



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107872976 A

(43)申请公布日 2018.04.03

(21)申请号 201680026839.X

(22)申请日 2016.03.09

(30)优先权数据

62/131,071 2015.03.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/021512 2016.03.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/145046 EN 2016.09.15

(71)申请人 建新公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·H·程 L·施哈布丁

S·P·萨尔迪

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 谢梦欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/439(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

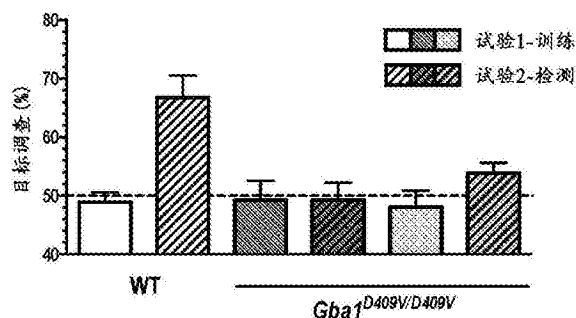
权利要求书8页 说明书58页 附图15页

(54)发明名称

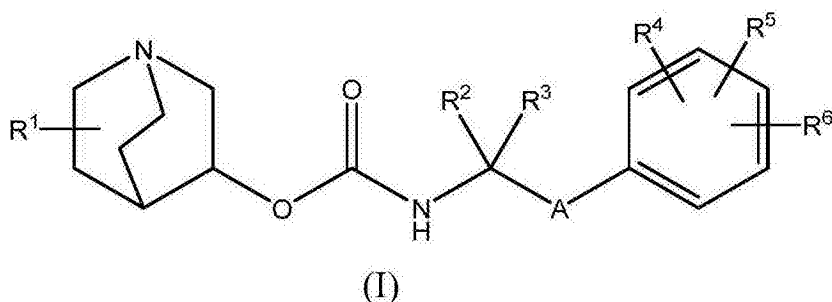
用于治疗蛋白质病的方法

(57)摘要

本文涉及治疗受试者中蛋白质病的方法,该方法包括施用该受试者有效量的奎宁(quinuclidine)化合物。本文还涉及降低、逆转或预防蛋白质聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法,该方法包括施用该受试者有效量的奎宁化合物。还公开了包括奎宁化合物的药物组合物用于该方法的使用。蛋白质病可为共核蛋白质病(synucleinopathy)或tau蛋白质病(tauopathy),例如帕金森氏症、阿尔茨海默氏病或路易氏体痴呆。



1. 一种于受试者中治疗蛋白质病的方法, 所述方法包括施用所述受试者有效量的式 (I) 化合物,



或其药物上可接受的盐或前药, 其中:

R¹为氢;

卤素或氰基、硝基、羟基、硫基或氨基基团; 或

C₁-₆-烷基、C₂-₆-烯基、C₂-₆-炔基、C₁-₆-烷氧基、C₂-₆-烯氧基或C₂-₆-炔氧基基团, 其任选经一个或多个 (例如1、2或3个) 独立地选自卤素基团; 和氰基、硝基、羟基、硫基或氨基的基团取代;

R²和R³各自独立地选自C₁-₃-烷基基团, 其任选经一个或多个卤素取代; 或R²和R³共同形成环丙基或环丁基基团, 其任选经一个或多个卤素取代;

R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自氢; 卤素; 硝基、羟基、硫基或氨基基团; 和C₁-₆-烷基或C₁-₆-烷氧基基团, 其任选经一个或多个选自卤素基团; 羟基或氰基基团; 和C₁-₆-烷氧基的基团取代; 且

A为5-或6-元芳基或杂芳基基团。

2. 权利要求1的方法, 其中R¹为氢; 氟; 或甲基或乙基基团, 其任选经卤素或羟基、硫基或氨基基团取代。

3. 权利要求1或2的方法, 其中R²和R³各自独立地选自甲基和乙基基团, 其任选经一个或多个氟原子取代。

4. 权利要求1至3中任一项的方法, 其中R⁴选自卤素; 及C₁-₃-烷基或C₁-₃-烷氧基基团, 其任选经一个或多个选自卤素和C₁-₃-烷氧基的基团取代。

5. 权利要求1至4中任一项的方法, 其中R⁵和R⁶二者都为氢。

6. 权利要求1至5中任一项的方法, 其中R⁴为氟或2-甲氧基乙氧基基团, 而R⁵和R⁶为氢。

7. 权利要求1至6中任一项的方法, 其中R⁴是在苯环上A基团的对位。

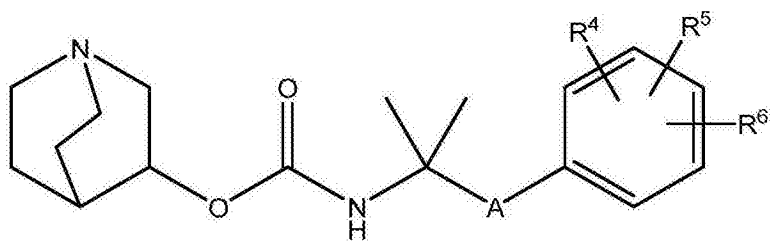
8. 权利要求1至7中任一项的方法, 其中A为苯甲基, 其任选经1、2或3个独立地选自卤素; 及羟基、硫基、氨基、硝基、氧代基或甲基的基团取代。

9. 权利要求8的方法, 其中-C(R²R³)-和-(C₆H₂R⁴R⁵R⁶)基团以1,3-或1,4-关系与A基团连接。

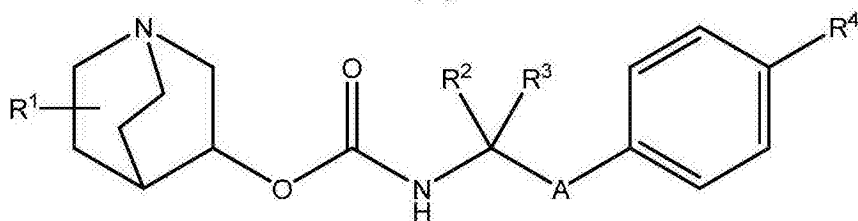
10. 权利要求1至7中任一项的方法, 其中A为含有1或2个选自N和S的杂原子的5-元杂芳基基团。

11. 权利要求10的方法, 其中-C(R²R³)-和-(C₆H₂R⁴R⁵R⁶)基团以1,3-关系与A基团连接。

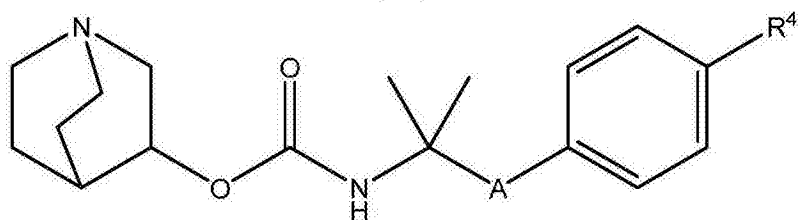
12. 权利要求1至11中任一项的方法, 其中所述化合物为式 (II)、(III) 或 (IV) 的化合物,



(II)



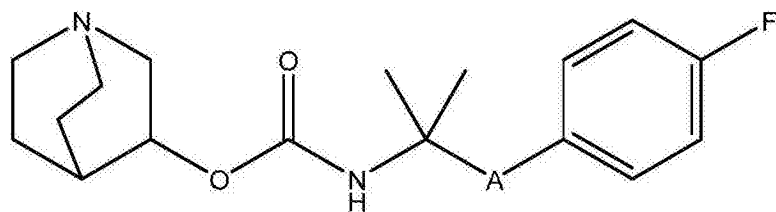
(III)



(IV)

或其药物上可接受的盐或前药。

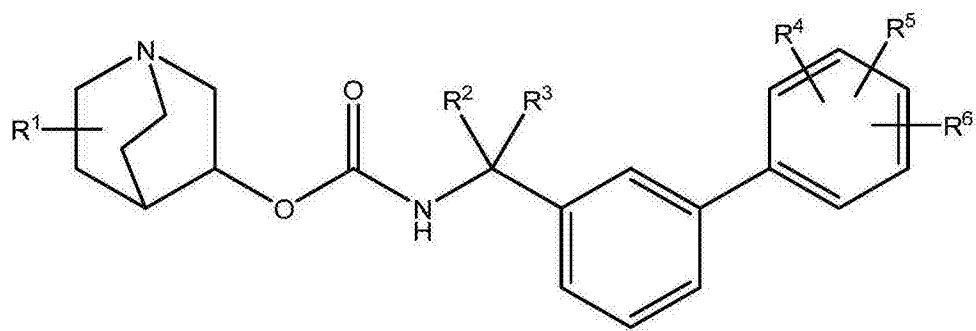
13. 权利要求12的方法,其中所述化合物为式(V)的化合物,



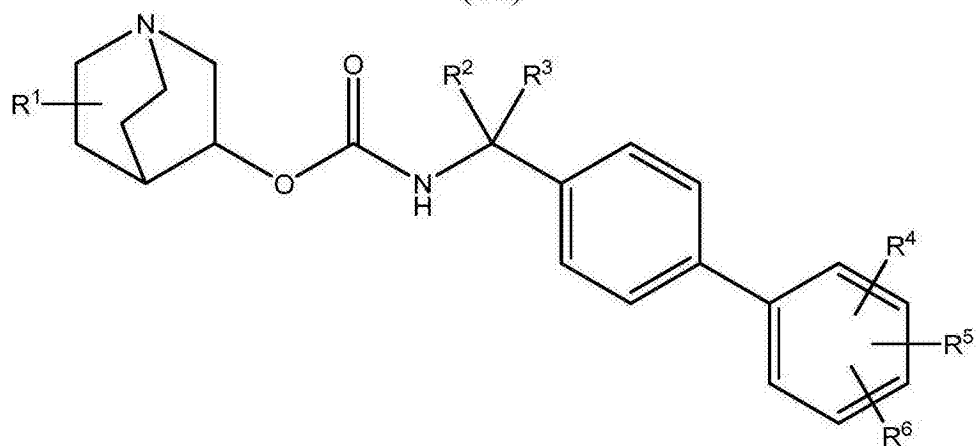
(V)

或其药物上可接受的盐或前药。

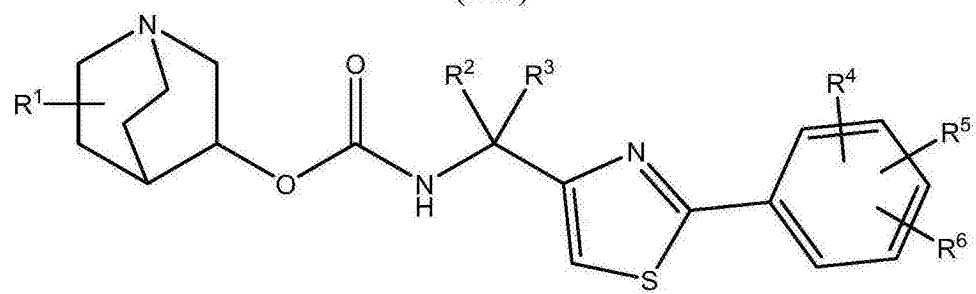
14. 权利要求1至11中任一项的方法,其中所述化合物为式(VI)、(VII)或(VIII)的化合物,



(VI)



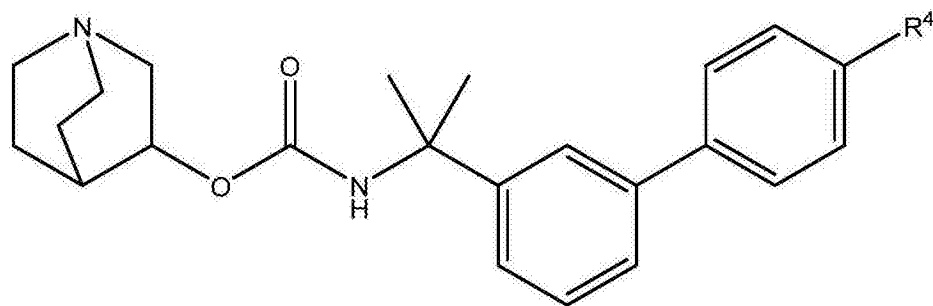
(VII)



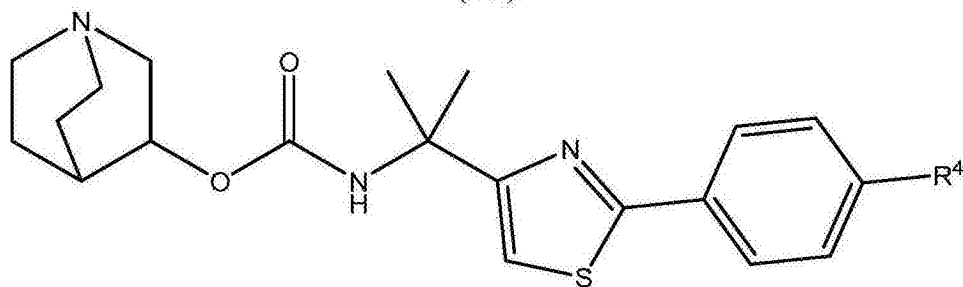
(VIII)

或其药物上可接受的盐或前药。

15. 权利要求14的方法,其中所述化合物为式(IX)或(XI)的化合物,



(IX)



(XI)

或其药物上可接受的盐或前药。

16. 权利要求15的方法, 其中 R^4 为氟。

17. 权利要求1的方法, 其中所述化合物是选自: 奎宁-3-基 (2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; (S)-奎宁-3-基 (2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; (S)-奎宁-3-基 (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; 及其药物上可接受的盐类和前药。

18. 权利要求1至17中任一项的方法, 其中所述蛋白质病为tau蛋白质病。

19. 权利要求18的方法, 其中所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

20. 权利要求18或19的方法, 其中所述受试者在其CNS中 (例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中) 不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。

21. 权利要求18的方法, 其中所述tau蛋白质病为帕金森氏症, 其特征为在所述受试者CNS (例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元) 的蛋白聚集物中有tau蛋白存在, 但无 α -共核蛋白。

22. 权利要求1至17中任一项的方法, 其中所述蛋白质病为共核蛋白质病。

23. 权利要求22的方法, 其中所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

24. 权利要求1至23中任一项的方法, 其中所述方法预防、降低或逆转所述受试者中痴呆的进程。

25. 权利要求1至24中任一项的方法, 其中所述受试者为哺乳动物, 例如人类。

26. 权利要求1至25中任一项的方法, 其中所述受试者经诊断处于发生所述蛋白质病的

风险,且其中所述方法预防或延缓所述受试者中蛋白质病的发作和/或发展。

27. 权利要求1至26中任一项的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药通过全身性施用来施用,例如经由非肠胃途径。

28. 权利要求27的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药口服施用。

29. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药,其用于治疗受试者中蛋白质病的方法中的用途。

30. 用于权利要求29的用途的化合物,其中所述治疗蛋白质病的方法是如权利要求18至28中任一项所定义。

31. 权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于在治疗受试者中蛋白质病的方法中使用的药物的用途。

32. 权利要求31的用途,其中所述治疗蛋白质病的方法如权利要求18至28中任一项所定义。

33. 一种降低、逆转或预防蛋白聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法,其中所述蛋白聚集物包括tau蛋白和/或 α -共核蛋白,所述方法包括施用所述受试者有效量的权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

34. 权利要求33的方法,其中所述蛋白聚集物为tau蛋白的聚集物且其中所述蛋白质病为tau蛋白质病。

35. 权利要求34的方法,其中所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

36. 权利要求33至35中任一项的方法,其中所述受试者于所述组织中不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。

37. 权利要求35或36的方法,其中所述tau蛋白质病为帕金森氏症。

38. 权利要求33的方法,其中所述蛋白聚集物为 α -共核蛋白的聚集物且其中所述蛋白质病为共核蛋白质病。

39. 权利要求38的方法,其中所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症及多系统萎缩症。

40. 权利要求33至39中任一项的方法,其中所述方法预防、降低或逆转所述受试者中痴呆的进程。

41. 权利要求33至40中任一项的方法,其中所述组织为所述受试者的黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。

42. 权利要求33至41中任一项的方法,其中所述受试者为哺乳动物,例如人类。

43. 权利要求33至42中任一项的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药是通过全身性施用来施用,例如经由非肠胃途径。

44. 权利要求43的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药口服施用。

45. 一种于经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者中降低、逆转或预

防神经功能丧失的方法,所述方法包括施用所述受试者有效量的权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

46. 权利要求45的方法,其中所述蛋白质病为tau蛋白质病。

47. 权利要求46的方法,其中所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

48. 权利要求45至47中任一项的方法,其中所述受试者在其CNS中(例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中)不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。

49. 权利要求47的方法,其中所述tau蛋白质病为帕金森氏症,其特征为在所述受试者CNS(例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元)的蛋白聚集物中有tau蛋白存在,但无 α -共核蛋白。

50. 权利要求45的方法,其中所述蛋白质病为共核蛋白质病。

51. 权利要求50的方法,其中所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

52. 权利要求45至51中任一项的方法,其中所述方法预防、降低或逆转所述受试者中痴呆的进程。

53. 权利要求45至52中任一项的方法,其中所述受试者为哺乳动物,例如人类。

54. 权利要求45至53中任一项的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药是通过全身性施用来施用,例如经由非肠胃途径。

55. 权利要求54的方法,其中所述化合物或其药物上可接受的盐或前药口服施用。

56. 权利要求45至55中任一项的方法,其中神经功能丧失包括认知功能、自主功能和/或运动功能丧失。

57. 权利要求56的方法,其中所述神经功能丧失包括认知功能丧失。

58. 权利要求57的方法,其中此方法预防、降低或逆转所述受试者中认知范畴噤化。

59. 权利要求58的方法,其中所述方法预防、降低或逆转注意力和集中力、执行功能、记忆(例如工作记忆)、语言、视觉空间建构技巧、概念思维、计算、定位、决断力和/或解决问题能力的噤化。

60. 权利要求56至59中任一项的方法,其中神经功能丧失包括自主功能丧失,且所述方法预防、降低或逆转体位性低血压、便秘、吞咽困难、噁心、唾液分泌过多、多汗症和/或泌尿和性功能障碍。

61. 权利要求56至60中任一项的方法,其中神经功能丧失包括运动功能丧失且所述方法预防、降低或逆转帕金森氏综合症。

62. 权利要求61的方法,其中所述方法预防、降低或逆转运动功能障碍(例如颤动)、运动徐缓、僵化、姿势不稳定和/或平衡减弱。

63. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药,其用于在预防、降低或逆转权利要求45至62中任一项所保护的受试者的神经功能丧失的方法中的用途。

64. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于在预防、降低或逆转权利要求45至62中任一项所保护的受试者的神经功能丧失的方法中使用的药物的用途。

65. 一种于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转痴呆进程的方法,所述方法包括施用所述受试者有效量的权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

66. 权利要求65的方法,其中所述方法预防、降低或逆转早期痴呆症状(例如难以记住最近谈话、名字或事件,和/或漠然和忧郁)。

67. 权利要求65或66的方法,其中所述方法预防、降低或逆转晚期痴呆症状(例如沟通障碍、判断力差、迷失方向、困惑、行为改变,和/或说话、吞咽和/或走路困难)。

68. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药,其用于预防、降低或逆转权利要求65至67中任一项所保护的受试者的痴呆进程的方法中的用途。

69. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于在预防、降低或逆转权利要求65至67中任一项所保护的受试者的痴呆进程的方法中使用的药物的用途。

70. 一种于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转轻度认知障碍的方法,所述方法包括施用所述受试者有效量的权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

71. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药,其用于预防、降低或逆转权利要求70所保护的受试者中轻度认知障碍的方法中的用途。

72. 一种权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于在预防、降低或逆转权利要求70所保护的受试者中轻度认知障碍的方法中使用的药物的用途。

73. 一种药物剂型,其包括权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药;和药物上可接受的赋形剂,

其中所述剂型经配制以当口服施用时提供一定量的所述化合物或其药物上可接受的盐或前药,而足以预防、降低或逆转蛋白聚集物积累在经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的人类受试者的组织中。

74. 权利要求73的药物剂型,其中所述剂型经配制当口服施用时提供一定量的所述化合物、盐或前药,而足以预防、降低或逆转含tau蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生帕金森氏症风险的人类受试者的组织中。

75. 权利要求73的药物剂型,其中所述剂型经配制当口服施用时提供一定量的所述化合物、盐或前药,而足以预防、降低或逆转含 α -共核蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生路易氏体痴呆风险的人类受试者的组织中。

76. 权利要求73至75中任一项的药物剂型,其中所述组织为黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。

77. 权利要求73至76中任一项的药物剂型,其中所述剂型包括另一种能治疗或预防所述蛋白质病的作用剂。

78. 一种药物组合物, 其包括: (i) 权利要求1至17中任一项所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药; (ii) 另外的能治疗或预防蛋白质病的作用剂; 和 (iii) 药物上可接受赋形剂。

79. 权利要求78的药物组合物, 其中所述另外的作用剂选自多巴胺前体 (例如L-DOPA)、多巴胺激动剂 (例如溴隐亭 (bromocriptine)、卡麦角林 (cabergoline)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole) 或阿扑吗啡 (apomorphine))、MAO-B抑制剂 (例如雷沙吉兰 (rasagiline) 或司来吉兰 (selegiline))、抗胆碱剂 (例如邻甲苯海拉明 (orphenadrine)、丙环定 (procyclidine) 或苯海索 (trihexyphenidyl))、 β -葡萄糖脑苷脂酶活性促进剂 (例如安溴素 (ambroxol) 或阿戈司他 (afegostat)) 和金刚烷胺 (amantadine)。

80. 权利要求78的药物组合物, 其中所述另外的作用剂为乙酰胆碱酯酶抑制剂 (例如他克林 (tacrine)、利凡斯的明 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine)、多奈哌齐 (donepezil) 或美金刚 (memantine))。

81. 权利要求78至80中任一项的药物组合物, 其中所述蛋白质病为tau蛋白质病, 其选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

82. 权利要求81的药物组合物, 其中所述tau蛋白质病为帕金森氏症。

83. 权利要求78至81中任一项的药物组合物, 其中所述蛋白质病为共核蛋白质病, 其选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

84. 权利要求78至83中任一项的药物组合物, 其中组合物经配制用于全身性施用, 例如经由非肠胃途径。

85. 权利要求84的药物组合物, 其中所述组合物口服施用。

86. 权利要求73至77中任一项的药物剂型, 或权利要求78至85中任一项的药物组合物, 其用于治疗用途。

87. 权利要求73至77中任一项的药物剂型或权利要求78至85中任一项的药物组合物, 其用于权利要求1至72中任一项所定义的方法中的用途。

用于治疗蛋白质病的方法

[0001] 本申请要求保护2015年3月10日提交的美国临时申请号62/131,071的优先权,其内容在本文以其整体并入。

[0002] 本文涉及治疗蛋白质病的方法及用于所述方法的奎宁(quinuclidine)化合物。本文具体地涉及治疗tau蛋白质病和/或共核蛋白质病,例如帕金森氏症的口服施用的奎宁化合物。

[0003] 发明概述

[0004] 在医学中,蛋白质病是指一种其中特定的蛋白质变成结构上异常,且因此扰乱机体的细胞、组织和器官的功能的疾病。通常这些蛋白无法折叠成其正常的构型。在该错误折叠的状态下,在某些方面蛋白可能变成有毒(增加毒性功能)或其可能丧失其正常的功能。蛋白质病包括例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、淀粉样变性病(amyloidosis)的疾病,以及广范围的其他病症。

[0005] 蛋白质病广布在人群中。例如,在美国有近乎百万人患有帕金森氏症且有510万人的美国人患有阿尔茨海默氏病。目前仍无法治愈这些疾病,且潜藏在此疾病的许多分子机制及疾病进程仍未知。

[0006] Tau病变形成一种特别的蛋白质病。这些为神经退化病症的集合,其病理特征为存有磷酸化tau蛋白的聚集物,典型地为神经原纤维缠结或皮克氏体(Pick's body)形式。或多或少,这些疾病与老化有关且通常为遗传性。例如,MAPT(编码人类中微管相关蛋白tau,位于染色体17q21上)突变,约占遗传性额颞叶痴呆病例的30%。已知有数种人类tau同型是由MAPT的选择性剪切所产生,且此基因的突变可能造成这些同型水平的改变,其可能导致蛋白质聚集及疾病进展。

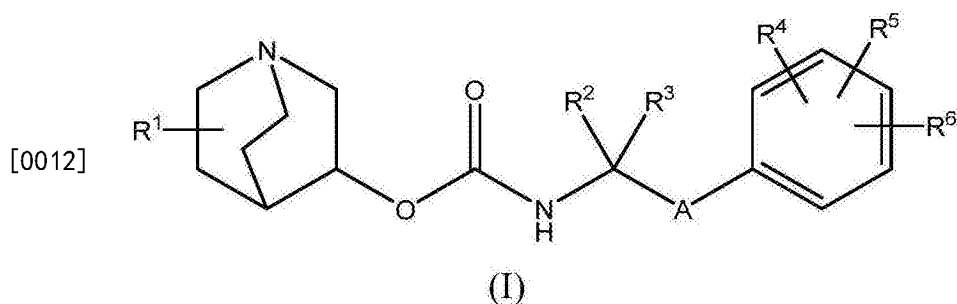
[0007] 另一种蛋白质病特征为结构异常的 α -共核蛋白。这些疾病统称为共核蛋白质病。 α -共核蛋白为由人类SNCA基因所编码的蛋白。具体地,在特征为路易氏体的病理病症中, α -共核蛋白可聚集形成不溶性原纤维。这些疾病包括,例如帕金森氏症和路易氏体痴呆。

[0008] Tau-和 α -共核蛋白-相关的病变常常在合并帕金森氏症患者和路易氏体痴呆的患者中发现。在这些病例中,这些疾病特征可能为Tau蛋白质病和 α -共核蛋白质病二者。

[0009] 虽然无法治愈这些毁灭性疾病,但有许多小分子药物可供帮助缓解某些蛋白质病的症状。然而,在本领域本领域中对于开发有效缓解或管理蛋白质病相关症状的治疗剂有实际的需求,特别是例如帕金森氏症患者和路易氏体痴呆的蛋白质病。对于开发有效治疗蛋白质病的潜在病理的治疗剂有特别的需求。

[0010] 本发明的发明人已确定特定的奎宁化合物可降低、逆转或预防蛋白质聚集在蛋白质患者者的组织中。本发明的发明人还确定了这些奎宁化合物在蛋白质病的动物模型中可改善记忆缺损。这些结果显示,以文中所述的奎宁化合物来治疗对于治疗蛋白质病的潜在病理将是有效的。

[0011] 因此,在第一方面本发明是提供于受试者中治疗蛋白质病的方法,该方法包括施用该受试者有效量的式(I)化合物,



[0013] 或其药物上可接受的盐或前药,其中:

[0014] R^1 为氢;卤素或氰基、硝基、羟基、硫基或氨基基团;或

[0015] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基或 C_{2-6} -炔氧基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自卤素;以及氰基、硝基、羟基、硫基或氨基的基团取代;

[0016] R^2 和 R^3 各自独立地选自 C_{1-3} -烷基基团,其任选经一个或多个卤素取代;或 R^2 和 R^3 共同形成环丙基或环丁基基团,其任选经一个或多个卤素取代;

[0017] R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢;卤素;硝基、羟基、硫基或氨基基团;及 C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基基团,其任选经一个或多个选自卤素;羟基或氰基基团;以及 C_{1-6} -烷氧基的基团取代;且

[0018] A为5-或6-元芳基或杂芳基基团。

[0019] 在一个实施方案中, R^1 为氢;氟;或甲基或乙基基团,其任选经卤素或羟基、硫基或氨基的基团取代。

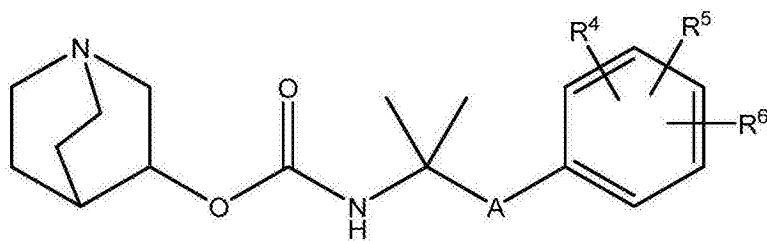
[0020] 在一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地选自甲基和乙基基团,其任选经一个或多个氟原子取代。

[0021] 在一个实施方案中, R^4 选自卤素;及 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基的基团,其任选经一个或多个选自卤素和 C_{1-3} -烷氧基的基团取代。在一个实施方案中, R^5 和 R^6 二者都为氢。在一个实施方案中, R^4 为氟或2-甲氧基乙氧基基团,而 R^5 和 R^6 为氢。在一个实施方案中, R^4 在苯环上A基团的对位。

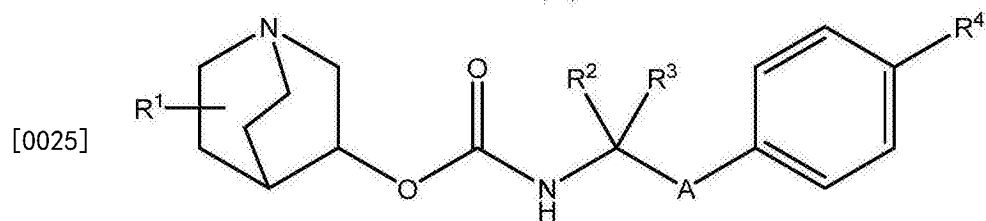
[0022] 在一个实施方案中,A为苯甲基,其任选经1、2或3个独立地选自卤素;及羟基、硫基、氨基、硝基、氧代基或甲基的基团取代。在一个实施方案中, $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_4R^4R^5R^6)$ 基团以1,3-或1,4-关系与A基团连接。

[0023] 在另一个实施方案中,A为含有1或2个选自N和S杂原子的5-元杂芳基基团。在一个实施方案中, $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_4R^4R^5R^6)$ 基团以1,3-关系与A基团连接。

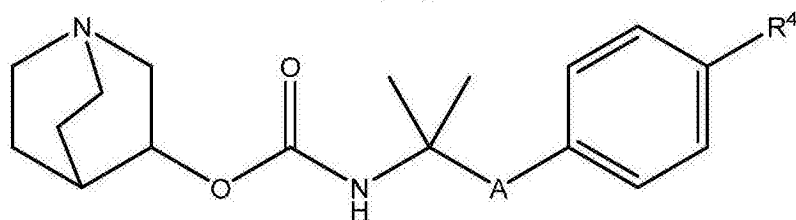
[0024] 在一个实施方案中,此化合物为式(II)、(III)或(IV)的化合物,



(II)



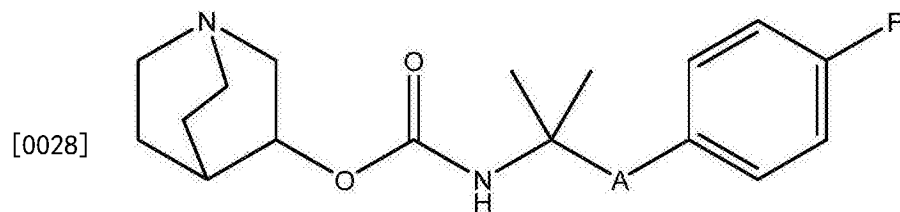
(III)



(IV)

[0026] 或其药物上可接受的盐或前药。

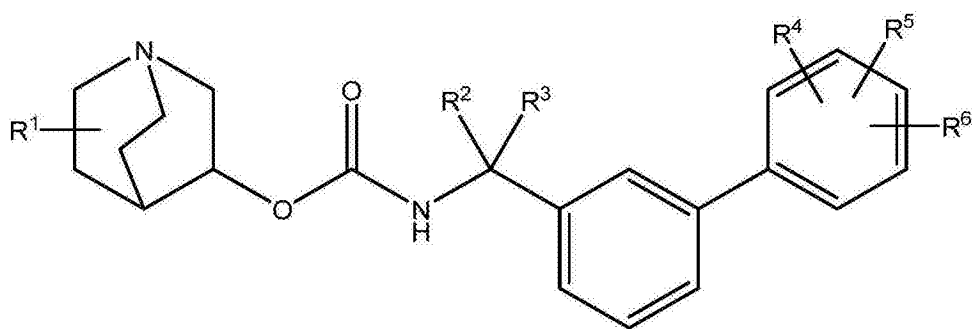
[0027] 在一个实施方案中,此化合物为式 (V) 的化合物,



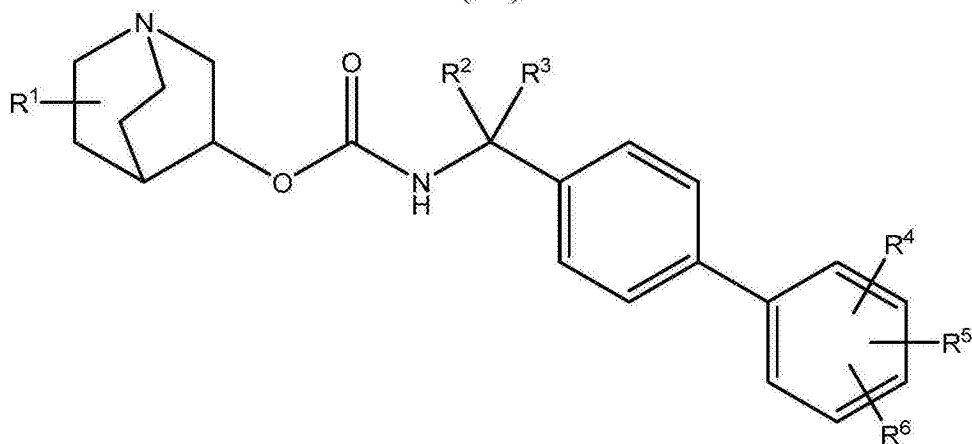
(V)

