



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113164508 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 23

(21) 申请号 201980084349.9

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2019.12.18

代理人 王琳 彭昶

(30) 优先权数据

62/782239 2018.12.19 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/7088 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.18

A61K 38/02 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/067137 2019.12.18

A61P 25/00 (2006.01)

C12N 15/113 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/132045 EN 2020.06.25

(71) 申请人 达萨玛治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 T·博萨纳茨 R·德夫拉杰

T·恩贝 R·O·休斯

R·E·克劳斯

权利要求书3页 说明书77页

序列表3页 附图8页

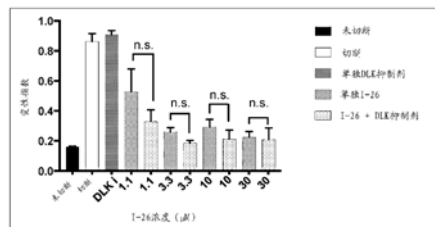
(54) 发明名称

与神经保护剂组合的SARM1抑制剂

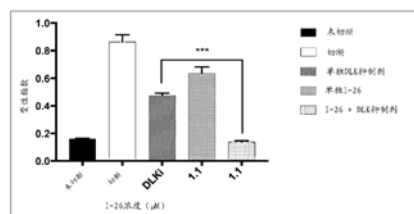
(57) 摘要

本公开涉及治疗神经变性和神经退行性疾病的方法,其包含给予需要其的受试者SARM1抑制剂和神经保护剂的组合。

100 nM DLK抑制剂 (CNE-3511)



300 nM DLK抑制剂 (CNE-3511)



1. 一种联合疗法,其包含SARM1抑制剂和神经保护剂。
2. 根据权利要求1的联合疗法,其中所述神经保护剂是DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。
3. 根据权利要求1的联合疗法,其中所述神经保护剂是DLK抑制剂。
4. 根据权利要求1的联合疗法,其中所述神经保护剂是NAMPT抑制剂。
5. 一种治疗和/或预防轴索变性的方法,其包含给予需要其的患者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。
6. 一种方法,其包含给予有发展出神经退行性疾病或障碍的风险的患者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。
7. 根据权利要求5或权利要求6的方法,其中所述SARM1抑制剂选自小分子、核酸、多肽、肽片段、抗体或核酶。
8. 根据权利要求7的方法,其中所述核酸选自siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体。
9. 根据权利要求6-8任一项的方法,其中所述神经退行性疾病或障碍选自急性或慢性周围神经系统疾病或障碍、急性或慢性中枢神经系统疾病或障碍或与神经变性有关的疾病。
10. 根据权利要求6-9任一项的方法,其中所述神经退行性疾病是周围神经系统的慢性疾病或障碍,其选自系统性障碍、疼痛障碍或代谢疾病或障碍,  
其中所述系统性障碍选自糖尿病、尿毒症、传染病如AIDS或麻风病、营养缺乏、血管或胶原障碍如动脉粥样硬化、肠神经病变和轴索病、格林-巴利综合征、严重急性运动轴索神经病变(AMAN)和自身免疫病如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多动脉炎,  
其中所述疼痛障碍选自慢性疼痛、纤维肌痛、脊椎疼痛、腕管综合征、癌痛、关节炎、坐骨神经痛、头痛、手术疼痛、肌肉痉挛、背痛、内脏痛、损伤后疼痛、牙痛、神经痛如神经源性或神经性疼痛、神经炎症或损伤、带状疱疹、椎间盘突出、韧带撕裂和糖尿病,  
其中所述代谢疾病或障碍选自糖尿病、低血糖、尿毒症、甲状腺功能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂类/糖脂代谢障碍、营养/维生素缺乏和线粒体障碍。
11. 根据权利要求6-9任一项的方法,其中所述神经退行性疾病是周围神经系统的急性疾病或障碍,其选自机械损伤、热损伤和化学性损伤或化疗引发的神经病变(CIPN),  
其中机械损伤选自压迫或挤压损伤如腕管综合征、直接创伤、穿透伤、挫伤、骨折或骨脱臼;涉及浅表神经或来自肿瘤的压力;或源自眼内压增加的创伤性神经元损伤,  
其中引发化学性损伤或化疗引发的神经病变(CIPN)的试剂选自细胞毒性抗癌剂、沙利度胺、埃博霉素(例如伊沙匹隆)、紫杉烷(例如紫杉醇和多西他赛)、长春花生物碱(例如长春花碱、长春瑞滨、长春新碱和长春地辛)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、铂基药物(例如顺铂、奥沙利铂和卡铂)和澳瑞他汀(例如共轭单甲基澳瑞他汀E)。
12. 根据权利要求6-9任一项的方法,其中所述神经退行性疾病是中枢神经系统的慢性疾病或障碍,包括中枢神经系统障碍、视神经障碍、创伤性脑损伤或代谢疾病或障碍,  
其中慢性中枢神经系统障碍选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS、葛雷克氏症)、多发性硬化症、亨廷顿氏病、老年性痴呆、皮克氏病、高雪氏病、Hurler综合征、进行性多灶性白质脑病、亚历山大病、先天性髓鞘发育不良、脑脊髓炎、急性

播散性脑脊髓炎、脑桥中央髓鞘溶解症、渗透性低钠血症、泰-萨二氏病、运动神经元病、共济失调、脊髓性肌萎缩(SMA)、尼曼-匹克病、急性出血性白质脑炎、三叉神经痛、贝尔氏麻痹、脑缺血、多系统萎缩症、佩-梅二氏病、脑室周围白质软化、遗传性共济失调、噪音性听力损失、克雅氏病、传染性海绵状脑病、先天性听力损失、年龄相关性听力损失、路易体痴呆、额颞叶痴呆、淀粉样变性、糖尿病性神经病变、球样细胞脑白质营养不良(克拉伯病)、Bassen-Kornzweig综合征、横贯性脊髓炎、腓骨肌萎缩症、运动神经元病、脊髓小脑共济失调、先兆子痫、遗传性痉挛性截瘫、痉挛性下肢轻瘫、家族性痉挛性截瘫、French Settlement病、Strumpell-Lorrain病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、遗传性感觉和自主神经病变(HSAN)、肾上腺脊髓神经病、进行性上核麻痹(PSP)、弗里德里希共济失调或由体细胞突变或特发性状况造成,

其中所述视神经障碍选自急性视神经病变(AON)、遗传性或特发性视网膜状况、利伯氏先天性黑蒙、Leber遗传性视神经病变、原发性开角型青光眼、急性闭角型青光眼、常染色体显性视神经萎缩、视网膜神经节变性、色素性视网膜炎和外视网膜神经病变、视神经炎和/或变性,包括与多发性硬化症、Kjer病、缺血性视神经病变、维生素B12或叶酸缺乏、孤立性维生素E缺乏综合征、非动脉炎性前部缺血性视神经病变和暴露于乙胺丁醇和氰化物相关,

其中所述创伤性脑损伤选自对中枢神经系统的慢性损伤、脊髓损伤、创伤性轴索损伤和慢性创伤性脑病变(CTE),

其中所述代谢疾病或障碍选自糖尿病、低血糖、Bassen-Kornzweig综合征、尿毒症、甲状腺功能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂类/糖脂代谢障碍、营养/维生素缺乏和线粒体障碍。

13. 根据权利要求6-9任一项的方法,其中所述神经退行性疾病是中枢神经系统的急性疾病或障碍,其选自缺血或中风、创伤性脑损伤、化学性损伤、热损伤和病毒性脑炎,

其中缺血或中风包括急性缺血、脑缺血、缺氧性脱髓鞘、缺血性脱髓鞘、缺血性视神经病变、非动脉炎性前部缺血性视神经病变,

其中所述创伤性脑损伤选自脊髓损伤和/或创伤性脑损伤、机械损伤或对头部和脊椎的外伤、钝力外伤、闭合性脑损伤、开放性头部外伤、暴露于震荡力和/或爆炸力、在脑腔或身体的神经支配区中或对脑腔或身体的神经支配区的穿透伤、造成轴索变形、拉伸、碎裂或转向的力或眼内压增加,

其中病毒性脑炎包括肠道病毒、虫媒病毒、单纯疱疹病毒、西尼罗河病毒性脑炎、拉克罗斯病毒脑炎、布尼亚病毒脑炎、小儿病毒性脑炎和AIDS痴呆综合征(也称为HIV痴呆、HIV脑病和HIV相关痴呆)。

14. 根据权利要求6-9任一项的方法,其中所述神经退行性疾病或障碍源于血液凝固、发炎、潮红、肥胖、衰老、应激、癌症、糖尿病、疼痛。

15. 根据权利要求6-14任一项的方法,其中所述患者是人类。

16. 权利要求15的方法,其中所述患者是有发展出涉及轴索变性的状况的风险的受试者或人群。

17. 权利要求16的方法,其中发展出涉及轴索变性的状况的风险选自年龄、神经变性的一种或多种遗传风险因素、家族史、参与一种或多种高风险活动或神经变性的一种或多种生物标志物。

18. 权利要求17的方法,其中神经变性的所述一种或多种遗传风险因素选自已知遗传风险因素的一种或多种副本、在9号染色体开放阅读框72中的六核苷酸重复扩增或ApoE4等位基因的一种或多种副本。

19. 权利要求17的方法,其中所述一种或多种高风险活动选自美式橄榄球、篮球、拳击、跳水、曲棍球、足球、冰球、长曲棍球、武术、竞技表演、英式橄榄球、跳台滑雪、水球、摔跤、棒球、自行车、竞技拉拉队、剑术、田径运动、体操、手球、马术、滑冰、滑雪、滑板运动、垒球、壁球、极限飞盘、排球和/或帆板运动。

20. 权利要求17的方法,其中神经变性的所述一种或多种生物标志物选自受试者的脑脊髓液、血液和/或血浆中所含的神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)的浓度;神经元和/或轴索中的组成型NAD<sup>+</sup>和/或cADPR水平;白蛋白、淀粉样蛋白- $\beta$  (A $\beta$ ) 38、A $\beta$  40、A $\beta$ 42、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、心型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒素、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样前体蛋白(sAPP) $\alpha$ 、sAPP $\beta$ 、在骨髓细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM)2、Phospho-tau和/或Total-tau的水平;细胞因子和/或趋化因子,包括Ccl2、Ccl7、Ccl12、Csf1和/或I16。

21. 一种药盒,其包括第一容器、第二容器和包装说明书,其中第一容器包含至少一剂包含SARM1抑制剂的药剂,第二容器包含至少一剂包含神经保护剂的药剂,且包装说明书包含使用所述药剂治疗神经变性的指示。

22. 根据权利要求21的药盒,其中所述指示声称所述药剂旨在用于治疗有轴索变性风险的患者。

23. 根据权利要求21或权利要求22的药盒,其中所述神经保护剂是DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。

24. 根据权利要求23的药盒,其中所述神经保护剂是DLK抑制剂。

25. 根据权利要求23的药盒,其中所述神经保护剂是NAMPT抑制剂。

## 与神经保护剂组合的SARM1抑制剂

### [0001] 对相关申请的交叉引用

本申请要求2018年12月19日提交的美国临时申请No. 62/782,239的权益,其全文并入本文作为参考。

### [0002] 序列表

本申请含有已经以ASCII格式电子提交并全文经此引用并入本文的序列表。2019年12月18日创建的ASCII副本被命名为2012800-0029\_SL.txt,并且大小为2,514个字节。

### [0003] 背景

轴索变性是几种神经障碍的标志,包括周围神经病变、创伤性脑损伤和神经退行性疾病(Gerdts等人, SARM1 activation triggers axon degeneration locally via nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) destruction. *Science* 348 2015, 第453-457页,全文并入本文作为参考)。神经退行性疾病和损伤对患者和看护者都是毁灭性的。与这些疾病有关的费用目前仅在美国每年就超过几千亿美元。由于这些疾病和障碍中的许多的发病率随年龄增长,它们的发病率随人口统计数据变化而迅速增长。

### [0004] 概述

损伤后的轴索变性的特征在于烟酰胺单核苷酸腺苷酰基转移酶(NMNAT)、NAD<sup>+</sup>和三磷酸腺苷(ATP)的相继耗损,接着在原发损伤后大约8至24小时发生神经丝蛋白水解和轴突碎裂(Gerdts, J.等人, *Neuron*, 2016, 89, 449-460,全文并入本文作为参考)。在轴突损伤后,Sterile Alpha and TIR motif-containing 1(SARM1)充当轴索变性通路中的核心执行者(central executioner)。活化的SARM1是在活化后几分钟至几小时内耗尽局部轴突NAD<sup>+</sup>储备的高效NADase,以造成局部生物能危机,接着快速轴索变性。本公开显示令人惊讶的发现,即神经保护剂,尤其是双亮氨酸拉链激酶(DLK)抑制剂或NAMPT抑制剂,和SARM1抑制剂的组合提供比单独的任一试剂的效果更优异和更持久得多的轴突保护。在一些实施方案中,这样的组合提供用于治疗轴索病患者的安全和有效的方法。

[0005] 相应地,在一些实施方案中,本公开包含认识到,DLK抑制剂和SARM1抑制剂的组合保持更高的细胞内NAD<sup>+</sup>水平,由此预防、改善和/或减轻轴索变性和细胞死亡的进展。在一些实施方案中,这样的组合明显延迟由于SARM1活化而发生的病理性SARM1介导的细胞内NAD<sup>+</sup>降低。

[0006] 在一些实施方案中,本公开包含认识到,NAMPT抑制剂和SARM1抑制剂的组合提供比单独的任一疗法更高的神经保护。在一些实施方案中,这样的组合抑制烟酰胺单核苷酸(NMN)的生成。在一些实施方案中,这样的组合抑制环腺苷二磷酸核糖(cADPR)的生成。

[0007] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况的方法,其包含与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂联合给予SARM1抑制剂。

[0008] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况与轴索变性(例如轴索碎裂或退化)有关。相应地,在一些实施方案中,本公开提供一种治疗、预防和/或改善轴索变性的方法,其包含给予需要其的受试者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。在一些实施方案中,轴索变性源于NAD<sup>+</sup>的减少或耗尽。在一些实施方案中,轴索变性源于NMN的积聚。

在一些实施方案中,轴索变性源于cADPR的积聚。

[0009] 在一些实施方案中,提供的方法预防或减慢轴索损伤远端的轴索变性的进展。在一些实施方案中,提供的方法治疗或预防与神经退行性障碍相关的继发状况。这样的继发状况包括但不限于肌肉损伤、呼吸道损伤、焦虑、抑郁、语言障碍、肺栓塞、心律失常和/或肺炎。

[0010] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况的方法,其包含i) 提供a) 被诊断为神经退行性疾病、障碍或状况、有神经退行性疾病、障碍或状况的风险或表现出神经退行性疾病、障碍或状况的症状的受试者和b) 包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合;和ii) 在减轻所述神经退行性疾病、障碍或状况的条件下将所述组合给予所述受试者。

[0011] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况的方法,其包含i) 提供a) 被诊断为神经退行性疾病、障碍或状况、有神经退行性疾病、障碍或状况的风险或表现出神经退行性疾病、障碍或状况的症状的受试者和b) SARM1抑制剂;和ii) 在减轻所述神经退行性疾病、障碍或状况的条件下将所述SARM1抑制剂给予正暴露于或已暴露于DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的受试者。

[0012] 在一些实施方案中,本公开提供一种联合疗法,其包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。在一些实施方案中,提供的联合疗法包含SARM1抑制剂、DLK抑制剂和一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,提供的联合疗法包含SARM1抑制剂、NAMPT抑制剂和一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,提供的联合疗法包含SARM1抑制剂、DLK抑制剂、NAMPT抑制剂和一种或多种附加治疗剂。

[0013] 在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于治疗、预防和/或改善轴索变性。在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于预防或减慢轴索损伤远端的轴索变性的进展。在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于维持轴索的功能,包括但不限于代谢、轴索完整性、胞内转运和轴索电位传播。

[0014] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况的特征在于容易受到破坏、变性或病理应激的轴索。在一些实施方案中,这样的疾病、障碍或状况包括但不限于癌症、糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、血液凝固、发炎、潮红、肥胖、衰老或应激。

[0015] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况选自神经病变或轴索病。在一些实施方案中,神经病变或轴索病与轴索变性有关。

[0016] 在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变是遗传性或先天性神经病变或轴索病。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变源于新生突变(*de novo*)或体细胞突变。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变源于特发性状况。

[0017] 在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变或轴索病包括但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、疱疹感染、糖尿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、脱髓鞘病、缺血或中风、创伤性脑损伤、化学性损伤、热损伤和AIDS。

[0018] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况可以是或包含创伤性神经元损伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是钝力外伤、闭合性脑损伤、开放性头部外伤、暴露于震荡力和/或爆炸力、在脑腔或身体的神经支配区中或对脑腔或身体的神经支配区的

穿透伤。在一些实施方案中,创伤性神经元损伤是造成轴索变形、拉伸、碎裂或转向的力。

[0019] 在一些实施方案中,被给予如本文所述的联合疗法的受试者患有或易患神经退行性疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,受试者有发展出神经退行性疾病、障碍或状况的风险。在一些实施方案中,受试者是老年人。在一些实施方案中,受试者具有神经变性的遗传风险因素。

[0020] 在一些实施方案中,受试者有发展出以轴索变性为特征的疾病、障碍或状况的风险。在一些实施方案中,受试者具有以轴索变性为特征的疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,受试者已被诊断出以轴索变性为特征的疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,受试者尚未被诊断出以轴索变性为特征的疾病、障碍或状况。

[0021] 在一些实施方案中,提供的方法包含给予需要其的受试人群如本文所述的联合疗法。在一些实施方案中,受试人群是老年人。在一些实施方案中,受试人群具有神经变性的遗传风险因素。

[0022] 在一些实施方案中,受试人群来自参与创伤性神经元损伤的可能性高的活动的个体。在一些实施方案中,受试人群来自参与身体接触运动或其它高风险活动的运动员。

[0023] 在某些实施方案中,包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合可用作例如分析工具、用作生物检定法中的探针或用作根据本公开的治疗剂。

[0024] 由本公开提供的这类组合也可用于在生物和病理现象中的SARM1 NADase功能的研究和新型SARM1活性抑制剂在体外或体内的比较评价。在一些实施方案中,包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合可用于研究轴索完整性。在一些实施方案中,这样的组合可用于研究细胞凋亡。

[0025] 在一些实施方案中,本公开提供一种抑制来源于受试者的神经元的变性的方法,其包含给予受试者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。

[0026] 在一些实施方案中,提供的组合可用于抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗其轴索受损的神经元。在一些实施方案中,提供的组合可用于体内抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用作稳定剂以促进体外神经元存活。

[0027] 在一些实施方案中,本公开涉及一种提高NAD<sup>+</sup>的细胞内浓度的方法,其包含:使细胞与SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂接触。在一些实施方案中,本公开涉及一种防止细胞内cADPR提高的方法,其包含:使细胞与SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂接触。

[0028] 在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂减少或抑制NAD<sup>+</sup>被SARM1结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的袋(例如SARM1的催化裂隙)内结合到SARM1。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂结合到非催化残基。在一些这样的实施方案中,提供的SARM1抑制剂是SARM1活性的别构调节剂。相应地,在一些实施方案中,本公开提供一种减少或抑制SARM1被NAD<sup>+</sup>结合的方法,其包含给予需要其的受试者SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合。在一些实施方案中,这样的SARM1抑制剂结合到SARM1的结合袋中的一个或多个催化残基上。

[0029] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂和DLK抑制剂共同给药于受试者。在一些实施方案中,首先给予受试者SARM1抑制剂,随后给予DLK抑制剂。在一些实施方案中,DLK抑制剂在

SARM1抑制剂之前给药。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂给药于暴露于DLK抑制剂的受试者。

[0030] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂和NAMPT抑制剂共同给药于受试者。在一些实施方案中,首先给予受试者SARM1抑制剂,随后给予NAMPT抑制剂。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂在SARM1抑制剂之前给药。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂给药于暴露于NAMPT抑制剂的受试者。

[0031] 在一些实施方案中,提供的方法和/或联合疗法抑制SARM1的活性。替代性地或附加地,在一些实施方案中,提供的方法和/或联合疗法缓解神经变性的一种或多种属性。在一些实施方案中,本公开提供治疗、预防和/或改善与轴索变性有关的神经退行性疾病、障碍或状况的方法。

[0032] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0033] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是核酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0034] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0035] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是小分子。在一些实施方案中,DLK抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,DLK抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,DLK抑制剂是多肽。在一些实施方案中,DLK抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,DLK抑制剂是核酸。在一些实施方案中,DLK抑制剂是反义寡核苷酸。

[0036] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0037] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是小分子。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是多肽。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是核酸。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。

[0038] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂防止烟酰胺单核苷酸(NMN)的形成。在一些实施方案中,NAMPT的抑制抑制了哺乳动物NAD<sup>+</sup>补救途径。

[0039] 在一些实施方案中,本公开提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以如本文所述的形式)、其前药或活性代谢物的组合物。在某些实施方案中,包含SARM1抑制剂的组合物配制成用于与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂联合给药于受试者。

[0040] 在一些实施方案中,本公开提供包含与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂联合使用的SARM1抑制剂的组合物。在一些实施方案中,这样的组合物是包括至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0041] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂可根据例如2018年3月29日公开的WO 2018/057989中描述的检测法鉴别,其全文并入本文作为参考。

[0042] 附图简述



图1A和图1B表明化合物I-26 (SARM1抑制剂) 与DLK抑制剂GNE-3511的组合与单药疗法相比提高轴索切断术后的神经保护。对于受试化合物I-26的各浓度,将化合物I-26 + DLK抑制剂的组合的轴索保护程度与该组合中的单独具有较高保护作用的试剂产生的保护量比较。图1A和1B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图1A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而化合物I-26在所有受试浓度下表现出轴索保护。将100 nM DLK抑制剂添加到受试浓度的化合物I-26中提供进一步的,尽管不是显著的,轴索变性降低。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1、3.3、10或30 μM化合物I-26治疗的轴索 (▩)和1.1、3.3、10或30 μM化合物I-26 + 100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▪)的变性指数。在图1B中,单独300 nM DLK抑制剂和单独1.1 μM的化合物I-26各自提供适度保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-26 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供与对照未损伤轴索无法区分的强健(robust)和统计显著的保护。此外,1.1 μM化合物I-26和300 nM DLK抑制剂的联合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1 μM化合物I-26治疗的轴索 (▩)和1.1 μM化合物I-26 + 300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▪)的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ );\*\* ( $p < 0.01$ );\*\*\* ( $p < 0.001$ );和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。

[0043] 图2A和图2B表明化合物I-86 (SARM1抑制剂) 与DLK抑制剂(GNE-3511)的组合与单药疗法相比提高轴索切断术后的神经保护。对于受试化合物I-86的浓度,将化合物I-86 + DLK抑制剂的组合的轴索保护程度与该组合中的单独具有较高保护作用的试剂产生的保护量比较。图2A和2B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图2A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而在1.1 μM下,化合物I-86表现出小的,但统计显著量的轴索保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-86 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的轴索保护,其大于单独任一试剂的个体效应的总和。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1 μM化合物I-86治疗的轴索 (▩)和1.1 μM化合物I-86 + 100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▪)的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ );\*\* ( $p < 0.01$ );\*\*\* ( $p < 0.001$ );和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。在图2B中,单独300 nM DLK抑制剂或单独1.1 μM的化合物I-86提供适度的轴索保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-86 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的轴索保护。此外,1.1 μM化合物I-86和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1 μM化合物I-86治疗的轴索 (▩)和1.1 μM化合物I-86 + 300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▪)的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ );\*\* ( $p < 0.01$ );\*\*\* ( $p < 0.001$ );和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。

[0044] 图3A和图3B表明化合物II-6 (SARM1抑制剂) 与DLK抑制剂 (GNE-3511) 的组合与单药疗法相比提高轴索切断术后的神经保护。对于受试化合物II-6的各浓度, 将化合物II-6 + DLK抑制剂的组合的轴索保护程度与该组合中的单独具有较高保护作用的试剂产生的保护量比较。图3A和3B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图3A中, 100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护, 而1.1或3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6表现出适度但统计显著的轴索保护。令人惊讶地, 3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外, 3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6和100 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和, 并表现出几乎完全的损伤防护, 表明组合这些试剂的效应并非简单相加, 而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1或3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6治疗的轴索 (▩) 和1.1或3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6 + 100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▧) 的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ ); \*\* ( $p < 0.01$ ); \*\*\* ( $p < 0.001$ ); 和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。在图3B中, 单独300 nM DLK抑制剂或单独3.3  $\mu\text{M}$  的化合物II-6提供适度保护。与单独的300 nM DLK抑制剂相比, 3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外, 3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和, 并表现出完全的损伤防护, 表明组合这些试剂的效应并非简单相加, 而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独1.1或3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6治疗的轴索 (▩) 和1.1或3.3  $\mu\text{M}$  化合物II-6 + 300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▧) 的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ ); \*\* ( $p < 0.01$ ); \*\*\* ( $p < 0.001$ ); 和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。

[0045] 图4A和图4B表明化合物II-32 (SARM1抑制剂) 与DLK抑制剂 (GNE-3511) 的组合与单药疗法相比延长轴索切断术后的神经保护。对于受试化合物II-32的各浓度, 将化合物II-32 + DLK抑制剂的组合的轴索保护程度与该组合中的单独具有较高保护作用的试剂产生的保护量比较。图4A和4B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图4A中, 100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护, 而0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32在这些浓度下表现出适度但并非统计显著的轴索保护。0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供比单独任一试剂更高的保护, 在1.1  $\mu\text{M}$  的化合物II-32下达到统计显著性。此外, 1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32和100 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和, 表明组合这些试剂的效应并非简单相加, 而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32治疗的轴索 (▩) 和0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32 + 100 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▧) 的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ ); \*\* ( $p < 0.01$ ); \*\*\* ( $p < 0.001$ ); 和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) 指示。在图4B中, 300 nM DLK抑制剂单独提供适度但统计显著的轴索保护水平, 而单独0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$  化合物II-32在这些浓度下提供仅轻微并且非统计显著的保护。但是, 与单独300 nM

DLK抑制剂相比,0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。指示未切断轴索 (■)、未治疗的切断轴索 (□)、用300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▨)、单独0.11、0.33或3.3  $\mu\text{M}$ 化合物II-32治疗的轴索 (▩)和0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32 + 300 nM DLK抑制剂治疗的轴索 (▧)的变性指数。统计显著性通过\* ( $p < 0.05$ );\*\* ( $p < 0.01$ );\*\*\* ( $p < 0.001$ );和\*\*\*\* ( $p < 0.0001$ )指示。

#### [0046] 定义

**结合:** 要理解的是,本文所用的术语“结合”通常是指两个或更多个实体之间的缔合(例如非共价或共价缔合)。“直接”结合涉及实体或部分之间的物理接触;间接结合涉及经由与一个或多个中间实体物理接触的物理相互作用。通常可在各种环境中评估两个或更多个实体之间的结合 - 包括其中孤立地或在更复杂的系统中(例如在与载体实体共价缔合或以其它方式缔合的同时和/或在生物系统或细胞中)研究相互作用的实体或部分。

**[0047] 生物样品:** 本文所用的术语“生物样品”通常是指获自或源自如本文所述的相关生物来源(例如组织或生物体或细胞培养物)的样品。在一些实施方案中,相关来源包含生物体,如动物或人类。在一些实施方案中,生物样品是或包含生物组织或流体。在一些实施方案中,生物样品可以是或包含骨髓;血;血细胞;腹水;组织或细针活检样品;含细胞的体液;自由浮动核酸;痰;唾液;尿;脑脊液、腹膜液;胸膜液;粪便;淋巴液;妇科液;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;洗液或灌洗液,如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;抽吸物;刮屑;骨髓标本;组织活检标本;手术标本;其它体液、分泌物和/或排泄物;和/或来自其的细胞等。在一些实施方案中,生物样品是或包含获自个体的细胞。在一些实施方案中,所得细胞是或包括来自从其获得样品的个体的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当的手段直接获自相关来源的“初级样品”。例如,在一些实施方案中,初级生物样品通过选自活组织检查(例如细针抽吸或组织活检)、外科手术、体液收集(例如血液、淋巴液、粪便等)等方法获得。在一些实施方案中,如从上下文中清楚可见,术语“样品”是指通过加工(例如通过除去其一种或多种组分和/或通过将一种或多种试剂添加到其中)初级样品获得的制品。例如,使用半透膜过滤。这样的“加工样品”可包含例如从样品中提取或通过对初级样品施以如mRNA的扩增或逆转录、分离和/或提纯某些组分等技术而得的核酸或蛋白质。

**[0048] 生物标志物:** 术语“生物标志物”在本文中用于表示其存在、水平、程度、类型和/或形式与相关的特定生物事件或状态相关联以致其被视为该事件或状态的“标志物”的实体、事件或特征。仅举几例,在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含特定疾病状态或特定疾病、障碍或状况可能发展、发生或复发的可能性的标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含特定疾病或治疗结果或其可能性的标志物。因此,对于相关生物事件或相关状态,在一些实施方案中,生物标志物是预测性的,在一些实施方案中,生物标志物是预后性的,和在一些实施方案中,生物标志物是诊断性的。生物标志物可以是或包含任何化学种类的实体,并可以是或包含实体的组合。例如,在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含核酸、多肽、脂类、碳水化合物、小分子、无机试剂(例如金属或离子)或其组合。在一些

实施方案中,生物标志物是细胞表面标志物。在一些实施方案中,生物标志物是细胞内的。在一些实施方案中,生物标志物在细胞外检测(例如分泌或以其它方式在细胞外生成或存在,例如在体液如血、尿、泪液、唾液、脑脊液等中。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含遗传或表观遗传特征(genetic or epigenetic signature)。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含基因表达特征(gene expression signature)。

