(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116133661 A
(43)申请公布日 2023.05.16

(21)申请号 202180060027.8
(22)申请日 2021.05.17
(30)优先权数据
63/027,194 2020.05.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/032808 2021.05.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/236543 EN 2021.11.25
(71)申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 凯文·杜安·邦克
艾哈迈德·阿布迪·萨玛塔
约瑟夫·罗伯特·平奇曼 黄琴华
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁
(51)Int.Cl.
A61K 31/4965(2006.01)

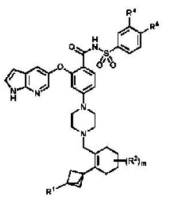
权利要求书12页 说明书31页 附图4页

(54)发明名称

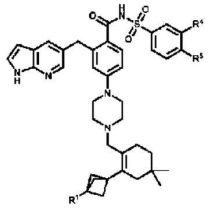
淀粉样变性的治疗

(57)摘要

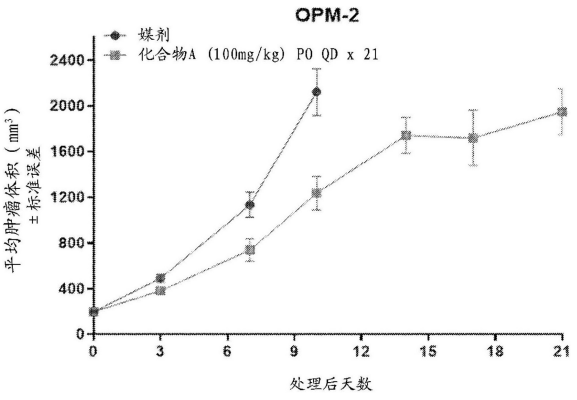
本文公开了用于治疗淀粉样变性的如本文所定义的式(A)的化合物和化合物的组合。所治疗的淀粉样变性类型中的一些包括淀粉样轻链(AL)淀粉样变性、淀粉样A型(AA)淀粉样变性、透析相关淀粉样变性(DRA)、家族性或遗传性淀粉样变性、年龄相关(老年)系统性淀粉样变性和器官特异性淀粉样变性。在各种实施方案中,式(A)的化合物与皮质类固醇组合用于淀粉样变性的治疗。



(A)



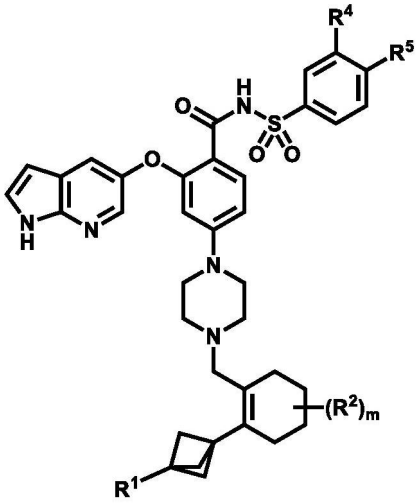
(AA)



CN 116133661 A

1.有效量的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐在用于治疗淀粉样变性的药物的制备中的用途,其中:

其中所述式(A)的化合物具有以下结构:



(A)

其中:

R^1选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、未取代的单-C_1-C_6烷基胺和未取代的二-C_1-C_6烷基胺;

每个R^2独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基;或者

当m为2或3时,每个R^2独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基,或者两个R^2基团与它们所连接的原子合在一起形成取代或未取代的C_3-C_6环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基;

R^4选自由以下项组成的组:NO_2、S(O)R^6、SO_2R^6、卤素、氰基和未取代的C_1-C_6卤代烷基;

R^5为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7;

Alk^1选自未取代的C_1-C_4亚烷基和被1、2或3个取代基取代的C_1-C_4亚烷基,所述取代基独立地选自氟、氯、未取代的C_1-C_3烷基和未取代的C_1-C_3卤代烷基;

R^6选自由以下项组成的组:取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基;

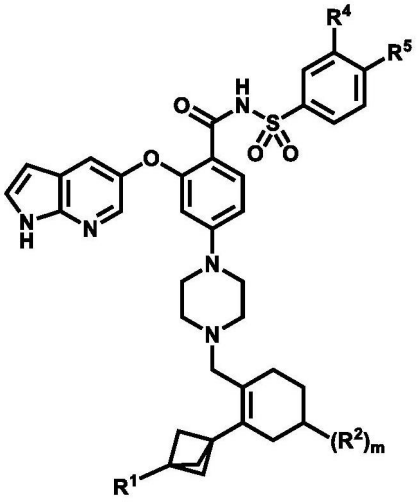
R^7选自取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基;

m为0、1、2或3;

n选自由以下项组成的组:0和1;并且

X^1选自由以下项组成的组:-O-、-S-和-NH-。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述式(A)的化合物为



其中m为2。

3.根据权利要求2所述的用途，其中R^1为氢。

4.根据权利要求2所述的用途，其中R^1为卤素。

5.根据权利要求2所述的用途，其中R^1为未取代的C_1-C_6烷基。

6.根据权利要求2所述的用途，其中R^1为未取代的C_1-C_6卤代烷基。

7.根据权利要求6所述的用途，其中R^1为-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3或-CF_2CH_3。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的用途，其中m为2。

9.根据权利要求2至8中任一项所述的用途，其中每个R^2为未取代的C_1-C_6烷基。

10.根据权利要求2至8中任一项所述的用途，其中两个R^2基团与它们所附接的原子合在一起形成未取代的C_3-C_6环烷基。

11.根据权利要求2至10中任一项所述的用途，其中R^4为NO_2。

12.根据权利要求2至11中任一项所述的用途，其中R^5为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7；其中X^1为-NH-；n为0；Alk^1为未取代的C_1-C_4亚烷基；并且R^7为取代或未取代的3至10元杂环基。

13.根据权利要求2至11中任一项所述的用途，其中R^5为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7；其中X^1为-NH-；n为1；Alk^1为未取代的C_1-C_4亚烷基；并且R^7为取代或未取代的3至10元杂环基。

14.根据权利要求2至11中任一项所述的用途，其中R^5为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7；其中X^1为-O-；n为0；Alk^1为未取代的C_1-C_4亚烷基；并且R^7为取代或未取代的3至10元杂环基。

15.根据权利要求2至11中任一项所述的用途，其中R^5为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7；其中X^1为-O-；n为1；Alk^1为未取代的C_1-C_4亚烷基；并且R^7为取代或未取代的3至10元杂环基。

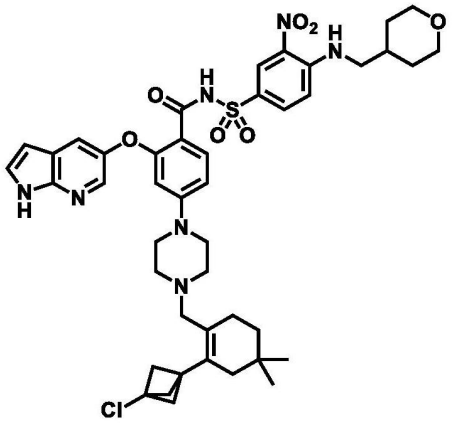
16.根据权利要求12至15中任一项所述的用途，其中R^7为取代或未取代的3至6元单环杂环基。

17.根据权利要求12至15中任一项所述的用途，其中R^7为取代或未取代的6至10元螺杂环基。

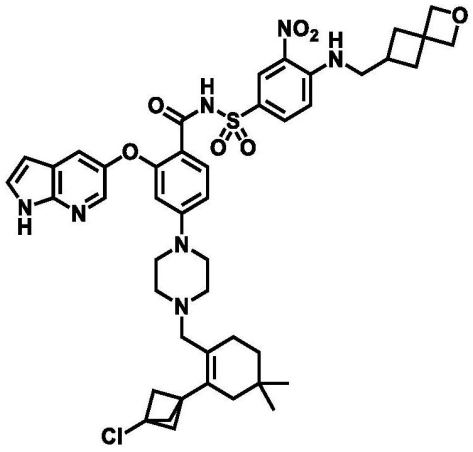
18.根据权利要求12至17中任一项所述的用途，其中R^7为未取代的。

19.根据权利要求12至17中任一项所述的用途，其中R^7被独立地选自由以下项组成的组的1或2个取代基取代：未取代的C_1-C_6烷基、未取代的C_1-C_6烷氧基、氟、氯、羟基和-SO_2-(未取代的C_1-C_6烷基)。

