



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102186475 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 03

(21) 申请号 200980139148. 0

(22) 申请日 2009. 09. 04

(30) 优先权数据

61/094, 118 2008. 09. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/061453 2009. 09. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/026212 EN 2010. 03. 11

(73) 专利权人 前体生物药物股份公司

地址 德国哈雷

(72) 发明人 M·阿尔姆施泰特尔 H-U·德穆特

A·哈曼 U·海泽 T·霍夫曼

R·佐默 M·托尔曼 A·特雷姆尔

U-T·格特纳

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 31/4178(2006. 01)

A61K 31/4184(2006. 01)

A61K 31/433(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 403/04(2006. 01)

C07D 403/06(2006. 01)

C07D 403/14(2006. 01)

C07D 405/14(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

C07D 417/04(2006. 01)

(56) 对比文件

DD 293584 A5, 1991. 09. 05,

US 2004/0006011 A1, 2004. 01. 08,

WO 2008/034891 A2, 2008. 03. 27,

审查员 师晓荣

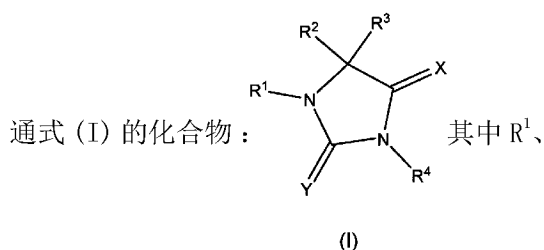
权利要求书4页 说明书74页

序列表7页 附图1页

(54) 发明名称

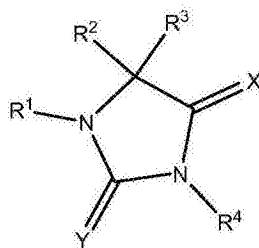
新抑制剂

(57) 摘要



R²、R³、R⁴、X 和 Y 如本文中的定义, 其是谷氨酰胺酰环化酶的抑制剂, 并因此可用于治疗可通过调节谷氨酰胺酰环化酶活性而治疗的病症。

1. 式(I)的化合物:



(I)

或其药学可接受的盐,其中:

R¹表示1H-苯并[d]咪唑-5-基或1H-苯并咪唑-5-基;

R²表示苯基、苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基、或者被苯基取代的苯基,

或者

R²与R³连接形成茚满-2-基;

上述苯基任选地被选自甲基、三氟甲基、甲氧基、正丙氧基、卤素和羟基的一个或多个基团取代;

R³表示H;

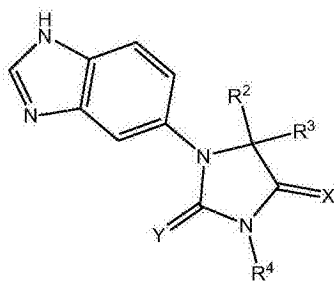
或者R²和R³连接形成茚满-2-基;

R⁴表示H;

X表示O或S;并且

Y表示O。

2. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述式(I)化合物由下式表示:



其中R²、R³、R⁴、X和Y如权利要求1中的定义。

3. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中R²表示被苯基取代的苯基;

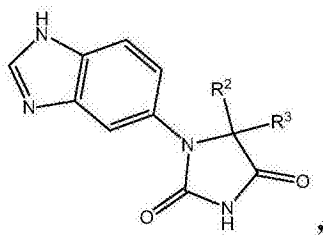
或者,其中R²表示任选地被一个、两个或三个取代基取代的苯基,所述取代基可以相同或不同,并且选自卤素、羟基、甲基、三氟甲基、甲氧基或正丙氧基。

4. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中R³表示H。

5. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中R²和R³连接形成茚满-2-基。

6. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中X表示O。

7. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物由下式表示



其中 R^2 和 R^3 如权利要求1中的定义。

8. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其选自:

5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-羟基-5-甲基苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氟-5-三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-溴-5-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

3-(1H-苯并咪唑-5-基)-1',3'-二氢-2H,5H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2,5-二酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮;

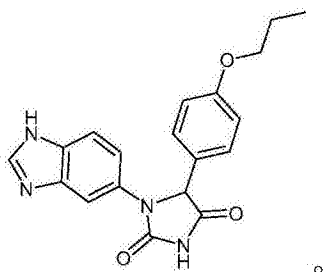
1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3,4-三氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(4-溴-2-氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮;

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮;

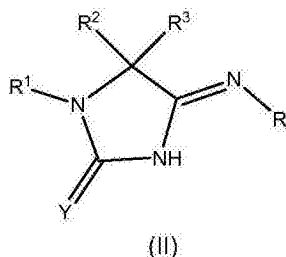
或其药学可接受的盐。

9. 如权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述化合物为1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮,其具有以下结构:



10. 制备如权利要求1-9之一所述的式(I)的化合物的方法,所述方法包括:

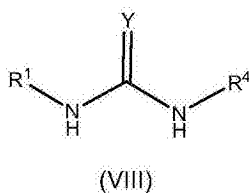
a) 通过在含水的条件下将亚胺转化成羰基,使式(II)的化合物反应得到式(I)的化合物,



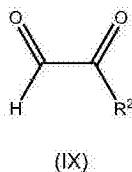
其中R¹、R²、R³和Y如权利要求1中的定义并且R表示烷基,其中X是O并且R⁴是H;或者

b)使如上定义的式(II)的化合物与硫化物离子源反应得到式(I)的化合物,其中X是S并且R⁴是H;或者

c)使式(VIII)的化合物



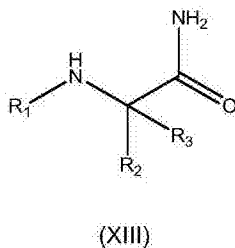
其中R¹和R⁴如权利要求1中的定义;与式(IX)的化合物反应:



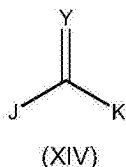
其中R²如权利要求1中的定义;

得到式(I)的化合物,其中R¹、R²和Y如权利要求1中的定义,R³表示H,R⁴表示H,并且X表示O;或者

d)使式(XIII)的化合物



其中R¹、R²和R³如权利要求1中的定义;与式(XIV)的化合物反应



其中J和K均表示H,或者J和K均表示离去基团,或者J表示烷氧基并且K表示卤素;得到式(I)的化合物,其中R¹、R²、R³、R⁴和Y如权利要求1中的定义,并且X表示O。

11. 药物组合物,其包含如权利要求1-9之一所述的式(I)的化合物和一种或多种药学可接受的稀释剂的组合。

12. 药物组合物,其包含如权利要求1-9之一所述的式(I)的化合物和一种或多种药学可接受的载体的组合。

13. 如权利要求11或12所述的药物组合物,其还包含选自由以下组成的组中的至少一种化合物:神经保护剂、抗帕金森病药、淀粉样蛋白沉积抑制剂、 β 淀粉样蛋白合成抑制剂、抗精神病药和抗多发性硬化药。

14. 如权利要求11或12所述的药物组合物,其还包含选自由以下组成的组中的至少一种化合物:抗抑郁药和抗焦虑药。

15. 如权利要求11或12所述的药物组合物,其还包含选自由以下组成的组中的至少一种化合物:PEP-抑制剂、LiCl、DP-IV或DP-IV-样酶的抑制剂、乙酰胆碱脂酶抑制剂、 β 分泌酶的抑制剂、 γ 分泌酶的抑制剂、中性内肽酶的抑制剂、磷酸二酯酶-4的抑制剂、TNF α 抑制剂、毒蕈碱M1受体拮抗剂、NMDA受体拮抗剂、 σ -1受体抑制剂、组胺H3拮抗剂、那他珠单抗、氨吡啶-SR、阿仑珠单抗、替利莫肽、紫杉醇、阿达帕林、白细胞介素-4、基质金属蛋白酶-抑制剂和干扰素- τ 。

16. 如权利要求1-9之一所述的式(I)的化合物在制备用于治疗选自由以下组成的组中的疾病的药物中的应用:阿尔茨海默病和唐氏综合征中的神经变性。

17. 如权利要求11-15之一所述的药物组合物在制备用于治疗选自由以下组成的组中的疾病的药物中的应用:阿尔茨海默病和唐氏综合征中的神经变性。

新抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及作为谷氨酰胺酰环化酶(QC, EC 2.3.2.5)抑制剂的新咪唑烷衍生物。QC催化N-末端谷氨酰胺残基在释放氨的情况下分子内环化成焦谷氨酸(5-氧代-脯氨酸, pGlu*),以及N-末端谷氨酸残基在释放水的情况下分子内环化成焦谷氨酸。

背景技术

[0002] 谷氨酰胺酰环化酶(QC, EC 2.3.2.5)催化N-末端谷氨酰胺残基释放氨分子内环化成焦谷氨酸(pGlu*)。QC由Messer于1963年首次从热带植物番木瓜(*Carica papaya*)的胶乳中分离(Messer, M. 1963 *Nature* 4874, 1299)。24年后,在动物垂体中发现了相应的酶活性(Busby, W. H. J. 等人, 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632)。对于哺乳动物QC, Gln通过QC转化成pGlu可以由TRH和GnRH的前体表明(Busby, W. H. J. 等人, 1987 *J Biol Chem* 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 3628-3632)。此外, QC的最初定位试验揭示, 与其推定的催化产物共存于牛垂体中, 进一步增进提出的在肽激素合成中的功能(Bockers, T. M. 等人, 1995 *J Neuroendocrinol* 7, 445-453)。相比之下, 植物QC的生理功能较不清楚。就来自番木瓜(*C. papaya*)的酶而言, 提出在植物防御致病微生物中的作用(El Moussaoui, A. 等人, 2001 *Cell Mol Life Sci* 58, 556-570)。最近, 通过序列比较鉴定了来自其它植物的推定的QC(Dahl, S. W. 等人, 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36)。但是, 这些酶的生理功能尚不明确。

[0003] 已知来自植物和动物的QC表现出对在底物的N-末端位置上的L-谷氨酰胺的严格特异性, 并发现它们的动力学性质遵循Michaelis-Menten方程(Pohl, T. 等人, 1991 *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. 等人, 1988 *Anal Biochem* 175, 131-138; Gololobov, M. Y. 等人, 1996 *Biol Chem Hoppe Seyler* 377, 395-398)。但是, 对来自番木瓜 *C. papaya* 的QC和来自哺乳动物的高度保守的QC的一级结构的比较未揭示任何序列同源性(Dahl, S. W. 等人, 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36)。而植物QC似乎属于新的酶家族(Dahl, S. W. 等人, 2000 *Protein Expr Purif* 20, 27-36), 发现哺乳动物的QC与细菌氨肽酶具有显著的序列同源性(Bateman, R. C. 等人, 2001 *Biochemistry* 40, 11246-11250), 从而得出结论来自植物和动物的QC具有不同的进化起源。

[0004] 最近, 已显示重组人类QC和来自脑提取物的QC-活性催化N-末端谷氨酰胺酰基和谷氨酸环化。最出人意料的是, 发现在约pH 6.0下有利于环化酶催化的Glu₁-转化, 而Gln₁-转化成pGlu-衍生物发生在最佳pH约8.0下。由于通过抑制重组人类QC和来自猪垂体提取物的QC-活性可以抑制pGlu-AB-相关的肽的形成, 因此QC酶是用于治疗阿尔茨海默病的药物开发的目标。

[0005] QC的抑制剂在WO 2004/098625、WO 2004/098591、WO 2005/039548、WO 2005/075436、WO 2008/055945、WO 2008/055947、WO 2008/055950和WO2008/065141中有述。

[0006] EP 02 011 349.4公开了编码昆虫谷氨酰胺酰环化酶的多核苷酸, 及由此编码的

多肽和它们在筛选降低谷氨酰胺酰环化酶活性的试剂的方法中的应用。所述试剂可用作杀虫剂。

[0007] 定义

[0008] 术语“ k_i ”或“ K_i ”和“ K_d ”是结合常数,其描述抑制剂与酶的结合及随后从酶的解离。另一个量度是“ IC_{50} ”值,其反映在给定的底物浓度下导致50%酶活性的抑制剂浓度。

[0009] 术语“DP IV-抑制剂”或“二肽基肽酶IV抑制剂”是本领域技术人员公知的,是指抑制DP IV或DP IV样酶的催化活性的酶抑制剂。

[0010] “DP IV-活性”定义为二肽基肽酶IV(DP IV)和类似DP IV的酶的催化活性。这些酶是存在于哺乳动物身体的各种组织(包括肾、肝和肠)中的脯氨酸后(较少程度地,丙氨酸后、丝氨酸后或甘氨酸后)裂解丝氨酸蛋白酶,在其中当脯氨酸或丙氨酸形成与生物活性肽序列中的N-末端氨基酸相邻的残基时,它们高度特异性地从生物活性肽的N-末端切除二肽。

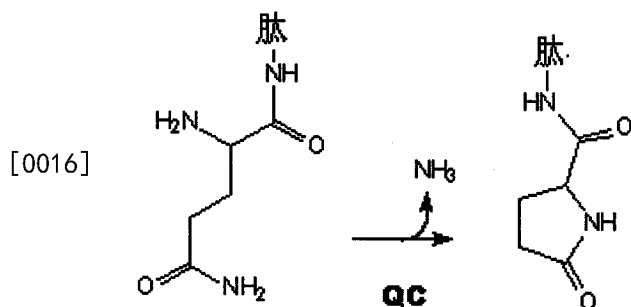
[0011] 术语“PEP-抑制剂”或“脯氨酰内肽酶抑制剂”是本领域技术人员公知的,是指抑制脯氨酰内肽酶(PEP,脯氨酰寡肽酶,POP)的催化活性的酶抑制剂。

[0012] “PEP-活性”定义为能够水解肽或蛋白质中脯氨酸后的键的内切蛋白酶的催化活性,其中所述脯氨酸位于自肽或蛋白质底物的N-末端数起第3或更高的氨基酸位置。

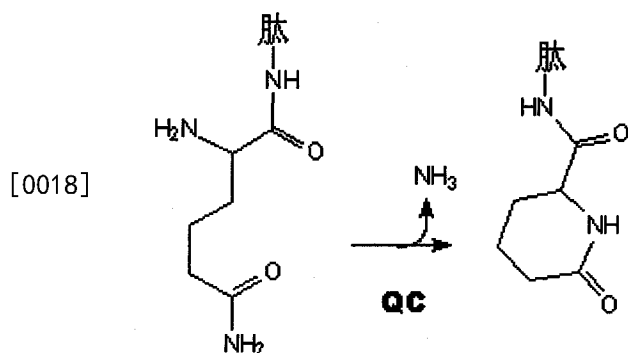
[0013] 本文使用的术语“QC”包括谷氨酰胺酰环化酶(QC)和类似QC的酶。QC和类似QC的酶具有相同或相似的酶活性,进一步定义为QC活性。在此方面,类似QC的酶在它们的分子结构上可以完全不同于QC。类似QC的酶的实例是:来自人(GenBank NM_017659)、小鼠(GenBank BC058181)、食蟹猴(*Macaca fascicularis*)(GenBank AB168255)、猕猴(*Macaca mulatta*)(GenBank XM_001110995)、狗(*Canis familiaris*)(GenBank XM_541552)、褐家鼠(*Rattus norvegicus*)(GenBank XM_001066591)、小家鼠(*Mus musculus*)(GenBank BC058181)和牛(*Bos taurus*)(GenBank BT026254)的类似谷氨酰胺酰环化转移酶的蛋白质(QPCTL)。

[0014] 本文使用的术语“QC活性”定义为,在释放氨的情况下,N-末端谷氨酰胺残基分子内环化成焦谷氨酸(pGlu*),或者N-末端L-高谷氨酰胺或L-β-高谷氨酰胺分子内环化成环焦高谷氨酰胺衍生物。因此,参见方案1和2。

[0015] 方案1:谷氨酰胺通过QC的环化



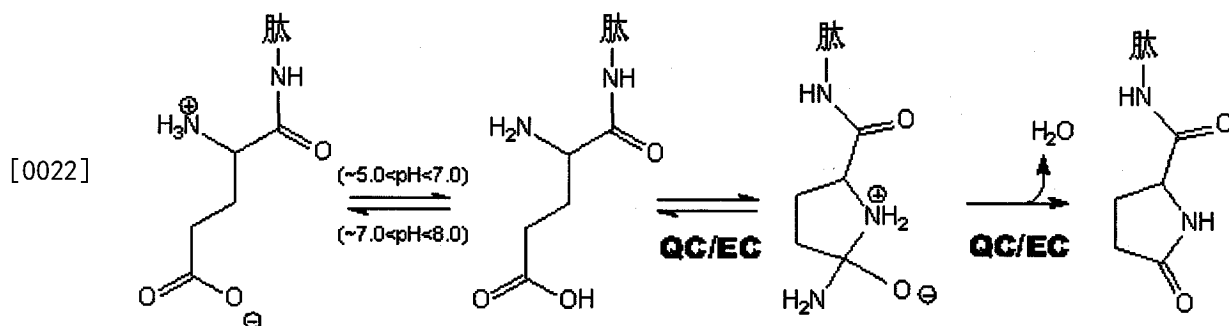
[0017] 方案2:L-高谷氨酰胺通过QC的环化



[0019] 本文使用的术语“EC”包括QC和类似QC的酶作为谷氨酸环化酶(EC)的活性,进一步定义为EC活性。

[0020] 本文使用的术语“EC活性”定义为N-末端谷氨酸残基通过QC分子内环化成焦谷氨酸(pGlu^{*})。因此,参见方案3。

[0021] 方案3:无电荷的谷氨酰胺基肽通过QC(EC)N-末端环化



[0023] 术语“QC-抑制剂”、“谷氨酰胺环化酶抑制剂”是本领域技术人员公知的,是指抑制谷氨酰胺环化酶(QC)的催化活性或它的谷氨酰胺环化酶(EC)活性的酶抑制剂。

[0024] QC抑制的效力

[0025] 鉴于与QC抑制的关系,在优选的实施方案中,本发明主题方法和医学应用使用对QC抑制的IC₅₀为10μM或更小,更适合地为1μM或更小,甚至更适合地为0.1μM或更小或者0.01μM或更小,或者最适合地为0.001μM或更小的活性物质。实际上,期望K_i值在更低的微摩尔,适合地为纳摩尔,甚至更适合地为皮摩尔范围内的抑制剂。因此,为了方便,当本文将活性物质描述为“QC抑制剂”时,应理解此命名不意图将本发明的主题限于特定的作用机制。

[0026] QC抑制剂的分子量

[0027] 一般而言,本发明主题方法或医学应用的QC抑制剂应是小分子,例如,其分子量为500g/摩尔或更小、400g/摩尔或更小、适合地为350g/摩尔或更小、而且甚至更适合地为300g/摩尔或更小,甚至为250g/摩尔或更小。

[0028] 本文使用的术语“对象”是指已作为治疗、观察或实验的目标的动物,适合地是指哺乳动物,最适合地是指人类。

[0029] 本文使用的术语“治疗有效量”是指在组织系统、动物或人类中引起研究者、兽医、医生或其它临床医师寻求的生物学或医学反应(其包括受治疗的疾病或病症的症状的减轻)的活性化合物或活性物质的量。

[0030] 本文使用的术语“药学可接受的”包括在人类和动物中使用:例如,术语“药学可接受的”包括兽医学可接受的化合物,或者在人类医学和保健中可接受的化合物。

[0031] 在整个说明书和权利要求书中,除非特别限定,否则表述“烷基”表示 C_{1-12} 烷基基团,适合地表示 C_{1-8} 烷基基团,例如 C_{1-6} 烷基基团,例如 C_{1-4} 烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。适合的烷基基团包括,例如,甲基、乙基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基(例如正戊基)、己基(例如正己基)、庚基(例如正庚基)和辛基(例如正辛基)。在表述例如“烷氧基”、“卤代烷基”和“硫烷基”中,表述“烷”应按照“烷基”的定义解释。示例性的烷氧基基团包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基)、戊氧基(例如正戊氧基)、己氧基(例如正己氧基)、庚氧基(例如正庚氧基)和辛氧基(例如正辛氧基)。示例性的硫烷基基团包括甲硫基-。示例性的卤代烷基基团包括氟烷基例如 CF_3 。

[0032] 除非特别限定,否则表述“烯基”表示 C_{2-12} 烯基基团,适合地表示 C_{2-6} 烯基基团,例如 C_{2-4} 烯基基团,其包含在任何期望的位置上的至少一个双键并且不包含任何三键。烯基基团可以是直链或支链的。包含一个双键的示例性的烯基基团包括丙烯基和丁烯基。包含两个双键的示例性的烯基基团包括戊二烯基,例如(1E,3E)-戊二烯基。

[0033] 除非特别限定,否则表述“炔基”表示 C_{2-12} 炔基基团,适合地表示 C_{2-6} 炔基基团,例如 C_{2-4} 炔基基团,其包含在任何期望的位置上的至少一个三键并且还可以包含或不包含一个或多个双键。炔基基团可以是直链或支链的。示例性的炔基基团包括丙炔基和丁炔基。

[0034] 除非特别限定,否则表述“亚烷基”表示式 $-(CH_2)_n-$ 的链,其中n是整数,例如2-5。

[0035] 除非特别限定,否则表述“环烷基”表示 C_{3-10} 环烷基基团(即3-10个环碳原子),更适合地表示 C_{3-8} 环烷基基团,例如 C_{3-6} 环烷基基团。示例性的环烷基基团包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。最适合的环碳原子数是3-6个。

[0036] 除非特别限定,否则表述“环烯基”表示 C_{5-10} 环烯基基团(即5-10个环碳原子),更适合地表示 C_{5-8} 环烯基基团,例如 C_{5-6} 环烯基基团。示例性的环烯基基团包括环丙烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。最适合的环碳原子数是5-6个。

[0037] 除非特别限定,否则表述“碳环基”表示其中所有环原子均是碳,并且包含3-12个环碳原子,适合地包含3-10个碳原子,且更适合地包含3-8个碳原子的任何环系统。碳环基基团可以是饱和的或部分不饱和的,但是不包括芳香族环。碳环基基团的实例包括单环的、双环的和三环的环系统,特别是单环的和双环的环系统。其它碳环基团包括桥环系统(例如双环[2.2.1]庚烯基)。碳环基基团的具体实例是环烷基基团。碳环基基团的其它实例是环烯基基团。

[0038] 除非特别限定,否则表述“杂环基”是指其中一个或多个(例如1个、2个或3个)环原子被选自N、S和O的杂原子替代的碳环基基团。杂环基基团的具体实例是其中一个或多个(例如1个、2个或3个,特别是1个或2个,尤其是1个)环原子被选自N、S或O的杂原子替代的环烷基基团(例如环戊基或更特别地是环己基)。包含一个杂原子的示例性的杂环基基团包括吡咯烷、四氢呋喃和哌啶;包含两个杂原子的示例性的杂环基基团包括吗啉和哌嗪。杂环基基团的其它具体实例是其中一个或多个(例如1个、2个或3个,特别是1个或2个,尤其是1个)环原子被选自N、S和O的杂原子替代的环烯基基团(例如环己烯基基团)。此类基团的实例是二氢吡喃基(例如3,4-二氢-2H-吡喃-2-基-)。

[0039] 除非特别限定,否则表述“芳基”表示 C_{6-12} 芳基基团,适合地表示 C_{6-10} 芳基基团,更适合地表示 C_{6-8} 芳基基团。芳基基团包含至少一个芳香族环(例如1个、2个或3个环)。含有一

个芳香族环的典型的芳基基团的实例是苯基。含有两个芳香族环的典型的芳基基团的实例是萘基。

[0040] 除非特别限定,否则表述“杂芳基”表示芳基残基,其中一个或多个(例如1个、2个、3个或4个,适合地1个、2个或3个)环原子被选自N、S和O的杂原子替代,或者表示包含一个或多个(例如1个、2个、3个或4个,适合地为1个、2个或3个)选自N、S和O的环原子的5元芳香族环。包含一个杂原子的示例性的单环杂芳基基团包括:五元环(例如吡咯、呋喃、噻吩);和六元环(例如,吡啶,如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)。包含两个杂原子的示例性的单环杂芳基基团包括:五元环(例如吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑如咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基);六元环(例如哒嗪、嘧啶、吡嗪)。包含三个杂原子的示例性的单环杂芳基基团包括:1,2,3-三唑和1,2,4-三唑。包含四个杂原子的示例性的单环杂芳基基团包括四唑。示例性的双环杂芳基基团包括:吲哚(例如吲哚-6-基)、苯并呋喃、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、吡啶、苯并咪唑、苯并噻唑、喹唑啉和嘌呤。

[0041] 除非特别限定,否则表述“-烷基芳基”表示通过亚烷基部分例如C₁₋₄亚烷基部分连接的芳基残基。

[0042] 除非特别限定,否则表述“-烷基杂芳基”表示通过亚烷基部分例如C₁₋₄亚烷基部分连接的杂芳基残基。

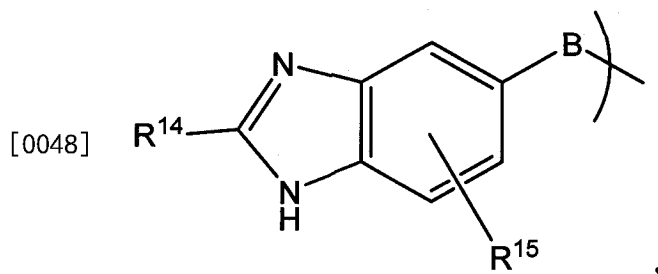
[0043] 术语“卤素”或“卤”包括氟(F)、氯(Cl)和溴(Br)。

[0044] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

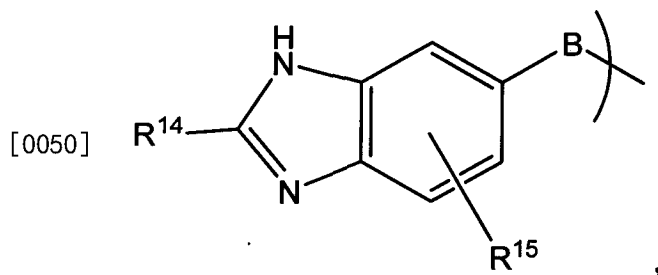
[0045] 术语“被苯基取代的苯基”是指联苯基。

[0046] 术语“”表示其中立体化学未限定的单键。

[0047] 当苯并咪唑基表示为以下式表示的苯并咪唑-5-基时:



[0049] 本领域技术人员应理解,以下式表示的苯并咪唑-6-基:



[0051] 是等价的。在本文中使用,苯并咪唑基的此二种形式被术语“苯并咪唑-5-基”涵盖。

[0052] 立体异构体:

[0053] 所主张的化合物的所有可能的立体异构体均包括在本发明中。

[0054] 当本发明所述的化合物具有至少一个手性中心时,它们可能相应地以对映体形式

存在。当所述化合物具有两个或更多个手性中心时,它们还可能以非对映体形式存在。应理解所有此类异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

[0055] 立体异构体的制备和分离:

[0056] 当用于制备本发明所述的化合物的方法产生立体异构体的混合物时,这些异构体可以通过常规技术例如制备色谱法进行分离。所述化合物可以以外消旋的形式制备,或者单独的对映体可以通过对映体特异性的合成或者通过拆分进行制备。例如,所述化合物可以通过标准方法被拆分成它们的对映体组分,例如,通过与旋光性的酸如(-)-二-对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰-1-酒石酸成盐形成非对映异构体对,然后分步结晶并重新产生游离碱。所述化合物还可以通过形成非对映异构的酯或酰胺,然后色谱法分离并除去手性助剂而进行拆分。或者,所述化合物可以使用手性HPLC柱进行拆分。

[0057] 药学可接受的盐:

[0058] 鉴于游离的化合物与它们的盐或溶剂化物形式的所述化合物之间的密切关系,在本文中无论何时提及化合物,还意指相应的盐、溶剂化物或多晶型物,条件是在所述情形下如此是可能的或适当的。

[0059] 适合用于医学中的式(I)的化合物的盐和溶剂化物及其生理功能衍生物是其中反荷离子或相关的溶剂是药学可接受的那些。但是,具有非药学可接受的反荷离子或相关的溶剂的盐和溶剂化物在本发明的范围内,例如,在其它化合物及它们的药学可接受的盐和溶剂化物的制备中用作中间体。

[0060] 本发明所述的适合的盐包括与有机的和无机的酸或碱形成的那些盐。药学可接受的酸加成盐包括与以下酸形成的那些:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、芳基磺酸(例如对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸)、水杨酸、戊二酸、葡萄糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、取代的肉桂酸(例如,苯基、甲基、甲氧基或卤素取代的肉桂酸,包括4-甲基肉桂酸和4-甲氧基肉桂酸)、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、羟基萘甲酸(例如1-羟基-2-萘甲酸或3-羟基-2-萘甲酸)、萘丙烯酸(例如萘-2-丙烯酸)、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-羟基苯甲酸或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸(例如1,4-苯二丙烯酸)、羟乙磺酸、高氯酸、丙酸、羟乙酸、羟乙磺酸、双羟萘酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、糖精酸和三氟乙酸。药学可接受的碱盐包括:铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、以及与有机碱如二环己基胺和N-甲基-D-葡萄糖胺的盐。

[0061] 本发明的化合物的所有药学可接受的酸加成盐形式意图包括在本发明的范围内。

[0062] 多晶型物结晶形式:

[0063] 此外,化合物的一些结晶形式可以以多晶型物的形式存在,并因此意图包括在本发明中。此外,一些所述化合物可以与水(即水合物)或常用的有机溶剂形成溶剂化物,并且此类溶剂化物也意图包括在本发明的范围内。所述化合物,包括它们的盐,还可以以它们的水合物的形式获得,或者包含用于它们的结晶的其它溶剂。

[0064] 前药:

[0065] 本发明在其范围内还包括本发明的化合物的前药。一般而言,所述前药应是在体内易于转化成期望的治疗活性化合物的所述化合物的官能团衍生物。因此,在这些情况中,

