(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116867488 A
(43)申请公布日 2023.10.10

(21)申请号 202180091728.8
(22)申请日 2021.12.10
(30)优先权数据
63/124,695 2020.12.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/062850 2021.12.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/125925 EN 2022.06.16
(71)申请人 考格尼申治疗股份有限公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 A·卡贾诺 S·卡塔拉诺
M·哈姆比 N·伊佐 G·鲁克
G·里什顿
(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理事务所(普通合伙) 11269
专利代理师 缪策 甘玲
(51)Int.Cl.
A61K 31/404(2006.01)

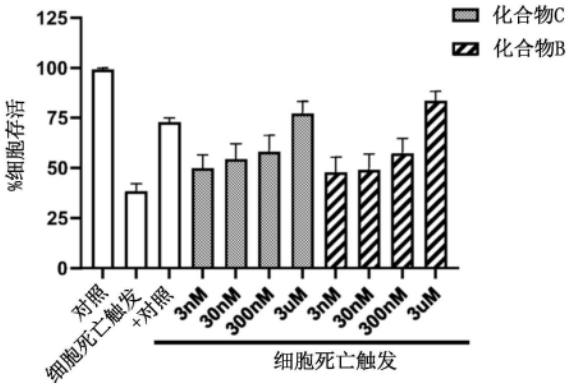
权利要求书9页 说明书101页 附图11页

(54)发明名称

用于治疗干性老年性黄斑变性(AMD)的组合物

(57)摘要

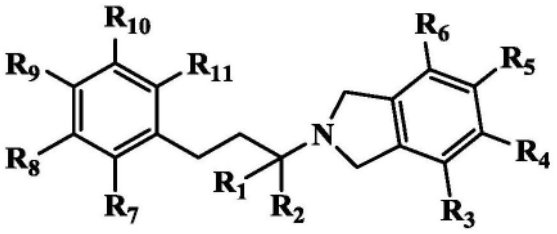
本公开涉及治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物。



CN 116867488 A

1.一种治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,所述化合物选自由下列组成的组:

A:式I的化合物,



I

或其药学上可接受的盐:

其中:

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

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

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

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

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

基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$；

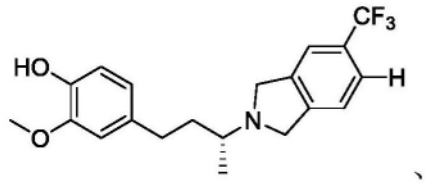
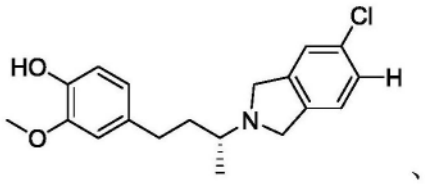
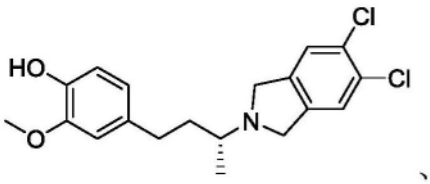
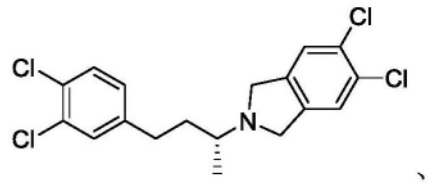
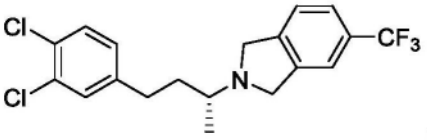
或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

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

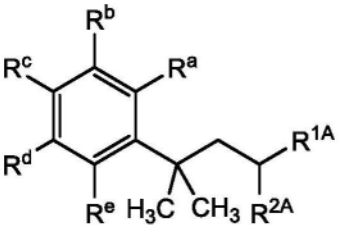
每个n独立地为0、1、或2；

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

附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐：


、

、

、

、

或者
；

B：式IA的化合物


IA

或其药学上可接受的盐：

其中：

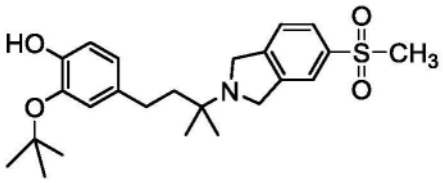
R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组：H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-OC(CH_3)$_3$、O-CH(CH_3)$_2$、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代；

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

R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

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

3.如权利要求权利要求1或2之一所述的方法，其中所述化合物是：

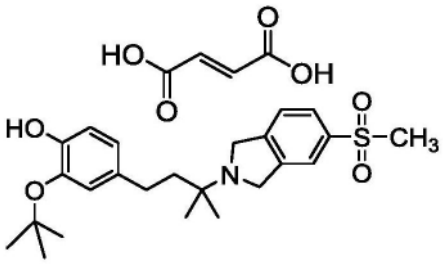


或其药学上可接受的盐。

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

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

6.如权利要求1至5中任一项中任一项所述的方法，其中所述化合物是：

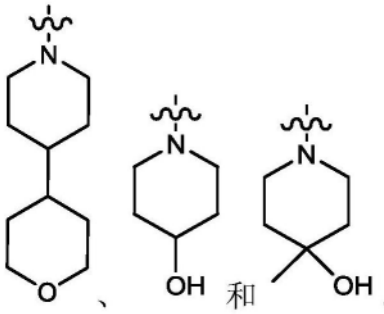


。

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

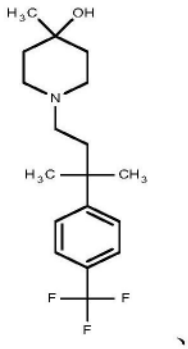
8.如权利要求1或7之一所述的方法，其中所述R^{2A}是可选地被取代的哌啶基。

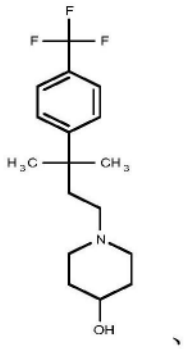
9.如权利要求1、7或8中任一项所述的方法，其中所述R^{2A}选自由下列组成的组：

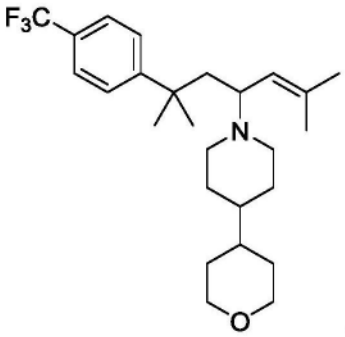


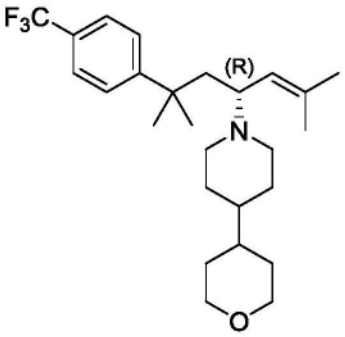
、和。

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


、

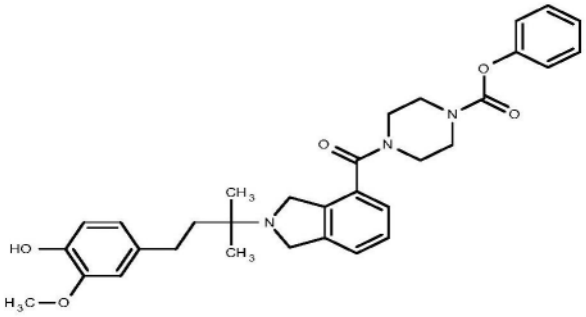

、

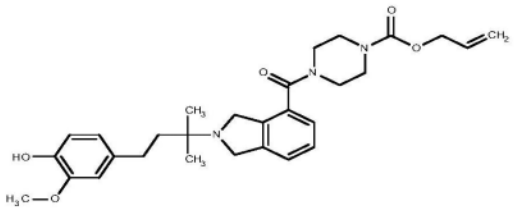

、和

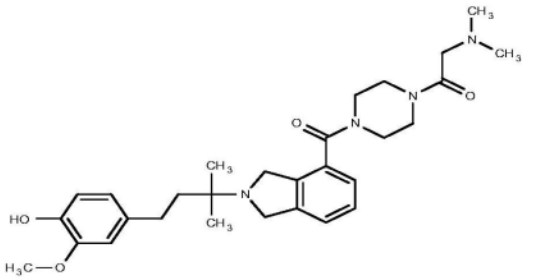

；

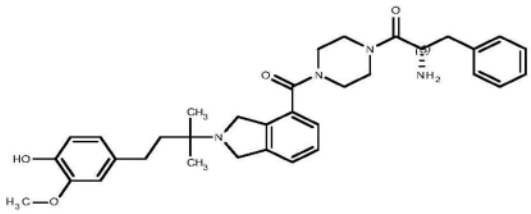
或其药学上可接受的盐。

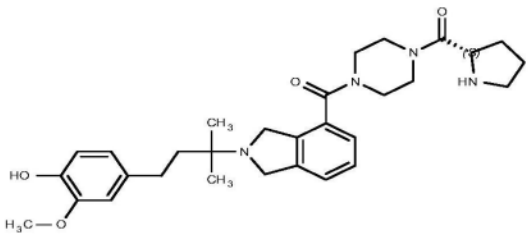
11.一种治疗干性老年性黄斑变性干燥(AMD)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,所述化合物选自由下列组成的组：

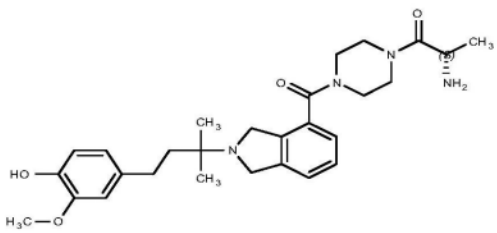

、

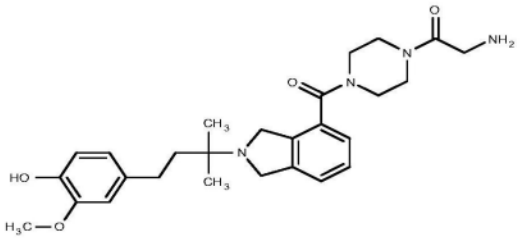


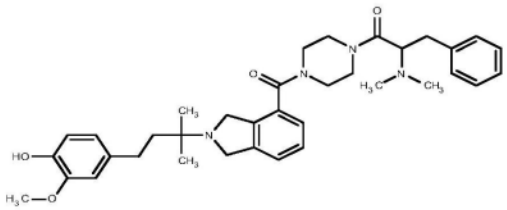


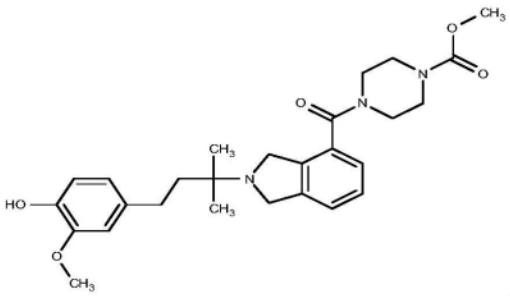


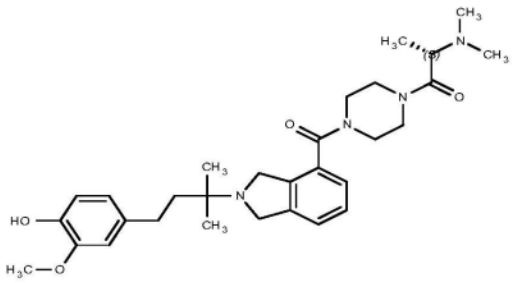
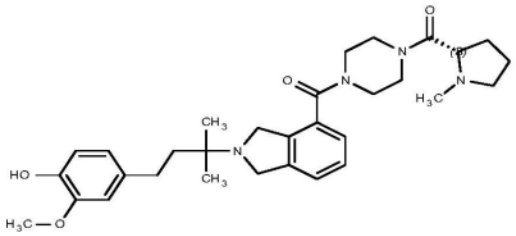
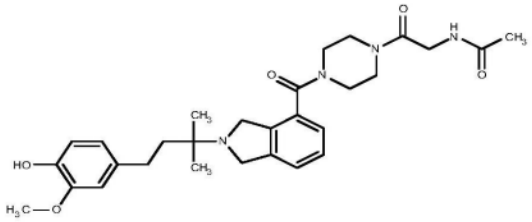
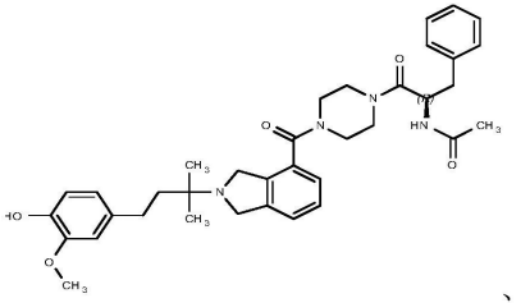
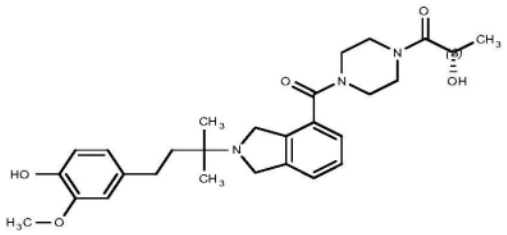
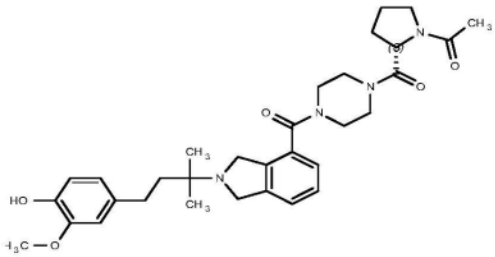
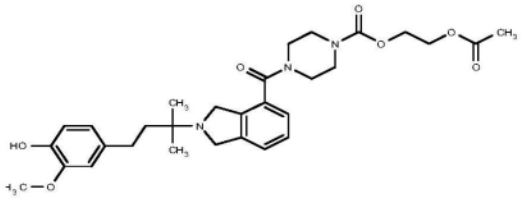
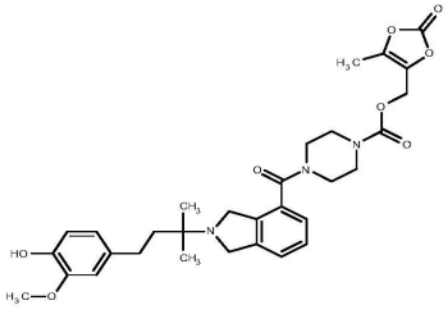






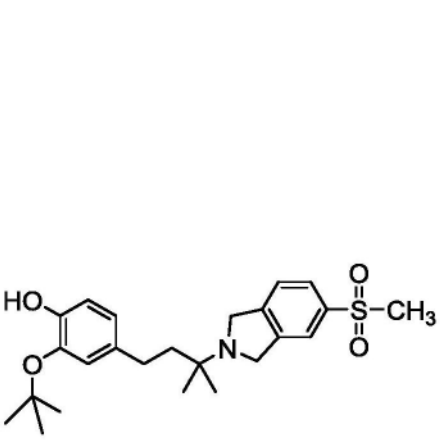
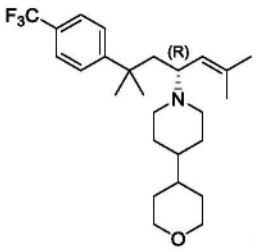
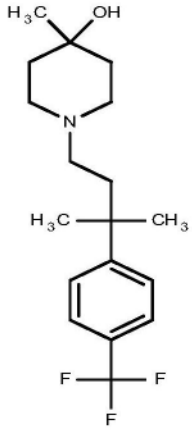





、

、

、

、

、

、


、和。

12.一种治疗干性老年性黄斑变性的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包括根据权利要求1-11中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

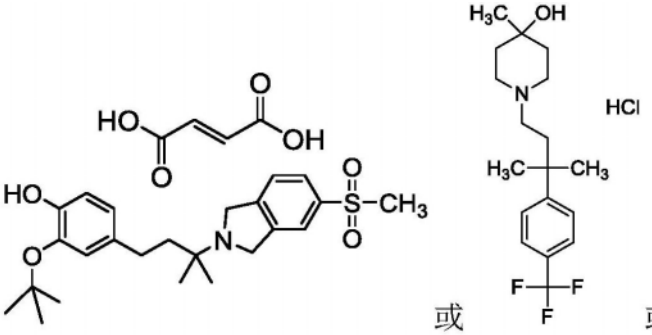
13.一种治疗干性老年性黄斑变性的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包括化合物或者其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂，所述化合物选自包括下列的组：

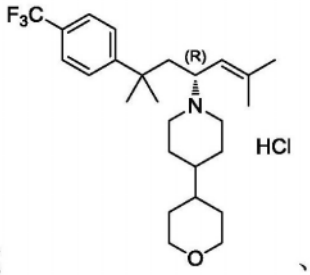

、

、和

。

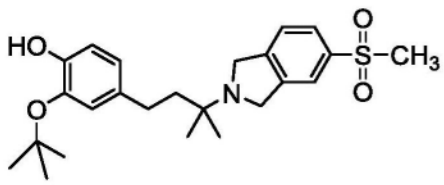
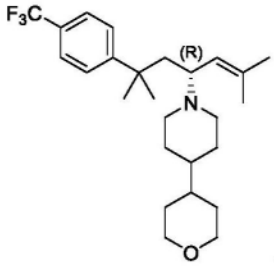
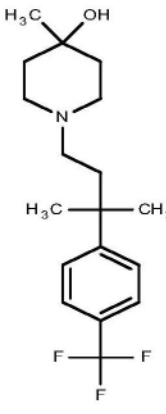
14.如权利要求13所述的方法，其中所述药学上可接受的盐选自由下列组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

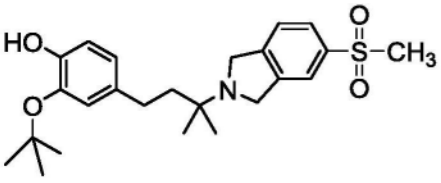
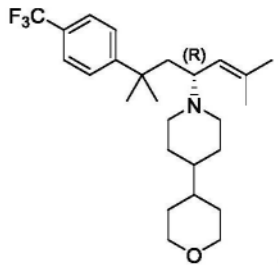
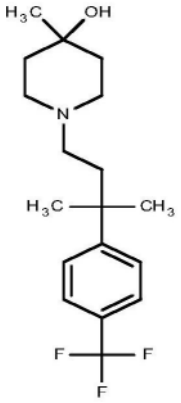
15.如权利要求13所述的方法，其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。

16.如权利要求15所述的方法，其中所述化合物是：


或

或

、其药学上可接受的盐。

17.选自

、

、和

的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

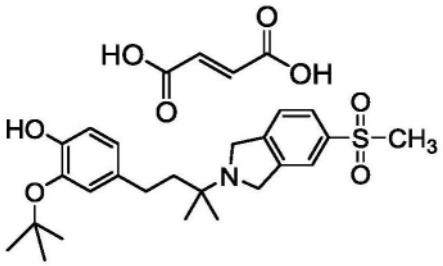
18.包括选自、、和的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

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

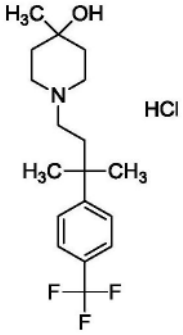
20.如权利要求17至19中任一项所述的应用，其中所述药学上可接受的盐选自由下列组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

21.如权利要求20所述的应用，其中所述药学上可接受的盐是富马酸盐。

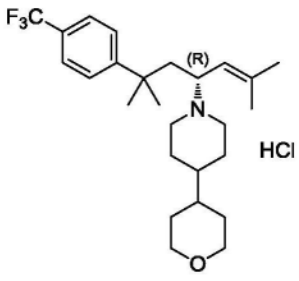
22.如权利要求17或18之一所述的应用，其中所述化合物是：

。

23.如权利要求17或18之一所述的应用，其中所述化合物是：

。

24.如权利要求17或18之一所述的应用,其中所述化合物是:



。

25.如权利要求1至24所述的应用,其中所述化合物是口服施用的。

用于治疗干性老年性黄斑变性(AMD)的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

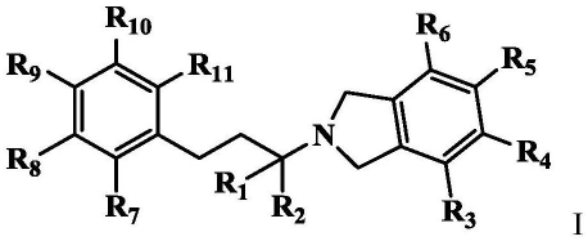
[0002] 本申请要求于2020年12月11日提交的美国临时申请号63/124,695(其通过引用被并入本文)的优先权。

[0003] 概述

[0004] 本公开提供治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)和其他视网膜疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何施方案的化合物或药物组合物。

[0005] 一些实施方案描述治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由下列组成的组:

[0006] A:式I的化合物,

[0007] 

I

[0008] 或其药学上可接受的盐:

[0009] 其中:

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

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

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

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

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

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

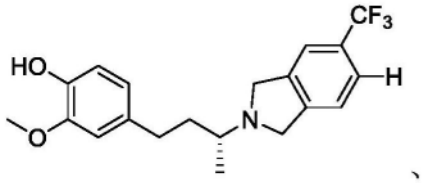
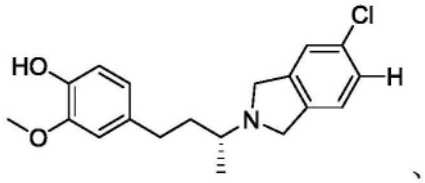
[0015] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

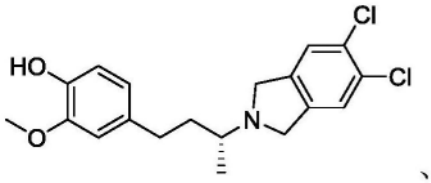
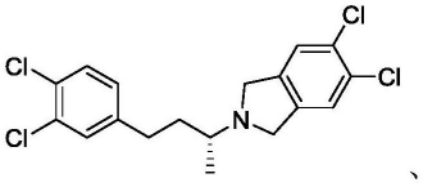
[0016] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；

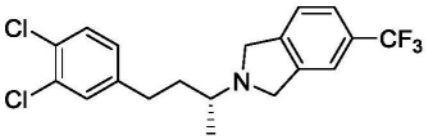
[0017] 每个n独立地为0、1、或2；

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

[0019] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐：

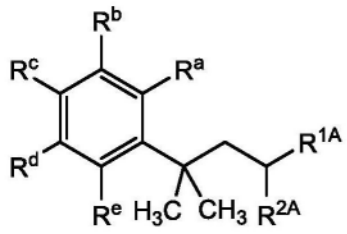
[0020] 


[0021] 


[0022] 
或者

；

[0023] B：式IA的化合物

[0024] 
IA

[0025] 或其药学上可接受的盐：

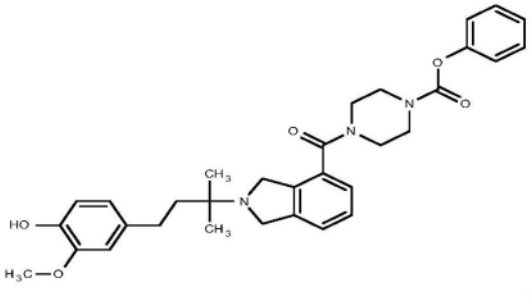
[0026] 其中：

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

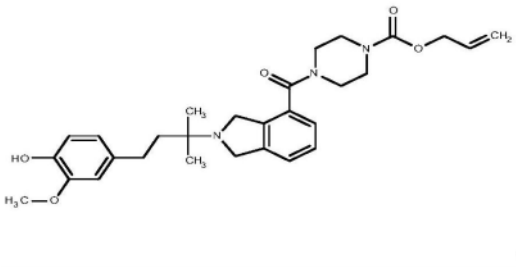
[0028] R^{1A}选自由下列组成的组：氢、烷基、苯基、或-CH＝$C(CH_3)_2$；并且

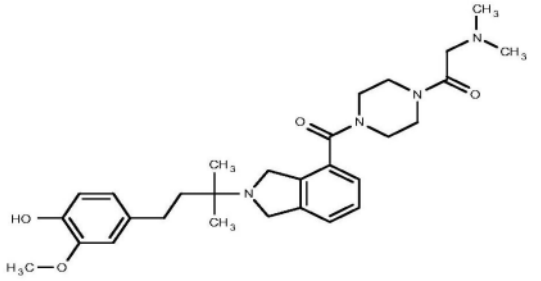
[0029] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

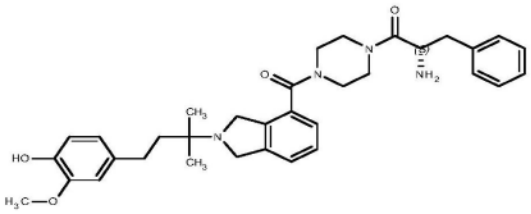
[0030] 本公开的一些实施方案针对治疗干性老年性黄斑变性干燥(AMD)的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物，化合物选自由下列组成的组：

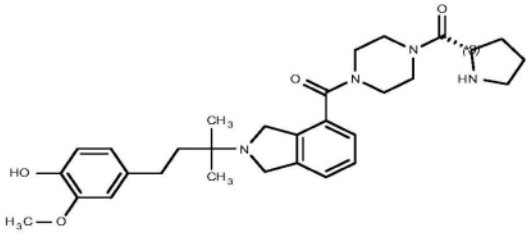


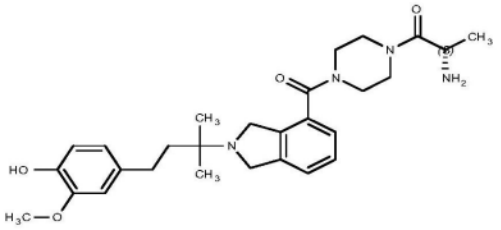
[0031]

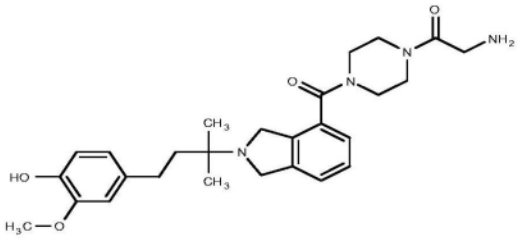




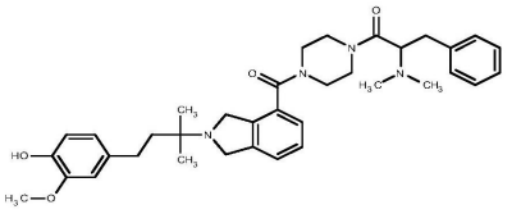


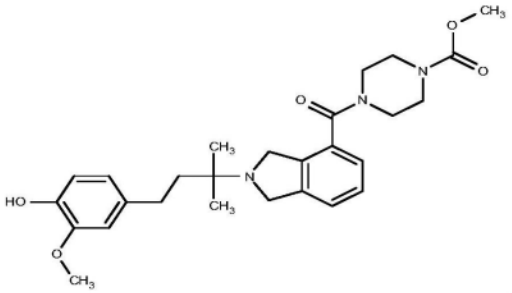


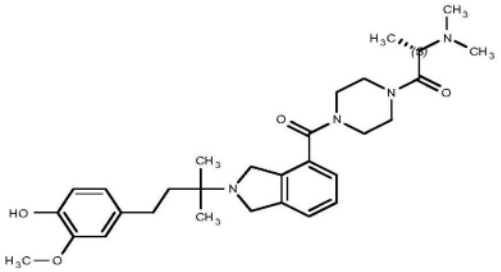


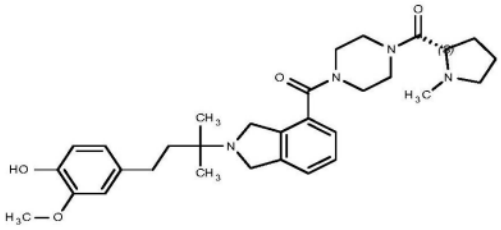


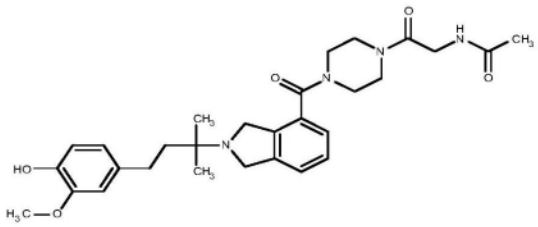
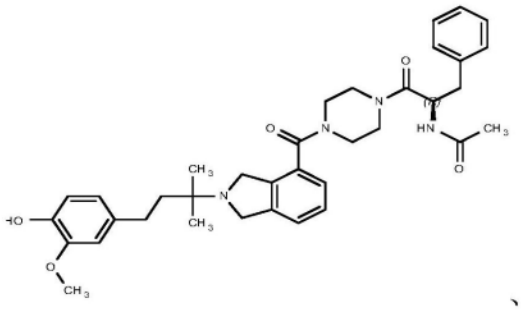
[0032]

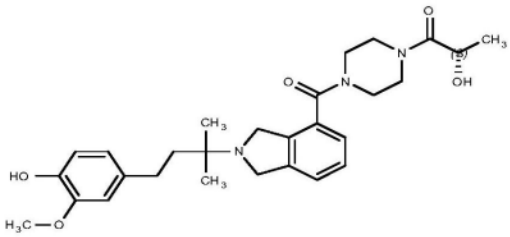
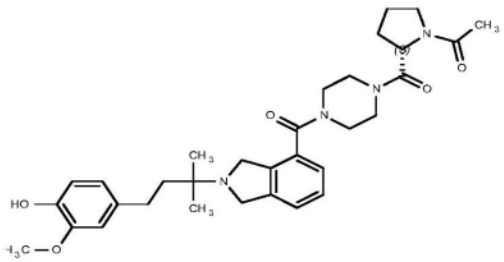


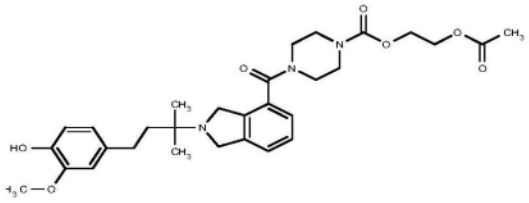
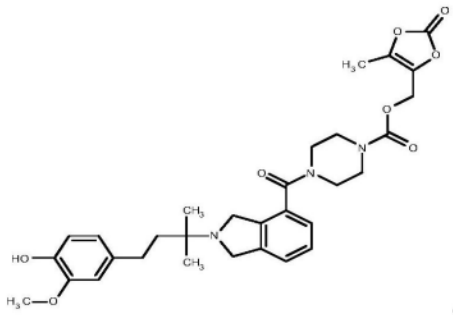




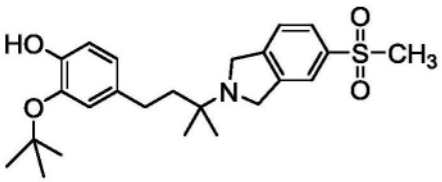
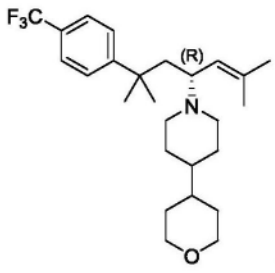
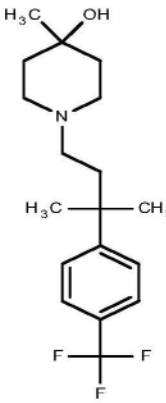



、

、

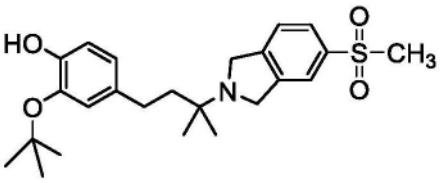
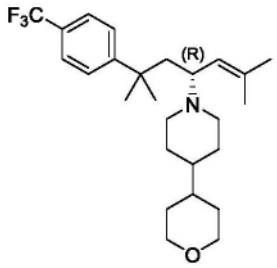
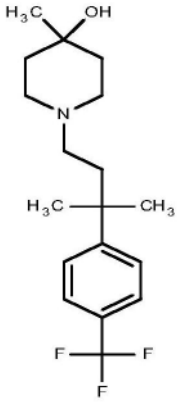
[0033]

、

、


、和

。

[0034] 一些实施方案描述选自


、

、和

的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0035] 一些实施方案描述包括选自


、

、

的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0036] 一些实施方案描述治疗干性老年性黄斑变性的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物。

[0037] 一些实施方案描述根据根据本文所描述的任何实施方案的化合物在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0038] 附图的简要说明

[0039] 图1A和图1B描绘用σ-2受体调节剂处理后视网膜色素上皮细胞的细胞存活率(图1A＝化合物B和化合物C;图1B＝化合物A)。

[0040] 图2A和2B描绘在存在或不存在σ2受体调节剂的情况下，用Aβ寡聚物处理后的光感受器外段运输(图2A＝化合物A和化合物C;图2B＝化合物B)。

[0041] 图3A和3B描绘在存在或不存在σ2受体调节剂的情况下，用氧化性应激物(oxidative stressor)处理后的光感受器外段运输(图3A＝化合物A和化合物C;图3B＝化合物B)。

[0042] 图4描绘在存在或不存在σ-2受体调节剂的情况下，通过氧化性应激物进行氧化性应激后自噬相关蛋白的定量。

[0043] 图5描绘大鼠葡萄膜/视网膜和脑中σ-2受体调节剂化合物A的浓度的定量。

[0044] 图6描绘小鼠血浆、脑和视网膜中σ-2受体调节剂化合物A的浓度的定量。

[0045] 图7描绘小鼠血浆、脑和视网膜中σ-2受体调节剂化合物B的浓度的定量。

[0046] 图8描绘在存在或不存在σ-2受体调节剂的情况下，青光眼的体内模型中视网膜神经节细胞密度的定量。

[0047] 图9A和9B描绘在存在或不存在σ-2受体调节剂的情况下，青光眼的体内模型中的视网膜神经节细胞中电活动的定量。

[0048] 详细说明

[0049] 本发明不限于所描述的特定过程、组合物或方法，因为这些可以变化。说明书中使用的术语仅用于描述特定版本或实施方案的目的，而不旨在限制本发明的范围。除非另外定义，否则本文中使用的全部技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。本文中提到的全部出版物都通过引用被整体并入。本文的任何内容不被解释为承认本发明由于在先的发明而无权先于这样的公开。

[0050] 定义

[0051] 在提供值的范围的情况下，旨在该范围的上限与下限之间的每个介于中间的值和该规定范围内的任何其他规定的值或介于中间的值都包含在本公开内。例如，如果规定1μm至8μm的范围，则旨在还明确公开2μm、3μm、4μm、5μm、6μm、和7μm。

[0052] 在本说明书的各种位置处，本公开的化合物的取代基以组或者以范围公开。特别旨在，本公开的实施方案包含这样的组和范围的成员的各个和每个独立的亚组合。例如，术语“C_{1-6}烷基”特别旨在独立地公开例如甲基(C_1烷基)、乙基(C_2烷基)、丙基(C_3烷基)、丁基(C_4烷基)、戊基(C_5烷基)、和己基(C_6烷基)、以及例如C_1-C_2烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_4烷基、C_2-C_3烷基、C_2-C_4烷基、C_3-C_6烷基、C_4-C_5烷基、和C_5-C_6烷基。

[0053] 除非另有说明，否则如本文所使用的冠词“一(a)”和“一(an)”意为“一个(种)或更多个(种)”或“至少一个(种)”。也就是说，通过不定冠词“一(a)”和“一(an)”对本发明的任何要素的提及不排除存在超过一个要素的可能性。

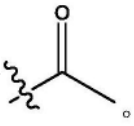
[0054] 如本文所使用的，术语“约”意为其正在使用的数字的数值的加或减10％。因此，约50mL意为在45mL-55mL的范围内。

[0055] “Aβ种类(Aβspecies)”或“Aβ”应当包含包括含可溶性淀粉样肽的组分的组合物，如Aβ单体、Aβ寡聚物、或Aβ肽(单体形式、二聚体形式或多聚体形式)与其他可溶性肽或蛋白质的复合物、以及其他可溶性Aβ组装(包含淀粉样前体蛋白的任何经加工的产物)。已知可溶性Aβ寡聚物具有神经毒性。甚至已知Aβ1-42二聚物损害小鼠海马切片中的突触可塑性。在本领域已知的一种理论中，天然Aβ1-42单体被认为具有神经保护性，并且对于神经毒性，需要将Aβ单体自缔合成可溶性Aβ寡聚物。然而，据报道某些Aβ突变单体(北极型突变(arctic mutation)(E22G))与家族性阿尔茨海默病相关。

[0056] 除非明确指出，否则术语“活性成分”被理解为指根据本文所描述的任何实施方案的化合物。

[0057] 当与本公开的化合物联合使用时，“施用(administering)”或“施用(administration)”等指向需要治疗的受试者提供根据本文所描述的实施方案中的任何一个的化合物或药物组合物。受试者优选地是哺乳动物，更优选地是人。本发明包括单独地施用本发明的药物组合物或者与另外的治疗剂联合施用本发明的药物组合物。当本发明的药物组合物与另外的治疗剂联合施用时，可以同时或者在不同的时间施用本发明的药物组合物和其他治疗剂。

[0058] 术语“激动剂”指其存在造成受体的如下生物学活性的化合物，生物学活性与由受体的天然存在的配体的存在所造成的生物学活性相同。

[0059] 如本文所使用的，术语“烷酰基(alkanoyl)”或“烷基羰基”意图指与羰基基团连接的烷基基团。烷酰基的实例是

[0060] 如本文所使用的，术语“烷基”意图指为直链或支链的饱和烃基。实例烷基基团包含(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基和异丙基)、丁基(例如，正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(如，正戊基、异戊基、新戊基)等。烷基基团可以含有从1个至约20个、从2个至约20个、从1个至约10个、从1个至约8个、从1个至约6个、从1个至约4个、或从1个至约3个碳原子。“C_1-C_{10}烷基”或“C_{1-10}烷基”旨在包含C_1烷基基团、C_2烷基基团、C_3烷基基团、C_4烷基

基团、C_5烷基基团、C_6烷基基团、C_7烷基基团、C_8烷基基团、C_9烷基基团、和C_{10}烷基基团。此外，例如，“C_1-C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。术语“亚烃基(alkylene)”指二价烷基连接基团。亚烃基的实例是亚甲基(CH_2)。

[0061] 如本文所使用的，“烯基”旨在包含直链构型或支链构型的烃链，烃链具有一个或更多个(优选一个至三个)可以沿着链存在于任何稳定点处的碳-碳双键。例如，“C_2-C_6烯基”或“C_{2-6}烯基”(或亚烯基)旨在包含C_2烯基基团、C_3烯基基团、C_4烯基基团、C_5烯基基团、和C_6烯基基团。烯基的实例包含(但不限于)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、和4-甲基-3-戊烯基。

[0062] 术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkyloxy)”指-O-烷基基团。“C_1-C_6烷氧基”或“C_{1-6}烷氧基”(或烷氧基(alkyloxy))旨在包含C_1烷氧基基团、C_2烷氧基基团、C_3烷氧基基团、C_4烷氧基基团、C_5烷氧基基团、和C_6烷氧基基团。烷氧基基团的实例包含(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基和异丙氧基)、和叔丁氧基。

[0063] 术语“烷氧基烷氧基”指与烷氧基基团连接的烷氧基基团。烷氧基基团的实例包含-O-$(CH_2)_2$-OCH_3。

[0064] 如本文所使用的，“炔基”旨在包含直链构型或支链构型的烃链，烃链具有一个或更多个(优选一个至三个)可以沿着链存在于任何稳定点处的碳-碳三键。例如，“C_2-C_6炔基”旨在包含C_2炔基基团、C_3炔基基团、C_4炔基基团、C_5炔基基团、和C_6炔基基团(如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、和己炔基)。

[0065] 如本文所使用的，“β-淀粉样蛋白作用”(例如，“非致死性β-淀粉样蛋白作用”或“Aβ寡聚物作用”)指对与Aβ种类接触的细胞的作用(特别是非致死性作用)。例如，已经发现当神经元细胞与可溶性β-淀粉样蛋白(“Aβ”)寡聚物接触时，寡聚物在体外与神经元细胞的子集上的突触子集结合。该结合可以在例如测量体外Aβ寡聚物结合的测定中被定量。Aβ种类的另一文献记载的作用是突触数量的降低，突触数量的降低已经被报道在人海马体中为约18％(Scheff et al,2007)，并且可以被定量(例如，在测量突触数量的测定中)。作为另一例子，已经发现，当神经元细胞与β-淀粉样蛋白(“Aβ”)寡聚物接触时，调节膜运输，并且继而发生膜运输的改变。可以用许多测定(包含(但不限于)MTT测定)来使这种异常可视化。例如，黄色四唑盐被细胞内吞，并且盐在胞内体途径中被位于囊泡内的酶还原成不可溶性紫色甲臜(formazan)。紫色甲臜的水平反映出培养物中的活性代谢细胞的数量，并且甲臜量的降低被认为是对培养物中的细胞死亡或代谢毒性的测量。当通过显微镜观察与黄色四唑盐接触的细胞时，首先在填充细胞的细胞内囊泡中可见紫色甲臜。随着时间的推移，囊泡被外排，并且在不可溶性甲臜暴露于水性介质环境时，甲臜以针状结晶在质膜外表面上析出。Aβ种类的其他作用包含认知衰退(如形成新记忆的能力衰退和记忆丧失)，可以在使用动物模型的体内测定中测量认知衰退。在一些实施方案中，Aβ作用选自Aβ寡聚物诱导的突触功能障碍，例如可见于体外测定(如膜运输测定、或突触丢失测定、或Aβ寡聚物介导的caspase-3的σ-2受体激活、或Aβ诱导的神经元功能障碍、Aβ介导的长时程增强作用(LTP)的减小)、或行为测定中的认知衰退中、或有需要的患者中。

[0066] 在一些实施方案中，当与阴性对照相比，测试化合物可以将神经元细胞上的与可溶性Aβ寡聚物种类相关的作用抑制超过约10％(优选超过15％，并且优选超过20％)时，其

被认为对于治疗认知衰退或与认知衰退相关的疾病是有效的。在一些实施方案中，当与阳性对照相比，测试剂可以将淀粉样蛋白前体蛋白的经加工的产物介导的作用抑制超过约10％(优选超过15％，并且优选超过20％)时，其被认为是有效的。尽管本说明书关注对Aβ种类的非致死性作用(如神经元代谢的异常和突触数量降低)的抑制，但这些被证明与认知功能相关，并且被预期随时间推移造成淀粉样蛋白病理的下游可测量症状的降低(与未经治疗的受试者相比)，尤其是临床症状，如1)通过淀粉样蛋白显像剂(如fluorbetapir、PittB或任何其他显像剂)测量的原纤维或斑块积聚，2)通过用FDG-PET检测的葡萄糖代谢减退测量的突触丢失或细胞死亡，3)通过从患者获得的脑脊液、脑组织活检或血浆中的经ELISA的成像或蛋白/代谢产物检测可检测的脑或身体中的蛋白表达或代谢产物量的改变(如通过ELISA测量的Aβ42、磷酸化的tau、全部tau的水平或比率的改变，或ELISA板中可检测的蛋白表达改变的模式)，4)通过血管水肿的存在测量的脑血管异常或通过MRI可检测的微出血和任何其他通过成像技术可检测的症状，以及5)通过任何施用的认知测试(如ADAS-Cog、MMSE、CBIC或任何其他认知测试仪器)测量的认知丧失。

[0067] 如本文所使用的，术语“动物”包含(但不限于)人和非人脊椎动物(如野生动物、实验动物、家养动物和农场动物和宠物)。

[0068] 术语“拮抗剂”指其存在造成受体的生物学活性的量级减小的实体(例如化合物、抗体或片段)。在某些实施方案中，拮抗剂的存在造成受体的生物学活性的完全抑制。如本文所使用的，术语“σ-2受体拮抗剂”用于描述用作σ-2受体的“功能性拮抗剂”的化合物，因为其阻断Aβ作用(例如，Aβ寡聚物诱导的突触功能障碍)，例如可见于体外测定(如膜运输测定、或突触丢失测定、或Aβ寡聚物介导的caspase-3的σ-2受体激活)中、或行为测定中、或有需要的患者中。功能性拮抗剂可以通过抑制例如Aβ寡聚物与σ-2受体的结合而直接起作用，或者通过干扰Aβ寡聚物结合σ-2受体造成的下游信号传导而间接起作用。

[0069] 如本文所使用的，“芳基”指单环的或多环的(例如，具有2个、3个或4个稠环)芳族烃(如，例如，苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等)。在一些实施方案中，芳基基团具有从6个至约20个碳原子。在一些实施方案中，芳基基团具有从5个至约10个碳原子。

[0070] 如本文所使用的，“芳基烷基”指与烷基基团连接的芳基基团。在优选的实施方案中，烷基是C_{1-6}烷基。

[0071] 如本文所使用的，术语“芳酰基”或“芳基羰基”指与羰基基团连接的芳基基团。芳酰基的实例包含(但不限于)苯甲酰基。

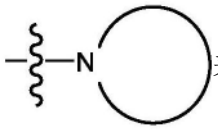
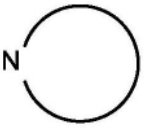
[0072] 如本文所使用的，术语“脑渗透性”指药物、抗体或片段跨越血脑屏障的能力。在一些实施方案中，动物药代动力学(pK)研究(例如，小鼠药代动力学/血脑屏障研究)可以用于确定或预测脑渗透性。在一些实施方案中，可以例如以3mg/kg、10mg/kg和30mg/kg例如口服(p.o.)施用各种浓度的根据本文所描述的任何实施方案的化合物或药物组合物5天，并且例如在动物模型中测量各种pK性质。在一些实施方案中，确定剂量相关的血浆水平和脑水平。在一些实施方案中，脑Cmax＞100ng/mL、300ng/mL、600ng/mL、1000ng/mL、1300ng/mL、1600ng/mL、或1900ng/mL。在一些实施方案中，良好的脑渗透性被定义为＞0.1、＞0.3、＞0.5、＞0.7、＞0.8、＞0.9、优选＞1、并且更优选＞2、＞5、或＞10的脑/血浆比率。在其他实施方案中，良好的脑渗透性被定义为，在预定时间段之后，大于约0.1％、1％、5％、大于约10％、并且优选大于约15％的所施用剂量跨越BBB。在某些实施方案中，口服(p.o.)施用剂

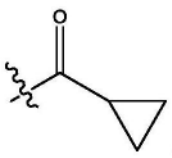
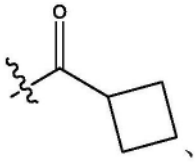
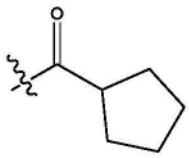
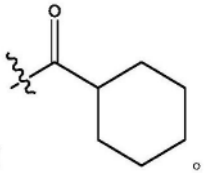
量。在其他实施方案中，在测量pK性质之前，静脉内(i.v.)施用剂量。