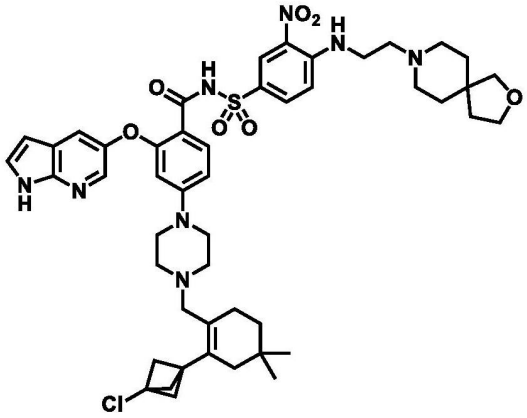
20.根据权利要求1所述的用途，其中所述式(A)的化合物选自由以下项组成的组：



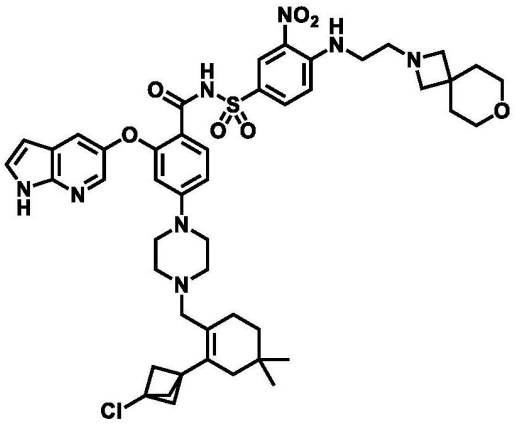
、



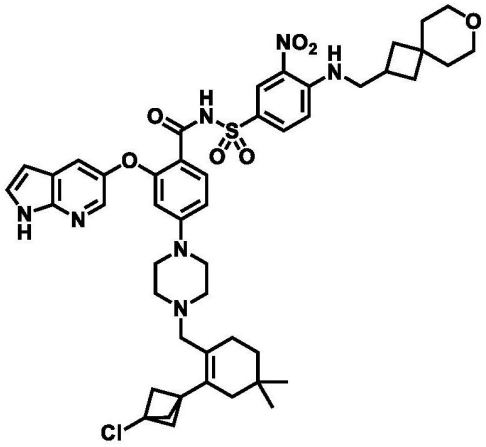
、



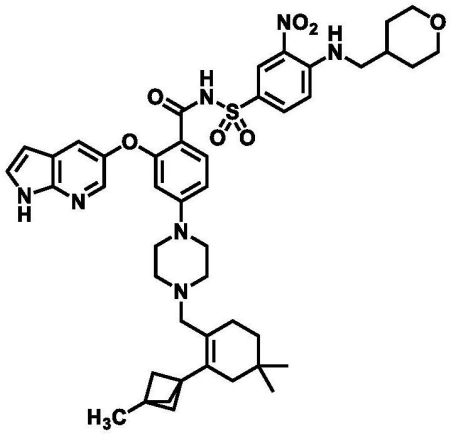
、



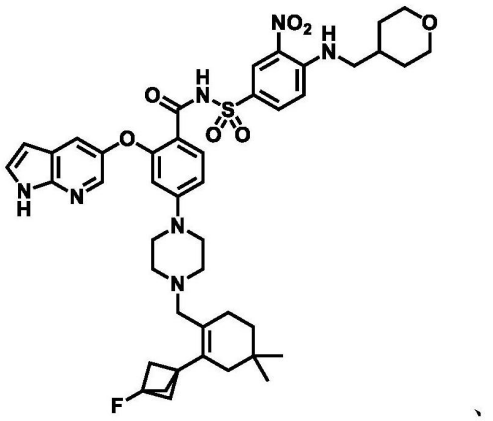
、

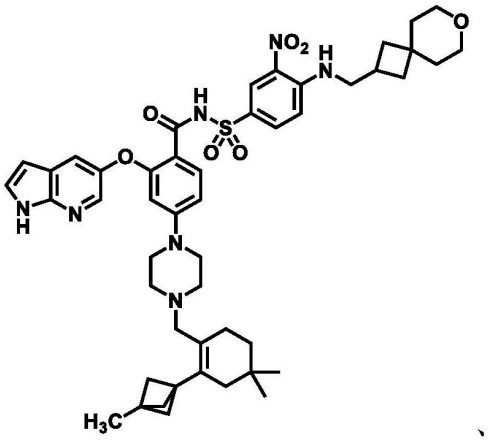


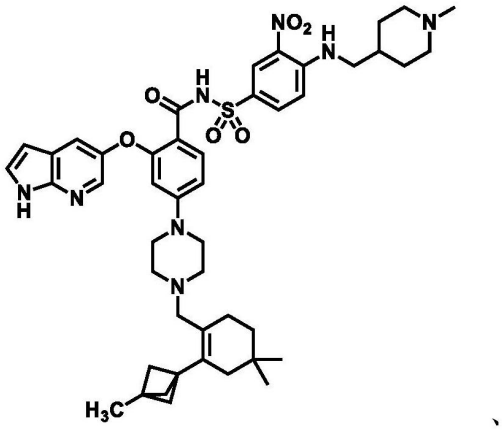
、

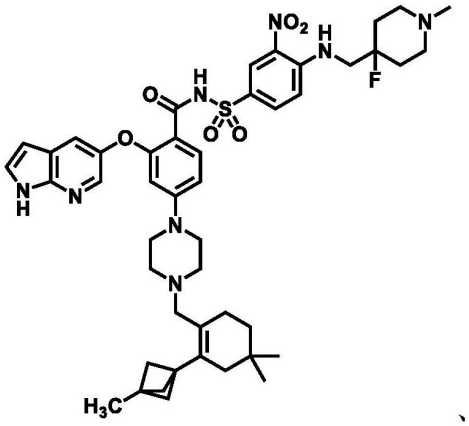


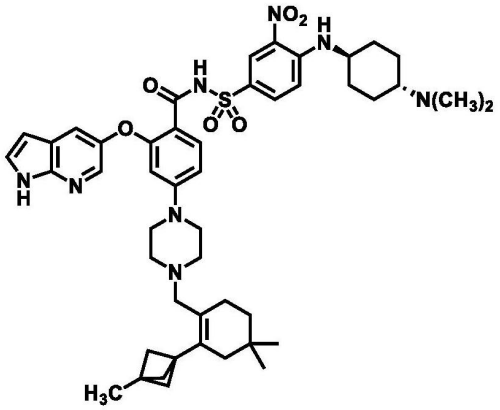
、

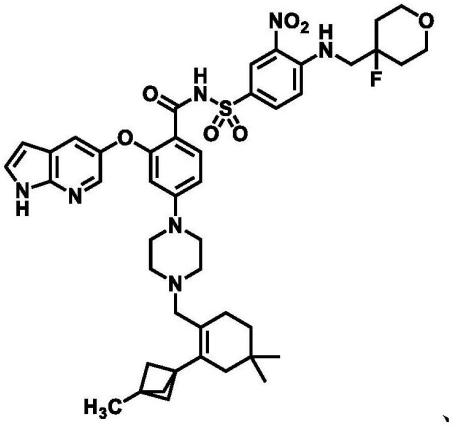


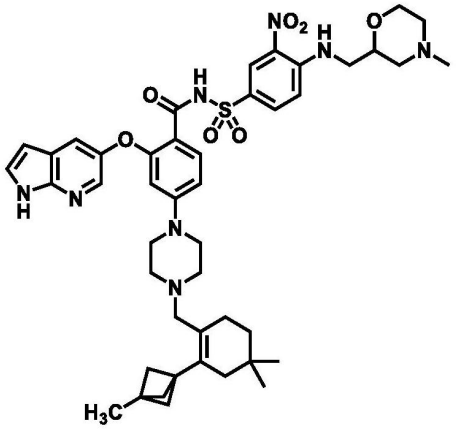


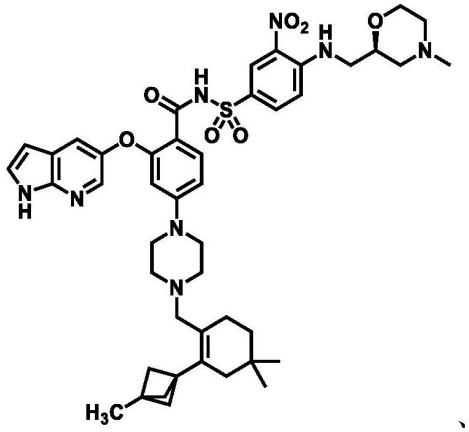


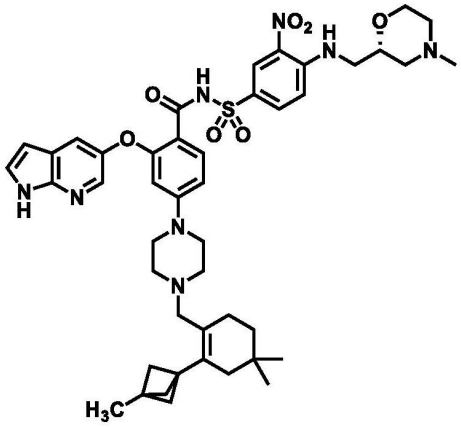


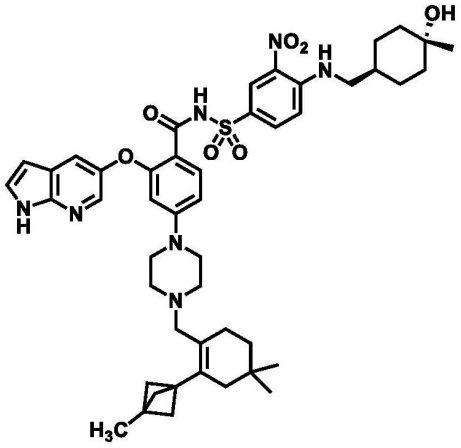


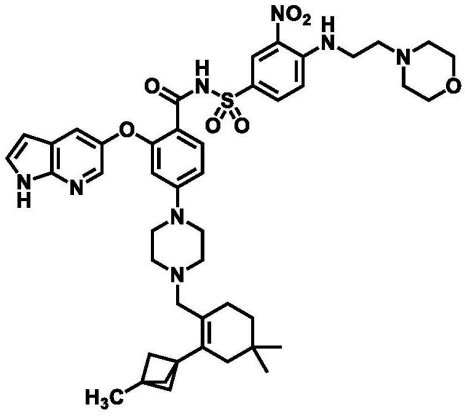


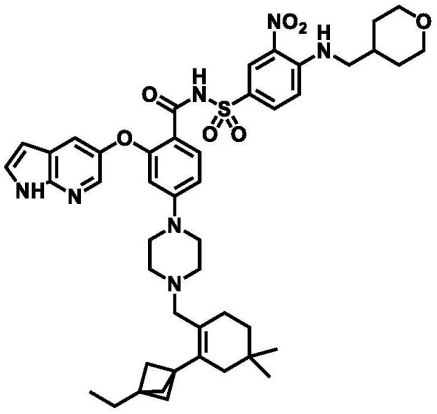


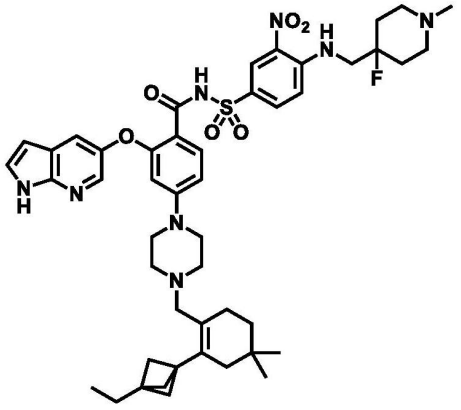


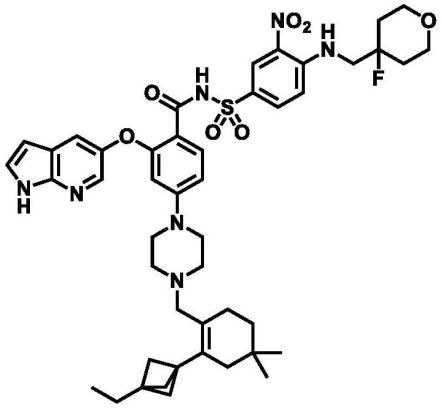


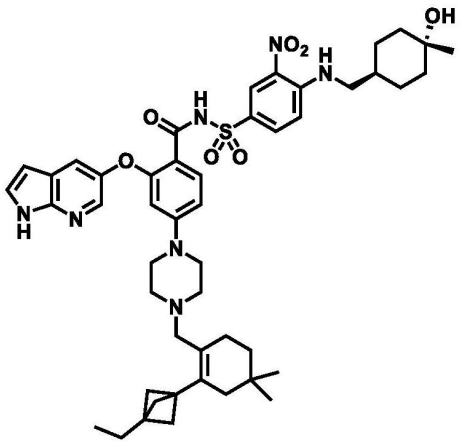


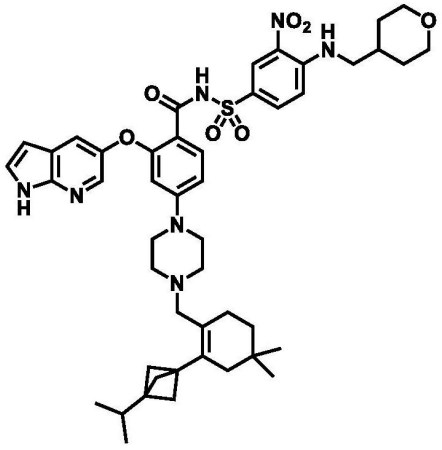


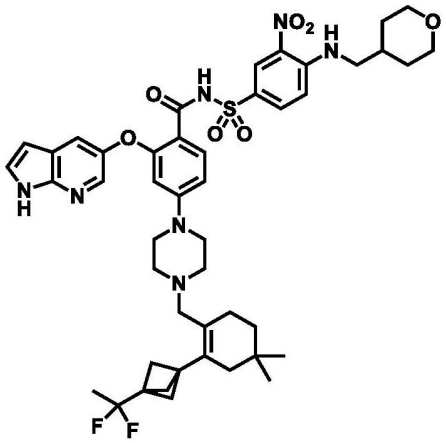




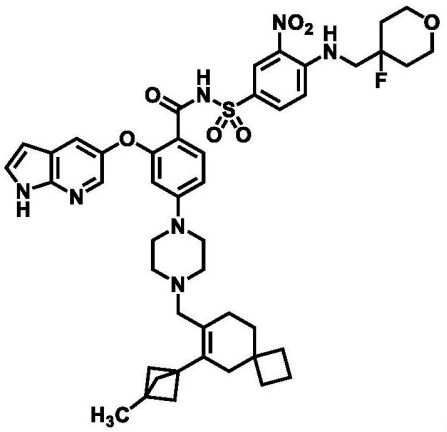




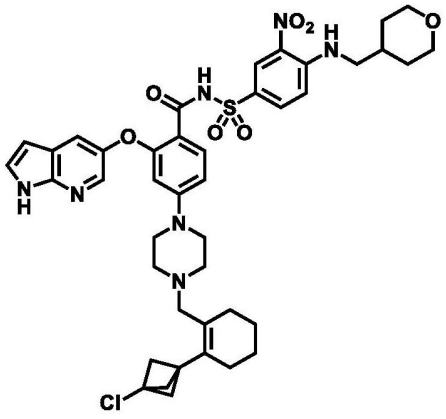




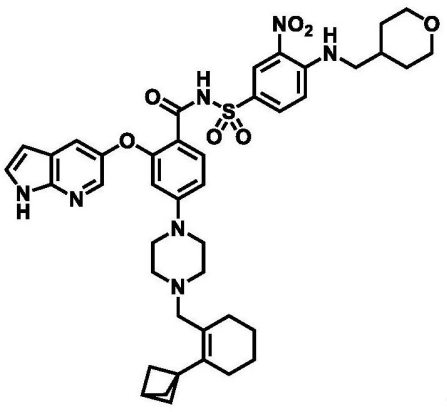
、



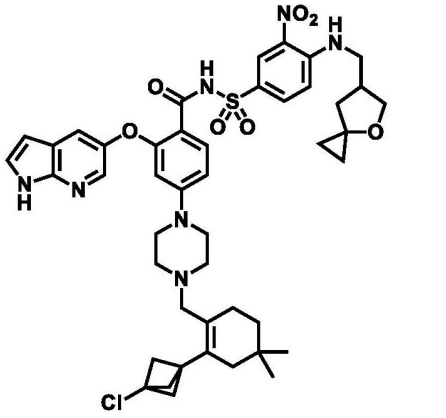
、



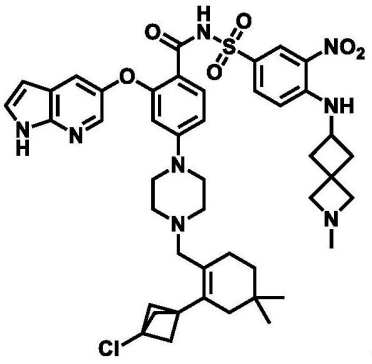
、



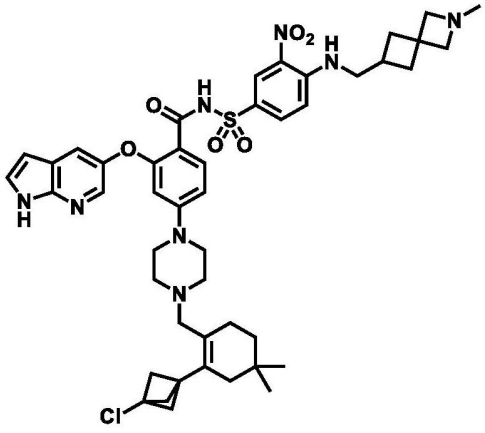
、



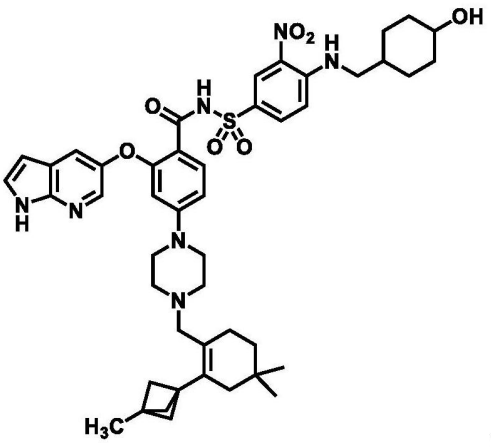
、



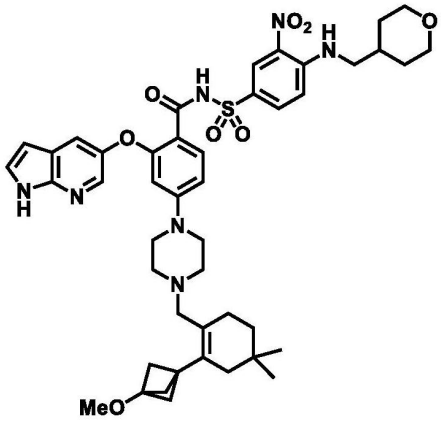
、

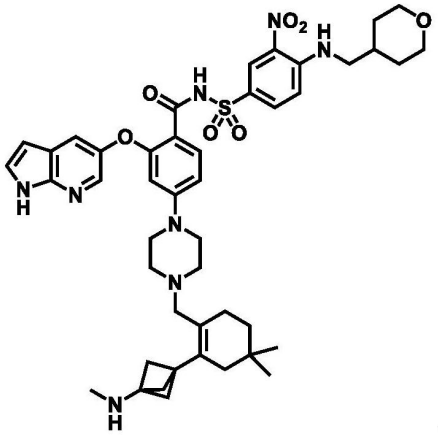


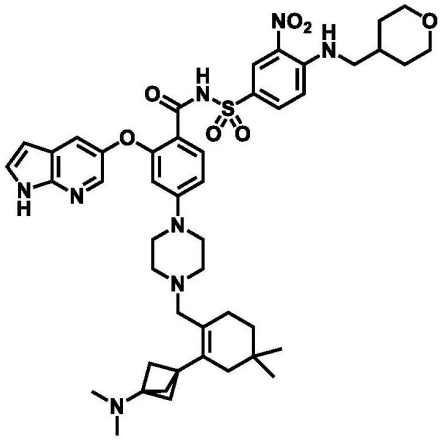
、

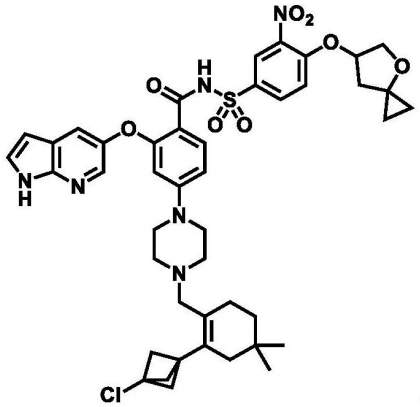


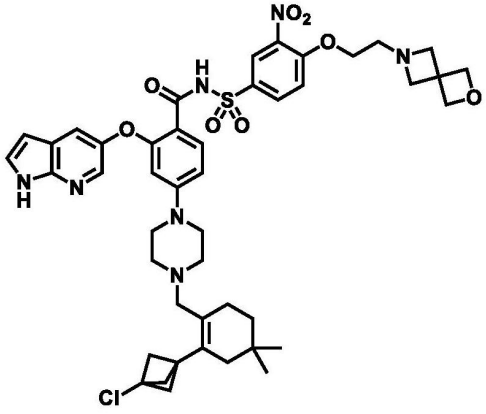
、

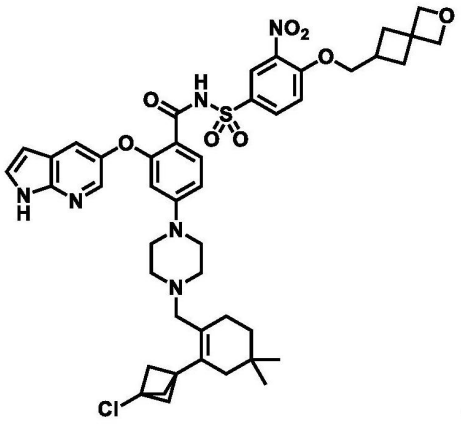

NO2
H
N
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
MeO

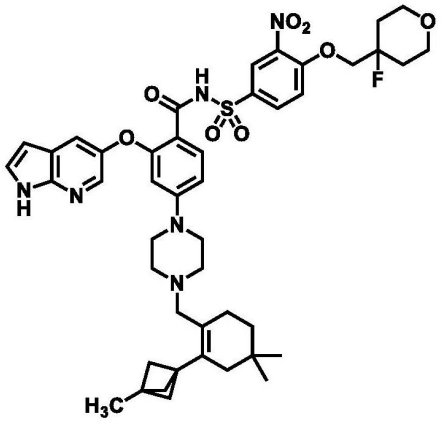

NO2
H
N
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
N
H

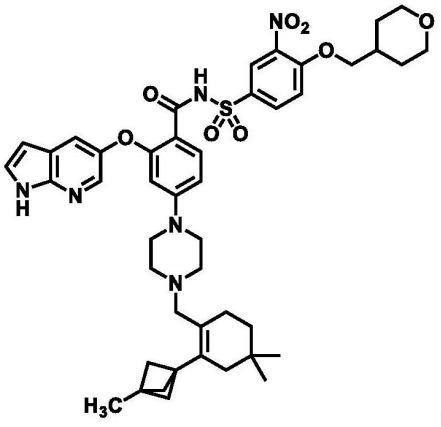

NO2
H
N
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
N

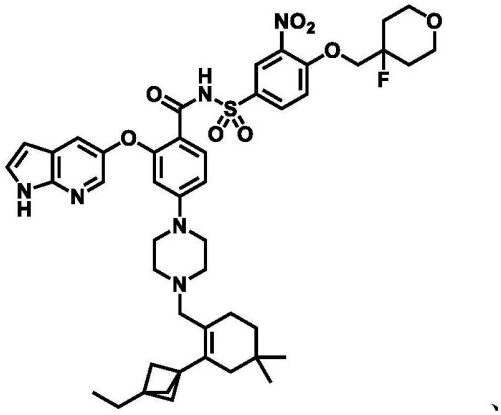

NO2
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
Cl

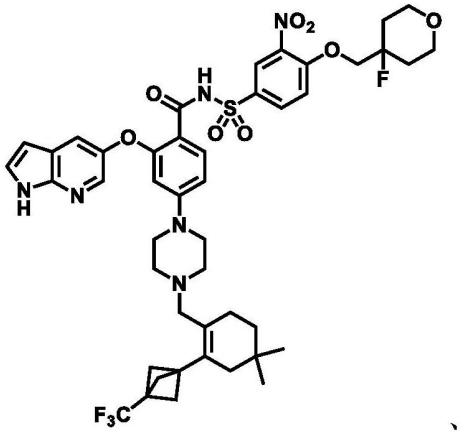

NO2
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
Cl

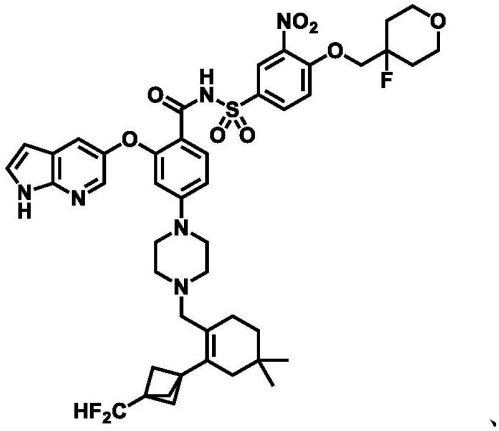

NO2
O
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
Cl

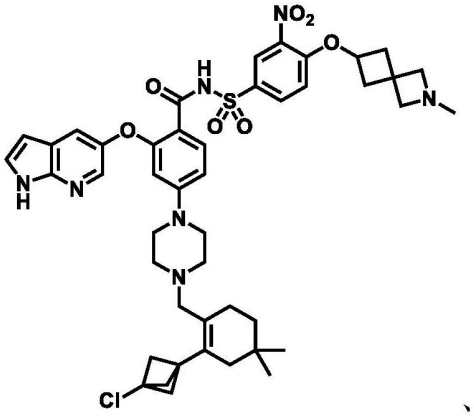

NO2
O
F
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
H3C

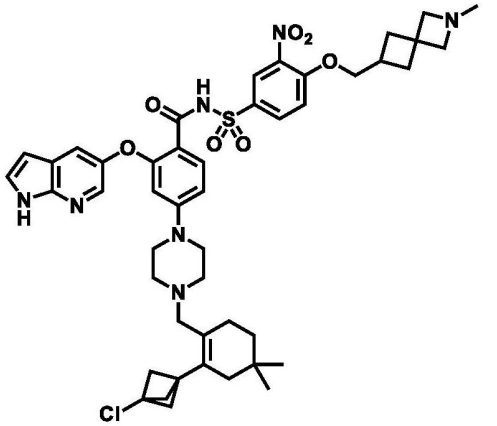

NO2
O
H
N
O
S
O
O
O
N
H
N
N
N
H3C

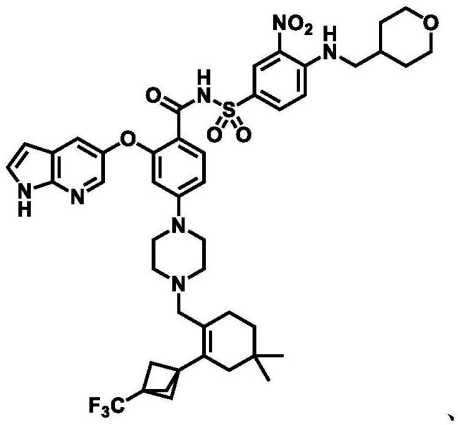


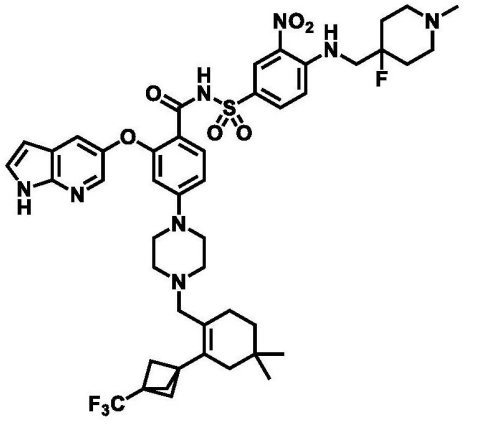


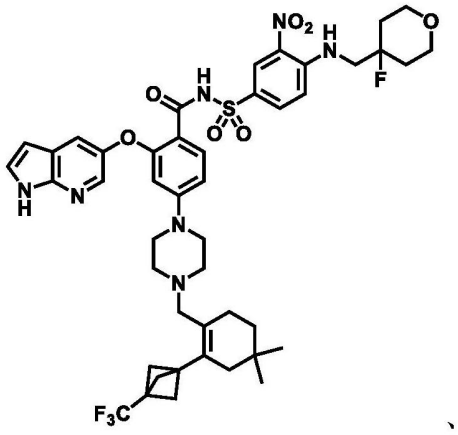


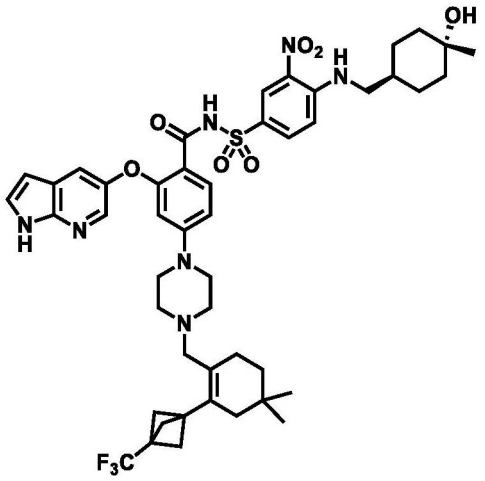




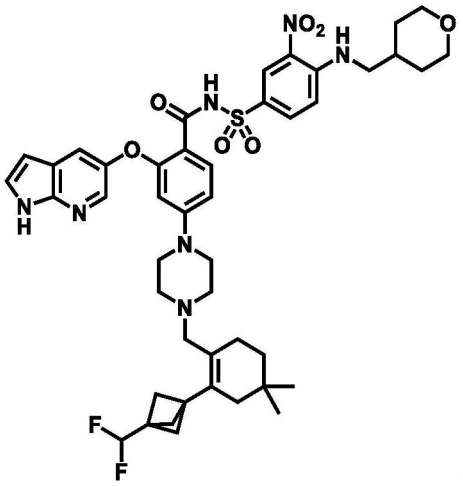




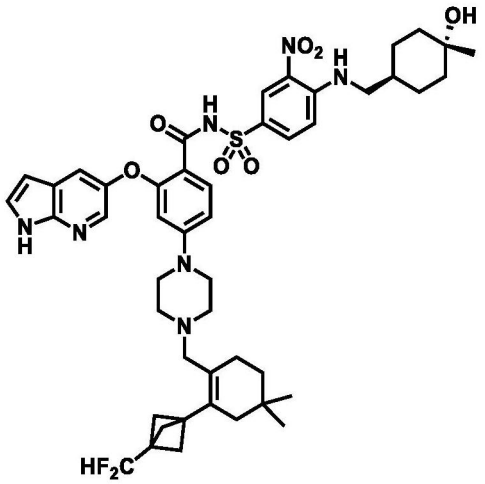




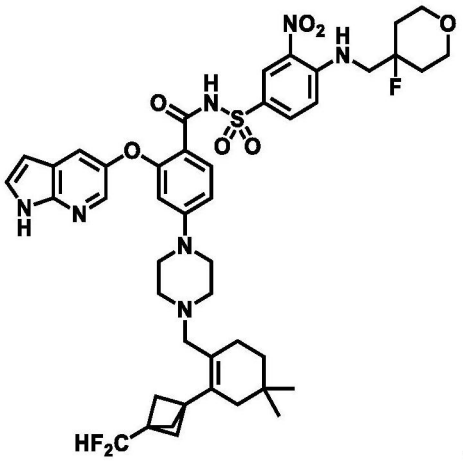
、



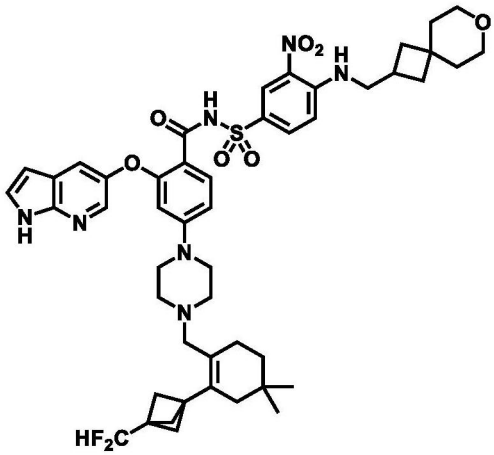
、



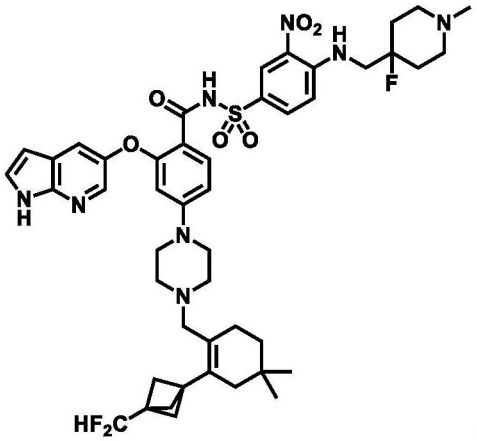
、



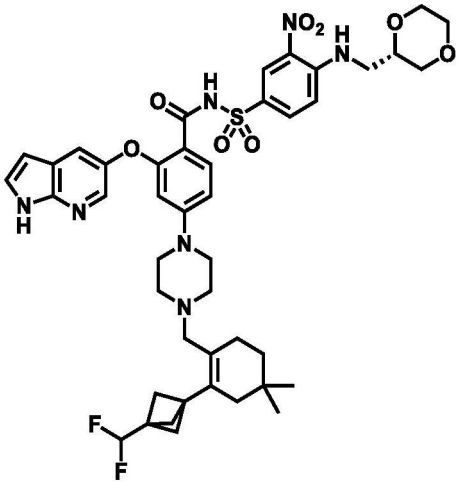
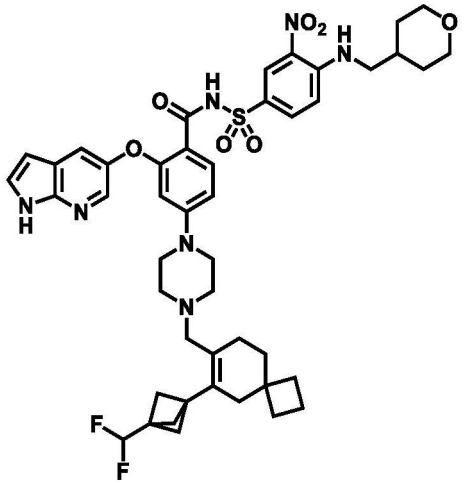
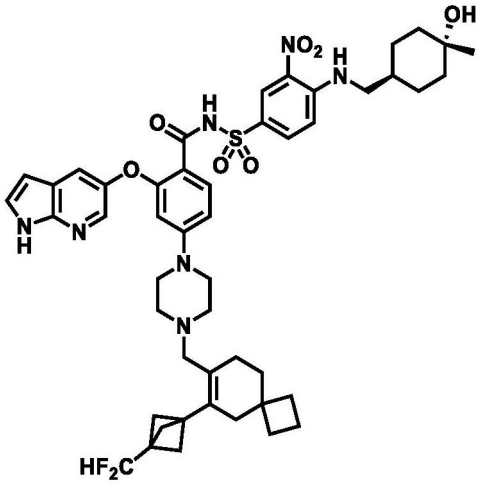
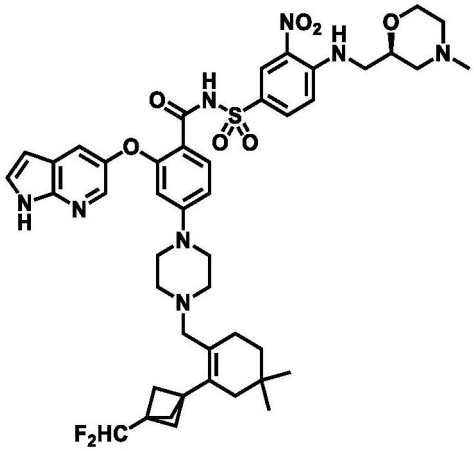
、



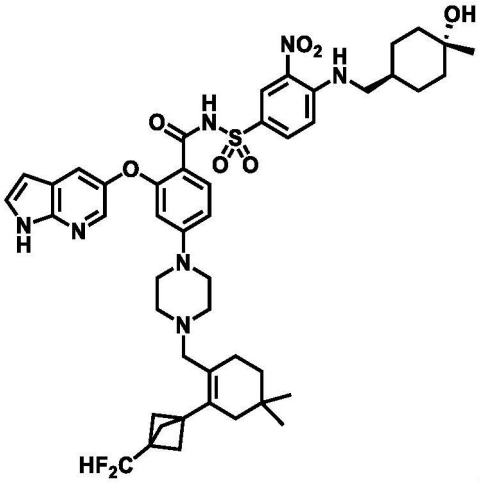
、



、

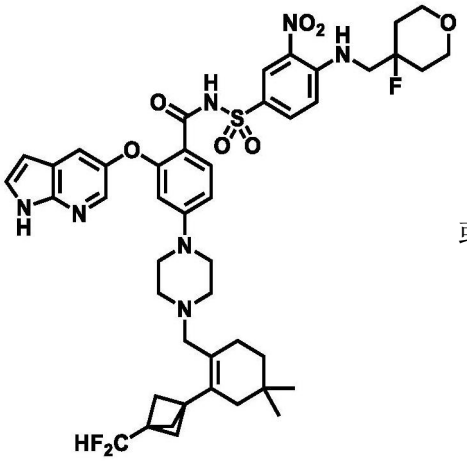

、

、

和

，或前述中任一者的药学上可接受的盐。

21.根据权利要求20所述的用途，其中所述式(A)的化合物为



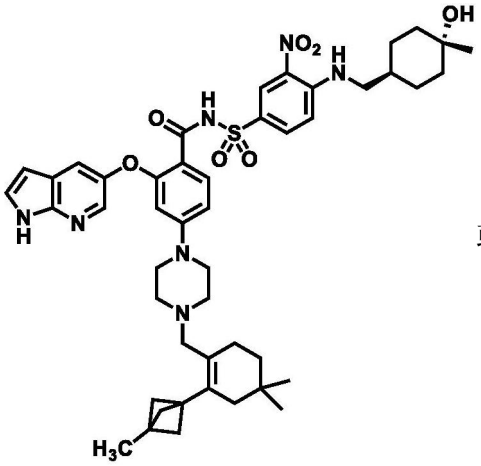
或其药学上可接受的盐。

22.根据权利要求20所述的用途，其中所述式(A)的化合物为



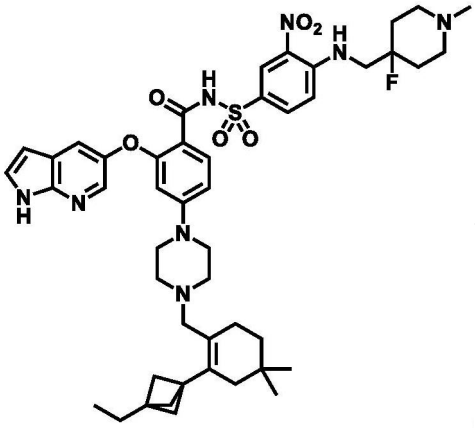
或其药学上可接受的盐。

23.根据权利要求20所述的用途,其中所述式(A)的化合物为



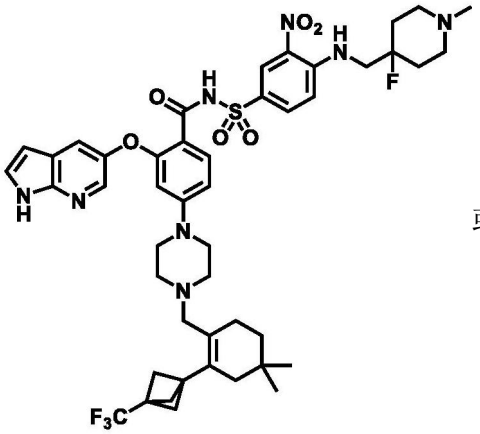
或其药学上可接受的盐。

24.根据权利要求20所述的用途,其中所述式(A)的化合物为



或其药学上可接受的盐。

25.根据权利要求20所述的用途,其中所述式(A)的化合物为



或其药学上可接受的盐。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的用途，其中所述式(A)的化合物在化合物的组合中使用，其中所述化合物的组合包含有效量的化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐，并且其中所述化合物(B)中的一种或多种为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂或前述中任一者的药学上可接受的盐。

27.根据权利要求26所述的用途，其中所述皮质类固醇选自由以下项组成的组：氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、三甲基乙酸替可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松、倍氯米松、倍他米松、地塞米松、氟考龙、卤米松、莫米他松、安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、氟轻松醋酸酯、哈西奈德、醋酸曲安奈德、双丙酸阿氯米松、双丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他松、醋酸氟泼尼定、糠酸莫米他松、环索奈德、醋酸可的松、醋丙酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁丙酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、泼尼卡酯、三甲基乙酸替可的松以及前述中任一者的药学上可接受的盐。

28.根据权利要求26或27所述的用途，其中所述蛋白酶体抑制剂选自由以下项组成的组：硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或前述中任一者的药学上可接受的盐以及它们的组合。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的用途，其中所述淀粉样变性选自由以下项组成的组：淀粉样轻链(AL)淀粉样变性、淀粉样A型(AA)淀粉样变性、透析相关淀粉样变性(DRA)、家族性或遗传性淀粉样变性、年龄相关(老年)系统性淀粉样变性、器官特异性淀粉样变性以及它们的组合。

30.根据权利要求29所述的用途，其中所述疾病或病症为AL淀粉样变性。

淀粉样变性的治疗

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中鉴定到对其的国外或国内优先权要求的任何和所有申请均据此以引用方式在37 CFR 1.57以及规则4.18和20.6下并入，包括2020年5月19日提交的美国临时申请63/027,194。

背景技术

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地，本文公开了单一疗法和组合疗法，以及用本文所述的疗法治疗疾病和/或病症的方法。

[0004] 描述

[0005] 淀粉样变性是指由蛋白质错误折叠和聚集成沉积在组织中的高度有序的淀粉样原纤维所引起的一组疾病。淀粉样变性的类型中的一些包括淀粉样轻链(AL)淀粉样变性、淀粉样A型(AA)淀粉样变性、透析相关淀粉样变性(DRA)、家族性或遗传性淀粉样变性、年龄相关(老年)系统性淀粉样变性和器官特异性淀粉样变性。如果不治疗，淀粉样变性可能导致渐进式器官损伤。当前的淀粉样变性治疗包括化学疗法、干细胞移植疗法、类固醇疗法、潜在障碍的治疗以及它们的组合。然而，仍然存在对于有效的淀粉样变性治疗的需求。

发明内容

[0006] 各种实施方案提供有效量的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐在用于治疗淀粉样变性的药物的制备中的用途，如下文详细描述和权利要求中所概述。在治疗淀粉样变性中使用的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐，如下文详细描述和权利要求书中所概述。一种用于治疗淀粉样变性的方法，该方法包括向受试者施用有效量的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐，如下文详细描述和权利要求书中所概述。一种用于治疗淀粉样变性的方法，该方法包括使患病细胞与有效量的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐接触，如下文详细描述和权利要求中所概述。

附图说明

[0007] 图1示出了在OPM-2小鼠模型中响应于化合物(A)的肿瘤生长研究结果。

[0008] 图2示出了在KMS-12-BM小鼠模型中响应于化合物(A)的肿瘤生长研究结果。

[0009] 图3示出了在KMS-12-BM小鼠模型中响应于化合物(A)和地塞米松的单一疗法和组合疗法的肿瘤生长研究结果。

[0010] 图4示出了在KMS-12-BM小鼠模型中响应于化合物(A)和硼替佐米的单一疗法和组合疗法的肿瘤生长研究结果。

具体实施方式

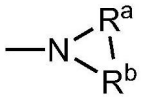
[0011] 定义

[0012] 除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明，否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其他公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下，除非另有说明，否则以该部分中的定义为准。

[0013] 每当基团被描述为“任选地取代的”时，该基团可为未取代的，或者被所指示的取代基中的一个或多个取代。同样，当基团被描述为“未取代的或取代的”时，如果为取代的，则取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基，则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代，所述基团单独地且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、亚氧硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代氨基基团、二取代氨基基团、单取代胺(烷基)和二取代胺(烷基)。

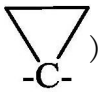