本发明的治疗方法,术语“给药”应包括用一种或多种所主张的化合物的前药形式(但是其在向对象给药后在体内转化成上述化合物)治疗各种所述病症。选择和制备适合的前药衍生物的常规方法在例如“Design of Prodrugs”,ed.H.Bundgaard,Elsevier,1985中有述。

[0066] 保护基团:

[0067] 在制备本发明的化合物的任何方法中,可能需要和/或期望保护任何有关分子上的敏感的或反应性的基团。这可以通过常规的保护基团的方式实现,例如在Protective Groups in Organic Chemistry,ed.J.F.W.McOmie,Plenum Press,1973;和T.W.Greene & P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley & Sons,1991中所述的那些,全文援引加入本文。保护基团可以在合适的后续阶段使用本领域已知的方法除去。

[0068] 本文使用的术语“组合物”意图包括包含治疗有效量的所主张的化合物的产品,以及直接或间接得自所主张的化合物的组合的产品。

[0069] 用于盖仑制剂的载体和添加剂:

[0070] 因此,对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,适合的载体和添加剂可以有利地包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂、明胶胶囊剂和片剂,适合的载体和添加剂包括淀粉类、糖类、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0071] 可加入所述混合物的载体包括需要的和惰性的药学赋形剂,包括但不限于适合的粘合剂、助悬剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、包衣剂、崩解剂、染料和着色剂。

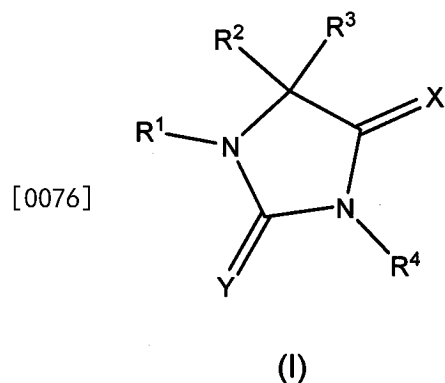
[0072] 用作可靶向的药物载体的可溶性聚合物可以包括:聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺-苯酚、或者被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与可用于实现药物的控释的可生物降解的聚合物类例如聚乙酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两亲性的水凝胶嵌段共聚物偶联。

[0073] 适合的粘合剂非限制性地包括:淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β 乳糖、玉米甜味剂、天然的和合成的树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。

[0074] 崩解剂非限制性地包括:淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

发明内容

[0075] 本发明提供式(I)的化合物,



[0077] 或其药学可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,包括其所有的互变异构体和立体异

构体在内,其中:

[0078] R^1 表示 $-C_{3-8}$ 碳环基-杂芳基、 $-C_{2-6}$ 烯基杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基,或 $(CH_2)_aCR^5R^6$
 $(CH_2)_b$ 杂芳基,其中a和b独立地表示0-5的整数,条件是 $a+b=0-5$,并且 R^5 和 R^6 是与同它们连
接的碳一起形成 C_3-C_5 环烷基基团的亚烷基,或双环杂芳基基团;

[0079] 其中任何上述杂芳基基团可以任选地被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代
烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SOC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、
 $-SO_2C_{3-8}$ 环烷基、 $-SOC_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯基氧基、 $-C_{3-6}$ 炔基氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷
基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)
(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 环烷
基)的一个或多个基团取代;并且其中任何上述碳环基基团可以任选地被选自 C_{1-4} 烷基、氧
代、卤素和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个基团取代;

[0080] R^2 表示 C_{1-8} 烷基、芳基、杂芳基、碳环基、杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基杂芳基、
 C_{1-4} 烷基碳环基或 $-C_{1-4}$ 烷基杂环基;

[0081] 其中任何上述芳基和杂芳基基团可以任选地被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 硫烷基、 $-SOC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷
基、 $-SO_2C_{3-8}$ 环烷基、 $-SOC_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯基氧基、 $-C_{3-6}$ 炔基氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)$
 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N$
(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(O)$
 $NH(C_{3-10}$ 环烷基)的一个或多个基团取代;

[0082] 并且,其中任何上述碳环基和杂环基基团可以任选地被选自 C_{1-4} 烷基、氧代、卤素
和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个基团取代;

[0083] 或者 R^2 表示被苯基取代的苯基、被单环杂芳基基团取代的苯基、被苄氧基取代的
苯基、与碳环基稠合的苯基、与杂环基稠合的苯基、 $-C_{1-4}$ 烷基(被苯基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷
基(被单环杂芳基基团取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(被苄氧基取代的苯基)、 $-C_{1-4}$ 烷基(与任选地
被取代的碳环基稠合的任选地被取代的苯基),或者 $-C_{1-4}$ 烷基(与任选地被取代的杂环基稠
合的任选地被取代的苯基);

[0084] 其中任何上述苯基、苄氧基和杂芳基基团可以任选地被选自 C_{1-4} 烷基、卤素和 C_{1-4}
烷氧基的一个或多个基团取代;

[0085] 并且其中任何上述碳环基和杂环基基团可以任选地被选自 C_{1-4} 烷基、氧代、卤素和
 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个基团取代;

[0086] R^3 表示H、 $-C_{1-4}$ 烷基或芳基;

[0087] 其中上述芳基可以任选地被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-C_{1-6}$
硫烷基、 $-SOC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2C_{3-8}$ 环烷
基、 $-SOC_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 烯基氧基、 $-C_{3-6}$ 炔基氧基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧
基- C_{1-6} 烷基、硝基、卤素、氰基、羟基、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷
基)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(O)NH(C_{3-10}$ 环烷基)的
一个或多个基团取代;

[0088] 或者 R^2 和 R^3 连接形成任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基基团取代的碳环基环;

[0089] 或者 R^2 和 R^3 连接形成与苯基稠合的碳环基环,其中上述碳环基和/或苯基可以任选

地被选自C₁₋₄烷基、卤素和C₁₋₄烷氧基的一个或多个基团取代；

[0090] 或者R²和R³连接形成与单环杂芳基稠合的碳环基环，其中上述碳环基和/或杂芳基可以任选地被选自C₁₋₄烷基、卤素和C₁₋₄烷氧基的一个或多个基团取代；

[0091] R⁴表示H、-C₁₋₈烷基、-C(O)C₁₋₆烷基或-NH₂；

[0092] X表示O或S；并且

[0093] Y表示O或S。

[0094] 许多文件公开了与式(I)的那些化合物相似的化合物，但是未报告其具有QC抑制活性。

[0095] 例如，US 6,235,786和W099/06361均涉及MMP抑制剂；W02008/076754涉及大麻素抑制剂；W02008/028032涉及据报告可用于治疗高眼压症的化合物；以及J. Med. Chem., 20(12), (1977), 1569-1572(Werbel等人)涉及用于治疗曼氏裂体吸虫(*Schistosoma mansoni*)的化合物。

附图说明

[0096] 图1表示在过度表达ABQ3-42的转基因(tg)小鼠的甲酸提取物中的pGlu-AB3-42浓度。所述小鼠用实施例化合物6治疗2个月或者接受常规食物(安慰剂)。采用所述QC-抑制剂的治疗使AB-浓度显著地降低，用所述QC-抑制剂治疗后，在脑中，所述浓度被降至低于检测限。在野生型小鼠中未检测到AB，证明应用的ELISA的特异性。

具体实施方式

[0097] 当碳环基和杂环基被取代的时，它们典型地被1或2个取代基(例如1个取代基)取代。典型地，所述取代基是甲基。更典型地，碳环基和杂环基基团是未取代的。

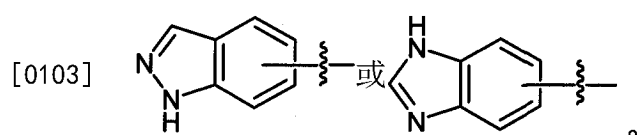
[0098] 当芳基和杂芳基被取代时，它们典型地被1个、2个或3个(例如1或2个)取代基取代。芳基和杂芳基的取代基选自：C₁₋₆烷基(例如甲基)、C₂₋₆烯基(例如丁烯-3-基)、C₂₋₆炔基(例如丁炔-3-基)、C₁₋₆卤代烷基(例如氟甲基、三氟甲基)、-C₁₋₆硫烷基(例如-S-甲基)、-SOC₁₋₄烷基(例如-SO甲基)、-SO₂C₁₋₄烷基(例如-SO₂甲基)、C₁₋₆烷氧基-(例如甲氧基、乙氧基)、-O-C₃₋₈环烷基(例如-O-环戊基)、C₃₋₈环烷基(例如环丙基、环己基)、-SO₂C₃₋₈环烷基(例如-SO₂环己基)、-SOC₃₋₆环烷基(例如-SO环丙基)、C₃₋₆烯基氧基-(例如-O-丁烯-2-基)、C₃₋₆炔基氧基-(例如-O-丁炔-2-基)、-C(O)C₁₋₆烷基(例如-C(O)乙基)、-C(O)OC₁₋₆烷基(例如-C(O)O-甲基)、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基-(例如甲氧基-乙基-)、硝基、卤素(例如氟、氯、溴)、氰基、羟基、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基(例如-NH甲基)、-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)(例如-N(甲基)₂)、-C(O)N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基)(例如-C(O)N(甲基)₂)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄烷基)(例如-C(O)NH甲基)、-C(O)NH(C₃₋₁₀环烷基)(例如-C(O)NH环丙基)。更典型地，取代基会选自C₁₋₆烷基(例如甲基)、C₁₋₆卤代烷基(例如C₁₋₆氟烷基、例如CF₃)、C₁₋₆烷氧基(例如OMe)、卤素和羟基。

[0099] 在本发明的一个实施方案中，R¹表示双环杂芳基基团。适合的双环杂芳基基团包括例如9元或10元的杂芳基基团，但是特别是9元杂芳基基团。适合地，这些基团包含氮原子，例如1或2个氮原子。特别适合的双环杂芳基环包括含有1或2个氮原子的9元杂芳基环。在一些情况中，所述杂芳基基团可以任选地包含选自N、O或S的额外的杂原子，但特别是S。

适合地,所述9元杂芳基环包含与含有一个或两个氮原子的5元环稠合的苯或吡啶环。更适合地,它包含与含有一个或两个氮原子的5元环稠合的苯环。在一些情况中,所述5元环还可以包含选自N、O或S的,但特别是S的额外的杂原子,但是在更适合的化合物中,所述杂芳基基团不包含S原子。在这些稠合的杂芳基系统中,连接点最适合地是通过苯环或吡啶环。

[0100] 上述杂芳基基团通常是未取代的,但是可以适当地被一个或多个取代基取代,适当地被1个或2个取代基取代,所述取代基选自烷基(例如C₁₋₄烷基如Me)、烷氧基-(例如C₁₋₄烷氧基如OMe)和卤素(例如F)。

[0101] 可存在于通式(I)的化合物中的包含与5-元环稠合的苯基基团的双环杂芳基基团的具体实例包括,例如:



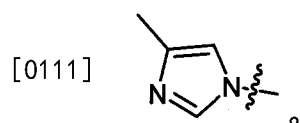
[0104] 这些基团可以如上所述被取代。

[0105] 特别适合的双环杂芳基基团的实例包括:1H-苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶和苯并[c][1,25]噻二唑基。1H-苯并咪唑-5-基是特别适合的。

[0106] 在另一个实施方案中,R¹表示-C₃₋₈碳环基-杂芳基、-C₂₋₆烯基杂芳基、-C₁₋₆烷基杂芳基,或者(CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_b杂芳基。其中R¹是-C₁₋₆烷基杂芳基的化合物是特别适合的。

[0107] 在此实施方案中,R¹的杂芳基基团可以是双环的,例如上述基团之一。但是,更适合的杂芳基基团是单环的,特别是5元或6元环,而且更特别是5元环。典型地,它们是含有氮的杂环基团,而且更典型地含有1-3个氮原子。适合地,所述杂芳基基团不包含S原子。上述杂芳基基团可以是未取代的,或者可以适当地被一个或多个取代基取代,适合地被1或2个取代基取代,所述取代基选自烷基(例如C₁₋₄烷基如Me)、烷氧基-(例如C₁₋₄烷氧基-如OMe)和卤素(例如F)。

[0108] 适合的单环杂芳基基团的具体实例包括含有2个或3个氮原子的5元环,其环可以任选地被取代(例如,特别是被一个或两个基团如甲基取代,例如:



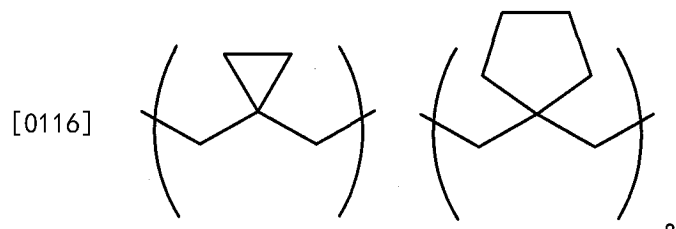
[0112] 特别适合的杂芳基基团是咪唑-1-基,其可以任选地如上所示被取代,但是,甲基是特别适合的取代基。

[0113] 当R¹表示-C₃₋₈碳环基-杂芳基时,碳环基的实例包括环烷基(例如环己基)和环烯

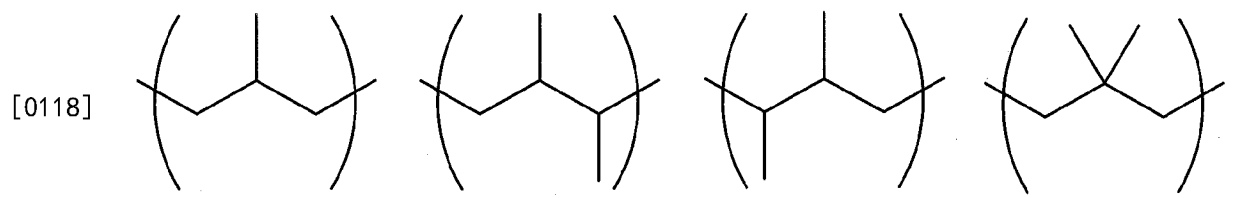
基(例如环己烯基)。示例性的-C₃₋₈碳环基-杂芳基基团是3-咪唑-1-基-环己基-。

[0114] 当R¹表示-C₂₋₆烯基杂芳基时,C₂₋₆烯基的实例包括C₂₋₄烯基,特别是丙烯基。示例性的-烯基杂芳基基团是3-咪唑-1-基-丙-2-烯基-。

[0115] 当R¹表示(CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_b杂芳基,其中a和b独立地表示0-5的整数,条件是a+b=0-5,并且R⁵和R⁶是亚烷基,其与同它们连接的碳一起形成C₃₋₅环烷基基团时,实例包括:

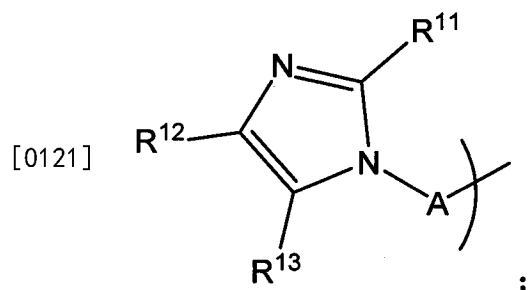


[0117] 此实施方案的特别适合的化合物是其中R¹表示-C₁₋₆烷基杂芳基的那些。在此类化合物中,C₁₋₆烷基的实例包括C₁₋₅烷基或C₁₋₄烷基,特别是C₂₋₅烷基或C₂₋₄烷基。所述烷基基团可以是直链或支链的,并且其中所述烷基基团是支链的实例包括



[0119] 最适合地,烷基基团是-CH₂-、-(CH₂)₂或-(CH₂)₃-,特别适合的是-(CH₂)₃-.特别适合的-烷基杂芳基基团是3-咪唑-1-基-丙基-。

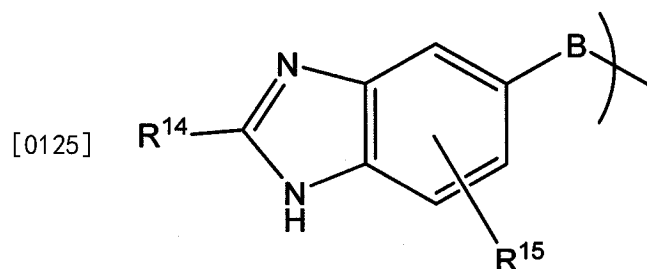
[0120] 在一个实施方案中,R¹表示



[0122] 其中A表示直链的C₁₋₆亚烷基链(例如直链的C₁₋₅亚烷基链,例如直链的C₁₋₄亚烷基链,例如直链的C₁₋₃亚烷基链),或者A表示支链的C₁₋₆亚烷基链(例如其中一个或多个(例如一个或两个)支链由在相同或不同位置上的一个或多个(例如一个或两个)甲基基团组成),或者A表示(CH₂)_aCR⁵R⁶(CH₂)_b,并且

[0123] R¹¹、R¹²和R¹³独立地表示H或C₁₋₂烷基。

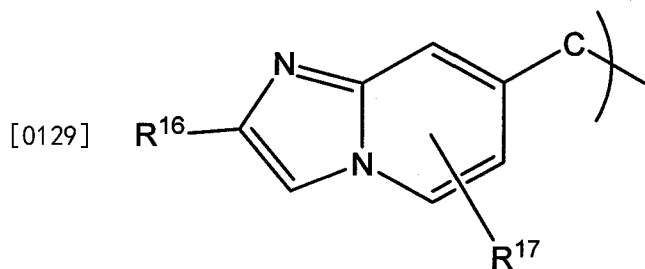
[0124] 在另一个实施方案中,R¹表示



[0126] 其中B表示键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、或者 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ，并且

[0127] R^{14} 和 R^{15} 独立地表示H或 C_{1-2} 烷基。

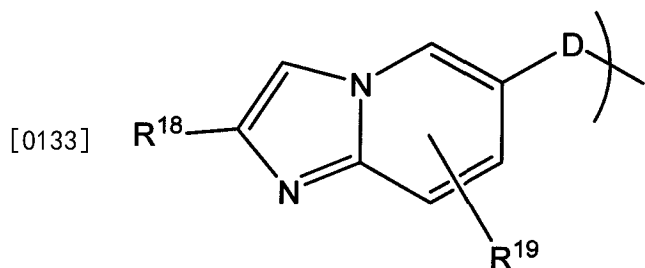
[0128] 在又一个实施方案中， R^1 表示



[0130] 其中C表示键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、或者 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ，并且

[0131] R^{16} 和 R^{17} 独立地表示H或 C_{1-2} 烷基。

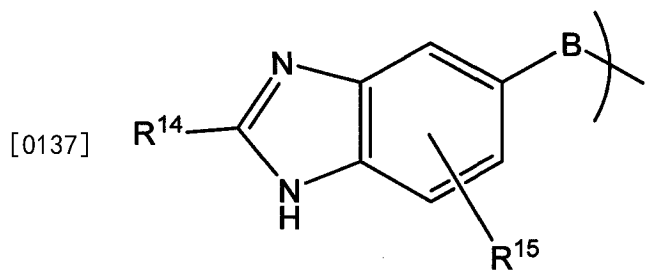
[0132] 在另一个实施方案中， R^1 表示



[0134] 其中D表示键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 或者 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ ，并且

[0135] R^{18} 和 R^{19} 独立地表示H或 C_{1-2} 烷基；

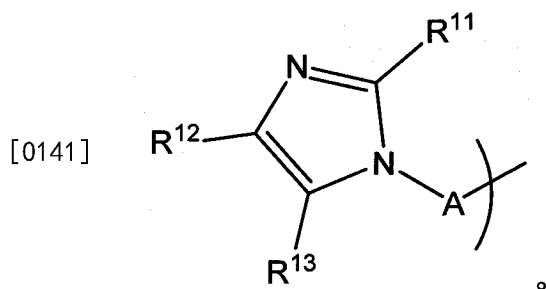
[0136] 在特别适合的化合物中， R^1 表示



[0138] 在一个实施方案中， R^{14} 表示H并且 R^{15} 表示H。在另一个实施方案中， R^{14} 表示H并且 R^{15} 表示 C_{1-2} 烷基。在又一个实施方案中， R^{14} 表示 C_{1-2} 烷基并且 R^{15} 表示H。

[0139] 在此类化合物中，B表示键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在特别适合的实施方案中，B表示键。在另一个实施方案中，B表示 $-\text{CH}_2-$ 。在又一个实施方案中，B表示 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0140] 或者 R^1 表示



[0142] R^{11} 适合地表示H，

[0143] R^{12} 适合地表示H或甲基。

[0144] R^{13} 适合地表示H或甲基。

[0145] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 表示H并且 R^{13} 表示甲基。在另一个实施方案中, R^{12} 表示甲基并且 R^{13} 表示H。在又一个实施方案中, R^{12} 表示H并且 R^{13} 表示H。

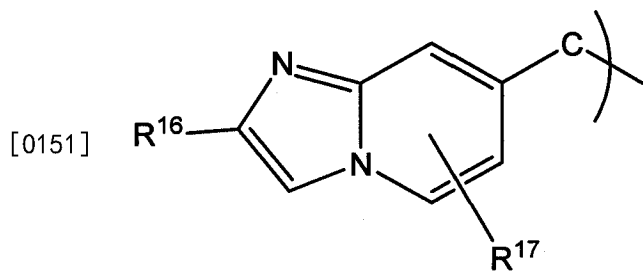
[0146] 适合地,A表示直链的 C_{2-5} 亚烷基链。在一个实施方案中,A表示 $-(CH_2)_2-$ 。在另一个实施方案中,A表示 $-(CH_2)_3-$ 。在又一个实施方案中,A表示 $-(CH_2)_4-$ 。在另一个实施方案,A表示 $-(CH_2)_5-$ 。更适合地,A表示 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 。在一个实施方案中,A表示 $-(CH_2)_3-$ 。在另一个实施方案中,A表示 $-(CH_2)_4-$ 。

[0147] 或者A表示支链的 C_{2-5} 亚烷基链。

[0148] 在一个实施方案中,A不表示 $-(CH_2)_3-$ 。

[0149] 当A表示在相同位置上被两个亚烷基取代基取代,且其中所述两个亚烷基取代基彼此连接形成 C_{3-5} 螺-环烷基基团的 C_{2-5} 亚烷基链时,所述螺-环烷基基团适合地为 C_3 螺-环烷基。

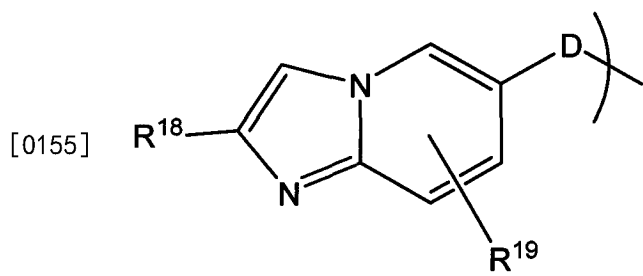
[0150] 或者 R^1 表示



[0152] 在一个实施方案中, R^{16} 表示H并且 R^{17} 表示H。在另一个实施方案中, R^{16} 表示H并且 R^{17} 表示 C_{1-2} 烷基。在又一个实施方案中, R^{16} 表示 C_{1-2} 烷基并且 R^{17} 表示H。

[0153] 适合地,C表示键、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一个实施方案中,C表示键。在另一个实施方案中,C表示 $-CH_2-$ 。在又一个实施方案中,C表示 $-CH_2CH_2-$ 。

[0154] 或者 R^1 表示

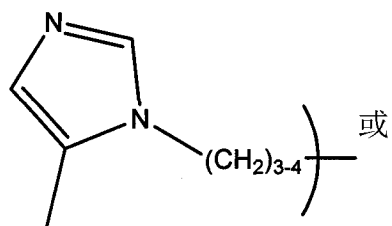


[0156] 在一个实施方案中, R^{18} 表示H并且 R^{19} 表示H。在另一个实施方案中, R^{18} 表示H并且 R^{19} 表示 C_{1-2} 烷基。在又一个实施方案中, R^{18} 表示 C_{1-2} 烷基并且 R^{19} 表示H。

[0157] 适合地,D表示键、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一个实施方案中,D表示键。在另一个实施方案中,D表示 $-CH_2-$ 。在又一个实施方案中,D表示 $-CH_2CH_2-$ 。

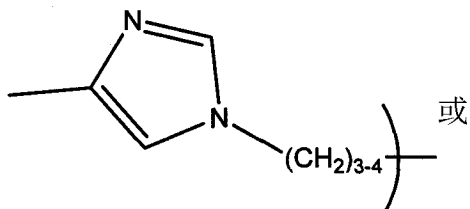
[0158] 更适合地, R^1 表示

[0159]



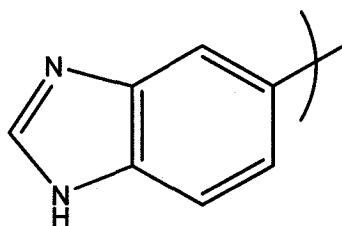
或

[0160]



或

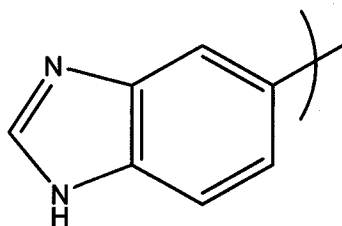
[0161]



[0162]

最适合地, R¹表示

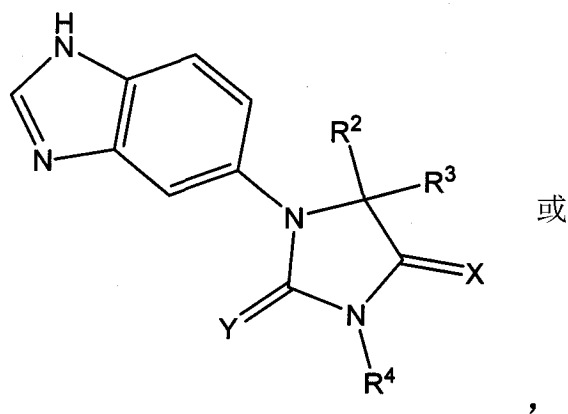
[0163]



[0164]

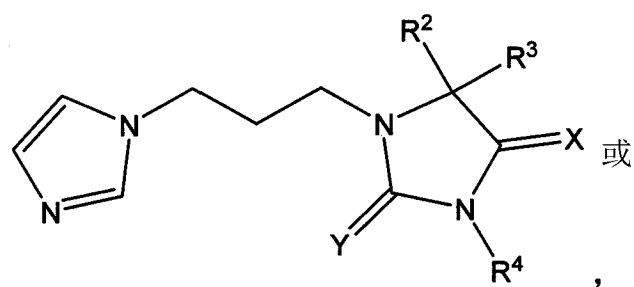
在特别适合的实施方案中, 式(I)的化合物由下式表示:

[0165]



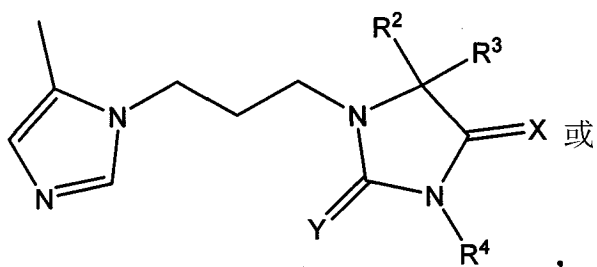
或

[0166]

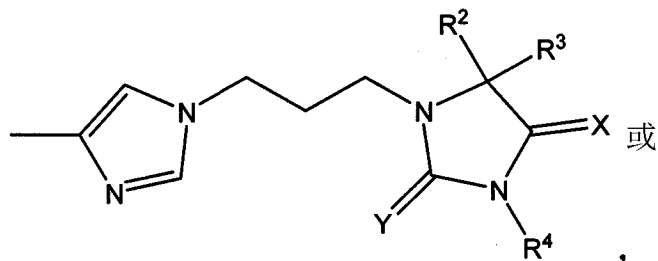


或

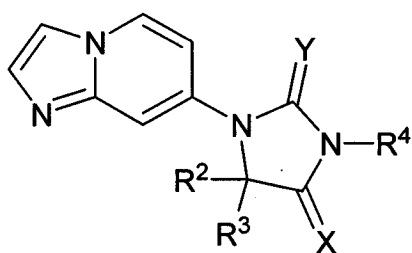
[0167]



[0168]

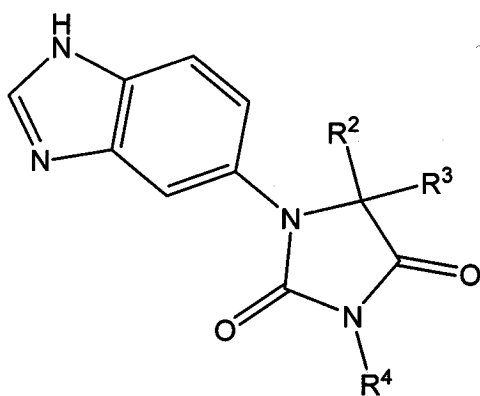


[0169]



[0170] 最适合地,式(I)的化合物由下式表示

[0171]



[0172] 当 R^2 表示 $-C_{1-8}$ 烷基时,实例包括:甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基)、丁基(例如正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(例如正戊基、3,3-二甲基丙基)、己基、庚基和辛基。