[0049] 在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含神经变性的标志物,或神经退行性疾病、障碍或状况可能发展、发生或复发的可能性的标志物。在一些实施方案中,生物标志物可以是或包含神经变性、治疗结果或其可能性的标志物。因此,对于神经退行性疾病、障碍或状况,在一些实施方案中,生物标志物是预测性的,在一些实施方案中,生物标志物是预后性的,和在一些实施方案中,生物标志物是诊断性的。在一些实施方案中,可通过脑脊液(CSF)、血浆和/或血清检测生物标志物水平的变化。在一些实施方案中,生物标志物可以通过医学成像技术产生的可检测信号,包括但不限于核磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)和/或计算机断层扫描(CT)。在一些实施方案中,生物标志物可以是电生理性质的可检测变化。

[0050] 在一些实施方案中,可例如通过检测来自受试者的体液,包括但不限于脑脊液、血、血清和/或血浆中所含的神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)浓度的提高和/或降低来评估神经变性。在一些实施方案中,可通过用突触囊泡糖蛋白2a(SV2A)配体的正电子发射断层扫描(PET)评估神经变性的发生和/或进展。在一些实施方案中,神经元中的组成型NAD<sup>+</sup>和/或cADPR水平的可检测变化可用于评估神经变性。

[0051] 在一些实施方案中,相对于健康参考人群,受试者体内的一种或多种神经变性相关蛋白质的可检测变化可用作神经变性的生物标志物。这样的蛋白质包括但不限于白蛋白、淀粉样蛋白-β(Aβ)38、Aβ40、Aβ42、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、心型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒素、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样前体蛋白(sAPP)α、sAPPβ、在骨髓细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM)2、Phospho-tau和/或Total-tau。在一些实施方案中,细胞因子和/或趋化因子,包括但不限于Ccl2、Ccl17、Ccl12、Csf1和/或Il6的增加可用作神经变性的生物标志物。

[0052] 载体(carrier): 本文所用的术语“载体”是指与组合物一起施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂(excipient)或媒介物(vehicle)。在一些示例性实施方案中,载体可包括无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方案中,载体是或包括一种或多种固体组分。

[0053] 组合/联合: 本文所用的术语“联合疗法”或“与...组合”是指其中两种或更多种用于治疗疾病的不同药剂以重叠方案给药以使受试者同时暴露于至少两种试剂的那些情况。在一些实施方案中,不同试剂同时给药。在一些实施方案中,一种试剂的给药与至少一种其它试剂的给药重叠。在一些实施方案中,不同试剂相继给药(例如第一方案的所有“剂量”在第二方案的任何剂量的给药前给药)以使试剂在受试者体内具有同时生物活性。在一些实施方案中,联合疗法的“给药”可能涉及一种或多种试剂或药征(modality)组合给药于接受其它试剂或药征(modality)的受试者。为清楚起见,联合疗法不要求各个试剂在单一组合物中一起(或甚至必须同时)给药,尽管在一些实施方案中,两种或更多种试剂或其活性部分可能在组合组合物(combination composition)或甚至在组合化合物(combination

compound) (例如作为单一化学复合物或共价实体的一部分)中一起给药。

[0054] **组合物**: 本领域技术人员会认识到,术语“组合物”可用于表示包含一种或多种指定组分的独立物理实体。一般而言,除非另行指明,组合物可以是任何形式 - 例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0055] **双亮氨酸拉链激酶 (DLK) 抑制剂**: 本文所用的术语“双亮氨酸拉链激酶抑制剂”或“DLK抑制剂”是指结合到DLK和/或抑制DLK的活性的化合物。DLK,也称为MAP3K12,是含有N-末端激酶结构域,接着两个亮氨酸拉链结构域和富含甘氨酸/丝氨酸/脯氨酸的C末端结构域的混合谱系激酶(MLK)家族的成员。在一些实施方案中,DLK的抑制导致JNK磷酸化的下游降低(例如JNK2和/或JNK3磷酸化的降低)、JNK活性的下游降低(例如JNK2和/或JNK3活性的降低)和/或JNK表达的下游降低(例如JNK2和/或JNK3表达的降低)。相应地,DLK的抑制可对DLK信号级联下游的激酶靶点的活性具有影响,例如(i) JNK磷酸化、JNK活性和/或JNK表达的降低、(ii) cJun磷酸化、cJun活性和/或cJun表达的降低,和/或(iii) p38磷酸化、p38活性和/或p38表达的降低。

[0056] **结构域**: 本文所用的术语“结构域”是指实体的一个片段或部分。在一些实施方案中,“结构域”与实体的特定结构和/或功能特征相关,以致当结构域与其母体实体的其余部分物理分离时,其基本或完全保持特定结构和/或功能特征。替代性地或附加地,结构域可以是或包括当与(母体)实体分离并与不同的(受体)实体相连时基本保持和/或在受体实体上提供为其在母体实体中赋予特征的一种或多种结构和/或功能特征的实体的一部分。在一些实施方案中,结构域是分子(例如小分子、碳水化合物、脂类、核酸或多肽)的片段或部分。在一些实施方案中,结构域是多肽的片段;在一些这样的实施方案中,结构域的特征在于特定结构要素(例如特定氨基酸序列或序列基元、 $\alpha$ -螺旋特征、 $\beta$ -折叠特征、卷曲螺旋特征、无规卷曲特征等)和/或特定功能特征(例如结合活性、酶活性、折叠活性、信号活性等)。

[0057] **剂型或单位剂型**: 本领域技术人员会认识到,术语“剂型”可用于表示给药于受试者的活性剂(例如治疗剂或诊断剂)的物理分立单位。通常,各个这样的单位含有预定量的活性剂。在一些实施方案中,这样的量是适合根据已被确定为当给药于相关人群时与所需或有益的结果相关联的给药方案(即治疗性给药方案)给药的单位剂量(或其整数部分(whole fraction))。本领域普通技术人员会认识到,由一个或多个主治医师决定给药于特定受试者的治疗组合物或试剂的总量并可能涉及多种剂型的给药。

[0058] **给药方案或治疗方案**: 本领域技术人员会认识到,术语“给药方案”和“治疗方案”可用于表示通常分开一段时间单独给药于受试者的一组单位剂量(通常多于一个)。在一些实施方案中,给定治疗剂具有推荐给药方案,其可能涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,其各自在时间上与其它剂量分开。在一些实施方案中,各剂量彼此分开相同时长;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量和分开各剂量的至少两种不同的时长。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量具有相同的单位剂量的量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量为不同的量。在一些实施方案中,给药方案包含第一剂量的首剂,接着不同于第一剂量的第二剂量的一个或多个追加剂。在一些实施方案中,给药方案包含第一剂量的首剂,接着与第一剂量相同的第二剂量的一个或多个追加剂。在一些实施方案中,给药方案当给药于相关群体时与所需或有益的结果相关联(即是治疗性给药方案)。

[0059] **赋形剂**：如本文所用，是指可包括在药物组合物中的非治疗剂，例如提供或有助于所需稠度或稳定作用。合适的药物赋形剂包括例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干脱脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。

[0060] **抑制剂**：本文所用的术语“抑制剂”是指其存在、水平或程度与降低的靶点水平或活性相关的实体、条件或事件。在一些实施方案中，抑制剂可直接作用（在这种情况下其直接在其靶点上发挥其影响，例如通过结合到靶点）；在一些实施方案中，抑制剂可间接作用（在这种情况下其通过与靶点的调节剂相互作用和/或以其它方式改变靶点的调节剂来发挥其影响，以降低靶点的水平和/或活性）。在一些实施方案中，抑制剂是其存在或水平与相对于（例如在适当的参考条件，如已知抑制剂的存在或所涉抑制剂的不存在下观察到的）特定参考水平或活性降低的靶点水平或活性相关的抑制剂。

[0061] **神经变性**：本文所用的术语“神经变性”是指神经元或神经元组织的一种或多种要素、结构或特征的减退。在一些实施方案中，作为生物体中的病理性减退（pathological reduction）观察到神经变性。本领域技术人员会认识到，神经变性与某些疾病、障碍和状况，包括影响人类的那些有关。在一些实施方案中，神经变性可能是暂时的（例如有时与某些感染和/或化学或机械干扰有关地发生）；在一些实施方案中，神经变性可能是慢性和/或进行性的（例如通常与某些疾病、障碍或状况，例如但不限于帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、多发性硬化症、亨廷顿氏病或阿尔茨海默氏病有关）。在一些实施方案中，可以例如通过检测受试者的与神经变性有关的生物标志物的增加来评估神经变性。在一些实施方案中，可以例如通过检测受试者的与神经变性有关的生物标志物的减少来评估神经变性。替代性地或附加地，在一些实施方案中，可通过含脑脊髓液的生物标志物或在受试者中观察到的其它生物标志物的磁共振成像（MRI）评估神经变性。在一些实施方案中，将神经变性定义为在简易精神状态检查表中分数低于24。在一些实施方案中，神经变性是指突触损失。在一些实施方案中，神经变性是指与外伤性损伤（例如暴露于外力以破坏神经组织的完整性）相关的神经组织的减少。在一些实施方案中，神经变性是指周围神经组织的减少。在一些实施方案中，神经变性是指中枢神经组织的减少。

[0062] **烟酰胺磷酸核糖基转移酶（NAMPT）抑制剂**：本文所用的术语“烟酰胺磷酸核糖基转移酶抑制剂”或“NAMPT抑制剂”是指结合到NAMPT上和/或抑制NAMPT的活性的化合物。NAMPT是在哺乳动物中将烟酰胺（NAM）转化成烟酰胺单核苷酸（NMN）的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD<sup>+</sup>）补救途径中的限速酶。在一些实施方案中，NAMPT的抑制导致NMN减少。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂阻止NMN的合成。在一些实施方案中，NAMPT的抑制抑制了NAMPT依赖性的NAD<sup>+</sup>补救途径。

[0063] **口服**：本文所用的短语“口服给药”具有它们的业内理解含义，是指化合物或组合物经口给药。

[0064] **肠胃外**：本文所用的短语“肠胃外给药”具有它们的业内理解含义，是指非肠内和局部给药的给药模式，通常通过注射，并包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输液。

[0065] **患者**：本文所用的术语“患者”是指例如为了实验、诊断、预防、美容和/或治疗目

的,将或可以将提供的组合物给药于的任何生物体。典型的患者包括动物(例如哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔子、非人灵长类和/或人类)。在一些实施方案中,患者是人类。在一些实施方案中,患者患有或易患一种或多种障碍或状况。在一些实施方案中,患者表现出障碍或状况的一种或多种症状。在一些实施方案中,患者已被诊断为一种或多种障碍或状况。在一些实施方案中,患者正接受或已接受某种疗法以诊断和/或治疗疾病、障碍或状况。

[0066] **药物组合物**: 本文所用的术语“药物组合物”是指与一种或多种可药用载体一起配制的活性剂。在一些实施方案中,活性剂以适合在当给药于相关群体时表现出实现预定治疗效果的统计显著概率的治疗或给药方案中给予的单位剂量存在。在一些实施方案中,药物组合物可专门配制为以固体或液体形式给药,包括适合以下给药的那些:口服给药,例如顿服药(drenches)(水性或非水溶液或悬浮液)、片剂,例如旨在颊、舌下和全身吸收的那些、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于施加到舌头的糊剂;肠胃外给药,例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或悬浮液,或缓释制剂;局部施加,例如作为膏剂、软膏剂或控释贴剂或施加于皮肤、肺或口腔的喷雾剂;阴道内或直肠内给药,例如作为阴道栓剂(pessary)、膏剂或泡沫剂;舌下;眼内;经皮;或经鼻、经肺和给药于其它粘膜表面。

[0067] **可药用**: 本文所用的短语“可药用”是指在合理医学判断的范围内适合与人类和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0068] **可药用载体**: 本文所用的术语“可药用载体”是指参与将本化合物从身体的一个器官或部位运载或输送至身体的另一器官或部位的可药用材料、组合物或媒介物,如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂或溶剂封装材料。各载体必须在与制剂的其它成分相容并对患者无害的意义上“可接受”。可充当可药用载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酞;和药物制剂中所用的其它无毒相容物质。

[0069] **可药用盐**: 本文所用的术语“可药用盐”是指适用于制药领域的这些化合物的盐,即在合理医学判断的范围内适合与人类和低等动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐。可药用盐是本领域众所周知的。例如,S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)中详细描述了可药用盐。在一些实施方案中,可药用盐包括但不限于无毒的酸加成盐,其是采用无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或采用有机酸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中所用的其它方法如离子交换形成的氨基的盐。在一些实施方案中,可药用盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸



盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中,可药用盐包括,如果适当,使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0070] **预防**: 本文所用的术语“预防”当与疾病、障碍和/或状况的发生相关使用时,是指降低发展出该疾病、障碍和/或状况的风险和/或延迟该疾病、障碍或状况的一种或多种特征或症状的发作。当疾病、障碍或状况的发作已延迟预定时间时,预防可被视为完全。

[0071] **特异性**: 本文中关于具有活性的试剂所用的术语“特异性”被本领域技术人员理解为是指该试剂区别对待潜在靶点实体或状态。例如,在一些实施方案中,一种试剂如果在一种或多种竞争性的替代靶点存在下优先与其靶点结合,其被说成“特异性”结合到其靶点。在许多实施方案中,特异性相互作用依赖于靶点实体的特定结构特征(例如表位、裂隙、结合位点)的存在。要理解的是,特异性不需要是绝对的。在一些实施方案中,可相对于结合剂对一种或多种其它潜在靶点实体(例如竞争者)的特异性来评估特异性。在一些实施方案中,相对于参考特异性结合剂评估特异性。在一些实施方案中,相对于参考非特异性结合剂评估特异性。在一些实施方案中,该试剂或实体在结合到其靶点实体的条件下不可检测地结合到竞争性的替代靶点。在一些实施方案中,与竞争性的替代靶点相比,结合剂以较高结合率(on-rate)、较低解离率(off-rate)、提高的亲合力、降低的解离和/或提高的稳定性结合到其靶点实体。

[0072] **受试者**: 本文所用的术语“受试者”是指生物体,通常哺乳动物(例如人类,在一些实施方案中包括产前人类形态)。在一些实施方案中,受试者患有相关疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,受试者易患疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,受试者表现出疾病、障碍或状况的一种或多种症状或特征。在一些实施方案中,受试者没有表现出疾病、障碍或状况的任何症状或特征。在一些实施方案中,受试者是具有代表易患疾病、障碍或状况或有疾病、障碍或状况的风险的一种或多种特征的个体。在一些实施方案中,受试者是患者。在一些实施方案中,受试者是正在和/或已经对其进行诊断和/或治疗的个体。

[0073] **治疗剂**: 本文所用的短语“治疗剂”通常是指在给药于生物体时引发所需药理效应的任何试剂。在一些实施方案中,如果其在适当群体中表现出统计显著效应,试剂被认为是治疗剂。在一些实施方案中,适当的群体可以是模式生物群体。在一些实施方案中,可通过各种标准确定适当的群体,如特定年龄组、性别、遗传背景、既有临床状况等。在一些实施方案中,治疗剂是对于疾病、障碍和/或状况的一种或多种症状或特征,可用于减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟发作、降低严重程度和/或降低发病率的物质。在一些实施方案中,“治疗剂”是在其可销售给人类施用之前已经或需要得到政府机关批准的试剂。在一些实施方案中,“治疗剂”是需要医药处方才能给药于人类的试剂。

[0074] **治疗**: 本文所用的术语“治疗”是指对于疾病、障碍和/或状况的一种或多种症状或特征,用于部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟发作、降低严重程度和/或降低发病率的任何方法。可对没有表现出疾病、障碍和/或状况的迹象的受试者进行治疗。在一些实施方案中,可对仅表现出疾病、障碍和/或状况的早期迹象的受试者进行治疗,例如为了降低与该疾病、障碍和/或状况相关的病理学的发展风险。在一些实施方案中,可对受试者



进行治疗以预防与医疗程序和/或处理相关或由医疗程序和/或处理造成的病理学的发展风险。

[0075] 某些实施方案的详述

程序性轴索变性

轴索变性是神经系统疾病,例如但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、ALS、多发性硬化症、糖尿病性周围神经病变、化疗引发的周围神经病变、遗传性神经病变、创伤性脑损伤和/或青光眼的主要病理特征。通过被称为华勒氏变性的内在自毁程序(intrinsic self-destruction program)消除受损或不健康的轴索,该程序不同于传统的细胞死亡途径,如细胞凋亡(Gerdt, J.等人, *Neuron*, 2016, 89, 449-460;Whitmore, A.等人, *Cell Death Differ.*, 2003, 10, 260-261,各自全文并入本文作为参考)。在华勒氏变性的过程中,神经发生在损伤远端的轴突段的选择性分解,而近端轴突段和细胞体保持完好。损伤后的轴索变性的特征在于NMNAT2、NAD<sup>+</sup>和ATP的相继耗损,接着在原发损伤后大约8至24小时发生神经丝蛋白水解和轴突碎裂(Gerdt, J.等人, *Neuron*, 2016, 89, 449-460,全文并入本文作为参考)。

[0076] 急剧延迟受伤后的轴索变性的华勒氏变性减慢(Wlds)蛋白的发现带来了希望:阻断华勒氏变性将有助于治疗神经障碍(Conforti等人, *Nat Rev Neurosci.* 2014, 15(6), 394-409;Mack等人, *Nat Neurosci.* 2001, 4(12), 1199-1206,各自全文并入本文作为参考)。Wlds蛋白通过将核烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)生物合成酶NMNAT1错误定位(mislocalizing)到轴索中由此取代不稳定的轴索维持因子(labile axon maintenance factor)NMNAT2的损失和防止受伤后的NAD<sup>+</sup>退化来阻断轴索变性(Araki等人, *Science.* 2004, 305(5686), 1010-1013;Babetto等人, *J Neurosci.*, 2010, 30(40), 13291-13304.;Gilley等人, *PLoS Biol.* 2010, 8(1), e1000300;Sasaki等人, *J Biol Chem.*, 2010, 285(53), 41211-41215,各自全文并入本文作为参考)。这些结果强调了NAD<sup>+</sup>对维持轴索完整性的重要性。

[0077] NAD<sup>+</sup>是充当细胞氧化和还原反应中的中介物以及ADP-核糖基转移酶底物的天然辅酶。NAD<sup>+</sup>在能量代谢、ATP合成和细胞信号传导中具有关键作用(Belenkey等人, *Trends Biochem.*, 2007, 32, 12-19;Chiarugi等人, *Nat. Rev. Cancer*, 2012, 12, 741-752,各自全文并入本文作为参考)。提高细胞内NAD<sup>+</sup>水平可改善细胞的健康。此外,NAD<sup>+</sup>水平的稳态调节(homeostatic regulation)负责维持轴索稳定性和完整性。相应地,提高NMNAT,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)生物合成酶的轴索定位的操作提供轴索保护(Babetto等人, *Cell Rep.*, 2010, 3, 1422-1429;Sasaki等人, *J. Neurosci.*, 2009,各自全文并入本文作为参考)。NAD<sup>+</sup>前体的外源性施加也可延迟轴索变性,所述NAD<sup>+</sup>前体是这些酶的底物,包括烟酸单核苷酸、烟酰胺单核苷酸和烟酰胺核苷(NR)(Sasaki等人, *J. Neurosci*, 2006, 26(33):8481-8491,其全文并入本文作为参考)。

[0078] 在大多数情况下,已经发现NAD<sup>+</sup>或NAD<sup>+</sup>前体的施加有益于受伤后的神经元。但是,一些研究现在表明,NAD<sup>+</sup>的一种直接前体烟酰胺单核苷酸(NMN)的异常增加而非NAD<sup>+</sup>的损失对介导受伤后的神经变性负责。实际上,一项研究发现,与FK866(产生NMN的酶烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)的抑制剂)联合给予烟酸核苷(NAR)(NAMN的前体)保护背根神经节(DRG)轴突免受长春新碱引发的变性(Lie等人, *Pro. Nat. Acad. Sci. USA.*, 2018, 115

(42): 10654-10659,其全文并入本文作为参考)。这一研究观察到,仅NMN升高不足以造成变性,但是,抑制NMN的水平甚至在较低NAD<sup>+</sup>水平下也可赋予轴突保护。用NAMPT抑制剂阻断NMN形成阻断了通过NAMPT依赖性补救途径的NAD<sup>+</sup>合成,而能够产生NAD<sup>+</sup>的其它NAD<sup>+</sup>合成途径保持开放。因此,阻断NMN形成可用于在受伤后防止轴索变性以及与神经保护剂互补。

[0079] DLK的药理抑制或基因缺失也足以减弱神经元损伤响应并可强力保护神经元免受响应一系列神经元损伤的变性(Ghosh等人, *Cell Biol.* 2011, 194, 751-764,其全文并入本文作为参考)。神经元中的DLK的活化引发经由MKK4/7的应激特异性JNK信号传导并提高PERK信号传导。这些路径的诱发通过调节转录因子,包括c-Jun和ATF4而在神经元中生成广泛的转录损伤响应,这造成细胞凋亡和轴索变性。因此,阻断DLK活性可减弱受伤后的神经元损伤。此外,还已经证实,DLK信号传导的损失在体外和体内保护神经元免受兴奋性中毒引发的变性,表明DLK功能不限于轴索损伤而是参与对一系列神经元损伤的响应(Pozniak等人, *J. Exp. Med.*, 2013, 210, 2553-2567)。因此,DLK已作为各种神经退行性障碍和疾病的药物靶点出现。最近还已经发现,敲低或消除SARM1的表达持久地保护感觉神经元免受损伤诱发的轴索变性(Gerdtts等人, *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580,其全文并入本文作为参考)。

[0080] 活化的SARM1是在活化后几分钟至几小时内耗尽局部轴索NAD<sup>+</sup>储备的高效NADase,以造成局部生物能危机,接着快速轴索变性。SARM1属于髓样分化初级应答88(MYD88)-胞质衔接蛋白家族。但是,SARM1在这一家族中是独特的,因为其是进化上最古老的衔接蛋白,看似矛盾地抑制TLR信号传导并已被认定为损伤诱发的轴索死亡通路的核心执行者(O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Osterloh, J.M.等人, *Science*, 2012, 337, 481-484;Gerdtts, J.等人, *J. Neurosci.* 33, 2013, 13569-13580,各自全文并入本文作为参考)。经由轴索损伤或SARM1-TIR结构域的强制二聚而活化SARM1会促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的快速和灾难性的耗尽,此后不久发生轴索变性,因此突显NAD<sup>+</sup>稳态在轴索完整性中的核心作用(Gerdtts, J.等人, *Science*, 2015, 348, 453-457)。这种损伤诱发的NAD<sup>+</sup>耗尽在体外和体内都需要SARM1,且SARM1活化通过破坏NAD<sup>+</sup>局部引发轴索变性(Gerdtts等人, *Science*, 2015 348, 452-457; Sasaki等人, *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 17228-17238,各自全文并入本文作为参考)。

[0081] 遗传功能损失研究表明SARM1充当受伤后的轴索变性通路中的核心执行者。SARM1的基因缺失或敲除使得轴索能在神经横断后保存最多14天(Osterloh, J.M.等人, *Science*, 2012, 337, 481-484;Gerdtts, J.等人, *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580,各自全文并入本文作为参考)并且也改善创伤性脑损伤后的小鼠的功能结果(Henninger, N.等人, *Brain*, 139, 2016, 1094-1105,其全文并入本文作为参考)。除SARM1在轴索损伤中具有的直接作用外,SARM1也是在化疗引发的周围神经病变(CIPN)中观察到的轴索变性所需要的。SARM1的损失阻断CIPN,抑制在化疗性的长春新碱治疗后产生的轴索变性和加重的痛觉敏感性(Geisler等人, *Brain*, 2016, 139, 3092-3108,其全文并入本文作为参考)。SARM1含有多种保守基序,包括SAM结构域、ARM/HEAT基序和TIR结构域,以介导低聚和蛋白质-蛋白质相互作用(O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364;Tewari, R.等人, *Trends Cell Biol.*, 2010, 20, 470-481;Qiao, F. & Bowie, J.U., *Sci. STKE* 2005, re7, 2005,各自全文并入本文作为参考)。TIR结构域在

先天免疫通路中发挥作用的信号蛋白中常见,在此它们充当蛋白质复合体的支架(O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364,其全文并入本文作为参考)。有趣的是,SARM1-TIR结构域的二聚足以引发轴索变性和通过充当NAD<sup>+</sup>裂解酶而快速触发NAD<sup>+</sup>的退化(Milbrandt等人, WO 2018/057989;Gerdtts, J.等人, *Science*, 2015, 348, 453-457,各自全文并入本文作为参考)。考虑到SARM1在轴索变性通路中的核心作用及其被认定的NADase活性,已努力识别可调节SARM1并可能充当有用的治疗剂,以例如防止神经退行性疾病,包括周围神经病变,创伤性脑损伤和/或神经退行性疾病的试剂。SARM1依赖性的NAD<sup>+</sup>消耗是轴索变性程序中的核心生物化学事件。本公开尤其提供抑制SARM1的方法。本公开尤其提供用于稳定其轴索已受损的神经元的SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合。在一些实施方案中,这样的组合能够修复轴索而非使其变性。

#### [0082] 治疗神经变性的方法

DLK是含有N-末端激酶结构域,接着两个亮氨酸拉链结构域和富含甘氨酸/丝氨酸/脯氨酸的C末端结构域的混合谱系激酶(MLK)家族的成员。神经元中的适当功能需要DLK的棕榈酰化。神经元中的DLK的活化引发经由MKK4/7的应激特异性JNK信号传导并提高PERK信号传导。在一些实施方案中,DLK抑制剂是DLK的显性负性抑制剂。

[0083] NAMPT是在哺乳动物中将烟酰胺(NAM)转化成烟酰胺单核苷酸(NMN)的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)补救途径中的限速酶。在一些实施方案中,NAMPT的抑制导致NMN减少。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂阻止NMN的合成。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是NAMPT的显性负性抑制剂。在一些实施方案中,NAMPT的抑制抑制了NAMPT依赖性的NAD<sup>+</sup>补救途径。在一些实施方案中,本公开提供抑制NAMPT的化合物。

[0084] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗患有的一种或多种疾病、障碍或状况的受试者的方法。在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、障碍或状况由SARM1介导。

[0085] 在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、障碍或状况是急性的。在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、障碍或状况是慢性的。

[0086] 在一些实施方案中,所述一种或多种疾病、障碍或状况的特征在于中枢神经系统、周围神经系统、视神经、脑神经或其组合中的轴索变性。

[0087] 在一些实施方案中,提供的联合治疗和方法促进细胞和组织中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的细胞内水平的增加以改进细胞和组织存活。在一些实施方案中,提供的联合治疗方法增加细胞和组织中的NAD<sup>+</sup>水平。在一些实施方案中,提供的联合治疗和方法改进细胞和组织存活。在一些实施方案中,提供的联合治疗和方法在急性事件后稳定神经元和/或细胞直至外部环境稳定。

[0088] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况的方法,其包含给予SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况与轴索变性有关。相应地,在一些实施方案中,本公开提供一种治疗、预防和/或改善轴索变性的方法,其包含给予需要其的受试者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。

[0089] 在一些实施方案中,提供的联合治疗和/或方法预防或减慢神经元、完整神经元的一部分或源自神经元的细胞片段的变性。在一些实施方案中,提供的组合和/或方法预防或减慢轴索损伤远端的轴索部分的变性的进展。在一些实施方案中,如本文所述的提供的方

法和/或组合可用作稳定剂以促进神经元存活。在一些实施方案中,提供的联合治疗可用于维持轴索的功能,包括但不限于代谢、轴索完整性、胞内转运和动作电位传播。

[0090] 在一些实施方案中,提供的方法治疗或预防与神经退行性障碍相关的继发状况。这样的继发状况包括但不限于肌肉损伤、呼吸道损伤、焦虑、抑郁、语言障碍、肺栓塞、心律失常和/或肺炎。

[0091] 在一些实施方案中,本公开涉及一种治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况的方法,其包含i) 提供a) 被诊断为神经退行性疾病、障碍或状况、有神经退行性疾病、障碍或状况的风险或表现出神经退行性疾病、障碍或状况的症状的受试者和b) 包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合;和ii) 在减轻所述神经退行性疾病、障碍或状况的条件下将所述组合给予所述受试者。

[0092] 在一些实施方案中,本公开提供一种联合疗法,其包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。在一些实施方案中,提供的联合疗法包含SARM1抑制剂、DLK抑制剂或NAMPT抑制剂和一种或多种附加治疗剂。

[0093] 在一些实施方案中,提供的联合疗法包含SARM1抑制剂、DLK抑制剂或NAMPT抑制剂和一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂选自乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA激动剂、多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、卡巴拉汀(Rivastigmine)、利鲁唑、依达拉奉、左旋多巴、卡比多巴、抗胆碱能类、溴隐亭、普拉克索、罗匹尼罗和/或金刚烷胺。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂选自免疫抑制药,如强的松、环孢菌素或硫唑嘌呤,和非甾体抗炎药(NSAID)。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂包括抗抑郁药、抗惊厥剂、抗心律失常药(例如美西律)和麻醉剂、三环抗抑郁药,如阿米替林或更新的5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如盐酸度洛西汀或文拉法辛。在一些实施方案中,抗惊厥剂是以下之一:加巴喷丁、普瑞巴林、托吡酯和卡马西平。在一些实施方案中,与本公开组合的所述一种或多种附加治疗剂包括抗癫痫疗法。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂是静脉注射免疫球蛋白(IV Ig)。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂选自多发性硬化症改善疗法(DMTs),包括但不限于干扰素 $\beta$ -1a、干扰素 $\beta$ -1b、醋酸格拉替雷、达克珠单抗(daclizumab)、特立氟胺、芬戈莫德、富马酸二甲酯、阿仑单抗、米托蒽醌、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)和那他珠单抗。

[0094] 在一些实施方案中,这样的联合疗法可用于治疗、预防和/或改善神经退行性疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于治疗、预防和/或改善轴索变性。在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于预防或减慢轴索损伤远端的轴索变性的进展。