[0014] 如本文所用，“C_a至C_b”，其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”(包括端值在内)个碳原子。因此，例如，“C_1至C_4烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团，即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。如果未指定“a”和“b”，则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0015] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”，则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于，如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”，则意指它们彼此共价键合以形成环：

[0016] 

[0017] 如本文所用，术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可为支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出现，数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数；例如，“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，至多并且包含30个碳原子，但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可为具有1至6个碳原子的低级烷基。烷基基团可为取代的或未取代的。

[0018] 如本文所用，术语“亚烷基”是指二价完全饱和直链脂族烃基团。亚烷基基团的示例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。亚烷基基团可用表示，其后是碳原子数，然后是“*”。例如，表示亚乙基。亚烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出现，数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数；例如，“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，至多并且包含30个碳原子，但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的

术语“亚烷基”)。亚烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。亚烷基基团也可为具有1至4个碳原子的低级烷基。亚烷基基团可为取代的或未取代的。例如,低级亚烷基基团可通过替代低级亚烷基基团的一个或多个氢和/或通过用C_{3-6}单环环烷基基团(例如,)取代同一碳上的两个氢来取代。

[0019] 本文所用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳双键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基基团可为未取代的或取代的。

[0020] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳三键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可为未取代的或取代的。

[0021] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环(诸如双环)烃环体系。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥连或螺的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连环烷基”是指其中环烷基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。环烷基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。环烷基基团可为未取代的或取代的。单环烷基基团的示例包括但不绝限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-苯并噻吩基和十四氢蒽基;桥连的环烷基基团的示例为双环[1.1.1]戊基、金刚烷基和降冰片基;并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0022] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环(诸如双环)烃环体系;但是,如果存在不止一个双键,则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥连或螺的方式连接在一起。环烯基基团可为未取代的或取代的。

[0023] 如本文所用,“芳基”是指在所有环中具有完全离域π电子体系的碳环(所有碳)单环或多环(诸如双环)芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如,芳基基团可为C_6-C_{14}芳基基团、C_6-C_{10}芳基基团或C_6芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可为取代的或未取代的。

[0024] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1、2或3个杂原子)的单环或多环(诸如双环)芳环体系(具有完全离域π电子体系的环体系),所述杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如,杂芳基基团可在一个或多个环中含有4至14个原子,在一个或多个环中含有5至10个原子,或者在一个或多个环中含有5至6个原子,诸如九个碳原子和一个杂原子;八个碳原子和两个杂原子;七个碳原子和三个杂原子;八个碳原子和一个杂原子;七个碳原子和两个杂原子;六个碳原子和三个杂原子;五个碳原子和四个杂原子;五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂

原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;或两个碳原子和三个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环,诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可为取代的或未取代的。

[0025] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环环体系,其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域π电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥连或螺的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连杂环基”或“桥连杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有一个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。杂环基或杂脂环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。例如,五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;两个碳原子和三个杂原子;一个碳原子和四个杂原子;三个碳原子和一个杂原子;或两个碳原子和一个杂原子。另外,杂脂环中的任何氮可为季铵化的。杂环基或杂脂环基团可为未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砜、硫代吗啉砜以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0026] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可为取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0027] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取

代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可为取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基、和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0028] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可为取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0029] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0030] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可为取代的或未取代的。

[0031] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代的或未取代的。

[0032] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0033] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0034] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可为取代的或未取代的。

[0035] “O-氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团。O-氨甲酰基可为取代的或未取代的。

[0036] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=O)N(R_A)-”基团。N-氨甲酰基可为取代的或未取代的。

[0037] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可为取代的或未取代的。

[0038] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=S)N(R_A)-”基团。N-硫代氨甲酰基可为取代的或未取代的。

[0039] “C-酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰氨基可为取代的或未取代的。

[0040] “N-酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)-”基团。N-酰氨基可为取代的或未取代的。

[0041] “S-磺酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-$SO_2N(R_AR_B)$”基团。S-磺酰氨基可为取代的或未取代的。

[0042] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“$RSO_2N(R_A)$-”基团。N-磺酰氨基可为取代的或未取代的。

[0043] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可为取代的或未取代的。

[0044] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可为取代的或未取代的。

[0045] “硝基”基团是指“-NO_2”基团。

[0046] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可为取代的或未取代的。

[0047] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可为取代的或未取代的。

[0048] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO_2R”基团。磺酰基可为取代的或未取代的。

[0049] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和多卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基和五氟乙基。卤代烷基可为取代的或未取代的。

[0050] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可为取代的或未取代的。

[0051] 如本文所用,术语“氨基”和“未取代的氨基”是指-NH_2基团。

[0052] “单取代胺”基团是指其中R_A可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR_A”基团。R_A可以为取代或未取代的。单取代胺基团可包括例如单烷基胺基团、单-C_1-C_6烷基胺基团、单芳基胺基团、单-C_6-C_{10}芳基胺基团等。单取代胺基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0053] “二取代胺”基团是指其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NR_AR_B”基团。R_A和R_B可独立地为取代或未取代的。二取代胺基团可包括例如二烷基胺基团、二-C_1-C_6烷基胺基团、二芳基胺基团、二-C_6-C_{10}芳基胺基团等。二取代胺基团的示例包括但不限于-N(甲基)$_2$、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0054] 如本文所用,“单取代胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的