[0073] 如本文所使用的，“认知衰退”可以是动物的认知功能的任何负面变化。例如，认知衰退包含(但不限于)记忆丧失(例如，行为记忆丧失)、无法获得新记忆、精神错乱(confusion)、判断力受损、人格改变、定向障碍、或其任何组合。因此，对于治疗认知衰退有效的化合物可以通过下列而有效：恢复长时程神经元增强(LTP)或长时程神经元抑制(LTD)或电生理测量的突触可塑性的平衡；神经退行的抑制、治疗、和/或减轻；一般淀粉样变性的抑制、治疗、和/或减轻；淀粉样蛋白产生、淀粉样蛋白组装、淀粉样蛋白聚集、和淀粉样蛋白寡聚物结合中的一个或更多个的抑制、治疗、减轻；Aβ种类中的一种或更多种对神经元细胞的非致死性作用(如突触丢失或功能障碍和异常膜运输)的抑制、治疗、和/或减轻；及其任何组合。此外，该化合物还可以在治疗Aβ相关性神经退行性疾病和紊乱(包含(但不限于)痴呆，痴呆包含(但不限于)阿尔茨海默病(AD)(包含轻度阿尔茨海默病)、唐氏综合征、血管性痴呆(脑淀粉样血管病和中风)、路易体痴呆(Dementia with Lewy Bodies)、HIV痴呆、轻度认知障碍(MCI)、年龄相关性记忆受损(AAMI)、年龄相关性认知衰退(ARCD)、临床前阿尔茨海默病(PCAD)；和非痴呆认知障碍(CIND))中有效。

[0074] 如本文所使用的，术语“接触”指使分子(或具有较高序结构的分子(如细胞或细胞膜)在一起或组合，使得其处于允许分子间相互作用(如两个肽或一个蛋白与另一蛋白或其他分子(如小分子)之间的非共价相互作用)的距离内。在一些实施方案中，在溶液中发生接触，其中组合的或接触的分子在普通溶剂中混合并且被允许自由缔合。在一些实施方案中，可以在细胞处或者以其他方式在细胞内或者在无细胞环境中发生接触。在一些实施方案中，无细胞环境是由细胞产生的裂解物。在一些实施方案中，细胞裂解物可以是全细胞裂解物、细胞核裂解物、细胞质裂解物、及其组合。在一些实施方案中，无细胞裂解物是从细胞核提取和分离获得的裂解物，其中从细胞中去除细胞群体的核，并且然后裂解。在一些实施方案中，核不裂解，但仍被认为是无细胞环境。可以通过混合(如涡旋、振摇等)使分子在一起。

[0075] 如本文所使用的，术语“环状氨基”或“环状氨基基团”是含有氮基团的杂环烷基或杂芳基基团，因此允许通过氮原子键合。该基团可以由式

[0076] 表示，其中是含有0-3个选自氮、硫和氧的附加杂原子的任何杂环或杂芳族环。

[0077] 如本文所使用的，术语“环烷酰基”或“环烷基羰基”意图描述与羰基基团连接的环烷基基团。环烷酰基的实例包含(但不限于)、、、和。

[0078] 如本文所使用的，“环烷基”指含有多达20个成环碳原子的非芳族环状烃(包含环

化的烷基基团、环化的烯基基团和环化的炔基基团)。环烷基基团可以包含单环的或多环的(例如,具有2个、3个或4个稠环)环系以及螺环系。环烷基基团可以含有从3个至约15个、从3个至约10个、从3个至约8个、从3个至约6个、从4个至约6个、从3个至约5个、或从5个至约6个成环碳原子。环烷基基团的成环碳原子可以可选地被氧桥(oxo)或硫桥(sulfido)取代。环烷基基团的实例包含(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降莰基(norbornyl)、降蒎基(norpinyl)、降莪基(norcarnyl)、金刚烷基等。环烷基的定义中还包含具有一个或更多个与环烷基环稠合(即,具有与环烷基共用的键)的芳族环的部分(例如,环戊烷、环戊烯、环己烷等的苯并衍生物或噻吩基衍生物(例如,2,3-二氢-1H-茚-1-基或1H-茚-2(3H)-酮-1-基))。优选地,“环烷基”指含有多达20个成环碳原子的环化的烷基基团。环烷基的实例优选地包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。

[0079] 术语“环烷基烷基”指与烷基基团连接的环烷基基团。在优选的实施方案中,烷基是C_{1-6}烷基。

[0080] 术语“药物样性质”在本文中用于描述化合物在施用时的药代动力学特征和稳定性特征(包含脑渗透性、代谢稳定性和/或血浆稳定性)。

[0081] 如本文所使用的,术语“有效量”指对具体紊乱或病理过程的至少一种症状或参数造成可测量的抑制的量。例如,在存在Aβ寡聚物的情况下提供可测量的较低突触降低的根据本文所描述的任何实施方案的公开化合物的量被认为是有效量,因为其降低病理过程,即使淀粉样蛋白病理的临床症状没有被改变(至少没有被立即改变)。

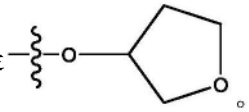
[0082] 如本文所使用的,“卤素”或“卤族元素”包含氟、氯、溴、和碘。

[0083] 如本文所使用的,“卤代烷氧基”表示具有指定数量的通过氧桥连接的碳原子的如本文所定义的卤代烷基基团。例如,“C_1-C_6卤代烷氧基”或“C_{1-6}卤代烷氧基”旨在包含C_1卤代烷氧基基团、C_2卤代烷氧基基团、C_3卤代烷氧基基团、C_4卤代烷氧基基团、C_5卤代烷氧基基团、和C_6卤代烷氧基基团。示例性卤代烷氧基基团是OCF_3。如本文所使用的,“三卤代甲氧基”指具有三个卤族元素取代基的甲氧基基团。三卤代甲氧基基团的实例包含(但不限于)-OCF_3、-$OCClF_2$、-$OCCl_3$等。

[0084] 如本文所使用的,“卤代烷基”旨在包含具有规定数量的碳原子、用一个或更多个卤族元素取代的支链饱和脂肪族烃基和直链饱和脂肪族烃基两者。示例性卤代烷基基团包含(但不限于)CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5、CH_2CF_3等。

[0085] 如本文所使用的,“杂芳基”基团指具有多达20个成环原子并且具有至少一个杂原子环成员(成环原子)(如硫、氧、或氮)的芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基基团具有至少一个或更多个杂原子成环原子,杂原子成环原子各自独立地选自硫、氧、和氮。杂芳基基团包含单环体系和多环体系(例如,具有2个、3个或4个稠环)。杂芳基基团的实例包含(不限于)吡啶基(pyridyl)(亦称吡啶基(pyridinyl))、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基(pyrryl)(亦称吡咯基(pyrrolyl))、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基等。在一些实施方案中,杂芳基基团具有从1个至约20个碳原子,并且在另外的实施方案中具有从约1个至约5个、从约1个至约4个、从约1个至约3个、从约1个至约2个作为成环原

子的碳原子。在一些实施方案中，杂芳基基团含有3个至约14个、3个至约7个、或5个至6个成环原子。在一些实施方案中，杂芳基基团具有1个至约4个、1个至约3个、或1个至2个杂原子。

[0086] 如本文所使用的，术语“杂环烷氧基”指-O-杂环烷基基团。杂环烷氧基基团的实例是。

[0087] 如本文所使用的，“杂环烷基(heterocycloalkyl)”或“杂环基(heterocyclyl)”指具有多达20个成环原子的非芳族杂环基基团(包含环化的烷基基团、环化的烯基基团和环化的炔基基团)，其中成环碳原子中的一个或更多个被杂原子(如O原子、N原子、或S原子)代替。杂环烷基基团可以是单环的或多环的(例如，稠合体系和螺体系两者)。例如，“杂环烷基”基团包含吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二噁唑、苯并-1,4-二噁烷、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、吡咯烷-2-酮-3-基等。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可以可选地被氧桥或硫桥取代。例如，成环S原子可以被1个或2个氧桥取代(即，形成S(O)或$S(O)_2$)。例如，成环C原子可以被氧桥取代(即，形成羰基)。杂环烷基的定义中还包含具有一个或更多个与非芳族杂环稠合(即，具有与非芳族杂环共用的键)的芳族环的部分(例如，吡啶基、苯硫基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基和杂环的苯并衍生物(如吲哚啉、异吲哚啉、异吲哚啉-1-酮-3-基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基、5,6-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-7(4H)-酮-5-基、和3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮-3基基团))。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可以可选地被氧桥或硫桥取代。在一些实施方案中，杂环烷基基团具有从2个至约20个碳原子或从3个至约20个碳原子。在一些实施方案中，杂环烷基基团含有3个至约14个、3个至约7个、或5个至6个成环原子。在一些实施方案中，杂环烷基基团具有1个至4个杂原子。在一些实施方案中，杂环烷基基团含有0个至3个双键。在一些实施方案中，杂环烷基基团含有0个至2个三键。

[0088] 在本申请中，术语“高亲和力”旨在意为在σ受体结合测定中展现出小于600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、小于150nM、小于100nM、小于80nM、小于60nM、或优选小于50nM的K_i值的化合物，例如相对于[3H]-DTG，如Weber et al.,Proc.Natl.Acad.Sci(USA)83:8784-8788(1986)(其通过引用并入本文)(其测量化合物对于σ-1受体位点和σ-2受体位点两者的结合亲和力)中所公开的。特别优选的化合物相对于[3H]-DTG展现出小于约150nM、优选小于100nM、小于约60nM、小于约10nM、或小于约1nM的K_i值。

[0089] 术语“羟基(hydroxyl)”和“羟基(hydroxy)”被可互换地用于表示OH基团。

[0090] 术语“改善”用于表示本公开改变了提供、应用或施用本公开的组织的特征和/或物理属性。术语“改善”还可以与疾病状态共同使用，使得当“改善”疾病状态时，与疾病状态相关的症状或物理特征减弱、降低、消除、延迟或避免。

[0091] 术语“抑制”包含阻断、某些结果或过程的避免、或相反结果或过程的恢复。在预防或治疗方面，通过施用本公开的化合物，“抑制”包含使免受(部分地或全部地)或延迟症状的发作，缓和症状，或者使免受、减弱或消除疾病、病况或紊乱。

[0092] 术语“抑制运输缺陷”指阻断细胞(优选神经元细胞)中可溶性Aβ寡聚物诱导的膜运输缺陷的能力。能够抑制运输缺陷的化合物在膜运输测定中具有＜20μM、小于15μM、小于

10μM、小于5μM并且优选小于1μM的EC_{50}，并且还能够至少50％、优选至少60％、并且更优选至少70％地最大抑制可溶性Aβ寡聚物诱导的膜运输缺陷的Aβ寡聚物作用，例如如实施例6中所描述的。

[0093] 术语“log P”指化合物的分配系数。分配系数是两种溶液相(例如，辛醇和水)中每个中的未离子化的化合物的浓度的比率。为了测量可离子化的溶质化合物的分配系数，调节水相的pH，使得化合物的主要形式不被离子化。将溶剂中未离子化的溶质化合物的浓度的比率的对数称为log P。log P是亲脂性的量度。例如，

[0094] $\log P_{辛醇/水} = \log([溶质]_{辛醇}/[溶质]_{未离子化的水})$。

[0095] 如本文所使用的，术语“代谢稳定性”指化合物幸免于首过代谢(口服施用的药物的肠降解和肝降解或结合)的能力。这可以例如在体外通过使化合物暴露于小鼠肝微粒体或人肝微粒体进行评估。在一些实施方案中，良好的代谢稳定性指在使化合物暴露于小鼠肝微粒体或人肝微粒体时，$t_{1/2}$＞5min、＞10min、＞15分钟、＞20分钟、并且优选＞30min。在一些实施方案中，良好的代谢稳定性指＜300μL/min/mg(优选≤200μL/min/mg，并且更优选≤100μL/min/m)的内在性清除率(Cl_{int})。

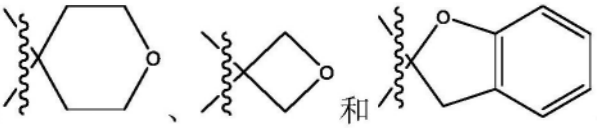
[0096] 术语“n-元”(其中n是整数)通常描述部分中成环原子的数量，其中成环原子的数量是n。例如，吡啶是6元杂芳基环的实例，而噻吩是5元杂芳基基团的实例。

[0097] 如本文所使用的，术语“天然配体”指存在于受试者中的可以与蛋白质、受体、膜脂或者体内或体外复制的其他结合配偶体结合的配体。天然配体可以是合成来源的，但也须在受试者中天然存在而无人为干预。例如，已知人受试者中存在Aβ寡聚物。因此，受试者中发现的Aβ寡聚物将被视为天然配体。可以使用重组技术或合成技术在体外复制Aβ寡聚物与结合配偶体的结合，但不管如何制备或制造Aβ寡聚物，Aβ寡聚物仍被认为是天然配体。也可以与同一结合配偶体结合的合成小分子如果在受试者中不存在，则其不是天然配体。例如，本文所描述的化合物通常不存在于受试者中，并且因此将不会被认为是天然配体。

[0098] 如本文所使用的，术语“神经元细胞”可以用于指单个细胞或细胞群体。在一些实施方案中，神经元细胞是初级(primary)神经元细胞。在一些实施方案中，神经元细胞是永生化的或转化的神经元细胞或干细胞。初级神经元细胞是不能分化成其他类型的神经元细胞(如神经胶质细胞)的神经元细胞。干细胞是可以分化成神经元和其他类型的神经元细胞(如神经胶质)的细胞。在一些实施方案中，测定利用包括至少一种神经元细胞而没有神经胶质细胞的组合物。在一些实施方案中，组合物包括少于约30％、25％、20％、15％、10％、5％、或1％的神经胶质细胞，已知其内化和积聚Aβ。初级神经元细胞可以来源于动物的脑的任何区域。在一些实施方案中，神经元细胞是海马细胞或皮质细胞。可以通过任何方法确定神经胶质细胞的存在。在一些实施方案中，通过GFAP的存在检测神经胶质细胞，并且可以通过用针对MAP2的抗体阳性染色来检测神经元。

[0099] 如本文所使用的，术语“可选地被取代”意为取代是可选的，并且因此包含未被取代的原子和部分和被取代的原子和部分两者。“被取代的”原子或部分表明指定原子或部分上的任何氢可以用来自指定取代基基团的选择代替，条件是：不超过指定原子或部分的正常价态，并且取代产生稳定的化合物。例如，如果甲基基团(即，CH_3)可选地被取代，则可以用取代基基团代替碳原子上的多达3个氢原子。取代基基团包含(但不限于)烷酰基、烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、芳酰基、环烷酰基、被取

代的或未被取代的C_3-C_{10}环烷基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、杂环烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基、CF_3。例如，被取代的烷基基团表示用取代基基团代替烷基基团上的一个或更多个氢原子，取代基基团选自(但不限于)卤素、羟基、烷氧基、杂环烷氧基、烷氧基烷氧基、C(O)OMe和C(O)OEt。例如，被取代的芳基基团表示用取代基基团代替芳基基团上的一个或更多个氢原子，取代基基团选自(但不限于)-SO_2Me或苯基基团。例如，被取代的杂芳基表示用取代基基团代替杂芳基基团上的一个或更多个氢原子，取代基基团选自(但不限于)杂环烷基、杂芳基、N,N-二甲基氨基。例如，被取代的杂环烷基基团表示用取代基基团代替杂环烷基基团上的一个或更多个氢原子，取代基基团选自(但不限于)杂环烷基、杂芳基、N,N-二甲基氨基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、芳基、磺酰基、二甲基氨基磺酰基、芳酰基、环烷酰基、烷酰基和-OC(O)NCH$(CH_3)_2$。在一些情况下，用基团代替例如杂环基或烷基基团的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物，螺环化合物选自(但不限于)例如



。

[0100] 术语“部分激动剂”指其存在造成受体的生物学活性(其的类型与由受体的天然存在的配体的存在所造成的生物学活性相同，但量级较低)的化合物。

[0101] 短语“药学上可接受的”指通常被认为安全无毒性的分子实体和组合物。特别地，本公开的药物组合物中使用的药学上可接受的载体、稀释剂或其他赋形剂是生理学上可耐受的，与其他成分相容的，并且在向患者施用时通常不产生过敏反应或相似不良反应(例如，胃不适、眩晕等)。优选地，如本文所使用的，术语“药学上可接受的”意为被联邦监管机构或州政府批准或列于美国药典或其他通常认可的用于动物、更优选人的药典中。

[0102] 如本文所使用的，短语“药学上可接受的盐(一种或多种)”包含对于在哺乳动物中的使用安全有效并且具有期望的生物学活性的本公开的化合物的那些盐。药学上可接受的盐包含本公开的化合物中或者根据本公开的方法鉴别的化合物中存在的酸性基团或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包含(但不限于)盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即，1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本公开的某些化合物可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。适合的碱盐包含(但不限于)铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐、铁盐和二乙醇胺盐。也用胺(如有机胺)形成药学上可接受的碱加成盐。适合的胺的实例是N,N’-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲葡糖胺和普鲁卡因。

[0103] 如本文所使用的，术语“药学上可接受的载体”包含标准药物载体中的任何一种(如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(如油/水乳剂或水/油乳剂)、和各种类型的润湿剂)。该术语还包含用于在动物(包含人)中使用的由美国联邦政府的监管机构批准或者列于美国

药典中的药剂中的任何一种。

[0104] 术语“选择性(selectivity)”和“选择性(selective)”指化合物对σ受体(例如,σ-2受体)相比于非σ受体的结合亲和力(K_i)的差异。化合物对突触神经元中的σ受体具有高选择性。将σ-2受体的Ki或σ-2受体和σ-1受体两者的Ki与非σ受体的Ki进行比较。在一些实施方案中,化合物是选择性σ-2受体拮抗剂、或σ-1受体配体,并且如通过比较不同受体处的结合解离常数K_i值、或IC_{50}值、或结合常数所评估的,对与σ受体结合相比于与非σ受体结合具有至少10倍、20倍、30倍、50倍、70倍、100倍或500倍或更高的亲和力。任何已知的测定方法都可以用于评估不同受体处的K_i值或IC_{50}值(例如通过监测具有已知解离常数的放射性标记的化合物从受体的竞争性置换,例如通过Cheng和Prusoff(1973)(Biochem.Pharmacol.22,3099-3108)的方法或本文具体提供的方法)。

[0105] 如本文所使用的,术语“血浆稳定性”指化合物在血浆中例如通过酶(如水解酶和酯酶)的降解。可以采用多种体外测定中的任何一种。将测试化合物在血浆中孵育多个时间段。在各个时间点剩余的百分比母体化合物(分析物)反映血浆稳定性。差的稳定性特征可以趋向于具有低生物利用度。良好的血浆稳定性可以定义为:在30min之后剩余多于50%的分析物,在45分钟之后剩余多于50%的分析物,并且优选在60分钟之后剩多于50%的分析物。

[0106] “σ-2配体”指与σ-2受体结合的化合物,并且包含激动剂、拮抗剂、部分激动剂、反向激动剂和简单地该受体或蛋白质的其他配体的竞争者。

[0107] 术语“σ-2受体拮抗剂化合物”指以可测量的量与σ-2受体结合并且针对由σ-2受体结合造成的Aβ作用寡聚物诱导的突触功能障碍用作功能性拮抗剂的化合物。

[0108] 如本文所使用的,术语“受试者”、“个体”或“患者”被可互换使用,并且旨在包含人和非人动物。尽管哺乳动物(如非人灵长类动物、羊、狗、猫、牛和马)是优选的,但非人动物包含全部脊椎动物(例如,哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类动物、羊、狗、猫、牛、马、鸡、两栖动物、和爬行动物)。优选的受试者包含人患者。方法特别适合于治疗患有本文所描述的疾病或紊乱的人患者。

[0109] “测试化合物”是在任何测试中被测试的根据本文所描述的任何实施方案的化合物。测试包含任何体内测试或体外测试、计算机模型或计算机模拟、虚拟药物试验、干细胞测试方法和基因测试方法、非侵入性成像技术等。

[0110] 如本文所使用的,术语“治疗剂”指用于治疗、对抗、改良、使免受或改善受试者的不希望的病况或疾病的药剂。

[0111] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物、化合物的药学上可接受的盐或药物组合物的“治疗有效的量”是足以对特定疾病或紊乱的至少一种症状或参数产生所选择的效果的量。治疗效果可以是客观的(即,通过一些测试或标志物可测量的)或主观的(即,受试者给出效果的指征或感觉到效果、或者医师观察到变化)。根据本文所描述的任何实施方案的化合物的治疗有效的量可以大体上在0.01mg/kg体重至约500mg/kg体重、约0.01mg/kg体重至约250mg/kg体重、约0.01mg/kg体重至约25mg/kg体重、约0.05mg/kg体重至约20mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约400mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约200mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约25mg/kg体重、约0.1mg/kg体重至约10mg/kg体重、约0.2mg/kg体重至约5mg/kg体重、约1mg/kg体重至约300mg/kg体重、约10mg/kg体重至约100mg/kg体重的范围。本文预期

的效果适当地包含医学治疗和/或预防性治疗两者。根据本公开施用以获得治疗效果和/或预防效果的化合物的具体剂量根据与病例有关的特定情况来确定，包含例如施用的化合物、施用途径、其他活性成分的共同施用、正在治疗的病况、所采用的具体化合物的活性、所采用的具体组合物、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食；施用时间、施用途径、所采用的具体化合物的排泄速率和治疗持续时间。由医师根据前述有关情况和合理医学判断的运用来确定施用的治疗有效的量。根据本文所描述的任何实施方案的化合物的治疗有效的量通常是使得当以生理学上可耐受的赋形剂组合物施用时，足以实现有效全身浓度或组织局部浓度的量。以单剂量或分剂量向人或其他动物施用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的日总剂量的量可以是例如从约0.01mg/kg体重/天至约500mg/kg体重/天、约0.01mg/kg体重/天至约250mg/kg体重/天、约0.01mg/kg体重/天至约25mg/kg体重/天、约0.05mg/kg体重/天至约20mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约400mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约200mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约25mg/kg体重/天、约0.1mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天、约0.2mg/kg体重/天至约5mg/kg体重/天、约1mg/kg体重/天至约300mg/kg体重/天、约10mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。单剂量的本文所描述的任何实施方案的药物组合物可以含有这样的量或这样的量的因数以组成日剂量。例如，可以根据每天1次至4次(如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次)的方案施用根据本文所描述的任何实施方案的化合物。在一些实施方案中，根据本文公开的任何实施方案的化合物的治疗有效的量可以在约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天的范围内。在一些实施方案中，治疗有效的量在约0.01mg/kg体重、约0.1mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.60mg/kg体重、约0.70mg/kg体重、约0.80mg/kg体重、约0.90mg/kg体重、约1mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约22.5mg/kg体重和约25mg/kg体重的下限与25mg/kg体重、约22.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约1mg/kg体重、约0.9mg/kg体重、约0.8mg/kg体重、约0.7mg/kg体重、约0.6mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.1mg/kg体重和约0.01mg/kg体重的上限之间。在一些实施方案中，治疗有效的量为约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天；在一些实施方案中，治疗有效的量为约0.2mg/kg/天和约5mg/kg/天。在一些实施方案中，根据本公开的治疗方案包括以单剂量或多剂量每天向需要这样的治疗的患者的施用，施用将通常包含从约1mg至约5000mg、约10mg至约2000mg、约10mg至约200mg、约20至约1000mg、约20至约500mg、约20至约400mg、约40至约800mg、约50mg至约500mg、约80至约1600mg和约50mg的根据本文所描述的任何实施方案的化合物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中，治疗有效的量是50mg至500mg的日总剂量。在一些实施方案中，日剂量是约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约

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

[0112] 术语“治疗表型”用于描述化合物在预测行为功效的体外测定中的活性模式。如果(1)以高亲和力与σ-2受体选择性结合，并且(2)在神经元中针对Aβ寡聚物诱导的作用用作功能性拮抗剂的化合物(i)阻断或降低Aβ诱导的膜运输缺陷；(ii)阻断或降低Aβ诱导的突触丢失，并且(iii)在不存在Aβ寡聚物的情况下不影响运输或突触数量，则其被认为具有“治疗表型”。体外测定中的这种活性模式被称作“治疗表型”，并且可预测行为功效。

[0113] 术语“治疗概况(therapeutic profile)”用于描述满足治疗表型并且还具有良好脑穿透性(跨越血脑屏障的能力)、良好血浆稳定性和良好代谢稳定性的化合物。

[0114] 术语“组织”指统一执行特定功能的相似特化的细胞的任何集合。

[0115] 如本文所使用的，术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”或“治疗(treating)”指治疗性治疗和预防性(prophylactic或preventative)措施两者，其中目的是使免受(部分地或完全地)或减缓(例如，减轻或延缓)不期望的生理病况、紊乱或疾病的发作，或者获得有益的或期望的临床结果(如部分恢复或全部恢复、或者抑制已经变得异常或将变得异常的参数、值、功能或结果的下降)。为了本公开的目的，有益的或期望的临床结果包含(但不限于)症状的缓和；病况、紊乱或疾病发展的程度或活力或速率的减弱；病况、紊乱或疾病状态的稳定(即，不恶化)；病况、紊乱或疾病的发作延迟或进展减缓；病况、紊乱或疾病状态的改良；以及缓解(无论是部分还是全部)(无论是否转化成实际临床症状的立即减轻，或者病况、紊乱或疾病的加剧或改善)。治疗寻求引起临床上显著的响应，而无过度水平的副作用。治疗还包含与如果不接受治疗的预期存活相比延长存活。

[0116] 人β-淀粉样蛋白和σ-2拮抗剂

[0117] 视网膜色素上皮(RPE)细胞的功能障碍在地图样萎缩(GA)干性老年性黄斑变性(AMD)的发展中起着关键作用。有强有力的证据表明,与阿尔茨海默病有关的β-淀粉样(Aβ)蛋白。较小的可溶性Aβ寡聚物干扰一些信号传导途径。

[0118] σ-2受体结合位点/信号传导途径的一个子集与阿尔茨海默病中的Aβ寡聚物信号传导有关,并且σ-2受体的敲除保护视网膜色素上皮细胞(RPE)免受氧化性应激诱导的细胞死亡。σ-受体涉及许多信号传导途径(如血红素结合、细胞色素P450代谢、胆固醇合成、孕酮信号传导、细胞凋亡和膜运输)。视网膜色素上皮(RPE)细胞的功能障碍在地图样萎缩(GA)干性老年性黄斑变性(AMD)的发展中起着关键作用,并且有强有力的证据表明,与阿尔茨海默病有关的β-淀粉样(Aβ)蛋白参与这一过程。

[0119] 随着人口的老龄化,视力丧失正成为一个主要的公共健康问题。美国盲人基金会报告,失明或低视力影响了3220万18岁及以上的美国人。40岁及以上美国人中最常见的眼睛疾病是老年性黄斑变性、青光眼、白内障和糖尿病性视网膜病变。这些疾病的起因多种多样,且包含损害、暴露于15种毒素、潜在的健康状况(例如,糖尿病、动脉硬化)以及遗传因素(例如,房水分泌过多)。除了白内障(可以切除和更换晶状体)外,这些疾病无法被治愈,且视力丧失通常是永久性的

[0120] 需要有抑制、减少或以其他方式治疗视力受损或进展的保护性化合物。这些保护性化合物在由撞击或有毒化学品引起的损害方面是有用的,包含抵消与某些化疗方案有关的毒副作用、或改善经历进行性视力受损的人群的生活质量。

[0121] 虽然不受理论束缚,但提出σ-2受体是眼睛的视网膜色素上皮细胞(RPE)和视网膜神经节细胞(RGC)中Aβ寡聚物的受体。文献中针对可溶性Aβ寡聚物已经提出各种受体(包含朊病毒蛋白、胰岛素受体、β肾上腺素能受体和RAGE(糖基化终末产物的受体))。Laurén,J.et al,2009,Nature,457(7233):1128-1132;Townsend,M.et al,J.Biol.Chem.2007,282:33305-33312;Sturchler,E.et al,2008,J.Neurosci.28(20):5149-5158。很多研究者确实认为Aβ寡聚物可以与超过一种受体蛋白结合。不受理论束缚,本发明人假定出位于眼睛中的Aβ寡聚物的附加的受体。

[0122] 不受理论束缚,Aβ寡聚物是与σ蛋白复合物结合并且引起异常运输和细胞损伤的σ受体激动剂。本文证实,在RPE和/或RGC中的该相互作用和/或σ受体功能中起拮抗作用的本文所描述的化合物将与Aβ寡聚物竞争或者以其他方式干扰Aβ寡聚物以防止进一步的细胞损伤和细胞死亡。这样的化合物被认为是用于治疗眼部相关的神经退行性疾病(例如,老年性黄斑变性)的功能性σ-2受体拮抗剂。

[0123] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以针对下列用作RPE或RGC中的功能性拮抗剂:抑制可溶性Aβ寡聚物诱导的细胞损伤或细胞死亡、和抑制膜运输测定和细胞健康测定中的可溶性Aβ寡聚物诱导的缺陷。

[0124] 在一些实施方案中,用作本文详述的满足某些体外测定标准的功能性拮抗剂的根据本文所描述的任何实施方案的化合物将在一种或更多种相关体外测定或动物行为模型中展现出行为功效,或者被预测具有行为功效。

[0125] 根据体外测定平台,本文所描述的任何实施方案的化合物可以以高亲和力与σ-2受体结合;针对RPE和RGC中Aβ寡聚物诱导的作用用作功能性拮抗剂;抑制RPE或RGC中Aβ寡

聚物诱导的细胞损伤或死亡;以及在不存在Aβ寡聚物的情况下不影响膜运输或细胞健康。体外测定中的该活性模式被称为“治疗表型”。根据本文所描述的任何实施方案的化合物阻断RPE和RGC中的Aβ寡聚物作用而在不存在Aβ寡聚物的情况下不影响正常功能的能力满足治疗表型的标准。具有治疗表型的本文所描述的任何实施方案的化合物可以阻断Aβ寡聚物诱导的RPE和RGC细胞损伤或死亡。

[0126] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物展现出σ-2拮抗剂活性、对σ-2受体的高亲和力、和阻断可溶性Aβ寡聚物结合或Aβ寡聚物诱导的RPE和RGC细胞损伤或死亡的能力。

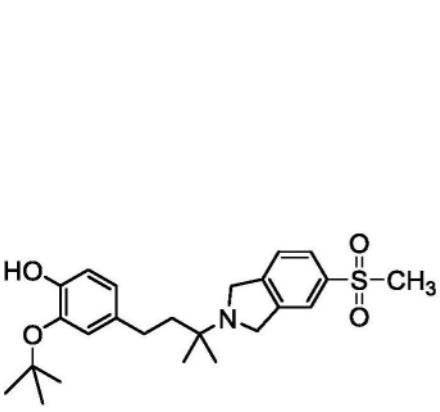
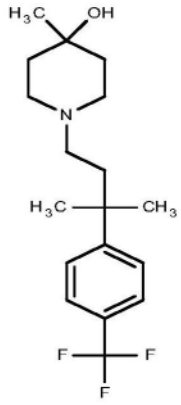
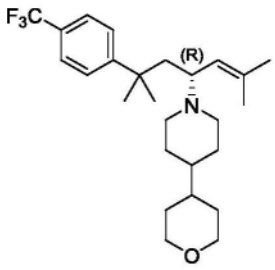
[0127] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物阻断可溶性Aβ寡聚物与σ-2受体之间的结合。

[0128] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物展现出对σ-2受体的高亲和力。

[0129] 应用的方法

[0130] 各种实施方案针对治疗眼部相关的神经退行性疾病的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0131] 一些实施方案针对选自

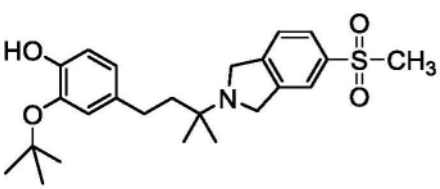
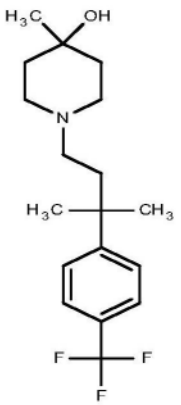
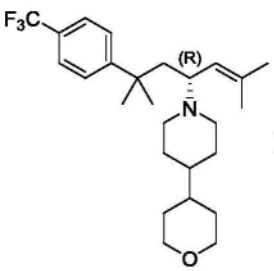
的化合物或

、

、和

其药学上可接受的盐在制造用于治疗如本文所描述的干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0132] 一些实施方案针对包括选自

的化合物或其

、

、和

药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于治疗如本文所描述的干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0133] 在一些实施方案中,眼部相关的神经退行性疾病选自由下列组成的组:青光眼、格子状营养不良(lattice dystrophy)、视网膜色素变性、老年性黄斑变性(AMD)、与湿性AMD或干性AMD相关的光感受器变性(photoreceptor degeneration)、其他视网膜变性、视神经脉络膜小疣(optic nerve drusen)、视神经病变和视神经炎。

[0134] 各种实施方案针对治疗老年性黄斑变性(AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0135] 一些实施方案针对治疗湿性老年性黄斑变性(湿性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0136] 一些实施方案针对治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0137] 一些实施方案针对治疗地图样萎缩(GA)干性老年性黄斑变性(AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0138] 一些实施方案针对防止神经元细胞中细胞死亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0139] 一些实施方案针对防止视网膜色素上皮细胞(RPE)中细胞死亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0140] 一些实施方案针对防止视网膜神经节细胞(RGC)中细胞死亡的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0141] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以预防与干性AMD相关的视网膜色素上皮(RPE)细胞和视网膜神经节细胞(RGC)中的细胞功能障碍。在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以防止与干性AMD相关的细胞功能障碍。在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以防止与干性AMD相关的细胞功能障碍,其中细胞功能障碍可以通过暴露于炎性刺激、Aβ寡聚物、4-羟基壬烯醛或4-羟基-2-壬烯(4-HNE)、过氧化氢、氧化性应激和补体C3的活性引起。

[0142] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的氧化性应激的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0143] 在一些实施方案中,RPE和RGC中的氧化性应激造成细胞损伤。在一些实施方案中,细胞损伤选自由下列组成的组:细胞毒性、脂质过氧化、羰基形成、活性氧类的形成、线粒体膜电位的变化、线粒体质量的变化、线粒体功能的变化、自噬通量的变化、溶酶体完整性的丧失、溶酶体活性的变化、光感受器外段(POS)运输的缺陷、毒性大分子的积累、轴突损害、细胞衰老、细胞凋亡和细胞死亡。在一些实施方案中,治疗或防止氧化性应激的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包括本文所描述的任何化合物的药物组合物。

[0144] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的细胞毒性的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0145] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的溶酶体活性的变化的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0146] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的自噬通量的变化的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0147] 一些实施方案针对治疗或防止RPE中的光感受器外段(POS)运输的缺陷的方法,方

法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0148] 一些实施方案针对防止RPE和RGC中的细胞死亡的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0149] 一些实施方案针对防止RPE和RGC中的细胞凋亡的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0150] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的补体C3功能障碍的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0151] 在一些实施方案中，RPE和RGC中的补体C3功能障碍造成细胞损伤。在一些实施方案中，细胞损伤选自由细胞死亡、跨上皮电阻(TEER)的缺陷以及RPE障碍的缺陷组成的组。

[0152] 一些实施方案针对治疗或防止RPE和RGC中的炎症的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的化合物。

[0153] 在一些实施方案中，通过炎性刺激引起炎症。在一些实施方案中，炎性刺激选自由下列组成的组：肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素-γ(IFNg)、4-羟基壬烯醛或4-羟基-2-壬烯、鱼藤酮、叔丁基过氧化氢和过氧化氢。在一些实施方案中，本文公开了治疗或防止由任何炎性刺激引起的炎症的方法。

[0154] 一些实施方案针对减缓干性老年性黄斑变性(干性AMD)的进展的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0155] 一些实施方案针对防止干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

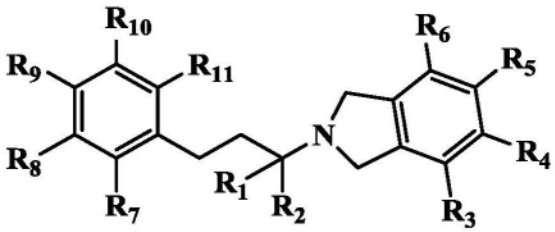
[0156] 一些实施方案针对减缓与干性老年性黄斑变性(干性AMD)相关的症状的进展的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所描述的任何化合物。

[0157] 在一些实施方案中，与干性老年性黄斑变性(干性AMD)相关的症状选自由下列组成的组：脉络膜小疣的数量、脉络膜小疣大小、眼内高压和视力丧失。在一些实施方案中，治疗或防止与如本文所描述的干性AMD相关的症状的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的包括如本文所描述的任何化合物的药物组合物。

[0158] 用于本发明中的化合物

[0159] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物是选自由下列组成的组的化合物：

[0160] A:式I的化合物，

[0161] 

I

[0162] 或其药学上可接受的盐：

[0163] 其中：

[0164] R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基、或CH_2OR'；其中如果R_1和R_2中存在R'，每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0165] R_3、R_4、R_5、和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组：H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤

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

[0166] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

[0167] 或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0168] R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、OCH(CH_3)$_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、OC(CH_3)$_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)、和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中存在R',每个R'各自独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$;

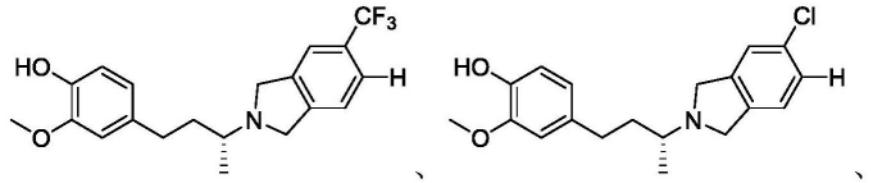
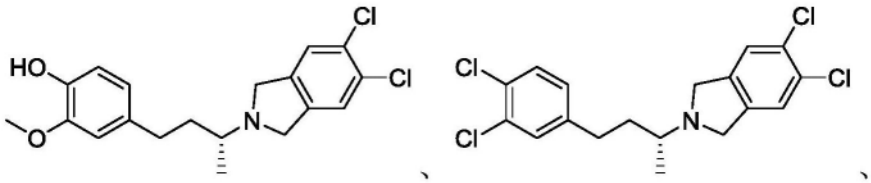
[0169] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

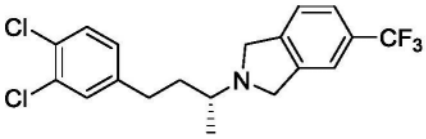
[0170] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0171] 每个n独立地为0、1、或2;

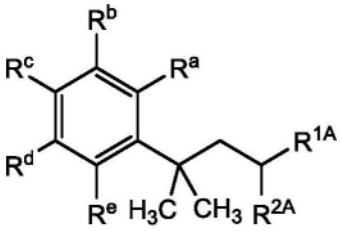
[0172] 附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}不全为H;并且

[0173] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:

[0174] 


[0175]  或者 ;

[0176] B:式IA的化合物

[0177]  IA

[0178] 或其药学上可接受的盐:

[0179] 其中:

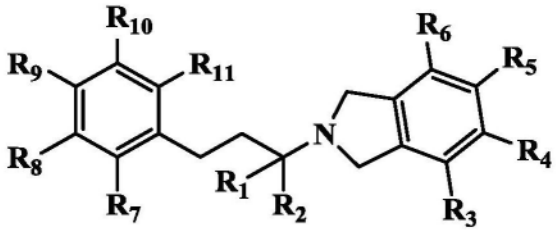
[0180] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代;

[0181] R^{1A}选自由下列组成的组:氢、烷基、苯基、或-CH=$C(CH_3)_2$;并且

[0182] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0183] 式I的化合物

[0184] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物选自式I的化合物:

[0185]  I

[0186] 或其药学上可接受的盐:

[0187] 其中:

[0188] R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基、或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0189] R_3、R_4、R_5、和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷

基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)、和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5、和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$、其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;

[0190] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;

[0191] 或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0192] R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)、和C(O)NH(C_1-C_4烷基),其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$;

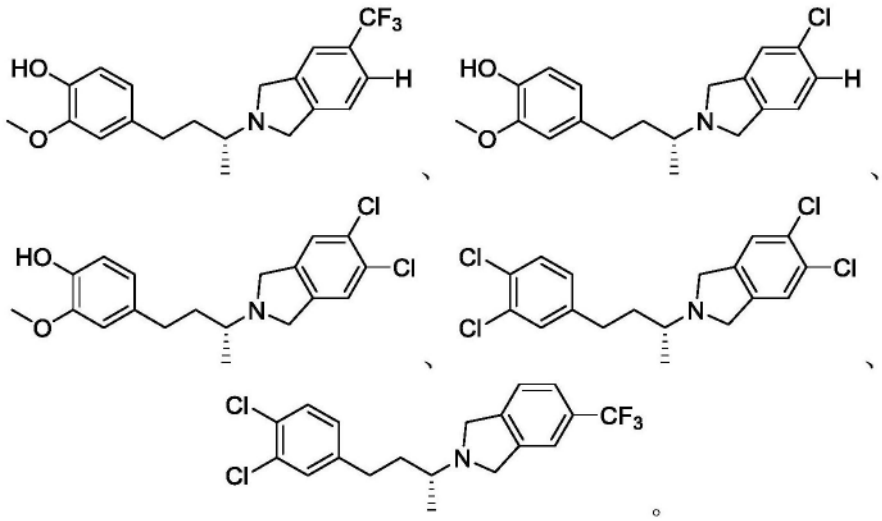
[0193] 或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0194] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;

[0195] 每个n独立地为0、1、或2;

[0196] 附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}不全为H;并且

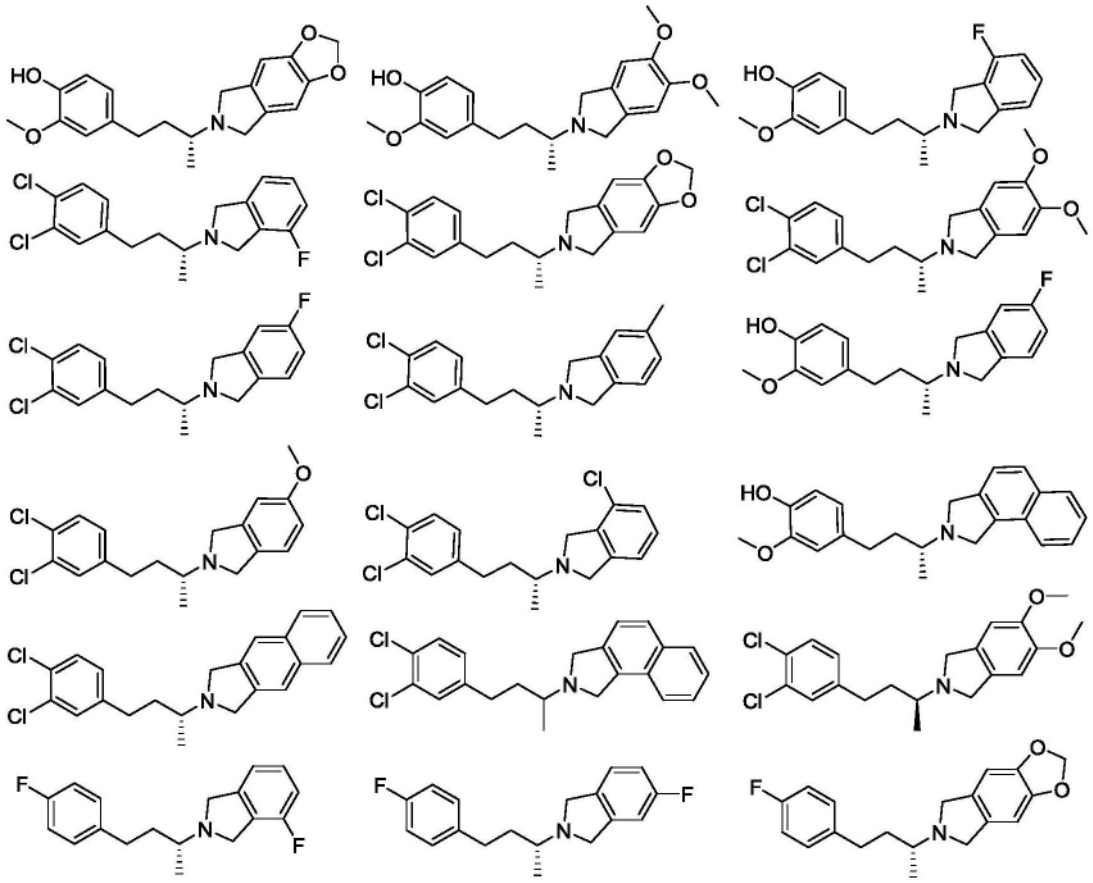
[0197] 附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:

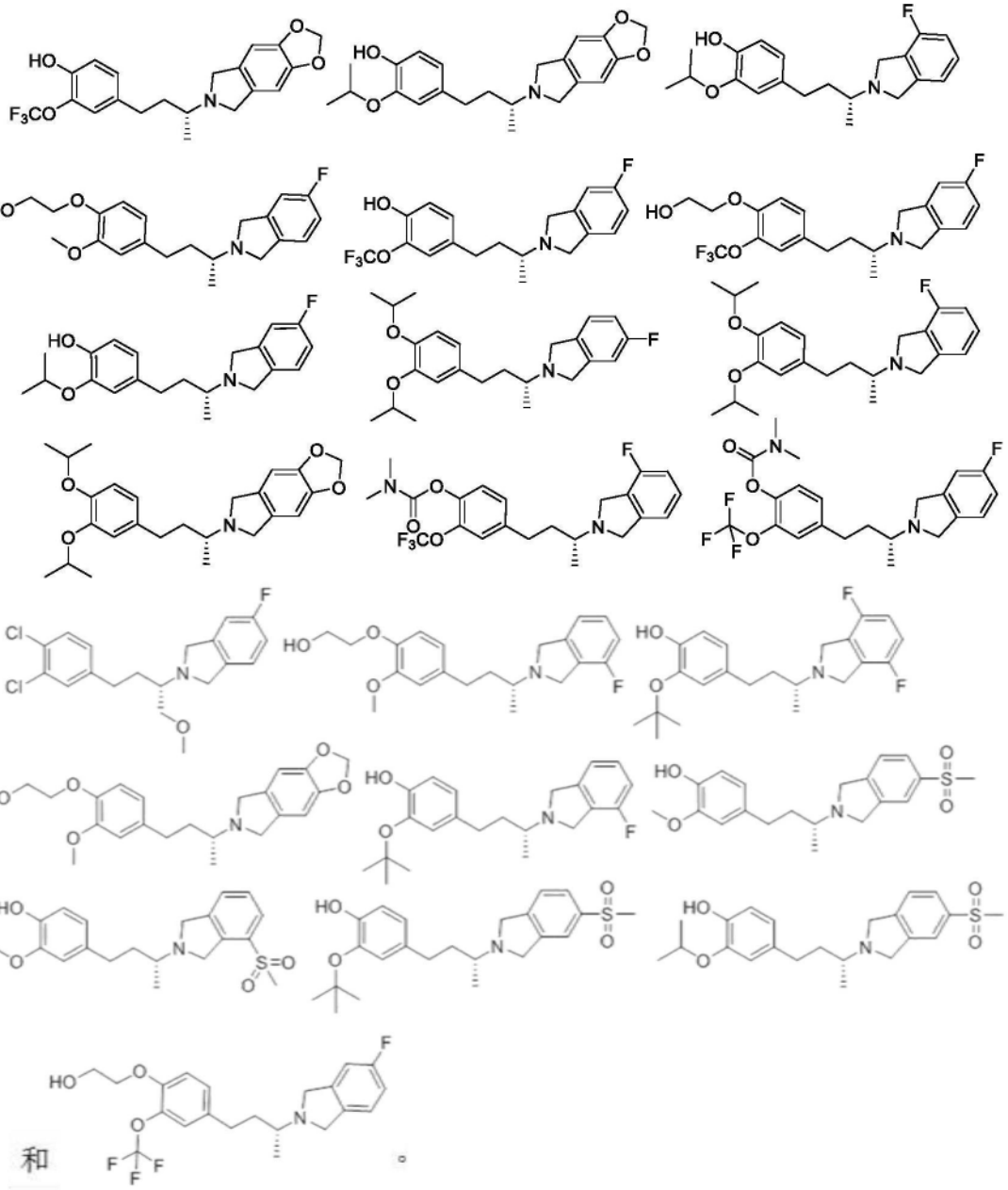
[0198] 