[0173] 当 R^2 表示任选地被取代的芳基时,芳基可以典型地表示苯基。取代的苯基基团的实例包括:2,4-二氯苯基-、2,4-二氟苯基-、2,4-二甲氧基苯基-、2,4-二甲基苯基-、2,4-双(三氟甲基)苯基-、2,4,6-三氟苯基-、2,4,6-三甲基苯基-、2,6-二氯苯基-、2,6-二氟苯基-、2,6-二甲氧基苯基-、2-异丙基-6-甲基苯基-、3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基-、3,4,5-三甲氧基苯基-、3,4-二甲氧基苯基-、3,4-二氯苯基-、3,4-二甲基苯基-、3,4,5-三氟苯基-、3,5-双(三氟甲基)苯基-、3,5-二甲氧基苯基-、3-甲氧基苯基-、4-(三氟甲基)苯基-、4-溴-2-(三氟甲基)苯基-、4-溴苯基-、4-氯-3-(三氟甲基)苯基-、4-氯苯基-、4-氰基苯基-、4-乙氧基苯基-、4-乙基苯基-、4-氟苯基-、4-异丙基苯基-、4-甲氧基苯基-。或者, R^2 可

以表示未取代的苯基-。其它示例性的取代的苯基基团包括:2,3,4-三氟苯基、2,3-二氟-4-甲基苯基、2-溴-4-氟苯基-、2-溴-5-氟苯基-、2-氯苯基-、2-氟-5-(三氟甲基)苯基-、2-羟基-3-甲氧基苯基-、2-羟基-5-甲基苯基-、3-氯苯基-、3-氟-4-(三氟甲基)苯基-、3-羟基-4-甲氧基苯基-、4-溴-2-氟苯基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基-、4-氯-3-甲基苯基、4-氯苯基-、4-氟苯基-和4-丙氧基苯基-。

[0174] 当 R^2 表示任选地被取代的芳基,并且芳基表示萘基时,实例包括:未取代的萘基(例如萘-1-基、萘-2-基、萘-3-基),以及取代的萘基(例如4-甲基-萘-2-基-、5-甲基-萘-3-基-、7-甲基-萘-3-基-和4-氟-萘-2-基-)。

[0175] 当 R^2 表示任选地被取代的杂芳基时,实例包括单环(例如5元或6元环)和双环(例如9元或10元环),其可以任选地被取代。5元环的实例包括:吡咯基(例如吡咯-2-基)和咪唑基(例如1H-咪唑-2-基或1H-咪唑-4-基)、吡唑基(例如1H-吡唑-3-基)、呋喃基(例如呋喃-2-基)、噻唑基(例如噻唑-2-基)、噻吩基(例如噻吩-2-基、噻吩-3-基)。6元环的实例包括吡啶基(例如吡啶-2-基和吡啶-4-基)。可提及的具体取代基是选自卤素、羟基、烷基(例如甲基)和烷氧基-(例如甲氧基-)的一个或多个(例如1、2或3个)基团。取代的5元环的实例包括:4,5-二甲基-呋喃-2-基-、5-羟基甲基-呋喃-2-基-、5-甲基-呋喃-2-基-和6-甲基-吡啶-2-基-。取代的6元环的实例是1-氧基-吡啶-4-基-。9元环的实例包括:1H-吡啶基(例如1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-5-基)、苯并噻吩基(例如苯并[b]噻吩-3-基,特别是2-苯并[b]噻吩-3-基)、苯并[1,2,5]-噻二唑基(例如苯并[1,2,5]-噻二唑-5-基)、苯并[1,2,5]-噻二唑基(例如苯并[1,2,5]-噻二唑-5-基、苯并[1,2,5]噻二唑-6-基)。10元环的实例包括喹啉基(例如喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-8-基)。可提及的具体取代基是选自卤素、羟基、烷基(例如甲基)和烷氧基-(例如甲氧基-)的一个或多个(例如1、2或3个)基团。取代的9元环的实例包括1-甲基-1H-吡啶-3-基、2-甲基-1H-吡啶-3-基、6-甲基-1H-吡啶-3-基。取代的10元环的实例包括2-氯-喹啉-3-基、8-羟基-喹啉-2-基、氧代-色烯基(例如4-氧代-4H-色烯-3-基)和6-甲基-4-氧代-4H-色烯-3-基。

[0176] 当 R^2 表示碳环基时,实例包括环烷基和环烯基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烯基的实例包括环己烯基(例如环己-2-烯基、环己-3-烯基)。取代的碳环基的实例包括2-甲基-环己基-、3-甲基-环己基-、4-甲基-环己基-、2-甲基-环己-2-烯基、2-甲基-环己-3-烯基、3-甲基-环己-3-烯基、3-甲基-环己-3-烯基。

[0177] 当 R^2 表示杂环基(其可以任选地被取代)时,实例包括四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基、3,4-二氢-2H-吡喃基、吡咯烷基、甲基四氢呋喃基-(例如5-甲基四氢呋喃-2-基-)。

[0178] 当 R^2 表示 C_{1-4} 烷基芳基时,实例包括-烷基(取代的苯基),例如,其中苯基被选自烷基、氟烷基、卤素和烷氧基(例如甲基、三氟甲基、叔丁基、氯、氟和甲氧基)的一个或多个基团取代,并且,例如,烷基是 C_{1-4} 烷基。另一具体基团是-烷基(双环芳基),例如,其中双环芳基是任选地被取代的萘基。另一个具体的基团是苄基。

[0179] 当 R^2 表示其中杂芳基任选地被取代的 C_{1-4} 烷基杂芳基时,实例包括:甲基杂芳基和-乙基杂芳基(例如1-杂芳基乙基-和2-杂芳基乙基-)、-丙基杂芳基和-丁基杂芳基,其中杂芳基任选地被取代。-烷基杂芳基基团的具体实例包括:吡啶基甲基-、N-甲基-吡咯-2-甲基-、N-甲基-吡咯-2-乙基-、N-甲基-吡咯-3-甲基-、N-甲基-吡咯-3-乙基-、2-甲基-吡咯-1-甲基-、2-甲基-吡咯-1-乙基-、3-甲基-吡咯-1-甲基-、3-甲基-吡咯-1-乙基-、4-吡啶并-

甲基-、4-吡啶并-乙基-、2-(噻唑-2-基)-乙基-、2-乙基-吡啶-1-甲基-、2-乙基-吡啶-1-乙基-、3-乙基-吡啶-1-甲基-、3-乙基-吡啶-1-乙基-、4-甲基-吡啶-2-甲基-、4-甲基-吡啶-2-基-乙基-、4-甲基-吡啶-3-甲基-、4-甲基-吡啶-3-乙基-。

[0180] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基-碳环基(其可以任选地被取代),实例包括:-甲基-环戊基、-甲基-环己基、-乙基-环己基、-丙基-环己基、-甲基-环己烯基、-乙基-环己烯基、-甲基(4-甲基环己基)和-丙基(3-甲基环己基)。

[0181] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基杂环基(其可以任选地被取代)时;实例包括:-甲基-四氢呋喃基(例如-甲基-四氢呋喃-2-基-、-甲基-四氢呋喃-3-基-)、-乙基-四氢呋喃基、-甲基-哌啶基。

[0182] 当 R^2 表示被苯基取代的苯基或者被单环杂芳基基团取代的苯基时,其中任何上述苯基和杂芳基基团可以任选地被取代,典型地,直接与氮原子连接的苯基环是未取代的,并且末端苯基环或者所述单环杂芳基环任选地被一个、两个或三个(例如1或2个,例如1个)取代基取代。典型地,所述末端苯基或单环杂芳基基团是未取代的。典型地,所述末端苯基或单环杂芳基基团在4-位上取代另一个苯基基团。

[0183] 当 R^2 表示被苯基取代的苯基,且其中任何上述苯基基团可以任选地被取代时,实例包括-联苯基-4-基。

[0184] 当 R^2 表示被单环杂芳基基团取代的苯基,且其中任何上述苯基和杂芳基基团可以任选地被取代时,实例包括4-(噁唑-5-基)苯基-。

[0185] 当 R^2 表示被苄氧基取代的苯基,且其中任何上述苯基和苄氧基基团可以任选地被取代时,实例包括4-苄氧基-苯基-、4-(3-甲基苄氧基)苯基-和4-(4-甲基苄氧基)苯基-。

[0186] 当 R^2 表示与任选地被取代的碳环基稠合的任选地被取代的苯基时,实例包括茚满基(例如茚满-4-基-、2-甲基-茚满-4-基-)、茚基和四氢化萘基。

[0187] 当 R^2 表示与任选地被取代的杂环基稠合的任选地被取代的苯基时,实例包括苯并[1,3]二氧代-4-基-和2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-4-基-。

[0188] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基(被苯基取代的苯基)时,实例包括联苯基-4-基-甲基-。

[0189] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基(被单环杂芳基基团取代的苯基)时,实例包括4-(噁唑-5-基)苯基-甲基-。

[0190] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基(被苄氧基取代的苯基),且其中任何上述苯基和苄氧基基团可以任选地被取代时,实例包括4-苄氧基-苯基-甲基-、4-(3-甲基苄氧基)苯基-甲基-和4-(4-甲基苄氧基)苯基-甲基-。

[0191] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基(与任选地被取代的碳环基稠合的任选地被取代的苯基)时,实例包括茚满基-甲基-(例如茚满-4-基-甲基-、2-甲基-茚满-4-基-甲基-)、茚基-甲基-和四氢化萘基-甲基-。

[0192] 当 R^2 表示-C₁₋₄烷基(与任选地被取代的杂环基稠合的任选地被取代的苯基)时;实例包括苯并[1,3]二氧代-4-基-甲基-和2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-4-基-甲基-。

[0193] 适合地, R^2 表示芳基、杂芳基、被苯基取代的苯基、与杂环基稠合的苯基,或者 R^2 与 R^3 连接形成与苯基稠合的碳环基环,上述芳基、杂芳基、苯基、杂环基和碳环基基团任选地被取代。

[0194] 更适合地, R^2 表示芳基、杂芳基、被苯基取代的苯基或者与杂环基稠合的苯基,上

述芳基、杂芳基、苯基和杂环基基团任选地被取代。

[0195] 在一个实施方案中, R^2 表示任选地被取代的杂芳基。当 R^2 表示任选地被取代的杂芳基时, R^2 适合地表示苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基。

[0196] 在一个实施方案中, R^2 表示被苯基取代的苯基, 上述苯基基团任选地被例如一个或多个取代基取代, 所述取代基可以相同或不同且选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基。当 R^2 表示被苯基取代的苯基时, R^2 适合地表示-联苯基-4-基。

[0197] 在一个实施方案中, R^2 表示与任选地被取代的杂环基稠合的任选地被取代的苯基。当 R^2 表示与任选地被取代的杂环基稠合的任选地被取代的苯基时, R^2 适合地表示2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-4-基-。

[0198] 在另一个实施方案中, R^2 表示任选地被取代的芳基, 特别是任选地被取代的苯基。在此类适合的化合物中, R^2 表示任选地被一个或多个取代基取代的苯基。通常当 R^2 是任选地被取代的苯基时, 它是未取代的, 或者含有一个、两个或三个取代基, 所述取代基可以相同或不同且选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基。这些取代基的具体实例包括: F、Cl、Br、OH、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基和正丙氧基。

[0199] 特别适合的 R^2 基团是被正丙氧基取代的苯基, 特别是4-正丙氧基苯基。

[0200] 当 R^3 表示- C_{1-4} 烷基时, 实例包括甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基)和丁基(例如正丁基-、仲丁基、异丁基和叔丁基)。

[0201] 当 R^3 表示任选地被取代的芳基时, 典型地, 芳基可以表示苯基。示例性的取代的苯基基团包括: 2,4-二氯苯基-、2,4-二氟苯基-、2,4-二甲氧基苯基-、2,4-二甲基苯基-、2,4-双(三氟甲基)苯基-、2,4,6-三氟苯基-、2,4,6-三甲基苯基-、2,6-二氯苯基-、2,6-二氟苯基-、2,6-二甲氧基苯基-、2-异丙基-6-甲基苯基-、3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基-、3,4,5-三甲氧基苯基-、3,4-二甲氧基苯基-、3,4-二氯苯基-、3,4-二甲基苯基-、3,4,5-三氟苯基-、3,5-双(三氟甲基)苯基-、3,5-二甲氧基苯基-、3-甲氧基苯基-、4-(三氟甲基)苯基-、4-溴-2-(三氟甲基)苯基-、4-溴苯基-、4-氯-3-(三氟甲基)苯基-、4-氯苯基-、4-氰基苯基-、4-乙氧基苯基-、4-乙基苯基-、4-氟苯基-、4-异丙基苯基-、4-甲氧基苯基-。或者, R^3 可以表示未取代的苯基-。其它示例性的取代的苯基基团包括: 2-溴-4-氟苯基-、2-溴-5-氟苯基-、2-氯苯基-、2-氟-5-(三氟甲基)苯基-、2-羟基-3-甲氧基苯基-、2-羟基-5-甲基苯基-、3-氯苯基-、3-氟-4-(三氟甲基)苯基-、3-羟基-4-甲氧基苯基-、4-氯-3-(三氟甲基)苯基-、4-氯苯基-、4-氟苯基-和4-丙氧基苯基-。

[0202] 当 R^2 与 R^3 连接形成任选地被一个或多个 C_{1-2} 烷基基团取代的碳环基环时, 实例包括环烷基(例如环丙基、环戊基和环己基), 以及环烯基(例如环己烯基)。

[0203] 当 R^2 与 R^3 连接形成与苯基稠合的碳环基环时; 实例包括茚满基(例如茚满-2-基)和四氢化萘基。

[0204] 当 R^2 与 R^3 连接形成与单环杂芳基稠合的碳环基环时; 实例包括: 与6元杂芳基稠合的5元碳环基、与6元杂芳基稠合的6元碳环基、与5元杂芳基稠合的5元碳环基, 以及与5元杂芳基稠合的6元碳环基。与碳环基稠合的单环杂芳基包含至少一个杂原子(例如1个、2个或3个杂原子, 例如1或2个, 例如1个杂原子)。

[0205] 适合地 R^3 表示H, 或者 R^2 与 R^3 连接形成与苯基稠合的碳环基环。最适合地 R^3 表示H。

[0206] 当 R^4 表示- C_{1-8} 烷基时, 实例包括: 甲基、乙基、丙基(例如正丙基、异丙基)、丁基(例

如正丁基-、仲丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(例如正戊基、3,3,-二甲基丙基)、己基、庚基和辛基。

[0207] 当 R^4 表示 $-C(0)C_{1-6}$ 烷基时;实例包括 $-C(0)C_{1-4}$ 烷基,例如 $-C(0)$ 甲基、 $-C(0)$ 乙基、 $-C(0)$ 丙基和 $-C(0)$ 丁基。

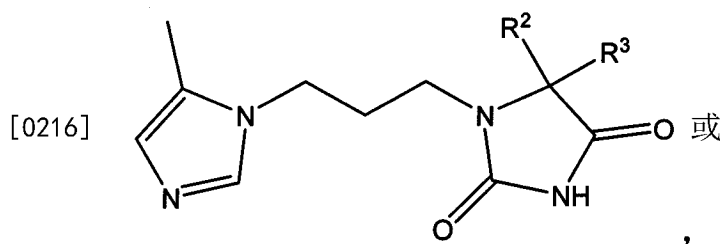
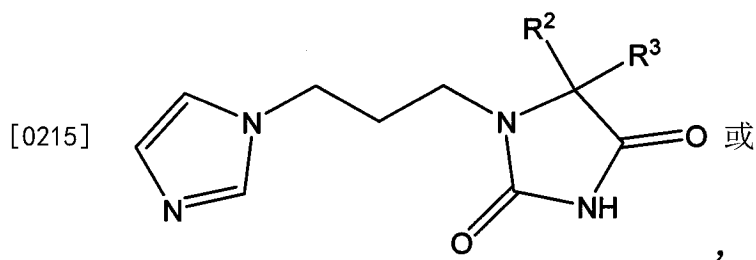
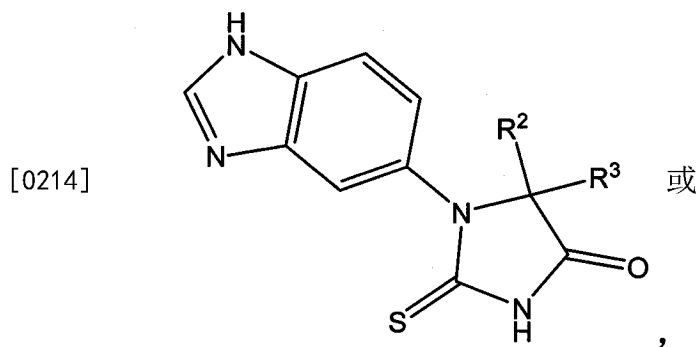
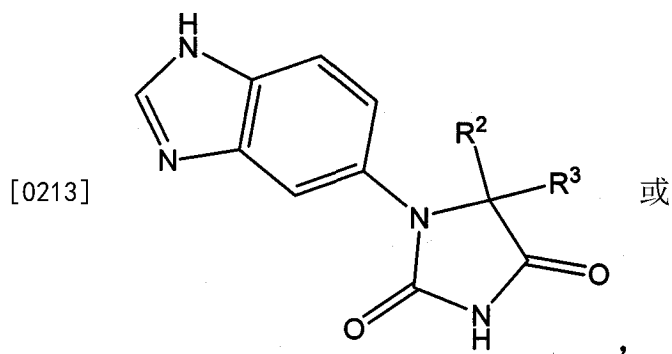
[0208] 适合地, R^4 表示H、 $-C_{1-8}$ 烷基或 $-C(0)C_{1-6}$ 烷基。更适合地 R^4 表示H或 $-C_{1-8}$ 烷基,例如H或甲基。最适合地 R^4 表示H。

[0209] 在一个实施方案中,X表示0。在另一个实施方案中,X表示S。

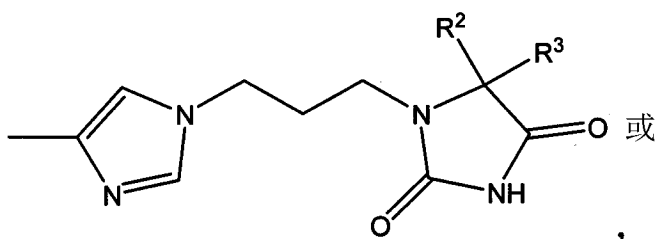
[0210] 在一个实施方案中,Y表示0。在另一个实施方案中,Y表示S。

[0211] 在一个实施方案中,X表示0并且Y表示S。在另一个实施方案中,X表示S并且Y表示0。适合地,X和Y均表示0。

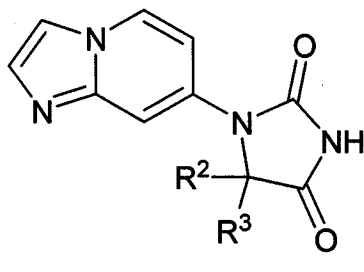
[0212] 最具体地,式(I)的化合物由下式表示



[0217]

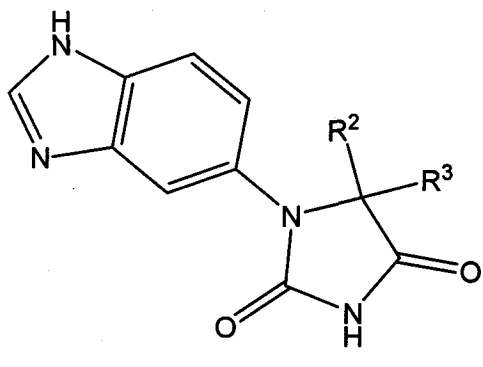


[0218]

[0219] 其中R²和R³如上定义。

[0220] 最适合地,式(I)的化合物由下式表示

[0221]

[0222] 其中R²和R³如上定义。

[0223] 本发明的化合物具有若干优势,这使得它们特别地可用于治疗CNS中与QC相关的疾病,即本发明的化合物是有效的QC抑制剂,并且具有有利的logBB,而且在脑中达到高浓度。

[0224] 特别适合的通式(I)的化合物选自:

[0225] 1.5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑烷-2,4-二酮

[0226] 2.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0227] 3.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-羟基-5-甲基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0228] 4.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氟-5-三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0229] 5.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-溴-5-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0230] 6.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0231] 7.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0232] 8.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-氟-4(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0233] 9.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

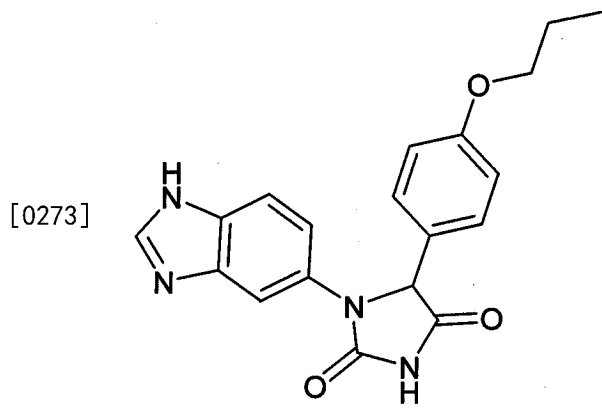
[0234] 10.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-羟基-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0235] 11.1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)咪唑烷-2,4-二酮

[0236] 12.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

- [0237] 13.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0238] 14.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0239] 15.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0240] 16.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0241] 17.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮
- [0242] 18.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(2-溴-4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0243] 19.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0244] 20.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0245] 21.1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-联苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0246] 22.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(3-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0247] 23.1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0248] 24.1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮
- [0249] 25.5-(2-溴-5-氟苯基)-1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0250] 26.1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0251] 27.1-[3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-苯基苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0252] 28.5-(3-氯苯基)-1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0253] 29.1-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮
- [0254] 30.1-[3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-联苯基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0255] 31.5-(3-氯苯基)-1-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮
- [0256] 32.3-(1H-苯并咪唑-5-基)-1',3'-二氢-2H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2,5-二酮
- [0257] 33.5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-硫代咪唑烷-4-酮
- [0258] 34.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-2-硫代咪唑烷-4-酮
- [0259] 35.1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)-2-硫代咪唑烷-4-酮
- [0260] 36.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-硫代咪唑烷-4-酮
- [0261] 37.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0262] 38.1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0263] 39.3-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-硫代-1',3'-二氢-2H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2-酮
- [0264] 40.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0265] 41.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3,4-三氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0266] 42.1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(4-溴-2-氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0267] 43.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0268] 44.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-甲基苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮
- [0269] 45.1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-甲基-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮
- [0270] 46.1-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮;
- [0271] 或其药学可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,包括其所有的互变异构体和立体异构体。
- [0272] 在此方面,特别适合的式(I)的化合物是实施例6的化合物,1-(1H-苯并[d]咪唑-

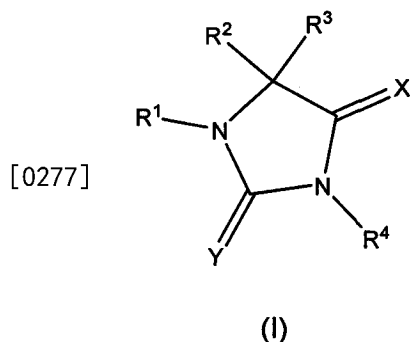
5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮,其具有结构:



[0274] 式(I)的化合物具有位于与 R^2 和 R^3 连接的碳原子处的手性中心,并且本发明人已成功地分离式(I)的化合物的各对映体。例如,对于实施例6的化合物,本发明人已分离出(R)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮和(S)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮。

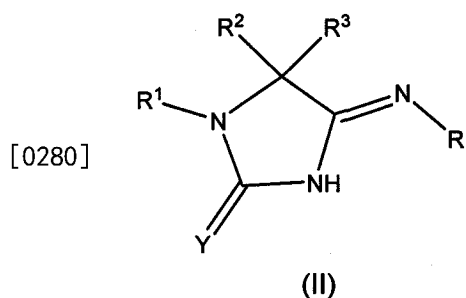
[0275] 方法

[0276] 式(I)的化合物



[0278] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和Y如上定义,并且 R^4 表示H,

[0279] 可以从式(II)的化合物制备

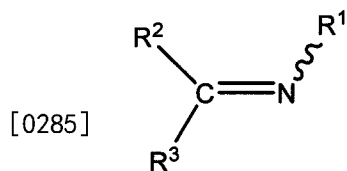


[0281] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和Y如上文中式(I)中的定义,并且R表示烷基(例如丁基)。

[0282] 当X表示O时,(II)转化成(I)包括在含水的条件下(例如三氟乙酸水溶液)亚胺转化成羰基。

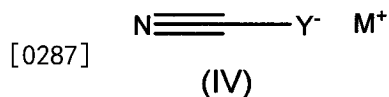
[0283] 当X表示S时,所述转化包括(II)与硫化物离子源例如硫化钠的反应。适合地,此反应在升高的温度下进行,适合地,在微波条件下进行。此反应典型地在极性质子溶剂(例如甲醇)中在酸(例如盐酸)的存在下进行。

[0284] 式(II)的化合物可以从式(III)的化合物



(III)

[0286] 其中R¹、R²和R³如上文中式(I)中的定义;通过与式(IV)的化合物



[0288] 其中Y如上文中式(I)中的定义并且M⁺表示反荷离子(例如K⁺)

[0289] 和式(V)的化合物的反应进行制备

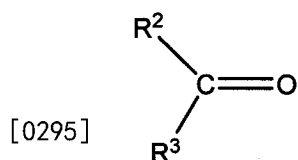


[0291] (V)

[0292] 其中R如上文中式(II)中的定义。

[0293] 此反应适合地在酸催化剂(例如吡啶盐酸盐)的存在下进行。此反应典型地在极性质子溶剂(例如无水乙醇)中进行。

[0294] 式的化合物(III)可以通过式(VI)的化合物



(VI)

[0296] 其中R²和R³如上文中式(I)的定义;与式(VII)的化合物反应进行制备

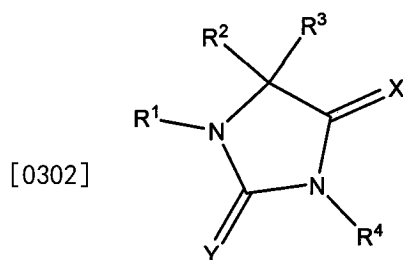


[0298] (VII)

[0299] 其中R¹如上文中式(I)中的定义。

[0300] 此反应可以在本领域技术人员已知的用于形成亚胺的常规条件下进行。

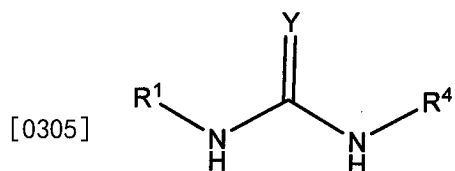
[0301] 式(I)的化合物



(I)

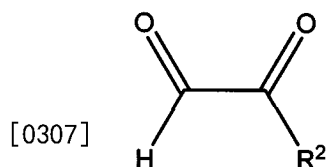
[0303] 其中R¹、R²和Y如上定义,R³表示H,R⁴表示H、-C₁₋₈烷基或-C(=O)C₁₋₆烷基,并且X表示O

[0304] 还可以通过式(VIII)的化合物



(VIII)

[0306] 其中R¹和R⁴如上文通式(I)中的定义;与式(IX)的化合物反应进行制备:

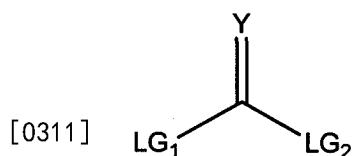


(IX)

[0308] 其中R²如式(I)中的定义。

[0309] 此反应典型地在HCl/AcOH(1/40v/v)的混合物中进行。

[0310] 式(VIII)的化合物可以通过如上定义的式(VII)的化合物与式(X)的化合物



(X)

[0312] 其中LG₁和LG₂独立地表示离去基团(例如LG₁和LG₂均表示咪唑-1-基);

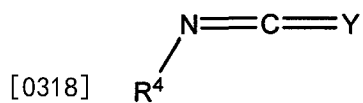
[0313] 和式(XI)的化合物反应进行制备

[0314] H₂N—R⁴

[0315] (XI)

[0316] 其中R⁴如式(I)中的定义。此反应典型地在极性非质子溶剂(例如二氯甲烷)中进行。

[0317] 或者,式(VIII)的化合物可以通过如上定义的式(VII)的化合物与式(XII)的化合物反应进行制备

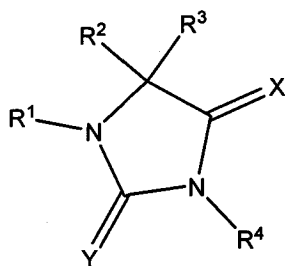


(XII)

[0319] 其中R⁴如式(I)中的定义。此反应典型地在极性非质子溶剂(例如四氢呋喃)中进行。

[0320] 式(I)的化合物

[0321]

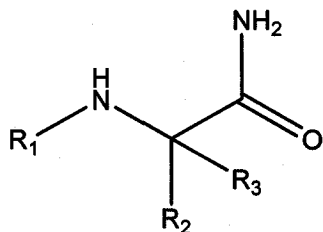


(I)

[0322] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和Y如上定义并且X表示O，

[0323] 还可以通过使式(XIII)的化合物

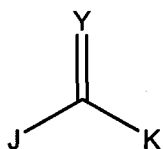
[0324]



(XIII)

[0325] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式(I)中的定义；与式(XIV)的化合物反应进行制备，

[0326]



(XIV)

[0327] 其中J和K均表示H，或者J和K均表示离去基团(例如J和K均表示咪唑基，或者J表示烷氧基(如乙氧基)并且K表示卤素(例如氯))。

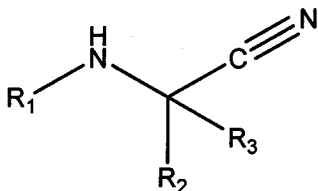
[0328] 当J和K均表示H时，此反应典型地在升高的温度下进行。

[0329] 当J和K均表示离去基团时，此反应典型地在升高的温度下在碱(例如三乙胺)的存在下进行。

[0330] 式(XIII)的化合物

[0331] 可以通过式(XV)化合物的水解而制备

[0332]



(XV)