如本文所提供的单取代胺。单取代胺(烷基)可以为取代或未取代的。单取代胺(烷基)基团可包括例如单烷基胺(烷基)基团、单-C_1-C_6烷基胺(C_1-C_6烷基)基团、单芳基胺(烷基)基团、单-C_6-C_{10}芳基胺(C_1-C_6烷基)基团等。单取代胺(烷基)基团的示例包括但不限于-CH_2NH(甲基)、CH_2NH(苯基)、-CH_2CH_2NH(甲基)、-CH_2CH_2NH(苯基)等。

[0055] 如本文所用,“二取代胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的如本文所提供的二取代胺。二取代胺(烷基)可以为取代或未取代的。二取代胺(烷基)基团可包括例如二烷基胺(烷基)基团、二-C_1-C_6烷基胺(C_1-C_6烷基)基团、二芳基胺(烷基)基团、二-C_6-C_{10}芳基胺(C_1-C_6烷基)基团等。二取代胺(烷基)基团的示例包括但不限于,-CH_2N(甲基)$_2$,-CH_2N(苯基)(甲基)、-NCH_2(乙基)(甲基)、-CH_2CH_2N(甲基)$_2$、-CH_2CH_2N(苯基)(甲基)、-NCH_2CH_2(乙基)(甲基)等。

[0056] 在未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)的情况下,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包含相同或不同的卤素中的一个或多个。又如,“C_1至C_3烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0057] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0058] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如,2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C_1-C_7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。本领域技术人员理解,当盐通过基于氮的基团(例如,NH_2)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH_2可变成NH_3^+)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如,Cl^-)平衡。

[0059] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确地指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此,本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集的立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样,应当理解,在所述的任何化合物中,也旨在包括所有互变异构形式。

[0060] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未满价化合价的情况下,用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0061] 应当理解,本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势,诸如例如,体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包含所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可

明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处，氢原子可为氢的任何同位素，包含但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此，除非上下文中另有明确规定，否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0062] 应当理解，本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体，其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中，本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其他实施方案中，本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)的结晶过程期间形成。溶剂为水时形成水合物，或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外，本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲，溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

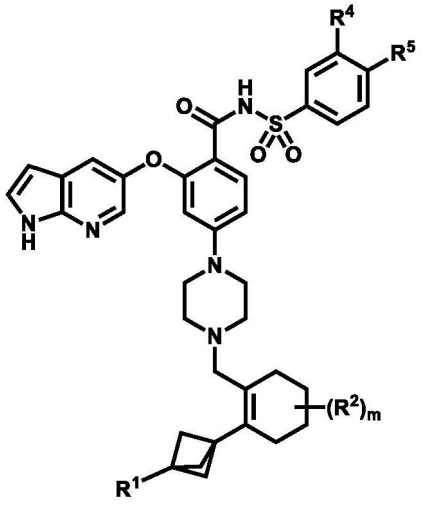
[0063] 对于所提供的范围值，应当理解，上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

[0064] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型，除非另有明确说明，否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例，术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等；如本文所用，术语‘包括’与‘包含’、‘含有’或‘被表征为’同义且是包容性的或开放式的，并且不排除附加的未列出的元素或方法步骤；术语‘具有’应解释为‘至少具有’；术语‘包含’应解释为‘包含但不限于’；术语‘示例’用于提供所讨论的项目的示例性实例，而不是其详尽的或限制性的列表；以及术语如‘优选地’、‘优选’、‘期望’和‘期望的’和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的，而是仅旨在突出可用于或可不用于特定实施方案中的替代或附加的特征。此外，术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包含”同义。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时，术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包含所述的特征或组分，但也可包含附加的特征或组分。

[0065] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语，本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数，只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见，可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求书中的任何附图标记不应被理解为限制其范围。

[0066] 化合物

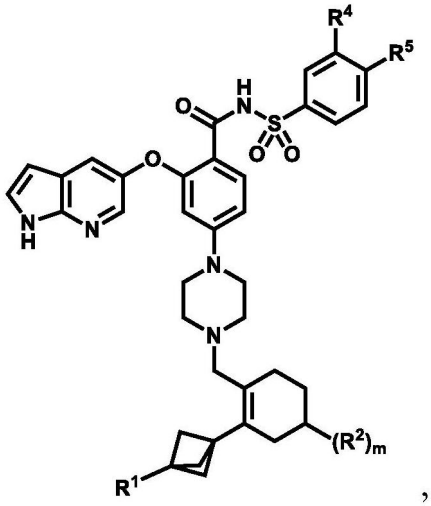
[0067] 本文公开的一些实施方案涉及有效量的式(A)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗淀粉样变性的用途，其中式(A)具有以下结构：

[0068] 

（A）

[0069] 其中：R^1可选自氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、未取代的单-C_1-C_6烷基胺和未取代的二-C_1-C_6烷基胺；每个R^2可独立地选自卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基；或者当m为2或3时，每个R^2可独立地选自卤素、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基，或者两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成取代或未取代的C_3-C_6环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基；R^4可选自NO_2、S(O)R^6、SO_2R^6、卤素、氰基和未取代的C_1-C_6卤代烷基；R^5可为-X^1-$(Alk^1)_n$-R^7；Alk^1可选自未取代的C_1-C_4亚烷基和被1、2或3个取代基取代的C_1-C_4亚烷基，这些取代基独立地选自氟、氯、未取代的C_1-C_3烷基和未取代的C_1-C_3卤代烷基；R^6可选自取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基和取代或未取代的C_3-C_6环烷基；R^7可选自取代或未取代的C_1-C_6烷氧基、取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基；m可为0、1、2或3；n可选自0和1；并且X^1可选自-O-、-S-和-NH-。

[0070] 在一些实施方案中，式(A)的化合物或其药学上可接受的盐可为以下结构的化合物：

[0071] 

，

[0072] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，m为2。

[0073] 在一些实施方案中，R^1可为卤素，例如氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中，R^1可为氟。在一些实施方案中，R^1可为氯。在一些实施方案中，R^1可为氢。

[0074] 在一些实施方案中，R^1可为取代或未取代的C_1-C_6烷基。例如，在一些实施方案中，R^1可为取代的C_1-C_6烷基。在其他实施方案中，R^1可为未取代的C_1-C_6烷基。合适的C_1-C_6烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中，R^1可为未取代的甲基或未取代的乙基。

[0075] 在一些实施方案中，R^1可为取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基，例如取代或未取代的单卤代C_1-C_6烷基、取代或未取代的二卤代C_1-C_6烷基、取代或未取代的三卤代基C_1-C_6烷基、取代或未取代的四卤代C_1-C_6烷基或者取代或未取代的五卤代C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^1可为未取代的C_1-C_6卤代烷基，例如-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3或-CF_2CH_3。

[0076] 在一些实施方案中，R^1可为取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基。例如，在一些实施方案中，R^1可为取代的单环C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中，R^1可为未取代的单环C_3-C_6环烷基。合适的单环或双环C_3-C_6环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、[1.1.1]双环戊基和环己基。

[0077] 在一些实施方案中，R^1可为取代或未取代的C_1-C_6烷氧基。例如，在一些实施方案中，R^1可为取代的C_1-C_6烷氧基。在其他实施方案中，R^1可为未取代的C_1-C_6烷氧基。合适的C_1-C_6烷氧基基团的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链)和己氧基(支链和直链)。在一些实施方案中，R^1可为未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0078] 在一些实施方案中，R^1可为未取代的单-C_1-C_6烷基胺，例如甲胺、乙胺、正丙胺、异丙胺、正丁胺、异丁胺、叔丁胺、戊胺(支链和直链)和己胺(支链和直链)。在一些实施方案中，R^1可为甲胺或乙胺。

[0079] 在一些实施方案中，R^1可为未取代的二-C_1-C_6烷基胺。在一些实施方案中，二-C_1-C_6烷基胺中的每个C_1-C_6烷基是相同的。在其他实施方案中，二-C_1-C_6烷基胺中的每个C_1-C_6烷基是不同的。合适的二-C_1-C_6烷基胺基团的示例包括但不限于二甲胺、二乙胺、(甲基)(乙基)胺、(甲基)(异丙基)胺和(乙基)(异丙基)胺。

[0080] 在一些实施方案中，m可为0。当m为0时，本领域技术人员应当理解，R^2所连接的环为未取代的。在一些实施方案中，m可为1。在一些实施方案中，m可为2。在一些实施方案中，m可为3。

[0081] 在一些实施方案中，一个R^2可为未取代的C_1-C_6烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链))，并且任何其他R^2(如果存在)可独立地选自卤素(例如，氟或氯)、取代或未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文所述的那些)、取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基(诸如本文所述的那些)和取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中，每个R^2可独立地选自未取代的C_1-C_6烷基，诸如本文所述的那些。

[0082] 在一些实施方案中，m可为2；并且每个R^2可为偕的。在一些实施方案中，m可为2；并且每个R^2可为邻位的。在一些实施方案中，m可为2；并且每个R^2可为未取代的甲基。在一些实施方案中，m可为2；并且每个R^2可为偕未取代的甲基。

[0083] 在一些实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成取代或未取

代的单环C_3-C_6环烷基。例如，在一些实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成取代的单环C_3-C_6环烷基，诸如本文所述的那些。在其他实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成未取代的单环C_3-C_6环烷基，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成未取代的环丙基。

[0084] 在一些实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成取代或未取代的单环3至6元杂环基。例如，在一些实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成取代的单环3至6元杂环基。在其他实施方案中，两个R^2基团可与它们所连接的原子合在一起形成未取代的单环3至6元单环杂环基。在一些实施方案中，取代的单环3至6元杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。合适的取代或未取代的单环3至6元杂环基基团的示例包括但不限于氮杂环丙烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、咪唑啉、吡唑烷、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉和二氧杂环己烷。

[0085] 在一些实施方案中，R^4可为NO_2。在一些实施方案中，R^4可为氰基。在一些实施方案中，R^4可为卤素。

[0086] 在一些实施方案中，R^4可为未取代的C_1-C_6卤代烷基，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，R^4可为$-CF_3$。

[0087] 在一些实施方案中，R^4可为$S(O)R^6$。在一些实施方案中，R^4可为SO_2R^6。在一些实施方案中，R^4可为SO_2CF_3。

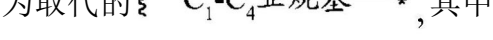
[0088] 在一些实施方案中，R^6可为取代或未取代的C_1-C_6烷基。例如，在一些实施方案中，R^6可为取代的C_1-C_6烷基，诸如本文所述的那些。在其他实施方案中，R^6可为未取代的C_1-C_6烷基，诸如本文所述的那些。

[0089] 在一些实施方案中，R^6可为取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基。例如，在一些实施方案中，R^6可为取代的单环或双环C_3-C_6环烷基。在其他实施方案中，R^6可为未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基。合适的单环或双环C_3-C_6环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、[1.1.1]双环戊基和环己基。

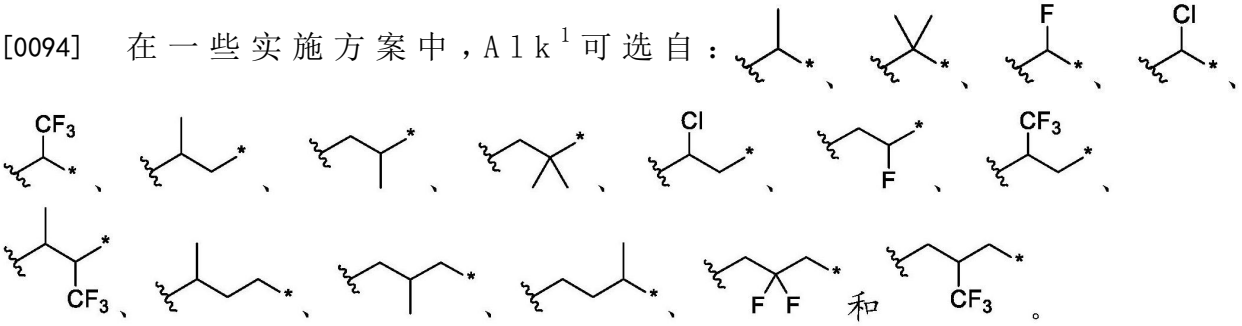
[0090] 在一些实施方案中，R^6可为取代或未取代的C_1-C_6卤代烷基，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，R^6可为$-CF_3$。

[0091] 在一些实施方案中，R^5可为$-X^1-(Alk^1)_n-R^7$。在一些实施方案中，X^1可为-O-。在一些实施方案中，X^1可为-S-。在一些实施方案中，X^1可为-NH-。

[0092] 在一些实施方案中，Alk^1可为未取代的$-(CH_2)_{1-4}-*$，其中“*”表示与R^7的连接点。在一些实施方案中，Alk^1可为。

[0093] 在一些实施方案中，Alk^1可为取代的，其中“*”表示与R^7的连接点。例如，在一些实施方案中，Alk^1可为取代的亚甲基、取代的亚乙基、取代的亚丙基或取代的亚丁基。在一些实施方案中，Alk^1可为单取代的、二取代的或三取代的。在一些实施方案中，Alk^1可被卤素(诸如氟或氯)或未取代的C_1-C_3烷基(诸如本文所述的那些)单取代。在其他实施方案中，Alk^1可为单取代的未取代C_1-C_3卤代烷基，诸如本文所述的那些。在一些实施方案中，Alk^1可被氟或未取代的甲基单取代。在一些实施方案中，Alk^1可被一个氟和一个未取代的C_1-C_3烷基(诸如本文所述的那些)二取代。在其他实施方案中，Alk^1可被一个未取

代的C_1-C_3卤代烷基(诸如本文所述的那些)和一个未取代的C_1-C_3烷基(诸如本文所述的那些)二取代。在一些实施方案中,Alk^1可被一个氟和一个未取代的甲基二取代。在一些实施方案中,Alk^1可被两个独立选择的未取代的C_1-C_3烷基基团(诸如本文所述的那些)二取代。在一些实施方案中,Alk^1可被未取代的甲基二取代。

[0094] 在一些实施方案中,Alk^1可选自:

[0095] 在一些实施方案中,n可为0。当n为0时,本领域技术人员应当理解,X^1直接连接到R^7。在一些实施方案中,n可为1。

[0096] 在一些实施方案中,R^7可为取代或未取代的单取代胺基团。例如,R^7可为被以下项单取代的氨基基团:取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基、取代或未取代的单环或双环C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基、取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基、取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基(未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的单环或双环C_6-C_{10}芳基(未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基(未取代的C_1-C_6烷基)或者取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基(未取代的C_1-C_6烷基)。合适的单取代胺基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(异丙基)、-NH(环丙基)、-NH(苯基)、-NH(苄基)和-NH(吡啶-3-基)。

[0097] 在一些实施方案中,R^7可为取代或未取代的二取代胺基团。例如,R^7可为被两个取代基取代的氨基基团,这些取代基独立地选自取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_2-C_6烯基、取代或未取代的C_2-C_6炔基、取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基、取代或未取代的单环或双环C_6-C_{10}芳基、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基、取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基、取代或未取代的单环或双环C_3-C_6环烷基(未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的单环或双环C_6-C_{10}芳基(未取代的C_1-C_6烷基)、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基(未取代的C_1-C_6烷基)或者取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基(未取代的C_1-C_6烷基)。在一些实施方案中,两个取代基可相同。在其他实施方案中,两个取代基可不同。合适的二取代胺基团的示例包括但不限于-N(甲基)$_2$、-N(乙基)$_2$、-N(异丙基)$_2$、-N(苄基)$_2$、-N(乙基)(甲基)、-N(异丙基)(甲基)、-N(乙基)(异丙基)、-N(苯基)(甲基)和-N(苄基)(甲基)。

[0098] 在一些实施方案中,R^7可选自取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基。

[0099] 在一些实施方案中,R^7可为取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基。在一些实施方案中,R^7可为取代或未取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^7可为取代或未取代的单环C_3-C_{10}环烷基。在其他实施方案中,R^7可为取代或未取代的双环C_3-C_{10}环烷基,例如桥连、稠合或螺C_3-C_{10}环烷基。合适的取代或未取代的单环或双环C_3-C_{10}环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁

基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、螺[3.3]庚基、螺[2.3]己基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[2.4]庚基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基、八氢-1H-茚基、八氢并环戊二烯基、双环[4.2.0]辛基、双环[2.1.0]戊基和双环[3.2.0]庚基。

[0100] 在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的C_6-C_{10}螺环烷基。在一些实施方案中，R^7可为取代的C_6-C_{10}螺环烷基。在其他实施方案中，R^7可为未取代的C_6-C_{10}螺环烷基。在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的-环丙基-环丁基螺烷基、-环丙基-环戊基螺烷基、-环丙基-环己基螺烷基、-环丙基-环庚基螺烷基、-环丙基-环辛基螺烷基、-环丁基-环丙基螺烷基、-环丁基-环丁基螺烷基、-环丁基-环戊基螺烷基、-环丁基-环己基螺烷基、-环丁基-环庚基螺烷基、-环戊基-环丙基螺烷基、-环戊基-环丁基螺烷基、-环戊基-环戊基螺烷基、环戊基-环己基螺烷基、-环己基-环丙基螺烷基、-环己基-环丁基螺烷基、-环己基-环戊基螺烷基、-环庚基-环丙基螺烷基、-环庚基-环丁基螺烷基或-环辛基-环丙基螺烷基。

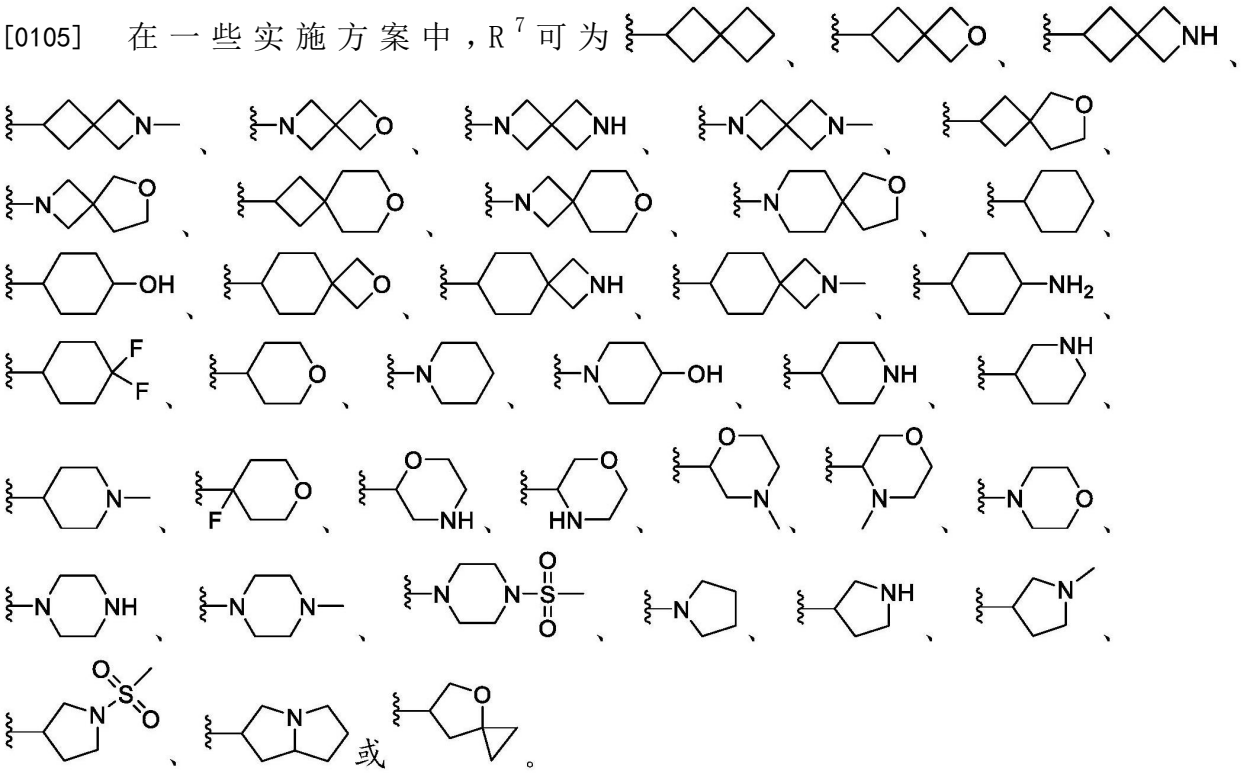
[0101] 在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中，R^7可为取代的3至10元杂环基。在其他实施方案中，R^7可为未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的单环3至10元杂环基。在其他实施方案中，R^7可为取代或未取代的双环5至10元杂环基，例如稠合、桥连或螺5至10元杂环基。合适的取代或未取代的3至10元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、咪唑啉、吡唑烷、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二氧杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中，取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基可通过氮原子连接到分子的其余部分。在其他实施方案中，取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基可通过碳原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中，取代的单环或双环3至10元杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。