[0199] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物为式I的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R_1和R_2各自独立地选自H或CH_3；R_3、R_4、R_5、和R_6各自独立地选自由下列组成的组：H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、O(C_1-C_6烷基)、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、CF_3、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、CO_2R'、C(O)R'、OC(O)N(R')$_2$、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'；其中n＝0、1、或2；R'各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或可选地被取代的哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、或芳基，其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基；或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成5-元、或6-元的C_{3-7}环烷基、或芳基；或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起构成C_{3-7}环烷基、或5-、或6-元的芳基，或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；并且R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中的每个独立地选自H、OH、CH_3、CH_2CH_3、F、Cl、CF_3、OCF_3、C_1-C_6卤代烷基、OCH_3、O(C_1-C_6烷基)、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、烷基芳基、CO_2R'、CONR'$_2$、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、和C(O)NH(C_1-C_4烷基)；其中n＝0、1、或2；R'各自独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、或C_1-C_6烷氧基。

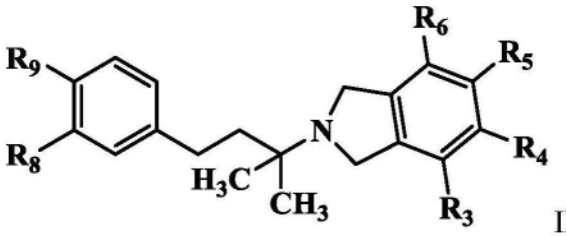
[0200] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物，用于本发明中的化合物为式I的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R_7、R_{10}、R_{11}各自为H；R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、S(O)$_n$R'、C(O)R'，其中n＝2，且R'选自CH_3、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基；R_8选自OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、或$OC(CH_3)_3$；并且R_9为OH。

[0201] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物，用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的式I的化合物、或其药学上可接受的盐：

[0202] 

[0203] 

[0204] 在另外的实施方案中，用于本发明中的化合物为式II的化合物、或其药学上可接受的盐：

[0205] 

II，

[0206] 其中R_3、R_4、R_5、和R_6各自独立地选自由下列组成的组：H、Cl、F、OH、CH_3、C_1-C_6烷基、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、OC_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、CO_2R'、$CONR'_2$、$NC(O)R'$、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、$C(O)R'$、$OC(O)N(R')_2$、或$C(O)NH(C_1$-C_4烷基)，其中n＝0、1、或2；且R'各自独立地为H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、$NH(C_1$-C_4烷基)、或

$NH(C_1-C_4烷基)_2$，其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基；

[0207] 或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成6-元芳基；或R_3和R_4连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成6-元芳基；或R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团；并且

[0208] R_8和R_9各自独立地选自由下列组成的组：H、Cl、F、OH、CH_3、C_1-C_6烷基、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(CO)R'、OC_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、CO_2R'、$CONR'_2$、NC(O)R'、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、$OC(O)N(R')_2$、或$C(O)NH(C_1-C_4烷基)$；

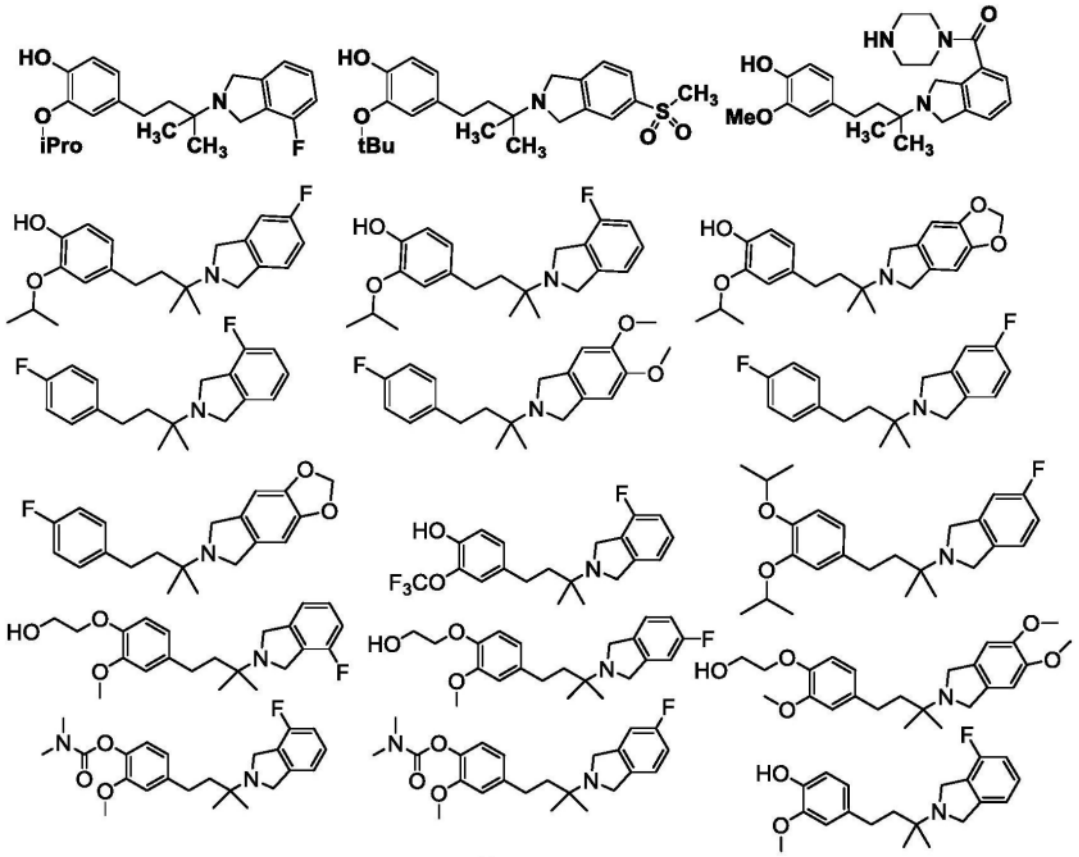
[0209] 或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团：OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基，并且R_9和R_{10}各自独立地选自键、C、N、S、和O；或R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团。

[0210] 在另外的实施方案中，用于本发明中的化合物为式II的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4、R_5和R_6中的至少一个不为H；且R_8和R_9中的至少一个不为H。

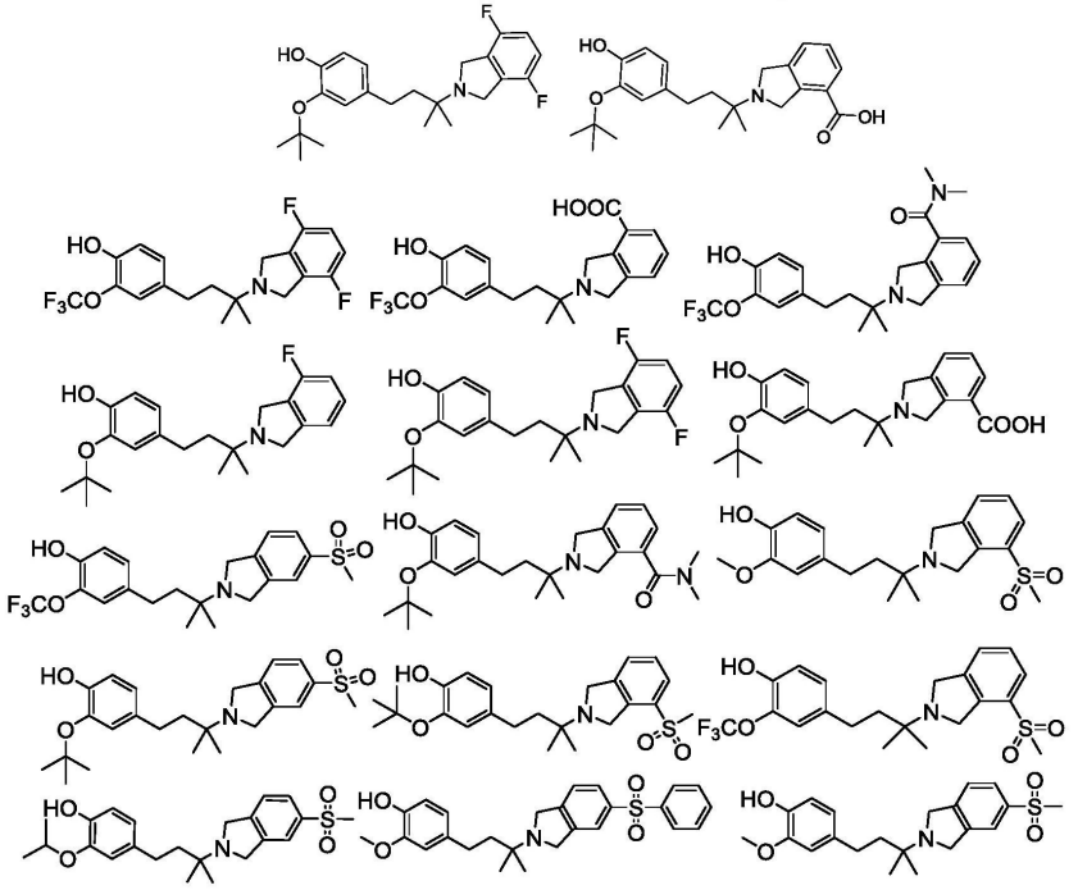
[0211] 在其他的实施方案中，用于本发明中的化合物为式II的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R_7、R_{10}、R_{11}各自为H；R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、$S(O)_nR'$、C(O)R'，其中n＝2，且R'选自CH_3、或可选地被取代的哌嗪-1-基、哌啶-1-基、或吗啉基，其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基；R_8选自OH、Cl、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、或$OC(CH_3)_3$；并且R_9为OH或Cl。

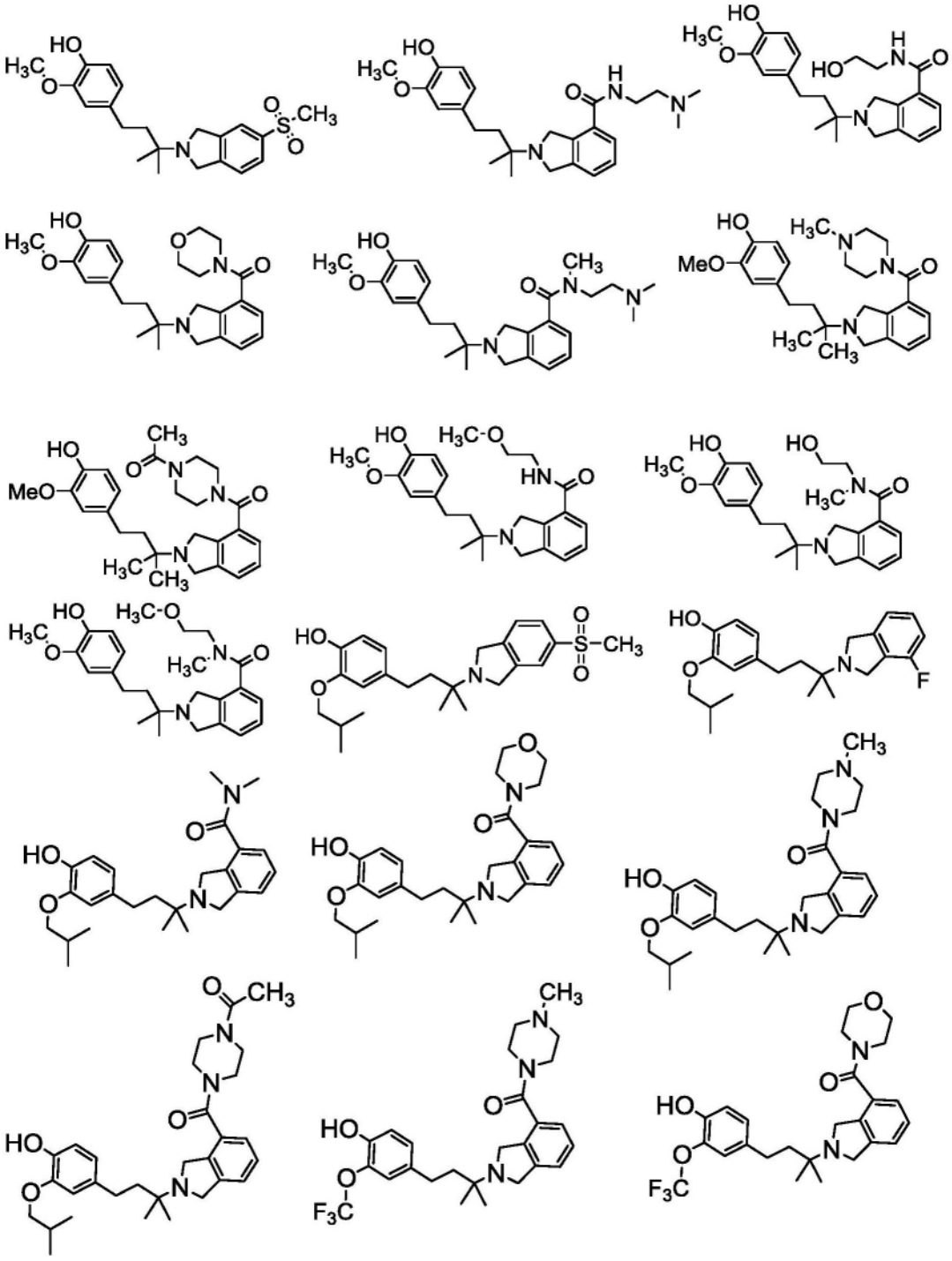
[0212] 在另外的实施方案中，用于本发明中的化合物为式II的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R_3和R_4各自独立地选自H、F、Cl、$S(O)_nR'$、C(O)R'，其中n＝2，且R'选自CH_3、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、或吗啉基；R_5和R_6各自为H；R_8选自OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、或$OC(CH_3)_3$；并且R_9为OH。

[0213] 在另外的实施方案中，用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐选自由下列组成的组：

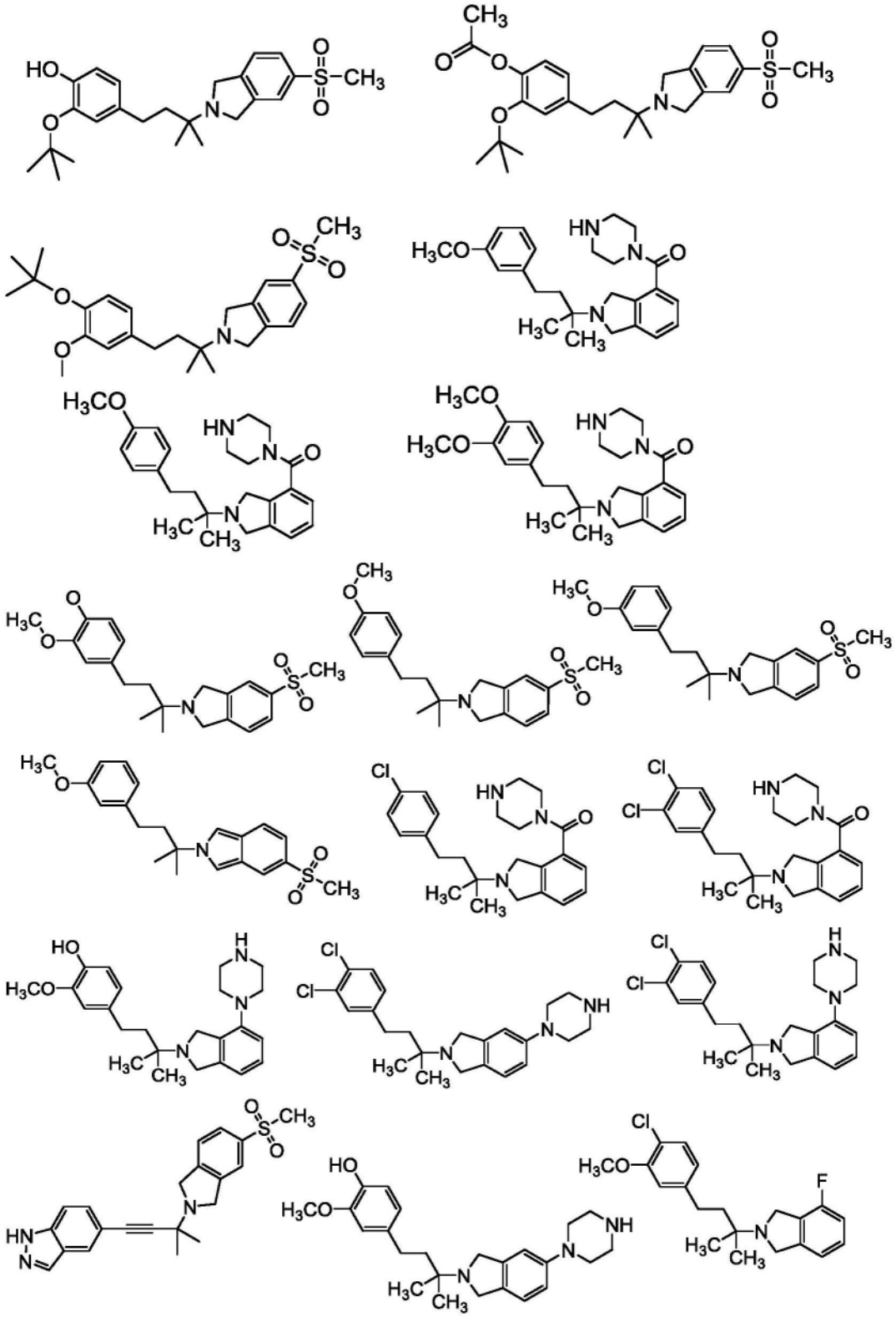


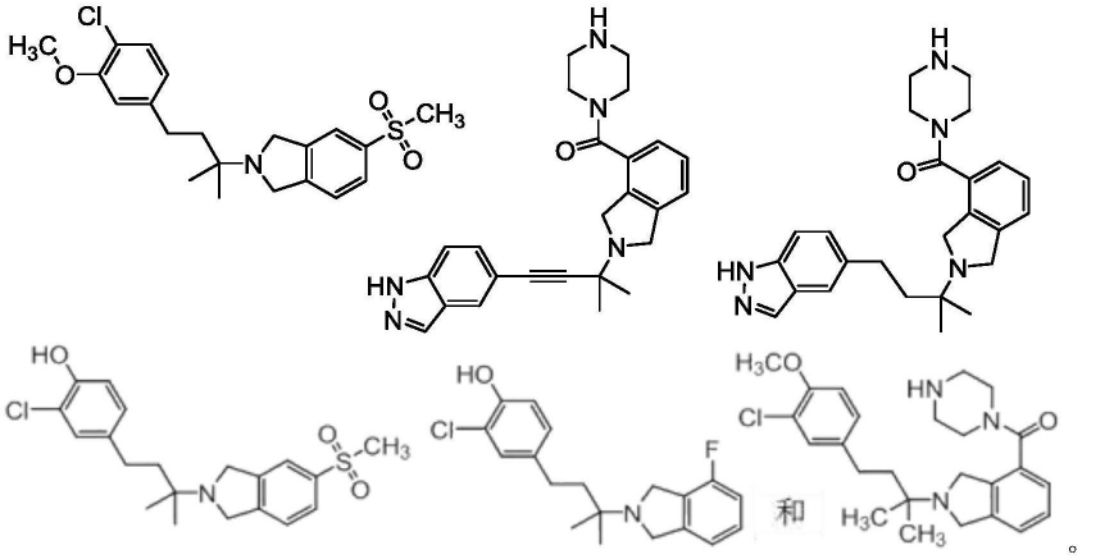
[0214]



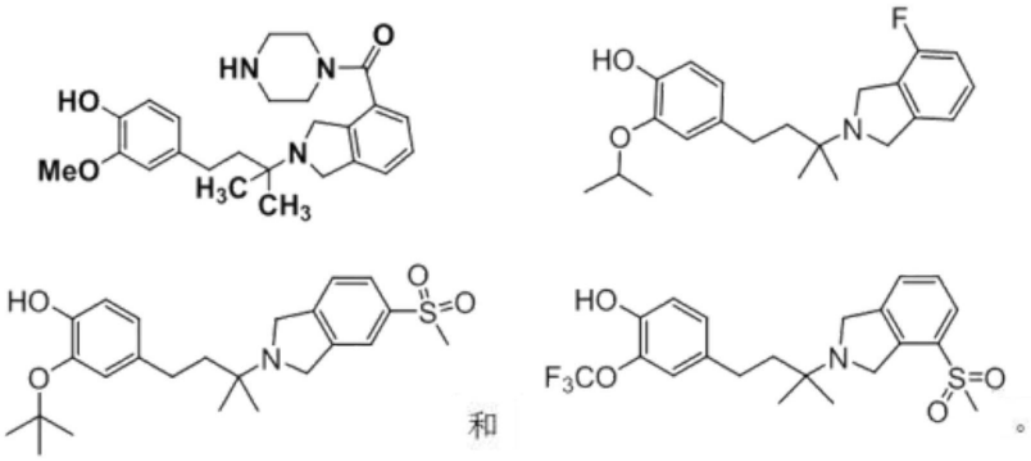
[0215] 

[0216]

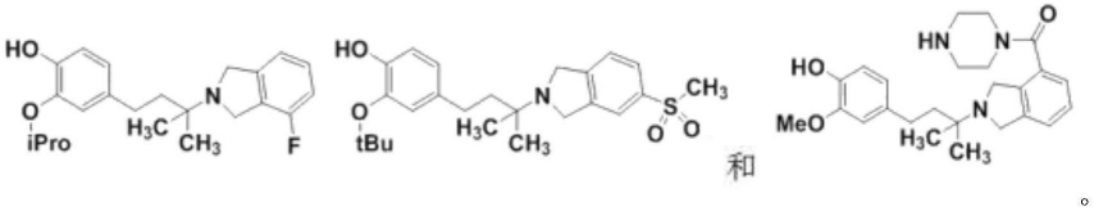


[0217] 

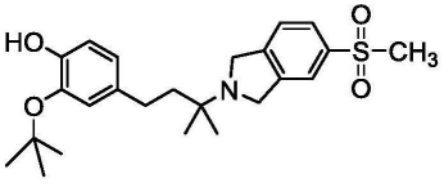
[0218] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐是选自由下列组成的组的化合物:

[0219] 

[0220] 在另外的实施方案中,用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐是选自由下列组成的组的化合物:

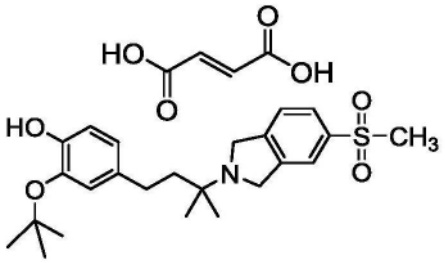
[0221] 

[0222] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为:

[0223] 

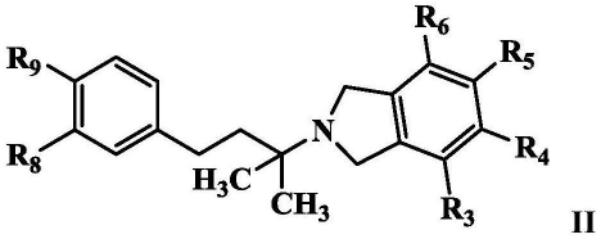
[0224] 或其药学上可接受的盐。

[0225] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为:

[0226] 

[0227] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物或其药学上可接受的盐为式I的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中的每个为如本文所限定的，附带条件是当R_1、R_3、R_6、R_7、R_{10}和R_{11}各自为H；R_2为CH_3；R_8为OCH_3或Cl；且R_9为OH或Cl时，R_4不为Cl或CF_3，且R_5不为Cl或CF_3。

[0228] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物为式II的化合物：

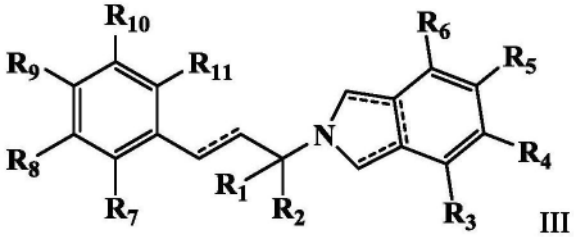
[0229] 

II

[0230] 或其药学上可接受的盐，

[0231] 其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_8、和R_9为如本文所限定的。

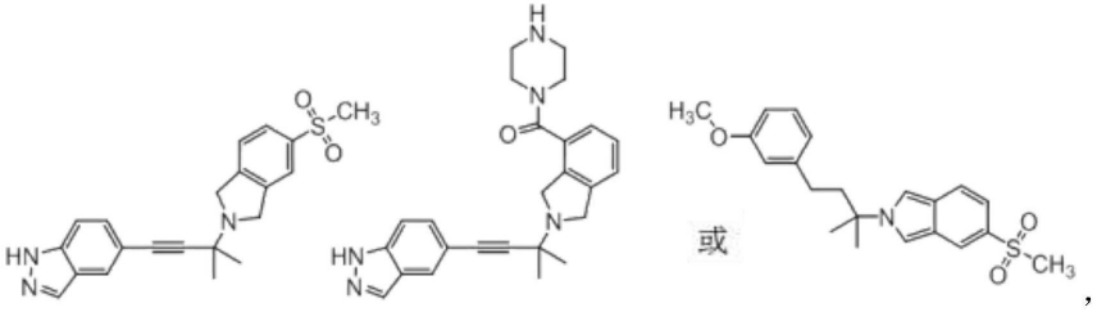
[0232] 在另一实施方案中，用于本发明中的化合物为式III的化合物：

[0233] 

III

[0234] 或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}和R_{11}如本文所提供的，且其中每个┄┄独立地选自单键、双键或三键。

[0235] 在一些方面，用于本发明中的化合物为根据选自由下列组成的组的式III的化合物：

[0236] 

[0237] 或其药学上可接受的盐。

[0238] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物的外消旋混合物或对映异构体，其中R_3、R_4、R_5、R_6、R_8、和R_9为如本文所描述的。

[0239] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9独立地选自OH、C_{1-6}烷氧基、和羟基C_{1-6}烷氧基。

[0240] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9独立地选自OH和NH(C_{1-4}烷基)。

[0241] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9独立地选自H、卤素、C_{1-6}卤代烷基、或C_{1-6}卤代烷氧基。

[0242] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9各自独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基且R_1和R_2各自独立地为C_{1-6}烷基。

[0243] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1和R_2各自为甲基。

[0244] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1和R_2中的一个为甲基且另一个为H。

[0245] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9各自独立地选自OH或C_{1-6}烷氧基且R_1和R_2各自独立地为甲基。

[0246] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9独立地选自H、卤素、和C_{1-6}卤代烷基且R_1和R_2各自为甲基。

[0247] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_8和R_9各自独立地选自H、卤素和C_{1-6}卤代烷基。

[0248] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_7和R_{11}各自为H。

[0249] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4、R_5、和R_6各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0250] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{1-6}烷氧基。

[0251] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4、R_5、和R_6各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$、C(O)OR'、$C(O)N(R')_2$、和C(O)R'；其中n＝2；R'各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或可选地被C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基取代的芳基、烷基芳基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、杂环烷基、和杂芳基。

[0252] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$、和C(O)R'；其中n＝2；R'各自独立地为CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、和吗啉-4-基。

[0253] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3、R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、$S(O)_nR'$、和C(O)R'；其中n＝2；R'各自独立地为CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、和吗啉-4-基；R_8和R_9各自独立地选自OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷氧基；并且R_1和R_2各自为甲基。

[0254] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3和R_4或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成6-元的环烷基、或杂环烷基、芳基或杂芳基环。

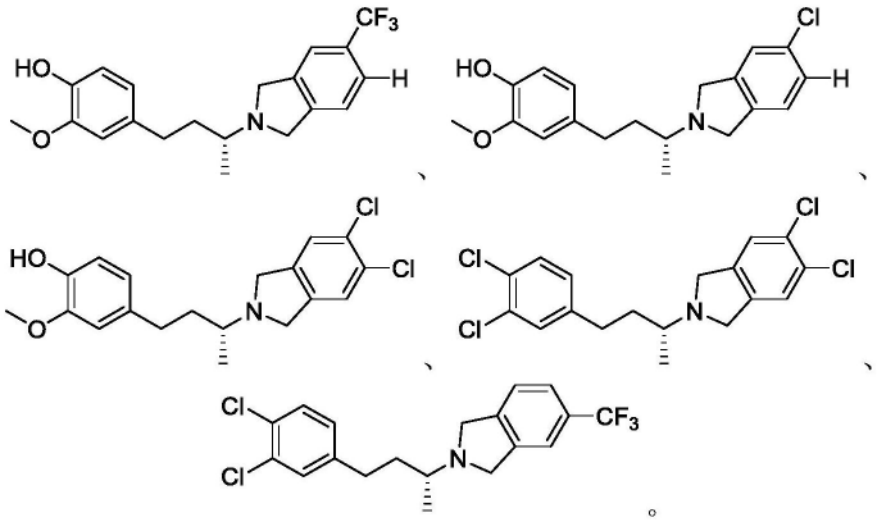
[0255] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3和R_4或R_4和R_5为O，并且连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团。

[0256] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^2和R^3独立地选自H、OH、卤素、C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}卤代烷基。

[0257] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式II的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_3和R_4独立地选自H、Cl、F、-OMe、-CF_3、S(O)$_n$R’、和C(O)R’；其中n＝2，且R’各自独立地为H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、和吗啉-4-基；R_8和R_9各自独立地选自OH和C_{1-6}烷氧基。

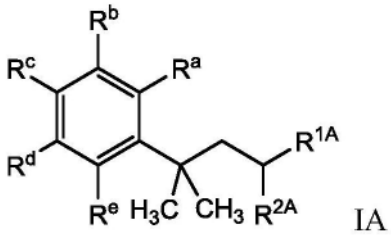
[0258] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^2和R^3独立地选自H、OH、Cl、F、-OMe和-CF_3；其中R^7和R^8各自独立地选自H和C_{1-6}烷基；其中R^9为H，且其中R^5和R^6各自独立地选自H和C_{1-6}卤代烷基。

[0259] 在一些实施方案中，根据本文所描述的任何实施方案的任何式I-III的化合物可能含有移除下列化合物中的一个或更多个的附带条款：

[0260] 

[0261] 式IA的化合物

[0262] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物

[0263] 

IA

[0264] 或其药学上可接受的盐：

[0265] 其中：

[0266] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组：H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-OC$(CH_3)_3$、O-CH$(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代；

[0267] R^{1A}选自由下列组成的组：氢、烷基、苯基、或-CH＝C$(CH_3)_2$；并且

[0268] R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0269] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中取代基R^a、R^b、

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

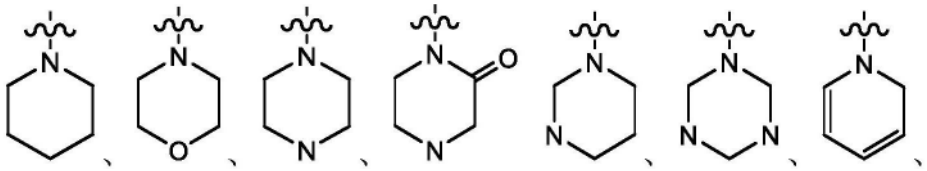
[0270] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、Cl、F、和CF_3。

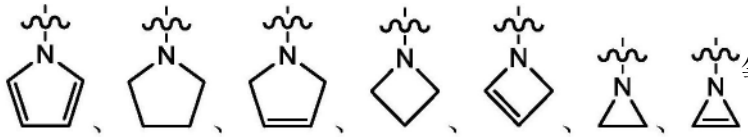
[0271] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代;

[0272] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代。

[0273] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中取代基R^a、R^b、R^d和R^e中的每个独立地为H;且R^c选自由下列组成的组:H、Cl、F、和CF_3。

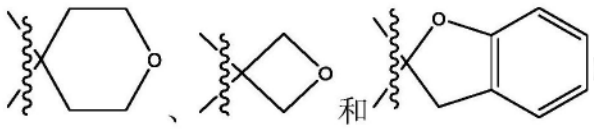
[0274] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是任何环中含有氮的杂环烷基或杂芳基,其通过氮原子与式IA的脂肪族链结合。在一些实施方案中,例如,R^{2A}是选自下列的可选地被取代的环状氨基基团:

[0275] 

[0276] 等,

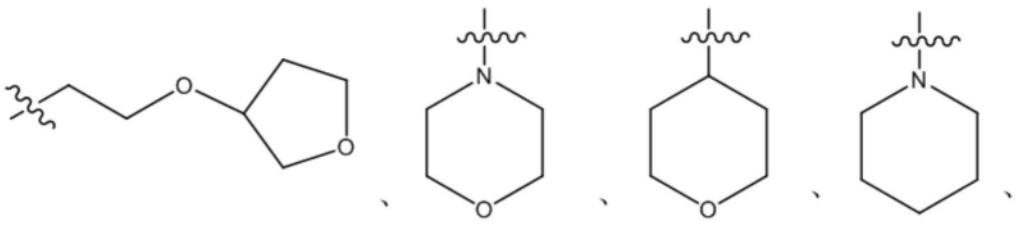
[0277] 其中每个含氮杂环烷基或含氮杂芳基可以可选地用一个或更多个选自下列的取代基取代:羟基、卤素、CF_3、烷氧基、芳氧基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、被取代的或未被取代的C_3-C_{10}环烷基或杂环烷基。

[0278] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}选自由下列组成的组:可选地被取代的氮杂环丙基、可选地被取代的吡咯烷基、可选地被取代的咪唑烷基、可选地被取代的哌啶基、可选地被取代的哌嗪基、可选地被取代的氧代哌嗪基、和可选地被取代的吗啉基。

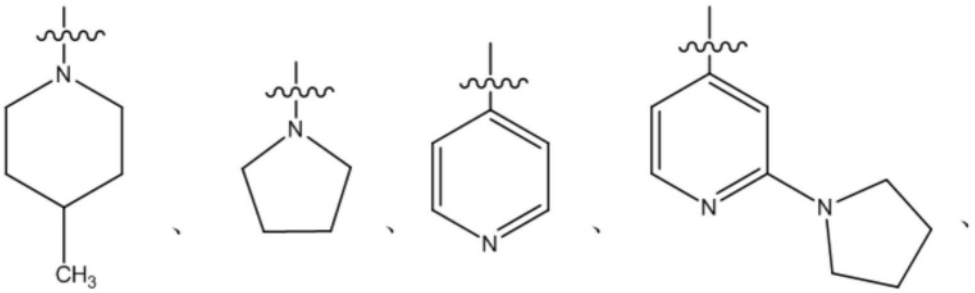
[0279] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中当R^{2A}被取代的环状氨基时,用选自下列的基团代替环状氨基基团中的氢原子中的一个或更多个:烷酰基、烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、芳酰基(aryloyl)、环烷酰基、-OC(O)$NCH(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基、和CF_3。在一些实施方案中,用选自  和 的化合物代替环状氨基基团的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物。

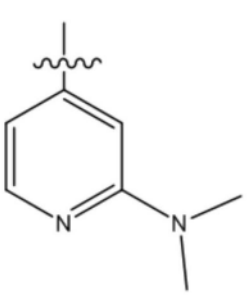
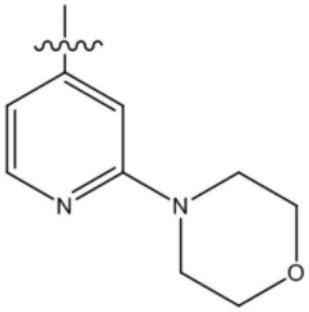
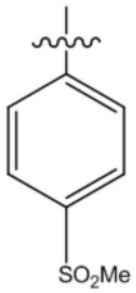
[0280] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是吡咯烷基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的吡咯烷基，取代基选自由烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、羟基、和羟烷基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的吡咯烷基，单个取代基选自由烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、羟基、和羟烷基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的吡咯烷基，单个取代基选自由羟基、羟甲基、甲氧基甲基、甲氧基羰基和甲基组成的组。

[0281] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是哌啶基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的哌啶基，一个或更多个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由甲基、异丙基、异丁基、CF_3、羟甲基、羟乙基、(异丙氧基)乙基、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、-$(CH_2)_3OCH_3$、-C(O)OMe、-C(O)OEt、羟基、甲氧基、异丙氧基、苯基氧基、F、乙氧基、苯基、

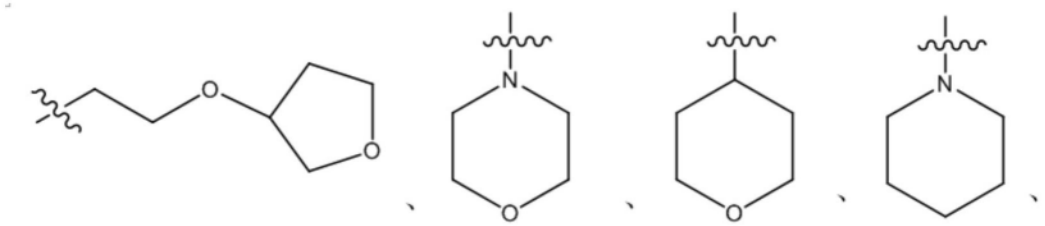


[0282]

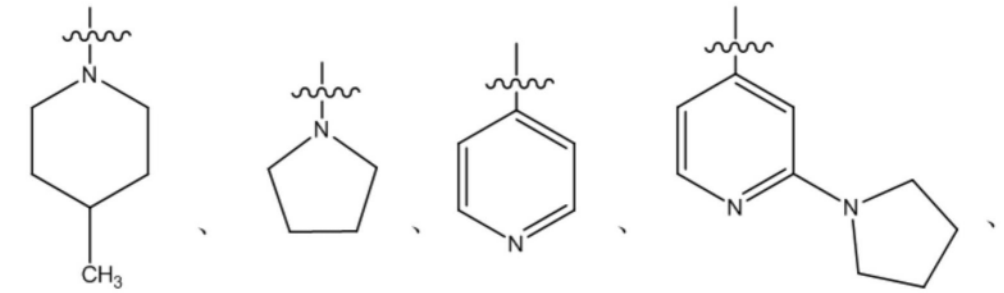



、
和

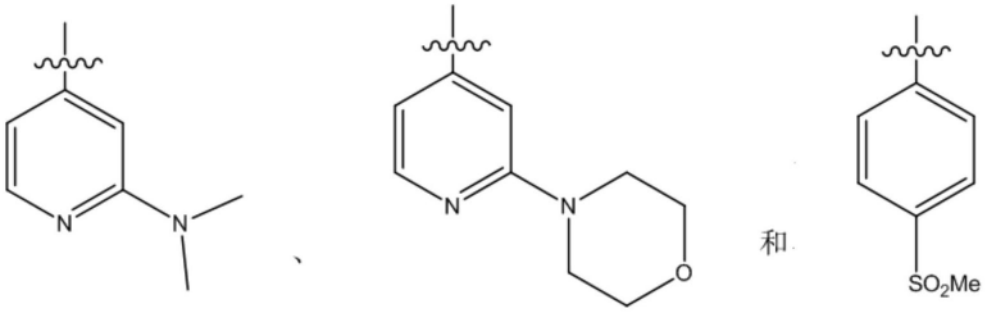
组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由烷氧基、烷氧基烷基、(烷氧基)烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳氧基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、(N,N-二甲基氨基)吡啶基、卤素、杂环基、(杂环基)烷氧基烷基、羟基、羟烷基、甲基哌啶基、甲基磺酰基苯基、吗啉基吡啶基、全氟烷基、苯基、哌啶基、吡咯烷基吡啶基、四氢吡喃基和CF_3组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用单个取代基取代的被取代的哌啶基，单个取代基选自由甲基、异丙基、异丁基、CF_3、羟甲基、羟乙基、(异丙氧基)乙基、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、-$(CH_2)_3OCH_3$、-C(O)OMe、-C(O)OEt、羟基、甲氧基、异丙氧基、苯基氧基、F、乙氧基、苯基、



[0283]

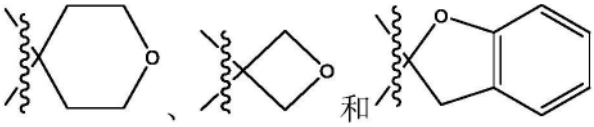
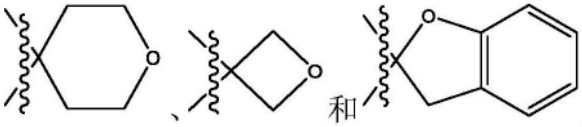


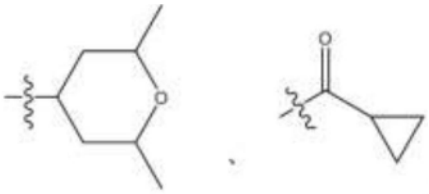
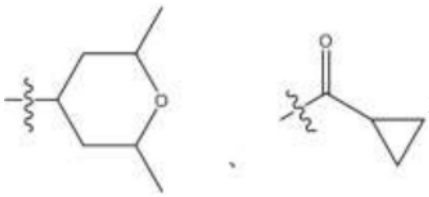
[0284]



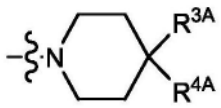
组成的组。

[0285] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的相同碳上用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代基基团独立地选自由烷氧基烷基、烷基、-OC(O)NCH$(CH_3)_2$、羟基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在哌啶基的4号位处用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代

基基团独立地选自由烷氧基烷基、烷基、-OC(O)NCH(CH$_3$)$_2$、羟基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是哌啶基或者在4号位处用两个取代基基团取代的被取代的哌啶基，两个取代基基团选自由羟基和甲基；羟基和乙基；羟基和-(CH$_2$)$_2$OCH$_3$；羟基和苯基；甲基和苯基；甲基和-OC(O)NCH(CH$_3$)$_2$；以及丁基和-OC(O)NCH(CH$_3$)$_2$组成的组。在一些实施方案中，用选自的化合物代替哌啶基的相同碳上的两个氢原子以形成螺环化合物。在一些实施方案中，用选自的化合物代替在哌啶基的4号位处的两个氢原子以形成螺环化合物。

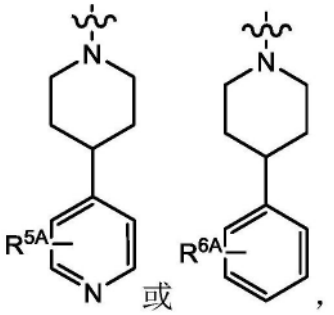
[0286] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是哌嗪基或者用一个或更多个取代基取代的被取代的哌嗪基，一个或更多个取代基选自由烷酰基、烷氧基羰基、芳酰基、环烷酰基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、杂环基、甲基磺酰基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由烷酰基、烷氧基羰基、芳酰基、环烷酰基、(N,N-二甲基氨基)磺酰基、杂环基、甲基磺酰基和苯基组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由-C(O)OC(CH$_3$)$_3$、-C(O)OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-C(O)OCH$_2$CH$_3$、-C(O)OCH$_3$、苯基、-C(O)CH$_3$、-C(O)Ph、-SO$_2$Me、-SO$_2$N(CH$_3$)$_2$、组成的组。在一些实施方案中，R^{2A}是在4号位处用单个取代基取代的被取代的哌嗪基，单个取代基选自由-C(O)OC(CH$_3$)$_3$、-C(O)OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-C(O)OCH$_2$CH$_3$、-C(O)OCH$_3$、苯基、-C(O)CH$_3$、-C(O)Ph、-SO$_2$Me、-SO$_2$N(CH$_3$)$_2$、组成的组。

[0287] 在某些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是下式的被取代的哌啶基：

[0288] 

[0289] 其中R^{3A}是氢或C$_1$-C$_8$烷基，并且R^{4A}是氢、羟基、卤族元素、CF$_3$、烷氧基、芳氧基、可选地被取代的C$_1$-C$_{10}$烷基、可选地被取代的C$_5$-C$_{10}$芳基、可选地被取代的C$_3$-C$_{10}$杂芳基、可选地被取代的C$_3$-C$_{10}$环烷基或可选地被取代的C$_3$-C$_{10}$杂环烷基。

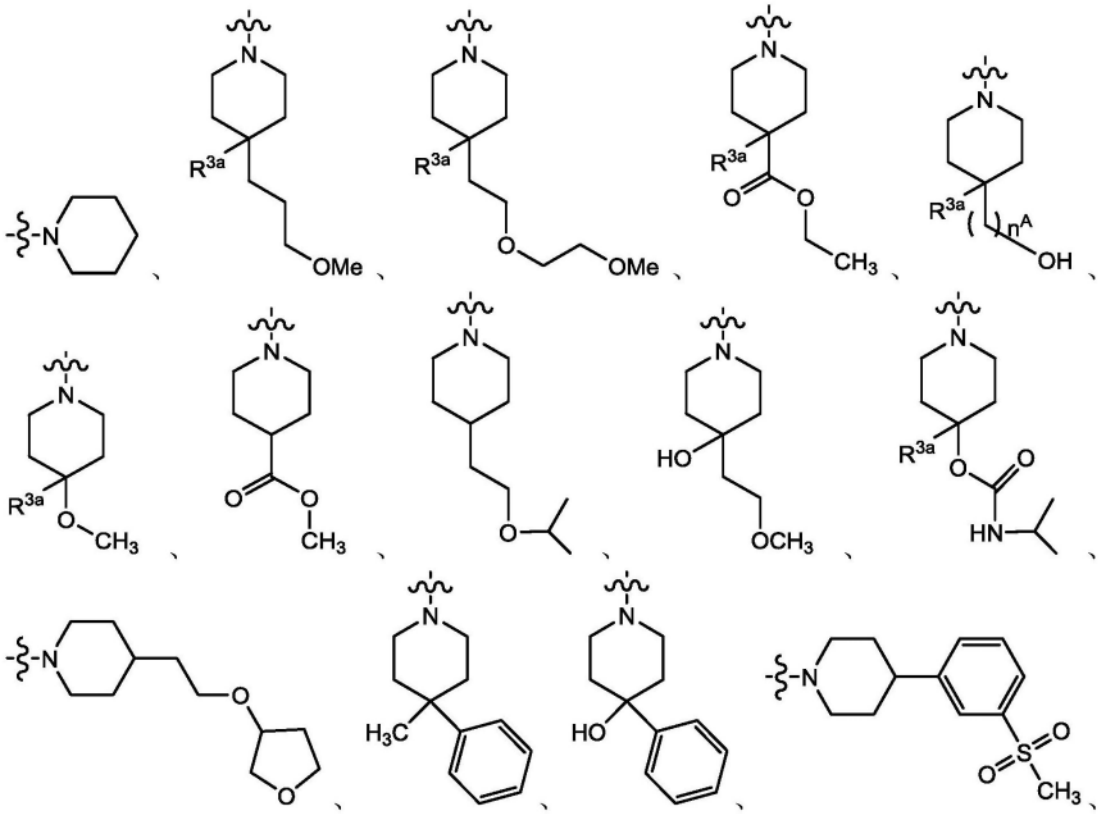
[0290] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