[0333] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如式(I)中的定义。

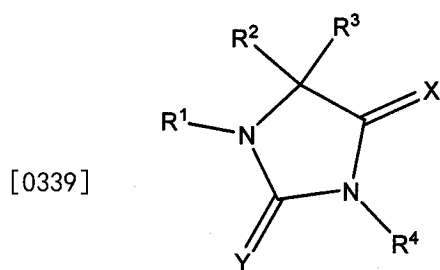
[0334] 式(XV)的化合物

[0335] 可以通过式(VI)的化合物

[0336] 与式(VII)的化合物

[0337] 和氰化物源(例如三甲基甲硅烷基氰化物)反应进行制备。

[0338] 式(I)的化合物



(I)

[0340] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X和Y如上定义,并且 R^4 表示 $-NH_2$,可以通过使式(I)的化合物(其中 R^4 表示H)与亚硝酸根离子源(例如亚硝酸钠)反应而制备。此反应适合地在水和酸(例如乙酸)的存在下进行。此反应之后进行还原(例如使用锌粉)。此二步骤可以适合地按照一锅法进行。

[0341] 式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)和(XIV)的化合物或是已知的并且容易得到,或者可以通过本身已知的常规方法制备。

[0342] 治疗应用

[0343] 在哺乳动物中QC(EC)的生理学底物是,例如,淀粉样蛋白 β -肽(3-40)、(3-42)、(11-40)和(11-42)、ABri、ADan、促胃液素、神经降压肽、FPP、CCL2、CCL 7、CCL 8、CCL 16、CCL 18、CXXXC趋化分子、食欲肽A、 $[Gln^3]$ -胰高血糖素(3-29)、 $[Gln^5]$ -物质P(5-11)和肽QYNAD。其它细节参见表1。本发明所述的化合物和/或组合以及包含至少一种QC(EC)抑制剂的药物组合物用于治疗通过调节QC活性可治疗的病症。

[0344] 表1:具有易于环化成最终的pGlu的N-末端谷氨酰胺残基的生理活性肽的氨基酸序列

[0345]

肽	氨基酸序列	功能
$A\beta(1-42)$	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	在神经变性中,例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用
$A\beta(1-40)$	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	在神经变性中,例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用

[0346]

肽	氨基酸序列	功能
A β (3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	在神经变性中, 例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用
A β (3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	在神经变性中, 例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用
A β (11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	在神经变性中, 例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用
A β (11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	在神经变性中, 例如在阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中起作用
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIEEN	焦谷氨酸化的形式在家族性英国型痴呆中起作用
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	焦谷氨酸化的形式在家族性丹麦型痴呆中起作用
促胃液素 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (酰胺)	促胃液素刺激胃粘膜产生和分泌盐酸并刺激胰腺分泌其消化酶。它还刺激平滑肌收缩并且增加在胃和肠中的血液循环和水分泌

[0347]

肽	氨基酸序列	功能
神经降压肽 Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	神经降压肽在调节脂肪代谢中起内分泌或旁分泌的作用。它引起平滑肌收缩。
FPP	QEP 酰胺	促甲状腺素释放激素(TRH)相关的三肽存在于精浆中。在体外和体内获得的近期证据表明 FPP 在调节精子能育性中起重要作用。
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP 酰胺	TRH 在垂体腺前叶中起 TSH 的生物合成调节剂的作用并且在中枢和周围神经系统中起神经递质/神经调节剂的作用。
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G)酰胺	刺激促性腺素的分泌；刺激促黄体激素和促卵泡激素两者的分泌。
CCL16 (小的可诱导型细胞因子 A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPTCCLK YYEKVLPRL VVGYSKALNC HLPPIFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	对淋巴细胞和单核细胞表现出趋化活性，但对嗜中性粒细胞不如此。还表现出有效的骨髓抑制活性，抑制骨髓祖细胞的增殖。重组 SCYA16 表现出对单核细胞和 THP-1 单核细胞的趋化活性，但对静息的淋巴细胞和嗜中性粒细胞不如此。在通过先前表达至 RANTES 而脱敏的 THP-1 细胞中诱导钙流量。

[0348]

肽	氨基酸序列	功能
CCL8 (小的可诱导型细胞因子 A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	是引诱单核细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞的趋化因子。可能在瘤形成和炎性宿主反应中起作用。此蛋白质可以结合肝素。
CCL2 (MCP-1, 小的可诱导型细胞因子 A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	是引诱单核细胞和嗜碱性粒细胞但不引诱嗜中性粒细胞或嗜酸性粒细胞的趋化因子。增大单核细胞的抗肿瘤活性。已表明涉及以单核细胞浸润为特征的疾病如银屑病、类风湿性关节炎或动脉粥样硬化的发病机制。可能涉及在动脉粥样硬化的疾病过程中单核细胞募集入动脉壁。结合 CCR2 和 CCR4。
CCL18 (小的可诱导型细胞因子 A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	是引诱淋巴细胞但不引诱单核细胞或粒细胞的趋化因子。可能涉及 B 细胞迁移入淋巴结中的 B 细胞滤泡。引诱幼稚 T 淋巴细胞趋向淋巴结中的树突状细胞(dendritic cell)和激活的巨噬细胞, 对幼稚 T 细胞、CD4+和 CD8+ T 细胞具有趋化活性, 因此可能在体液和细胞介导的免疫反应中均起作用。

[0349]

肽	氨基酸序列		功能
CXXXC 趋化分子 (神经趋化因子) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT	KCNITCSKMT	可溶性形式对 T 细胞和单核细胞具有趋化性，但对嗜中性粒细胞不具有趋化性。膜结合形式促进那些白细胞粘附于内皮细胞。可以在内皮结合至 CX3CR1 中调节白细胞粘附和迁移过程中起作用。
	SKIPVALLIH	YQQNQASCGK	
	RAIILETRQH	RLFCADPKEQ	
	WVKDAMQHLD	RQAAALTRNG	
	GTFEKQIGEV	KPRTTPAAGG	
	MDESVVLEPE	ATGESSSLEP	
	TPSSQEAQRA	LGTSPQLPTG	
	VTGSSGTRLP	PTPKAQDGGP	
	VGTELFRVPP	VSTAATWQSS	
	APHQPGPSLW	AEAKTSEAPS	
	TQDPSTQAST	ASSPAPEENA	
	PSEGQRVWGQ	GQSPRPENSL	
	EREEMGPVPA	HTDAFQDWGP	
	GSMHVSVVP	VSSEGTPSRE	
	PVASGSWTPK	AEEPIHATMD	
	PQRLGVLITP	VPDAQAATTR	
	QAVGLLAFLG	LLFCLGVAMF	
	TYQSLQGCPR	KMAGEMAEGE	
	RYIPRSCGSN	SYVLVPV	
CCL7 (小的可诱导型细胞因子 A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGIN	STTCCYRFIN	是引诱单核细胞和嗜酸性粒细胞的趋化因子但不引诱嗜中性粒细胞。增大单核细胞的抗肿瘤活性。还诱导明胶酶 B 的释放。此蛋白质可以结合肝素。结合至 CCR1、CCR2 和 CCR3。
	KKIPKQRLES	YRRTTSSHCP	
	REAVIFKTKL	DKEICADPTQ	
	KWVQDFMKHL	DKKTQTPKL	

[0350]

肽	氨基酸序列	功能
食欲肽 A (下丘泌素-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	是在调节摄食和睡眠-觉醒中可能通过协调这些互补的稳态功能的复杂的行为和生理反应而起重要作用的神经肽。它还在能量代谢、自主神经功能、激素平衡的稳态调节及体液的调节中起更广泛的作用。食欲肽-A 以高亲和力结合至 OX1R 和 OX2R 两者。
物质 P	RPK PQQFFGLM	属于速激肽类。速激肽是活性肽，其兴奋神经元，激发行为反应，是强效的血管舒张剂和促分泌素，并且(直接或间接地)收缩许多平滑肌。
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	作用于电压-门控的钠通道。

[0351] 谷氨酸存在于淀粉样蛋白 β -肽的3、11和22位。其中在22位谷氨酸(E)突变成谷氨酰胺(Q)(相当于淀粉样蛋白前体蛋白质APP 693,SwissprotP05067)已描述为所谓的荷兰型脑动脉淀粉样蛋白突变。

[0352] 已报告在3、11和/或22位具有焦谷氨酸残基的 β -淀粉样蛋白肽比淀粉样蛋白 β -肽1-40(42/43)更具有细胞毒性和疏水性(Saido T.C.2000MedicalHypotheses 54(3):427-429)。

[0353] 多种N-末端变体,例如A β (3-40)、A β (3-42)、A β (11-40)和A β (11-42)可以通过 β -分泌酶 β -位淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶(BACE)在不同位置处产生(Huse J.T.等人,2002J.Biol.Chem.277(18):16278-16284),和/或通过氨肽酶或二肽基氨肽酶处理由全长肽A β (1-40)和A β (1-42)产生。在所有情况中,存在于N-末端的谷氨酸残基的随后环化通过QC催化。

[0354] 跨上皮信号转导细胞(transsepithelial transducing cell),特别是促胃液素(G)细胞,在食物进入胃时协调胃酸分泌。最近的研究表明从促胃液素前体产生多种活性产物,并且在促胃液素生物合成中有多个控制点。生物合成的前体和中间体(前促胃液素和Gly-促胃液素)是推定的生长因子;它们的产物酰胺化的促胃液素调节上皮细胞增殖、产酸性壁细胞和分泌组胺的肠嗜铬细胞样(ECL)细胞的分化、以及与ECL细胞中的组胺合成和储存相关的基因的表达,以及强烈刺激酸分泌。促胃液素还刺激表皮生长因子(EGF)家族成员的生成,其继而抑制壁细胞功能但刺激表面上皮细胞的生长。血浆促胃液素浓度在具有幽

门螺杆菌的对象中升高,已知这些对象罹患十二指肠溃疡和胃癌的风险增高(Dockray, G.J.1999J Physiol 15 315-324)。

[0355] 已知由胃窦G细胞释放的肽激素促胃液素通过CCK-2受体刺激泌酸粘膜中由ECL细胞合成和分泌组胺。调动的组胺通过结合位于壁细胞上的H(2)受体诱导酸分泌。近期研究表明促胃液素的完全酰胺化的形式和较少处理的形式(前促胃液素和甘氨酸延长的促胃液素)都是胃肠道的生长因子。已确定酰胺化的促胃液素的主要营养作用是针对胃的泌酸粘膜,在其中它引起胃干细胞和ECL细胞的增殖增加,导致壁细胞和ECL细胞量增加。另一方面,处理较少的促胃液素(例如甘氨酸延长的促胃液素)的主要营养靶似乎是结肠粘膜(Koh,T.J.和Chen,D.2000Regul Pept 9337-44)。

[0356] 神经降压肽(NT)是与精神分裂症的病理生理学相关的神经肽,它特异性地调节之前已证明在此病症中失调的神经递质系统。其中已测定脑脊液(CSF)NT浓度的临床研究揭示了通过有效的抗精神病药治疗得以恢复的CSF NT浓度降低的精神分裂症患者亚群。还有相当大量的证据支持NT系统与抗精神病药的作用机制相关。中枢给药NT与全身给药抗精神病药的行为和生物化学效应非常相似,并且抗精神病药提高NT神经传递。这一系列发现得出以下假设:NT起到内源性抗精神病药的作用。此外,典型的和非典型的抗精神病药区别地改变黑质纹状体和中脑边缘的多巴胺末端区域中的NT神经传递,并且这些影响分别预示副作用的倾向性和效力(Binder,E.B.等人,2001Biol Psychiatry50 856-872)。

[0357] 受精促进肽(FPP)(促甲状腺素释放激素(TRH)相关的三肽)存在于精浆中。体外和体内获得的近期证据表明FPP在调节精子能育性中起重要作用。具体而言,FPP最初刺激无生育力的(未获能的)精子“接通”并更快地变得能生育,而随后停滞获能以至精子不进行自发性顶体脱离并因此不丧失生育力。已知这些反应由调节腺苷酰环化酶(AC)/cAMP信号转导途径的腺苷模拟甚至放大。已表明FPP和腺苷都刺激未获能的细胞中的cAMP生成但在获能的细胞中抑制其生成,同时FPP受体以某种方式与腺苷受体和G蛋白相互作用以实现AC的调节。这些事件影响各种蛋白的酪氨酸磷酸化状态,其中某些在最初的“接通”中具有重要性,其它的可能与顶体反应本身相关。降钙素和血管紧张素II也存在于精浆中,在体外对未获能的精子具有相似的效应,并且可以放大对FPP的反应。这些分子在体内具有相似的效应,通过刺激并随后保持生育力而影响能育性。男性不育症归因于FPP、腺苷、降钙素和血管紧张素II的可用性降低或者它们受体的缺陷(Fraser,L.R.和Adeoya-Osiguwa,S.A.2001Vitam Horm 63,1-28)。

[0358] CCL2(MCP-1)、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18和CXXXC趋化分子在生理病理状况诸如抑制骨髓祖细胞的增殖、瘤形成、炎性宿主反应、癌症、银屑病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、血管炎、体液和细胞介导的免疫反应、内皮中白细胞的粘附和迁移过程、炎症性肠病、再狭窄、肺纤维化、肺高压、肝纤维化、肝硬化、肾硬化、心室重塑、心力衰竭、器官移植后的动脉病和静脉移植失败中起重要作用。

[0359] 许多研究已突出表明特别是MCP-1在动脉粥样硬化(Gu,L.,等人,(1998)Mol.Cell 12,275-281;Gosling,J.,等人,(1999)J Clin.Invest 103,773-778);类风湿性关节炎(Gong,J.H.,等人,(1997)J Exp.Med 186,131-137;Ogata,H.,等人,(1997)J Pathol.182,106-114);胰腺炎(Bhatia,M.,等人,(2005)Am.JPhysiol Gastrointest.Liver Physiol 288,G1259-G1265);阿尔茨海默病(Yamamoto,M.,等人,(2005)Am.J Pathol.166,1475-

1485);肺纤维化(Inoshima,I.,等人,(2004)Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol 286, L1038-L1044);肾纤维化(Wada,T.,等人,(2004)J Am.Soc.Nephrol.15,940-948),以及移植排斥(Saiura,A.,等人,(2004)Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.24,1886-1890)的发病中的至关重要的作用。此外,MCP-1还可能在妊娠中毒中起作用(Katabuchi,H.,等人,(2003)Med Electron Microsc.36,253-262),在肿瘤发生中作为旁分泌因子(Ohta,M.,等人,(2003)Int.J Oncol.22,773-778;Li,S.,等人,(2005)J Exp.Med 202,617-624),在神经性疼痛(White,F.A.,等人,(2005)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A)和AIDS(Park,I.W.,Wang,J.F.,和Groopman,J.E.(2001)Blood 97,352-358;Coll,B.,等人,(2006)Cytokine 34,51-55)中起作用。

[0360] MCP-1水平在AD患者和表现出轻度认知障碍(MCI)的患者的CSF中增高(Galimberti,D.,等人,(2006)Arch.Neurol.63,538-543)。此外,MCP-1在患有MCI和早期AD的患者的血清中显示出增高的水平(Clerici,F.,等人,(2006)Neurobiol.Aging 27,1763-1768)。

[0361] 对抗乙型肝炎、人类免疫缺陷病毒和黑素瘤的若干基于细胞毒性T淋巴细胞肽的疫苗最近进入临床试验研究。单独的或与其它肿瘤抗原组合的一种引人关注的黑素瘤候选疫苗是十肽ELA。此肽是具有N-末端谷氨酸的Melan-A/MART-1抗原免疫显性肽类似物。已报告谷氨酸的氨基基团和 γ -羧基基团,及谷氨酰胺的氨基基团和 γ -羧酰胺基团容易地缩合形成焦谷氨酸衍生物。为了克服此稳定性问题,已开发若干具有焦谷氨酸而不是N-末端谷氨酰胺或谷氨酸且不损失药理学性质的具有药学意义的肽。不幸的是,与ELA相比,焦谷氨酸衍生物(PyrELA)及N-末端乙酰基-封端的衍生物(AcELA)不能引起细胞毒性T淋巴细胞(CTL)活性。尽管在PyrELA和AcELA中引入明显的很小的修饰,但这两种衍生物很可能比ELA对特异性I类主要组织相容性复合物具有更低的亲和力。因此,为了保留ELA的全部活性,必须避免形成PyrELA(Beck A.等人,2001,J Pept Res57(6):528-38.)。

[0362] 食欲肽A是在调节摄食和睡眠-觉醒中可能通过协调这些互补的稳态功能的复杂的行为和生理反应而起重要作用的神经肽。它还在能量代谢、自主神经功能、激素平衡的稳态调节及体液的调节中起作用。

[0363] 最近,与健康的个体相比,确认在患有多发性硬化或格-巴二氏综合征的患者的脑脊液(CSF)中五肽QYNAD的水平增高(Brinkmeier H.等人,2000,Nature Medicine 6,808-811)。关于五肽Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp(QYNAD)的作用机制,特别是其与钠通道(其与中枢神经系统的炎性自身免疫性疾病相关)相互作用和阻断钠通道,导致轴突功能障碍升级的有效性,在文献中存在很大争议。但是最近,可能证明不是QYNAD,而是其环化的焦谷氨酸形式pEYNAD才是阻断导致轴突功能障碍升级的钠通道的活性形式。钠通道在有髓鞘的轴突中高密度表达,并且在哺乳动物的脑和脊髓内沿着轴突传导动作电位中起必要的作用。因此,推断它们涉及炎性自身免疫性疾病特别是多发性硬化、格-巴二氏综合征和慢性炎性脱髓鞘多发性神经根神经病的病理生理学的若干方面。

[0364] 此外,QYNAD是谷氨酰胺酰环化酶(QC,EC 2.3.2.5)的底物,其也存在于哺乳动物的脑特别是人脑中。谷氨酰胺酰环化酶有效地催化由其前体QYNAD形成pEYNAD。

[0365] 因此,本发明提供式(I)的化合物在制备用于预防或减轻或治疗选自以下疾病组成的组中的疾病的药物中的应用:轻度认知障碍、阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家

族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中的神经变性、亨廷顿病、肯尼迪病、溃疡、伴有或不伴有幽门螺杆菌感染的十二指肠癌、结肠直肠癌、佐-埃二氏综合征、伴有或不伴有幽门螺杆菌感染的胃癌、致病性精神病病况、精神分裂症、不育症、瘤形成、炎性宿主反应、癌症、恶性转移、黑素瘤、银屑病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、胰腺炎、再狭窄、体液和细胞介导的免疫反应障碍、内皮中的白细胞粘附和迁移过程、摄食障碍、睡眠-觉醒障碍、能量代谢的稳态调节障碍、自主神经功能障碍、激素平衡障碍或者体液调节障碍、多发性硬化、格-巴二氏综合征和慢性炎性脱髓鞘多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)。

[0366] 此外,通过向哺乳动物给药本发明所述的化合物可以刺激骨髓祖细胞的增殖。

[0367] 此外,给药本发明所述的QC抑制剂可以导致抑制雄性生育力。

[0368] 在一个适合的实施方案中,本发明提供QC(EC)活性的抑制剂与其它活性物质组合具体用于治疗神经元疾病、动脉粥样硬化和多发性硬化的应用。

[0369] 本发明还提供治疗上述疾病的方法,其包括向哺乳动物给药治疗活性量的至少一种式(I)的化合物,所述哺乳动物适合地为人类。

[0370] 最适合地,所述方法及相应的应用是用于治疗选自以下组成的组中的疾病:轻度认知障碍、阿尔茨海默病、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、唐氏综合征中的神经变性、帕金森病和亨廷顿舞蹈症,其包括向哺乳动物给药治疗活性量的至少一种式(I)的化合物,所述哺乳动物适合地为人类。

[0371] 甚至更适合地,本发明提供用于治疗类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、胰腺炎和再狭窄的治疗方法及其相应的应用。

[0372] 药物组合

[0373] 在特定的实施方案中,本发明提供组合物,适当地,所述组合物为药物组合物,其包含至少一种QC抑制剂,任选地与选自以下组成的组中的至少一种其它活性物质组合:益智药、神经保护剂、抗帕金森病药、淀粉样蛋白沉积抑制剂、 β 淀粉样蛋白合成抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和抗多发性硬化药。

[0374] 最适合地,所述QC抑制剂是本发明的式(I)的化合物。

[0375] 更具体地,上述其它活性物质选自以下组成的组中: β -淀粉样蛋白抗体、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、PEP-抑制剂、LiCl、乙酰胆碱脂酶(AChE)抑制剂、PIMT增强子、 β 分泌酶的抑制剂、 γ 分泌酶的抑制剂、氨肽酶的抑制剂、特别是二肽基肽酶的抑制剂,最适合地为DP IV抑制剂;中性内肽酶的抑制剂、磷酸二酯酶-4(PDE-4)的抑制剂、TNF α 抑制剂、毒蕈碱M1受体拮抗剂、NMDA受体拮抗剂、sigma-1受体抑制剂、组胺H3拮抗剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、MCP-1拮抗剂,或者选自Antegren(那他珠单抗)、Neurelan(氨吡啶-SR)、Campath(阿仑珠单抗)、IR 208、NBI 5788/MSP771(替利莫肽)、紫杉醇、Anergix.MS(AG 284)、SH636、Differin(CD 271、阿达帕林)、BAY 361677(白细胞介素-4)、基质金属蛋白酶-抑制剂(例如BB76163)、干扰素- τ (滋养层蛋白)和SAIK-MS组成的组中的活性物质。

[0376] 此外,所述其它活性物质可以是例如选自以下组成的组中的抗焦虑药或抗抑郁药:

[0377] (a)苯并二氮卓类,例如,阿普唑仑、氯氮卓、氯巴占、氯硝西泮、氯氮卓、地西泮、氟地西泮、氯氟卓酯、劳拉西泮、甲喹酮、奥沙西泮、普拉西泮、氯卓酸钾制剂,

- [0378] (b)选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI),例如西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、依他普仑、舍曲林、帕罗西汀,
- [0379] (c)三环抗抑郁药类,例如阿米替林、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、丙米嗪
- [0380] (d)单胺氧化酶(MAO)抑制剂,
- [0381] (e)氮哌酮类(Azapirone),例如丁螺酮、坦度螺酮(tandopsirone),
- [0382] (f)5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI),例如文拉法辛、度洛西汀,
- [0383] (g)米氮平,
- [0384] (h)去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI),例如瑞波西汀,
- [0385] (i)安非他酮,
- [0386] (j)奈法唑酮,
- [0387] (k) β -阻断剂,
- [0388] (l)NPY-受体配体:NPY激动剂或拮抗剂。
- [0389] 在另一个实施方案中,所述其它活性物质可以是例如选自下组中的抗多发性硬化剂:
- [0390] a)二氢乳清酸酯脱氢酶抑制剂,例如SC-12267、特立氟胺、MNA-715、HMR-1279(与HMR-1715、MNA-279同义),
- [0391] b)自身免疫抑制剂,例如拉喹莫德,
- [0392] c)紫杉醇,
- [0393] d)抗体类,例如AGT-1、抗-粒细胞-巨噬细胞集落-刺激因子(GM-CSF)单克隆抗体、Nogo受体调节剂、ABT-874、阿仑珠单抗(CAMPATH)、抗-OX40抗体、CNTO-1275、DN-1921、那他珠单抗(与AN-100226、Antegren、VLA-4Mab同义)、达克珠单抗(与Zenepax、Ro-34-7375、SMART抗-Tac同义)、J-695、普立昔单抗(与Centara、CEN-000029、cM-T412同义)、MRA、Dantes、抗-IL-12-抗体,
- [0394] e)肽核酸(PNA)制剂,例如Reticulose,
- [0395] f)干扰素 α ,例如Alfaferone、人类 α 干扰素(与Omniferon、AlphaLeukoferon同义),
- [0396] g)干扰素 β ,例如Frone、干扰素 β -1a如Avonex、Betron(Rebif)、干扰素 β 类似物、干扰素 β -转铁蛋白融合蛋白、重组干扰素 β -1b如Betaseron,
- [0397] h)干扰素 τ ,
- [0398] i)肽类,例如AT-008、AnergiX.MS、Immunokine(α -Immunokine-NNS03)、环肽如ZD-7349,
- [0399] j)治疗性酶,例如可溶性CD8(sCD8),
- [0400] k)编码多发性硬化特异性自身抗原的质粒以及编码细胞因子的质粒,例如BHT-3009;
- [0401] l)TNF- α 抑制剂,例如BLX-1002、沙利度胺、SH-636,
- [0402] m)TNF拮抗剂,例如索利司他、来那西普(与RO-45-2081、Tenefuse同义)、奥那西普(sTNFR1)、CC-1069,
- [0403] n)TNF α ,例如依那西普(与Enbrel、TNR-001同义)
- [0404] o)CD28拮抗剂,例如阿巴西普,

- [0405] p) Lck酪氨酸激酶抑制剂,
- [0406] q) 组织蛋白酶K抑制剂,
- [0407] r) 靶向神经元的膜转运蛋白牛磺酸和源于植物的钙蛋白酶抑制剂亮肽素的类似物, 例如Neurodur,
- [0408] s) 趋化因子受体-1 (CCR1) 拮抗剂, 例如BX-471,
- [0409] t) CCR2拮抗剂,
- [0410] u) AMPA受体拮抗剂, 例如ER-167288-01和ER-099487、E-2007、他仑帕奈,
- [0411] v) 钾通道阻断剂, 例如氨吡啶,
- [0412] w) VLA-4/VCAM相互作用的对甲苯磺酰基-脯氨酸-苯基丙氨酸小分子拮抗剂, 例如TBC-3342,
- [0413] x) 细胞粘附分子抑制剂, 例如TBC-772,
- [0414] y) 反义寡核苷酸, 例如EN-101,
- [0415] z) 与肥大细胞受体结合的游离免疫球蛋白轻链(IgLC)的拮抗剂, 例如F-991,
- [0416] aa) 诱导细胞凋亡的抗原, 例如Apogen MS,
- [0417] bb) α -2肾上腺素受体激动剂, 例如替扎尼定(与Zanaflex、Ternelin、Sirdalvo、Sirdalud、Mionidine同义),
- [0418] cc) L-酪氨酸、L-赖氨酸、L-谷氨酸和L-丙氨酸的共聚物, 例如醋酸格拉默(与Copaxone、COP-1、共聚物-1同义),
- [0419] dd) 拓扑异构酶II调节剂, 例如盐酸米托蒽醌,
- [0420] ee) 腺苷脱氨酶抑制剂, 例如克拉立滨(与Leustatin、Mylinax、RWJ-26251同义),
- [0421] ff) 白细胞介素-10, 例如伊洛白介素(与Tenovil、Sch-52000、CSIF同义),
- [0422] gg) 白细胞介素-12拮抗剂, 例如利索茶碱(与CT-1501R、LSF、利索茶碱同义),
- [0423] hh) 乙铵类, 例如SRI-62-834(与CRC-8605、NSC-614383同义),
- [0424] ii) 免疫调节剂, 例如SAIK-MS、PNU-156804、 α -胎蛋白肽(AFP)、IPDS,
- [0425] jj) 类维生素A受体激动剂, 例如阿达帕林(与Differin、CD-271同义),
- [0426] kk) TGF- β , 例如GDF-1(生长和分化因子1),
- [0427] ll) TGF- β -2, 例如BetaKine,
- [0428] mm) MMP抑制剂, 例如Glycomed,
- [0429] nn) 磷酸二酯酶4(PDE4)抑制剂, 例如RPR-122818,
- [0430] oo) 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂, 例如9-(3-吡啶基甲基)-9-脱氮鸟嘌呤、培得星(与BCX-34、T0-200同义),
- [0431] pp) α -4/ β -1整联蛋白拮抗剂, 例如ISIS-104278,
- [0432] qq) 反义 α 4整联蛋白(CD49d), 例如ISIS-17044、ISIS-27104,
- [0433] rr) 细胞因子-诱导剂, 例如核苷类、ICN-17261,
- [0434] ss) 细胞因子抑制剂,
- [0435] tt) 热休克蛋白疫苗, 例如HSPPC-96,
- [0436] uu) 神经调节素生长因子, 例如GGF-2(与神经调节素、神经胶质生长因子2同义),
- [0437] vv) 组织蛋白酶S-抑制剂,
- [0438] ww) 溴匹立明类似物, 例如PNU-56169、PNU-63693,

[0439] xx)单核细胞趋化蛋白-1抑制剂,例如苯并咪唑类MCP-1抑制剂,LKS-1456、PD-064036、PD-064126、PD-084486、PD-172084、PD-172386。

[0440] 此外,本发明提供用于例如非胃肠道给药、肠给药或口服给药的药物组合物,其包含至少一种QC抑制剂,任选地与上述其它活性物质中的至少一种组合。

[0441] 这些组合提供特别有益的效应。由此所述组合显示对治疗上述疾病有效且可用于治疗上述疾病。因此,本发明提供用于治疗这些病症的方法。

[0442] 所述方法包括联合用药至少一种QC抑制剂和所述其它活性物质中的至少一种,或者依次给药它们。

[0443] 联合用药包括,给药包含至少一种QC抑制剂和所述其它活性物质中的至少一种的制剂,或者基本上同时地给药各活性物质的分别的制剂。

[0444] Beta-淀粉样蛋白抗体及包含其的组合物在例如WO 2006/137354、WO2006/118959、WO 2006/103116、WO 2006/095041、WO 2006/081171、WO2006/066233、WO 2006/066171、WO 2006/066089、WO 2006/066049、WO2006/055178、WO 2006/046644、WO 2006/039470、WO 2006/036291、WO2006/026408、WO 2006/016644、WO 2006/014638、WO 2006/014478、WO2006/008661、WO 2005/123775、WO 2005/120571、WO 2005/105998、WO2005/081872、WO 2005/080435、WO 2005/028511、WO 2005/025616、WO2005/025516、WO 2005/023858、WO 2005/018424、WO 2005/011599、WO2005/000193、WO 2004/108895、WO 2004/098631、WO 2004/080419、WO2004/071408、WO 2004/069182、WO 2004/067561、WO 2004/044204、WO2004/032868、WO 2004/031400、WO 2004/029630、WO 2004/029629、WO2004/024770、WO 2004/024090、WO 2003/104437、WO 2003/089460、WO2003/086310、WO 2003/077858、WO 2003/074081、WO 2003/070760、WO2003/063760、WO 2003/055514、WO 2003/051374、WO 2003/048204、WO2003/045128、WO 2003/040183、WO 2003/039467、WO 2003/016466、WO2003/015691、WO 2003/014162、WO 2003/012141、WO 2002/088307、WO2002/088306、WO 2002/074240、WO 2002/046237、WO 2002/046222、WO2002/041842、WO 2001/062801、WO 2001/012598、WO 2000/077178、WO2000/072880、WO 2000/063250、WO 1999/060024、WO 1999/027944、WO1998/044955、WO 1996/025435、WO 1994/017197、WO 1990/014840、WO1990/012871、WO 1990/012870、WO 1989/006242中有述。