[0029] 或其药物上可接受的盐或前药。

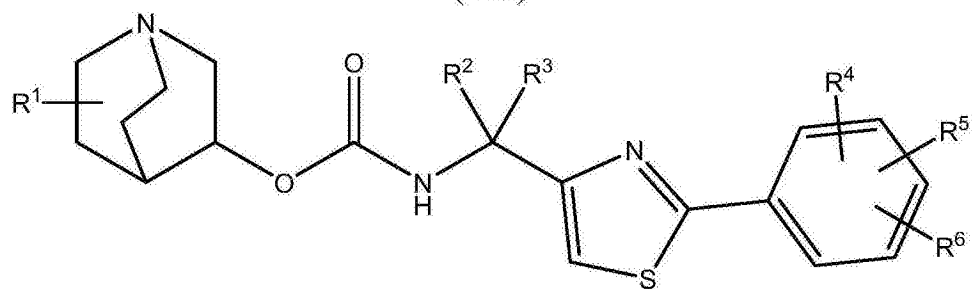
[0030] 在一个实施方案中,此化合物为式 (VI)、(VII) 或 (VIII) 的化合物,



(VI)



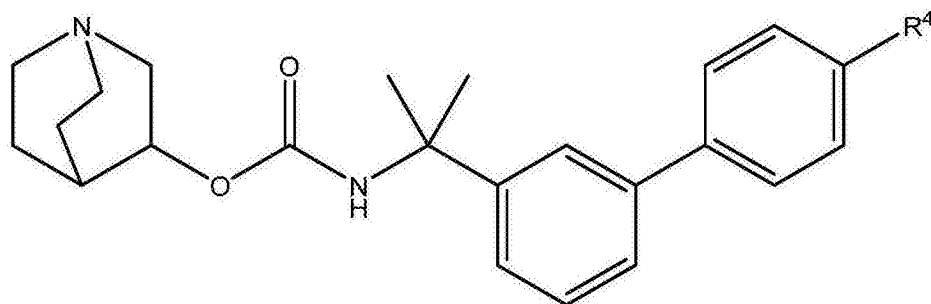
(VII)



(VIII)

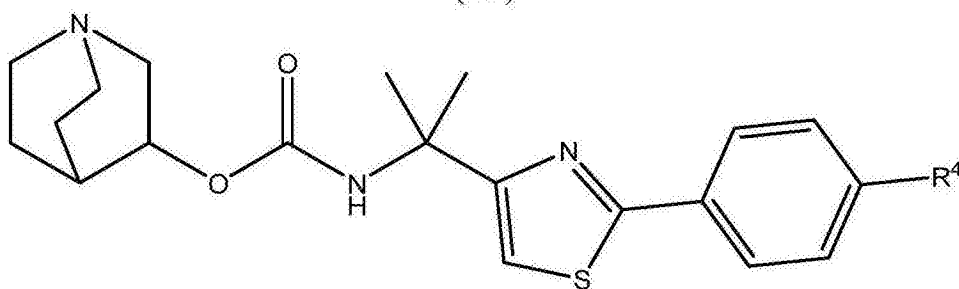
[0032] 或其药物上可接受的盐或前药。

[0033] 在一个实施方案中,此化合物为式 (IX) 或 (XI) 的化合物,



(IX)

[0034]



(XI)

[0035] 或其药物上可接受的盐或前药。在一个实施方案中, R^4 为氟。

[0036] 在特定的实施方案中, 化合物选自: 奎宁-3-基 (2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-3-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; (S)-奎宁-3-基 (2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; (S)-奎宁-3-基 (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯; 及其药物上可接受的盐类或前药。

[0037] 在一个实施方案中, 蛋白质病为tau蛋白质病。在一个实施方案中, 所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

[0038] 在一个实施方案中, 所述受试者在其CNS中 (例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中) 不具有包括 α -共核蛋白的蛋白质聚集物。

[0039] 在一个实施方案中, 所述tau蛋白质病为帕金森氏症, 其特征为在所述受试者CNS (例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元) 的蛋白聚集物中有tau蛋白存在, 但无 α -共核蛋白。

[0040] 在另一个实施方案中, 所述蛋白质病为共核蛋白质病。在一个实施方案中, 所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

[0041] 在一个实施方案中, 所述方法预防、降低或逆转所述受试者中痴呆的进程。

[0042] 在一个实施方案中, 所述受试者为哺乳动物, 例如人类。

[0043] 在一个实施方案中, 所述受试者经诊断处于发生所述蛋白质病的风险, 且所述方法预防或延缓所述受试者中蛋白质病的发作和/或发展。

[0044] 在一个实施方案中, 所述化合物或其药物上可接受的盐或前药通过全身性施用来施用, 例如经由非肠胃途径。在一个实施方案中, 所述化合物或其药物上可接受的盐或前药

以口服施用。

[0045] 在相关的方面,本发明提供如文中所述的化合物或其药物上可接受的盐或前药用于在治疗受试者的蛋白质病的方法中的用途。在另一个相关方面,本发明提供如文中所述的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造在治疗受试者的蛋白质病方法中使用的药物的用途。在特定的实施方案中,治疗蛋白质病的方法如文中所定义。

[0046] 在另外方面,本发明提供降低、逆转或预防蛋白质聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法,其中所述蛋白聚集物包括tau蛋白和/或 α -共核蛋白,该方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

[0047] 在一个实施方案中,所述蛋白聚集物为tau蛋白的聚集物且所述蛋白质病为tau蛋白质病。在一个实施方案中,所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

[0048] 在一个实施方案中,所述受试者于所述组织中不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。在一个实施方案中,所述tau蛋白质病为帕金森氏症。

[0049] 在另一个实施方案中,所述蛋白聚集物为 α -共核蛋白的聚集物且所述蛋白质病为共核蛋白质病。在一个实施方案中,所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症及多系统萎缩症。

[0050] 在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转患者中痴呆的进程。

[0051] 在一个实施方案中,所述组织为所述受试者的黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。

[0052] 在一个实施方案中,所述受试者为哺乳动物,例如人类。

[0053] 在一个实施方案中,所述化合物或其药物上可接受的盐或前药通过全身性施用来施用,例如经由非肠胃途径。在一个实施方案中,所述化合物或其药物上可接受的盐或前药以口服施用。

[0054] 又在另一方面,本发明提供于经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者中降低、逆转或预防神经功能丧失的方法,所述方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

[0055] 在一个实施方案中,所述蛋白质病为tau蛋白质病。在一个实施方案中,所述tau蛋白质病选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

[0056] 在一个实施方案中,所述受试者在其CNS中(例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中)不具有包括 α -共核蛋白的蛋白质聚集物。

[0057] 在一个实施方案中,所述tau蛋白质病为帕金森氏症,其特征为在该受试者CNS(例

如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元)的蛋白聚集物中有tau蛋白存在,但无 α -共核蛋白。

[0058] 在另一个实施方案中,所述蛋白质病为共核蛋白质病。在一个实施方案中,所述共核蛋白质病选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

[0059] 在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转所述受试者中痴呆的进程。

[0060] 在一个实施方案中,所述受试者为哺乳动物,例如人类。

[0061] 在一个实施方案中,所述化合物或其药物上可接受的盐或前药通过全身性施用来施用,例如经由非肠胃途径。在一个实施方案中,所述化合物或其药物上可接受的盐或前药以口服施用。

[0062] 在一个实施方案中,神经功能丧失包括认知功能、自主功能和/或运动功能丧失。

[0063] 在一个实施方案中,神经功能丧失包括认知功能丧失。在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转所述受试者中认知范畴退化。在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转注意力和集中力、执行功能、记忆(例如工作记忆)、语言、视觉空间建构技巧、概念思维、计算、定位、决断力和/或解决问题能力的退化。

[0064] 在一个实施方案中,神经功能丧失包括自主功能丧失,且该方法预防、降低或逆转体位性低血压、便秘、吞咽困难、恶心、唾液分泌过多、多汗症和/或泌尿和性功能障碍。

[0065] 在一个实施方案中,神经功能丧失包括运动功能且所述方法预防、降低或逆转帕金森氏症。在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转运动功能障碍(例如颤动)、运动徐缓、僵化、姿势不稳定和/或平衡减弱。

[0066] 在相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药用于在预防、降低或逆转如文中所定义的受试者的神经功能丧失的方法中的用途。在另外相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于预防、降低或逆转如文中所定义的受试者的神经功能丧失的方法中使用的药物的用途。

[0067] 又在另外一方面,本发明提供预防、降低或逆转经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中痴呆进程的方法,该方法包括施用该受试者有效量的如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

[0068] 在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转早期痴呆症状(例如难以记住最近谈话、名字或事件,和/或漠然和忧郁)。在一个实施方案中,所述方法预防、降低或逆转晚期痴呆症状(例如沟通障碍、判断力差、迷失方向、困惑、行为改变,和/或说话、吞咽和/或走路困难)。

[0069] 在相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药供用于预防、降低或逆转如文中所定义受试者的痴呆进程的方法中的用途。在另外相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于预防、降低或逆转如文中所定义受试者的痴呆进程的方法中使用的药物的用途。

[0070] 又在另一方面,本发明提供预防、降低或逆转经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中轻度认知障碍的方法,该方法包括施用所述受试者有效量的如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

[0071] 在相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药用于预防、降低或逆转如文中所定义受试者的轻度认知障碍的方法中的用途。在另外相关方面,本发明提供如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药制造用于预防、降低

或逆转如文中所定义受试者的轻度认知障碍的方法中使用的药物的用途。

[0072] 在另外方面,本发明提供包括如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药;及药物上可接受的赋形剂的药物剂型,其中所述剂型经配制当口服施用时提供一定量的所述化合物或其药物上可接受的盐或前药,而足以预防、降低或逆转蛋白聚集物积累在经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的人类受试者的组织中。

[0073] 在一个实施方案中,所述剂型经配制当口服施用时提供一定量的所述化合物、盐或前药,而足以预防、降低或逆转含tau蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生帕金森氏症风险的人类受试者的组织中。

[0074] 在另一个实施方案中,所述剂型经配制当口服施用时提供一定量的所述化合物、盐或前药,而足以预防、降低或逆转含 α -共核蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生路易氏体痴呆风险的人类受试者的组织中。

[0075] 在一个实施方案中,所述组织为黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。

[0076] 在一个实施方案中,所述剂型包括另一种能治疗或预防蛋白质病的作用剂。

[0077] 又在另一方面,本发明提供药物组合物,其包括:(i)如文中所定义的化合物或其药物上可接受的盐或前药;(ii)另外的能治疗或预防蛋白质病的作用剂;及(iii)药物上可接受赋形剂。

[0078] 在一个实施方案中,所述另外的作用剂选自多巴胺前体(例如L-DOPA)、多巴胺激动剂(例如溴隐亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)或阿扑吗啡(apomorphine))、MAO-B抑制剂(例如雷沙吉兰(rasagiline)或司来吉兰(selegiline))、抗胆碱剂(例如邻甲苯海拉明(orphenadrine)、丙环定(procyclidine)或苯海索(trihexyphenidyl))、 β -葡萄糖脑苷脂酶活性促进剂(例如安溴素(ambroxol)或阿戈司他(afegostat))和金刚烷胺(amantadine)。

[0079] 在另一个实施方案中,所述另外的作用剂为乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如他克林(tacrine)、利凡斯的明(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)、多奈哌齐(donepezil)或美金刚(memantine))。

[0080] 在一个实施方案中,所述蛋白质病为tau蛋白质病,其选自帕金森氏症、阿尔茨海默氏病、路易氏体痴呆、皮克氏症、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨丁顿舞蹈症。

[0081] 在另一个实施方案中,所述蛋白质病为共核蛋白质病,其选自路易氏体痴呆、帕金森氏症和多发性系统萎缩症。

[0082] 在一个实施方案中,所述组合物经配制用于全身性施用,例如经由非肠胃途径。在一个实施方案中,所述组合物以口服施用。

[0083] 在相关方面,本发明提供本发明的药物剂型或药物组合物用于治疗的用途。在一个实施方案中,所述药物剂型或药物组合物用于如文中所定义的方法中使用。

[0084] 文中所公开的化合物、组合物和方法的另外的特征和优势从下列详细说明将更显而易见。

[0085] 附图简述

[0086] 图1显示于野生型 (WT) 及蛋白质病模型 (Gba1^{D409V/D409V}) 的小鼠中进行的新物体识别检测结果。实体长条显示在训练期间的目标调查而阴影长条显示检测期间的目标调查。白色长条 (附图左方) 显示WT小鼠的结果, 深灰色长条 (附图中间) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果, 而淡灰色长条 (附图右方) 显示经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0087] 图2显示于野生型 (WT) 及蛋白质病模型 (Gba1^{D409V/D409V}) 的小鼠中进行的恐惧条件检测结果。图2A显示有关情境式记忆的结果。图2B显示有关暗示记忆的结果。白色长条 (附图左方) 显示WT小鼠的结果, 阴影长条 (附图中间) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果, 而黑色长条 (附图右方) 显示经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0088] 图3显示于野生型 (WT) 以及表达A53T α -共核蛋白的蛋白质病模型小鼠中进行的新物体识别检测其检测期间的目标调查结果 (训练结果未显示)。白色长条 (附图左方) 显示WT小鼠的结果, 阴影长条 (附图中间) 显示未治疗的A53T小鼠的结果, 而黑色长条 (附图右方) 显示经化合物1治疗的A53T小鼠的结果。

[0089] 图4显示于野生型 (WT) 以及蛋白质病模型 (表达A53T α -共核蛋白) 的小鼠中进行的恐惧条件检测结果。图4A显示有关情境式记忆的结果。图4B显示有关暗示记忆的结果。白色长条 (附图左方) 显示WT小鼠的结果, 阴影长条 (附图中间) 显示未治疗的A53T小鼠的结果, 而黑色长条 (附图右方) 显示经化合物1治疗的A53T小鼠的结果。

[0090] 图5显示野生型及Gba1^{D409V/D409V}小鼠中海马体泛素聚集物的定量。图5A显示在16周的结果而图5B显示40周的结果。白色长条 (附图最左方) 显示WT小鼠的结果, 实体长条 (附图左二) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠于4周的基线水平, 阴影长条 (附图右二) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果, 而黑色长条 (附图最右方) 显示经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0091] 图6显示对照组 (图6A) 或经化合物1治疗的 (图6B) 的40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠的海马体中泛素免疫反应性 (绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0092] 图7显示野生型及Gba1^{D409V/D409V}小鼠中海马体蛋白酶K抗性 α -共核蛋白聚集物的定量。图7A显示在16周的结果而图7B显示40周的结果。直线长条 (附图最左方) 显示WT小鼠的结果, 白色长条 (附图左二) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠于4周的基线水平, 阴影长条 (附图右二) 是显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果, 而黑色长条 (附图最右方) 显示经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0093] 图8显示对照组 (图8A) 或经化合物1治疗的 (图8B) 的40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠的海马体中蛋白酶K抗性 α -共核蛋白免疫反应性 (红色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0094] 图9显示野生型及Gba1^{D409V/D409V}小鼠中海马体tau蛋白聚集物的定量。图9A显示在16周的结果且图9B显示40周的结果。白色长条 (附图最左方) 显示WT小鼠的结果, 实体长条 (附图左二) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠于4周的基线水平, 阴影长条 (附图右二) 显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果, 而黑色长条 (附图最右方) 显示经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0095] 图10显示对照组 (图10A) 或经化合物1治疗的 (图10B) 的40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠的海马体中tau蛋白免疫反应性 (绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0096] 图11显示来自8个月大的A53T小鼠的皮质组织均质液中 α -共核蛋白的亚细胞定位。所显示的为未经治疗 (左侧黑色长条) 及经治疗 (右侧灰色长条) 小鼠中细胞质可溶的

(图11A)、膜结合的(图11B)和细胞质不可溶的 α -共核蛋白(图11C)。

[0097] 图12显示8个月大的野生型和A53T小鼠中海马体泛素聚集物的定量。白色长条(附图最左方)显示WT小鼠的结果,实体长条(附图左二)显示未治疗的A53T小鼠于6周大的基线水平,黑色长条(附图右二)显示未治疗的A53T小鼠的结果,而灰色长条(附图最右方)显示经化合物1治疗的A53T小鼠的结果。

[0098] 图13显示对照组(图13A)或经化合物1治疗的(图13B)的8个月大A53T小鼠的海马体中泛素免疫反应性(绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0099] 图14显示8个月大的野生型和A53T小鼠中海马体tau蛋白聚集物的定量。白色长条(附图最左方)显示WT小鼠的结果,实体长条(附图左二)显示未治疗的A53T小鼠于6周大的基线水平,黑色长条(附图右二)显示未治疗的A53T小鼠的结果,而灰色长条(附图最右方)显示经化合物1治疗的A53T小鼠的结果。

[0100] 图15显示对照组(图15A)或经化合物1治疗的(图15B)的8个月大A53T小鼠的海马体中tau蛋白免疫反应性(绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0101] 图16显示于野生型(WT)以及蛋白质病模型Gba1^{D409V/D409V}小鼠中进行的新物体识别检测其检测期间的目标调查结果(训练结果未显示)。黑色长条(附图左方)显示WT小鼠的结果,白色长条(附图中间)显示未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果,而灰色长条(附图右方)显示经化合物1治疗的具有症状的Gba1^{D409V/D409V}小鼠的结果。

[0102] 发明详述

[0103] 虽然目前就制备和方案描述了本发明的特定实施方案,但应了解,这些实施方案只是举例且仅为许多可代表本文原理的应用的可能特定实施方案的小部份说明。有鉴于本文利益,对于本领域本领域的技术人员,各种变化和修改应为明显的且在如所附权利要求进一步限定的本发明的精神和范围内。

[0104] 定义

[0105] 除非另有定义,否则文中所用的所有的技术和科学术语具有与本文所属的技术中的普通技术者所通常理解的意义。虽然文中所述的方法和物质任何类似或等同可用于实践或试验本发明,且现将对示例的方法、装置和材料进行说明。文中所引用的所有技术和专利公开文件以全文引用的方式并入本文中。在文中不应解释为承认本发明无权通过先前发明而先于此公开。

[0106] 除非另有指出,否则本文的实践将应用常规的组织培养、免疫学、分子生物学、微生物学、细胞生物和重组DNA的技术,其在本领域本领域的技术内。参见,例如Michael R.Green and Joseph Sambrook,Molecular Cloning(第4版,Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012);Ausubel等编辑(2007)Current Protocols in Molecular Biology丛书;Methods in Enzymology丛书(Academic Press,Inc.,N.Y.);MacPherson等(1991)PCR 1:A Practical Approach(IRL Press at Oxford University Press);MacPherson等(1995)PCR 2:A Practical Approach;Harlow and Lane编辑(1999)Antibodies,A Laboratory Manual;Freshney(2005)Culture of Animal Cells:A Manual of Basic Technique,第5版;Gait编辑(1984)Oligonucleotide Synthesis;美国专利号4,683,195;Hames and Higgins编辑(1984)Nucleic Acid Hybridization;Anderson(1999)Nucleic Acid Hybridization;Hames and Higgins编辑(1984)Transcription and

Translation; Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press (1986)); Perbal (1984) A Practical Guide to Molecular Cloning; Miller and Calos 编辑 (1987) Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (Cold Spring Harbor Laboratory); Makrides 编辑 (2003) Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells; Mayer and Walker 编辑 (1987) Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London); Herzenberg 等 编辑 (1996) Weir's Handbook of Experimental Immunology; Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 第3版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press (2002)); Sohail (编辑) (2004) Gene Silencing by RNA Interference: Technology and Application (CRC Press)。

[0107] 所有的数字标号例如pH、温度、时间、浓度、分子量等,包括范围,为约值,适当时,其变化(+)或(-)为0.1或1.0的增加量。应了解,虽然并不一定明确陈述,但所有数字标号以术语“约”处理。还应了解,虽然并不一定明确地陈述,但文中所述的试剂仅为示例且这些的等价物为本领域所知。

[0108] 除非另有指出,否则如本说明和所附的权利要求中所用,单数型“一个”、“一种”和“所述”包括复数型的指代物。例如,术语“细胞”包括多个细胞,包括其混合。除非有特别陈述或从文中是明显的,否则如文所用术语“或”应了解是包括性的。术语“包括”用于文中指“包括但不限于”,并可与其交换使用。

[0109] 如文中所用,术语“包括”意指包括所述元素的组合物和方法,但不排除其他。“基本上由...组成”当用于定义组合物和方法时,应指排除其他任何所述目的组合的基本意义的元素。因此,基本上由文中所定义的元素所组成的组合物应排除来自分离和纯化方法的微水平污染物及药物上可接受的载剂,例如磷酸缓冲盐水、防腐剂及其类似物。“由...组成”应指排除多于微水平元素的其他成份及用于施用本发明组合物的实质方法步骤或制造组合物或达到合意结果的方法步骤。分别由这些过渡术语所定义的实施方案在本发明的范围内。文中术语“包括”的用法希望涵盖“基本上由...组成”及“由...组成”。

[0110] 术语“蛋白质病”指其中特定蛋白变成结构异常和/或以毒性方式积累,且因此扰乱机体的细胞、组织和器官的功能。通常这些蛋白无法折叠成其正常的构型。在该错误折叠的状态下,这些蛋白可能变成有毒或可能丧失其正常的功能。蛋白质病的非限定实例包括例如阿尔茨海默氏病、额颞叶痴呆、进行性核上神经麻痹症、帕金森氏症、带有路易氏体的痴呆(还称为路易氏体痴呆)、皮克氏症、基底核退化、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤和神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病和脂褐质贮积症、脑 β -淀粉样血管病变、青光眼的视网膜神经节细胞变性、普利昂病、第2型糖尿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、亨丁顿舞蹈症及其他三连体重复序列病症、亚历山大症、腓骨肌萎缩症、淀粉样沉积神经病变、老年全身性淀粉样变性、包涵体肌炎/肌病变、马洛里小体、肺泡蛋白质沉积症和重病性肌病变(CIM)。

[0111] 如文中所用术语“分子伴侣(chaperone)”指与蛋白(其在蛋白质病中为异常型)特异性结合的分子,例如小分子、多肽、核酸及其类似物。分子伴侣可恢复或促进至少部份野生型功能和/或蛋白活性(参见,例如Patnaik等(2012) J. Med. Chem. 55: 5734-5748)。

[0112] 术语“受试者”、“个体”或“患者”在文中可交换使用并指脊椎动物,例如哺乳动物。哺乳动物包括(但不限于)鼠类、啮齿类、大鼠、兔、猿猴、牛、绵羊、猪、犬类、猫类、农用动物、

运动动物、宠物、马、灵长类和人类。在一个实施方案中,所述哺乳动物包括马、狗和猫。在一个实施方案中,所述哺乳动物为人类。

[0113] “施用”在文中定义为以导致作用剂在受试者体内的方式提供该作用剂或含有该作用剂的组合物至受试者的方法。所述施用可通过任何路径,包括(不限于)口服、经皮(例如阴道、直肠、口腔黏膜),通过注射(例如皮下、静脉内、非肠胃、腹膜内、注入CNS),或通过吸入(例如口服或鼻部)。药物制备物当然可以适合各施用路径的形式来给予。

[0114] 疾病的“治疗”包括:(1)预防疾病,在可能易患该疾病但尚未经历或出现该疾病症状的患者中使造成此疾病的临床症状不发生;(2)抑制疾病,即阻止或降低疾病或其临床症状发生;和/或(3)减轻疾病,使疾病或其临床症状消退。

[0115] 术语“罹患”当其术语“治疗”有关时指已诊断出或易患有此疾病的患者或个体。患者还可指因为其家族病史或因为有与此疾病有关的基因突变存在而处于疾病“罹患风险”。处于疾病风险的患者尚未发展所有或某些疾病的特征病理。

[0116] “有效量”或“治疗上的有效量”为足以产生有利的或合意结果的水平。有效量可以一次或多次的施用、应用或给药来施用。该递送是依照许多的变量而定,包括所使用的分别剂量单位的时间周期、治疗剂的生物利用度、施用路径等。请了解,就任何特定受试者,本发明治疗剂的具体剂量依照各种因素而定,包括,例如所用的特定化合物的活性、该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用时间、排泄率、药物组合及所治疗的特定病症的严重度及施用形式。治疗剂量一般可经滴定优化安全性和效力。典型地,来自体外和/或体内试验的剂量-效果关系可提供最初患者施用的适当剂量的有用指南。一般而言,希望施用某一化合物的量,其为有效达到相当于体外发现的有效浓度的血清水平。测定这些参数完全在本领域的技术中。这些考虑,以及有效配制物和施用程序已为本领域所熟知且描述于标准教科书中。与此定义一致,如文中所用,术语“治疗上的有效量”为离体、体外或体内足以治疗(例如改善)或多项与蛋白质病或与畸变/增加水平的 α -共核蛋白、tau或其他蛋白聚集物有关的症状的量。

[0117] 如文中所用,术语“药物上可接受的赋形剂”涵盖任何标准的药物赋形剂,包括载剂例如磷酸缓冲盐水溶液、水,和乳液例如油/水或水/油乳,及各种类型的润湿剂。药物组合物还可包括稳定剂和防腐剂。载剂、稳定剂和佐剂的实例请参见Remington's Pharmaceutical Sciences (20th ed., Mack Publishing Co. 2000)。

[0118] 如文中所用,术语“前药”指母药分子的药理学衍生物,其在生物体内需要自发性或酶催化的生物转化,以释放活性药物。例如,前药为文中所述的奎宁化合物的变体或衍生物,其具有在特定代谢条件下可裂解的基团,当裂解时,变成文中所述的奎宁化合物,例如式I化合物。这些前药,当其于生理条件下经过溶剂分解或经过酶降解时,在体内将具有药物活性。文中的前药化合物,依照在生物体内释出活性药物的生物转化步骤次数以及存在前体形式的功能基数目,可称为单前药、双前药或三前药等。前药形式通常在哺乳动物体中提供溶解度、组织兼容性或延迟释放的优点(Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action” pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992)。

[0119] 一般在本领域本领域中已知的前药包括熟知的酸衍生物,例如,举例而言,通过酸化化合物与适合的醇反应所制备的酯类,通过酸化化合物与胺反应所制备的酰胺类,与碱性基

团反应而形成酰化的碱衍生物等。其他的前药衍生物可与其他文中所公开的特征组合以增进生物利用度。就此,本领域的技术人员应了解,具有,例如游离氨基或羟基基团的当前所公开的特定化合物可转变成前药。前药包括具有氨基酸残基,或二或多个(例如二、三或四个)氨基酸残基的多肽链的化合物,其经由文中所公开的化合物的肽键与游离的氨基、羟基或羧基基团共价连接。氨基酸残基包括通常以三个字母符号来标示的20种天然生成的氨基酸且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。前药还包括与任何文中所公开的上述取代基共价键结的具有碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯基团的化合物。

[0120] 如文中所用,术语“药物上可接受的盐”指当前所公开的化合物的药物上可接受的酸加成盐或药物上可接受的碱加成盐,其可在不生成任何实质上不想要的生物效应或与其中可能含有的药物组合物的任何其他组份产生任何有害相互作用下施用。

[0121] 如文中所用,术语“ C_{1-6} -烷基”是指基本上由1至6个碳原子及对应数目的氢原子所组成的饱和直链或支链游离基。示例的 C_{1-6} -烷基基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基等。有鉴于本文利益,其他的 C_{1-6} -烷基基团对本领域的技术人员为显而易见的。术语“ C_{1-3} -烷基”、“ C_{1-4} -烷基”等具有同等意义,即基本上由1至3个(或4个)碳原子及对应数目的氢原子所组成的饱和直链或支链游离基。

[0122] 如文中所用,术语“ C_{2-6} -烯基”指基本上由2至6个碳原子及对应数目的氢原子所组成的不饱和直链或支链游离基,该游离基包括至少一个碳-碳双键。示例的 C_{2-6} -烯基基团包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、异丙烯基、丁-1-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、2-甲基-丙-2-烯基等。鉴于本文利益,其他的 C_{2-6} -烯基基团对本领域的技术人员是显而易见的。

[0123] 如文中所用,术语“ C_{2-6} -炔基”指基本上由2至6个碳原子及对应数目的氢原子所组成的不饱和直链或支链游离基,该游离基包括至少一个碳-碳三键。示例的 C_{2-6} -炔基基团包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、3-甲基-丁-1-炔基等。有鉴于本文利益,其他的 C_{2-6} -炔基基团对本领域的技术人员是显而易见的。

[0124] 如文中所用,术语“ C_{1-6} -烷氧基”指基本上由1至6个碳原子(及对应数目的氢原子)和氧原子所组成的饱和直链或支链游离基。 C_{1-6} -烷氧基基团经由氧原子连接。示例的 C_{1-6} -烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基等。鉴于本文利益,其他的 C_{1-6} -烷氧基基团对本领域的技术人员是显而易见的。术语“ C_{1-3} -烷氧基”、“ C_{1-4} -烷氧基”等具有同等意义,即基本上由1至3个(或4个)碳原子(及对应数目的氢原子)和氧原子所组成的饱和直链或支链游离基,其中该基团经由氧原子连接。

[0125] 如文中所用,术语“ C_{2-6} -烯氧基”指基本上由2至6个碳原子(及对应数目的氢原子)和氧原子所组成的不饱和直链或支链游离基,该游离基包括至少一个碳-碳双键。 C_{2-6} -烯氧基基团经由氧原子连接。示例的 C_{2-6} -烯氧基基团有乙烯氧基;鉴于本文利益,其他的基团对本领域的技术人员为显而易见的。

[0126] 如文中所用,术语“ C_{2-6} -炔氧基”指基本上由2至6个碳原子(及对应数目的氢原子)和氧原子所组成的不饱和直链或支链游离基,该游离基包括至少一个碳-碳三键。 C_{2-6} -炔氧基基团经由氧原子连接。示例的 C_{2-6} -炔氧基基团为乙炔氧基;鉴于本文利益,其他的基团对本领域的技术人员为显而易见的。

[0127] 如文中所用,术语“杂芳基”指具有形成环的5或6个原子(即环原子)的芳香游离

基,其中1至5个环原子为碳而其余的1至5个环原子(以及杂环原子)独立地选自氮、硫和氧。示例的5-元杂芳基基团包括呋喃基、噻吩基、噻唑基(例如噻唑-2-基)、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基及噻二唑基。示例的6-元杂芳基基团包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基等。有鉴于本文利益,其他的杂芳基基团对本领域的技术人员为显而易见的。一般而言,杂芳基基团典型地经由碳原子与主要结构连接。然而,本领域的技术人员应能容易了解特定的其他原子,例如杂环原子可与主结构连接。

[0128] 如文中所用,术语“芳基”指具有形成环的5或6个原子(即环原子)的芳香游离基,其中所有的环原子为碳。示例的芳基基团为苯甲基。

[0129] 如文中所用,术语“脂肪族”指含有碳和氢原子,例如含有1至9个碳原的非芳香化合物。脂肪族化合物可为直链或支链,可含有一个或多个环结构,且可含有一个或多个碳-碳双键(其限制条件为该化合物不包含具有芳香特性的不饱和环结构)。示例的脂肪族化合物包括乙烷、丙烯、环丁烷、环己二烯等。

[0130] 如文中所用,术语“卤基”和“卤素”指氟、氯、溴或碘。这些术语可互换使用并可指卤素游离基团或卤素原子本身。就该术语在本文中使用时上下文,本领域的技术人员应能容易确认鉴别。

[0131] 如文中所用,术语“氰基”指具有经由三键与氮原子连接的碳原子的游离基。氰基经由其碳原子连接。

[0132] 如文中所用,术语“硝基”指经由其氮原子连接的NO₂基。

[0133] 如文中所用,术语“羟基”指经由其氧原子连接的OH基。术语“巯基”指经由其硫原子连接的SH基。

[0134] 如文中所用,术语“氨基”指具有1个氮原子及1或2个氢原子的游离基。就此,术语“氨基”一般指伯氨和仲氨。就此方面,如文中及所附的权利要求中所用,叔氨以式RR'N-代表,其中R和R'为可能相同或不同碳基。然而,术语“氨基”一般可于文中用来描述伯氨、仲氨或叔氨,且就该术语在本文中使用时上下文,本领域的技术人员应能容易确认鉴别。

[0135] 如文中所用,术语“氧代基”指经由双键连接的氧基。当与该氧原子键结的原子为碳原子时,该碳-氧双键可以(C=O)表示并可称为酮。

[0136] 本文任何可变基定义中化学基团列表的记载包括任何单一的基团或所列基团的组合的可变基定义。本文中可变基或方面的实施方案的记载包括任何单一实施方案或任何其他实施方案或其部份的组合。

[0137] 文中所提供的任何组合物或方法可与本文提供的任何其他组合物和方法的一种或多种组合。

[0138] 文中使用下列缩写:

[0139] A53T 表达具有A53T突变的人类α-共核蛋白的转基因小鼠

[0140] ALS 肌萎缩性侧索硬化症

[0141] AMTS 缩写的心理测试分数

[0142] ANOVA 方差分析

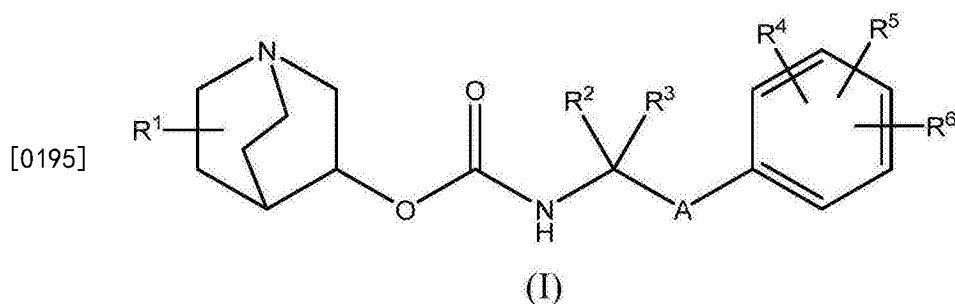
[0143] br 广泛的信号

[0144] CDI 羰基二咪唑

[0145]	CIM	重大疾病肌病
[0146]	CNS	中神经系统
[0147]	CS	条件刺激
[0148]	d	双峰
[0149]	DAPI	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
[0150]	dd	双重双峰
[0151]	DME	二甲氧基乙烷
[0152]	DMSO-d6	二甲基亚砷-d6
[0153]	DMF	二甲基甲酰胺
[0154]	DNA	脱氧核糖核酸
[0155]	DTBZ	碳-11二氢丁苯那嗪
[0156]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0157]	ELISA	酶联免疫吸附测定
[0158]	Et ₂ O	乙醚
[0159]	EtMgBr	乙基溴化镁
[0160]	EtOAc	乙酸乙酯
[0161]	FC	恐惧条件(测试)
[0162]	GBA1	葡萄糖脑苷脂酶1基因
[0163]	HPLC	高压/高效液相色谱
[0164]	HSA	人血清白蛋白
[0165]	IQCODE	老年人认知能力下降的问卷调查
[0166]	IPA	异丙醇
[0167]	ITI	试验间间隔
[0168]	J	耦合常数
[0169]	LCMS	液相色谱质谱法
[0170]	m	多峰
[0171]	MAPT	微管相关蛋白tau基因
[0172]	MAO-B	单胺氧化酶B
[0173]	MMSE	简易精神状态检查
[0174]	NOR	新物体识别(测试)
[0175]	PET	正电子发射断层扫描
[0176]	PIB	碳-11匹兹堡化合物B
[0177]	ppm	百万分之一
[0178]	pTau	磷酸化的Tau蛋白
[0179]	rHA	重组人白蛋白
[0180]	s	单峰
[0181]	SNCA	α-共核蛋白基因
[0182]	SPECT	单光子发射计算机断层扫描
[0183]	SEM	平均值的标准误

- [0184] TBME 叔丁基甲基醚
 [0185] THF 四氢呋喃
 [0186] Tris 三(羟甲基)氨基甲烷
 [0187] TWEEN20 聚山梨酯20
 [0188] TWEEN80 聚山梨酯80
 [0189] WT 野生型
 [0190] UPLCMS 超高效液相色谱质谱法
 [0191] US 非条件刺激
 [0192] US-CS 非条件刺激-条件刺激
 [0193] 化合物

[0194] 本发明涉及奎宁化合物及其于有关蛋白质病的治疗方法中的用途。一方面,所述奎宁化合物为式(I)化合物,



[0196] 或其药物上可接受的盐或前药,其中:

[0197] R^1 为氢;

[0198] 卤素或氰基、硝基、羟基、硫基或氨基基团;或

[0199] C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基或 C_{2-6} -炔氧基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自卤素,及氰基、硝基、羟基、硫基或氨基的基团取代;

[0200] R^2 和 R^3 各自独立地选自 C_{1-3} -烷基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)卤素取代;或

[0201] R^2 和 R^3 共同形成环丙基或环丁基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)卤素取代;

[0202] R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢;卤素;硝基、羟基、硫基或氨基基团;及 C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)选自卤素;羟基或氰基基团;和 C_{1-6} -烷氧基基团取代;且

[0203] A为5-或6-元芳基或杂芳基基团。

[0204] 在一个实施方案中, R^1 为氢;卤素;或 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团,其任选经1或2个独立地选自卤素;以及氰基、硝基、羟基、硫基或氨基的基团取代。在另一个实施方案中, R^1 为氢;氟;或甲基或乙基基团,其任选经卤素,或羟基、硫基或氨基的基团取代。在另一实施方案中, R^1 为氢;或甲基基团,其任选经一个或多个(例如1、2或3个)卤素取代。又在另一实施方案中, R^1 为氢。在一个实施方案中, R^1 不与奎宁基团的氮原子连接。

[0205] 在一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地选自 C_{1-3} -烷基基团,其任选经一个或多个卤

素取代。在另一个实施方案中， R^2 和 R^3 各自独立地选自甲基和乙基基团，其任选经一个或多个氟原子取代。在另一实施方案中， R^2 和 R^3 各自为甲基，其任选经一个或三个氟原子取代。又在另一实施方案中， R^2 和 R^3 二者为甲基基团，或 R^2 和 R^3 共同形成环丙基基团。又在另一实施方案中， R^2 和 R^3 二者为甲基基团。

[0206] 在一个实施方案中， R^6 为氢。在另一个实施方案中， R^5 和 R^6 二者为氢。在另一个实施方案中，至少 R^4 、 R^5 和 R^6 至少之一不为氢。在另一实施方案中， R^4 选自卤素；及 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基基团，其任选经一个或多个选自卤素；及氰基或 C_{1-3} -烷氧基的基团取代。在另一个实施方案中， R^4 选自卤素；及 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基基团，其任选经一个或多个选自卤素；及 C_{1-3} -烷氧基的基团取代。又在另一实施方案中， R^4 选自氟；及 C_{1-3} -烷氧基基团，其任选经一个或多个选自卤素；及氰基或 C_{1-3} -烷氧基的基团取代。又在另一实施方案中， R^4 是选自氟；及 C_{1-3} -烷氧基基团，其任选经一个或多个选自卤素；及氰基或 C_{1-3} -烷氧基的基团取代；而 R^5 和 R^6 二者为氢。例如，当 R^5 和 R^6 二者为氢时， R^4 可为氟或2-甲氧基乙氧基基团，例如氟。

[0207] 当所有的 R^4 、 R^5 和 R^6 不为氢时，这三个基团可与苯环连接，例如在位置2、4和6（相对于A基团连接在1位置）。当仅有 R^4 、 R^5 和 R^6 仅有一个为氢时，其他二个基团可与苯环连接，例如在位置2和3，位置3和4，或位置3和5（相对于A基团是连接在1位置）。当 R^4 、 R^5 和 R^6 有两个为氢时，另一个基团可在位置2、3或4与苯环连接，例如在位置4（即在A基团的对位）。在一个实施方案中， R^4 位于苯环A基团的对位上。

[0208] 在一个实施方案中，A为6-元芳基基团或5-元杂芳基基团。6-元芳基基团和5-元杂芳基基团的非限定实例包括苯甲基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基和噻二唑基。在一个实施方案中，此6-元芳基基团或5-元杂芳基基团选自苯甲基、噻吩基、噻唑基、吡咯基和咪唑基。在另一个实施方案中，所述6-元芳基基团或5-元杂芳基基团选自苯甲基和噻唑基。

[0209] 在一个实施方案中，A为苯甲基，其任选经1、2或3个独立地选自卤素；及羟基、巯基、氨基、硝基、氧基或甲基的基团取代。在另一个实施方案中，A为苯甲基，其任选经1或2个卤素取代。在另一实施方案中，A为苯甲基，其任选经卤素，例如氟取代。又在另一实施方案中，A为未取代的苯甲基基团。

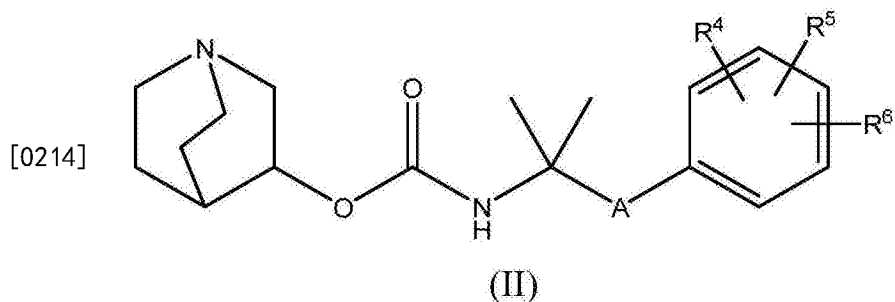
[0210] 当A为6-元芳基或杂芳基时，连接的 $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$ 基团可为1,2-或1,3-或1,4-关系，即彼此为邻位、间位或对位。在一个实施方案中，连接的 $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$ 基团为1,3-关系。在另一个实施方案中，连接的基团为1,4-关系。

[0211] 在一个实施方案中，A为5-元杂芳基基团，其含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子。在另一个实施方案中，A为5-元杂芳基基团，其含有1或2个选自N和S的杂原子。在另一实施方案中，A为5-元杂芳基基团，其含有2个选自N和S的杂原子。又在另一实施方案中，A为5-元杂芳基基团，其含有2个杂原子，其中一个杂原子为N而另一个杂原子为S。又在另一实施方案中，A为噻唑基基团。

[0212] 当A为5-元杂芳基基团时，至少一个所连接的 $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$ 基团可直接与杂芳基基团的碳原子键结。在一个实施方案中， $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$ 基团二者直接与杂芳基基团的碳原子键结。在一个实施方案中，所连接的 $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$ 基团彼此为1,3-关系，例如其直接与由单介于中间的原子，例如杂原子分开的杂芳基基团的碳原子键结。在所述实施方案中，当A为噻唑基基团时，所连接的 $-C(R^2R^3)-$ 和 $-(C_6H_2R^4R^5R^6)-$

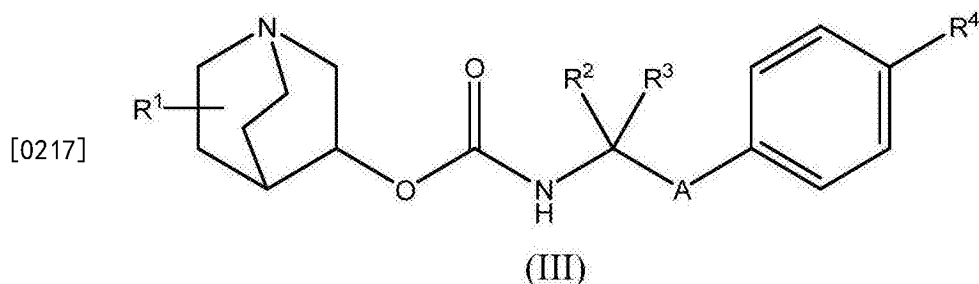
基团可分别在4-和2-位置直接键结。

[0213] 因此,在一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(II)化合物



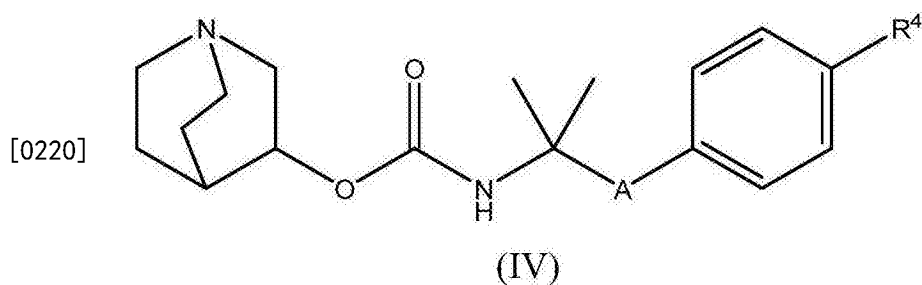
[0215] 或其药物上可接受的盐或前药,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和A如文中所定义。

[0216] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(III)化合物



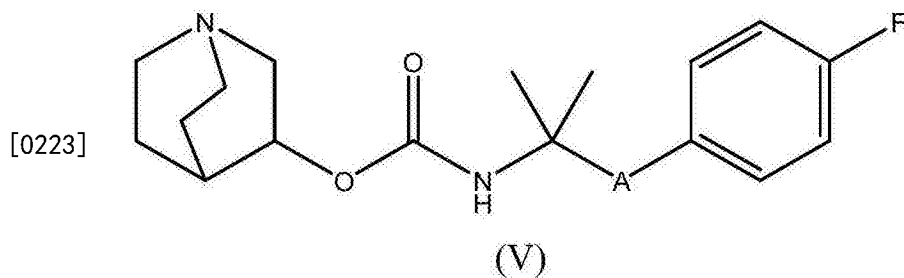
[0218] 或其药物上可接受的盐或前药,其中 R^1 至 R^4 及A如文中所定义。

[0219] 在另一个实施方案中,此奎宁化合物为式(IV)化合物



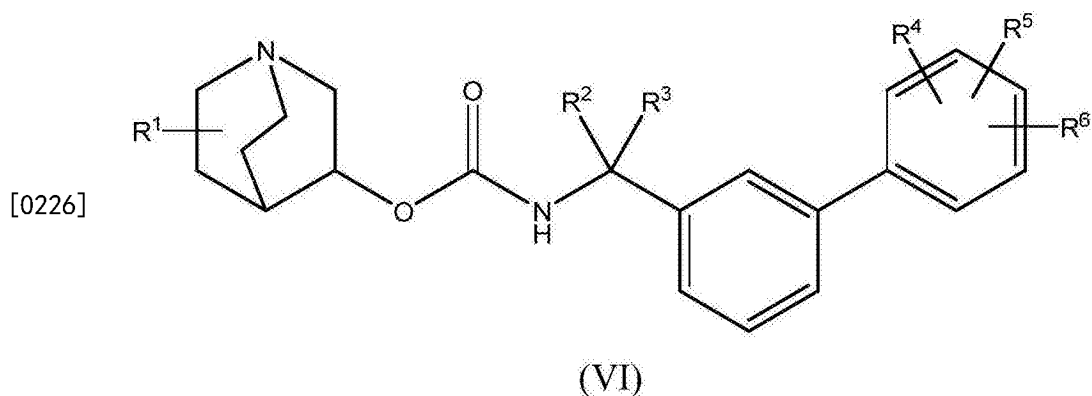
[0221] 或其药物上可接受的盐或前药,其中 R^4 和A如文中所定义。

[0222] 在一个实施方案中, R^4 为卤素,例如氟。因此,所述奎宁化合物为式(V)化合物



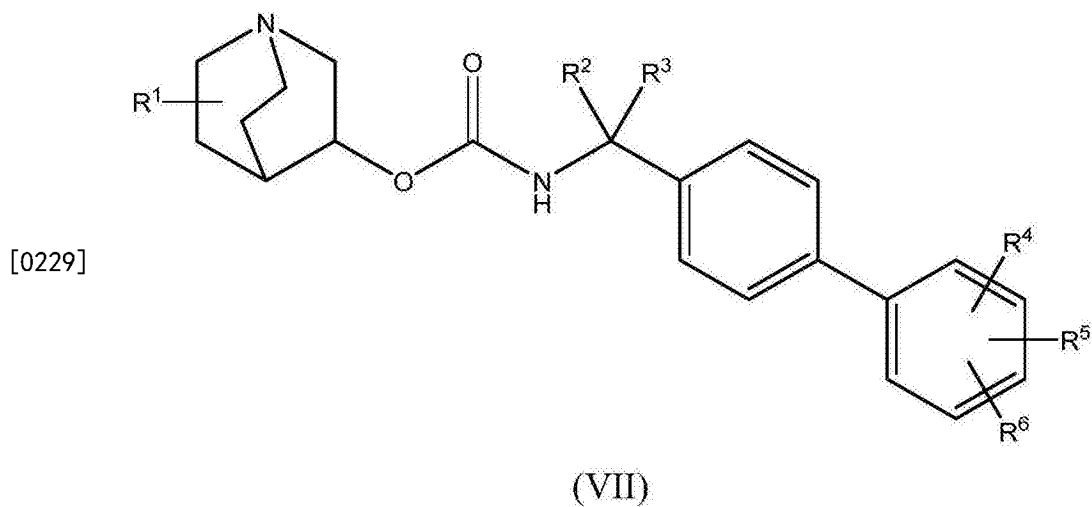
[0224] 或其药物上可接受的盐或前药,其中A如文中所定义。

[0225] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(VI)化合物



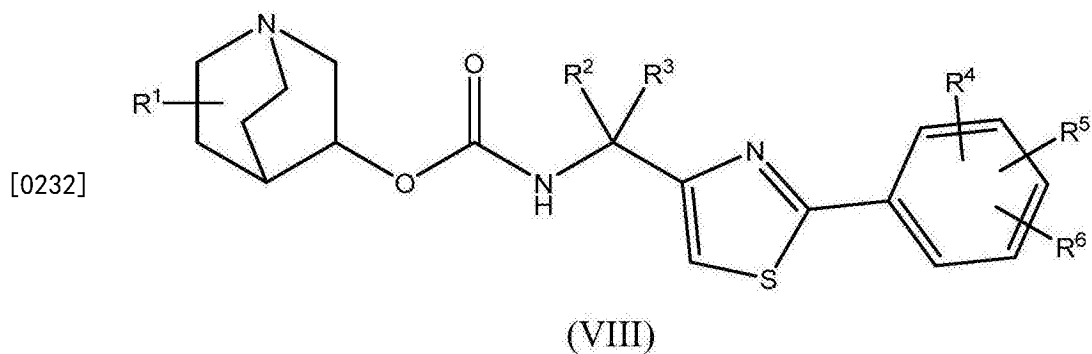
[0227] 或其药物上可接受的盐或前药,其中R¹至R⁶如文中所定义。

[0228] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(VII)化合物



[0230] 或其药物上可接受的盐或前药,其中R¹至R⁶如文中所定义。

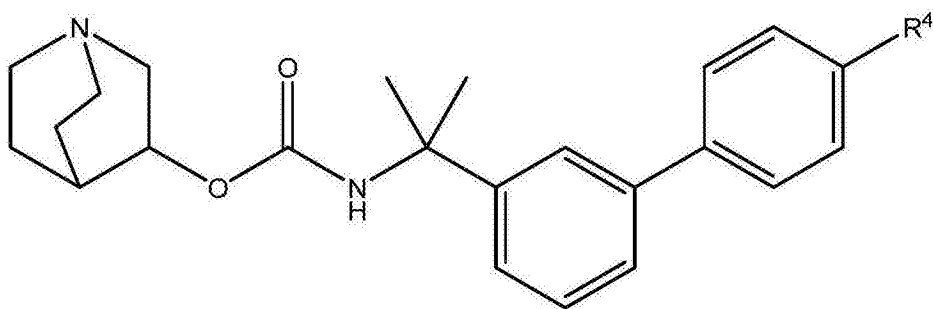
[0231] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(VIId)化合物



[0233] 或其药物上可接受的盐或前药,其中R¹至R⁶如文中所定义。

[0234] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式 (IX) 化合物

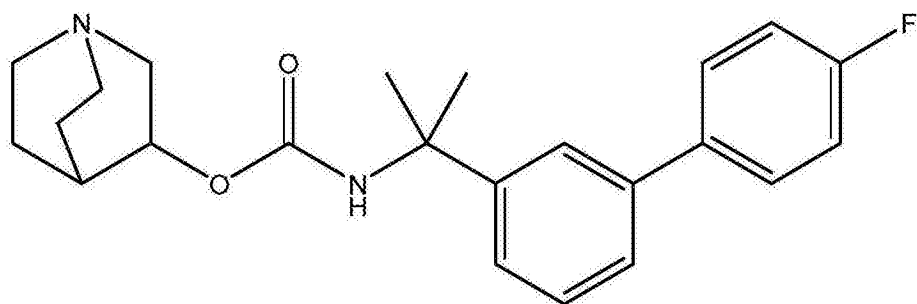
[0235]



(IX)

[0236] 或其药物上可接受的盐或前药,其中R⁴如文中所定义。[0237] 在一个实施方案中,R⁴为卤素,例如氟。因此,所述奎宁化合物为式(X)化合物

[0238]

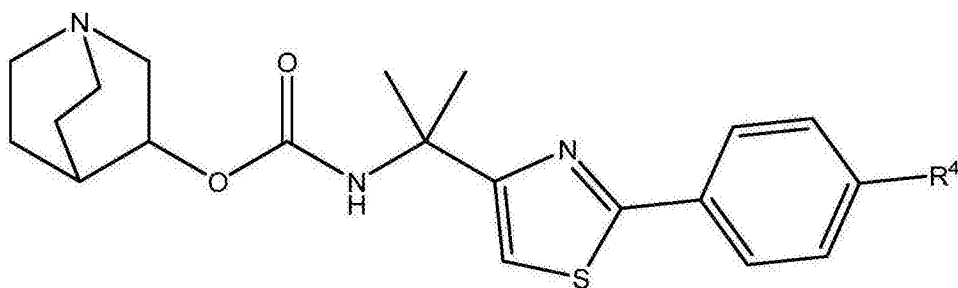


(X)

[0239] 或其药物上可接受的盐或前药。

[0240] 在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式(XI)化合物

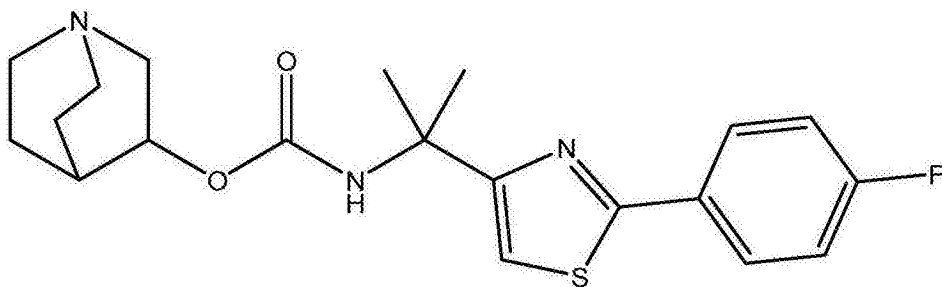
[0241]



(XI)

[0242] 或其药物上可接受的盐或前药,其中R⁴如文中所定义。[0243] 在一个实施方案中,R⁴为卤素,例如氟。因此,所述奎宁化合物为式(XII)化合物

[0244]



(XII)

[0245] 或其药物上可接受的盐或前药。

[0246] 在一个实施方案中,所述奎宁化合物选自化合物1至化合物23及其药物上可接受

的盐类或前药:

[0247]

化合物编号	化合物
1	奎宁-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
2	(S)-奎宁-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
3	(S)-奎宁-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
4	1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[2-(联苯基-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸酯
5	(S)-奎宁-3-基 2-(联苯基-4-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯
6	奎宁-3-基 1-(联苯基-4-基)环丙基氨基甲酸酯
7	(S)-奎宁-3-基 1-(4'-氟代联苯基-4-基)环丙基氨基甲酸酯
8	(S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[1-(2',4'-二氟联苯基-4-基)环丙基]氨基甲酸酯
9	1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-甲氧基联苯基-4-基)环丙基]氨基甲酸酯
10	奎宁-3-基 2-(5-(4-氟苯基)噻吩-3-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯
11	(S)-奎宁-3-基 2-(3-(4-氟苯基)异噻唑-5-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯
12	(S)-奎宁-3-基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯
13	奎宁-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
14	(S)-奎宁-3-基(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
15	奎宁-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯

化合物编号	化合物
16	奎宁-3-基(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
17	奎宁-3-基(2-(4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
18	奎宁-3-基(2-(4'-(2-羟基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
[0248] 19	奎宁-3-基(2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯。
20	奎宁-3-基(2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
21	奎宁-3-基 2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯
22	奎宁-3-基(2-(4'-(3-氰基丙氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯
23	奎宁-3-基(2-(4'-(氰基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯

[0249] 在一个实施方案中,所述奎宁化合物选自化合物1、化合物2和化合物3,及其药物上可接受的盐类和前药。在另一个实施方案中,所述奎宁化合物选自化合物1和化合物3,及其药物上可接受的盐类和前药。在另一个实施方案中,奎宁化合物为化合物1或其药物上可接受的盐和前药。在另一个实施方案中,此奎宁化合物为化合物2或其药物上可接受的盐和前药。在另一个实施方案中,此奎宁化合物为化合物3或其药物上可接受的盐和前药。

[0250] 在另一个实施方案中,此奎宁化合物是选自化合物1、化合物2和化合物3。在一个实施方案中,此奎宁化合物为化合物1。在另一个实施方案中,此奎宁化合物为化合物2。在另一个实施方案中,此奎宁化合物为化合物3。

[0251] 盐类

[0252] 本质上为碱性的当前所公开的化合物,一般能与各种无机和/或有机酸形成广泛的各种不同盐类。虽然这些盐类一般就施用动物和人类为药物上是可接受的,但通常希望在实施上最初以药物上不可接受的盐将化合物与反应混合物分离及然后将其通过以碱性试剂处理简单地变回游离的碱化合物,且随后将游离碱转变成药物上可接受的酸加成盐。所述碱化合物的酸加成盐可使用常规技术容易地制备,例如通过将碱化合物以实质上等量的所选的无机或有机酸于水性溶剂媒剂或于适合的有机溶剂中,例如甲醇或以醇中处理。小心的蒸发溶剂后,得到合意的固体盐。带正电的当前所公开的化合物,例如含有季铵,其

还可与各种无机和/或有机酸的阴离子组份形成盐类。

[0253] 可用于制备奎宁化合物的药物上可接受的盐类的酸为可形成无毒酸加成盐的那些,例如含有药理学上可接受阴离子的盐类,例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或柠檬酸、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和帕莫酸盐[即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。

[0254] 本质上为酸性的当前所公开的化合物,例如含有四唑基团的化合物,一般能与各种无机和/或有机碱形成广泛的各种不同盐类。虽然这些盐类一般就施用动物和人类为药物上可接受的,但通常希望在实施上最初以药物上不可接受的盐将化合物与反应混合物分离及然后将其通过以酸性试剂处理简单地变回游离的酸化合物,且随后将游离酸转变成药物上可接受的碱加成盐。这些碱加成盐可使用常规技术容易地制备,例如通过将对应的酸性化合物以含有合意的药理学可接受阳离子的水性溶液处理,且然后将生成的溶液,例如于减压下蒸发至干。可替换地,其还可通过将此酸性化物的低碳醇溶液与合意的碱金属醇化物共同混合,及然后以与上述相同的方式将所生成的溶液蒸发至干来制备。在任一情况下,可使用试剂的化学计量以确保反应完全及合意的固体盐的最大产率。

[0255] 可用于制备奎宁化合物的药物上可接受的盐类的碱为可形成无毒碱加成盐的那些,例如含有药理学上可接受阳离子的盐类,例如碱金属阳离子(例如钾和钠)、碱土金属阳离子(例如钙和镁)、铵或其他水溶性胺加成盐类例如N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)、低碳烷醇胺及其他这样的有机胺的碱。

[0256] 在一个实施方案中,所述药物上可接受的盐为琥珀酸盐。在另一个实施方案中,所述药物上可接受的盐为2-羟基琥珀酸盐,例如(S)-2-羟基琥珀酸盐。在另一个实施方案中,所述药物上可接受的盐为盐酸盐(即带有HCl的盐)。在另一个实施方案中,所述药物上可接受的盐为苹果酸盐。

[0257] 前药

[0258] 文中所公开的药物上可接受前药为奎宁化合物的衍生物,其在体内可转变成文中所述的奎宁化合物。本身可能具有某些活性的前药,当其于生理条件下经过例如溶剂分解或酶降解时,在体内变成具有药物活性。以本文为基础,用于制备如文中所述的化合物前药的方法对于本领域的技术人员应为显而易见的。

[0259] 在一个实施方案中,奎宁化合物的氨基甲酸酯基团是经修饰的。例如奎宁化合物的氨基甲酸酯基团可通过添加水和/或一或二种脂肪醇加以修饰。在此情况下,氨基甲酸酯基团的碳-氧双键可视为半缩醛或缩醛功能基。在一个实施方案中,所述奎宁化合物的氨基甲酸酯基团可通过加入脂肪二醇,例如1,2-乙二醇加以修饰。

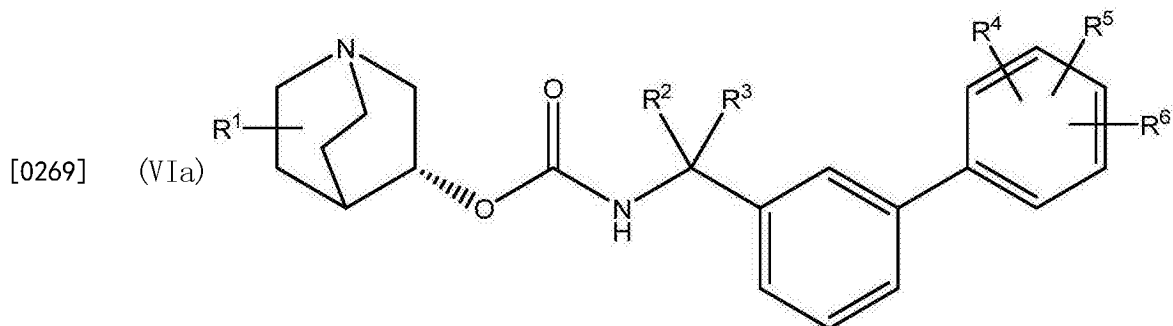
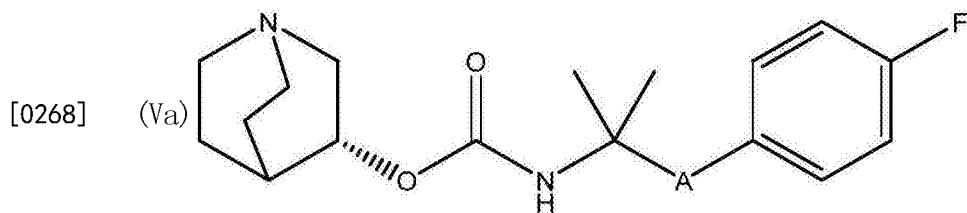
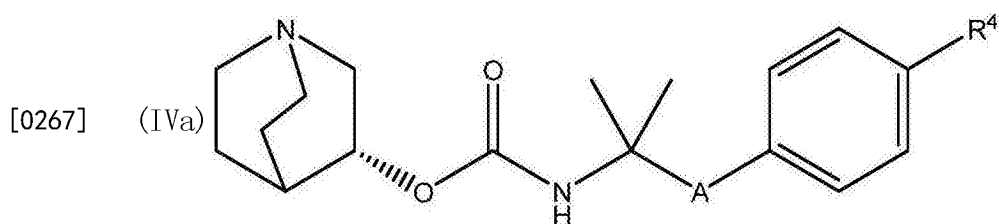
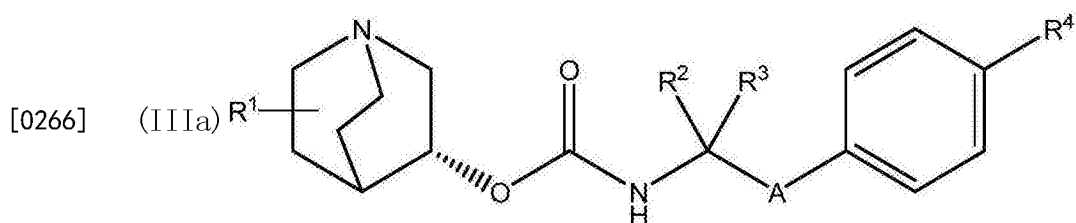
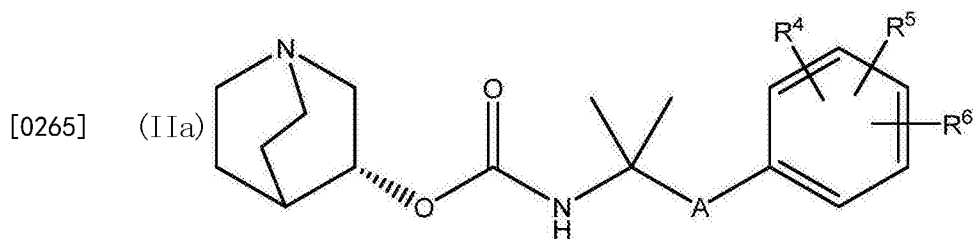
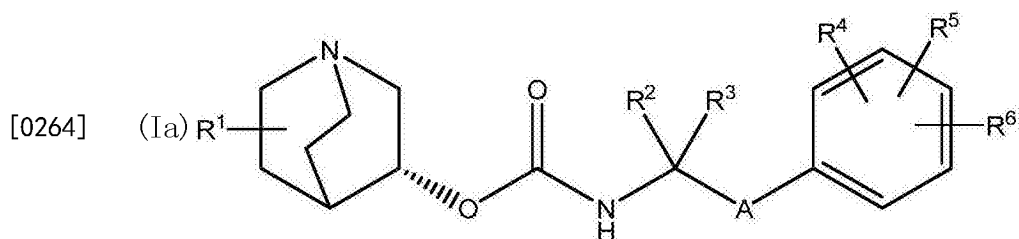
[0260] 在一个实施方案中,奎宁化合物上的一个或多个羟基、硫基或氨基基团是经修饰的。例如,奎宁化合物上的一个或多个羟基、硫基和/或氨基基团可经修饰形成酸衍生物,例如酯类、硫酯类(或硫醇酯类)和/或酰胺。这些酸衍生物可,例如通过将包括一个或多个羟基、硫基或氨基基团的奎宁化合物与酰化剂反应而形成。酰化剂的实施例包括酸酐,例如乙酸酐、氯酸例如苯甲基氯,及二碳酸酯例如二碳酸二第三丁酯。