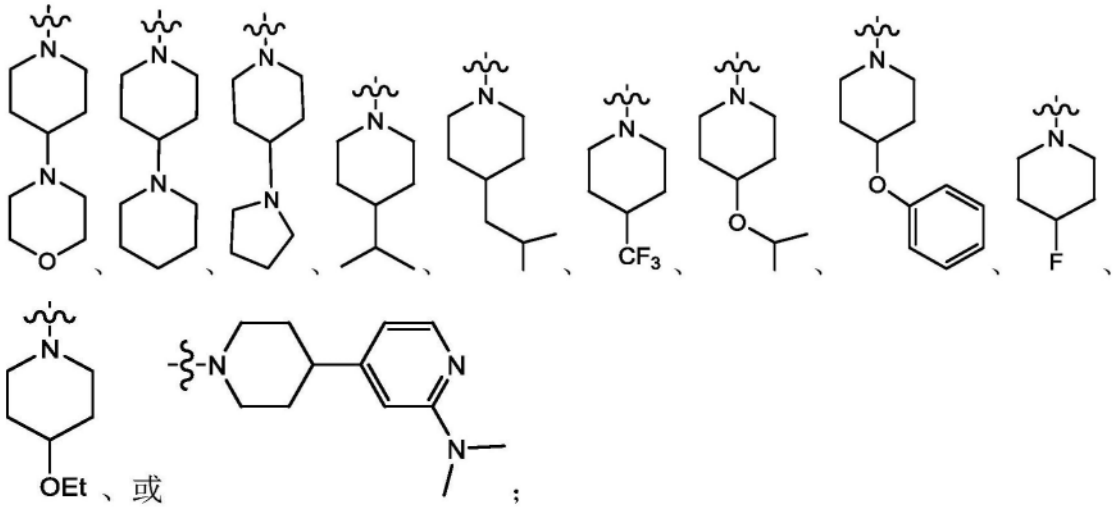
[0291] 

，

[0292] 其中R^{5A}和R^{6A}中的每个独立地是氢、羟基、磺酰基、二烷基氨基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{5A}是氢、二烷基氨基或C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中，R^{5A}是氢、二烷基氨基、吡咯烷基或吗啉基。在一些实施方案中，R^{6A}是磺酰基。在一些实施方案中，R^{6A}是甲基磺酰基。

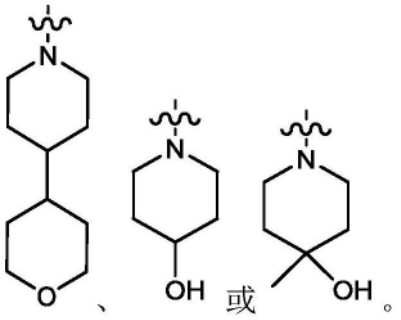
[0293] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

[0294] 

[0295] 

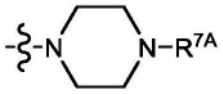
[0296] 其中R^{3a}选自由氢和C_1-C_8烷基组成的组;并且n^A是选自0、1和2的整数。

[0297] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

[0298] 

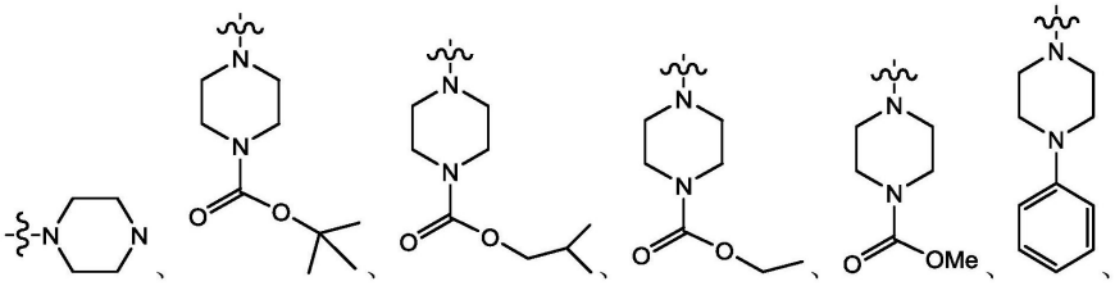
[0299] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是可选地被取代的吗啉基。在一些实施方案中,R^{2A}是吗啉基。

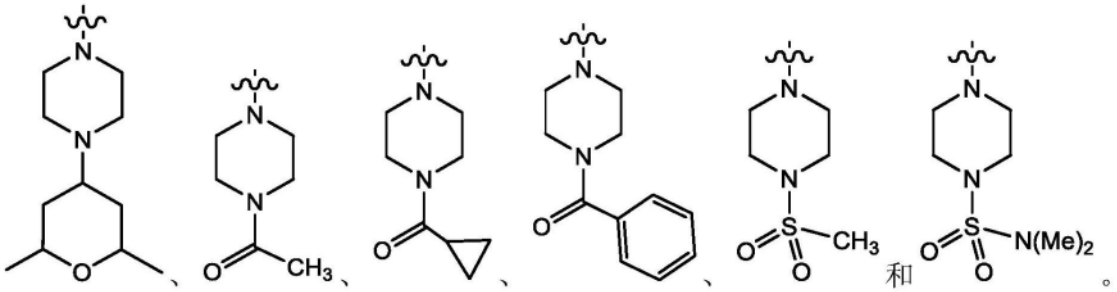
[0300] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是下式的可选地被取代的哌嗪基:

[0301] 

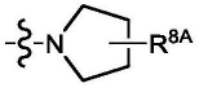
[0302] 其中R^7是氢、羟基、磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、苯甲酰基、环烷基羰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中,R^{7A}是磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷氧基羰基、酰基、苯甲酰基、环烷基羰基、C_5-C_{10}芳基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。

[0303] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是:

[0304] 

[0305] 

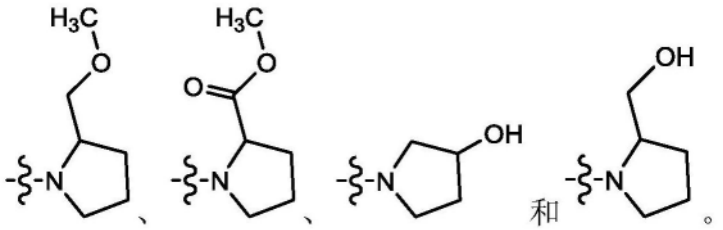
[0306] 在各种实施方案中,用于本发明中的化合物包括式IA的化合物,其中R^{2A}是可选地被取代的吡咯烷基:

[0307] 

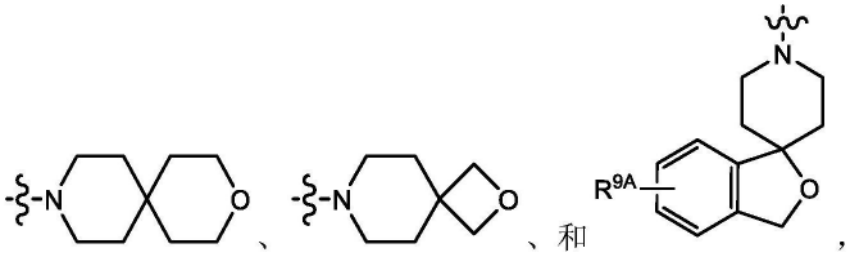
[0308] 其中R^{8A}是氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳

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

[0309] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

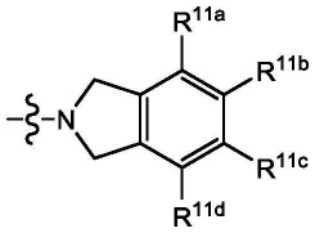
[0310] 

[0311] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是可选地被取代的二环状环或可选地被取代的稠环。例如，在一些实施方案中，R^{2A}选自由下列组成的组：

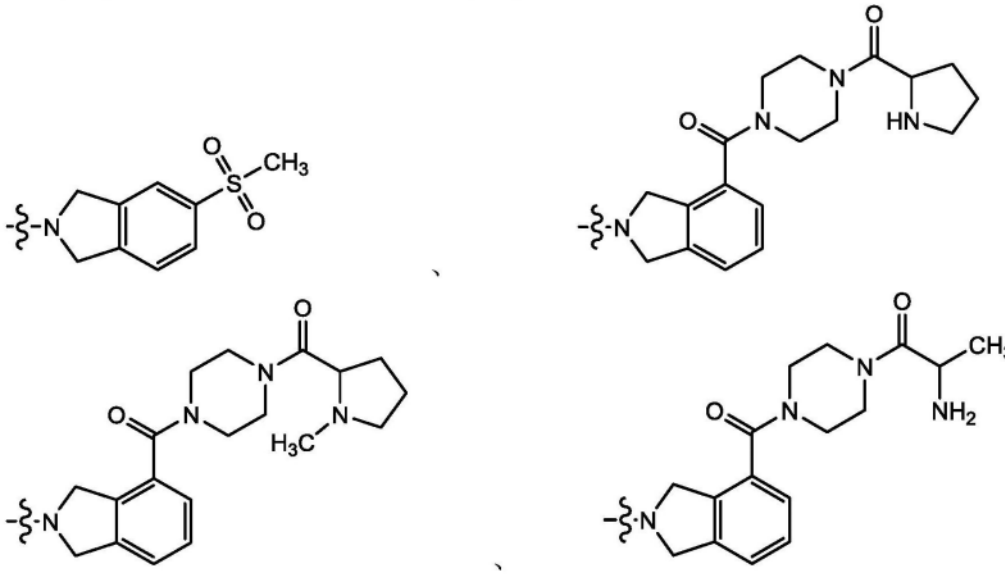
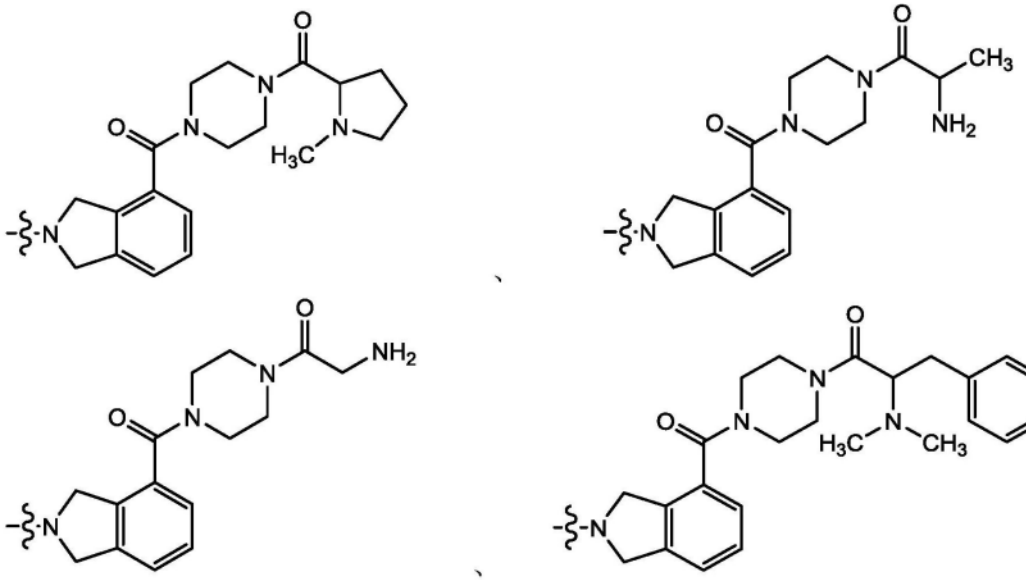
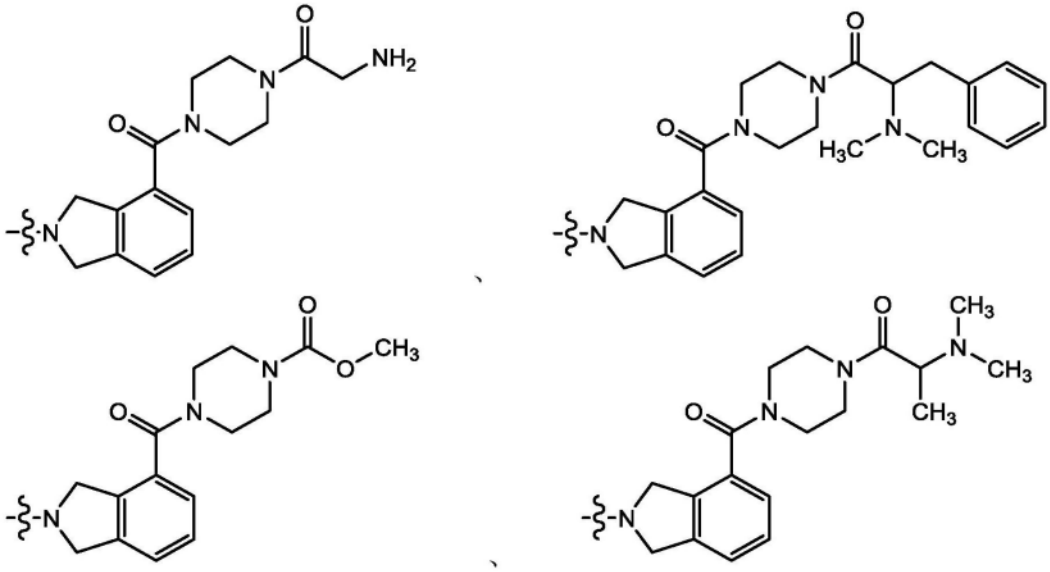
[0312] 

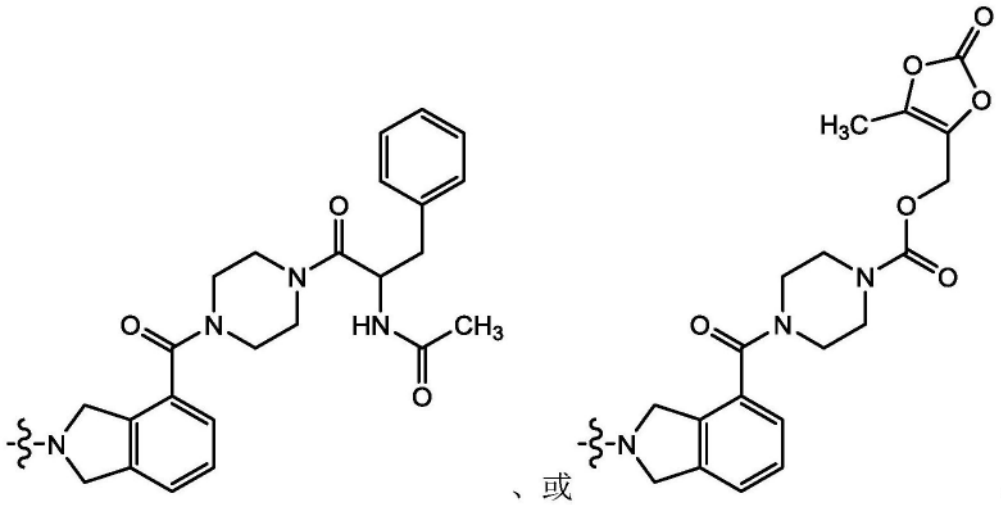
[0313] 其中R^{9A}是氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。

[0314] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物包括式IA的化合物，其中R^{2A}是：

[0315] 

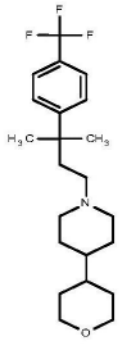
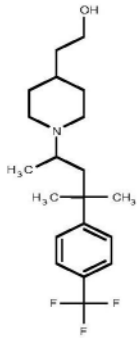
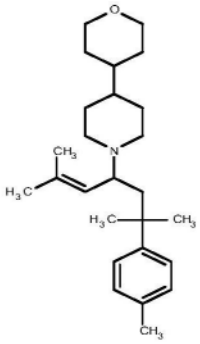
[0316] 其中R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、和R^{11d}中的每个独立地选自氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在特定实施方案中，R^{2A}是：

[0317] 



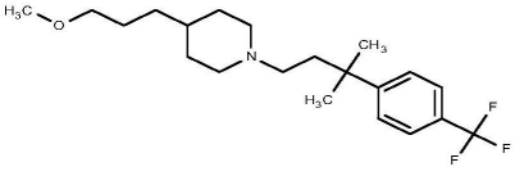
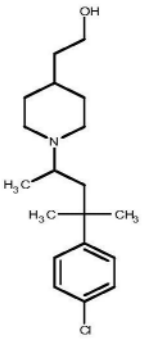
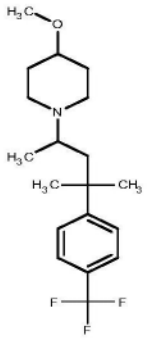
[0318] 
、或

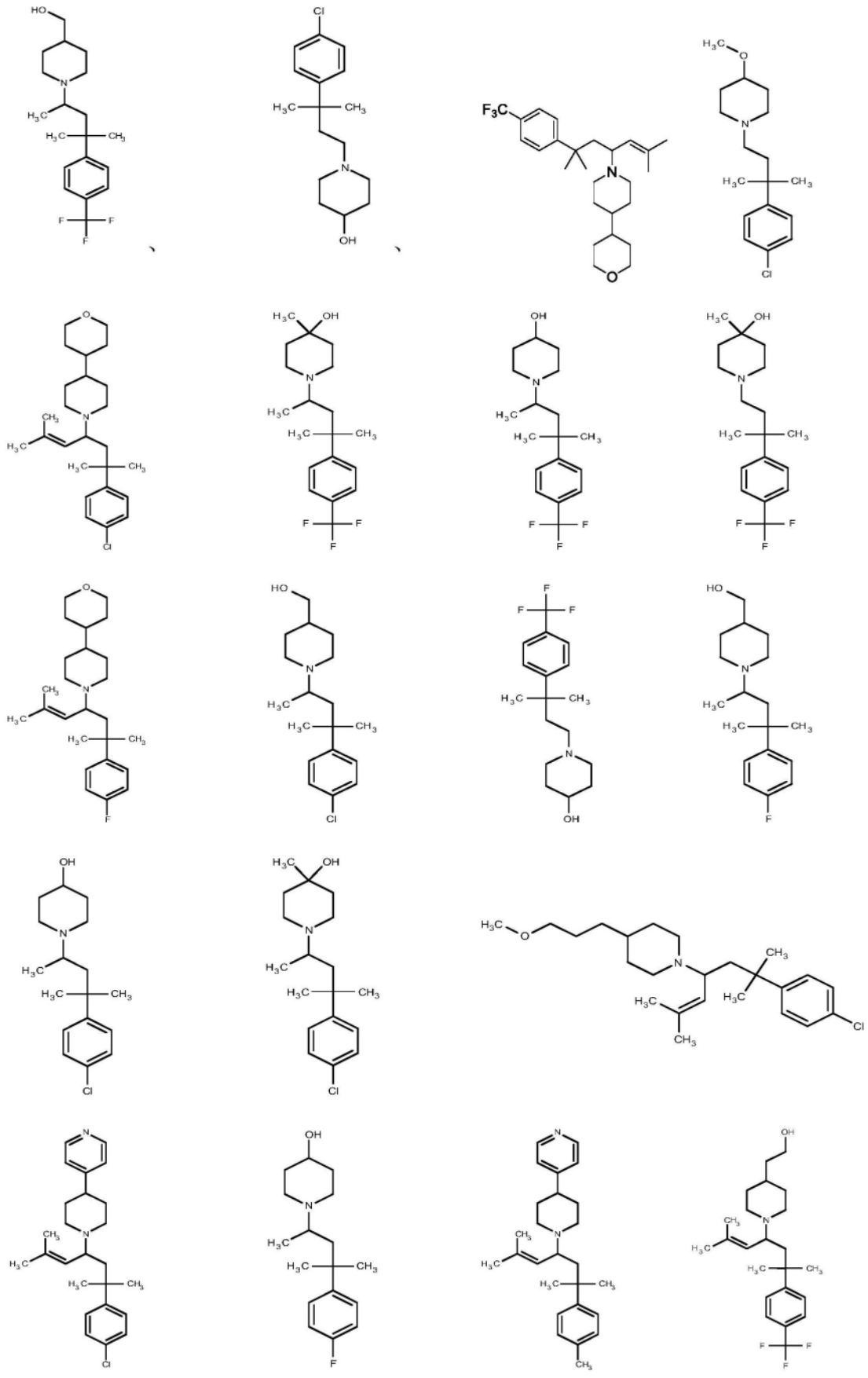
[0319] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物为式IA的化合物，其中每个R^a、R^b、R^c、R^d和R^e选自针对R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个的本文公开的任何实施方案；R^{1A}选自针对R^{1A}的本文公开的任何实施方案；并且R^{2A}选自针对R^{2A}的本文公开的任何实施方案。

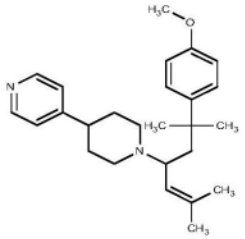
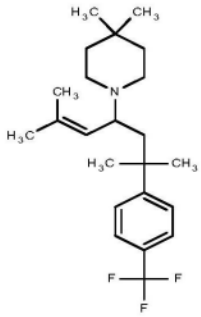
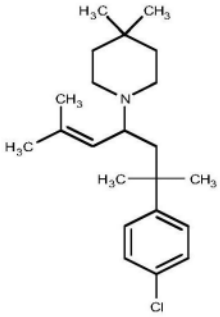
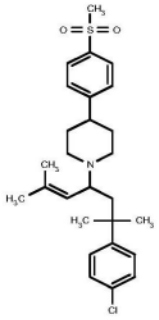
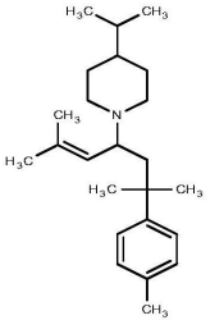
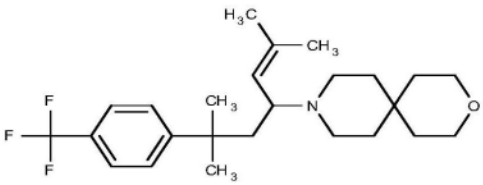
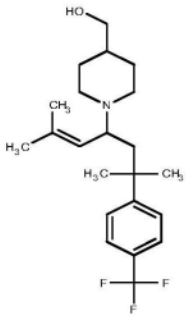
[0320] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

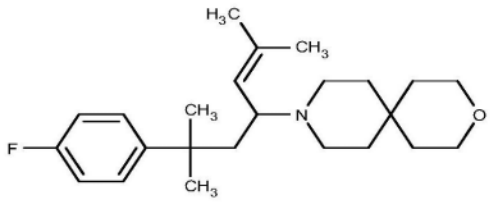
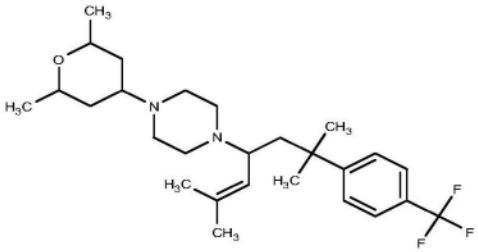
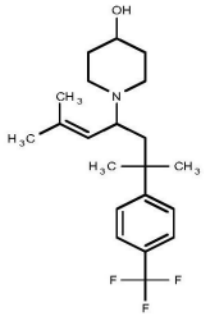
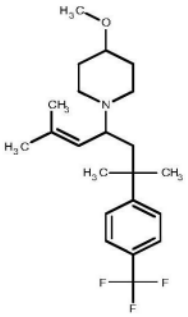
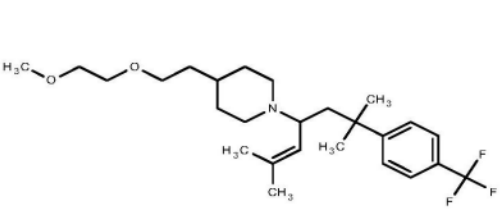
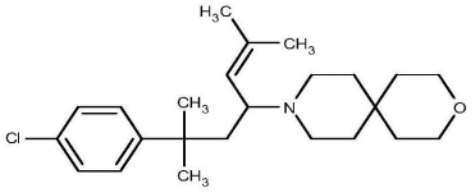
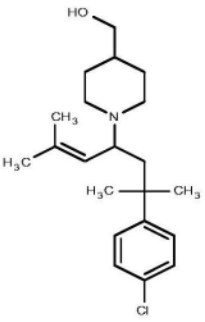
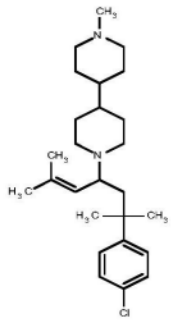
[0321]

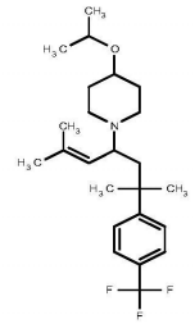
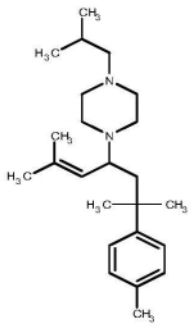
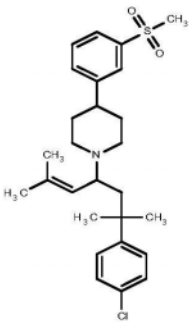
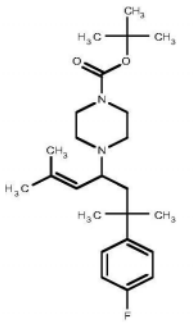
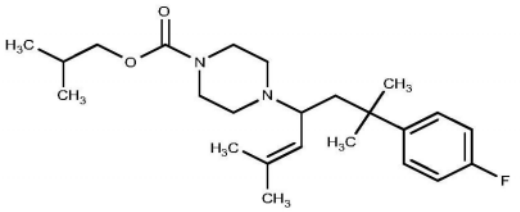
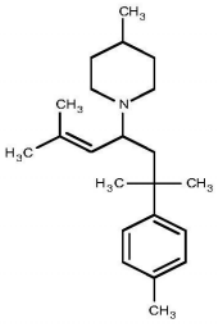
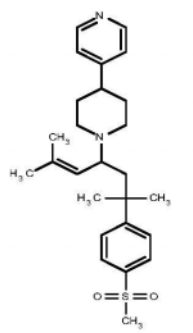




[0322] 

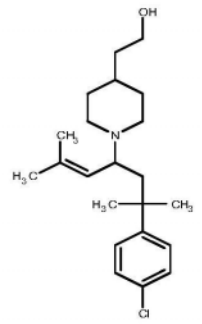
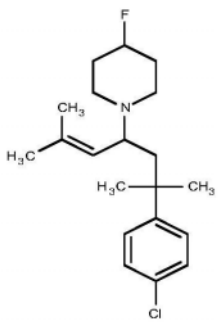
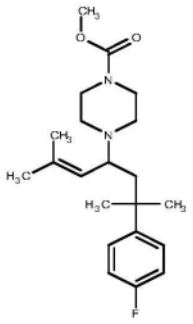
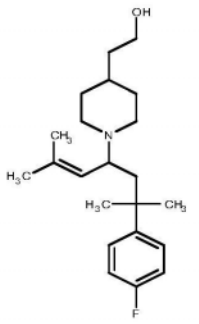
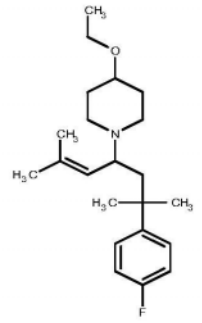
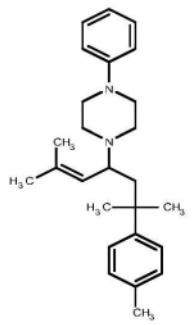
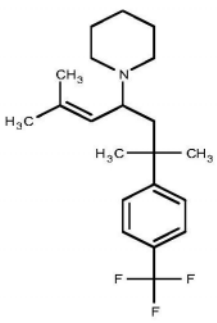
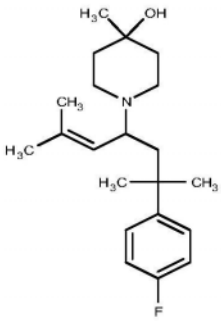








[0323]

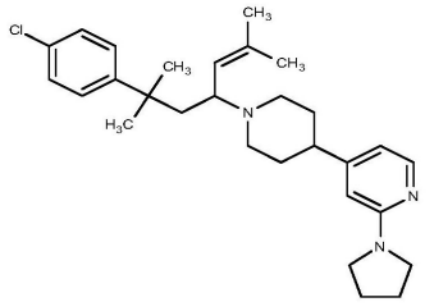
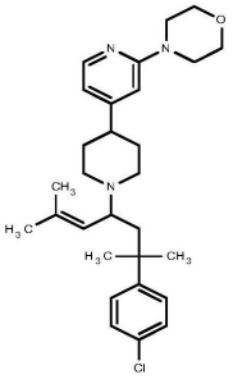
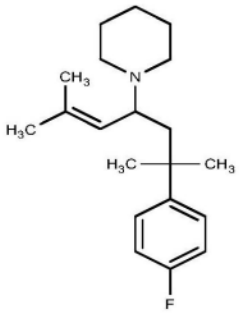
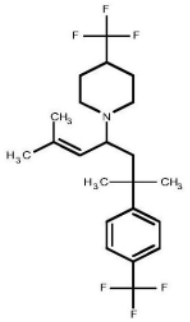
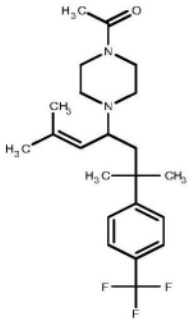
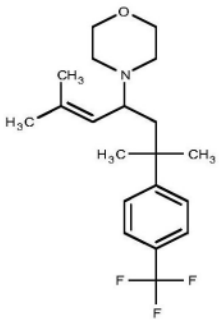
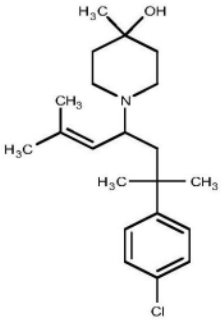
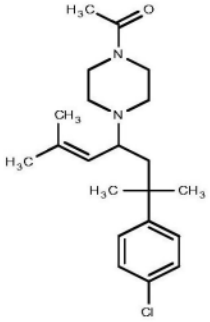
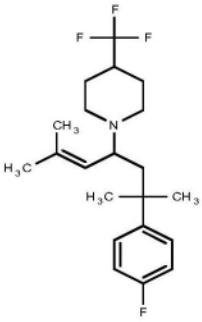
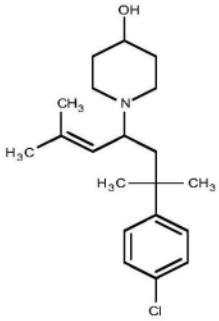
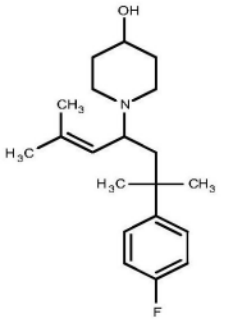
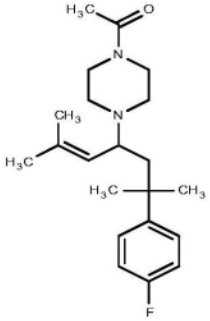
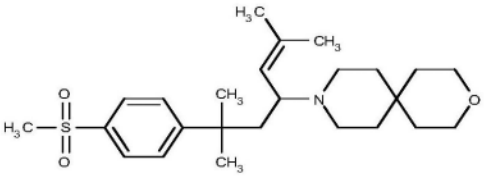









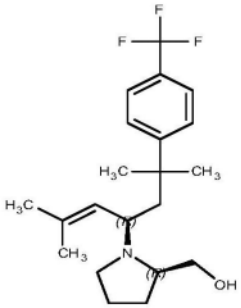








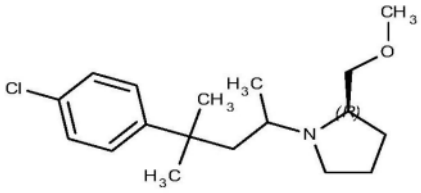
[0324]

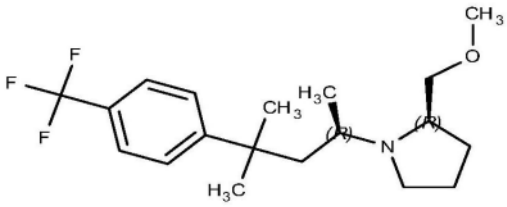









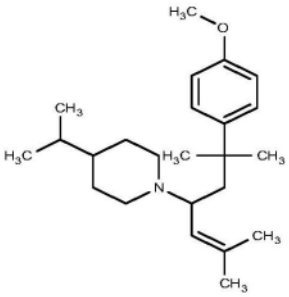
[0325]

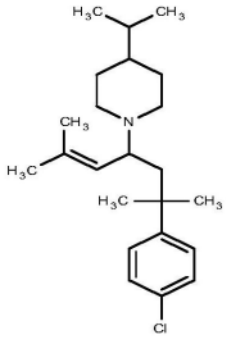


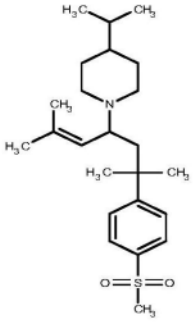


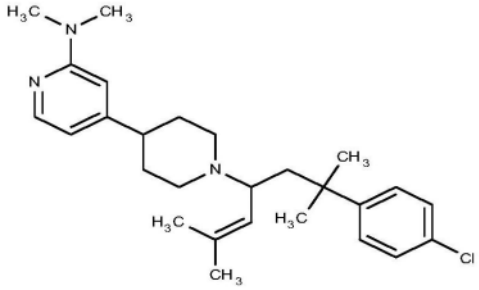


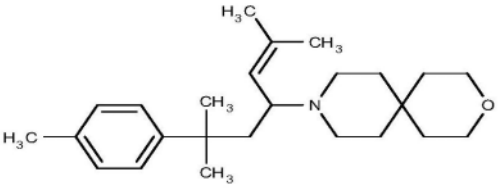


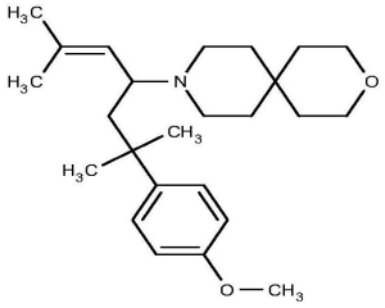
[0326]

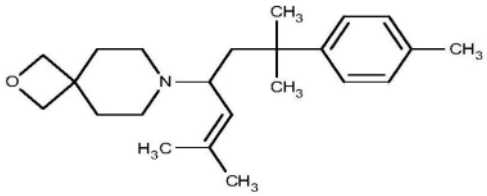


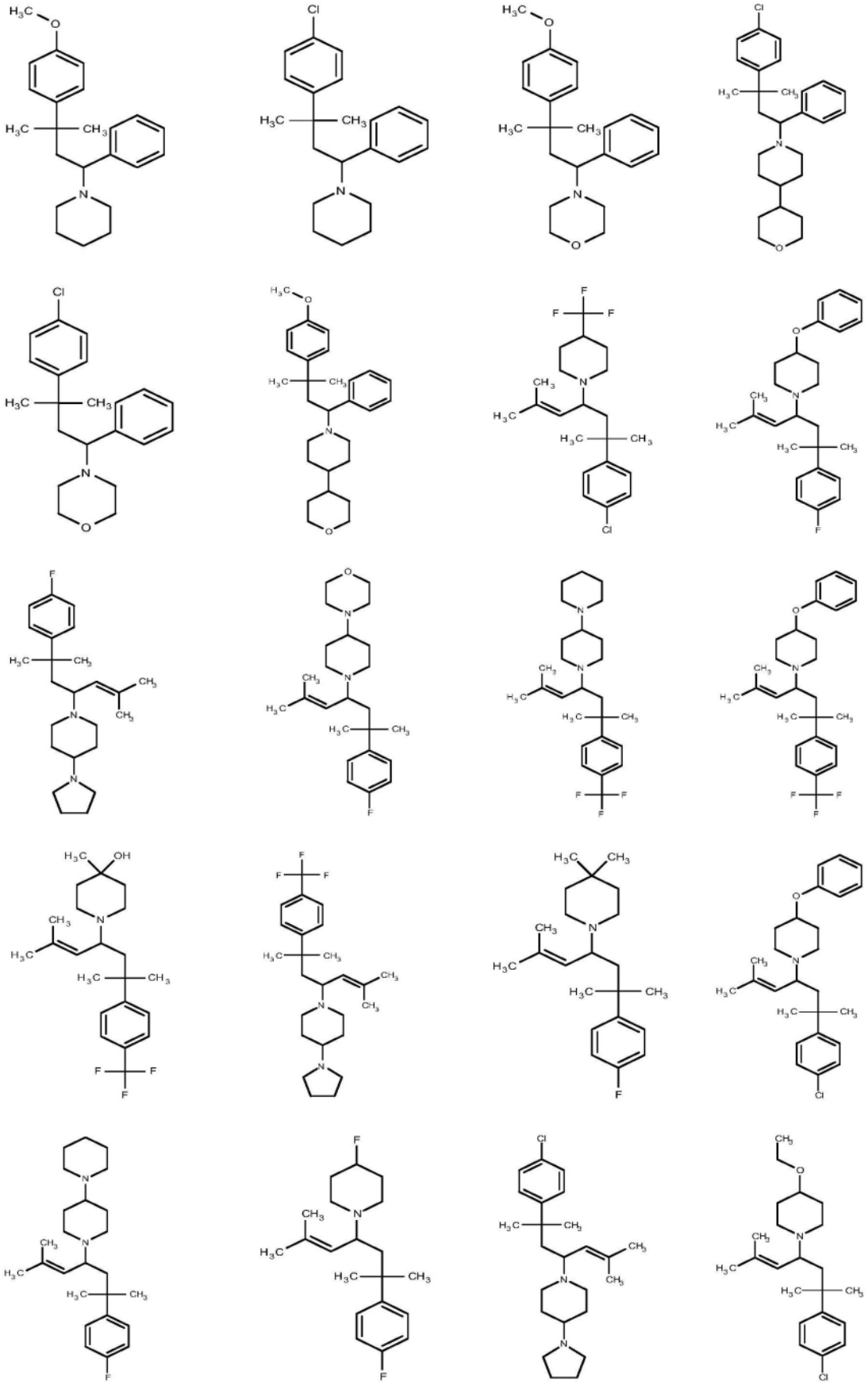




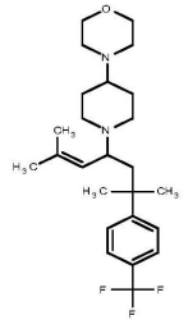
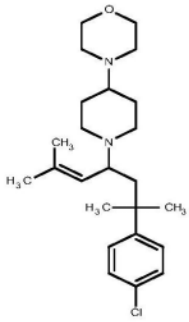
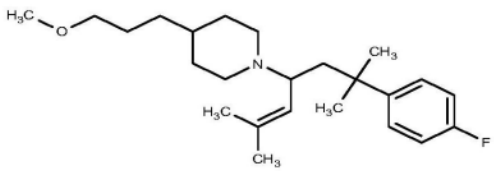
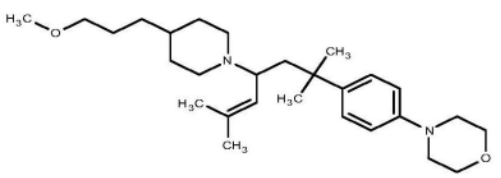
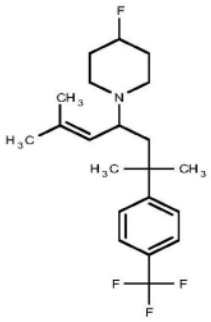
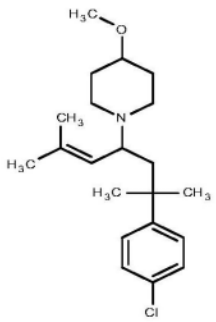
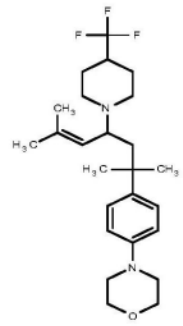
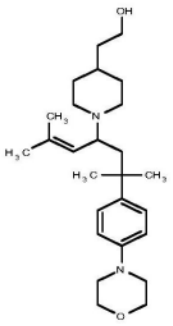
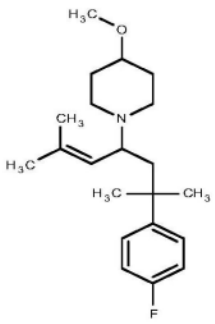
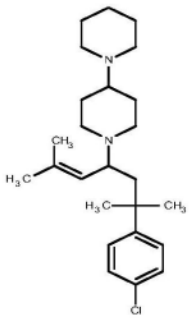
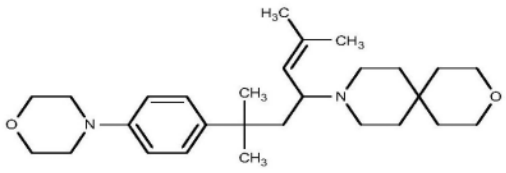
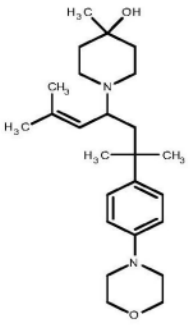
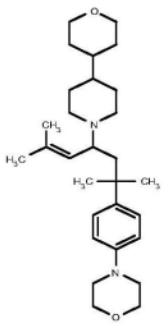
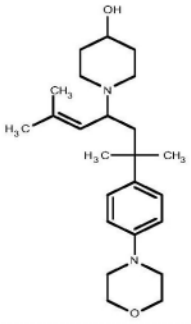
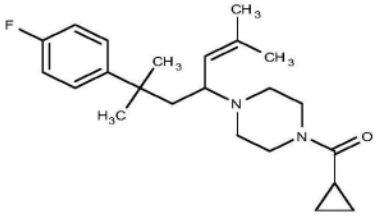


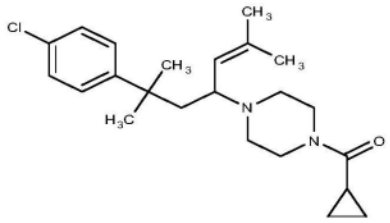


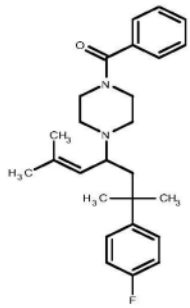


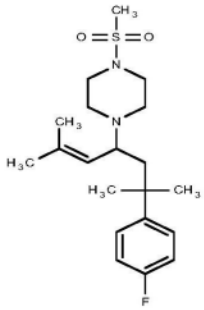
[0327] 

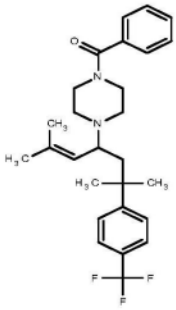
[0328]

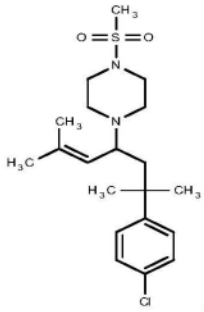
















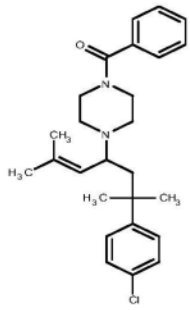


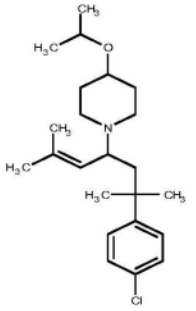




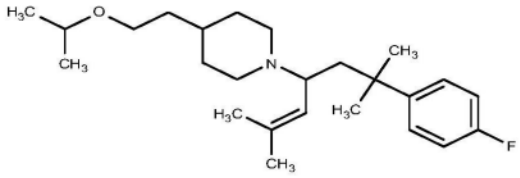


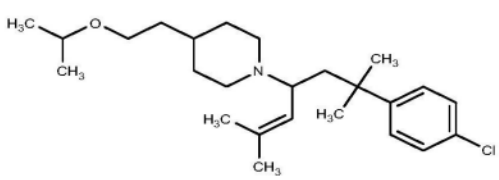






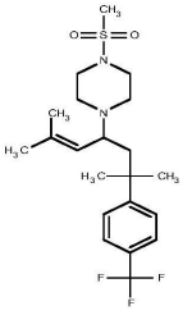
[0329]

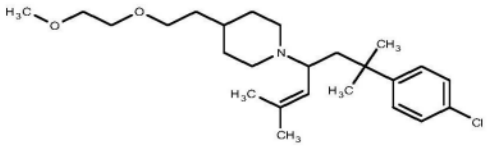


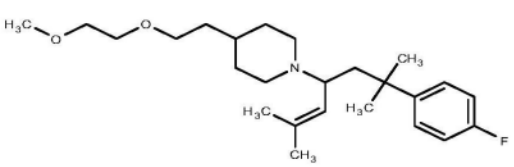


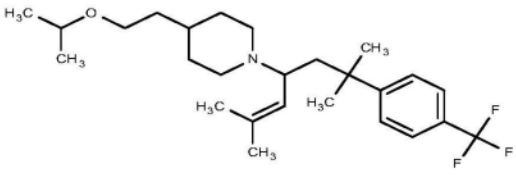
实施例 159

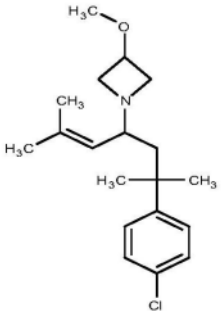
实施例 160

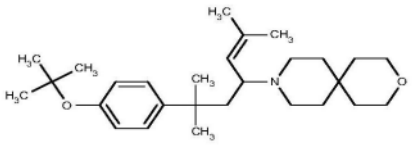


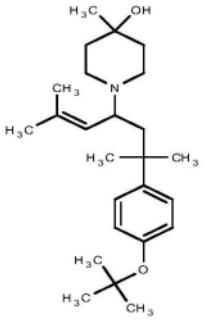


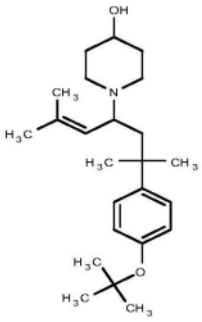


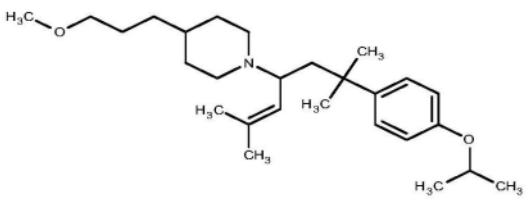




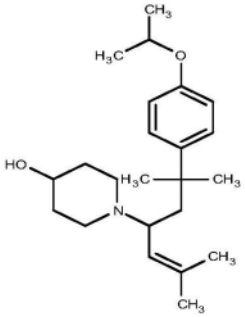


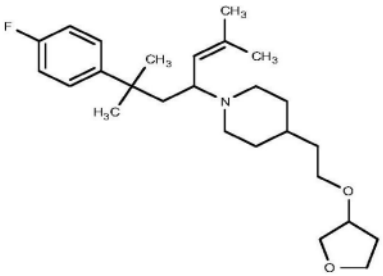


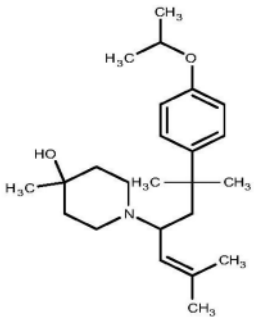


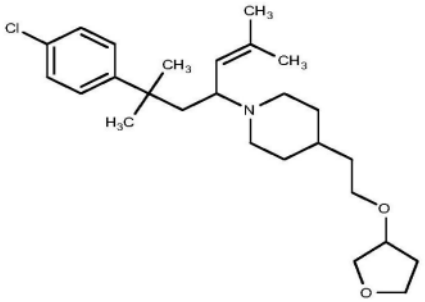


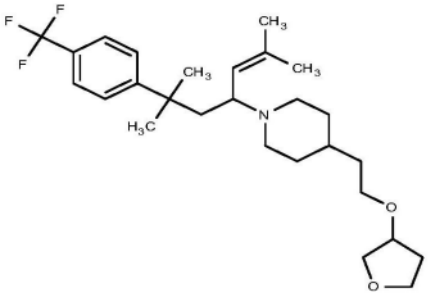
[0330]