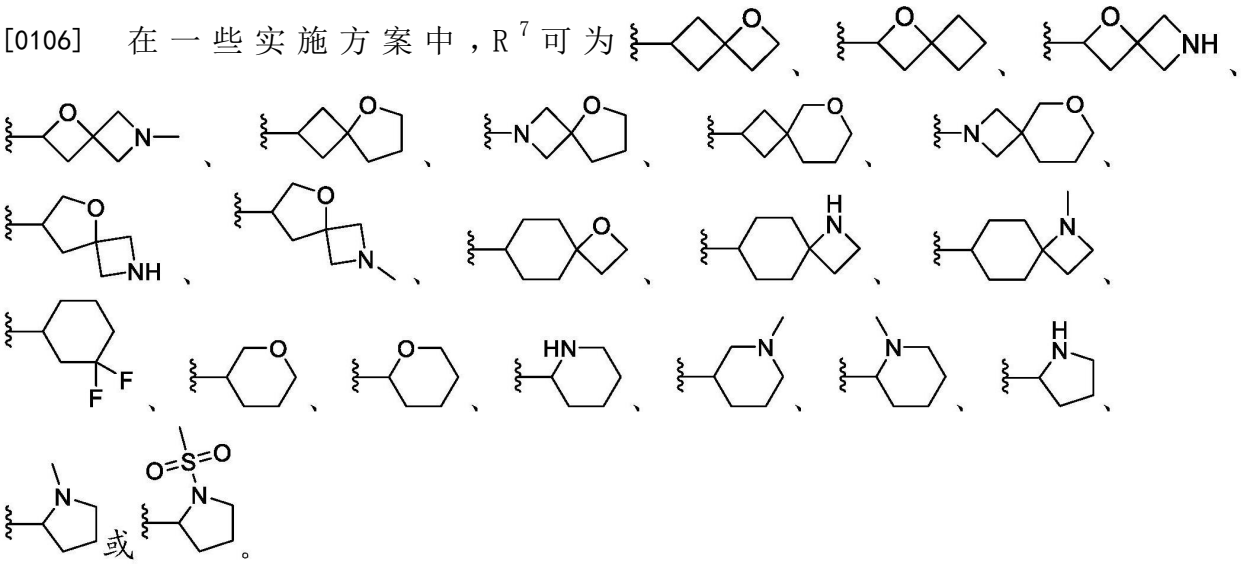
[0102] 在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的6至10元螺杂环基。在一些实施方案中，R^7可为取代的6至10元螺杂环基。在其他实施方案中，R^7可为未取代的6至10元螺杂环基。在一些实施方案中，R^7可为取代或未取代的氮杂螺己烷、氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、氧杂螺己烷、氧杂螺庚烷、氧杂螺辛烷、二氮杂螺己烷、二氮杂螺庚烷、二氮杂螺辛烷、二氧杂螺己烷、二氧杂螺庚烷、二氧杂螺辛烷、氧杂-氮杂螺己烷、氧杂-氮杂螺庚烷或氧杂-氮杂螺辛烷。合适的取代或未取代的3至10元杂环基基团包括但不限于2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中，取代或未取代的6至10元螺杂环基可通过氮原子连接到分子的其余部分。在其他实施方案中，取代或未取代的6至10元螺杂环基可通过碳原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中，取代的6至10元螺杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。

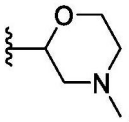
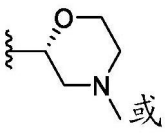
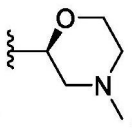
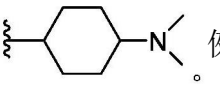
[0103] 在一些实施方案中，R^7可为羟基或氨基。

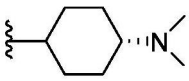
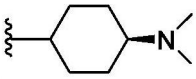
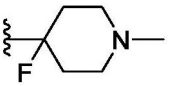
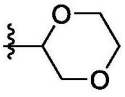
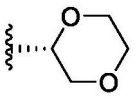
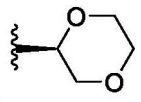
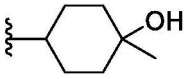
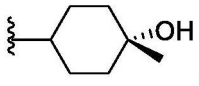
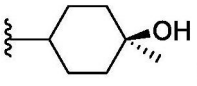
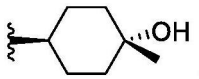
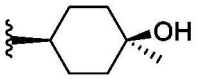
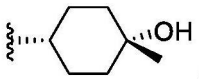
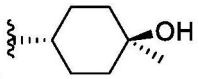
[0104] 在一些实施方案中，R^7可为未取代的。在其他实施方案中，R^7可为取代的。在一些实施方案中，R^7可被1或2个取代基取代，这些取代基独立地选自未取代的C_1-C_6烷基(诸如本文

所述的那些)、未取代的C_1-C_6烷氧基(诸如本文所述的那些)、氟、氯、羟基和-SO_2-(未取代的C_1-C_6烷基)。例如,R^7的C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{10}环烷基、3至10元杂环基、单取代胺基团、二取代胺基团、N-氨基甲酰基、C-酰氨基和N-酰氨基基团可被1或2个取代基取代,这些取代基独立地选自上述取代基中的任一种。

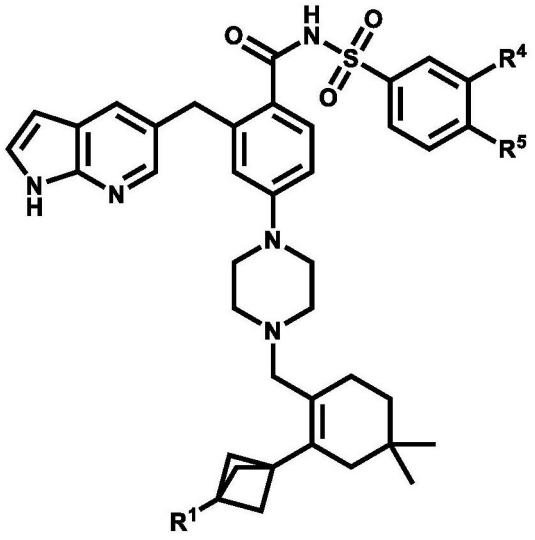
[0105] 在一些实施方案中,R^7可为或。

[0106] 在一些实施方案中,R^7可为或。

[0107] 在一些实施方案中,R^7可为。例如,在一些实施方案中,R^7可为或。在一些实施方案中,R^7可为。例如,在一些实施方案中,

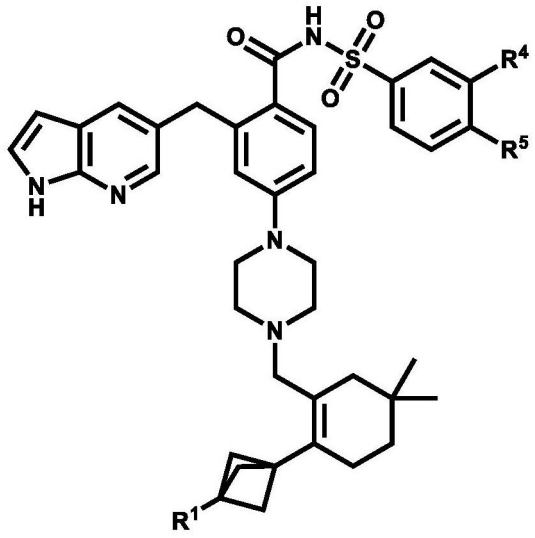
R^7可为或。在一些实施方案中，R^7可为。在一些实施方案中，R^7可为。例如，在一些实施方案中，R^7可为或。在一些实施方案中，R^7可为。例如，在一些实施方案中，R^7可为或，诸如、、或。

[0108] 在一些实施方案中，式(A)的化合物或其药学上可接受的盐可选自式(AA)、式(BB)、式(CC)和式(DD)的化合物：

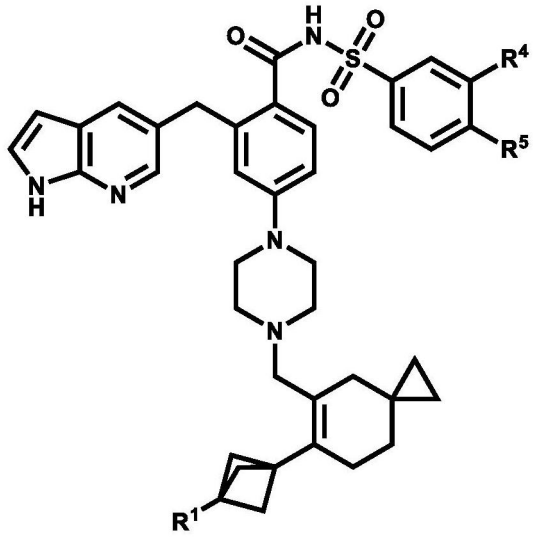


(AA)

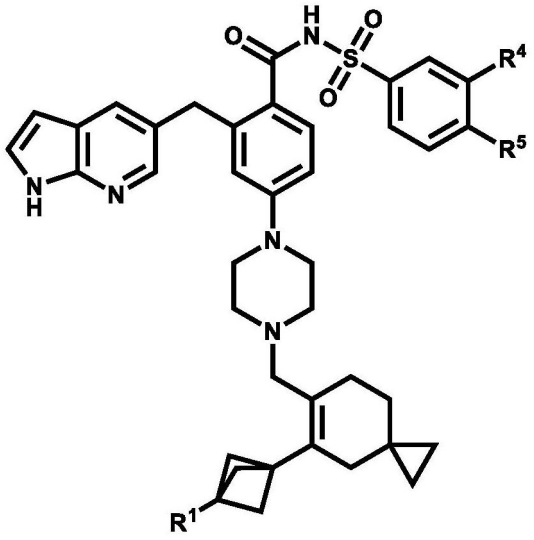
[0109]



(BB)



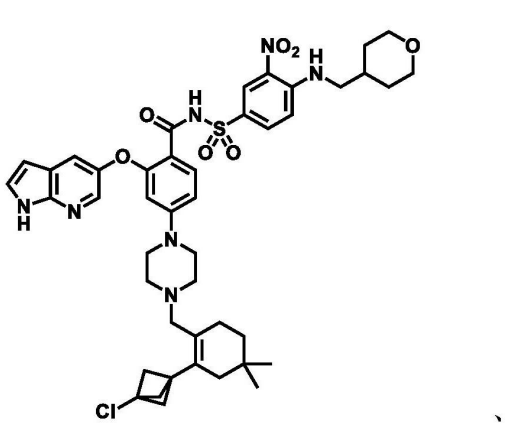
(CC)

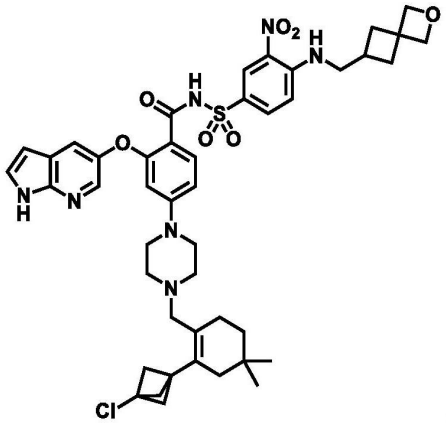
[0110] 

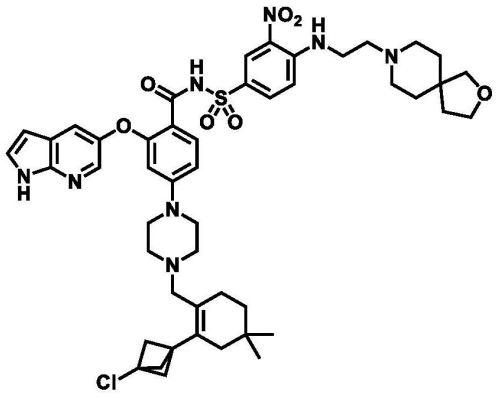
（DD），

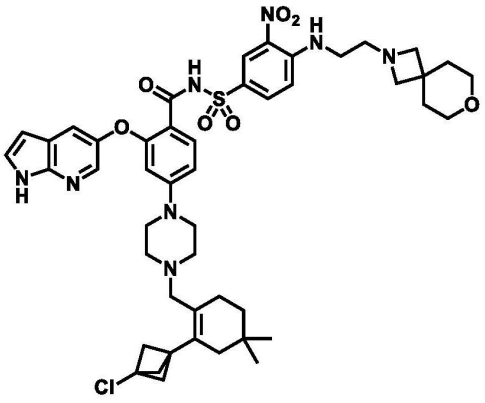
[0111] 或前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0112] 式(A)的化合物的示例包括以下各项：

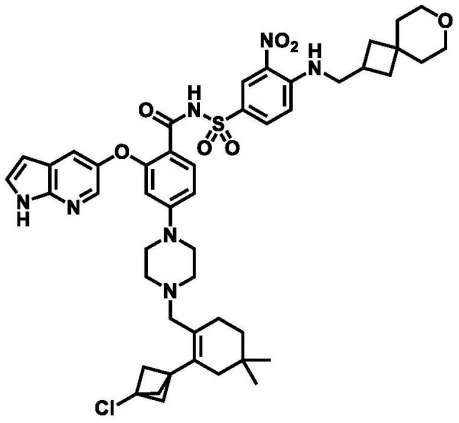
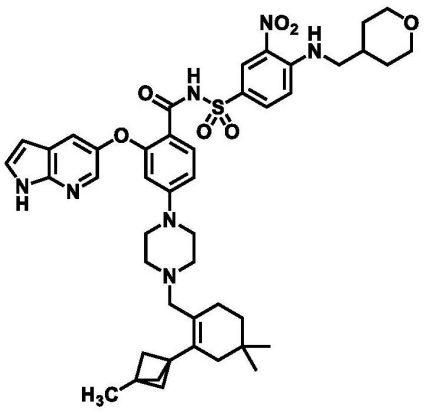
[0113] 

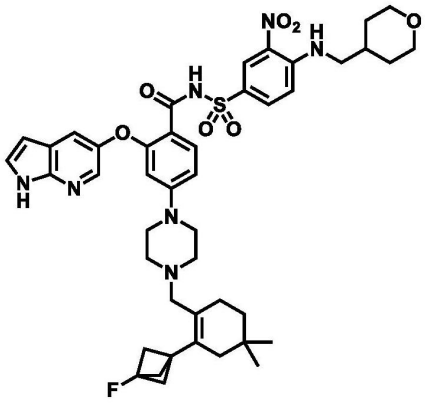
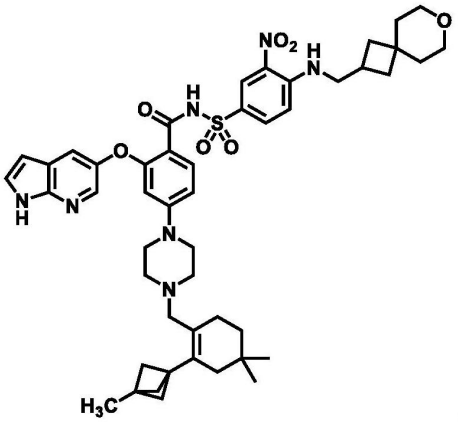
、

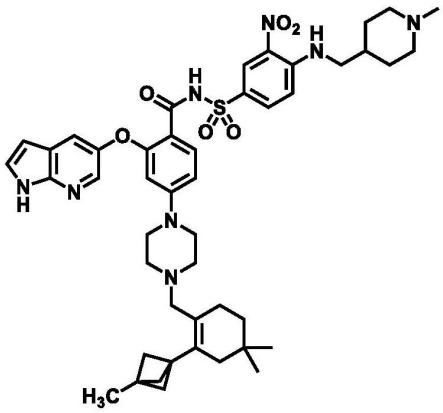
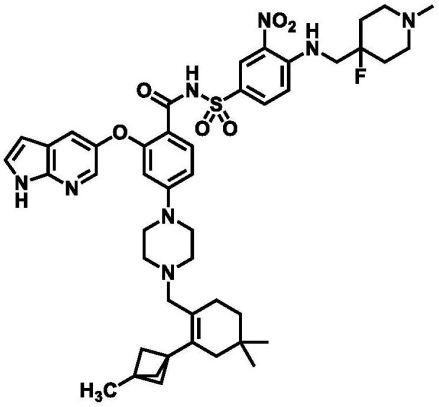
、

、

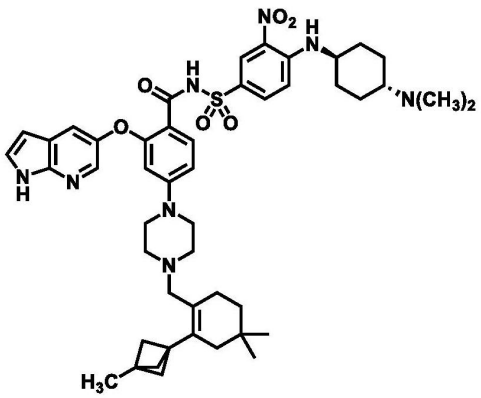
、

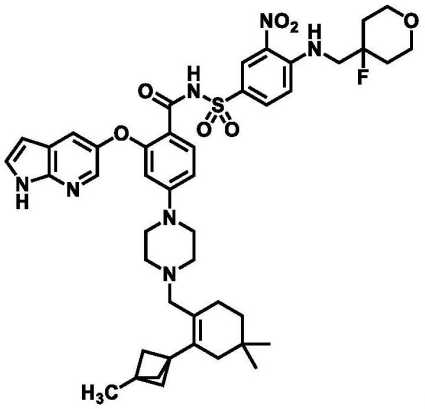
[0114]  、  、

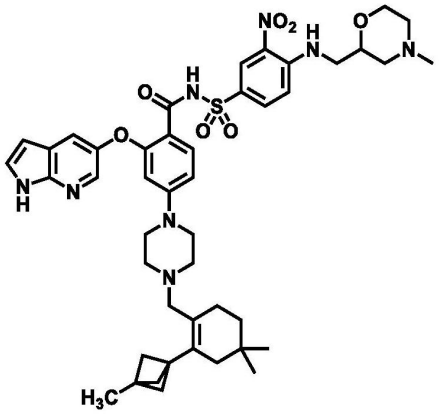
 、  、

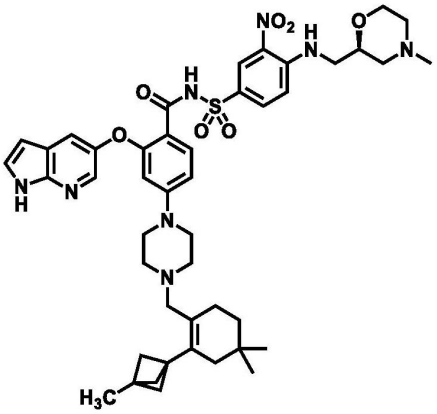
 、  、

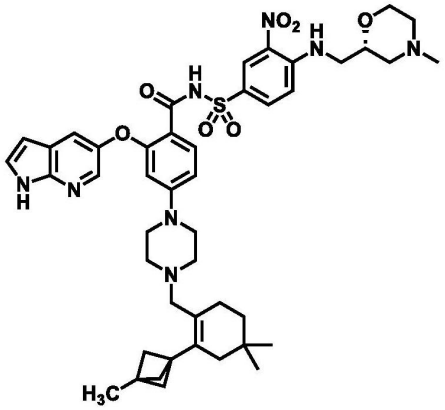
[0115]