[0261] 立体化学

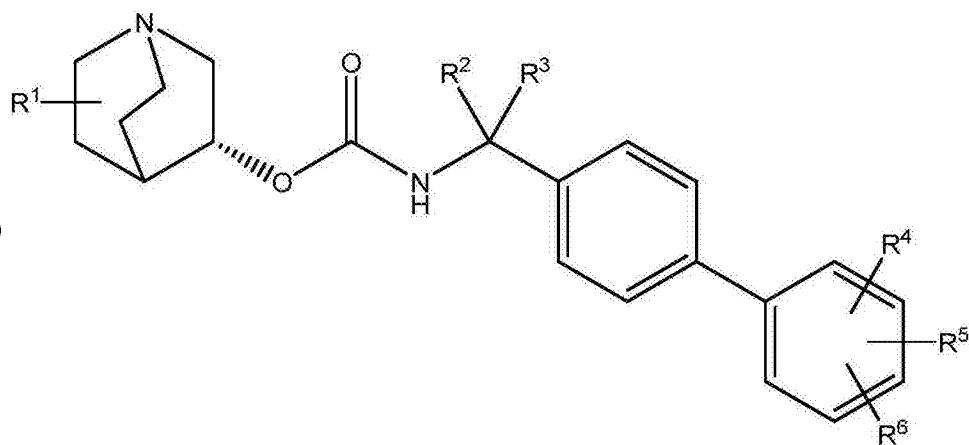
[0262] 当前所公开的化合物的立体异构物(例如顺式和反式异构物)及所有的光学异构

物(例如R-和S-镜像异构物)以及外消旋、非对映异构物及这些异构物的其他混合物在本文的范围内。

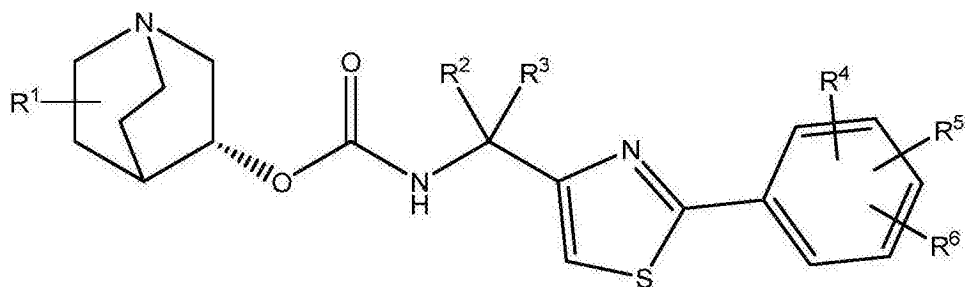
[0263] 在一个实施方案中,如文中所定义的奎宁化合物的奎宁-3-基基团具有R-构型。因此,所述奎宁化合物可选自式(Ia)至(XIIa)化合物及其药物上可接受的盐类和前药:



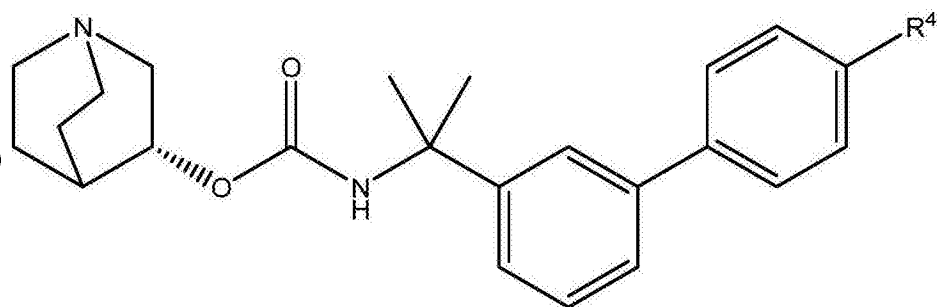
[0270] (VIIa)



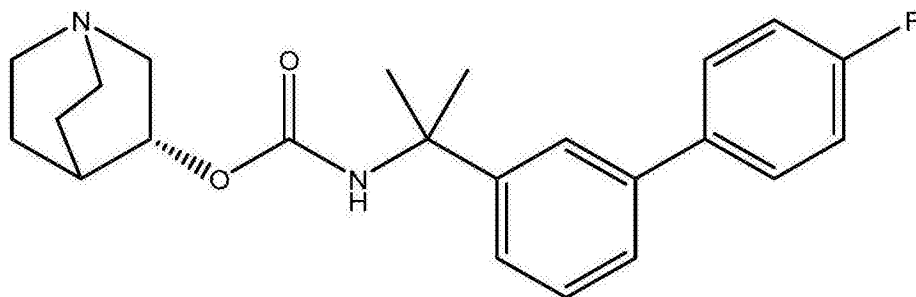
[0271] (VIIIa)



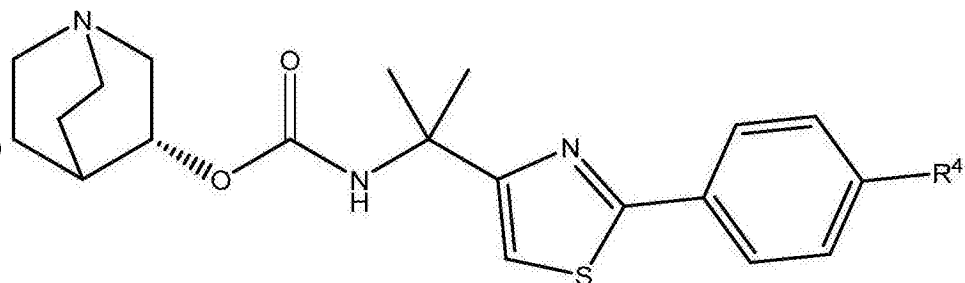
[0272] (IXa)

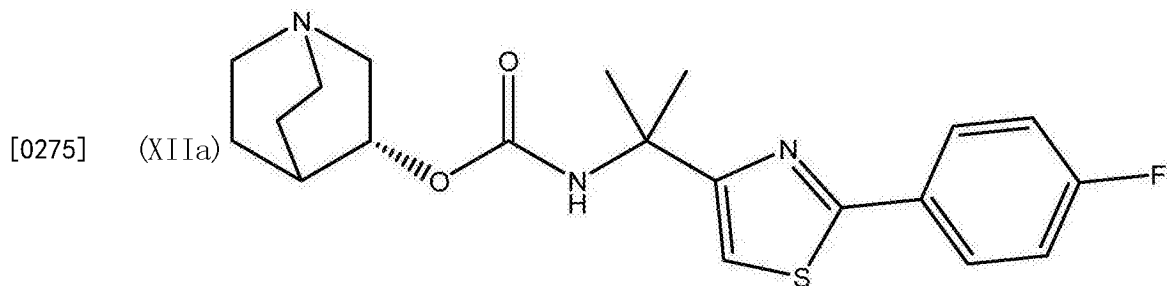


[0273] (Xa)

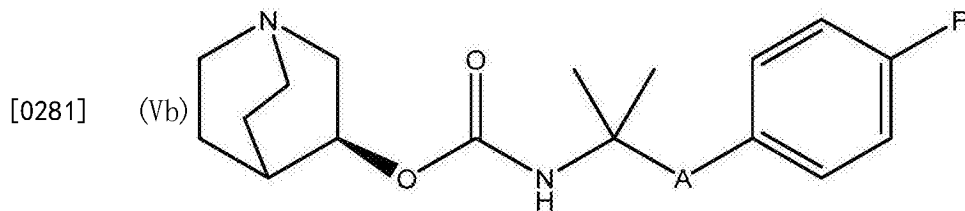
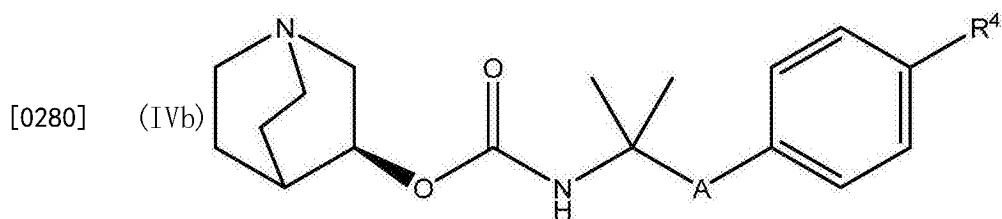
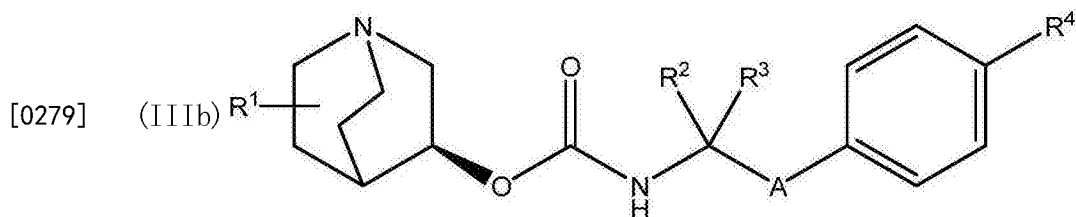
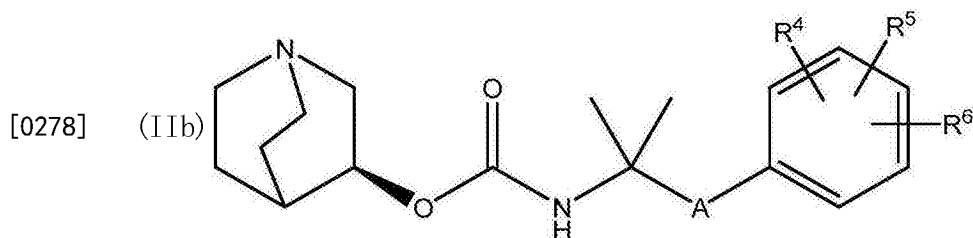
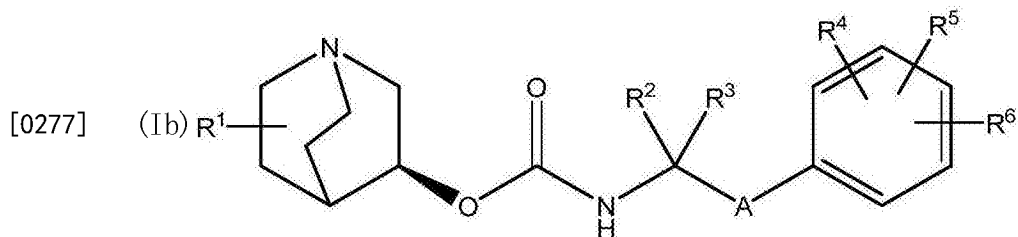


[0274] (XIa)



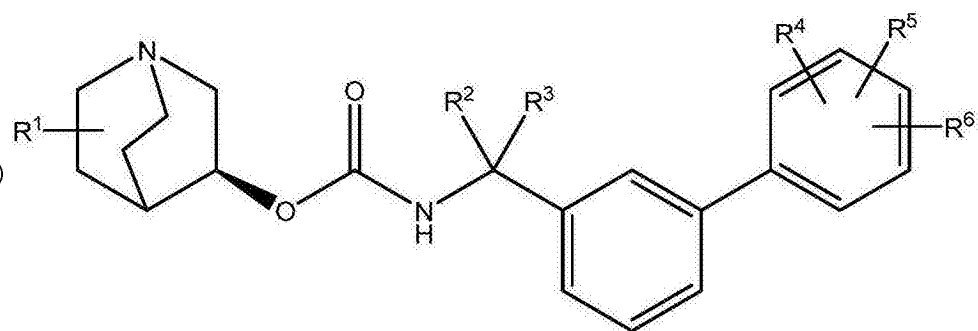


[0276] 在另一个实施方案中,如文中所定义的奎宁化合物的奎宁-3-基基团具有S-构型。因此,此奎宁化合物可选自式(Ib)至(XIIb)化合物及其药物上可接受的盐类和前药:



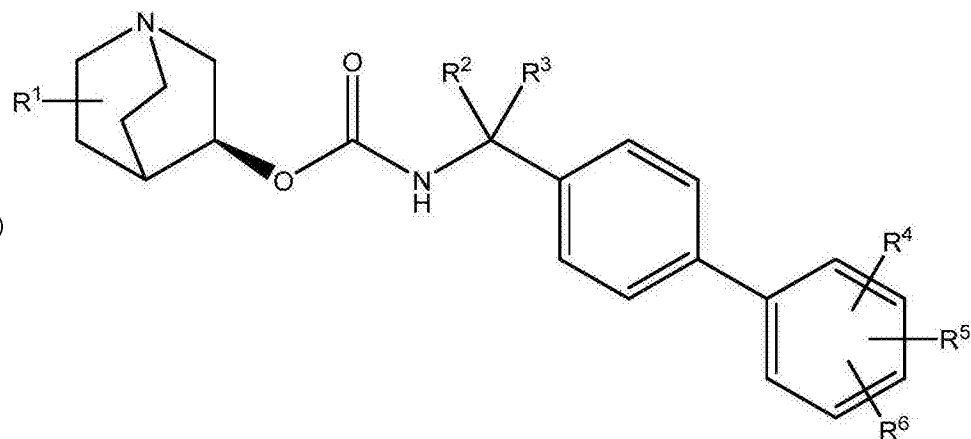
[0282]

(VIb)



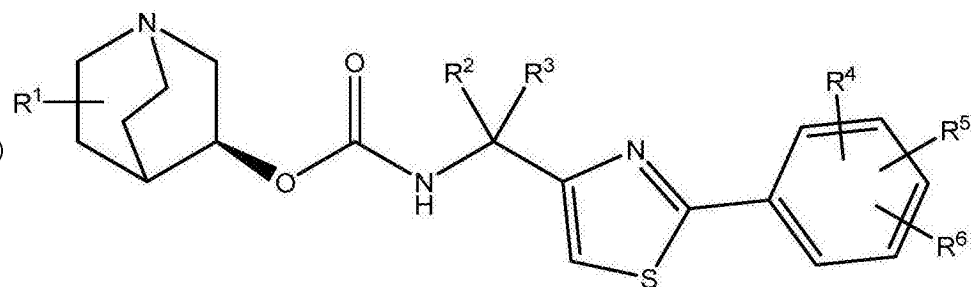
[0283]

(VIIb)



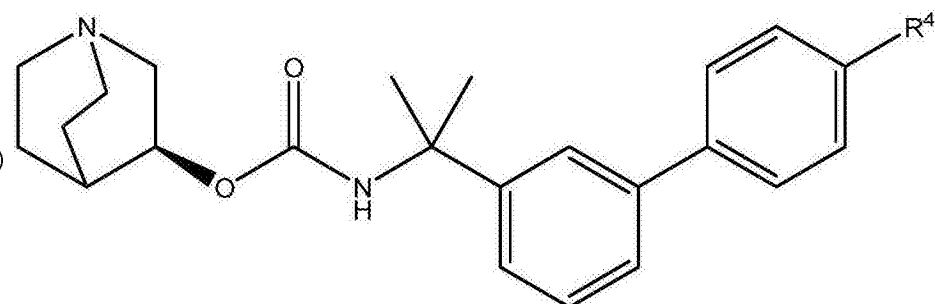
[0284]

(VIIIb)



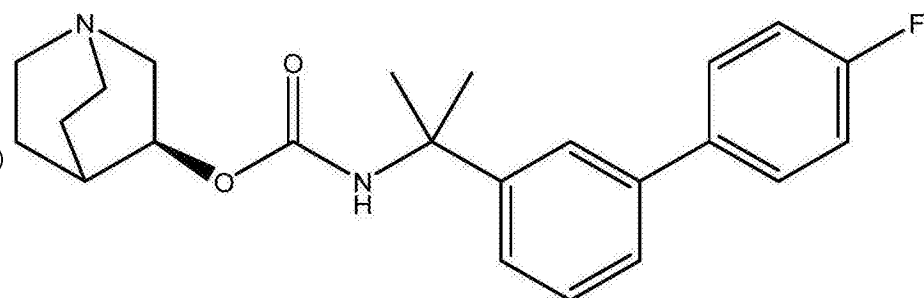
[0285]

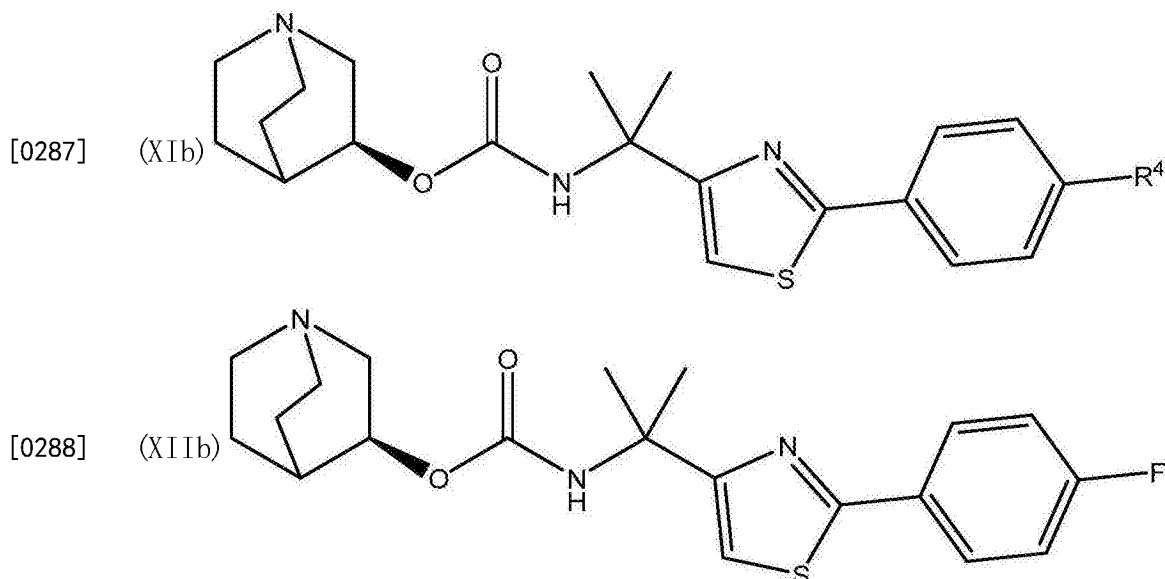
(IXb)



[0286]

(Xb)





[0289] 在一个实施方案中,所述奎宁化合物为式 (Xb) 的化合物或其药物上可接受的盐或前药。在另一个实施方案中,所述奎宁化合物为式 (XIIb) 的化合物或其药物上可接受的盐或前药。

[0290] 在一个实施方案中,如文中所定义的奎宁化合物的奎宁-3-基基团以具有R-和S-构型的异构物的混合物存在。例如,此奎宁化合物可为选自下组的化合物的混合物:式 (Ia) 和 (Ib)、(IIa) 和 (IIb)、(IIIa) 和 (IIIb)、(IVa) 和 (IVb)、(Va) 和 (Vb)、(VIa) 和 (VIb)、(VIIa) 和 (VIIb)、(VIIIa) 和 (VIIIb)、(IXa) 和 (IXb)、(Xa) 和 (Xb)、(XIa) 和 (XIb),与 (XIIa) 和 (XIIb) 化合物,及其药物上可接受的盐类和前药。在一个实施方案中,所述奎宁化合物以外消旋混合物存在,例如奎宁-3-基基团的R-和S-异构物以约同等的量存在。在另一个实施方案中,所述奎宁化合物以具有R-和S-构型的异构物的混合物存在,其中所述R-和S-异构物以不同的量存在。在一个实施方案中,所述S-异构物以至少约5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%或99%,例如约100%的镜像异构物过量存在。在另一个实施方案中,此R-异构物以至少约5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%或99%,例如约100%的镜像异构物过量存在。

[0291] 以本文为基础,制备富含镜像异构物和/或镜像异构上纯的奎宁化合物的方法对于本领域的技术人员应为显而易见的。

[0292] 当前所公开的化合物可以数种互变异构物形式存在,包括烯醇和亚胺形式,以及酮和烯胺形式以及几何异构物和其混合物。在固体形式中,通常有一种互变异构物占优势。即使描述一种互变异构物,但所有的互变异构物都在本文的范围内。

[0293] 阻转异构物也在本文的范围内。阻转异构物指可分离成旋转受限的异构物的化合物。

[0294] 其他形式

[0295] 文中所述的奎宁化合物的药物上可接受水合物、溶剂化物、多晶型等在本文的范围内。文中所述的奎宁化合物可为非晶形式和/或一种或多种晶体形式。

[0296] 同位素标记的化合物也在本文的范围内。如文中所用,“同位素标记的化合物”指当前所公开的化合物,包括其药物上的盐类和前药,分别如文中所述,其中一个或多个原子经具有原子量或质量数不同于一般自然界中所发现的原子量或质量数的原子所取代。可并

入当前所公开的化合物中的同位素实施例包括氢、碳、氮、氧、硫、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。。

[0297] 医疗适应症

[0298] 文中所述的奎宁化合物和包含其的药物组合物可用于受试者中的治疗,特别是蛋白质病的治疗处理。根据文中所述的方法所治疗受试者包括脊椎动物,例如哺乳动物。在特定的实施方案中,所述哺乳动物为人类患者。

[0299] 本发明提供治疗受试者中蛋白质病的方法,所述方法包括施用该受试者有效量的文中所述的奎宁化合物。还提供文中所述的奎宁化合物用于治疗受试者中蛋白质病的方法中的用途。还提供文中所述的奎宁化合物制造用于治疗受试者中蛋白质病的方法中使用的药物的用途。在一个实施方案中,所述受试者为人类受试者。

[0300] 在一个实施方案中,在文中公开的方法中所述的蛋白质病选自下组:阿尔茨海默氏病、额颞叶痴呆、进行性核上神经麻痹症、帕金森氏症、Lytico-Bodig病、路易氏体痴呆、缠结为主型痴呆、拳击员痴呆、皮克氏症、皮质基底核退化症、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤和神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病及脂褐质贮积症。在一个实施方案中,所述蛋白质病为阿尔茨海默氏病。在另一个实施方案中,所述蛋白质病为路易氏体痴呆。在另一个实施方案中,所述蛋白质病为帕金森氏症。

[0301] 在一个实施方案中,所述蛋白质病为tau蛋白质病。tau蛋白质病为神经退化性疾病,其特征为tau积累。tau蛋白质病的实施例包括,例如阿尔茨海默氏病、进行性核上神经麻痹症、拳击员痴呆、帕金森氏症、17号染色体相关的帕金森氏症、Lytico-Bodig病、缠结为主型痴呆、嗜银颗粒病、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤、亚急性硬化性广泛性脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、脂褐质贮积症、路易氏体痴呆、皮克氏症、皮质基底核退化症、额颞叶痴呆、额颞叶退化症及亨廷顿舞蹈症。在一个实施方案中,所述蛋白质病为共核蛋白质病。共核蛋白质病的实施例包括,例如帕金森氏症、多发性系统萎缩症和路易氏体痴呆。某些归类为共核蛋白质病的疾病还可能具有tau蛋白积累,且某些归类为tau蛋白质病的疾病还可能具有 α -共核蛋白积累。因此,在一个实施方案中,所述蛋白质病的特征为 α -共核蛋白和tau蛋白积累。

[0302] 文中所公开的方法可用于治疗患有蛋白质病的受试者(例如哺乳动物,如人类)。在特定的实施方案中,所述蛋白质病涉及蛋白聚集物。蛋白“聚集”指其中错误折叠的蛋白聚集在胞内或胞外的生物现象。这些蛋白聚集物可能为有毒的。在特定的实施方案中,所述蛋白聚集物选自下组:泛素、tau和 α -共核蛋白组。

[0303] 泛素为小蛋白,其几乎在所有的真核生物的组织中都可发现。其为76个氨基酸的蛋白,可与基质蛋白连接。添加泛素可使蛋白降解;调节转录、翻译和定位;或调节蛋白活性/相互作用。Tau蛋白用于稳定微管且tau蛋白在不同细胞部位中发现,例如膜中,可溶于细胞质中,及不溶于细胞质中。其在中枢神经系统的神经元、星状细胞和少突胶质细胞中含量丰富。蛋白的过度磷酸化(tau包含物“pTau”)可能使得成对的螺旋细丝和直的细丝自组装性纠缠,其为参与阿尔茨海默氏病和其他tau蛋白质病的病因。在阿尔茨海默氏病的成对螺旋细丝中,所有六种tau同型通常以过度磷酸化的状态存在,已有报告提出富含特定tau同型的聚集物沉积。当错误折叠时,该非常易溶的蛋白可形成极不可溶的聚集物而造成许

多神经退化性疾病。 α -共核蛋白在人类中为由SNCA基因所编码的蛋白。 α -共核蛋白可在不同的细胞部位中发现例如膜中,可溶于细胞质中,及不溶于细胞质中。该蛋白主要在神经组织中发现且主要表达在新皮质、海马回、黑质、视丘和小脑。除了神经元外,该蛋白还可在神经胶质细胞和黑色素细胞中发现。在病理状态下 α -共核蛋白可聚集形成不可溶的原纤维,其在某些情况下其特征为路易氏体。

[0304] 本发明还提供降低、逆转或预防蛋白质聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法。该方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的奎宁化合物。在相关的方面,本发明提供如本文所述的奎宁化合物供用于降低、逆转或预防蛋白质聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法中。在其他相关方面,本发明提供如文中所述的奎宁化合物制造用于降低、逆转或预防蛋白质聚集物积累在经诊断患有蛋白质病或处于发生蛋白质病风险的受试者组织的方法中使用的药物的用途。

[0305] 在一个实施方案中,该蛋白聚集物包括泛素、tau蛋白和/或 α -共核蛋白,例如tau蛋白和/或 α -共核蛋白。在另一个实施方案中,该蛋白聚集物包括tau蛋白或 α -共核蛋白。在一个实施方案中,该蛋白聚集物包括tau蛋白聚集物和 α -共核蛋白聚集物。在一个实施方案中,该受试者在该组织中不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。在一个实施方案中,该蛋白聚集物为tau蛋白聚集物且该受试者在该组织中不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。在特定的实施方案中,该蛋白聚集物为 α -共核蛋白的聚集物且蛋白质病为共核蛋白质病。在另一个实施方案中,该蛋白聚集物为tau蛋白其该蛋白质病为tau蛋白质病,例如帕金森氏症。

[0306] 在一个实施方案中,所述组织为受试者的中枢神经系统的神经元,例如黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。在另一个实施方案中,所述受试者在其中枢神经系统(CNS),例如黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中不具有包括 α -共核蛋白的蛋白聚集物。在另一实施方案中,tau蛋白质病为帕金森氏症,其特征为在该受试者的中枢神经系统中,例如在该受试者的黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元的蛋白聚集物中有tau蛋白存在,但无 α -共核蛋白。

[0307] 在特定的实施方案中,文中所描述的方法有效降低 α -共核蛋白的比分数。在一个实施方案中,细胞质不可溶的 α -共核蛋白为降低的。在另一个实施方案中,膜-结合的 α -共核蛋白为降低的。在另一实施方案中,胞外 α -共核蛋白为降低的。在实施方案中,聚集的 α -共核蛋白降低至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%或约100%。在一个实施方案中,聚集的 α -共核蛋白降低至与不具有特征为 α -共核蛋白增加的蛋白质病的受试者(例如哺乳动物,如人类)无明显不同的水平。

[0308] 如文中所述的奎宁化合物施用至受试者可改变该受试者CNS内,例如脑中皮质组织内的 α -共核蛋白的加工和定位。在一个实施方案中,文中所述的方法,膜-结合的 α -共核蛋白和/或不溶性胞质 α -共核蛋白的水平为降低的。在特定的实施方案中,膜-结合的 α -共核蛋白和/或不溶性胞质 α -共核蛋白的水平为降低的,但可溶性细胞质 α -共核蛋白则无降低(例如无显著改变)。在特定的实施方案中,该受试者为经诊断具有共核蛋白质病,或诊断

为处于发生共核蛋白质病风险的人类受试者,特别是帕金森氏症或路易氏体痴呆。

[0309] 在特定的实施方案中,文中所描述的方法有效降低tau蛋白的比分数。在一个实施方案中,细胞质不可溶的tau为降低的。在另一个实施方案中,膜-结合的tau为降低的。在另一实施方案中,胞外tau为降低的。在实施方案中,聚集的tau降低至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约60%,至少约65%,至少约70%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%或约100%。在一个实施方案中,聚集的tau降低至与不具有特征为tau增加的蛋白质病的受试者(例如哺乳动物,如人类)无明显不同的水平。

[0310] 蛋白质病,特别是出现在中枢神经系统时,可能造成神经功能,例如认知功能、自主功能和/或运动功能的障碍。施用如文中所述的奎宁化合物可改善患者的神经功能,例如于患者中抑制因蛋白质病所导致的认知障碍。因此,在本发明方法的特定的实施方案中,如文中所述的奎宁化合物施用至具有神经(例如神经系统)功能的患者。在特定的实施方案中,奎宁化合物的施用是在患者已诊断出患有神经(例如神经系统)功能障碍后开始。认知功能障碍的诊断是在医师的常规技术内。认知测验已为本领域所知并包括例如检测认知障碍的简短智力检测水平表(AMTS)、简易智能状态测验(MMSE)、老年人认知功能减退知情者问卷(IQCODE)及一般医师的认知功能评估水平表。这些检测可评估,例如记忆、推理技巧、解决问题技巧、作决定技巧、注意力的持续强度和语言技巧的障碍。还有影像方法可供诊断认知减退。例如,单光子发射计算机断层扫描摄影术(SPECT)的神经影像模态及正子放射断层摄影(PET)可用于评估认知功能障碍。在某些方面,神经功能的改善通过评估患者的认知功能来测量。认知缺损,例如与轻度认知障碍有关,还可通过监测不同的认知范畴来评估。认知范畴包括,例如注意力和集中力、执行功能、记忆、语言、空间建构技巧、概念思维、计算和定位。其他与蛋白质病有关的障碍的诊断还在医师的常规技术中。例如帕金森氏症诊断的临床条件涉及评估运动和/或自主功能障碍,例如行动缓慢(运动徐缓)加上僵直、静态颤抖或姿势不稳定。对多巴胺的反应性(症状治疗)及基底神经节中多巴胺活性降低还能帮助诊断帕金森氏症。

[0311] 有关预防认知减退,例如记忆丧失的方法,使用碳-11匹兹堡化合物B作为放射追踪剂的PET摄影(PIB-PET)已有效的用于各种蛋白质病的预测诊断。例如研究已发现PIB-PET对于预测患有轻微认知障碍且在二年内可能发展阿尔茨海默氏病的患者有86%准确性。在另一个研究中,使用PIB或另外的放射追踪剂碳-11 二氢四苯那(DTBZ),对于四分的以上患有轻微认知障碍或轻微痴呆的患者产生更准确的诊断

[0312] 如文中所述的方法可于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转神经功能丧失。因此,本发明提供于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转神经功能丧失的方法。所述方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的奎宁化合物。在相关方面,本发明是提供如文中所述的奎宁化合物用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转神经功能丧失的方法中的用途。在另外相关方面,本发明提供如文中所述的奎宁化合物制造用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转神经功能丧失的方法中使用的药物的用途。神经功能丧失可包括认知功能、自主功能和/或运动功能丧失。

[0313] 如文中所述的方法可预防、降低或逆转痴呆进程。因此,本发明提供于经诊断患有

或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转痴呆进程的方法。该方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的奎宁化合物。在相关方面,本发明提供如文中所述的奎宁化合物用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转痴呆进程的方法中的用途。在另外相关方面,本发明提供如文中所述的奎宁化合物制造用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转痴呆进程的方法中使用的药物的用途。神经功能丧失包括认知功能、自主功能和/或运动功能丧失。可预防、降低或逆转的痴呆症状包括早期痴呆症状,例如对难以记住最近谈话、名字或事件,和/或漠然和忧郁,以及晚期痴呆症状,例如沟通障碍、判断力差、迷失方向、困惑、行为改变,和/或说话、吞咽和/或走路困难。

[0314] 如文中所述的方法还可用于预防或治疗认知障碍,例如轻微认知障碍。轻微认知障碍为介于正常老化的预期认知减损和更严重的痴呆之间的中间阶段。因此,本发明提供于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转认知障碍的方法。该方法包括施用该受试者有效量的如本文所述的奎宁化合物。在相关方面,本发明是提供如文中所述的奎宁化合物用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转认知障碍的方法中的用途。在其他相关方面,本发明是提供如文中所述的奎宁化合物制造用于经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者中预防、降低或逆转认知障碍(例如轻微认知障碍)的方法中使用的药物的用途。