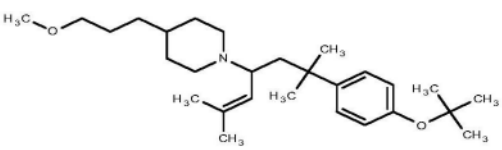




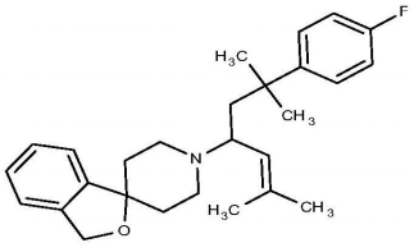
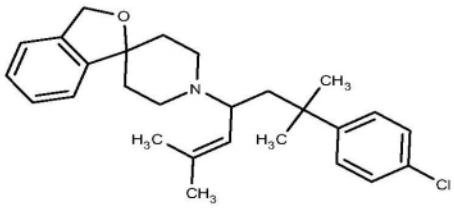
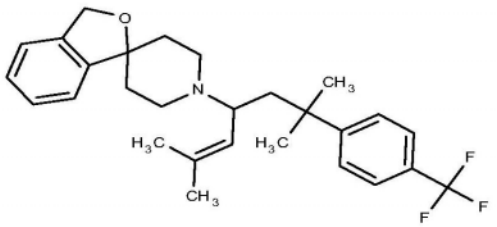
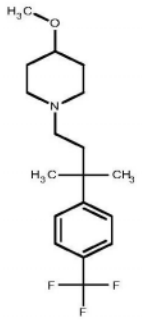
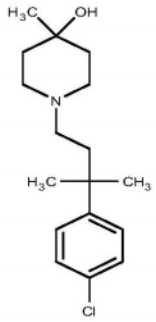
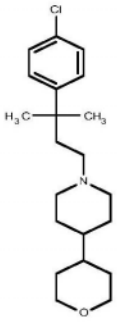
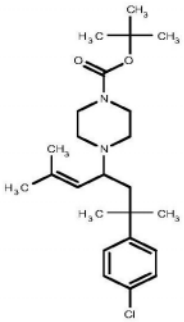
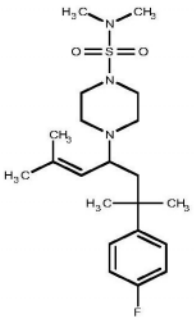
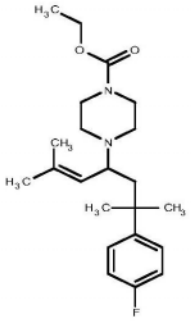
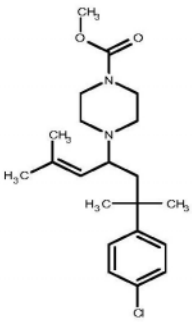
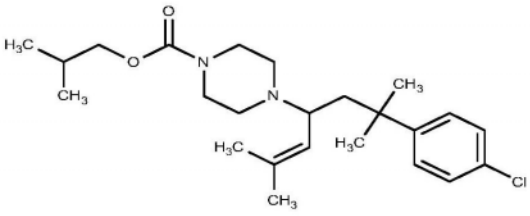
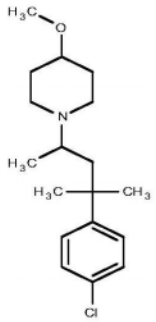
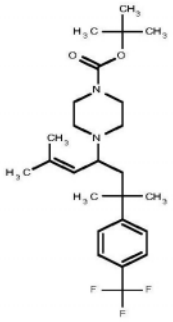
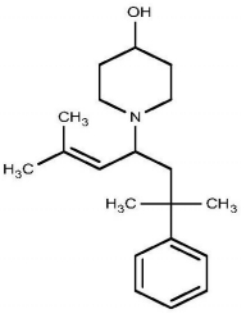
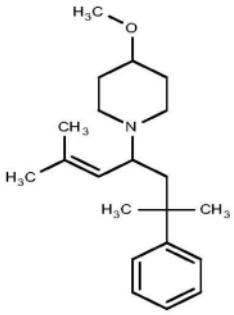
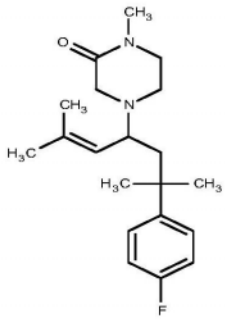


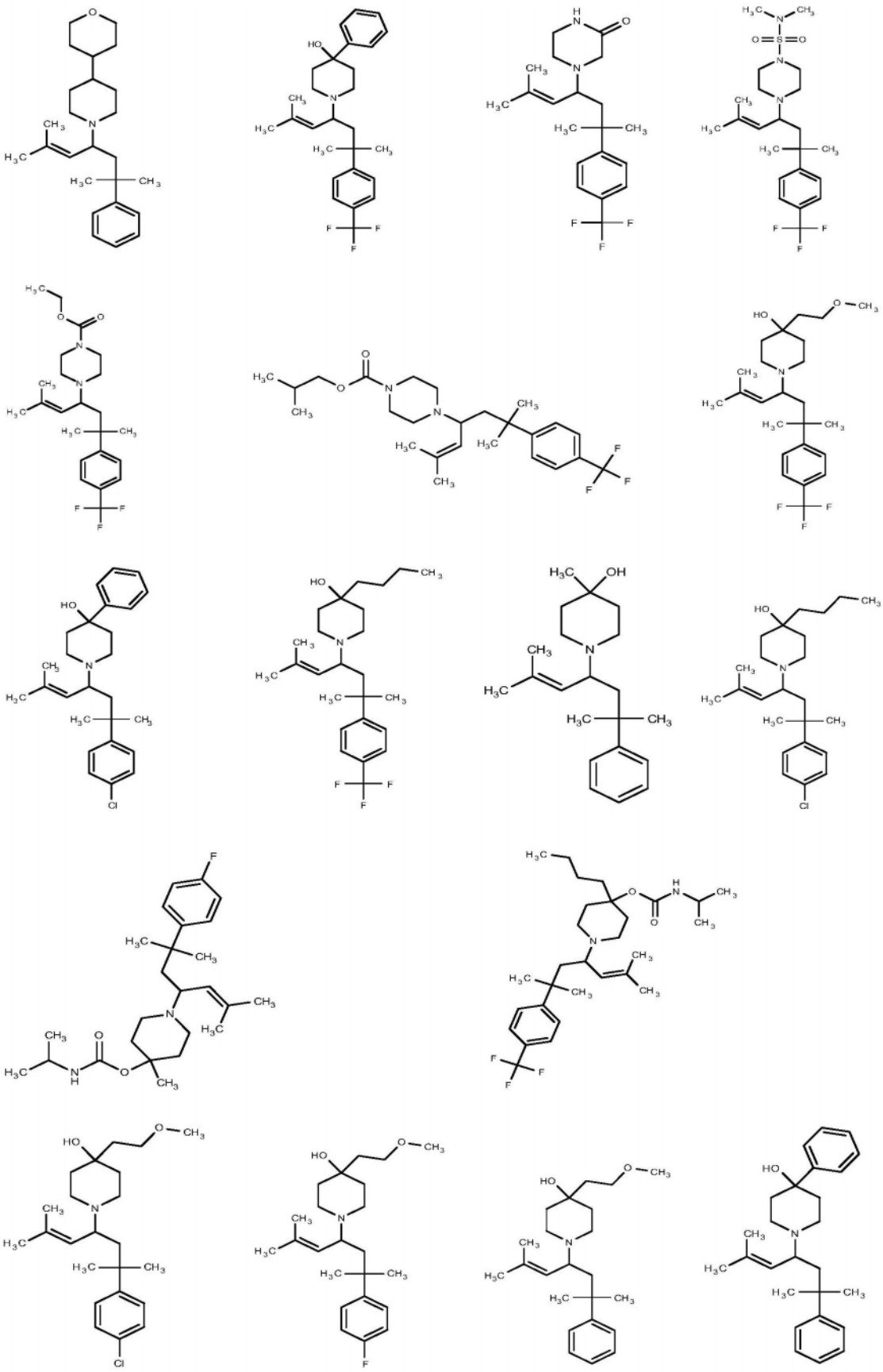


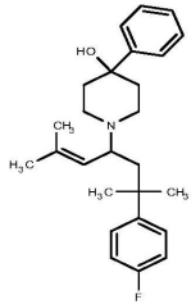
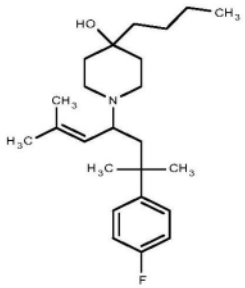
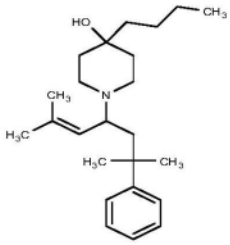
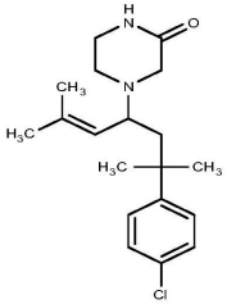
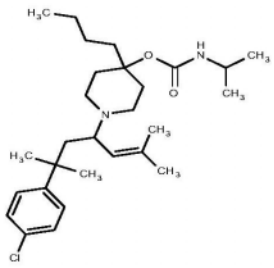
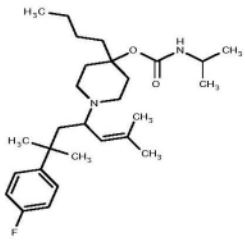
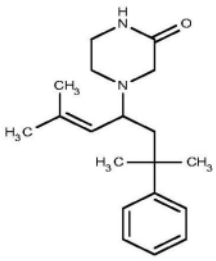
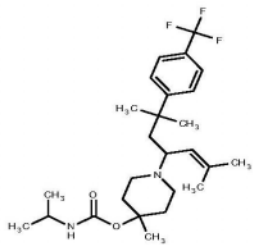




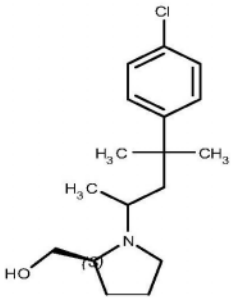
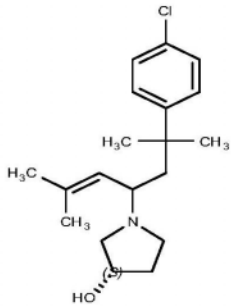
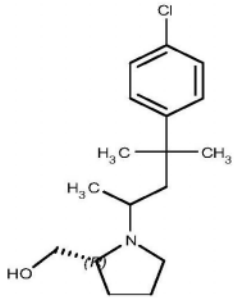
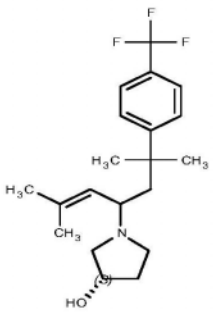
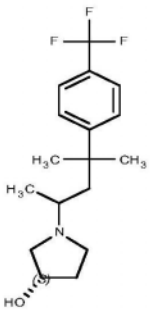
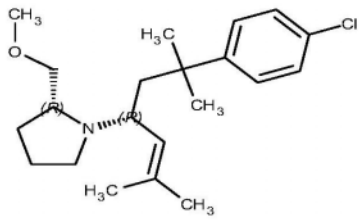
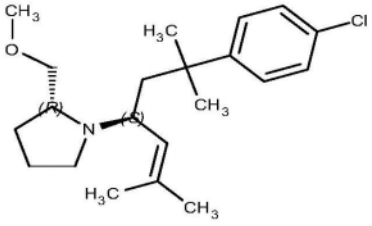
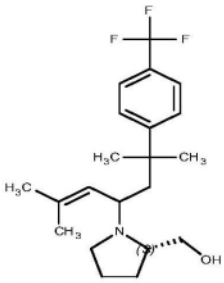
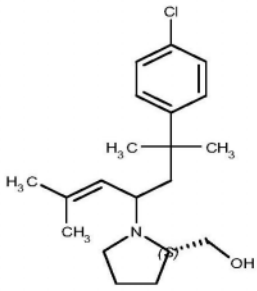
[0331]

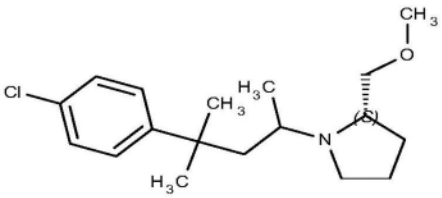
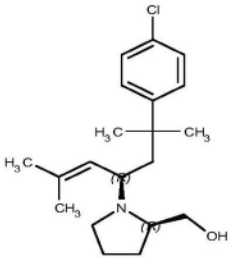
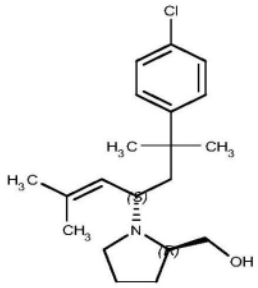
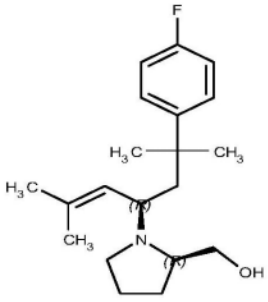
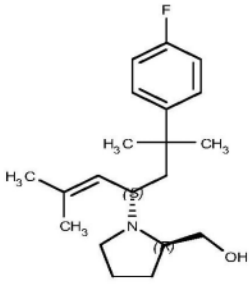
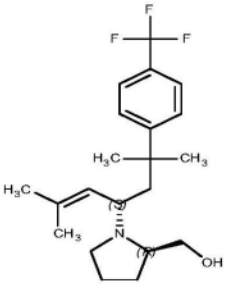

















[0332] 

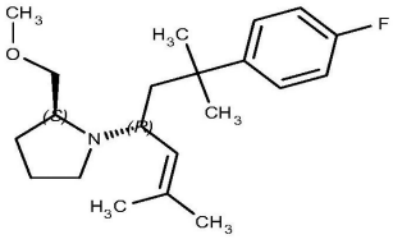
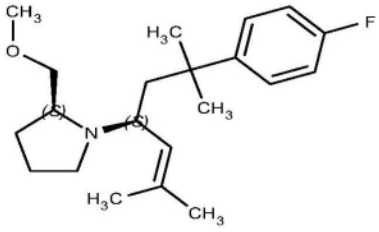
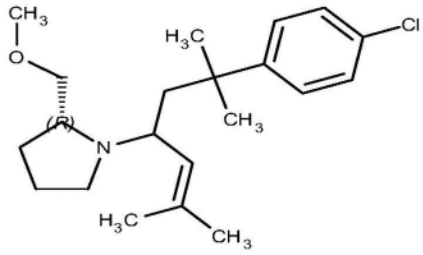
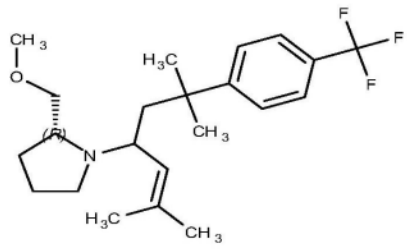
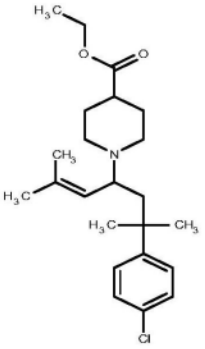
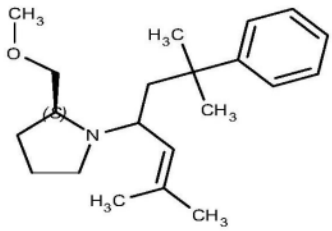
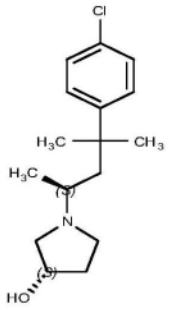









[0333]

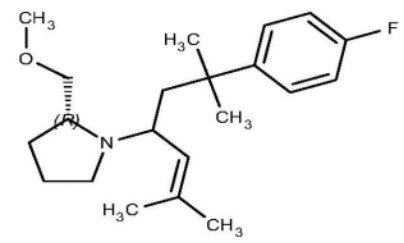
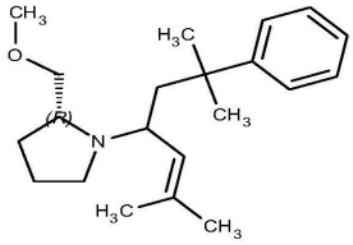
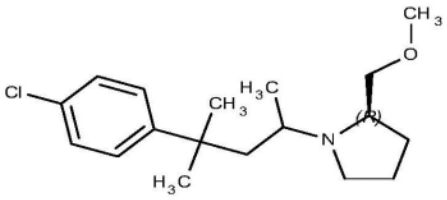
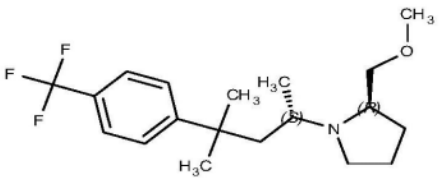
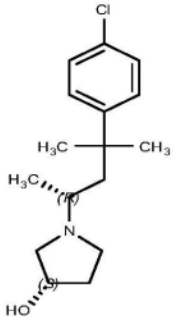
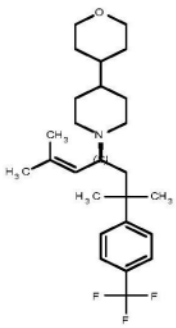
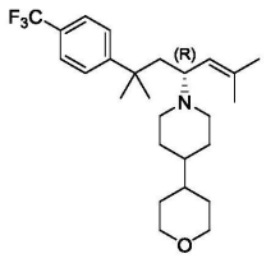
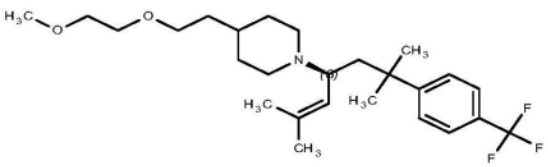
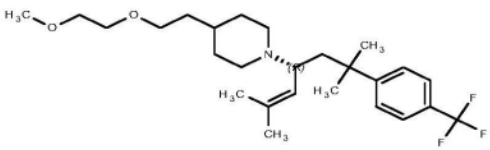
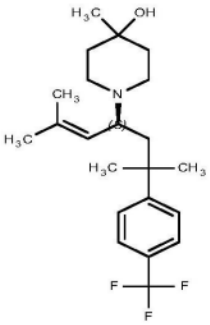
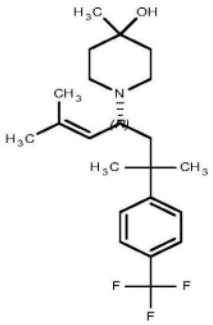
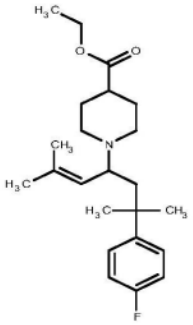
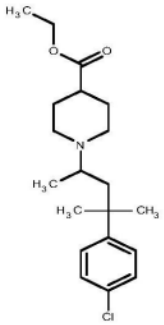










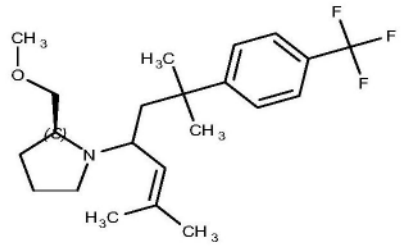
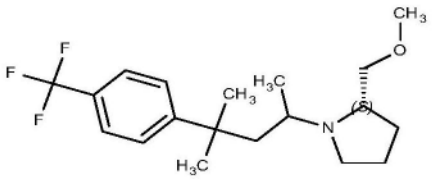
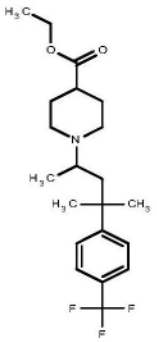
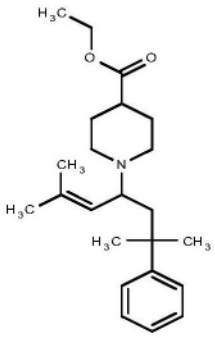
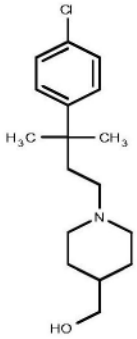
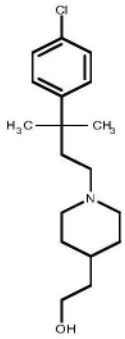
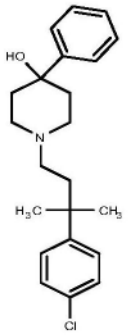
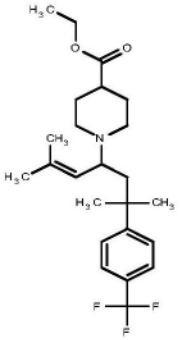
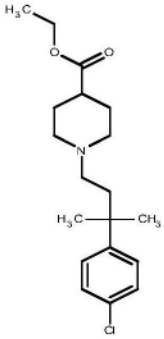
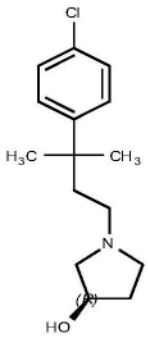
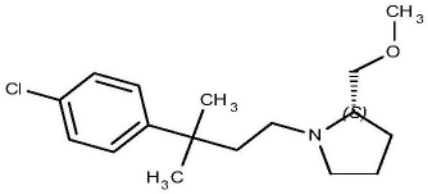
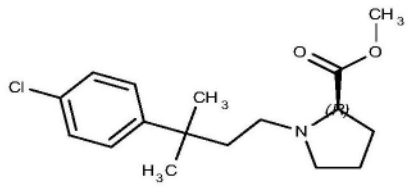
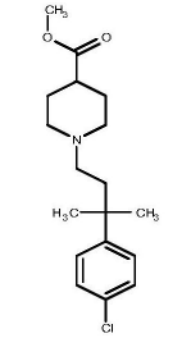
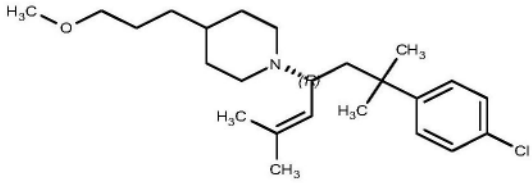
[0334]

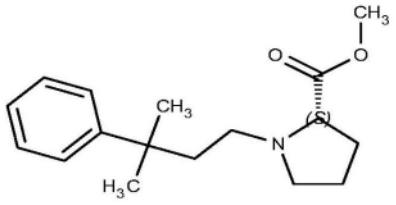








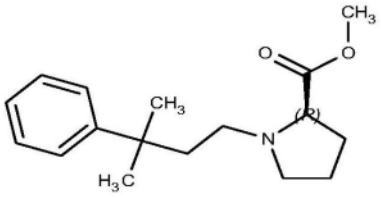
[0335]

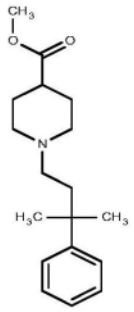














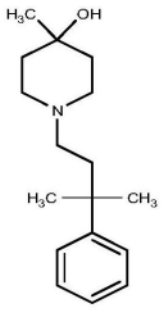
[0336]

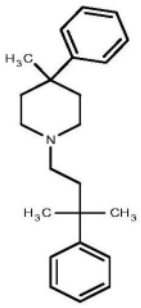

















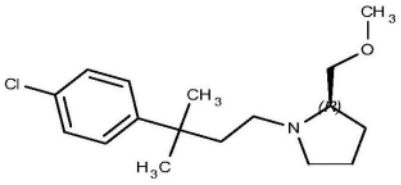


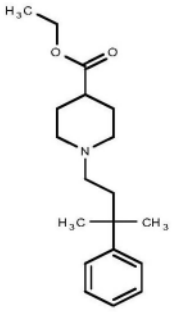


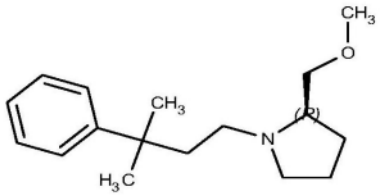


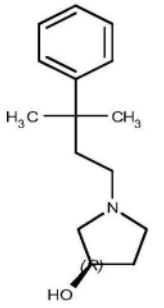


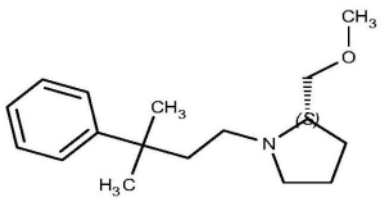
[0337]

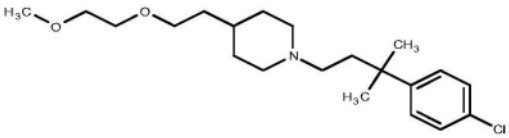


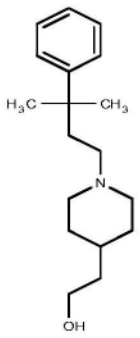
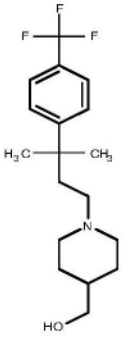
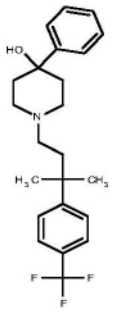
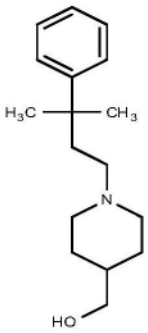
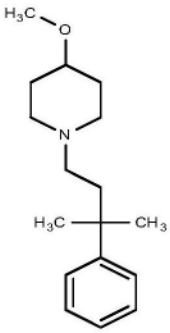
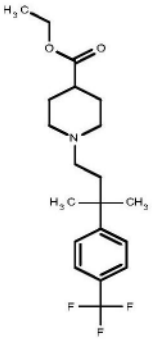
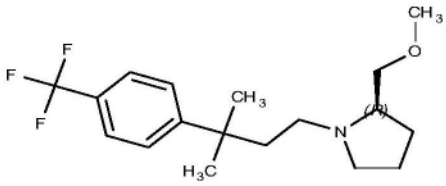




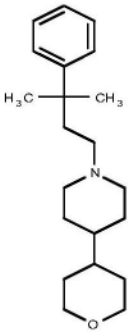
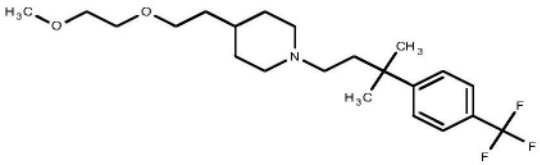
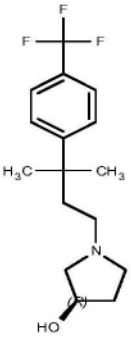
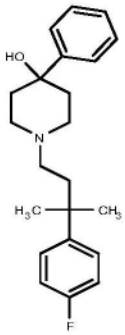
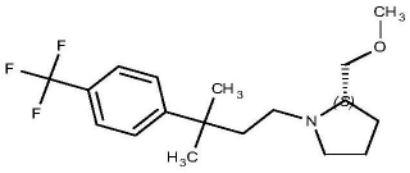
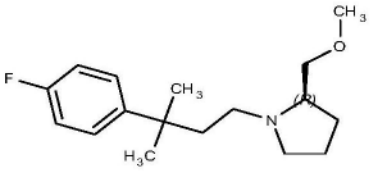
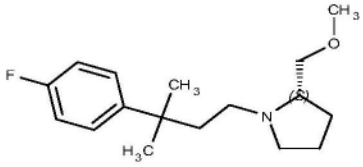


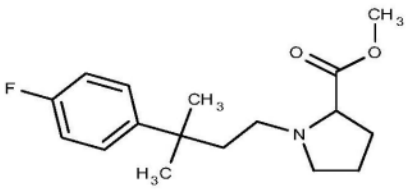
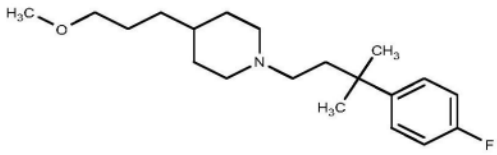
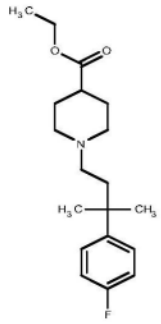
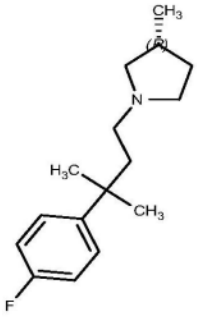
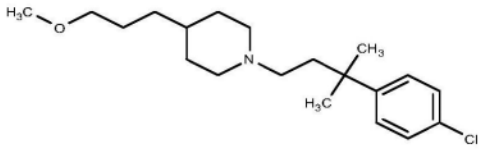
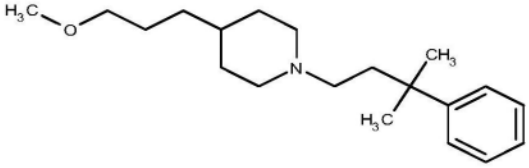
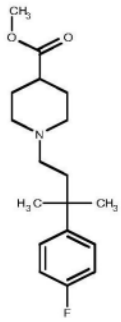




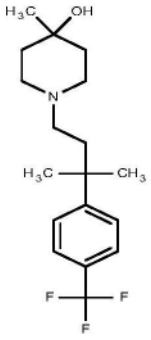
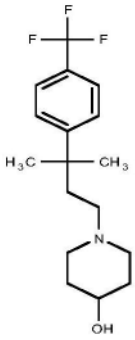








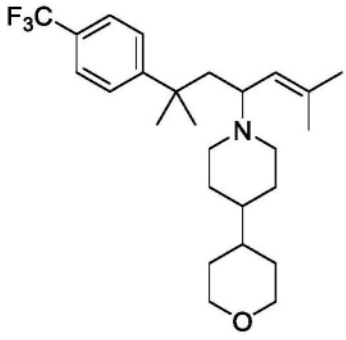
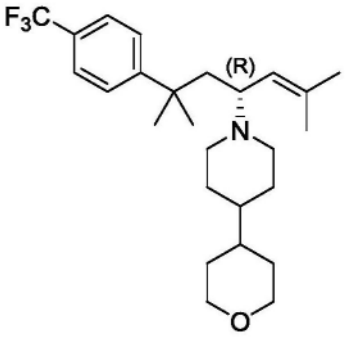
[0338]

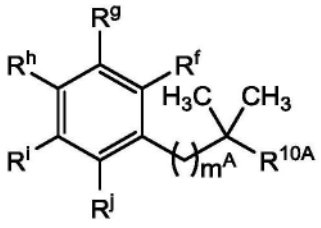
[0339]       。

[0340] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

[0341]  

[0342]  。

[0343] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为式IIA的化合物或其药学上可接受的盐:

[0344] 

IIA。

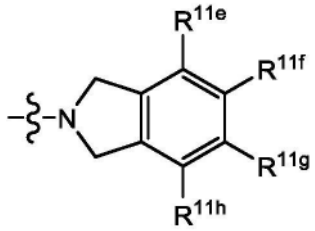
[0345] 式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代组成的组。

[0346] 式IIA的取代基R^{10A}是可选地被取代的环状氨基基团，并且m^A是从0至3的整数。

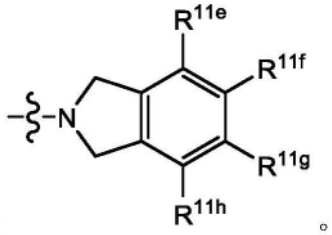
[0347] 在一些实施方案中，式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基和烷氧基组成的组。在一些实施方案中，式IIA的取代基R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的每个独立地选自由H、羟基和甲氧基组成的组。在一些实施方案中，取代基R^f、R^g和R^j中的每个独立地是H，并且R^g和R^h中的每个独立地选自由羟基或甲氧基组成的组。

[0348] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是与式I有关的上文所描述的可选地被取代的氮杂环丙基、可选地被取代的吡咯烷基、可选地被取代的咪唑烷基、可选地被取代的哌啶基、可选地被取代的哌嗪基、可选地被取代的氧代哌嗪基、或可选地被取代的吗啉基，以及单独的被取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的吗啉基、被取代的或未被取代的哌嗪基、被取代的或未被取代的吡咯烷基、被取代的或未被取代的二环、或被取代的或未被取代的稠环中的任何一种。

[0349] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是可选地被取代的稠环，如：

[0350] 

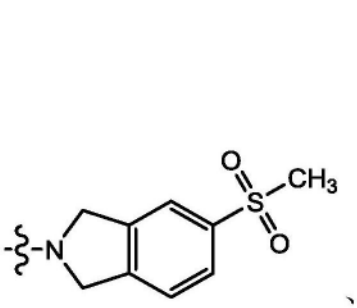
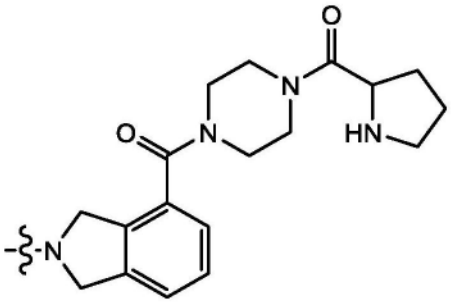
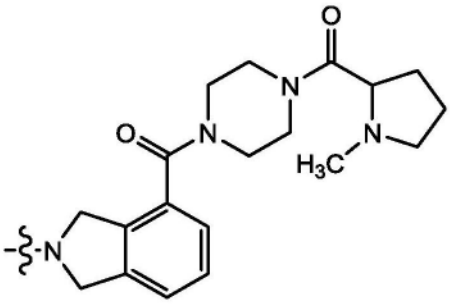
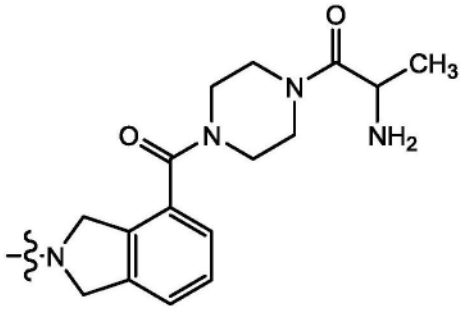
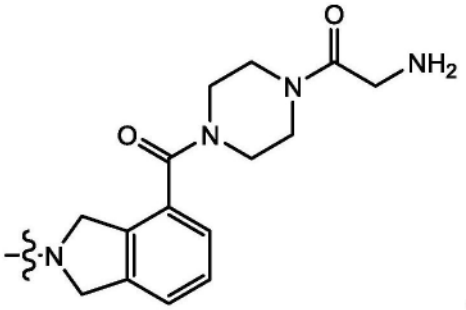
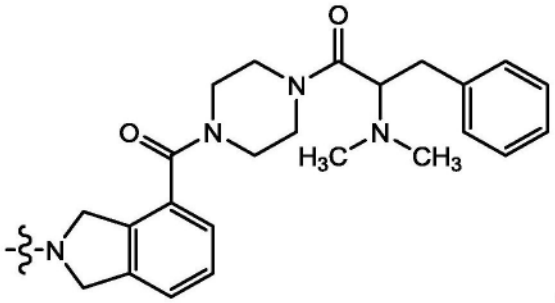
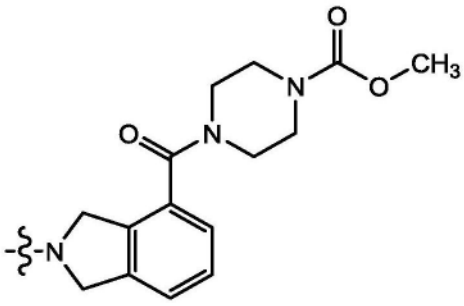
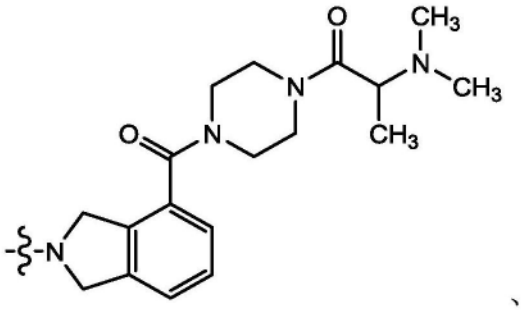
[0351] 其中R^{11e}、R^{11f}、R^{11g}、和R^{11h}中的每个独立地选自氢、羟基、磺酰基、可选地被取代的C_1-C_{10}烷基、可选地被取代的C_5-C_{10}芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}杂芳基、可选地被取代的C_3-C_{10}环烷基或可选地被取代的C_3-C_{10}杂环烷基。在某些实施方案中，当m^A是2时，R^{10A}不是



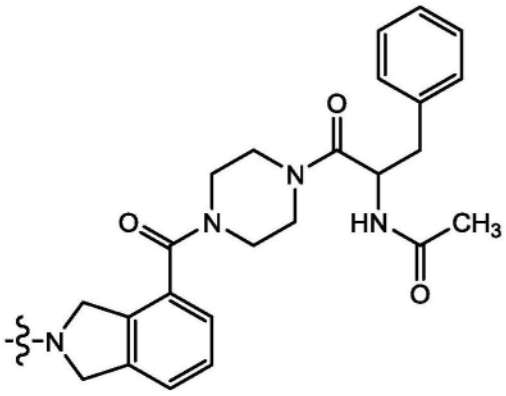
。

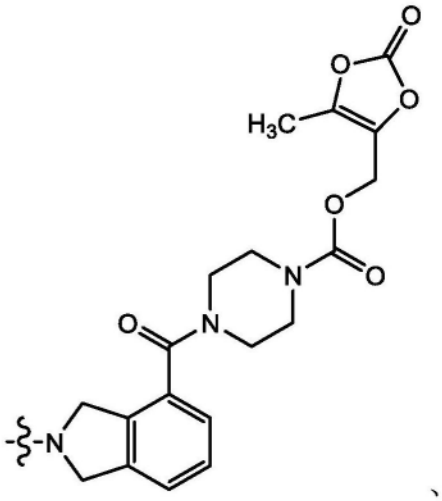
[0352] 在一些实施方案中，式IIA的R^{10A}是：

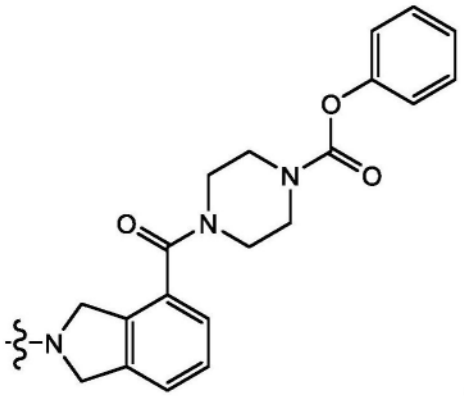
[0353]

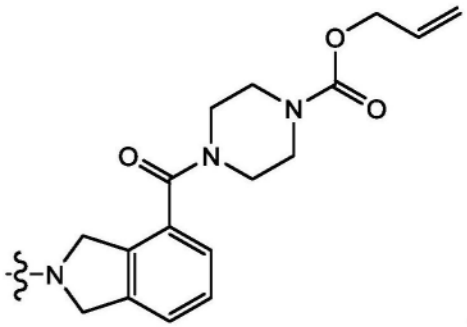









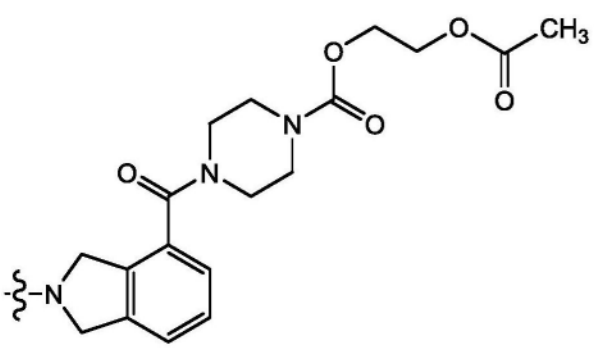
[0354]

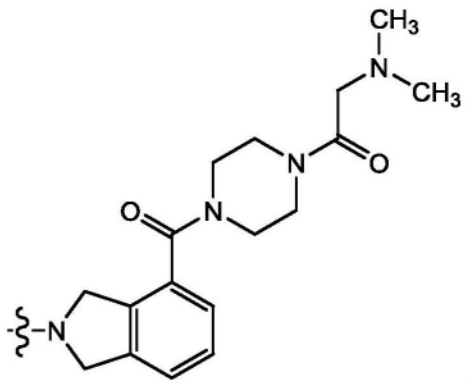


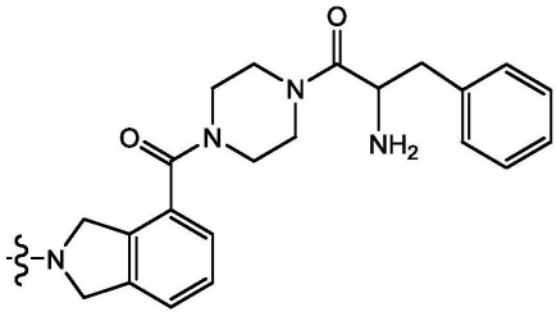


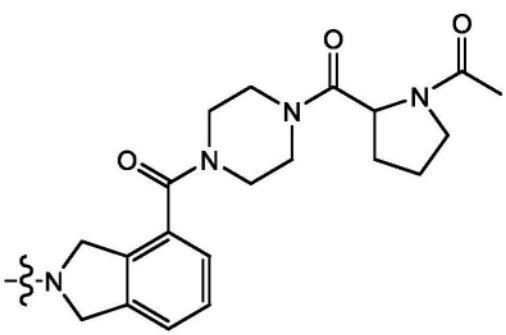


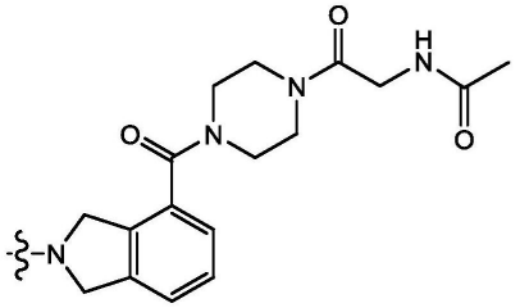
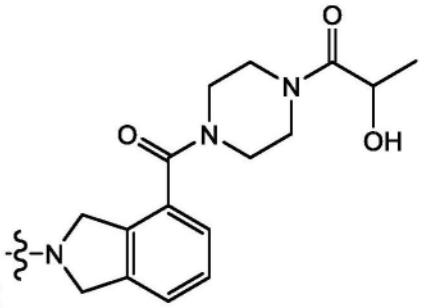




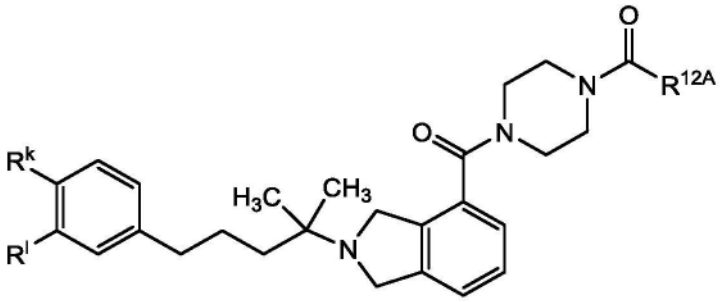




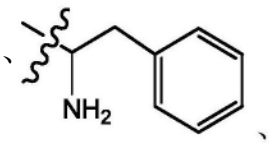
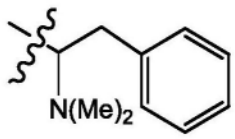
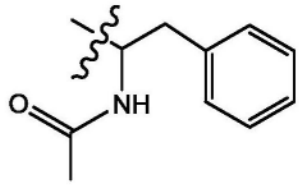
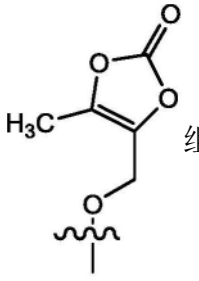


[0355]  、和  。

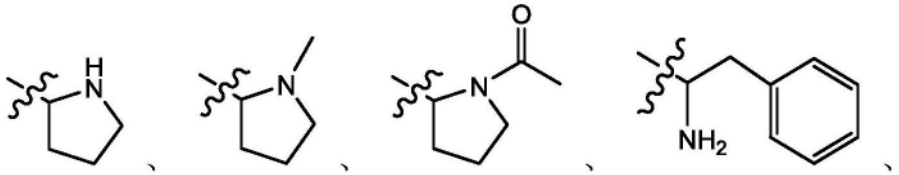
[0356] 在一些实施方案中，用于本发明中的化合物为式IIa的化合物：

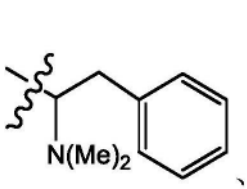
[0357]  IIa。

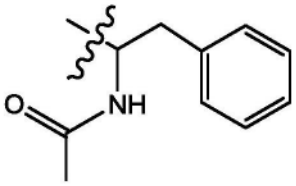
[0358] 式IIa的取代基R^k和R^l中的每个独立地选自由H、羟基、卤素、烷基、烷氧基、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代组成的组。

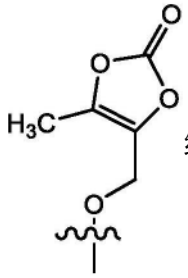
[0359] 式IIa的取代基R^{12A}选自由芳氧基、烯氧基、烷氧基、氨基烷基、N,N-二甲基氨基烷基、吡咯烷基、正甲基吡咯烷基、N-酰基吡咯烷基、羧基氨基烷基、羟烷基、$-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$、、、、和组成的组。

[0360] 在一些实施方案中，式IIa的取代基R^k和R^l中的每个独立地选自由H、羟基和甲氧基组成的组。在一些实施方案中，R^{1A}是甲氧基，并且R^k是羟基。

[0361] 在一些实施方案中，式IIa的取代基R^{12A}选自由苯基氧基、$-OCH_2CH=CH_2$、甲氧基、$-CH_2NH_2$、$-CH(NH_2)CH_3$、$-CH_2N(Me)_2$、$-CH(CH_3)N(Me)_2$、$-CH_2NHC(O)CH_3$、$-CH(OH)CH_3$、$-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$、

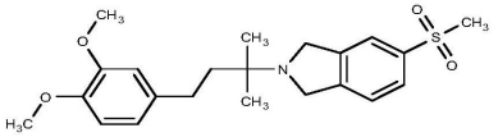


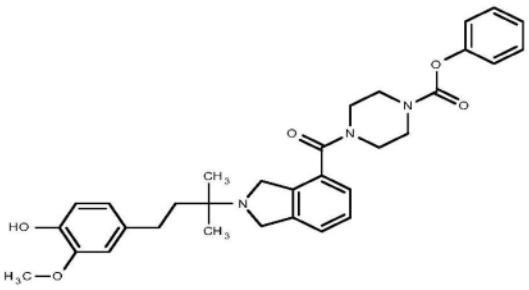
、


、和


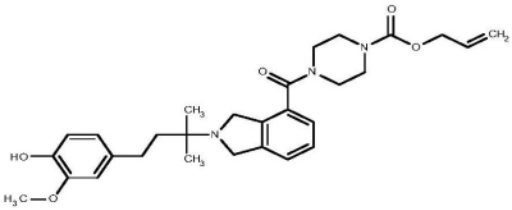
组成的组。

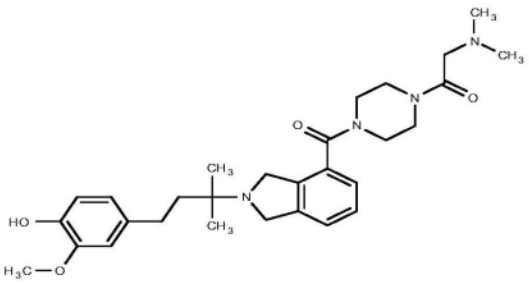
[0362] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

