网膜组织,用以下染色:E)DAPI F)化合物1G)6E10抗体H)三种染色的合并图像。箭头指示可见的聚集蛋白。

[0072] 图7呈现了A)DAPI的荧光光谱B)化合物1的荧光光谱C)6E10抗体的荧光光谱D)所有三种染色剂的合并荧光光谱E)合并图像,显示了受到CCI并用DAPI、化合物1和6E10抗体染色的C5BL/6小鼠的视网膜组织。

[0073] 图8呈现了接受受控皮层撞击(CCI)的小鼠(上排)或Sham小鼠(下排)的视网膜染色的图像。上排:用化合物1、6E10和合并图像染色的CCI小鼠视网膜的平置图像。箭头指示与化合物1和6E10共定位的区域。下排:用化合物1、6E10和合并的图像染色的Sham小鼠。

[0074] 图9呈现了在CCI之前和之后使用化合物23用小鼠进行的实时视网膜成像的图像。上排:静脉内施用化合物23后,对3个月大的CCI前小鼠进行时程视网膜成像。顶部标记的时程表示在静脉内施用化合物23之前($t=0$)和之后的体内视网膜成像时间点。下排:CCI后24小时使用同一只小鼠的化合物23进行时程视网膜成像。

[0075] 将认识到,一些或全部附图是出于说明目的的示意图。

具体实施方式

[0076] 定义

[0077] 以下描述阐述了本技术的示例性实施方案。然而,应当认识到,这样的描述并非旨在限制本公开的范围,而是作为示例性实施方案的描述而提供。

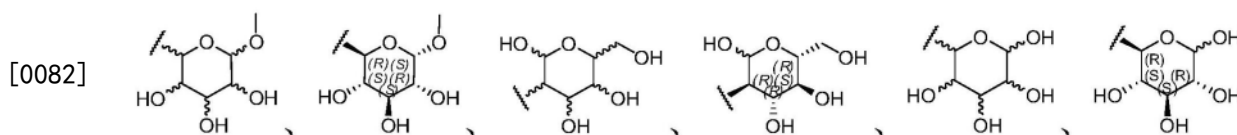
[0078] 如本说明书中所使用的,以下词语、短语和符号通常旨在具有以下阐述的含义,除非在使用它们的上下文中另有说明。

[0079] 术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示直链(即非支链)或支链或其组合,它们可以是完全饱和的、单不饱和或多不饱和的,并可包括二价和多价基团,具有指定的碳原子数(即 C_1-C_{10} 表示1至10个碳)。饱和烷基的实例包括但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基,例如,正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[0080] 除非另外说明,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子组成并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化的稳定的直链或支链或环状烃基或其组合。杂原子O、N、P和S以及Si可位于杂烷基的任何内部位置或烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括但不限于: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 和-CN。两个或更多个杂原子也可以是连续的。

[0081] 除非另有说明,术语“环烷基”和“杂环烷基”本身与其他术语组合,分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子其余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环

己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于四氢吡喃、1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。杂环烷基的实例包括但不限于葡萄糖、甘露糖、阿洛糖、阿卓糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖和塔罗糖。杂环烷基的实例包括但不限于：



[0083] 等。

[0084] 除非另外说明，否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。另外，诸如“卤代烷基”的术语旨在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”旨在包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基和类似物。

[0085] 除非另有说明，术语“芳基”是指多不饱和的芳族烃取代基，其可以是稠合在一起（即稠合的环芳基）或共价连接的单环或多环（优选1-3个环）。稠合的环芳基是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠合环是芳基环。

[0086] 术语“杂芳基”是指包含选自N、O和S的一至四个杂原子的芳基（或环），其中氮和硫原子任选被氧化，并且氮原子任选被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠合的环杂芳基基团（即多个稠合在一起的环，其中稠合的环中的至少一个是杂芳族环）。5,6-稠合的环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5个成员，另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。同样，6,6-稠合的环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员，另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。以及6,5-稠合的环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员，另一个环具有5个成员，并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子连接到分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。每个上述芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。

[0087] 单独或作为另一取代基的一部分的“亚芳基”和“杂亚芳基”是指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。

[0088] 为简洁起见，术语“芳基”当与其他术语组合使用时（例如，芳氧基、芳基硫基、芳烷基），包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”是指包括其中芳基与烷基连接的那些基团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（例如亚甲基）已被例如氧原子取代的那些烷基（例如苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等）。

[0089] 每个上述术语（例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”）意在包括所示基团的取代和未取代形式。下面提供了每种基团的优选取代基。

[0090] 如本文所用，术语“杂原子”或“环杂原子”是指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和

硅(Si)。

[0091] 可以使用某些常用的替代化学名称。例如,二价基团,例如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等也可以分别称为“亚烷基(alkylene)”基团或“亚烷基(alkylenyl)”基团、“亚芳基(arylene)”基团或“亚芳基(arylenyl)”基团。另外,除非另有明确说明,否则在本文中,将基团的组合称为一个部分例如芳烷基时,最后提及的基团包含该部分通过其连接至分子的其余部分的原子。

[0092] 术语“任选的”或“任选地”意味着随后描述的事件或情形可能或可能不出现,并且所述描述包括其中所述事件或情形出现的情况和其中它不出现的情况。同样,术语“任选地被取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子可以被氢以外的部分取代或可以不被取代。

[0093] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此处于平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚胺酸(imidic acid)互变异构体平衡存在。不论显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡性质如何,本领域普通技术人员都将所述化合物理解为既包含酰胺互变异构体,又包含亚胺酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物应理解为包括其亚胺酸互变异构体。同样,含亚胺酸的化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

[0094] 本文给出的任何式或结构也意图代表化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出的式所描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子取代。可以并入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如但不限于 ^2H (氘,D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本公开内容的各种同位素标记的化合物,例如其中掺入有放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或基质组织分布测定法或患者的放射性同位素治疗。

[0095] 本公开还包括式I的化合物的“氘代类似物”,其中连接至碳原子的1至n个氢被氘取代,其中n是分子中的氢数。此类化合物表现出增加的抗代谢性,因此当施用于哺乳动物,特别是人时,可用于增加任何式I化合物的半衰期。参见,例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12): 524-527(1984)。这样的化合物通过本领域众所周知的方法合成,例如通过使用其中一个或多个氢已被氘取代的原料。

[0096] 本公开的氘标记或取代的治疗性化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。由于更高的代谢稳定性,例如更长的体内半衰期,减少的剂量需求和/或治疗指数的提高,用较重的同位素如氘取代可以提供某些治疗优势。 ^{18}F 标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过进行下面所述方案或实施例和制备中公开的过程制备,其是通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。应当理解,在此上下文中,氘被认为是本文所述化合物中的取代基。

[0097] 这种较重同位素,特别是氘的浓度,可以由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在表示该原子的任何稳定同位素。除非另外陈述,否则当将一个位置特定指定为“H”或“氢”时,所述位置应理解为以其天然丰度同位素

组成具有氢。因此,在本公开的化合物中,任何特别指定为氘(D)的原子表示氘。

[0098] 在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本公开的化合物能够形成酸和/或碱式盐。

[0099] 还提供本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他材料,它们可用于制备适用于兽医或人药用途的药物组合物。

[0100] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物学效力和性质并且在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药学上可接受的盐”或“生理上可接受的盐”包括例如与无机酸的盐和与有机酸的盐。另外,如果以酸加成盐获得本文所述的化合物,则可以通过碱化该酸式盐的溶液来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照常规的从碱性化合物制备酸加成盐的方法,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液,制备加成盐,特别是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可以由无机和有机碱制备。仅作为示例,衍生自无机碱的盐包括钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,例如烷基胺(即 NH_2 (烷基))、二烷基胺(即 HN (烷基)₂)、三烷基胺(即 N (烷基)₃)、取代的烷基胺(即 NH_2 (取代的烷基))、二(取代的烷基)胺(即 HN (取代的烷基)₂)、三(取代的烷基)胺(即 N (取代的烷基)₃)、烯基胺(即 NH_2 (烯基))、二烯基胺(即 HN (烯基)₂)、三烯基胺(即 N (烯基)₃)、取代的烯基胺(即 NH_2 (取代的烯基))、二(取代的烯基)胺(即 HN (取代的烯基)₂)、三(取代的烯基)胺(即 N (取代的烯基)₃)、单、二或三环烷基胺(即 NH_2 (环烷基)、 HN (环烷基)₂、 N (环烷基)₃)、单、二或三芳基胺(即 NH_2 (芳基)、 HN (芳基)₂、 N (芳基)₃)、或混合的胺等。合适的胺的具体实例仅作为示例包括异丙胺、三甲基胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0101] 术语“取代的”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子被氢以外的一个或多个取代基取代,条件是不超过指定原子的正常价。一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、胍基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其组合。通过限定无限地附加有进一步取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不确定结构(例如,具有取代烷基的取代芳基,取代烷基本身被取代的芳基取代,又被取代的杂烷基进一步取代,等等)不打算包含在本文中。除非另有说明,否则本文所述的化合物中最大连续取代数为三个。例如,取代的芳基被两个其他取代的芳基的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。这样的不允许的取代方式是技术人员众所周知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可以描述本文限定的其他化学基团。除非另有说明,否则当基团描述为任选被取代时,该基团的任何取代基本身都是未取代的。例如,在一些实施方案中,

术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基,所述取代基包括羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,一个或多个取代基可以进一步被卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基(它们的每一个被取代)取代。在其他实施方案中,取代基可以进一步被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基(它们的每一个未被取代)取代。

[0102] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则考虑将其用于治疗性组合中。补充性活性成分也可以掺入组合中。

[0103] 通过溶剂和化合物的相互作用形成“溶剂化物”。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0104] 创伤性脑损伤(TBI)的检测

[0105] 考虑创伤性脑损伤(TBI),即使是轻度的TBI,也可以迅速引起患者视网膜中 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的释放和/或积累。如实验实例所示,可以用能够结合 $A\beta$ 的探针检测视网膜中 $A\beta$ 的这种存在,然后通过诸如激光激活的视网膜荧光扫描的手段检测该结合。

[0106] 当碰撞、打击、颠簸或其他头部受伤对大脑造成伤害时,就会发生“创伤性脑损伤”(TBI)。TBI可导致永久性脑损伤或死亡。所有TBI的一半来自机动车事故。战斗区的军事人员也有危险。TBI的症状可能要到受伤几天或几周后才会出现。脑震荡是最轻微的类型。它会引起头痛或颈部疼痛、恶心、耳鸣、头晕和疲倦。患有中度或重度TBI的人可能会出现以下症状,例如头痛变得更糟或无法消失、反复呕吐或恶心、抽搐或癫痫发作、无法从睡眠中醒来、言语不清、胳膊和腿无力或麻木、和扩大的瞳孔。

[0107] “淀粉样蛋白 β ”(A β 或Abeta)表示与阿尔茨海默氏病(AD)有关的约36至43个氨基酸的肽,作为在阿尔茨海默氏病患者的大脑中发现的淀粉样斑块的主要成分。所述肽衍生自淀粉样蛋白前体蛋白(APP; 示例GenBank登录号:NP_000475),其被 β 分泌酶和 γ 分泌酶切割以产生 $A\beta$ 。 $A\beta$ 分子可以聚集形成柔性的可溶性寡聚物,其可以多种形式存在。认为某些错误折叠的寡聚物(称为“种子”)可诱导其他 $A\beta$ 分子也采取错误折叠的寡聚物形式,导致类似于朊病毒蛋白感染的链反应。寡聚物对神经细胞有毒。

[0108] 因此,根据本公开的一个实施例,提供了一种用于确定患者是否遭受创伤性脑损伤(TBI)的方法。该方法需要检测患者眼睛中淀粉样 β 蛋白的存在。考虑淀粉样 β 蛋白的积累主要发生在视网膜中。因此,该检测可以主要靶向眼睛视网膜中的淀粉样 β 蛋白。

[0109] 考虑淀粉样 β 蛋白的积累可以在对头部的物理冲击之后迅速开始,这导致了TBI。可以理解,物理冲击可能不是TBI的唯一原因。声音、光和温度也可能导致TBI,因此在本公开的范围内。在一些实施方案中,在潜在TBI的原因后的1或2小时内进行检测。可选地,可以在6、12、18、24、36或48小时内进行检测。在一些实施方案中,在潜在TBI的原因后至少1、2、3、4、6、8、12、18或24小时进行检测。在一些实施方案中,在潜在TBI的原因后至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天进行检测。在一些实施方案中,在潜在TBI的原因后的3、4、5、6、7、8、9或10天内或在1、2、3、4或5周内进行检测。

[0110] 在一些实施方案中,患者可患有引起淀粉样 β 蛋白积聚的另一种疾病或病状。这种疾病的一个例子是阿尔茨海默氏病(AD)。然而,可以考虑,接受本发明公开的检测方法的患

者未遭受此类其他疾病或病况(例如,AD)。在一些实施方案中,患者足够年轻(例如,小于70、65、60、55、50、45或40岁),以致合理地不怀疑其患有这种疾病或病况。

[0111] 对眼睛的直接物理冲击(或光、声音或温度)可能会导致淀粉样 β 蛋白在眼睛中释放或积聚。在一些实施方案中,该方法的患者没有遭受对眼睛的这种直接冲击。

[0112] 在另一个实施方案中,提供了一种准备患者以诊断创伤性脑损伤(TBI)的方法,该方法包括向患者的眼睛施用特异性结合淀粉样 β 蛋白的探针。上面没有限制地描述了适合于这种方法的患者的类型。一旦将探针施用于患者的眼睛,就可以用本文所述的方法检测其与淀粉样 β 蛋白的结合,该结合表明淀粉样 β 蛋白的积累,这是脑外伤的迹象。

[0113] 淀粉样 β 结合探针和检测

[0114] 淀粉样 β 蛋白的检测可以使用可以选择性地结合淀粉样 β 蛋白的探针进行,在本文中称为淀粉样 β 结合($A\beta$ 结合)探针。这样的探针是已知的或可以容易地开发或制备。

[0115] 在一个实施方案中,当被激光激活后,当与 $A\beta$ 结合时,可以通过其发射的荧光信号检测 $A\beta$ 结合探针。下节提供了 $A\beta$ 结合荧光探针的实例。

[0116] $A\beta$ 结合探针也可以是特异性结合 $A\beta$ 的抗体。可以从动物来源或通过诸如噬菌体展示的方法常规地开发和制备针对蛋白质或肽的抗体。抗体的检测也可以通过本领域已知的方法进行,例如可以与抗体结合并且可以发出可检测信号的探针。抗体的非限制性实例包括本文所用的6E10抗体和可从Abcam(Cambridge, MA)获得的ab2539。

[0117] 可以使用视网膜成像设备来促进原位检测 $A\beta$ 结合探针与患者视网膜中 $A\beta$ 的结合,所述视网膜成像设备优选是手持式或便携式的。视网膜成像设备可以包括透镜和图像传感器,以及可选地包括激光光源。当光源向视网膜发射激光时,如果 $A\beta$ 累积在视网膜上并与 $A\beta$ 结合探针结合,则可以通过收集并感测荧光信号的透镜和图像传感器轻松检测和定量该累积。

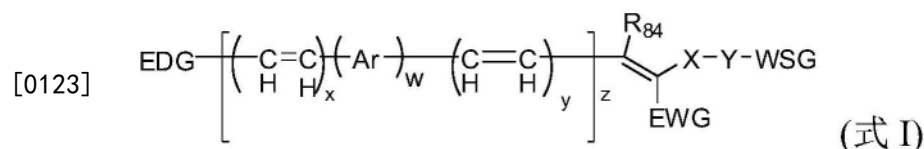
[0118] 淀粉样敏感性荧光探针(ASF)

[0119] 本公开进一步提供了能够结合淀粉样 β ($A\beta$)的小分子荧光探针。在一个实施方案中,探针可以选自WO 2011/072257、WO 2015/143185或WO

[0120] 2017/004560中描述的那些化合物,其通过引用整体并入本文。在一实施方案中,探针可以是姜黄素或当前用于染色 $A\beta$ 的其他化合物,例如硫黄素或刚果红。

[0121] 在一个实施方案中,探针可以选自WO 2015/143185中描述的化合物,该化合物描述如下。

[0122] 在某些实施方案中,本公开提供式I的化合物或其盐或溶剂化物:



[0124] 其中

[0125] EDG是给电子基团;

[0126] 每个Ar独立地为 C_1-C_{14} 亚芳基或 C_1-C_{14} 杂亚芳基,每一个任选地被一个或多个 R_1 取代;

[0127] 每个 R_1 独立地为卤素、 $-OR_2$ 、 $-NR_3R_4$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基;

[0128] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_5 取代；

[0129] R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂环烷基、 C_1 - C_{10} 亚芳基或 C_1 - C_{10} 杂亚芳基，除了氢外，它们中每一个任选地被一个或多个 R_5 取代；

[0130] 每个 R_5 独立地为卤素、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂环烷基、 C_1 - C_{10} 亚芳基或 C_1 - C_{10} 杂亚芳基；

[0131] R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_{84} 独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0132] R_{84} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0133] EWG是吸电子基团；

[0134] WSG是水溶性基团；

[0135] X是C=O或 SO_2 或X和 R_{84} 结合形成吡啶基；

[0136] Y是NH或S；

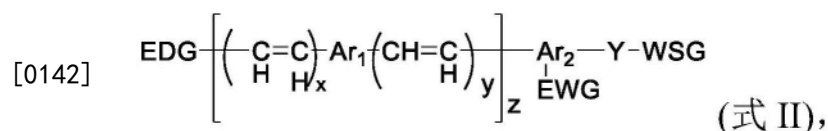
[0137] 每个x独立地是0到10的整数；

[0138] 每个w独立地是1-5的整数；

[0139] 每个y独立地是0-10的整数；和

[0140] z是1-10的整数。

[0141] 在某些实施方案中，化合物是式II的化合物或其盐或溶剂化物：



[0143] 其中

[0144] EDG是给电子基团；

[0145] Ar_2 和每个 Ar_1 独立地为 C_1 - C_{14} 亚芳基或 C_1 - C_{14} 杂芳基；

[0146] 每个任选地被一个或多个 R_{41} 取代；

[0147] 每个 R_{41} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{42}$ 、 $-\text{NR}_{43}\text{R}_{44}$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂环烷基、 C_1 - C_{10} 亚芳基或 C_1 - C_{10} 杂亚芳基其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{45} 取代；

[0148] R_{42} 、 R_{43} 和 R_{44} 独立地为氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂环烷基、 C_1 - C_{10} 亚芳基或 C_1 - C_{10} 杂亚芳基，除了氢以外它们每个任选地被一个或多个 R_{45} 取代；

[0149] 每个 R_{45} 独立地为卤素、 $-\text{OR}_{46}$ 、 $-\text{NR}_{47}\text{R}_{48}$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂环烷基、 C_1 - C_{10} 亚芳基、或 C_1 - C_{10} 杂亚芳基；和

[0150] R_{46} 、 R_{47} 和 R_{48} 独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0151] EWG是吸电子基团；

[0152] Y为不存在、O、NH或S；

[0153] WSG是氢或水溶性基团；

[0154] x是0-10的整数；

[0155] y是0-10之间的整数；和

[0156] z是1-10的整数。

[0157] 在某些实施方案中， R_{84} 为氢。在某些实施方案中， R_{84} 为 C_1 - C_{10} 烷基。在某些实施方

案中, R_{84} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、庚基或癸基。在某些实施方案中, R_{84} 为甲基。

[0158] 如本领域中已知的, 取代基EDG是电子供体基团。在某些实施方案中, EDG是能够将其一些电子密度贡献给共轭 π 系统的任何原子或官能团, 从而使 π 系统更具亲核性。

[0159] 在某些实施方案中,

[0160] EDG是 $-OR_9$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-PR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{15}C(O)R_{16}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0161] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{17} 取代;

[0162] 每个 R_{17} 独立地为卤素、 $-OR_{18}$ 、 $-NR_{19}R_{20}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基、或 C_1-C_{10} 杂亚芳基;

[0163] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{18} 、 R_{19} 和 R_{20} 的每一个独立地是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0164] 除了氢以外, 它们的每个任选地被一个或多个 R_{21} 取代, 并且其中 R_{10} 和 R_{11} 任选地连接在一起以形成任选地被 R_{21} 取代的杂环烷基或杂芳基;

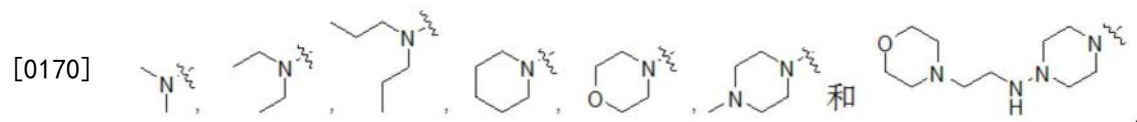
[0165] 每个 R_{21} 独立地为卤素、 $-OR_{22}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基、或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0166] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{25} 取代;

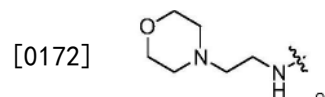
[0167] R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 的每一个独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基; 和

[0168] 每个 R_{25} 独立地为 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基。

[0169] 在某些实施方案中, EDG选自:



[0171] 在某些实施方案中, EDG为 。在某些实施方案中, EDG为



[0173] EWG是吸电子基团。在某些实施方案中, 本文所用的吸电子基团是能够通过共振或感应效应将电子密度从相邻原子向自身吸取的任何原子或基团。

[0174] 在某些实施方案中,

[0175] EWG选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CR_{26}R_{27}R_{28}$ 、 $-COR_{29}$ 或 $-COOR_{30}$;

[0176] 每个 R_{26} 、 R_{27} 和 R_{28} 独立地为氢或卤素;

[0177] R_{29} 为卤素、氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0178] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{31}

取代;

[0179] R_{30} 是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0180] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{32} 取代;和

[0181] 每个 R_{31} 和 R_{32} 独立地为 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基。

[0182] 在某些实施方案中,EWG选自-F、-Cl、-Br、-CH=O、 NO_2 、-CF₃、-CCl₃、-SO₃和-CN。在某些实施方案中,EWG为F、Cl或Br。在某些实施方案中,EWG是-CN。

[0183] WSG是水溶性基团。在某些实施方案中,WSG基团用于改变化合物在水性体系中的溶解度。

[0184] 在某些实施方案中,

[0185] WSG是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

[0186] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{33} 取代;

[0187] 其中每个 R_{33} 独立地为卤素、-OR₃₄、-NR₃₅R₃₆、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

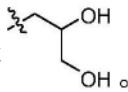
[0188] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{37} 取代;

[0189] 每个 R_{34} 、 R_{35} 和 R_{36} 独立地为氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,

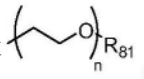
[0190] 其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{37} 取代;

[0191] 每个 R_{37} 独立地为卤素、-OR₃₈、-NR₃₉R₄₀、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、-(C_1-C_6 烷基)(C_1-C_{10} 杂亚环烷基)、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基;和

[0192] R_{38} 、 R_{39} 和 R_{40} 的每一个独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基。

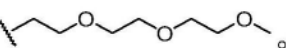
[0193] 在某些实施方案中,WSG是。

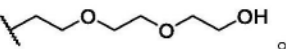
[0194] 在某些实施方案中,WSG是聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物或其烷氧基衍生物。

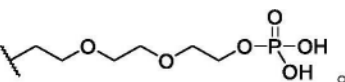
[0195] 在某些实施方案中,WSG是, 其中n是1-50的整数, R_{81} 是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烯基或 C_1-C_{10} 炔基,其中每个烷基、烯基或炔基任选地被一个或多个 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基取代。在某些实施方案中, R_{81} 为氢。在某些实施方案中, R_{81} 为甲基。在某些实施方案中, R_{81} 为乙基。在某些实施方案中, R_{81} 为-CH₂-C≡CH。在某些实施方案中,n为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50。在某些实施方案中,n是值1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、

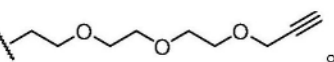
10-20、10-30、10-40、10-50、20-30、20-40、20-50、30-40、30-50或40-50的整数。在某些实施方案中,n为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中,n为3或6。

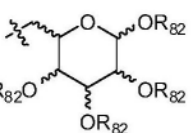
[0196] 在某些实施方案中, R_{81} 为氢。

[0197] 在某些实施方案中,WSG是 。

[0198] 在某些实施方案中,WSG是 。

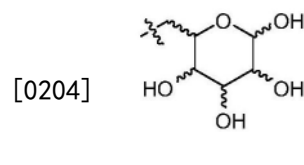
[0199] 在某些实施方案中,WSG是 。

[0200] 在某些实施方案中,WSG是 。

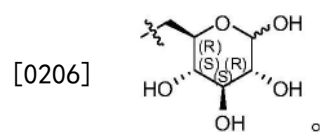
[0201] 在某些实施方案中,WSG是  其中每个 R_{82} 独立地为氢或 C_1 - C_{10} 烷基。

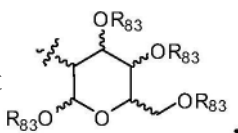
[0202] 在某些实施方案中,每个 R_{82} 独立地为氢、甲基、乙基、丙基或丁基。

[0203] 在某些实施方案中,WSG是



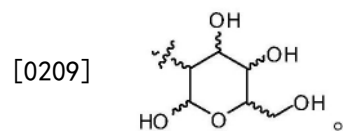
[0205] 在某些实施方案中,WSG是



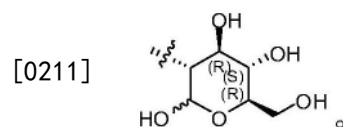
[0207] 在某些实施方案中,WSG是  其中每个 R_{83} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基。在某些

实施方案中,每个 R_{83} 独立地为氢、甲基、乙基、丙基或丁基。

[0208] 在某些实施方案中,WSG是



[0210] 在某些实施方案中,WSG是

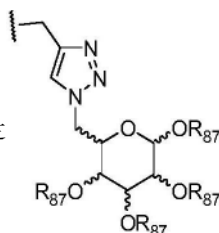


[0212] 在某些实施方案中,WSG是 $-(C_1-C_{10}$ 亚烷基) $-R_{33}-R_{37}$ 。在某些实施方案中,WSG为 $-(C_1-C_{10}$ 亚烷基) $-R_{33}-R_{37}$ 且 R_{33} 为 C_1 - C_{10} 杂亚芳基。在某些实施方案中,WSG为 $-(C_1-C_{10}$ 烷基) $-R_{33}-R_{37}$, R_{33} 为 C_1 - C_{10} 杂亚芳基,且 R_{37} 为 $-(C_1-C_6$ 烷基) (C_1-C_{10}) 环烷基)。在某些实施方案中,WSG为 $-CH_2-R_{33}-R_{37}$ 。在某些实施方案中,WSG为 $-CH_2-R_{33}-R_{37}$ 且 R_{33} 为三唑、咪唑或吡唑。在某些实

施方案中, WSG为 $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为三唑。在某些实施方案中, WSG为

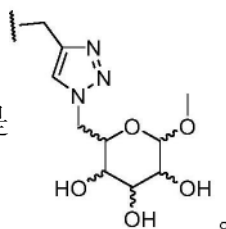
[0213] $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为1, 2, 4-三唑。在某些实施方案中, WSG为 $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为1, 2, 3-三唑。在某些实施方案中, WSG为 $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$, R_{33} 为1, 2, 3-三唑, 且 R_{37} 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 为杂环烷基)。在某些实施方案中, WSG为 $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$, R_{33} 为1, 2, 3-三唑, 且 R_{37} 为 $-(\text{C}_1\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 为杂环烷基)。在某些实施方案中, WSG为 $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$, R_{33} 为1, 2, 3-三唑, R_{37} 为 $-(\text{C}_1\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 杂环烷基), 和 C_1-C_{10} 杂环烷基是四氢吡喃衍生物。

[0214] 在某些实施方案中, WSG是

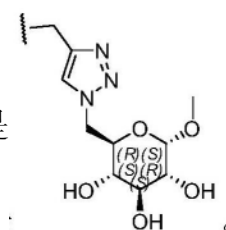


C_1-C_{10} 烷基。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、乙酸根、丙酸根或丁酸根。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为氢或甲基。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为甲基或乙酸根。

[0215] 在某些实施方案中, WSG是



[0216] 在某些实施方案中, WSG是



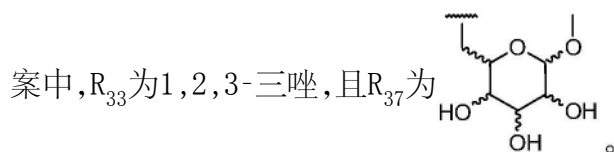
[0217] 在某些实施方案中, WSG是 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{杂烷基})-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 。在某些实施方案中, WSG为 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{杂烷基})-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为 C_1-C_{10} 杂亚芳基。在某些实施方案中, WSG为 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{杂烷基})-\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为 C_1-C_{10} 杂亚芳基, 且 R_{37} 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 杂环烷基)。

[0218] 在某些实施方案中, WSG为 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 和 p 为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

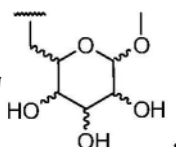
13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50。在某些实施方案中, p 是值1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、10-20、10-30、10-40、10-50、20-30、20-40、20-50、30-40、30-50或40-50的整数。在某些实施方案中, p 是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在某些实施方案中, p 是3或6。在某些实施方案中, p 3。

[0219] 在某些实施方案中, WSG是 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}_{33}-\text{R}_{37}$ 且 R_{33} 为 C_1-C_{10} 杂亚芳基。在某些实施方案中, R_{33} 为 C_5 杂亚芳基。在某些实施方案中, R_{33} 为三唑、咪唑或吡唑。在某些实施方案中, R_{33} 为三唑。在某些实施方案中, R_{33} 为1, 2, 4-三唑。在某些实施方案中, R_{33} 为1, 2, 3-三唑。在某

些实施方案中, R_{33} 为 1,2,3-三唑, 并且 p 为 3。在某些实施方案中, R_{33} 为 1,2,3-三唑, 且 R_{37} 为 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 杂环烷基)。在某些实施方案中, R_{33} 为 1,2,3-三唑, 且 R_{37} 为 $-(C_1\text{烷基})$ (C_1-C_{10} 杂环烷基)。在某些实施方案中, R_{33} 为 1,2,3-三唑, R_{37} 为四氢吡喃衍生物。在某些实施方案中, R_{33} 为 1,2,3-三唑, 且 R_{37} 为

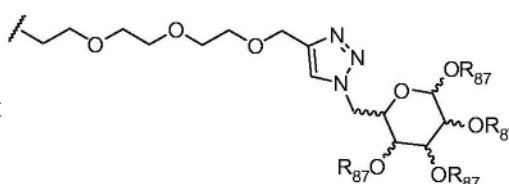


[0220] 在某些实施方案中, WSG 是 $\left(\text{---} \left(\text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \right)_p \text{---} \right) \text{---} R_{33} \text{---} R_{37}$, R_{33} 为 1,2,3-三唑, R_{37} 为



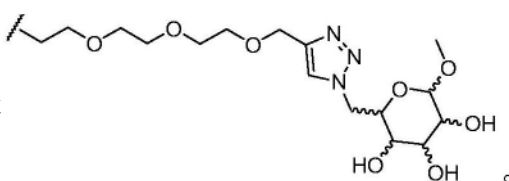
p 是 3。

[0221] 在某些实施方案中, WSG 是

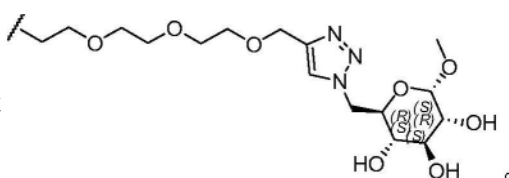


其中每个 R_{87} 为氢、 C_1-C_{10} 烷基或 $-C(=O)C_1-C_{10}$ 烷基。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、乙酸根、丙酸根或丁酸根。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为氢或甲基。在某些实施方案中, 每个 R_{87} 独立地为甲基或乙酸根。

[0222] 在某些实施方案中, WSG 是



[0223] 在某些实施方案中, WSG 是



[0224] 在某些实施方案中, X 为 $C=O$ 或 SO_2 。在某些实施方案中, X 为 $C=O$ 。在某些实施方案中, X 是 SO_2 。

[0225] 在某些实施方案中, Y 是 NH 或 S 。在某些实施方案中, Y 是 NH 。在某些实施方案中, Y 是 S 。

[0226] 式 I 中的变量 w 是 1-5 的整数。在某些实施方案中, w 是 1。在某些实施方案中, w 是 2。在某些实施方案中, w 是 3。在某些实施方案中, w 是 4。在某些实施方案中, w 是 5。

[0227] 式 I 中的变量 x 是 0-10 的整数。在某些实施方案中, x 为 0。在某些实施方案中, x 是 1。在某些实施方案中, x 是 2。在某些实施方案中, x 是 3。在某些实施方案中, x 是 4。在某些实施方案中, x 是 5。在某些实施方案中, x 是 6。在某些实施方案中, x 是 7。在某些实施方案中, x 是 8。在某些实施方案中, x 是 9。在某些实施方案中, x 是 10。

[0228] 式 I 中的变量 y 是 0-10 的整数。在某些实施方案中, y 为 0。在某些实施方案中, y 是 1。在某些实施方案中, y 是 2。在某些实施方案中, y 是 3。在某些实施方案中, y 是 4。在某些实施方案中, y 是 5。在某些实施方案中, y 是 6。在某些实施方案中, y 是 7。在某些实施方案中, y 是

8.在某些实施方案中,y是9。在某些实施方案中,y是10。

[0229] 式I中的变量z是1-10的整数。在某些实施方案中,z是1。在某些实施方案中,z是2。在某些实施方案中,z是3。在某些实施方案中,z是4。在某些实施方案中,z是5。在某些实施方案中,z是6。在某些实施方案中,z是7。在某些实施方案中,z是8。在某些实施方案中,z是9。在某些实施方案中,z是10。

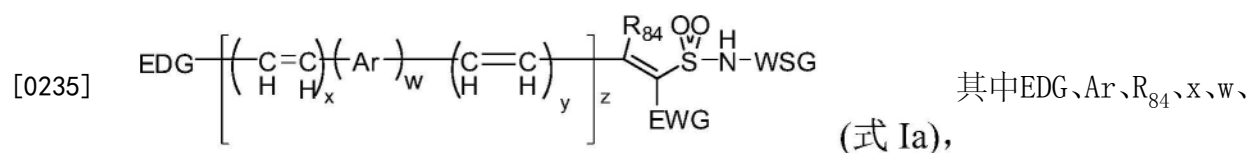
[0230] 在某些实施方案中,x为0,w为1,y为0,z为1,X为C=O,且Y为NH。

[0231] 在某些实施方案中,x为0,w为1,y为0,z为1,X为SO₂,且Y为NH。

[0232] 在某些实施方案中,x为0,w为2,y为0,z为1,X为C=O,且Y为NH。

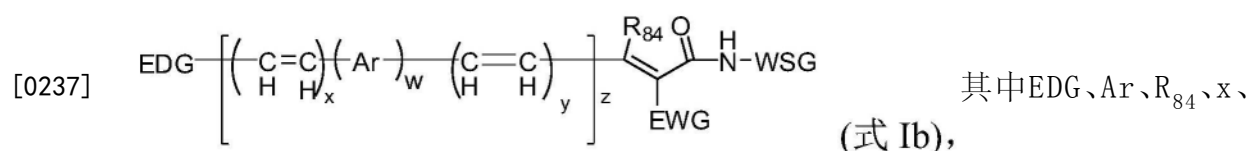
[0233] 在某些实施方案中,x为0,w为2,y为0,z为1,X为SO₂,且Y为NH。

[0234] 在某些实施方案中,本公开提供式Ia的化合物:



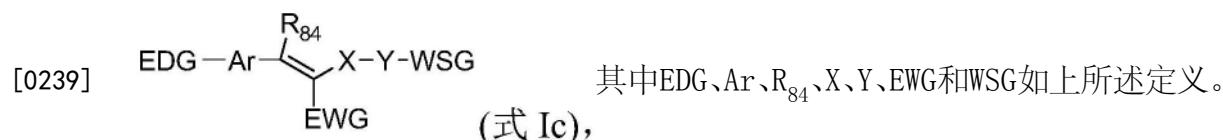
y、z、EWG和WSG如上所述定义。

[0236] 在某些实施方案中,本公开提供式Ib的化合物:

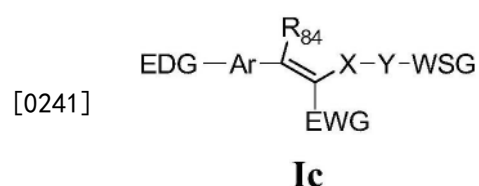


w、y、z、EWG和WSG如上所述定义。

[0238] 一方面,本公开提供式Ic的化合物:



[0240] 在某些实施方案中,式(Ic)的化合物或其盐或溶剂化物



[0242] 其中

[0243] EDG为:

[0244] a) 不超过10个碳的杂环烷基,其任选地被一个或多个R₁₇取代;或

[0245] b) -NR₁₀R₁₁;

[0246] 其中每个R₁₇独立地为卤素、-OR₁₈、-NR₁₉R₂₀、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0247] R₁₀、R₁₁、R₁₈、R₁₉和R₂₀的每一个独立地是氢、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

基,除了氢外,它们中每一个任选地被一个或多个 R_{21} 取代;

[0248] R_{21} 的每一个独立地为卤素、 $-OR_{22}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{25} 取代;

[0249] R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 的每一个独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基;和

[0250] 每个 R_{25} 独立地为 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0251] Ar是不超过14个碳原子的亚芳基或不超过14个碳原子的杂亚芳基,

[0252] 各自任选地被一个或多个 R_1 取代;

[0253] R_1 的每一个独立地为卤素、 $-OR_2$ 、 $-NR_3R_4$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_5 取代;

[0254] R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基,除了氢外,它们中每一个任选地被一个或多个 R_5 取代;

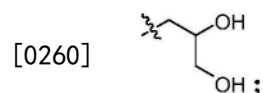
[0255] 每个 R_5 独立地为卤素、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基、或不超过10个碳的杂亚芳基;

[0256] R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_{81} 独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基;

[0257] EWG选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH=O$ 、 NO_2 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-SO_3H$ 和 $-CN$;

[0258] WSG是:

[0259] i)



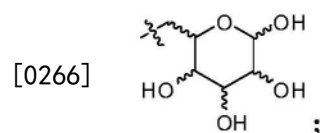
[0261] ii) 聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物或其烷氧基衍生物;

[0262] iii)

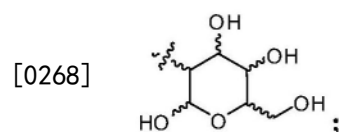


[0264] 其中n是1-50的整数并且 R_{81} 是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烯基或 C_1-C_{10} 炔基,其中烷基、烯基或炔基任选被一个或多个 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、不超过10个碳的环烷基、不超过10个碳的杂环烷基、不超过10个碳的亚芳基或不超过10个碳的杂亚芳基取代;

[0265] iv)



[0267] v)



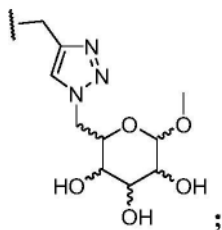
[0269] vi)

[0270] - (C₁-C₁₀烷基) -R₃₃-R₃₇, 其中:

[0271] R³³为不超过10个碳的杂亚芳基;和

[0272] R₃₇为- (C₁-C₆烷基) (不超过10个碳的杂环烷基);vii)

[0273]



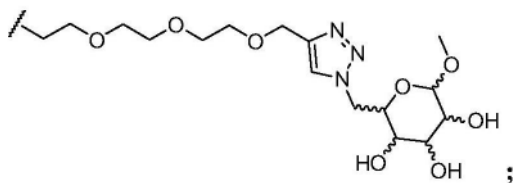
[0274] viii)

[0275] - (C₁-C₁₀杂烷基) -R₃₃-R₃₇, 其中:

[0276] R₃₃为不超过10个碳的杂亚芳基;和

[0277] R₃₇为- (C₁-C₆烷基) (不超过10个碳的杂环烷基);或ix)

[0278]

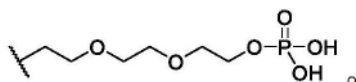


[0279] X是C=O或SO₂或X和R₈₄结合形成吡啶基;

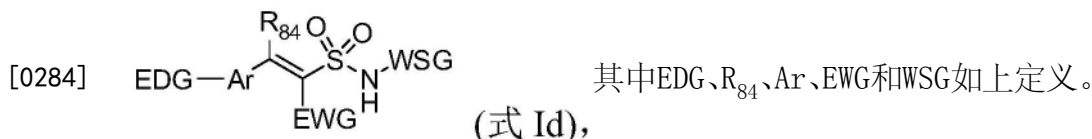
[0280] Y是NH或S。

[0281] 在某些实施方案中,R₈₁为氢。

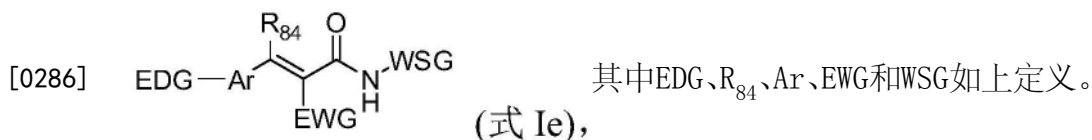
[0282] 在某些实施方案中,WSG是 。在某些实施方案中,WSG是



[0283] 一方面,本公开提供了式Id的化合物:

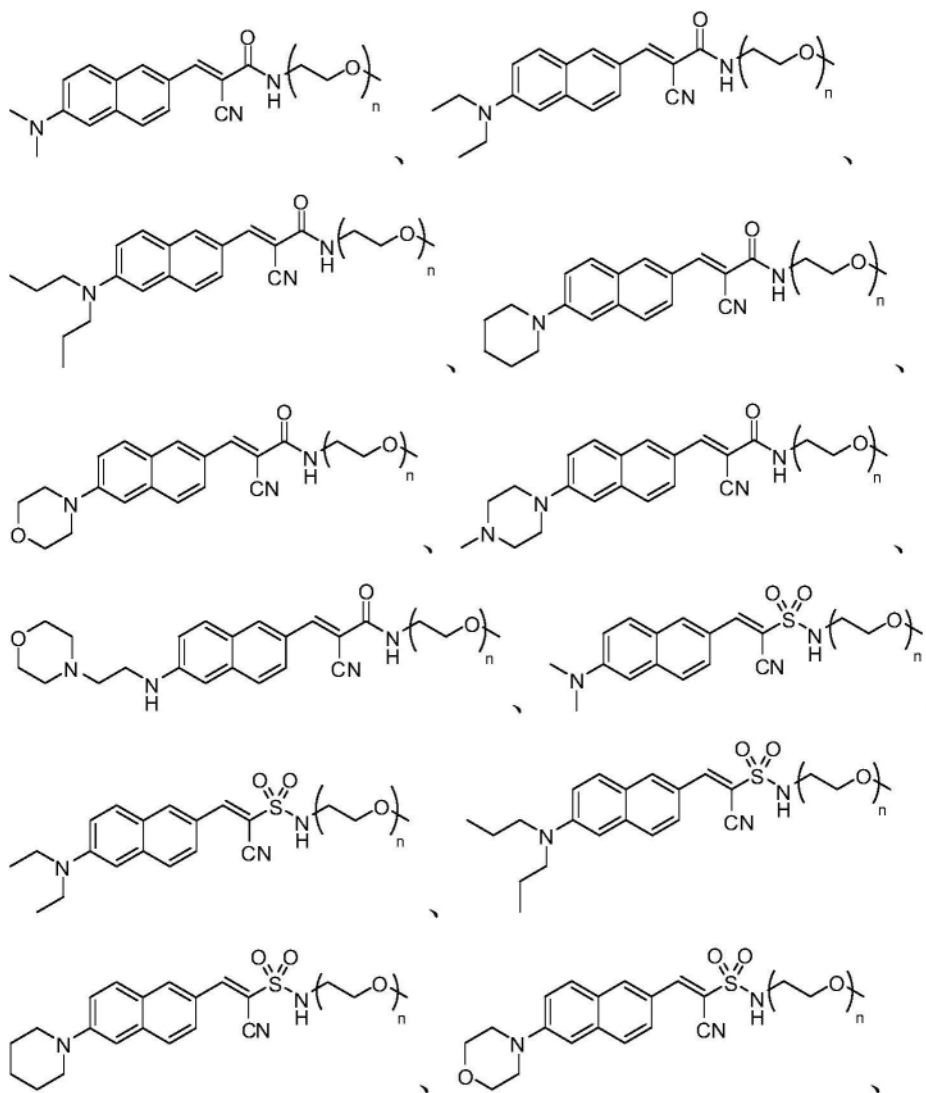


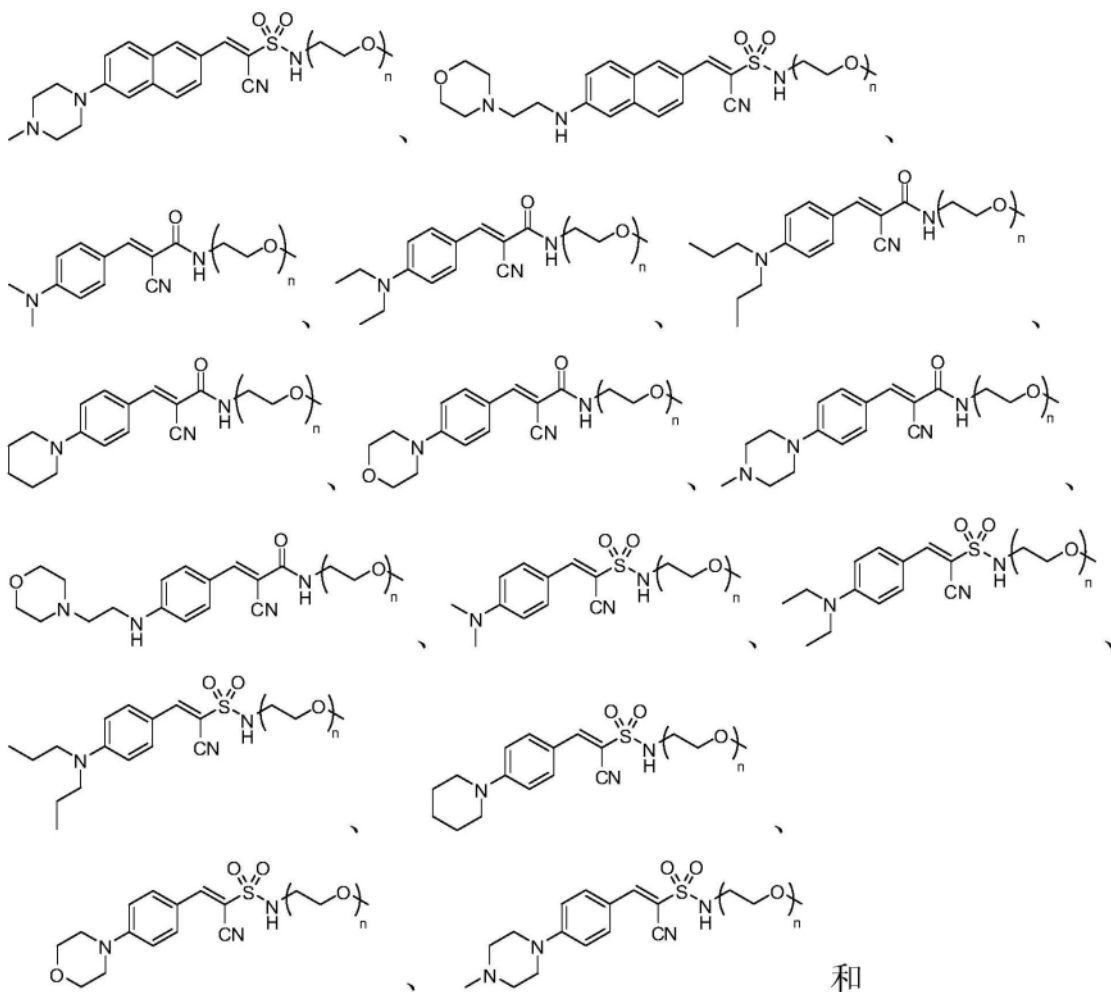
[0285] 一方面,本公开提供了式Ie的化合物:



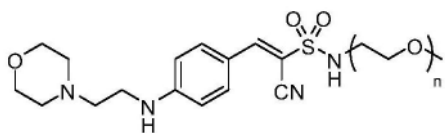
[0287] 在某些情况下,该化合物选自:

[0288]





[0289]

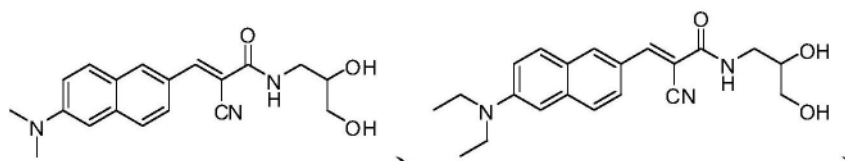


[0290]

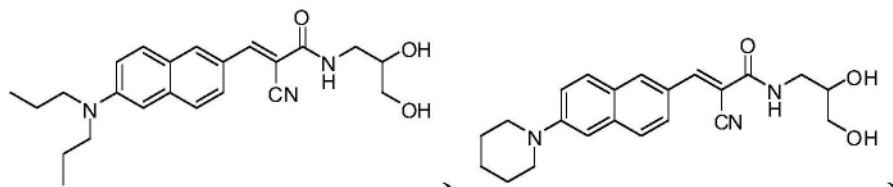
其中n是值为1-50的整数。在某些情况下,n是

值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

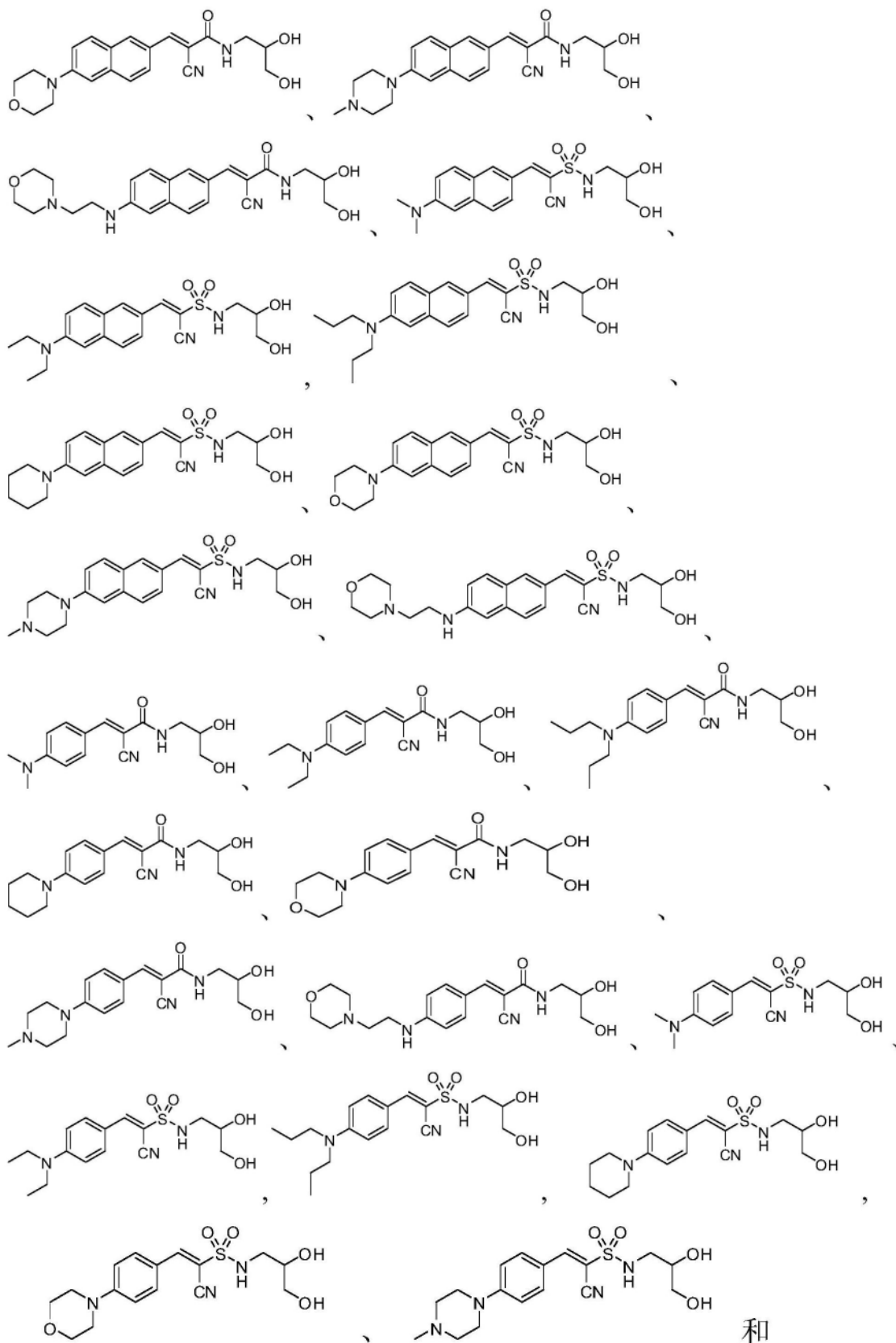
[0291] 在某些实施方案中,该化合物选自:



[0292]



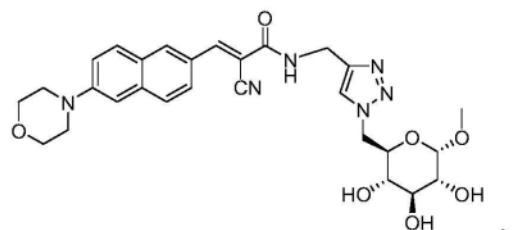
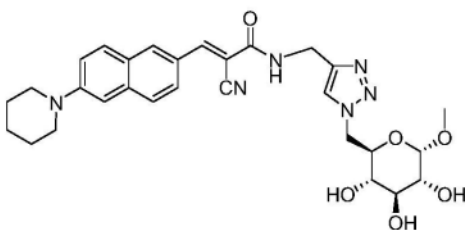
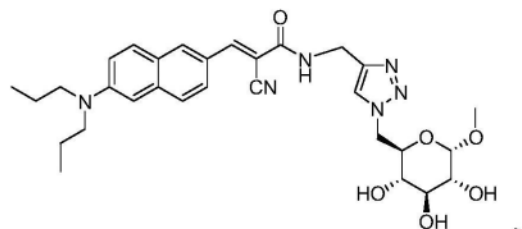
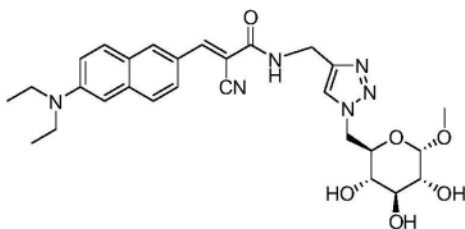
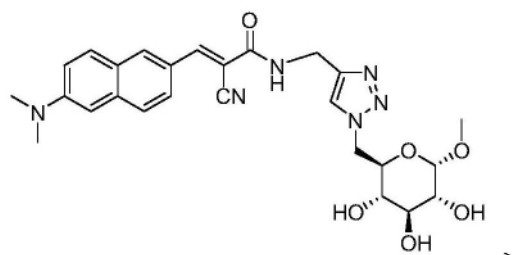
[0293]



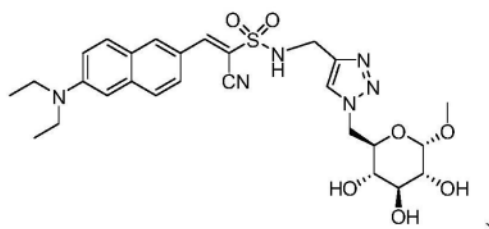
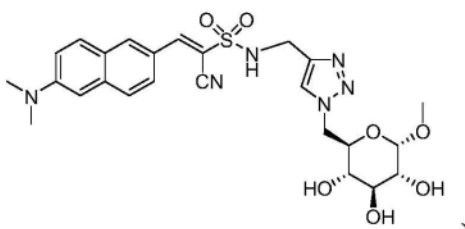
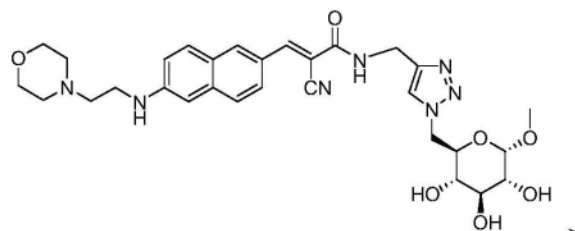
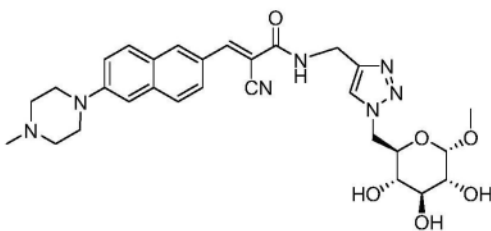
[0294]

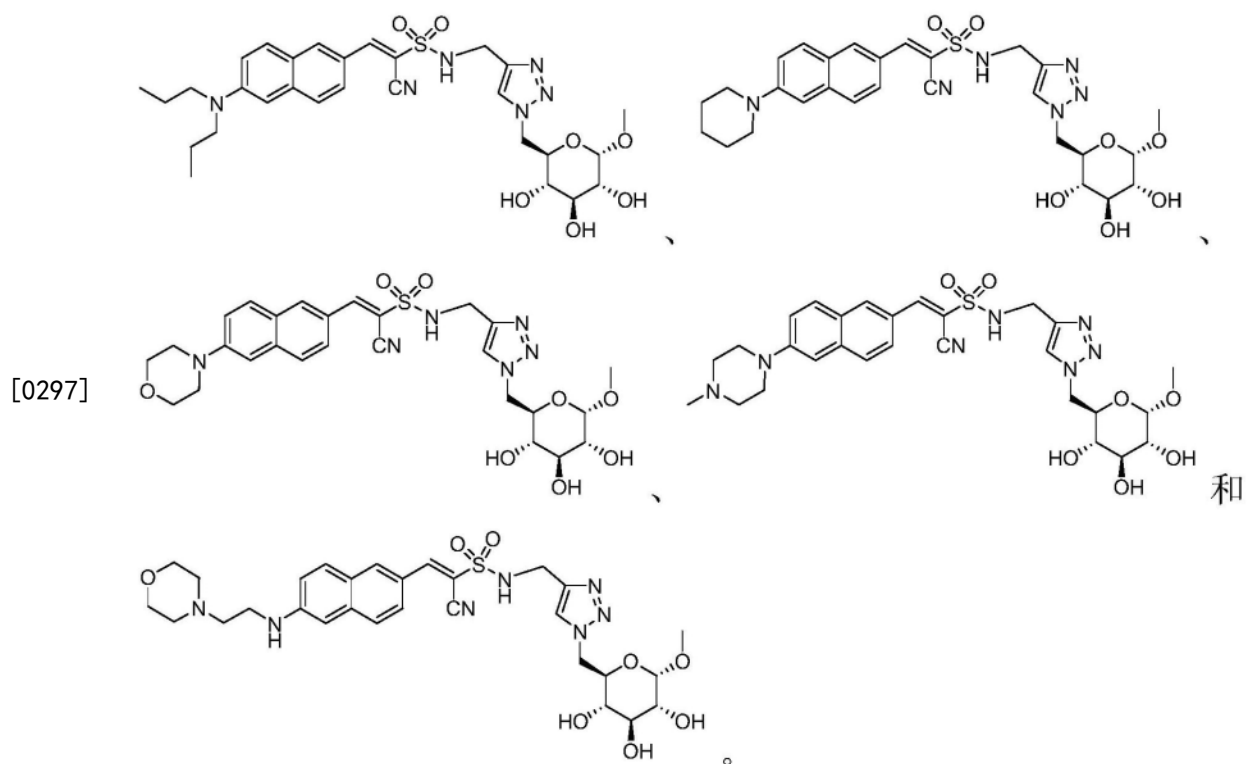
和

[0295] 在某些实施方案中,该化合物选自:

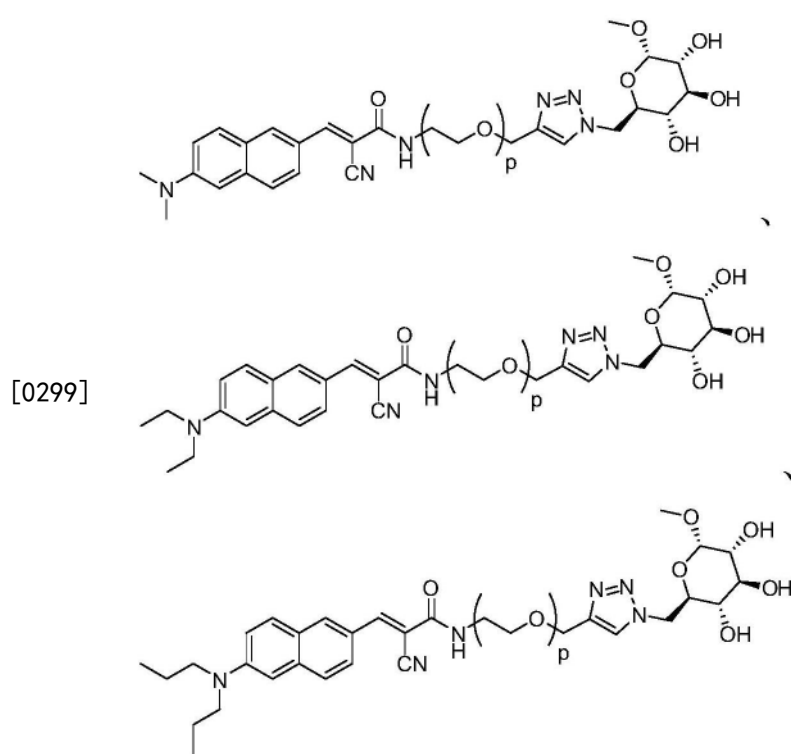


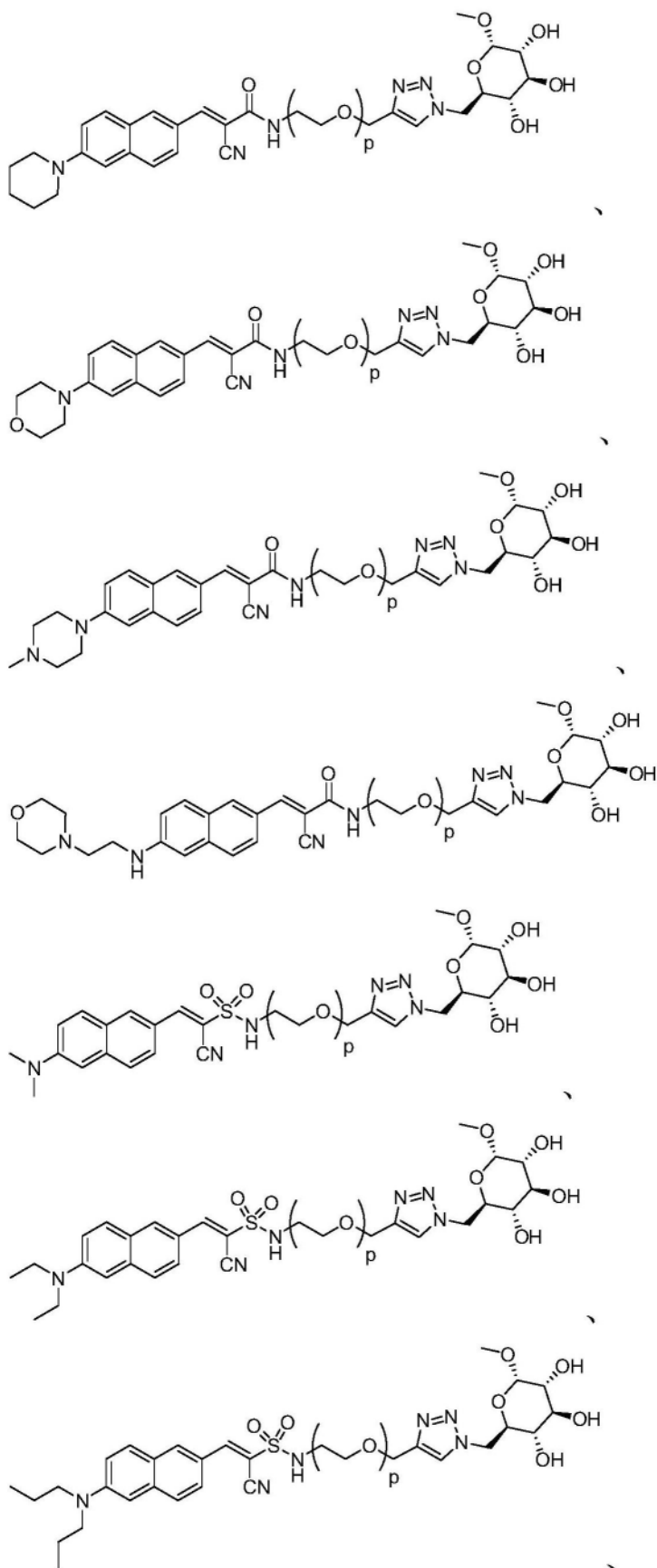
[0296]

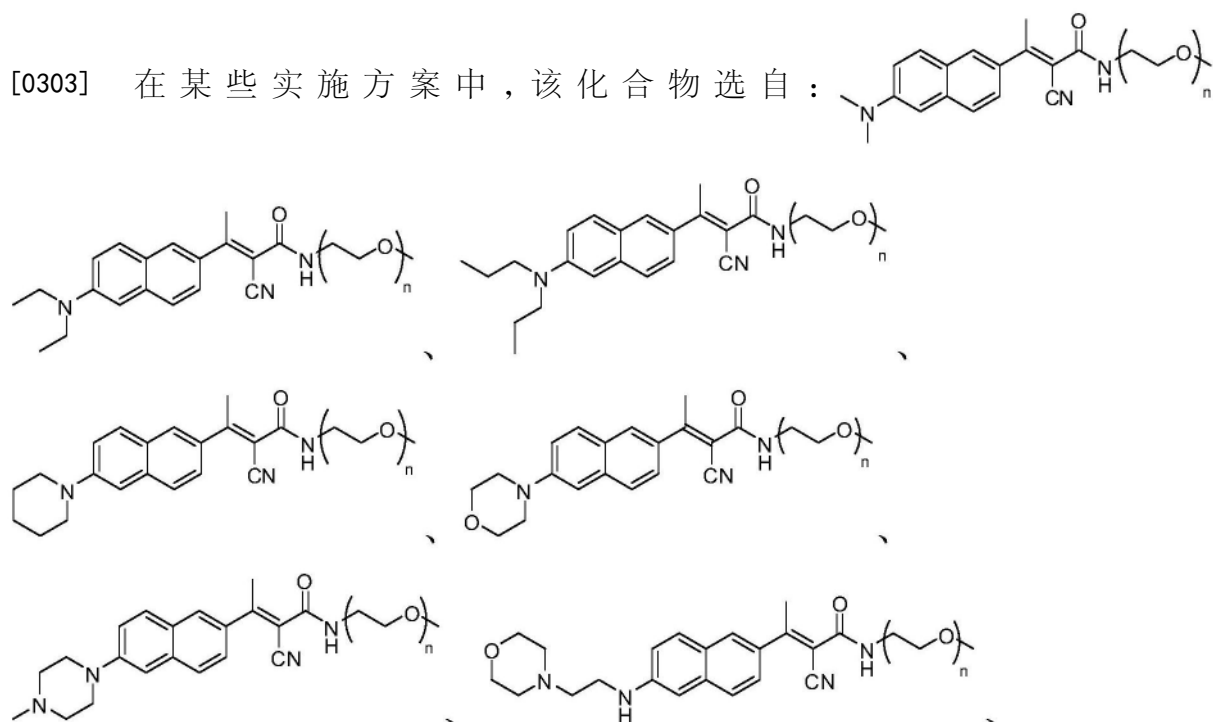
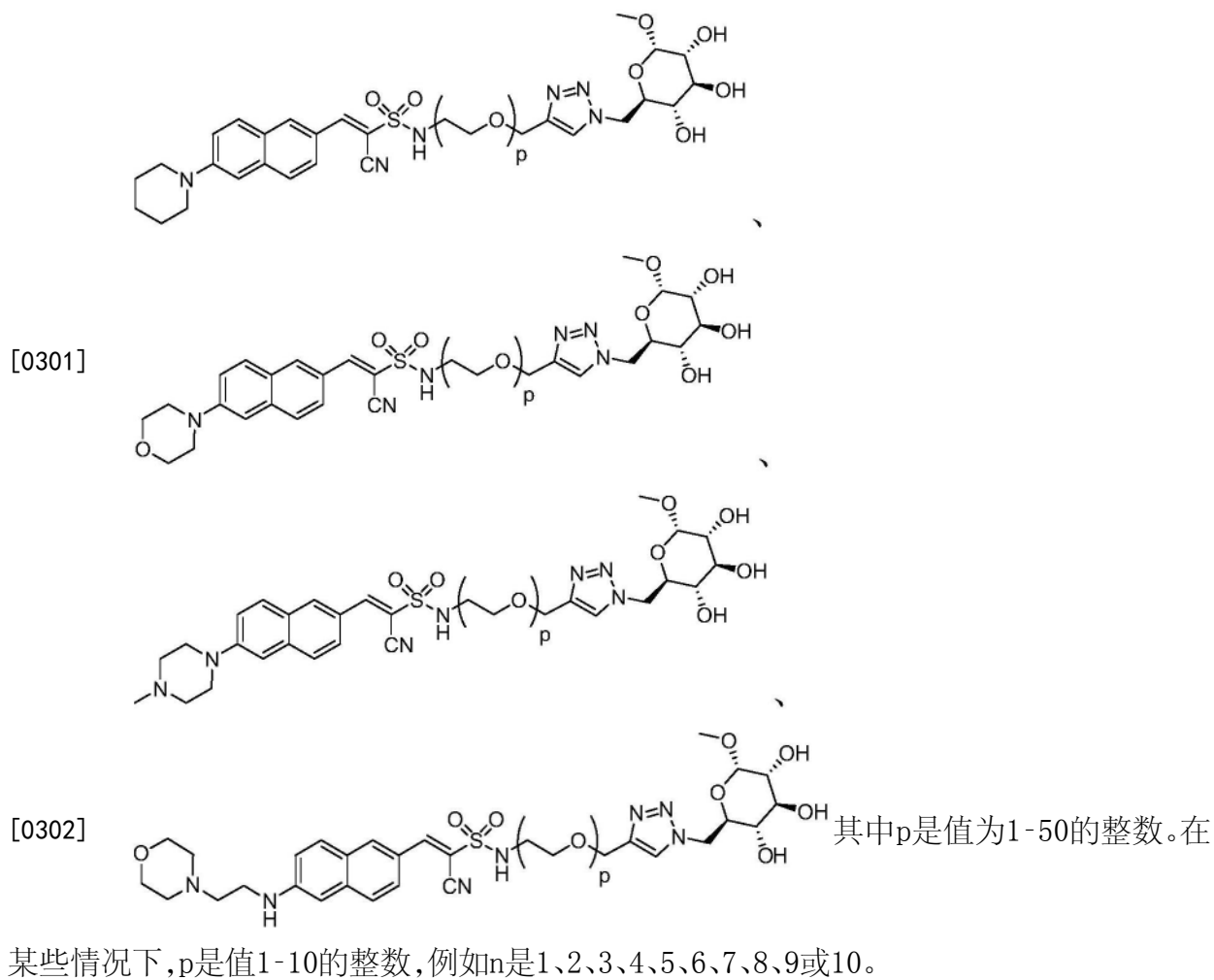


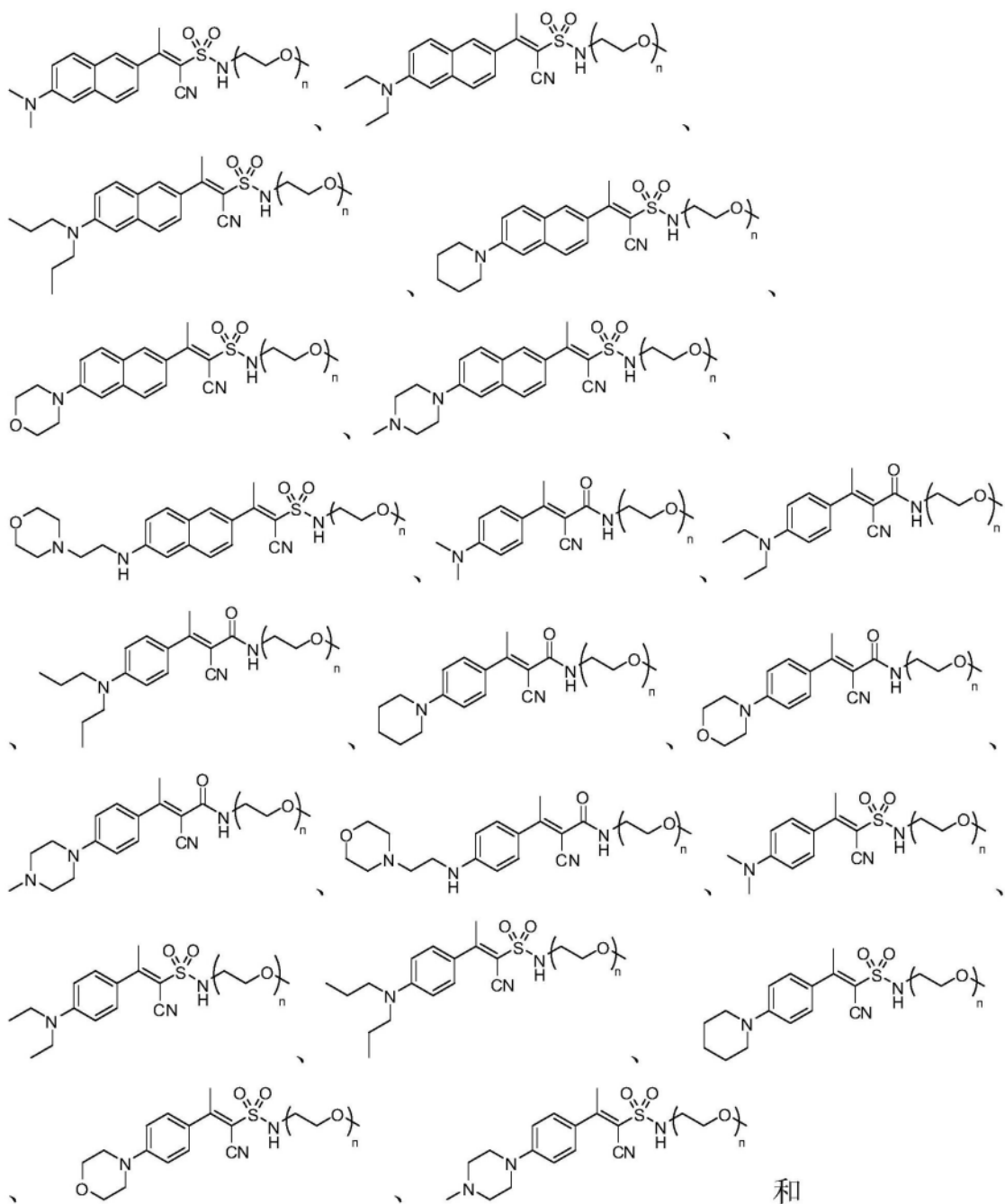


[0298] 在某些实施方案中,该化合物选自由:

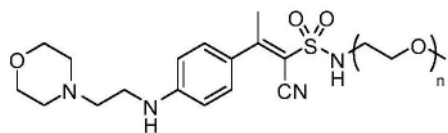








[0305]

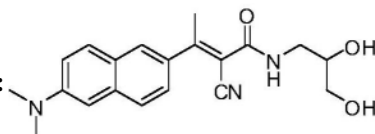


其中n是值为1-50的整数。在某些情况下,n是

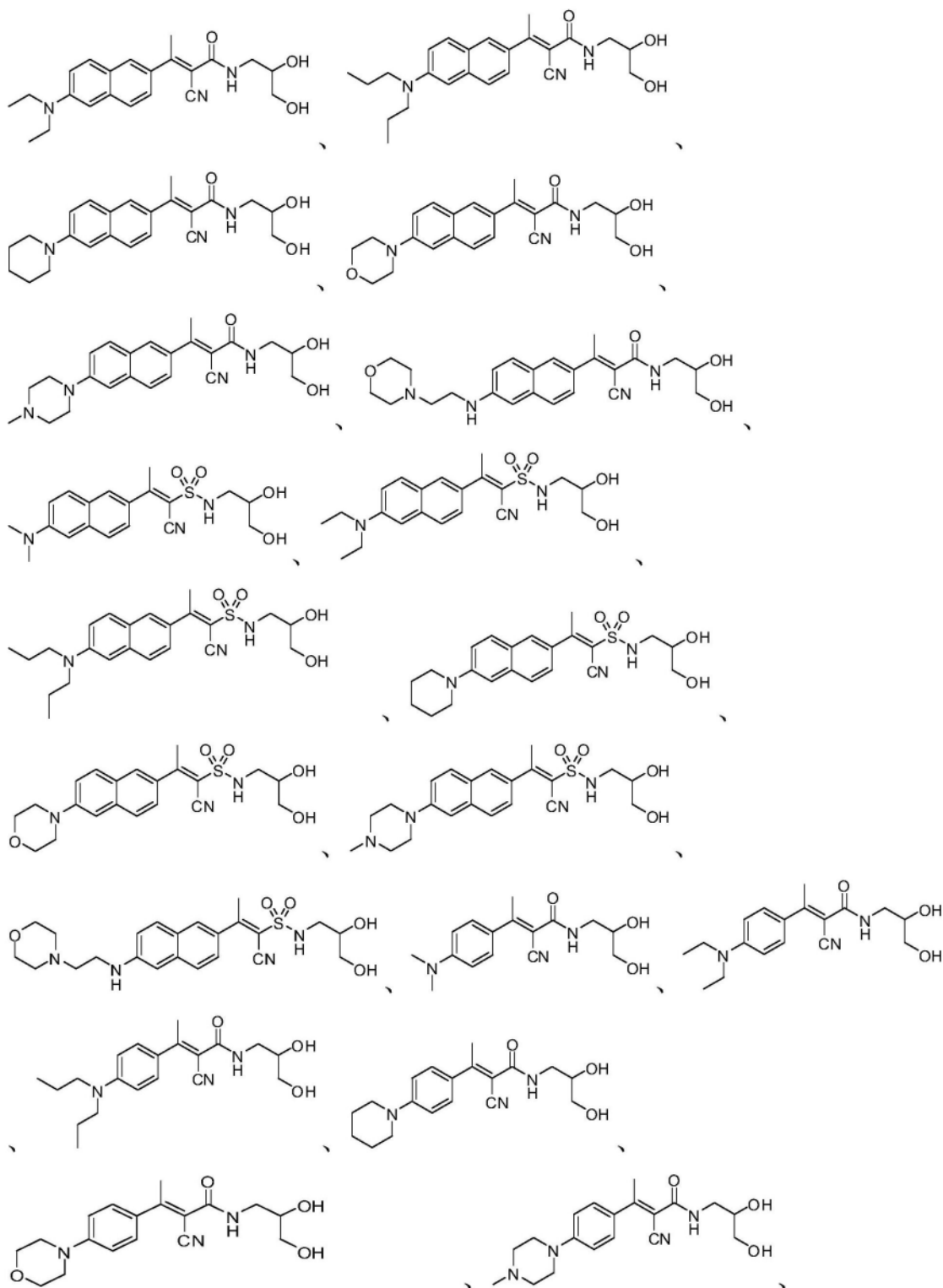
值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0306]

在某些实施方案中,该化合物选自:



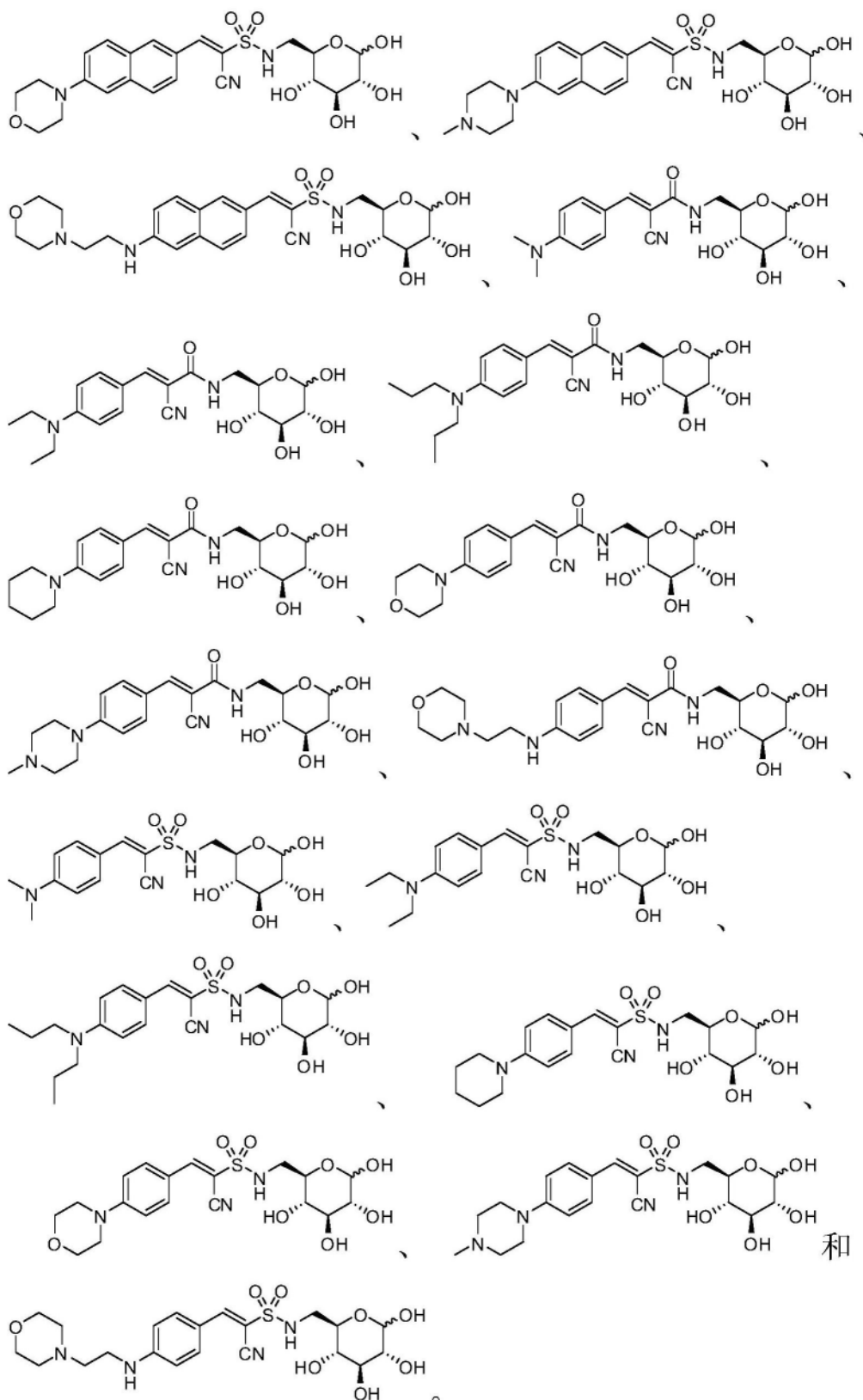
[0307]



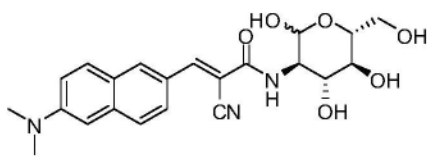
在某些实施方案中,该化合物选自:

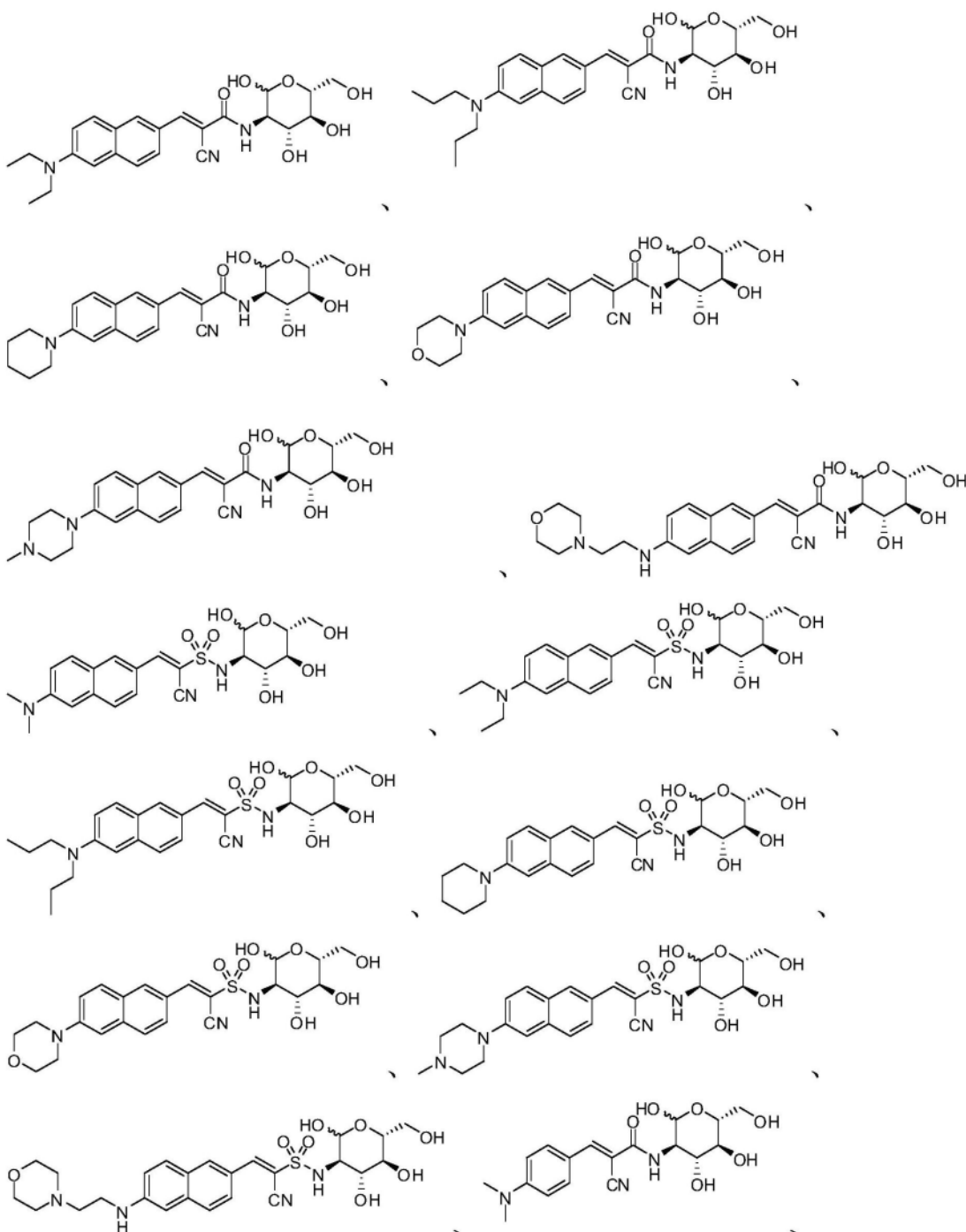
The figure displays ten chemical structures, each consisting of a naphthalene ring system substituted at the 1-position with a variety of functional groups. These groups are linked via a trans-vinyl bridge to a cyanohydrin moiety, which is a six-membered ring containing an oxygen atom and a hydroxyl group, with a cyano group and a hydroxyl group attached to the adjacent carbon. The substituents on the naphthalene ring include: a dimethylamino group, a diethylamino group, a piperidinyl group, a morpholinyl group, a morpholinylmethyl group, a dimethylsulfonamido group, a diethylsulfonamido group, and a piperidinylsulfonamido group.

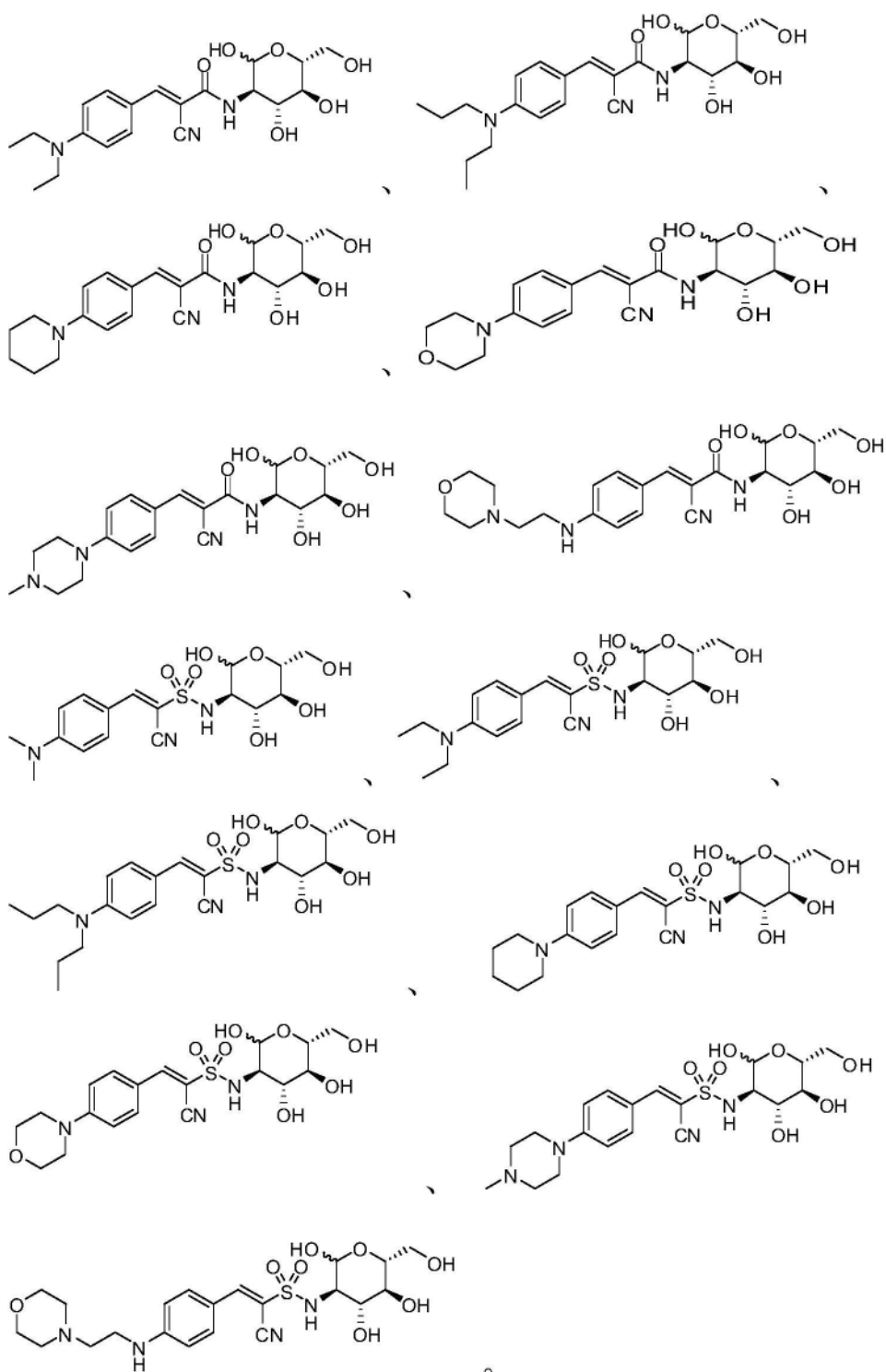
[0311]



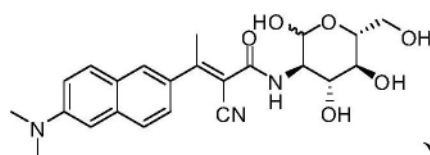
[0312] 在某些实施方案中,该化合物选自由:

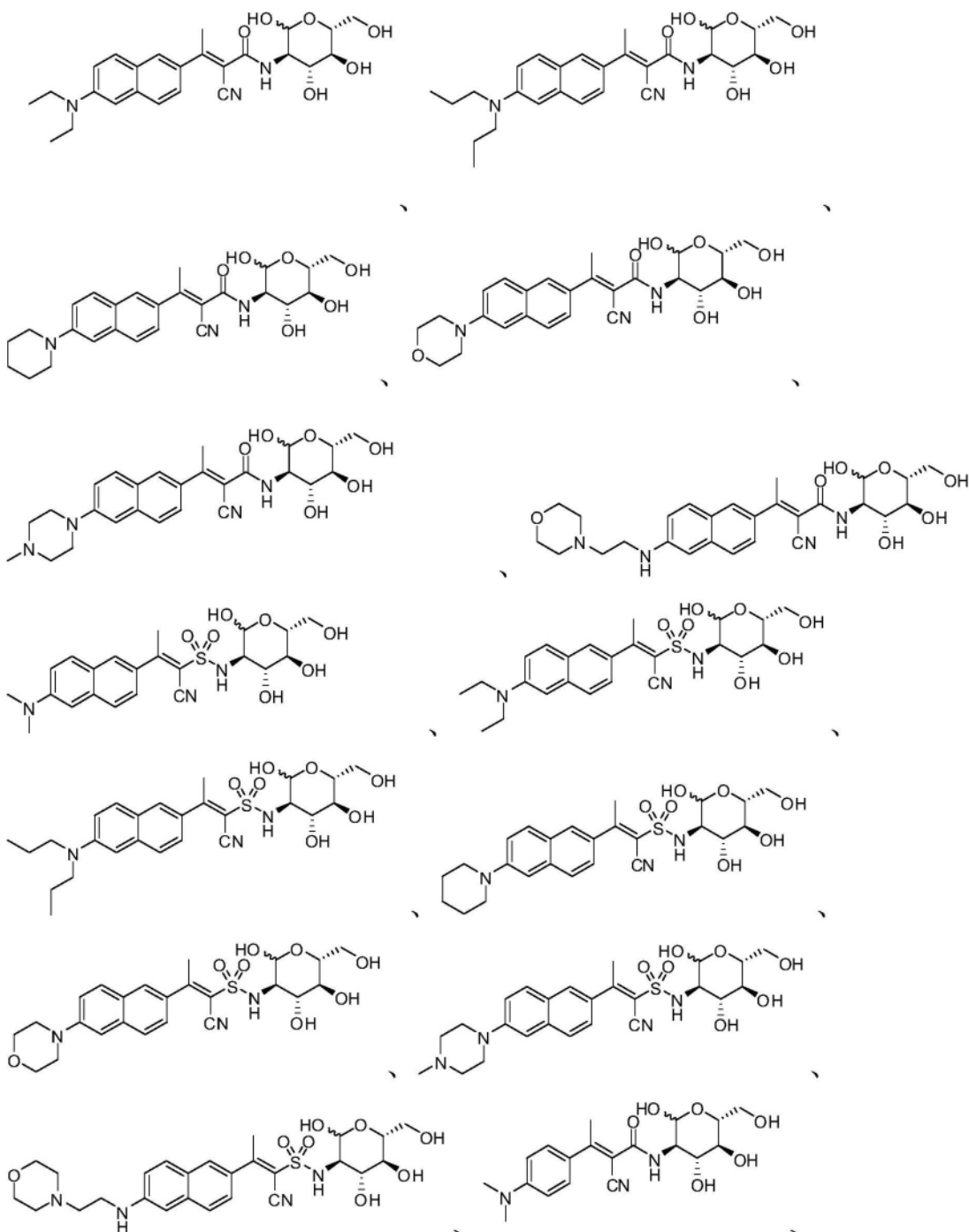


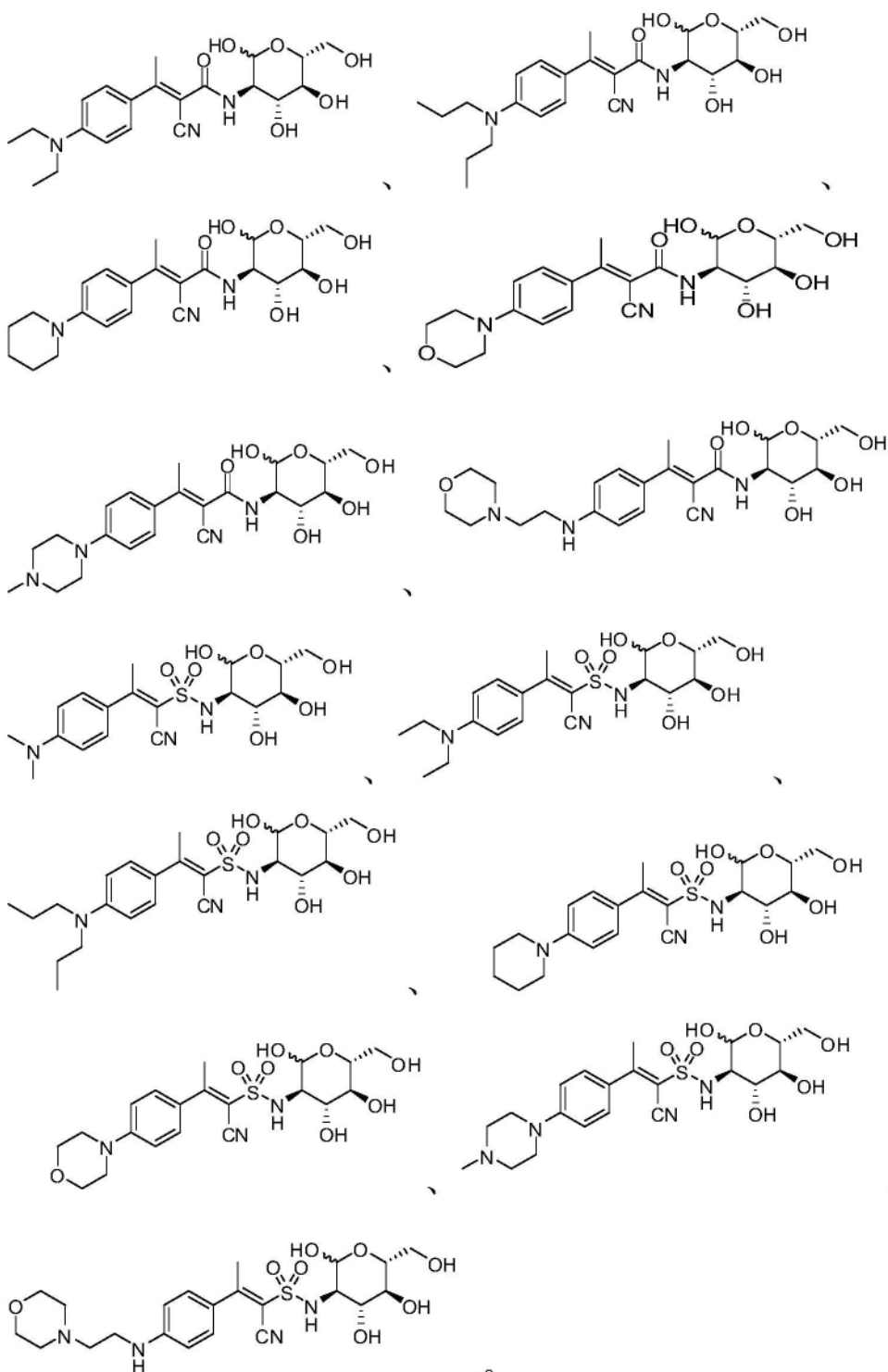




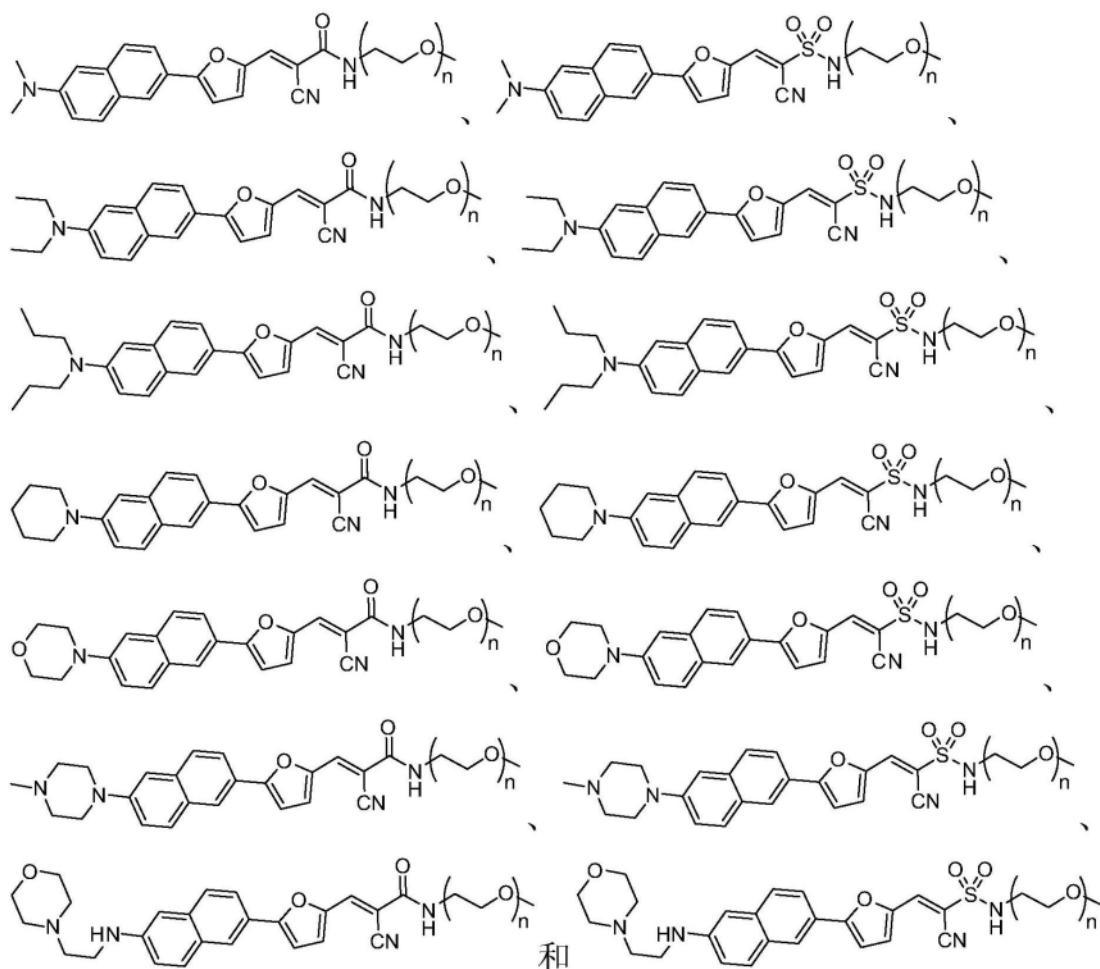
[0315] 在某些实施方案中,该化合物选自:



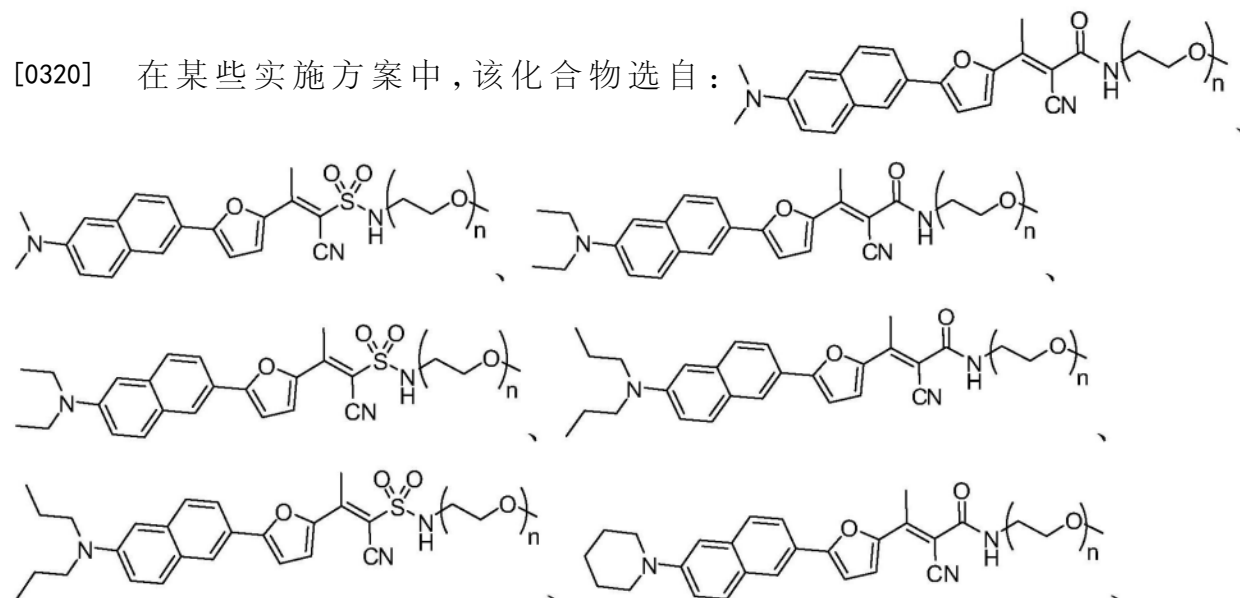


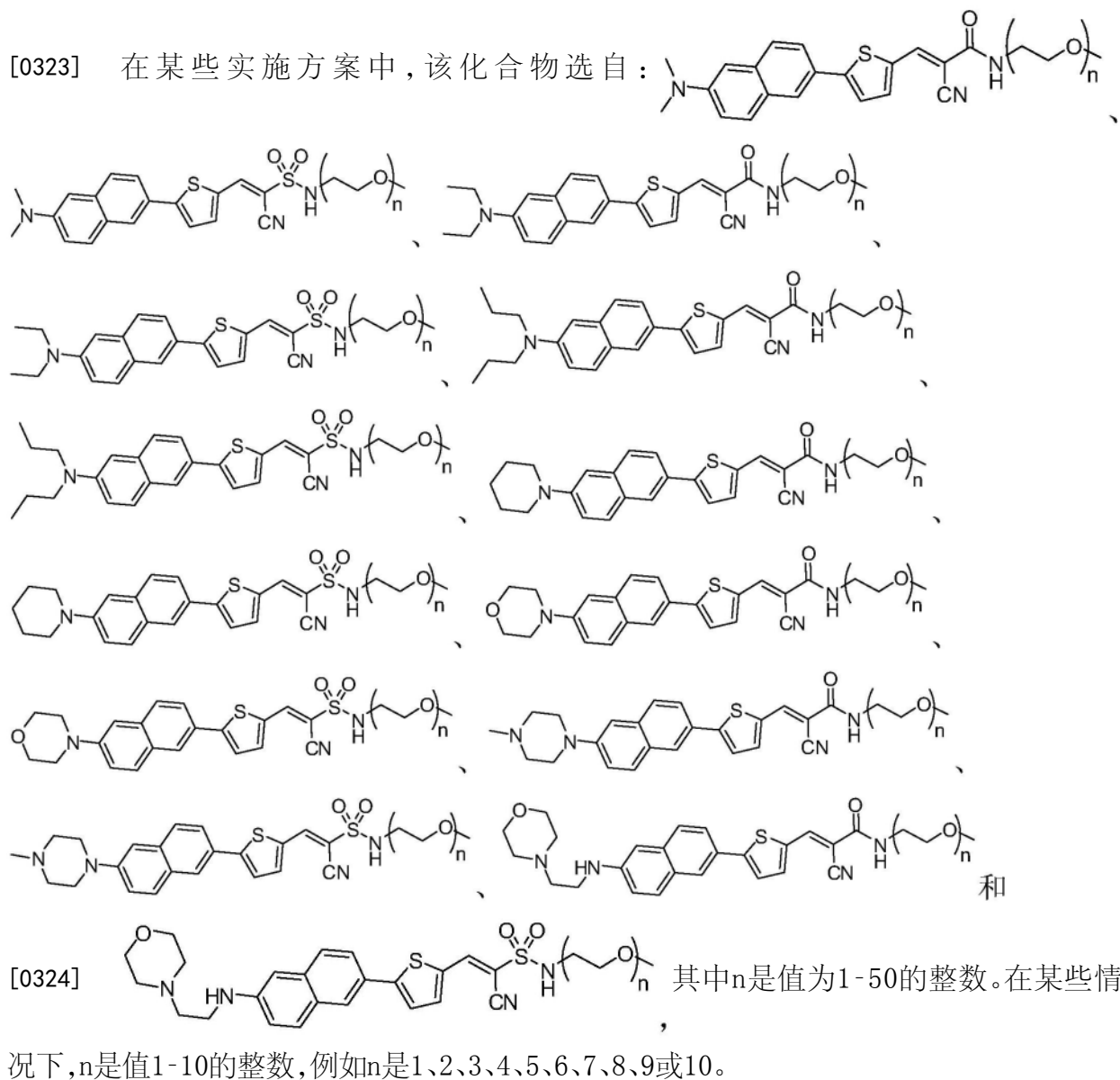
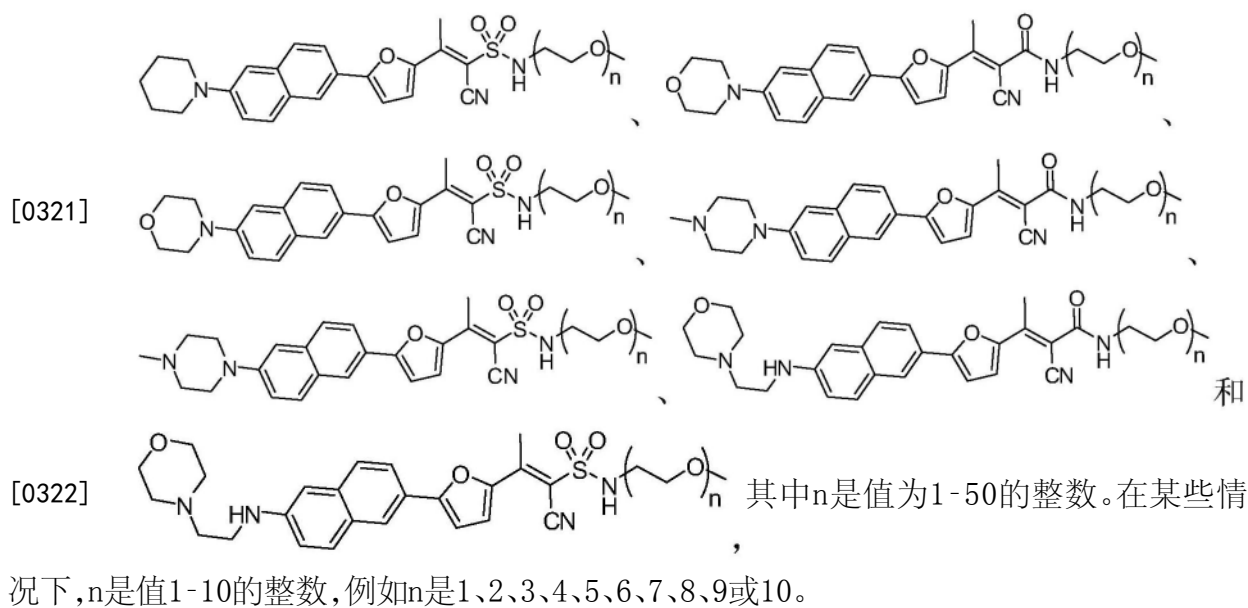


在某些实施方案中,该化合物选自:

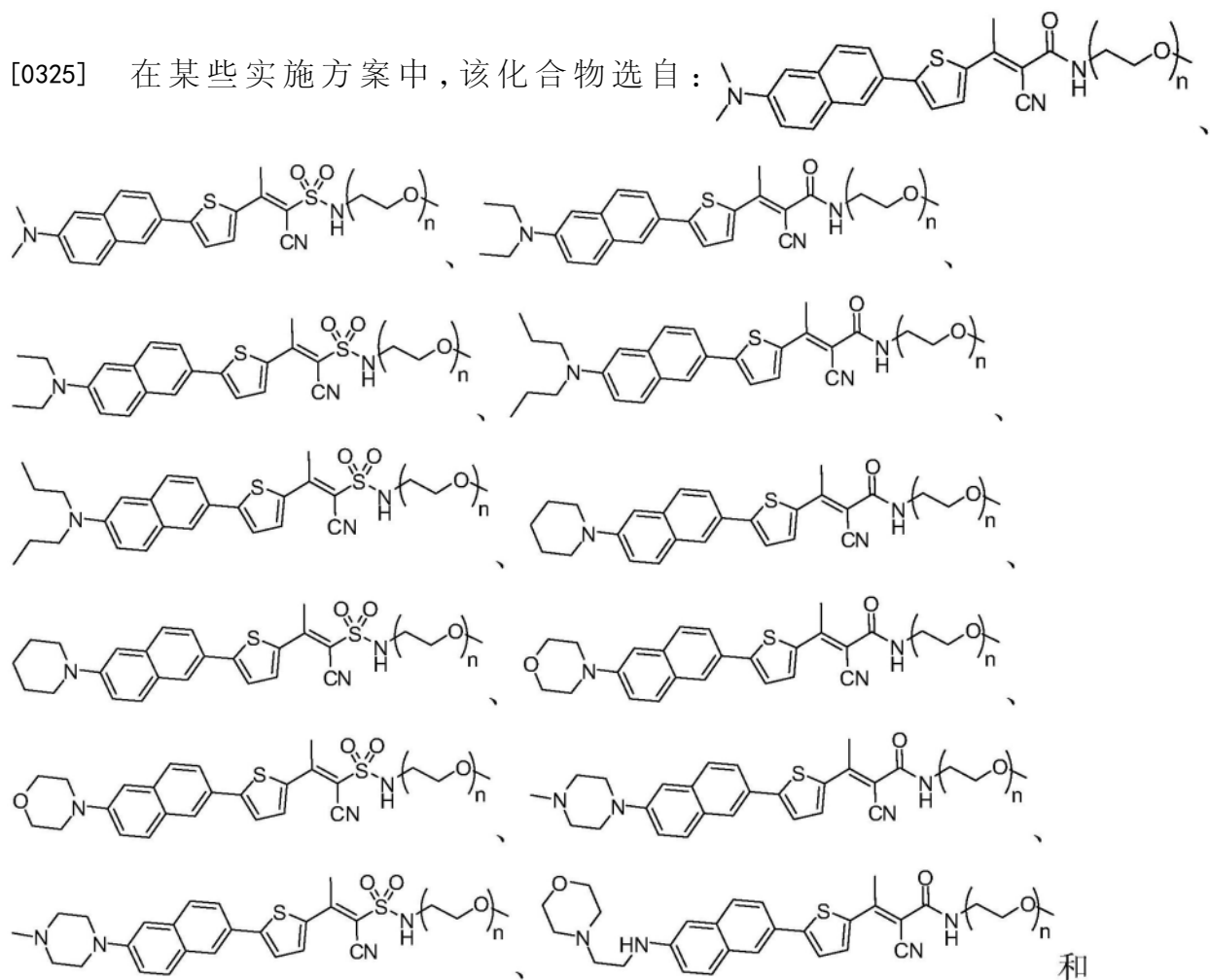


[0319] 其中n是值为1-50的整数。在某些情况下,n是值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。





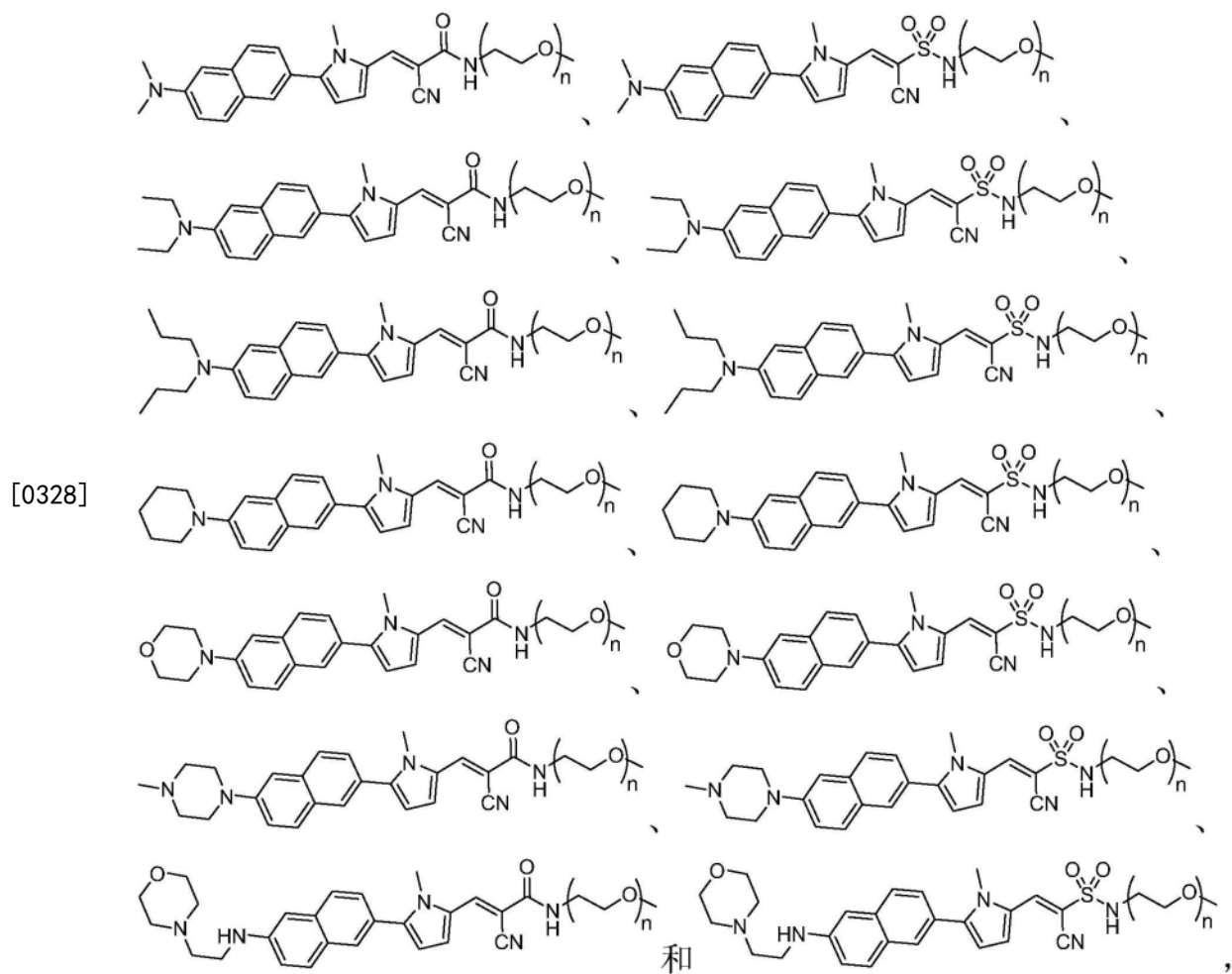
[0325] 在某些实施方案中,该化合物选自:



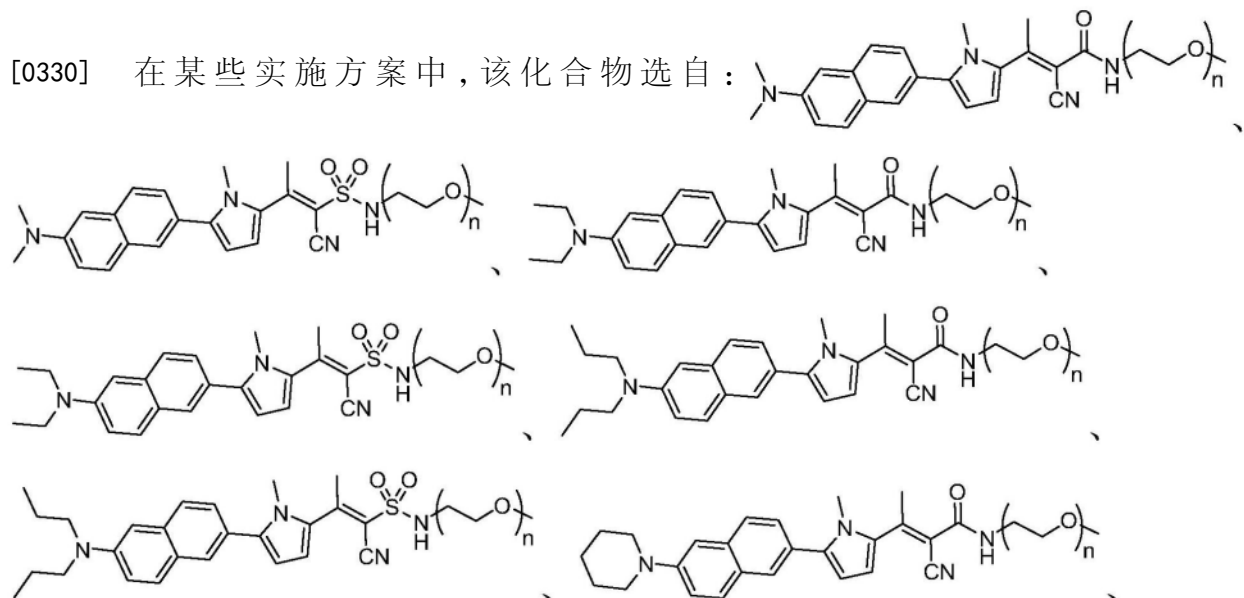
[0326] 其中n是值为1-50的整数。在某些情

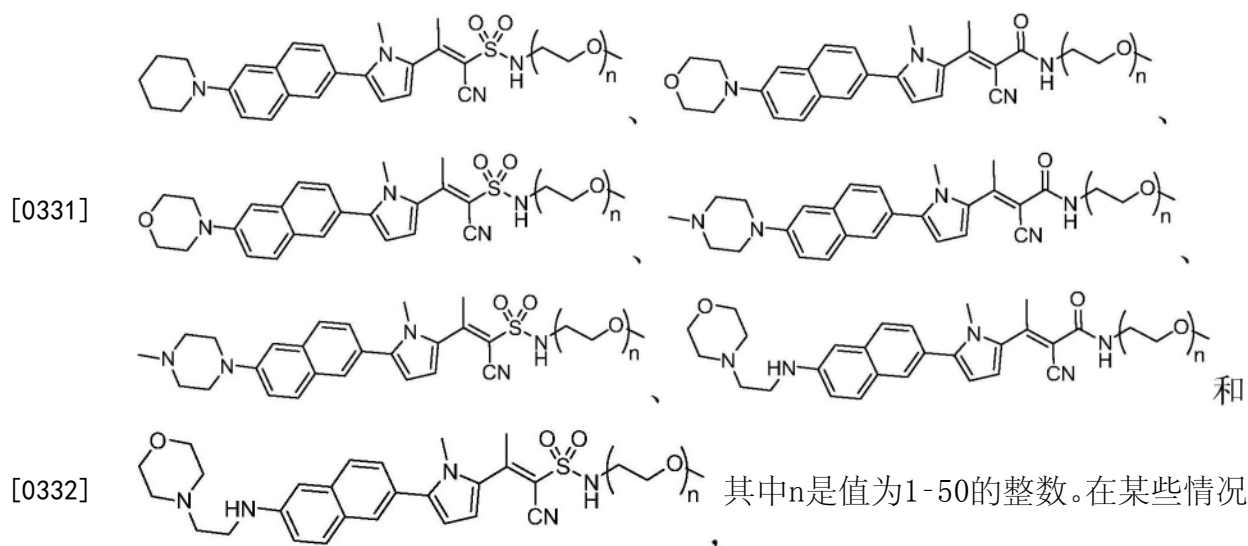
况下,n是值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0327] 在某些实施方案中,该化合物选自:



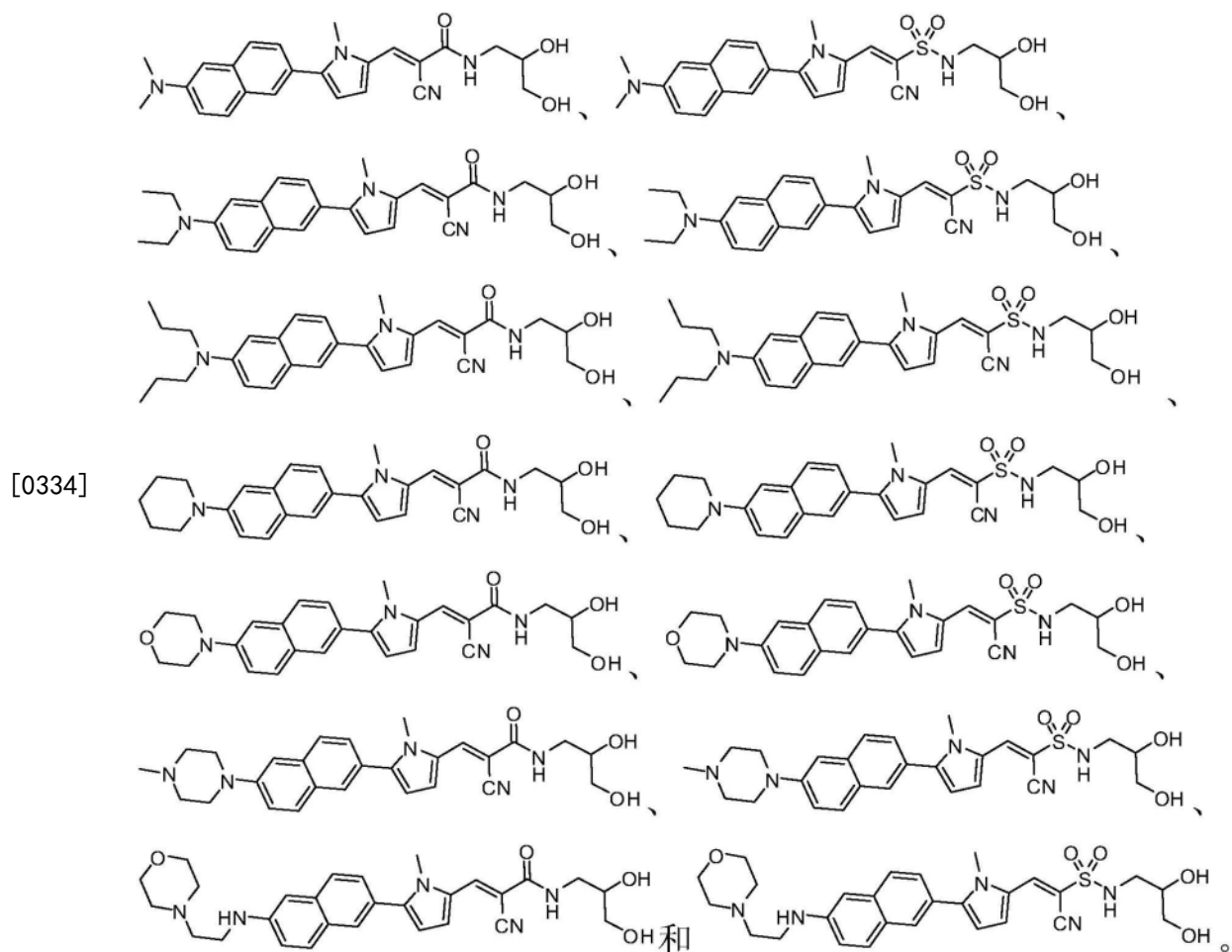
[0329] 其中n是值为1-50的整数。在某些情况下,n是值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。



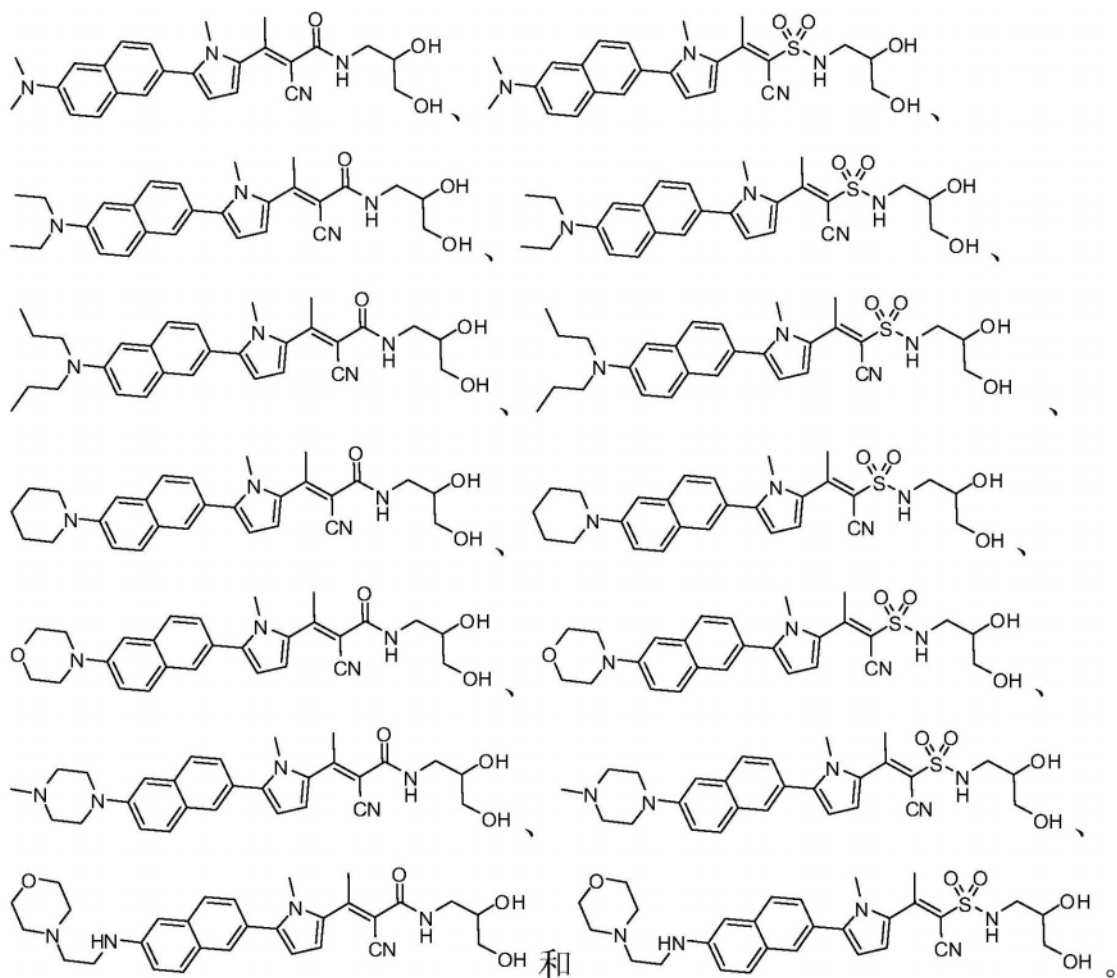


下,n是值1-10的整数,例如n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

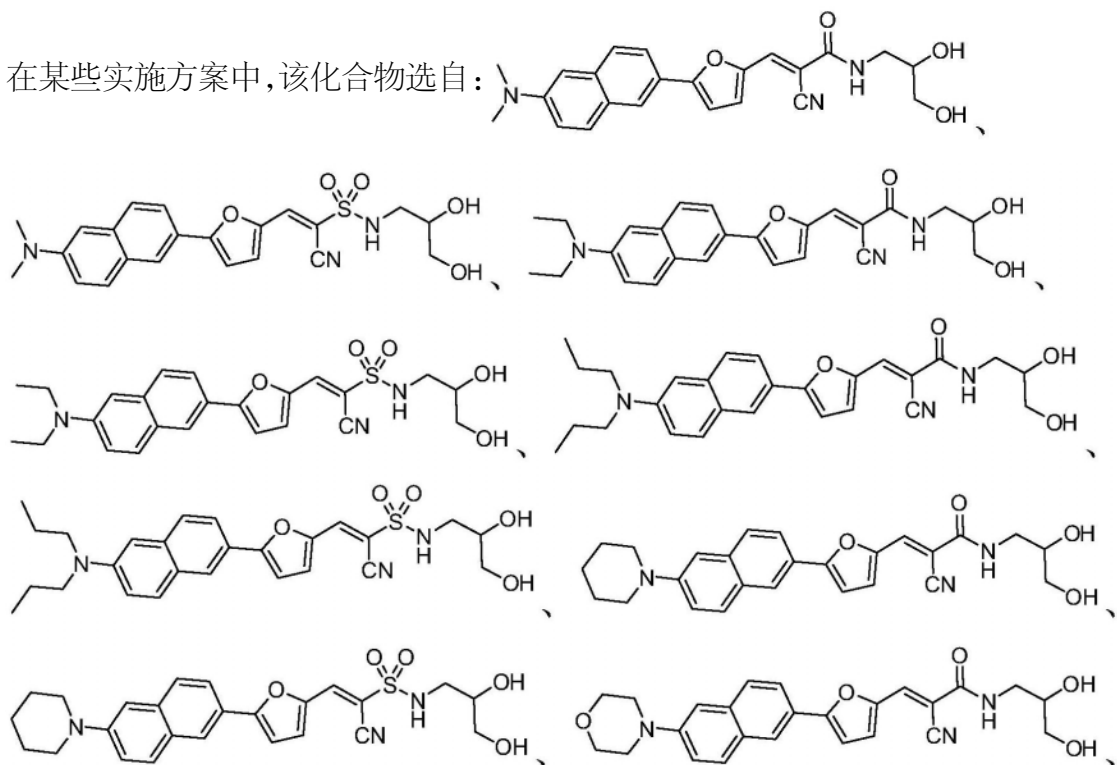
[0333] 在某些实施方案中,该化合物选自:

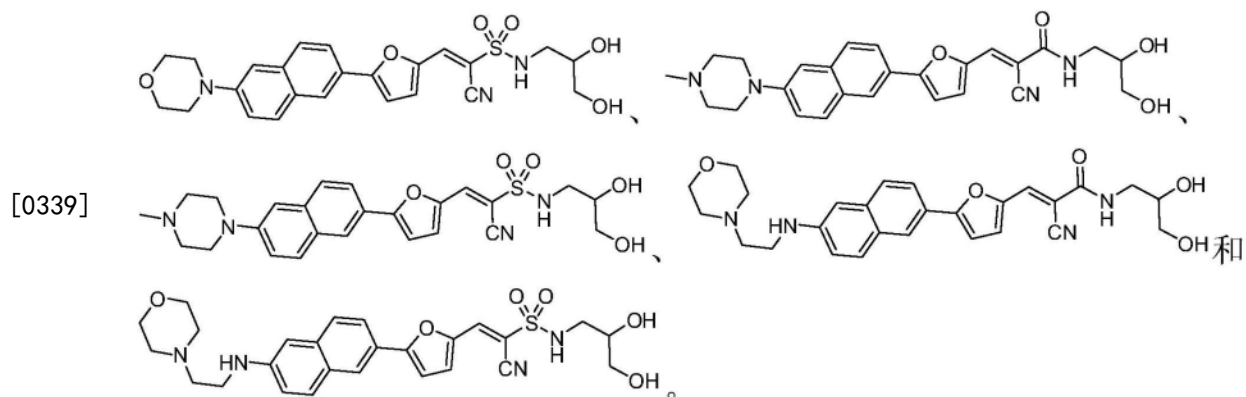


[0335] 在某些实施方案中,该化合物选自:

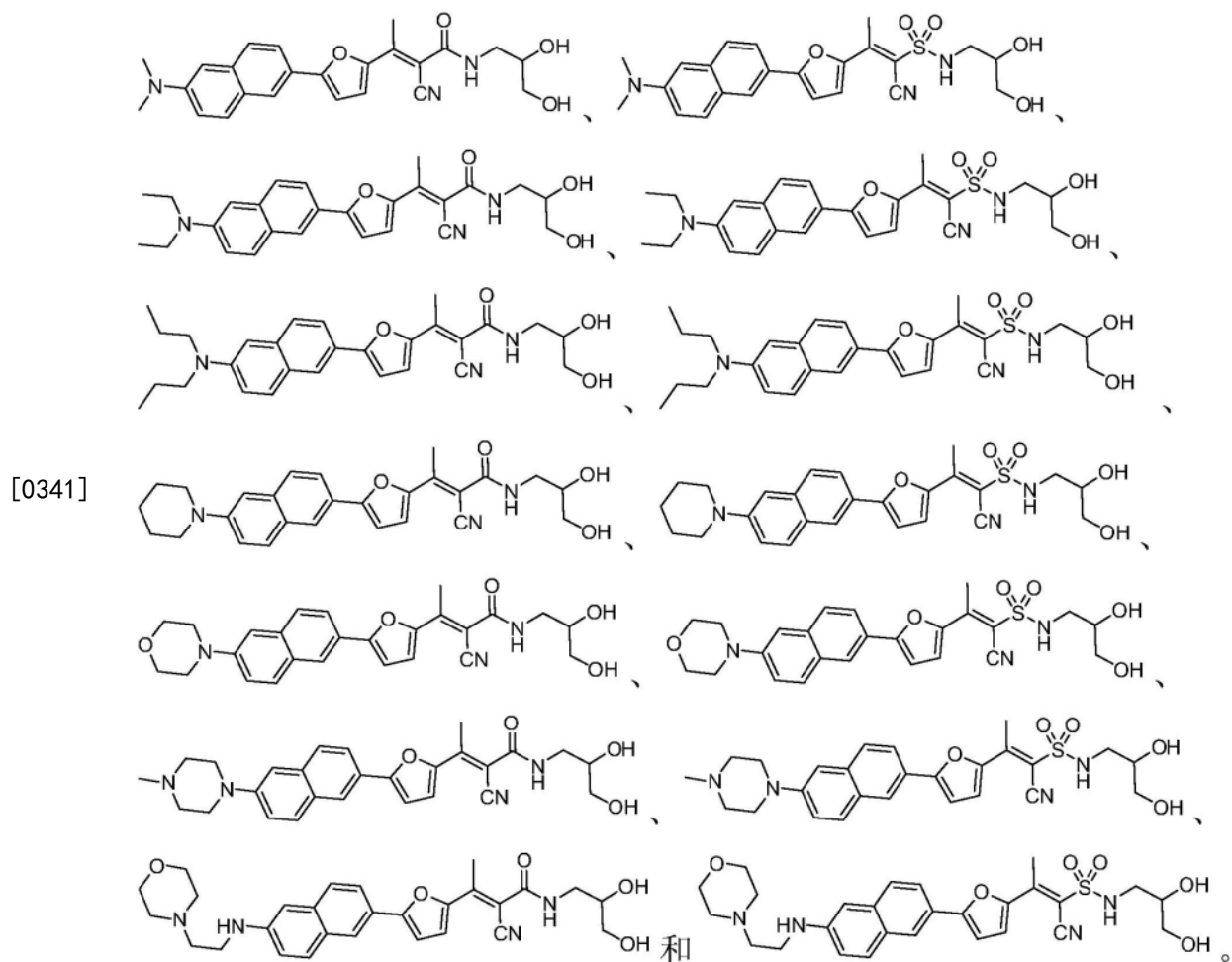


[0337] 在某些实施方案中,该化合物选自:



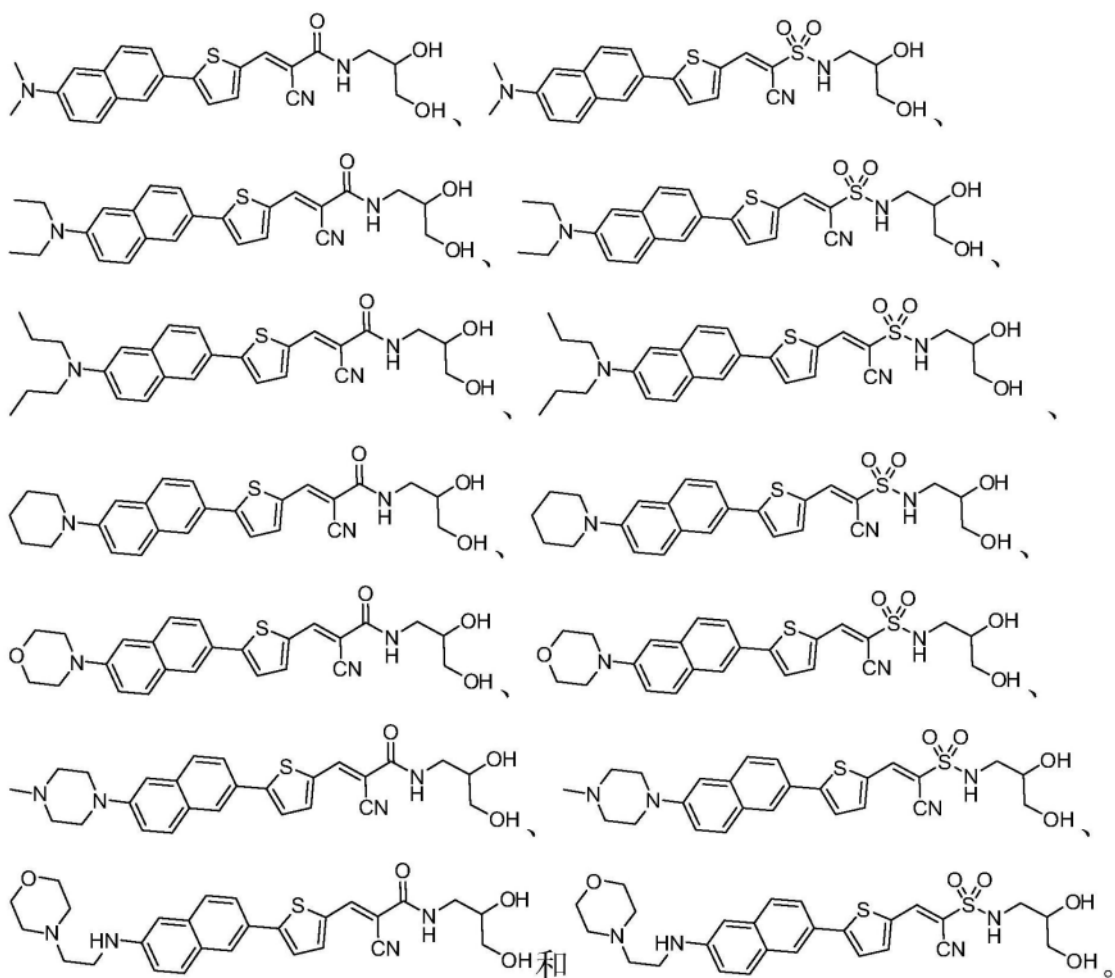


[0340] 在某些实施方案中,该化合物选自:



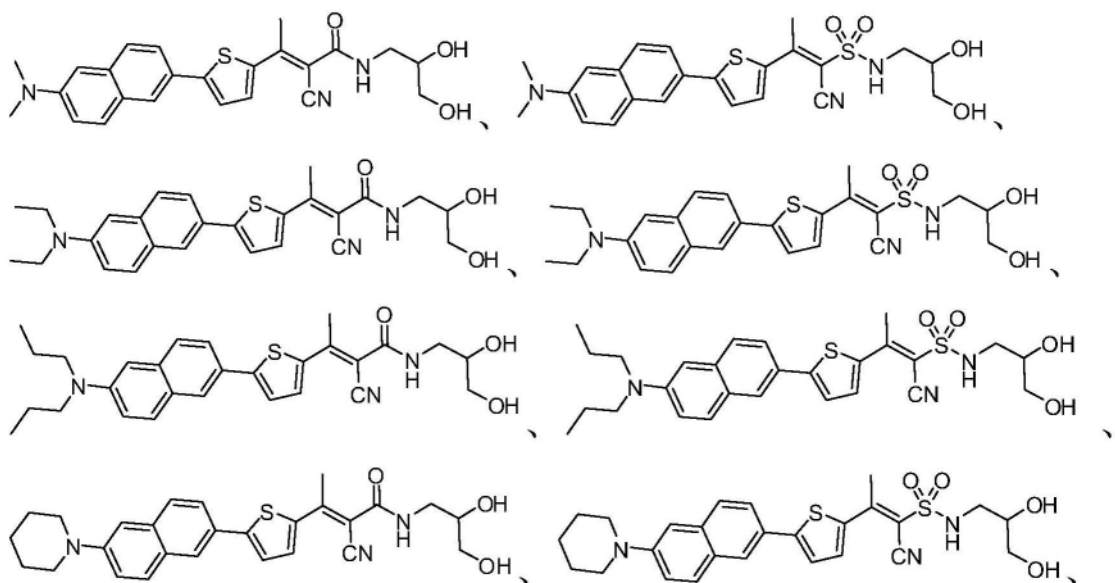
[0342] 在某些实施方案中,该化合物选自:

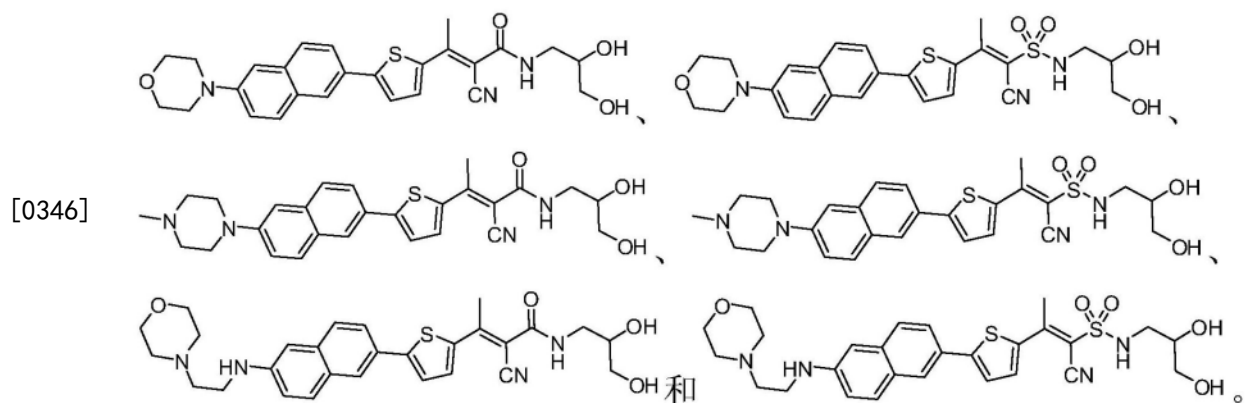
[0343]



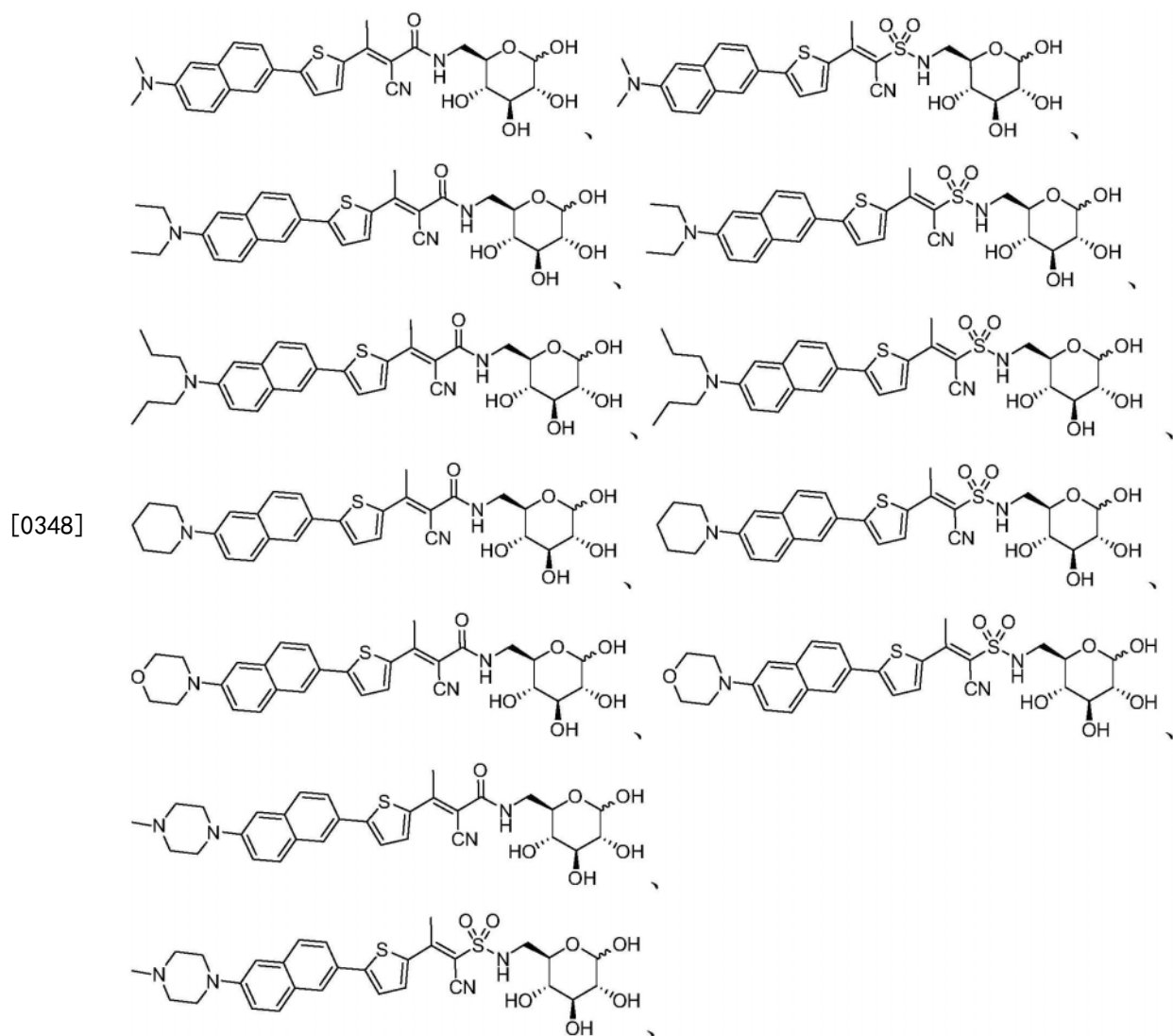
[0344] 在某些实施方案中,该化合物选自:

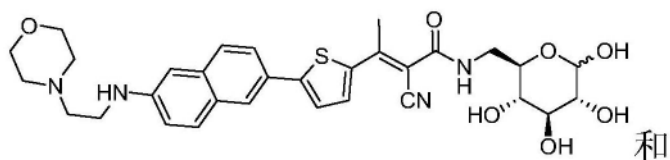
[0345]



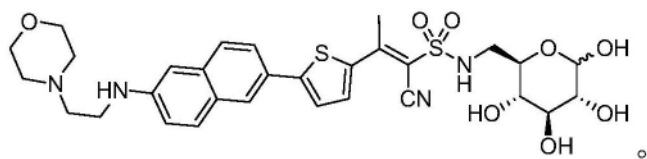


[0347] 在某些实施方案中,该化合物选自:

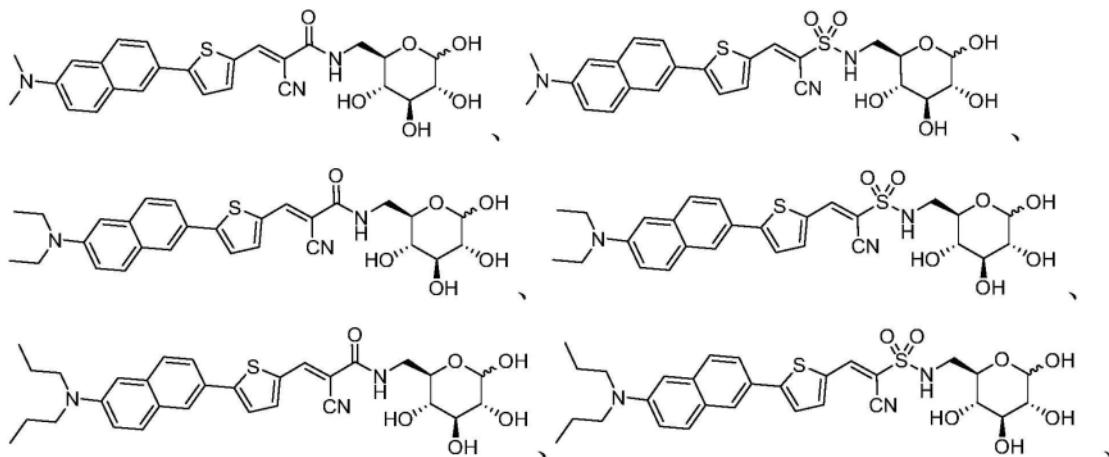




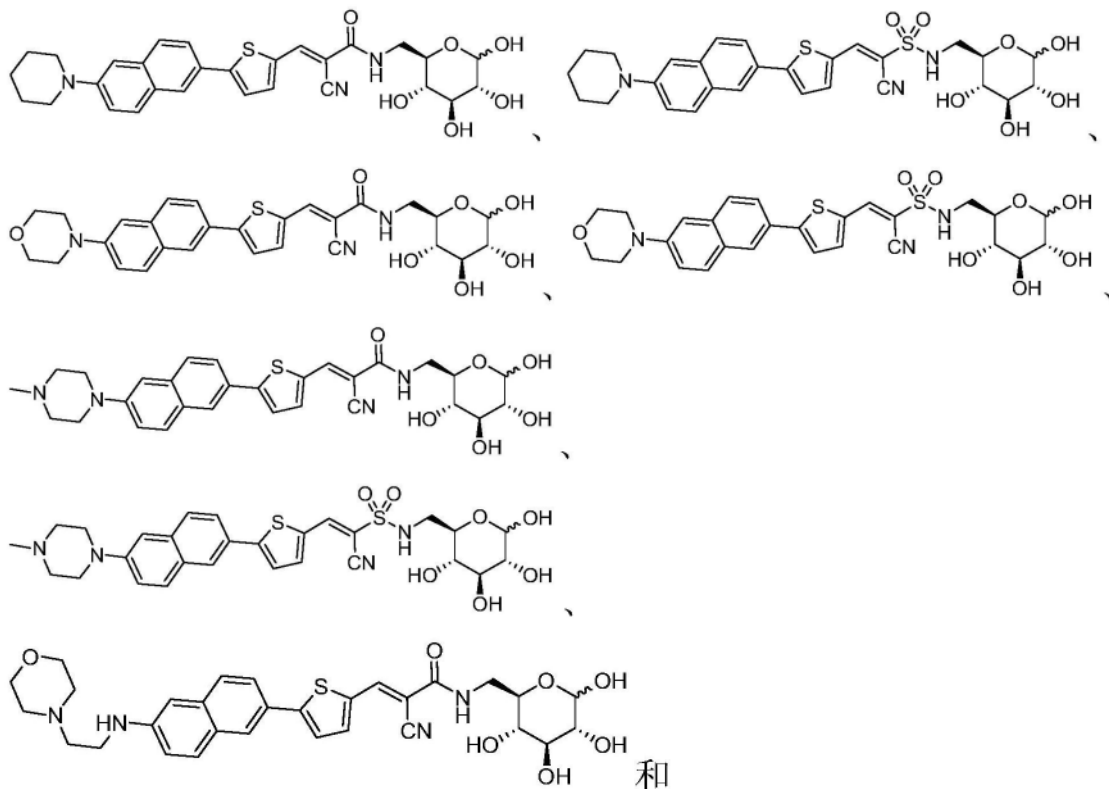
[0349]



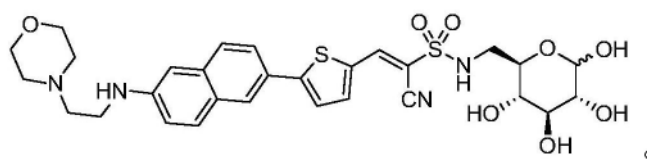
[0350] 在某些实施方案中,该化合物选自:



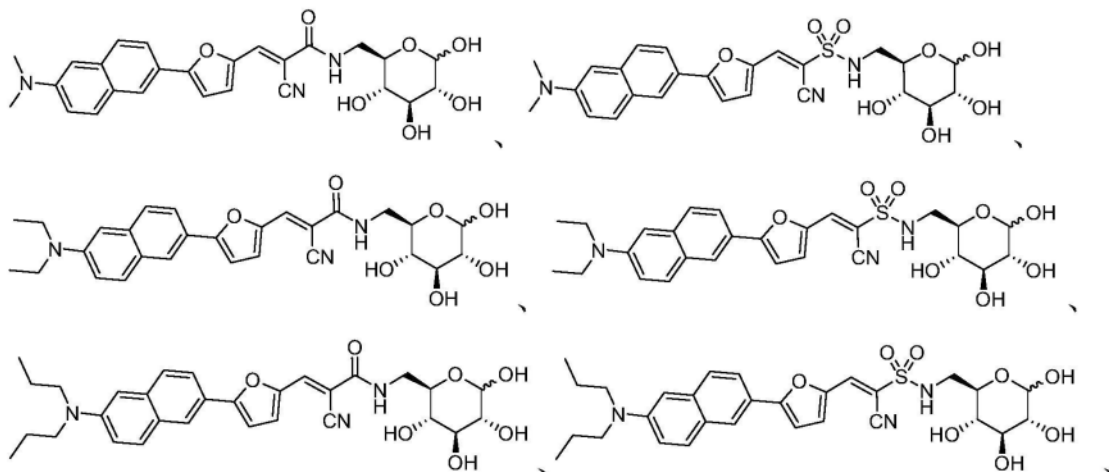
[0351]



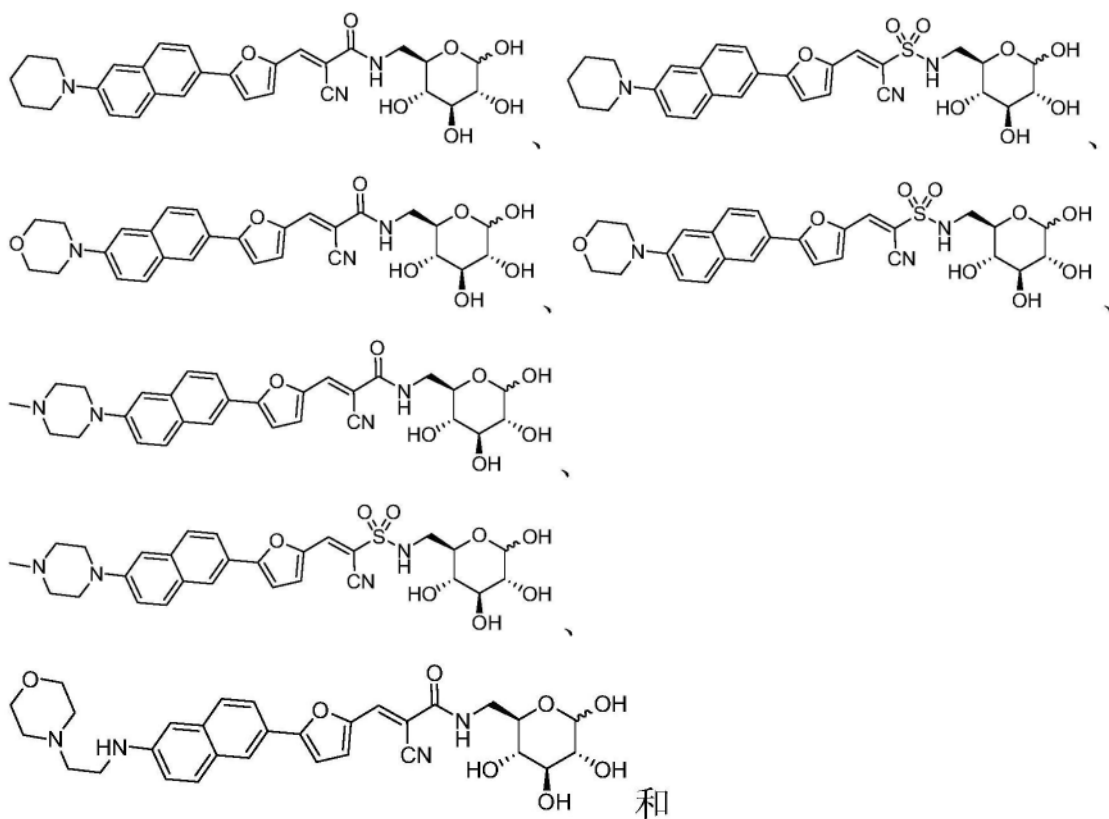
[0352]



