[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99813966.1

[51] Int. Cl[7]
C07D207/16
C07D207/09
C07D403/04
C07D409/12
C07D413/04
C07D403/06
C07D405/12

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213026C

[22] 申请日 1999.12.3 [21] 申请号 99813966.1

[30] 优先权

[32] 1998.12.3 [33] US [31] 09/204,237

[32] 1999.12.2 [33] US [31] 09/453,571

[86] 国际申请 PCT/US1999/028663 1999.12.3

[87] 国际公布 WO2000/032588 英 2000.6.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.1

[71] 专利权人 GPINIL 控股公司

地址 美国特拉华州

共同专利权人 艾姆根公司

[72] 发明人 格雷戈里·S·汉密尔顿

马克·H·诺曼 吴勇前

审查员 汪送来

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 林 潮 王维玉

C07D211/34 A61K 31/40 A61K 31/41 A61K 31/42 A61K 31/50 A61P 17/14 A61P 25/28 A61P 27/00

权利要求书 5 页 说明书 97 页 附图 12 页

[54] 发明名称 N－杂环化合物的羧酸和羧酸电子等排物

[57] 摘要

本发明涉及新的 N－杂环羧酸和羧酸电子等排物，其制备，以及通过施用这些化合物在治疗神经学的疾病包括物理损伤神经和神经变性疾病，治疗脱发和促进毛发生长，治疗视觉病症和/或改善视觉，和治疗记忆损伤和/或增强记忆功能中的应用。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1.一种化合物，其选自：

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-羟甲基吡咯烷；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷四唑；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷氰；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-氨酰基哌啶；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]-N-(2-噻吩酰氨基)甲酰胺；

3,3-二甲基-1-{2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯烷基}-1,2-戊二酮；

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]乙腈；

1-[2-(3-乙基(1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷基)-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

1-{2-[3-(4-氟代苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]吡咯烷基}-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

3,3-二甲基-1-[2-(3-甲基(1,2,4-噁二唑-5-基))吡咯烷基]-1,2-戊二酮；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-[(甲磺基)氨基]-甲酰胺；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-甲苯基)磺酰基]氨基}-甲酰胺；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-氟代苯基)磺酰基)氨基]-甲酰胺；

1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷基-2-羧酸 N'氨基硫羰基-肼；

(2S)-3,3-二甲基-1-[2-(吡咯烷甲基)吡咯烷基-1,2-戊二酮；

1-肼基草酰基-吡咯烷基-2-羧酸肼；

(2S)-1-[2-(苯并三唑-1-羰基)吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

N-氨基-2-[2-(N-氨基氨基甲酰基)吡咯烷基]-2-氧代乙酰胺；

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-2-哌啶基]乙酸；

1-(2-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基甲基)哌嗪基]羰基)吡咯

烷基)-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；和

1-[2-({4-[二(4-氟代苯基)甲基]哌嗪基}羰基)吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮。

2. 一种药物组合物， 该组合物含有

a) 有效量的权利要求 1 中所定义的化合物，和

b) 一种可药用载体。

3. 权利要求 2 的药物组合物，该组合物还含有一种额外的神经营养因子。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中所说的额外的神经营养因子选自神经营养生长因子、脑源生长因子、神经胶质源生长因子、纤毛神经营养因子、胰岛素生长因子和其活性截去衍生物、酸性纤维细胞生长因子、碱性纤维细胞生长因子、血小板源生长因子、神经营养蛋白-3 和神经营养蛋白 4/5。

5. 权利要求 1 中的化合物在制备用于治疗动物疾病的药物中的应用。

6. 权利要求 1 中的化合物在制备用于治疗动物神经病学上的病症的药物中的应用。

7. 权利要求 6 的应用，其中所述神经病学的病症选自物理损伤或疾病状态引起的外周神经病、脑部物理损伤、脊髓物理损伤、与脑损伤有关的中风、和与神经变性有关的神经病学的病症。

8. 权利要求 6 的应用，其中所述神经病学的病症选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、三叉神经痛、舌咽神经痛、拜耳式瘫痪、重症肌无力、肌肉萎缩症、渐进性肌肉萎缩症、渐进性

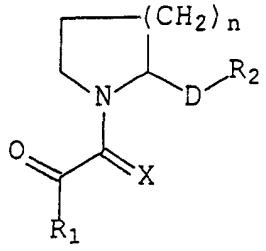
球根遗传肌肉萎缩症、脱肠的、破裂或下垂的无脊椎盘病症、颈部脊椎强硬症、神经丛疾病、胸部出口综合症、古-拜综合病症和坐骨神经的压碎。