[0315] 如文中所述的方法可预防、降低或逆转认知功能、自主功能和/或运动功能丧失。在一个实施方案中,神经功能丧失包括认知功能丧失。在特定的实施方案中,该方法预防、降低或逆转该受试者中认知范畴僵化,例如该方法是预防、降低或逆转注意力和集中力、执行功能、记忆(例如工作记忆)、语言、视觉空间建构技巧、概念思维、计算、定位、决断力、解决问题能力等的僵化。在一个实施方案中,神经功能丧失包括自主功能丧失。在特定的实施方案中,该方法预防、降低或逆转体位性低血压、便秘、吞咽困难、恶心、唾液分泌过多、多汗症、泌尿功能障碍、性功能障碍等。在一个实施方案中,神经功能丧失包括运动功能丧失。在特定的实施方案中,该方法预防、降低或逆转帕金森氏综合症。帕金森氏综合症为可能造成类帕金森症状的各种潜在病理的临床定义;这些病理由许多病症所造成,包括帕金森氏症。可通过文中所述的方法预防、降低或逆转的帕金森氏综合症的症状包括,例如运动功能障碍,例如颤动、运动徐缓、僵化、姿势不稳定、平衡减弱等。

[0316] 在一个实施方案中,所述受试者在其中枢神经系统中,例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元中,不具有包括 α -共核蛋白的蛋白质聚集物。在一个实施方案中,所述蛋白质病为帕金森氏症,其特征为在该受试者中枢神经系统中,例如在黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元的蛋白聚集物中有tau蛋白存在,但无 α -共核蛋白。

[0317] 本发明的方法对于经诊断已患有蛋白质病但尚未经历与此疾病状态有关的典型症状,例如认知障碍的迹象的受试者可能为有利的。本发明的方法对于因,例如该受试者中的突变或该受试者已知造成蛋白质病的家族谱系而处于发生蛋白质病风险的受试者,可能为有利。在一个实施方案中,文中所述的方法,所述受试者经诊断处于发生蛋白质病风险,且该方法预防或延缓该受试者中蛋白质病的发作和/或发展。

[0318] 例如,葡萄糖脑苷脂酶1基因(GBA1),其可能造成溶酶体贮积症-高雪氏症

(Gaucher), 已知其与发生特定蛋白质病的风险增加有关。GBA1的突变已为本领域所知并包括, 例如L444P、D409H、D409V、E235A和E340A的突变。因此, 在一个实施方案中, 通过本发明方法所治疗的受试者具有一项或多项GBA1的突变。在一个实施方案中, 该受试者是患有溶酶体贮积症, 例如高雪氏症、法布瑞氏症 (Fabry)、GM1-神经节苷脂沉积病、GM2激活因子缺陷、戴萨克斯症 (Tay-Sachs) 或桑德霍夫病 (Sandhoff)。在一个实施方案中, 该受试者患有高雪氏症。在可替换的实施方案中, 通过本发明方法所治疗的受试者不具有溶酶体贮积症, 例如高雪氏症、法布瑞氏症 (Fabry)、GM1-神经节苷脂沉积病、GM2激活因子缺陷、戴萨克斯症 (Tay-Sachs) 或桑德霍夫病 (Sandhoff)。在一个实施方案中, 该受试者未患有高雪氏症。在相关的实施方案中, 该受试者具有一项或多项GBA1的突变但不具有溶酶体贮积症 (例如高雪氏症)。例如该受试者可能为GBA1突变的杂合子携带者。在另一个实施方案中, 该受试者不具有有害的GBA1突变, 例如基因实质上正常运作, 其中该基因是编码与野生型基因所编码的蛋白基本具有相同结构、活性和/或组织水平和分布的蛋白。野生型GBA1序列已为本领域所知并包括GenBank登录号NM_000157.3 (mRNA)。在一个实施方案中, 该受试者不具有GBA1的D409V突变。

[0319] 药物组合物

[0320] 本文还提供包括至少一种如文中所述的奎宁化合物和至少一种药物上可接受赋形剂的药物组合物, 例如用于文中所公开的方法中。药物上可接受赋形剂可为任何本领域本领域中已知的赋形剂, 包括描述于, 例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R.Gennaro edit.1985) 中的赋形剂。当前所公开的化合物的药物组合物可通过本领域已知的常规方法来制备, 包括例如, 将至少一种当之前所公开的化合物与药物上可接受赋形剂混合。

[0321] 因此, 一方面, 本发明提供包括如文中所述的奎宁化合物及药物上可接受赋形剂的药物剂型, 其中该剂型是经配制, 当施用 (例如当口服施用) 提供一定量的化合物, 其足以预防、降低或逆转蛋白质聚集物积累在经诊断患有或处于发生蛋白质病风险的受试者 (例如人类受试者) 组织中。该受试者的组织可为黑质、大脑皮质、海马回、额叶和/或颞叶的神经元。

[0322] 在一个实施方案中, 该剂型经配制以提供一定量的所述奎宁化合物, 其足以预防、降低或逆转含tau蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生帕金森氏症风险的受试者的组织中。在另一个实施方案中, 该剂型经配制以提供一定量的所述奎宁化合物, 其足以预防、降低或逆转含 α -共核蛋白的聚集物积累在经诊断患有或处于发生帕金森氏症、路易氏体痴呆或阿尔茨海默氏病, 例如路易氏体痴呆风险的受试者的组织中。

[0323] 本发明的药物组合物或剂型可包括作用剂和另外的载剂, 例如惰性或活性的化合物或组合物, 例如可检测作用剂、标记物、辅助剂、稀释剂、粘合剂、稳定剂、缓冲剂、盐类、亲脂性溶剂、防腐剂、佐剂等。载剂还包括药物赋形剂和添加剂, 例如蛋白质、肽、氨基酸、脂质和碳水化合物 (例如糖类, 包括单糖、双糖、三糖、四糖和寡糖; 衍生的糖类, 例如醛糖醇、醛糖酸, 酯化糖类等; 及多糖类或糖聚合物), 其可单独或组合存在, 包括单独或1至99.99%重量比或体积比的组合。示例的蛋白质赋形剂包括血清白蛋白, 例如人类血清白蛋白 (HSA)、重组的人类白蛋白 (rHA)、明胶、酪蛋白等。还具有缓冲能力作用的代表性氨基酸/抗体组份包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、麸氨酸、天门冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨

酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜等。碳水化合物赋形剂希望也在本发明的范围内,其实例包括但不限于单糖例如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、核糖等;双糖,例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖等;多糖类,例如棉子糖、松三糖、麦芽糊精、葡聚糖、淀粉等;及醛糖醇,例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、山梨糖醇(葡萄糖醇)和肌醇。

[0324] 可使用的载剂包括缓冲剂或pH调节剂;典型地,缓冲剂为从有机酸或碱所制备的盐。代表性的缓冲剂包括有机盐类,例如柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或酞酸的盐类;Tris、胺丁三醇(tromethamine)盐酸盐或磷酸盐缓冲剂。另外的载剂包括聚合性赋形剂/添加剂,例如聚乙烯吡咯酮、ficolls(聚合糖)、葡聚糖酸盐(例如环状糊精,例如2-羟丙基1- β -环状糊精)、聚乙二醇、调味剂、抗微生物剂、甜味剂、抗静电剂、表面活性剂(例如聚山梨醇酯,如“TWEEN 20”和“TWEEN 80”)、脂质(例如磷脂质、脂肪酸)、类固醇(例如胆固醇)及螯合剂(例如EDTA)。

[0325] 本文还提供药物组合物,和包括该组合物的试剂盒,其含有至少一种如文中所述的奎宁化合物及至少一种另外的药物活性剂。这些药物组合物和试剂盒可经调整而得以同时、先后和/或分开施用所述奎宁化合物和另外的活性剂。例如,此奎宁化合物和另外的活性剂可配制成分开的剂型,例如分开的片剂、胶囊、冻干物或液体,或其可配制于相同的剂型中,例如相同的片剂、胶囊、冻干物或液体中。当所述奎宁化合物和另外的活性剂配制于相同的剂型中时,奎宁化合物和另外的活性剂可基本上混合于片剂的片心内,或其可基本上存在此剂型的离散区中,例如相同片剂的不同层。在一个实施方案中,此药物剂型包括另一种能治疗或预防蛋白质病,例如文中所述的蛋白质病的作用剂。

[0326] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包括:(i)如文中所述的奎宁化合物;(ii)另一种活性剂;及(iii)药物上可接受赋形剂。在一个实施方案中,该另外的活性剂为能治疗或预防蛋白质病,例如文中所述的蛋白质病的作用剂。在一个实施方案中,该另外的作用剂,当口服施用患者时,能治疗或预防蛋白质病。

[0327] 能治疗蛋白质病,例如文帕金森氏症的另外的作用剂的实例包括,例如多巴胺前体(例如L-DOPA)、多巴胺激动剂(例如溴隐亭(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)或阿扑吗啡(apomorphine))、MAO-B抑制剂(例如雷沙吉兰(rasagiline)和司来吉兰(selegiline))、抗胆碱剂(例如邻甲苯海拉明(orphenadrine)、丙环定(procyclidine)或苯海索(trihexyphenidyl))、 β -葡萄糖脑苷脂酶活性促进剂(例如安溴素(ambroxol)和阿戈司他(afegostat))及金刚烷胺(amantadine)。能治疗阿尔茨海默氏病的作用剂的实施例包括,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如他克林(tacrine)、利凡斯的明(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)、多奈哌齐(donepezil)和美金刚(memantine)。

[0328] 在一个实施方案中,所述另外的活性剂为分子伴侣(chaperone)。在一个实施方案中,该分子伴侣能恢复或促进至少部份野生型功能和/或蛋白活性(其在蛋白质病中为异常的);促进形成稳定的蛋白质的分子形态;引发蛋白从ER运输至另外的细胞位置,例如本来的细胞位置,以此预防ER-有关的蛋白降解;和/或预防错误折叠的蛋白聚集。在相关的实施方案中,该分子伴侣恢复或促进至少部份野生型功能和/或蛋白活性。在其他的实施方案中,该分子伴侣增加细胞的残余活性(例如来自患有蛋白质病、共核蛋白质病、tau蛋白质病

等哺乳动物的细胞)。

[0329] 另外的活性剂可,例如含有可检测基团。可检测基团已为本领域所熟知并可通过分光镜、光化学、生物化学、免疫化学、物理或化学方法来检测。示例的基团包括(但不限于)酶、荧光分子、颗粒标记、电子密集试剂、放射性标记、生物素、地高辛(digoxigenin)或半抗原(hapten)或可检测到的蛋白。另外的活性剂可,例如含有不为此试剂正常部份的另外的化学和/或生物基团。这些衍生的基团可改善作用剂的递送、溶解度、生物半衰期、吸收等。所述基团还可降低或消除任何该作用剂可能的副作用等。这些基团的概述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences (20th ed., Mack Publishing Co. 2000) (还参见Pathan等(2009) Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 3:71-89)。所述作用剂可共价或非共价连接基团。在实施方案中,概作用剂共价连接所述基团。在相关的实施方案中,所述基团的共价键连为多核苷酸/多肽的N端。在相关的实施方案中,所述基团的共价键连为多核苷酸/多肽的C端。

[0330] 可与文中所述的方法组合的蛋白质病的另外疗法包括心理社会介入、行为介入、怀旧疗法、确认疗法、支持性心理治疗、感觉整合、认知再训练、复康、语言治疗等。其他的介入包括手术、复康和饮食管理。

[0331] 当前所公开的奎宁化合物及药物组合物可用于动物或人类。因此,当前所公开的化合物可配制成药物组合物用于口服、颊内、非肠胃(例如静脉内、肌肉内或皮下)、局部、直肠或鼻内施用或适当时以吸入或吹入的形式施用。在特定的实施方案中,所述奎宁化合物或药物组合物经配制用于全身性施用,例如经由非肠胃途径。在一个实施方案中,所述奎宁化合物或药物组合物经配制用于口服施用,例如固体形式。这些施用模式和制备适当药物组合物的方法已有描述,例如Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care (1st ed., American Society of Health-System Pharmacists 2007)。

[0332] 药物组合物可使用,例如不同比例的羟基丙基甲基纤维素以提供合意的释放概貌,其他聚合物基质、脂质体和/或微球配制,进而提供其中活性成份缓慢、延长或控制的释放。药物组合物还可任选含有遮光剂并可为仅释放此活性成份的组分,或优选地在胃肠道的特定部份,任选以延迟的方式,例如通过使用肠膜衣。包埋组合物的实施例包括聚合物物质和蜡。活性成份还可为微胶囊形式,适当时,具有或多种本领域熟知的药物上可接受载剂、赋形剂或稀释剂(参见,例如Remington's)。根据本领域的一般技术者所熟知的方法,当前所公开的化合物可经配制用于持续递送。这些配制物的实例可参见美国专利3,119,742; 3,492,397; 3,538,214; 4,060,598; 和4,173,626。

[0333] 在口服施用的固体剂型中(例如胶囊、片剂、片剂、糖衣錠、粉末、颗粒等),活性成份与一种或多种药物上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或任何下列物质:(1) 填充剂或增水平剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、微晶纤维素、磷酸钙和/或硅酸;(2) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、明胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯酮、羟丙基甲基纤维素、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3) 保湿剂,例如甘油;(4) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、甘醇酸淀粉钠、马铃薯或树薯淀粉、海藻酸、特定的硅酸盐和碳酸钠;(5) 溶液阻滞剂,例如石蜡;(6) 吸收加速剂,例如四级铵化合物;(7) 润湿剂,例如月桂基磷酸钠、乙酰醇和甘油单硬脂酸酯;(8) 吸附剂,例如高岭土和膨润土;(9) 润滑剂,例如硅氧、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10) 调色剂。在胶囊、片剂和丸

剂的情况下,药物组合物还可包括缓冲剂。类似形式的固体组合物还可使用软式和硬式-填充明胶胶囊的填充剂,及赋形剂例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等来制备。

[0334] 片剂可通过压制或模铸来制造,任选带有一种或多种附属成份。压制片剂可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如甘醇酸淀粉钠或交链羧甲基纤维素钠)、表面活性剂和/或分散剂来制备。模铸片剂可通过以适合的机器将湿化的粉末活性成份与惰性液体稀释剂的混合物造模来制造。这些片剂和其他固体剂型,例如糖衣锭、胶囊、片剂和颗粒,可任选刻痕或以膜衣和外壳,例如肠衣和本领域本领域中熟知的其他膜衣来制备。

[0335] 在实施方案中,药物组合物以液体形式口服施用。用于活性成份口服施用的液体剂型包括药物上可接受乳液、微乳液、悬浮液、糖浆和酏剂。口服施用的液体制备物可制备成干燥产物用于在使用前以水或适合的媒剂重建。除了活性成份外,液体剂型可含有本领域本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、稳定剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂外,液体药物组合物可包括辅助剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、色剂、香料和防腐剂等。悬浮液,除了活性成份外可含有悬浮剂,例如(但不限于)乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酐酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄耆胶及其混合物。适合的液体制备物可通过常规的方法以药物上可接受的添加剂来制备,例如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用油脂);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性媒剂(例如杏仁油、油性酯类或乙醇);和/或防腐剂(例如对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。活性成份还可以药团、冲剂或帖剂来施用。

[0336] 就颊内施用,组合物可采以常规方法配制的片剂或含片的形式。

[0337] 在实施方案中,药物组合物以非口服的方式施用,例如以局部涂覆、经皮涂覆、注射等。在相关的实施方案中,药物组合物是通过注射、输注或植入(例如静脉内、肌肉内、动脉内、皮下等)以非肠胃施用。

[0338] 当前所公开的化合物可经配制通过注射用于非肠胃施用,包括使用常规的导管技术或输注。注射用的配制物可以单位剂型呈现,例如以安瓶或以多剂量容器,带有添加的防腐剂。组合物可采如悬浮液、溶液或油性或水性媒剂的乳液的形式,且可含有配制剂,例如本领域的技术人员所知道的悬浮剂、稳定剂和/或分粉末。可替换地,活性成份可为粉末形式用于在使用前以适合的媒剂例如无菌无热源的水重建。

[0339] 药物组合物可直接施用至中枢神经系统。因此,在特定的实施方案中,组合物直接施用至中枢神经系统以避免血脑屏障。在某些实施方案中,组合物可经由直接脊椎注射来施用。在实施方案中,组合物通过脊椎内注射来施用。在某些实施方案中,组合物通过侧脑室内注射来施用。在实施方案中,组合物施用至大脑侧室。在实施方案中,组合物施用至二个大脑侧室。在另一个实施方案中,组合物经由海马内注射来施用。组合物可以一次注射或多次注射来施用。在其他的实施方案中,组合物施用至一个以上的位置(例如中枢神经系统中的二个位置)。

[0340] 药物组合物可为无菌注射液形式。药物组合物可通过下述杀菌:例如经由细菌截留过滤器过滤,或通过使用前立即溶于无菌水或某些其他无菌可注射媒剂的无菌固体组

合物形式中并入杀菌剂。对于制备这些组合物,将活性成份溶于或悬浮于非肠胃可接受的液体媒剂中。示例的媒剂和溶剂包括(但不限于)水、通过加入适量的盐酸、氢氧化钠或适合的缓冲剂调整适合pH的水、1,3-丁二醇、林格氏液和等张氯化钠溶液。此药物组合物还可含有或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯。为改善溶解度,可加入助溶剂或增溶剂,或溶剂可含10-60%w/w的丙二醇或类似物。

[0341] 此药物组合物可含有一或多种药物上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液或无菌粉末,其可在使用前重建成无菌可注射溶液或分散液。这些药物组合物可含有抗氧化剂;缓冲剂;抑菌剂;可帮助配制物与希望接受者的血液等张的溶质;悬浮剂;增稠剂;防腐剂等。

[0342] 可用于本发明药物组合物中的适合的水性和非水性载剂包括水、乙醇、多醇类(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合的混合物、植物油,例如橄榄油和可注射有机酯类,例如油酸乙酯。例如,可通过使用涂膜物质,例如卵磷脂,对于分散液的情况通过维持所需的颗粒大小,及通过使用表面活性剂,保持适当的流动性。在某些实施方案中,为了延长活性成份的效果,希望延缓化合物从皮下或肌肉内的吸收。其可通过使用水溶性差的晶体或非晶物质的液体悬浮液来达成。活性成份的吸收率则依照其溶解率而定,其转而可依照晶体大小和晶型而定。可替换地,延长非肠胃施用的活性成份的吸收通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来达成。此外,延长注射药物形式的吸收可通过将延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶包含在内来进行。

[0343] 控制释放的非肠胃组合物可为水性悬浮液、微球体、微胶囊、磁性微球体、油溶液、油悬浮液、乳液的形式,或此活性成份可并入生物相容的载剂、脂质体、纳米颗粒、植入或输注装置。用于制备微球体和/或微胶囊的物质包括(但不限于)生物可降解的/可生物侵蚀的聚合物,例如聚乳糖(polyglactin)、聚-(异丁基氰基丙烯酸酯)、聚(2-羟基乙基-L-谷氨酰胺)及聚(乳酸)。当配制控制释放的非肠胃配制物时,可使用的生物兼容载剂包括碳水化合物例如葡聚糖,蛋白例如白蛋白、脂蛋白或抗体。用于植入物的物质可为非生物降解性的,例如聚二甲基硅氧烷,或生物可降解的例如聚(己内酯)、聚(乳酸)、聚(甘醇酸)或聚(原酸酯)。

[0344] 就局部施用,当前所公开的化合物可配制成软膏或乳霜。当前所公开的化合物还可配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠,例如含有常规栓剂基底如可可脂或其他甘油酯。

[0345] 对于鼻内施用或以吸入施用,当前所公开的化合物可方便地以溶液或悬浮液的形式由患者挤压或抽吸泵喷雾容器,或为加压容器或雾化器的气雾喷雾呈现,及使用适合的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体来递送。对于加压气雾的情况,该剂型可通过提供递送测定量的阀来测量。加压容器或雾化器可含有当前所公开的化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器中的胶囊和卡匣(例如以明胶所制)可经配制含有当前所公开的化合物和适合的粉末基底例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0346] 一般而言,文中所述的作用剂和组合物以有效量或足以治疗或预防受试者中的蛋白质病的量来施用。典型地,该剂量可在以例如年龄、机体状况、体重、性别、饮食、施用时间和其他临床因素为基础的范围范围内调整。决定有效量完全在本领域的技术人员的能力范围

内。

[0347] 对于平均成人治疗或预防蛋白质病的口服、非肠胃或颊内施用,如文中所述的奎宁化合物的建议剂量为约0.1mg至约2000mg。在一些实施方案中,建议剂量为每单位剂量约0.2mg至约1000mg的活性成份。不论建议剂量的水平为何,化合物的施用可,例如每天进行1至4次。在一个实施方案中,口服施用的剂量为约0.5至约2000mg,例如约1至约750mg。在一个实施方案中,直接施用中枢神经系统的剂量为约1 μ g至约1mg,例如约5 μ g至约0.5mg,或约10 μ g至约0.1mg。治疗或预防上述所指症状的气雾配制物在平均成人中可经安排,使得气雾容器的各计量剂量或“喷出水平”含有1mg至约10g,例如约2mg至约1g的当前所公开的化合物。施用可每天数次,例如2、3、4或8次,每次给予例如1、2或3个剂量。

[0348] 在其他方面,本发明提供文中所述的剂型或药物组合物用于治疗,例如用于文中所述的方法中的用途。

[0349] 本文已大概描述,提供下列非限定实施例来进一步说明本发明。

实施例

[0350] 化学合成的通用流程

[0351] 通用流程A:以三光气(triphosgene)形成氨基甲酸酯

[0352] 于胺盐酸盐(1当量)和三乙胺(3-4当量)的THF悬浮液中(浓度 $\sim$ 0.2M)于室温加入三光气(0.35当量)。将反应混合物搅拌10min并加入小量的乙醚(1-2mL)。将三乙基铵盐滤出,得到澄清的异氰酸酯的THF/醚溶液。

[0353] 于醇(1.5当量)的THF(浓度 $\sim$ 0.2M)溶液于室温加入NaH[60%,油](1.5当量)。将反应混合物搅拌15min并逐滴加入上述溶液(异氰酸酯的THF/醚溶液)。以标准后续处理,以盐水中止反应。以EtOAc萃取溶液并将有机层以Na₂SO₄干燥,过滤及浓缩。于combiflash上纯化粗产物(SiO₂滤心,CHCl₃和2N NH₃的MeOH溶液),得到对应的氨基甲酸酯。

[0354] 通用流程B:以有机铈烷化

[0355] 将CeCl₃(4当量)的THF悬浮液(浓度 $\sim$ 0.2M)于室温搅拌1h。将悬浮液冷却至-78 $^{\circ}$ C并逐滴加入MeLi/己醚[1.6M](4当量)。历时1h的时间让有机铈络合物形成并逐滴加入脒(1当量)的THF溶液(浓度2.0M)。将反应混合物升温至室温并搅拌18h。将溶液冷却至0 $^{\circ}$ C并以水($\sim$ 1mL)中止反应,接着加入50%氢氧化铵水溶液($\sim$ 3mL)直到沉淀形成并沉静在烧瓶底部。将混合物经由硅藻土垫过滤并浓缩。以HCl/二噁烷[4.0M]溶液处理粗产物。将芳基丙-2-胺盐酸盐以乙醚捣碎并直接用于下个步骤。可替换地,将粗的游离碱胺于combiflash上纯化(SiO₂滤心,CHCl₃和2N NH₃的MeOH溶液),得到对应的芳丙基胺。

[0356] 通用流程C:铃木偶合(Suzuki coupling)

[0357] 于芳基卤化物(1当量)溶于DME/水[4:1]混合物的溶液中(浓度 $\sim$ 0.2M)加入硼酸(2当量)、钯催化剂(0.1-0.25当量)和碳酸钠(2当量)。将反应混合物以150 $^{\circ}$ C微波25min。经由硅藻土塞过滤及浓缩后,于combiflash上纯化粗产物(SiO₂滤心,CHCl₃和2N NH₃的MeOH溶液),得到对应的偶合加合物。

[0358] 可替换地:于芳基卤化物(1当量)溶于甲苯/水[20:1]混合物的溶液中(浓度 $\sim$ 0.2M)加入硼酸(1.3-2.5当量)、钯催化剂(0.05-0.15当量)、三环己基膦(0.15-0.45当量)和磷酸钾(5当量)。将反应混合物以150 $^{\circ}$ C微波25min。经由硅藻土塞过滤及浓缩后,于

combiflash上纯化粗产物(SiO₂滤心,CHCl₃and 2N NH₃in MeOH),得到对应的偶合加合物。

[0359] 通用流程D:环丙烷化

[0360] 于-70℃搅拌的芳基腈(1当量)和Ti(Oi-Pr)₄(1.7当量)的混合物中,逐滴加入EtMgBr[3.0M的乙醚溶液](1.1当量)。让反应混合物升温至25℃并搅拌1h。于上述混合物中于25℃逐滴加入BF₃·Et₂O(3当量)。添加后,将混合物另再搅拌2h,及然后以HCl水溶液[2M]中止反应。然后将生成的溶液通过加入NaOH水溶液[2M]碱化。以乙醚萃取有机物质。将有机层组合,以Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。以硅胶管柱层析纯化粗物质(以石油醚/EtOAc:10/1至1/1溶离),得到对应的1-芳基-环丙胺。

[0361] 通用流程E:使用铃木条件的二芳基偶合

[0362] 于经搅拌的芳基卤化物组份(1当量)溶于5:1(v/v)二噁烷/水(~0.15M)或5:1(v/v)N,N-二甲基甲酰胺(~0.15M)的溶液中,加入芳基碳酸酯或芳基硼酸组份(1-1.5当量)、碳酸钠(2-3当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.05当量)。将混合物加热(90℃)至隔夜及然后经由硅藻土塞过滤。以乙酸乙酯冲洗硅藻土并将组合的滤液以盐水清洗,干燥(Na₂SO₄)及浓缩。以快速层析于硅胶上纯化残余物。

[0363] 通用流程F:使用经由混合的酸酐/柯提斯重排(Curtius Rearrangement)路径所产生的异氰酸酯形成氨基甲酸酯

[0364] 于经搅拌的羧酸组份(1当量)的四氢呋喃溶液中(~0.1M)加入三乙胺(2当量)。将反应冷却(0℃)并以氯甲酸异丁基酯(1.5当量)处理。于0℃下1小时后,加入迭氮钠(2当量)的水溶液(~1M)并让反应升温至室温。搅拌至隔夜后,将反应以水稀释并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液以碳酸氢钠水溶液和盐水清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将粗的酰基迭氮化物经由与甲苯共蒸发进一步干燥及然后以甲苯(~0.1M)处理。将经搅拌的溶液回流2-2.5小时,冷却并以醇组份(1.25-2当量)处理。将反应加热回流至隔夜且随后浓缩。将残余物以乙酸乙酯或氯仿处理并以碳酸钠(Na₂CO₃)水溶液清洗及浓缩。以快速层析于硅胶上使用氯仿/甲醇(极性较低的氨基甲酸酯)或氯仿/甲醇/氨(极性较高的氨基甲酸酯)溶剂梯度纯化粗产物。

[0365] 实施例1:1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[2-(4'-氟联苯-3-基)丙-2-基]氨基甲酸酯(化合物1)

[0366] 使用通用流程C、1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]氨基甲酸酯(600mg,1.63mmol)、4-氟苯基硼酸(457mg,3.27mmol)及乙酸钯(II),得到标题化合物为白色固体(373mg;60%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56(s,1H),7.52(dd,J=5.4,8.4Hz,2H),7.42-7.38(m,3H),7.12(m,2H),5.18(s,1H),4.62(s,1H),2.66(m,6H),1.72(s,6H),2.01-0.83(m,5H)ppm。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ125.0,124.0,123.8,116.0,116.0,71.3,55.9,55.5,47.6,46.7,29.6,25.6,24.8,19.8ppm.纯度:98.0%UPLCMS(210nm);保留时间0.95min;(M+1)382.9。C₂₃H₂₇FN₂O₂2.0.37(CHCl₃)的分析理论值:C,65.86;H,6.47;N,6.57。实测值:C,65.85;H,6.69;N,6.49。

[0367] 实施例2:(S)-奎宁-3-基2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物2)

[0368] 于经搅拌的4-氟硫代苯甲酰胺(8.94g,57.6mmol)的乙醇(70mL)溶液中加入4-氯乙酰氧基乙酸乙基酯(7.8mL,58mmol)。将反应加热回流4小时,以添加等份的4-氯乙酰氧基

乙酸乙酯 (1.0mL, 7.4mmol) 处理并再回流3.5小时。然后将反应浓缩并将残余置于乙酸乙酯 (200mL) 和NaHCO₃水溶液 (200mL) 之间分溶。将有机层与水层的反萃取液 (乙酸乙酯, 1x75mL) 组合, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将生成的琥珀色油状物以快速层析使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 乙酸乙酯为低熔点、接近无色的固体 (13.58g, 89%)。

[0369] 于经搅拌的2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 乙酸乙酯 (6.28g, 23.7mmol) 的DMF (50mL) 溶液中加入氢化钠[60%矿物油分散液] (2.84g, 71.0mmol)。将起泡的混合物搅拌15分钟之后以冰浴冷却并加入碘甲烷 (4.4mL, 71mmol)。将反应搅拌至隔夜, 让冷却浴缓慢升至室温。然后将混合物浓缩并将残余物置于乙酸乙酯 (80mL) 和水 (200mL) 之间分溶。将有机层以第二份的水 (1x200mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将生成的琥珀色油状物以快速层析使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯为无色油状物 (4.57g, 66%)。

[0370] 于经搅拌的2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸乙酯 (4.56g, 15.5mmol) 的1:1:1THF/乙醇/水 (45mL) 溶液中加入氢氧化锂单水合物 (2.93g, 69.8mmol)。将反应搅拌至隔夜, 浓缩并再溶解于水中 (175mL)。将溶液以乙醚 (1x100mL) 清洗, 添加1.0N HCl (80mL) 酸化并以乙酸乙酯 (2x70mL) 萃取。将组合的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸为白色固体 (4.04g, 98%)。将此物质用于下个步骤无纯化。

[0371] 于经搅拌及冷却的 (0℃) 2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基)-2-甲基丙酸 (4.02g, 15.2mmol) 的THF (100mL) 溶液中加入三甲胺 (4.2mL, 30mmol) 接着加入氯甲酸异丁酯 (3.0mL, 23mmol)。将反应另再冷拌1小时之后加入迭氮钠 (1.98g, 30.5mmol) 的水溶液 (20mL)。将反应搅拌至隔夜, 让冷却浴缓慢升温至室温。然后将混合物以水 (100mL) 稀释并以乙酸乙酯 (2x60mL) 萃取。将组合的萃取液以NaHCO₃水溶液 (1x150mL) 和盐水 (1x100mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。与甲苯 (2x50mL) 共蒸发后, 将生成的白色固体置于甲苯 (100mL) 中处理并回流4小时。然后加入(S)-3-奎宁醇 (3.87g, 30.4mmol) 并持续回流至隔夜。将反应浓缩并将残余物置于乙酸乙酯 (100mL) 和NaHCO₃水溶液 (150mL) 之间分溶。将有机层以水 (1x150mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将生成的灰白色固体以快速层析使用氯仿/甲醇/氨梯度纯化, 得到标题化合物为白色固体 (4.34g, 73%)。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 3H), 5.55 (br s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.00-2.50 (m, 5H), 2.01-1.26 (m, 11H) ppm. ¹³CNMR (400MHz, CDCl₃) δ 166.4, 165.1, 163.8 (d, J=250.3Hz), 162.9, 155.0, 130.1 (d, J=3.3Hz), 128.4 (d, J=8.5Hz), 115.9 (d, J=22.3Hz), 112.5, 71.2, 55.7, 54.2, 47.5, 46.5, 28.0, 25.5, 24.7, 19.6 ppm. 纯度: 100% UPLCMS (210nm & 254nm); 保留时间 0.83min; (M+1) 390.