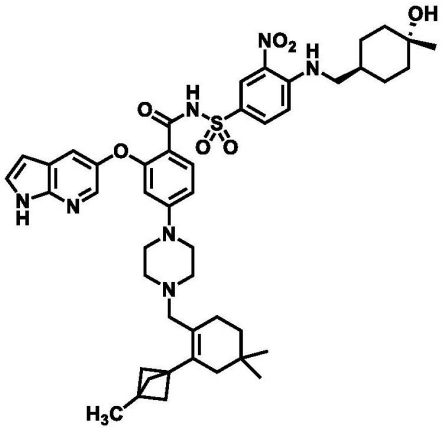


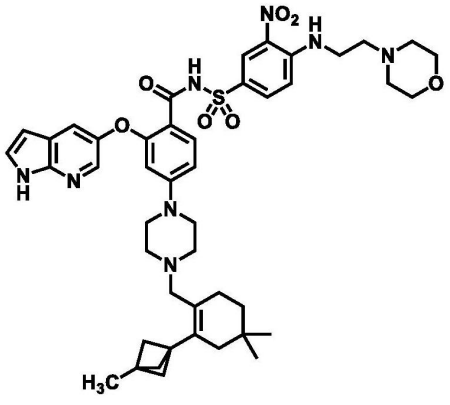


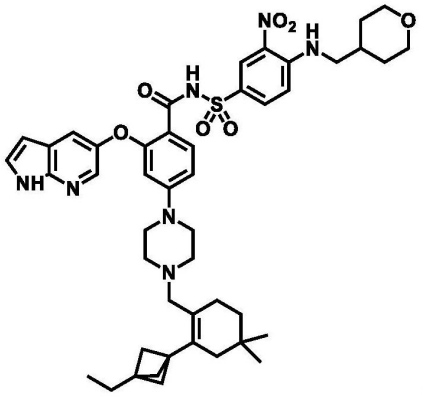




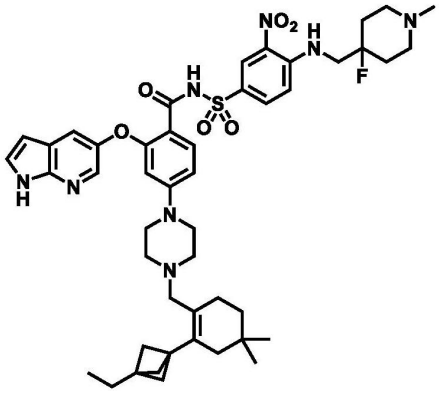
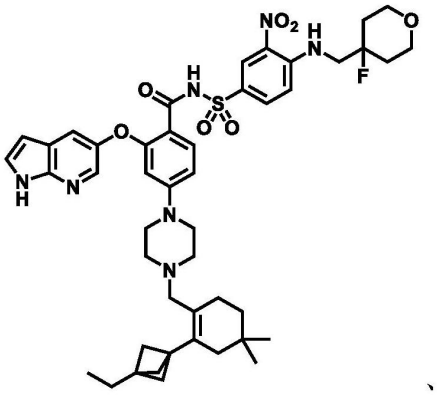
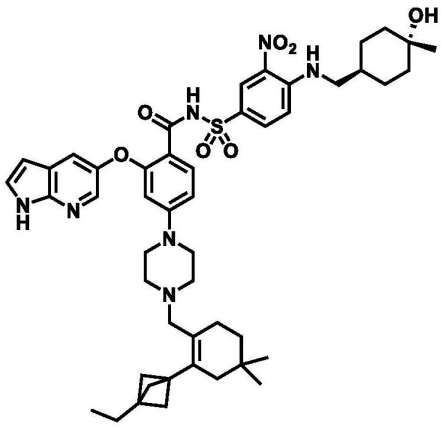
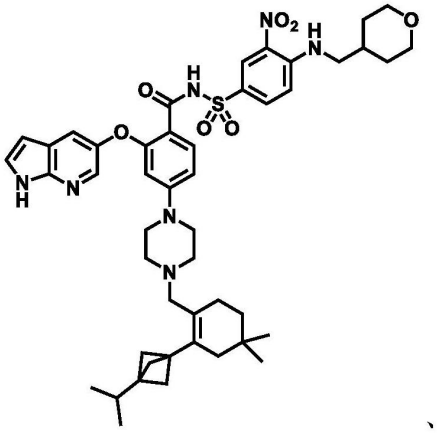
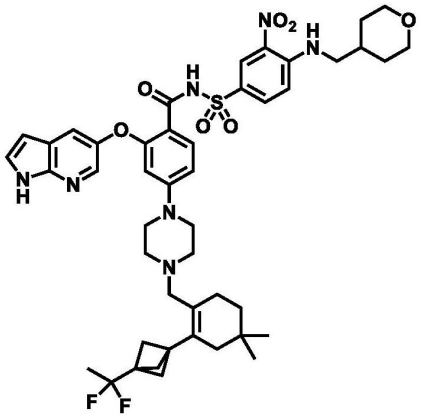
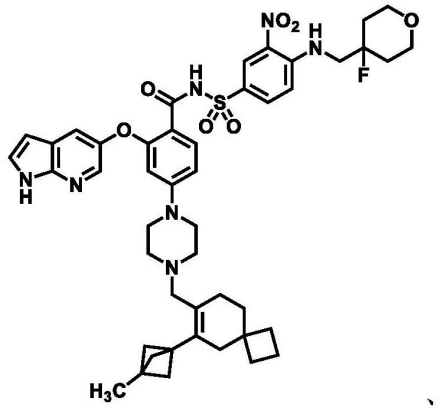
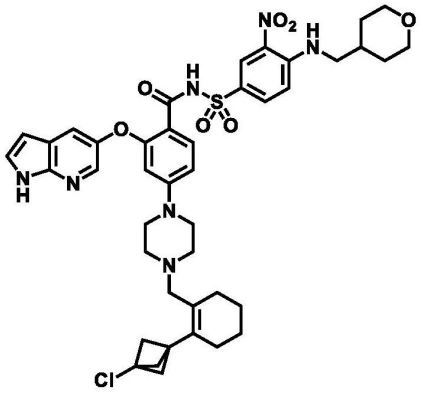
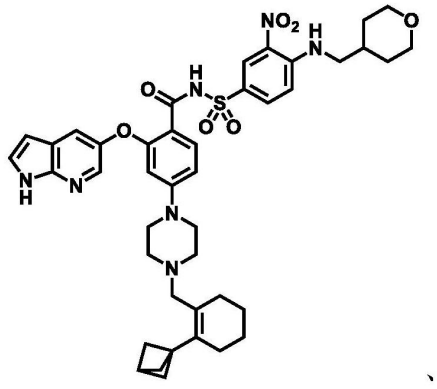


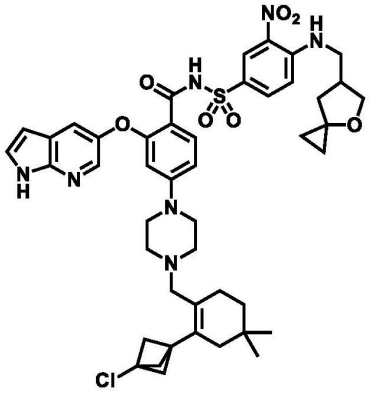
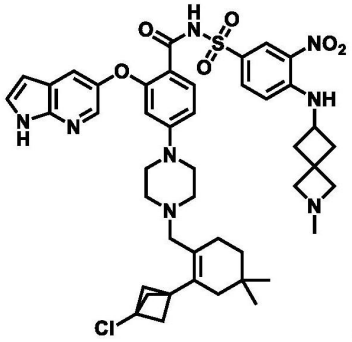
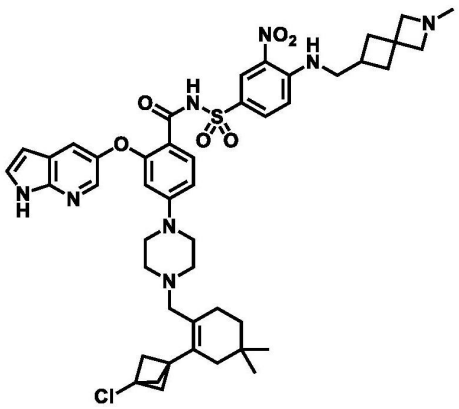
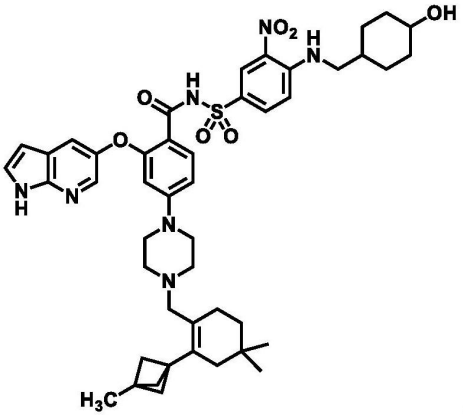




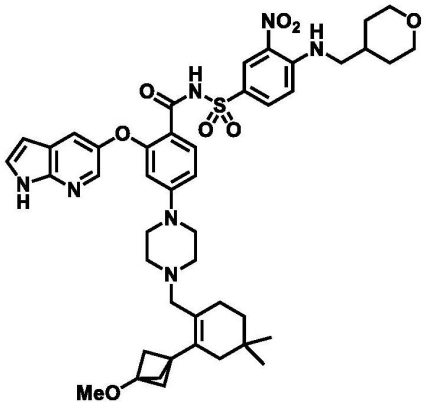
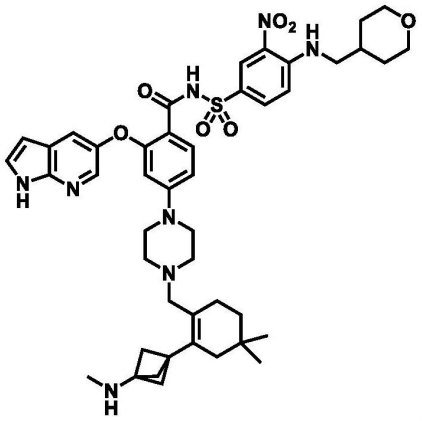
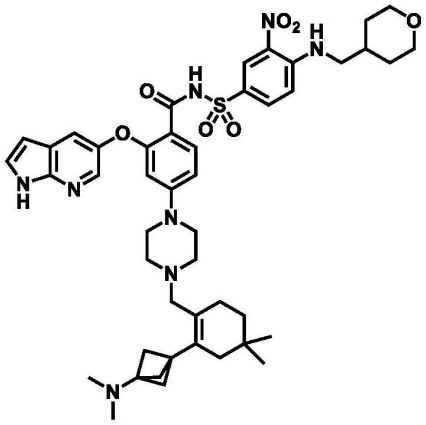
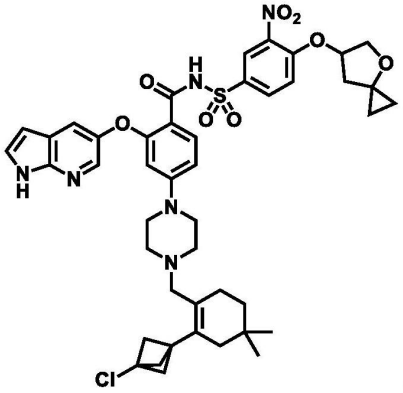


[0116]

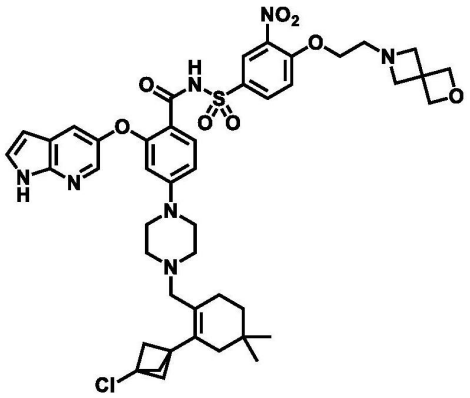
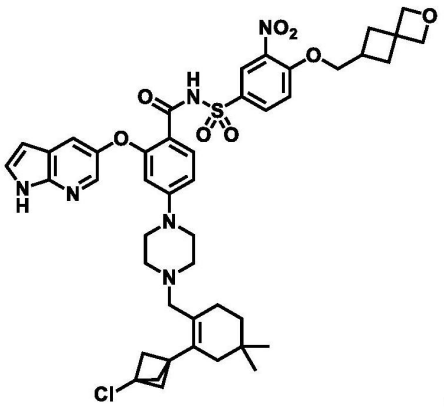
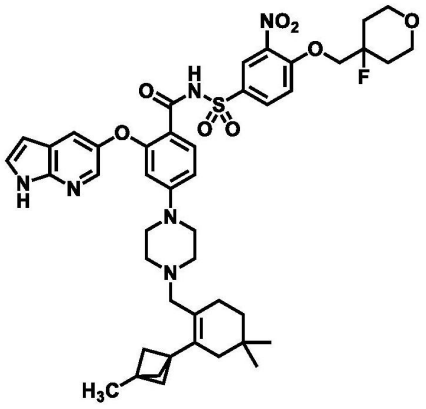
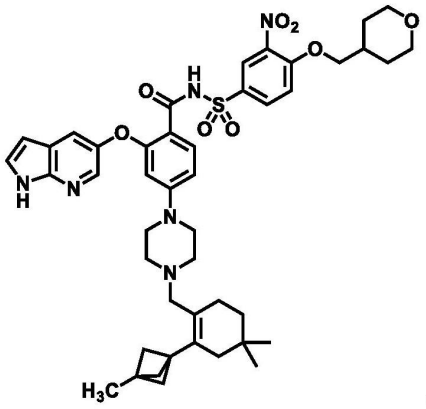
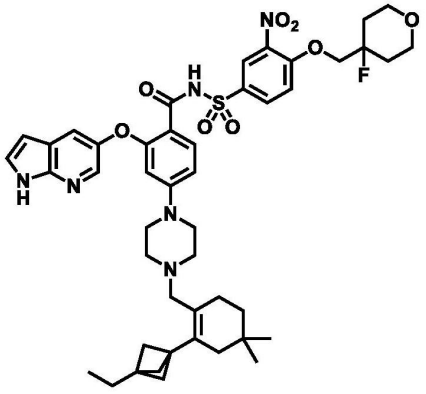
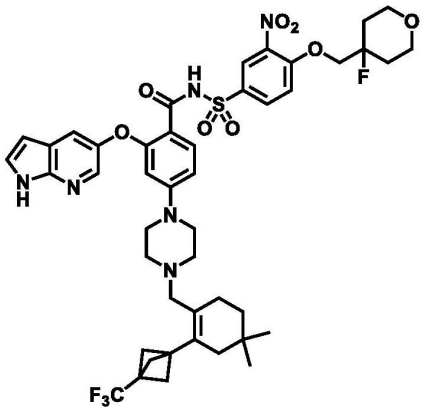
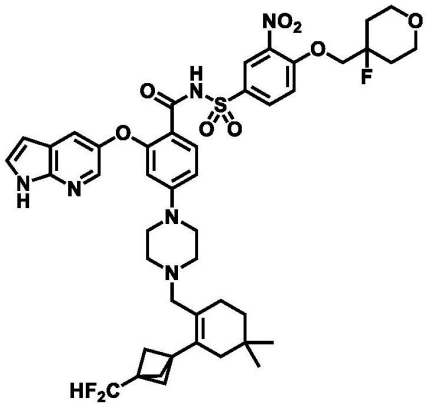
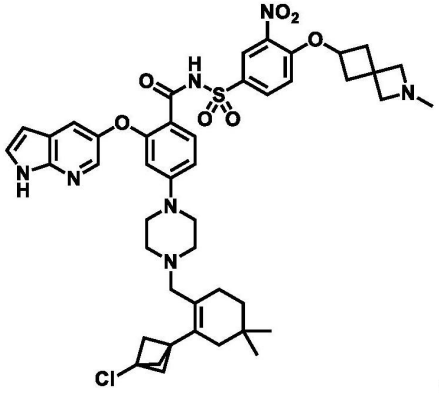

、

、

、

、

、

、

、

、

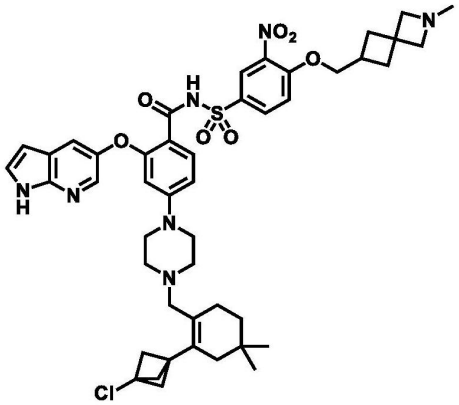
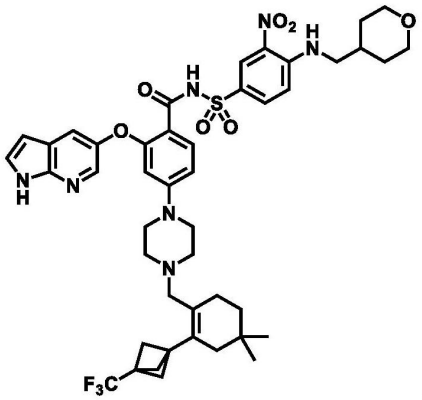
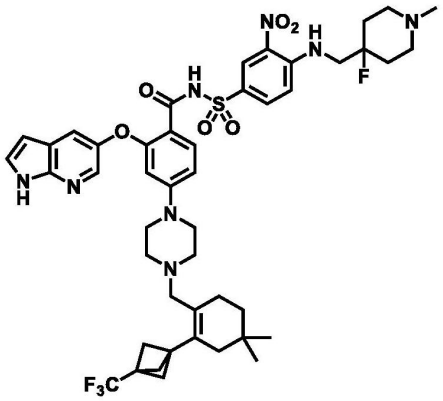
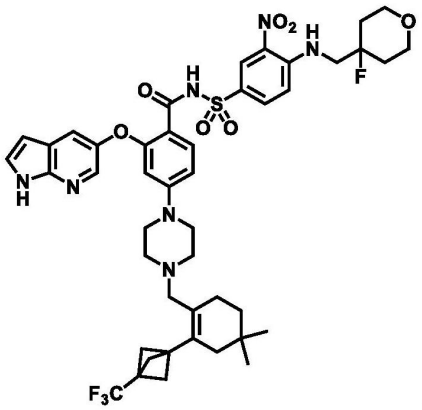
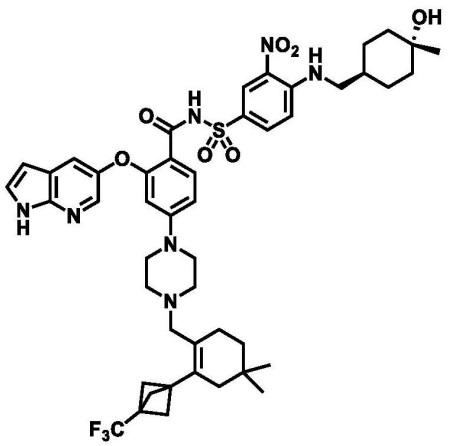
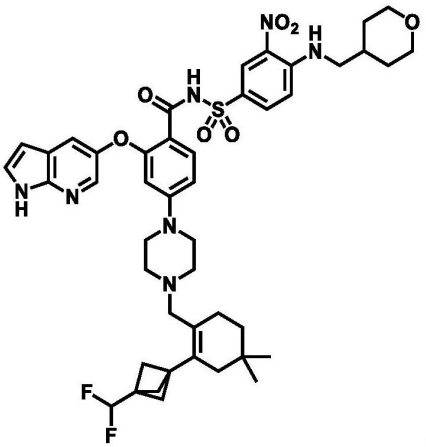