9. 权利要求 6 的应用，其中所述神经病学的病症为阿耳茨海默氏病。

10. 权利要求 6 的应用，其中所述神经病学的病症为帕金森氏病。

11. 权利要求 6 的应用，其中所述神经病学的病症为肌萎缩性侧索硬化。

12. 用于治疗动物的杭廷顿氏舞蹈病的通式(I)的化合物、或者其药物可接受的盐、酯、或溶剂化物：



I

其中

n 为 1-3；

X 或者为 O 或者为 S；

R_1 选自 C_1-C_9 直链或支链烷基或链烯基、C_2-C_9 直链或支链链烯基、芳基、碳环；

D 为一个键、或者为 C_1-C_{10} 直链或支链亚烷基；

R_2 选自；

$-COOH$、$-CN$、$-CON(R_3)_2$、$-CONHNHSO_2R_3$和$-COHNSO_2R_3$；

其中R_2选择性地用一个或多个选自R_3的取代基所取代，其中R_3为氢、卤代烷基、亚氨基、巯基、C_1-C_6直链或支链烷基、C_2-C_6直链或支链链烯基或炔基、芳基和芳烷基。

13. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗动物的杭廷顿氏舞蹈病的药物的应用。

14. 权利要求 13 的应用，其中药物还包括一种额外的神经营养因子。

15. 权利要求 14 的应用，其中所说的额外的神经营养因子选自神经营养生长因子、脑源生长因子、神经胶质源生长因子、纤毛神经营养因子、胰岛素生长因子和其活性截去衍生物、酸性纤维细胞生长因子、碱性纤维细胞生长因子、血小板源生长因子、神经营养蛋白-3和神经营养蛋白 4/5。

16. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗动物的脱发或促进毛发生长的药物的应用。

17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗动物的视觉病症，改善视力，治疗与年龄有关的记忆损伤或增强记忆力的药物中的应用。

18. 权利要求 17 的应用，其中所说视觉病症为选自视觉损伤，眼窝病症，泪腺器官的病症，眼睑的病症，结膜病症，角膜病症，白内障，葡萄膜的病症，视神经或视觉通道的病症，自由基引起的眼部病症或疾病，免疫学相关的眼部病症或疾病，眼部创伤，和眼部病症，疾病，外伤的症状和并发症。

19. 权利要求 17 的应用，在不存在任何眼科病症、疾病或创伤的情况下，用于改善动物视觉的自然状况。

20. 权利要求 17 的应用，其中所述化合物与有效量的一种或多种用于治疗动物的视觉病症，改善视力，治疗记忆损伤或增强记忆力的因子结合给药到动物。

21. 权利要求 20 的应用，其中一种或多种因子选自：免疫抑制剂、创伤治愈剂、抗青光眼药物、神经营养因子、生长因子、有效限制或预防出血或新血管形成的化合物，和抗氧剂。

22. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗动物感觉神经的听力缺失的药物中的应用。

23. 权利要求 12 的化合物，其中该化合物是非免疫抑制的。

N-杂环化合物的羧酸和羧酸电子等排物

相关发明

本申请为 1998 年 12 月 3 日申请的美国专利申请 09/204,237 的部分继续申请，而 09/204,237 是于 1998 年 6 月 3 日申请的系列号为 60/087,788 的美国专利申请的部分继续申请。

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及新型 N-杂环化合物的羧酸和羧酸电子等排物，其制备，其在药物组合物中的包含，以及用于对动物进行预防和/或治疗神经学的疾病，治疗脱发和促进毛发生长，治疗视觉病症和/或改善视觉，治疗记忆损伤和/或增强记忆功能，和预防和/或治疗听觉损失的它们的制剂和应用。

2. 现有技术的描述

神经学背景

已经发现微微摩尔浓度的免疫抑制剂如 FK506 和雷帕霉素可刺激 PC12 细胞和称为背部根神经节细胞(DRGs)的感觉神经元中的神经突生长。Lyons 等，Proc. of Natl. Acad. Sci., 1994 年 91 卷 3191-3195 页。在动物活体试验中，FK506 在坐骨神经损伤的动物中都表现出面部神经损伤后的刺激神经元再生作用并导致功能恢复。