[0372] 实施例3: (S)-奎宁-3-基 (2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物3)

[0373] 使用通用流程E及反应给料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯和4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基硼酸, 制备2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯为灰白色固体。于经搅拌的此化合物 (3.01g, 8.78mmol) 的1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (45mL) 溶液中加入氢氧化锂单水合物 (1.47g, 61.4mmol)。将混合物加热回流至隔夜及然后浓缩。将残余物溶于水, 以1N盐酸 (65mL) 处理并以乙酸乙酯萃取。经组合的有机层以盐水清洗, 干

燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸为白色固体(2.75g,100%)。将中间物和(S)-奎宁-3-醇根据通用流程F反应,产生标题化合物为无色玻璃状固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.62-7.29(m,7H),7.01(d, $J=8.9\text{Hz}$,2H),4.47-4.37(m,1H),4.17-4.08(m,2H),3.72-3.62(m,2H),3.32(s,3H),3.09-2.25(m,6H),2.05-1.18(m,11H)ppm。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 157.9,154.5,146.7,137.4,132.5,127.5,125.7,125.2,114.8,70.4,70.0,66.9,58.2,55.4,54.2,46.9,45.9,29.4,25.3,24.2,19.2ppm.纯度:100%,100%(210&254nm)UPLCMS;保留时间:0.87min;(M+H) $^+$ 439.5。

[0374] 实施例4:1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[2-(联苯-3-基)丙-2-基]氨基甲酸酯(化合物)

[0375] 使用通用流程C、1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]氨基甲酸酯(600mg,1.63mmol)、苯基硼酸(398mg,3.27mmol)和乙酸钡(II),得到标题化合物为白色固体(379mg,64%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.61(s,1H),7.56(d, $J=7.4\text{Hz}$,2H),7.50-7.38(m,4H),7.34(m,2H),5.16(s,1H),4.63(s,1H),3.39-2.09(m,6H),1.72(s,6H),2.02-0.73(m,5H)ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 154.8,147.8,141.6,129.0,129.0,128.6,127.5,125.8,125.0,124.0,71.6,71.3,55.9,55.5,47.6,46.8,31.5,30.2,30.0,29.5,25.6,24.8,19.8ppm.纯度:99%UPLCMS(210nm);保留时间0.84min;(M+1) $^+$ 365.0。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ ·0.29(CHCl_3)的分析理论值:C,70.02;H,7.14;N,7.01.实测值:C,70.02;H,7.37;N,6.84。

[0376] 实施例5:(S)-奎宁-3-基2-(联苯-4-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物5)

[0377] 使用通用流程B,将溴苯甲腈(2.00g,11.0mmol)转变成对应的2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.20g,51%)为棕色油状物。

[0378] 使用通用流程A、2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.0g,4.7mmol)和(S)-奎宁-3-醇,得到(S)-奎宁-3-基2-(4-溴苯基)丙-2-基氨基甲酸酯(1.0g,58%)为棕色油状物。

[0379] 使用通用流程C、上述溴化物(200mg,0.540mmol)、苯基硼酸(133mg,1.10mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$,得到标题化合物为白色固体(70mg,35%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.53(m,4H),7.47(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),7.42(t, $J=7.5\text{Hz}$,2H),7.33(t, $J=7.5\text{Hz}$,1H),5.26(br s,1H),4.64(m,1H),3.33-3.15(m,1H),3.10-2.45(m,5H),2.40-1.80(m,2H),1.78-1.58(m,7H),1.55-1.33(m,2H)ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 154.5,146.1,140.8,139.5,128.7,127.2,127.1,127.1,125.2,70.9,55.5,55.1,47.4,46.4,31.1,29.5,25.3,24.5,19.5ppm.纯度:100%LCMS(214nm&254nm);保留时间1.56min;(M+1) $^+$ 365。

[0380] 实施例6:奎宁-3-基1-(联苯-4-基)环丙基氨基甲酸酯(化合物6)

[0381] 使用通用流程D,将溴苯甲腈(3.00g,16.5mmol)转变为对应的1-(4-溴苯基)环丙胺(1.80g,51%)为黄色固体。

[0382] 使用通用流程A、1-(4-溴苯基)环丙胺(1.0g,4.7mmol)和奎宁-3-醇,得到奎宁-3-基1-(4-溴苯基)环丙基-氨基甲酸酯(1.3g,75%)为白色半固体。

[0383] 使用通用流程C、上述氨基甲酸酯(400mg,1.12mmol)、苯基硼酸(267mg,2.22mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 得到标题化合物为黏性油状物(100mg,25%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.47(d, $J=7.5\text{Hz}$,2H),7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.33(t, $J=7.5\text{Hz}$,2H),7.26-7.15(m,3H),5.93(br s,0.6H),5.89(br s,0.4H),4.67(m,1H),3.20-3.06(m,1H),2.88-2.42(m,5H),1.98-1.08(m,9H)ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 155.0,141.0,139.7,138.2,127.7,126.1,

126.0, 124.8, 124.1, 70.0, 54.5, 46.3, 45.4, 34.1, 24.3, 23.2, 18.3, 17.0 ppm. 纯度: 100% LCMS (214nm&254nm); 保留时间1.52min; (M+1) 363.

[0384] 实施例7: (S)-奎宁-3-基1-(4'-氟联苯-4-基)环丙基氨基甲酸酯(化合物7)

[0385] 使用通用流程C、(S)-奎宁-3-基1-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸酯、4-F-苯基硼酸和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂, 得到标题化合物为白色固体(45%)。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-7.83 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.13-2.32 (m, 6H), 1.91-1.19 (m, 9H) ppm. ¹³CNMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 163.2, 161.2, 156.4, 143.7, 136.9, 128.9, 128.8, 126.8, 125.6, 116.2, 116.0, 70.7, 55.8, 47.4, 46.4, 34.8, 25.7, 24.6, 19.6, 18.7, 18.6 ppm. 纯度: >97% LCMS (214nm&254nm); 保留时间1.96min; (M+1) 381.2.

[0386] 实施例8: (S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[1-(2',4'-二氟联苯-4-基)环丙基]氨基甲酸酯(化合物8)

[0387] 使用通用流程C、(S)-奎宁-3-基1-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸酯(0.446g, 1.22mmol)、2,4-二氟苯基硼酸(0.386g, 2.44mmol)和Pd(OAc)₂(0.015g, 0.067mmol), 得到标题化合物为棕褐色固体(0.111g, 23%)。¹HNMR (CDCl₃) δ 7.43 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.99-6.81 (m, 2H), 5.54 (d, J=48.0Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 1H), 2.98-2.44 (m, 5H), 1.97 (d, J=32.7Hz, 1H), 1.83 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 4H) ppm. ¹³CNMR 主要旋转异构物(CDCl₃) δ 162.2 (dd, J=12.8, 249.1Hz), 159.8 (dd, J=11.8, 251.0Hz), 156.9, 156.0, 142.6, 133.1, 131.3 (m), 128.9, 125.6, 124.9, 111.5 (dd, J=3.9, 21.2Hz), 104.4 (dd, J=25.2, 29.4Hz), 72.1, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 35.7, 35.3, 25.5, 24.6, 24.4, 19.5, 18.1 ppm. 纯度: LCMS>99.3% (214nm&254nm); 保留时间0.90min; (M+1) 399.0.

[0388] 实施例9: 1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-甲氧基联苯-4-基)环丙基]氨基甲酸酯(化合物9)

[0389] 使用通用流程C、奎宁-3-基1-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸酯(0.485g, 1.33mmol)、4-甲氧基苯基硼酸(0.404g, 2.66mmol)和Pd(OAc)₂(0.016g, 0.071mmol), 得到标题化合物为灰色固体(0.337mg, 65%)。¹HNMR (CDCl₃) δ 7.48 (dd, J=8.6, 5.5Hz, 4H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.58 (d, J=48.7Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (dd, J=24.0, 15.5Hz, 1H), 2.97-2.42 (m, 5H), 1.97 (d, J=30.9Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.75-1.33 (m, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 4H) ppm. ¹³CNMR major rotomer (CDCl₃) δ 159.1, 156.0, 141.4, 139.0, 133.4, 128.0, 126.7, 125.9, 114.2, 71.5, 55.7, 55.3, 47.4, 46.5, 35.3, 25.5, 24.6, 19.6, 17.8 ppm. 纯度: LCMS>97.1% (214nm&254nm); 保留时间0.88min; (M+1) 393.4.

[0390] 实施例10: 奎宁-3-基2-(5-(4-氟苯基)噻吩-3-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物10)

[0391] 于经搅拌及冷却的(0℃)5-溴噻吩-3-羧酸乙酯(13.30g, 56.57mmol)的THF(100mL)溶液中于20分钟内逐滴加入甲基溴化镁的乙醚溶液[3.0M](55.0mL, 165mmol)。2小时后, 将反应溶液浓缩。将残余物置于NH₄Cl水溶液(200mL)中处理并以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将组合的萃取液干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将生成的琥珀色油状物以快速层析

使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化,得到2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-醇为淡琥珀色油状物(8.05g, 64%)。

[0392] 于经搅拌的2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-醇(8.03g, 36.3mmol)的二氯甲烷(80mL)溶液中加入叠氮钠(7.08g, 109mmol)接着加入三氟乙酸(8.0mL;于5-6分钟内逐滴加入)。将浓稠的悬浮液搅拌1.5小时之后以水(350mL)稀释并以乙酸乙酯(1x200mL)萃取。将有机层以NaHCO₃水溶液(1x250mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到粗的迭氮产物。于经搅拌的此物质的THF(160mL)溶液中加入水(11mL)之后加入三苯基膦(23.8g, 90.7mmol)。将反应搅拌2天之后浓缩。将生成的残余物溶于乙酸乙酯(250mL)并以1N HCl水溶液(4x75mL)萃取。将组合的萃取液以浓NH₄OH碱化并以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将这些萃取液轮流干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将生成的琥珀色油状物以快速层析使用二氯甲烷/甲醇/氨梯度纯化,得到2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺和三苯基膦氧化物的混合物(~70/30比率)为黏性琥珀色油状物(1.32g, 17%)。

[0393] 于经搅拌的3-奎宁醇(3.00g, 23.6mmol)的THF(100mL)溶液中加入4-硝基苯基氯甲酸酯(5.94g, 29.5)。搅拌4小时后,将沉淀滤出,以THF冲洗并于真空下玻璃料上风干。将滤饼溶于乙酸乙酯(150mL)并以NaHCO₃水溶液(1x150mL)和水(2x150mL)清洗。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到粗的4-硝基苯基奎宁-3-基碳酸酯产物,将其用于下个步骤无纯化。

[0394] 于经搅拌的2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺(0.366g, 1.66mmol)的THF(10mL)溶液中加入4-硝基苯基奎宁-3-基碳酸酯(0.571g, 1.95mmol)和些4-(二甲基氨基)吡啶颗粒。将混合物回流至隔夜,浓缩并置于乙酸乙酯(50mL)和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分溶。将有机层再次以NaHCO₃水溶液(1x50mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将生成的污黄色胶状物以快速层析使用氯仿/甲醇/氨梯度纯化,得到奎宁-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)环丙基)氨基甲酸酯为灰白色固体(0.305g, 49%)。

[0395] 使用通用流程C、奎宁-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)环丙基)氨基甲酸酯(0.227g, 0.742mmol)、4-氟苯基硼酸(0.208g, 1.49mmol)、三环己基膦(0.021g, 0.075mmol)、磷酸钾(0.866, 4.08mmol)和乙酸钡(8.0mg, 36μmol),得到标题化合物为灰色固体(0.142g, 49%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ7.60-7.45(m, 2H), 7.24-7.19(m, 1H), 7.10-6.97(m, 3H), 5.23(br s, 1H), 4.72-4.61(m, 1H), 3.30-3.04(m, 1H), 3.03-2.25(m, 5H), 2.09-1.02(m, 11H) ppm。¹³CNMR(400MHz, CDCl₃) δ162.3(d, J=247.1Hz), 154.5, 149.8, 143.6, 130.7, 127.4(d, J=8.1Hz), 121.8, 118.9, 115.8(d, J=21.6Hz), 70.8, 55.5, 53.4, 47.3, 46.4, 29.0, 25.4, 24.4, 19.4ppm。纯度:95.8%UPLCMS(210nm&254nm);保留时间0.90min; (M+1) 389。

[0396] 实施例11: (S)-奎宁-3-基2-(3-(4-氟苯基)异噻唑-5-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物11)

[0397] 于经搅拌的2-(3-(4-氟苯基)异噻唑-5-基)丙-2-胺(1.21g, 5.12mmol)的甲苯溶液中加入光气的甲苯溶液[~1.9M](10.8mL, 20.5mmol)。将反应加热回流二小时及然后浓缩。将残余物与甲苯(2x15mL)共蒸发,得到粗的异氰酸酯中间物为金黄色油状物。将此物质以甲苯(10mL)处理及以(S)-3-奎宁醇(0.749g, 5.89mmol)处理。将反应加热回流至隔夜并浓缩。将残余物以快速层析使用氯仿/甲醇/氨梯度纯化,得到标题化合物为白色固体(0.971g, 49%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.09-8.00(m, 2H), 7.87(br s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.35-7.25(m, 2H), 4.54-4.45(m, 1H), 3.14-2.92(m, 1H), 2.87-2.17(m, 5H), 1.98-0.98(m,

11H) ppm. ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 180.1, 165.6, 162.6 (d, $J=246.4\text{Hz}$), 154.7, 131.2 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 128.7 (d, $J=8.4\text{Hz}$), 118.2, 115.7 (d, $J=21.8\text{Hz}$), 70.6, 55.3, 52.8, 46.9, 45.9, 29.9, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 100% UPLCMS (210nm&254nm); 保留时间0.82min; (M+1) 390.

[0398] 实施例12: (S)-奎宁-3-基-2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物12)

[0399] 于经搅拌的3-氨基-3-硫酮丙酸乙酯(20.00g, 135.9mmol)的乙醇(120mL)溶液中加入2-溴-4'-氟苯乙酮(29.49g, 135.9mmol)。将混合物回流1小时, 浓缩并置于乙酸乙酯(300mL)和 NaHCO_3 水溶液(400mL)之间分溶。将有机层与水层的反萃取液(乙酸乙酯, 1x100mL)组合, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将生成的淡棕色固体以快速层析使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸乙酯为灰白色固体(29.92g, 83%)。

[0400] 于经搅拌及冷却的(-78℃)2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸乙酯(10.00g, 37.69mmol)的THF(250mL)溶液中于5分钟内逐滴加入第三丁醇钾的THF溶液[1.0M](136mL, 136mmol), 接着加入18-冠-6(1.6mL, 7.5mmol)。于-78℃另再30分钟后, 于5分钟内逐滴加入碘甲烷(8.5mL)。将反应另再冷拌2小时, 之后倒入水(450mL)并以乙酸乙酯(2x150mL)萃取。将组合的萃取液以盐水清洗(1x200mL), 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将生成的棕色油状物以快速层析使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸乙酯为淡琥珀色油状物(8.64g, 78%)。

[0401] 于经搅拌的2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸乙酯(0.900g, 3.07mmol)的1:1:1THF/乙醇/水(15mL)溶液中加入氢氧化锂单水合物(0.451g, 10.7mmol)。搅拌至隔夜后, 将反应浓缩并再溶解于水中(80mL)。将溶液以乙醚(1x50mL)清洗, 加入1N HCl(15mL)酸化并以乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将组合的萃取液干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 得到2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸为淡金黄色固体(0.808g, 99%)。

[0402] 于经搅拌及冷却的(0℃)2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸(0.784g, 2.96mmol)的THF(25mL)溶液中加入三乙胺(0.82mL, 5.9mmol)接着加入氯甲酸异丁基酯(0.58mL, 4.4mmol)。将反应另再冷拌1小时, 之后加入叠氮钠(0.385g, 5.92mmol)的水溶液(7mL)。将反应搅拌至隔夜, 让冷却浴缓慢地升温至室温。然后将混合物以水(100mL)稀释并以乙酸乙酯(2x60mL)萃取。将组合的萃取液以 NaHCO_3 水溶液1x150mL和盐水(1x100mL)清洗, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。与甲苯(2x30mL)共蒸发后, 将生成的灰白色固体至于甲苯(25mL)中处理并回流4小时。然后加入(S)-3-喹核醇(0.753g, 5.92mmol)并持续回流3小时。将反应浓缩并将残余物以快速层析使用氯仿/甲醇/氨梯度纯化, 得到标题化合物为白色固体(0.793g, 69%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.03-2.37 (m, 5H), 2.05-1.23 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 177.6, 162.6 (d, $J=248.4\text{Hz}$), 154.8, 153.6, 130.8 (d, $J=3.2\text{Hz}$), 128.1 (d, $J=8.1\text{Hz}$), 115.9 (d, $J=21.7\text{Hz}$), 112.2, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 29.1, 25.4, 24.7, 19.6 ppm. 纯度: 100% UPLCMS (210nm&254nm); 保留时间0.82min; (M+1) 390.

[0403] 实施例13: 奎宁-3-基-2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物13)

[0404] 使用通用流程F及反应给料2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲

基丙酸(如实施例3中所述来制备)和奎宁-3-醇,产生标题化合物为无色玻璃状固体(23%)。NMR数据与实施例3的数据相符。纯度:100%,99.1%(210&254nm)UPLCMS;保留时间:0.87min;(M+H⁺) 439.0.

[0405] 实施例14: (S)-奎宁-3-基(2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸酯(化合物14)

[0406] 将4-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸换成3-(2-甲氧基乙氧基)苯基硼酸,使用实施例3中所概述的反应程序用以制备2-(3'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸,根据通用流程F将此中间物与奎宁-3-醇反应,产生标题化合物为玻璃状无色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.63-7.31 (m, 6H), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.92 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 5H), 2.04-1.22 (m, 9H) ppm. ¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.9, 154.6, 147.6, 141.5, 137.6, 129.9, 126.3, 125.2, 118.9, 113.2, 112.5, 70.4, 70.0, 66.9, 58.2, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 纯度:100%, 100% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间:0.91min; 15 (M+H⁺) 439.4.

[0407] 实施例15:奎宁-3-基(2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)丙-2-基)氨基甲酸酯(化合物15)

[0408] 将2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯换成2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯,使用实施例3中所概述的反应程序用以制备2-(4'-(2-甲氧基乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲基丙酸。根据通用流程F将此中间物与奎宁-3-醇反应,产生标题化合物为黄色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62-7.20 (m, 7H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10-2.19 (m, 6H), 2.10-1.10 (m, 11H) ppm. ¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ158.0, 154.6, 148.8, 139.5, 133.1, 128.5, 127.7, 123.8, 123.2, 122.7, 114.8, 70.4, 69.9, 67.0, 58.2, 55.3, 54.5, 47.0, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 纯度:97.4%, 94.6% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间:0.88min; (M+H⁺) 439.3.

[0409] 实施例16:奎宁-3-基(2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)丙-2-基)氨基甲酸酯(化合物16)

[0410] 于经搅拌的4-碘酚(10.05g, 45.68mmol)的乙腈(100mL)溶液中加入碳酸钾(6.95g, 50.2mmol)和1-氯-3-甲氧基丙烷(6.4mL, 57.1mmol)。将混合物加热回流至隔夜及然后浓缩。将残余物置于水中处理并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液以碳酸氢钠水溶液清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将粗物质以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯溶离剂纯化,得到1-碘-4-(3-甲氧基丙氧基)苯为无色油状物(4.39g, 33%)。将此中间物和2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)丙酸乙酯根据通用流程E反应,产生2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯。于经搅拌的此化合物(0.693g, 1.94mmol)的1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水(10mL)溶液中加入氢氧化锂单水合物(0.326g, 7.77mmol)。将混合物加热回流至隔夜及然后浓缩。将残余物溶于水,以1N盐酸(10mL)处理并以乙酸乙酯萃取。将组合的有机层以盐水清洗,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到2-(4'-(3-甲氧基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸为蜡状、灰白色固体(0.630g, 99%)。将此中间物和奎宁-3-醇根据通用流程F反应,产生标题化合物为玻璃状无色固体(62%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.61-7.29 (m, 7H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.47-4.36 (m,

1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.25 (m, 6H), 2.04-1.74 (m, 4H), 1.65-1.23 (m, 9H) ppm. ¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 158.0, 154.5, 146.7, 137.4, 132.4, 127.5, 125.7, 125.2, 114.8, 69.9, 68.5, 64.6, 57.9, 55.4, 54.2, 46.9, 46.0, 29.4, 29.0, 25.2, 24.1, 19.2 ppm. 纯度: 97.7%, 98.2% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.96min; (M+H)⁺ 453.5.

[0411] 实施例17: 奎宁-3-基 (2-(4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物17)

[0412] 使用通用流程E和反应给料2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸乙酯及4-甲酰基苯基硼酸, 制备2-(4'-(甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯为淡琥珀色固体。将此中间物和奎宁-3-醇根据通用流程F反应, 产生奎宁-3-基 (2-(4'-(甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯为泡沫状黄色固体。于经搅拌的此物质 (0.755g, 1.92mmol) 的2:1 (v/v) 四氢呋喃/乙醇 (15mL) 溶液中加入硼氢化钠 (0.073g, 1.93mmol)。45分钟后, 将反应以水稀释及以氯仿萃取。将组合的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩至硅胶上。以快速层析于硅胶上使用氯仿/甲醇/氨溶离剂, 得到标题化合物为白色固体 (0.323g, 43%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.29 (m, 9H), 5.18 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.11-2.19 (m, 6H), 2.11-1.10 (m, 11H) ppm. ¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.7, 147.3, 141.5, 138.4, 137.7, 127.0, 126.2, 126.1, 125.3, 70.0, 62.6, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 97.5%, 99.1% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.73min; (M+H)⁺ 395.

[0413] 实施例18: 奎宁-3-基 (2-(4'-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物18)

[0414] 使用通用流程E和反应给料1-(2-(苯甲基氧基) 乙基)-4-溴苯及2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯基) 丙酸乙酯, 制备2-(4'-(2-(苯甲基氧基) 乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸乙酯为无色胶状物。于经搅拌的此化合物 (1.34g, 3.33mmol) 的1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (18mL) 溶液中加入氢氧化锂单水合物 (0.698g, 16.6mmol)。加热回流至隔夜后, 将反应浓缩并置于水和乙醚之间分溶。将生成的乳液以0.2N氢氧化钠水溶液 (5x50mL) 重复萃取。每次将水层澄清的部份移除。然后将组合的水层以1.0N盐酸 (80mL) 处理并将生成的白色固体的悬浮液以乙酸乙酯萃取。将组合的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到2-(4'-(2-(苯甲基氧基) 乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-甲基丙酸为白色固体 (1.20g, 96%)。将此中间物和奎宁-3-醇根据通用流程F反应, 产生奎宁-3-基 (2-(4'-(2-(苯甲基氧基) 乙基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯。于经搅拌的此物质 (0.435g, 0.806mmol) 的甲醇溶液中加入1.0N盐酸 (1mL) 和10% 碳上钯 (50% 水; 0.087g)。将混合物于真空和通入氮气数次之间循环, 最后次排空后, 再注满氢气。1.25小时后, 将反应经由硅藻土过滤并浓缩。将残余物置于碳酸钠水溶液中处理并以4:1 (v/v) 氯仿/异丙醇萃取。将组合的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩至硅胶上。以快速层析于硅胶上使用氯仿/甲醇/氨梯度, 得到纯化的标题化合物为无色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.63 (m, 1H), 7.63-7.19 (m, 8H), 4.78-4.62 (m, 2H), 3.71-2.78 (m, 8H), 2.76 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.26-1.96 (m, 2H), 1.96-1.40 (m, 9H) ppm. ¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 153.8, 146.8, 138.7, 137.9, 137.6, 129.4, 126.3, 126.1, 125.3, 66.2, 62.1, 54.4, 52.8, 45.4, 44.5, 38.6, 29.5, 29.2, 24.0, 19.9, 16.6 ppm. 纯度: 100%, 100% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.75min; (M+

H+) 409.

[0415] 实施例19: 奎宁-3-基 (2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物19)

[0416] 于经搅拌的4-甲氧基硫代苯甲酰胺 (9.99g, 59.7mmol) 的乙醇 (75mL) 悬浮液中加入4-氯乙酰基乙酸乙酯 (8.1mL, 60mmol)。将混合物加热回流4小时, 之后冷却加入另外的4-氯乙酰基乙酸乙酯 (0.81mL, 6.0mmol) 并继续回流。加热4个多小时后, 将反应浓缩并置于乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分溶。将有机层与另外的乙酸乙酯萃取液组合, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将粗产物以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(2-(4-甲氧基苯基) 噻唑-4-基) 乙酸乙酯为淡琥珀色油状物 (14.51g, 87%)。于经搅拌的此化合物 (14.48g, 52.2mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (125mL) 溶液中于15分钟内分次加入氢化钠 (60% 矿物油分散液; 6.27g, 157mmol)。将生成的红色悬浮液冷却 (0℃) 并于10分钟内逐滴以碘甲烷 (9.80mL, 157mmol) 处理。移除冷却浴并将反应搅拌4小时, 之后浓缩并将残余物置于乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层以水清洗二次以上, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残余物以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(2-(4-甲氧基苯基) 噻唑-4-基) -2-甲基丙酸乙酯为淡琥珀色油状物 (14.12g, 89%)。于经搅拌及冷却的此中间物 (14.12g, 46.24mmol) 的二氯甲烷 (250mL) 溶液中于5分钟内逐滴加入三溴化硼 (11.0mL, 116mmol)。搅拌至隔夜后, 通过缓慢加入甲醇 (~20mL) 中止反应及然后浓缩。将残余物至于甲醇 (250mL) 和浓硫酸 (7.0mL) 中处理。将经搅拌的溶液加热回流2小时, 浓缩并置于乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分溶。将有机层与水层的第二乙酸乙酯萃取液组合, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到2-(2-(4-羟基苯基) 噻唑-4-基) -2-甲基丙酸甲酯为白色固体 (12.56g, 98%)。于经搅拌的1-溴-3-甲氧基丙烷 (1.66g, 10.8mmol) 的丙酮 (30mL) 溶液中加入此酚中间物 (2.00g, 7.21mmol) 和碳酸钾 (1.25g, 9.04mmol)。将混合物回流加热至隔夜, 过滤并浓缩。将残余物以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) -2-甲基丙酸甲酯为淡琥珀色胶状物 (2.47g, 98%)。于经搅拌的此化合物 (2.45g, 7.01mmol) 的1:1:1 (v/v/v) 四氢呋喃/乙醇/水 (45mL) 溶液中加入氢氧化锂单水合物 (1.47g, 35.0mmol)。搅拌至隔夜后, 将反应浓缩并置于水和乙醚之间分溶。以1.0N盐酸 (40mL) 处理水层并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到2-(2-(4-(3-甲氧基丙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) -2-甲基丙酸为白色固体 (2.19g, 4093%)。将此中间物和奎宁-3-醇根据通用流程F反应, 产生标题化合物为软的淡琥珀色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.07 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.09-2.26 (m, 6H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.91-1.03 (m, 11H) ppm。¹³CNMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 165.8, 162.4, 160.0, 154.6, 127.5, 126.1, 114.9, 112.1, 70.1, 68.4, 64.8, 57.9, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.9, 28.3, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 100%, 100% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.87min; (M+H)⁺ 460.

[0417] 实施例20: 奎宁-3-基 (2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物20)

[0418] 于经搅拌的2-溴乙基甲基醚 (1.88g, 13.5mmol) 的丙酮溶液中加入2-(2-(4-羟基苯基) 噻唑-4-基) -2-甲基丙酸甲酯 (如实施例19中所述制备, 2.00g, 7.21mmol) 和碳酸钾

(1.56g, 11.3mmol)。加热回流至隔夜后,将混合物以另外的2-溴乙基甲基醚(1.88g, 13.5mmol)和碳酸钾(1.56g, 11.3mmol)处理。将反应加热回流第二晚,过滤并浓缩。将残余物以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化,得到2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸甲酯为白色固体(2.71g, 90%)。于经搅拌的此化合物(2.71g, 8.08mmol)的1:1:1(v/v/v)四氢呋喃/乙醇/水(50mL)溶液中加入氢氧化锂单水合物(1.70g, 40.5mmol)。搅拌至隔夜后,将反应浓缩并置于水和乙醚之间分溶。以1.0N盐酸(41mL)处理水层并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到2-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸为白色固体(2.57g, 99%)。将此中间物和奎宁-3-醇根据通用流程F反应,产生标题化合物为淡琥珀色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.36(br s, 1H), 7.24(br s, 1H), 7.04(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.19-4.12(m, 2H), 3.71-3.65(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.11-2.87(m, 1H), 2.86-2.19(m, 5H), 1.92-1.16(m, 11H) ppm。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.7, 162.9, 159.9, 154.6, 127.5, 126.2, 114.9, 112.2, 70.3, 70.1, 67.1, 58.2, 55.4, 53.5, 46.9, 45.9, 28.3, 25.2, 24.3, 19.2 ppm。纯度:100%, 100% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间:0.85min; (M+H)⁺ 446。

[0419] 实施例21:奎宁-3-基2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-基氨基甲酸酯(化合物21)

[0420] 使用通用流程E及反应给料5-溴氰基吡啶和2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环,制备5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氰基吡啶。将三氯化铈(8.05g, 21.6mmol)装入烧瓶中并通过于真空中加热(170°C)3小时加以干燥。将固体置于四氢呋喃(20mL)中处理并剧烈搅拌30分钟。将悬浮液冷却至-78°C并以甲基锂的乙醚溶液(7.2mL, 21.6mmol)逐滴处理。添加后,将反应于-78°C搅拌1小时,之后加入上述芳基硼酸酯(1.83g, 7.20mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。将混合物保持在-78°C历时2小时及然后使其升温至室温。于此时,通过加入氢氧化铵水溶液(10mL)中止反应并经由硅藻土塞过滤。以乙酸乙酯萃取滤液并将组合的萃取液以盐水清洗,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物以快速层析于硅胶上使用乙酸乙酯溶离剂纯化,得到2-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-胺微黄色固体(0.800g, 39%)。于经搅拌的此中间物(0.500g, 1.75mmol)的水(10mL)和浓盐酸(0.44mL)悬浮液中加入甲苯(10mL)。将混合物冷却(0°C)并同时于1小时内以三光气(0.776g, 2.62mmol)的甲苯溶液(10mL)和碳酸氢钠(2.2g, 26mmol)的水溶液(20mL)处理。添加后,将反应另再搅拌30分钟,之后移除上层甲苯层并干燥(Na_2SO_4)。在此同时,将经搅拌的奎宁-3-醇(0.445g, 3.64mmol)的四氢呋喃溶液(10mL)以氢化钠(60%矿物油分散液; 0.154g, 3.85mmol)处理。将混合物搅拌5分钟及然后于溶液中加入异氰酸酯的甲苯溶液。将反应搅拌10分钟,加入盐水(5mL)中止反应并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物以快速层析于逆相硅胶上纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(0.100g, 13%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.70(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.49-7.47(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.01(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.63(br s, 1H), 4.68-4.66(m, 1H), 4.16(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.77(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.45(s, 3H), 3.19-2.70(m, 6H), 2.15-1.89(m, 2H), 1.76(s, 6H), 1.73-1.36(m, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3) δ 162.7, 158.9, 154.9, 145.9, 134.8, 134.3, 130.1, 128.1, 119.2, 115.2, 71.0, 70.8, 67.4, 59.2, 55.9, 55.7, 47.4, 46.5, 46.4, 27.9, 25.4, 24.6, 19.5 ppm。纯度:>

99% (214&254nm) LCMS; 保留时间: 1.32min; (M+H⁺) 440.2.

[0421] 实施例22: 奎宁-3-基 (2-(4'-(3-氰基丙氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物22)

[0422] 于经搅拌的4-溴酚 (17.1g, 98.8mmol) 的乙腈 (150mL) 溶液中加入1-溴丁腈 (12.3mL, 124mmol) 和碳酸钾 (15.0g, 109mmol)。将混合物加热回流至隔夜, 冷却并浓缩。将残余物置于水中处理并以乙酸乙酯萃取。将组合的萃取液干燥 (Na₂SO₄) 及浓缩并将粗物质以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯溶离剂纯化, 得到4-(4-溴苯氧基) 丁腈为白色固体 (20.8g, 88%)。于经搅拌的此产物的N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 溶液中加入联硼酸频那醇酯 (4.60g, 18.1mmol)、乙酸钾 (7.41g, 75.5mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁]-二氯钯 (II) 与二氯甲烷的复合物 (0.616g, 1.04mmol)。将混合物加热回流至隔夜及然后浓缩。将残余物置于乙酸乙酯中处理并以水和盐水清洗。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 及浓缩并将粗产物以快速层析于硅胶上使用己烷/乙酸乙酯溶离剂纯化, 得到4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯氧基) 丁腈为白色固体 (3.43g, 79%)。将此产物和奎宁-3-基 (2-(4-溴苯基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (使用通用流程F通过奎宁-3-醇和2-(4-溴苯基) 丙-2-胺的反应所制备) 根据通用流程E反应, 产生标题化合物为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.26 (m, 7H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.14-2.18 (m, 8H), 2.04 (quin, J=6.7Hz, 2H), 1.94-1.70 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.7, 154.5, 146.8, 137.4, 132.7, 127.6, 125.7, 125.2, 120.2, 114.9, 70.0, 65.8, 55.4, 54.2, 46.9, 45.9, 29.4, 25.3, 24.7, 24.2, 19.2, 13.4 ppm. 纯度: 100%, 98.9% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.88min; (M+H⁺) 448.6.

[0423] 实施例23: 奎宁-3-基 (2-(4'-(氰基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (化合物23)

[0424] 使用通用流程E和反应给料奎宁-3-基 (2-(4-溴苯基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯 (使用通用流程F通过奎宁-3-醇和2-(4-溴苯基) 丙-2-胺的反应所制备) 及4-(氰基甲氧基) 苯基硼酸, 制备标题化合物为淡琥珀色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.60-7.31 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 3.18-2.19 (m, 6H), 2.05-1.18 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 155.8, 154.6, 147.2, 137.2, 134.4, 127.8, 126.0, 125.3, 116.7, 115.3, 70.0, 55.4, 54.2, 53.5, 46.9, 45.9, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 纯度: 100%, 100% (210&254nm) UPLCMS; 保留时间: 0.85min; (M+H⁺) 420.3.