[0445] 所述 β -淀粉样蛋白抗体可以选自例如多克隆的、单克隆的、嵌合的(chimeric)或人源化的抗体。此外,所述抗体可以用于开发主动的和被动的免疫疗法,即疫苗和单克隆抗体。

[0446] 所述 β -淀粉样蛋白抗体的适合的实例是:ACU-5A5、huC091(Acumen/Merck);PF-4360365、RI-1014、RI-1219、RI-409、RN-1219(RinatNeuroscience Corp(Pfizer Inc));Ablynx/Boehringer Ingelheim的Nanobody治疗剂;Intellect Neurosciences/IBL的 β -淀粉样蛋白特异性的人源化的单克隆抗体;m266、m266.2(Eli Lilly & Co.);AAB-02(Elan);巴匹珠单抗(Elan);BAN-2401(Bioarctic Neuroscience AB);ABP-102(Abiogen Pharma SpA);BA-27、BC-05(Takeda);R-1450(Roche);ESBA-212(ESBATech AG);AZD-3102(AstraZeneca)和 β -淀粉样蛋白抗体(Mindset BioPharmaceuticals Inc)。

[0447] 特别适合的是识别A β 肽的N-末端的抗体。识别A β -N-末端的适合的抗体是例如Acl-24(AC Immune SA)。

[0448] 抗 β -淀粉样蛋白肽的单克隆抗体公开于WO 2007/068412中。各自的嵌合的和人源化的抗体公开于WO 2008/011348中。制备用于治疗淀粉样蛋白相关的疾病的疫苗组合物的方法公开于WO 2007/068411中。

[0449] 适合的半胱氨酸蛋白酶抑制剂是组织蛋白酶B的抑制剂。组织蛋白酶B的抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO 2006/060473、WO2006/042103、WO 2006/039807、WO 2006/021413、WO 2006/021409、WO2005/097103、WO 2005/007199、WO2004/084830、WO 2004/078908、WO2004/026851、WO 2002/094881、WO 2002/027418、WO 2002/021509、WO1998/046559、WO 1996/021655中有述。

[0450] 适合的PIMT增强子的实例是分别在WO 98/15647和WO 03/057204中描述的10-氨基脂肪族基-二苯并[b,f]噁庚英(10-aminoaliphatyl-dibenz[b,f]oxepine)。根据本发明的其它有用的实例是在WO 2004/039773中描述的PIMT活性的调节剂。

[0451] β 分泌酶的抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO2003/059346、WO 2006/099352、WO 2006/078576、WO 2006/060109、WO2006/057983、WO 2006/057945、WO 2006/055434、WO 2006/044497、WO2006/034296、WO 2006/034277、WO 2006/029850、WO 2006/026204、WO2006/014944、WO 2006/014762、WO 2006/002004、US 7,109,217、WO2005/113484、WO 2005/103043、WO 2005/103020、WO 2005/065195、WO2005/051914、WO 2005/044830、WO 2005/032471、WO 2005/018545、WO2005/004803、WO 2005/004802、WO 2004/062625、WO 2004/043916、WO2004/013098、WO 03/099202、WO 03/043987、WO 03/039454、US 6,562,783、WO 2002/098849和WO 2002/096897中有述。

[0452] 用于本发明的 β 分泌酶抑制剂适合的实例是:WY-25105(Wyeth);Posiphen、(+)-芬赛林(TorreyPines/NIH);LSN-2434074、LY-2070275、LY-2070273、LY-2070102(Eli Lilly & Co.);PNU-159775A、PNU-178025A、PNU-17820A、PNU-33312、PNU-38773、PNU-90530(Elan/Pfizer);KMI-370、KMI-358、kmi-008(Kyoto University);OM-99-2、OM-003(Athenagen Inc.);AZ-12304146(AstraZeneca/Astex);GW-840736X(GlaxoSmithKline plc.)、DNP-004089(De Novo Pharmaceuticals Ltd.)和CT-21166(CoMentis Inc.)。

[0453] γ 分泌酶的抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO 2005/008250、WO 2006/004880、US 7,122,675、US 7,030,239、US 6,992,081、US 6,982,264、WO 2005/097768、WO 2005/028440、WO 2004/101562、US 6,756,511、US6,683,091、WO 2003/066592、WO 2003/014075、WO 2003/013527、WO2002/36555、WO 2001/53255、US 7,109,217、US 7,101,895、US 7,049,296、US 7,034,182、US 6,984,626、WO 2005/040126、WO 2005/030731、WO2005/014553、US 6,890,956、EP 1334085、EP 1263774、WO 2004/101538、WO 2004/00958、WO 2004/089911、WO 2004/073630、WO 2004/069826、WO 2004/039370、WO 2004/031139、WO 2004/031137、US 6,713,276、US6,686,449、WO 2003/091278、US 6,649,196、US 6,448,229、WO 2001/77144和WO 2001/66564中有述。

[0454] 用于本发明的适合的 γ 分泌酶抑制剂是:GSI-953、WAY-GSI-A、WAY-GSI-B(Wyeth);MK-0752、MRK-560、L-852505、L-685-458、L-852631、L-852646(Merck & Co.Inc.);LY-450139、LY-411575、AN-37124(Eli Lilly & Co.);BMS-299897、BMS-433796(Bristol-Myers Squibb Co.);E-2012(EisaiCo.Ltd.);EHT-0206、EHT-206(ExonHit Therapeutics SA);和NGX-555(TorreyPines Therapeutics Inc.)。

[0455] DP IV-抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如US6,011,155;US6,107,317;US6,110,949;US6,124,305;US6,172,081;WO 1999/61431、WO 1999/67278、WO 1999/67279、DE 19834591、WO 1997/40832、WO1995/15309、WO 1998/19998、WO 2000/07617、WO 1999/38501、WO1999/46272、WO 1999/38501、WO 2001/68603、WO 2001/40180、WO2001/81337、WO 2001/81304、WO 2001/55105、WO 2002/02560、WO2001/34594、WO 2002/38541、WO 2002/083128、WO 2003/072556、WO2003/002593、WO 2003/000250、WO 2003/000180、WO 2003/000181、EP1258476、WO 2003/002553、WO 2003/002531、WO 2003/002530、WO2003/004496、WO 2003/004498、WO 2003/024942、WO 2003/024965、WO2003/033524、WO 2003/035057、WO 2003/035067、WO 2003/037327、WO2003/040174、WO 2003/045977、WO 2003/055881、WO 2003/057144、WO2003/057666、WO 2003/068748、WO 2003/068757、WO 2003/082817、WO2003/101449、WO 2003/101958、WO 2003/104229、WO 2003/74500、WO2004/007446、WO 2004/007468、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO2004/018469、WO 2004/026822、WO 2004/032836、WO 2004/033455、WO2004/037169、WO 2004/041795、WO 2004/043940、WO 2004/048352、WO2004/050022、WO 2004/052850、WO 2004/058266、WO 2004/064778、WO2004/069162、WO 2004/071454、WO 2004/076433、WO 2004/076434、WO2004/087053、WO 2004/089362、WO 2004/099185、WO 2004/103276、WO2004/103993、WO 2004/108730、WO 2004/110436、WO 2004/111041、WO2004/112701、WO 2005/000846、WO 2005/000848、WO 2005/011581、WO2005/016911、WO 2005/023762、WO 2005/025554、WO 2005/026148、WO2005/030751、WO 2005/033106、WO 2005/037828、WO 2005/040095、WO2005/044195、WO 2005/047297、WO 2005/051950、WO 2005/056003、WO2005/056013、WO 2005/058849、WO 2005/075426、WO 2005/082348、WO2005/085246、WO 2005/087235、WO 2005/095339、WO 2005/095343、WO2005/095381、WO 2005/108382、WO 2005/113510、WO 2005/116014、WO2005/116029、WO 2005/118555、WO 2005/120494、WO 2005/121089、WO2005/121131、WO 2005/123685、WO 2006/995613;WO 2006/009886;WO2006/013104;WO 2006/017292;WO 2006/019965;WO 2006/020017;WO2006/023750;WO 2006/039325;WO 2006/041976;WO 2006/047248;WO2006/058064;WO 2006/058628;WO 2006/066747;WO 2006/066770和WO 2006/068978中有述。

[0456] 用于本发明的适合的DP IV-抑制剂是:例如,西格列汀、脱-氟-西格列汀(Merck & Co.Inc.);维格列汀、DPP-728、SDZ-272-070(Novartis);ABT-279、ABT-341(Abbott Laboratories);地格列汀、TA-6666(GlaxoSmithKline plc.);SYR-322(Takeda San Diego Inc.);他波司他(PointTherapeutics Inc.);Ro-0730699、R-1499、R-1438(Roche Holding AG);FE-999011(Ferring Pharmaceuticals);TS-021(Taisho Pharmaceutical Co.Ltd.);GRC-8200(Glenmark Pharmaceuticals Ltd.);ALS-2-0426(AlantosPharmaceuticals Holding Inc.);ARI-2243(Arisaph Pharmaceuticals Inc.);SSR-162369(Sanofi-Synthelabo);MP-513(Mitsubishi Pharma Corp.);DP-893、CP-867534-01(Pfizer Inc.);TSL-225、TMC-2A(Tanabe Seiyaku Co.Ltd.);PHX-1149(Phenomenix Corp.);沙格列汀(Bristol-Myers Squibb Co.);PSN-9301((OSI)Prosidion)、S-40755(Servier);KRP-104(ActivX BiosciencesInc.);硫磷汀(sulphostin)(Zaidan Hojin);KR-62436(Korea Research Instituteof Chemical Technology);P32/98(Probiobdrug AG);BI-A、BI-B

(BoehringerIngelheim Corp.);SK-0403(Sanwa Kagaku Kenkyusho Co.Ltd.);和NNC-72-2138(Novo Nordisk A/S)。

[0457] 其它适合的DP IV-抑制剂是:

[0458] (i)类二肽的化合物,其公开于WO 1999/61431中,例如N-缬氨酰脯氨酰、O-苯甲酰羟胺、丙氨酰吡咯烷、异亮氨酰噻唑烷如L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-苏式-异亮氨酰吡咯烷及其盐,特别是富马酸盐,以及L-别-异亮氨酰吡咯烷及其盐;

[0459] (ii)肽结构,其公开于WO 2003/002593中,例如三肽;

[0460] (iii)肽基酮类,其公开于WO 2003/033524中;

[0461] (vi)取代的氨基酮类,其公开于WO 2003/040174中;

[0462] (v)局部活性的DP IV-抑制剂,其公开于WO 2001/14318中;

[0463] (vi)DP IV-抑制剂的前药,其公开于WO 1999/67278和WO 1999/67279中;以及

[0464] (v)基于谷氨酰胺酰基的DP IV-抑制剂,其公开于WO 2003/072556和WO 2004/099134中。

[0465] 用于本发明的适合的 β 淀粉样蛋白合成抑制剂是,例如Bisnorcymserine(Axonyx Inc.); (R)-氟吡洛芬(MCP-7869;Flurizan)(MyriadGenetics);硝基氟吡洛芬(NicOx);BGC-20-0406(Sankyo Co.Ltd.)和BGC-20-0466(BTG plc.)。

[0466] 用于本发明的适合的淀粉样蛋白沉积抑制剂是:例如,SP-233(Samaritan Pharmaceuticals);AZD-103(Ellipsis Neurotherapeutics Inc.);AAB-001(巴匹珠单抗)、AAB-002、ACC-001(Elan Corp plc.);Colostrinin(ReGen Therapeutics plc.);曲米沙特(Neurochem);AdPEDI-(淀粉样蛋白- β 1-6)11(Vaxin Inc.);MPI-127585、MPI-423948(Mayo Foundation);SP-08(Georgetown University);ACU-5A5(Acumen/Merck);甲状腺素运载蛋白(State University of New York);PTI-777、DP-74、DP 68、Exebryl(ProteoTechInc.);m266(Eli Lilly & Co.);EGb-761(Dr.Willmar Schwabe GmbH);SPI-014(Satori Pharmaceuticals Inc.);ALS-633、ALS-499(Advanced Life SciencesInc.);AGT-160(ArmaGen Technologies Inc.);TAK-070(TakedaPharmaceutical Co.Ltd.);CHF-5022、CHF-5074、CHF-5096和CHF-5105(Chiesi Farmaceutici SpA.)。

[0467] 用于本发明的适合的PDE-4抑制剂是:例如,多索茶碱(IstitutoBiologico Chemioterapica ABC SpA.);idudilast滴眼剂、泰鲁司特、异丁司特(Kyorin Pharmaceutical Co.Ltd.);茶碱(Elan Corp.);西洛司特(GlaxoSmithKline plc.);Atopik(Barrier Therapeutics Inc.);妥非司特、CI-1044、PD-189659、CP-220629、PDE 4d抑制剂BHN(Pfizer Inc.);阿罗茶碱、LAS-37779(Almirall Prodesfarma SA.);罗氟司特、羟基普马芬群(Altana AG)、替托司特(Otska Pharmaceutical Co.Ltd.);泰鲁司特、异丁司特(Kyorin Pharmaceutical)、CC-10004(Celgene Corp.);HT-0712、IPL-4088(Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.);MEM-1414、MEM-1917(MemoryPharmaceuticals Corp.);奥米司特、GRC-4039(Glenmark PharmaceuticalsLtd.);AWD-12-281、ELB-353、ELB-526(Elbion AG);EHT-0202(ExonHitTherapeutics SA.);ND-1251(Neuro3d SA.);4AZA-PDE4(4AZA BioscienceNV.);AVE-8112(Sanofi-Aventis);CR-3465(Rottapharm SpA.);GP-0203、NCS-613(Centre National de la Recherche Scientifique);KF-19514(KyowaHakko Kogyo Co.Ltd.);ONO-6126(Ono Pharmaceutical Co.Ltd.);OS-0217

(Dainippon Pharmaceutical Co.Ltd.);IBFB-130011、IBFB-150007、IBFB-130020、IBFB-140301(IBFB Pharma GmbH);IC-485(ICOS Corp.);RBx-14016和RBx-11082(Ranbaxy Laboratories Ltd.)。特别适合的PDE-4-抑制剂是咯利普兰。

[0468] MAO抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO 2006/091988、WO2005/007614、WO 2004/089351、WO 2001/26656、WO 2001/12176、WO1999/57120、WO 1999/57119、WO 1999/13878、WO 1998/40102、WO1998/01157、WO 1996/20946、WO 1994/07890和WO 1992/21333中有述。

[0469] 用于本发明的适合的MAO-抑制剂是：例如，利奈唑胺(PharmaciaCorp.);RWJ-416457(RW Johnson Pharmaceutical Research Institute);布地品(Altana AG);GPX-325(BioResearch Ireland);异卡波肼;苯乙肼;反苯环丙胺;茛他多(Chiesi Farmaceutici SpA.);吗氯贝胺(Roche Holding AG);SL-25.1131(Sanofi-Synthelabo);CX-1370(Burroughs Wellcome Co.);CX-157(Krenitsky Pharmaceuticals Inc.);去氧骆驼蓬碱(desoxyepaganine)(HFArzneimittelforschung GmbH & Co.KG);二苯美伦(Mitsubishi-TokyoPharmaceuticals Inc.);RS-1636(Sankyo Co.Ltd.);乙磺普隆(BASF AG);雷沙吉兰(Teva Pharmaceutical Industries Ltd.);拉多替吉(Hebrew Universityof Jerusalem);沙非酰胺(Pfizer)和NW-1048(Newron Pharmaceuticals SpA.)。

[0470] 用于本发明的适合的组胺H3拮抗剂是：例如，ABT-239、ABT-834(Abbott Laboratories);3874-H1(Aventis Pharma);UCL-2173(Berlin FreeUniversity)、UCL-1470(BioProjet,Societe Civile de Recherche);DWP-302(Daewoong Pharmaceutical Co Ltd);GSK-189254A、GSK-207040A(GlaxoSmithKline Inc.);西拉利生、GT-2203(Gliatech Inc.);环丙沙芬(Ciproxifan)(INSERM)、1S,2S-2-(2-氨基乙基)-1-(1H-咪唑-4-基)环丙烷(Hokkaido University);JNJ-17216498、JNJ-5207852(Johnson & Johnson);NNC-0038-0000-1049(Novo Nordisk A/S);和Sch-79687(Schering-Plough)。

[0471] PEP抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如JP 01042465、JP03031298、JP 04208299、WO 00/71144、US 5,847,155、JP 09040693、JP10077300、JP 05331072、JP 05015314、WO 1995/15310、WO 1993/00361、EP 0556482、JP 06234693、JP 01068396、EP 0709373、US 5,965,556、US5,756,763、US 6,121,311、JP 63264454、JP 64000069、JP 63162672、EP0268190、EP 0277588、EP 0275482、US 4,977,180、US 5,091,406、US4,983,624、US 5,112,847、US 5,100,904、US 5,254,550、US 5,262,431、US5,340,832、US 4,956,380、EP 0303434、JP 03056486、JP 01143897、JP1226880、EP 0280956、US 4,857,537、EP 0461677、EP 0345428、JP 02275858、US 5,506,256、JP 06192298、EP 0618193、JP 03255080、EP 0468469、US5,118,811、JP 05025125、WO 1993/13065、JP 05201970、WO 1994/12474、EP 0670309、EP 0451547、JP 06339390、US 5,073,549、US 4,999,349、EP0268281、US 4,743,616、EP 0232849、EP 0224272、JP 62114978、JP 62114957、US 4,757,083、US 4,810,721、US 5,198,458、US 4,826,870、EP 0201742、EP 0201741、US 4,873,342、EP 0172458、JP 61037764、EP 0201743、US4,772,587、EP 0372484、US 5,028,604、WO 91/18877、JP 04009367、JP04235162、US 5,407,950、WO 1995/01352、JP 01250370、JP 02207070、US 5,221,752、EP 0468339、JP 04211648、WO 1999/46272、WO

2006/058720和PCT/EP2006/061428中有述。

[0472] 用于本发明的适合的脯氨酰内肽酶抑制剂是：例如Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-苯并噻唑(Probiodrugs)、Z-321(Zeria Pharmaceutical Co Ltd.);ON0-1603(Ono Pharmaceutical Co Ltd);JTP-4819(Japan Tobacco Inc.)和S-17092(Servier)。

[0473] 根据本发明可与QC-抑制剂组合使用的其它适合的化合物是NPY、NPY模拟物或NPY激动剂或拮抗剂,或者NPY受体的配体。

[0474] 根据本发明特别适合的化合物是NPY受体的拮抗剂。

[0475] NPY受体的适合的配体或拮抗剂是如WO 2000/68197中公开的3a,4,5,9b-四氢-1h-苯并[e]吡啶-2-基胺衍生的化合物。

[0476] 可提及的NPY受体拮抗剂包括公开于欧洲专利申请EP 0 614 911、EP 0747 357、EP 0 747 356和EP 0 747 378;国际专利申请WO 1994/17035、WO 1997/19911、WO 1997/19913、WO 1996/12489、WO 1997/19914、WO1996/22305、WO 1996/40660、WO 1996/12490、WO 1997/09308、WO1997/20820、WO 1997/20821、WO 1997/20822、WO 1997/20823、WO1997/19682、WO 1997/25041、WO 1997/34843、WO 1997/46250、WO1998/03492、WO 1998/03493、WO 1998/03494和WO 1998/07420;WO20000/30674、US专利5,552,411、5,663,192和5,567,714;6,114,336、日本专利申请JP 09157253;国际专利申请WO 1994/00486、WO 1993/12139、WO 1995/00161和WO 1999/15498;US专利5,328,899;德国专利申请DE393 97 97;欧洲专利申请EP 355 794和EP 355 793;以及日本专利申请JP06116284和JP 07267988中的那些。特别适合的NPY拮抗剂包括具体地公开于这些专利文件中的那些化合物。更优选的化合物包括氨基酸和非肽基的NPY拮抗剂。可提及的氨基酸和非肽基的NPY拮抗剂包括公开于欧洲专利申请EP 0 614 911、EP 0 747 357、EP 0 747 356和EP 0 747 378;国际专利申请WO 1994/17035、WO 1997/19911、WO 1997/19913、WO1996/12489、WO 1997/19914、WO 1996/22305、WO 1996/40660、WO1996/12490、WO 1997/09308、WO 1997/20820、WO 1997/20821、WO1997/20822、WO 1997/20823、WO 1997/19682、WO 1997/25041、WO1997/34843、WO 1997/46250、WO 1998/03492、WO 1998/03493、WO1998/03494、WO 1998/07420和WO 1999/15498;US专利5,552,411、5,663,192和5,567,714;以及日本专利申请JP 09157253中的那些。优选的氨基酸和非肽基的NPY拮抗剂包括在这些文件中具体公开的那些化合物。

[0477] 特别优选的化合物包括基于氨基酸的NPY拮抗剂。可提及的基于氨基酸的化合物包括公开于国际专利申请WO 1994/17035、WO 1997/19911、WO 1997/19913、WO 1997/19914中,或者适合地,公开于WO 1999/15498中的那些。优选的基于氨基酸的NPY拮抗剂包括在这些专利文件中具体公开的那些,例如BIBP3226,特别是(R)-N2-(二苯基乙酰基)-(R)-N-[1-(4-羟基-苯基)乙基]精氨酸酰胺(国际专利申请WO 1999/15498的实施例4)。

[0478] M1受体激动剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO 2004/087158、WO 1991/10664中有述。

[0479] 用于本发明的适合的M1受体拮抗剂是：例如,CDD-0102(CognitivePharmaceuticals);西维美林(Evoxac)(Snow Brand Milk Products Co.Ltd.);NGX-267(TorreyPines Therapeutics);沙可美林(GlaxoSmithKline);阿伐美林(H Lundbeck A/S);LY-593093(Eli Lilly & Co.);VRTX-3(VertexPharmaceuticals Inc.);WAY-132983(Wyeth)和CI-101 7/(PD-151832)(PfizerInc.)。

[0480] 乙酰胆碱脂酶抑制剂及包含所述抑制剂的组合物在例如W02006/071274、W02006/070394、W02006/040688、W02005/092009、W02005/079789、W02005/039580、W02005/027975、W02004/084884、W02004/037234、W02004/032929、W02003/101458、W02003/091220、W02003/082820、W02003/020289、W02002/32412、W02001/85145、W02001/78728、W02001/66096、W02000/02549、W02001/00215、W02000/15205、W02000/23057、W02000/33840、W02000/30446、W02000/23057、W02000/15205、W02000/09483、W02000/07600、W02000/02549、W01999/47131、W01999/07359、W01998/30243、W01997/38993、W01997/13754、W01994/29255、W01994/20476、W01994/19356、W01993/03034和W01992/19238中有述。

[0481] 用于本发明的适合的乙酰胆碱脂酶抑制剂是：例如，多奈哌齐(Eisai Co.Ltd.)；利斯的明(Novartis AG)；(-)-芬赛林(TorreyPines Therapeutics)；拉多替吉(Hebrew University of Jerusalem)；石杉碱A(Mayo Foundation)；加兰他敏(Johnson & Johnson)；Memoquin(Universita di Bologna)；SP-004(SamaritanPharmaceuticals Inc.)；BGC-20-1259(Sankyo Co.Ltd.)；毒扁豆碱(ForestLaboratories Inc.)；NP-0361(Neuropharma SA)；ZT-1(Debiopharm)；他克林(Warner-Lambert Co.)；美曲膦酯(Bayer Corp.)和INM-176(WhanIn)。

[0482] NMDA受体拮抗剂及包含所述抑制剂的组合物在例如W02006/094674、W02006/058236、W02006/058059、W02006/010965、W02005/000216、W02005/102390、W02005/079779、W02005/079756、W02005/072705、W02005/070429、W02005/055996、W02005/035522、W02005/009421、W02005/000216、W02004/092189、W02004/039371、W02004/028522、W02004/009062、W02003/010159、W02002/072542、W02002/34718、W02001/98262、W02001/94321、W02001/92204、W02001/81295、W02001/32640、W02001/10833、W02001/10831、W02000/56711、W02000/29023、W02000/00197、W01999/53922、W01999/48891、W01999/45963、W01999/01416、W01999/07413、W01999/01416、W01998/50075、W01998/50044、W01998/10757、W01998/05337、W01997/32873、W01997/23216、W01997/23215、W01997/23214、W01996/14318、W01996/08485、W01995/31986、W01995/26352、W01995/26350、W01995/26349、W01995/26342、W01995/12594、W01995/02602、W01995/02601、W01994/20109、W01994/13641、W01994/09016和W01993/25534中有述。

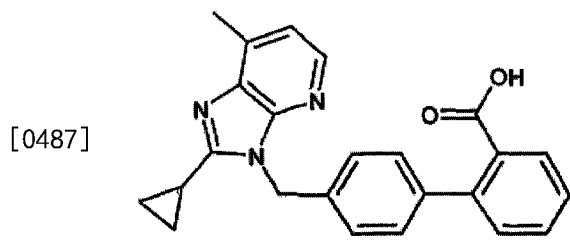
[0483] 用于本发明的适合的NMDA受体拮抗剂是：例如，美金刚(Merz & Co.GmbH)；托吡酯(Johnson & Johnson)；AVP-923(Neurodrex)(Center forNeurologic Study)；EN-3231(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.)；奈拉美生(MRZ-2/579)(Merz and Forest)；CNS-5161(CeNeS Pharmaceuticals Inc.)；地塞比诺(HU-211；Sinnabidol；PA-50211)(Pharmos)；EpiCept NP-1(DalhousieUniversity)；茚他多(V-3381；CNP-3381)(Vernalis)；培净福太(EAA-090、WAY-126090、EAA-129)(Wyeth)；RGH-896(Gedeon Richter Ltd.)；曲索罗地(CP-101606)、贝生罗地(PD-196860、CI-1041)(Pfizer Inc.)；CGX-1007(Cognetix Inc.)；德芦西明(NPS-1506)(NPS Pharmaceuticals Inc.)；EVT-101(Roche Holding AG)；阿坎酸(Synchroneuron LLC.)；CR-3991、CR-2249、CR-3394(Rottapharm SpA.)；AV-101(4-Cl-犬尿氨酸(4-Cl-KYN))、7-氯-犬尿氨酸(7-Cl-KYNA)(VistaGen)；NPS-1407(NPS Pharmaceuticals Inc.)；YT-1006(Yaupon Therapeutics Inc.)；ED-1812

(Sosei R&D Ltd.); himantane(N-2-(金刚烷基)-六亚甲基-亚胺盐酸盐)(RAMS); 拉尼西明(Lanicemine)(AR-R-15896)(AstraZeneca); EVT-102、Ro-25-6981和Ro-63-1908(Hoffmann-La Roche AG/Evotec)。

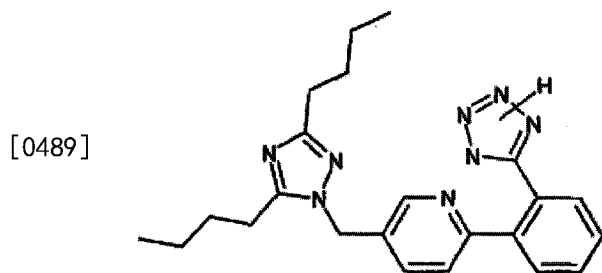
[0484] 此外,本发明涉及可用于治疗动脉粥样硬化、再狭窄或关节炎的联合治疗,其联合用药QC抑制剂与另一种治疗活性物质,所述治疗活性物质选自由以下组成的组中:血管紧张素转化酶(ACE)的抑制剂;血管紧张素II受体阻断剂;利尿剂;钙通道阻断剂(CCB); β -阻断剂;血小板聚集抑制剂;胆固醇吸收调节剂;HMG-Co-A还原酶抑制剂;增加高密度脂蛋白(HDL)的化合物;肾素抑制剂;IL-6抑制剂;抗炎皮质甾类;抗增生剂;一氧化氮供体;细胞外基质合成的抑制剂;生长因子或细胞因子信号转导抑制剂;MCP-1拮抗剂和酪氨酸激酶抑制剂,提供相对于各单独的单一疗法组分有益的或协同的治疗效果。

[0485] 血管紧张素II受体阻断剂应理解为与血管紧张素II受体的AT₁-受体亚型结合但不导致该受体激活的那些活性物质。由于AT₁受体的阻断,这些拮抗剂可以用作例如抗高血压药。