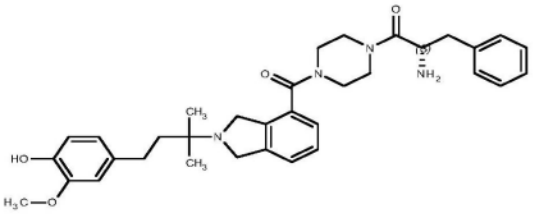


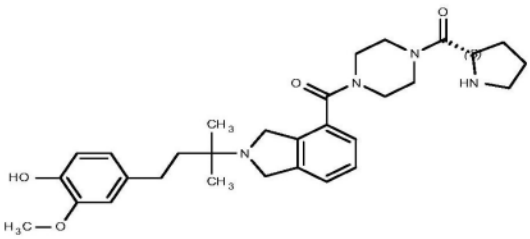


[0363]

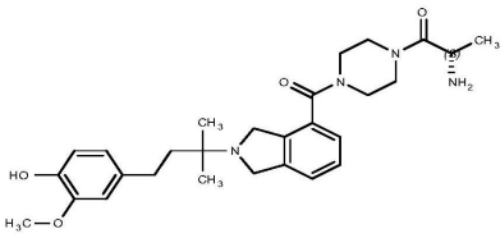


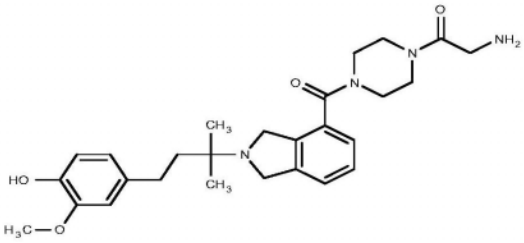


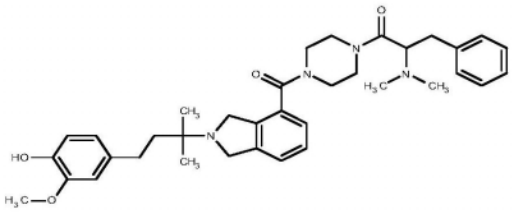


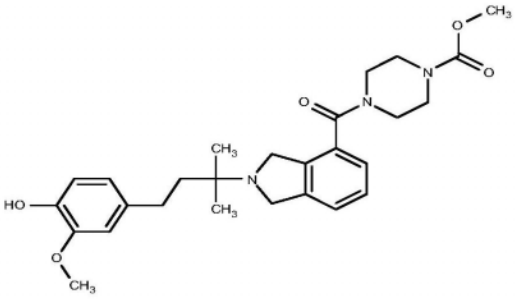


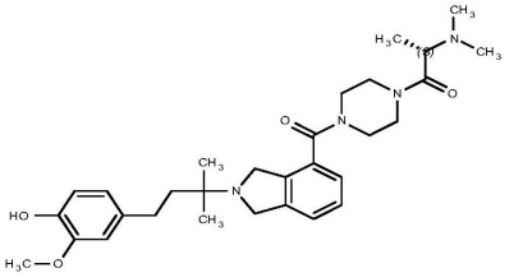
[0364]

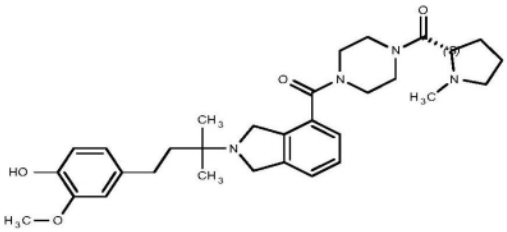


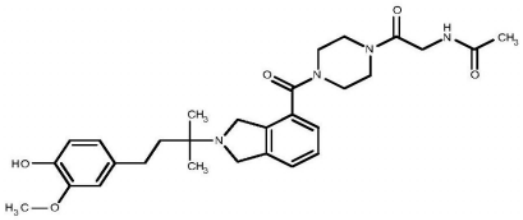


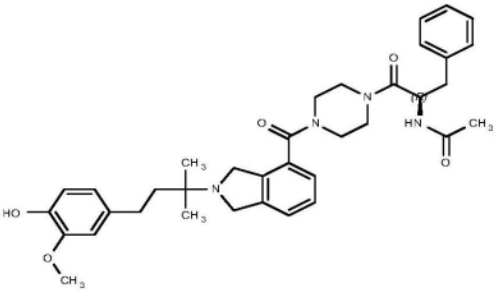


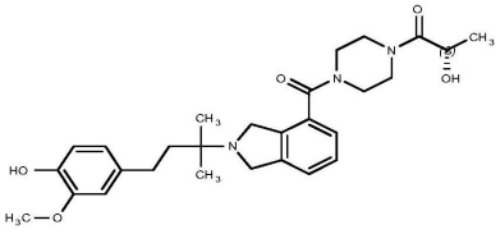


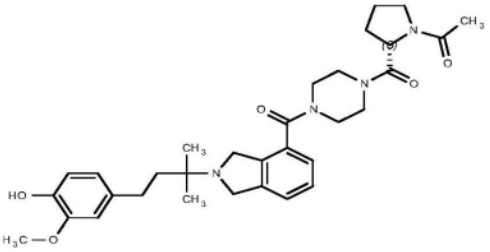


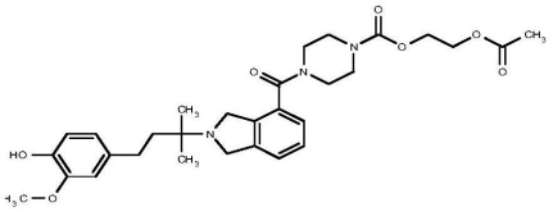
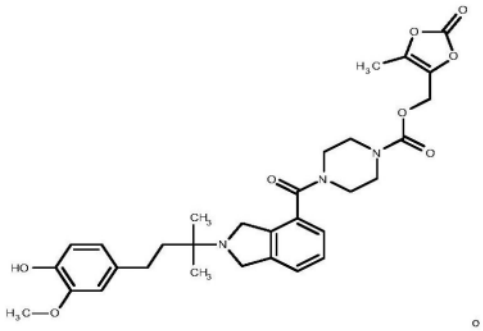




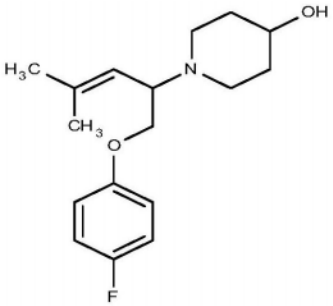
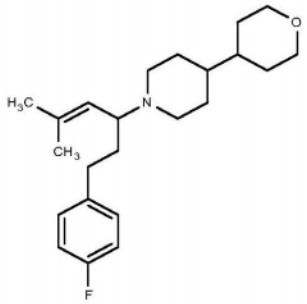


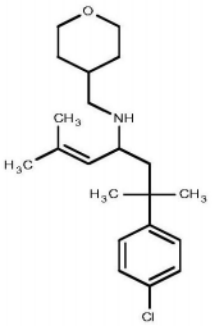
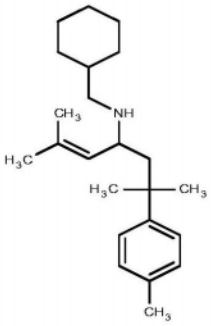
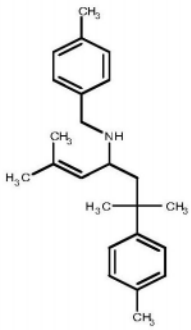
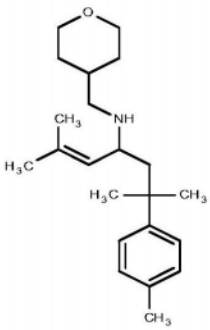


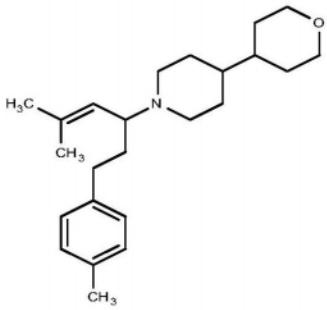
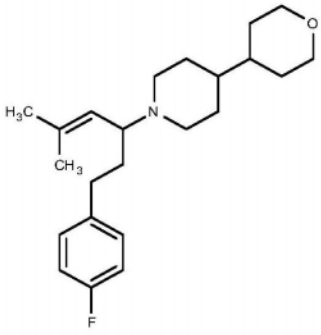


[0365]  

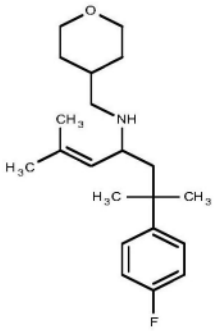
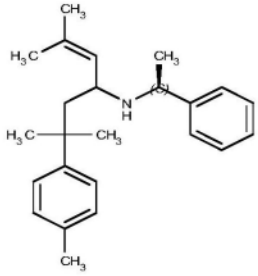
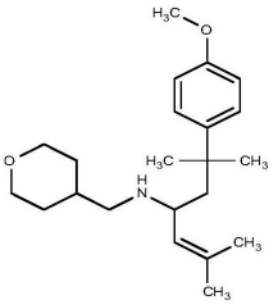
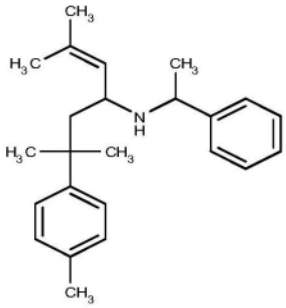
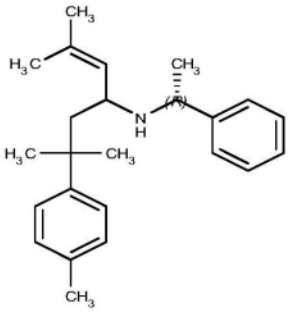
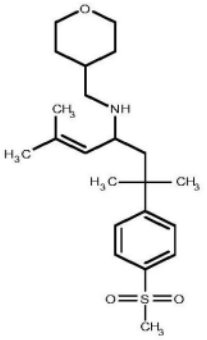
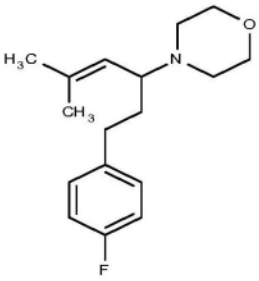
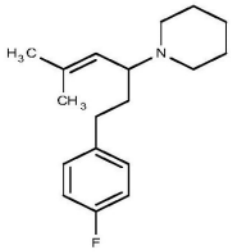
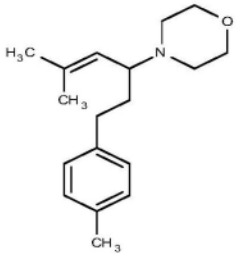
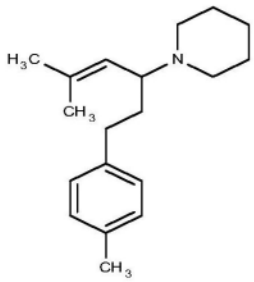
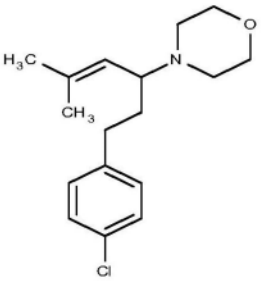
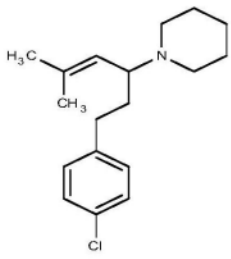
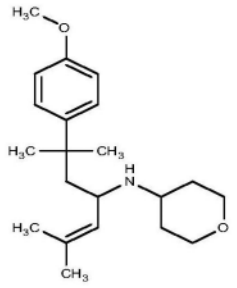
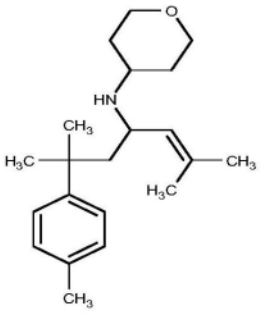
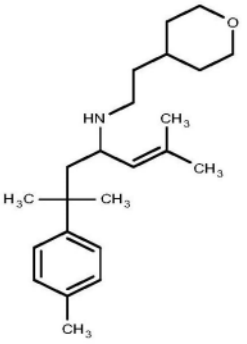
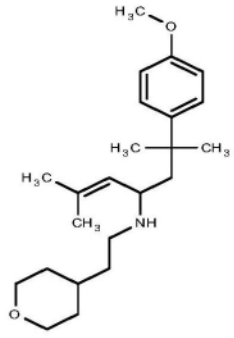
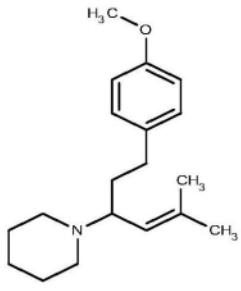
[0366] 在一些实施方案中,用于本发明中的化合物为选自由下列组成的组的化合物:

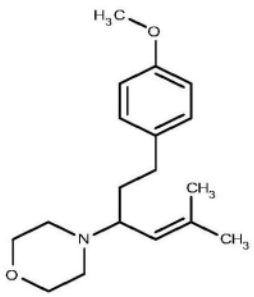
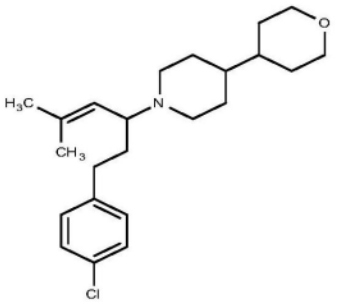
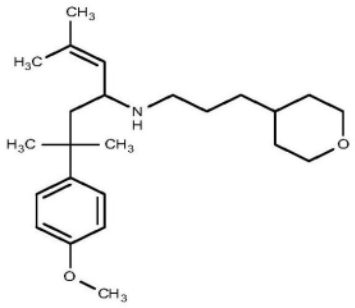
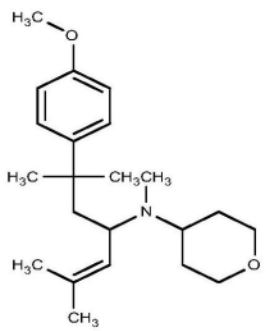
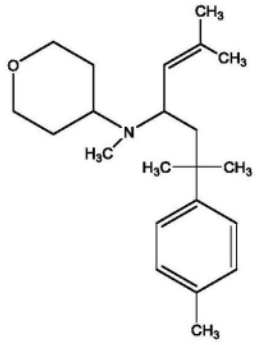
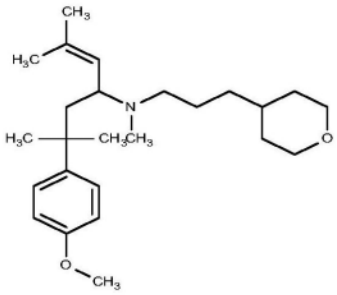
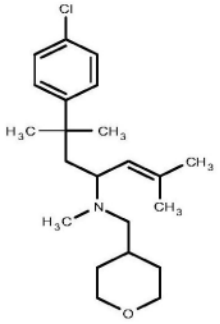
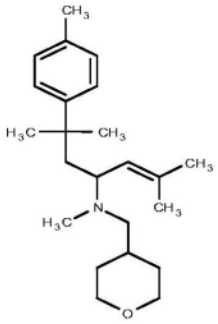
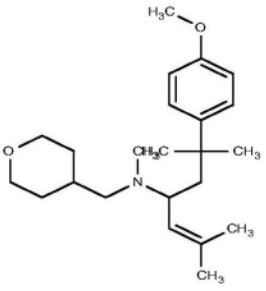
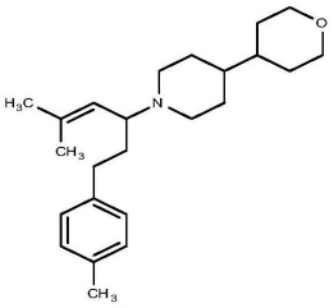
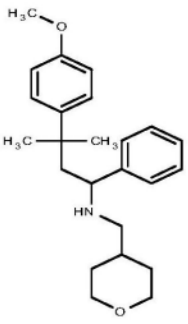
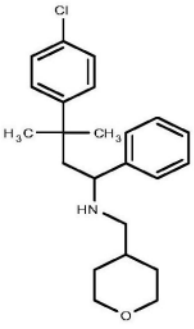
[0367]    

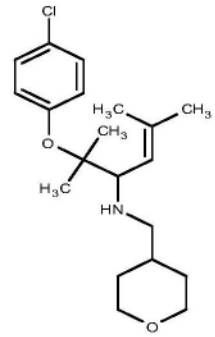
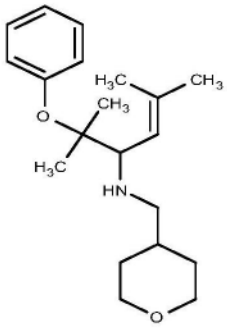
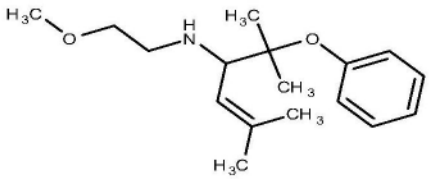
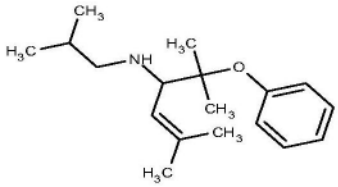
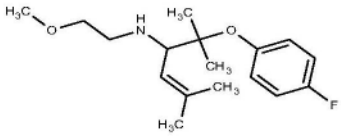
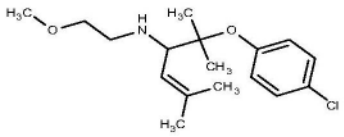
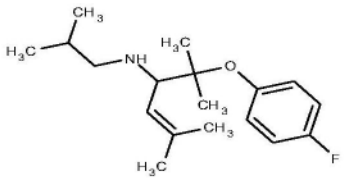
[0368]

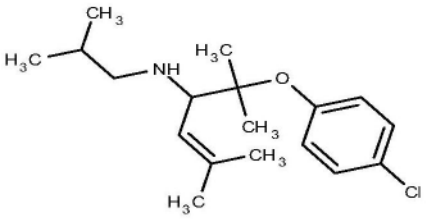
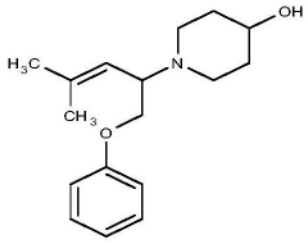
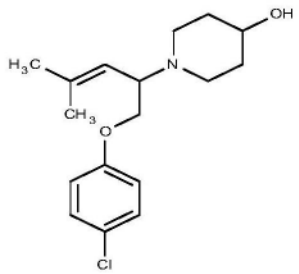
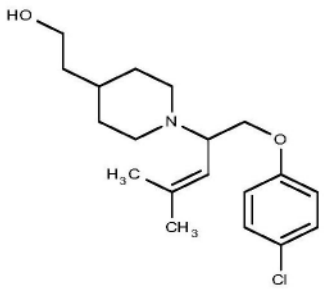
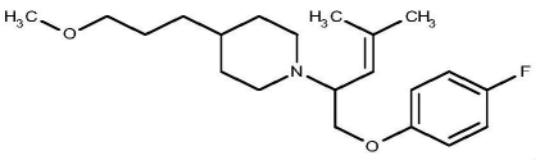
[0369]

[0370]

[0371]

[0372] 附加的实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的盐、溶剂合物、立体异构体、前体药物和活性代谢产物。

[0373] 一些实施方案针对根据本文所描述的任何实施方案的化合物的游离碱形式。其他实施方案包含这样的化合物的盐(包含例如药学上可接受的酸加成盐或药学上可接受的游离碱加成盐)。药学上可接受的酸加成盐的实例包含(但不限于)来源于硝酸、磷酸、硫酸、或氢溴酸、盐酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸的盐、以及来源于无毒有机酸(如脂族单羧酸和脂族二羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族磺酸和芳族磺酸、和乙酸、马来酸、琥珀酸、或柠檬酸)的盐。这样的盐的非限制性实例包含萘二磺酸盐、苯磺酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。上文描述的化合物的附加的盐形式包含氨基酸的盐(如精氨酸盐(arginate)等)和葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐(参见例如,Berge,et al.“Pharmaceutical Salts,”J.Pharma.Sci.1977;66:1)。

[0374] 用金属或胺(如碱金属和碱土金属或有机胺)形成药学上可接受的碱加成盐。用作阳离子的金属的实例是钠、钾、镁、钙等。适合的胺的实例包含N,N’-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲葡糖胺和普鲁卡因。通过使游离酸形式与足够量的期望的碱接触来以常规方式产生盐而制备酸性化合物的碱加成盐。可以通过使盐形式与酸接触并且分离游离酸来再生游离酸形式。

[0375] 各种实施方案包含全部盐和部分盐,即每摩尔上文描述的化合物或盐的酸具有1当量、2当量或3当量(优选2当量)的碱的盐、每摩尔的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的碱具有1当量、2当量或3当量(优选1当量)的酸的盐。通常,通过适当地使用期望的酸或碱,可以容易地制备根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐。盐可以从溶液中沉淀并且通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。例如,可以将酸(如盐酸)的水溶液添加至根据本文所描述的任何实施方案的化合物的水性混悬液中,并且将所得到的混合物蒸发至干(冻干)以获得为固体的酸加成盐。可替代地,可以将根据本文所描述的任何实施方案的化合物溶解在适合的溶剂(例如,醇(如异丙醇))中,并且可以将酸添加在同一溶剂或另外适合的溶剂中。然后,可以直接地或者通过添加极性较小的溶剂(如二异丙醚或己烷)来沉淀所得到的酸加成盐,并且通过过滤分离。

[0376] 许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,有机化合物在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀或结晶。这些复合物被称为“溶剂合物”。例如,与水的复合物被称为“水合物”。各种实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物。在一些实施方案中,这些化合物的盐可以形成溶剂合物。

[0377] 其他实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的N-氧化物。N-氧化物包含含有原本未被取代的sp^2 N原子的杂环。这样的N-氧化物的实例包含吡啶基N-氧化物、嘧啶基N-氧化物、吡嗪基N-氧化物和吡唑基N-氧化物。

[0378] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以具有一个或更多个手性中心,并且根据各个取代基的性质,其还可以具有几何异构体。因此,实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、非对映异构体、和对映异构体。手性化合物可以作为单独的对映异构体或者作为对映异构体的混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被

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

[0379] 上文的描述包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的全部单独的异构体，并且说明书和权利要求书中特定化合物的描述或命名旨在包含单独的对映异构体及其混合物两者。用于确定立体异构体的立体化学和拆分或立体定向合成的方法是本领域公知的。非对映异构体在物理性质和化学反应性两个方面都存在不同。根据溶解度、分级结晶或色谱性质(例如，薄层色谱、柱色谱或HPLC)，可以将非对映异构体的混合物分离成对映异构体对。将非对映异构体的复杂混合物纯化成对映异构体通常需要两个步骤。在第一步骤中，如上文所描述的，将非对映异构体的混合物拆分成对映异构体对。在第二步骤中，将对映异构体对进一步纯化成富集一种或另一种对映异构体的组合物，或者更优选地拆分成包括纯对映异构体的组合物。对映异构体的拆分通常需要与手性剂(例如，溶剂或柱基质)的反应或分子相互作用。例如，通过与第二剂(即，拆分剂)的纯对映异构体的反应来将对映异构体的混合物(例如，外消旋混合物)转变成非对映异构体的混合物，可以完成拆分。然后，可以分离两种所得到的非对映异构体产物。然后，通过逆转初始化学转化来将经分离的非对映异构体再转变成纯对映异构体。

[0380] 还可以通过对映异构体与手性物质非共价结合的差异(例如，通过纯手性吸附剂上的色谱)来实现对映异构体的拆分。对映异构体与色谱吸附剂之间的非共价结合形成非对映异构体复合物，导致色谱系统中流动态和结合态中的差异性分配。因此，两种对映异构体以不同速率移动通过色谱系统(例如，柱)，允许其分离。

[0381] 进一步的实施方案包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物(即，当向哺乳动物受试者施用时，在体内释放根据本文所描述的实施方案中任何一个的活性化合物的化合物)。前体药物是药理学活性化合物或者更通常是非活性化合物，其通过代谢转化转变成药理学活性药剂。通过修饰存在于根据本文所描述的任何实施方案的化合物中的官能团来制备根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物，以这样的方式，修饰可以在体内被裂解以释放母体化合物。在体内，前体药物在生理条件下容易经受化学变化(例如，水解或者通过天然存在的酶(一种或多种)起作用)，造成药理学活性药剂的释出。前体药物包含根据本文所描述的任何实施方案的化合物，其中羟基基团、氨基基团或羧基基团与可以在体内裂解的任何基团键合以分别再生游离的羟基基团、氨基基团或羧基基团。前体药物的实例包含(但不限于)根据本文所描述的任何实施方案的化合物的酯类(例如，乙酸酯衍生物、甲酸酯衍生物、和苯甲酸酯衍生物)、或者在处于生理pH或通过酶作用后将转变成活性母体药物的任何其他衍生物。本领域中描述了用于适合的前体药物的选择和制备的常规程序(参见例如，Bundgaard.Design of Prodrugs.Elsevier,1985)。

[0382] 在一些实施方案中，根据本文所描述的任何实施方案的化合物的一个或更多个氢

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

[0383] 用于将氘并入化合物中的方法确立已久。使用本领域中确立的代谢研究,可以测试根据本文所描述的任何实施方案的化合物以鉴别用于氘同位素的选择性放置的位点,其中同位素将不被代谢。此外,这些研究将代谢位点鉴别为其中将放置氘原子的位置。

[0384] 用于本发明中的药物组合物

[0385] 一些实施方案描述了药物组合物,药物组合物包括:根据本文所描述的任何实施方案的化合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的活性代谢产物;以及药学上可接受的载体或稀释剂。药物组合物可以以制药领域中公知的方式制备,并且可以根据是否需要局部治疗或全身治疗以及根据待治疗的区域通过多种途径施用。

[0386] 虽然可能的是如本文任何实施方案中所描述的化合物可以作为散装物质(bulk substance)施用,但优选以药物制剂提供化合物,例如,其中活性药剂与根据预期的施用途径和标准制药实践选择的药学上可接受的载体混合。

[0387] 特别地,本公开提供药物组合物,药物组合物包括治疗有效量的至少一种根据本文所描述的任何实施方案的化合物和可选的药学上可接受的载体。

[0388] 组合

[0389] 对于本公开的药物组合物和方法,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以与其他疗法和/或活性药剂组合使用。

[0390] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以与抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗、血管闭塞和青光眼治疗中的一种或更多种组合。在一些实施方案中,化合物与选自下列的VEGF抑制剂组合:布洛赛珠单抗(BEOVU®;Novartis)、阿柏西普(Eylea®;Regeron)、雷珠单抗(Lucentis®,Genentech)、贝伐珠单抗(Avastin®,Genentech)和哌加他尼(Macugen®,Bausch+Lomb)。在一些实施方案中,化合物与选自维替泊芬(Visudyne®,Bausch+Lomb)和激光治疗的用于血管闭塞的治疗组合。在一些实施方案中,化合物与选自下列的补体级联疗法组合:POT-4(Compstatin®,Alcon)、ARC 1905(Ophthotech)、依库珠单抗(Eculizumab)(Soliris®,Alexion Pharmaceuticals)、FCFD4514S(Genentech)、TA106(Taligen Therapeutics和Alexion Pharmaceuticals)、JSM-7717(EvaluatePharma)、CR2-fH和C1INH(ViroPharma)。在一些实施方案中,化合物与选自下列的用于青光眼的治疗组合:溴莫尼定(Alpagan®;Allergan)、安普乐定(apraclonidine)(Iopidine®;Novartis)、奈妥舒迪(netarsudil)(Rhopressa®,Aerie Pharmaceuticals)。在一些实施方案中,化合物与选自β阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能药物(cholinergics)和前列腺素的用于青光眼的治疗组合。

[0391] 在一些实施方案中,根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以与抗血管内皮

生长因子(VEGF)治疗、血管闭塞和青光眼治疗中的一种或更多种组合。在一些实施方案中，化合物与选自下列的VEGF抑制剂组合：布洛赛珠单抗(BEOVU®;Novartis)、阿柏西普(Eylea®;Regeron)、雷珠单抗(Lucentis®,Genentech)、贝伐珠单抗(Avastin®,Genentech)和哌加他尼(Macugen®,Bausch+Lomb)。在一些实施方案中，化合物与选自维替泊芬(Visudyne®,Bausch+Lomb)和激光治疗的用于血管闭塞的治疗组合。在一些实施方案中，化合物与选自下列的补体级联疗法组合：POT-4(Compstatin®,Alcon)、ARC 1905(Ophthotech)、依库珠单抗(Soliris®,Alexion Pharmaceuticals)、FCFD4514S(Genentech)、TA106(Taligen Therapeutics和Alexion Pharmaceuticals)、JSM-7717(EvaluatePharma)、CR2-fH和C1INH(ViroPharma)。在一些实施方案中，化合物与选自下列的用于青光眼的治疗组合：溴莫尼定(Alpagan®;Allergan)、安普乐定(Iopidine®;Novartis)、奈妥舒迪(Rhopressa®,Aerie Pharmaceuticals)。在一些实施方案中，化合物与选自β阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、胆碱能药物和前列腺素的用于青光眼的治疗组合。

[0392] 因此，在另外的方面，本公开提供药物组合物，药物组合物包括至少一种根据本文所描述的任何实施方案的化合物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物化合物的药学上可接受的衍生物；第二活性药剂；和可选的药学上可接受的载体。

[0393] 当在同一制剂中组合时，将理解的是，两种或更多种化合物必须稳定，且互相相容并且与制剂的其他组分相容。当单独配制时，其可以以本领域中这样的化合物已知的方式以任何方便的制剂提供。

[0394] 可以在本文所描述的任何药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料和调味剂。防腐剂的实例包含苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯。还可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

[0395] 关于包含生物制品(如单克隆抗体或片段)的组合，将采用适合的赋形剂以防止聚集或者使通常用于肠胃外施用(例如，静脉内施用)的具有低内毒素的溶液中的抗体或片段稳定。例如，参见Formulation and Delivery Issues for Monoclonal Antibody Therapeutics,Daugherty et al.,in Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing,Part 4,2010,Springer,New York pp 103-129。

[0396] 可以使用已知的研磨程序(如湿磨)来研磨根据本文所描述的任何实施方案的化合物，以获得适合于片剂形成和其他制剂类型的颗粒尺寸。可以通过本领域已知的方法制备化合物的精细粉碎的(纳米颗粒状)制剂(例如参见WO 02/00196(SmithKline Beecham))。

[0397] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药学上可接受的盐、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的溶剂合物、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的立体异构体、根据本文所描述的任何实施方案的化合物的前体药物、或根据本文所描述的任何实施方案的化合物的活性代谢产物可以被配制用于任何施用途径。

[0398] 施用途径和单位剂型

[0399] 用于施用(递送)的途径包含(但不限于)下列中的一种或更多种：眼部局部施用(例如，结膜下、玻璃体内、球后、前房内(intracameral))、口服施用(例如，作为片剂、胶囊剂，或者作为可吸收的溶液)、局部施用、粘膜施用(例如，作为用于吸入的鼻喷雾剂或者气

雾剂)、肠胃外施用(例如,通过可注射形式)、胃肠施用、脊柱内施用、腹膜内施用、肌内施用、静脉内施用、脑室内施用、或其他储库(depot)施用等。

[0400] 因此,根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物包含被特别配制用于施用模式的形式的药物组合物。在某些实施方案中,本公开的药物组合物被配制成适合于口服递送的形式。在一些实施方案中,化合物是适合于口服递送的口服可生物利用的化合物。在其他实施方案中,本公开的药物组合物被配制成适合于肠胃外递送的形式。

[0401] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以被配制成以用于在人用药物或兽用药物中使用的任何方便的方式施用,并且因此本公开在其范围内包含包括适合于在人用药物或兽用药物中使用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物的药物组合物。这样的药物组合物可以借助于一种或更多种适合的载体以常规方式进行使用。用于治疗应用的可接受的载体在制药领域中是公知的,并且例如在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro edit.1985)中被描述。可以根据预期的施用途径和标准制药实践选择药物载体的选择。除了载体之外,药物组合物还可以包括任何适合的粘合剂(一种或多种)、润滑剂(一种或多种)、悬浮剂(一种或多种)、包衣剂(一种或多种)、和/或增溶剂(一种或多种)。

[0402] 根据不同的递送系统,可以存在不同的药物组合物/制剂要求。应当理解的是,并非所有非化合物都需要通过相同的途径施用。同样地,如果药物组合物包括超过一种活性组分,则可以通过不同途径施用那些组分。举例来说,本公开的药物组合物可配制成通过局部眼部途径递送,例如,以结膜下眼部注射或玻璃体内眼部注射,其中药物组合物配制成用于注射入眼的递送。可替代地,可以将制剂设计成全身给药,其中药物组合物配制为通过例如静脉或口服途径递送。可替代地,可以将制剂设计成通过多种途径递送。

[0403] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物与抗体或抗体片段分子的组合可以通过许多途径中的任何一种被配制和施用,并且以在适应症中或者对于所寻求的目的治疗有效的浓度被施用。为了实现该目标,可以使用本领域中已知的多种可接受的赋形剂来配制抗体。通常,通过注射(例如,静脉内注射)施用抗体。实现该施用的方法是本领域普通技术人员已知的。例如,Gokarn et al.,2008,J Pharm Sci 97(8):3051-3066(通过引用被并入本文)描述了各种高浓度抗体自缓冲制剂。例如,如本领域已知的,可以采用自缓冲制剂中的单克隆抗体(例如,5.25%山梨糖醇中的50mg/mL单克隆抗体(pH 5.0);或5%山梨糖醇、0.01%聚山梨醇酯20中的60mg/mL单克隆抗体(pH 5.2));或常规缓冲制剂(例如,5.25%山梨糖醇、25mM或50mM乙酸盐、谷氨酸盐或琥珀酸盐中的50mg/mL单克隆抗体1(mAb1)(pH 5.0);或10mM乙酸盐或谷氨酸盐、5.25%山梨糖醇、0.01%聚山梨醇酯20中的60mg/mL(pH 5.2));其他较低浓度的制剂。

[0404] 因为本公开的一些化合物跨越血脑屏障,因此其可以通过多种方式(包含例如全身性方法(例如,通过静脉注射(iv)途径、皮下注射(SC)途径、口服途径、粘膜途径、经皮途径)或局部方法(例如,颅内))被施用。

[0405] 当根据本文所描述的任何实施方案的化合物被直接施用于眼睛时,该化合物可以局部施用于眼睛或眼睑,例如使用滴剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、混悬剂等。化合物(一种或多种)可与赋形剂(如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷、中性聚(甲基)丙烯酸酯和其他增粘剂)一起配制。化合物(一种或多种)可以注射到眼睛内,例

如,在结膜或眼球筋膜下注射、玻璃体内注射、或球后注射。化合物(一种或多种)可以用缓释药物递送系统施用,如聚合物、基质、微胶囊或其他由例如甘醇酸、乳酸、甘醇酸和乳酸的组合、脂质体、硅酮、单独或与聚乙二醇组合的polyanliydride聚乙酸乙烯酯等配制的递送系统。递送装置可以植入眼内(例如,植入结膜下,植入眼壁中,缝合在巩膜上)用于长期药物递送。

[0406] 用于眼科应用的药学上可接受的赋形剂和添加剂是本领域技术人员已知的,(载体、稳定剂、增溶剂、张度增强剂、缓冲物质、防腐剂、增稠剂、络合剂和其他赋形剂)。这些添加剂和赋形剂的实例可以在美国专利号5,891,913、5,134,124和4,906,613中找到。在一些实施方案中,例如通过将活性剂与相应的赋形剂和/或添加剂混合以形成相应的眼科组合物来制备本发明的药物组合物。根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以以眼滴剂的形式施用,活性剂常规地溶解在例如载体中。适当时,将溶液调节和/或缓冲到期望的pH值,适当时,添加稳定剂、增溶剂或张度增强剂。适当时,向本发明的眼科制剂中添加防腐剂和/或其他赋形剂。

[0407] 在根据本文所描述的任何实施方案的化合物通过胃肠粘膜经粘膜递送的情况下,其应当能够在通过胃肠道的运输过程中保持稳定;例如,其应当抵抗蛋白水解降解,在酸性pH值下稳定,并且抵抗胆汁的净化(detergent)作用。例如,可以用肠溶包衣层对被制备用于口服施用的根据本文所描述的任何实施方案的化合物进行包衣。肠溶包衣层材料可以分散或溶解在水中或适合的有机溶剂中。作为肠溶包衣层聚合物,可以单独地或者组合地使用下列中的一种或更多种:例如,甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、虫胶、或其他适合的肠溶包衣层聚合物(一种或多种)的溶液或分散液。在一些实施方案中,水性肠溶包衣层是甲基丙烯酸共聚物。

[0408] 在适当的情况下,可以通过吸入、通过使用皮肤贴剂、口服地(以含有赋形剂(如淀粉或乳糖)的片剂的形式,或者以单独地或与赋形剂混合的胶囊剂或胚珠(ovule),或以含有调味剂或着色剂的酏剂、溶液或混悬剂的形式)施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物,或者其可以被肠胃外(例如,静脉内、肌内或皮下)注射。对于颊施用或舌下施用,可以以片剂或锭剂的形式施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物,可以以常规方式配制所述片剂或锭剂。

[0409] 在肠胃外施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物的情况下,这样的施用包含(但不限于):静脉内、动脉内、鞘内、心室内、颅内、肌内或皮下施用本公开的化合物;和/或通过使用输注技术。通常肠胃外(例如,静脉内)施用抗体或片段。

[0410] 适合于注射或输注的根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物可以是无菌水性溶液、分散液或无菌粉剂的形式,其含有被调整(如果必要的话)用于适合于输注或注射的这样的无菌溶液或分散液制剂的活性成分。可以可选地将该制剂包囊在脂质体中。在全部情况下,最终制剂在生产条件和储存条件下必须是无菌的、液态的和稳定的。为了改善储存稳定性,这样的制剂还可以含有防腐剂以防止微生物的生长。可以通过添加各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,尼泊金、氯丁醇或抗坏血酸(acsorbic acid))来实现微生物的作用的预防。在许多情况下,推荐等渗物质(例如,糖、缓冲液和氯化钠),以确保与体液(特别是

血液)的渗透压相似的渗透压。可以通过引入吸收延迟剂(如单硬脂酸铝或明胶)来实现这样的可注射混合物的延长吸收。

[0411] 可以在液体载体或媒介物(intermediate)(如甘油、液体聚乙二醇、三醋精油及其混合物)中制备分散液。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,溶剂或液体分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇等)、植物油、非毒性甘油酯及其适合的混合物。可以通过脂质体的生成、适合的颗粒尺寸的施用(在分散体的情况下)或通过表面活性剂的添加来保持适合的流动性。

[0412] 对于肠胃外施用,最好以无菌水性溶液的形式使用根据本文所描述的任何实施方案的化合物,无菌水性溶液可以含有其他物质(例如,足够的盐或葡萄糖)以使溶液与血液等渗。如果必要的话,应当适当缓冲水性溶液(优选地至从3至9的pH)。通过本领域技术人员公知的标准制药技术容易地实现无菌条件下适合的肠胃外制剂的制备。

[0413] 可以通过将根据本文所描述的任何实施方案的化合物与适当的溶剂和上述载体中的一种或更多种混合,然后进行无菌过滤,来制备无菌可注射溶液。在适合于在无菌可注射溶液的制备中使用的无菌粉剂的情况下,优选的制备方法包含真空干燥和冻干,真空干燥和冻干提供用于无菌溶液的随后制备的化合物与期望的赋形剂的粉状混合物。

[0414] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以配制成用于通过注射(例如,通过静脉推注或输注或经由肌内途径、皮下途径或鞘内途径)在人用药物或兽用药物中使用,并且可以与添加的防腐剂(如果必要的话)以单位剂型、以安瓿或其他单位剂量容器、或多剂量容器提供。用于注射的药物组合物可以是在油性溶媒(vehicle)或水性溶媒中的混悬剂、溶液或乳剂的形式,并且可以含有配制剂(如悬浮剂、稳定剂、增溶剂和/或分散剂)。可替代地,活性成分可以是在使用之前与适合的溶媒(例如,无菌无热原的水)重构的无菌粉剂形式。

[0415] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以以片剂、胶囊剂、糖锭剂(troch)、胚珠、酏剂、溶液或混悬剂的形式施用,用于快速释放应用、延迟释放应用、调节释放应用、持续释放应用、脉冲释放应用或控制释放应用。

[0416] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物还可以以适合于口服施用或颊施用的形式(例如,以溶液、凝胶、糖浆、或混悬剂、或在使用之前与水或其他适合的溶媒重构的干燥粉剂的形式)提供用于人用或兽用。还可以使用固体药物组合物(如片剂、胶囊剂、锭剂、糖锭剂、软锭剂(pastille)、丸剂、大丸剂(bolus)、粉剂、糊剂、颗粒剂、药筒(bullet)或预混制剂)。可以根据本领域公知的方法制备用于口服应用的固体和液体药物组合物。这样的药物组合物还可以含有一种或更多种可为固体或液体形式的药学上可接受的载体和赋形剂。

[0417] 片剂可以含有赋形剂(如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、二碱式磷酸钙和甘氨酸)、崩解剂(如淀粉(优选玉米淀粉、马铃薯淀粉或木薯淀粉)、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐)和造粒粘合剂(如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶)。

[0418] 此外,可以包含润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯和滑石)。

[0419] 可以以快速释放或控制释放的片剂、微粒剂、微型片剂、胶囊剂、囊剂(sachet)、以及口服溶液或混悬剂、或用于其制备的粉剂的形式口服施用根据本文所描述的任何实施方

案的药物组合物。口服制剂可以可选地包含各种标准药物载体和赋形剂(如粘合剂、填充剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、染料、崩解剂、香味剂(odorant)、甜味剂、表面活性剂、脱模剂、防粘剂和包衣)。一些赋形剂可以在药物组合物中具有多种作用(例如,既用作粘合剂又用作崩解剂)。

[0420] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的崩解剂的实例包含(但不限于)淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、藻酸盐、树脂、表面活性剂、泡腾组合物、水性硅酸铝和交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0421] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的粘合剂的实例包含(但不限于)阿拉伯胶;纤维素衍生物,如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或羟乙基纤维素;明胶、葡萄糖、右旋糖、木糖醇、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、黄嘌呤树脂、藻酸盐、硅酸镁铝、聚乙二醇或膨润土。

[0422] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的填充剂的实例包含(但不限于)乳糖、脱水乳糖、一水合乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、淀粉、纤维素(特别是微晶纤维素)、磷酸二氢钙或无水磷酸钙、碳酸钙和硫酸钙。

[0423] 在根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物中有用的药学上可接受的润滑剂的实例包含(但不限于)硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、氧化乙烯的聚合物、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰富马酸钠和胶体二氧化硅。

[0424] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的适合的药学上可接受的香味剂的实例包含(但不限于)合成香料和天然芳香油(如油、花、果(例如,香蕉、苹果、酸樱桃、桃)的提取物)及其组合和类似的香料。其使用取决于许多因素,最重要的因素是将要服用药物组合物的群体的感官可接受性。

[0425] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的适合的药学上可接受的染料的实例包含(但不限于)合成染料和天然染料(如二氧化钛、β-胡萝卜素和柚皮提取物)。

[0426] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的通常用于便利吞咽、改变释放性质、改善外观、和/或掩盖药物组合物的味道的有用的药学上可接受的包衣的实例包含(但不限于)羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物。

[0427] 根据本文所描述的任何实施方案的口服药物组合物的药学上可接受的甜味剂的适合的实例包含(但不限于)阿司帕坦、糖精、糖精钠、环氨酸钠、木糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖和蔗糖。

[0428] 药学上可接受的缓冲剂的适合的实例包含(但不限于)柠檬酸、柠檬酸钠、碳酸氢钠、二碱式磷酸钠、氧化镁、碳酸钙和氢氧化镁。

[0429] 药学上可接受的表面活性剂的适合的实例包含(但不限于)月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯。

[0430] 相似类型的固体组合物还可以用作明胶胶囊剂中的填充剂。鉴于此,优选的赋形剂包含乳糖、淀粉、纤维素、奶糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。对于水性混悬剂和/或酏剂,药剂可以与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料,与乳化剂和/或悬浮剂,以及与稀释剂(如水、乙醇、聚乙二醇和甘油)及其组合进行组合。

[0431] 如所示出的，根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以被鼻内施用或通过吸入施用，并且以干粉吸入剂或气雾喷雾剂的形式从加压容器、泵、喷雾器或雾化器使用适合的推进剂(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷烃(如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134AT)或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA))、二氧化碳或其他适合的气体)被方便地递送。在加压气雾剂的情况下，可以通过提供筏来确定剂量单位，以递送经计量的量。加压容器、泵、喷雾器或雾化器可以含有活性化合物的溶液或混悬液(例如，将乙醇和推进剂的混合物用作溶剂)，其可以附加地含有润滑剂(例如，脱水山梨糖醇三油酸酯)。

[0432] 用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂和药筒(cartridge)(例如，由明胶制成)可以被配制成含有根据本文所描述的任何实施方案的化合物和适合的粉末基底(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0433] 对于通过吸入的局部施用，可以经由雾化器递送根据本文所描述的任何实施方案的化合物，以用于在人用药物或兽用药物中使用。

[0434] 本公开的药物组合物可以含有每体积从0.01％重量至99％重量的活性材料。对于局部施用，例如，药物组合物将通常含有0.01-10％(更优选0.01-1％)的活性材料。

[0435] 还可以以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式施用根据本文所描述的任何实施方案的化合物。可以由多种磷脂(如胆固醇、硬脂酰胺或卵磷脂)形成脂质体。

[0436] 可以根据通过鉴于上文给出的指导而进行的常规测试所限定的剂量和施用方案来施用根据本文所描述的任何实施方案的药物组合物或单位剂型，以便获得最佳活性，同时最小化对于特定患者的毒性或副作用。化合物的剂量或单位剂型可以根据多种因素(如潜在的疾病状况，个体的病况、体重、性别和年龄，以及施用模式)变化。向患者施用的精确量将根据紊乱的状态和严重程度以及患者的身体状况而变化。任何症状或参数的可测量的改良可以通过本领域技术人员确定或通过患者向医师报告。应当理解的是，任何症状或参数的任何临床上或统计学上显著的减低或改良都在本公开的范围内。临床上显著的减低或改良意为对于患者和/或医师是可感知的。

[0437] 在一些实施方案中，待施用的化合物的量可以在约0.01mg/kg/天与约25mg/kg/天的范围内。通常，每天向患者(例如，人)施用在0.01mg/kg体重与约25mg/kg体重之间的剂量水平。在一些实施方案中，治疗有效的量在约0.01mg/kg体重、约0.1mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.60mg/kg体重、约0.70mg/kg体重、约0.80mg/kg体重、约0.90mg/kg体重、约1mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约22.5mg/kg体重和约25mg/kg体重的下限；与25mg/kg体重、约22.5mg/kg体重、约20mg/kg体重、约17.5mg/kg体重、约15mg/kg体重、约12.5mg/kg体重、约10mg/kg体重、约7.5mg/kg体重、约5mg/kg体重、约2.5mg/kg体重、约1mg/kg体重、约0.9mg/kg体重、约0.8mg/kg体重、约0.7mg/kg体重、约0.6mg/kg体重、约0.5mg/kg体重、约0.4mg/kg体重、约0.3mg/kg体重、约0.2mg/kg体重、约0.1mg/kg体重和约0.01mg/kg体重的上限之间。在一些实施方案中，治疗有效的量为约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天；在一些实施方案中，治疗有效的量为约0.2mg/kg/天和约5mg/kg/天。将理解的是，本公开的药物制剂不需要必然含有在治疗紊乱中有效的化合物的全部量，因为可以通过施用多个分剂量的这样的药物制剂来

达到这样的有效量。可以根据每天1次至4次(如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次)的方案施用化合物。