[0425] 实施例24: 在蛋白质病的小鼠模型中化合物1的组织分布

[0426] 小鼠模型已有描述 (Gba1^{D409V/D409V}), 其具有进行性蛋白酶K抗性α-共核蛋白、泛素和tau聚集物积累在中枢神经系统中。其使人联想到蛋白沉积, 例如在患有帕金森氏症和路易氏体痴呆的患者的路易神经突中。这些小鼠还展现可论证的海马体记忆缺损。在口服施用化合物1后, 研究这些小鼠的脑和肝组织中的分布。

[0427] 方法

[0428] 于实验动物看护及使用委员会所核准的方案下饲养Gba1^{D409V/D409V}小鼠 (在鼠类Gba1基因的409残基上含有点突变)。如所述给予治疗并在测定时间点之前或在达到人道终点后, 将动物人道处死。

[0429] 亚组Gba1^{D409V/D409V}小鼠使用经计算提供60mg/kg/天的配制物, 接受以食物施用的

化合物1。当幼鼠在4周大断奶时开始给予药物并持续直到4或10个月大安乐死时。脑和肝中化合物1的浓度是通过质谱来测定(参见,例如Ramanathan等“The emergence of high-resolution MS as the premier analytical tool in the pharmaceutical bioanalysis arena”*Bioanalysis*.Mar 2012;4(5):467-469)。

[0430] 结果

[0431] 以含化合物1的饮食饲养的小鼠展现下列组织暴露:皮质中 $217 \pm 12 \text{ ng/g}$ 组织;及肝中 $10512 \pm 603 \text{ ng/g}$ 组织,即在脑中化合物1的浓度约为肝中浓度的2%。这些结果验证了,化合物1穿过血液屏障。

[0432] 实施例25:施用化合物1改善了Gba1^{D409V/D409V}小鼠的记忆缺损

[0433] Gba1^{D409V/D409V}小鼠的记忆缺损程度使用新物体辨认(NOR)和恐惧条件(FC)试验来评估。

[0434] 方法

[0435] 根据实施例24饲养和治疗Gba1^{D409V/D409V}小鼠。

[0436] 如实施例24中所述以对照饮食或化合物1饮食喂养小鼠。

[0437] 在NOR试验中,四个月大的野生型(WT)和Gba1^{D409V/D409V}小鼠在4周大时开始以化合物1给药并于3个月时进行NOR(治疗后2个月)。

[0438] 让小鼠分别习惯敞箱5分钟。在第一次训练期期间(T1),将二个相同物体对称的置入相互为14英吋的敞域中。让动物暴露5分钟。由不知情的研究员记录调查的次数。24小时停留时间后,对动物进行新事物辨认试验(T2)。将小鼠放回敞箱5分钟,并记录探索熟习和新事物所花费的时间。

[0439] 以t-检验或方差分析(ANOVA)随后Newman-Keuls事后比较测试来进行统计分析。新奇偏好定义为以单样本t检定探索新事物超过50%的时间。所有的统计分析以GraphPad Prism v4.0(GraphPad Software, San Diego, CA)来进行。 $p < 0.05$ 的值视为显著的。

[0440] 将10个月大的野生型(WT)和Gba1^{D409V/D409V}小鼠进行FC记忆试验。就FC试验,是将小鼠置于4个Med Associates[®]近红外线恐惧条件系统室(St. Albans, VT)中训练。将小鼠置入“情境A”的情境恐惧室中,其是由照明、不带电背景 and 不锈钢格楼板所组成。将小鼠以如下所定义的3-试验延迟线索法进行训练。首先让小暴露在情境A的箱室中2分钟,之后给予2000Hz线索的制约刺激(CS)。30秒后施予1秒0.6mA足部电击的非制约刺激(US)。以30秒的试验间隔(ITI),重复此US-CS反应三次。24小时的停留时间后,将小鼠带回试验室中并使其适应该试验室1小时。将小鼠再次放入情境A中5分钟并冻结此情境作记录。使用近红外线摄影机系统记录冻结(freezing)(是定义为缺乏移动,呼吸除外)。然后将小鼠从箱室移出并放回其分别的笼中。1小时后,将小鼠放回新情境的箱室中,情境B。让小鼠暴露在此新环境的笼中3分钟,接着以相同ITI的3分钟的3-音调听力线索作为训练法。再次,冻结新环境并以近红外线摄影机系统评估此线索。情境记忆是定义为训练情境的冻结减去新情境的冻结。线索记忆定义为新情境中线索的冻结。

[0441] 结果

[0442] NOR试验的结果如图1所示。结果以训练期间(T1)或试验期间(T2)的目标调查的百分比来表示。

[0443] 具体而言,试验1(训练,实体长条)是公开当暴露于2个类似物体时,并无偏好物

体。24小时停留期后,让小鼠参与新物体。在试验2中(试验,阴影长条),WT小鼠明显地更常探查新物体($p<0.05$)。相反的,未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠(中间阴影长条)显示对新物体无偏好,其表示认知障碍。当检测试验期间新物体出现时,经化合物1治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠(右边阴影长条)展现逆转其记忆缺损的趋势。此结果以平均值 $\pm$ SEM表示。水平线为50%目标调查的界线,其代表对任一物体无偏好。

[0444] FC试验的结果是如图2所示。图2A显示此结果是与情境记忆有关。图2B显示此结果是与线索记忆有关。

[0445] 对照的Gba1^{D409V/D409V}小鼠(中间,阴影长条)在情境和线索FC试验中显示冻结反应下降,其确认了记忆障碍。以化合物1治疗(右边,实体长条)改善了情境脉络典范中冻结反应(图2A),其表示海马体记忆改善。在另一方面,施用化合物1对线索记忆无效应(图2B),其显示杏仁核恐惧反应不受文中所述的奎宁化合物影响。

[0446] 实施例26:施用化合物1改善表达A53T α -共核蛋白的小鼠的记忆缺损

[0447] 记忆缺损的程度于表达A53T α -共核蛋白的小鼠中使用新物体识别(NOR)和恐惧条件(FC)试验来评估。这些小鼠发展 α -共核蛋白包含体,类似在患有 α -共核蛋白质病的人类中所观察到的,并出现神经退化和严重运动障碍。

[0448] 方法

[0449] PrP-A53T-SNCA基因转殖小鼠(“A53T”小鼠)在鼠类PrP启动子的转录控制下,表达人类A53T- α -共核蛋白(M83株)(Giasson等,“Neuronal alpha-synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human alpha-synuclein”Neuron (2002) 34 (4):521-533)。基本上如实施例24所述饲养和治疗A53T小鼠。

[0450] 如实施例24中所述以对照饮食或化合物1饮食喂养小鼠。

[0451] 如实施例25所述进行NOR试验,但是小鼠是在6周大时给药化合物1,及于4.5个月时进行NOR试验。

[0452] 同样如实施例25所述进行FC试验,但是小鼠在8个月大时进行试验。

[0453] 结果

[0454] NOR试验的结果如图3所示。结果以试验期间(T2)的目标调查的百分比来表示。在训练期间,当暴露于二个类似物体时,小鼠显示对物体无偏好(数据未显示)。

[0455] WT小鼠明显地更常探查新物体(左边长条, $p<0.05$)。相反的,未治疗的A53T小鼠显示对新物体无偏好,其表示认知障碍(中间,阴影长条)。当检测试验期间新物体出现时,经化合物1治疗的A53T小鼠(右边阴影长条)展现逆转其记忆缺损的趋势。此结果以平均值 $\pm$ SEM表示。水平线为50%目标调查的界线,其代表对任物体无偏好。

[0456] FC试验的结果如图4所示。图4A显示此结果与情境记忆有关。图4B显示此结果与线索记忆有关。

[0457] 对照的A53T小鼠(中间,阴影长条)在情境和线索FC试验中显示冻结反应下降,其确认了记忆障碍。以化合物1治疗(图4A,右边,实体长条)改善了情境脉络典范中冻结反应(图2A),其表示海马体记忆改善。施用化合物1对线索记忆仅有边际效应(图4B,右边,实体长条),其显示杏仁核恐惧反应不受施用文中所述的奎宁化合物影响。不希望受限于理论,本发明的发明人假定,在这些小鼠模型中所观察到的记忆效应可能是由于小鼠神经组织中蛋白聚集物减少,伴随这些细胞内有毒物质的水平减少所致(如文中所述的奎宁化合物能,

例如降低可能对神经组织具有不利影响的胞内神经鞘脂质的水平)。

[0458] 实施例27:施用化合物1减少脑中蛋白聚集物

[0459] 评估如文中所述的奎宁化合物其降低和/或逆转Gba1^{D409V/D409V}小鼠脑中蛋白聚集物的能力。

[0460] 方法

[0461] 如实施例24中所述以对照饮食或化合物1饮食喂养野生型(WT)和Gba1^{D409V/D409V}小鼠。以海马体定量和蛋白免疫反应性二者在有或无化合物1治疗下,测定蛋白质(泛素、 α -共核蛋白和tau蛋白)的积累。使用4周大时Gba1^{D409V/D409V}小鼠中的蛋白水平作为基线水平;于16和40周大时测量蛋白水平。

[0462] 就组织学分析,以冷的PBS灌注小鼠。移出脑部并以10%(v/v)神经缓冲福尔马林后固定48小时。然后将组织放入30%蔗糖中,包埋及于极冷恒温器中以20 μ m切片。某些组织以蛋白酶K(1:4稀释液;DAKO,Carpinteria,CA)于室温预处理7分钟,以暴露 α -共核蛋白和其他聚集的蛋白。于室温以10%(v/v)血清阻断脑切片1小时并以下列抗体培养:小鼠抗泛素抗体(1:500;Millipore,Billerica,MA)、兔抗 α -共核蛋白抗体(1:300;Sigma,St.Louis,MO)及小鼠抗-tau抗体(1:500,Tau-5,Millipore,Billerica,MA)。然后将脑切片以驴抗小鼠AlexaFluor-488或驴抗兔AlexaFluor-555二级抗体(1:250dilution;Invitrogen,Carlsbad,CA)培养1小时。就 α -共核蛋白聚集物的定量,使用花青3-酪胺信号增幅试剂盒(PerkinElmer,Waltham,MA)。以DAPI(Sigma,St.Louis,MO)将核染色。将切片以quapoly/mount(Polysciences,Warrington,PA)封片。

[0463] 对于形态分析,以SPOT摄影机(Diagnostic Instruments,Sterling Heights,MI),装配有20X物镜的成对的Nikon Eclipse E800荧光显微镜拍摄切片。对每只小鼠的辐射层,CA1海马体细胞层外,进行造影。每只小鼠拍摄二或三个切片。所有的影像就形态分析作暴露-匹配(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)。对于泛素和tau定量,所有的影像使用相同的阈值,使得聚集物都明确计数且就各影像以像数记录阈值区。就 α -共核蛋白定量,是使用范围的阈值分别分析各影像,以准确定量聚集物区及消除变异的背景信号。这些程序以基因型或治疗盲性来进行。计算阈值区百分比并以平均值 $\pm$ SEM来表示。

[0464] 结果

[0465] 海马体泛素聚集物的定量如图5A(16周大,每组 $n \geq 5$)和5B(40周大,每组 $n \geq 8$)所示。结果以平均值 $\pm$ SEM表示。不同字母的长条明显地相互不同($p < 0.05$)。图6的影像显示40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠对照组(图6A)或经化合物1治疗(图6B)的海马体中泛素免疫反性(绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0466] 海马体蛋白酶K-抗性 α -共核蛋白聚集物的定量如图7A(16周大,每组 $n \geq 5$)和7B(40周大,每组 $n \geq 8$)所示。结果以平均值 $\pm$ SEM表示。不同字母的长条明显地相互不同($p < 0.05$)。图8的影像是显示40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠对照组(图8A)或经化合物1治疗(图8B)的海马体中蛋白酶K-抗性 α -共核蛋白免疫反性(红色)。DAPI核染色以蓝色显示。

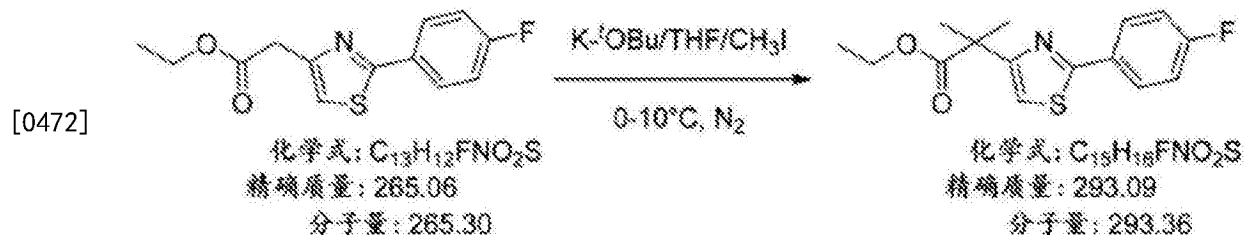
[0467] 海马体tau蛋白聚集物的定量如图9A(16周大,每组 $n \geq 5$)和9B(40周大,每组 $n \geq 8$)所示。结果以平均值 $\pm$ SEM表示。不同字母的长条明显地相互不同($p < 0.05$)。图10的影像显示40周大Gba1^{D409V/D409V}小鼠对照组(图10A)或经化合物1治疗(图10B)的海马体中tau蛋白免疫反性(绿色)。DAPI核染色以蓝色显示。

[0468] Gba1^{D409V/D409V}小鼠从4至40周大积累泛素、 α -共核蛋白和tau蛋白聚集物。以文中所述的奎宁化合物治疗(i)阻断40周大时泛素聚集物积累,下降至野生对照组水平;(ii)降低40周大时 α -共核蛋白聚集物积累;及(iii)阻断40周大时tau蛋白聚集物积累。这些结果趋势还在16周大时观察到。

[0469] 文中所出现的结果显示如文中所述的奎宁化合物对体内处理神经元 α -共核蛋白和tau蛋白的效应并验证施用文中所述的奎宁化合物用于治疗蛋白质病的治疗潜力。

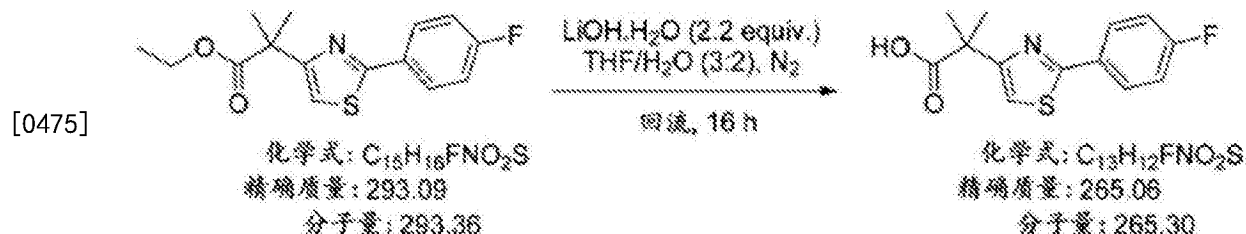
[0470] 实施例28:制备(S)-奎宁-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)氨基甲酸酯游离碱

[0471] 步骤1:以碘甲烷二甲基化



[0473] 将3N RB烧瓶装上温度计、添加漏斗及氮入料口。将烧瓶通入氮气及称取第三丁醇钾(MW 112.21, 75.4mmol, 8.46g, 4.0当量, 白色粉末)并经由漏粉斗加到烧瓶中,接着加入THF (60mL)。大部分的第三丁醇钾溶解,得到混浊溶液。将混合物以冰水浴冷却至0-2°C (内部温度)。在分开的烧瓶中,将起始酯(MW 265.3, 18.85mmol, 5.0g, 1.0当量)溶于THF (18mL+2mL作为清洗液)并转置到添加漏斗。将此溶液于25-30min的时间内逐滴加到冷却的混合物中,添加期间将内部温度保持在5°C以下。将反应混合物冷却回到0-2°C。以分开的烧瓶,制备碘甲烷(MW 141.94, 47.13mmol, 6.7g, 2.5当量)的THF溶液(6mL)并转置到添加漏斗。然后将含有碘甲烷溶液的烧瓶以THF (1.5mL)冲洗,然后将其转置于已含有澄清无色碘甲烷的THF溶液的添加漏斗中。将此溶液于30-40min的时间内小心地逐滴加到深棕色的反应混合物中,添加期间随时将内部温度保持在10°C以下。添加完成后,将轻微混浊的混合物另再搅拌1h,于此期间内部温度降至0-5°C。于0-5°C搅拌1小时后,将反应混合物于5-7min的时间内逐滴加入5.0M HCl水溶液(8mL)中止反应。于此添加期间将内部温度维持在20°C以下。添加后,加入水(14mL)并将混合物搅拌2-3min。停止搅拌并使其分离成二层。然后将二层转置于250mL 1N RB烧瓶并于真空下尽可能的蒸发THF,得到双相层THF/产物和水。让二层分离。将步骤1产物的THF溶液用于下个反应。

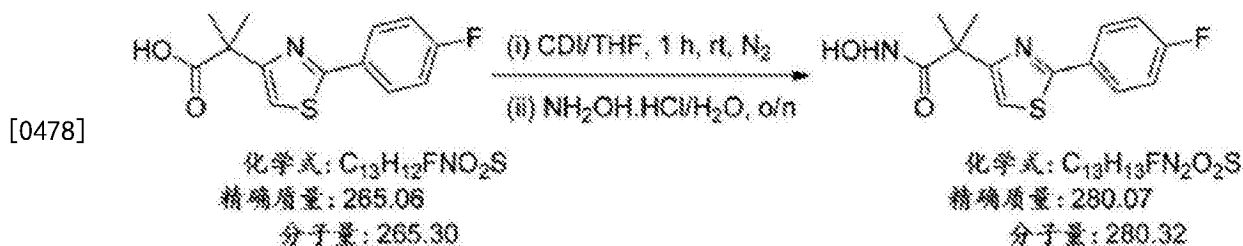
[0474] 步骤2:以LiOH单水合物水解乙基酯



[0476] 将粗酯的THF溶液加到反应烧瓶中。分开地,称取LiOH·H₂O (MW 41.96, 75.0mmol, 3.15克, 2.2当量)于100mL烧杯中,于其中加入搅拌棒。加入水(40mL)并搅拌混合物直到固体溶解,得到澄清的无色溶液。然后将水溶液加到含有酯的四氢呋喃(THF)溶液的250mL RB烧瓶中。将冷凝器连接到烧瓶的瓶颈并在冷凝器上方连接氮气入料口。将混合物加热回流

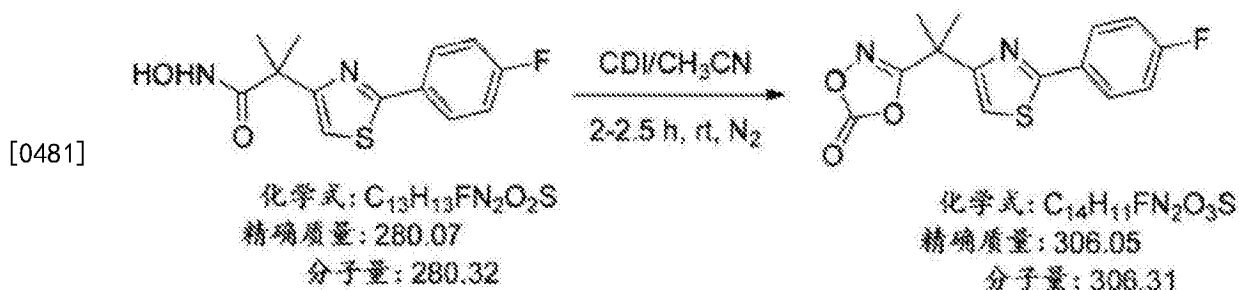
16小时。16小时后,停止加热并将混合物冷却至室温。于真空蒸发THF得到棕色溶液。将等份的棕色水溶液以HPLC和LC/MS进行乙基酯完全水解的分析。加入水(15mL)并将此碱性水溶液以TBME (2x40mL) 萃取以移除第三丁基酯。将此碱性水溶液以冰水浴冷却至0-10℃并于搅拌下逐滴加入浓HCl酸化至pH~1。于此胶状固体的酸性水溶液中加入TBME (60mL) 并震荡混合物及然后剧烈搅拌以便将所有的酸溶解至TBME层。将此二层转置于分开的漏斗并将TBME1层分离出。以TBME (40mL) 萃取淡黄色的酸性水溶液并将TBME层分离及与前面的TBME层组合。将酸性水层丢弃。将组合的TBME层于无水Na₂SO₄上干燥,过滤并真空蒸发以移除TBME并得到粗酸为橙色/深黄色油状物,其在高真空下固化成脏黄色固体。将此粗酸称重并通过于庚烷/TBME (3:1, 5mL/g的粗物质) 中加热结晶,得到酸为黄色固体。

[0477] 步骤3:以NH₂OH.HCl形成羟肟酸



[0479] 称取羧酸(MW 265.3, 18.85mmol, 5.0g, 1.0当量)并于氮气下转置于25mL 1N RB烧瓶。加入THF (5.0mL) 且此酸很快溶解,得到澄清深黄色至棕色溶液。将此溶液以冰浴冷却至0-2℃(浴温)并于10-15分钟期间内小量缓慢加入N,N'-羰基二咪唑(CDI; MW 162.15, 20.74mmol, 3.36g, 1.1当量)。移除冰浴并将溶液于室温搅拌1h。搅拌1h后,再次以冰水浴将溶液冷却至0-2℃(浴温)。于3-5分钟期间内少量缓慢加入固体羟基胺盐酸盐(NH₂OH.HCl; MW 69.49, 37.7mmol, 2.62g, 2.0当量),因为此添加为放热。添加完成后,于2分钟期间内逐滴将水(1.0mL)加到非均质的混合物中并将反应混合物于0-10℃于冰水浴中搅拌5分钟。移除冷却浴并将反应混合物于氮气室温下搅拌至隔夜历时20-22h。溶液变成澄清因为所有的NH₂OH.HCl皆溶解。20-22h后,将等份的反应混合物以高压液相层析(HPLC)分析。然后于真空下蒸发THF并将残余物置于二氯甲烷(120mL)和水(60mL)中处理。将混合物转置于分液漏斗,将其震荡并使其分离成二层。将水层丢弃并以1N盐酸(HCl; 60mL)清洗二氯甲烷层。将酸层丢弃。将二氯甲烷层以无水Na₂SO₄干燥,过滤并于真空蒸发溶剂,得到粗的羟肟酸,其于真空下干燥至隔夜为淡黄色固体。

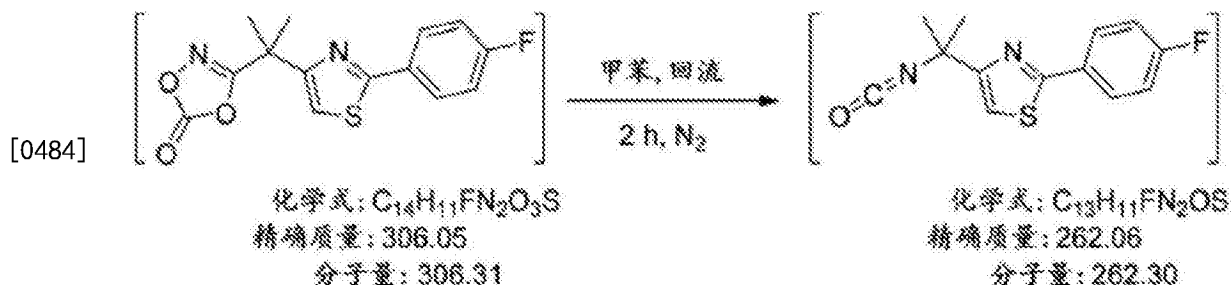
[0480] 继续步骤3:将羟肟酸转变成环状中间物(未分离)



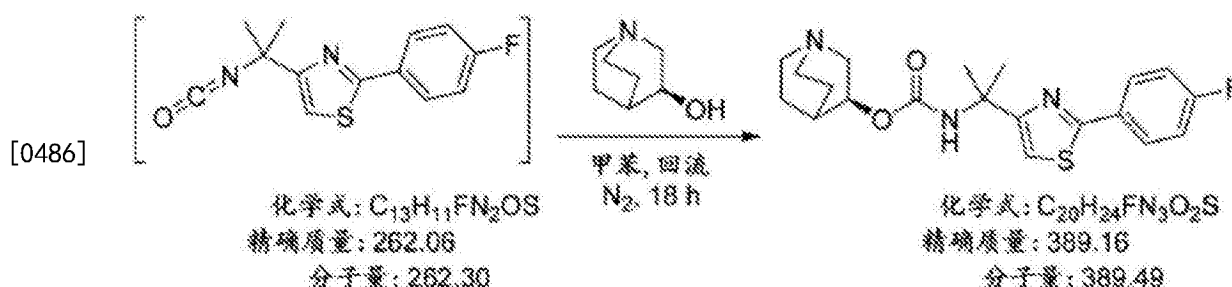
[0482] 将粗的羟肟酸(MW 280.32, 5.1g)转置于250mL 1N RB带有氮气入料口的烧瓶中。加入搅拌棒接着加入乙腈(50mL)。此固体不溶于乙腈。将此黄色非均质混合物于氮气下搅拌2-3分钟并于室温次加入CDI (MW 162.15, 20.74mmol, 3.36g, 1.1当量)。无观察到放热。此

固体立即溶解并将此澄清黄色溶液于室温搅拌2-2.5h。2-2.5h后,将等份以HPLC和LC/MS分析,其显示羟肟酸转变成合意的环状中间物。

[0483] 然后于真空蒸发乙腈,得到粗的环状中间物为淡红色浓稠油状物。将此油状物置于甲苯(60mL)中处理并将此淡红色的混合物加热回流2小时,在此期间环状中间物释放CO₂并重排形成异氰酸酯(参见下文)。



[0485] 继续步骤3:将异氰酸酯转变成游离碱



[0487] 将反应混合物冷却至50-60℃并将(S)-(+)-奎宁醇固体(MW127.18, 28.28mmol, 3.6g, 1.5当量)加到混合物中。将混合物加热回流18h。18h后,将等份以HPLC和LC/MS分析,其显示异氰酸酯完全转变成合意的产物。将反应混合物转置于分液漏斗并加入甲苯(25mL)。以水(2x40mL)清洗混合物并将水层分离。将组合的水层以甲苯(30mL)萃取并将水层丢弃。将组合的甲苯层以1N HCl(2x60mL)萃取并丢弃甲苯层(含有O-酰基杂质)。将组合的HCl层转置于500mL配置有搅拌棒的艾氏烧瓶中。将搅拌的澄清黄色/淡红橙色溶液通过逐滴添加50%w/w NaOH水溶液,碱化至pH 10-12。合意的游离碱从溶液沉淀出,为脏黄色胶状固体,其陷在搅拌棒上。于此混合物中加入乙酸异丙酯(100mL)并当胶状固体变成乙酸异丙酯时,将混合物剧烈搅拌5分钟。停止搅拌并使其分离成二层。将黄色乙酸异丙酯层分离并以乙酸异丙酯(30mL)再萃取碱性水层。将碱性水层丢弃并将组合的乙酸异丙酯层以无水Na₂SO₄干燥,过滤至预先称重的RB烧瓶中并真空蒸发溶剂,得到粗的游离碱,其于高真空下干燥至隔夜为米黄色至黄褐色的固体。

[0488] 继续步骤3:粗游离碱的再结晶

[0489] 将米黄色至黄褐色的粗游离碱称重并从庚烷/乙酸异丙酯(3:1, 9.0mL的溶剂/每克粗游离碱)再结晶。将适水平的庚烷/乙酸异丙酯沿着搅拌棒加到粗游离碱中并将混合物加热回流10min(游离碱起初为部份可溶的但当加热回流时溶解成澄清淡红橙色溶液)。移除热源且当白色沉淀形成时,以搅拌让混合物冷却至室温。于室温搅拌3-4h后,于管真空下使用布氏漏斗将沉淀滤出,以庚烷(20mL)清洗并于管真空下于布氏漏斗上干燥至隔夜。将沉淀转置于结晶盘并于真空烘箱中以55℃干燥至隔夜。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ8.04-7.83(m, 2H), 7.20-6.99(m, 3H), 5.53(s, 1H), 4.73-4.55(m, 1H), 3.18(dd, J=14.5, 8.4Hz, 1H), 3.05-2.19(m, 5H), 2.0-1.76(m, 11H) ppm. ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃) δ166.38, 165.02, 162.54,

162.8–155.0 (d, C-F), 130.06, 128.43, 128.34, 116.01, 115.79, 112.46, 71.18, 55.70, 54.13, 47.42, 46.52, 27.94, 25.41, 24.67, 19.58 ppm.

[0490] 实施例29: 制备晶体形式的 (S)-奎宁-3-基 (2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 胺甲酸盐

[0491] (S)-奎宁-3-基 (2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 胺甲酸的晶体盐类可从如实施例28描述所制备的游离碱来形成。

[0492] 例如, 将 (S)-奎宁-3-基 (2-(2-(4-氟苯基) 噻唑-4-基) 丙-2-基) 氨基甲酸酯的游离碱 (约50mmol) 于室温溶于IPA (140ml) 并过滤。将滤液加到配置有上方搅拌器和氮气入料/出料口的1L r.b. 烧瓶中。将L-苹果酸 (约50mmol) 于室温溶于IPA (100+30ml) 并过滤。将滤液加到上述的1公升烧瓶中。将生成的溶液于氮气下于室温搅拌 (有或无晶种) 4至24小时。在此期间结晶形成。过滤收集产物并以少量的IPA (30ml) 清洗。将晶体固体于真空烘箱中以55℃干燥72小时, 得到合意的苹果酸盐。

[0493] 其他盐类的晶体形式, 例如带有琥珀酸或HCl的酸加成盐, 或可以类似的方法来制备。

[0494] 实施例30: 施用化合物1影响A53T小鼠脑中 α -共核蛋白的亚细胞定位

[0495] 评估文中所述的奎宁化合物影响A53T小鼠脑中 α -共核蛋白的亚细胞定位的能力。

[0496] 方法

[0497] 如实施例26所述饲养和治疗PrP-A53T-SNCA基因转殖小鼠 (“A53T” 小鼠), 在6周大时开始以化合物1给药直到8个月大安乐死时。

[0498] 如实施例24中所述以对照饮食或化合物1饮食喂养小鼠。

[0499] 将来自对照组和经治疗的A53T小鼠的皮质组织匀浆进行一系列分溶以分离可溶性细胞质 (Tris-可溶的)、膜结合的 (Triton-可溶的) 和不可溶的细胞质 (SDS-可溶的) α -共核蛋白。使用人类 α -共核蛋白ELISA试剂盒 (Biolegend, San Diego, CA) 来定量各分离液的 α -共核蛋白的浓度。使用microBCA分析 (Thermo Scientific Pierce, Waltham, MA) 来测定蛋白浓度。

[0500] 结果

[0501] 不同分离液中 α -共核蛋白的定量如图11所示。

[0502] 经化合物1治疗的小鼠中观察到细胞质可溶性 α -共核蛋白的平均水平小幅增加 (图11A: 左边长条显示未治疗的对照组小鼠, 右边长条显示经治疗小鼠, 具有对照值的 $114 \pm 8\%$; $n=14$, $P=0.17$)。响应化合物1治疗, 膜结合的 α -共核蛋白的水平显著增加 (图11B: 左边长条显示未治疗的对照组小鼠, 右边长条显示经治疗小鼠, 具有对照值的 $75 \pm 8\%$, $n=14$, $P<0.05$)。响应化合物1治疗, 不可溶的 α -共核蛋白的水平还显著下降 (图11C: 左边长条显示未治疗的对照组小鼠, 右边长条显示经治疗小鼠, 具有对照值的 $81 \pm 3\%$, $n=14$, $P<0.01$)。

[0503] 这些结果验证了施用文中所述的奎宁化合物在体内可影响神经元 α -共核蛋白处理和定位并说明文中所述的奎宁化合物用于治疗蛋白质病的治疗潜力。

[0504] 实施例31: 施用化合物1降低A53T小鼠脑中蛋白聚集

[0505] 评估文中所述的奎宁化合物对A53T小鼠脑中蛋白聚集的效应。

[0506] 方法

[0507] 如实施例30中所述饲养、治疗和喂养A53T小鼠。如实施例27中所述测定蛋白的累积(泛素和tau蛋白),但是小鼠是在6周大和8个月大时测定蛋白的水平。

[0508] 结果

[0509] 海马体泛素聚集物的定量如图12所示。结果以平均值±SEM表示。不同字母的长条明显地相互不同($p<0.05$)。左边白色长条显示8个月大野生型小鼠脑中泛素聚集物的水平。“基线”值是显示A53T小鼠于6周大时的蛋白水平。右二的黑色长条显示8个月大未治疗的A53T小鼠脑中泛素聚集物的水平(对照组)。右边灰色长条显示8个月大经化合物1治疗的A53T小鼠脑中泛素聚集物的水平。

[0510] 图13中的影像显示未治疗的对照组(图13A)或经化合物1治疗(图13B)的8个月大A53T小鼠的海马体中泛素免疫反应性(绿色)。

[0511] 海马体tau蛋白聚集物的定量是如图14所示。结果以平均值±SEM表示。不同字母的长条明显地相互不同($p<0.05$)。最左边白色长条显示8个月大野生型小鼠脑中tau蛋白聚集物的水平。“基线”值是显示A53T小鼠于6周大时的蛋白水平。右二的黑色长条显示8个月大未治疗的A53T小鼠脑中tau蛋白聚集物的水平(对照组)。右边灰色长条显示8个月大经化合物1治疗的A53T小鼠脑中tau蛋白聚集物的水平。