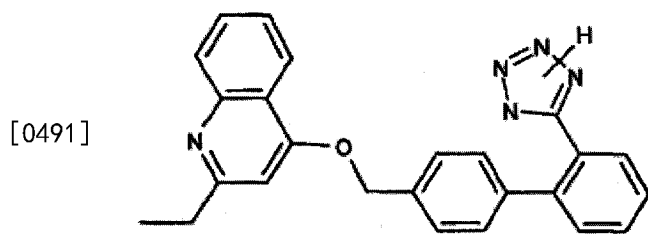
[0486] 可用于本发明的组合的适合的血管紧张素II受体阻断剂包括具有不同结构特征的AT₁受体拮抗剂,优选的是具有非肽类结构的那些。例如,可提及的化合物选自由以下组成的组中:缬沙坦(EP 443983)、氯沙坦(EP253310)、坎地沙坦(EP 459136)、依普罗沙坦(EP 403159)、厄贝沙坦(EP454511)、奥美沙坦(EP 503785)、他索沙坦(EP 539086)、替米沙坦(EP522314)、命名为E-41 77的下式的化合物



[0488] 命名为SC-52458的下式的化合物



[0490] 以及命名为ZD-8731的下式的化合物



[0492] 或者,在每种情况中,其药学可接受的盐。

[0493] 优选的AT₁-受体拮抗剂是已获批准并上市的那些活性物质,最优选的是缬沙坦,

或其药学可接受的盐。

[0494] 用ACE抑制剂阻断血管紧张素酶解成血管紧张素II是调节血压的成功变体,因此使得可以获得用于治疗高血压的疗法。

[0495] 可用于本发明的组合中的适合的ACE抑制剂是,例如,选自由以下组成的组中的化合物:阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉;卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉(enaprilat)、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利(moveltopril)、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利和群多普利,或在每种情况中,其药学可接受的盐。

[0496] 优选的ACE抑制剂是已上市的那些活性物质,最优选的是贝那普利和依那普利。

[0497] 利尿剂是,例如,选自由氯噻嗪、氢氯噻嗪、甲氯噻嗪(methylclothiazide)和氯噻酮组成的组中的噻嗪衍生物。最优选的利尿剂是氢氯噻嗪。利尿剂还包括留钾利尿剂如阿米洛利或氨苯蝶啶(triameterine),或其药学可接受的盐。

[0498] CCB类基本上包括二氢吡啶类(DHP)和非DHP类,如地尔硫草型和维拉帕米型CCB。

[0499] 可用于所述组合中的CCB适合地是选自由以下组成的组中的DHP代表物氨氯地平、非洛地平、ryosidine、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和尼伐地平(nivaldipine),还适合地是选自由以下组成的组中的非DHP代表物:氟桂利嗪、普尼拉明、地尔硫草、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、阿尼帕米、噻帕米和维拉帕米,以及在每种情况中,其药学可接受的盐。所有这些CCB在治疗中用作例如抗高血压药、抗心绞痛药或抗心律失常药。

[0500] 优选的CCB包括氨氯地平、地尔硫草、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和维拉帕米,或者,例如,取决于具体的CCB,其药学可接受的盐。作为DHP特别优选的是氨氯地平或其药学可接受的盐,特别是苯磺酸盐。特别优选的非DHP类代表物是维拉帕米或其药学可接受的盐,特别是盐酸盐。

[0501] 适合用于本发明的 β -阻断剂包括与肾上腺素竞争 β -肾上腺素能受体并干预肾上腺素的作用的 β -肾上腺素能阻断剂(β -阻断剂)。适合地,相对于 α -肾上腺素能受体,所述 β -阻断剂对 β -肾上腺素能受体具有选择性,因此不具有显著的 α -阻断效应。适合的 β -阻断剂包括选自醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、艾司洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吡哌洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔的化合物。其中所述 β -阻断剂是酸或碱,或者能够形成药学可接受的盐或前药,这些形式被认为包括在本文内,并且应理解所述化合物可以以游离的形式或者以药学可接受的盐或前药(如生理上可水解和可接受的酯)的形式给药。例如,美托洛尔适合地以其酒石酸盐的形式给药,普萘洛尔适合地以其盐酸盐的形式给药等。

[0502] 血小板聚集抑制剂包括PLAVIX®(氯吡格雷硫酸氢盐)、PLETAL®(西洛他唑)和阿司匹林。

[0503] 胆固醇吸收调节剂包括ZETIA®(依泽麦布)和KT6-971(KotobukiPharmaceutical Co.Japan)。

[0504] HMG-Co-A还原酶抑制剂(也称为 β -羟基- β -甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂或他汀)应理解为可用来降低血液中的包括胆固醇在内的血脂水平的那些活性物质。

[0505] HMG-Co-A还原酶抑制剂类包括具有不同结构特征的化合物。例如,可提及的化合物选自由以下组成的组中:阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀,或者在每种情况中,其药学可接受的盐。

[0506] 优选的HMG-Co-A还原酶抑制剂是已上市的那些活性物质,最优选的是阿托伐他汀、匹伐他汀或辛伐他汀,或其药学可接受的盐。

[0507] 增加HDL的化合物包括但不限于,胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂。CETP抑制剂的实例包括于2002年7月30日授权的美国专利6,426,365的实施例26中公开的JTT705,及其药学可接受的盐。

[0508] 白细胞介素6介导的炎症的抑制可以间接地通过调节内源性胆固醇合成和类异戊二烯减少,或者通过使用白细胞介素-6抑制剂/抗体、白细胞介素-6受体抑制剂/抗体、白细胞介素-6反义寡核苷酸(ASON)、gp130蛋白抑制剂/抗体、酪氨酸激酶抑制剂/抗体、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂/抗体、丝裂原激活的蛋白(MAP)激酶抑制剂/抗体、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂/抗体、核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂/抗体、I κ B激酶(IKK)抑制剂/抗体、激活蛋白-1(AP-1)抑制剂/抗体、STAT转录因子抑制剂/抗体、改变的IL-6、IL-6或IL-6受体的部分肽、或SOCS(细胞因子信号转导的抑制剂)蛋白、PPAR γ 和/或PPAR β/δ 激活剂/配体或其功能片段直接抑制信号转导途径来实现。

[0509] 适合的抗炎皮质甾类是地塞米松。

[0510] 适合的抗增生剂是克拉立滨、雷帕霉素、长春新碱和紫杉醇。

[0511] 适合的细胞外基质合成的抑制剂是卤夫酮。

[0512] 适合的生长因子或细胞因子信号转导抑制剂是例如ras抑制剂R115777。

[0513] 适合的酪氨酸激酶抑制剂是酪氨酸磷酸化抑制剂。

[0514] 适合的肾素抑制剂在例如WO 2006/116435中有述。优选的肾素抑制剂是阿利吉仑,适合地,是其半富马酸盐形式。

[0515] MCP-1拮抗剂可以选自例如抗-MCP-1抗体,适合地,选自单克隆抗体或人源化的单克隆抗体、MCP-1表达抑制剂、CCR2-拮抗剂、TNF- α 抑制剂、VCAM-1基因表达抑制剂和抗-C5a单克隆抗体。

[0516] MCP-1拮抗剂及包含所述抑制剂的组合物在例如WO 2002/070509、WO 2002/081463、WO 2002/060900、US 2006/670364、US 2006/677365、WO 2006/097624、US 2006/316449、WO 2004/056727、WO 2003/053368、WO 2000/198289、WO 2000/157226、WO 2000/046195、WO 2000/046196、WO 2000/046199、WO 2000/046198、WO 2000/046197、WO 1999/046991、WO 1999/007351、WO 1998/006703、WO 1997/012615、WO 2005/105133、WO 2003/037376、WO 2006/125202、WO 2006/085961、WO 2004/024921、WO 2006/074265中有述。

[0517] 适合的MCP-1拮抗剂是:例如,C-243(Telik Inc.);NOX-E36(NoxxonPharma AG);AP-761(Actimis Pharmaceuticals Inc.);ABN-912,NIBR-177(Novartis AG);CC-11006(Celgene Corp.);SSR-150106(Sanofi-Aventis);MLN-1202(Millennium Pharmaceuticals Inc.);AGI-1067,AGIX-4207,AGI-1096(AtherioGenics Inc.);PRS-211095,PRS-211092(Pharmos Corp.);抗-C5a单克隆抗体,例如neutrazumab(G2 Therapies Ltd.);AZD-6942(AstraZeneca plc.);2-巯基咪唑类(Johnson & Johnson);TEI-E00526、TEI-6122(Deltagen);RS-504393(Roche Holding AG);SB-282241、SB-380732、ADR-7

(GlaxoSmithKline);抗-MCP-1单克隆抗体(Johnson & Johnson)。

[0518] QC-抑制剂与MCP-1拮抗剂的组合通常可以用于治疗炎症性疾病,包括神经变性疾病。

[0519] QC-抑制剂与MCP-1拮抗剂的组合优选地用于治疗阿尔茨海默病。

[0520] 最适合地,所述QC抑制剂与选自下组中的一种或多种化合物组合:PF-4360365、m266、巴匹珠单抗、R-1450、Posiphen、(+)-芬赛林、MK-0752、LY-450139、E-2012、(R)-氟比洛芬、AZD-103、AAB-001(巴匹珠单抗)、曲米沙特、EGb-761、TAK-070、多索茶碱、茶碱、西洛司特、妥非司特、罗氟司特、替托司特、泰鲁司特、异丁司特、HT-0712、MEM-1414、奥米司特、利奈唑胺、布地品、异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺、茚他多、吗氯贝胺、雷沙吉兰、拉多替吉、沙非酰胺、ABT-239、ABT-834、GSK-189254A、环丙沙芬(Ciproxifan)、JNJ-17216498、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-苯并噻唑、Z-321、ONO-1603、JTP-4819、S-17092、BIBP3226;(R)-N2-(二苯基乙酰基)-(R)-N-[1-(4-羟基苯基)乙基]精氨酸酰胺、西维美林、沙可美林、(PD-151832)、多奈哌齐、利斯的明、(-)-芬赛林、拉多替吉、加兰他敏、他克林、美曲膦酯、美金刚、托吡酯、AVP-923、EN-3231、奈拉美生、缬沙坦、贝那普利、依那普利、氢氯噻嗪、氨氯地平、地尔硫草、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、维拉帕米、氨氯地平、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、艾司洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吡哌洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、**PLAVIX®**(氯吡格雷硫酸氢盐)、**PLETAL®**(西洛他唑)、阿司匹林、**ZETIA®**(依泽麦布)和KT6-971、他汀类,阿托伐他汀、匹伐他汀或辛伐他汀;地塞米松、克拉立滨、雷帕霉素、长春新碱、紫杉醇、阿利吉仑、C-243、ABN-912、SSR-150106、MLN-1202和倍泰龙。特别地,考虑以下组合:

[0521] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与阿托伐他汀组合用于治疗和/或预防动脉粥样硬化,

[0522] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与免疫抑制剂,适合地,雷帕霉素,组合用于预防和/或治疗再狭窄,

[0523] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与免疫抑制剂,适合地,紫杉醇,组合用于预防和/或治疗再狭窄,

[0524] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与AChE抑制剂,适合地,多奈哌齐,组合用于预防和/或治疗阿尔茨海默病,

[0525] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与干扰素,适合地,Aronex,组合用于预防和/或治疗多发性硬化,

[0526] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与干扰素,适合地,倍泰龙,组合用于预防和/或治疗多发性硬化,

[0527] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与干扰素,适合地,Rebif,组合用于预防和/或治疗多发性硬化

[0528] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与Copaxone组合用于预防和/或治疗多发性硬化,

[0529] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与地塞米松组合用于预防和/或治疗再狭窄,

[0530] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与地塞米松组合用于预防和/或治疗动脉粥样硬化,

[0531] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与地塞米松组合用于预防和/或治疗类风湿性关节炎,

[0532] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与HMG-Co-A-还原酶抑制剂组合用于预防和/或治疗再狭窄,其中所述HMG-Co-A-还原酶抑制剂选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀,

[0533] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与HMG-Co-A还原酶抑制剂组合用于预防和/或治疗动脉粥样硬化,其中所述HMG-Co-A-还原酶抑制剂选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀,

[0534] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与HMG-Co-A还原酶抑制剂组合用于预防和/或治疗类风湿性关节炎,其中所述HMG-Co-A-还原酶抑制剂选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀,

[0535] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与淀粉样蛋白- β 抗体组合用于预防和/或治疗轻度认知障碍,其中所述淀粉样蛋白- β 抗体是A β 1-24,

[0536] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与淀粉样蛋白- β 抗体组合用于预防和/或治疗阿尔茨海默病,其中所述淀粉样蛋白- β 抗体是A β 1-24,

[0537] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与淀粉样蛋白- β 抗体组合用于预防和/或治疗唐氏综合征中的神经变性,其中所述淀粉样蛋白- β 抗体是A β 1-24,

[0538] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 β -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗轻度认知障碍,其中所述 β -分泌酶抑制剂选自WY-25105、GW-840736X和CTS-21166,

[0539] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 β -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗阿尔茨海默病,其中所述 β -分泌酶抑制剂选自WY-25105、GW-840736X和CTS-21166,

[0540] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 β -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗唐氏综合征中的神经变性,其中所述 β -分泌酶抑制剂选自WY-25105、GW-840736X和CTS-21166,

[0541] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 γ -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗轻度认知障碍,其中所述 γ -分泌酶抑制剂选自LY-450139、LY-411575和AN-37124,

[0542] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 γ -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗阿尔茨海默病,其中所述 γ -分泌酶抑制剂

选自LY-450139、LY-411575和AN-37124,

[0543] -QC抑制剂,适合地,式(I)的QC抑制剂,更适合地,选自实施例1-46之一的QC抑制剂,与 γ -分泌酶抑制剂组合用于预防和/或治疗唐氏综合征中的神经变性,其中所述 γ -分泌酶抑制剂选自LY-450139、LY-411575和AN-37124。

[0544] 此类组合疗法对AD、FAD、FDD和唐氏综合征中的神经变性、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄和胰腺炎特别有效。

[0545] 与单独使用一种活性物质相比,所述组合疗法可能产生更好的疗效(较小的增生以及较轻的炎症,较小的增生刺激)。

[0546] 关于QC的抑制剂与其它化合物的具体组合,就此方面具体参考W02004/098625,其援引加入本文。

[0547] 药物组合物

[0548] 为了制备本发明的药物组合物,任选地与至少一种上述其它活性物质组合的至少一种式(I)的化合物可以用作活性成分。按照常规的药学配药方法,将所述活性成分与药学载体紧密地混合,所述载体可以具有多种形式,取决于期望给药(例如,口服或非胃肠道如肌肉内给药)的制剂形式。在配制口服给药形式的组合物中,可以使用任何常规的药学介质。因此,对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,适合的载体和添加剂包括:水、二醇类、油、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂、明胶胶囊剂和片剂,适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于片剂和胶囊剂易于给药,它们代表最有利的口服给药单位形式,其中显而易见地使用固体药学载体。若期望,片剂可以通过标准方法进行糖包衣或肠包衣。对于非胃肠道给药制剂,载体通常包括无菌水,但可以包括其它成分例如用于增溶或用于防腐的成分。

[0549] 还可以配制可注射的混悬剂,其中可以使用适合的液体载体、助悬剂等。本发明的药物组合物每给药单位(例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、茶匙量等)应包含如上所述递送有效剂量所需的所述活性成分的量。本发明的药物组合物每给药单位(例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、茶匙量等)应包含约0.03mg-100mg/kg(优选0.1-30mg/kg),并且可以以约0.1-300mg/kg每日(优选1-50mg/kg每日)的剂量的各活性成分或其组合给药。但是,所述剂量可以根据患者的要求、受治疗的病症的严重性和使用的化合物改变。可以采用每日给药或者后周期性给药(post-periodic dosing)。

[0550] 适合地,这些组合物为单位剂量形式例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌非胃肠道溶液剂或混悬剂、计量的气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂;用于口服非胃肠道给药、鼻内给药、舌下给药或直肠给药,或者用于通过吸入或吹入给药。或者,所述组合物可以为适合于每周一次或每月一次给药的形式;例如,可以使所述活性化合物的不溶性盐如癸酸盐适应提供用于肌肉内注射的贮库制剂。为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性成分与药学载体例如常规的压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶,及其它药学稀释剂例如水混合,形成包含本发明的化合物或其药学可接受的盐的均匀的混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物是均匀的时,意指所述活性成分被均匀地分散于整个所述组合物中以至所述组合物可以容易地细分成同等有效的剂型如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将此固体预制剂组合物细分成含有0.1-约500mg的各本发明的活性成分或其组合的上述类型的单位剂型。

[0551] 本发明的组合物的片剂或丸剂可以被包衣或者调配以提供具有持久作用优点的剂型。例如,所述片剂或丸剂可以包含内剂量部分和外剂量部分,后者为覆盖前者的封套形式。此二部分可以被用来阻止在胃中崩解并允许所述内剂量部分完整地经过进入十二指肠或者延迟释放的肠溶层分隔。各种物质可以用于此类肠溶层或包衣,此类物质包括许多聚合酸,和例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素物质。

[0552] 本发明的组合物可被混入其中用于口服给药或者经注射给药的液体形式包括:水溶液剂、适合地矫味的糖浆剂、水性或油性的混悬剂、和用食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂,以及酞剂和相似的药学运载体。用于水性混悬剂的适合的分散剂或助悬剂包括合成的或天然的树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0553] 所述药物组合物可以包含约0.01mg-100mg,适合地约5-50mg的各化合物,并且可以配制成适合于选定的给药模式的任何形式。载体包括必需的和惰性的药学赋形剂,包括但不限于粘合剂、助悬剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣剂。适合用于口服给药的组合物包括固体形式,例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂(各自包括即释制剂、定时释放制剂和持续释放制剂)、颗粒剂和散剂;以及液体形式,例如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于非胃肠道给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0554] 有利地,本发明的化合物可以以单次日剂量给药,或者总日剂量可以分成每日两次、三次或四次的剂量给药。此外,本发明的化合物可以通过局部使用适合的鼻内运载体以鼻内形式给药,或者通过本领域技术人员公知的透皮贴剂给药。为以透皮递送系统的形式给药,当然在整个给药方案中所述给药将是连续的而非间歇的。

[0555] 例如,对于以片剂或胶囊剂的形式口服给药,所述活性药物成分可以与口服无毒性的药学可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等混合。此外,若期望或必需,还可以将适合的粘合剂;润滑剂、崩解剂和着色剂混入此混合物中。适合的粘合剂包括但不限于:淀粉、明胶、天然的糖类如葡萄糖或 β 乳糖、玉米甜味剂、天然的和合成的树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0556] 所述液体剂在适合的矫味的助悬剂或分散剂如合成的和天然的树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等中形成。对于非胃肠道给药,期望的是无菌的混悬剂和溶液剂。当期望静脉内给药时,使用通常包含适合的防腐剂的等渗制剂。

[0557] 本发明的化合物或组合还可以以脂质体递送系统如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱制备。

[0558] 本发明的化合物或组合还可以通过使用作为单独的载体与所述化合物分子偶联的单克隆抗体进行递送。本发明的化合物还可以与作为可靶向的药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可以包括:聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚、或被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与可用于实现药物的控释的可生物降解的聚合物类例如,聚乙酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联的或两亲性嵌段共聚物偶联。

[0559] 无论何时需要治疗所述的病症,可以以任何上述组合物的形式并且按照本领域已

知的给药方案给药本发明的化合物或组合。

[0560] 所述产品的日剂量可以在每日每哺乳动物0.01-1.000mg的大范围内改变。对于口服给药,所述组合物适合地以包含0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250和500毫克的各活性成分或其组合的片剂的形式提供,用于对要治疗的患者根据症状调整剂量。有效量的所述药物通常以每日约0.1mg/kg-约300mg/kg体重的剂量水平提供。适合地,所述剂量范围是每日约1-约50mg/kg体重。所述化合物或组合可以按照每日1-4次的方案给药。

[0561] 给药的最佳剂量可以容易地由本领域技术人员确定,并且其会随着使用的具体化合物、给药模式、制剂的浓度、给药模式和病况的进展而改变。此外,与受治疗的具体患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食和给药时间,会导致需要调整剂量。

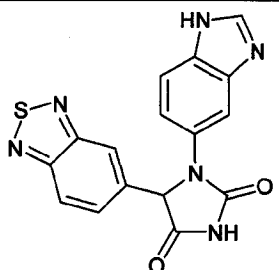
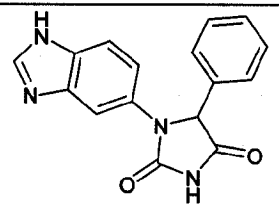
[0562] 在另一方面,本发明还提供制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含任选地与至少一种上述其它活性物质组合的至少一种式(I)的化合物,以及药学可接受的载体。

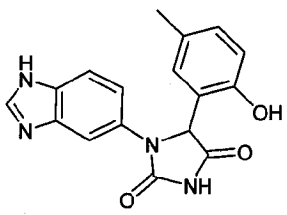
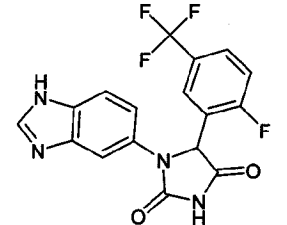
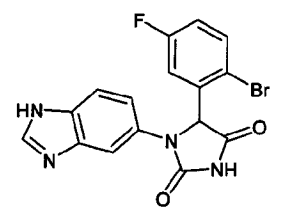
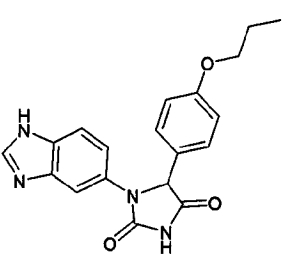
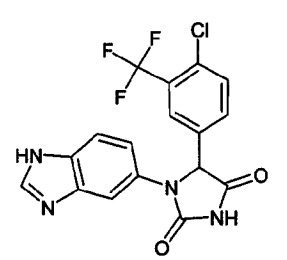
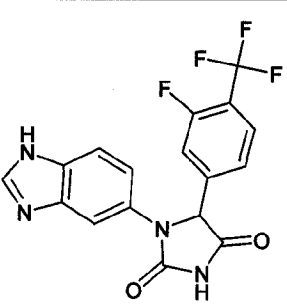
[0563] 所述组合物适合地为适合于相关的日剂量的量的单位剂量形式。

[0564] 本发明的化合物的适合的剂量(特别地包括单位剂量)包括这些化合物的包括单位剂量的已知剂量,如例如British and US Pharmacopoeias、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.)、Martindale TheExtra Pharmacopoeia(London,The Pharmaceutical Press)(例如参见其中的第31版,341页及其中引用的页)的标准文本或上述出版物中所述或提及的。

[0565] 实施例

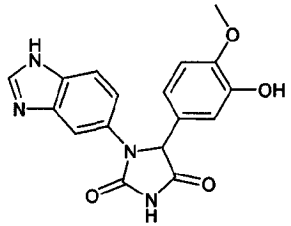
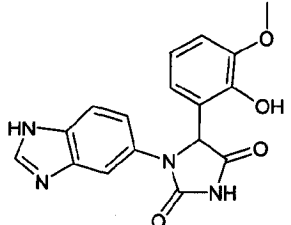
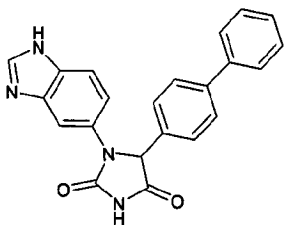
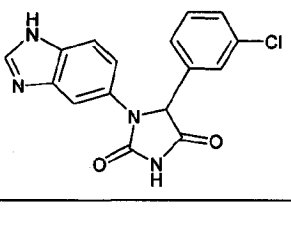
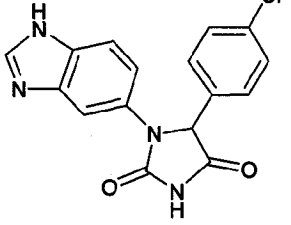
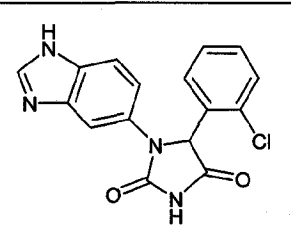
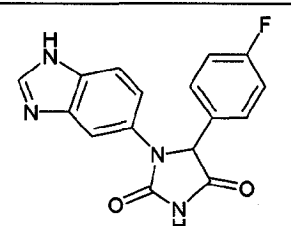
[0566]

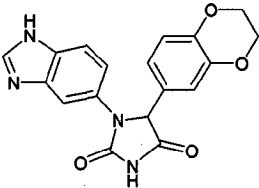
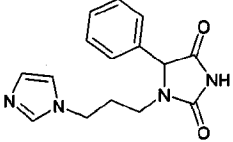
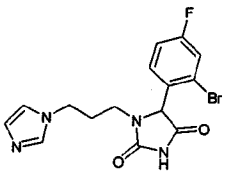
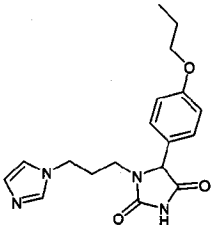
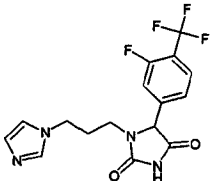
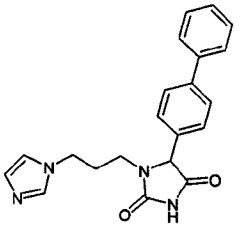
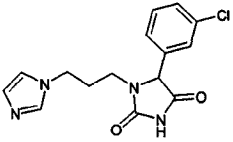
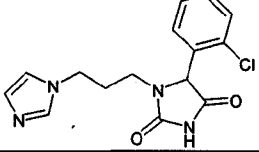
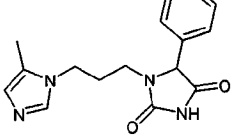
实施例	结构	分子式	分子量
1		$C_{16}H_{10}N_6O_2S$	350.355
2		$C_{16}H_{12}N_4O_2$	292.292

实施例	结构	分子式	分子量
3		$C_{17}H_{14}N_4O_3$	322.318
4		$C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$	378.281
5		$C_{16}H_{10}BrFN_4O_2$	389.179
6		$C_{19}H_{18}N_4O_3$	350.371
7		$C_{17}H_{10}ClF_3N_4O_2$	394.735
8		$C_{17}H_{10}F_4N_4O_2$	378.281

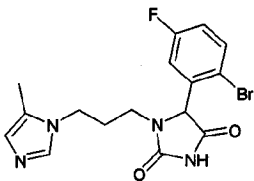
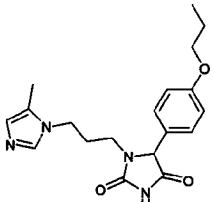
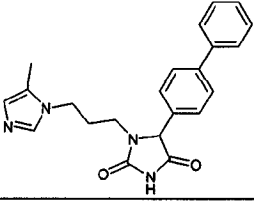
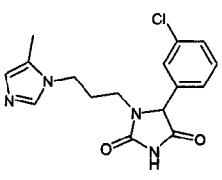
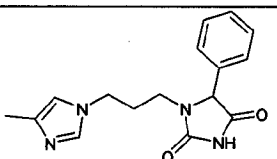
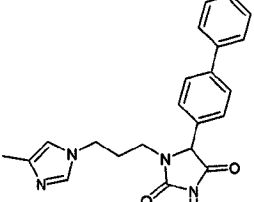
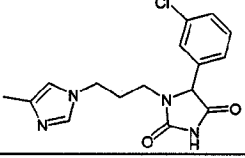
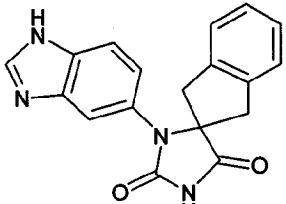
[0567]

[0568]

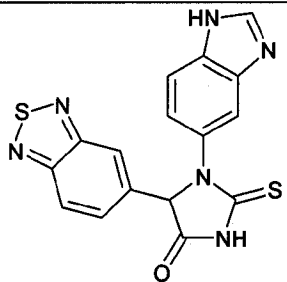
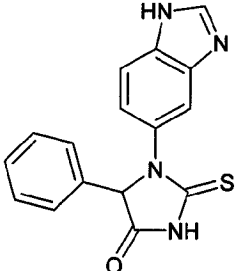
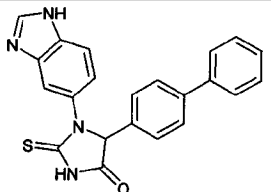
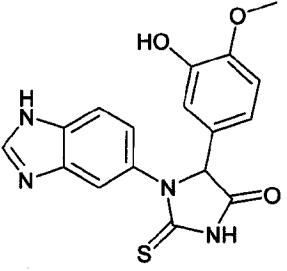
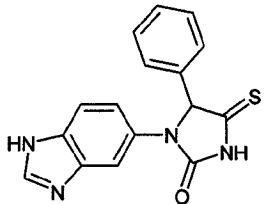
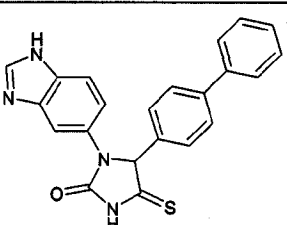
实施例	结构	分子式	分子量
9		$C_{17}H_{14}N_4O_4$	338.317
10		$C_{17}H_{14}N_4O_4$	338.317
11		$C_{22}H_{16}N_4O_2$	368.388
12		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326.737
13		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326.737
14		$C_{16}H_{11}ClN_4O_2$	326.737
15		$C_{16}H_{11}FN_4O_2$	310.283

实施例	结构	分子式	分子量
16		$C_{18}H_{14}N_4O_4$	350.328
17		$C_{15}H_{16}N_4O_2$	284.313
18		$C_{15}H_{14}BrFN_4O_2$	381.2
19		$C_{18}H_{22}N_4O_3$	342.392
20		$C_{16}H_{14}F_4N_4O_2$	370.302
21		$C_{21}H_{20}N_4O_2$	360.409
22		$C_{15}H_{15}ClN_4O_2$	318.758
23		$C_{15}H_{15}ClN_4O_2$	318.758
24		$C_{16}H_{18}N_4O_2$	298.34