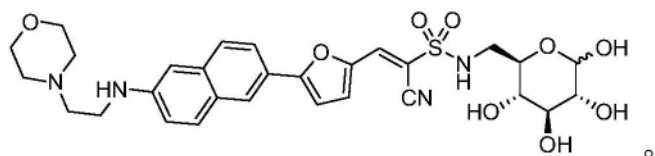
[0353] 在某些实施方案中,该化合物选自:



[0354]

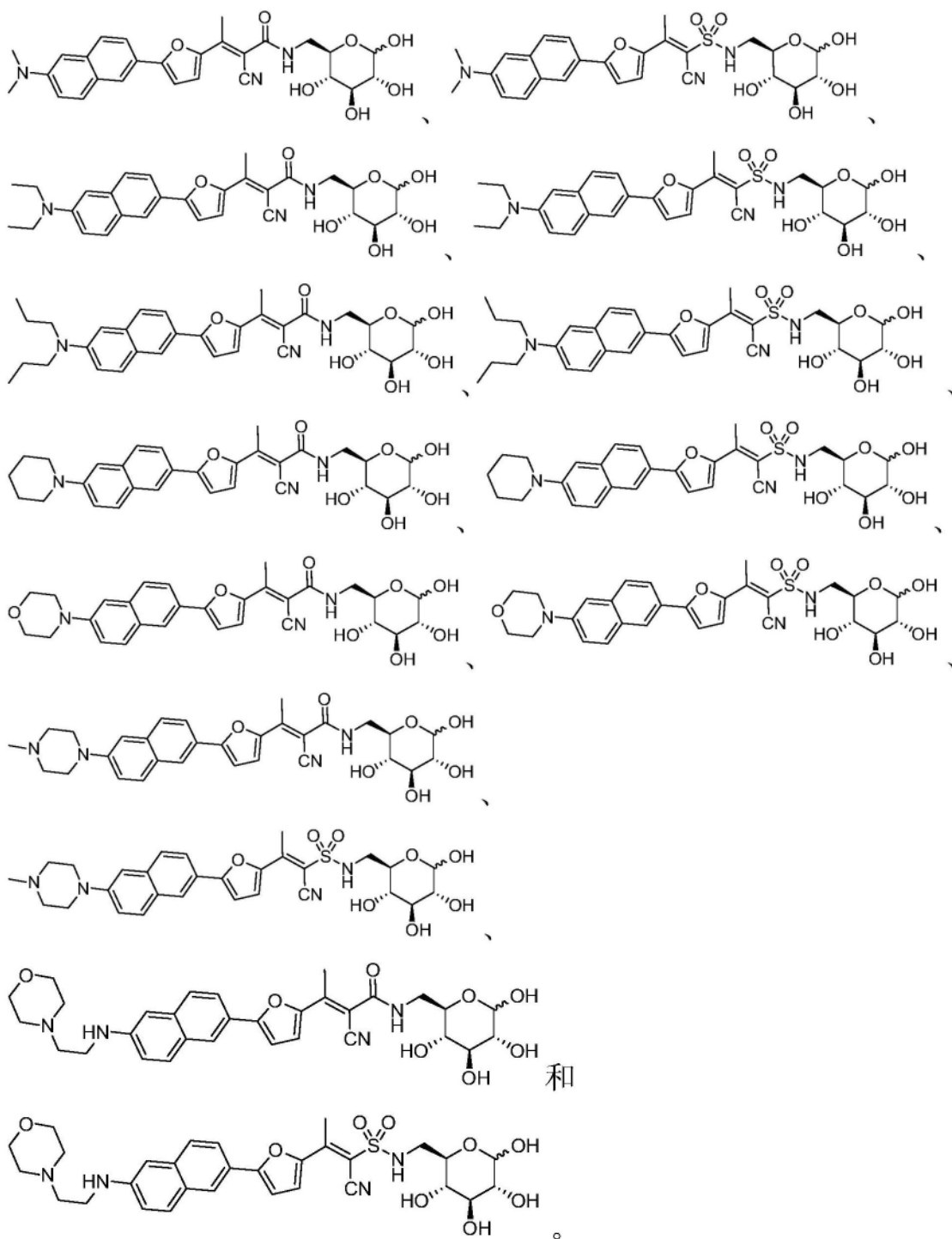


[0355]



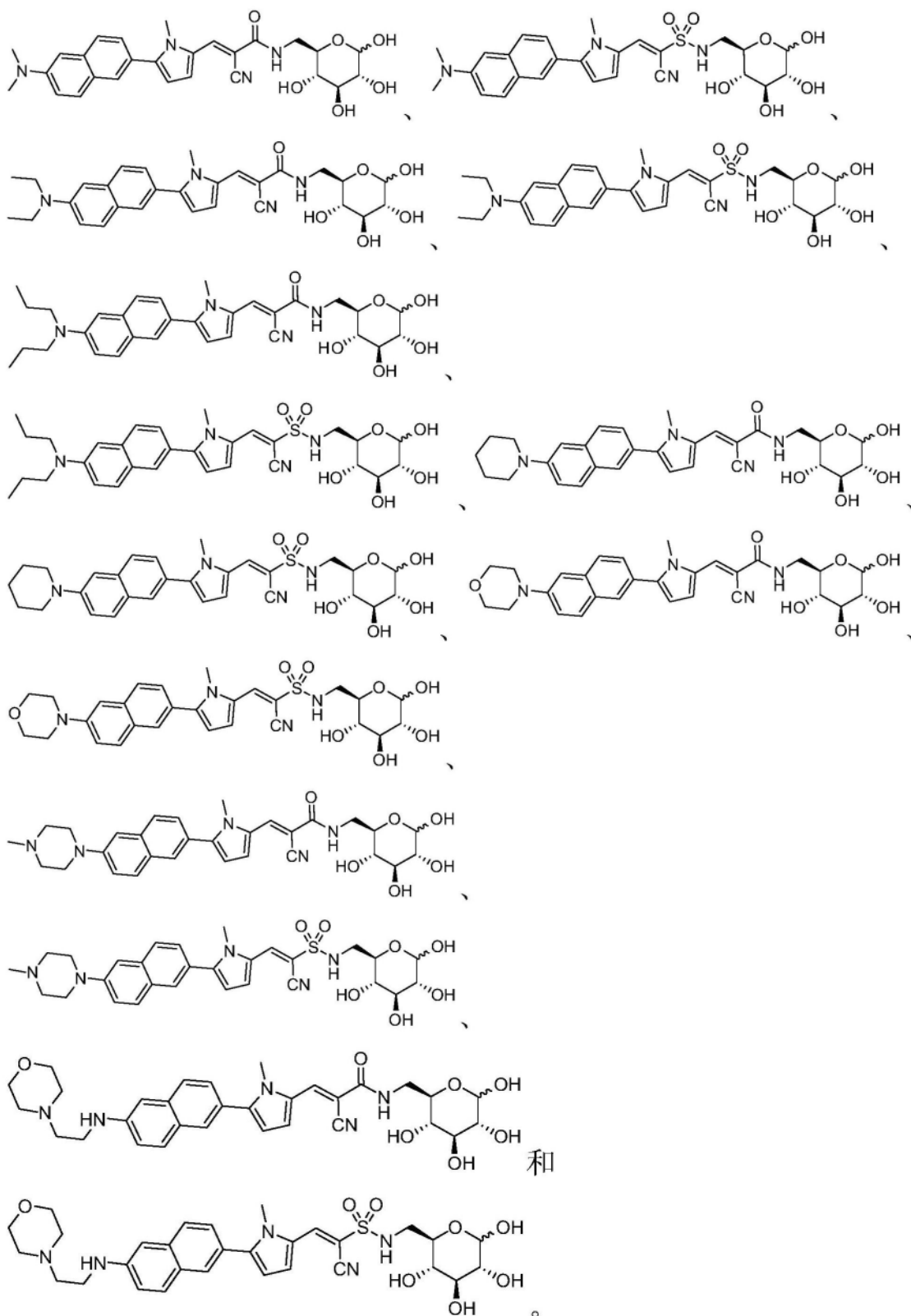
[0356] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0357]



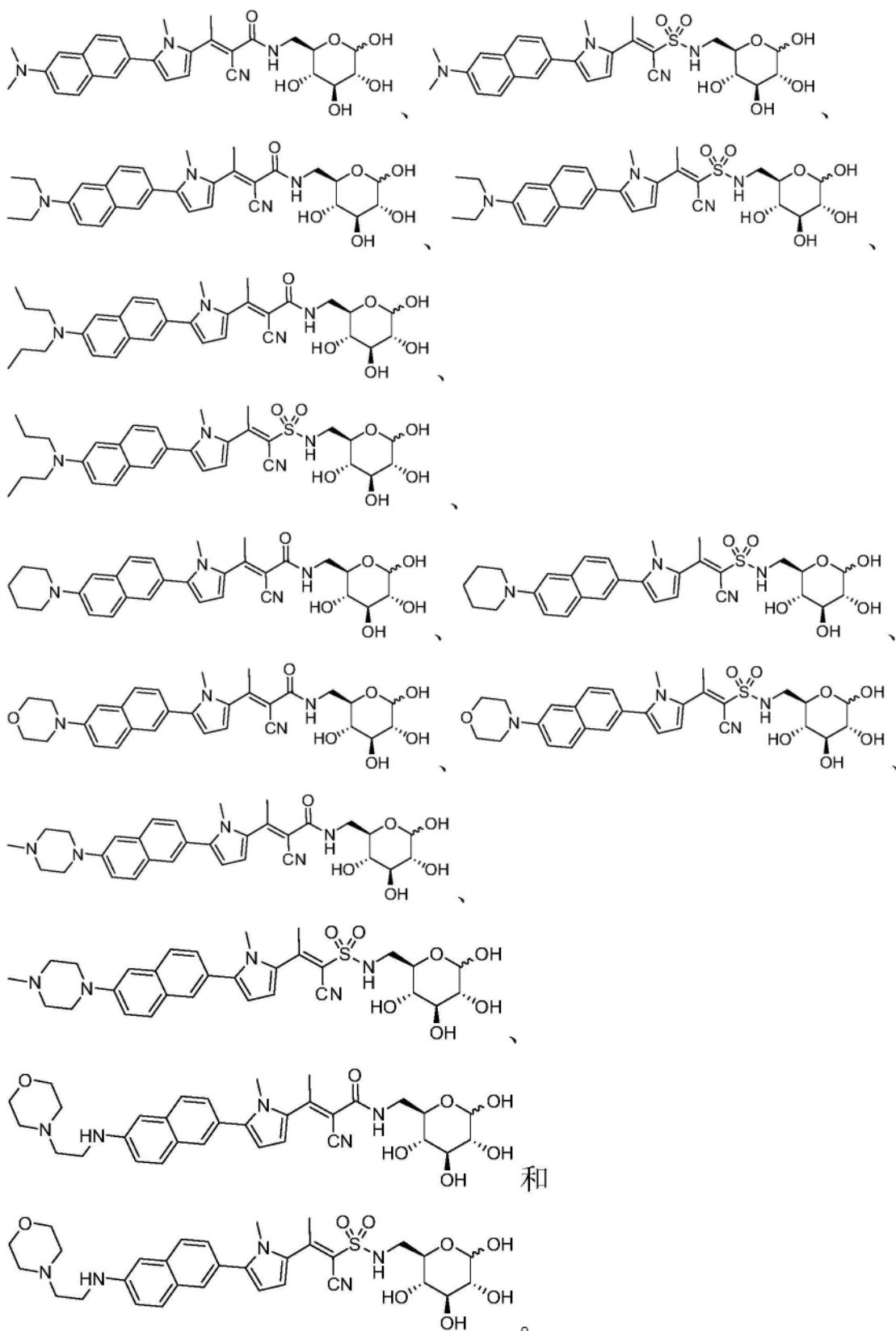
[0358]

[0359] 在某些实施方案中,该化合物选自:



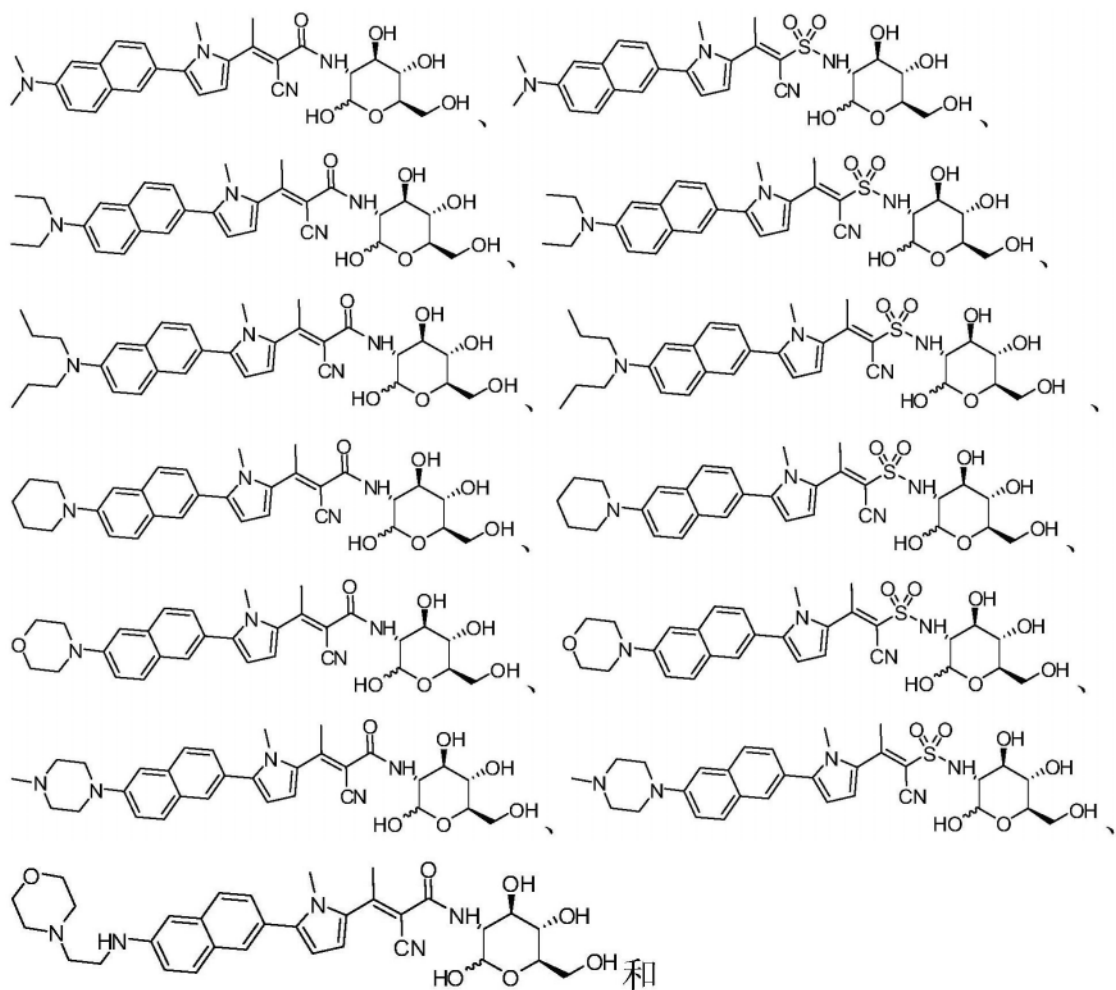
[0362] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0363]

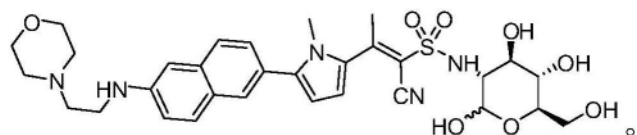


[0365] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0366]

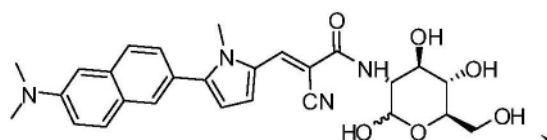


[0367]

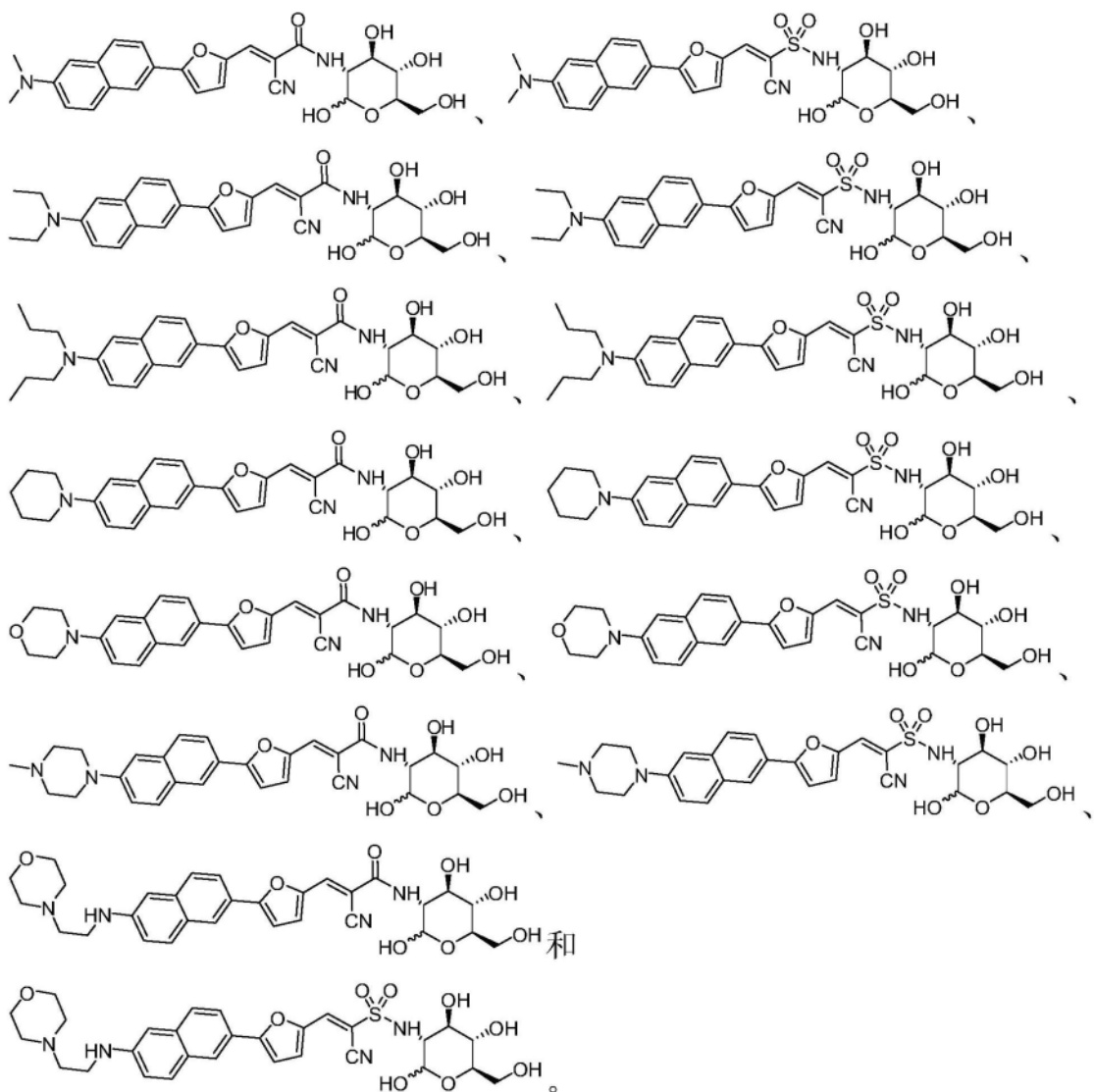


[0368]

在某些实施方案中,该化合物选自:

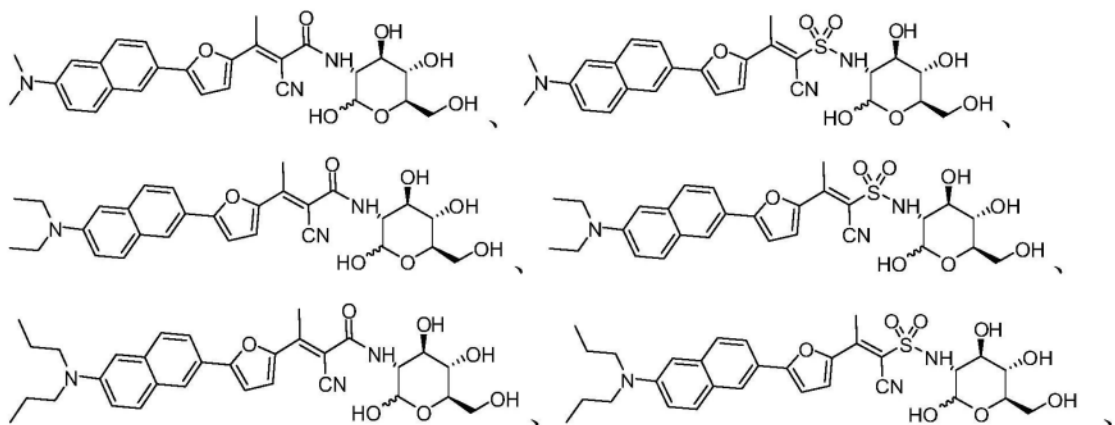


[0371]

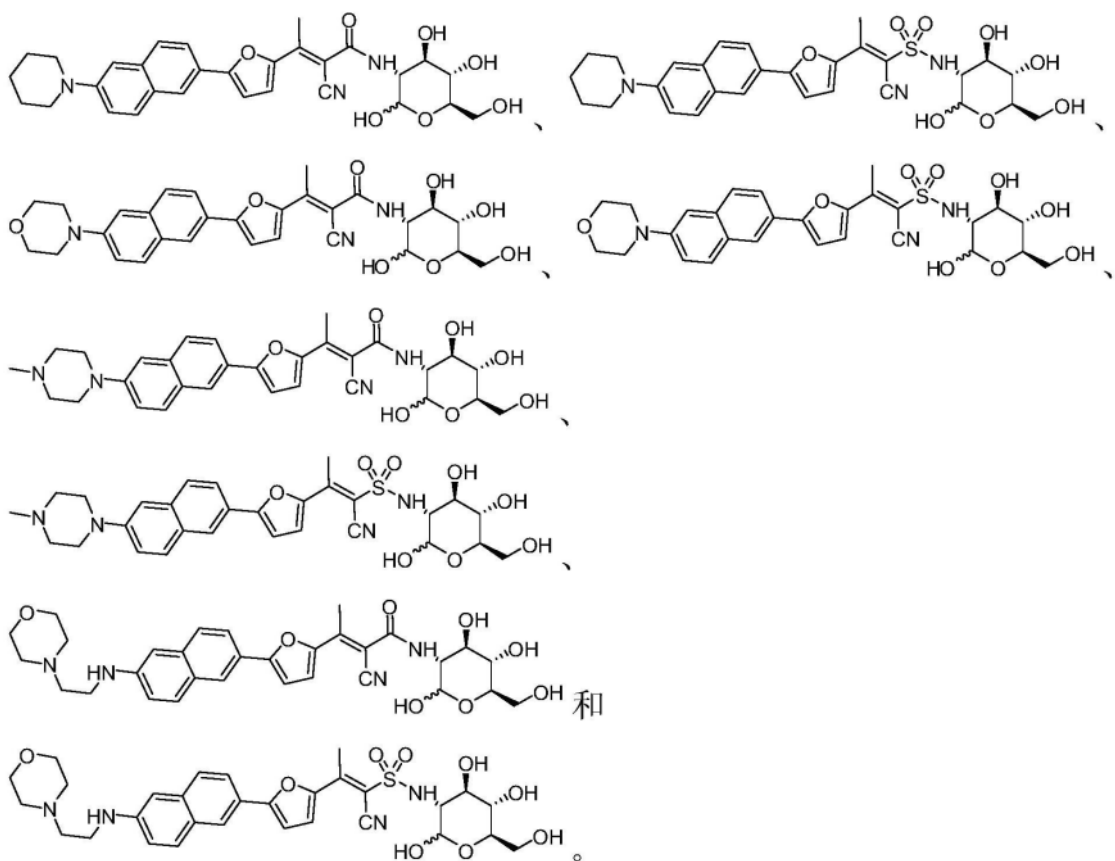


[0372] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0373]

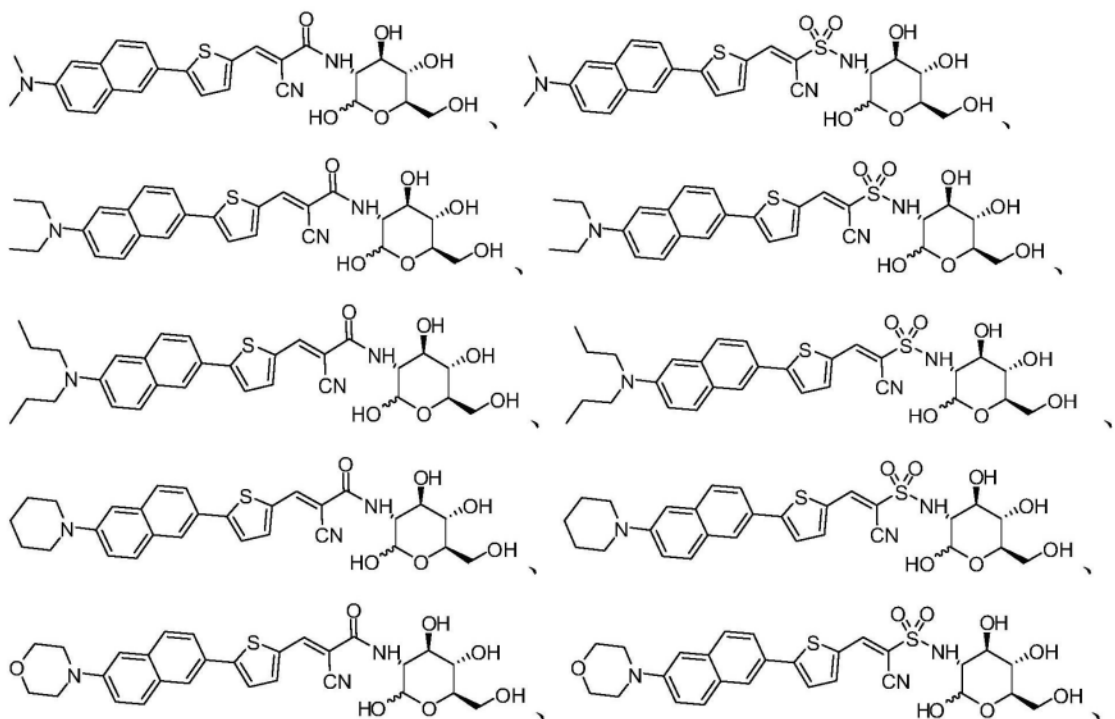


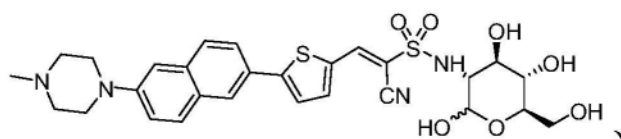
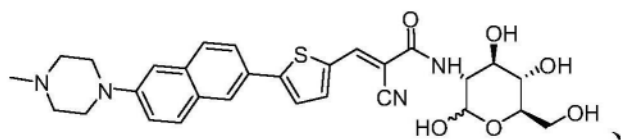
[0374]



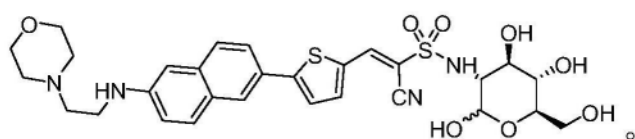
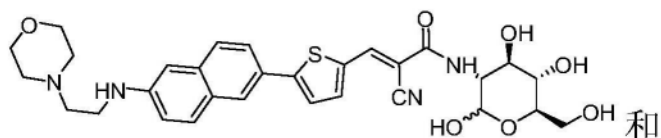
[0375] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0376]

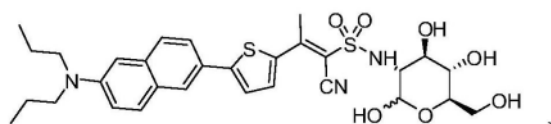
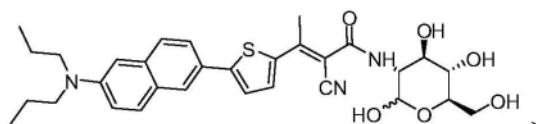
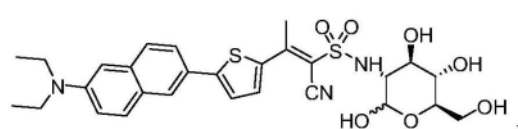
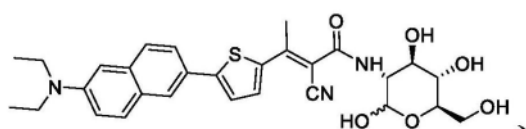
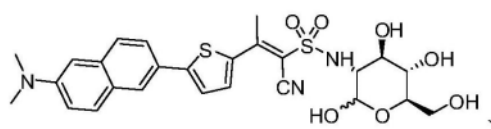
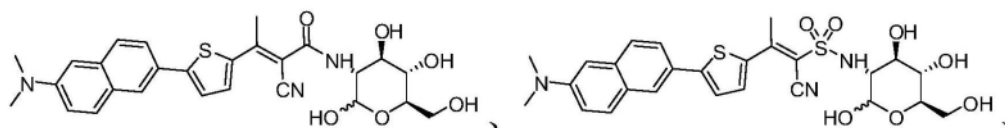




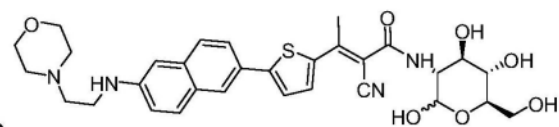
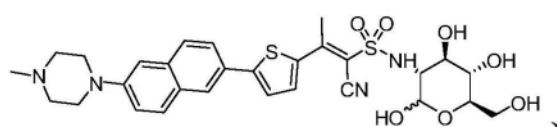
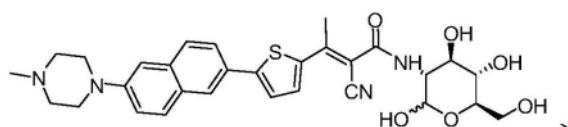
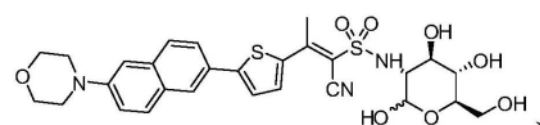
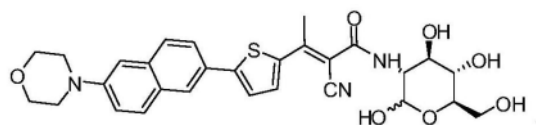
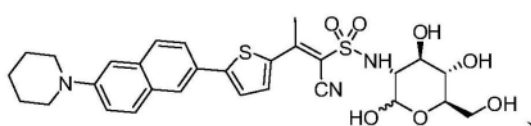
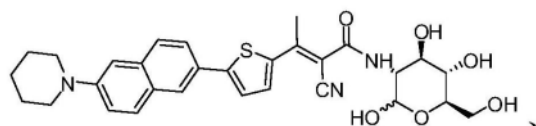
[0377]



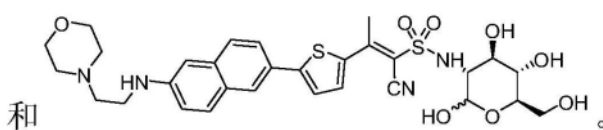
[0378] 在某些实施方案中,该化合物选自:



[0379]

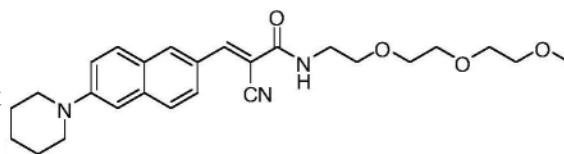


[0380]



和

[0381] 在某些实施方案中,化合物是

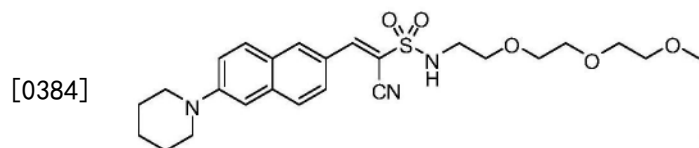


(化合物 1)。

物 1)。

[0382] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-2-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-2-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺。

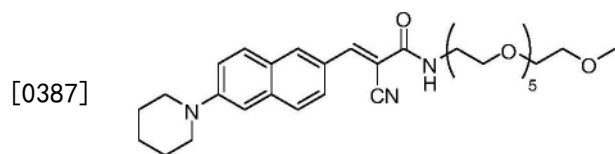
[0383] 在某些实施方案中,化合物是:



(化合物 2)。

[0385] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-1-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-1-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。

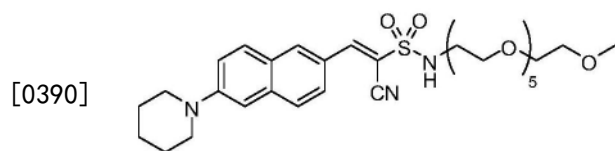
[0386] 在某些实施方案中,化合物是



(化合物 3)。

[0388] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-2-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-2-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺。

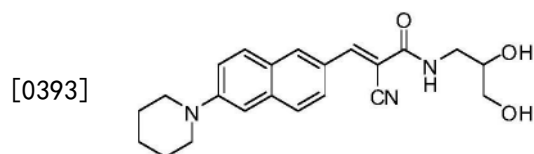
[0389] 在某些实施方案中,化合物是



(化合物 4)。

[0391] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-1-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-1-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。

[0392] 在某些实施方案中,化合物是

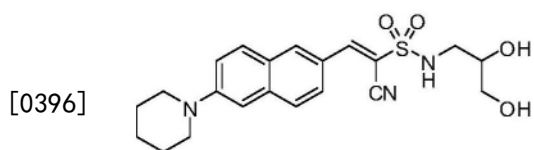


(化合物 5)。

[0394] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-2-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-2-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-3-

(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酸酰胺。

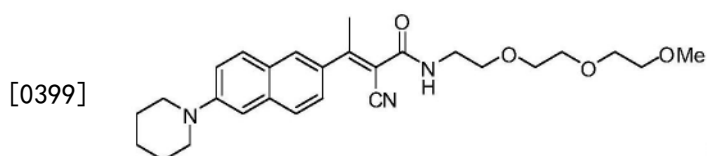
[0395] 在某些实施方案中,化合物是:



(化合物 6)。

[0397] 在某些实施方案中,化合物是(E)-1-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-1-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)乙烯磺酰胺。

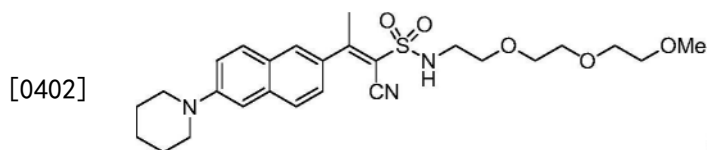
[0398] 在某些实施方案中,化合物是:



(化合物 7)。

[0400] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。

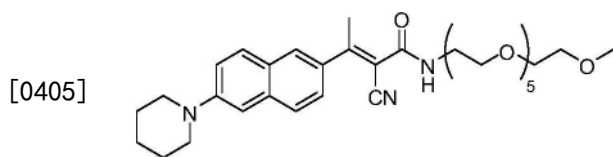
[0401] 在某些实施方案中,化合物是:



(化合物 8)。

[0403] 在某些实施方案中,化合物是(E)-1-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-1-氰基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。

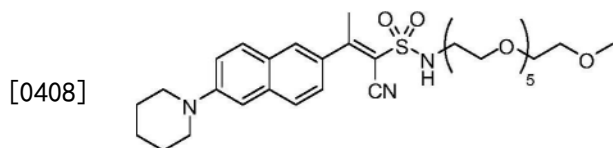
[0404] 在某些实施方案中,化合物是



(化合物 9)。

[0406] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。

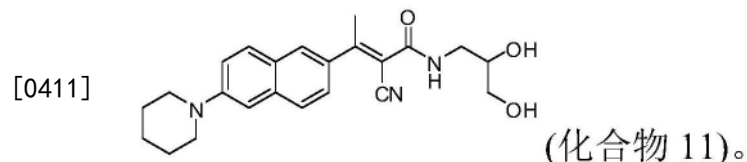
[0407] 在某些实施方案中,化合物是:



(化合物 10)。

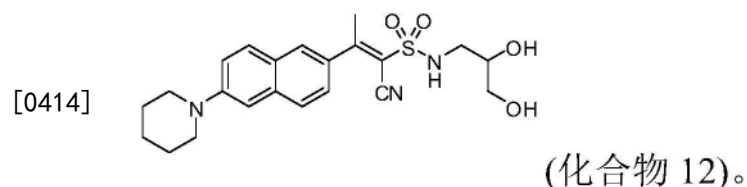
[0409] 在某些实施方案中,化合物是(E)-1-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-1-氰基-N-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。

[0410] 在某些实施方案中,化合物是:



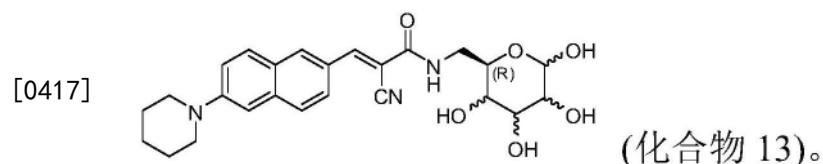
[0412] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丁-2-烯酰胺。

[0413] 在某些实施方案中,化合物是:



[0415] 在某些实施方案中,化合物是(E)-1-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-1-氰基-N-(2,3-二羟基丙基)-2-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙-1-烯-1-磺酰胺。

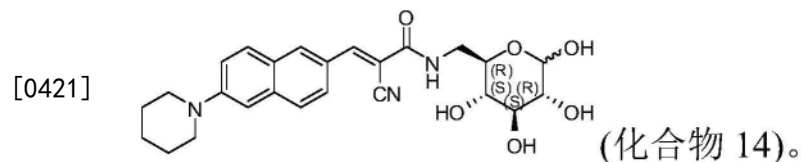
[0416] 在某些实施方案中,化合物是



[0418] 在某些实施方案中,化合物是(R,E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)

[0419])-N-((3,4,5,6-四羟基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(R,Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)-N-((3,4,5,6-四羟基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)丙烯酰胺。

[0420] 在某些实施方案中,化合物是:



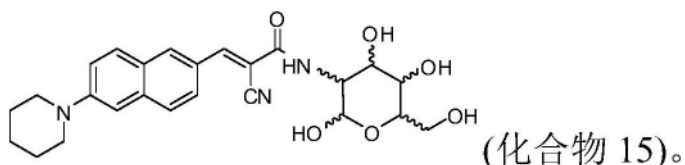
[0422] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)

[0423])-N-(((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)

[0424])-N-(((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)丙烯酰胺。

[0425] 在某些实施方案中,化合物是:

[0426]