、

、

、

、

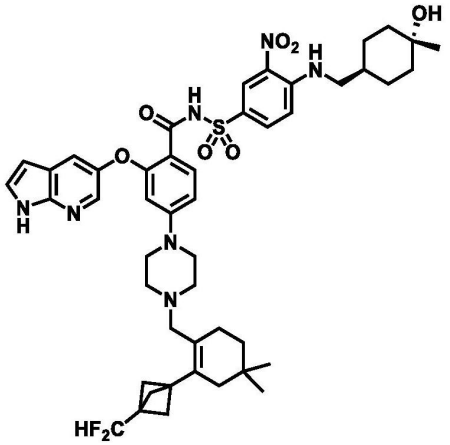
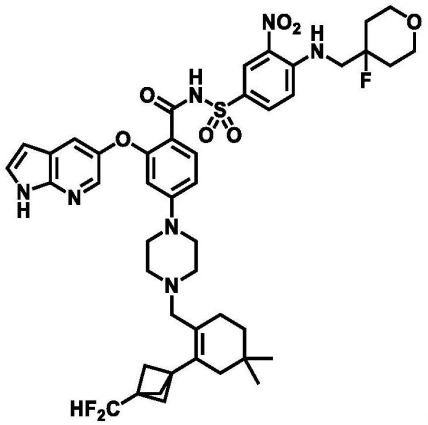
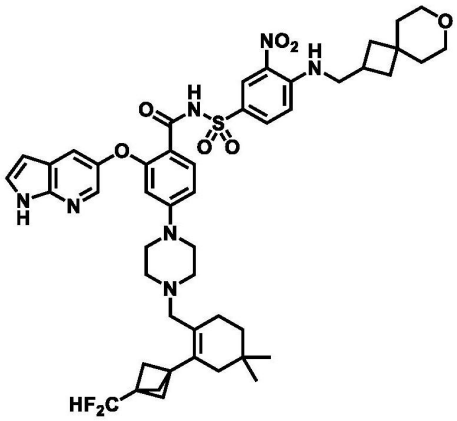
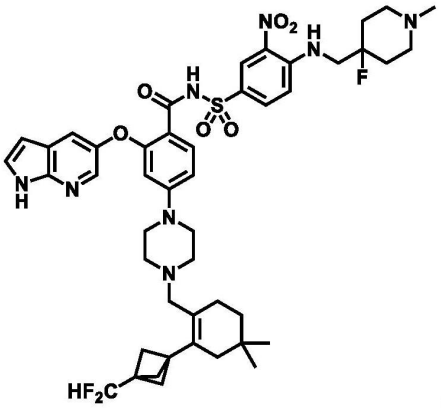
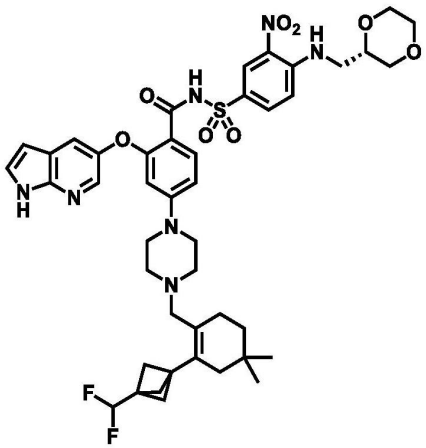
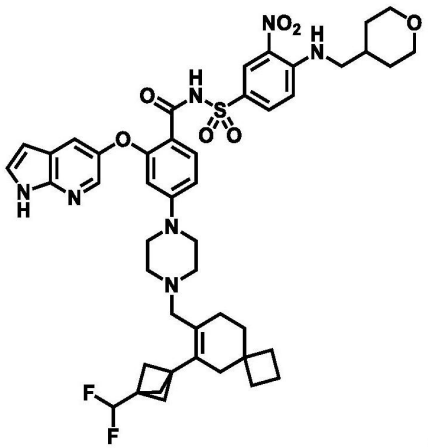
[0117]

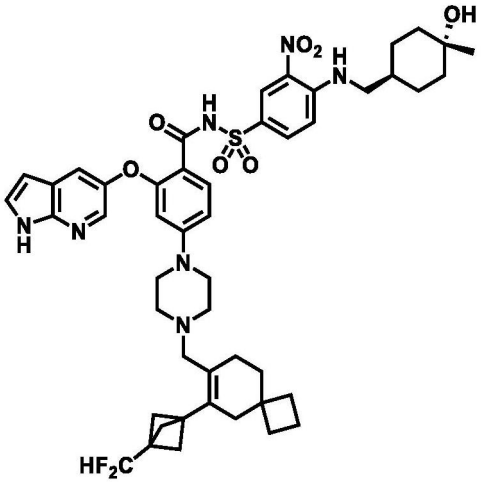
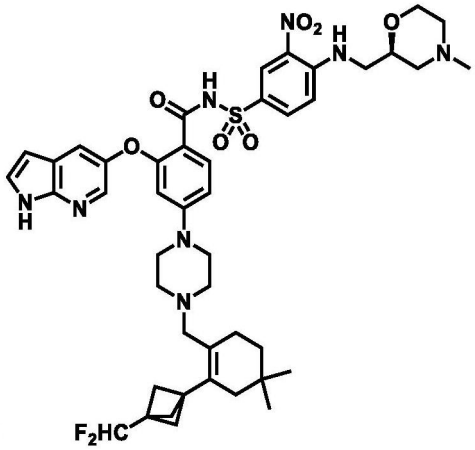

、

、

、

、

[0118]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0119]  、  、  、  、  、  、

[0120] 、、、、、、

[0121] 和，或前述

中任一者的药学上可接受的盐。

[0122] 式(A)的化合物连同其药学上可接受的盐可如WO 2019/139902、WO 2019/139900、WO 2019/139907和WO 2019/139899(其各自据此全文以引用方式并入)中所述那样制备。如WO 2019/139902、WO 2019/139900、WO 2019/139907和WO 2019/139899中所述,式(A)的化合物为Bcl-2抑制剂。

[0123] 在一些实施方案中,式(A)的化合物可用作用于治疗淀粉样变性的单一疗法。例如,式(A)的化合物可在没有另一种活性成分的情况下使用。

[0124] 在一些实施方案中,式(A)的化合物与用于治疗淀粉样变性的化合物组合使用。例如,在一些实施方案中,式(A)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种式(A)的其它化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗淀粉样变性。在其它实施方案中,一种或多种式(A)的化合物或其药学上可接受的盐与另一种淀粉样变性治疗组合使用。在一些实施方案中,除有效量的式(A)的化合物外,化合物的组合还包括有效量的化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(B)中的一种或多种为皮质类固醇或其药学上可接受的盐。皮质类固醇的非限制性示例包括氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、三甲基乙酸替可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松、倍氯米松、倍他米松、地塞米松、氟考龙、卤米松、莫米他松、安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、氟轻松醋酸酯、哈西奈德、醋酸曲安奈德、双丙酸阿氯米松、双丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、丁酸氯倍他松、醋酸氟泼尼定、糠酸莫米他松、环索奈德、醋酸可的松、醋丙酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、丁丙酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、泼尼卡酯、三甲基乙酸替可的松以及前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(B)中的一种或多种可为蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐。蛋白酶体抑制剂的非限制性示例包括硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。在一些实施方案中,化合物(B)中的一种或多种可为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂或前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(B)中的一种或多种可为皮质类固醇和蛋白酶体抑制剂或前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0125] 在本文所述组合中施用化合物的顺序可变化。在一些实施方案中,可在所有化合物(B)或其药学上可接受的盐之前施用式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可在至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐之前施用式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可与化合物(B)或其药学上可接受的盐同时施用式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,可在至少一种化合物(B)或其药学上可接受的盐的施用之后施用式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,可在所有化合物(B)或其药学上可接受的盐的施用之后施用式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。

[0126] 使用本文所述的化合物组合可存在若干优点。例如,与当将组合的单一化合物用作单一疗法时相比,将同时攻击多个途径的化合物进行组合可能在治疗淀粉样变性(诸如本文所述的那些)中更有效。

[0127] 在一些实施方案中,如本文所述的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐的组合可减少可归因于本文所述的化合物(诸如化合物(B))或其药学上可接受的盐的副作用的数量和/或严重程度。

[0128] 使用本文所述的化合物组合可导致治疗淀粉样变性的累加、协同或强协同作用。本文所述的化合物组合可导致非拮抗的作用。

[0129] 在一些实施方案中，如本文所述的两种或更多种式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)的组合可导致用于治疗淀粉样变性的累加作用。在一些实施方案中，如本文所述的两种或更多种式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)的组合可导致协同作用。在一些实施方案中，如本文所述的两种或更多种式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)的组合可导致强协同作用。在一些实施方案中，如本文所述的两种或更多种式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)的组合不是拮抗的。

[0130] 在一些实施方案中，如本文所述的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐的组合可导致治疗淀粉样变性的累加作用。在一些实施方案中，如本文所述的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐的组合可导致协同作用。在一些实施方案中，如本文所述的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐的组合可导致强协同作用。在一些实施方案中，如本文所述的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)与化合物(B)中的一种或多种或其药学上可接受的盐的组合是非拮抗的。

[0131] 如本文所用，术语“拮抗的”意指当单独地(即，作为单一化合物)确定每种化合物的活性时，化合物组合的活性与组合中化合物的活性的总和相比更小。如本文所用，术语“协同作用”意指当单独地确定每种化合物的活性时，化合物组合的活性大于组合中化合物的单独活性的总和。如本文所用，术语“累加作用”意指当单独地确定每种化合物的活性时，化合物组合的活性约等于组合中化合物的单独活性的总和。

[0132] 利用如本文所述的组合的潜在优点可在于，与当作为单一疗法施用每种化合物时相比，减少了有效治疗本文所公开的疾病病症的化合物的所需量。例如，与当作为单一疗法施用时要实现疾病标志物的相同减少而所需的化合物(B)或其药学上可接受的盐的量相比，本文所述的组合中使用的化合物(B)或其药学上可接受的盐的量可更少。利用如本文所述的组合的另一潜在优点在于，与当作为单一疗法施用化合物时相比，使用具有不同作用机制的两种或更多种化合物可对耐药性发展造成更高的阻碍。利用如本文所述的组合的附加优点可包括：本文所述的组合的化合物之间几乎没有或没有交叉耐药性；本文所述的组合的化合物存在不同消除途径；和/或本文所述的组合的化合物之间几乎没有或没有重叠毒性。

[0133] 药物组合物

[0134] 可在用于治疗淀粉样变性的药物组合物中提供式(A)的化合物，包括其药学上可接受的盐。同样，化合物(B)(包括其药学上可接受的盐)可提供于药物组合物中。

[0135] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其他化学组分(诸如，稀释剂、载体和/或赋形剂)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可以通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0136] 如本文所用，“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但

不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0137] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可为用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0138] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。例如,稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0139] 在一些实施方案中,可在用于治疗淀粉样变性的单一疗法药物组合物中提供式(A)的化合物,包括其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物(B)连同其药学上可接受的盐可提供于药物组合物中,该药物组合物包含式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在其他实施方案中,化合物(B)连同其药学上可接受的盐可施用于药物组合物中,该药物组合物与包含式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)的药物组合物分离。

[0140] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身,或者施用到组合物中,其中该药物组合物与其他活性成分混合(如在组合疗法中),或者与载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0141] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外,以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0142] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻内和眼内注射)。在一些实施方案中,式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)可口服施用。在一些实施方案中,式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)连同其药学上可接受的盐相同的施用途径提供给受试者。在其他实施方案中,式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)可通过与化合物(B)连同其药学上可接受的盐不同的施用途径提供给受试者。

[0143] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物、盐和/或组合物,例如,经由通过以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如,鼻内或肺部递送以靶向呼吸道疾病或病症可能是期望的。

[0144] 组合物可(如果期望)存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包括含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的

政府机构所规定的与容器形式相关联的通知，该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如，此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的配制在相容药物载体中的化合物和/或盐的组合物也可在适当的容器中制备、放置，并且被标记用于治疗所指示的病症。

[0145] 用途和治疗方法

[0146] 如本文所提供，在一些实施方案中，有效量的式(A)的化合物(包括其药学上可接受的盐)可用于治疗淀粉样变性。

[0147] 各种类型的淀粉样变性是已知的，并且可以使用本文所述的单一疗法和组合疗法来治疗。在一些实施方案中，淀粉样变性选自由以下项组成的组：淀粉样轻链(AL)淀粉样变性、淀粉样A型(AA)淀粉样变性、透析相关淀粉样变性(DRA)、家族性或遗传性淀粉样变性、年龄相关(老年)系统性淀粉样变性、器官特异性淀粉样变性以及它们的组合。受试者可能患有先前未治疗的淀粉样变性。

[0148] 在一些情况下，在淀粉样变性治疗后，受试者可能复发或再发生淀粉样变性。如本文所用，术语“复发”和“再发生”以其本领域技术人员所理解的正常含义使用。因此，淀粉样变性可为复发性淀粉样变性。在一些实施方案中，受试者在先前的AL淀粉样变性治疗后复发。

[0149] 如本文所用，“受试者”是指动物，其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物，诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如，猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中，受试者可为人。在一些实施方案中，受试者可为儿童和/或婴儿，例如，发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中，受试者可为成人。

[0150] 如本文所用，术语“治疗”(“treat”“treating”“treatment”“therapeutic”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外，治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0151] 术语“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如，化合物、盐或组合物的有效量可为预防、减轻或改善疾病或病症的症状，或延长被治疗的受试者的存活率所需的量。该响应可在组织、系统、动物或人类中发生，并且包括减轻被治疗的疾病或病症的迹象或症状。根据本文所提供的公开内容，有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。本文所公开的化合物作为剂量所需的有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可调制该剂量以实现期望作用，但该剂量将取决于以下因素：如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0152] 例如，有效量的化合物是导致由淀粉样变性引起的一种或多种症状的减轻、缓解或消失的量。

[0153] 用于治疗所需的化合物、盐和/或组合物的量将不仅随所选择的具体化合物或盐而有所不同，而且随施用途径、所治疗的疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而有所不同，并且最终将由主治医师或临床医生决定。在施用药学上可接受的盐的情况下，可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样，在某些情况下，可能有必要

以超过或甚至远远超过本文所述的剂量范围的量施用本文所公开的化合物，以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或病症。

[0154] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的，待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度、接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成，例如，人临床试验、体内研究和体外研究。例如，式(A)和/或式(B)的化合物或前述的药学上可接受的盐的可用剂量可通过比较它们在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已确立的淀粉样变性治疗进行比较来完成。

[0155] 可单独地调整剂量和间隔时间，以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化，但可根据体内数据和/或体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性和施用途径。然而，HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10％至90％、优选地介于30％至90％之间、最优选地介于50％至90％之间的时间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下，药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0156] 应注意，在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下，主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地，在临床响应不够充分的情况下(排除毒性)，主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗疾病或病症的严重程度和施用途径而变化。例如，疾病或病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外，剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医医学。

[0157] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性。例如，特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如，哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来确立。此类研究的结果通常预示在动物(诸如，哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地，可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时，技术人员可遵循现有技术来选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0158] 实施例

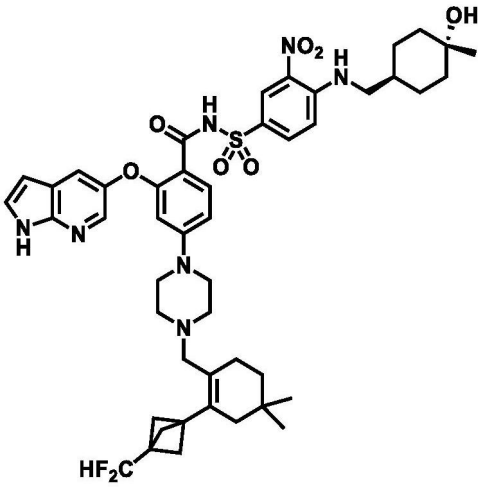
[0159] 在以下示例中更详细地公开了附加的实施方案，其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0160] 多发性骨髓瘤模型

[0161] 选择含有t(11;14)易位(即KMS-12BM)或不含有t(11;14)易位(即OPM-2)的多发性骨髓瘤(MM)细胞系。应当理解，化合物在MM模型中的活性预示在淀粉样变性(例如AL淀粉样变性)模型和/或患者中的活性。

[0162] 在OPM-2小鼠模型中评估化合物(A)的单一药剂活性，如图1中所示。将小鼠在右侧胁腹上皮下接种OPM-2细胞—95％活肿瘤细胞(1×10^7)在200μL无血清的RPMI-1640Matrigel混合物(1:1比率)中的单细胞悬浮液，用于肿瘤生成。当平均肿瘤大小达到大约200mm^3，个体肿瘤大小范围为180mm^3-220mm^3时，开始治疗。将动物随机分配到各自10只动

物的治疗组中，并通过每天一次口服管饲施用按100mg/kg将媒剂(即“媒剂A”)或具有结构



的式(A)的化合物(“化合物(A)”)给药。每周评估肿瘤体积两次以计算随时间推移的肿瘤体积，并且每周对小鼠进行两次称重，作为毒性迹象的替代者。使用以下等式计算肿瘤生长抑制(TGI)功效：$TGI=(1-(T_d-T_0)/(C_d-C_0))\times 100\%$。$T_d$和$C_d$是治疗动物和对照动物的平均肿瘤体积，并且$T_0$和$C_0$是治疗动物和对照动物在实验开始时的平均肿瘤体积。图1描述了该研究的平均肿瘤体积结果，其示出施用化合物(A)的单一药剂治疗在10天后导致肿瘤生长抑制和46％TGI功效。

[0163] 在KMS-12-BM小鼠模型中评估化合物(A)的单一药剂活性，如图2中所示。将小鼠在右侧胁腹上皮下接种KMS-12-BM细胞—95％活肿瘤细胞(1×107)在200μL无血清的RPMI-1640Matrigel混合物(1:1比率)中的单细胞悬浮液，用于肿瘤生成。当平均肿瘤大小达到大约200mm^3，个体肿瘤大小范围为180mm^3-220mm^3时，开始治疗。将动物随机分配到各自10只动物的治疗组中，并通过每天一次口服管饲施用按100mg/kg将媒剂或化合物(A)给药。每周评估肿瘤体积两次以计算随时间推移的肿瘤体积，并且每周对小鼠进行两次称重，作为毒性迹象的替代者。使用以下等式计算肿瘤生长抑制(TGI)功效：$TGI=(1-(T_d-T_0)/(C_d-C_0))\times 100\%$。$T_d$和$C_d$是治疗动物和对照动物的平均肿瘤体积，并且$T_0$和$C_0$是治疗动物和对照动物在实验开始时的平均肿瘤体积。图2描述了该研究的平均肿瘤体积结果，其示出施用化合物(A)的单一药剂治疗在14天后导致肿瘤生长抑制和62.8％TGI功效。