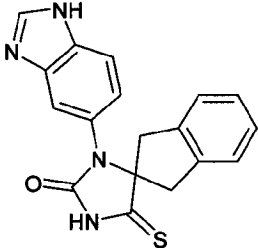
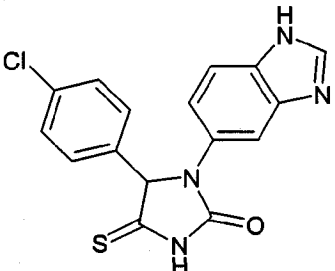
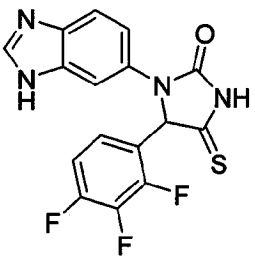
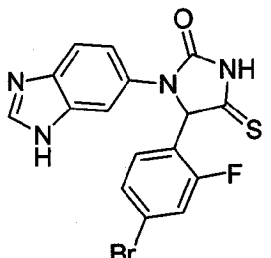
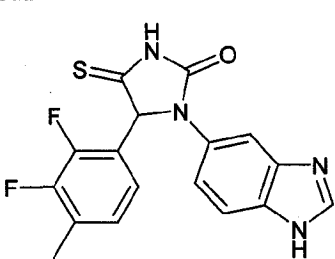
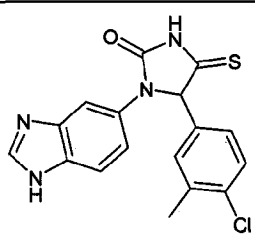
[0569]

实施例	结构	分子式	分子量
25		$C_{16}H_{16}BrFN_4O_2$	395.226
26		$C_{19}H_{24}N_4O_3$	356.419
27		$C_{22}H_{22}N_4O_2$	374.436
28		$C_{16}H_{17}ClN_4O_2$	332.785
29		$C_{16}H_{18}N_4O_2$	298.34
30		$C_{22}H_{22}N_4O_2$	374.436
31		$C_{16}H_{17}ClN_4O_2$	332.785
32		$C_{18}H_{14}N_4O_2$	318.329

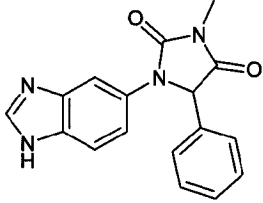
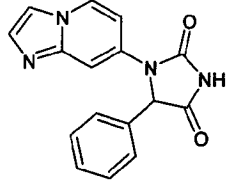
[0570]

实施例	结构	分子式	分子量
33		$C_{16}H_{10}N_6OS_2$	366.42
34		$C_{16}H_{12}N_4OS$	308.358
35		$C_{22}H_{16}N_4OS$	384.454
36		$C_{17}H_{14}N_4O_3S$	354.383
37		$C_{16}H_{12}N_4OS$	308.358
38		$C_{22}H_{16}N_4OS$	384.454

[0571]

实施例	结构	分子式	分子量
39		$C_{18}H_{14}N_4OS$	334.395
40		$C_{16}H_{11}ClN_4OS$	342.80
41		$C_{16}H_9F_3N_4OS$	362.32
42		$C_{16}H_{10}BrFN_4OS$	405.24
43		$C_{17}H_{12}F_2N_4OS$	358.36
44		$C_{17}H_{13}ClN_4OS$	356.82

[0572]

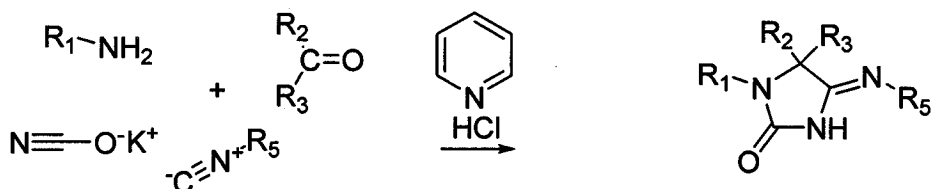
实施例	结构	分子式	分子量
45		$C_{17}H_{14}N_4O_2$	306.319
46		$C_{16}H_{12}N_4O_2$	292.292

[0573]

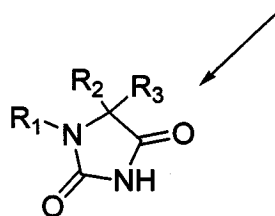
[0574] 在上表中,“n.d.”表示“未测定”。

[0575] 通用合成描述:

[0576] 方法1(实施例1-32):



[0577]



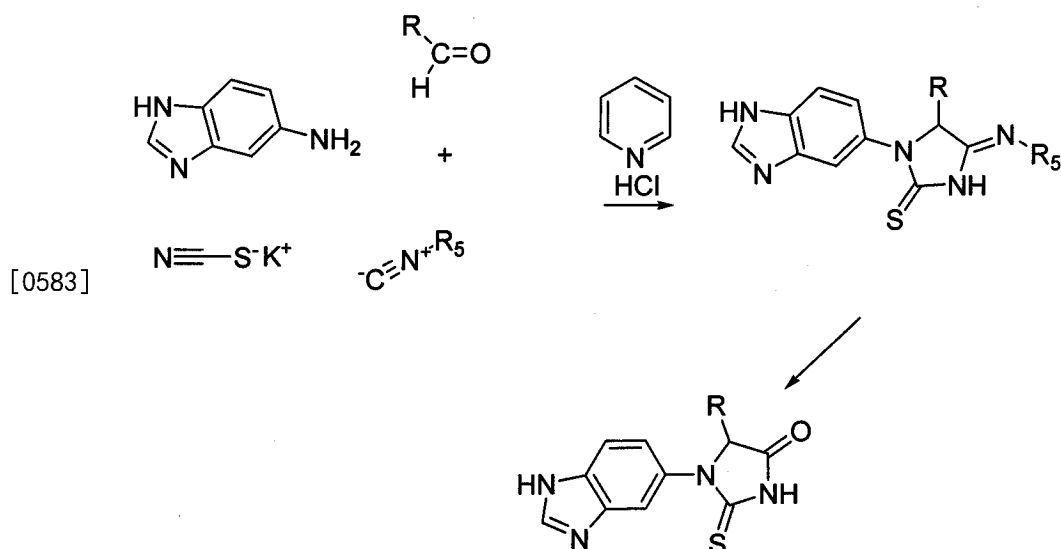
[0578] 将相应的胺(1eq)溶于无水EtOH(在0.01mol原料的情况中为25mL)。加入醛(1eq)或酮,并在25-30℃下过夜搅拌此混合物。(通过TLC(洗脱剂:10%v/v甲醇在CHCl₃中,在Alugram®SIL G Silica-Gel 60上,R_f0.2mm)对席夫碱形成的完成进行反应控制)。

[0579] 加入乙二醇(在0.01mol原料的情况中为25mL),并将此溶液冷却至0-5℃,然后加入相应的异脒(1eq)、KOCN(1eq)和吡啶盐酸盐(pyridinium-chloride,1eq)。在0-5℃下搅拌此混合物2.5h,然后在室温下过夜搅拌。

[0580] 此后,加入TFA水溶液(在0.01mol原料的情况中为10%v/v,150mL),并在50-60℃下过夜搅拌此混合物。此后,蒸发EtOH和TFA,然后对剩余的水溶液进行半制备HPLC。

[0581] 将产物的游离碱悬浮于水中,并加入1当量的NaOH(水溶液)。冷冻此溶液,然后进行冷冻干燥。

[0582] 方法2(实施例33-36)

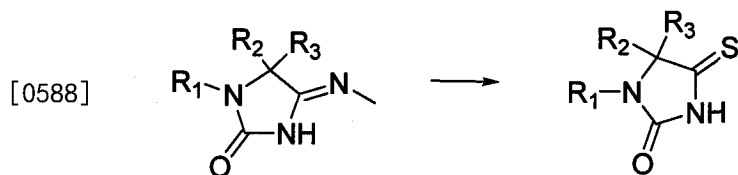


[0584] 将5-氨基苯并咪唑(1eq)溶于无水EtOH(在0.01mol原料的情况中为25mL)。加入醛(1eq),并在25-30℃下过夜搅拌此混合物。(通过TLC(洗脱剂:10% v/v 甲醇在 CHCl_3 中,在Alugram®SIL G Silica-Gel 60上, R_f 0.2mm)对席夫碱形成的完成进行反应控制)。

[0585] 加入乙二醇(25mL,在0.01mol原料的情况中),并将此溶液冷却至0-5℃,然后加入相应的异腈(1eq)、KSCN(1eq)和吡啶盐酸盐(1eq)。在0-5℃下搅拌此混合物2.5h,然后在室温下过夜搅拌。

[0586] 此后,加入TFA水溶液(在0.01mol原料的情况中为10% v/v, 150mL),并在50-60℃下过夜搅拌此混合物。此后,蒸发EtOH和TFA,然后对剩余的水溶液进行制备HPLC。

[0587] 方法3:(实施例37-44)

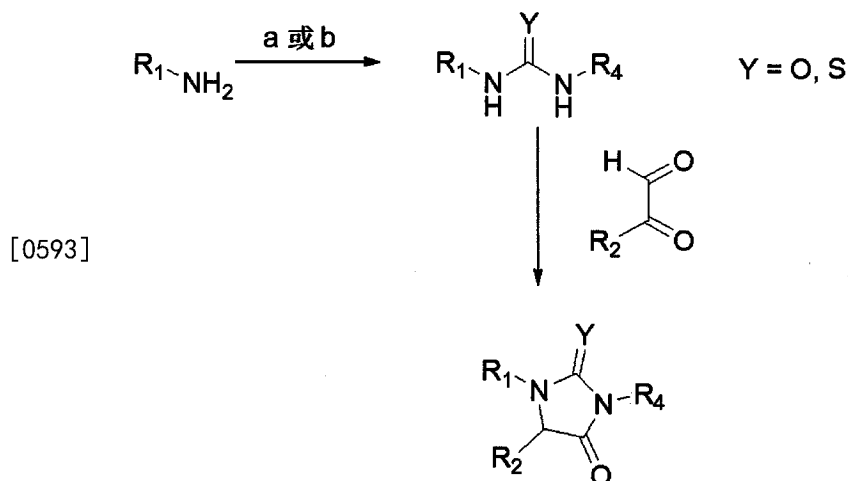


[0589] 如方法1中所述,从胺、醛、甲基异腈和KOCN的反应得到4-甲基亚氨基-咪唑烷-2-酮。

[0590] 将1eq的相应的4-甲基亚氨基-咪唑烷-2-酮溶于在甲醇(干燥,对于0.25mmol原料为1ml)中的1.25M HCl中,并将含有1.5eq. 硫化钠的溶液加入密封的微波容器中。在微波中在140℃下加热此反应混合物20min。

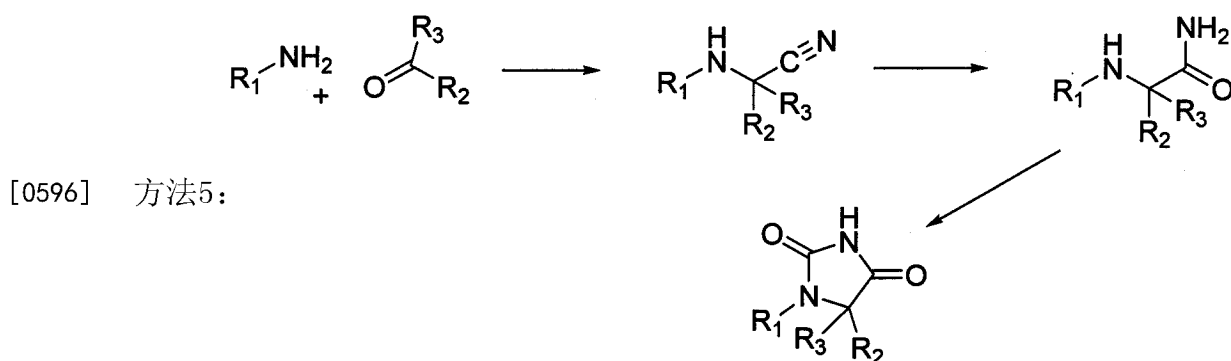
[0591] 蒸发溶剂后,用 H_2O /EtOAc提取反应粗产物。用 Na_2SO_4 干燥有机相,过滤,然后除去。所得的反应产物通过半制备HPLC纯化。

[0592] 方法4(实施例45,46):



[0594] 将胺(1eq)溶于CH₂Cl₂中并在0℃下加入二-(1H-咪唑-1-基)甲酮(1eq)。在室温下搅拌此混合物4小时。此后,加入1eq的相应的胺(若使用盐酸,则额外加入1eq的TEA)。然后在室温下再搅拌此混合物12h。除去溶剂,然后对所得的脲进行色谱法。

[0595] 将脲或硫脲溶于HCl/AcOH(1/40v/v)的混合物,并加入相应的二醛。二醛的量相对于脲的量为1eq。将此混合物在回流下保持4h。此后,除去溶剂,通过制备HPLC纯化所得产物。



[0597] 将1当量的醛溶于AcOH(在4mmol原料的情况中为5mL)并加入1.1当量的胺。向此混合物中加入1当量的TMSCN。在室温下搅拌此混合物1.5h。

[0598] 此后,将此混合物倒在冰/氨上(在4mmol原料的情况中为含有12mL的25% NH₃溶液)。用CH₂Cl₂提取水层3次,合并有机相,干燥,过滤,然后除去溶剂。将剩余物再溶于浓HCl中并在40℃下保持过夜。加入水,通过加入NaOH中和此溶液。用CH₂Cl₂提取水相3次,此后,合并有机相并干燥。

[0599] 除去溶剂,然后对剩余的油进行以下可选方法之一:

[0600] a)将此产物溶于干燥的CHCl₃中并加入EtO(CO)Cl和三乙胺。将此混合物在回流下保持12h。此后,除去溶剂,并将剩余的油溶于干燥的EtOH,然后加入NaOEt。使此溶液在回流下保持10h;或者

[0601] b)将此产物溶于甲苯并加入二咪唑甲酮和三乙胺。使此溶液在回流下保持18h,或者

[0602] c)将此产物溶于甲酰胺并在200℃下保持2h。

[0603] 半制备HPLC-方法

[0604] 此系统由配有SP250/21Luna[®]100-7 C18半制备柱(Phenomenex.长度:250mm,直

径:21mm)的Merck-Hitachi装置(LaChrom型)组成。使用梯度以6mL/min的流速纯化所述化合物;其中洗脱剂(A)是乙腈,洗脱剂(B)是水,二者均包含0.1%(v/v)三氟乙酸,使用以下梯度:0min-40min.40-95%(A)。

[0605] 实施例的合成

[0606] 实施例1:5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)咪唑烷-2,4-二酮

[0607] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑5.32g(40mmol)、苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基-甲醛6.56g(40mmol)、正丁基异腈4.24mL(40mmol)和KOCN3.28g(40mmol)合成此化合物。

[0608] 收率:2.7g(14.5%);MS m/z 351.1(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-D₆,400MHz)δ:6.19(s,1H),7.67-7.75(m,3H),8.00-8.02(d,1H,J=9.13Hz)8.08-8.13(m,2H),9.09(s,1H),HPLC(λ=214nm,[A]):rt 8.87min(96%)。

[0609] 实施例2:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0610] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑1.331g(10mmol)、苯甲醛1.02mL(10mmol)、苄基异腈1.22mL(10mmol)和KOCN 0.84g(10mmol)合成此化合物。

[0611] 收率:1.01g(34.4%);MS m/z 293.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(500MHz,DMSO-D₆)δ:6.04(s,1H),7.24-7.45(m,5H),7.51(dd,³J=8.7Hz,⁴J=2.1Hz,1H),7.63(d,³J=8.8Hz,1H),7.87(d,⁴J=2.0Hz,1H),8.14(br.s,1H),8.95(s,1H),11.45(s,1H),HPLC(λ=214nm,[A]):rt 8.34min(100%)。

[0612] 实施例3:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-羟基-5-甲基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0613] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.4g(3.0mmol)、2-羟基-5-甲基苯甲醛0.409g(3.0mmol)、正丁基异腈0.316mL(3.0mmol)和KOCN 0.244g(0.2mmol)合成此化合物。

[0614] 收率:0.188g(19%);MS m/z 323.2(M+H)⁺; (¹H NMR:DMSO-D₆,400MHz)δ:2.06-2.11(s,3H),5.89-6.01(s,1H),6.56-6.67(d,1H,³J=7.88Hz),6.83-6.90(m,1H),7.01-7.10(s,1H),7.49-7.54(d,1H,³J=8.71Hz),7.64-7.68(d,1H,³J=8.71Hz),7.82-7.85(s,1H),9.09-9.13(s,1H),9.68-9.73,(s,1H),11.27-11.31,(s,1H);HPLC(λ=214nm,[A]):rt 8.23min(98%)。

[0615] 实施例4:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0616] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛0.362mL(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.13g(1.6mmol)合成此化合物。

[0617] 收率:0.172g(28%);MS m/z 379.3(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD)δ:6.23(s,1H,CH-N),7.33-7.36(m,1H),7.63-7.65(m,1H),7.67-7.72(m,1H),7.73-7.76(m,1H),7.81-7.84(m,1H),7.95-7.96(m,1H),9.16.(s,1H),HPLC(λ=214nm,[A]):rt 10.24min(100%)。

[0618] 实施例5:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-溴-5-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0619] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、2-溴-5-氟苯甲醛0.325(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.13g(1.6mmol)合成此化合物。

[0620] 收率:0.047g(7.5%);MS m/z 391.1(M+H)⁺389.1(M+H同位素)⁺; ¹H NMR:(DMSO D₆,

400MHz) δ :6.21-6.35(s,0.3H),6.35-6.44(s,0.7H),7.10-7.17(m,1H),7.36-7.67(m,2H),7.67-7.76(m,2H),7.80-7.85(s,1H),9.10-9.15(s,1H),11.54-11.63(s,0.7H,酰胺),11.65-11.82(s,0.3H,酰胺)HPLC(λ =214nm,[A]):rt 9.80min(99%)。

[0621] 实施例6:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0622] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、4-丙氧基苯甲醛0.253mL(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.13g(1.6mmol)合成此化合物。

[0623] 收率:0.285g(50%);MS m/z 351.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :0.94-0.98(t,3H),1.66-1.75(m,2H),3.81-3.85(m,2H),5.81(s,1H),6.81-6.86(m,2H),7.25-7.28(m,2H),7.68-7.69(d,1H),8.01(s,1H),9.18(s,1H),HPLC(λ =214nm,[A]):rt 10.71min(100%)。

[0624] 实施例7:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0625] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、4-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛0.23mL(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.13g(1.6mmol)合成此化合物。

[0626] 收率:0.242g(38%);MS m/z 395.1(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :6.09(s,1H),7.56-7.78(m,5H),7.51(d,1H),8.06(d,1H),9.107(d,1H),HPLC(λ =214nm,[A]):rt 11.82min(99%)。

[0627] 实施例8:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0628] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.133g(1mmol)、3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛0.192g(1mmol)、正丁基异腈0.083g(1mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.081g(1mmol)合成此化合物。

[0629] 收率:0.151g(40%);MS m/z 379.2(M+H)⁺

[0630] 实施例9:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0631] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛0.244g(1.6mmol)、正丁基异腈正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.13g(1.6mmol)合成此化合物。

[0632] 收率:0.107g(19%);MS m/z 339.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(CD₃OD,400MHz) δ :3.73-3.80(s,3H),5.71-5.77(s,1H),6.77-6.92(m,3H),7.68-7.75(m,2H),8.00-8.05(s,1H),9.16-9.22(s,1H),HPLC(λ =214nm,[A]):rt 6.09min(98%)。

[0633] 实施例10:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-羟基-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0634] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.133g(1mmol)、2-羟基-3-甲氧基苯甲醛0.153g(1mmol)、正丁基异腈0.106mL(1mmol)和KOCN 0.082g(1mmol)合成此化合物。

[0635] 收率:0.050g(14%);MS m/z 339.2(M+H)⁺ ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :3.77(s,3H),5.98(s,1H),6.69-7.73(m,1H),6.82-6.85(m,2H),7.68-7.69(m,2H),7.95(s,1H),

9.18(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 6.60min(98%)。

[0636] 实施例11:1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)咪唑烷-2,4-二酮

[0637] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.133g(1mmol)、1,1'-联苯基-4-基甲醛0.183(1mmol)、正丁基异腈0.106mL(1mmol)和KOCN 0.082g(1mmol)合成此化合物。

[0638] 收率:0.117g(31%);MS m/z 369.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD): δ :5.96(s,1H),7.30-7.31(m,0.3H),7.31-7.32(m,0.3H),7.36-7.37(m,0.5H),7.38-7.39(m,1H),7.39-7.41(m,0.5H),7.45-7.48(m,2H),7.51-7.54(m,2H),7.58-7.62(m,2H),7.71-7.76(m,2.4H),8.07-8.08(m,1H),9.14(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 12.41min(98%)。

[0639] 实施例12:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0640] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑2.13g(16mmol)、3-氯苯甲醛2.24g(16mmol)、正丁基异腈1.69mL(16mmol)、KOCN 1.3g(16mmol)和吡啶盐酸盐1.85g(16mmol)合成此化合物。

[0641] 收率:2.0g(38%);MS m/z 327.2(M+H)⁺; ¹H-NMR:(500MHz,DMSO-D₆) δ :6.08(s,1H),7.32(m,3H),7.49(s,1H),7.52-7.55(m,1H),7.66-7.68(m,1H),7.90(s,1H),9.10(s,1H),11.53(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 9.76min(100%)。

[0642] 实施例13:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0643] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、4-氯苯甲醛0.224g(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.130g(1.6mmol)合成此化合物。

[0644] 收率:0.327g(62%);MS m/z 327.2(M+H)⁺; ¹H NMR :¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ :**5.93**(s,1H),7.32-7.39(m,4H),7.67-7.73(m,2H),8.04(s,1H),9.21(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 8.43min(99%)。

[0645] 实施例14:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0646] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.213g(1.6mmol)、2-氯苯甲醛0.225mg(1.6mmol)、正丁基异腈0.169mL(1.6mmol)、吡啶盐酸盐0.185g(1.6mmol)和KOCN 0.130g(1.6mmol)合成此化合物。

[0647] 收率:0.260g(50%);MS m/z 327.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :5.93(s,1H),7.32-7.40(m,4H),7.67-7.73(m,2H),8.04-8.05(m,1H),9.20(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 9.33min(97%)。

[0648] 实施例15:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0649] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.134g(1mmol)、4-氟苯甲醛0.125g(1mmol)、正丁基异腈0.106mL(1mmol)、吡啶盐酸盐0.116g(1mmol)和KOCN 0.082g(1mmol)合成此化合物。

[0650] 收率:0.332g(100%);MS m/z 311.1(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :5.91(s,1H,CH-N),7.02-7.08(m,2H),7.38-7.43(m,2H),7.67-7.72(m,2H),8.04(s,1H),9.22(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 9.20min(97%)。

[0651] 实施例16:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)咪唑烷-2,4-二酮

[0652] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.134g(1mmol)、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁

英-7-基甲醛0.165g(1mmol)、正丁基异腈0.106mL(1mmol)、吡啶盐酸盐0.116g(1mmol)和KOCN 0.082g(1mmol)合成此化合物。

[0653] 收率:0.185g(52%);MS m/z 351.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 4.16(s, 4H), 5.76(s, 1H), 6.77-6.84(m, 3H), 7.71(m, 2H), 8.03(s, 1H), 9.19(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 8.37min(100%)。

[0654] 实施例17:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0655] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺1.0g(7.98mmol)、苯甲醛0.807mL(7.98mmol)、苄基异腈0.972mL(7.98mmol)、吡啶盐酸盐0.920和KOCN 0.648g(7.98mmol)合成此化合物。

[0656] 收率:0.557g(25%);MS m/z 285.4(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.14(s, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.39-7.45(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.58(s, 1H), 8.85(s, 1H); HPLC(λ =214nm, [A]):rt 6.64min(100%)。

[0657] 实施例18:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(2-溴-4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0658] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺0.358mL(3mmol)、2-溴-4-氟苯甲醛0.610g(3mmol)、苄基异腈0.365mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0659] 收率:0.057g(4.9%);MS m/z 381.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 6.89-7.37(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.58(s, 1H), 8.85(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 8.08min(99%)。

[0660] 实施例19:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0661] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺0.358mL(3mmol)、4-丙氧基苯甲醛0.492g(3mmol)、正丁基异腈0.315mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0662] 收率:0.065g(6.3%);MS m/z 342.9(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 0.99-1.03(m, 3H), 1.74-1.79(m, 2H), 1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 3.90-3.93(m, 2H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.06(s, 1H), 6.94-6.96(m, 2H), 7.18-7.20(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.58(s, 1H), 8.85(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 10.35min(98%)。

[0663] 实施例20:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0664] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺0.358mL(3mmol)、3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛0.576g(3mmol)、正丁基异腈0.315mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0665] 收率:0.017g(1.5%);MS m/z 371.1(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.31(s, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.66-7.67(m, 1H), 8.85(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 10.96min(95%)。

[0666] 实施例21:1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-联苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0667] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺0.358mL(3mmol)、4-苯基苯甲醛0.546g

(3mmol)、正丁基异腈0.315mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0668] 收率:0.23g(21%);MS m/z 361.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD)δ:1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.31(s, 1H), 7.31-7.44(m, 5H), 7.53(s, 1H), 7.59-7.61(m, 3H), 7.67-7.69(m, 2H), 8.85(s, 1H), HPLC(λ=214nm, [A]):rt 11.65min(100%)。

[0669] 实施例22:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(3-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0670] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙胺0.358mL(3mmol)、3-氯苯甲醛0.42g(3mmol)、正丁基异腈0.315mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0671] 收率:0.220g(23%);MS m/z 319.1(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD)δ:1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.16(s, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.41-7.42(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.62-7.63(m, 1H), 8.90(s, 1H), HPLC(λ=214nm, [A]):rt 8.53min(99%)。

[0672] 实施例23:1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0673] 如方法1中所述,从3-(1H-咪唑-1-基)丙基胺0.358mL(3mmol)、2-氯苯甲醛0.420g(3mmol)、正丁基异腈0.315mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.243g(3mmol)合成此化合物。

[0674] 收率:0.15g(15%);MS m/z 351.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD)δ:1.84-2.08(m, 2H), 2.90-3.01(m, 1H), 3.45-3.54(m, 1H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.31(s, 1H), 7.39-7.49(m, 4H), 7.53(s, 1H), 7.60(s, 1H), 8.89(s, 1H), HPLC(λ=214nm, [A]):rt 7.31min(94%)。

[0675] 实施例24:1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0676] 如方法1中所述,从(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)胺0.278g(2mmol)、苯甲醛0.202mL(2mmol)、苄基异腈0.245mL(2mmol)、吡啶盐酸盐0.231g(2mmol)和KOCN 0.165g(2mmol)合成此化合物。

[0677] 收率:0.095g(15%);MS m/z 299.3(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD)δ:1.87-1.99(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 4.08-4.18(m, 2H), 5.15(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.31-7.33(m, 2H), 7.39-7.44(m, 3H), 8.82(s, 1H), HPLC(λ=214nm, [A]):rt 7.20min(98%)。

[0678] 实施例25:5-(2-溴-5-氟苯基)-1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮

[0679] 如方法1中所述,从(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)胺0.278g(2mmol)、2-溴-5-氟苯甲醛0.406g(2mmol)、苄基异腈0.245mL(2mmol)、吡啶盐酸盐0.231g(2mmol)和KOCN 0.165g(2mmol)合成此化合物。

[0680] 收率:0.015g(1.8%);MS m/z 395.2(M+H)⁺; 397.2(M+H, 同位素)⁺ ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD)δ:1.87-1.99(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 4.08-4.18(m, 2H), 5.31(s, 0.5H), 5.76(s, 0.5H), 7.01-7.16(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.71(m, 1H), 8.86(s, 1H), HPLC(λ=214nm, [A]):rt 8.80min(100%)。

[0681] 实施例26:1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-

二酮

[0682] 如方法1中所述,从(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)胺0.278g(2mmol)、4-丙氧基苯甲醛0.316mL(2mmol)、苄基异腈0.245mL(2mmol)、吡啶盐酸盐0.231g(2mmol)和KOCN 0.165g(2mmol)合成此化合物。

[0683] 收率:0.08g(11%);MS m/z 357.3(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.01-1.05(m, 3H), 1.77-1.81(m, 2H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.92-3.95(m, 2H), 4.10-4.15(m, 2H), 5.08(s, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.21-7.32(m, 2H), 7.28(s, 1H), 8.83(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 10.85min(96%)。

[0684] 实施例27:1-[3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-苯基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0685] 如方法1中所述,从(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)胺0.278g(2mmol)、4-苯基苯甲醛0.364g(2mmol)、苄基异腈0.245mL(2mmol)、吡啶盐酸盐0.231g(2mmol)和KOCN 0.165g(2mmol)合成此化合物。

[0686] 收率:0.115g(15%);MS m/z 375.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.87-1.99(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 4.08-4.18(m, 2H), 5.15(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.33-7.46(m, 5H), 7.60-7.63(m, 2H), 7.69-7.72(m, 2H), 8.85(s, 1H) HPLC(λ =214nm, [A]):rt 12.11min(97%)。

[0687] 实施例28:5-(3-氯苯基)-1-(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮

[0688] 如方法1中所述,从(3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)胺0.278g(2mmol)、3-氯苯甲醛0.226mL(2mmol)、苄基异腈0.245mL(2mmol)、吡啶盐酸盐0.231g(2mmol)和KOCN 0.165g(2mmol)合成此化合物。

[0689] 收率:0.113g(17.2%);MS m/z 333.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.87-1.99(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 4.08-4.18(m, 2H), 5.15(s, 1H), 7.28-7.29(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 8.84(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 8.96min(96%)。