有数个影响中枢神经系统中的特定神经元群体的神经营养因子已经确定。例如，已经假定阿耳茨海默氏病是源于神经生长因子(NGF)的减少或损失。由此建议用外原性神经生长因子或其它神经营养蛋白如脑生神经因子(BDNF)、神经胶质神经因子、睫状神经营养因子和神经营养蛋白-3 来治疗阿耳茨海默氏病患者以提高变性神经元群体的存

活。

由于大蛋白向神经系统目标的输送和生物可获得性的困难而妨碍了这些蛋白质在各种神经病态中的临床应用。相反，具有神经营养活性的免疫抑制剂药物相对较小，并具有优良的生物可获得性和专一性。但是当长期服用时，免疫抑制剂表现出许多潜在的严重的副作用，包括肾中毒如血管小球过滤的削弱和不可逆间质纤维变性(Kopp 等，1991, J. Am. Soc. Nephrol. 1:162)；神经病理性短缺如无意识的震颤或者非特定的小脑绞痛如非定域头疼(De Groen 等，1987, N. Engl. J. Med. 317:861)；以及高血压及其并发症(Kahan 等，1989, N. Engl. J. Med. 321:1725)。

因此需要可用于提供神经营养作用并可用于治疗神经变性紊乱的小分子化合物。

毛发损失背景

毛发脱落可能有多种情况。这些情况包括雄性型脱发、老年脱发、斑秃、伴随基础皮肤损害或肿瘤的疾病、以及系统紊乱如营养紊乱和内分泌紊乱。产生毛发脱落的原因非常复杂，但是在某些情况下可归因于年龄、遗传因素、雄性激素致活、输送至毛囊的血液缺乏、以及头皮异常。

免疫抑制药物 FK506、雷帕霉素和环孢菌素作为有效的 T 细胞专用免疫抑制剂是众所周知的，并且对器官移植后预防移植物排斥很有效。FK506 (Yamamoto 等，J. Invest. Dermatol. 1994, 102, 160-164；Jiang 等，J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 523-525)和环孢菌素(Iwabuchi 等，J. Dermatol. Sci. 1995, 9, 64-69)的局部施用但非口服以剂量依赖方式刺激毛发生长已有报道。一种形式的毛发脱落，斑脱，已知是与自体免疫活性有关；因此期望证明局部施用免疫调节化合物能对治疗这种类型的脱发有效。FK506 的毛发生长刺激作用是覆盖 FK506 及其相关结构

的用于刺激毛发生长的国际专利的主题(Honbo 等，EP 0 423 714 A2)。Honbo 等人公开了相对较大的三环化合物，其免疫抑制效果是已知的，作为毛发恢复剂的用途。

FK506 以及相关试剂的毛发生长和恢复效果已在许多美国专利中公开(Goulet 等，USP5,258,389；Luly 等，USP5,457,111；Goulet 等，USP5,532,248；Goulet 等，USP5,189,042；Ok 等，USP5,208,241；Rupprecht 等，USP5,284,840；以及 Organ 等，USP5,284,877)。这些专利要求保护 FK506 相关的化合物。虽然他们没有要求保护毛发恢复的方法，但是他们公开了 FK506 用于毛发生长的已知用途。类似于 FK506(以及在 Honbo 等人的专利中所要求的变化范围)，在这些专利中所要求的化合物都相对较大。而且这些引用的专利都与用于自体免疫相关疾病的免疫调节化合物有关，其中 FK506 的作用是众所周知的。

其它一些美国专利公开了用于毛发恢复的环孢菌素和相关化合物的用途(Hauer 等，USP5,342,625；Eberle，USP5,284,826；和 Hewitt 等，USP4,996,193)。这些专利也与用于治疗自体免疫疾病的化合物有关，并且引用了用于毛发生长的环孢菌素和相关免疫抑制化合物的已知用途。

但是所定义的免疫抑制化合物抑制免疫系统并且还表现出其它毒副作用。因此需要可用作毛发恢复化合物的小分子化合物。

视觉病症背景

视觉系统包括眼球，眼部附件和视觉通道。视觉系统的功能紊乱会导致永久或暂时视觉损伤，也就是说，偏离眼睛的一项或多项正常功能。视觉损伤可以从多个方面体现出来，并包括很大范围的视觉紊乱和失调。这些紊乱和失调非限制性地包括视觉的部分或全部损失，对近处和远处事物的视觉分辨能力需要校正，丢失视野，没有复视(复视觉)的受损的眼睛运动性，受损或扭曲的色彩感知能力，有限的对明