[0095] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况的特征在于容易受到破坏或病理应激的轴索。这样的疾病或状况包括但不限于癌症、糖尿病、神经退行性疾病、心血管疾病、血液凝固、发炎、潮红、肥胖、衰老或应激。

[0096] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况选自神经病变或轴索病。在一些实施方案中,轴索病或神经病变是涉及神经元和/或支持细胞,例如神经胶质、肌肉细胞或成纤维细胞的任何疾病、障碍或状况,特别是涉及轴索损伤的那些疾病或状况。轴索损伤可由外伤或由归因于疾病、状况或暴露于有毒分子或药物的非机械性损伤造成。这样的损伤的结果可以是轴索的变性或功能障碍和功能性神经元活性的损失。产生这样的轴索损伤或

与这样的轴索损伤相关的疾病和状况属于大量的神经性疾病和状况。这样的神经病变可包括周围神经病变、中枢神经病变及其组合。此外，周围神经病变表现可由最初集中于中枢神经系统的疾病产生，且中枢神经系统表现可由基本周围的或全身的疾病产生。

[0097] 在一些实施方案中，神经退行性疾病、障碍或状况可以是创伤性神经元损伤。在一些实施方案中，对脊髓的损伤和/或创伤性脑损伤。在一些实施方案中，创伤性神经元损伤是钝力外伤、闭合性脑损伤、开放性头部外伤、暴露于震荡力和/或爆炸力、在脑腔或身体的神经支配区中或对脑腔或身体的神经支配区的穿透伤。在一些实施方案中，创伤性神经元损伤是造成轴索变形、拉伸、碎裂或转向的力。在一些实施方案中，神经退行性疾病、障碍或状况是对中枢神经系统的急性损伤。在一些实施方案中，该状况是或包含对中枢神经系统的慢性损伤，例如对脊髓的损伤、创伤性脑损伤和/或创伤性轴索损伤。在一些实施方案中，该状况是或包含慢性创伤性脑病变 (CTE)。在一些实施方案中，创伤性神经元损伤源于眼内压增加。

[0098] 在一些实施方案中，神经退行性或神经系统疾病、障碍或状况与轴索变性、轴索损伤、轴索病、脱髓鞘病、脑桥中央髓鞘溶解、神经损伤疾病、障碍或状况、代谢病、线粒体病、代谢性轴索变性、源于脑白质病或脑白质营养不良的轴索损伤有关。

[0099] 在一些实施方案中，神经病变或轴索病与轴索变性有关。在一些实施方案中，与轴索变性有关的神经病变是遗传性或先天性神经病变或轴索病。在一些实施方案中，与轴索变性有关的神经病变源于新生突变或体细胞突变。在一些实施方案中，与轴索变性有关的神经病变源于特发性状况。

[0100] 在一些实施方案中，如本文所述提供的方法可用于例如抑制或预防中枢神经系统 (神经元) 或其部分的变性。在一些实施方案中，本公开提供包含 SARM1 抑制剂和 DLK 抑制剂或 NAMPT 抑制剂的联合疗法，其可用作例如抑制周围神经系统神经元或其部分的变性的方法。

[0101] 在一些实施方案中，周围神经病变可涉及对周围神经的损伤和/或可由神经的疾病造成或作为系统性疾病的结果。一些这样的疾病可包括糖尿病、尿毒症、传染病如 AIDS 或麻风病、营养缺乏、血管或胶原障碍如动脉粥样硬化，和自身免疫病如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多动脉炎。在一些实施方案中，周围神经变性源于对神经的外伤性 (机械性) 损伤以及对神经的化学或热损伤。损伤周围神经的状况包括压迫或挤压损伤如腕管综合征、直接创伤、穿透伤、挫伤、骨折或骨脱臼；涉及浅表神经 (尺骨、桡骨或腓骨) 的压力，其可源于长时间使用拐杖或长时间保持一个姿势，或来自肿瘤；神经内出血；缺血；暴露于寒冷或辐射或某些药品或有毒物质，如除草剂或杀虫剂。特别地，神经损伤可源于归因于细胞毒性抗癌剂，例如紫杉醇、顺铂、蛋白酶体抑制剂或长春花生物碱，如长春新碱的化学性损伤。这样的周围神经病变的典型症状包括虚弱、麻木、感觉异常 (异常感觉，如烧灼、发痒、刺痛或麻刺感) 和手臂、手、腿和/或脚的疼痛。在一些实施方案中，神经病变与线粒体功能障碍有关。这样的神经病变可表现出降低的能量水平，即降低的 NAD<sup>+</sup> 和 ATP 水平。

[0102] 在一些实施方案中，与中枢神经系统中的神经病变或轴索病有关的神经退行性疾病、障碍或状况包括涉及进行性痴呆的疾病，例如阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、皮克氏病和亨廷顿氏病；影响肌肉功能的中枢神经系统疾病，例如帕金森氏病、运动神经元、进行性

共济失调和肌萎缩性脊髓侧索硬化症；脱髓鞘病，例如多发性硬化症。机械损伤或对头部和脊椎的外伤也可造成大脑和脊髓中的神经损伤和变性。在一些实施方案中，缺血和/或中风以及如营养不良之类的状况和例如化疗剂的化学毒性可造成中枢神经系统神经病变。

[0103] 在一些实施方案中，与轴索变性有关的神经病变或轴索病包括但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、疱疹感染、糖尿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、脱髓鞘病、缺血或中风、额颞叶痴呆、共济失调、腓骨肌萎缩征(Charcot Marie Tooth)、视神经脊髓炎、创伤性脑损伤、化学性损伤、热损伤和AIDS。

[0104] 在一些实施方案中，被给予如本文所述的联合疗法的受试者是患有或易患神经退行性疾病、障碍或状况的受试者。在一些实施方案中，受试者有发展出神经退行性疾病、障碍或状况的风险。在一些实施方案中，本公开提供一种方法，其包含给予有发展出神经退行性疾病、障碍或状况的风险的受试者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。在一些实施方案中，所述神经退行性疾病、障碍或状况以轴索变性为特征。

[0105] 在一些实施方案中，神经退行性或神经系统疾病、障碍或状况选自脊髓损伤、中风、多发性硬化症、进行性多灶性白质脑病、先天性髓鞘发育不良、脑脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、脑桥中央髓鞘溶解症、渗透性低钠血症、缺氧性脱髓鞘、缺血性脱髓鞘、肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、尼曼-匹克病、佩-梅二氏病、脑室周围白质软化、球样细胞脑白质营养不良(克拉伯病)、华勒氏变性、视神经炎、横贯性脊髓炎、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS、葛雷克氏症(Lou Gehrig's disease))、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、泰-萨二氏病、高雪氏病、Hurler综合征、创伤性脑损伤、辐射后损伤、化疗的神经系统并发症(化疗引发的神经病变；CIPN)、神经病变、急性缺血性视神经病变、维生素B12缺乏、孤立性维生素E缺乏综合征、Bassen-Kornzweig综合征、青光眼、Leber's遗传性视神经萎缩(神经病变)、利伯氏先天性黑蒙、视神经脊髓炎、异染性脑白质营养不良、急性出血性白质脑炎、三叉神经痛、贝尔氏麻痹、脑缺血、多系统萎缩症、外伤性青光眼、热带痉挛性下肢轻瘫、人类嗜T淋巴细胞病毒1(HTLV-1)相关的脊髓病、西尼罗河病毒性脑病、拉克罗斯病毒脑炎(La Crosse virus encephalitis)、布尼亚病毒脑炎(Bunyavirus encephalitis)、小儿病毒性脑炎、特发性震颤、腓骨肌萎缩症、运动神经元病、脊髓性肌萎缩(SMA)、遗传性感觉和自主神经病变(HSAN)、肾上腺脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)、进行性上核麻痹(PSP)、弗里德里希共济失调、遗传性共济失调、噪音性听力损失、先天性听力损失、年龄相关性听力损失、路易体痴呆、额颞叶痴呆、淀粉样变性、糖尿病性神经病变、HIV神经病变、肠神经病变和轴索病、格林-巴利综合征、严重急性运动轴索神经病变(AMAN)、克雅氏病、传染性海绵状脑病、脊髓小脑共济失调、先兆子痫、遗传性痉挛性截瘫、痉挛性下肢轻瘫、家族性痉挛性截瘫、French Settlement病、Strumpell-Lorrain病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0106] 在一些实施方案中，神经退行性疾病、障碍或状况包括产生神经元或轴索损伤或与神经元或轴索损伤相关的状况。这样的神经退行性疾病、障碍或状况可包括周围神经病变、中枢神经病变及其组合。在一些实施方案中，周围神经病变可由最初集中于中枢神经系统的疾病产生，且中枢神经系统神经病变可由基本周围的或全身的疾病产生。

[0107] 在一些实施方案中，神经退行性疾病、障碍或状况是急性周围神经病变。在一些实施方案中，急性周围神经病变是化疗引发的周围神经病变(CIPN)。CIPN可由各种药物引发，

例如但不限于沙利度胺、埃博霉素(例如伊沙匹隆)、紫杉烷(例如紫杉醇和多西他赛)、长春花生物碱(例如长春花碱、长春瑞滨、长春新碱和长春地辛)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、铂基药物(例如顺铂、奥沙利铂和卡铂)和澳瑞他汀(auristatin)(例如共轭单甲基澳瑞他汀E)。

[0108] 在一些实施方案中,本公开提供治疗、预防和/或改善与轴索变性、轴索损伤、轴索病、脱髓鞘病、脑桥中央髓鞘溶解、神经损伤疾病或障碍、代谢病、线粒体病、代谢性轴索变性、源于脑白质病或脑白质营养不良的轴索损伤有关的神经退行性或神经系统疾病或状况的方法。在一些实施方案中,轴索变性源于NAD<sup>+</sup>的减少或耗尽。

[0109] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况是中枢神经系统疾病或障碍、周围神经病变或障碍、视神经障碍、代谢障碍、外伤性损伤、病毒性脑炎、暴露于有毒分子或药物、与疼痛有关的神经病变。在一些实施方案中,病毒性脑炎包括由肠道病毒、虫媒病毒、单纯疱疹病毒造成的那些。在一些实施方案中病毒性脑炎包括西尼罗河病毒性脑炎、拉克罗斯病毒脑炎(La Crosse virus encephalitis)、布尼亚病毒脑炎、小儿病毒性脑炎和AIDS痴呆综合征(也称为HIV痴呆、HIV脑病和HIV相关痴呆)。

[0110] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况与产生疼痛的状况有关。可根据本公开的方法治疗的疼痛性神经病变包括与以下状况有关的那些:慢性疼痛、纤维肌痛、脊椎疼痛、腕管综合征、癌痛、关节炎、坐骨神经痛、头痛、手术疼痛、肌肉痉挛、背痛、内脏痛、损伤后疼痛、牙痛、神经痛如神经源性或神经性疼痛、神经炎症或损伤、带状疱疹、椎间盘脱出、韧带撕裂和糖尿病。

[0111] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况影响中枢神经系统。在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS、Lou Gehrig's病)、多发性硬化症、亨廷顿氏病、老年性痴呆、皮克氏病、泰-萨二氏病、运动神经元病、共济失调、脊髓性肌萎缩(SMA)、Bassen-Kornzweig综合征、腓骨肌萎缩症、运动神经元病、遗传性感觉和自主神经病变(HSAN)、肾上腺脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)、进行性上核麻痹(PSP)和/或弗里德里希共济失调。

[0112] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况影响周围神经系统。在一些实施方案中,周围神经病变可涉及对周围神经的损伤和/或可由神经的疾病造成或作为系统性疾病的结果。在一些实施方案中,周围神经病变选自糖尿病、尿毒症、传染病如AIDS或麻风病、营养缺乏、血管或胶原障碍如动脉粥样硬化,和自身免疫病如系统性红斑狼疮、硬皮病、结节病、类风湿性关节炎和结节性多动脉炎。

[0113] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况影响视神经。在一些实施方案中,该状况是影响视神经的急性状况,例如但不限于急性视神经病变(AON)或急性闭角型青光眼。在一些实施方案中,该状况是遗传性或特发性视网膜状况。在一些实施方案中,该状况提高眼内压,例如眼内压增加以导致青光眼。在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况是遗传性或特发性视网膜状况,如导致例如视神经的轴索变性以致视力损失的状况。在一些实施方案中,该状况是影响视神经的慢性状况,例如但不限于利伯氏先天性黑蒙、Leber遗传性视神经病变、原发性开角型青光眼和常染色体显性视神经萎缩。

[0114] 在一些实施方案中,视神经神经病变包括但不限于青光眼;视网膜神经节变性,如与色素性视网膜炎和外视网膜神经病变有关的那些;视神经炎和/或变性,包括与多发性硬



化症有关。在一些实施方案中,视神经病变包括对视神经的神经外伤性损伤,其可包括例如在肿瘤切除过程中的损伤。在一些实施方案中,视神经神经病变是遗传性视神经病变,如Kjer病和Leber遗传性视神经病变;缺血性视神经病变,如由巨细胞动脉炎继发的;代谢性视神经病变,如神经退行性疾病,包括Leber神经病变,营养缺乏,如维生素B12或叶酸缺乏,和毒性,如归因于乙胺丁醇和氰化物;由不良药物反应造成的神经病变和由维生素缺乏造成的神经病变。缺血性视神经病变还包括非动脉炎性前部缺血性视神经病变。

[0115] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况是周围神经病变或周围神经系统障碍。在一些实施方案中,周围神经病变是代谢性和内分泌神经病变,其包括与代谢来源的全身性疾病有关的宽谱周围神经障碍。这样的疾病和障碍包括例如糖尿病、低血糖、尿毒症、甲状腺功能减退、肝衰竭、红细胞增多症、淀粉样变性、肢端肥大症、卟啉症、脂类/糖脂代谢障碍、营养/维生素缺乏和线粒体障碍等。在一些实施方案中,可通过周围神经参与由代谢途径失调造成的髓磷脂和轴索的结构或功能的变化来鉴别这些周围神经障碍。

[0116] 在一些实施方案中,受试者有发展出以轴索变性为特征的状况的风险。在一些实施方案中,受试者被认定为有轴索变性的风险,例如基于受试者的基因型、与轴索变性有关的状况的诊断、和/或暴露于引发轴索变性的试剂和/或条件。

[0117] 在一些实施方案中,受试者具有以轴索变性为特征的状况。在一些实施方案中,受试者已被诊断出以轴索变性为特征的状况。

[0118] 在一些实施方案中,本文提供的联合疗法的特征在于,当给药于受试者群体时,该联合疗法减轻神经变性的一种或多种症状或特征。例如,在一些实施方案中,相关症状或特征可自选神经元破坏的程度、速率和/或时机。

[0119] 在一些实施方案中,受试者参与被认定为神经元变性的风险因素的活动,例如受试者参与身体接触运动或具有创伤性神经元损伤的高几率的职业。在一些实施方案中,身体接触运动包括但不限于美式橄榄球、篮球、拳击、跳水、曲棍球、足球、冰球、长曲棍球、武术、竞技表演、英式橄榄球、跳台滑雪、水球、摔跤、棒球、自行车、竞技拉拉队、剑术、田径运动、体操、手球、马术、滑冰、滑雪、滑板运动、垒球、壁球、极限飞盘、排球和/或帆板运动。

[0120] 在一些实施方案中,提供的方法包含给予需要其的受试人群如本文所述的联合疗法。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群是老年人。

[0121] 在一些实施方案中,提供的联合疗法可用于例如治疗有发展出以轴索和/或神经元变性为特征的状况的风险的人群。在一些实施方案中,该人群来自参与创伤性神经元损伤的可能性高的活动的个体。在一些实施方案中,该人群来自参与身体接触运动或其它高风险活动的运动员。在一些实施方案中,受试人群来自作为武装部队或军事承包商的成员的那些。

[0122] 在一些实施方案中,受试者和/或受试人群已知具有神经变性的遗传风险因素。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群具有神经退行性疾病的家族史。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群表达神经变性的已知遗传风险因素的一种或多种副本。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群来自具有神经变性的高发病率的人群。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群具有在9号染色体开放阅读框72中的六核苷酸重复扩增。在一些实施方案中,受试者和/或受试人群具有ApoE4等位基因的一种或多种副本。

[0123] 在一些实施方案中,被给予所提供的联合疗法的受试者表现出与轴索变性有关的



一种或多种迹象或症状。在一些实施方案中,受试者没有表现出神经变性的任何迹象或症状。

[0124] 在一些实施方案中,神经退行性疾病、障碍或状况选自神经病变或轴索病。在一些实施方案中,本公开提供包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的联合疗法以治疗选自神经病变或轴索病的一种或多种神经退行性疾病、障碍或状况。在一些实施方案中,本公开提供包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的联合疗法,例如以治疗与轴索变性有关的神经病变或轴索病。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变是遗传性或先天性神经病变或轴索病。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变源于新生突变或体细胞突变。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变源于特发性状况。在一些实施方案中,与轴索变性有关的神经病变选自本文包含的名单。

[0125] 在一些实施方案中,提供的方法减轻神经变性的一种或多种症状或特征。例如,在一些实施方案中,相关症状或特征可选自神经元破坏的程度、速率和/或时机。在一些实施方案中,神经元破坏可以是或包含轴索变性、突触损失、树突损失、突触密度损失、树突分支损失、轴突分支损失、神经元密度损失、髓鞘形成的损失、神经元胞体的损失、突触强化的损失、动作电位增强的损失、细胞骨架稳定性的损失、轴突运输的损失、离子通道合成和周转的损失、神经递质合成的损失、神经递质释放和再摄取能力的损失、轴索电位传播的损失、神经元超兴奋性和/或神经元低兴奋性。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于不能保持适当的静息神经元膜电位。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于出现包涵体、斑块和/或神经原纤维缠结。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于出现应激颗粒。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(Caspase)家族的一个或多个成员的细胞内活化。在一些实施方案中,神经元破坏的特征在于神经元发生程序性细胞死亡(例如细胞凋亡、细胞焦亡、Ferroapoptosis和/或坏死)和/或炎症。

[0126] 在某些实施方案中,包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合可用作例如分析工具、用作生物检定法中的探针或用作根据本公开的治疗剂。

[0127] 由本公开提供的这类组合也可用于在生物和病理现象中的SARM1 NADase功能的研究和新型SARM1活性抑制剂在体外或体内的比较评价。在一些实施方案中,包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合可用于研究轴索完整性。在一些实施方案中,这样的组合可用于研究细胞凋亡。

[0128] 在一些实施方案中,提供的组合可用于抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗其轴索受损的神经元。在一些实施方案中,提供的组合可用于体内抑制神经元或其一部分的变性。在一些实施方案中,提供的组合可用作稳定剂以促进体外神经元存活。

[0129] 在一些实施方案中,本公开提供一种抑制来源于受试者的神经元的变性的方法,其包含给予受试者与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂。

[0130] 在一些实施方案中,提供的组合可用于治疗其轴索受损的神经元。

[0131] 在一些实施方案中,本公开涉及一种提高NAD<sup>+</sup>的细胞内浓度的方法,其包含:使生物样品与SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂接触。在一些实施方案中,本公开涉及一种防止细胞内cADPR提高的方法,其包含:使细胞与SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂接触。

[0132] 在一些实施方案中,本公开提供包含SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的联合疗法,其可用于例如影响与神经变性有关的生物标志物。在一些实施方案中,可全身性或用来自受试者的脑脊髓液(CSF)、血液、血浆、血清和/或组织的样品检测生物标志物的变化。在一些实施方案中,本文中描述的所提供的方法可用于影响受试者的CSF、血液、血浆、血清和/或组织中所含的神经丝轻链蛋白(NF-L)和/或神经丝重链蛋白(NF-H)的浓度的变化。在一些实施方案中,本文中描述的所提供的方法可影响神经元和/或轴索中的组成型NAD<sup>+</sup>和/或cADPR水平。

[0133] 在一些实施方案中,提供的方法包含基于一种或多种生物标志物的存在或不存在而给予受试者或受试人群如本文所述的联合疗法。在一些实施方案中,提供的方法进一步包含监测受试者和/或受试人群的生物标志物水平和相应地调节给药方案。

[0134] 在一些实施方案中,如本文所述提供的方法可影响受试者体内的一种或多种神经变性相关蛋白质的水平的可检测变化。这样的蛋白质包括但不限于白蛋白、淀粉样蛋白- $\beta$ (A $\beta$ ) 38、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、心型脂肪酸结合蛋白(hFABP)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、神经颗粒素、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、可溶性淀粉样前体蛋白(sAPP) $\alpha$ 、sAPP $\beta$ 、在骨髓细胞上表达的可溶性触发受体(sTREM)2、Phospho-tau和/或Total-tau。在一些实施方案中,如本文所述的一种或多种化合物和/或组合物可影响细胞因子和/或趋化因子,包括但不限于Ccl2、Ccl7、Ccl12、Csf1和/或I16的变化。

[0135] 在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂减少或抑制NAD<sup>+</sup>被SARM1结合。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的袋(例如SARM1的催化裂隙)内结合到SARM1。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂结合到非催化残基。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂是SARM1活性的别构调节剂。在一些实施方案中,提供的SARM1抑制剂降低SARM1 NADase活性。相应地,在一些实施方案中,本公开提供一种减少或抑制SARM1被NAD<sup>+</sup>结合的方法,其包含给予需要其的受试者SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的组合。

[0136] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂共同给药于受试者。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂给药于暴露于DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的受试者。在一些实施方案中,SARM1抑制剂和DLK抑制剂或NAMPT抑制剂各自相继给药。在一些实施方案中,首先给予受试者SARM1抑制剂,随后给予DLK抑制剂或NAMPT抑制剂。在一些实施方案中,DLK抑制剂或NAMPT抑制剂在SARM1抑制剂之前给药。在一些实施方案中,将SARM1抑制剂给药于正在或已经被给予DLK抑制剂或NAMPT抑制剂的受试者。

[0137] 在一些实施方案中,提供的方法和/或联合疗法抑制SARM1的活性。替代性地或附加地,在一些实施方案中,提供的方法和/或联合疗法缓解神经变性的一种或多种属性。在一些实施方案中,本公开提供治疗、预防和/或改善与轴索变性有关的神经退行性疾病、障碍或状况的方法。

[0138] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0139] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,SARM1抑制剂是核

酸。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0140] 在一些实施方案中，DLK抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0141] 在一些实施方案中，DLK抑制剂是小分子。在一些实施方案中，DLK抑制剂是siRNA。在一些实施方案中，DLK抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中，DLK抑制剂是多肽。在一些实施方案中，DLK抑制剂是肽片段。在一些实施方案中，DLK抑制剂是核酸。在一些实施方案中，DLK抑制剂是反义寡核苷酸。

[0142] 在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0143] 在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是小分子。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是siRNA。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是多肽。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是肽片段。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是核酸。在一些实施方案中，NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。

[0144] 在一些实施方案中，本公开提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以如本文所述的形式)、其前药或活性代谢物的组合物。在某些实施方案中，包含SARM1抑制剂的组合物配制成用于与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂联合给药于受试者。

[0145] 在一些实施方案中，提供的方法和/或联合疗法促进细胞和组织中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)的细胞内水平的增加以改进细胞和组织存活。在一些实施方案中，提供的方法和/或联合疗法防止细胞和/或组织中的NAD<sup>+</sup>水平的降低。在一些实施方案中，提供的方法和/或联合疗法降低NAD<sup>+</sup>分解代谢。在进一步实施方案中，提供的方法和/或联合疗法提高细胞和组织中的NAD<sup>+</sup>水平以改进细胞和组织存活。在一些实施方案中，提供的方法降低或抑制SARM1高效结合到NAD<sup>+</sup>的能力。在一些实施方案中，提供的方法通过显性负性机制抑制SARM1。在一些实施方案中，提供的联合疗法和/或方法在急性事件后稳定神经元和/或细胞直至外部环境稳定。

[0146] 在一些实施方案中，本公开提供包含与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂联合使用的SARM1抑制剂的组合物。在一些实施方案中，这样的组合物是包括至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中，本公开提供与DLK抑制剂或NAMPT抑制剂一起包含和/或递送包括SARM1抑制剂的化合物的组合物。在一些实施方案中，这样的组合物是包括至少一种可药用载体的可药用组合物。

#### [0147] *SARM1抑制剂*

在一些实施方案中，SARM1抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

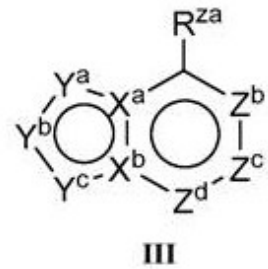
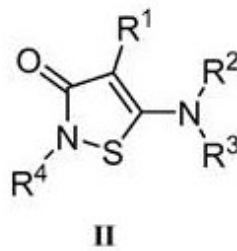
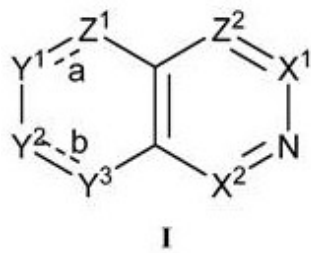
[0148] 在一些实施方案中，SARM1抑制剂是小分子。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是siRNA。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是多肽。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是肽片段。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是核酸。在一些实施方案中，SARM1抑制剂是反义寡核苷酸。

[0149] 在一些实施方案中，提供的SARM1抑制剂在包含一个或多个催化残基的袋(例如SARM1的催化裂隙)内结合到SARM1。在一些实施方案中，提供的SARM1抑制剂通过结合到别构部位来抑制SARM1活性。

[0150] i. 小分子SARM1抑制剂

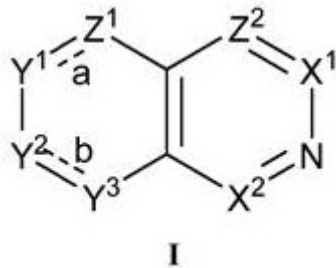
在一些实施方案中，SARM1抑制剂是小分子。

[0151] 在一些实施方案中，SARM1抑制剂选自式I、II或III的化合物：



或其可药用盐，其中 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、a、b、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^a$ 、 $X^b$ 、 $Y^a$ 、 $Y^b$ 、 $Y^c$ 、 $Z^b$ 、 $Z^c$ 、 $Z^d$ 和 $R^{za}$ 各自如下文定义。

[0152] 在一些实施方案中，SARM1抑制剂是式I的化合物：



或其可药用盐，其中：

a 和 b 各自独立地为单键或双键；

$X^1$ 选自N和C- $R^{x1}$ ；

$R^{x1}$ 选自卤素、-CN、- $R'$ ，和- $OR'$ ；

$X^2$ 选自N和C- $R^{x2}$ ；

$R^{x2}$ 选自卤素、-CN、- $R'$ 、- $OR'$ 、- $N(R')_2$ 、- $SO_2R'$ 、-C(O) $R'$ 、- $N(R')SO_2R'$ 、- $SO_2N(R')_2$ 、-OC(O) $R'$ 、-C(O) $OR'$ 、- $N(R')C(O)R'$ 、-C(O) $N(R')_2$ 和- $N(R')C(O)N(R')_2$ ；

当a是双键时 $Y^1$ 选自N和C- $R^{y1}$ ，或当a是单键时 $Y^1$ 是CH( $R^{y1}$ )或C( $R^{y1}$ ) $_2$ ；

$R^{y1}$ 选自卤素、-CN、- $R'$ 、- $OR'$ 和- $N(R')_2$ ；

当b是双键时 $Y^2$ 选自N和C- $R^{y2}$ ，或当b是单键时 $Y^2$ 选自N- $R'$ 和C(O)；

当b是双键时 $Y^3$ 选自N和C- $R^{y3}$ ，或当b是单键时 $Y^3$ 选自N- $R'$ 和C(O)；

各 $R^{y2}$ 和 $R^{y3}$ 独立地选自卤素、-CN、- $R'$ 、- $OR'$ 和- $N(R')_2$ ；且

当a是双键时 $Z^1$ 选自N和C- $R^{z1}$ ，或当a是单键时 $Z^1$ 是CH( $R^{z1}$ )或C( $R^{z1}$ ) $_2$ ；

$R^{z1}$ 选自卤素、-CN、- $NO_2$ 、- $R'$ 、-( $C_{1-6}$ 亚烷基) $OR'$ 、-( $C_{1-6}$ 亚烷基) $N(R')_2$ 、- $OR'$ 、- $SR'$ 、- $SF_5$ 、- $N(R')_2$ 、-C(O) $R'$ 、-C(O) $OR'$ 、-OC(O) $R'$ 、-C(O) $N(R')_2$ 、- $N(R')C(O)R'$ 、- $SOR'$ 、- $SO_2R'$ 、- $N(R)SO_2R'$ 和- $SO_2N(R')_2$ ；

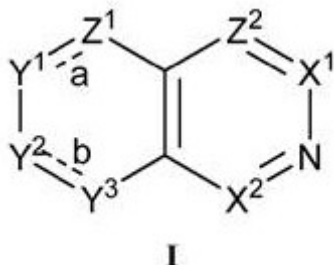
$Z^2$ 选自N和C- $R^{z2}$ ；

$R^{z2}$ 选自卤素、-CN、- $R'$ 、- $OR'$ 和- $N(R')_2$ ；且

各R'独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基,其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被卤素取代;或:

R'的两例,与它们连向的氮原子一起,形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

[0153] 在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式I的化合物:



或其可药用盐,其中:

a 和 b 各自独立地为单键或双键;

X<sup>1</sup>选自N和C-R<sup>x1</sup>;

R<sup>x1</sup>选自卤素、-CN、-R'和-OR';

X<sup>2</sup>选自N和C-R<sup>x2</sup>;

R<sup>x2</sup>选自卤素、-CN、-R'、-OR'、-N(R')<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R'、-C(O)R'、-N(R')SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-N(R')C(O)R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>和-N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>;

当 a 是双键时Y<sup>1</sup>选自N和C-R<sup>y1</sup>,或当 a 是单键时Y<sup>1</sup>是CH(R<sup>y1</sup>)或C(R<sup>y1</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>y1</sup>选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')<sub>2</sub>;