[0512] 图15中的影像是显示未治疗的对照组(图15A)或经化合物1治疗(图15B)的8个月大A53T小鼠的海马体中tau免疫反应性(绿色)。

[0513] 因此,经文中所述的奎宁化合物治疗可降低A53T小鼠脑中蛋白聚集物的积累。具体地,在经化合物1治疗的小鼠中观察到tau蛋白聚集物的水平显著下降。

[0514] 这些结果验证了文中所述的奎宁化合物对或体内神经原蛋白处理的效应并显示文中所述的奎宁化合物可破坏畸变蛋白聚集的病原循环和与蛋白质病有关的功能缺损。这些结果说明了文中所述的奎宁化合物用于治疗蛋白质病的治疗潜力。

[0515] 实施例32:施用化合物1逆转具症状后Gba1^{D409V/D409V}小鼠的记忆偏差

[0516] 评估文中所述的奎宁化合物矫正有症状Gba1^{D409V/D409V}小鼠的生化偏差和记忆缺损的能力。

[0517] 方法

[0518] 根据实施例24饲养和治疗Gba1^{D409V/D409V}小鼠。如实施例24中所述以对照饮食或化合物1饮食喂养小鼠,但是施用是在小鼠约6个月大时开始并持续直到13个月大安乐死时。

[0519] 根据实施例25以NOR试验评估海马体记忆,但是小鼠是在6个月大时(治疗前)及再次在12个月大时(治疗后)进行试验。

[0520] 结果

[0521] 治疗前Gba1^{D409V/D409V}小鼠的试验确认了其在新物体回忆上出现障碍(未显示)。

[0522] 12个月时的NOR结果(治疗后)如图16所示。这些结果以平均值±SEM表示。水平线为50%目标调查的界线,其代表对任一物体无偏好。

[0523] 年龄相当的野生型小鼠(左边黑色长条)明显地更常探查新物体($n=13, p<0.01$)。相反的,未治疗的Gba1^{D409V/D409V}小鼠(中间白色线长条)显示对新物体无偏好,其表示认知障碍。当检测试验期间新物体出现时,经化合物1治疗的有症状Gba1^{D409V/D409V}小鼠(右边灰色长条)在试验期间恢复探查不熟悉物体的能力($n=13, p<0.05$)。

[0524] 这些结果验证了文中所述的奎宁化合物可逆转与蛋白质病有关的记忆偏差,即使

是在观察到蛋白质病的症状后开始施用。

[0525] 实施例33:施用化合物1降低了有症状Gba1^{D409V/D409V}小鼠脑中蛋白聚集

[0526] 评估文中所述的奎宁化合物降低和/或逆转有症状Gba1^{D409V/D409V}小鼠脑中蛋白聚集的能力。

[0527] 基本上如实施例27中所述饲养和治疗野生型 (WT) 和Gba1^{D409V/D409V}小鼠,但是小鼠是在有认知障碍症状,例如约6个月大时开始给药。

[0528] 蛋白(泛素、 α -共核蛋白和tau蛋白)的积累基本上如实施例27中所述,通过海马体定量和蛋白免疫反应性所测。

[0529] 结果

[0530] 施用文中所述的奎宁化合物,例如化合物1,预期会使蛋白聚集物(泛素、 α -共核蛋白和/或tau蛋白)的积累显著下降,即使在观察到认知障碍的症状后开始施用。

[0531] 实施例34:施用化合物2改善Gba1^{D409V/D409V}小鼠的记忆缺损

[0532] 使用新事物识别 (NOR) 和恐惧条件 (FC) 试验评估文中所述的奎宁化合物改善Gba1^{D409V/D409V}小鼠记忆缺损的能力。

[0533] 方法

[0534] 基本上如实施例24中所述饲养和治疗Gba1^{D409V/D409V}小鼠。基本上如实施例25中所述以对照饮食或含奎宁化合物的饮食喂养小鼠。但是施用的化合物为化合物2。

[0535] 基本上如实施例25中所述进行NOR试验和FC试验。

[0536] 结果

[0537] 施用化合物2预期会改善Gba1^{D409V/D409V}小鼠的记忆缺损。

[0538] 实施例35:施用化合物2降低脑中蛋白聚集

[0539] 评估文中所述的奎宁化合物降低和/或逆转Gba1^{D409V/D409V}小鼠脑中蛋白聚集的能力。

[0540] 方法

[0541] 基本上如实施例27中所述,以对照饮食或含奎宁化合物的饮食喂养治疗野生型 (WT) 和Gba1^{D409V/D409V}小鼠,但是施用的化合物为化合物2。

[0542] 蛋白(泛素、 α -共核蛋白和tau蛋白)的积累是如实施例27中所述,通过海马体定量和蛋白免疫反应性所测。

[0543] 结果

[0544] 施用文中所述的奎宁化合物,例如化合物2,预期会使Gba1^{D409V/D409V}小鼠脑中蛋白聚集物(泛素、 α -共核蛋白和/或tau蛋白)的积累显著下降。

[0545] 应了解,已结合上述实施方案描述本发明的同时,前述说明和实施例希望用于说明而非限制本发明的范围。在本发明范围内的其他方面、优势和修改对于本领域的技术人员为显而易见的。

[0546] 此外,当本发明的特征或方面根据马库什群组描述时,本领域的技术人员应了解,本发明还据此根据马库什群组的任何分别成员或成员的亚群描述。

[0547] 所有的出版物、专利申请、专利和其他文中所提的参考文献明确地以全文引用的方式并入本文中,如同其各自分别地以引用的方式并入的程度一般。在有冲突的情况下,则以本说明书,包括定义为主。

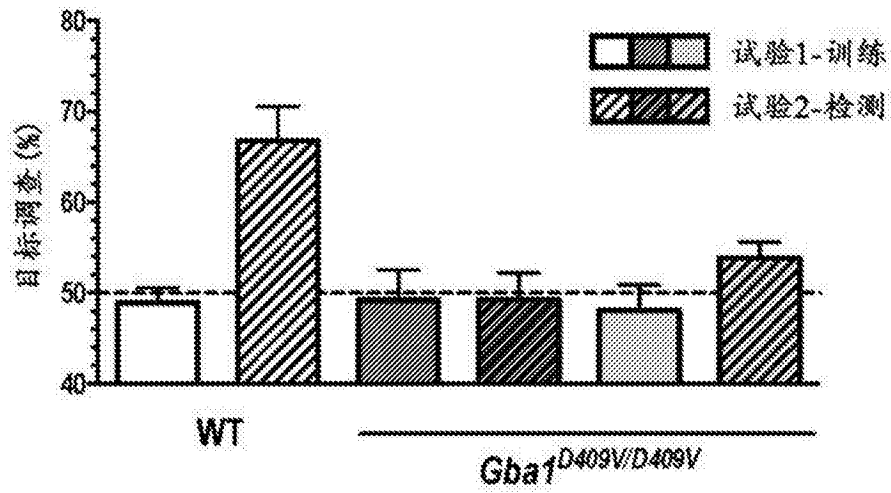
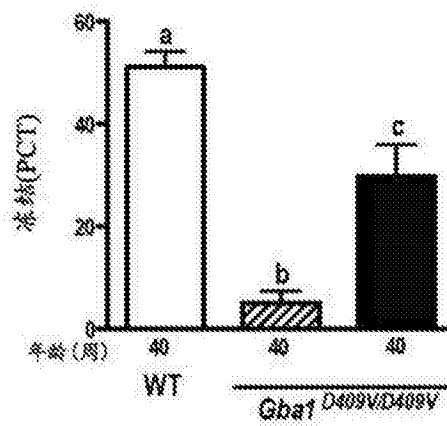


图1

A)



B)

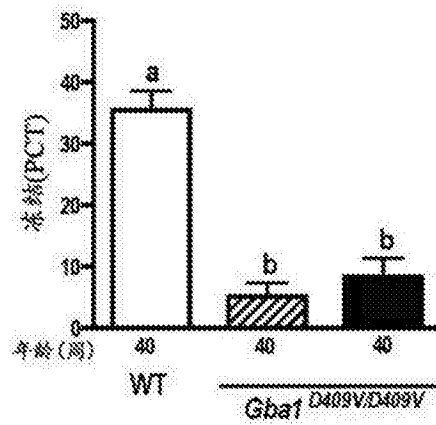


图2

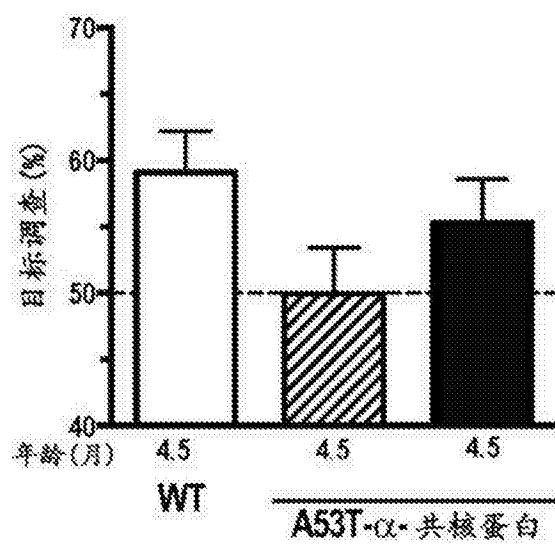
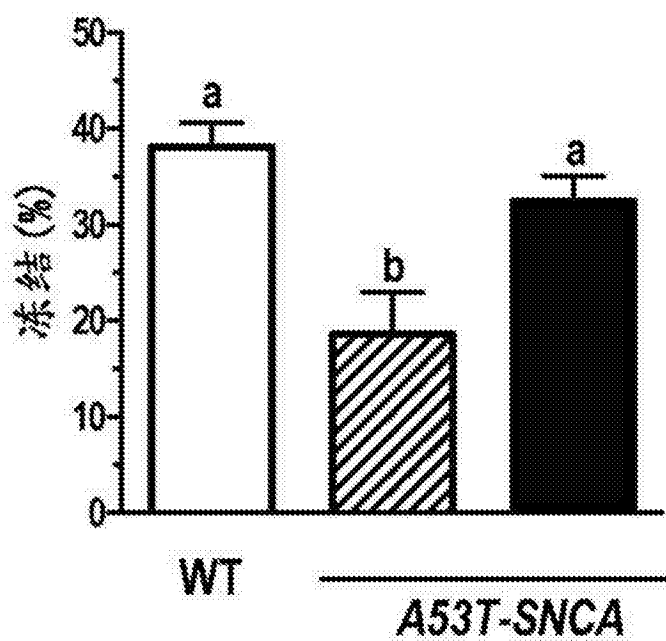


图3

A)



B)

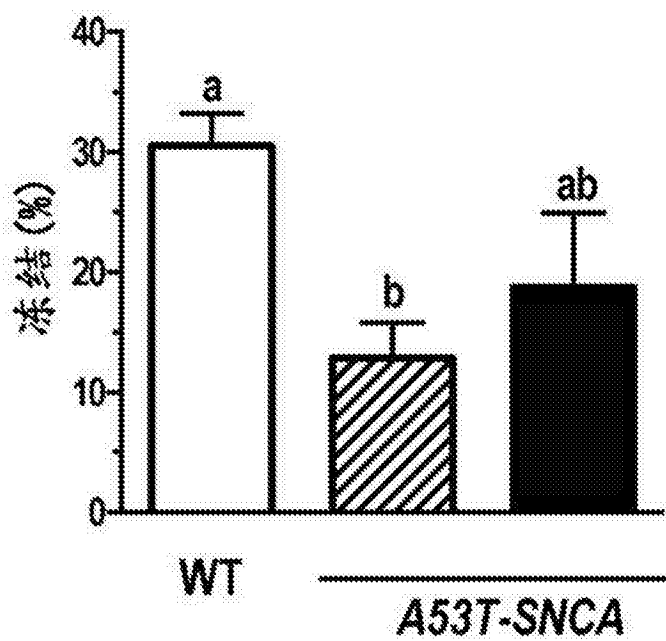


图4

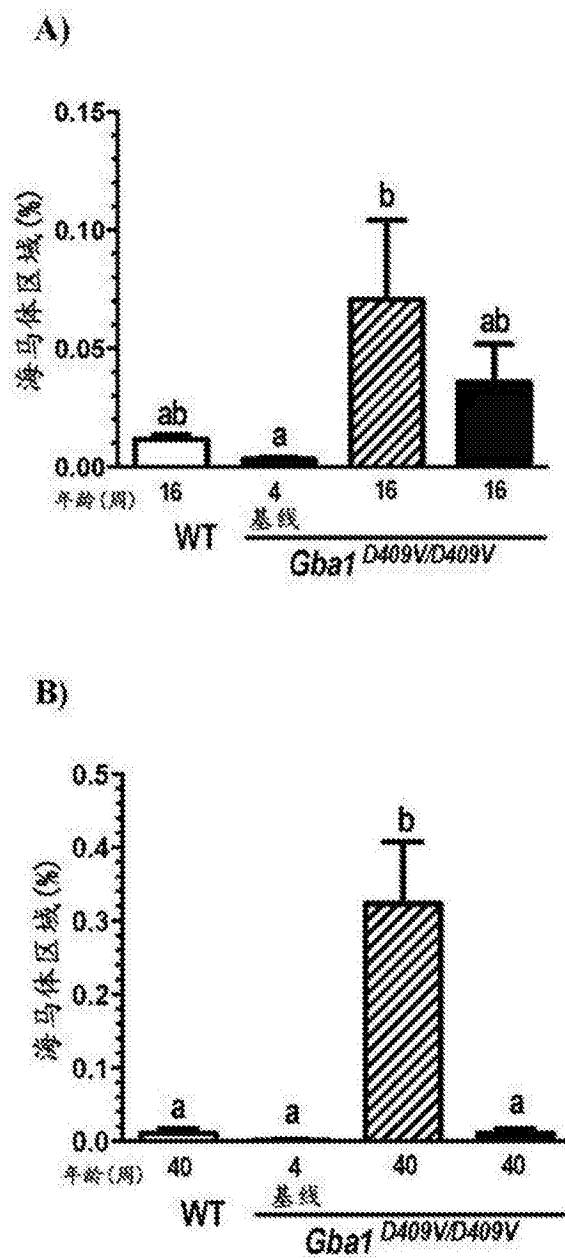
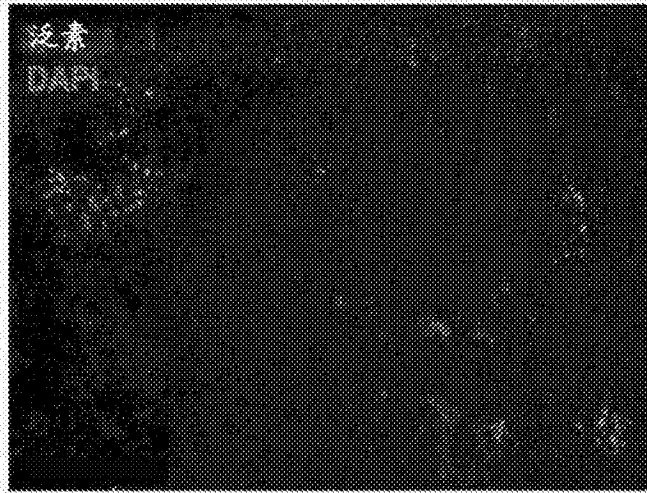


图5

A)



B)

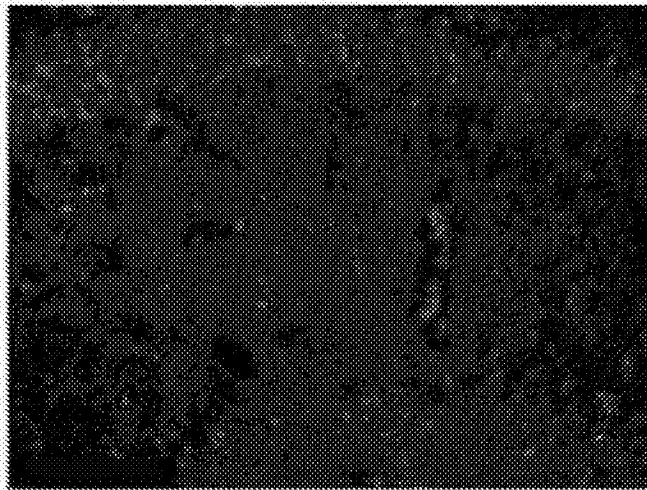


图6

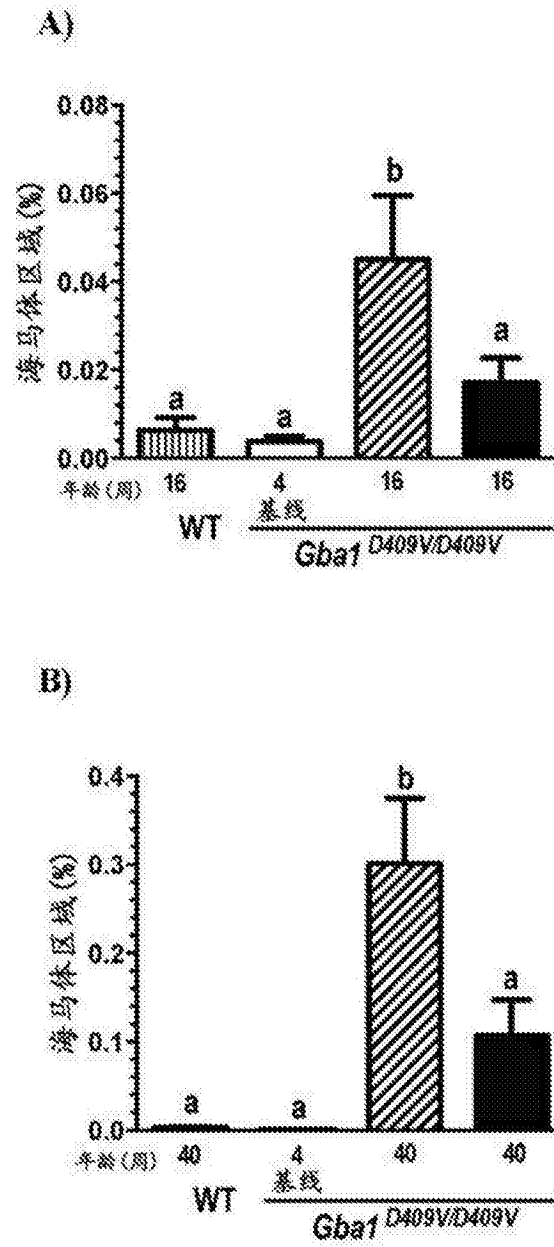
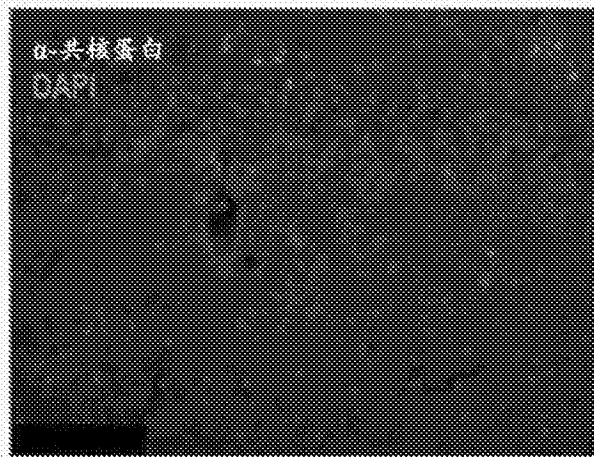


图7

A)



B)

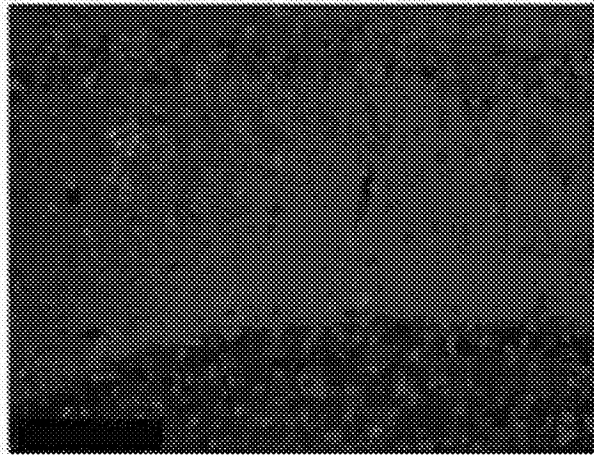


图8

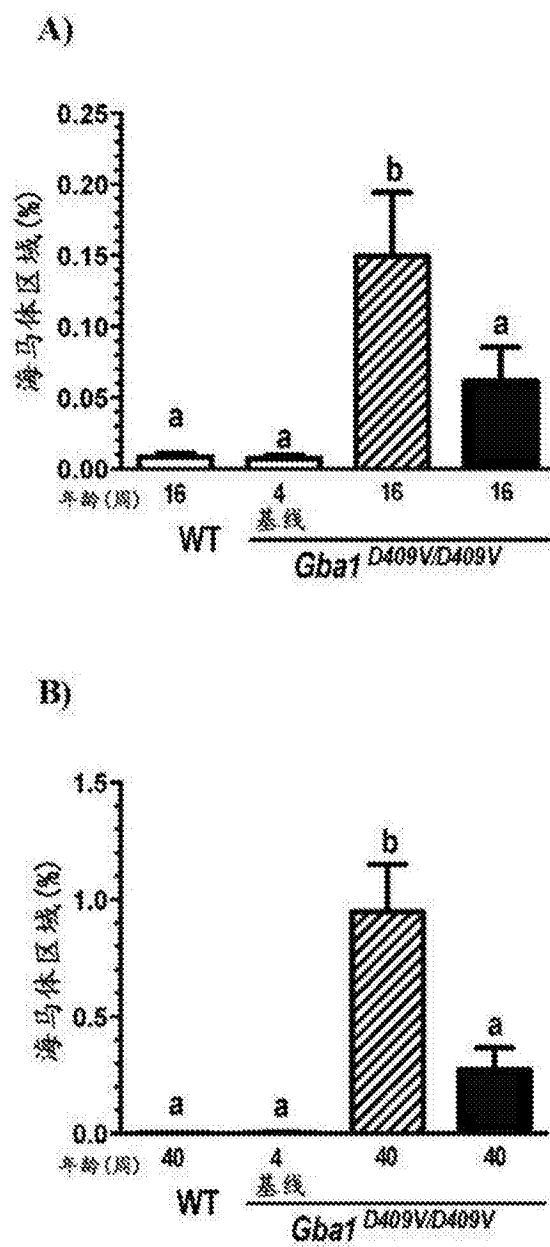
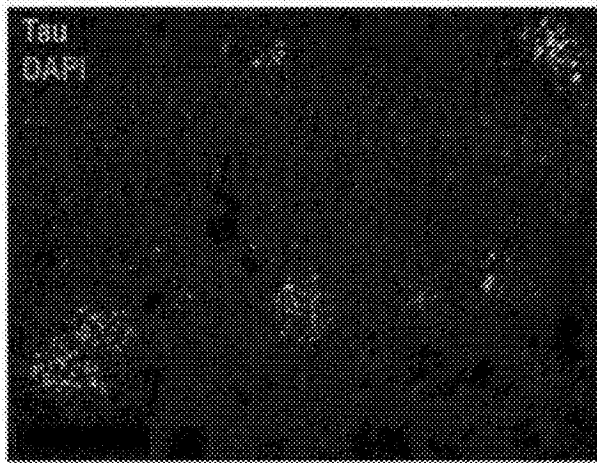


图9

A)



B)

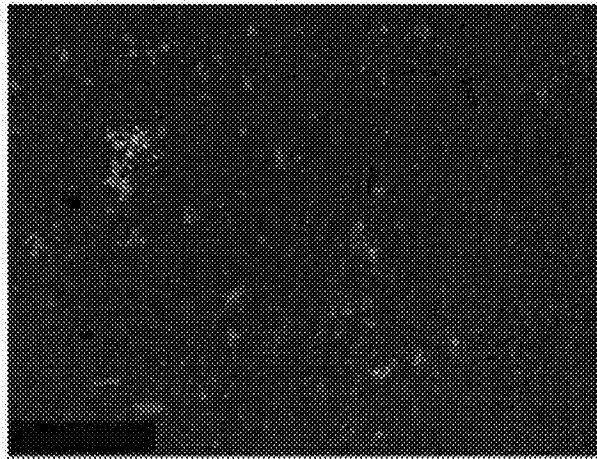


图10

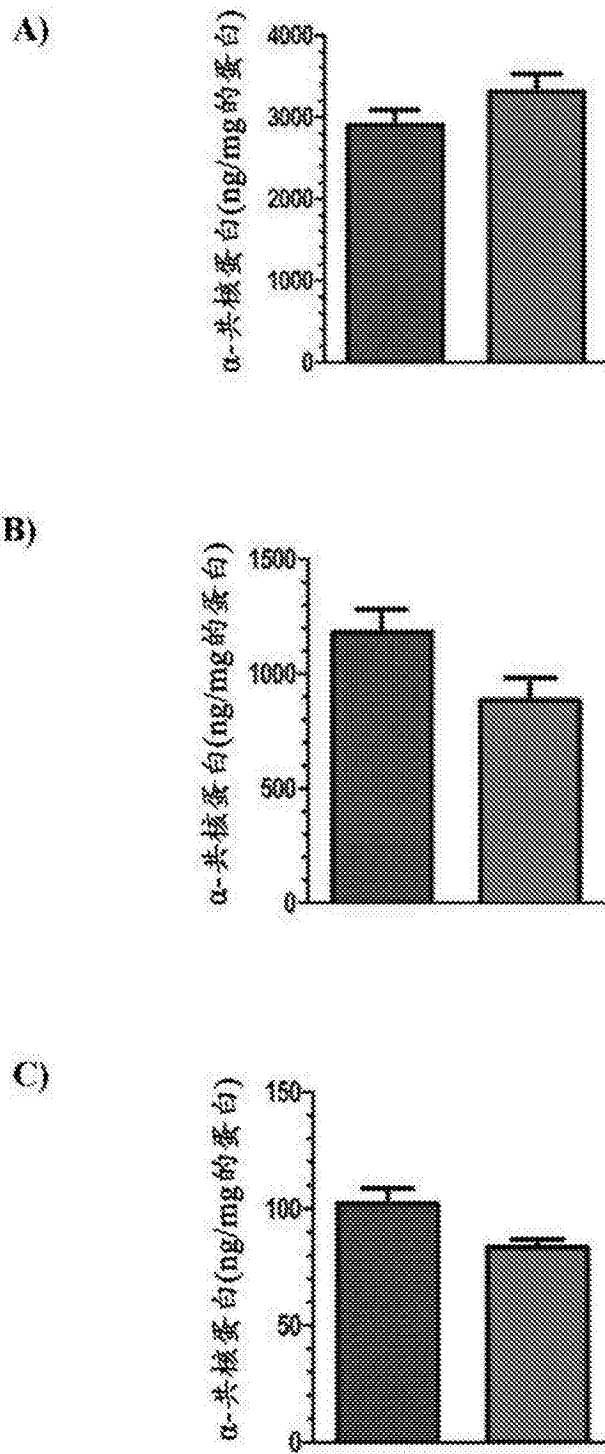


图11

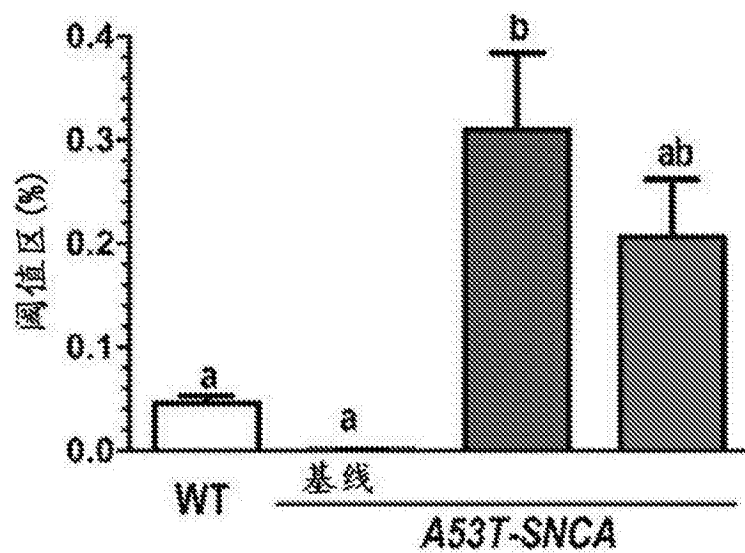
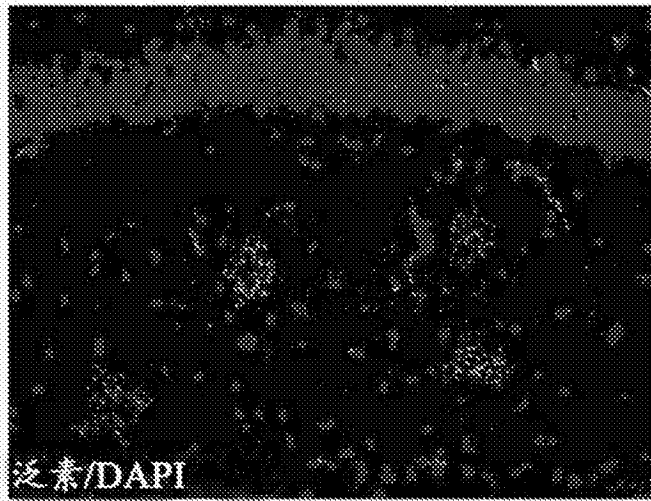


图12

A)



B)

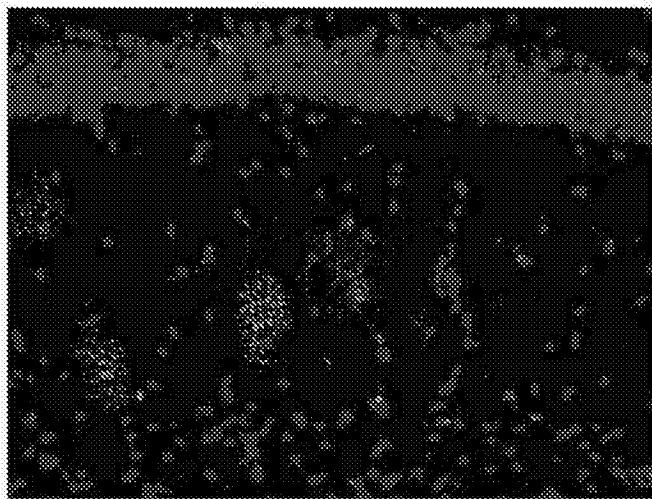


图13

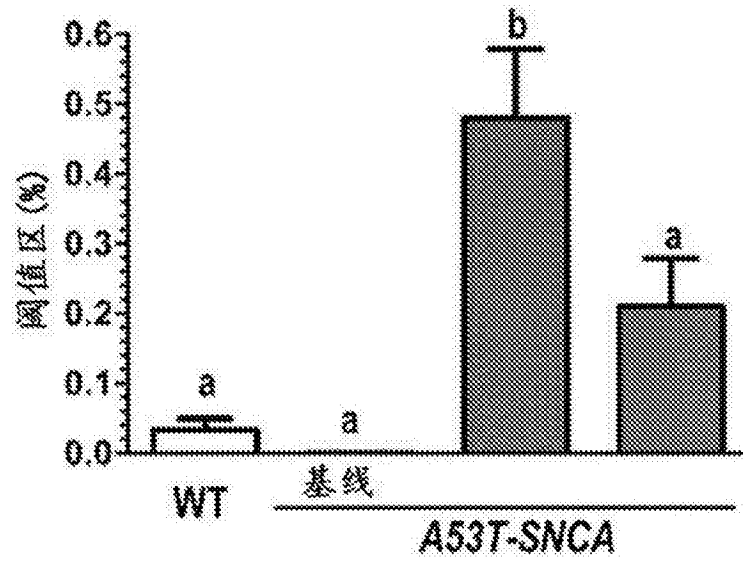


图14

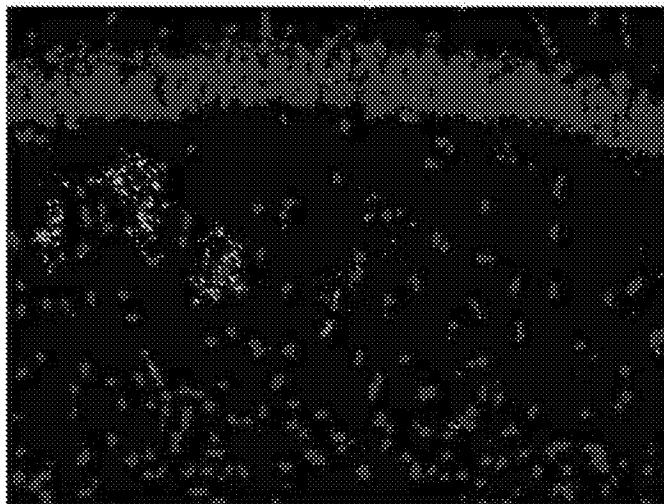
A)**B)**

图15

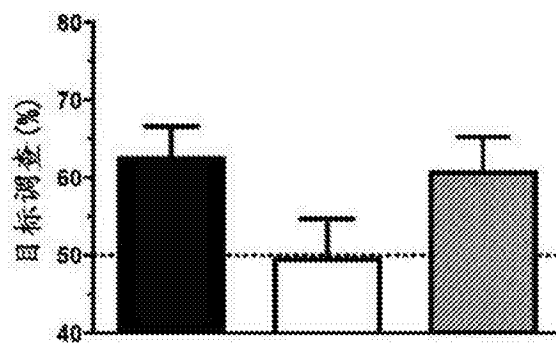


图16