暗的调节能力，削弱的适应性，变形失真，受损的双眼视觉，适应性的局部麻痹，虹膜麻痹，睑内翻，睑外翻，兔眼，和瘢疤。参见“医生实用手册—眼科学”，16 版，6:47(1998)。多种眼科病症，疾病，创伤和并发症对视觉系统有不利影响，非限制性地包括基因病症；与老化和变性有关的病症；与对眼，头或其它身体部位由外力所导致物理创伤有关的病症；由环境因素导致的病症；有多种疾病导致的病症；和以上各情形的组合。

视觉系统是一个包括多个部件的复杂系统。视觉损伤可以包括整个视觉系统，任一部件，或各种部件的组合，取决于周围环境的细微本性。眼含有晶状体，晶状体悬浮在秦氏(Zinn)的带状物中，通过睫状体聚焦。睫状体分泌水溶性体液，充满眼后房，通过瞳孔流入眼前房，主要通过施累姆氏(Schlemm)通道排出。虹膜通过调节其中央开口-瞳孔的大小来控制进入眼睛的光通量。视觉图像聚焦在视网膜上，中央凹是视网膜区域中视觉灵敏度最为敏锐的部分。结膜是位于眼睑和眼球之间的粘膜，并明显地终止在异组织边缘结膜处，结膜的边缘与角膜重叠。角膜位于眼的前部，是清澈透明的纤维层；其对光的折射很重要，并且被上皮细胞覆盖，这些上皮细胞与结膜上皮细胞在很多方面都不同。

视网膜位于眼最内层，对光敏感，含两种光感受体，锥体主要对亮光下的色视觉负责，杆状体对昏暗光线下的视觉是必须的，但无法感受色彩。当光通过角膜，晶状体，和玻璃状体液，从内侧到达视网膜；那就是光先通过神经节细胞和神经纤维，丛状层的内部和外部，核层的内部和外部，和内外界膜，最后到达光感受体层。光感受体位于接近视网膜的外侧，和最外层的色素上皮层的内侧。色素上皮层细胞对于眼外部的液体和物质起解剖学上屏障的作用，形成“血液-视网膜”屏障，向光感受体细胞提供营养物质，氧，功能性有用物质来源，如维生素 A 和分解产物的噬菌物质。色素上皮层和光感受体层没有解剖学上的关联，只在病理学条件下可分别。

当杆状体和锥体受光刺激，信号通过视网膜本身连续的神经元传递到光神经纤维，最后到达大脑皮层。杆状体和锥体都含有与光接触之后分解的分子，期间这些分子可以刺激与眼相连的神经纤维。杆状体所含分子叫视紫质，锥体中含三种光敏分子，总称为视紫蓝质,与视紫质的组成略有不同，分别对红，蓝，或绿光最为敏感。

杆状体或锥体都不产生动作电位。但在杆状体或锥体细胞的外部光敏片段中产生光诱导的膜超极作用，其通过电压本身的直接传导，从外部片段通过内部片段传递到突触体中，该过程称作电子传导。在突触体中，膜电位控制未知的传导物分子的释放。光线很少的情况下，杆状体和锥体细胞膜会去极化，从而传导物的释放达到极大值。光诱导的超极作用会引起传导物分子的释放明显减少。

杆状体和锥体细胞释放传导物在两极神经元和水平细胞中产生信号。两种细胞中的信号都通过电子传导而非动作电位传递。

杆状两极神经元与至少 50 个杆状细胞相连，而短小的弥散的两极神经元只与一个或几个锥体细胞相连。当与去极化两极细胞相连的杆状体和锥体细胞与光接触，两极细胞受到刺激。传导物分子的释放抑制了去极化的两极细胞。因此在黑暗中，杆状体和锥体细胞分泌大量的传导物分子，去极化的两极细胞被抑制。在亮光下，杆状体和锥体细胞分泌传导物分子减少，从而对去极化两极细胞的抑制也降低了，使得两极细胞受激。按此方式，正负信号都可以通过不同的两极细胞从杆状体和锥体传递到无长突的神经细胞和神经节细胞。

正如它们名称所建议的，水平细胞在视网膜中水平突起，与杆状体，锥体，水平细胞，或其它细胞类型的组合相连接形成突触。尽管推测了一些光感受体信号集中的机理，但水平细胞的功能仍不清楚。