[0690] 实施例29:1-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0691] 如方法1中所述,从3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙胺0.250g(1.8mmol)、苯甲醛0.182mL(1.8mmol)、苄基异腈0.220mL(1.8mmol)、吡啶盐酸盐0.210g(1.8mmol)和KOCN 0.150g(1.8mmol)合成此化合物。

[0692] 收率:0.065g(12%);MS m/z 299.2(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.84-1.91(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.93-2.99(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 4.09-4.18(m, 2H), 5.15(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.27-7.38(m, 3H), 7.40-7.45(m, 2H), 8.71(s, 1H), HPLC(λ =214nm, [A]):rt 6.93min(99%)。

[0693] 实施例30:1-[3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基]-5-(4-联苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[0694] 如方法1中所述,从3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙胺0.250g(1.8mmol)、4-苯基-苯甲醛0.220g(1.8mmol)、苄基异腈0.220mL(1.8mmol)、吡啶盐酸盐0.210g(1.8mmol)和KOCN 0.150g(1.8mmol)合成此化合物。

[0695] 收率:0.135g(19.9%);MS m/z 375.1(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz, CD₃OD) δ : 1.84-1.91(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.93-2.99(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 4.09-

4.18(m,2H),5.15(s,1H),7.27(s,1H),7.33-7.46(m,5H),7.61-7.63(m,2H),7.69-7.71(m,2H),8.75(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 11.55min(98%)。

[0696] 实施例31:5-(3-氯苯基)-1-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)咪唑烷-2,4-二酮

[0697] 如方法1中所述,从3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)丙胺0.250g(1.8mmol)、3-氯苯甲醛0.204mL(1.8mmol)、苄基异腈0.220mL(1.8mmol)、吡啶盐酸盐0.210g(1.8mmol)和KOCN 0.150g(1.8mmol)合成此化合物。

[0698] 收率:0.10g(17%);MS m/z 333.0(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD) δ :1.84-1.91(m,1H),1.97-2.04(m,1H),2.30(s,3H),2.93-2.99(m,1H),3.47-3.59(m,1H),4.09-4.18(m,2H),5.15(s,1H),7.24-7.28(m,1H),7.31(s,1H),7.37(s,1H),7.42-7.46(m,2H),8.75(s,1H)HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt8.64min(92%)。

[0699] 实施例32:3-(1H-苯并咪唑-5-基)-1',3'-二氢-2H,5H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2,5-二酮

[0700] 如方法1中所述,从5-氨基苯并咪唑0.4g(3mmol)、茚-2-酮0.4g(3mmol)、正丁基异腈0.316mL(3mmol)、吡啶盐酸盐0.347g(3mmol)和KOCN 0.244g(3mmol)合成此化合物。

[0701] 收率:0.044g(4.6%);MS m/z 319.3(M+H)⁺; ¹H NMR:(400MHz,CD₃OD):3.46-3.50(d,2H,J₁=17.2Hz),3.63-3.68(d,2H,17.22),6.97-7.02(m,4H),7.47-7.59(d,1H,J₁=7.2Hz),7.59-7.63(d,1H,7.2Hz),7.71(s,1H),9.2(s,1H),HPLC($\lambda=214\text{nm}$,[A]):rt 9.20min(97%)。

[0702] 实施例33:5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基)-1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-硫代咪唑烷-4-酮

[0703] 如方法2中所述,从5-氨基苯并咪唑0.013g(0.1mmol)、苯并[c][1,2,5]噻二唑-6-基甲醛0.016g(0.1mmol)、正丁基异腈0.010mL(0.1mmol)、吡啶盐酸盐0.012g(0.1mmol)和KSCN 0.01g(0.1mmol)合成此化合物。

[0704] 收率:0.0045g(12%);MS m/z 367.2(M+H)⁺;HPLC($\lambda=220\text{nm}$,[B]):rt 1.91min(94%)。

[0705] 实施例34:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-2-硫代咪唑烷-4-酮

[0706] 如方法2中所述,从5-氨基苯并咪唑0.013g(0.1mmol)苯甲醛0.01mL(0.1mmol),正丁基异腈0.010mL(0.1mmol),吡啶盐酸盐0.012g(0.1mmol)和KSCN 0.01g(0.1mmol)合成此化合物。

[0707] 收率:0.0069g(22%);MS m/z 309.3(M+H)⁺;HPLC($\lambda=220\text{nm}$,[B]):rt 1.52min(96%)。

[0708] 实施例35:1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)-2-硫代咪唑烷-4-酮

[0709] 如方法2中所述,从5-氨基苯并咪唑0.013g(0.1mmol)、4-苯基苯甲醛0.018g(0.1mmol)、正丁基异腈0.010mL(0.1mmol)、吡啶盐酸盐0.012g(0.1mmol)和KSCN 0.01g(0.1mmol)合成此化合物。

[0710] 收率:0.00346g(8.9%);MS m/z 385.5(M+H)⁺;HPLC($\lambda=220\text{nm}$,[B]):rt 2.93min(96%)。

[0711] 实施例36:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-硫代咪唑烷-4-酮

[0712] 如方法2中所述,从5-氨基苯并咪唑0.013g(0.1mmol)、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛0.015g(0.1mmol)、正丁基异脲0.010mL(0.1mmol)、吡啶盐酸盐0.012g(0.1mmol)和KSCN 0.01g(0.1mmol)合成此化合物。

[0713] 收率:0.00162g(3.5%);MS m/z 355.3(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[B]):rt 0.81min(92%)。

[0714] 实施例37:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0715] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(甲基亚氨基)-5-苯基咪唑烷-2-酮0.076g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0716] 收率:0.0092g(12%);MS m/z 309.5(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[B]):rt 2.61min(64%)。

[0717] 实施例38:1-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0718] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(甲基亚氨基)-5-(1,1'-联苯基-4-基)咪唑烷-2-酮0.095g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0719] 收率:0.00036g(0.37%);MS m/z 385.4(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[B]):rt 3.02min(97%)。

[0720] 实施例39:3-(1H-苯并咪唑-5-基)-5-硫代-1',3'-二氢-2H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2-酮

[0721] 如方法3中所述,从3-(1H-苯并咪唑-5-基)-4-(甲基亚氨基)-1',3'-二氢-2H-螺[咪唑烷-4,2'-茚]-2-酮0.082g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0722] 收率:0.0016g(1.9%);MS m/z 335.2(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[D]):rt 2.81min(84%)。

[0723] 实施例40:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0724] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯苯基)-4-(甲基亚氨基)咪唑烷-2-酮0.084g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0725] 收率:0.00088g(1.0%);MS m/z 343.8(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[D]):rt 2.73min(99%)。

[0726] 实施例41:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3,4-三氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0727] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3,4-三氟苯基)-4-(甲基亚氨基)咪唑烷-2-酮0.090g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0728] 收率:0.00613g(6.7%);MS m/z 363.2(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[D]):rt 2.02min(97%)。

[0729] 实施例42:1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-(4-溴-2-氟苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0730] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-溴-2-氟苯基)-4-(甲基亚氨基)咪唑烷-2-酮0.100g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0731] 收率:0.00071g(0.6%);MS m/z 406.2(M+H)⁺;HPLC(λ =220nm,[D]):rt 2.94min(90%)。

[0732] 实施例43:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0733] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(2,3-二氟-4-甲基苯基)-4-(甲

基亚氨基)咪唑烷-2-酮0.088g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0734] 收率:0.0055g(6.1%);MS m/z 359.2(M+H)⁺;HPLC(λ=220nm,[D]):rt 3.12min(97%)。

[0735] 实施例44:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-甲基苯基)-4-硫代咪唑烷-2-酮

[0736] 如方法3中所述,从1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-氯-3-甲基苯基)-4-(甲基亚氨基)咪唑烷-2-酮0.088g(0.25mmol)和Na₂S 0.029g(0.375mmol)合成此化合物。

[0737] 收率:0.00221g(2.4%);MS m/z 357.2(M+H)⁺;HPLC(λ=220nm,[D]):rt 3.21min(80%)。

[0738] 实施例45:1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-甲基-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0739] 按照方法4,从5-氨基苯并咪唑0.266g(2mmol)、二-(1H-咪唑-1-基)甲酮0.324g(2mmol)、甲胺盐酸盐0.135g(2mmol)TEA 0.255mL(2mmol)和苯基水合乙二醛0.102g(0.67mmol)合成此化合物。

[0740] 收率:0.045g(7.5%);MS m/z 307.4(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO,400MHz):δ3.00(s,3H);6.05(s,H);7.23-7.32(m,3H);7.36-7.39(m,2H);7.54-7.56(dd,H,³J=8.9Hz ⁴J=1.9Hz);7.65-7.68(d,H,³J=8.9Hz);7.91(d,H,⁴J=1.9Hz);9.05(s,H),HPLC(λ=214nm,[A]):rt 8.45min(99%)。

[0741] 实施例46:1-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮

[0742] 按照方法4,从1-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)脲0.03g(0.170mmol)和苯基水合乙二醛0.028g(0.20mmol)合成此化合物。

[0743] 收率:0.021g(42%);MS m/z 293.2(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO,400MHz):δ6.05(s,1H),7.31-7.51(m,5H),7.58-7.67(m,1H),7.89-7.94(m,1H),7.97-8.00(m,1H),8.09-8.13(m,1H),8.69-8.76(m,1H),11.92(s,1H),HPLC(λ=214nm,[A]):rt 8.36min(95%)。

[0744] 分析方法

[0745] HPLC:

[0746] 方法[A]:分析HPLC-系统由Merck-Hitachi装置(型号LaChrom[®])组成,使用LUNA[®]RP 18(5μm)、分析柱(长度:125mm,直径:4mm)和报告波长为λ=214nm的二极管阵列检测器(DAD)。用梯度以1mL/min的流速分析所述化合物;其中洗脱剂(A)是乙腈,洗脱剂(B)是水,二者均含有0.1%(v/v)三氟乙酸,使用以下梯度:0min-5min→5%(A),5min-17min→5-15%(A),15min-27min→15-95%(A)27min-30min→95%(A),方法[B]:0min-15min→5-60%(A),15min-20min→60-95%(A),20min-23min→95%(A),方法[C]:0min-20min→5-60%(A),20min-25min→60-95%(A).25min-30min→95%(A)。

[0747] 方法[B]:分析HPLC-系统由Agilent MSD 1100组成,并使用WatersSunFire RP 18(2,5μm)、分析柱(长度:50mm,直径:2.1mm)和报告波长为λ=254nm的二极管阵列检测器(DAD)。使用梯度以0.6mL/min分的流速析所述化合物;其中洗脱剂(A)是乙腈,洗脱剂(B)是水,以及洗脱剂(C)是2%甲酸在乙腈中的溶液,使用以下梯度:

[0748]

时间min	%溶剂B	%溶剂C
0	90	5

2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

[0749] 所有报告化合物的纯度通过在214nm下峰面积的百分比确定。

[0750] 质谱分析、NMR-光谱分析：

[0751] ESI-质谱是用SCIEX API 365光谱仪(Perkin Elmer)使用正离子化模式获得。

[0752] ^1H NMR-谱图(500MHz)在BRUKER AC 500上记录。除非另外指明,否则溶剂是DMSO- D_6 。化学位移以从四甲基甲硅烷起低磁场方向的百万分比(ppm)表示。分裂模式表示如下:s(单峰),d(双峰),dd(二组双重峰),t(三重峰),m(多重峰)和br(宽信号)。

[0753] MALDI-TOF质谱法

[0754] 使用配有线性飞行时间分析器的Hewlett-Packard G2025LD-TOF系统进行基质辅助激光解吸/离子化质谱法。此仪器配有337nm氮激光、电压加速源(5kV)和1.0m飞行管。检测器在正离子模式下操作,并使用与个人电脑连接的LeCroy 9350M数字存储示波器来记录和过滤信号。将样品(5 μl)与等体积的基质溶液混合。对于基质溶液,使用通过将30mg的2',6'-二羟基苯乙酮(Aldrich)和44mg的柠檬酸氢二铵(Fluka)溶于1ml乙腈/0.1%TFA在水中的溶液(1/1,v/v)制备的DHAP/DAHC。将小体积($\approx 1\mu\text{l}$)的基质-被分析物-混合物转移至探针尖并在真空室(Hewlett-Packard G2024A样品制备配件)中立即蒸发以确保快速且均匀样品结晶。

[0755] 为了Glu¹-环化的长期测试,将AB-衍生化的肽在100 μl 0.1M醋酸钠缓冲液(pH 5.2)或0.1M Bis-Tris缓冲液(pH 6.5)中在30℃下温育。以0.5mM[AB(3-11)a]或0.15mM[AB(3-21)a]的浓度使用肽,并且整个24小时中加入0.2U QC。在AB(3-21)a的情况中,测试样包含1%DMSO。在不同时间,从测试管中取出样品,按照生产商的建议使用ZipTips(Millipore)提取肽,与基质溶液混合(1:1v/v),随后记录质谱。阴性对照不包含QC或者包含热灭活的酶。对于抑制剂研究,除了加入抑制剂化合物(5mM或2mM的本发明的测试化合物)之外,样品组成与上述相同。

[0756] 对映体的分离

[0757] 通过反相HPLC(RP-HPLC),使用含有溶剂混合物的水洗脱来分离实施例化合物6的对映体。

[0758] 柱: Nucleocel Alpha RP-S,250*4.6mm(5 μm)

[0759] 洗脱剂: A:水

[0760] B:乙腈

[0761] 30-70%B,在40min中

[0762] 流速: 0.3ml/min,30℃

[0763] 检测: 220nm

[0764] 保留: E1:26.99min

[0765] E2:28.67min

[0766] 如下测定分离的对映体的抑制效力:

[0767]	K_i 外消旋体[nM]		K_i 对映体[nM]			
			E2		E1	
	hQC (pH8)	IsoQC (pH8)	hQC (pH8)	hQC (pH6)	hQC (pH8)	hQC (pH6)
实施例 6	38	4	4.87	15.9	537	n.d.

[0768] 使用在以下生物学实施例中所述的抑制剂测定方法获得抑制效力。

[0769] 生物学实施例

[0770] 活性筛选

[0771] 荧光法测定

[0772] 在30℃下使用用于微量培养板的BioAssay Reader HTS-7000Plus(Perkin Elmer)进行所有测定。使用H-Gln-βNA通过荧光法评价QC活性。样品由0.2mM荧光底物、0.25U焦谷氨酰氨肽酶(Unizyme, **Hørsholm**, Denmark)在0.2M Tris/HCl中的溶液(pH 8.0, 含有20mM EDTA)、以及适当稀释的等分量的QC组成, 终体积为250μl。激发/发射波长为320/410nm。通过加入谷氨酰胺酰环化酶引发此测定反应。由在测定条件下β-萘胺的标准曲线确定QC活性。1单位被定义为在所述条件下每分钟催化H-Gln-βNA形成1μmol pGlu-βNA的QC的量。

[0773] 在第二个荧光法测定中, 使用H-Gln-AMC作为底物测定QC活性。在30℃下使用用于微量培养板的NOVOStar Reader(BMG labtechnologies)进行反应。样品由不同浓度的荧光底物、0.1U焦谷氨酰氨肽酶(Qiagen, 在0.05M Tris/HCl中的溶液(pH 8.0, 含有5mM EDTA)、以及适当稀释的等分量的QC组成, 终体积为250μl。激发/发射波长为380/460nm。通过加入谷氨酰胺酰环化酶引发测试反应。由在测试条件下的7-氨基-4-甲基香豆素标准曲线确定QC活性。使用GraFit软件评价动力学数据。

[0774] QC的分光光度法测定

[0775] 此新测定用来测定大多数QC底物的动力学参数。用谷氨酸脱氢酶作为辅助酶, 使用经改变以前的不连续测定而得的连续的方法通过分光光度法分析QC活性(Bateman, R.C.J.1989J Neurosci Methods 30, 23-28)。样品由各QC底物、0.3mM NADH、14mMα-酮戊二酸和30U/ml谷氨酸脱氢酶组成, 终体积为250μl。通过加入QC开始反应, 然后监测在340nm下的吸光度降低, 持续8-15min。

[0776] 评价初始速度, 并由在测定条件下氨的标准曲线确定酶活性。在30℃下, 使用用于微量培养板的SPECTRAFluor Plus或Sunrise(均获自TECAN)读板器测定所有样品。使用GraFit软件评价动力学数据。

[0777] 抑制剂测定

[0778] 对于抑制剂测试, 除了加入推定的抑制性化合物之外, 样品组成与上文所述相同。为了QC-抑制的快速测试, 样品包含4mM的各抑制剂并且底物浓度为1K_M。为了详细地研究抑制率并测定K_i-值, 首先研究所述抑制剂对辅助酶的影响。在每种情况中, 未检测到对任一

种酶的影响,因此使得能够可信地测定QC抑制率。通过使用GraFit软件,将进行曲线组拟合至用于竞争性抑制的通用方程而评价抑制常数。

[0779] 结果:

实施例	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]
1	0.0697	0.00607
2	0.741	0.0413
3	0.0349	0.048
4	0.56	0.0516
5	0.182	0.0348
6	0.234	0.0038
7	0.43	0.0655
9	0.00308	0.00324
11	0.048	0.00413
12	0.523	0.036
13	0.298	0.0428
14	0.173	0.0217
15	0.54	0.0585
16	0.128	0.0136
32	0.821	0.159
40	0.256	0.0459
41	0.485	0.0853
42	0.024	0.00649
43	0.326	0.0177

[0780] logBB筛选

[0781] 在小鼠中进行脑化合物水平和logBB的筛选。通过单次i.v.注射施用化合物。向各动物给药10mg/ml的剂量(在PBS中,含有10%DMSO和5%Tween80)。每种化合物至少分析3只动物。在给药化合物后1h,杀死动物,并通过心脏穿刺采集血液。由血液制备血清。用PBS灌注动物,并采集脑。

[0782] 通过HPLC-MS/MS分析测定血清和脑中的化合物水平。如下计算LogBB:

[0783]
$$\log BB = \log \frac{C_{\text{脑}}}{C_{\text{血清}}}$$

[0784] 结果:

[0785]

实施例编号	i.v.注射 1h 后小鼠的 logBB	施用后 1 h 的脑浓度 (ng/g)
1	-0.67	117.7
3	-1.42	17.1
6	-1.6	126.1
7	-2.5	38.2
13	-1.4	31.4
14	-1.6	20.2
32	-1.2	11.7

[0786] A β -转基因小鼠的治疗

[0787] 为了证明本发明的化合物的体内有效性,口服实施例化合物6(1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮)治疗转基因(tg)小鼠,所述小鼠神经元特异性地过度表达A β Q3-42(其被QC环化成A β pE3-42),并且具有严重的神经变性表型。将实施例化合物6掺入饲料并通过口服治疗所述转基因动物。在下表中具体说明此治疗。按照WO 2009/034158中所述准备用于此研究的小鼠。

[0788]

组	治疗	说明	分析
1.)阴性对照	运载体	1 月龄 tg 小鼠自由接受 ssniff R/M, 10 mm; 19%蛋白, 持续 2 个月	评价 pGlu-A β 在 SDS 脑匀浆级分和甲酸脑匀浆级分中的浓度
2.) QC-抑制剂 低剂量	实施例化合物 6	1 月龄 tg 小鼠自由接受 ssniff R/M, 10 mm; 含有 4.8 g/kg 实施例化合物 6 的 19%蛋白, 持续 2 个月	评价 pGlu-A β 在 SDS 脑匀浆级分和甲酸脑匀浆级分中的浓度

[0789] 治疗后,杀死tg小鼠,从头颅骨中取出脑,用冰冷的盐水冲洗并立刻置于滤纸上。将无小脑的脑组织在2.5ml的2%SDS在蒸馏水中的溶液中(SDS洗涤级分)匀浆化(Dounce匀浆器),超声处理,然后在4℃下以75,500xg离心1小时。除去上清液,然后将团块重悬浮于0.5ml 70%甲酸中(甲酸级分),接着通过加入9.5ml 1M Tris溶液中和。此甲酸级分(FA)被认为是含有包括pGlu-A β 物质在内的高度不溶性A β 肽的匀浆(Kawarabayashi等人,(2001), J. Neurosci. 21, 372-381)。按照生产商的说明书进行A β _{x-40}、A β _{x-42}和A β _{3(pE)-42}特异性的夹心式ELISA(均来自IBL, Hamburg, Germany)。使用与ELISA试剂盒一起提供的EIA缓冲液稀释样品以符合标准曲线的范围。

[0790] 在图1中显示甲酸级分的脑匀浆的分析。用此抑制剂治疗致使pGlu-A β 浓度降至低于定量限,由此表明此化合物的显著治疗效果。此治疗实验清楚地表明:

[0791] 1.所述QC-抑制剂在小鼠中穿过血脑屏障,因为转基因AB仅在神经元中表达,并且仅分析了脑组织,

[0792] 2.所述QC-抑制剂通过抑制脑组织中的QC降低pGlu-AB浓度,因为经pGlu-修饰的A β 的浓度显著降低,并且

[0793] 3.所述QC抑制剂在细胞内抑制QC,因为已显示A β 的pGlu修饰是细胞内过程(Cynis,H.等人,(2008)Biochemistry 47,7405-13)。

[0794] 通过使用本发明的治疗方案,可能测试QC-抑制剂用于制备用于治疗神经变性疾病如阿尔茨海默病的药物的有效性。

[0795] 总体上,此治疗方案可以应用于降低促淀粉状变肽(amyloidogenic peptide)(例如在偶发性阿尔茨海默病和唐氏综合征的神经变性的模型中的A β pE3-40和A β pE3-42)以及其它经pGlu-修饰的促淀粉状变肽(例如在家族性英国型痴呆或家族性丹麦型痴呆的模型中的Adan或ABri)的生成。

[0796] 最早的QC抑制剂公开于W0 2004/098591和W0 2005/075436中。其它QC抑制剂在W0 2008/055945、W0 2008/055947、W0 2008/055950、W0 2008/065141、W0 2008/110523、W0 2008/128981、W0 2008/128982、W0 2008/128983、W0 2008/128984、W0 2008/128985、W0 2008/12898和W0 2008/128987中有述。

[0797] 本发明的化合物和组合可能具有的优点是,例如,它们更具效力,更具选择性,具有更少的副作用,具有更好的制剂和稳定性,具有更好的药代动力学性质、更好的生物利用度,能够穿过血脑屏障并在哺乳动物的脑中更有效,与其它药物更相容或更有效地组合,或者比现有技术的其它化合物更易于合成。

[0798] 在整个说明书和随后的权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括”及其变体如“包含”和“含有”应理解为意指包括所述的整数、步骤、整数的集合或步骤的集合但不排除任何其它整数、步骤、整数的集合或步骤的集合。

[0799] 本发明的整个说明书中提及的所有专利和专利申请都援引加入本文。

[0800] 本发明包括上述优选的和更优选的集合和集合的实施方案的所有组合。

<110> 前体生物药物股份公司
 <120> 新抑制剂
 <130> PBD 00069/WO
 <150> US 61/094,118
 <151> 2008-09-04
 <160> 20
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30
 Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40
 [0001]
 <210> 2
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30
 Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
 35 40
 <210> 3
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15
 Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
 20 25 30
 Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40
 <210> 4
 <211> 38

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val
35

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> AMIDATION

<400> 5

Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp
1 5 10 15

Phe

[0002]

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDATION

<400> 7

Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 8
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Gln Pro Lys Val Pro Glu Trp Val Asn Thr Pro Ser Thr Cys Cys Leu
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Glu Lys Val Leu Pro Arg Arg Leu Val Val Gly Tyr Arg
 20 25 30
 Lys Ala Leu Asn Cys His Leu Pro Ala Ile Ile Phe Val Thr Lys Arg
 35 40 45
 Asn Arg Glu Val Cys Thr Asn Pro Asn Asp Asp Trp Val Gln Glu Tyr
 50 55 60
 Ile Lys Asp Pro Asn Leu Pro Leu Leu Pro Thr Arg Asn Leu Ser Thr
 65 70 75 80
 Val Lys Ile Ile Thr Ala Lys Asn Gly Gln Pro Gln Leu Leu Asn Ser
 85 90 95

Gln

<210> 9
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile
 1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr
 20 25 30

[0003]

Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly
 35 40 45

Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met
 50 55 60

Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro
 65 70 75

<210> 10
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr
 1 5 10 15

Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr
 20 25 30

Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala
 35 40 45

Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met
 50 55 60

Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr
 65 70 75

<210> 11
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp
 1 5 10 15

Gln Ile Pro Gln Lys Phe Ile Val Asp Tyr Ser Glu Thr Ser Pro Gln
 20 25 30

Cys Pro Lys Pro Gly Val Ile Leu Leu Thr Lys Arg Gly Arg Gln Ile
 35 40 45

Cys Ala Asp Pro Asn Lys Lys Trp Val Gln Lys Tyr Ile Ser Asp Leu
 50 55 60

Lys Leu Asn Ala
 65

<210> 12
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
 1 5 10 15

[0004]

Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
 20 25 30

Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
 35 40 45

Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
 50 55 60

Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
 65 70 75 80

Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
 85 90 95

Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
 100 105 110

Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
 115 120 125

Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
 130 135 140

Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
 145 150 155 160

Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
 165 170 175

Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
 180 185 190
 Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
 195 200 205
 Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
 210 215 220
 Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
 245 250 255
 Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
 260 265 270
 Pro Ser Arg Glu Pro Val Ala Ser Gly Ser Trp Thr Pro Lys Ala Glu
 275 280 285
 Glu Pro Ile His Ala Thr Met Asp Pro Gln Arg Leu Gly Val Leu Ile
 290 295 300
 Thr Pro Val Pro Asp Ala Gln Ala Ala Thr Arg Arg Gln Ala Val Gly
 305 310 315 320
 [0005] Leu Leu Ala Phe Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Gly Val Ala Met Phe
 325 330 335
 Thr Tyr Gln Ser Leu Gln Gly Cys Pro Arg Lys Met Ala Gly Glu Met
 340 345 350
 Ala Glu Gly Leu Arg Tyr Ile Pro Arg Ser Cys Gly Ser Asn Ser Tyr
 355 360 365
 Val Leu Val Pro Val
 370
 <210> 13
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile
 1 5 10 15
 Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr
 20 25 30
 Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp
 35 40 45
 Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met
 50 55 60

Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu
65 70 75

<210> 14
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Gln Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
1 5 10 15

Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
20 25 30

Leu

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
1 5 10

<210> 16
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial sequence

[0006]

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 16

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
20 25 30

<210> 17
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 17

Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser
1 5 10 15

Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
20 25 30

<210> 18
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Synthetic peptide

<400> 18

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
 1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Ser Arg Thr Val Lys Lys Asn Ile Ile Glu
 20 25 30

Glu Asn

<210> 19

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 19

[0007]

Glu Ala Ser Asn Cys Phe Ala Ile Arg His Phe Glu Asn Lys Phe Ala
 1 5 10 15

Val Glu Thr Leu Ile Cys Phe Asn Leu Phe Leu Asn Ser Gln Glu Lys
 20 25 30

His Tyr

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 20

Gln Tyr Asn Ala Asp
 1 5

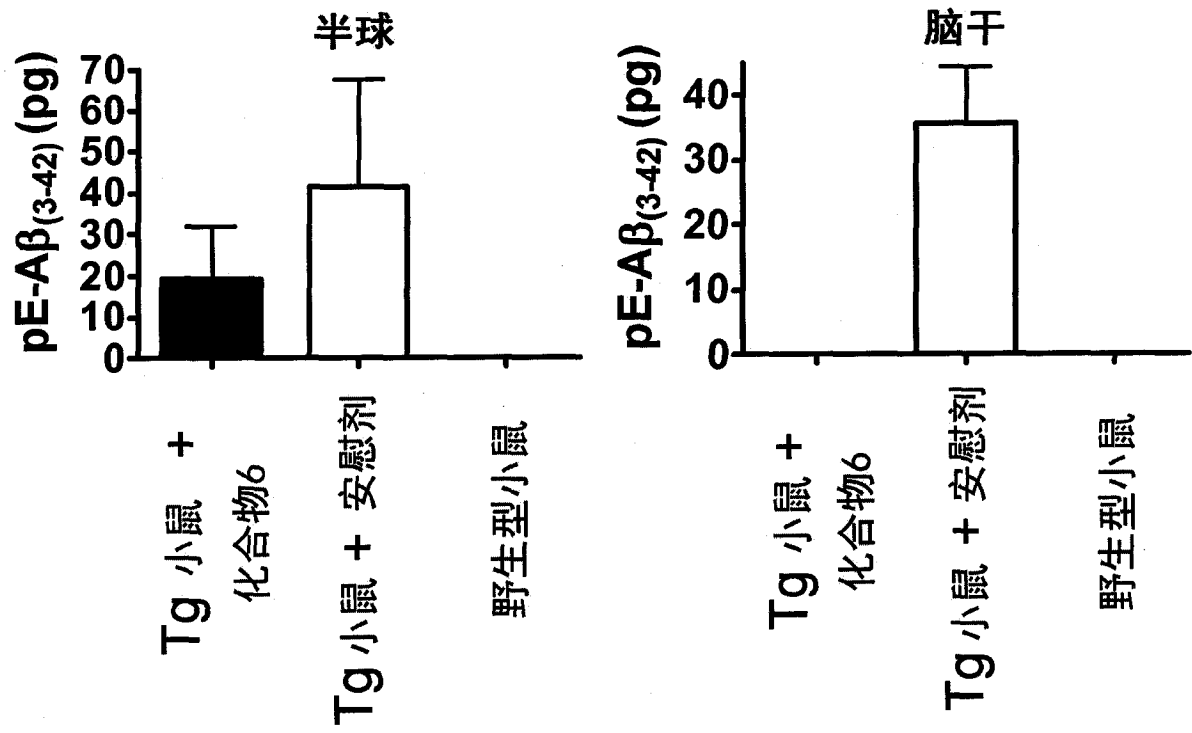


图1