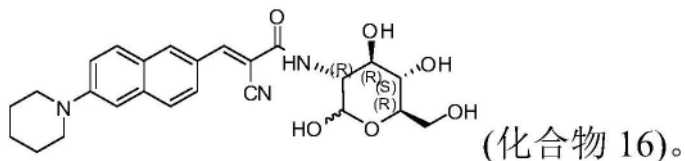


[0427] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0428])-N-(2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)-N-(2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯酰胺。

[0429] 在某些实施方案中,化合物是:

[0430]



[0431] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

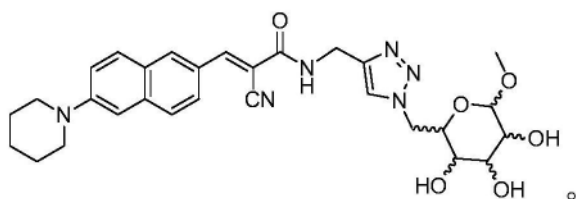
[0432])-N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯酰胺。

在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0433])-N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)丙烯酰胺。

[0434] 在某些实施方案中,化合物是:

[0435]

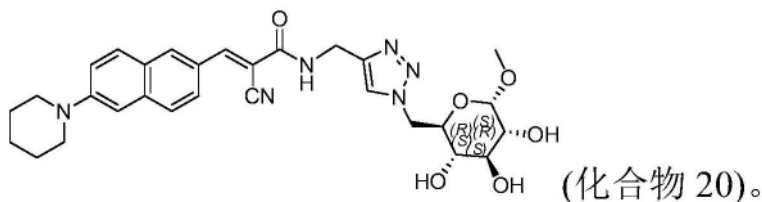


[0436] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0437])-N-((1-((3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)-N-((1-((3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。

[0438] 在某些实施方案中,化合物是:

[0439]

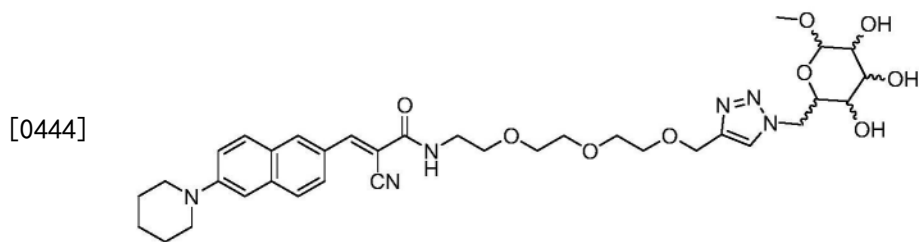


[0440] 在某些实施方案中,化合物是(E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0441])-N-((1-(((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。

[0442])-N-((1-(((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是(Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)-N-((1-(((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。

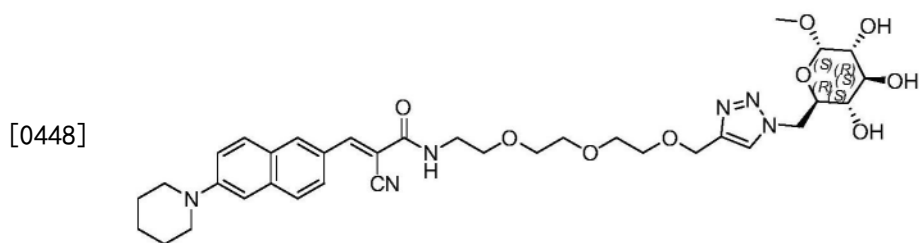
[0443] 在某些实施方案中,化合物是:



[0445] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0446])-N-(2-(2-(2-((1-((3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)-N-(2-(2-(2-((1-((3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)丙烯酰胺。

[0447] 在某些实施方案中,化合物是:

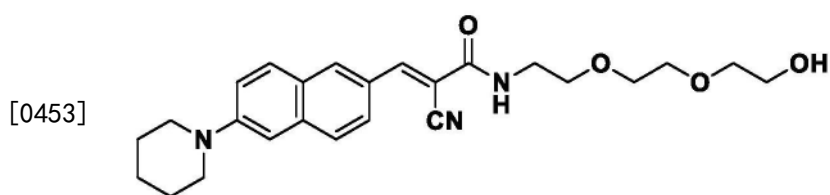


[0449] 在某些实施方案中,化合物是 (E)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0450])-N-(2-(2-(2-((1-(((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)丙烯酰胺。在某些实施方案中,化合物是 (Z)-2-氰基-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基

[0451])-N-(2-(2-(2-((1-(((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)丙烯酰胺。

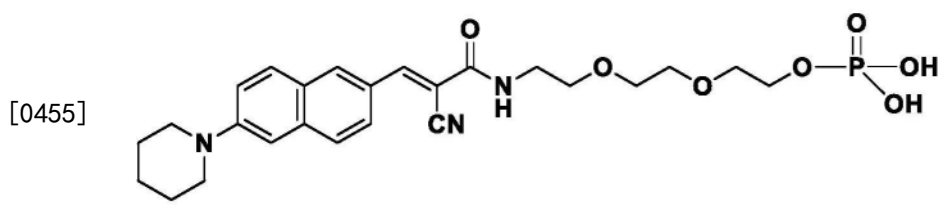
[0452] 在某些实施方案中,化合物是



在某些实施方

案中,该化合物是化合物21的药学上可接受的盐或溶剂化物。

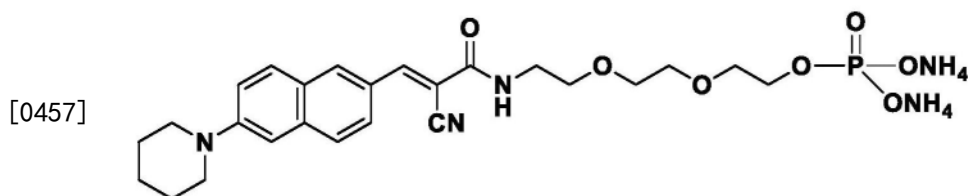
[0454] 在某些实施方案中,化合物是



在某

些实施方案中,该化合物是化合物22的药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0456] 在某些实施方案中,化合物是



[0458] 在某些实施方案中,每个 Ar_1 独立地为取代或未取代的亚萘基或取代或未取代的亚苯基。在某些实施方案中, Ar_2 是取代或未取代的亚萘基或取代或未取代的亚苯基。在某些实施方案中, Ar_2 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基或取代或未取代的哒嗪基。在某些实施方案中, Ar_2 是取代或未取代的吡啶基。

[0459] 式II中的取代基EDG是供电子基团。在某些实施方案中,EDG是本领域已知的任何给电子基团。在某些情况下,任何原子或官能团都能够通过共振或感应电子撤离将其一些电子密度提供给共轭pi系统,从而使pi系统更具亲核性。在某些实施方案中,EDG是 $-OR_{49}$ 、 $-NR_{50}R_{51}$ 、 $-SR_{52}$ 、 $-PR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}C(O)R_{56}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{57} 取代;其中每个 R_{57} 独立地为卤素、 $-OR_{58}$ 、 $-NR_{59}R_{60}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基、或 C_1-C_{10} 杂亚芳基; R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{58} 、 R_{59} 和 R_{60} 的每一个独立地是氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,除了氢以外,它们的每个任选地被一个或多个 R_{61} 取代,并且其中 R_{50} 和 R_{51} 任选地连接在一起以形成任选地被 R_{61} 取代的杂环烷基或杂芳基;每个 R_{61} 独立地为卤素、 $-OR_{62}$ 、 $-NR_{63}R_{64}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基、或 C_1-C_{10} 杂亚芳基,其中烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个 R_{65} 取代; R_{62} 、 R_{63} 和 R_{64} 的每一个独立地为氢或 C_1-C_{10} 烷基;和每个 R_{65} 独立地为 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_1-C_{10} 环烷基、 C_1-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_{10} 亚芳基或 C_1-C_{10} 杂亚芳基。

[0460] 在某些实施方案中,Y为不存在、O、NH或S。在某些实施方案中,Y不存在(即Y是一个键)。在某些实施方案中,Y是O。在某些实施方案中,Y是NH。在某些实施方案中,Y是S。

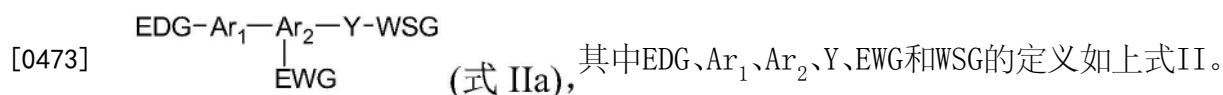
[0461] 式II中的变量x是0-10的整数。在某些实施方案中,x为0。在某些实施方案中,x为1。在某些实施方案中,x为2。在某些实施方案中,x为3。在某些实施方案中,x为4。在某些实施方案中,x为5。在某些实施方案中,x为6。在某些实施方案中,x为7。在某些实施方案中,x为8。在某些实施方案中,x为9。在某些实施方案中,x为10。

[0462] 式II中的变量y是0-10的整数。在某些实施方案中,y为0。在某些实施方案中,y是1。在某些实施方案中,y是2。在某些实施方案中,y是3。在某些实施方案中,y是4。在某些实施方案中,y是5。在某些实施方案中,y是6。在某些实施方案中,y是7。在某些实施方案中,y是8。在某些实施方案中,y是9。在某些实施方案中,y是10。

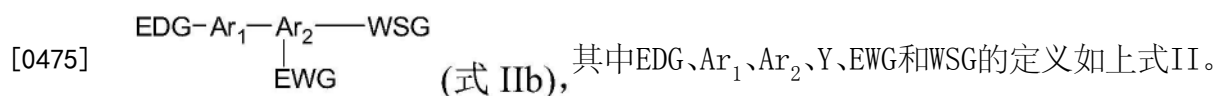
[0463] 式II中的变量z是1-10的整数。在某些实施方案中,z是1。在某些实施方案中,z是2。在某些实施方案中,z是3。在某些实施方案中,z是4。在某些实施方案中,z是5。在某些实施方案中,z是6。在某些实施方案中,z是7。在某些实施方案中,z是8。在某些实施方案中,z是9。在某些实施方案中,z是10。

[0464] 在某些实施方案中,x为0,y为0,z为1,且Y为0。

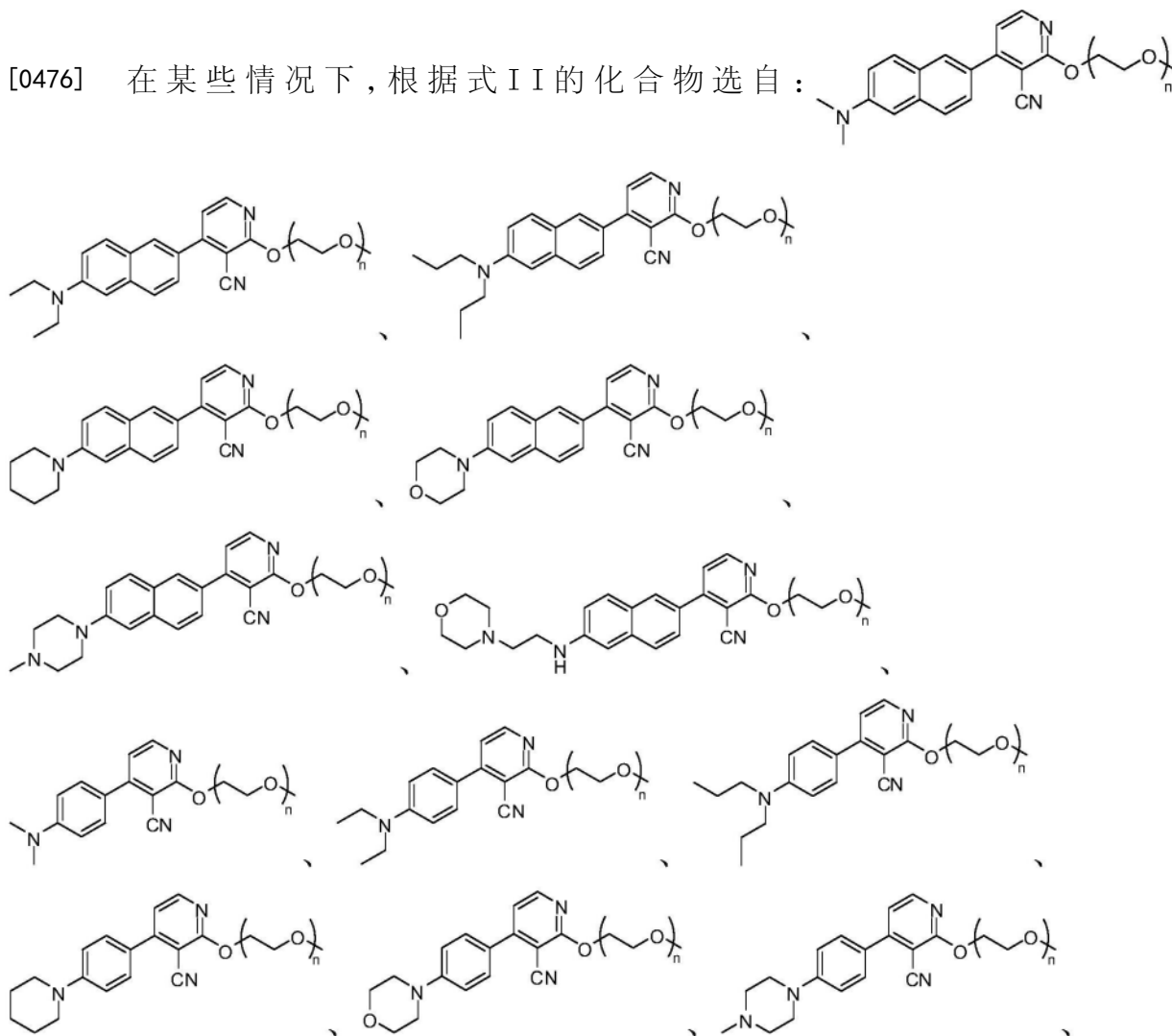
- [0465] 在某些实施方案中, x为0, y为0, z为1, 且Y为S。
 [0466] 在某些实施方案中, x为0, y为0, z为1, 且Y为NH。
 [0467] 在某些实施方案中, x是0, y是0, z是1, 并且Y不存在。
 [0468] 在某些实施方案中, x为0, y为0, z为2, 且Y为O。
 [0469] 在某些实施方案中, x为0, y为0, z为2, 且Y为S。
 [0470] 在某些实施方案中, x为0, y为0, z为2, 且Y为NH。
 [0471] 在某些实施方案中, x是0, y是0, z是2, 并且Y不存在。
 [0472] 一方面, 本公开提供式IIa的化合物:

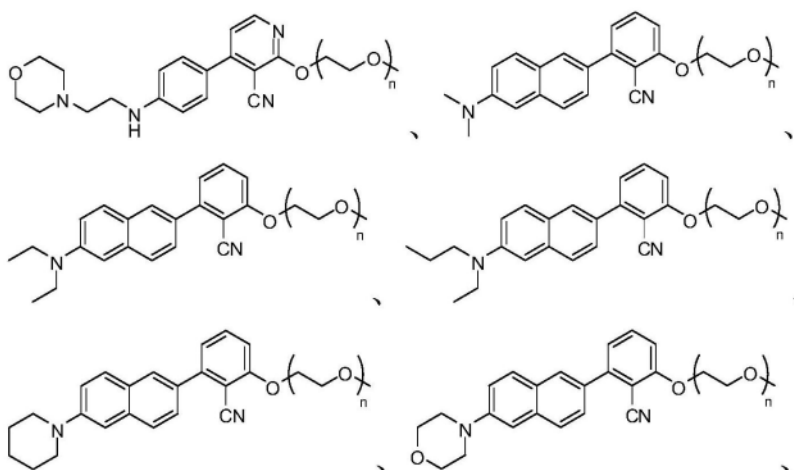


- [0474] 一方面, 本公开提供式IIb的化合物:

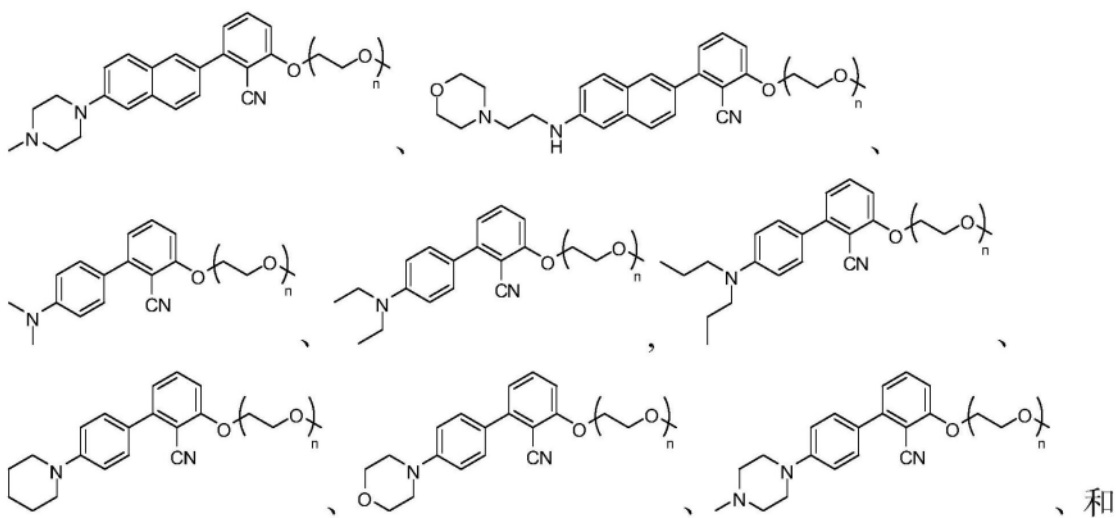


- [0476] 在某些情况下, 根据式II的化合物选自:

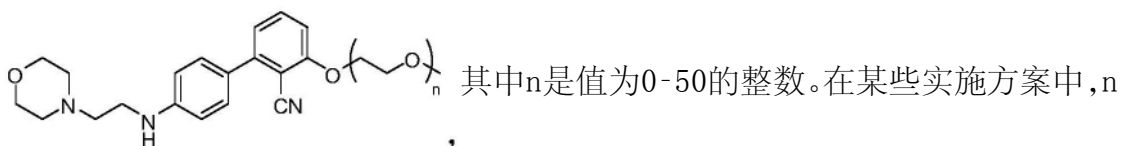




[0477]



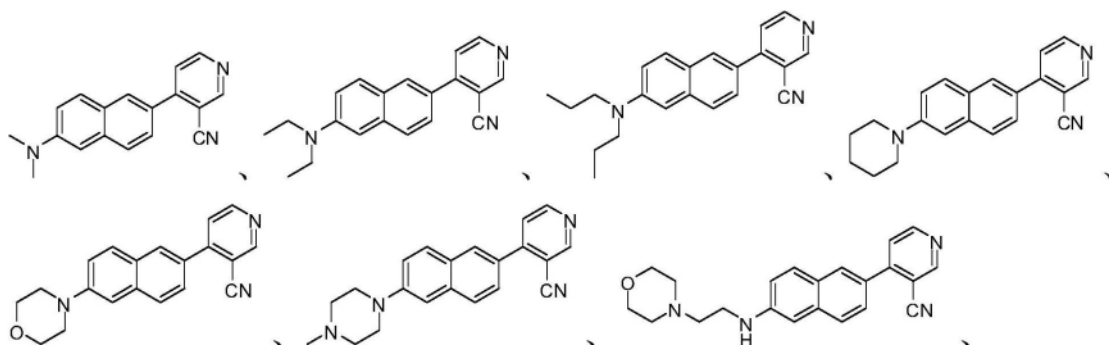
[0478]

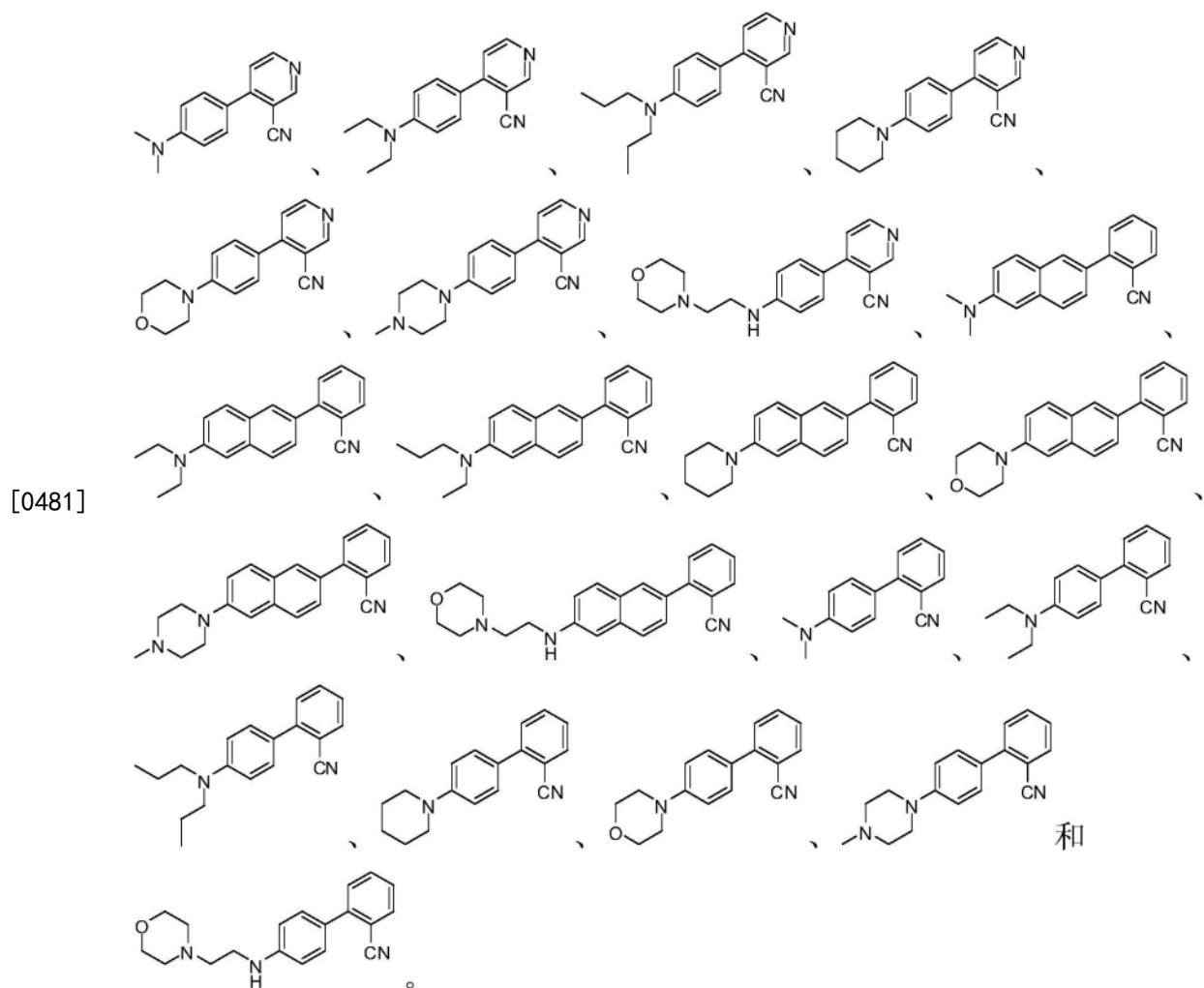


其中n是值为0-50的整数。在某些实施方案中,n是值为0-10的整数,例如n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

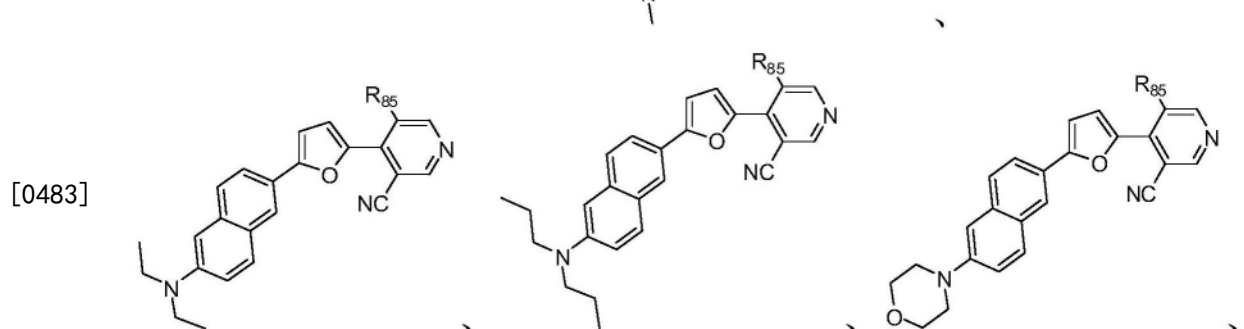
[0479] 在某些实施方案中,该化合物选自:

[0480]

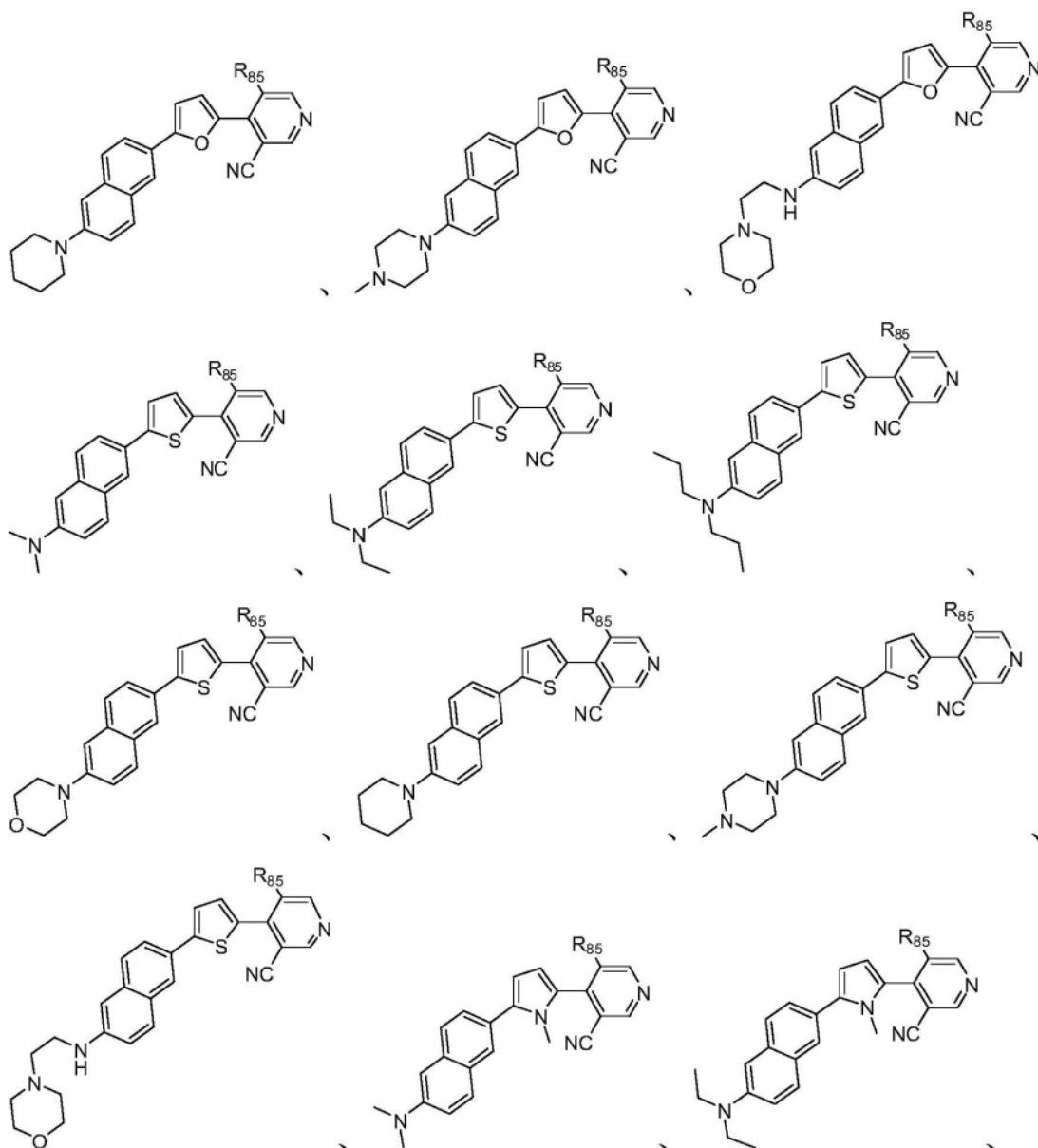




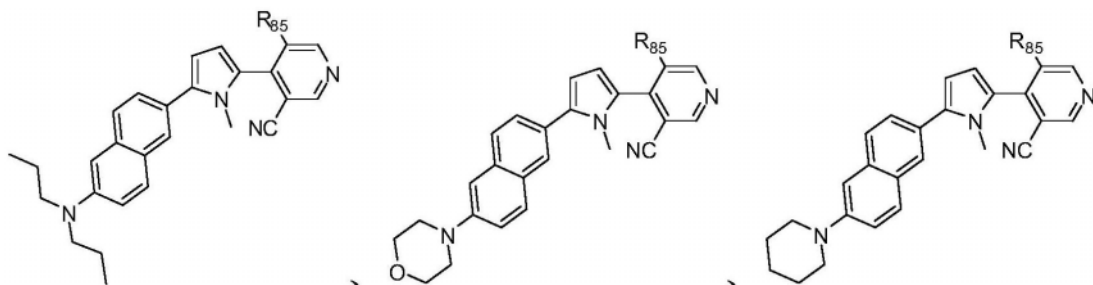
[0482] 在某些实施方案中,该化合物选自:



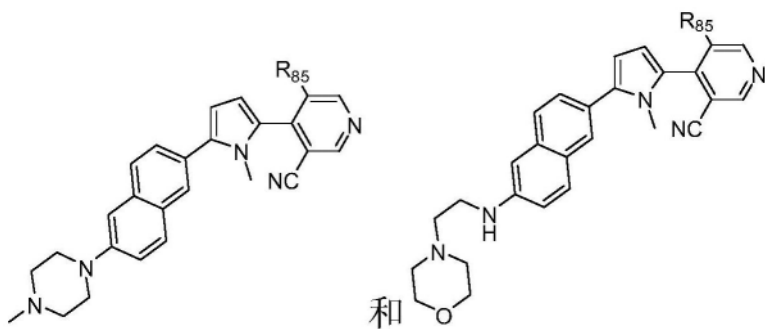
[0484]



[0485]

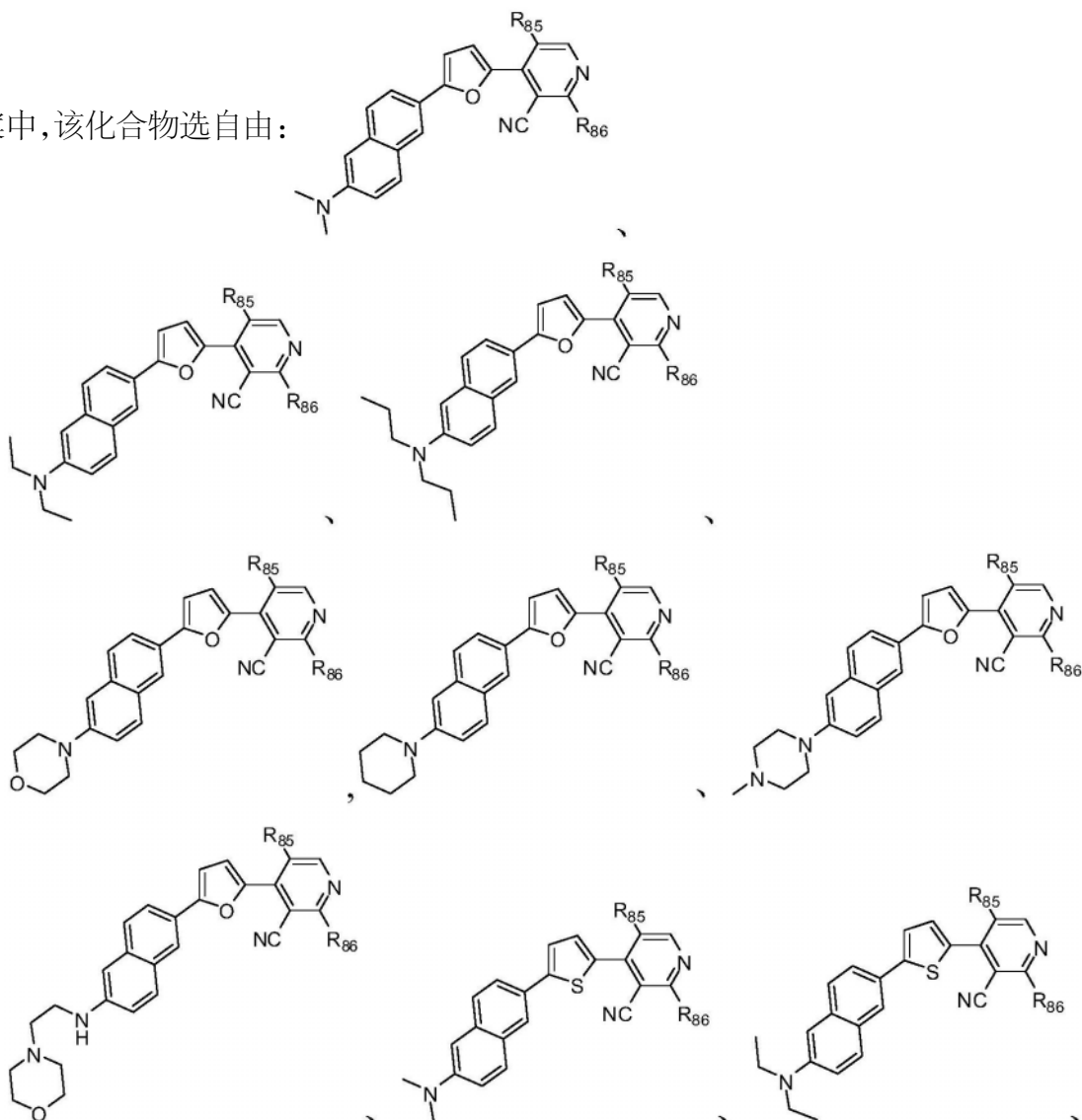


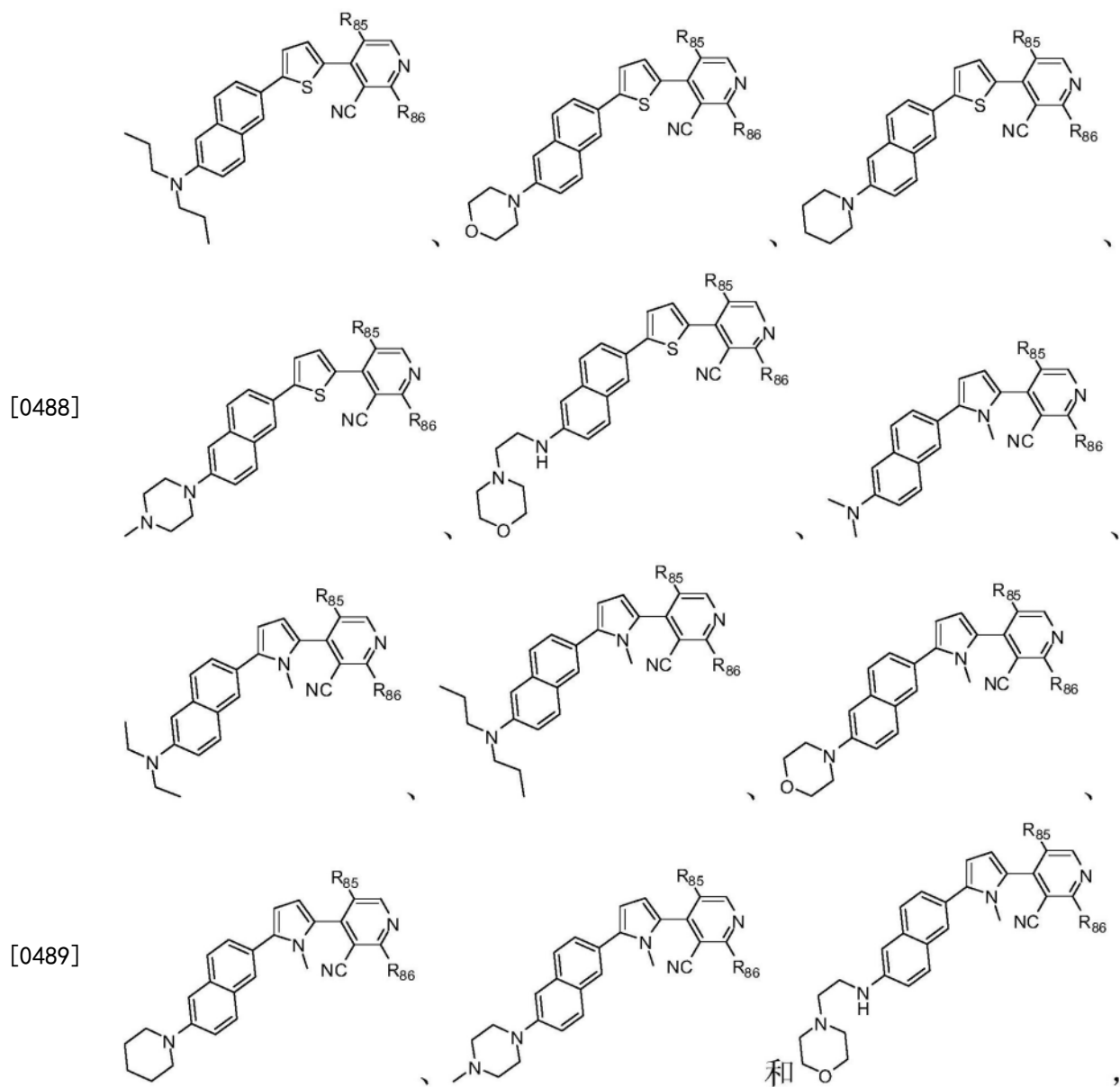
[0486]



其中R₈₅为H或CN。在某些

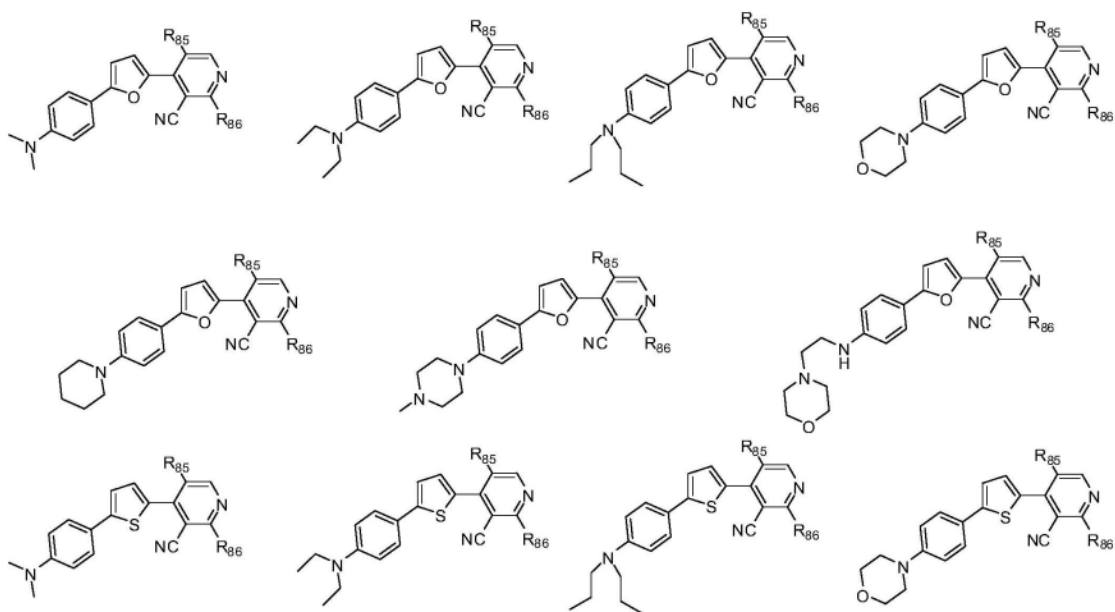
实施方案中,该化合物选自由:



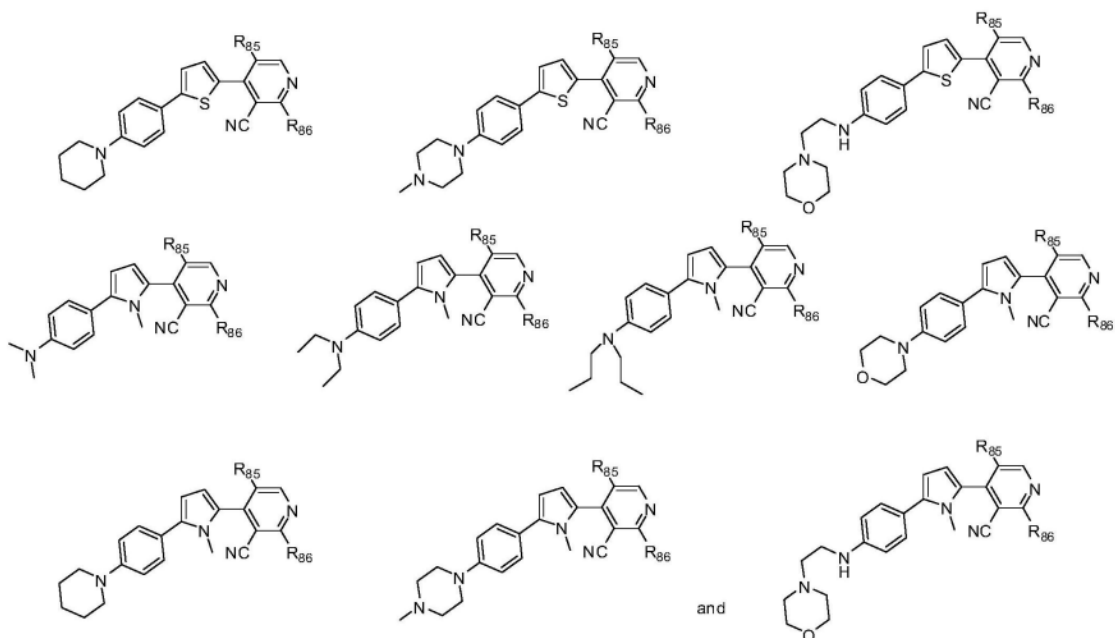


其中 R_{85} 为H或CN, R_{86} 为 $\text{-(O-CH}_2\text{)}_n$,其中n是值为0-50的整数。在某些实施方案中,n是值0-10的整数,例如,n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

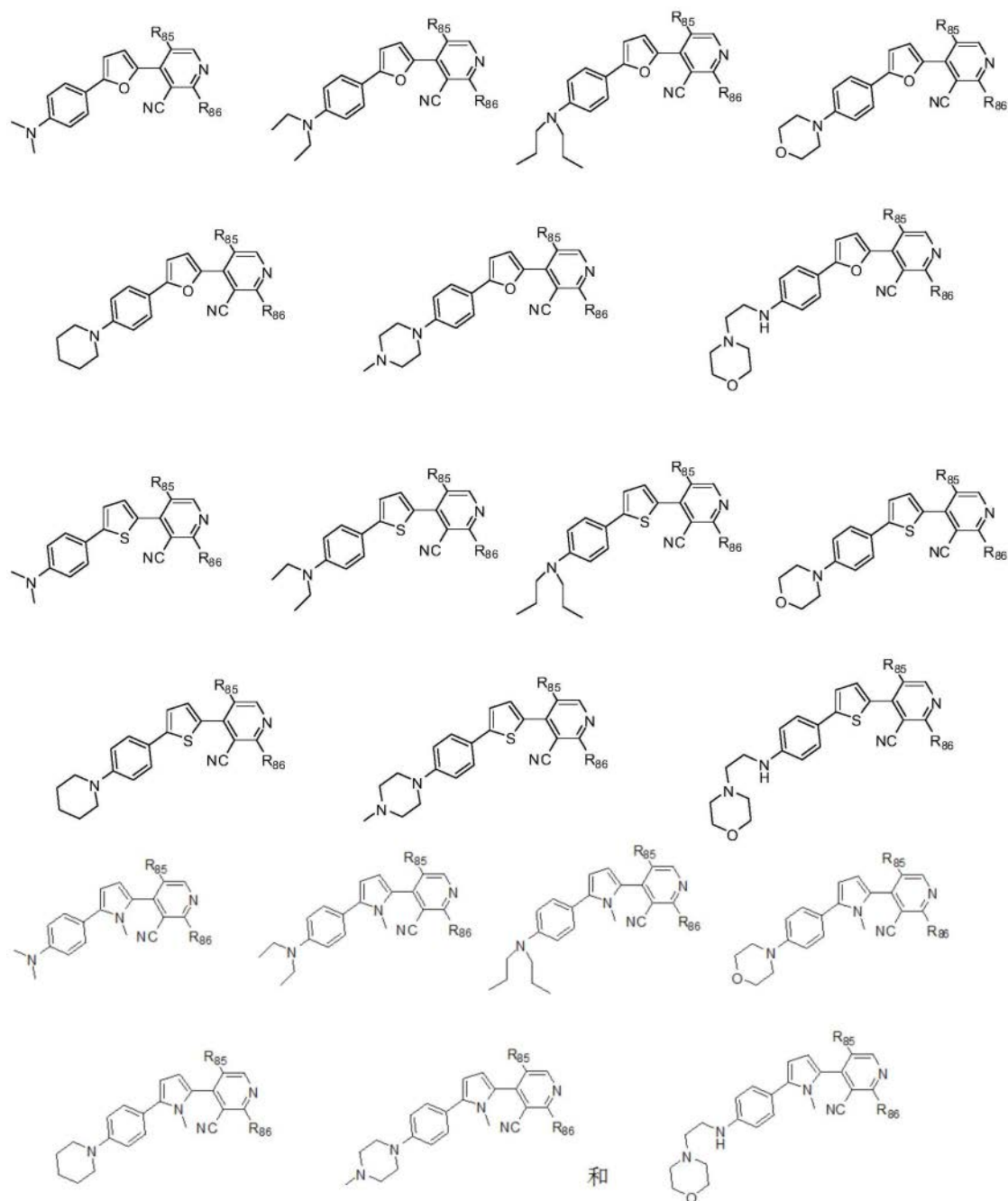
[0490] 在某些实施方案中,该化合物选自:



[0491]

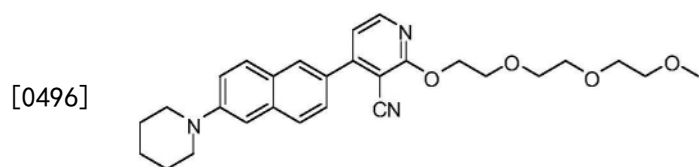
[0492] 其中R₈₅为H或CN且R₈₆为H。

[0493] 在某些实施方案中,该化合物选自:



[0494] 其中 R_{85} 为H或CN且 R_{86} 为 $\text{--O--}(\text{CH}_2)_n$, 其中n是值为0-50的整数。在某些实施方案中,n是值0-10的整数,例如,n是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0495] 在某些实施方案中,化合物是:

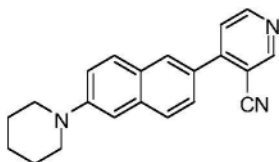


(化合物 17)。

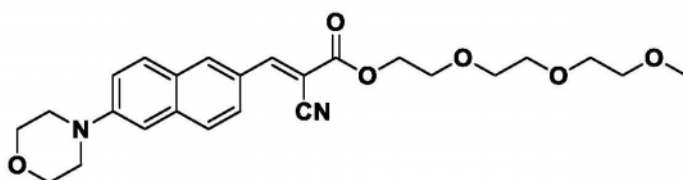
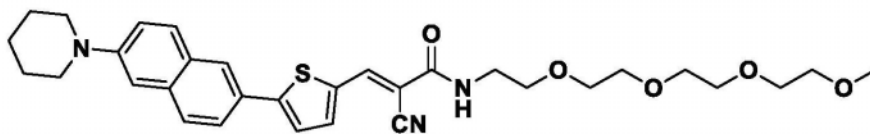
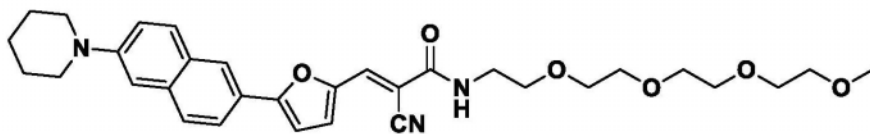
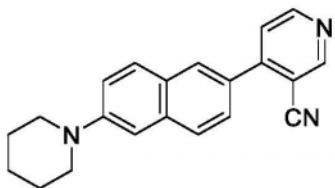
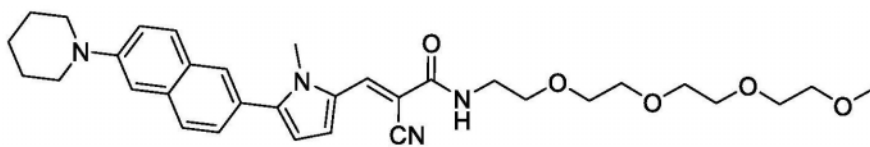
[0497] 在某些实施方案中,该化合物是2-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-4-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)烟腈。

[0498] 在某些实施方案中,化合物是:

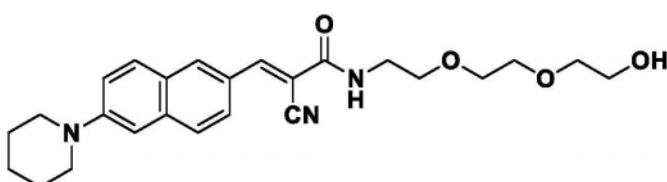
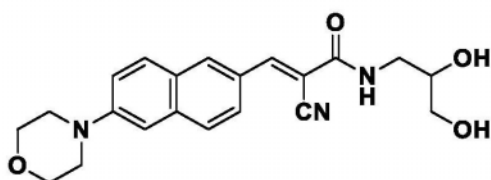
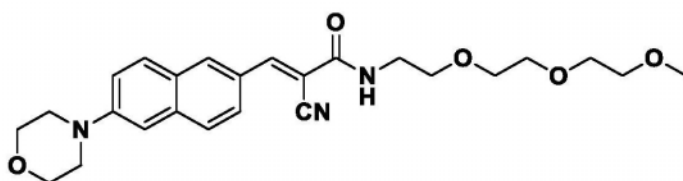
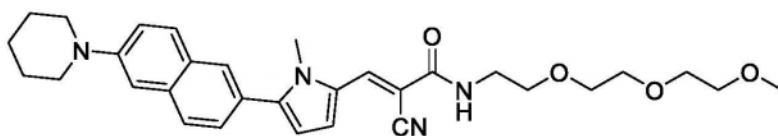
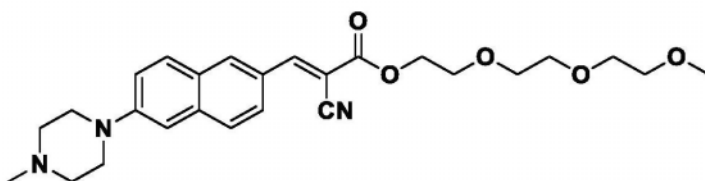
[0499]

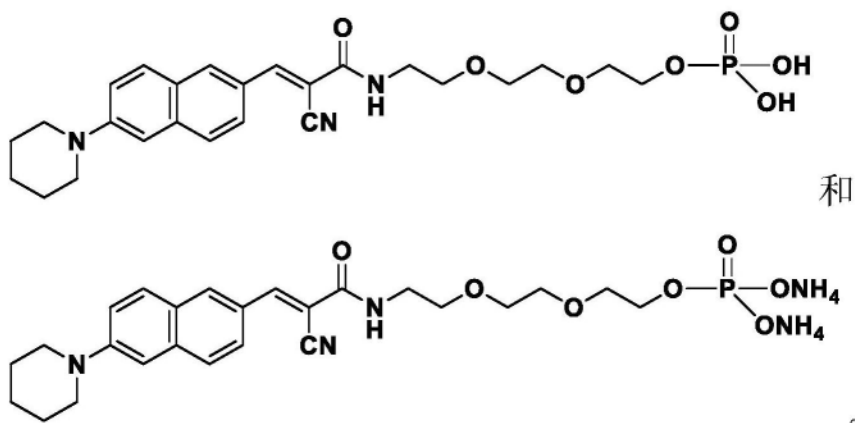


(化合物 18)。



[0503]





[0504]

[0505] 或其盐或溶剂化物。

[0506] 治疗方法和用途

[0507] 在确定患者的创伤性脑损伤 (TBI) 后, 可以提供某些程序来治疗或缓解TBI的症状, 或减少对大脑造成更多损伤的机会。一旦诊断出TBI, 也可以通过本文所述的方法监测疾病的进展。一旦被诊断, 主治医师还可以建议如本文所述的其他治疗。在一个实施方案中, 一旦检测到或怀疑有TBI, 就指示患者避免进行积极的身体活动 (例如, 体育运动、兵役)。

[0508] 在一些实施方案中, 可以将治疗或改善TBI的药剂施用于患者。下面提供了TBI的治疗 (药剂) 的例子。

[0509] 药物

[0510] 镇静: 这可以帮助防止躁动和过度的肌肉活动, 并有助于缓解疼痛。实例包括 profanol。

[0511] 止痛: 可使用阿片类药物。

[0512] 利尿剂: 这些增加尿量并减少组织中的液体量。这些是静脉内给药。甘露醇是TBI患者最常用的利尿剂。

[0513] 抗癫痫药: 经历过中度至重度TBI的人在事件发生后可能具有癫痫多达一周。药物治疗可有助于防止癫痫发作造成的进一步脑损伤。

[0514] 昏迷诱导药物: 在昏迷期间, 一个人需要较少的氧气。有时, 如果血管无法向大脑提供足够量的食物和氧气, 则可能故意导致昏迷。

[0515] 手术

[0516] 在某些情况下可能需要手术。

[0517] 清除血肿: 内部出血可导致部分或全部凝结的血液积聚在大脑的某些部位, 从而加重大脑组织的压力。紧急手术可以清除颅骨和大脑之间的血肿, 从而降低颅骨内部的压力并防止进一步的脑损伤。

[0518] 修复颅骨骨折: 骨折并压入大脑的颅骨的任何部分都需要进行手术修复。没有压入大脑的颅骨骨折通常会自行愈合。颅骨骨折的主要问题是, 足以引起颅骨骨折的力量可能造成了进一步的潜在破坏。

[0519] 在颅骨中创建一个开口: 如果其他干预措施无效, 则可以缓解颅骨内部的压力。

[0520] 长期治疗

[0521] 患有严重的TBI的人可能需要康复。

[0522] 根据受伤程度和类型,他们可能需要重新学习如何走路、说话和执行其他日常任务。

[0523] 这可能包括在医院或专业治疗中心进行治疗。根据伤害的类型,它可能涉及物理治疗师、职业治疗师和其他人员。

[0524] “处理”或“治疗”是一种获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。有益的或期望的临床结果可以包括以下一项或多项:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减少疾病或病症的程度);b)改善、减缓或阻止与疾病或病症相关的一种或多种临床症状的发展(例如,稳定疾病或病症,预防或延缓疾病或病症的恶化或进展和/或预防或延迟疾病或病症的扩散(例如转移);和/或c)缓解疾病,即引起临床症状消退(例如,改善疾病状态,部分或全部缓解疾病或病症,增强另一种药物的疗效,延缓疾病的进展,提高生活质量和/或延长生存期。

[0525] “预防(prevention)或(preventing)”是指导致疾病或病症的临床症状不发展的任何疾病或病症的治疗。在一些实施方案中,可以将化合物给予处于该疾病或病症的风险或具有家族史的受试者(包括人)。

[0526] “受试者”是指已经或将成为治疗、观察或实验对象的动物,例如哺乳动物(包括人)。本文所述的方法可用于人类治疗和/或兽医应用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0527] 术语“治疗有效量”或“有效量”的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或其氕代类似物是指当施用于受试者时足以进行治疗、提供治疗益处例如症状改善或疾病进展减慢的量。例如,治疗有效量可以是足以减轻TBI的疾病或病状的症状的量。治疗有效量可以根据受试者和所治疗的疾病或病状、受试者的体重和年龄、疾病或病状的严重程度以及给药方式而变化,这可以由本领域普通技术人员容易地确定。

[0528] 本文描述的方法可以应用于体内或离体的细胞群体。“体内”是指在活的个体中,例如在动物或人类中。在本文中,本文所述的方法可以在个体中治疗性地使用。“离体”是指在活的个体之外。离体细胞群的例子包括体外细胞培养物和生物样品,其包括从个体获得的液体或组织样品。这样的样品可以通过本领域众所周知的方法获得。示例性的生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液和唾液。在本文中,本文所述的化合物和组合物可用于多种目的,包括治疗和实验目的。例如,对于给定的适应症、细胞类型、个体和其他参数,本文所述的化合物和组合物可以离体用于确定本发明化合物的最佳给药方案和/或剂量。从这种用途中收集的信息可用于实验目的或在临床中用于设置体内治疗方案。下文描述了本文描述的化合物和组合物可能适合的其他离体用途,或者对于本领域技术人员而言将变得显而易见。所选择的化合物可以进一步被表征以检查人类或非人类受试者的安全性或耐受剂量。可以使用本领域技术人员公知的方法检查这类性质。

[0529] 施用和药物组合物

[0530] 在某些情况下,将探针或化合物施用于眼睛。在一些情况下,施用于眼睛的本公开的药物组合物被递送至视网膜、眼内空间、眼表面、互连的神经、结膜、泪腺或睑板腺。在某些情况下,将化合物局部施用于眼睛。在某些情况下,该化合物以滴眼剂的形式给药。

[0531] 探针或化合物也可以被配制用于静脉内和皮下使用,而没有限制。静脉内给药

可以是推注给药或连续注射。

[0532] 探针在宽剂量范围内均有效。在某些情况下,在用于成人的情况下,每天0.01至1000mg、0.5至100mg,每天1至50mg,每天5至40mg的剂量是使用的剂量的例子。示例性剂量是每天10至30mg。在用于青少年的剂量中,剂量可以等于或小于成人剂量。在某些情况下,探针的有效量相当于每个成人受试者约50-500mg的化合物。确切的剂量将取决于给药途径、化合物的给药形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0533] 在某些情况下,探针的有效量对应于每个人受试者每剂量约0.01-1000mg化合物。在某些情况下,化合物的有效剂量为每人每次剂量50-500mg。在一些情况下,有效量对应于每人每剂量大约0.01-100mg、0.01-200mg、0.01-300mg、0.01-400mg、0.01-500mg、0.01-600mg、0.01-700mg、0.01-800mg、0.01-900mg、0.01-1000mg、0.1-100mg、0.1-200mg、0.1-300mg、0.1-400、0.1-500mg、0.1-600mg、0.1-700mg、0.1-800mg、0.1-900mg、0.1-1000mg、1-100mg、1-200mg、1-300mg、1-400mg、1-500mg、1-600mg、1-700mg、1-800mg、1-900mg、100-200mg、100-300mg、100-400mg、100-500mg、100-600mg、100-700mg、100-800mg、100-900mg、100-1000mg、200-300mg、200-400mg、200-500mg、200-600mg、200-700mg、200-800mg、200-900mg、200-1000mg、300-400mg、300-500mg、300-600mg、300-700mg、300-800mg、300-900mg、300-1000mg、400-500mg、400-600mg、400-700mg、400-800mg、400-900mg、400-1000mg、500-600mg、500-700mg、500-800mg、500-900mg、500-1000mg、600-700mg、600-800mg、600-900mg、600-1000mg、700-800mg、700-900mg、700-1000mg、800-900mg、800-1000mg或约900-1000mg。在一些情况下,有效量对应于每个成人每剂量约50-100mg、50-400mg、50-500mg、100-200mg、100-300mg、100-400mg、100-500mg、200-300mg、200-400mg、200-500、300-400mg、300-500mg或400-500mg。

[0534] 在某些情况下,探针以单剂量施用。在某些情况下,本公开的探针以多剂量施用。在某些情况下,每天给药约为一次、两次、三次、四次、五次、六次或六次以上。在某些情况下,给药大约每月一次、每两周一次、每周一次或隔天一次。在另一种情况下,探针和另一种药剂每天约一次至每天约6次一起施用。在某些情况下,探针和药剂的施用持续不到约7天。在另一种情况下,施用持续超过约6、10、14、28天,两个月,六个月或一年。在某些情况下,只要需要,就可以实现并保持连续给药。

[0535] 在某些情况下,探针每天施用1至10次、1至4次或一次。在某些情况下,一天施用1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次探针。在某些情况下,探针以滴剂的形式施用。在某些情况下,所施用的滴剂的大小在大约10-100 μ L、大约10-90 μ L、大约10-80 μ L、大约10-70 μ L、大约10-60 μ L、大约10-50 μ L、大约10-40 μ L、大约10-30 μ L、大约20-100 μ L、大约20-90 μ L、大约20-80 μ L、大约20-70 μ L、大约20-60 μ L、大约20-50 μ L、大约20-40 μ L或大约20-30 μ L的范围内。本公开内容的一个实例施用在约10至约30 μ L范围内的滴剂。本公开内容的一个实例施用在约10至约100 μ L范围内的滴剂。本公开内容的一个实例施用在约20至约50 μ L范围内的滴剂。本公开内容的一个实例施用在约20至约40 μ L范围内的滴剂。本公开内容的一个实例施用在约10至约60 μ L范围内的滴剂。在一些情况下,本公开的眼用制剂每次施用数滴,例如每次1-3滴,每次1-3滴,每次1-4滴,每次1-5滴,每次1-6滴,每次1-7滴,每次1-8滴,每次1-9滴,每次1-10滴,每次3-4滴,每次3-5滴,每次3-6滴,每次3-7滴,每次3-8滴,每次3-9滴,每次3-10滴,每次5-6

滴,每次5-7滴,每次5-8滴,每次5-9滴,每次5-10滴,每次7-8滴,每次7-9滴或每次9-10滴。在一个实例中,本公开的制剂每次施用约1滴且每天1-6次。

[0536] 药物组合物/制剂

[0537] 在某些情况下,本文所述的探针被配制成药物组合物。在某些情况下,使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制药剂组合物,所述载体包括赋形剂和助剂,它们有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。正确的配制取决于选择的给药途径。使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂,以适合于配制本文所述的药物组合物: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;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0538] 本文提供的药物组合物包含本文所述的探针和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。在某些情况下,如在联合疗法中,将所述化合物作为药物组合物施用,其中一种或多种探针与其他活性成分混合。在特定情况下,药物组合物包括一种或多种本文所述的探针。

[0539] 如本文所用,药物组合物是指本文所述的任何探针的化合物与其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些情况下,药物组合物促进化合物向生物体的给药。在用于实践本文提供的治疗方法或用途的某些情况下,将治疗有效量的本文提供的一种或多种探针以药物组合物的形式施用于患有待检测、诊断或治疗的疾病或病状的哺乳动物。在特定情况下,哺乳动物是人类。在某些情况下,治疗有效量取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素。本文所述的化合物单独使用或与作为混合物的组分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0540] 在某些情况下,将一种或多种探针配制成水溶液。在特定情况下,仅作为示例,水溶液选自生理相容的缓冲液,例如汉克氏溶液、林格氏溶液、乙酸盐缓冲水溶液、柠檬酸盐缓冲水溶液、碳酸盐缓冲水溶液、磷酸盐缓冲水溶液或生理盐水缓冲液。

[0541] 在某些情况下,本文所述的化合物被配制用于眼内给药。在某些情况下,眼用制剂为液体(溶液、悬浮液、复溶粉、溶胶至凝胶系统的形式),半固体(软膏和凝胶剂),固体(眼用制剂)和眼内剂型(注射剂、冲洗液和植入物)。

[0542] 本文提供了包含本文描述的化合物和眼科可接受的组分的眼用制剂。眼用制剂可以以适合于眼用药物施用的任何形式施用,例如作为溶液、悬浮液、软膏、凝胶、脂质体分散体、胶体微粒悬浮液或类似物,或在眼插入物中,例如在任选生物可降解的控释聚合物基质中。重要的是,制剂的至少一种组分,优选两种或多种制剂组分是“多功能的”,因为它们可用于预防或治疗多种病症和疾病,或具有一种以上的作用机理,或两者兼有。

[0543] “药学上可接受的”或“眼科上可接受的”组分是指生物学上或其他方面不是不期望的组分,即该组分可以被掺入本发明的眼用制剂中并局部施用于患者的眼睛,而不会引起任何不希望的生物学作用或以有害的方式与其中制剂组合物所含的任何其他组分相互作用。当术语“药学上可接受的”用于指除药理活性剂以外的组分时,其表示该组分已达到

毒理学和生产测试的要求标准,或者包含在由美国食品和药物管理局准备的不活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

[0544] 制剂还包含有效量的渗透促进剂,其促进制剂成分通过细胞膜、组织和细胞外基质,包括角膜。渗透促进剂的“有效量”表示足以提供一种或多种制剂组分通过膜、组织和细胞外基质渗透的可测量增加的浓度,如刚刚描述的。合适的渗透促进剂包括,例如,甲基磺酰基甲烷(MSM;也称为甲基砒),MSM与二甲基亚砒(DMSO)的组合,或在次优选实施方案中,MSM与DMSO的组合,其中MSM是特别优选的。

[0545] 套件和包装

[0546] 本文还提供了套件和包装,其包括本发明的探针、视网膜成像设备和任选的合适包装。在一个实施方案中,套件进一步包括使用说明书。

[0547] 视网膜成像设备可以包括透镜和图像传感器(从而形成合适的视网膜扫描仪),用于检测从所使用的探针发射的信号。在一些实施方案中,视网膜成像设备检测荧光信号。在一些实施方案中,视网膜成像设备还包括激光光源,其可以用于激活来自探针的荧光信号。

[0548] 实施例

[0549] 包括以下实施例以说明本公开的具体实施方案。本领域技术人员应当理解,以下实施例中公开的技术代表了在本公开的实践中良好发挥作用的技术,并因此可以认为构成其实践的特定模式。然而,本领域的技术人员应当理解,在不偏离本公开的精神和范围的情况下,根据本发明公开的内容,对公开的特定实施方案可以做很多改动并能得到相同或相似的结果。

[0550] 实施例1:探针与人AD组织的离体分析

[0551] 获得患有确诊或可能的阿尔茨海默氏病(AD)的人的死后视网膜组织和大脑,并通过用测试淀粉样敏感的荧光探针(ASF)化合物1对淀粉样 β (A β)染色来检查。进行本实施例以确定ASF是否可以通过荧光检查ASF染色的视网膜来确定大脑中具有淀粉样蛋白负荷的患者。

[0552] 如图1所示,可以在用ASF染色的平置的视网膜样品中荧光观察直径为5-10 μ m的致密沉积物。尽管此示实施例可以在AD(图A-B)和认知正常患者(图C-D)中观察到这些沉积物,但视网膜中这些沉积物的密度与大脑中淀粉样变性的程度之间存在定性的相关性(如通过免疫组织化学(IHC)与抗A β 抗体估计的)。

[0553] 视网膜冰冻切片的IHC染色为视网膜沉积物中A β 的存在提供了进一步的证据,其位置、大小和形态与在ASF染色的视网膜平置物中发现的沉积物相似。这提供了有希望的证据,即ASF能够与离体人视网膜组织中的淀粉样蛋白结合。

[0554] 实施例2:使用TBI爆炸小鼠模型进行眼测试

[0555] 进行该实施例以确定ASF化合物1是否可以在损伤后在TBI小鼠模型的视网膜中检测到A β 。

[0556] 损伤后24小时的爆炸小鼠模型和未受伤的小鼠的视网膜组织用ASF染色并用抗A β 抗体(6E10)共同染色。如图2所示,遭受爆炸损伤的小鼠在视网膜组织中显示出对A β 的免疫反应性,而未受伤的小鼠对6E10没有反应。更重要的是,ASF用荧光标记这些视网膜沉积物(图2,上排),但在未受伤的小鼠中(图2,下排)没有显示任何荧光增强作用。

[0557] 这提供了证据,即ASF探针化合物1具有检测TBI小鼠模型中存在的视网膜淀粉样

蛋白的能力。基于此证据,此实施例进一步尝试确认A β 在相同的TBI爆炸小鼠模型的脑组织中也被检测到。如图3所示,遭受爆炸损伤的小鼠在脑组织中显示出对A β 的免疫反应性,而未受伤的小鼠对6E10没有反应。在脑组织中A β 的证据补充了在同一只受伤小鼠的视网膜组织中发现的证据。它还支持以前的A β 积累中大脑与视网膜之间相关性的研究。

[0558] 实施例3:C5BL/6小鼠的受控皮质冲击

[0559] 用异氟烷短暂麻醉3个月大的C5BL/6小鼠,并置于立体定位框架中。对小鼠在右原发性和继发性运动皮层和顶颞叶皮层(距前囟前后+1至-4,距矢状缝线横向4mm)进行开颅手术。一半的小鼠没有进一步受伤以用作对样品。对于其余的小鼠,将直径3mm的活塞居中放置在运动皮层上方,距前囟约+0.5至-2.5mm,并且在矢状缝线侧面3mm。使用立体定位冲击器(Impact One, myNeuroLab.com),将活塞以3m/sec的速度加速至皮层表面以下1mm的冲击深度。24小时后,对小鼠实施安乐死并收集大脑和眼睛。提取视网膜,用DAPI、化合物1和6E10抗体染色,然后进行比较。

[0560] 将视网膜固定在载玻片上,并用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤两次,每次五分钟。将视网膜暴露于98%的甲酸1分钟,然后用蒸馏水洗涤两次,每次5分钟。然后将视网膜在1x PBS中平衡15分钟。将视网膜暴露于在具有

[0561] Tween[®] 20(PBST)的1x磷酸盐缓冲盐水中的10%山羊/驴血清1小时。然后将视网膜与6E10抗体在1x PBST中的10%山羊血清中于4℃孵育过夜。然后将视网膜用1x PBST冲洗3次,每次5分钟。然后将视网膜与在1x PBST中的二抗Alexa Fluor 568抗小鼠孵育1小时,同时避光。将视网膜用1x PBST冲洗3次,每次5分钟。然后在室温下用化合物1工作溶液将视网膜染色30分钟,同时避光。然后将视网膜用1x PBS洗涤3次,每次5分钟,然后在黑暗中用300nM或100ng/mL的DAPI染色10分钟。然后将视网膜用PBS洗涤3次,每次10分钟。施加DAKO固定介质,将样品避光保存直至成像。

[0562] 在配备TCS SPE相机和Leica 10x、20x和40x物镜的Leica DMI 4000B显微镜上进行荧光成像。以下激光用于可视化与DAPI(蓝色)、化合物1(绿色)、6E10抗体(红色)有关的荧光探针:408、488和568nm。Z堆叠图像按0.5 μ m增量以40倍拍摄,以可视化组织的整个厚度。

[0563] 图4-7证明,在CCI之后,3个月大的C5BL/6小鼠出现了聚集蛋白的沉积,这是由化合物1和6E10抗体在视网膜中检测到的。聚集蛋白由6E10在视网膜中检测到并被化合物1共定位。

[0564] 实施例4:在离体小鼠模型中检测视网膜A β 聚集

[0565] 进行该实施例以检查在小鼠模型中TBI是否诱导了视网膜A β 聚集。

[0566] 小鼠受到可控的皮质冲击(CCI)。CCI模型在开颅手术后对完整硬脑膜施加可控的冲击,并且是常用的TBI动物模型。麻醉小鼠,将头部安装在立体定位框架中,并在额叶皮质的右侧进行开颅手术。使用立体定向冲击器,小鼠以3m/s的速度、1mm的深度和3mm的直径的活塞在额叶皮质的右侧受到冲击。受伤后,用吻合钉封闭切口,终止麻醉,将动物放在加热的笼子中以维持正常的核心温度。Sham损伤包括暴露于麻醉、立体定向安装、皮肤和筋膜反射以及用吻合钉闭合切口。然后在受伤后24小时对小鼠实施安乐死,并解剖视网膜组织以进行进一步分析。

[0567] 提取小鼠的视网膜,并用化合物1和6E10抗体A β 的序列特异性抗体)染色。如图8所

示,接受CCI的小鼠表现出沿着视网膜上的血管对A β 的免疫反应性,而未受伤的老鼠对6E10没有反应。更重要的是,化合物1用荧光标记了这些沉积物并与6E10免疫反应性共定位(图8上排,白色箭头),但是在未受伤的小鼠中未显示任何荧光增强(图8下排)。该实施例证实本公开的化合物可以在TBI小鼠模型中有效检测视网膜淀粉样蛋白。

[0568] 实施例4:在离体小鼠模型中检测视网膜A β 聚集

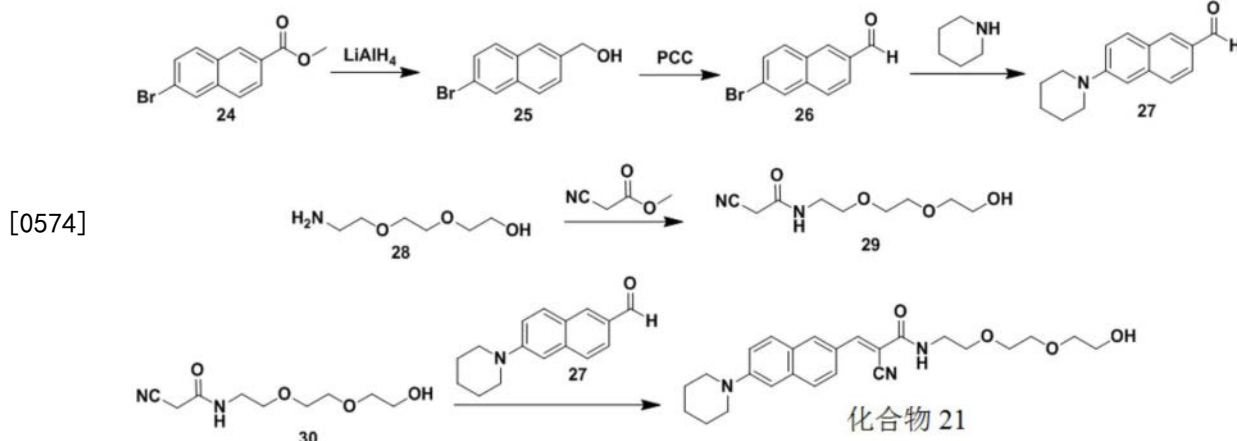
[0569] 进行该实施例以检查在小鼠模型中TBI是否诱导了视网膜A β 聚集。

[0570] 小鼠受到可控的皮质冲击(CCI)。CCI模型在开颅手术后对完整硬脑膜施加可控的冲击,并且是常用的TBI动物模型。麻醉小鼠,将头部安装在立体定位框架中,并在额叶皮质的右侧进行开颅手术。使用立体定向冲击器,小鼠以3m/s的速度、1mm的深度和3mm的直径的活塞在额叶皮层的右侧受到冲击。受伤后,用吻合钉封闭切口,终止麻醉,将动物放在加热的笼子中以维持正常的核心温度。Sham损伤包括暴露于麻醉、立体定向安装、皮肤和筋膜反射以及用吻合钉闭合切口。然后在受伤后24小时对小鼠实施安乐死,并解剖视网膜组织以进行进一步分析。

[0571] 提取小鼠的视网膜,并用化合物1和6E10抗体A β 的序列特异性抗体)染色。如图8所示,接受CCI的小鼠表现出沿着视网膜上的血管对A β 的免疫反应性,而未受伤的老鼠对6E10没有反应。更重要的是,化合物1用荧光标记了这些沉积物并与6E10免疫反应性共定位(图8上排,白色箭头),但是在未受伤的小鼠中未显示任何荧光增强(图8下排)。该实施例证实本公开的化合物可以在TBI小鼠模型中有效检测视网膜淀粉样蛋白。

[0572] 实施例5:合成

[0573] 化合物21的合成



[0575] (6-溴萘-2-基) 甲醇 (25) 的合成

[0576] 在N₂下,在0℃,向LiAlH₄ (8.2g, 217mmol在500mL THF中) 的溶液) 中逐滴加入6-溴-2-萘甲酸甲酯 (24) (50.0g, 189mmol) 在500mL无水THF中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应完成后,将混合物用H₂O、15%NaOH、H₂O (1:1:3, v/v/v) 处理。过滤后,将滤液浓缩并用EA萃取,经NaSO₄干燥。从(PE:EA=3:1)纯化粗产物,得到标题化合物。

[0577] 6-溴-2-萘甲醛 (26) 的合成

[0578] 在(6-溴萘-2-基) 甲醇 (25) (42.0g, 177mmol) 和硅胶 (76.4g) 在DCM (500mL) 中的悬浮液中,添加PCC (76.4g, 354mmol)。将反应在RT (室温, 25±5℃) 下搅拌1.5小时。完成后,将其通过二氧化硅垫过滤,并在减压下浓缩以获得标题化合物。

[0579] 6-(哌啶-1-基)-2-萘醛(27)的合成

[0580] 在干燥和脱气的甲苯(300mL)中,添加Pd(OAc)₂(1.5g, 6.3mmol)、BINAP(4.4g, 7.1mmol)、6-溴-2-萘甲醛(26)(30.0g, 127.8mmol)、Cs₂CO₃(60.0g, 183.9mmol)和哌啶(12.7g, 149.5mmol)。将反应在115℃下搅拌8小时。冷却后,将混合物过滤并用EA洗涤,然后浓缩至体积的三分之一,在充分搅拌下向其中加入200ml 6N盐酸。分离水相,并用DCM萃取三次,然后用5N NaOH调节至碱性,并用EA萃取。浓缩有机相,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法进一步纯化(PE:EA=20:1至2:1),得到标题化合物。

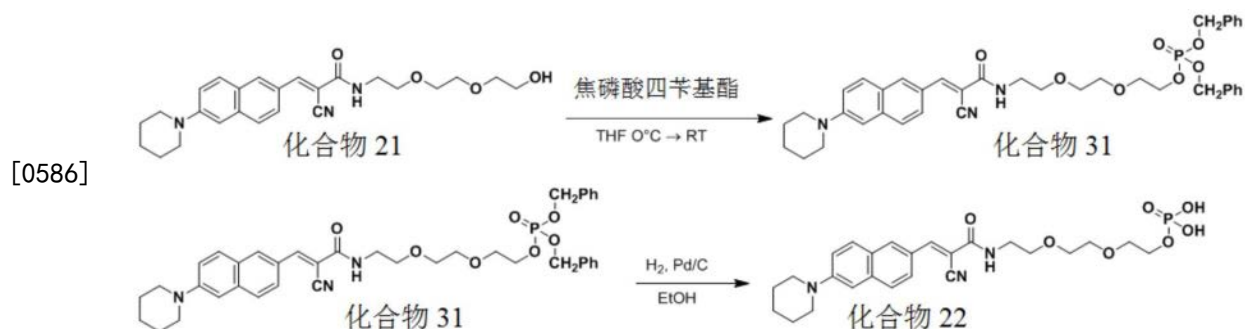
[0581] 2-氰基-N-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺(29)的合成

[0582] 在梨形烧瓶中,在搅拌下将28(6.0g, 40mmol)加入2-氰基乙酸甲酯(4.0g, 40mmol)中。将混合物在室温搅拌过夜,并浓缩成粗物质。粗物质直接用于下一步。

[0583] (E)-2-氰基-N-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)-3-(6-(哌啶-1-基)萘-2-基)丙烯酰胺(化合物21)的合成

[0584] 向6-(哌啶-1-基)-2-萘醛(27)(7.0g, 29.3mmol)和2-氰基-N-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺(29)(7.9g, 36.5mmol)在无水THF(250mL)的溶液中加入哌啶(0.5g, 5.9mmol),并将所得混合物回流12小时。然后将反应混合物减压浓缩成粗物质,将其通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物。精确重量437.23; m/e 437.23(100%), 438.23(28.9%), 439.24(4.7%); 元素分析(C₂₅H₃₁N₃O₄): C 68.63%, H 7.14%, N 9.60%, O 14.63%。