[0438] 在本公开的一些实施方案中,将根据本文所描述的任何实施方案的化合物配制成通常含有约10mg至约200mg的化合物的胶囊剂或片剂。在一些实施方案中,胶囊剂或片剂含有约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg和约200mg的下限与约200mg、约195mg、约190mg、约185mg、约180mg、约175mg、约170mg、约165mg、约160mg、约155mg、约150mg、约145mg、约140mg、约135mg、约130mg、约125mg、约120mg、约115mg、约110mg、约105mg、约100mg、约95mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约65mg、约60mg、约55mg、约50mg、约45mg、约40mg、约35mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg和约10mg的上限之间的根据本文任何实施方案的化合物。

[0439] 在一些实施方案中,以50mg至500mg的日总剂量向患者施用根据本文任何实施方案的化合物。在一些实施方案,日剂量是约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg和约500mg的下限与约500mg、约495mg、约490mg、约485mg、约480mg、约475mg、约470mg、约465mg、约460mg、约455mg、约450mg、约445mg、约440mg、约435mg、约430mg、约425mg、约420mg、约415mg、约410mg、约405mg、约400mg、约395mg、约390mg、约385mg、约380mg、约375mg、约370mg、约365mg、约360mg、约355mg、约350mg、约345mg、约340mg、约335mg、约330mg、约325mg、约320mg、约315mg、约310mg、约305mg、约300mg、约295mg、约290mg、约285mg、约280mg、约275mg、约270mg、约265mg、约260mg、约255mg、约250mg、约245mg、约240mg、约235mg、约230mg、约225mg、约220mg、约215mg、约210mg、约205mg、200mg、约195mg、约190mg、约185mg、约180mg、约175mg、约170mg、约165mg、约160mg、约155mg、约150mg、约145mg、约140mg、约135mg、约130mg、约125mg、约120mg、约115mg、约110mg、约105mg、约100mg、约95mg、约90mg、约85mg、约80mg、约75mg、约70mg、约65mg、约60mg、约55mg和约50mg的上限之间的根据本文任何实施方案的化合物。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至150mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至250mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至350mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg至450mg。在一些实施方案中,日总剂量为约50mg。

[0440] 基于总药物组合物的100重量%,用于肠胃外施用的药物组合物含有从约0.01重量%至约100重量%的根据本文所描述的任何实施方案的活性化合物。

[0441] 通常，与剂型的100％总重量相比，经皮剂型含有从约0.01重量％至约100重量％的根据本文所描述的任何实施方案的活性化合物。

[0442] 可以以单日剂量施用药物组合物或单位剂型，或者可以以分剂量施用日总剂量。此外，用于治疗紊乱的另外的化合物的共同施用或顺序施用可以是期望的。为此目的，组合的活性成分被配制成单个剂量单位。

[0443] 在一些实施方案中，根据本文所描述的任何实施方案的化合物通常抑制对神经元的Aβ作用。在一些实施方案中，关于对神经元(如脑中的神经元)、淀粉样蛋白组装或其破裂、以及淀粉样蛋白(包含淀粉样蛋白寡聚物)结合和淀粉样蛋白沉积的Aβ作用的抑制，上文所描述的化合物具有小于约100μM、约50μM、约20μM、约15μM、约10μM、约5μM、约1μM、约500nM、约100nM、约50nM、或约10nM的IC_{50}。在一些实施方案中，关于Aβ种类(如寡聚物)对神经元(如中枢神经系统神经元)的活性/作用的抑制，根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以具有小于约100μM、约50μM、约20μM、约15μM、约10μM、约5μM、约1μM、约500nM、约100nM、约50nM、或约10nM的IC_{50}。

[0444] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以通过与σ-2受体特异性结合来抑制Aβ作用。当化合物以比与σ-1受体的结合亲和力大至少10％的结合亲和力结合时，其可以被认为对σ-2受体是“特异性的”(即使化合物能够结合σ-1受体和σ-2受体两者)。这样的实施方案的化合物可以展现出对于σ-2受体比对于σ-1受体大至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、200％、300％、400％、500％、或1000％的特异性。

[0445] 在一些实施方案中，通过根据本文所描述的任何实施方案的化合物的Aβ种类(如寡聚物)对RPE和RGC的作用中的一种或更多种(如淀粉样蛋白诱导的氧化性应激、细胞损伤、细胞死亡以及由Aβ寡聚物介导的膜运输异常)的百分比抑制可以为约1％至约20％、约20％至约50％、约1％至约50％、或约1％至约80％(如在从10nM至10μM的浓度所测量的)。可以例如通过在暴露于β-淀粉样蛋白种类之前和在暴露于β-淀粉样蛋白种类之后对光感受器外段(POS)运输的缺陷进行定量或者在存在根据本文所描述的任何实施方案的化合物和Aβ种类两者的情况下对光感受器外段(POS)运输的缺陷进行定量来评估抑制，其中根据本文所描述的任何实施方案的化合物与Aβ种类暴露同时发生、或在Aβ种类暴露之前发生、或在Aβ种类暴露之后发生。作为另一实例，可以通过在存在Aβ种类的情况下和不存在Aβ种类的情况下以及在存在根据本文所描述的任何实施方案的化合物的情况下和不存在根据本文所描述的任何实施方案的化合物的情况下确定膜运输并且将测量细胞衰老的速率和程度或其他的细胞健康和代谢指示物的一个或更多个参数进行比较来评估抑制。

[0446] 在一些实施方案中，测定用于确定根据本文所描述的任何实施方案的化合物是否可以与σ-2受体结合。在一些实施方案中，方法还包括确定与σ-2受体结合的化合物是否通过抑制可溶性Aβ寡聚物诱导的细胞毒性而用作σ-2受体处的功能性拮抗剂。

[0447] β-淀粉样蛋白的任何形式都可以用于根据本公开的筛选方法和测定的实施，β-淀粉样蛋白的形式包含β-淀粉样蛋白单体、寡聚物、原纤维、以及与蛋白质缔合的β-淀粉样蛋白(“蛋白复合物”)、以及更一般地β-淀粉样蛋白组装。例如，筛选方法可以采用各种形式的可溶性β-淀粉样蛋白寡聚物(如例如在美国专利申请序列号13/021,872；美国专利公布2010/0240868；国际专利申请WO/2004/067561；国际专利申请WO/2010/011947；美国专利公布20070098721；美国专利公布20100209346；国际专利申请WO/2007/005359；美国专利公布

20080044356;美国专利公布20070218491;WO/2007/126473;美国专利公布20050074763;国际专利申请WO/2007/126473;国际专利申请WO/2009/048631、和美国专利公布20080044406、美国专利号7,902,328和美国专利号6,218,506(其中的每个通过引用并入本文)中所公开的)。

[0448] 可以从任何来源获得β-淀粉样蛋白形式(包含β-淀粉样蛋白的单体或寡聚物)。例如,在一些实施方案中,可以在水性溶液中使用可商业获得的β-淀粉样蛋白单体和/或β-淀粉样蛋白寡聚物,并且在其他实施方案中,可以由技术人员使用任何数量的已知技术来分离并且纯化在水性蛋白溶液中使用的β-淀粉样蛋白单体和/或β-淀粉样蛋白寡聚物。通常,用于制备各种实方案的蛋白质和β-淀粉样蛋白的水性溶液的β-淀粉样蛋白单体和/或β-淀粉样蛋白寡聚物在水性溶液中可以是可溶性的。因此,水性溶液的蛋白质和β-淀粉样蛋白两者都可以是可溶性的。

[0449] 添加的β-淀粉样蛋白可以是任何同种型。例如,在一些实施方案中,β-淀粉样蛋白单体可以是β-淀粉样蛋白1-42,并且在其他实施方案中,β-淀粉样蛋白单体可以是β-淀粉样蛋白1-40。在其他实施方案中,β-淀粉样蛋白可以是β-淀粉样蛋白1-39或β-淀粉样蛋白1-41。因此,各种实施方案的β-淀粉样蛋白可以包含β-淀粉样蛋白的C端同种型。其他实施方案包含其中N端已经磨损的β-淀粉样蛋白,并且在一些实施方案中,上文描述的β-淀粉样蛋白C端同种型中任何一种的N端可以是氨基酸2、3、4、5或6。例如,β-淀粉样蛋白1-42可以包含β-淀粉样蛋白2-42、β-淀粉样蛋白3-42、β-淀粉样蛋白4-42、或β-淀粉样蛋白5-42及其混合物,并且类似地,β-淀粉样蛋白1-40可以包含β-淀粉样蛋白2-40、β-淀粉样蛋白3-40、β-淀粉样蛋白4-40、或β-淀粉样蛋白5-40。

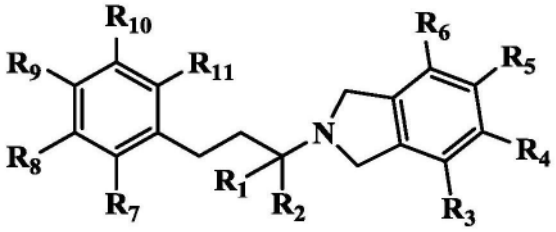
[0450] 各种实施方案中使用的β-淀粉样蛋白形式可以是野生型(即,具有与大部分群体在体内合成的β-淀粉样蛋白的氨基酸序列相同的氨基酸序列),或者在一些实施方案中,β-淀粉样蛋白可以是突变型β-淀粉样蛋白。实施方案不限于任何特定种类的突变型β-淀粉样蛋白。例如,在一些实施方案中,引入水性溶液中的β-淀粉样蛋白可以包含已知的突变(如,例如,具有“Dutch”突变(E22Q)或“北极型”(E22G)突变的β-淀粉样蛋白)。这些突变的单体可以包含天然存在的突变(如,例如,从易患例如阿尔茨海默病的个体群中分离的β-淀粉样蛋白形式、β-淀粉样蛋白的家族形式)。在其他实施方案中,可以通过使用分子技术来合成产生突变型β-淀粉样蛋白单体,以产生具有特定突变的β-淀粉样蛋白突变体。在其他实施方案中,突变型β-淀粉样蛋白单体可以包含先前未鉴别的突变体(如,例如,在随机生成的β-淀粉样蛋白突变体中发现的那些突变体)。如本文所使用的,术语“β-淀粉样蛋白”意在包含β-淀粉样蛋白的野生型形式、以及β-淀粉样蛋白的突变形式中的任何一种。

[0451] 在一些实施方案中,水性蛋白溶液中的β-淀粉样蛋白可以是单一同种型。在其他实施方案中,β-淀粉样蛋白的各种C端同种型和/或β-淀粉样蛋白的各种N端同种型可以组合以形成可以在水性蛋白溶液中提供的β-淀粉样蛋白混合物。在其他实施方案中,β-淀粉样蛋白可以来源于被添加至含蛋白水性溶液并且原位切割的淀粉样前体蛋白(APP),并且在这样的实施方案中,溶液中可以含有β-淀粉样蛋白的各种同种型。在已经添加β-淀粉样蛋白之后,可以在水溶液中发生N端的磨损和/或C端氨基酸的去除。因此,即使在初始将单一同种型添加至溶液时,如本文所描述制备的水性溶液也可以包含多种β-淀粉样蛋白同种型。

[0452] 可以从天然来源(如活组织)中分离被添加至水性溶液的β-淀粉样蛋白单体,并且在其它实施方案中,β-淀粉样蛋白可以来源于合成来源(如转基因小鼠或经培养的细胞)。在一些实施方案中,从正常受试者和/或已经被诊断患有认知衰退或与其相关的疾病(如(但不限于)阿尔茨海默病)的患者中分离β-淀粉样蛋白形式(包含单体、寡聚物、或其组合)。在一些实施方案中,β-淀粉样蛋白单体、寡聚物、或其组合是已经从正常受试者或患病患者中分离的Aβ组装。在一些实施方案中,Aβ组装是高分子量的(例如,大于100KDa)。在一些实施方案中,Aβ组装是中等分子量的(例如,10KDa至100 KDa)。在一些实施方案中,Aβ组装小于10kDa。

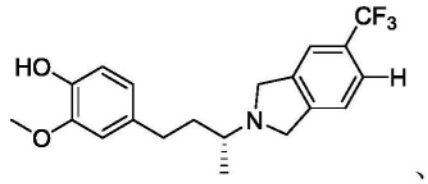
[0453] 一些实施方案的β-淀粉样蛋白寡聚物可以由任何数量的β-淀粉样蛋白单体组成,与"寡聚物"的常用定义一致。例如,在一些实施方案中,β-淀粉样蛋白寡聚物可以包含从约2个至约300个、约2个至约250个、约2个至约200个β-淀粉样蛋白单体,并且在其他实施方案中,β-淀粉样蛋白寡聚物可以由约2个至约150个、约2个至约100个、约2个至约50个、或约2个至约25个β-淀粉样蛋白单体组成。在一些实施方案中,β-淀粉样蛋白寡聚物可以包含两个或更多个单体。各种实施方案的β-淀粉样蛋白寡聚物可以基于单体的确认而与β-淀粉样蛋白原纤维和β-淀粉样蛋白初原纤维区别开。特别地,β-淀粉样蛋白寡聚物的β-淀粉样蛋白单体通常是由β折叠片组成的球状物,而原纤维和初原纤维的β-淀粉样蛋白单体的二级结构是平行β片。

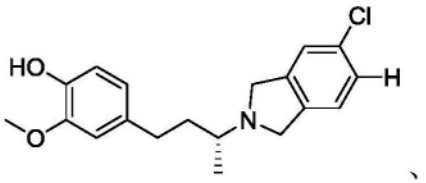
[0454] 本文提供实施方案A,一种治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由式I的化合物组成的组,

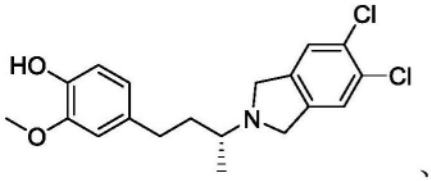
[0455] 

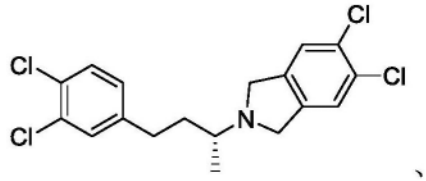
[0456] 或其药学上可接受的盐:其中:R_1和R_2中的每个独立地选自H、C_1-C_6烷基、或CH_2OR';其中如果R_1和R_2中存在R',每个R'独立地为H或C_1-C_6烷基;R_3、R_4、R_5、和R_6中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)、和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_3、R_4、R_5、和R_6中存在R',每个R'独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、或可选地被取代的芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$,其中可选地被取代的基团选自C_1-C_6烷基或C_2-C_7酰基;或R_3和R_4与它们所附连的C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_3和R_4连接起来形成-O-C_1-C_2亚甲基-O-基团;或R_4和R_5与它们所附连的C原子一起形成4-元、

5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_4和R_5连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中的每个独立地选自由下列组成的组:H、C_1-C_6烷基、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(C_1-C_6烷基)、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O(C_1-C_6烷基)OH、O(C_1-C_6卤代烷基)、O(CO)R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、芳基、杂芳基、C_3-C_7环烷基、杂环烷基、烷基芳基、杂芳基、CO_2R'、C(O)R'、NH(C_1-C_4烷基)、N(C_1-C_4烷基)$_2$、NH(C_3-C_7环烷基)、NHC(O)(C_1-C_4烷基)、CONR'$_2$、NC(O)R'、NS(O)$_n$R'、S(O)$_n$NR'$_2$、S(O)$_n$R'、C(O)O(C_1-C_4烷基)、OC(O)N(R')$_2$、C(O)(C_1-C_4烷基)、和C(O)NH(C_1-C_4烷基);其中如果R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}中存在R',每个R'各自独立地选自由下列组成的组:H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、芳基、烷基芳基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吗啉基、杂环烷基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基、NH(C_1-C_4烷基)、和N(C_1-C_4烷基)$_2$;或R_7和R_8与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_7和R_8连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;或R_8和R_9与它们所附连的N或C原子一起形成4-元、5-元、6-元、7-元或8-元的可选地用1、2、3、4或5个独立地选自下列的取代基取代的环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基基团:OH、氨基、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和杂环烷基,或者R_8和R_9连接起来形成-O-C_{1-2}亚甲基-O-基团;每个n独立地为0、1、或2;附带条件是R_7、R_8、R_9、R_{10}、和R_{11}不全为H;并且附带条件是排除下列化合物或者其药学上可接受的盐:

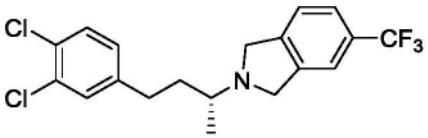
[0457] 

、

、

、

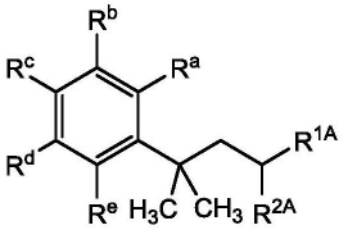
、

[0458] 

或者。

;

[0459] 本文提供实施方案B,治疗干性老年性黄斑变性(干性AMD)的方法,方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物,化合物选自由式IA的化合物组成的组:

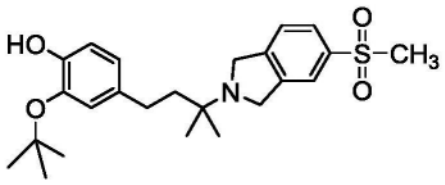
[0460] 

式 IA

[0461] 或其药学上可接受的盐:其中:R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的每个独立地选自由下列组成的组:H、羟基、Cl、F、甲基、-OCH_3、-$OC(CH_3)_3$、O-$CH(CH_3)_2$、CF_3、SO_2CH_3、和吗啉代;R^{1A}选自由下列组成的组:氢、烷基、苯基、或-$CH=C(CH_3)_2$;并且R^{2A}为可选地被取代的环状氨基。

[0462] 在实施方案C中,实施方案A的方法,其中化合物是式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0463] 在实施方案D中,实施方案A至C中任一个的方法,其中化合物是:

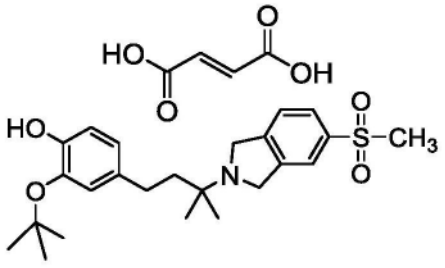
[0464] 

[0465] 或其药学上可接受的盐。

[0466] 在实施方案E中,实施方案A至D中任一个的方法,其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0467] 在实施方案F中,实施方案A至E中任一个的方法,其中药学上可接受的盐为富马酸盐。

[0468] 在实施方案G中,实施方案A至F中任一个的方法,其中化合物是:

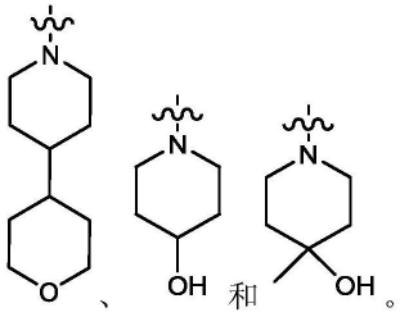
[0469] 

。

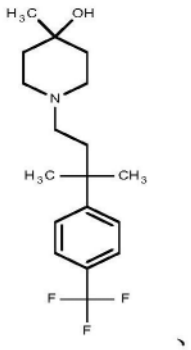
[0470] 在实施方案H中,实施方案B的方法,其中化合物是式IA的化合物或其药学上可接受的盐。

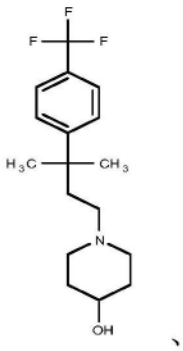
[0471] 在实施方案I中,实施方案A或H之一的方法,其中R^{2A}是可选地被取代的哌啶基。

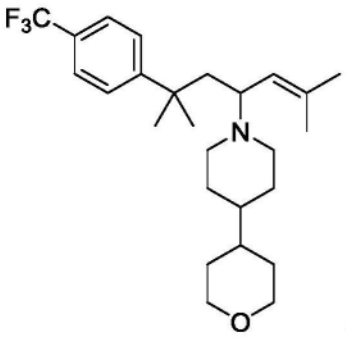
[0472] 在实施方案J中,实施方案A、H或I中任一个的方法,其中其中R^{2A}选自由下列组成的组:

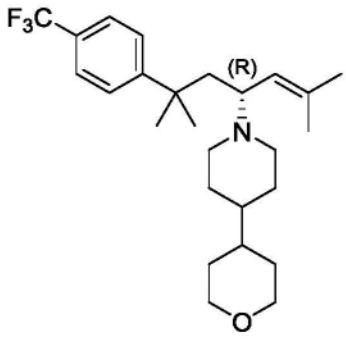
[0473] 

[0474] 在实施方案K中，实施方案A、H、I或J中任一个的方法，其中化合物选自由下列组成的组：



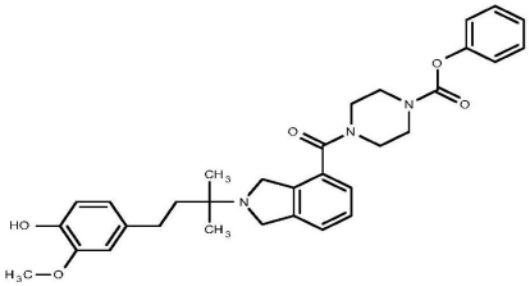


[0475] 

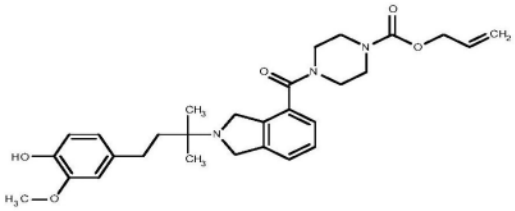


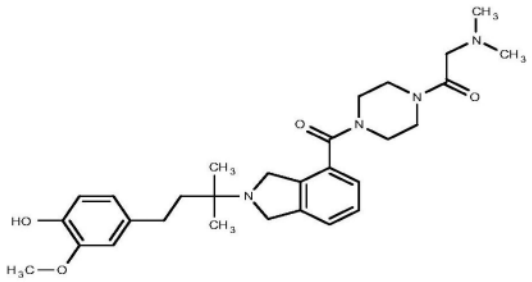
[0476] 或其药学上可接受的盐。

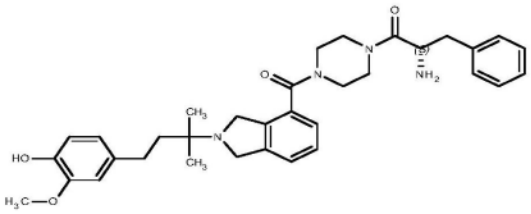
[0477] 本文提供实施方案L，一种治疗干性老年性黄斑变性干燥(AMD)的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物，化合物选自由下列组成的组：

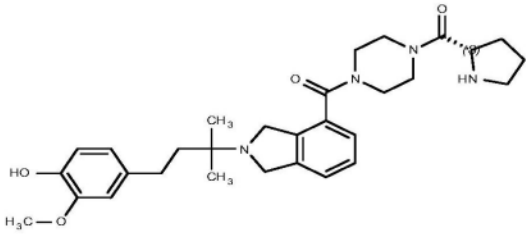


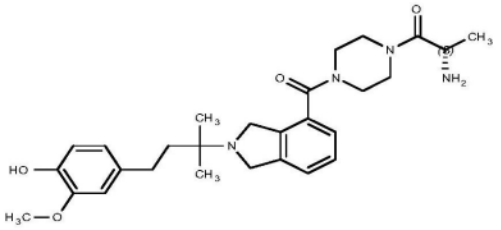
[0478]

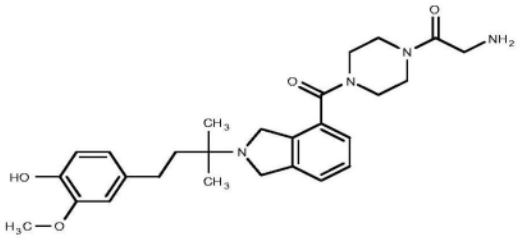




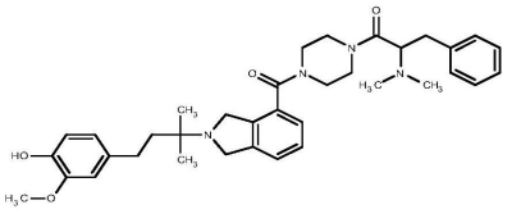


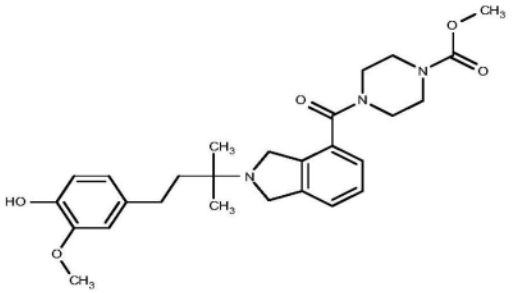


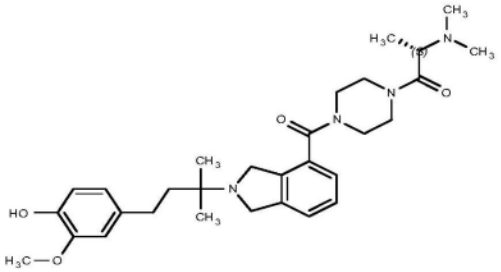


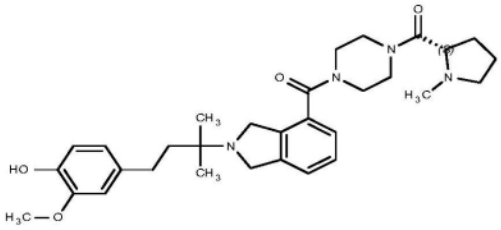


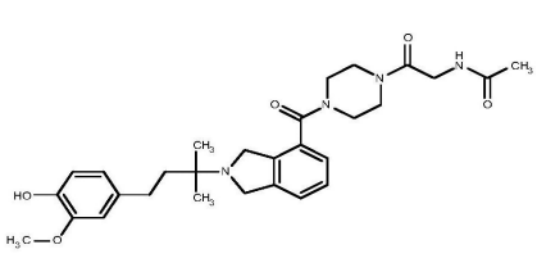
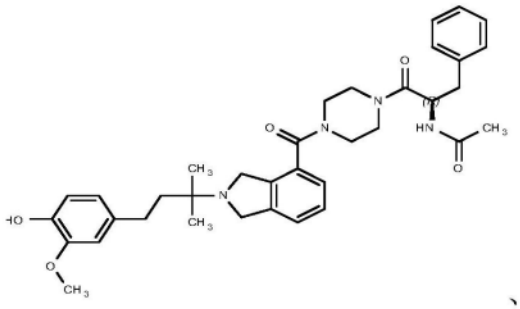
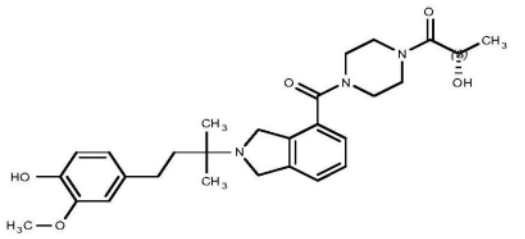
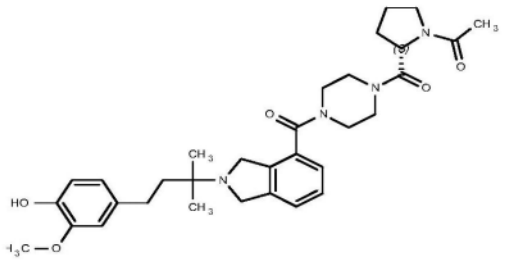
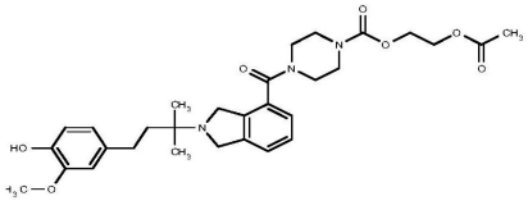
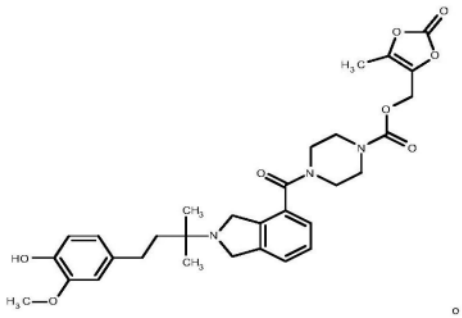
[0479]





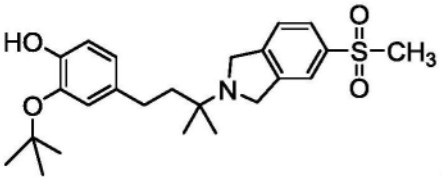
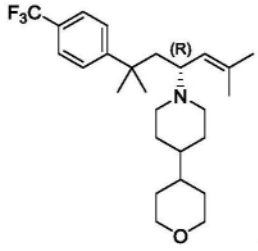
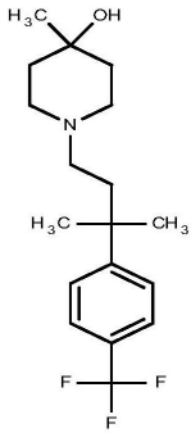




[0480] 、、、、、和。

[0481] 在实施方案M中，一种治疗干性老年性黄斑变性的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物，药物组合物包括根据实施方案A-L中的任一个的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0482] 在实施方案N中，一种治疗干性老年性黄斑变性的方法，方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物，药物组合物包括化合物或者其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂，化合物选自包括下列的组：

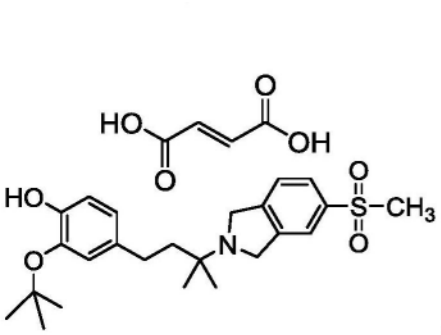
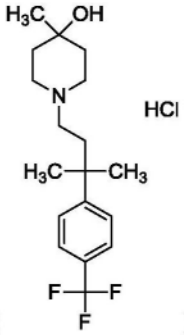
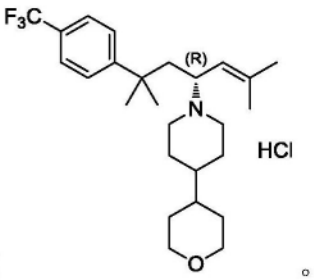
[0483] 、、和。

[0484] 在实施方案O中，实施方案N的方法，其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组：

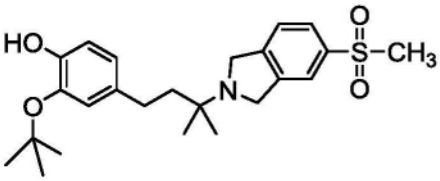
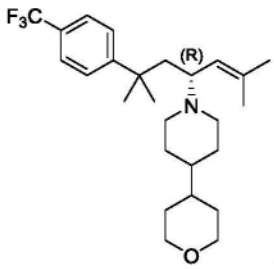
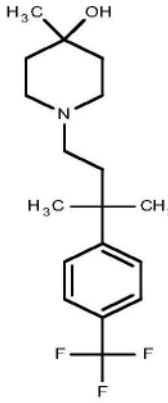
盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0485] 在实施方案P中，实施方案N的方法，其中药学上可接受的盐是富马酸盐。

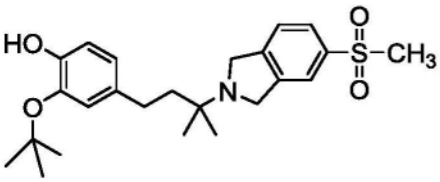
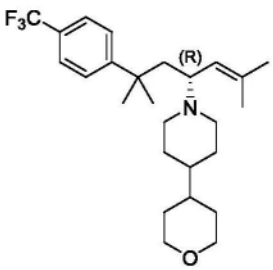
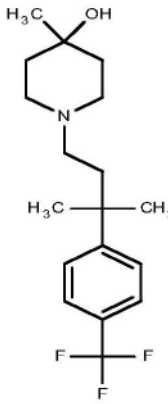
[0486] 在实施方案Q中，实施方案P的方法，其中化合物是

[0487]  或  或  。

[0488] 本文提供实施方案R，选自

 、  、  和 的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0489] 本文提供实施方案S，包括选自

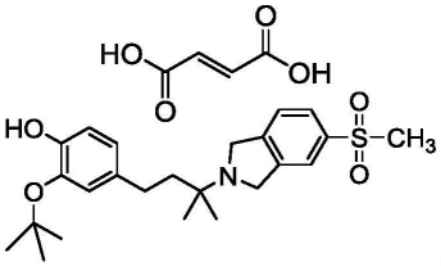
 、  、  和 的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂的组合物在制造用于治疗干性老年性黄斑变性的药物中的应用。

[0490] 在实施方案T中，实施方案R或S之一的化合物或组合物的应用，其中化合物是其药学上可接受的盐。

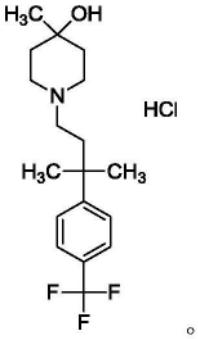
[0491] 在实施方案U中，实施方案R至T中任一个的应用，其中药学上可接受的盐选自由下列组成的组：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。

[0492] 在实施方案V中，实施方案U的应用，其中药学上可接受的盐是富马酸盐。

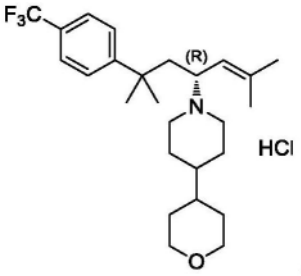
[0493] 在实施方案W中，实施方案R或S之一的应用，其中化合物是：

[0494] 

[0495] 在实施方案X中，实施方案R或S之一的应用，其中化合物是：

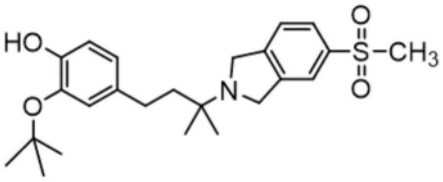
[0496] 

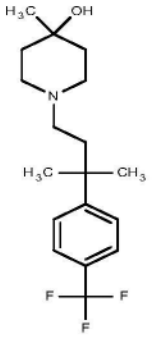
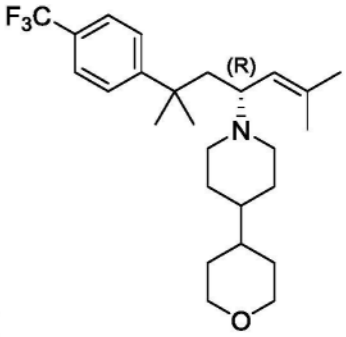
[0497] 在实施方案Y中，实施方案R或S之一的应用，其中化合物是：

[0498] 

[0499] 在实施方案Z中，实施方案A至实施方案Y的应用，其中化合物是口服施用的。

实施例

[0500] Aβ寡聚物制剂是本领域技术人员知晓，并且可以在例如WO2015/116923和WO2018/213281中找到，其中的每一个通过引用整体并入，该方法构成本公开的另一个方面。以下σ-2受体调节剂用于全部实施例：(化合物A)；

[0501]  （化合物B）；和  （化合物C）。

[0502] 实施例1:测试化合物用于治疗干性AMD相关的功能障碍

[0503] 实验设计:

[0504] 细胞培养:在37℃和5% CO_2下,在补充有10%胎牛血清(FBS)和抗生素(每48-72小时更新介质)的Ham's F-10培养基(Corning)中培养从ATCC购置的人视网膜色素上皮细胞系ARPE19。为了所有实验的目的,让细胞在适当的培养容器中达到汇合(取决于测定),并且然后在实验前在Ham's F-10培养基+5% FBS中保持2周,以确保形成完全极化的上皮单层。在整个实验过程中,通过倒置显微镜显现细胞。根据Cai,H.et al.,"High-Throughput Screening Identifies Compounds that Protect RPE Cells from Physiological Stressors Present in AMD,"Exp Eye Res,185:10764(2019)(其特此通过引用整体并入)进行检测眼部细胞的保护活性的测定。

[0505] 化合物的制备:在37℃和5% CO_2下将本发明的化合物以从10nM至10μM的浓度加上溶媒添加至细胞培养物,以预孵育24小时。

[0506] 氧化性应激方案:用溶媒或本发明的化合物预处理的培养物经受4小时和24小时的氧化性应激。在第二个方案中,在添加氧化性应激物或叔丁基过氧化氢(tBHP;150uM)之前,用本发明的化合物处理ARPE-19细胞24小时。处理后24小时,经由MTT测定、碘化丙啶(PI)染色,和/或乳酸脱氢酶(LDH)测定评估细胞活力。用于本研究的实验方案为:1)无氧化性应激物的溶媒(DMSO)处理的细胞(健康溶媒对照),2)用氧化性应激物处理的溶媒(DMSO)处理的细胞(损伤对照),3)用氧化性应激物处理的挽救对照(例如,Nec-7)处理的细胞(损害的完全挽救+对照)。

[0507] 测定和结果:

[0508] 细胞活力测定:如前所述的,通过结晶紫的吸收来确定相对细胞数。细胞在PBS中洗涤3次,在PBS中的4%多聚甲醛中固定,在0.1%结晶紫(Sigma Aldrich,C-3866)、10%乙醇的溶液中染色。在PBS中洗涤3次后,将剩余的染色剂溶解在10%的醋酸中,并且用微孔板读取器在540nm处测量吸光度。结果:本发明的化合物以浓度依赖的方式降低由氧化性应激物诱导的细胞毒性的程度

[0509] 氧化损伤的测量:氧化性应激是视网膜疾病(如,黄斑变性)发展和加速的重要因素(Masuda T.et al.,"Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger,"Oxidative Medicine and Cellular Longevity Vol.2017,Article ID 9208489,(2017);和Forest,D.L.,et al.,"Cellular Models and Therapies for Age-Related Macular Degeneration,"Dis Model Mech 8(5):421-427(2015);其在此通过引用整体并入)。通过下列测量氧化损伤:1)用于脂质过氧

化的人4HNE(4-羟基壬烯酸)ELISA(酶联免疫吸附测定)试剂盒和2)蛋白质羰基测定以检测蛋白质的氧化损伤。结果:如通过降低的脂质过氧化和降低的蛋白质羰基的形成测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式降低由氧化性应激物诱导的氧化损伤的程度。

[0510] 活性氧类的测量:收获细胞,并在黑暗中在37℃下,在含有10mM CM-H2DCFDA(2',7'-二氯二氢荧光素双醋酸酯的氯甲基衍生物;Life Technologies,D-399)的PBS中孵育30min以让染料装载到细胞中。该染料在化学还原时为无荧光的,而在细胞氧化和细胞酯酶清除醋酸酯基团后,其变为荧光的。通过流式细胞仪以在480nm处的激发和在530nm处的发射监测活性氧类在细胞内的产生。结果:如通过降低的CM-H2DCFDA荧光测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式降低由氧化性应激物诱导的活性氧类的形成。

[0511] 线粒体膜电位(Δψm):阳离子荧光四甲基罗丹明(TMRM)染料(Thermo Scientific)确定Δψm,其特别地在生物能量活性线粒体中积累。染料从具有较低膜电位的线粒体中向外扩散。在处理的终点之前,在37℃下用TMRM(50nM)装载ARPE19细胞30分钟,被胰蛋白酶化,并且颗粒被重悬浮于PBS中并立即通过流式细胞仪评估(激发/发射:510/580nm)。使用FlowJo®软件分析数据。添加间氯苯基腙CCCP作为阳性对照。结果:如通过TMRM荧光测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式防止由氧化性应激物诱导的线粒体膜电位的改变。

[0512] 线粒体质量和功能测定:线粒体质量的估计通过用在100nM终浓度的MitoTracker Green(激发/发射:490/516nm)装载ARPE-19细胞被测量(37℃,15分钟)。用PBS洗涤细胞并在用0.05%胰蛋白酶的胰蛋白酶化后收集细胞。使用流式细胞仪分析每个处理1×10^4个细胞用于MitoTracker荧光强度。使用MTT测定试剂盒测量线粒体功能,对细胞活力数据进行归一化,以考虑任何细胞死亡或增殖的情况。结果:如通过MitoTracker Green荧光和MTT测定测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式防止由氧化性应激物诱导的线粒体质量和功能的改变。

[0513] 自噬通量测定:在含有蛋白酶抑制剂(Roche Applied Science,11873580001)的RIPA缓冲液(放射免疫沉淀测定缓冲液,Thermo Scientific,89901)中裂解细胞。含有等量的蛋白质的细胞裂解物被重新上样至各个孔道并在12% SDS-PAGE凝胶(十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶)上被分离。分离后,蛋白质被转移至硝酸纤维素膜(0.22mm;Bio-Rad Laboratories,162-0112),并且通过用5%的脱脂奶粉(Fisher Scientific,NC0339922)或Licor固定缓冲液(Li-Cor Biosciences,927-40000)处理来阻断非特异结合位点。然后将膜与针对LC3B(1:1000)、ATG7(1:1000)、或ATG9(1:1000)的一抗孵育。一抗处理随后是用辣根过氧化物酶缀合的二抗(用于ECL检测系统)或二次红外染料-800缀合的抗兔染料或Alexa Fluor 680缀合的抗小鼠IgG(用于Licor Odyssey系统)在室温下1小时的处理。为了确定等量蛋白上样,用抗ACTB(抗-β-肌动蛋白)抗体(1:5000稀释)或a-微管蛋白抗体(1:5000稀释)再次探测印迹。用于条带检测,将膜与蛋白质印迹检测系统(ECL Plus)孵育并暴露于单层乳剂胶片(Biomax MR Sigma,Z370398-50EA)。使用由Wayne Rasband开发的软件(ImageJ;美国国立卫生研究院,Bethesda,MD;可获取于http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html)确定条带强度。使用Mann-Whitney U-检验计算统计显著性。LC3-II:LC3-I的比值确定自噬通量。还通过免疫染色检测自噬体。在完成各自的处理后,在PBS中洗涤细胞2次,并在4%多聚甲醛中固定15分钟,并随后使用兔多克隆LC3抗体

(Novus Biologicals,NB100-2220)对自噬点进行免疫染色。获得免疫染色的LC3的荧光显微图片并通过Axiovision Rel 4.4软件(Zeiss,Oberkochen,Germany)分析。氧化性应激后形成的LC3的点状染色指示自噬体的形成。结果:如通过LC3B、ATG7和ATG9的蛋白质印迹分析和免疫染色测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式将由氧化性应激物诱导自噬通量的改变正常化。

[0514] 细胞死亡测定:细胞死亡是干性AMD的关键特征(Yang,M.,et al.,"Novel Programmed Cell Death as Therapeutic Targets in Age-Related Macular Degeneration,"Int.J.Mol.Sci.,21(19):7279(2020),其特此通过引用整体并入)。在视网膜色素上皮细胞(RPE))中进行基于功能细胞的测定,以评估氧化性应激(细胞死亡触发)后的细胞存活率。数据表明,σ-2受体调节剂以浓度依赖的方式挽救通过氧化性应激触发的细胞死亡(图1A和图1B)

[0515] 确定溶酶体完整性和活性:将视网膜色素上皮细胞铺板到8孔盖玻片底部腔室(Lab-Tek,Naperville,IL)中,并且在存在或不存在不同氧化性应激物的情况下,在1mg/ml的pH指示剂LysoSensor黄色/蓝色葡聚糖(Yellow/Blue dextran)(Molecular Probes,Eugene,OR)中孵育细胞12小时。使用激光扫描共聚焦显微镜(使用在360nm处的激发和在450nm处的发射以及在515nm处的长通发射)观察被标记的细胞。较高的530/450nm比率(即转向绿色)与较低的pH值相关。使用荧光测定组织蛋白酶D活性测定试剂盒(Abcam,Cambridge,MA)测量细胞裂解物中组织蛋白酶D活性,并且值以每百万细胞的相对荧光单位呈现。结果:如通过LysoSensor黄/蓝荧光测定测量的,本发明的化合物以浓度依赖的方式防止由氧化性应激物诱导溶酶体完整性和活性的丧失。

[0516] 实施例2:视网膜色素上皮细胞的体外模型

[0517] 如实施例1所描述地培养自然产生的视网膜色素上皮(RPE)细胞,如ARPE-19细胞。简言之,在实验中使用生长在跨孔插入物上的老化细胞,该插入物允许成熟的着色RPE单层细胞模拟原位/眼部RPE细胞的几个方面(超微结构、生理和功能),以测试本发明的化合物在预防或治疗细胞功能障碍中的功效。

[0518] 人多能干细胞(iPSC)衍生的RPE系是高度特征化的,并被认为是具有完整屏障功能和RPE生理功能(如,血管内皮生长因子(VEGF)分泌)的成熟着色单层细胞,被用于测试本发明的化合物在预防或治疗细胞功能障碍中的功效。

[0519] 来自健康供体和AMD供体的原代RPE细胞是用于研究AMD相关表型和功能的在生理学上和病理生理学上最相关的细胞模型,并且被用于实验中以测试本发明的化合物在预防或治疗细胞功能障碍中的功效。

[0520] 实施例3:干性AMD中重要途径的体外调控

[0521] 概念验证研究表明了σ-2受体调节剂在挽救干性AMD的关键方面的明确的作用。在疾病相关测定中的机制研究和途径分析表明了如在RPE细胞中研究的σ-2受体调节剂在干性AMD中的关键作用。

[0522]

通过化合物 A 和溶媒转变的途径（p 值<0.05）	
氧化性应激	
	细胞凋亡和存活 APRIL 和 BAFF 信号传导
	MIF 作为眼内介质的信号转导作用
	SCF 复合物在细胞周期调控中的细胞周期作用
	经由 JAK/STAT 的免疫反应 INF-α/β 信号传导
	发育 PEDF 信号传导
Aβ 寡聚物	
	免疫反应 BAFF 诱导的非经典 NF-κB 信号传导
	PKR 在应激诱导的抗病毒细胞反应中的免疫反应作用
	细胞凋亡和存活 APRIL 和 BAFF 信号传导
	NF-κB 的细胞凋亡和存活 NGF 激活
	细胞凋亡和存活凋亡 TNF 家族途径
炎症	
	Rho GTP 酶对肌动蛋白细胞骨架成核和聚合的细胞骨架重塑调控
	神经生理学过程活动依赖性突触 AMPA 受体清除
	细胞粘附经典钙粘素介导的细胞粘附
	ESR1/SP 途径的转录配体依赖性激活
	经由 NF-κB 的免疫反应溶血磷脂酸信号传导

[0523] 氧化性应激:氧化性应激是AMD的一个关键方面,并且氧化损伤导致RPE细胞中光感受器外段(POS)运输的缺陷,其造成毒性大分子的积累以及自噬-溶酶体途径和细胞蛋白稳态的破坏。过氧化氢(H_2O_2)是人类玻璃体内氧化性应激的介质,因此被用于RPE单层。RPE单层暴露于不同浓度的氧化性应激物,以模拟在AMD和老化的视网膜中存在的氧化性应激。用氧化性应激物预处理培养物,并评估运输和分解荧光标记的POS的能力,包含测量对物质降解(cargo degradation)至关重要的晚期隔室,如溶酶体和自噬体。在存在或不存在本发明化合物的情况下测试细胞。本发明的化合物以浓度依赖性方式降低由氧化性应激物诱导的氧化损伤程度。