当 b 是双键时Y<sup>2</sup>选自N和C-R<sup>y2</sup>,或当 b 是单键时Y<sup>2</sup>选自N-R'和C(O);

当 b 是双键时Y<sup>3</sup>选自N和C-R<sup>y3</sup>,或当 b 是单键时Y<sup>3</sup>选自N-R'和C(O);

各R<sup>y2</sup>和R<sup>y3</sup>独立地选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')<sub>2</sub>;且

当 a 是双键时Z<sup>1</sup>选自N和C-R<sup>z1</sup>,或当 a 是单键时Z<sup>1</sup>是CH(R<sup>z1</sup>)或C(R<sup>z1</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>z1</sup>选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R'、-(C<sub>1-6</sub>亚烷基)OR'、-(C<sub>1-6</sub>亚烷基)N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-SR'、-SF<sub>5</sub>、-N(R')<sub>2</sub>、-C(O)R'、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-N(R')C(O)R'、-SOR'、-SO<sub>2</sub>R'<sup>I</sup>、-N(R')SO<sub>2</sub>R'和-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>;

Z<sup>2</sup>选自N和C-R<sup>z2</sup>;

R<sup>z2</sup>选自卤素、-CN、-R'、-OR'和-N(R')<sub>2</sub>;且

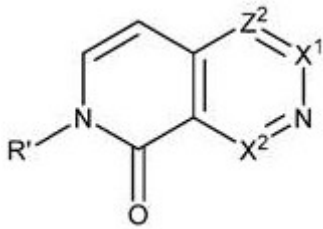
各R'独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基,其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被卤素取代;或:

R'的两例,与它们连向的氮原子一起,形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

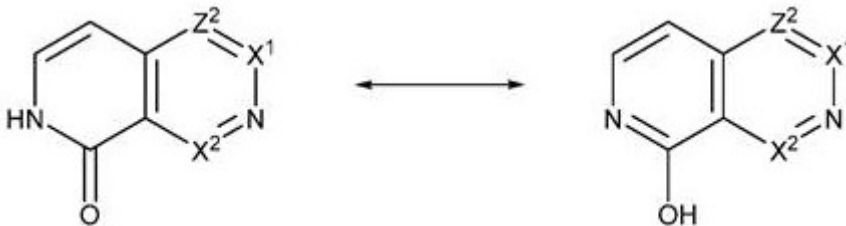
[0154] 如上文对式I一般性地定义,a和b各自独立地为单键或双键。在式I的一些实施方案中,a和b各自是双键。在式I的一些实施方案中,a和b各自是单键。在式I的一些实施方案中,a是单键且b是双键。在式I的一些实施方案中,a是双键且

b 是单键。

[0155] 要认识到,具有以下结构的式I的化合物

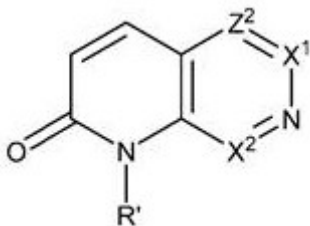


当R'是H时可以两种互变异构形式存在:

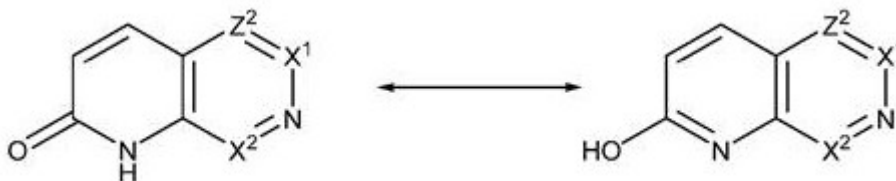


相应地,要认识到,其中Y<sup>2</sup>是N-H且Y<sup>3</sup>是C(O)的式I的化合物可以任一互变异构形式绘制。

[0156] 类似地,具有以下结构的式I的化合物



当R'是H时可以两种互变异构形式存在:



相应地,要认识到,其中Y<sup>2</sup>是C(O)且Y<sup>3</sup>是N-H的式I的化合物可以任一互变异构形式绘制。

[0157] 如上文对式I一般性地定义,X<sup>1</sup>选自N和C-R<sup>x1</sup>。在式I的一些实施方案中,X<sup>1</sup>是N。在式I的一些实施方案中,X<sup>1</sup>是C-R<sup>x1</sup>。

[0158] 如上文对式I一般性地定义,R<sup>x1</sup>选自卤素、-CN、-R'和-OR'。在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-R'。在式I的一些这样的实施方案中,R'是H。相应地,在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是H。在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-R',其中R'是-C<sub>1-6</sub>烷基。在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-R',其中R'是-CH<sub>3</sub>。相应地,在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-CH<sub>3</sub>。

[0159] 在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-OR'。在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-OR',其中R'是H。相应地,在式I的一些实施方案中,R<sup>x1</sup>是-OH。

[0160] 如上文对式I一般性地定义,X<sup>2</sup>选自N和C-R<sup>x2</sup>。在式I的一些实施方案中,X<sup>2</sup>是N。在

式I的一些实施方案中,  $X^2$ 是 $C-R^{x2}$ 。

[0161] 如上文对式I一般性地定义,  $R^{x2}$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 和 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中,  $R'$ 是H。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是H。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-R'$ , 其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-R'$ , 其中 $R'$ 是 $-CH_3$ 。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-CH_3$ 。

[0162] 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是卤素。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是氟。

[0163] 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')SO_2R'$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHSO_2R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中,  $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHSO_2R'$ , 其中 $R'$ 是 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHSO_2R'$ , 其中 $R'$ 是 $-CH_2CH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHSO_2R'$ , 其中 $R'$ 是环丙基。

[0164] 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中, 各 $R'$ 是H。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NH_2$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')_2$ , 其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')_2$ , 其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHCH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(CH_3)_2$ 。

[0165] 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中,  $R'$ 是H。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-OR'$ , 其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-OR'$ , 其中 $R'$ 是 $-CH_3$ 。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-OCH_3$ 。

[0166] 在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中, 各 $R'$ 独立地选自H和 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-N(R')C(O)N(R')_2$ , 其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{x2}$ 是 $-NHC(O)NHCH_3$ 。

[0167] 如上文对式I一般性地定义, 当 a 是双键时 $Y^1$ 选自N和 $C-R^{y1}$ , 或当 a 是单键时 $Y^1$ 是 $CH(R^{y1})$ 或 $C(R^{y1})_2$ 。在式I的一些实施方案中, a 是双键且 $Y^1$ 是N。在式I的一些实施方案中, a 是双键且 $Y^1$ 是 $C-R^{y1}$ 。在式I的一些实施方案中, a 是单键且 $Y^1$ 是 $CH(R^{y1})$ 。在式I的一些实施方案中, a 是单键且 $Y^1$ 是 $C(R^{y1})_2$ 。

[0168] 如上文对式I一般性地定义,  $R^{y1}$ 选自卤素、 $-CN$ 和 $-R'$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中,  $-R'$ 是H。相应地, 在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是H。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-NH_2$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-OCH_3$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中,  $R^{y1}$ 是卤素。在式I的一些这样的实施方案中,  $R^{y1}$ 是氟或溴。

[0169] 如上文对式I一般性地定义, 当 b 是双键时 $Y^2$ 选自N和 $C-R^{y2}$ , 或当 b 是单键时 $Y^2$ 选自 $N-R'$ 和 $C(O)$ 。在式I的一些实施方案中, b 是双键且 $Y^2$ 是N。在式I的一些实施方案中, b 是双键且 $Y^2$ 是 $C-R^{y2}$ 。在式I的一些实施方案中, b 是单键且 $Y^2$ 是 $N-R'$ 。在式I的一些实施方案中, b 是单键且 $Y^2$ 是 $C(O)$ 。

[0170] 如上文对式I一般性地定义,当 b 是双键时 $Y^3$ 选自N和 $C-R^{y3}$ ,或当 b 是单键时 $Y^3$ 选自 $N-R'$ 和C(O)。在式I的一些实施方案中, b 是双键且 $Y^3$ 是N。在式I的一些实施方案中, b 是双键且 $Y^3$ 是 $C-R^{y3}$ 。在式I的一些实施方案中, b 是单键且 $Y^3$ 是 $N-R'$ 。在式I的一些实施方案中, b 是单键且 $Y^3$ 是C(O)。

[0171] 如上文对式I一般性地定义,各 $R^{y2}$ 和 $R^{y3}$ 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 和 $-N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $-R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是H。在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是卤素。在式I的一些这样的实施方案中, $R^{y2}$ 是氟或溴。在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是 $-OR'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{y2}$ 是 $-OCH_3$ 。

[0172] 在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $-R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是H。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-R'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些这样的实施方案中, $-R'$ 是 $CH_3$ 。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $CH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是卤素。在式I的一些这样的实施方案中, $R^{y3}$ 是氯或溴。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-OR'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-OCH_3$ 。

[0173] 在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中,各 $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-NH_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-N(R')_2$ ,其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些这样的实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-N(R')_2$ ,其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-NHCH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-N(R')C(O)N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中,各 $R'$ 独立地选自H和 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,其中各 $R'$ 独立地选自H和 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{y3}$ 是 $-NHC(O)NHCH_3$ 。

[0174] 如上文对式I一般性地定义,当 a 是双键时 $Z^1$ 选自N和 $C-R^{z1}$ ,或当 a 是单键时 $Z^1$ 是 $CH(R^{z1})$ 或 $C(R^{z1})_2$ 。在式I的一些实施方案中, a 是双键且 $Z^1$ 是N。在式I的一些实施方案中, a 是双键且 $Z^1$ 是 $C-R^{z1}$ 。在式I的一些实施方案中, a 是单键且 $Z^1$ 是 $CH(R^{z1})$ 。在式I的一些实施方案中, a 是单键且 $Z^1$ 是 $C(R^{z1})_2$ 。

[0175] 如上文对式I一般性地定义, $R^{z1}$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)OR'$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SF_5$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')C(O)R'$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-N(R^I)SO_2R'$ 和 $-SO_2N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是H。

[0176] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是卤素。在式I的一些这样的实施方案中, $R^{z1}$ 是溴。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是碘。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是氯。

[0177] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-NO_2$ 。

[0178] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-CF_3$ 。



[0179] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(O)R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(O)CH_3$ 。

[0180] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(O)OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 选自H和 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(O)OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(O)OCH_3$ 。

[0181] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中,各 $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-NH_2$ 。

[0182] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-R'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是异丙基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是环丙基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-R'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 炔基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C\equiv CH$ 。

[0183] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-OR$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-OCH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-OCH(CH_3)_2$ 。

[0184] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-SR'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-SCH_3$ 。

[0185] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-(C_{1-6}亚烷基)OR'$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-CH_2OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-CH_2OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-C(CH_3)_2OH$ 。

[0186] 在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-(C_{1-6}亚烷基)N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-CH_2N(R')_2$ 。在式I的一些这样的实施方案中,各 $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z1}$ 是 $-CH_2NH_2$ 。

[0187] 如上文对式I一般性地定义, $Z^2$ 选自N和 $C-R^{z2}$ 。在式I的一些实施方案中, $Z^2$ 是N。在式I的一些实施方案中, $Z^2$ 是 $C-R^{z2}$ 。

[0188] 如上文对式I一般性地定义, $R^{z2}$ 选自卤素、 $-CN$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 和 $-N(R')_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-R'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在一些实施方案中, $R^{z2}$ 是H。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-R'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-CH_3$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是环丙基。

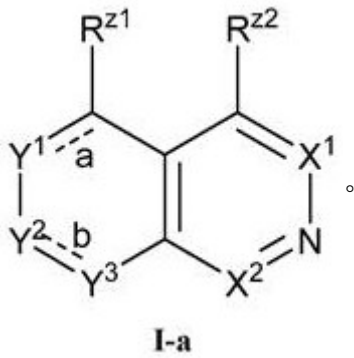
[0189] 在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是卤素。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是溴。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是碘。

[0190] 在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-OR'$ 。在式I的一些这样的实施方案中, $R'$ 是H。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-OH$ 。在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-OR'$ ,其中 $R'$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。相应地,在式I的一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-OCH_3$ 。

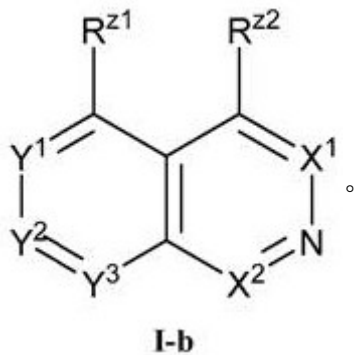
[0191] 在一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-N(R')_2$ 。在一些这样的实施方案中,各 $R'$ 是H。相应地,在一些实施方案中, $R^{z2}$ 是 $-NH_2$ 。

[0192] 如上文对式I一般性地定义,各 $R'$ 独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基,其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基各自任选被卤素取代;或 $R'$ 的两例,与它们连向的氮原子一起,形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

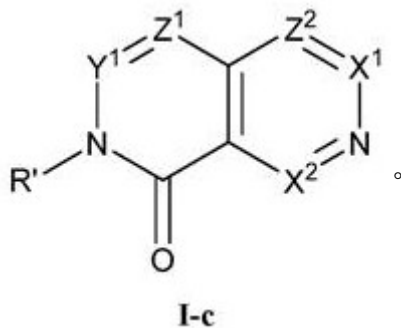
[0193] 在式I的一些实施方案中, $Z^1$ 是 $C-R^{z1}$ 且 $Z^2$ 是 $C-R^{z2}$ 。相应地,本公开提供式I-a的化合物或其可药用盐:



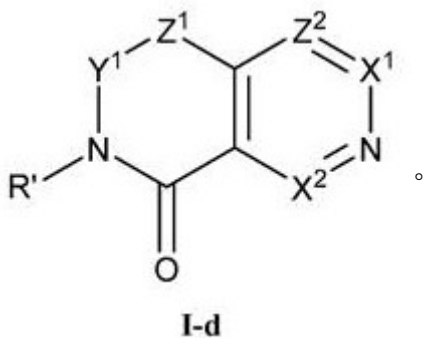
[0194] 在式I的一些实施方案中， $Z^1$ 是C-R<sup>z1</sup>， $Z^2$ 是C-R<sup>z2</sup>，且 a 和 b 各自是双键。相应地，在式I的一些实施方案中，SARM1抑制剂是式I-b的化合物或其可药用盐：



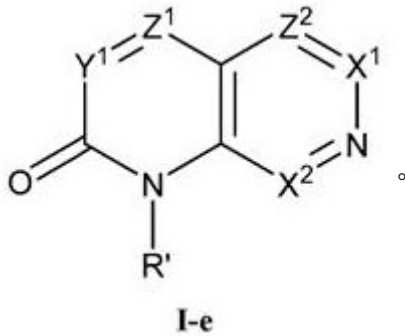
[0195] 在式I的一些实施方案中，a 是双键，b 是单键， $Y^2$ 是N-R'，且 $Y^3$ 是C(O)。相应地，在式I的一些实施方案中，SARM1抑制剂是式I-c的化合物或其可药用盐：



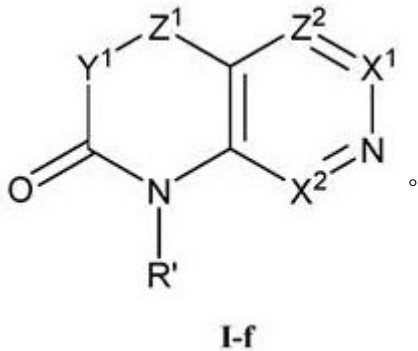
[0196] 在式I的一些实施方案中，a 是单键， $Y^2$ 是N-R'，且 $Y^3$ 是C(O)。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-d的化合物或其可药用盐：



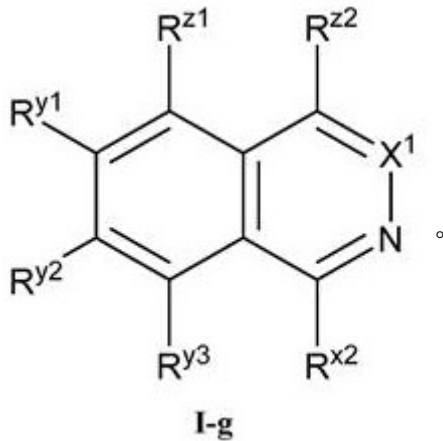
[0197] 在式I的一些实施方案中，a是双键， $Y^2$ 是C(O)，且 $Y^3$ 是N-R'。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-e的化合物或其可药用盐：



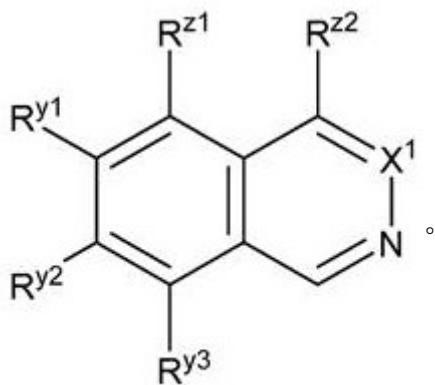
[0198] 在式I的一些实施方案中，a是单键， $Y^2$ 是C(O)，且 $Y^3$ 是N-R'。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-f的化合物或其可药用盐：



[0199] 在式I的一些实施方案中， $X^2$ 是C-R<sup>x2</sup>， $Y^1$ 是C-R<sup>y1</sup>， $Y^2$ 是C-R<sup>y2</sup>，且 $Y^3$ 是C-R<sup>y3</sup>。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-g的化合物或其可药用盐：

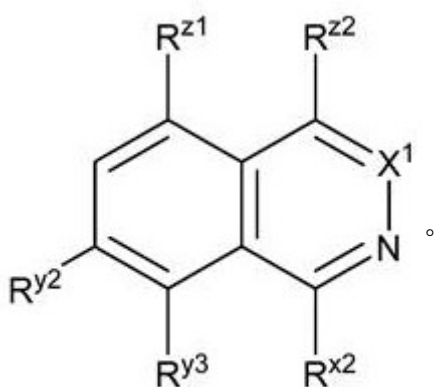


[0200] 在式I的一些实施方案中， $R^{x2}$ 是H。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-h的化合物或其可药用盐：



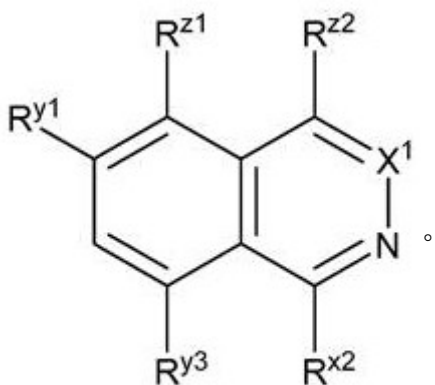
I-h

[0201] 在式I的一些实施方案中，R<sup>y1</sup>是H。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-i的化合物或其可药用盐：



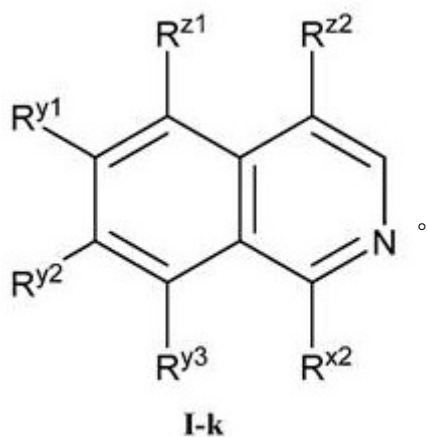
I-i

[0202] 在式I的一些实施方案中，R<sup>y2</sup>是H。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-j的化合物或其可药用盐：

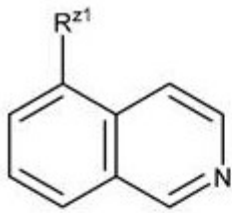
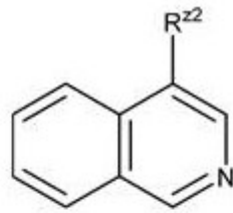
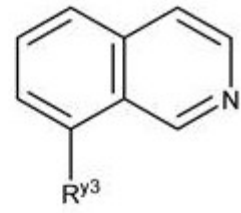
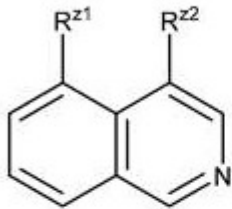
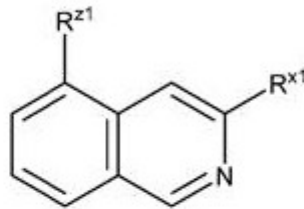
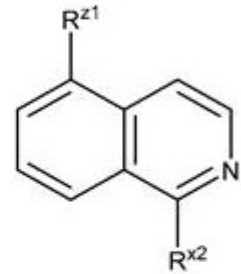
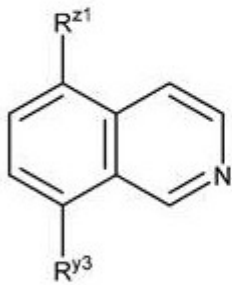
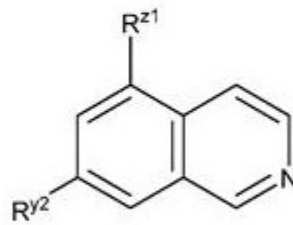
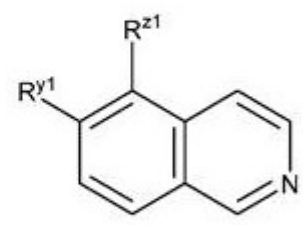
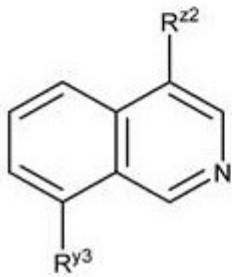
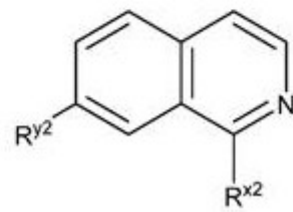
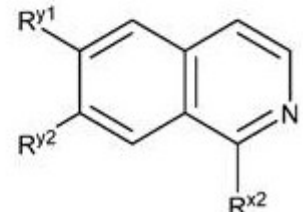


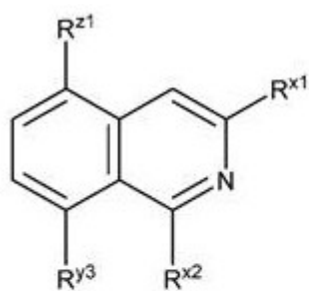
I-j

[0203] 在式I的一些实施方案中，R<sup>x1</sup>是H。相应地，在式I的一些实施方案中，本公开提供式I-k的化合物或其可药用盐：

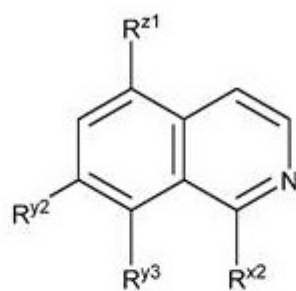


[0204] 在式I的一些实施方案中,本公开提供式I-b-i、I-b-ii、I-b-iii、I-b-iv、I-b-v、I-b-vi、I-b-vii、I-b-viii、I-b-ix、I-b-x、I-b-xi、I-b-xii、I-b-xiii、I-b-xiv、I-b-xv、I-b-xvi和I-b-xvii任一项的化合物:

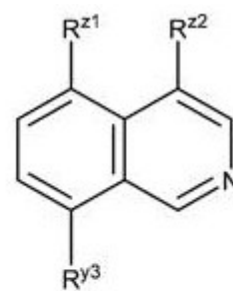
**I-b-i****I-b-ii****I-b-iii****I-b-iv****I-b-v****I-b-vi****I-b-vii****I-b-viii****I-b-ix****I-b-x****I-b-xi****I-b-xii**



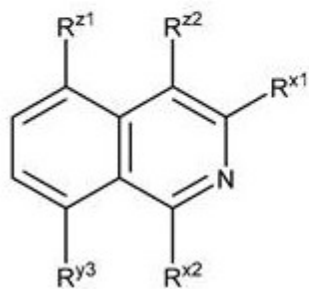
I-b-xiii



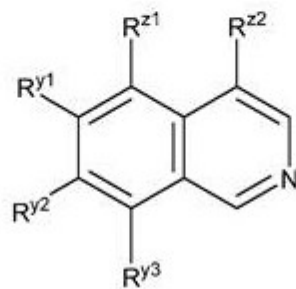
I-b-xiv



I-b-xv



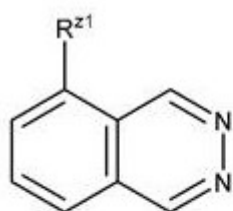
I-b-xvi



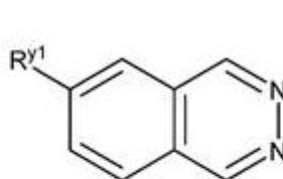
I-b-xvii

或其可药用盐,其中 $R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{y1}$ 、 $R^{y2}$ 、 $R^{y3}$ 、 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 各自如上文对式I定义和如本文中描述。

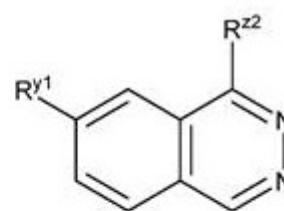
[0205] 在式I的一些实施方案中,本公开提供式I-b-xviii、I-b-xix、I-b-xx、I-b-xxi、I-b-xxii、I-b-xxiii、I-b-xxiv、I-b-xxv和I-b-xxvi任一项的化合物:



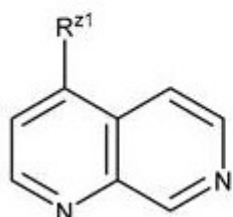
I-b-xviii



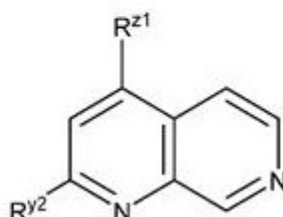
I-b-xix



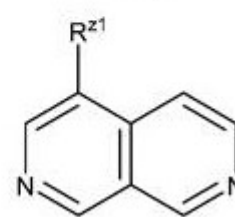
I-b-xx



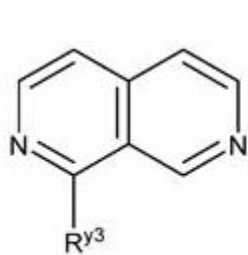
I-b-xxi



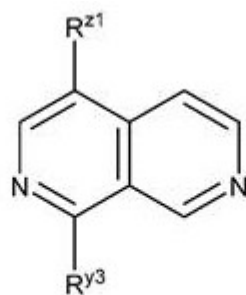
I-b-xxii



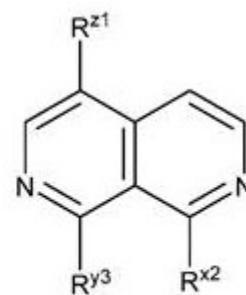
I-b-xxiii



I-b-xxiv



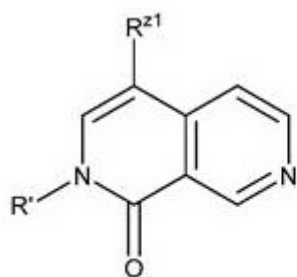
I-b-xxv



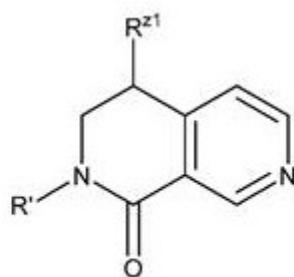
I-b-xxvi

或其可药用盐,其中 $R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{y1}$ 、 $R^{y2}$ 、 $R^{y3}$ 、 $R^{z1}$ 和 $R^{z2}$ 各自如上文对式I定义和如本文中描述。

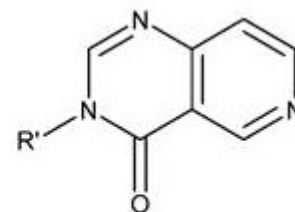
[0206] 在式I的一些实施方案中,本公开提供式I-a-i、I-a-ii和I-a-iii任一项的化合物或其可药用盐:



I-a-i



I-a-ii



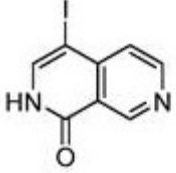
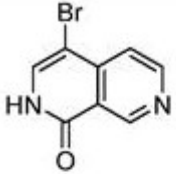
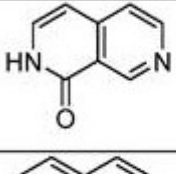
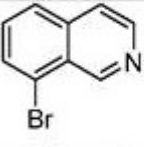
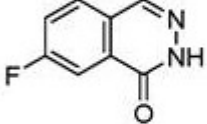
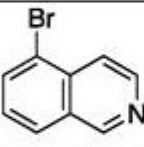
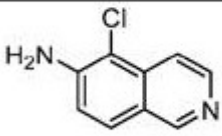
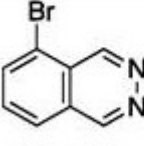
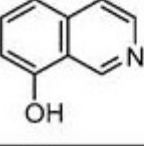
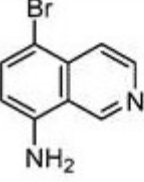
I-a-iii

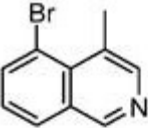
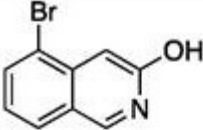
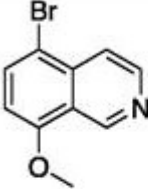
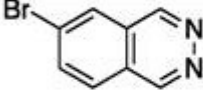
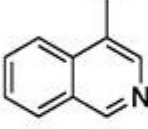
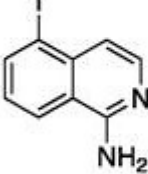
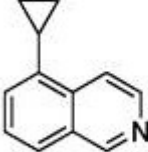
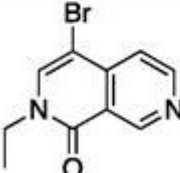
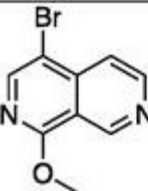
其中 $R^{z1}$ 和 $R'$ 各自如上文定义和如本文中描述。