[0164] 在KMS-12-BM小鼠模型中研究化合物(A)与地塞米松的组合作用，如图3中所示。将小鼠在右侧胁腹上皮下接种KMS-12-BM细胞—95％活肿瘤细胞(1×107)在200μL无血清的RPMI-1640Matrigel混合物(1:1比率)中的单细胞悬浮液，用于肿瘤生成。当平均肿瘤大小达到大约200mm^3，个体肿瘤大小范围为180mm^3-220mm^3时，开始治疗。将动物随机分配到各自10只动物的治疗组中，并按图3中所提供的指示剂量和频率将媒剂或一种或多种化合物对每个分组给药。如图3中所示，施用给动物的一种或多种化合物包括100mg/kg p.o.qd x 21的化合物(A)(正方形)、5天给药2天停药的1mg/kg IP的地塞米松(三角形)和100mg/kg p.o.qd x 21的化合物(A)+5天给药2天停药的1mg/kg的地塞米松(空心圆，底部线)。每周评估肿瘤体积两次以计算随时间推移的肿瘤体积，并且每周对小鼠进行两次称重，作为毒性迹象的替代者。使用以下等式计算肿瘤生长抑制(TGI)：$TGI=(1-(T_d-T_0)/(C_d-C_0))\times 100\%$。$T_d$和$C_d$是治疗动物和对照动物的平均肿瘤体积，并且$T_0$和$C_0$是治疗动物和对照动物在实验开始时的平均肿瘤体积。图3示出了在第14天，化合物(A)或地塞米松的单一药剂治

疗分别导致62.8％和22.5％的肿瘤生长抑制。另外，化合物(A)和地塞米松的组合在第14天导致73.1％的TGI，这是相对于单一药剂治疗的改善的功效。

[0165] 在KMS-12-BM小鼠模型中研究化合物(A)与硼替唑胺的组合作用，如图4中所示。将小鼠在右侧胁腹上皮下接种KMS-12-BM细胞—95％活肿瘤细胞(1×107)在200μL无血清的RPMI-1640Matrigel混合物(1:1比率)中的单细胞悬浮液，用于肿瘤生成。当平均肿瘤大小达到大约200mm^3，个体肿瘤大小范围为180mm^3-220mm^{3}时，开始治疗。将动物随机分配到各自10只动物的治疗组中，并按图4中所提供的指示剂量和频率将媒剂或指示的一种或多种化合物对每个分组给药。如图4中所示，施用给动物的一种或多种化合物包括50mg/kg p.o.qd x 21的化合物A(正方形)、每周两次的0.5mg/kg BIW的硼替佐米(三角形)和50mg/kg p.o.qd x 21的化合物A+每周两次的0.5mg/kg IP BIW的硼替佐米(圆，底部线)。每周评估肿瘤体积两次以计算随时间推移的肿瘤体积，并且每周对小鼠进行两次称重，作为毒性迹象的替代者。使用以下等式计算肿瘤生长抑制(TGI)：TGI＝(1-(T_d-T_0)/(C_d-C_0))×100％。T_d和C_d是治疗动物和对照动物的平均肿瘤体积，并且T_0和C_0是治疗动物和对照动物在实验开始时的平均肿瘤体积。图4示出了在第14天，化合物A或硼替佐米的单一药剂治疗分别导致48.7％和46.5％的肿瘤生长抑制。另外，化合物A和硼替佐米的组合在第14天导致77.3％的TGI，这是相对于单一药剂治疗的改善的功效。

[0166] 此外，尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述，但本领域技术人员将会理解，在不脱离本公开的实质的情况下，可进行许多和各种修改。因此，应当清楚地理解，本文公开的形式仅是例示性的，并且不旨在限制本公开的范围，而是还涵盖符合本公开的真实范围和实质的所有修改和替代方案。

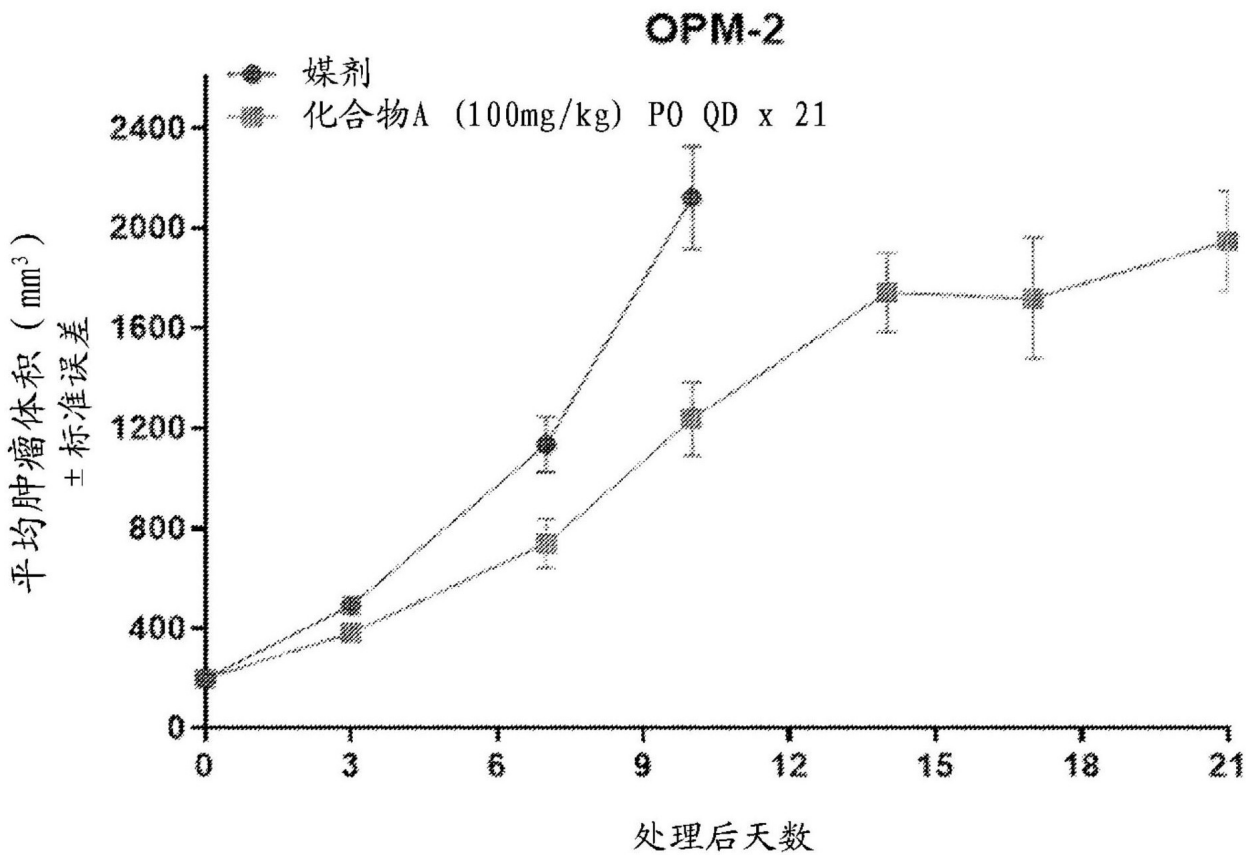

OPM-2
媒剂
化合物A (100mg/kg) PO QD x 21
平均肿瘤体积（mm³）
±标准误差
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
3
6
9
12
15
18
21
处理后天数

图1

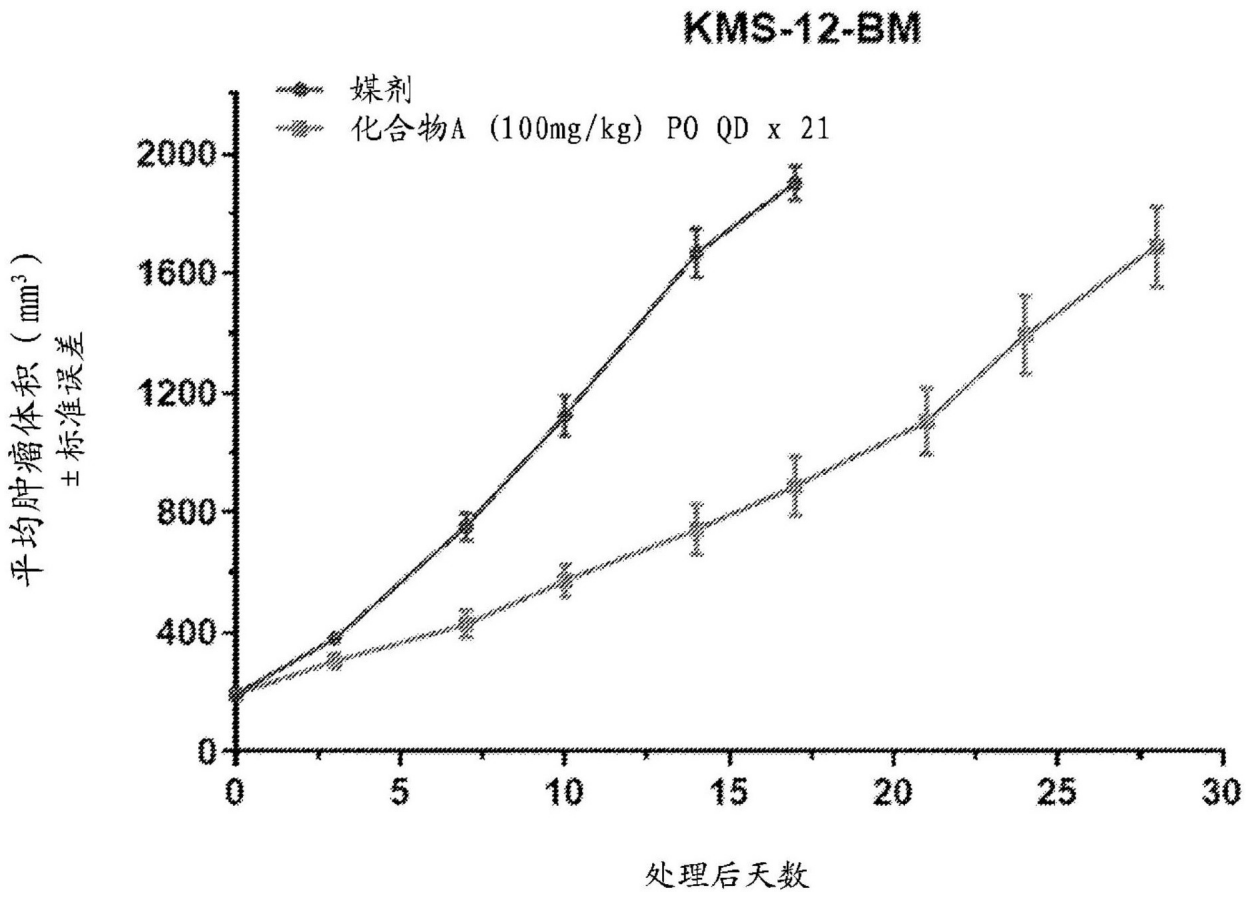

KMS-12-BM
媒剂
化合物A (100mg/kg) PO QD x 21
平均肿瘤体积（mm³）
±标准误差
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
25
30
处理后天数

图2

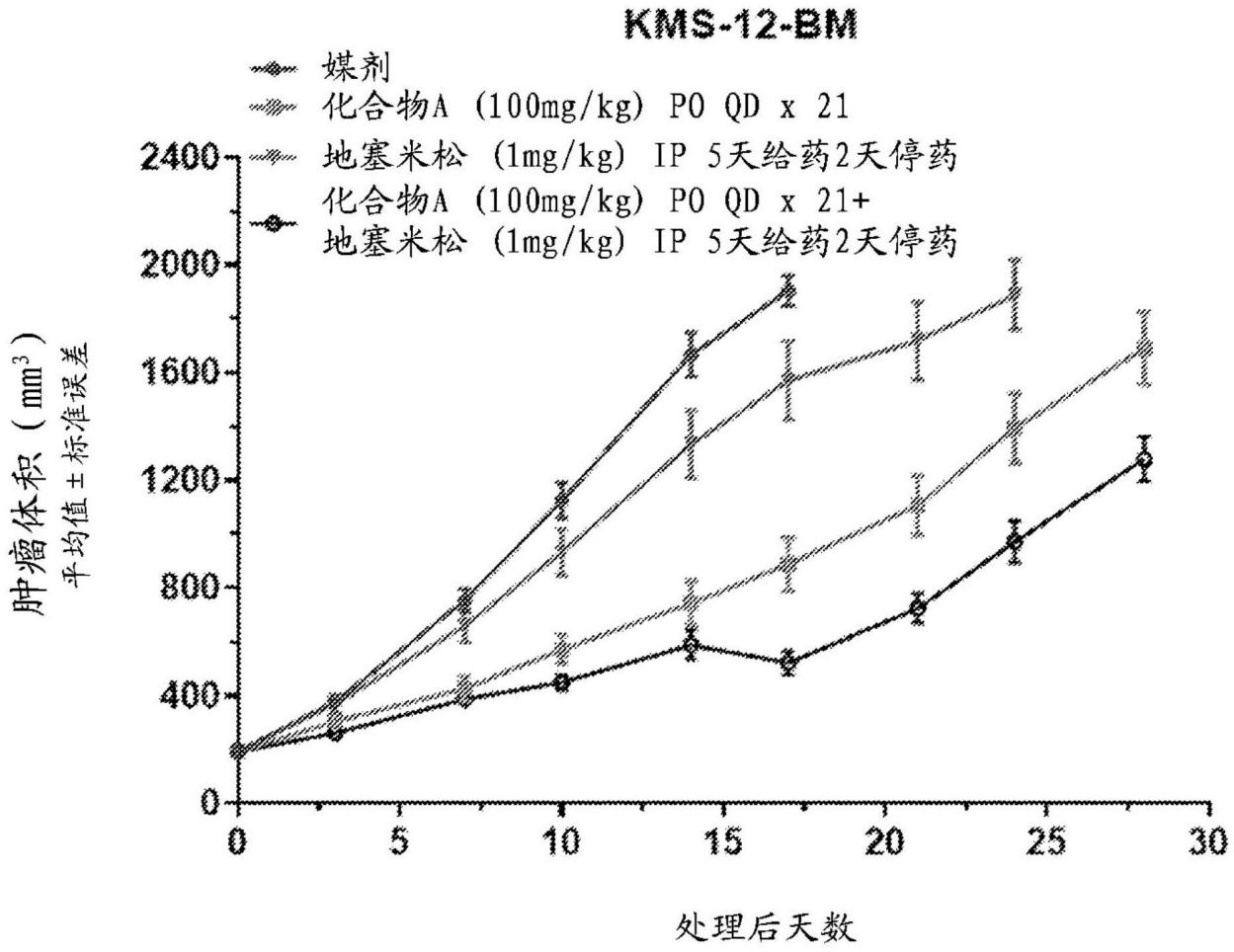

KMS-12-BM
媒剂
化合物A (100mg/kg) PO QD x 21
地塞米松 (1mg/kg) IP 5天给药2天停药
化合物A (100mg/kg) PO QD x 21+
地塞米松 (1mg/kg) IP 5天给药2天停药
肿瘤体积 (mm3)
平均值±标准误差
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
25
30
处理后天数

图3

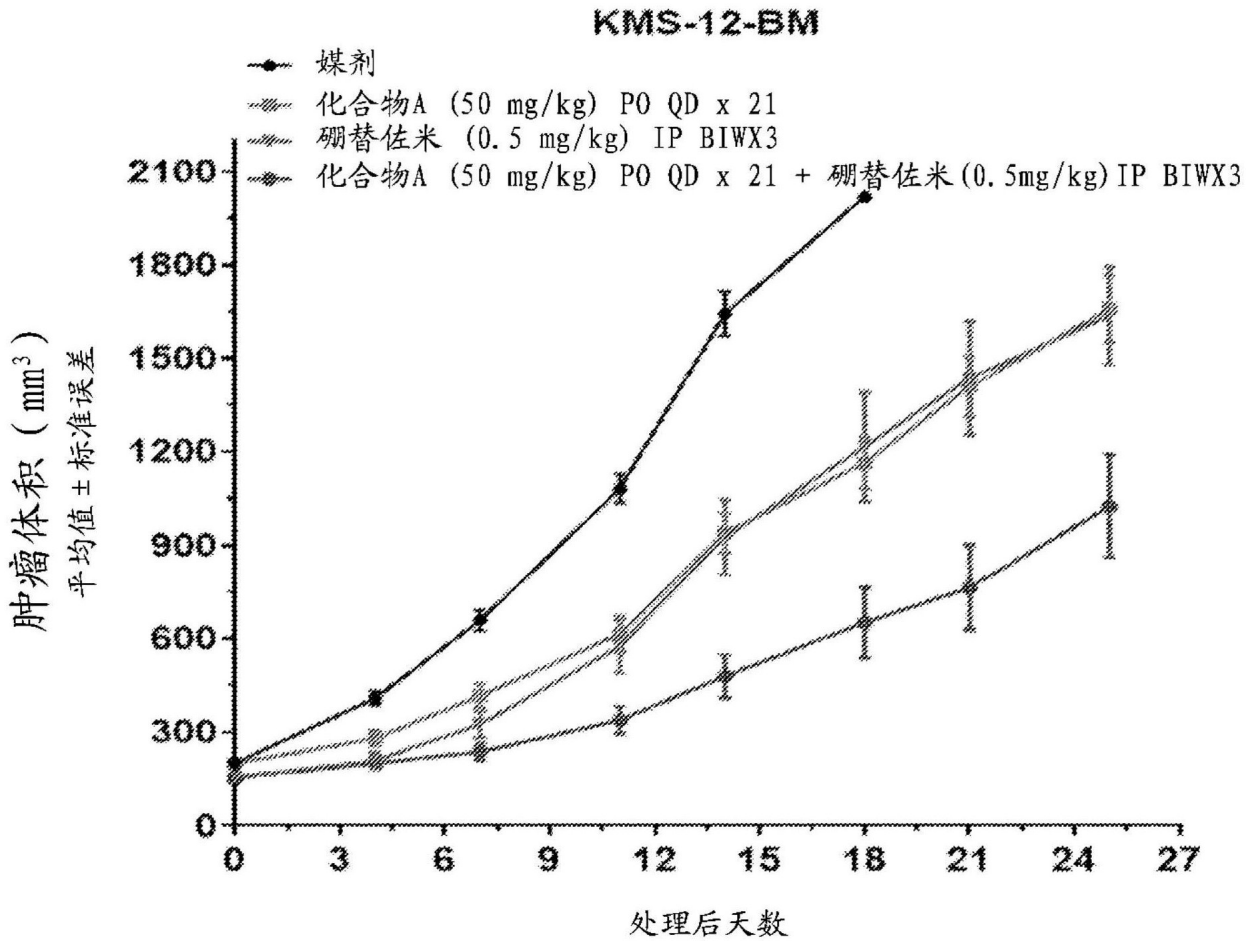

KMS-12-BM
媒剂
化合物A (50 mg/kg) PO QD x 21
硼替佐米 (0.5 mg/kg) IP BIWX3
化合物A (50 mg/kg) PO QD x 21 + 硼替佐米(0.5mg/kg)IP BIWX3
肿瘤体积（mm³）
平均值±标准误差
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
处理后天数

图4