[0524] 补体抑制:补体失调是在遗传上与大约一半的AMD病例有关的主要促成因素。补体C3是补体级联的关键上游组分。在携带补体因子H Y402H多态性的AMD患者的供体RPE细胞中,C3周转显著上升,造成溶酶体中末端复合物C5b-9的更高的内化和沉积。对与AMD有相似之处的斯特格氏病(Stargardt disease)中的RPE细胞的研究揭示了运输C3的增大的核内体。为了在体外模拟补体失调,我们以补体C3活性为目标。将培养的RPE细胞暴露于眼镜蛇毒液,通过靶向C3再现补体途径的破坏。在该模型中,补体攻击后的CD59再循环和溶酶体胞外分泌是有缺陷的,且不能保护RPE细胞。证据表明,补体失调破坏RPE中的物质运输和加工(cargo trafficking and processing)。在该模型中,培养物暴露于蛇毒,并且随后将光感受器外段(POS)添加到存在或不存在化合物的培养基中,并确定挽救程度。按照Ratnayaka JA,Keeling E,Chatelet DS:Study of Intracellular Cargo Trafficking and Co-localization in the Phagosome and Autophagy-Lysosomal Pathways of Retinal

Pigment Epithelium(RPE)Cells.Methods Mol Biol 2020;2150:167-82制备光感受器外段。本发明化合物可挽救RPE屏障的细胞死亡和跨上皮电阻(TEER)中的缺陷。

[0525] Aβ寡聚物暴露:Aβ介导RPE细胞中的发病机制,其特征在于光感受器外段运输、屏障(紧密连接)完整性和细胞健康的缺陷。在存在或不存在本发明的化合物的情况下,用人寡聚Aβ处理RPE培养物。测定测量POS运输和屏障的完整性,并用乳酸脱氢酶(LDH)确定细胞的健康状况。本发明的化合物可挽救由寡聚Aβ触发的光感受器外段运输、屏障完整性和细胞健康的缺陷。

[0526] 自噬测定:根据Klionsky et al.,"Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy,"(4th edition)Autophagy 2021;17:1-382(其特此通过引用整体并入)进行自噬测定。在存在或不存在本发明的化合物的情况下,用人寡聚Aβ处理RPE培养物。在向RPE细胞培养物添加POS后,随时间测量POS运输。应激物包含12至48小时的Aβ寡聚物或H_2O_2的添加。这些研究表明,在向RPE细胞培养物添加POS后,POS会以正常速率随时间被运输。这一过程在添加如Aβ寡聚物的应激物(图2A和图2B)或氧化性应激(图3A和图3B)后被破坏。如通过应激后POS与微管相关的蛋白质1的轻链3B(LC3B)的共定位所测量的,σ-2受体调节剂(化合物A和化合物C)的存在恢复了自噬体应激后的正常运输(图2A和2B以及图3A和3B)。

[0527] 氧化性应激物与其中自噬相关蛋白发生变化的AMD的病理相关。氧化性应激物的施加引起自噬相关蛋白的表达急剧增加(图4)。σ-2受体调节剂化合物A和化合物C阻止了这种自噬相关蛋白的增加(图4)。

[0528] 实施例4.视网膜色素上皮细胞的衰老的防止

[0529] 实验设计:在存在或不存在本发明的化合物的情况下,用非致死性CSC(香烟烟雾冷凝物;150uM)处理原代RPE培养物或ARPE-19细胞6至10来引起RPE细胞衰老。处理后6至10天,通过b-半乳糖苷酶免疫细胞化学法评估细胞衰老。实验对照:1)无CSC的溶媒(DMSO)处理的细胞(健康溶媒对照),2)用CSC处理的溶媒(DMSO)处理的细胞(衰老+对照),3)挽救+对照(例如,线粒体DRP1突变体蛋白质与有CSC的病毒处理的细胞)(衰老的部分挽救+对照)。实验结果:本发明的化合物防止由CSC施用触发的RPE细胞衰老。

[0530] 实施例5.视网膜色素上皮细胞中的炎性反应的防止

[0531] 实验设计用来自培养的RPE细胞的培养基处理THP-1细胞,该培养基经历了氧化性应激,以诱导THP-1细胞中促炎性标记物的表达。在THP-1细胞处理之前,用本发明的化合物处理RPE细胞(+/-氧化性应激),以防止THP-1细胞中的促炎性反应。实验对照:1)溶媒(DMSO)处理的细胞(健康溶媒对照),2)溶媒(DMSO)处理的RPE衍生培养基(THP+对照)。实验结果:本发明的化合物防止由RPE衍生培养基的施用触发的THP细胞中的促炎性反应。

[0532] 实施例6.视网膜神经节细胞的细胞凋亡的防止

[0533] 实验设计:在视神经挤压模型中,将免疫接种的视网膜神经节细胞(RGC)与浓度上升的本文所描述的化合物培养。通过钙黄绿素-AM染色评估视网膜神经节细胞中胱天蛋白酶3活性和细胞活力。实验结果:本发明的化合物防止视网膜神经节细胞的细胞凋亡。

[0534] 实施例7.眼部高压的防止

[0535] 实验设计:在存在或不存在本发明的化合物的情况下,通过将来自二极管激光器的光施加到小梁网上来诱导大鼠中眼内压力的上升。在诱导眼部高压24小时后对视神经中

的轴突进行计数。实验结果:本发明的化合物防止眼部高压诱导的细胞死亡并防止轴突损害诱导的功能缺陷。

[0536] 实施例8:视网膜的体内穿透

[0537] 以超过σ-2受体的80%占用率的浓度口服施用的本发明的化合物会穿透视网膜。

[0538] 向大鼠单次口服施用[14C]-化合物A后,进行放射自显影以确定组织分布。在24小时的整个过程中,发现[14C]-化合物A的浓度超过在葡萄膜/视网膜中的σ-2受体处的80%受体占用率,并且这些浓度与脑中的浓度相当(图5)。体内受体占用率超过80%可产生功效。还测量了脑(小脑)、视网膜和血浆中的药物浓度。在24小时的整个过程中,视网膜中的浓度超过在σ-2受体处的80%受体占用率,且高于脑或血浆中的浓度(图6)。类似地,在单次口服施用剂量后,发现化合物B的浓度超过视网膜和血浆中σ-2受体处的80%受体占用率和脑中大约50%占用率(图7)。

[0539] 实施例9:青光眼中的σ-2受体调节剂

[0540] 使用青光眼的体内模型(Shah,M.,et al.,"Translational Preclinical Pharmacologic Disease Models for Opthalmic Drug Development," Development.Pharm.Res.36(4):58(2019);其特此通过引用整体并入)测试σ-2受体调节剂的效用。

[0541] 为了测试σ-2受体调节剂是否可以挽救细胞死亡,使用体内模型引起视网膜神经节细胞的细胞死亡,类似于患有青光眼和其他视网膜疾病的患者中可见的情况。与基准阳性对照相似,σ-2受体调节剂化合物B的添加显著地保护视网膜神经节细胞计数($p<0.05$)(图8)。

[0542] 青光眼可以引起视网膜的电活动的紊乱。为了测量电活动,模式视网膜电图(PERG)测量视网膜响应于测试刺激(如反转棋盘)的电活动。PERG是一种评估视网膜神经节细胞功能的无创的、直接的和客观的方法。青光眼的体内模型引起视网膜神经节细胞的功能缺陷(受损害的与原始),类似于患有青光眼和其他视网膜疾病的患者中可见的情况。σ-2受体调节剂化合物A保护视网膜神经节细胞功能(图9A和图9B;$P<0.05$)。

[0543] 实施例10:疾病适应症

[0544] 对临床试验期间获得的蛋白质组学数据的无偏途径分析提供了σ-2受体复合物与干性AMD之间关系的证据。对脑脊髓液(CSF)进行分析,以确定哪些预先指定的功能性疾病本体可能受到化合物A的施用的影响。这些分析确认了地图样萎缩和黄斑变性是受影响的两个最主要适应症(表2)。随后的分析确认了几个被化合物A改变的蛋白质子集,这些蛋白质涉及干性AMD。

[0545]

顶级疾病本体
地图样萎缩
中枢神经系统疾病
认知紊乱
精神紊乱
精神病学和心理学
黄斑变性
神经认知紊乱

[0546]

雷特综合征
痴呆症
运动紊乱
神经退行性疾病
脑疾病
基底神经节疾病
贫血
感染

[0547] 表2:顶级疾病本体

[0548] 在随后的分析中,检查了用化合物A与安慰剂治疗的AD患者的CSF和血浆生物流体中改变的蛋白质中改变的蛋白质的重叠情况,确认了一组的被化合物A改变的蛋白质。与年龄匹配的对照相比,其他组曾表明这些蛋白在干性AMD或地图样萎缩中被破坏。随后的分析确认了这些蛋白质参与的几种途径,其中许多与干性AMD中被破坏的过程有已知的遗传或生物学联系。这些分析提供的综合见解提供了早期概念的证明,即σ-2受体调节剂能够改变老年患者群体中的AMD相关的蛋白和途径。

[0549] 合成实施例

[0550] 根据本文所描述的任何实施方案的化合物可以通过例如在WO2013/029057、WO2015/116923和WO2018/213281(其中的每个通过引用整体并入)中概述的一般的和具体的方法制备,所述方法构成本公开的另一个方面。

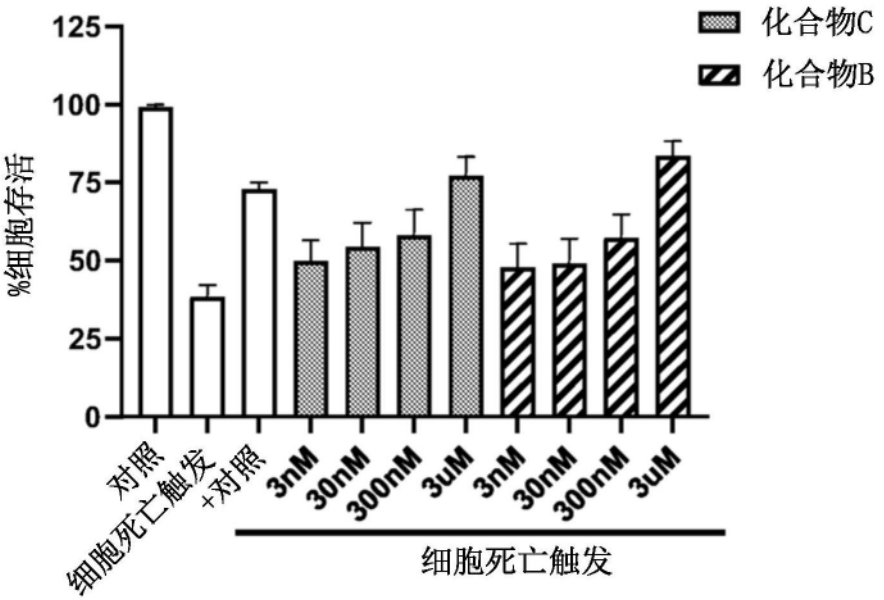

化合物C
化合物B
%细胞存活
125
100
75
50
25
0
对照
细胞死亡触发
+对照
3nM
30nM
300nM
3uM
3nM
30nM
300nM
3uM
细胞死亡触发

图1A

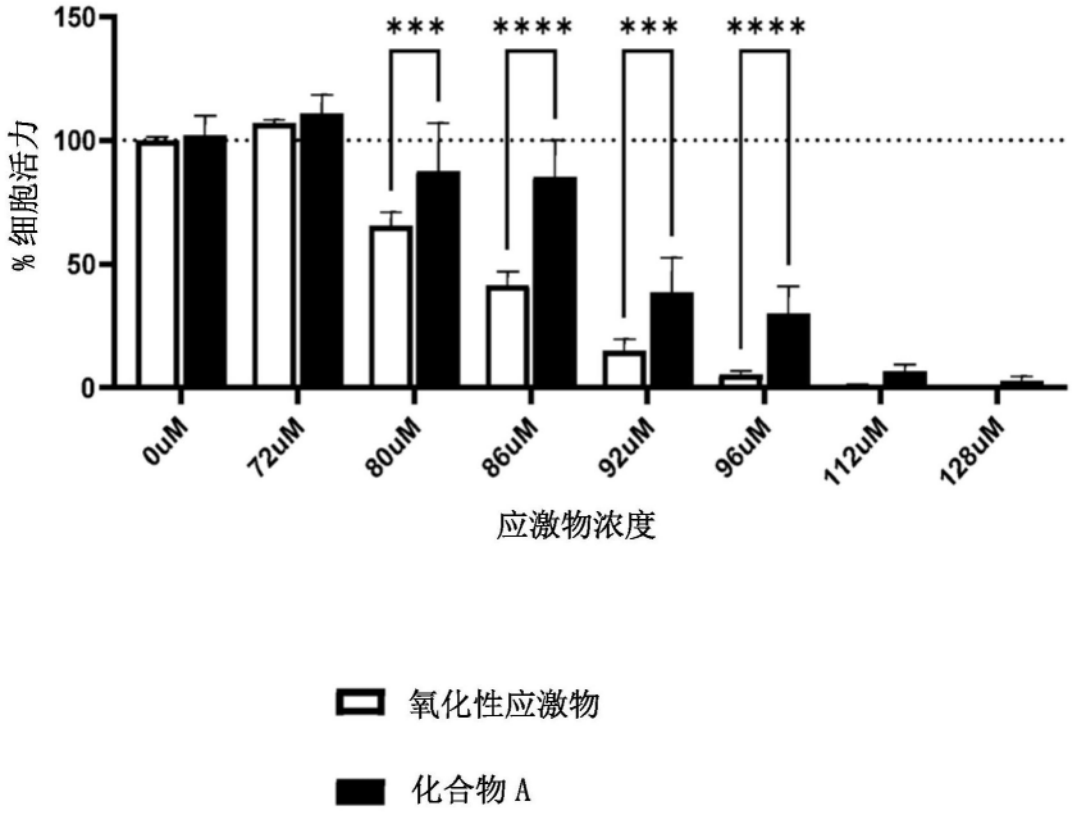

% 细胞活力
150
100
50
0
***
****
***
****
0uM
72uM
80uM
86uM
92uM
96uM
112uM
128uM
应激物浓度
氧化性应激物
化合物 A

图1B

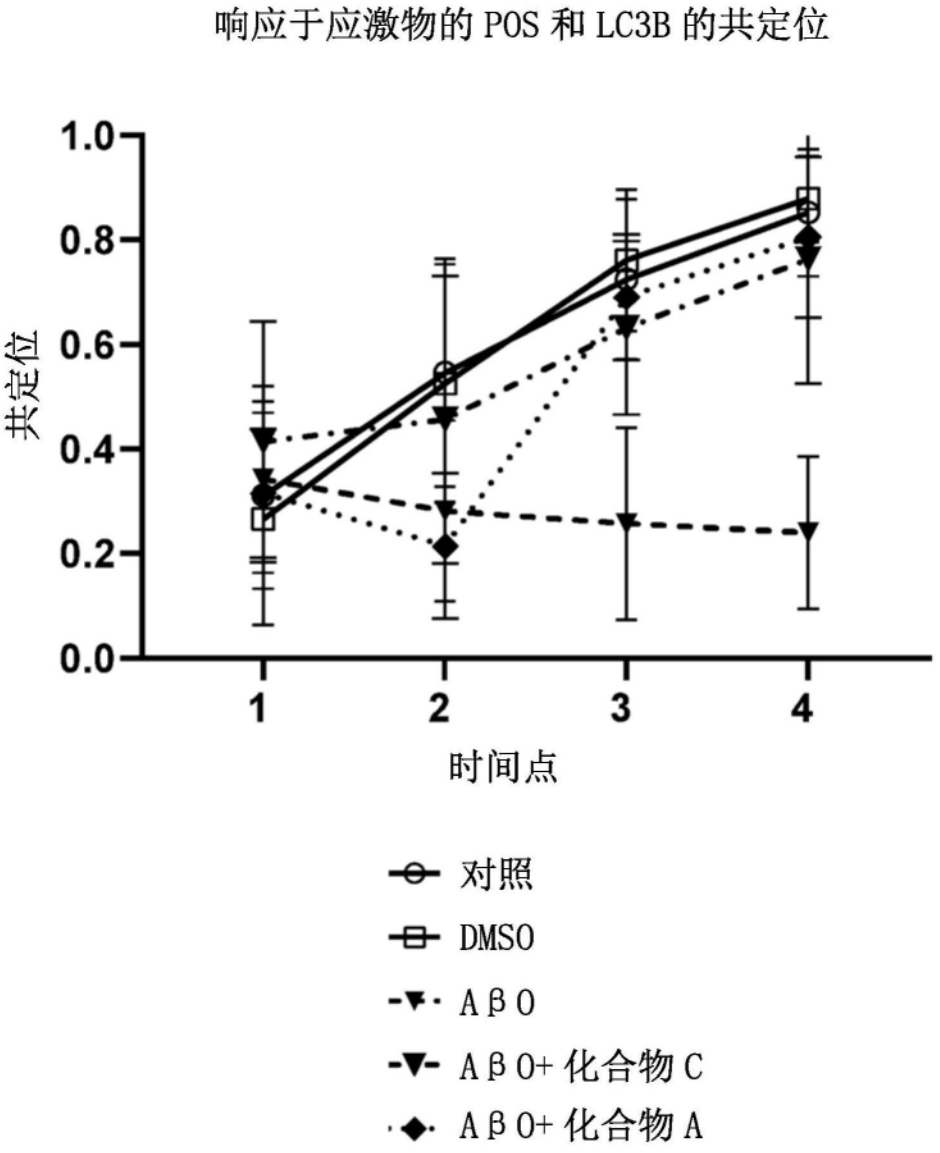

响应于应激物的 POS 和 LC3B 的共定位
共定位
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
1
2
3
4
时间点
对照
DMSO
AβO
AβO+ 化合物 C
AβO+ 化合物 A

图2A

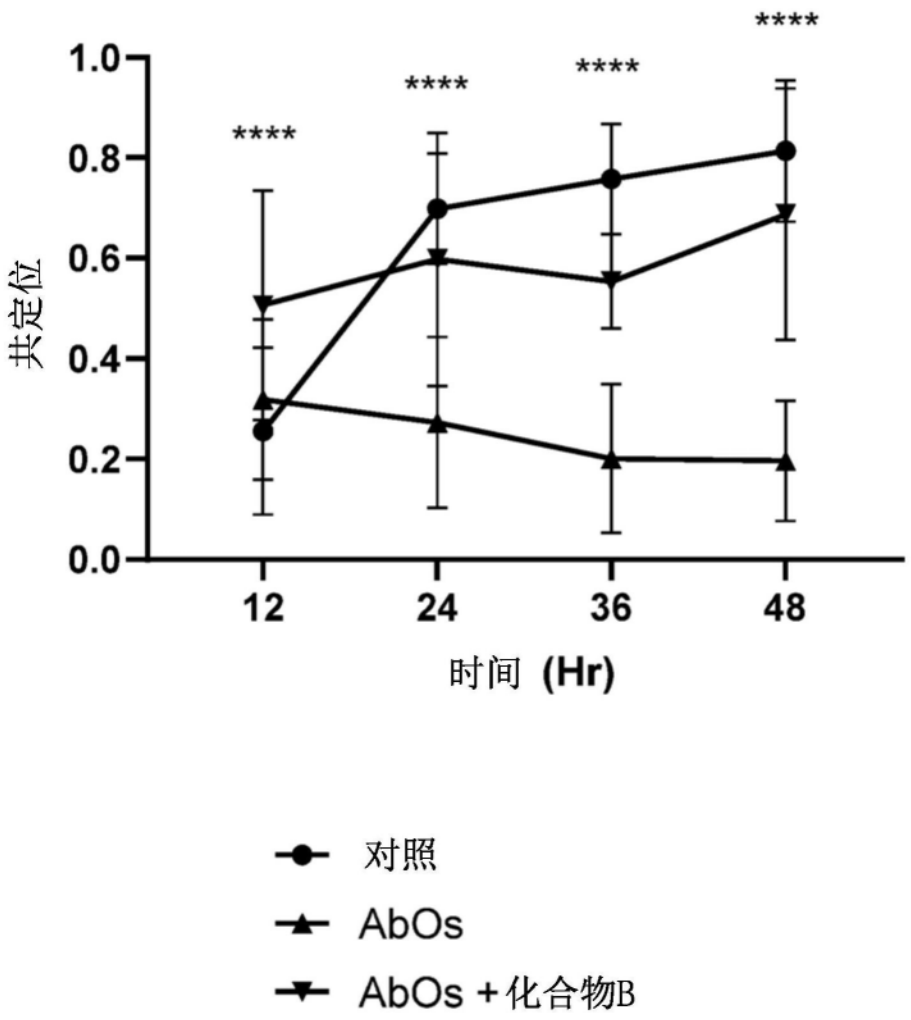

响应于应激物的POS和LC3B的共定位
共定位
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
****
****
****
****
12
24
36
48
时间 (Hr)
对照
AbOs
AbOs + 化合物B

图2B

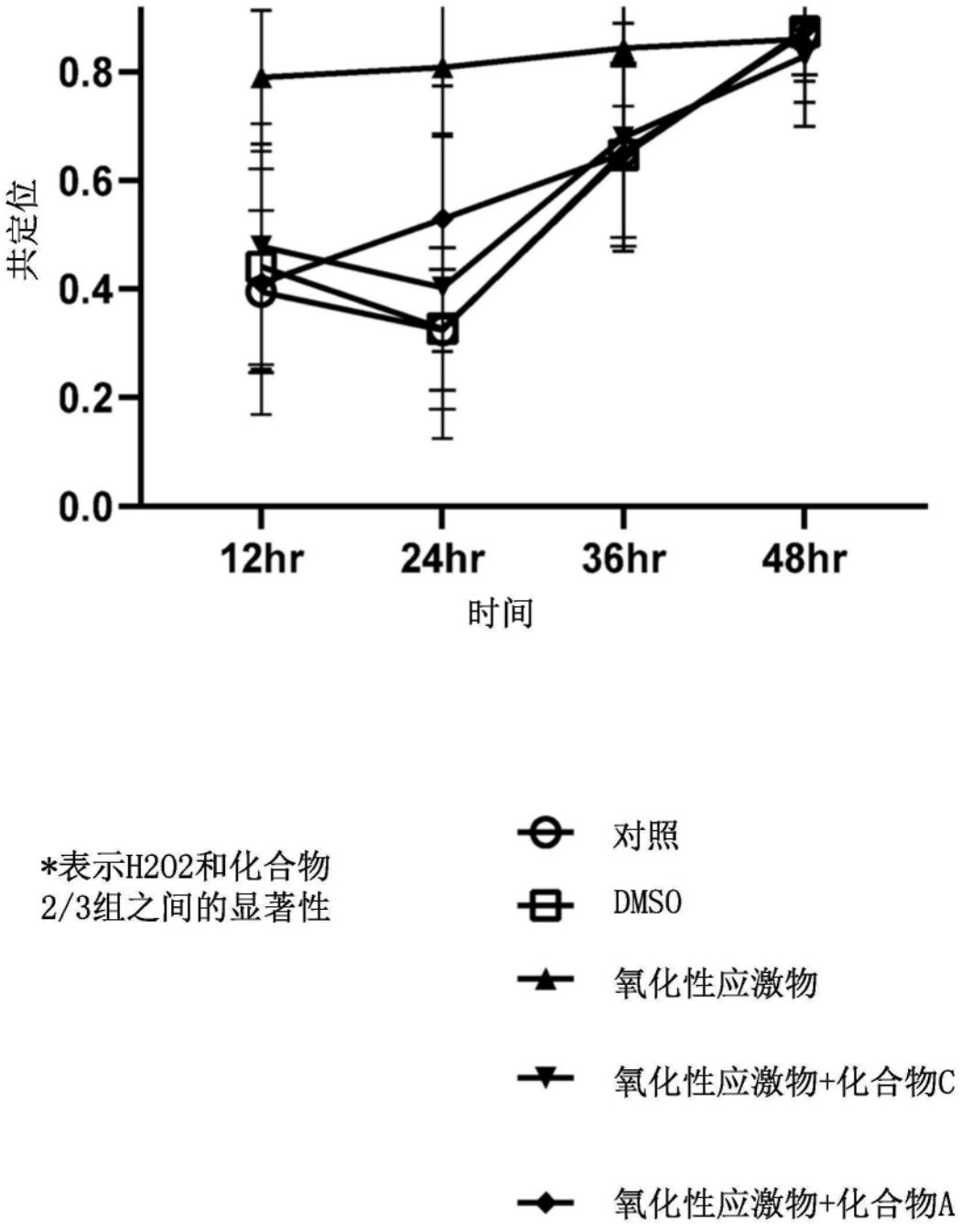

0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
共定位
12hr
24hr
36hr
48hr
时间
*表示H2O2和化合物
2/3组之间的显著性
对照
DMSO
氧化性应激物
氧化性应激物+化合物C
氧化性应激物+化合物A

图3A

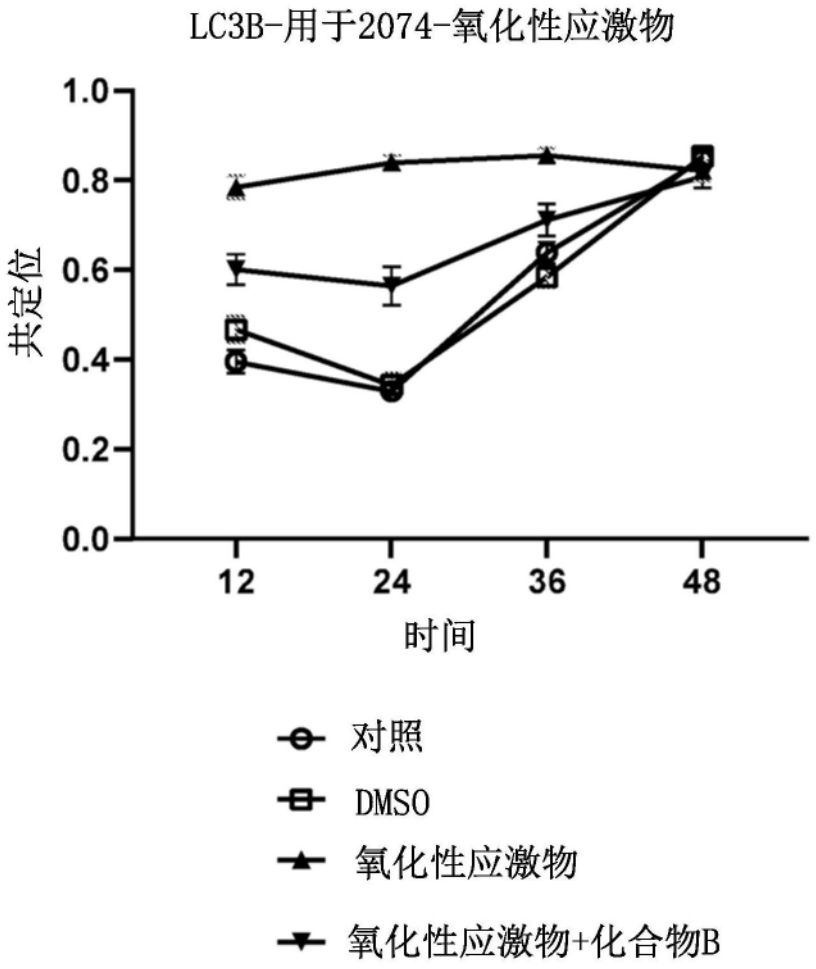

LC3B-用于2074-氧化性应激物
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
共定位
12
24
36
48
时间
对照
DMSO
氧化性应激物
氧化性应激物+化合物B

图3B

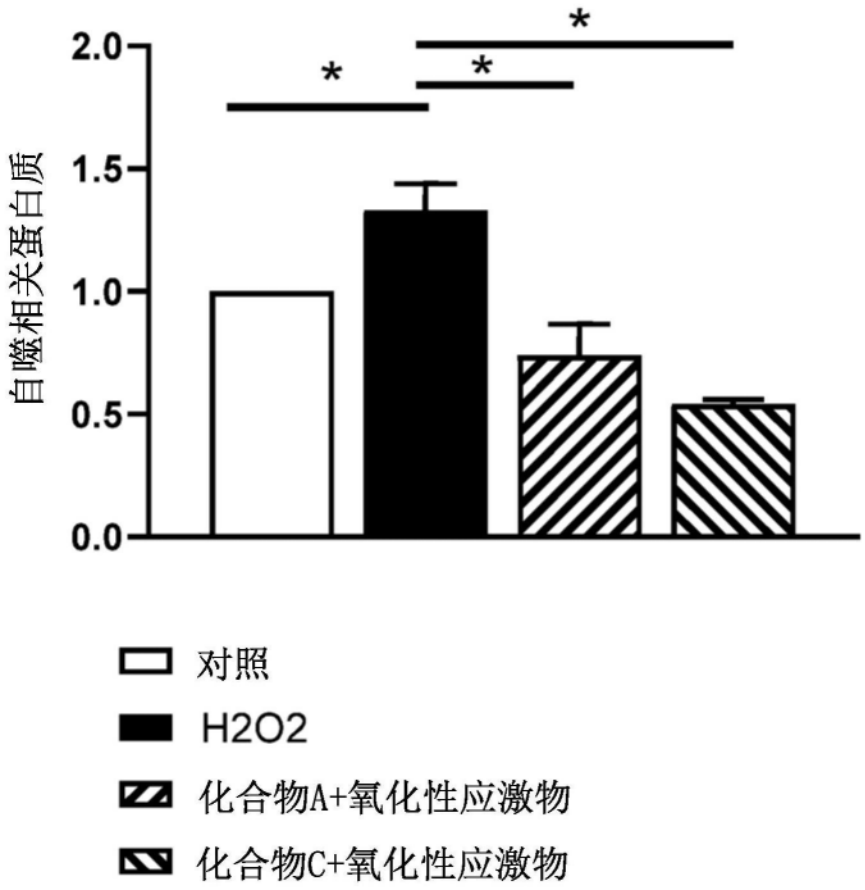


图4

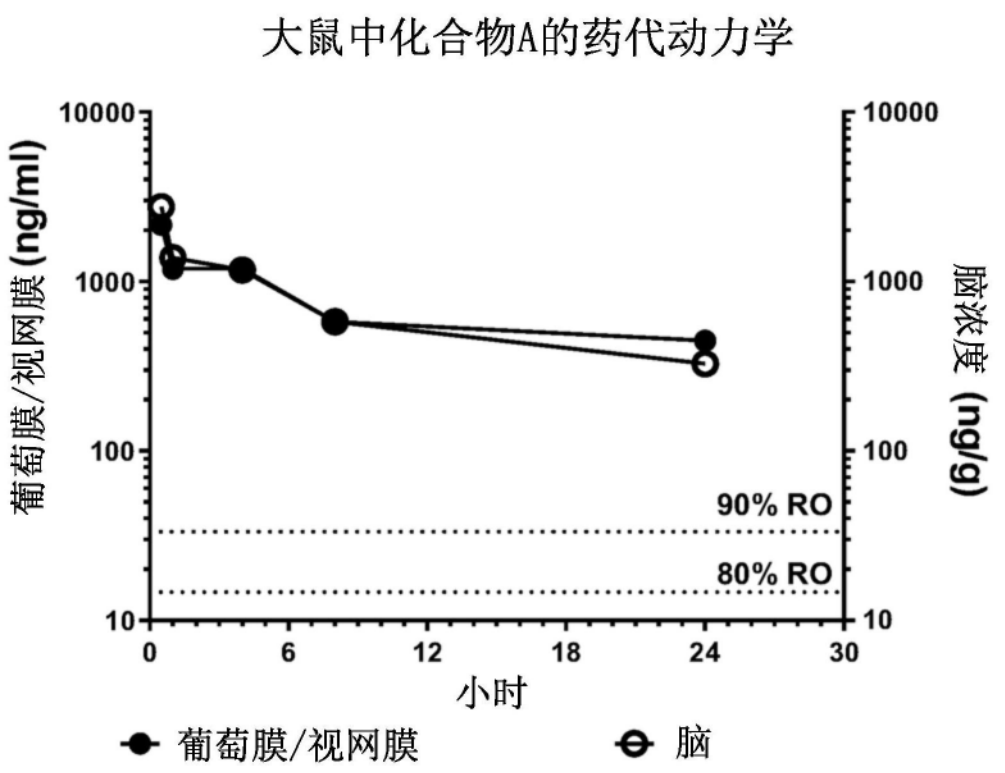

大鼠中化合物A的药代动力学
葡萄膜/视网膜 (ng/ml)
脑浓度 (ng/g)
10000
1000
100
10
0
6
12
18
24
30
小时
90% RO
80% RO
葡萄膜/视网膜
脑

图5

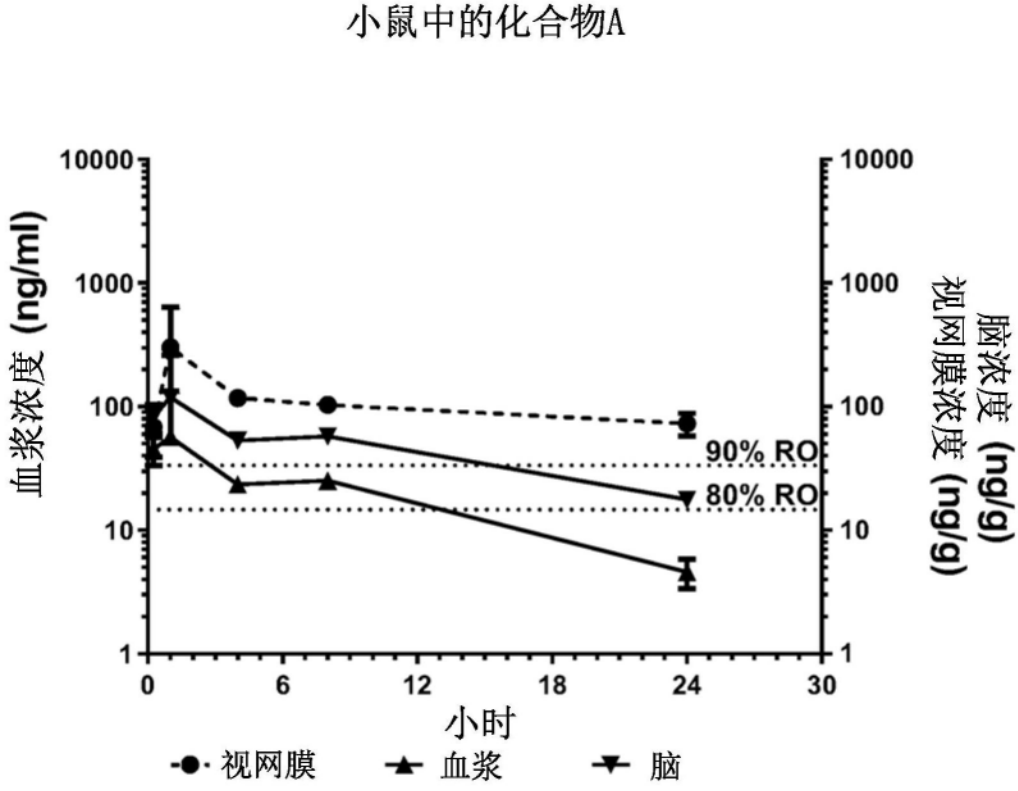

小鼠中的化合物A
血浆浓度 (ng/ml)
脑浓度 (ng/g)
视网膜浓度 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
0
6
12
18
24
30
小时
90% RO
80% RO
视网膜
血浆
脑

图6

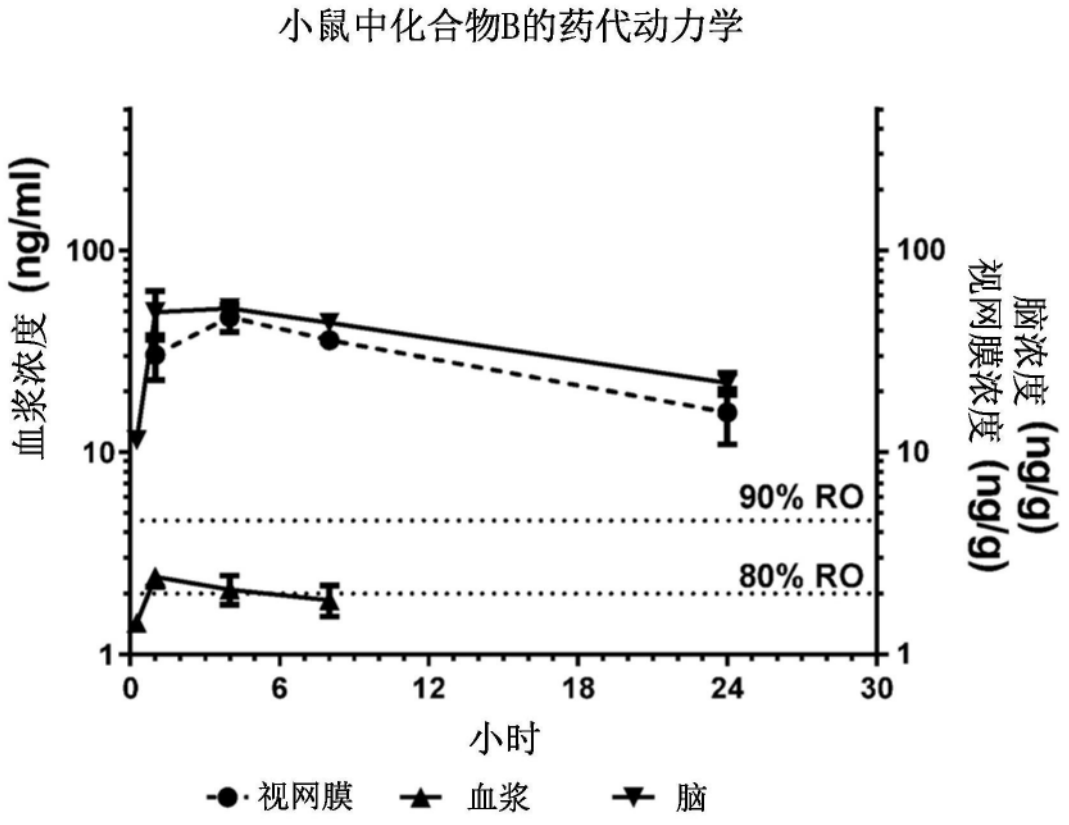

小鼠中化合物B的药代动力学
血浆浓度 (ng/ml)
脑浓度 (ng/g)
视网膜浓度 (ng/g)
100
10
1
100
10
1
90% RO
80% RO
0
6
12
18
24
30
小时
视网膜
血浆
脑

图7

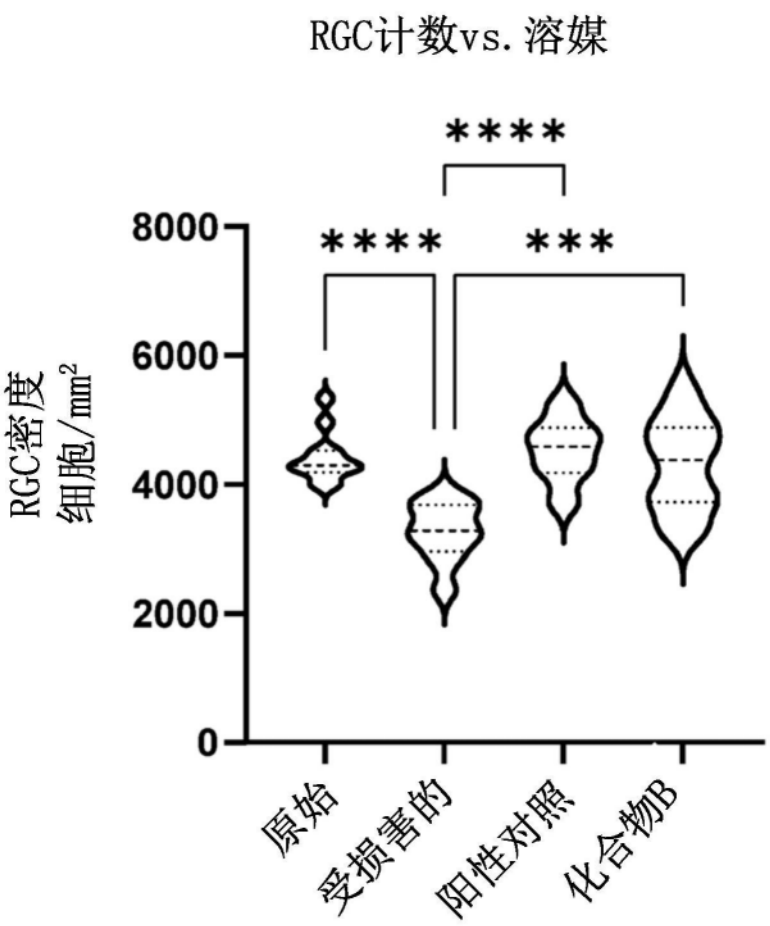

RGC计数vs.溶媒
****
****
***
8000
6000
4000
2000
0
RGC密度
细胞/mm²
原始
受损害的
阳性对照
化合物B

图8

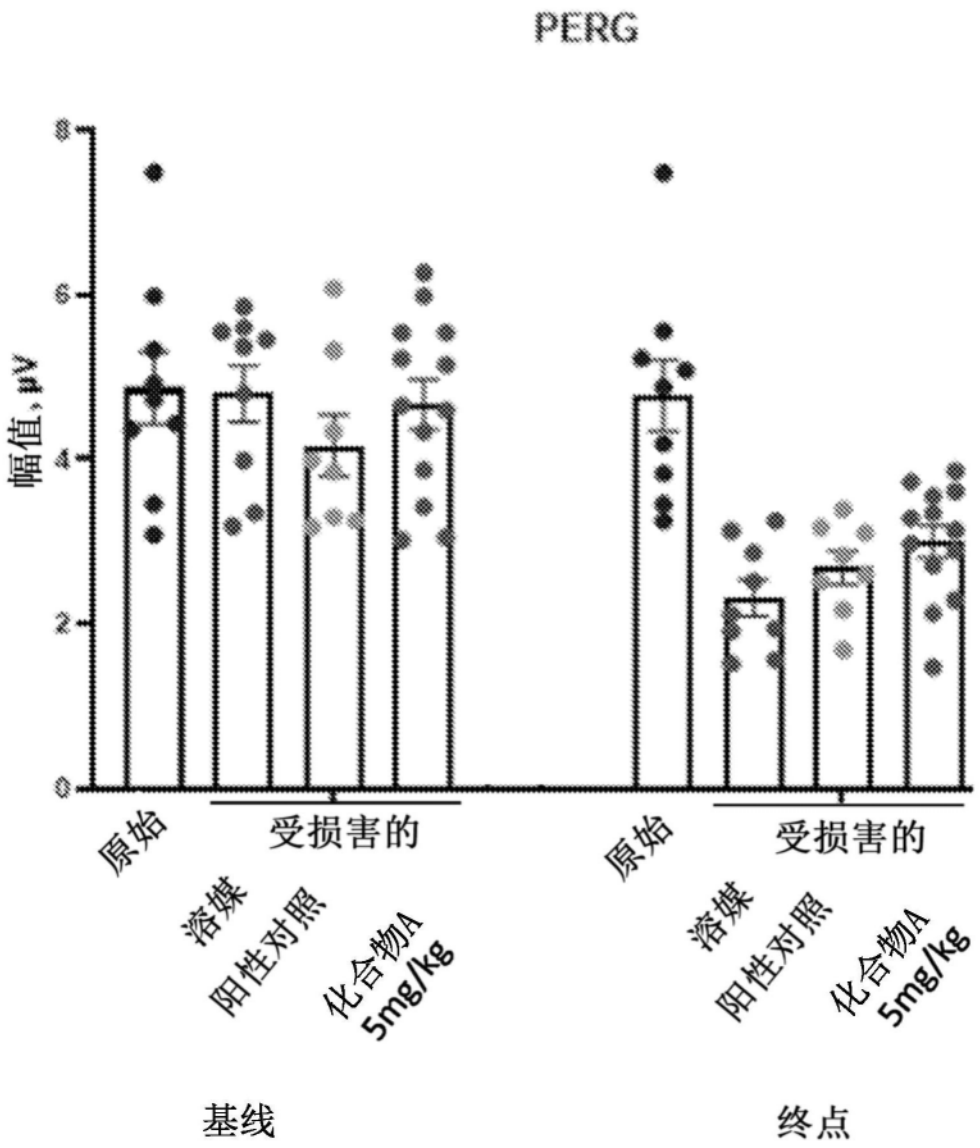

PERG
幅值，μV
8
6
4
2
0
原始
受损害的
溶媒
阳性对照
化合物A
5mg/kg
原始
受损害的
溶媒
阳性对照
化合物A
5mg/kg
基线
终点

图9A

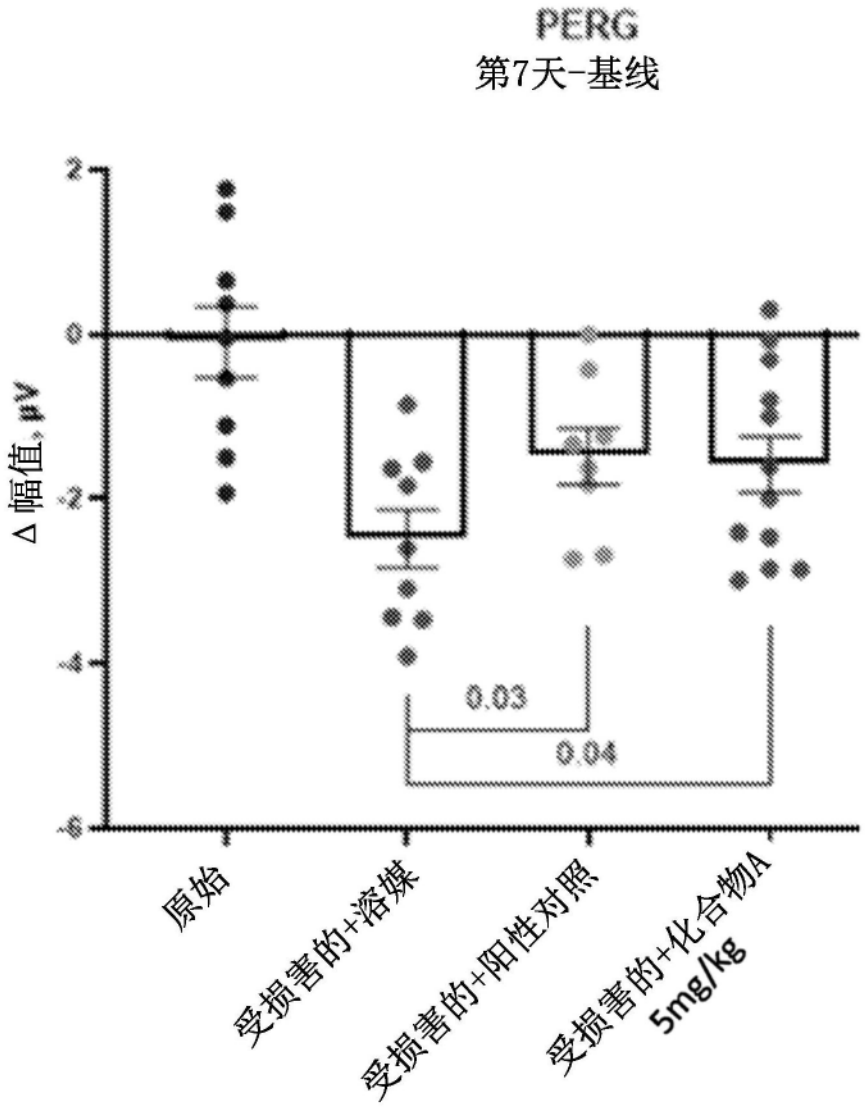

PERG
第7天-基线
Δ 幅值, μV
2
0
-2
-4
-6
0.03
0.04
原始
受损害的+溶媒
受损害的+阳性对照
受损害的+化合物A
5mg/kg

图9B