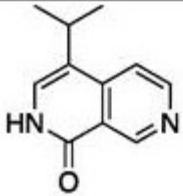
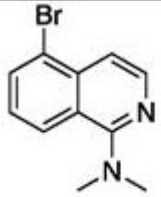
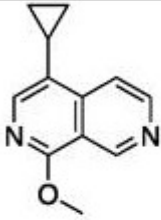
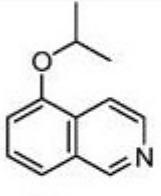
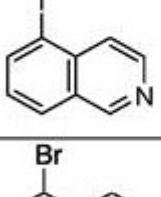
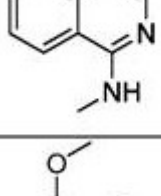
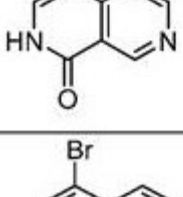
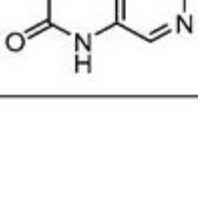
[0207] 在一些实施方案中,式I的化合物选自:

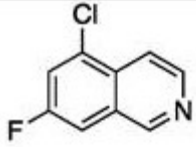
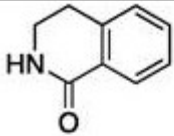
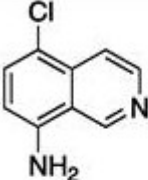
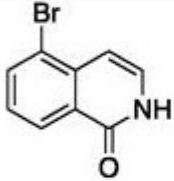
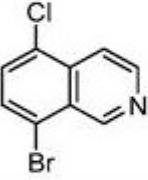
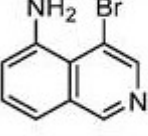
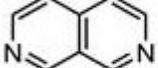
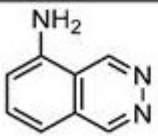
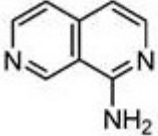
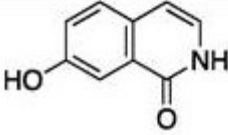
| 实施例 | 结构 |
|-----|----|
| I-1 |    |
| I-2 |    |

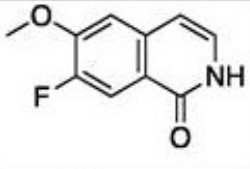
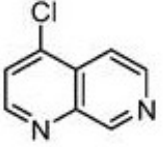
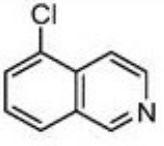
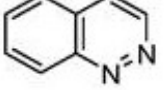
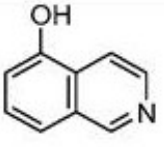
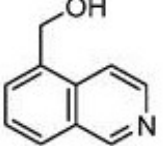
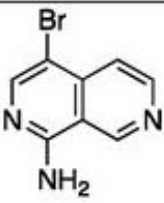
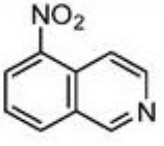
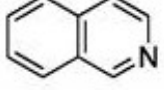
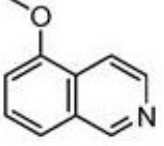


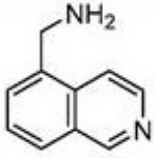
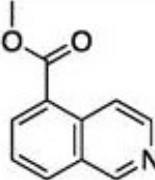
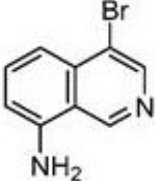
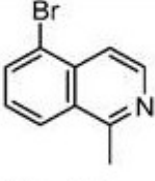
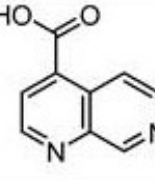
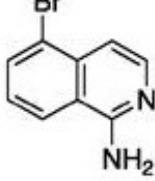
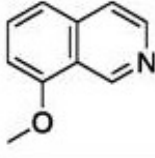
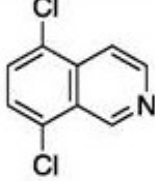
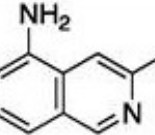
|      |   |
|------|---|
| I-3  |    |
| I-4  |    |
| I-5  |    |
| I-6  |    |
| I-7  |   |
| I-8  |  |
| I-9  |  |
| I-10 |  |
| I-11 |  |
| I-12 |  |

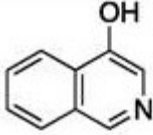
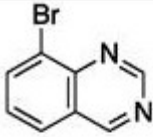
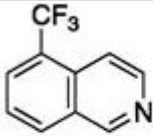
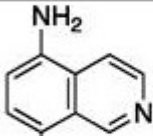
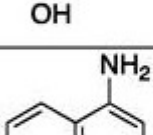
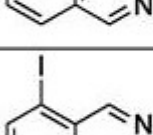
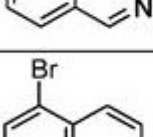
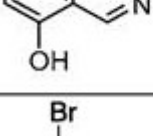
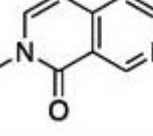
|      |   |
|------|---|
| I-13 |  <chem>Cc1nc2ccccc2n1Br</chem>             |
| I-14 |  <chem>Oc1nc2ccccc2n1Br</chem>             |
| I-15 |  <chem>COc1cc2ccccc2n1Br</chem>            |
| I-16 |  <chem>Brc1ccc2ncnc2n1</chem>              |
| I-17 |  <chem>Cc1nc2ccccc2n1</chem>               |
| I-18 |  <chem>Nc1nc2ccccc2n1I</chem>             |
| I-19 |  <chem>C1CC1Cc2nc3ccccc3n2</chem>        |
| I-20 |  <chem>CCN(C(=O)c1nc2ccccc2n1Br)C</chem> |
| I-21 |  <chem>COc1nc2cc3ccccc3n2n1Br</chem>     |

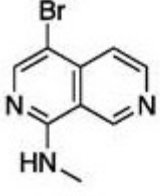
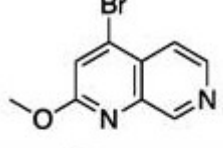
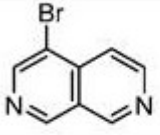
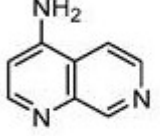
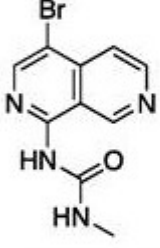
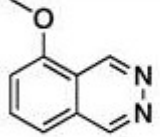
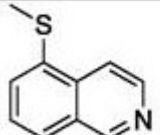
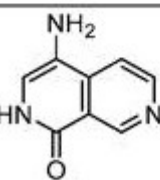
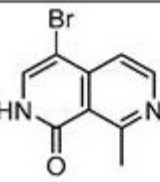
|      |   |
|------|---|
| I-22 |    |
| I-23 |    |
| I-24 |    |
| I-25 |   |
| I-26 |  |
| I-27 |  |
| I-28 |  |
| I-29 |  |

|      |  |
|------|--|
| I-30 |  <chem>Fc1cc(Cl)c2cncc12</chem>       |
| I-31 |  <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2CC1</chem>     |
| I-32 |  <chem>Nc1cc(Cl)c2cncc12</chem>       |
| I-33 |  <chem>O=C1NC2=CC=C(Br)C=C2CC1</chem> |
| I-34 |  <chem>Clc1cc(Br)c2cncc12</chem>     |
| I-35 |  <chem>Nc1cc(Br)c2cncc12</chem>     |
| I-36 |  <chem>C1=CN=C2C=CC=NC2=N1</chem>   |
| I-37 |  <chem>Nc1ccc2ncncc2c1=O</chem>     |
| I-38 |  <chem>Nc1cc(N)c2cncc12</chem>      |
| I-39 |  <chem>Oc1ccc2ncncc2c1=O</chem>     |

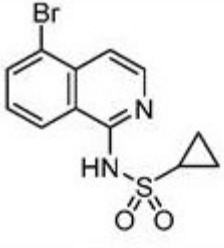
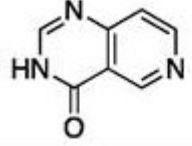
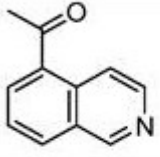
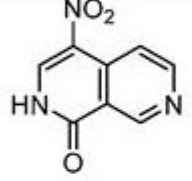
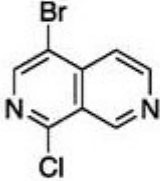
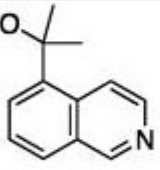
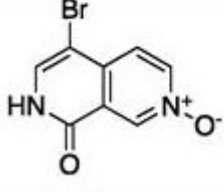
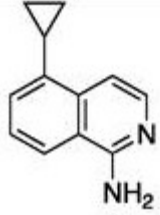
|      |   |
|------|---|
| I-40 |    |
| I-41 |    |
| I-42 |    |
| I-43 |    |
| I-44 |    |
| I-45 |   |
| I-46 |  |
| I-47 |  |
| I-48 |  |
| I-49 |  |

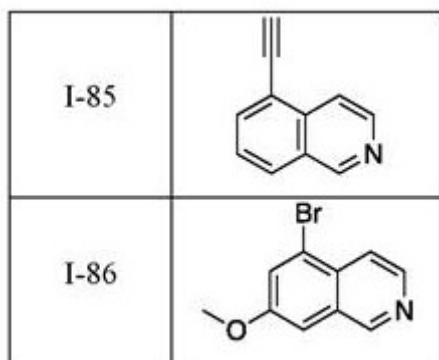
|      |   |
|------|---|
| I-50 |    |
| I-51 |    |
| I-52 |    |
| I-53 |    |
| I-54 |   |
| I-55 |  |
| I-56 |  |
| I-57 |  |
| I-58 |  |

|      |   |
|------|---|
| I-59 |  <chem>Oc1cccnc2ccccc12</chem>         |
| I-60 |  <chem>Brc1cccnc2ccccc12</chem>        |
| I-61 |  <chem>FC(F)(F)c1cccnc2ccccc12</chem>  |
| I-62 |  <chem>Nc1ccc(O)c2ncncc12</chem>       |
| I-63 |  <chem>Nc1cccnc2ccccc12</chem>         |
| I-64 |  <chem>Ic1cccnc2ccccc12</chem>        |
| I-65 |  <chem>Brc1ccc(O)c2ncncc12</chem>    |
| I-66 |  <chem>CN1C(=O)c2ccc(Br)nc2N1</chem> |
| I-67 |  <chem>Brc1nc2ccncc2n1</chem>        |

|      |   |
|------|---|
| I-68 |    |
| I-69 |    |
| I-70 |    |
| I-71 |    |
| I-72 |   |
| I-73 |  |
| I-74 |  |
| I-75 |  |
| I-76 |  |

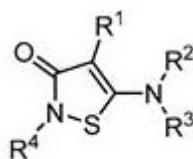


|      |   |
|------|---|
| I-77 |    |
| I-78 |    |
| I-79 |    |
| I-80 |    |
| I-81 |   |
| I-82 |  |
| I-83 |  |
| I-84 |  |



或其可药用盐。

[0208] 在一些实施方案中, SARM1抑制剂是式II的化合物:



II

或其可药用盐, 其中

$R^1$ 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}'')$  $_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$ ;

$R^2$ 是 $-\text{R}''$ ;

$R^3$ 是 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{Cy}$ , 或:

$R^2$ 和 $R^3$ , 与它们连向的氮原子一起, 形成稠合到Cy的4-至7-元饱和或部分不饱和的环或被-Cy取代的4-至7-元饱和或部分不饱和的环;

Cy选自苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-至6-元杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-至10-元双环杂芳基环和8-至10-元双环芳基环, 其中各苯基、杂芳基和芳基环被0-4个 $\text{R}^x$ 取代;

各 $\text{R}^x$ 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')$  $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')$  $_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')$  $\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')$  $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 和任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基团;

$R^4$ 是 $-\text{R}''$ ;

各 $\text{R}''$ 独立地为氢或任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基团, 或:

$\text{R}''$ 的两例, 与它们连向的原子一起, 形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

[0209] 如上文对式II一般性地定义,  $R^1$ 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}'')$  $_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')$  $_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ 。在式II的一些这样的实施方案中, 各 $\text{R}''$ 独立地选自氢和 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ , 其中各 $\text{R}''$ 独立地选自氢和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CON}(\text{R}'')$  $_2$ , 其中各 $\text{R}''$ 独立地选自氢和 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CONH}_2$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $\text{R}''$ 选自氢和 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$ , 其中 $\text{R}''$ 选自氢和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CO}_2\text{R}''$ , 其中 $\text{R}''$ 选自氢和 $-\text{CH}_3$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{NO}_2$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 。在式II的一些

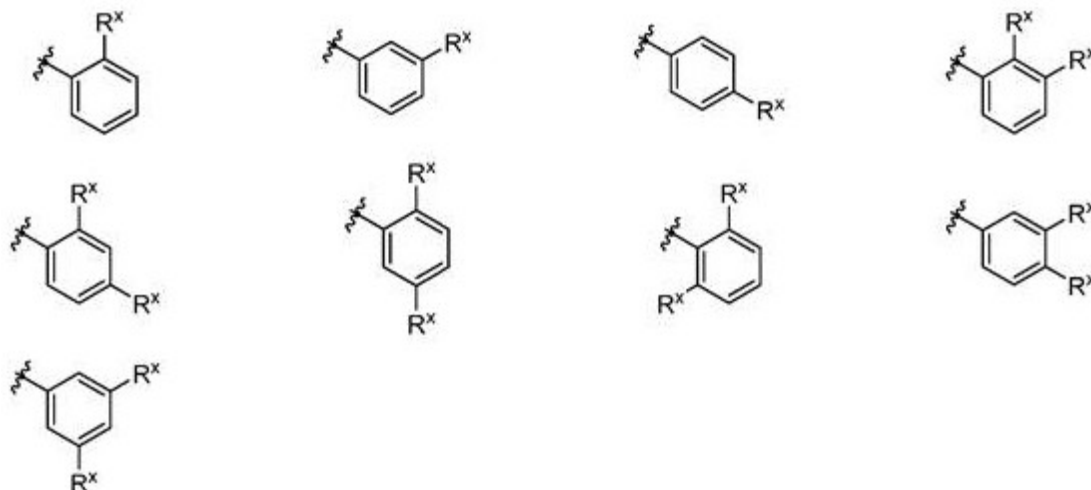
实施方案中,  $R^1$  是  $-S(O)_2N(R'')_2$ 。

[0210] 如上文对式II一般性地定义,  $R^2$  是  $-R''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $-R''$  是氢。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^2$  是  $-H$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^2$  是  $-R''$ , 其中  $-R''$  是任选取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^2$  是  $-R''$ , 其中  $-R''$  是  $C_{1-6}$  脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^2$  是  $-C_{1-6}$  烷基。在式II的一些这样的实施方案中,  $R^2$  是  $-CH_3$ 。

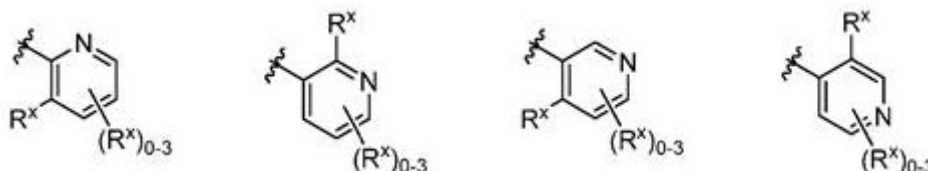
[0211] 如上文对式II一般性地定义,  $R^3$  是  $-(CH_2)_{0-2}Cy$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^3$  是  $-Cy$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^3$  是  $-CH_2-Cy$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^3$  是  $-(CH_2)_2-Cy$ 。

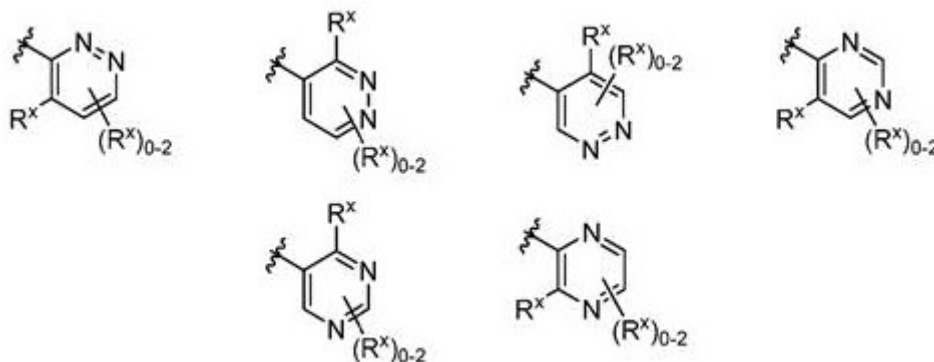
[0212] 如上文对式II一般性地定义,  $Cy$  选自苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-至6-元杂芳基环、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-至10-元双环杂芳基环和8-至10-元双环芳基环, 其中各苯基、杂芳基和芳基环被0-4个  $R^x$  取代。

[0213] 在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是苯基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是被1个  $R^x$  取代的苯基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是被2个  $R^x$  取代的苯基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  选自



[0214] 在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-至6-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是具有1-3个氮原子的6-元杂芳基环。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是具有1-2个氮原子的6-元杂芳基环。在式II的一些这样的实施方案中,  $Cy$  被1个  $R^x$  取代。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是吡啶基。在式II的一些这样的实施方案中,  $Cy$  是嘧啶-2-基、嘧啶-3-基或嘧啶-4-基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是哒嗪基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是吡嗪基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  是咪唑基。在式II的一些实施方案中,  $Cy$  选自:

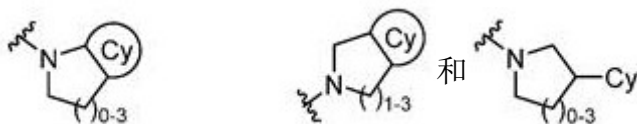




[0215] 在式II的一些实施方案中,Cy是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-至10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是具有1-3个氮原子的8-至10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是具有1-3个氮原子的10-元双环杂芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是具有1个氮原子的10-元双环杂芳基环。在式II的一些这样的实施方案中,Cy被1个 $R^x$ 取代。在式II的一些实施方案中,Cy是喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基或喹啉-8-基。

[0216] 在式II的一些实施方案中,Cy是8-至10-元双环芳基环。在式II的一些实施方案中,Cy是10-元双环芳基环。在式II的一些这样的实施方案中,Cy被1个 $R^x$ 取代。在一些实施方案中,Cy是萘-1-基。在式II的一些实施方案中,Cy是萘-2-基。

[0217] 在式II的一些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ ,与它们连向的氮原子一起,形成稠合到Cy的4-至7-元饱和或部分不饱和的环或被-Cy取代的4-至7-元饱和或部分不饱和的环。在式II的一些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ ,与它们连向的氮原子一起,形成选自以下的环:



其中Cy被0-4个 $R^x$ 取代。

[0218] 如上文对式II一般性地定义,各 $R^x$ 独立地选自卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR''、-SR''、-N(R'')<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R''、-SO<sub>2</sub>N(R'')<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R''、-CON(R'')<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R''和-N(R'')C(O)R'',或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。

[0219] 在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是卤素。在式II的一些这样的实施方案中, $R^x$ 是氟。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是氯。

[0220] 在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是任选取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是任选取代的-C<sub>1-6</sub>烷基。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是任选被卤素取代的-C<sub>1-6</sub>烷基。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是任选取代的-CH<sub>3</sub>。在式II的一些这样的实施方案中, $R^x$ 是-CF<sub>3</sub>。

[0221] 在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-C<sub>1-6</sub>烷基。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-CH<sub>3</sub>。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0222] 在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-OR''。在式II的一些这样的实施方案中,R''是C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-OR'',其中R''是C<sub>1-6</sub>烷基。在式II的一些实施方案中, $R^x$ 是-OCH<sub>3</sub>。

[0223] 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-OR''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-OR''$ , 其中 $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-OR''$ , 其中 $R''$ 是任选取代的 $-CH_3$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-OR''$ , 其中 $R''$ 是 $-CF_3$ 。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-OCF_3$ 。

[0224] 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SO_2R''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SO_2R''$ , 其中 $R''$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SO_2R''$ , 其中 $R''$ 是 $-CH_3$ 。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SO_2CH_3$ 。

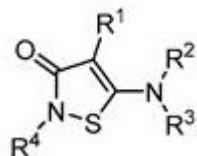
[0225] 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SR''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SR''$ , 其中 $R''$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SR''$ , 其中 $R''$ 是 $-CH_3$ 。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^x$ 是 $-SCH_3$ 。

[0226] 如上文对式II一般性地定义,  $R^4$ 是 $-R''$ 。在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-R''$ 。在式II的一些这样的实施方案中,  $-R''$ 是氢。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是氢。在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-R''$ , 其中 $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-R''$ , 其中 $R''$ 是 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-R''$ , 其中 $R''$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-R''$ , 其中 $R''$ 是 $CH_3$ 。相应地, 在式II的一些实施方案中,  $R^4$ 是 $-CH_3$ 。

[0227] 如上文对式II一般性地定义, 各 $R''$ 独立地为氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团; 或 $R''$ 的两例, 与它们连向的原子一起, 形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

[0228] 在式II的一些实施方案中,  $R''$ 是氢。在式II的一些实施方案中,  $R''$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式II的一些这样的实施方案中,  $R''$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中,  $R''$ 是 $-CH_3$ 。

[0229] 要认识到, 具有以下结构的式II的化合物

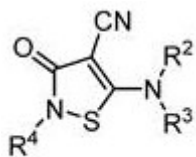


当 $R^4$ 是H时可以两种互变异构形式存在:



[0230] 相应地, 要认识到, 其中 $R^4$ 是H的式II的化合物可以任一互变异构形式绘制。

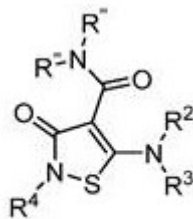
[0231] 在式II的一些实施方案中,  $R^1$ 是 $-CN$ 。相应地, 在式II的一些实施方案中, SARM1抑制剂是式II-a的化合物:



II-a

或其可药用盐,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自如上文定义和如本文中描述。

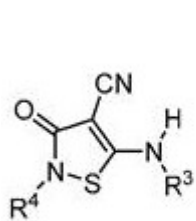
[0232] 在式II的一些实施方案中, $R^1$ 是 $-\text{CON}(R'')$ 。 $R^1$ 相应地,在式II的一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-b的化合物:



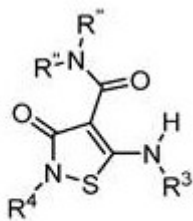
II-b

或其可药用盐,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R''$ 各自如上文定义和如本文中描述。

[0233] 在式II-a或II-b的一些实施方案中, $R^2$ 是H。相应地,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-a-i或II-a-ii的化合物:



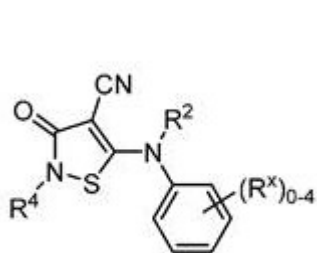
II-a-i



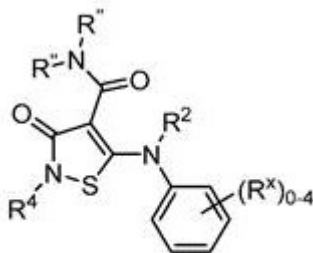
II-a-ii

或其可药用盐,其中 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R''$ 各自如上文定义和如本文中描述。

[0234] 在式II-a或II-b的一些实施方案中, $R^3$ 是-Cy,其中-Cy是苯基。相应地,在一些实施方案中,SARM1抑制剂是式II-b-i或II-b-ii的化合物:



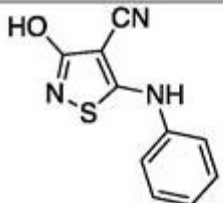
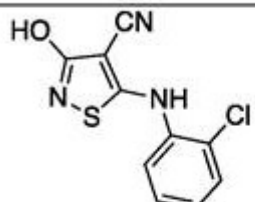
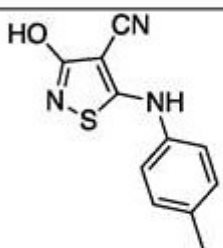
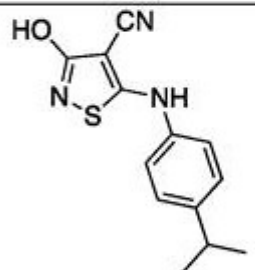
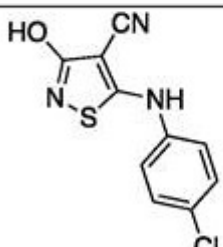
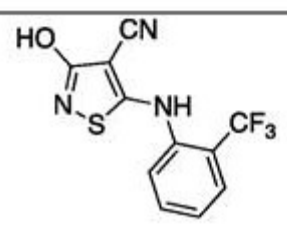
II-b-i

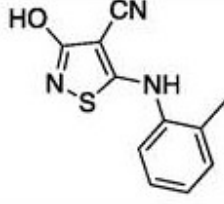
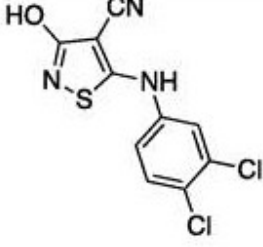
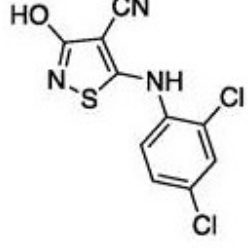
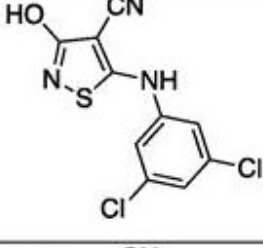
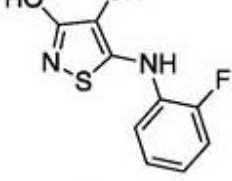
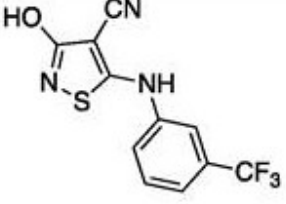


II-b-ii

或其可药用盐,其中 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R''$ 和 $R^x$ 各自如上文定义和如本文中描述。

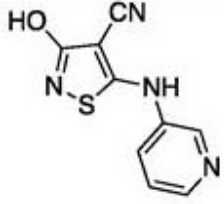
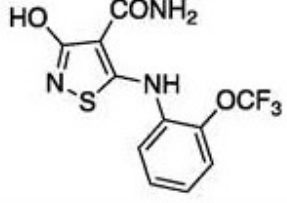
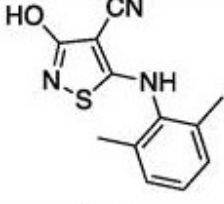
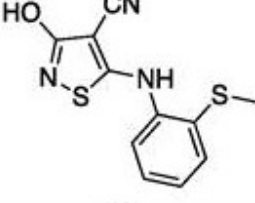
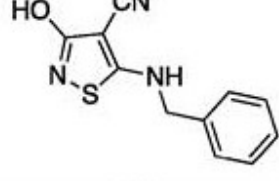
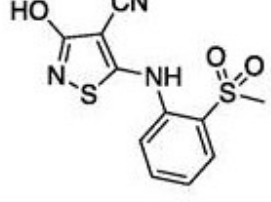
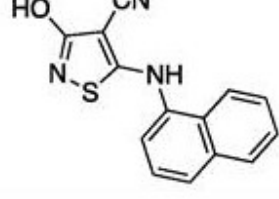
[0235] 在一些实施方案中,式II的化合物选自:

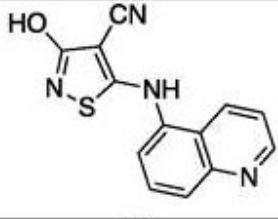
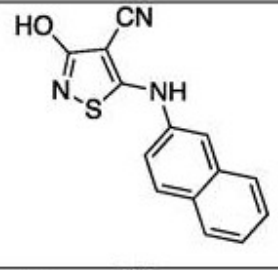
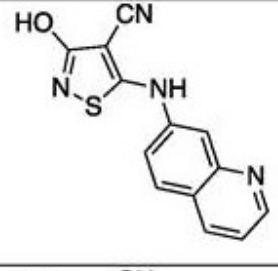
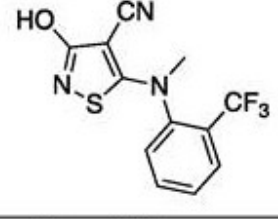
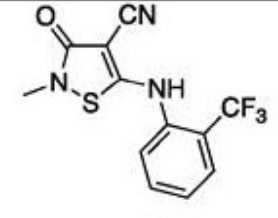
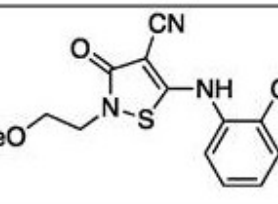
| 实施例  | 结构  |
|------|---|
| II-1 |    |
| II-2 |    |
| II-3 |    |
| II-4 |   |
| II-5 |  |
| II-6 |  |

|       |  |
|-------|--|
| II-7  |  <chem>Cc1cccc(Nc2c(C#N)c(O)n2)c1</chem>          |
| II-8  |  <chem>Clc1ccc(Nc2c(C#N)c(O)n2)cc1Cl</chem>       |
| II-9  |  <chem>Clc1cc(Nc2c(C#N)c(O)n2)ccc1Cl</chem>       |
| II-10 |  <chem>Clc1cc(Nc2c(C#N)c(O)n2)cc(Cl)c1</chem>    |
| II-11 |  <chem>Fc1ccccc1Nc2c(C#N)c(O)n2</chem>          |
| II-12 |  <chem>C(F)(F)Fc1cccc(Nc2c(C#N)c(O)n2)c1</chem> |