[0585] 化合物22的合成



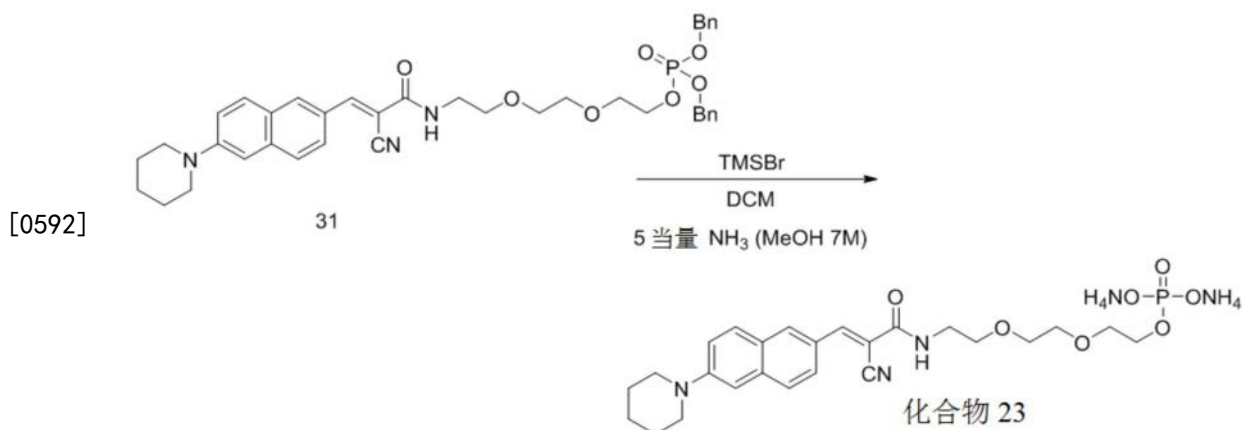
[0587] 31的合成

[0588] 在0度下,向在15mL THF中的1g (2.3mM)的化合物21中添加1.6g (3mM)的使用默克有机合成法制备的焦磷酸四苄基酯,得到深红色溶液。加入氢化钠(100mg, 2.5mM, 油中60%)。15分钟后,升温至室温,固体开始沉淀。加入DMF(5mL),并在RT搅拌1小时。加入水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)。干燥乙酸乙酯层并蒸发。通过使用0-100%己烷/乙酸乙酯的80g硅胶柱上的ISCO®纯化,得到标题化合物。化合物8的¹H NMR谱示于图1A至1C。MS(m/z) 701.3[M+H]⁺。

[0589] 化合物22的合成

[0590] 向1克(化合物31)中,添加用氩气脱气的95%乙醇(150mL)。加入120mg的10%Pd/C,并向反应混合物中鼓入氢气5分钟。然后将混合物在氢气球下搅拌3小时。将反应混合物用氩气脱气并蒸发。通过在25x250 mm的C18色谱柱上使用0至100%的水(每升乙酸铵含2g)的制备LC/MS进行纯化。自由干燥后,获得化合物22。化合物9的¹H NMR谱(D₂O)在图2A和图2B中给出。

[0591] 化合物23的合成



[0593] 将化合物31 (5mmol, 3.49g, 1当量) 在无水 CH_2Cl_2 (100ml) 中的溶液在氩气下冷却至 0°C , 并通过注射器加入三甲基甲硅烷基溴 (50mmol, 6.8ml, 10当量)。将反应混合物在 0°C 搅拌30分钟和通过HPLC监测转化的完成。然后将混合物用MeOH (50mL) 淬灭并搅拌10分钟。将该溶液蒸发至干; 重复此步骤四次。

[0594] 真空蒸发有机溶剂, 将残余物悬浮在痕量的MeOH中, 并加入EtOAc以诱导磷酸沉淀。过滤残余物, 并用EtOAc (x2) 洗涤。然后将残余物真空干燥, 得到所需的磷酸。

[0595] 在室温下用 NH_4OAc (25mmol, 1.93g, 5当量) 和150ml水处理磷酸, 并再搅拌15分钟, 得到澄清的红色/橙色溶液。然后将反应混合物冻干, 得到最终产物。LC-MS: (ES, m/z) 518 [$M+1$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CD_3OD) δ 8.31-8.22 (m, 2H), 8.08 (dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 8H), 3.58 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 1.86-1.63 (m, 6H)。

[0596] 实施例6: 视网膜 $\text{A}\beta$ 聚集的体内检测

[0597] 在实施例4中的阳性离体实验之后, 在接受CCI之前和之后使用小鼠进行体内视网膜成像研究。

[0598] 在通过CCI进行TBI之前对小鼠进行成像, 以获得基线视网膜图像。麻醉的小鼠在CCI之前和CCI后24小时接受化合物23 (15mg/kg的20mg/mL的0.1M磷酸盐缓冲液, pH 7.4) 的静脉内给药。如图9所示, 在给予未受伤小鼠化合物23后3分钟, 在视网膜脉管系统中观察到背景荧光增强。用化合物23给药后15分钟不再观察到这种增强 (图9, 上排)。

[0599] 基线成像后24小时, 将小鼠麻醉, 将头部固定在立体定位框架中, 并在运动皮层的右侧进行开颅手术。使用立体定向冲击器, 小鼠以5m/s的速度、2mm的深度和3mm的直径的活塞在运动皮层的右侧受到冲击。受伤后, 用缝合线闭合切口, 终止麻醉, 将动物放在加热垫上以维持正常的核心温度。CCI后24小时, 在静脉内注射化合物23后, 在麻醉的小鼠上进行了实时视网膜成像。如图9所示, 在15分钟的成像期间, 视网膜脉管系统保持照明状态, 表明 $\text{A}\beta$ 在血管中可以存在 (图9, 下排)。这与CCI前成像形成对比, CCI前成像在注入后3分钟可见血管的荧光增强, 但在15分钟的成像期间下降。

[0600] 本实施例表明, 在CCI后24小时内, 化合物23可用于检测可能指示 $\text{A}\beta$ 的累积的视网膜脉管系统的变化。该实施例与图8所示的离体数据一致, 其中CCI后24小时沿小鼠的血管出现淀粉样蛋白累积。

[0601] ***

[0602] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0603] 本文说明性地描述的发明可以在不存在本文未具体公开的任何一个或多个元素、一个或多个限制的情况下适当地实践。因此,例如,术语“包括”、“包含”、“含有”等应被广泛地且不受限制地解读。此外,本文采用的术语和表述已用作描述而非限制的术语,并且在所述术语和表述的使用中不希望排除所展示和描述的特征的任何等效物或其部分,但应认识到,在所要求的本发明的范围内的各种修改是可能的。

[0604] 因此,应该理解,尽管已经通过优选实施方案和可选特征具体公开了本发明,但是本领域技术人员可以对这里具体公开的发明进行修改、改进和变化,并且这些修改、改进和变化被认为在本发明的范围内。这里提供的材料、方法和实例代表优选实施方案,是示例性的,并且不意图限制本发明的范围。

[0605] 在此已经广泛和概括地描述了本发明。落入一般公开范围内的每个较窄的种类和亚类分组也构成本发明的一部分。这包括本发明的一般性描述,其附带条件或否定性限制从类中去除了任何主题,无论本文中是否具体叙述了去除的材料。

[0606] 另外,在本公开的特征或方面以马库什组进行描述的情况下,本领域的技术人员将认识到,本发明由此也以马库什组的任何个别成员或成员子组进行描述。

[0607] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都明确地全文引入作为参考,其程度就好像每个文献都单独作为参考引入。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0608] 应当理解,尽管已经结合以上实施方案描述了本公开,但是前述描述和示例旨在示出而不是限制本公开的范围。对于本公开所属领域的技术人员而言,本公开范围内的其他方面、优点和修改将是显而易见的。

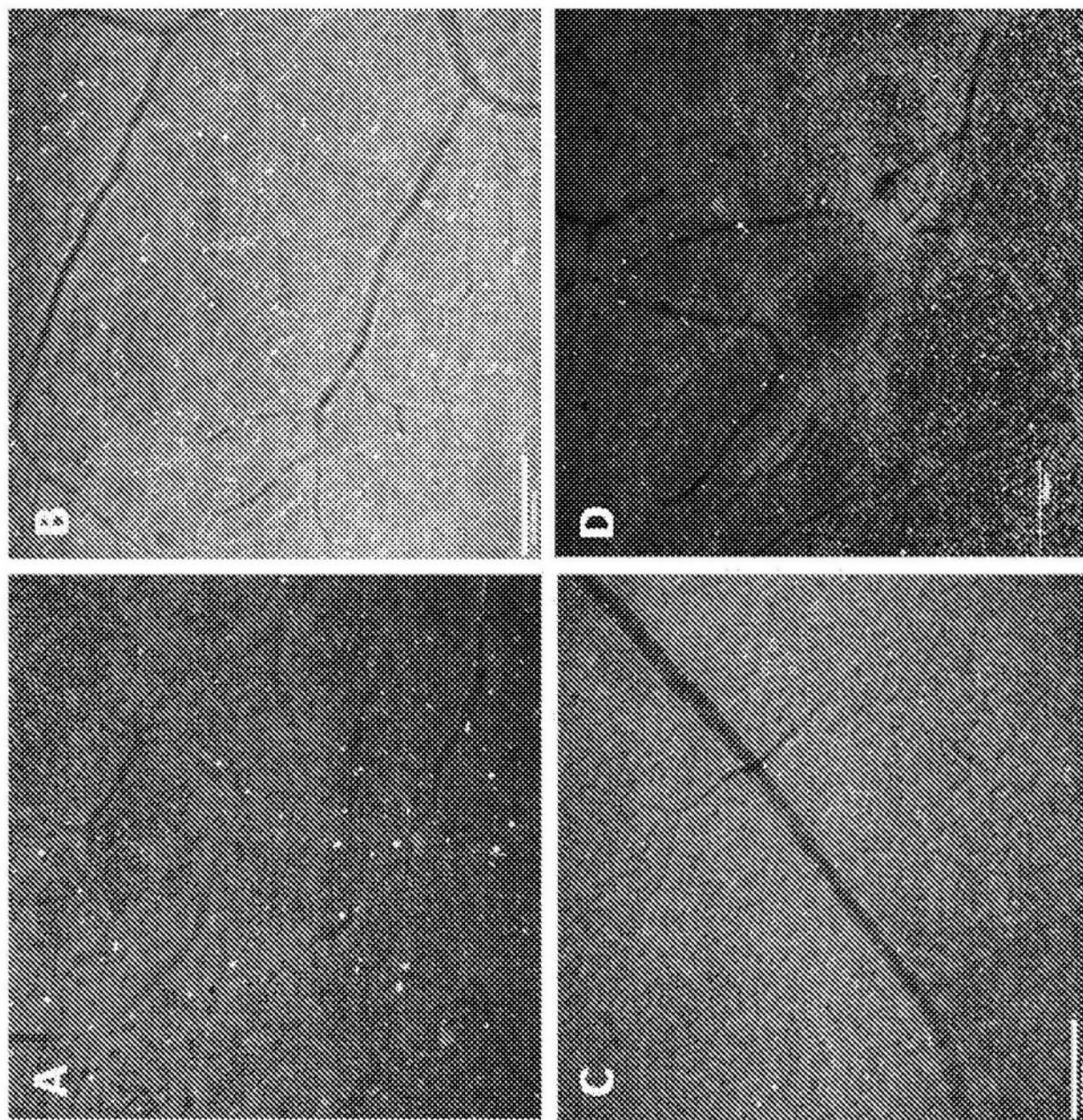


图1

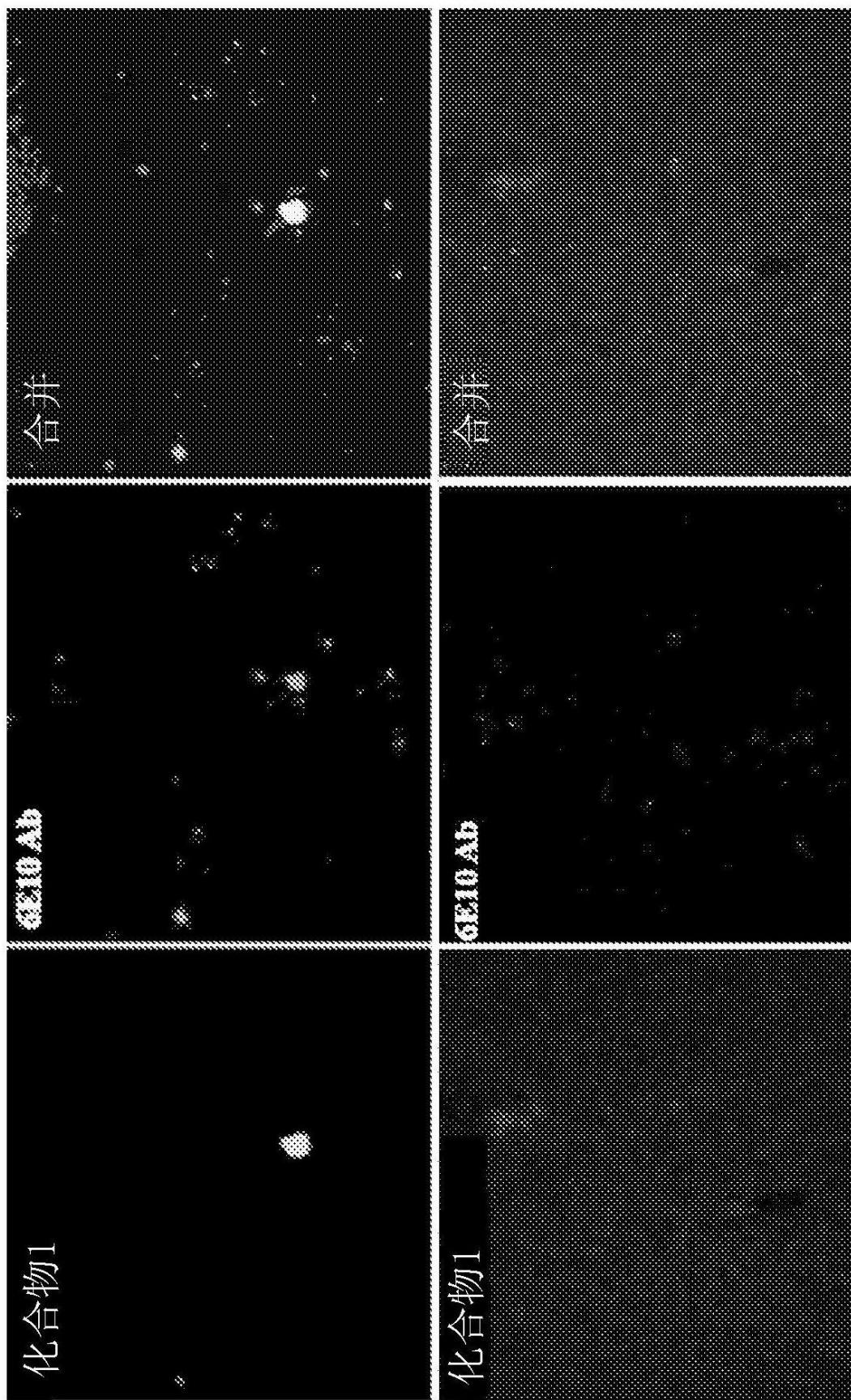


图2

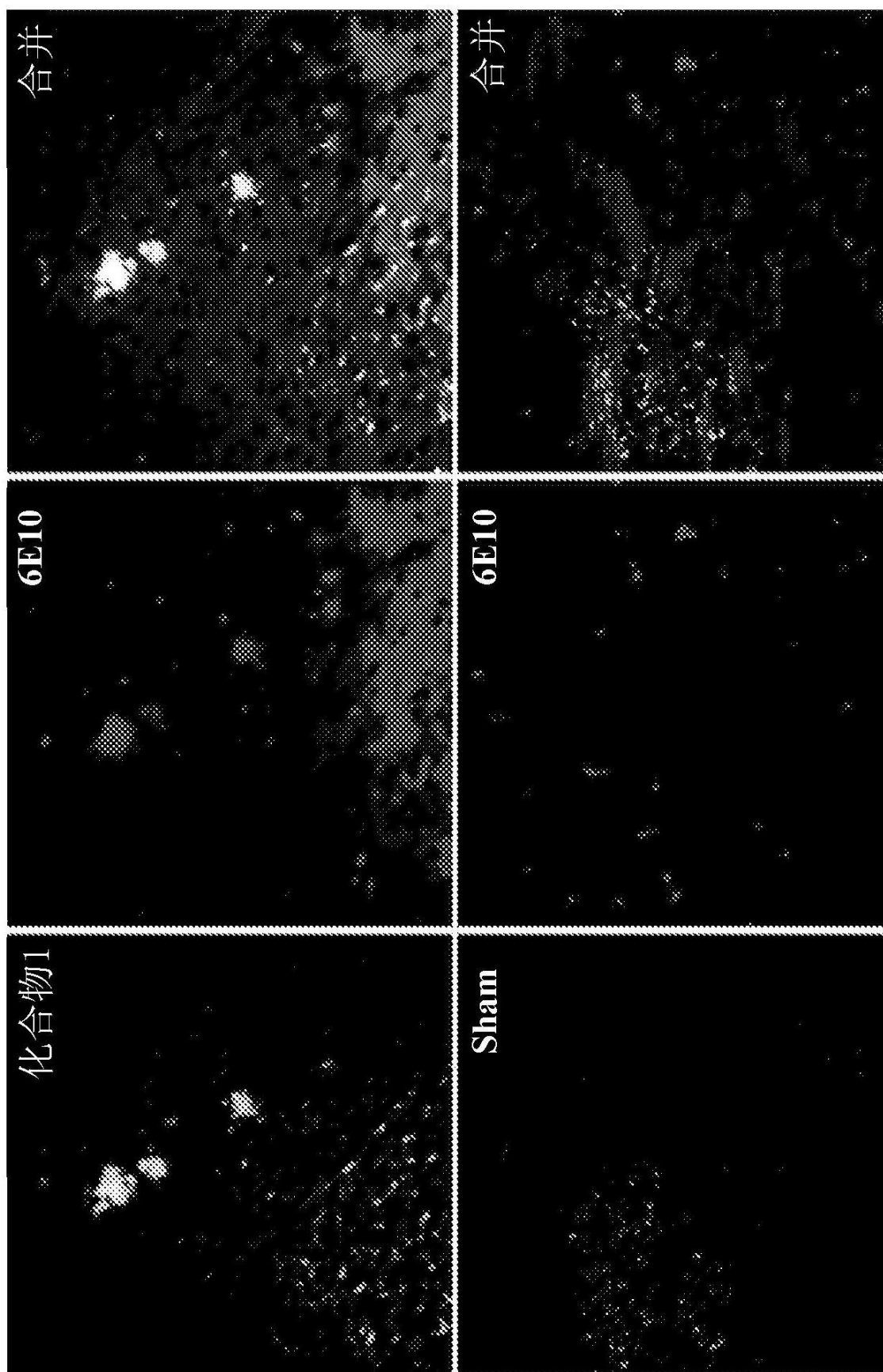


图3

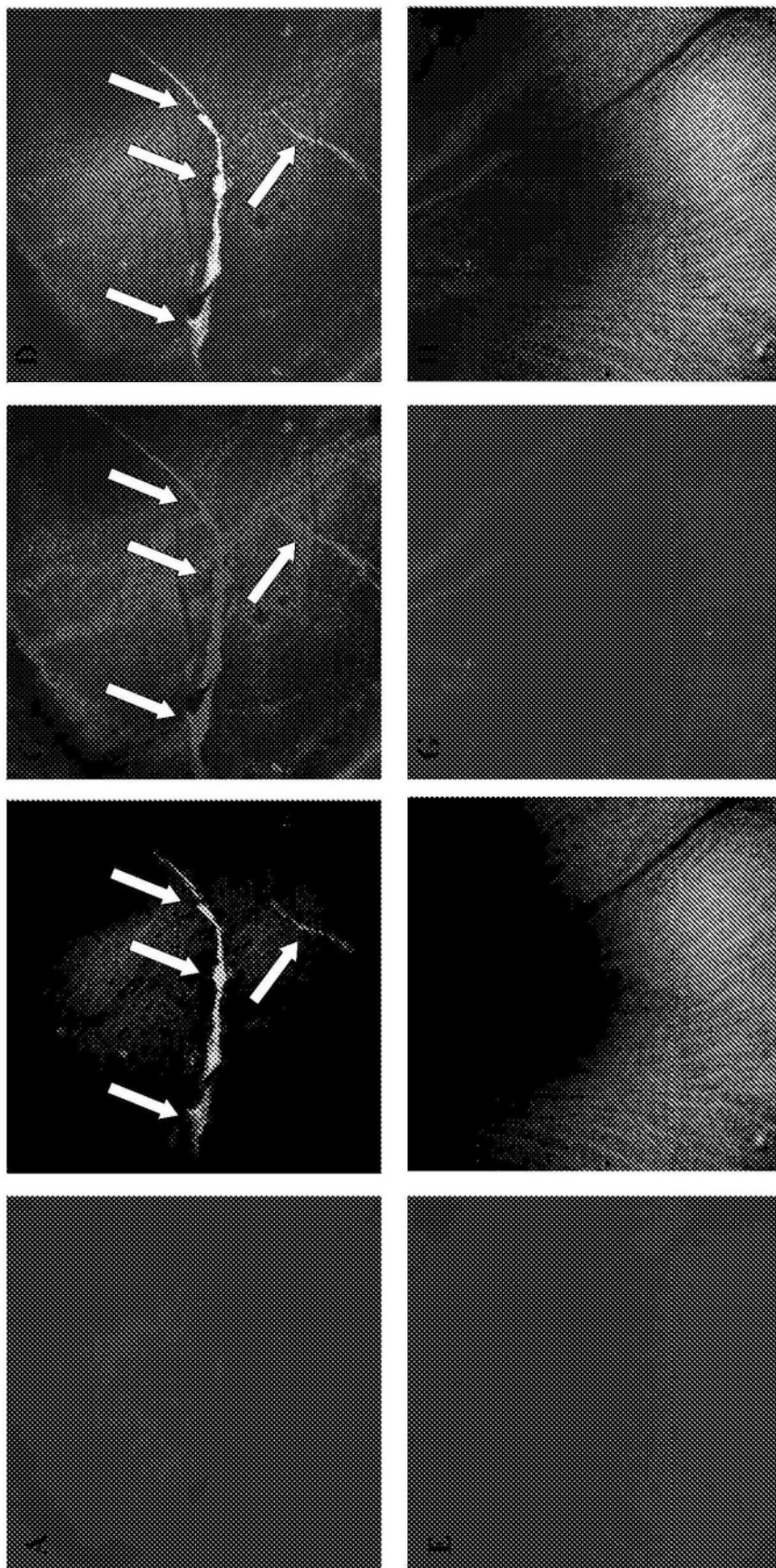


图4

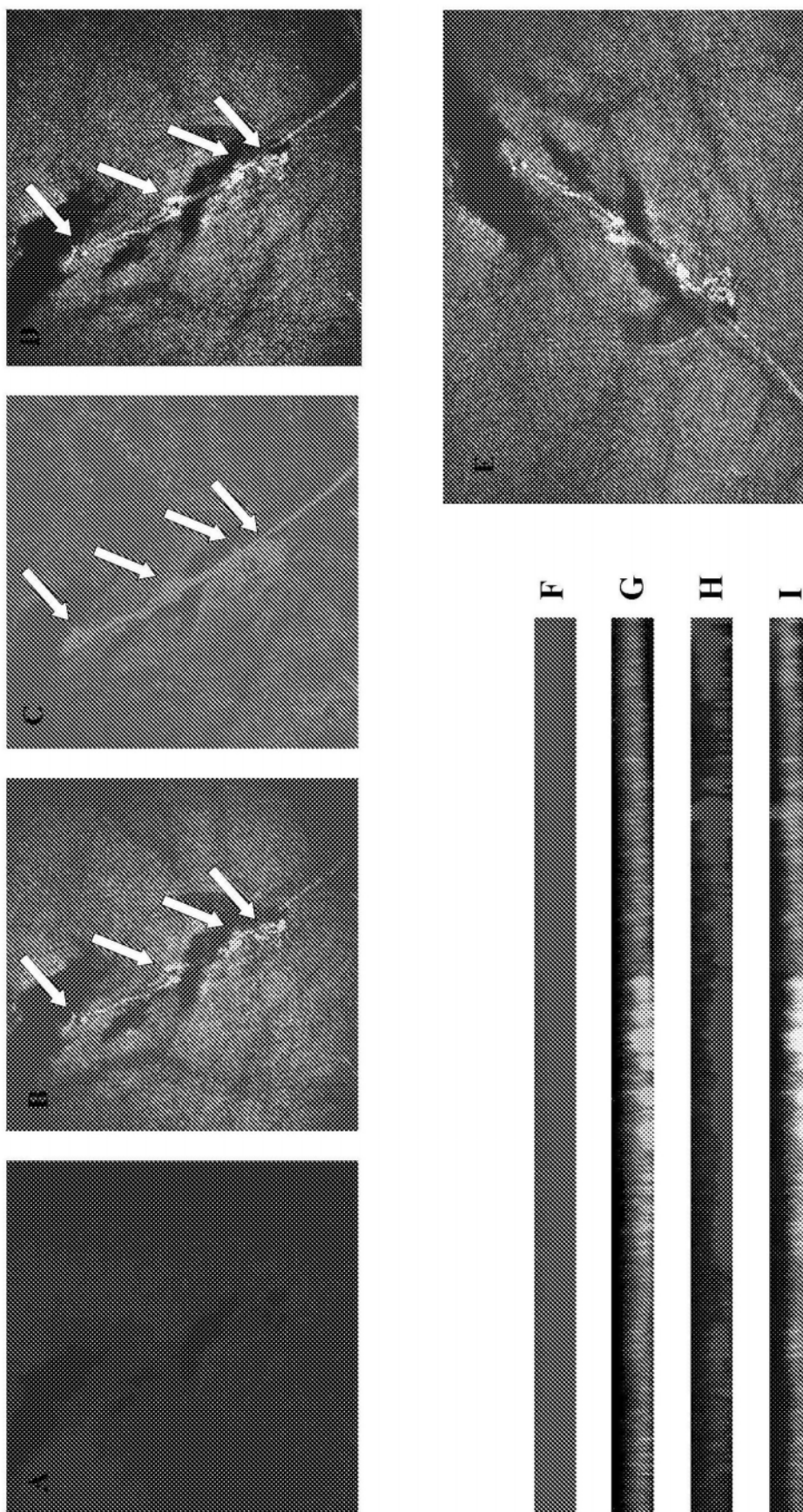


图5

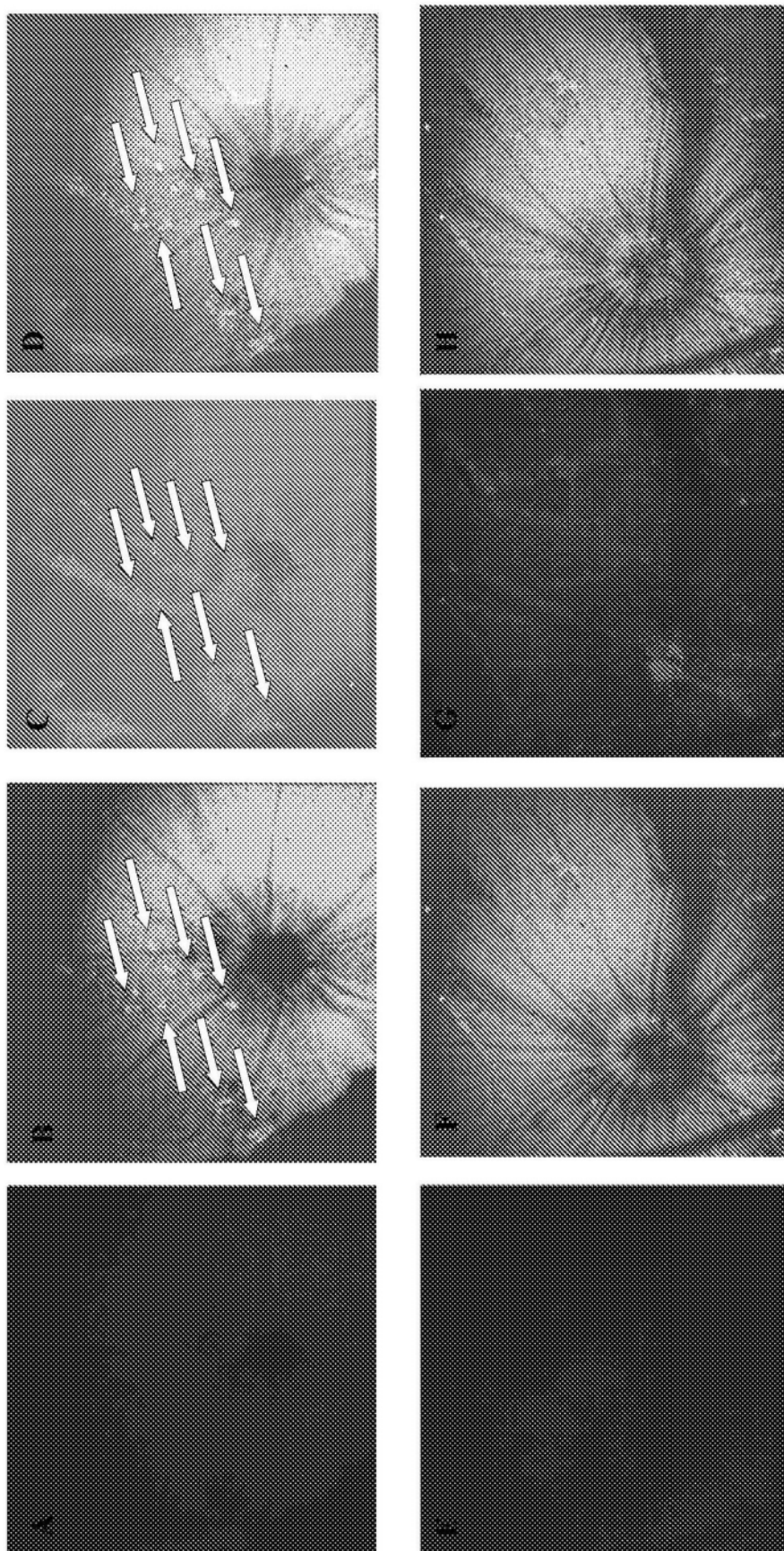


图6

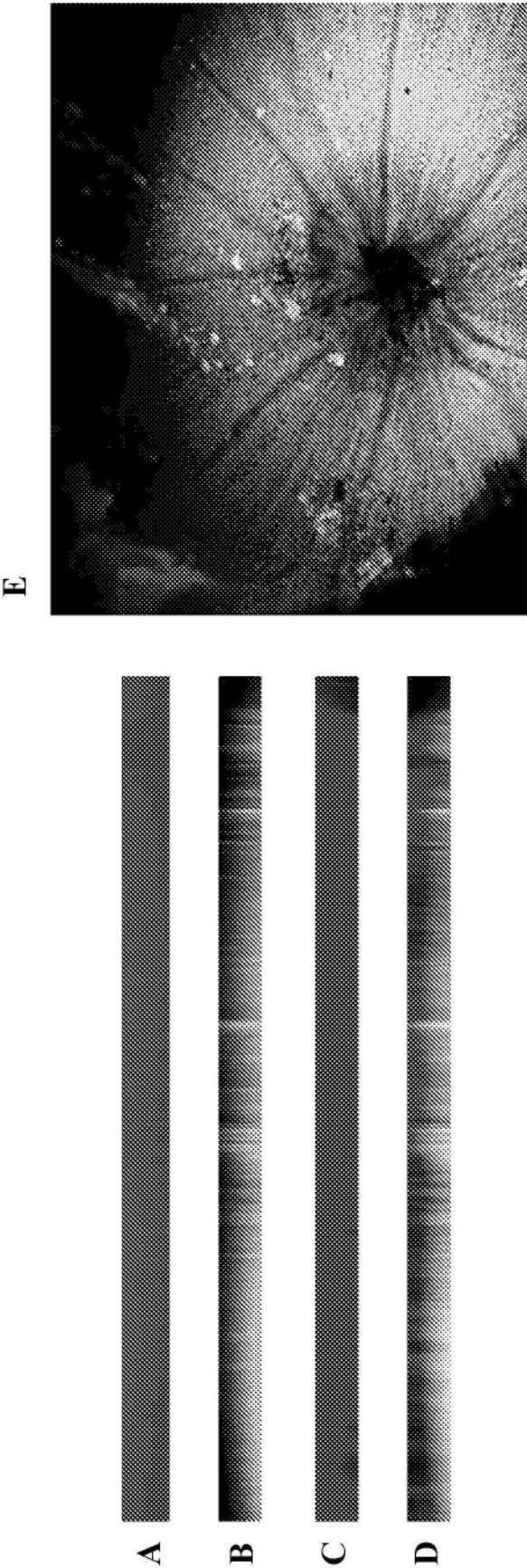


图7

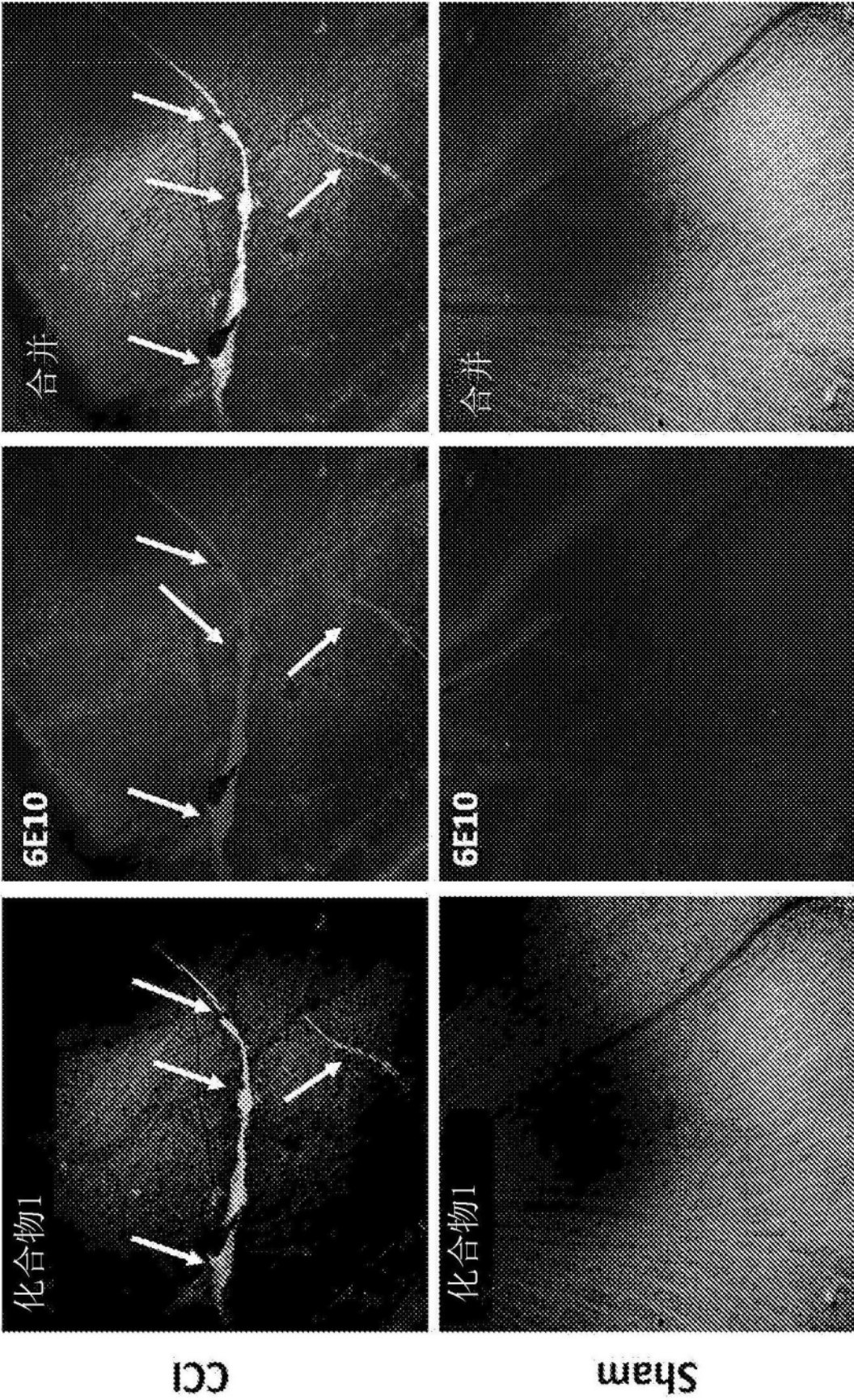


图8

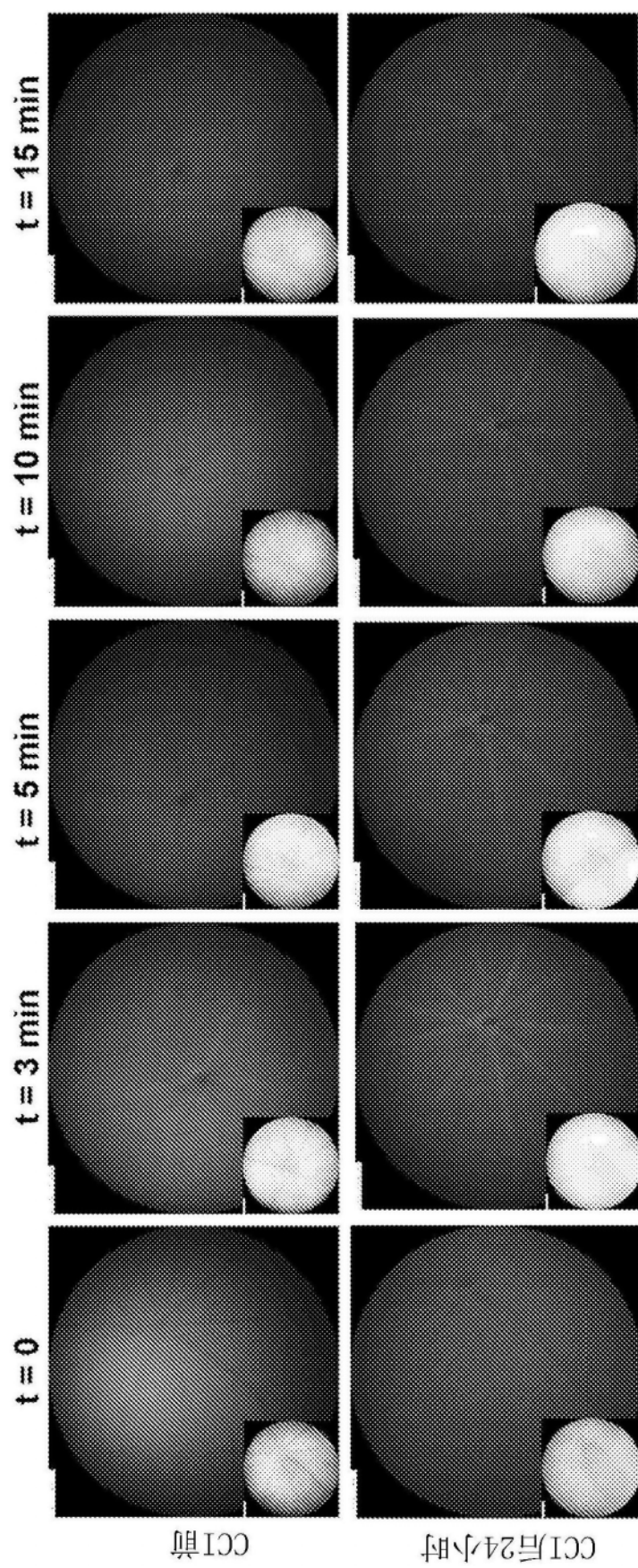


图9