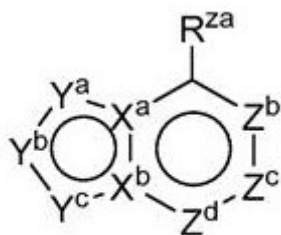
|       |   |
|-------|---|
| II-13 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>  |
| II-14 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2ccccc2OC</chem>          |
| II-15 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2ccccc2OC(F)(F)F</chem>   |
| II-16 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2c(Cl)cccc2Cl</chem>      |
| II-17 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem>    |
| II-18 | <chem>Oc1nc(C(=O)N)s1Nc2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem> |
| II-19 | <chem>Oc1nc(C#N)s1Nc2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>    |

|       |   |
|-------|---|
| II-20 |    |
| II-21 |    |
| II-22 |    |
| II-23 |   |
| II-24 |  |
| II-25 |  |
| II-26 |  |

|       |   |
|-------|---|
| II-27 |    |
| II-28 |    |
| II-29 |    |
| II-30 |   |
| II-31 |  |
| II-32 |  |

[0236] 在一些实施方案中，一种或多种式II的化合物共价抑制SARM1。在一些实施方案中，一种或多种式II的化合物共价修饰SARM1的半胱氨酸残基。在一些实施方案中，一种或多种式II的化合物共价修饰SARM1的Cys635。在一些实施方案中，一种或多种式II的化合物共价修饰SARM1的Cys629。在一些实施方案中，一种或多种式II的化合物共价修饰SARM1的Cys649。

[0237] 在一些实施方案中，SARM1抑制剂是式III的化合物：



III

或其可药用盐,其中:

$X^a$ 和 $X^b$ 之一选自C和N且另一个是C;

$Y^a$ 选自N、 $N-R^\dagger$ 和 $C-R^{ya}$ ;

$Y^b$ 选自N和 $C-R^{yb}$ ;

$Y^c$ 选自N、 $N-R^\dagger$ 、O、S和 $S(O)_2$ ;

$Z^b$ 选自N和 $C-R^{zb}$ ;

$Z^c$ 选自N和 $C-R^{zc}$ ;

$Z^d$ 选自N和 $C-R^{zd}$ ;

各 $R^\dagger$ 独立地选自氢和任选被 $-OR'''$ 、 $-C(O)N(R''')_2$ 或 $-C(O)OR'''$ 取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团;

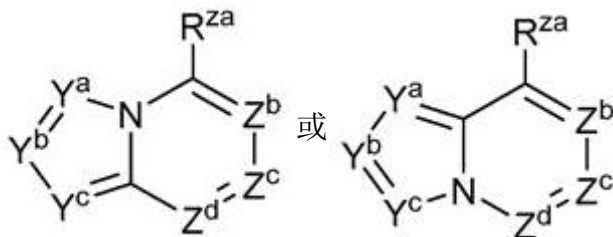
$R^{ya}$ 、 $R^{yb}$ 、 $R^{za}$ 、 $R^{zb}$ 、 $R^{zc}$ 和 $R^{zd}$ 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR'''$ 、 $-C(O)OR'''$ 和任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR'''$ 、 $-N(R''')_2$ 、 $-C(O)OR'''$ 或 $-C(O)N(R''')_2$ 取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团;且

各 $R'''$ 独立地选自氢和 $C_{1-6}$ 脂族基团;

或 $R'''$ 的两例,与它们连向的原子一起,形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。

[0238] 如上文对式III一般性地定义, $X^a$ 和 $X^b$ 之一选自C和N且另一个是C。在式III的一些实施方案中, $X^a$ 是N且 $X^b$ 是C。在式III的一些实施方案中, $X^a$ 是C且 $X^b$ 是N。

[0239] 要认识到,其中 $X^a$ 和 $X^b$ 之一是N的式III的化合物具有结构:



因此要理解的是,由于这样的式III的化合物中的 $Y^a$ 和 $Y^c$ 的化合价,(i)  $Y^a$ 选自N和 $C-R^{ya}$ 和(ii)  $Y^c$ 是N。

[0240] 如上文对式III一般性地定义,各 $R^\dagger$ 独立地选自氢和任选被 $-OR'''$ 、 $-C(O)N(R''')_2$ 或 $-C(O)OR'''$ 取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是氢。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是任选被 $-OR'''$ 、 $-C(O)N(R''')_2$ 或 $-C(O)OR'''$ 取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式III的一些这样的实施方案中, $R^\dagger$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $-CH_3$ 。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $-CH_2CH_3$ 。在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0241] 在式III的一些实施方案中, $R^\dagger$ 是任选被 $-OR'''$ 取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。在式III的一

些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-OR''''$  取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-OR''''$  取代的  $C_{1-4}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-OR''''$  取代的  $C_{1-3}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-OR''''$  取代的  $C_{1-2}$  亚烷基。在一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{1-3}OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{2-3}OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_2OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_3OR''''$ 。

[0242] 在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)OR''''$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)OR''''$  取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)OR''''$  取代的  $C_{1-4}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)OR''''$  取代的  $C_{1-3}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)OR''''$  取代的  $C_{1-2}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{1-3}C(O)OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{2-3}C(O)OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-CH_2C(O)OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_2C(O)OR''''$ 。

[0243] 在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)N(R)_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)N(R'')_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)N(R'')_{2-4}$  取代的  $C_{1-4}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)N(R'')_{2-3}$  取代的  $C_{1-3}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是任选被  $-C(O)N(R'')_{2-2}$  取代的  $C_{1-2}$  亚烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{1-3}C(O)N(R'')_{2-6}$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_{2-3}C(O)N(R'')_{2-6}$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-CH_2C(O)N(R'')_{2-6}$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{\dagger}$  是  $-(CH_2)_2C(O)N(R'')_{2-6}$ 。

[0244] 如上文对式 III 一般性地定义,  $R^{ya}$ 、 $R^{yb}$ 、 $R^{za}$ 、 $R^{zb}$ 、 $R^{zc}$  和  $R^{zd}$  各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-C(O)OR''''$  和任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-N(R'')_{2-6}$ 、 $-C(O)OR''''$  或  $-C(O)N(R'')_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是氢。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-C(O)OR''''$  或任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-N(R'')_{2-6}$ 、 $-C(O)OR''''$  或  $-C(O)N(R'')_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是氢、卤素或  $-OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是卤素。在式 III 的一些这样的实施方案中,  $R^{ya}$  是氯。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是溴。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是碘。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是  $-OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{ya}$  是  $-CN$  或  $-C(O)OR''''$ 。

[0245] 在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是氢。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-C(O)OR''''$  或任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-N(R'')_{2-6}$ 、 $-C(O)OR''''$  或  $-C(O)N(R'')_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是氢、 $-CN$ 、 $-C(O)OR''''$  或  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些这样的实施方案中,  $R^{yb}$  是  $C_{1-6}$  烷基。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是  $-CH_3$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是  $-CN$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是  $-C(O)OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{yb}$  是  $-OR''''$ 。

[0246] 在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是氢。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-C(O)OR''''$  或任选被卤素、 $-CN$ 、 $-OR''''$ 、 $-N(R'')_{2-6}$ 、 $-C(O)OR''''$  或  $-C(O)N(R'')_{2-6}$  取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是氢或卤素。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是卤素。在式 III 的一些这样的实施方案中,  $R^{za}$  是溴。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是  $-OR''''$ 。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{za}$  是  $-CN$  或  $-C(O)OR''''$ 。

[0247] 在式 III 的一些实施方案中,  $R^{zb}$  是氢。在式 III 的一些实施方案中,  $R^{zb}$  是卤素、

CN、-OR<sup>'''</sup>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些这样的实施方案中，R<sup>zb</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是-CH<sub>3</sub>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是-OR<sup>'''</sup>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zb</sup>是-CN或-C(O)OR<sup>'''</sup>。

[0248] 在式III的一些实施方案中，R<sup>zc</sup>是氢。在式III的一些实施方案中，R<sup>zc</sup>是卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zc</sup>是-OR<sup>'''</sup>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zc</sup>是-CN或-C(O)OR<sup>'''</sup>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zc</sup>是任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。

[0249] 在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是氢。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是卤素。在式III的一些这样的实施方案中，R<sup>zd</sup>是氯。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是-OR<sup>'''</sup>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是任选被卤素、-CN、-OR<sup>'''</sup>、-N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>'''</sup>或-C(O)N(R<sup>'''</sup>)<sub>2</sub>取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是-C(O)OR<sup>'''</sup>。在式III的一些实施方案中，R<sup>zd</sup>是-CN。

[0250] 如上文对式III一般性地定义，Y<sup>a</sup>选自N、N-R<sup>†</sup>和C-R<sup>ya</sup>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>a</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Y<sup>a</sup>是N-R<sup>†</sup>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>a</sup>是C-R<sup>ya</sup>。

[0251] 如上文对式III一般性地定义，Y<sup>b</sup>选自N和C-R<sup>yb</sup>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>b</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Y<sup>b</sup>是C-R<sup>yb</sup>。

[0252] 如上文对式III一般性地定义，Y<sup>c</sup>选自N、N-R<sup>†</sup>、O、S和S(O)<sub>2</sub>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>选自N-R<sup>†</sup>、O、S和S(O)<sub>2</sub>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>选自N-R<sup>†</sup>、O和S。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>是N-R<sup>†</sup>。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>是O。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>是S。在式III的一些实施方案中，Y<sup>c</sup>是S(O)<sub>2</sub>。

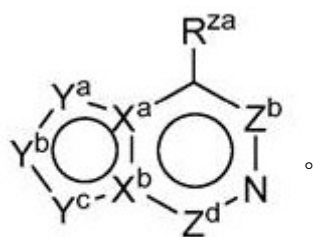
[0253] 如上文对式III一般性地定义，Z<sup>b</sup>选自N和C-R<sup>zb</sup>。在式III的一些实施方案中，Z<sup>b</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Z<sup>b</sup>是C-R<sup>zb</sup>。

[0254] 如上文对式III一般性地定义，Z<sup>c</sup>选自N和C-R<sup>zc</sup>。在式III的一些实施方案中，Z<sup>c</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Z<sup>c</sup>是C-R<sup>zc</sup>。

[0255] 如上文对式III一般性地定义，Z<sup>d</sup>选自N和C-R<sup>zd</sup>。在式III的一些实施方案中，Z<sup>d</sup>是N。在式III的一些实施方案中，Z<sup>d</sup>是C-R<sup>zd</sup>。

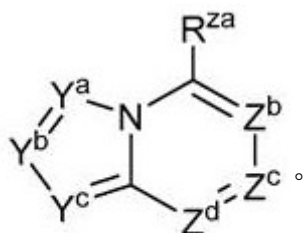
[0256] 如上文对式III一般性地定义，各R<sup>'''</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>脂族基团，或R<sup>'''</sup>的两例，与它们连向的原子一起，形成3-至6-元饱和或部分不饱和的杂环的环。在式III的一些实施方案中，R<sup>'''</sup>是氢。在式III的一些实施方案中，R<sup>'''</sup>是C<sub>1-6</sub>脂族基团。在式III的一些这样的实施方案中，R<sup>'''</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。在式III的一些实施方案中，R<sup>'''</sup>是-CH<sub>3</sub>。在式III的一些实施方案中，R<sup>'''</sup>选自氢和-CH<sub>3</sub>。

[0257] 在式III的一些实施方案中，Z<sup>c</sup>是N。相应地，在一些实施方案中，SARM1抑制剂是式III-a的化合物或其可药用盐：



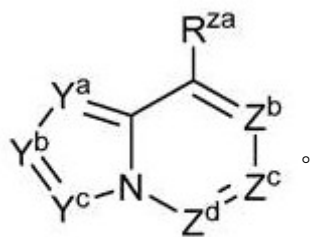
III-a

[0258] 在式III的一些实施方案中, X<sup>a</sup>是N且X<sup>b</sup>是C。相应地, 在一些实施方案中, SARM1抑制剂是式III-b的化合物或其可药用盐:



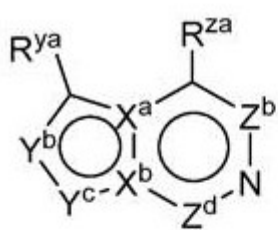
III-b

[0259] 在式III的一些实施方案中, X<sup>a</sup>是C且X<sup>b</sup>是N。相应地, 在一些实施方案中, SARM1抑制剂是式III-c的化合物或其可药用盐:

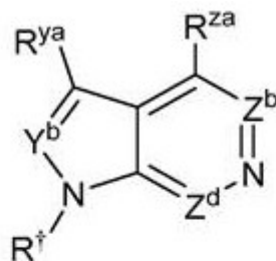


III-c

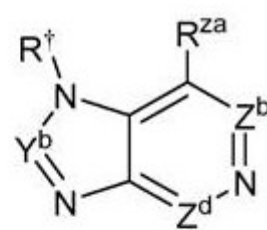
[0260] 在式III的一些实施方案中, SARM1抑制剂是式III-a-i、III-a-ii、III-a-iii、III-a-iv、III-a-v、III-b-i、III-b-ii、III-c-i或III-c-ii任一项的化合物:



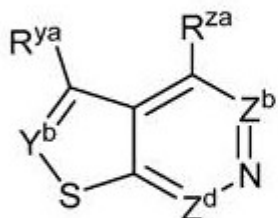
III-a-i



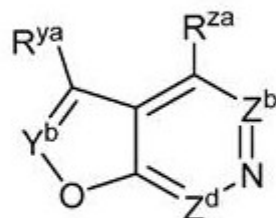
III-a-ii



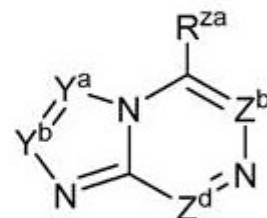
III-a-iii



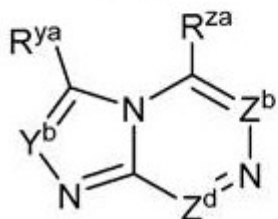
III-a-iv



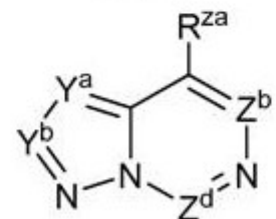
III-a-v



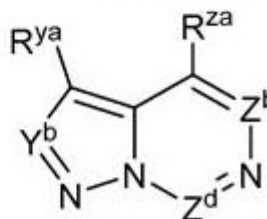
III-b-i



III-b-ii



III-c-i

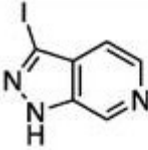
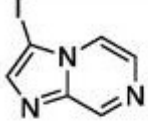
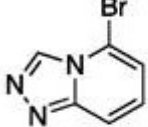
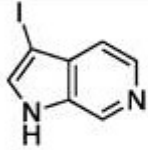
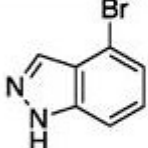
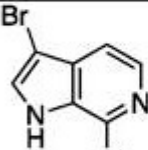
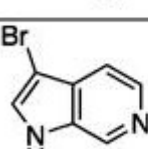
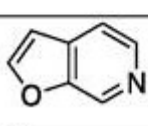
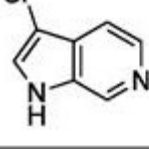


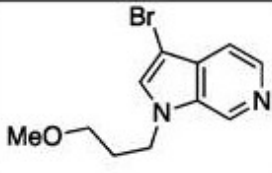
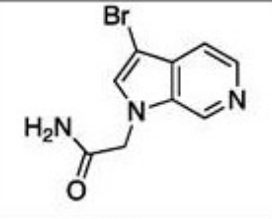
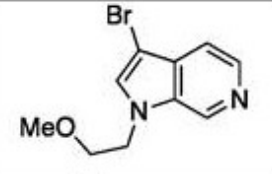
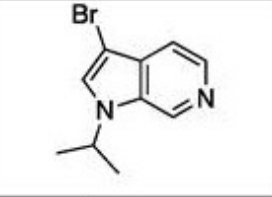
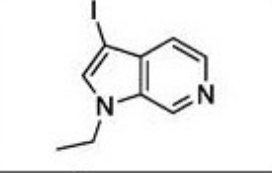
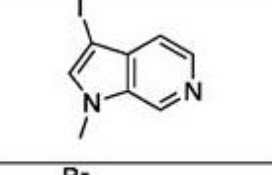
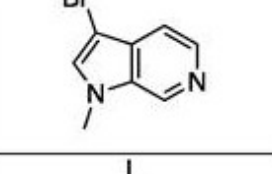
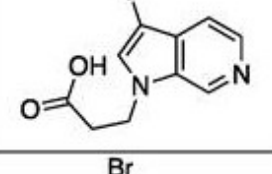
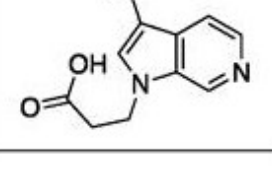
III-c-ii

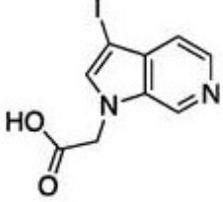
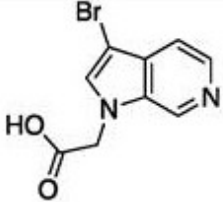
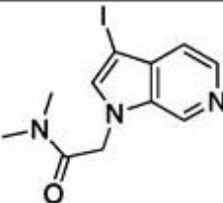
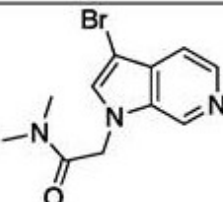
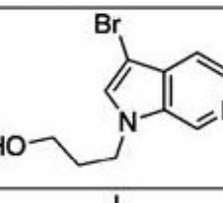
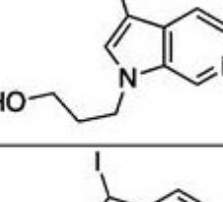
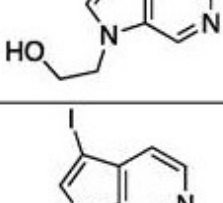
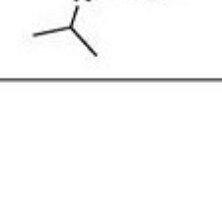
或其可药用盐,其中X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、Y<sup>a</sup>、Y<sup>b</sup>、Y<sup>c</sup>、Z<sup>b</sup>、Z<sup>d</sup>、R<sup>ya</sup>、R<sup>za</sup>和R<sup>†</sup>各自如上文定义和如本文中描述。

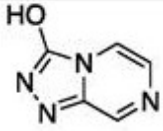
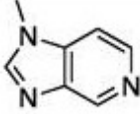
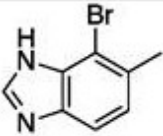
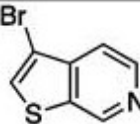
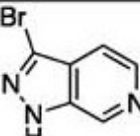
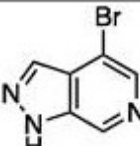
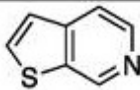
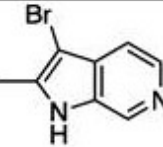
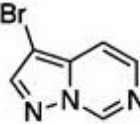
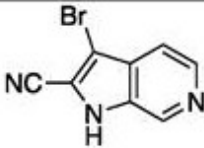
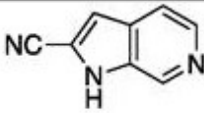
[0261] 在一些实施方案中,式III的化合物选自:



| 实施例   | 结构  |
|-------|---|
| III-1 |    |
| III-2 |    |
| III-3 |    |
| III-4 |    |
| III-5 |   |
| III-6 |  |
| III-7 |  |
| III-8 |  |
| III-9 |  |

|        |   |
|--------|---|
| III-10 |    |
| III-11 |    |
| III-12 |    |
| III-13 |    |
| III-14 |   |
| III-15 |  |
| III-16 |  |
| III-17 |  |
| III-18 |  |

|        |   |
|--------|---|
| III-19 |    |
| III-20 |    |
| III-21 |    |
| III-22 |   |
| III-23 |  |
| III-24 |  |
| III-25 |  |
| III-26 |  |

|        |   |
|--------|---|
| III-27 |    |
| III-28 |    |
| III-29 |    |
| III-30 |    |
| III-31 |    |
| III-32 |   |
| III-33 |  |
| III-34 |  |
| III-35 |  |
| III-36 |  |
| III-37 |  |

|        |  |
|--------|--|
| III-38 |  |
| III-39 |  |
| III-40 |  |
| III-41 |  |
| III-42 |  |
| III-43 |  |
| III-44 |  |

或其可药用盐。

#### [0262] DLK抑制剂

在一些实施方案中,DLK抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

[0263] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是小分子。在一些实施方案中,DLK抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,DLK抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,DLK抑制剂是多肽。在一些实施方案中,DLK抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,DLK抑制剂是核酸。在一些实施方案中,DLK抑制剂是反义寡核苷酸。

[0264] 在一些实施方案中,DLK抑制剂通过降低DLK表达来抑制下游JNK-磷酸化。

[0265] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是CGD-0134 (RG6000)。

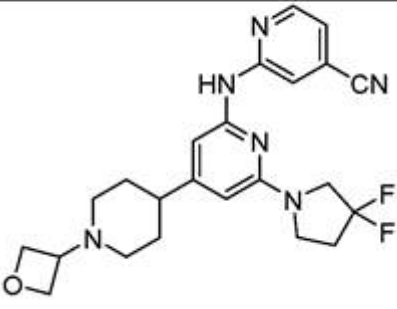
[0266] 在一些实施方案中,DLK抑制剂描述在Patel等人*J Med Chem.* 2015 Jan 8;58(1):401-18中,全文并入本文作为参考。例如,在一些这样的实施方案中,DLK抑制剂是GNE-3511。

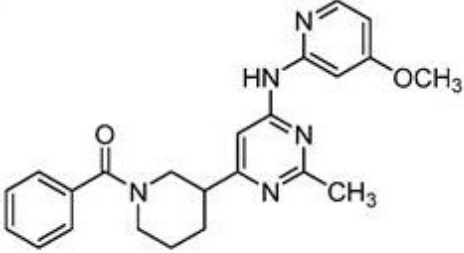
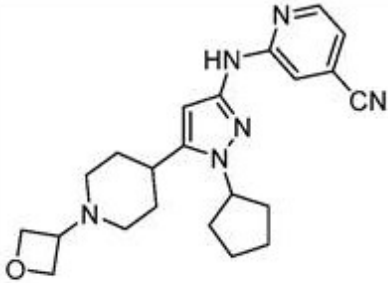
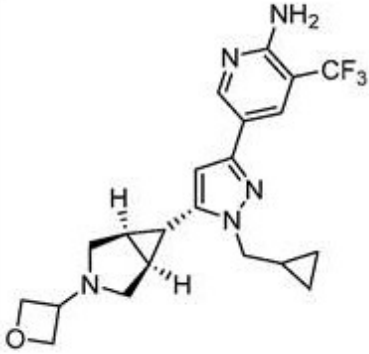
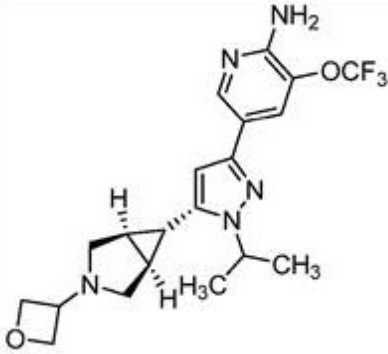
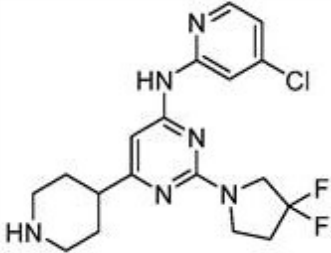
[0267] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是WO 2013/177367中描述的化合物,其全文并入本文作为参考。例如,在一些这样的实施方案中,DLK抑制剂是SR8165。

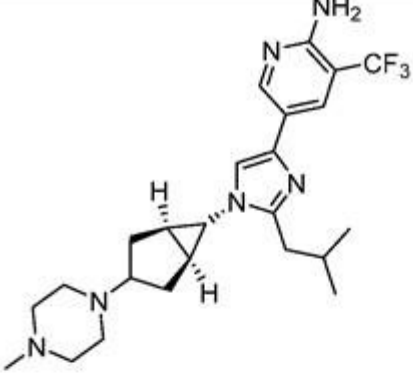
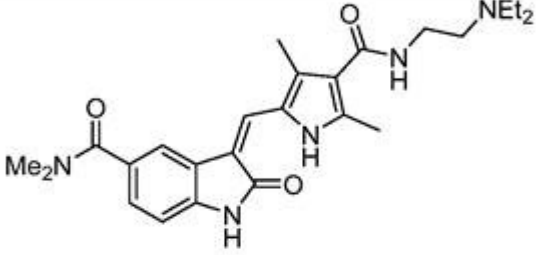
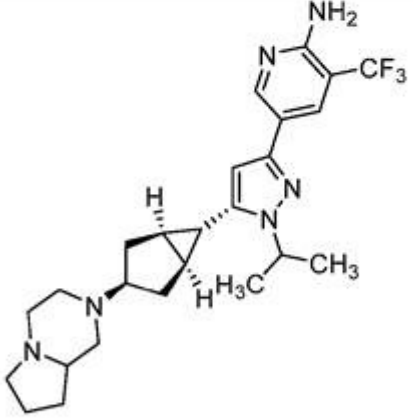
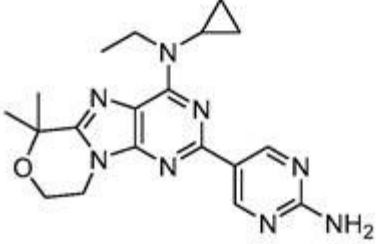
[0268] 在一些实施方案中,DLK抑制剂描述在WO 2005/021729、WO 2009/011546、US 8,754,060、WO 2013/174780、WO 2011/050192、WO 2013/134766、WO 2014/111496、US 2016/0158234、WO 2014/177060、WO 2014/177524、US 2015/0175619、WO 2015/091889、WO 2016/142310、WO 2018/044808和US 2018/0057507中,各自全文并入本文作为参考。

[0269] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是Shu, M. *J Med Chem.* 2018, Patel, S. *J Med Chem.* 2017, 60(19):8083-8102, Welsbie, D.S., *Neuron.* 2017, 94(6):1142-1154, Blondeau等人, *Neural Dev.* 2016, 11(1):13, Yin, C.等人, *Neuropharmacology.* 2016, 108:316-23,和Holland, S.M.等人, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016, 113(3):763-8中描述的化合物,各自全文并入本文作为参考。

[0270] 在一些实施方案中,DLK抑制剂选自:

| 结构  | 名称   |
|---|--|
|  <p>The chemical structure of GNE-3511 is a complex molecule. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with an amino group (-NH-) which is further substituted with a 4-cyano-2-pyridyl group. The 4-position of the central pyridine ring is substituted with a 1-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl) group. The 6-position of the central pyridine ring is substituted with a piperidine ring, which is in turn substituted at the 1-position with a 3-oxetanyl group.</p> | <p>GNE-3511</p> <p><b>2-((6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)异烟腈</b></p> |

|   |  |
|---|--|
|    | <p><b>(3-(6-((4-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-2-甲基咪唑-4-基)吡啶-1-基)(苯基)甲酮</b></p>                                       |
|    | <p><b>2-((1-环戊基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)异烟腈</b></p>                                     |
|   | <p><b>5-(1-(环丙基甲基)-5-((1R,5S,6r)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺</b></p> |
|  | <p><b>5-(1-异丙基-5-((1R,5S,6r)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-1H-吡唑-3-基)-3-(三氟甲氧基)吡啶-2-胺</b></p>    |
|  | <p><b>N-(4-氯吡啶-2-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-(哌啶-4-基)嘧啶-4-胺</b></p>                                       |

|   |   |
|---|---|
|    | <p><b>5-(2-异丁基-1-((1R,5S,6r)-3-(4-氨基吡啶-1-基)双环[3.1.0]己-6-基)-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺</b></p>                |
|    | <p>SR8165</p> <p><b>(Z)-3-((4-((2-二乙基氨基)乙基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-N,N-二甲基-2-氧代吡啶-5-甲酰胺</b></p>       |
|   | <p><b>5-(5-((1R,3r,5S,6r)-3-(六氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)双环[3.1.0]己-6-基)-1-异丙基-1H-吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺</b></p> |
|  | <p><b>2-(2-氨基咪唑-5-基)-N-环丙基-N-乙基-6,6-二甲基-8,9-二氢-6H-[1,4]噻唑并[4,3-c]嘌呤-4-胺</b></p>                             |

[0271] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,DLK抑制剂是siRNA抑制剂,其选自:



|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| GCUCAGGCGAGAGCAAGCUUUAGAA (正向引物)  | (SEQ ID NO: 1) |
| UUCUAAAGCUUGCUCUCGCCUGAGC (反向引物)  | (SEQ ID NO: 2) |
| CCCUCAUGUUGCAACUAGAACUCAAA (正向引物) | (SEQ ID NO: 3) |
| UUGAGUUCUAGUUGCAACAUGAGGG (反向引物)  | (SEQ ID NO: 4) |
| CCAAUAGUGUCCUGCAGCUACAUGA (正向引物)  | (SEQ ID NO: 5) |
| UCAUGUAGCUGCAGGACACUAUUGG (反向引物)  | (SEQ ID NO: 6) |

[0272] 在一些实施方案中,靶向DLK的siRNA描述在Yin, C.等人, *Neurobiol Dis.* 2017 Jul;103:133-143中。

[0273] 在一些实施方案中,DLK抑制方法描述在WO 2014/134349中,其全文并入本文作为参考。在一些实施方案中,DLK抑制剂描述在Summers, D.W., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018, 115 (37) :E8746-E8754中,其全文并入本文作为参考。

[0274] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是shRNA。在一些实施方案中,DLK抑制剂是具有选自以下序列的靶向序列的shRNA:

|  |
|--|
| CATCATCTGGGTGTGGGAAG (SEQ ID NO: 7)            |
| AAGTTGGCAGCACCAACACTGATGAGCGA (SEQ ID NO: 8)   |
| AAGGAGGATGTCCTGGTCTACTGAAGTCAC (SEQ ID NO: 9)。 |
| CCTGTCTGGACAATGATTGGCAAAGCCTA (SEQ ID NO: 10)  |
| GAGTAGCCTGGATGGCTCCTGAAGTGATC (SEQ ID NO: 11)  |

[0275] 在一些实施方案中,DLK抑制剂是如Sheu, M.L., *Int J Mol Sci.* 2018, 19 (8) : E2421或Simard-Bisson等人, *J Invest Dermatol.* 2017, (1) :132-141中描述的shRNA序列,各自全文并入本文作为参考。

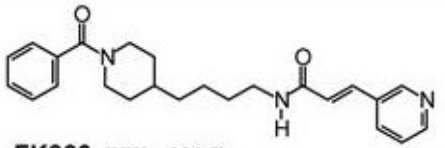
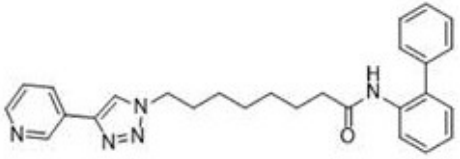
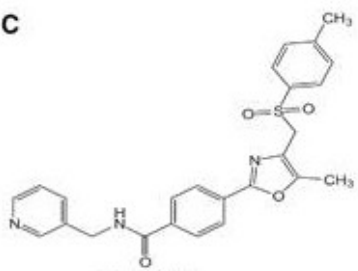
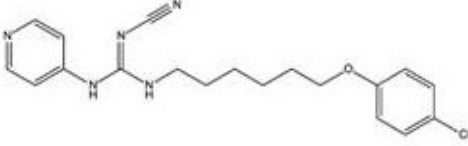
[0276] *NAMPT抑制剂*

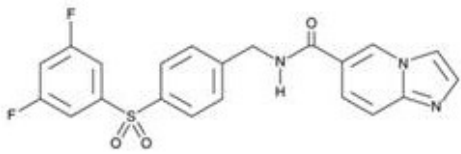
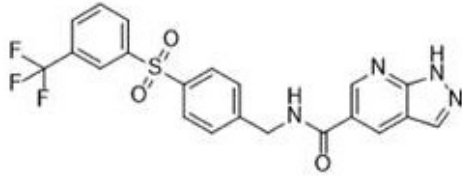
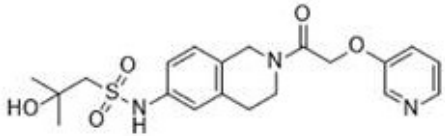
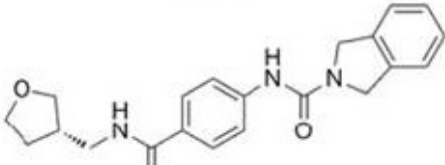
在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是小分子、多肽、肽片段、核酸(例如siRNA、反义寡核苷酸、微小RNA或适配体)、抗体、显性负性抑制剂或核酶。

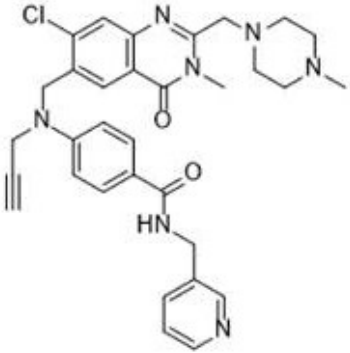
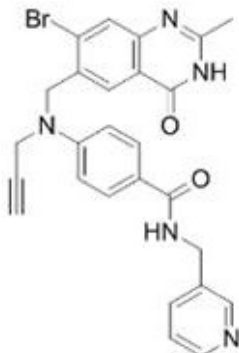
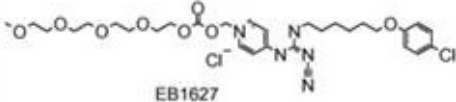
[0277] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是小分子。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是siRNA。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是多肽。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是肽片段。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是核酸。在一些实施方案中,NAMPT抑制剂是反义寡核苷酸。

[0278] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂防止烟酰胺单核苷酸(NMN)的形成。在一些实施方案中,NAMPT的抑制抑制了哺乳动物NAD<sup>+</sup>补救途径。

[0279] 在一些实施方案中,NAMPT抑制剂选自:

| 结构   | 名称   |
|--|--|
|  <p><b>FK866</b> (MW = 391.5)</p>   | <p><b>FK-866</b><br/>N-[4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基]-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺</p> <p>CAS No. 658084-64-1</p>                                |
|                                     | <p><b>GPP78</b></p> <p>N-([1,1'-联苯基]-2-基)-8-(4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)辛酰胺</p> <p>CAS No. 1202580-59-3</p>              |
| <p><b>C</b></p>  <p>STF-118804</p> | <p><b>STF 118804</b></p> <p>4-[5-甲基-4-[[[4-甲基苯基]磺酰基]甲基]-2-噁唑基]-N-(3-吡啶基甲基)苯甲酰胺</p> <p>CAS No. 894187-61-2</p>            |
|                                   | <p><b>CHS-828</b></p> <p>(<i>E</i>)-1-[6-(4-氯苯氧基)己基]-2-氰基-3-(吡啶-4-基)胍 (Travelli 等人, 2011)</p> <p>CAS No. 200484-11-3</p> |

|  |  |
|--|--|
|                     | <p><b>GNE-617</b></p> <p>N-[[4-[(3,5-二氟苯基)磺酰基]苯基]甲基]甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺</p> <p>CAS No. 1362154-70-8</p>                          |
|                     | <p><b>GNE-618</b></p> <p>N-[[4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]苯基]甲基]甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺</p> <p>CAS No. 1362151-42-5</p>                     |
|                    | <p><b>LSN3154567 (Namp-IN-1)</b></p> <p>2-羟基-2-甲基-N-[1,2,3,4-四氢-2-[2-(3-吡啶氧基)乙酰基]-6-异喹啉基]-1-丙烷磺酰胺</p> <p>CAS No.: 1698878-14-6</p> |
|  <p>A-1293201</p> | <p><b>A-1293201</b></p> <p>Wilsbacher 等人, 2017</p>   |

|   |  |
|---|--|
|                  | <p><b>CB-300919</b></p> <p>4-(((7-氯-3,4-二氢-3-甲基-2-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)-4-氧代-6-喹唑啉基)甲基)-2-丙炔-1-基氨基)-N-(3-吡啶基甲基)-苯甲酰胺</p> <p>CAS No. 289715-28-2</p> |
|                  | <p><b>CB-30865</b></p> <p>4-(((7-溴-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-6-基)甲基)(丙-2-炔-1-基)氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺</p> <p>CAS No. 206275-15-2</p>                   |
|  <p>EB1627</p> | <p><b>GMX-1777</b></p>   |

[0280] 在一些实施方案中, NAMPT抑制剂是 Travelli, C. 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 388 (3) : 829-40; Hasmann, M. 和 Schemainda, I. *Cancer Res.* 2003, 63 (21) : 7436-42; Galli 等人, *ChemMedChem.* 2008, 3 (5) : 771-9; Colombano, G. 等人, *J. Med Chem.* 2010, 53 (2) : 616-23; Matheny, C.J. *Chem. Biol.* 2013, 20 (11) : 1352-63; Chan, D.A. 等人, *Sci. Trans. Med.* 2011, 3 (94) : 94ra70; Adams, D.J. 等人, *ACS Chem. Biol.* 2014, 9 (10) : 2247-54; Kroop, E.M. 等人, *Stem Cells Transl Med.* 2015, 4 (5) : 483-93.; von Heideman, A. 等人, *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010, 65 (6) : 1165-72.; Lovborg, H. 等人, *BMC Res Notes.* 2009, 2:114.; Olesen, U.H. 等人, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2008, 367 (4) : 799-804.; Hassan, S.B. 等人, *Anticancer Res.*, 2006, 26 (6B) : 4431-6.; Johanson, V. 等人, *Neuroendocrinology.* 2005, 82 (3-4) : 171-6, Friberg, L.E. 等人, *Eur J Pharm Sci.*, 2005, 25 (1) : 163-73; Ravaud, A. 等人, *Eur J. Cancer.* 2005, 41 (5) : 702-7.; Olsen, L.S. 等人, *Int J. Cancer.* 2004, 111 (2) : 198-205; Lovborg, H. 等人, *Mol Cancer Ther.* 2004, 3 (5) : 521-6; Zheng, X., *J. Med. Chem.* 2013, 56 (16) : 6413-33; Wang, W. et al, *PLoS One*, 2014, 9 (10) e109366; O'Brien, T. 等人, *Neoplasia.* 2013, 15 (12) : 1314-29, Xiao, T. 等人, *Neoplasia.* 2013, 15 (10) : 1151-60; Zhao, G. 等人, *Cancer Ther.* 2017, 16 (12) : 2677-88; Guo, J. 等人, *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, 491 (3) : 681-6; Lockman,

J.W.等人, *J. Med. Chem.*, 2010, 53(24):8734-46;Fleischer, T.C.等人, *Chem. Biol.* 2010, 17(6): 659-64, Bavetsias, V.等人, *J. Med. Chem.*, 2002, 45(17): 3692-702.;Hiorns, L.R.等人, *J Inorg Biochem.* 1999, 77(1-2):95-104;Preyat, N.和Leo, O. *Biochem Pharmacol.* 2016, 101:13-26.;Chan. M.等人, *Cancer Res.* 2014, 74(21):5948-54;Olesen, U.H.等人, *BMC Cancer.* 2010, 10:677;Bi, T.Q.和Che, X.M. *Cancer Biol Ther.* 2010, 10(2):119-25;Fuchs, D.等人, *Int J Cancer.* 2010, 126(12):2773-89;Kato, H.等人, *Clin Cancer Res.* 2010, 16(3):898-911;Watson, M.等人, *Mol Cell Biol.* 2009, 29(21):5872-88;Beauparlant, P.等人, *Anticancer Drugs.* 2009, 20(5):346-54;Rane, C.等人, *Sci Rep.* 2017, 7:42555;Fulciniti, M.等人, *Blood.* 2017, pii: blood-2016-06-724831;Aboukameel, A.等人, *Mol Cancer Ther.* 2017, 16(1):76-87;和Abu Aboud, O.等人 *Mol Cancer Ther.* 2016, 15(9):2119-29中描述的化合物,各自全文并入本文作为参考。

#### [0281] 组合物

在一些实施方案中,本公开提供包含和/或递送SARM1抑制剂(例如以如本文所述的形式)、其前药或活性代谢物的组合物。在某些实施方案中,包含SARM1抑制剂的组合物配制成用于与DLK抑制剂联合给药于受试者。

[0282] 在一些实施方案中,本公开提供包含与DLK抑制剂联合使用的SARM1抑制剂的组合物。在一些实施方案中,这样的组合物是包括至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供包含和/或递送与DLK抑制剂一起的式I、II或III的化合物的组合物。在一些实施方案中,这样的组合物是包括至少一种可药用载体的可药用组合物。

[0283] 在一些实施方案中,提供的方法包含给予包含SARM1抑制剂和一种或多种可药用赋形剂的组合物。

[0284] 在提供的组合物中的SARM1抑制剂的量有效地可测量地抑制轴索变性和/或可测量地影响生物样品或受试者中的神经变性的生物标志物的变化。在某些实施方案中,包含SARM1抑制剂的组合物配制成给药于需要这种组合物的受试者。该化合物和组合物根据本公开的方法可使用有效治疗或减轻本文描述的任何疾病或障碍的严重程度的任何量和任何给药途径给药。为了易于给药和剂量的均匀性,SARM1抑制剂优选以单位剂型配制。本文所用的表述“单位剂型”是指适用于治疗的受试者的试剂的物理分立单位。但是,要理解的是,SARM1抑制剂的总每日用量将由主治医师在合理医学判断的范围内决定。用于任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将随受试者而变,取决于各种因素,包括治疗的障碍和障碍的严重程度;所用特定化合物的活性;所用的特定组合物及其给药途径;受试者的物种、年龄、体重、性别和饮食状况;受试者的一般状况;给药时间;所用具体化合物的排泄速率;治疗持续时间;与所用的具体化合物联合或一起使用的药物等。

#### 实施例

[0285] 本教导包括实施例中提供的描述,它们无意限制任何权利要求的范围。除非明确地以过去式表示,包含在实施例中无意暗示实际进行该实验。提供以下非限制性实施例以进一步例示本教导。本领域技术人员根据本公开将认识到,在公开的具体实施方案中可作

出许多改变并且仍获得类似或相似的结果而不背离本教导的精神和范围。

#### [0286] 材料和方法

本文中描述的方法和组合物利用本领域技术人员众所周知的实验室技术,并可见于实验室手册,如Sambrook, J.等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第3版. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; *Methods In Molecular Biology*, Richard著, Humana Press, NJ, 1995; Spector, D. L.等人, *Cells: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1998; 和Harlow, E., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999. 可根据药理学标准原理,使用标准参考文本,如Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro著. 第19版. 1995); Hardman, J.G.等人, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第九版, McGraw-Hill, 1996; 和Rowe, R.C.等人, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第四版, Pharmaceutical Press, 2003提供的方法确定药物的给药方法和给药方案。

#### [0287] 实施例1

活化SARM1是在活化后几分钟至几小时内耗尽局部轴索NAD<sup>+</sup>储备的高效NADase, 以在这种重要的神经元隔室内造成局部生物能危机,接着快速轴索变性。如本文所述的轴索变性检定法证实与DLK抑制剂组合使用SARM1抑制剂治疗受损轴索的效果。

#### [0288] 小鼠DRG悬滴培养

从胎龄(E) 12.5 CD1小鼠胚胎中分离原代胚胎背根神经节(DRG)细胞。从E12.5 CD1小鼠中解剖出小鼠背根神经节神经元(DRG) (每个胚胎50个神经节)并用含有0.02% EDTA的0.5% Trypsin溶液(Gibco)在37°C下温育15分钟。然后通过轻轻吸移而研制细胞并用DRG生长培养基(含有2% B27(Invitrogen)、100 ng/ml 2.5S NGF(Harland Bioproducts)、1 mM 5-氟-2'脱氧尿苷(Sigma)、青霉素和链霉素的Neurobasal培养基(Gibco))洗涤3次。将细胞悬浮在DRG生长培养基中。通过将5000个细胞/孔点样到用聚-D-赖氨酸(0.1 mg/ml;Sigma)和层粘连蛋白(3 mg/ml;Invitrogen)涂布的96孔组织培养板的各孔的中心,创建DRG悬滴培养物。在加湿组织培养箱(5% CO<sub>2</sub>)中让细胞粘附于板15分钟,然后轻轻加入DRG生长培养基(每孔100毫升)。将DRG神经元保存在补充了L-谷氨酰胺(Invitrogen)、2% (vol/vol) B27(Invitrogen)、50 ng/mL NGF(Harlan Laboratories)和1 μM 5-氟-2'脱氧尿苷以及1 μM尿苷(Sigma)的Neurobasal培养基中以诱发有丝分裂细胞的死亡。然后将DRG神经元接种在用聚-D-赖氨酸和层粘连蛋白预涂布的板上。

#### [0289] 轴索变性检定法

为了研究将DLK抑制剂与SARM1抑制剂组合的轴索保护效应,6日龄小鼠DRG悬滴培养物在轴索切断术前用100 nM或300 nM DLK抑制剂(GNE-3511)预温育24小时。在轴索切断术前2小时,在DLK抑制剂继续存在下用SARM1抑制剂处理DRG培养物。强效SARM1抑制剂选自两类:异喹啉和异噻唑SARM1抑制剂。测试的异喹啉 SARM1抑制剂包括I-26和I-86,而测试的异噻唑SARM1抑制剂包括II-6和II-32。使用0.1至30 μM的浓度测试SARM1抑制剂。

[0290] 在时间0通过用刀片横切DRG神经元的轴索,进行手动轴索切断术。在轴索切断术后,DRG培养物保持暴露于单独SARM1抑制剂、单独DLK抑制剂或SARM1抑制剂和DLK抑制剂的

组合。在16小时,将DRG培养物固定在含有1% PFA和蔗糖的缓冲液中并在成像前储存在4℃。使用Phenix自动共焦显微镜(PerkinElmer)的20x水浸透镜收集DRG轴索和细胞体的明场图像,并使用内部开发脚本(Acapella, PerkinElmer)进行轴索损伤的量化。在100 nM和300 nM的浓度下测定单独DLK抑制剂对防止远端轴索碎裂的效应。将DLK抑制剂与不同浓度的SARM1抑制剂组合的效应与单独100 nM或300 nM DLK抑制剂或单独的相等浓度的SARM1抑制剂的个体保护效应比较。

#### [0291] 结果

在本文描述的轴索变性检定法中使用强效SARM1抑制剂I-26评价当与DLK抑制剂GNE-3551一起给药时SARM1抑制的轴索保护效应。如图1中所示,化合物I-26与DLK抑制剂的组合与单药疗法相比提高轴索切断术后的神经保护。对于受试化合物I-26的各浓度,始终将化合物I-26 + DLK抑制剂的组合的轴索保护程度与该组合中的单独具有较高保护作用的试剂产生的保护量比较。图1A和1B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图1A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而化合物I-26在所有受试浓度下表现出显著的轴索保护。将100 nM DLK抑制剂添加到受试浓度的化合物I-26中提供进一步的,尽管不是显著的,轴索变性降低。在图1B中,单独300 nM DLK抑制剂或单独1.1 μM的化合物I-26提供适度保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-26 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,1.1 μM化合物I-26和300 nM DLK抑制剂的联合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。

[0292] 在本文描述的轴索变性检定法中使用强效SARM1抑制剂I-86进一步评估当与DLK抑制剂GNE-3511组合施加时提供的轴索保护。在图2A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而在1.1 μM下,化合物I-86表现出小的,但统计显著量的轴索保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-86 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的轴索保护,其大于单独任一试剂的个体效应的总和。在图2B中,单独300 nM DLK抑制剂或单独1.1 μM的化合物I-86提供适度保护。令人惊讶地,1.1 μM化合物I-86 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,1.1 μM化合物I-86和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。

[0293] 还用两种异噻唑化合物测试在本文描述的轴索变性检定法中与DLK抑制剂组合施加时SARM1抑制剂的效力。在轴索变性检定法中与DLK抑制剂GNE-3511组合测试SARM1抑制剂 II-6。图3A和3B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图3A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而1.1或3.3 μM化合物II-6表现出适度但统计显著的轴索保护。令人惊讶地,3.3 μM化合物II-6 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,3.3 μM化合物II-6和100 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,并表现出几乎完全的损伤防护,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。在图3B中,单独300 nM DLK抑制剂或单独3.3 μM的化合物II-6提供适度保护。与单独的300 nM DLK抑制剂相比,3.3 μM 化合物II-6 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,3.3 μM化合物II-6和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,并表现出完

全的损伤防护,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。

[0294] 在本文描述的轴索变性检定法中用与DLK抑制剂GNE-3511组合的SARM1抑制剂II-32进一步测试将SARM1抑制剂与DLK抑制剂组合的效果。化合物II-32 + DLK抑制剂的组合与单药疗法相比提高轴索切断术后的神经保护。图4A和4B显示在轴索切断术后16小时DRG轴索的变性指数。在图4A中,100 nM DLK抑制剂没有提供轴索保护,而0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32在这些浓度下表现出适度但并非统计显著的轴索保护。0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32 + 100 nM DLK抑制剂的组合提供比单独任一试剂更高的保护,在1.1  $\mu\text{M}$ 的化合物II-32下达到统计显著性。此外,1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32和100 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。在图4B中,300 nM DLK抑制剂单独提供适度但统计显著的轴索保护水平,而单独0.11、0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32在这些浓度下提供仅轻微并且非统计显著的保护。但是,与单独300 nM DLK抑制剂相比,0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32 + 300 nM DLK抑制剂的组合提供强健和统计显著的保护。此外,0.33或1.1  $\mu\text{M}$ 化合物II-32和300 nM DLK抑制剂的组合效应的量级大于单独任一试剂的个体效应的总和,表明组合这些试剂的效应并非简单相加,而是实际上协同并且无法由分开的各试剂的个体效应预测。

[0295] 总之,这些结果证实在本文描述的轴索变性检定法中与DLK抑制剂组合提供时SARM1抑制剂的神经保护效力。

#### [0296] 实施例2

在这一实例中,如本文所述,用轴索变性检定法证实与NAMPT抑制剂组合的SARM1抑制剂的预防轴索变性的能力。

#### [0297] 小鼠DRG悬滴培养

从胎龄(E) 12.5 CD1小鼠胚胎中分离原代胚胎背根神经节(DRG)细胞。从在12.5的野生型胚胎分离DRG细胞。解剖出小鼠(DRGs)(每个胚胎50个神经节)并用含有0.02% EDTA的0.5% Trypsin溶液(Gibco)在37°C下温育15分钟。然后通过轻轻吸移而研制细胞并用DRG生长培养基(含有2% B27(Invitrogen)、100 ng/ml 2.5S NGF(Harland Bioproducts)、1 mM 5-氟-2'脱氧尿苷(Sigma)、青霉素和链霉素的Neurobasal培养基(Gibco))洗涤3次。将细胞悬浮在DRG生长培养基中。通过将5000个细胞/孔点样到用聚-D-赖氨酸(0.1 mg/ml;Sigma)和层粘连蛋白(3 mg/ml;Invitrogen)涂布的96孔组织培养板的各孔的中心,创建DRG悬滴培养物。在加湿组织培养箱(5% CO<sub>2</sub>)中让细胞粘附于板15分钟,然后轻轻加入DRG生长培养基(每孔100毫升)。将DRG神经元保存在补充了L-谷氨酰胺(Invitrogen)、2% (vol/vol) B27(Invitrogen)、50 ng/mL NGF(Harlan Laboratories)和1  $\mu\text{M}$  5-氟-2'脱氧尿苷以及1  $\mu\text{M}$ 尿苷(Sigma)的Neurobasal培养基中以诱发有丝分裂细胞的死亡。将DRG神经元接种在用聚-D-赖氨酸和层粘连蛋白预涂布的板上。

#### [0298] 轴索变性检定法

用轴索变性检定法证实将NAMPT抑制剂与SARM1抑制剂组合的轴索保护效应。6日龄小鼠DRG悬滴培养物在轴索切断术前用NAMPT抑制剂预温育24小时。然后,在轴索切断术前2小时,在NAMPT抑制剂继续存在下用SARM1抑制剂处理DRG培养物。异喹啉SARM1抑制剂包



括I-26和I-86,而测试的异噻唑SARM1抑制剂包括II-6和II-32。使用0.1至33  $\mu\text{M}$ 的浓度测试SARM1抑制剂。NAMPT抑制剂选自本文中包含的NAMPT抑制剂名单,包括FK866。

[0299] 在时间0通过用刀片横切DRG神经元的轴索,进行手动轴索切断术。在进行轴索切断术后,DRG培养物保持暴露于单独SARM1抑制剂、单独NAMPT抑制剂或SARM1抑制剂和NAMPT抑制剂的组合。在16或24小时,将DRG培养物固定在含有1% PFA和蔗糖的缓冲液中并在成像前储存在4 $^{\circ}\text{C}$ 。使用Phenix自动共焦显微镜(PerkinElmer)的20x水浸透镜收集DRG轴索和细胞体的明场图像,并使用内部开发脚本(Acapella, PerkinElmer)进行轴索损伤的量化。将NAMPT抑制剂与不同浓度的SARM1抑制剂组合的效应与单独NAMPT抑制剂或单独的相等浓度的SARM1抑制剂的个体保护效应比较。

#### [0300] 结果

在急性轴索切断术检定法中测试由SARM1抑制剂与NAMPT抑制剂的组合提供的神经保护。

[0301] 在轴索变性检定法中单独或与NAMPT抑制剂FK866组合测试异噻唑SARM1抑制剂I-26和I-86。当在急性轴索切断术检定法中与FK866组合测试I-26时,与单独的任一试剂在它们的相应单药浓度下实现的保护相比,神经保护和轴索保护提高。类似地,当在急性轴索切断术检定法中与FK866组合测试I-86时,与单独的任一试剂在它们的相应单药浓度下实现的保护相比,神经保护和轴索保护的提高。

[0302] 在轴索变性检定法中单独或与NAMPT抑制剂组合测试异噻唑SARM1抑制剂II-6和II-32。当在急性轴索切断术检定法中与FK866组合测试II-6时,与单独的任一试剂在它们的相应单药浓度下实现的保护相比,神经保护和轴索保护提高。类似地,当在急性轴索切断术检定法中与FK866组合测试II-32时,与单独的任一试剂在它们的相应单药浓度下实现的保护相比,神经保护和轴索保护的提高。

[0303] 总之,这些结果证实在本文描述的轴索变性检定法中与NAMPT抑制剂FK866组合提供的SARM1抑制剂的神经保护效力。SARM1抑制剂和NAMPT抑制剂都在急性轴索切断术后提供神经保护。SARM1抑制剂与NAMPT抑制剂的组合提供的神经保护大于单独的任一化合物。

#### [0304] 其它实施方案

本文中的变量的任何定义中的要素名单的列举包括该变量作为任何单一要素或所列要素的组合(或子组合)的定义。本文中的一个实施方案的叙述包括作为任何单一实施方案或与任何其它实施方案或其部分组合的该实施方案。

[0305] 本文引用的各个专利、专利申请和出版物的公开内容全文并入本文作为参考。尽管已参考具体实施方案公开了本发明,但显而易见,本领域其它技术人员可设计本发明的其它实施方案和变动而不背离本发明的真实精神和范围。所附权利要求书意在解释为包括所有这样的实施方案和等同变化。

## 序列表

|       |                             |    |
|-------|-----------------------------|----|
| <110> | DisArm Therapeutics, Inc.   |    |
| <120> | 与神经保护剂组合的SARM1抑制剂           |    |
| <130> | 2012800-0029                |    |
| <150> | 62/782,239                  |    |
| <151> | 2018-12-19                  |    |
| <160> | 11                          |    |
| <170> | PatentIn 第3.5版              |    |
| <210> | 1                           |    |
| <211> | 25                          |    |
| <212> | RNA                         |    |
| <213> | 人工序列                        |    |
| <220> |                             |    |
| <223> | 化学合成核苷酸                     |    |
| <400> | 1                           |    |
|       | gcucaggcga gagcaagcuu uagaa | 25 |
| <210> | 2                           |    |
| <211> | 25                          |    |
| <212> | RNA                         |    |
| <213> | 人工序列                        |    |
| <220> |                             |    |
| <223> | 化学合成核苷酸                     |    |
| <400> | 2                           |    |
|       | uucuaaagcu ugcucucgcc ugagc | 25 |
| <210> | 3                           |    |
| <211> | 25                          |    |
| <212> | RNA                         |    |
| <213> | 人工序列                        |    |
| <220> |                             |    |
| <223> | 化学合成核苷酸                     |    |
| <400> | 3                           |    |
|       | cccucauguu gcaacuagaa cucaa | 25 |
| <210> | 4                           |    |
| <211> | 25                          |    |
| <212> | RNA                         |    |
| <213> | 人工序列                        |    |
| <220> |                             |    |
| <223> | 化学合成核苷酸                     |    |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| <400> 4                         |    |
| uugaguucua guugcaacau gaggg     | 25 |
| <210> 5                         |    |
| <211> 25                        |    |
| <212> RNA                       |    |
| <213> 人工序列                      |    |
| <220>                           |    |
| <223> 化学合成核苷酸                   |    |
| <400> 5                         |    |
| ccaauagugu ccugcagcua cauga     | 25 |
| <210> 6                         |    |
| <211> 25                        |    |
| <212> RNA                       |    |
| <213> 人工序列                      |    |
| <220>                           |    |
| <223> 化学合成核苷酸                   |    |
| <400> 6                         |    |
| ucauguagcu gcaggacacu auugg     | 25 |
| <210> 7                         |    |
| <211> 20                        |    |
| <212> DNA                       |    |
| <213> 人工序列                      |    |
| <220>                           |    |
| <223> 化学合成核苷酸                   |    |
| <400> 7                         |    |
| catcatctgg gtgtgggaag           | 20 |
| <210> 8                         |    |
| <211> 29                        |    |
| <212> DNA                       |    |
| <213> 人工序列                      |    |
| <220>                           |    |
| <223> 化学合成核苷酸                   |    |
| <400> 8                         |    |
| aagttggcag caccaacact gatgagcga | 29 |
| <210> 9                         |    |
| <211> 30                        |    |
| <212> DNA                       |    |
| <213> 人工序列                      |    |
| <220>                           |    |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| <223> 化学合成核苷酸                    |    |
| <400> 9                          |    |
| aaggaggatg tcctggctca ctgaagtcac | 30 |
| <210> 10                         |    |
| <211> 29                         |    |
| <212> DNA                        |    |
| <213> 人工序列                       |    |
| <220>                            |    |
| <223> 化学合成核苷酸                    |    |
| <400> 10                         |    |
| cctgtctgga caatgattgg caaagccta  | 29 |
| <210> 11                         |    |
| <211> 29                         |    |
| <212> DNA                        |    |
| <213> 人工序列                       |    |
| <220>                            |    |
| <223> 化学合成核苷酸                    |    |
| <400> 11                         |    |
| gagtagcctg gatggctcct gaagtgatc  | 29 |

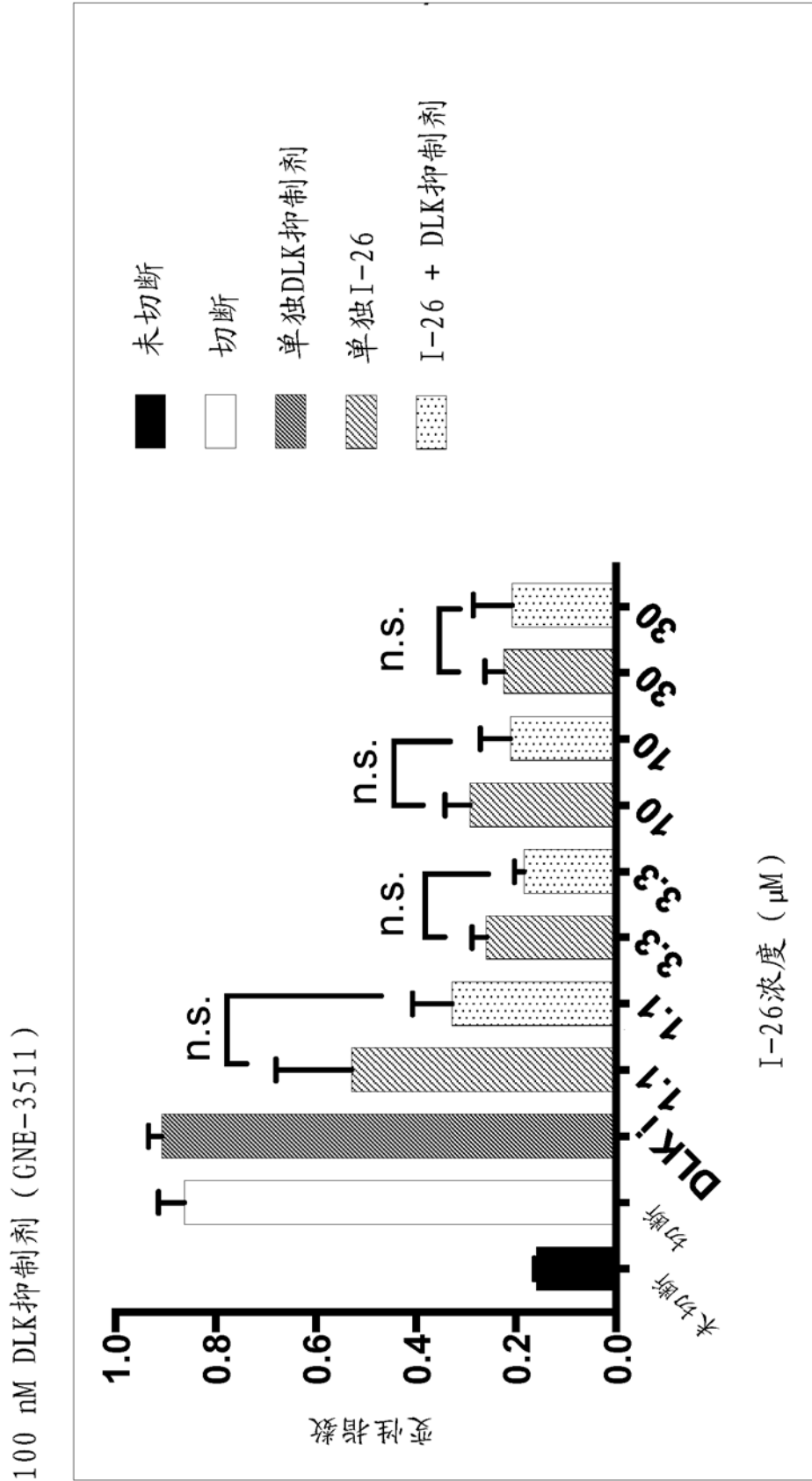


图 1A

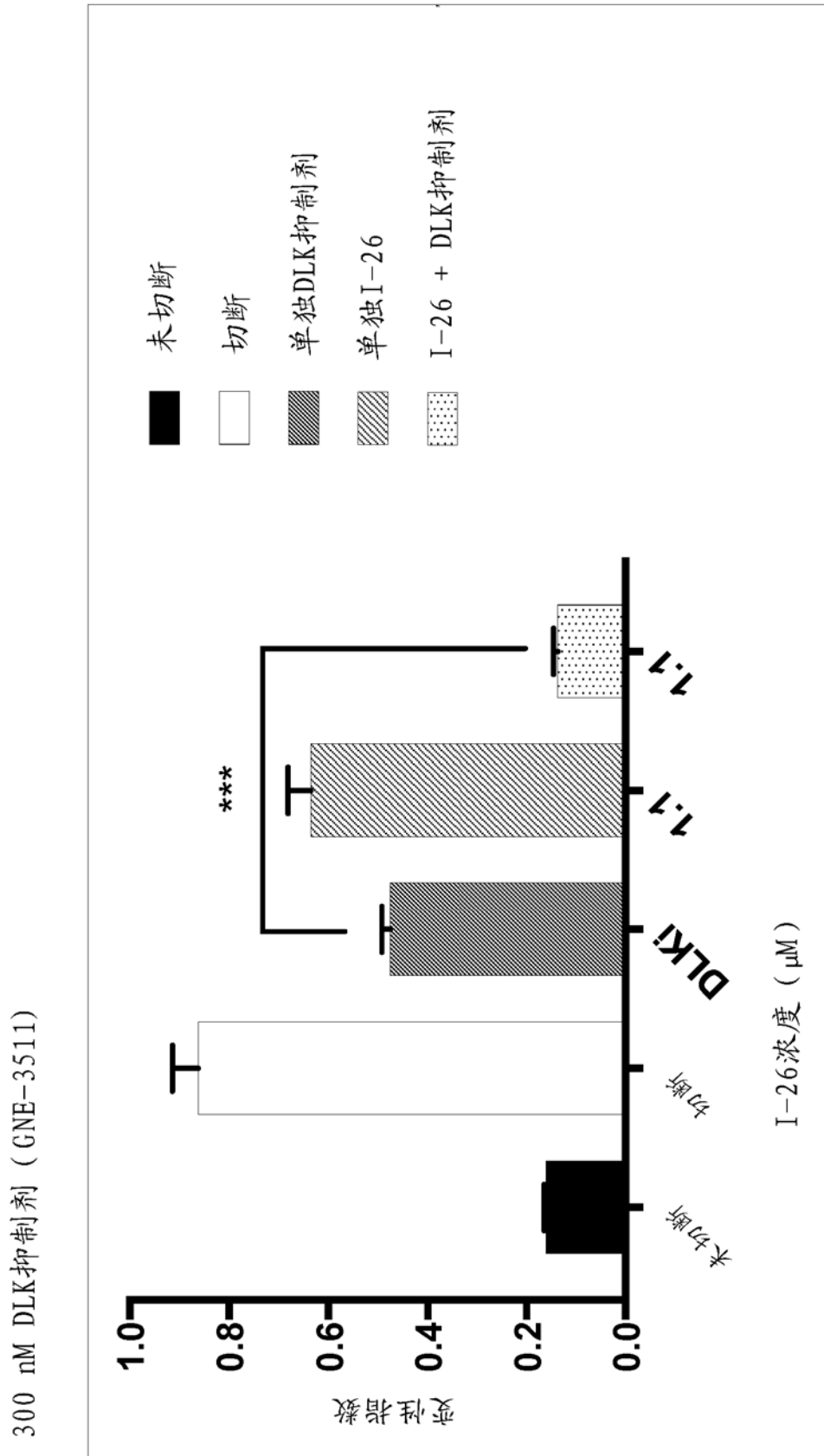


图 1B

100 nM DLK抑制剂 ( GNE-3511 )

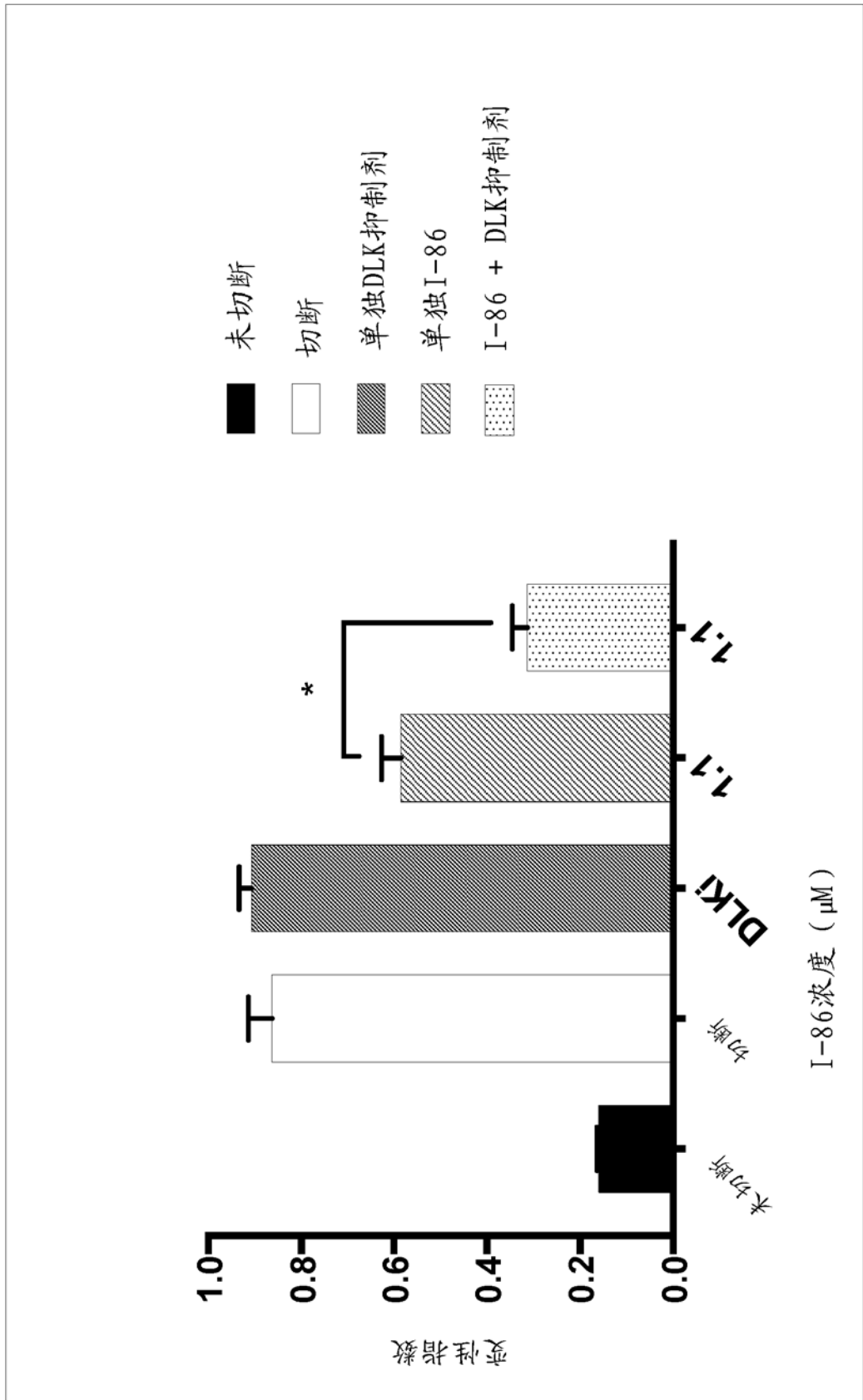


图 2A

300 nM DLK抑制剂 ( GNE-3511 )

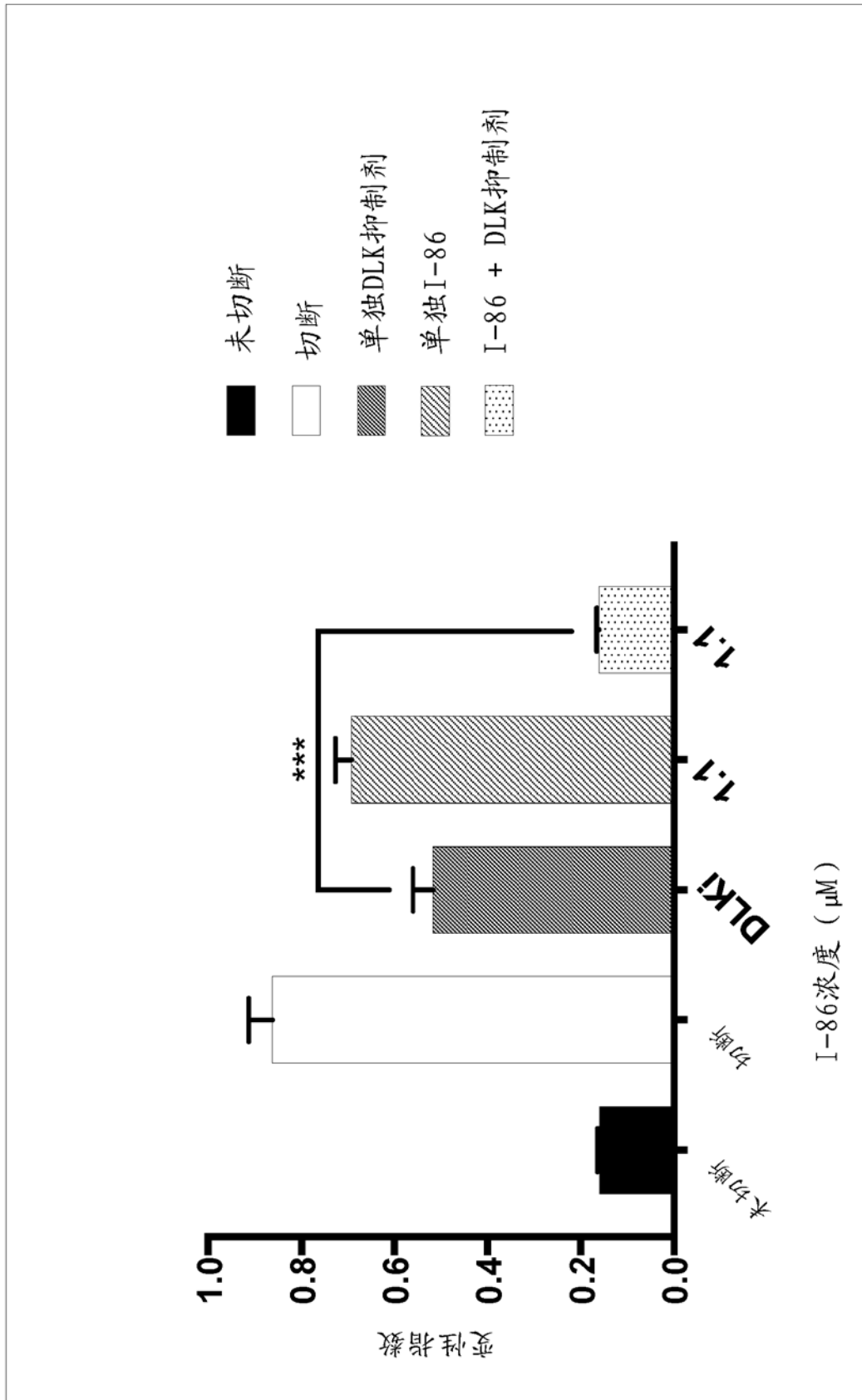


图 2B



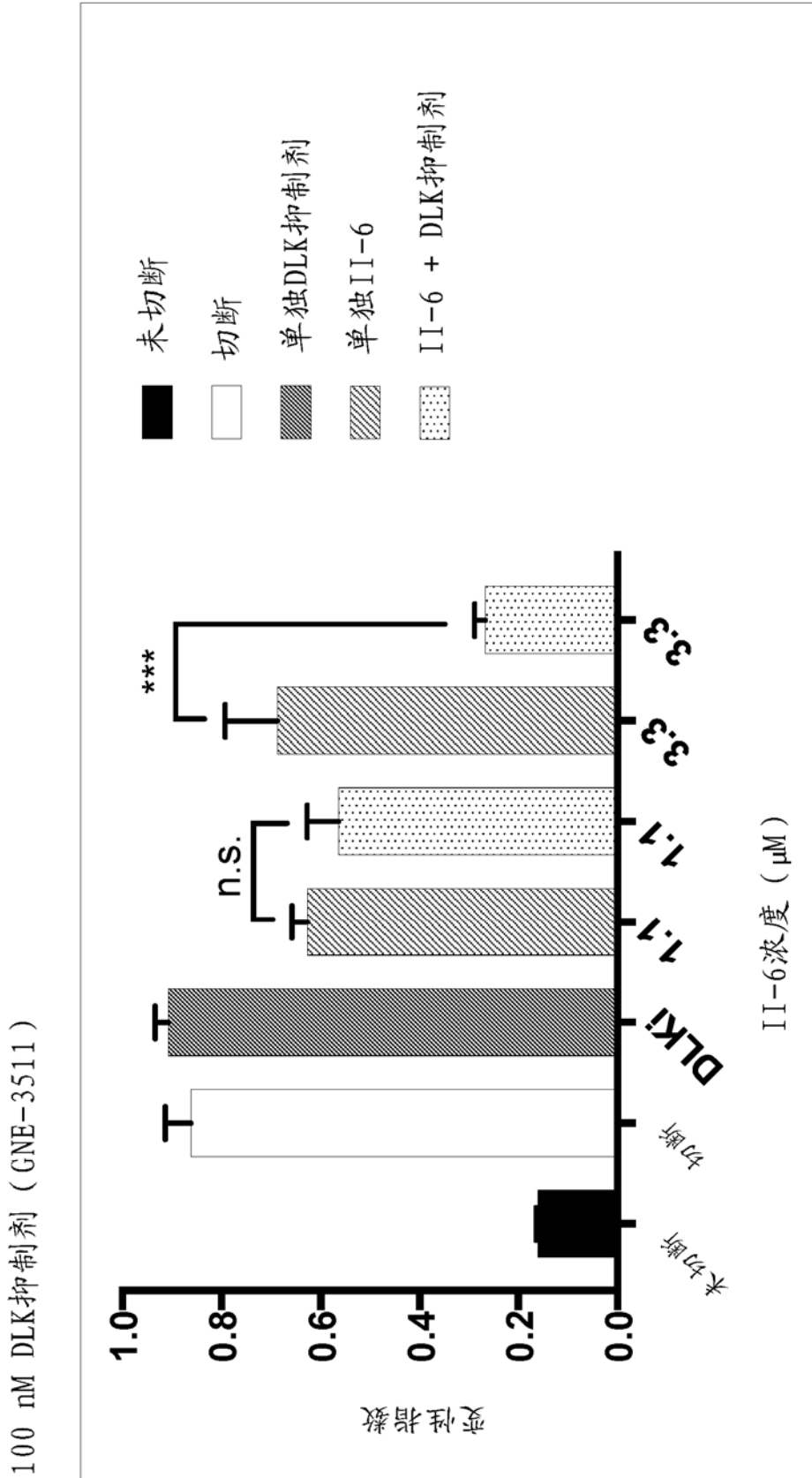


图 3A

300 nM DLK抑制剂 ( GNE-3511 )

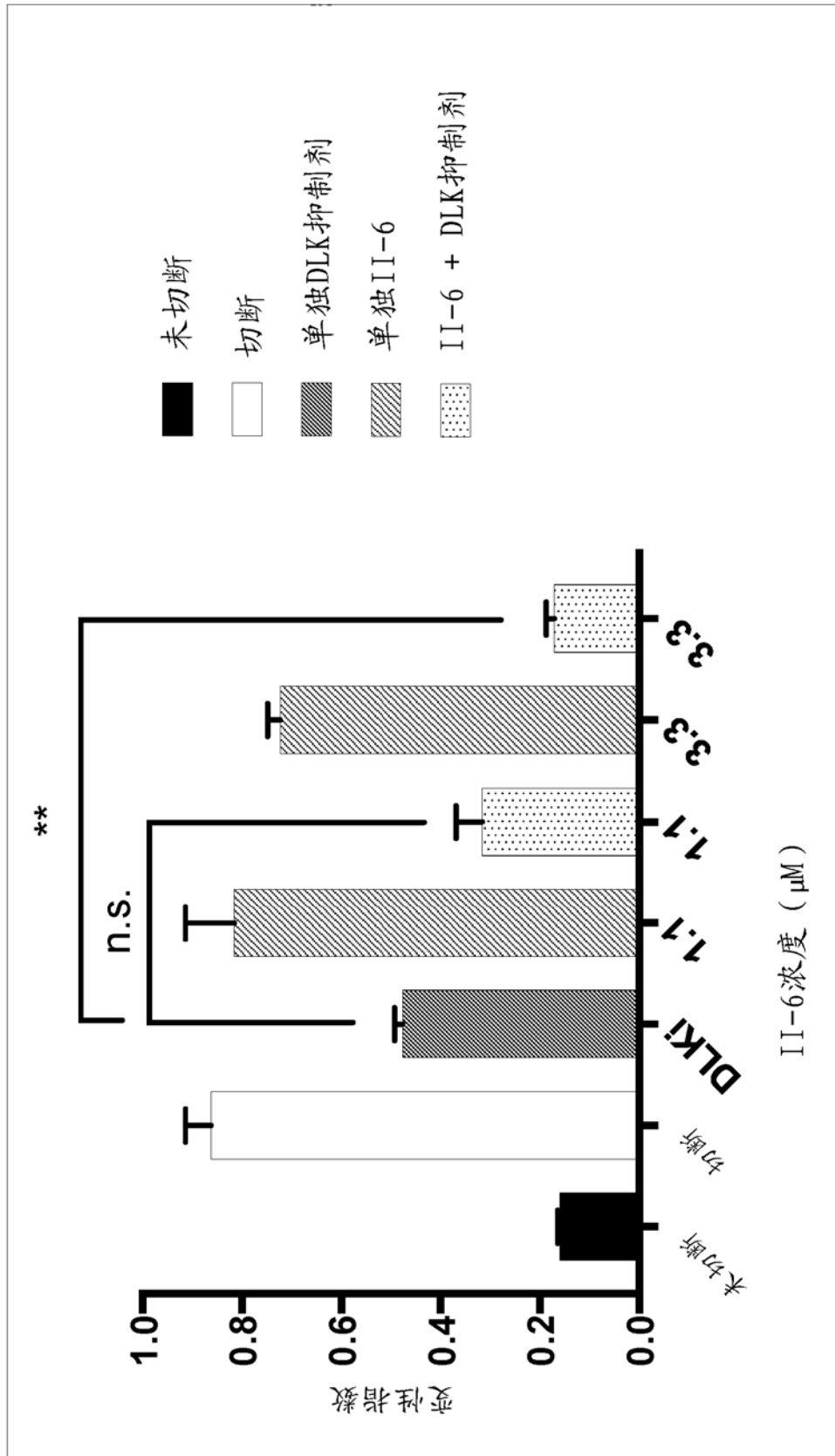


图 3B

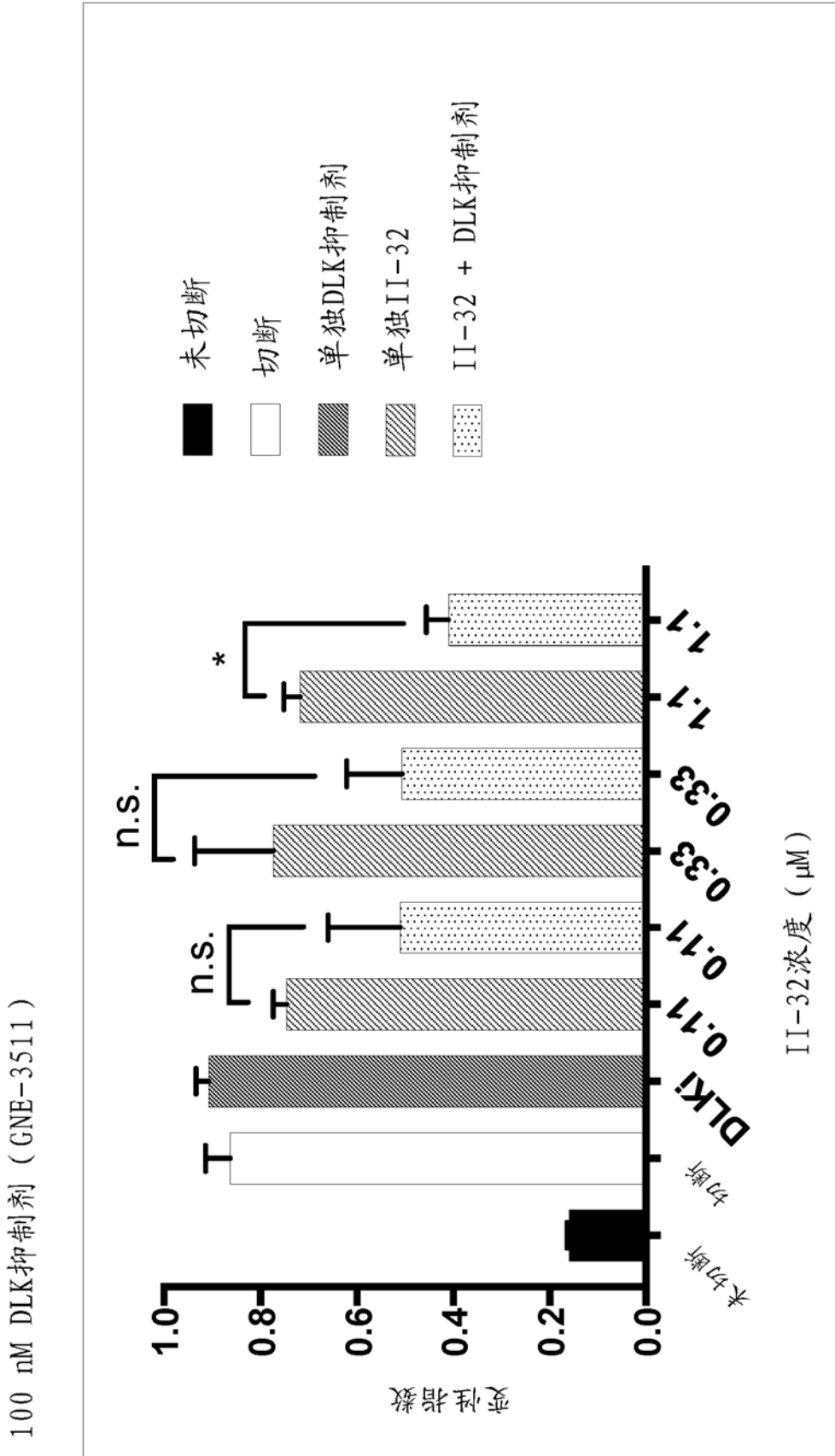


图 4A

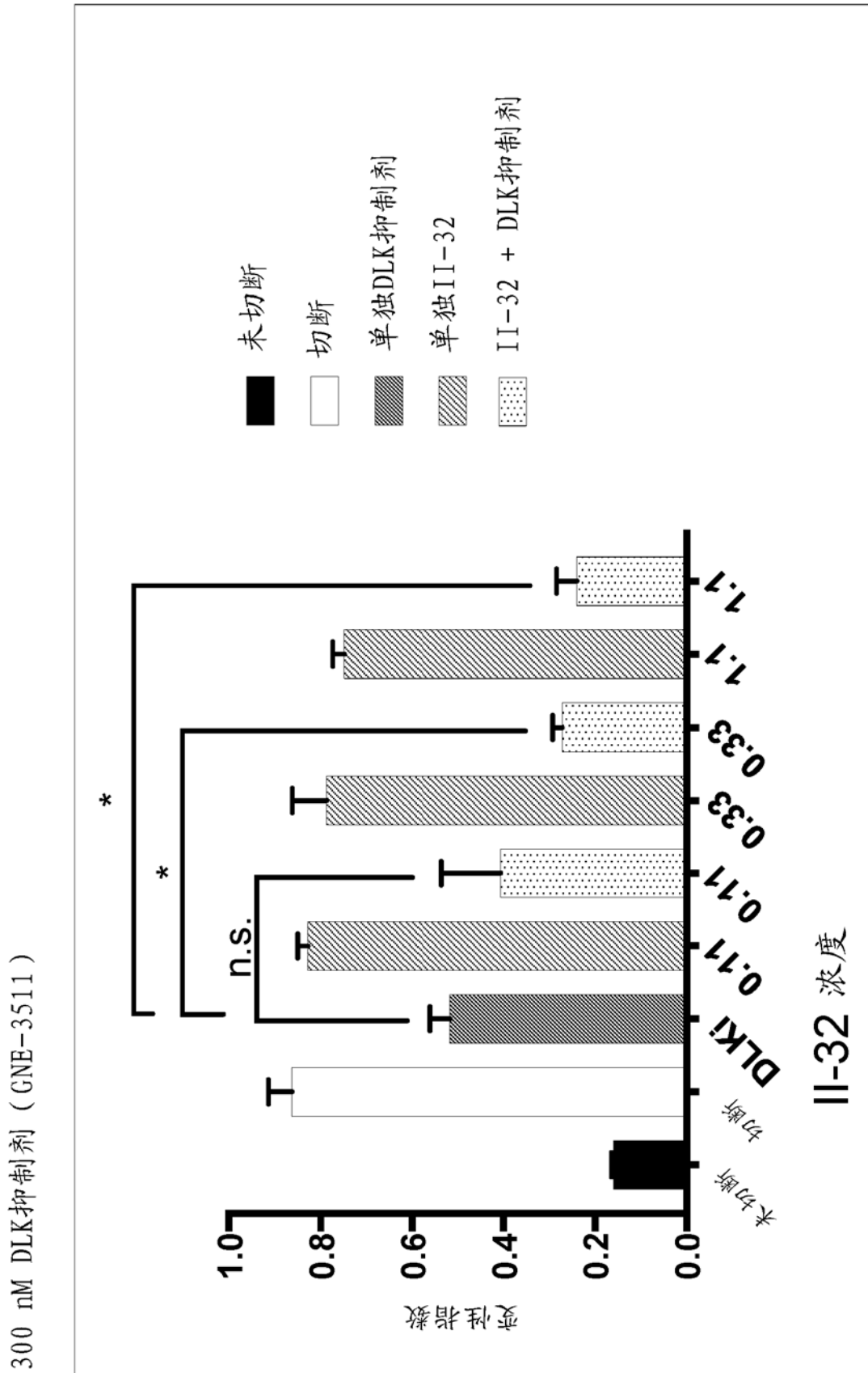


图 4B