所有类型的两极细胞以二种基本形式与神经节细胞相连。A-型神经节细胞主要与杆状体两极细胞相连，而 B-型神经节细胞主要与短小的弥散的两极细胞相连。说明 A-型神经节细胞主要对对比度，光强度，和运动的知觉敏感，而 B-型神经节细胞主要与色视觉和视觉灵敏度有关。

如水平细胞一样，无长突的神经细胞水平地与一些其它细胞相连接形成突触，这些细胞指两极细胞，神经节细胞，和其它无长突的神经细胞。无长突的神经细胞的功能也不清楚。

神经节细胞的轴突将信号传入眼部的神经纤维层，于此轴突汇聚成纤维，再进一步汇聚在视神经盘上，从视神经盘以视神经形式离开眼部。神经节细胞通过视神经纤维以动作电位的形式传递信号到大脑。即使没有受刺激这些细胞也会以大约 5 每秒的平均基线速率连续地传递神经冲动。视觉信号叠加到神经节细胞刺激的基线上。这些信号可以是易受刺激的，冲动的数量提高到高于基线速率，也可以抑制的，冲动的数量降低到低于基线速率。

作为中枢神经系统的一部分，眼某些方面可以看作大脑的延伸；这样它的再生能力很有限。有限的再生能力使得改善视力，解决视觉系统功能紊乱的问题，和/或治疗或预防眼科疾病这些具有挑战性的工作更为复杂。许多眼部的病症，如视网膜光创伤，视网膜局部缺血引起的眼部损伤，与年龄有关的黄斑变性，自由基引起的眼部疾病，和一些其它的病症，被认为是完全不能治疗的。其它的眼科疾病，如由永久视觉损伤引起的病症，只可以用眼科仪器和/或手术校正，获得了不同程度的成功。

免疫抑制药物FK506,雷帕霉素和环孢菌素已知为强力的专一的T-细胞免疫抑制剂，并对抵抗自体免疫，(器官)移植或(皮肤，肌肉)移植排异，炎症，过敏反应，其它自体免疫或免疫调节的疾病和传染性疾

病有效。发现环孢菌素，FK506,雷帕霉素，丁螺旋酮，螺环哌啶酮，和/或它们的衍生物的使用对这些类型中的一些眼科疾病的治疗有效。一些眼科病症或视觉问题已知与自体免疫或免疫调节的活动有关；因此希望证实免疫调节化合物对这些类型的眼科病症或视觉问题的治疗有效。

一些美国专利披露了 FK506,雷帕霉素和有关试剂用于治疗眼科疾病的治疗效果。(Guolet 等，USP 5,532,248; MochizukiUSP 5,514,686; Luly 等，USP 5,457,111; Russo 等，USP 5,441,937; Kulkarni, USP 5,387,589; Asakura 等，USP5,368,865; Guolet 等，USP 5,258,389; Armistead 等，USP 5,192,773；Guolet 等，USP 5,189,042；和 Fehr, USP 5,011,844)。这些专利申请保护与 FK506 或雷帕霉素相关的化合物，并披露这些与 FK506 或雷帕霉素相关的化合物治疗眼部疾病的已知用途与已知 FK506 和雷帕霉素的免疫抑制作用有关。这些专利披露的化合物是相当大的分子。此外，所引用的专利涉及的免疫调节化合物仅限于治疗自体免疫或相关的疾病，或免疫调节的疾病，对于这些疾病的治疗 FK506 和雷帕霉素的疗效是已知的。

其它的美国专利披露使用环孢菌素，螺环哌啶酮，丁螺旋酮，它们的衍生物，和其它免疫抑制性化合物用于治疗眼科疾病(Sharpe 等，USP 5,703,088; Sharpe 等，USP 5,693,645; Sullivan, USP 5,688,765; Sullivan, USP 5,620,921; Sharpe 等，USP 5,574,041; Eberle, USP 5,284,826; Sharpe 等，USP 5,244,902; Chiou 等，USP 5,198,454 和 5,194,434；和 Kaswan, USP 4,839,342)。这些专利也涉及化合物对自体免疫疾病的治疗有效，并说明使用环孢菌素，螺环哌啶酮，丁螺旋酮，它们的衍生物，和其它免疫抑制性化合物用于治疗眼部炎症和其它免疫调节的眼科疾病。

根据定义，现有技术中披露的免疫抑制性化合物会抑制免疫系统，也有其它毒副作用。因此需要有非免疫抑制剂，小分子化合物，

和组合物以及使用这些化合物的方法，这就有助于改善视力；预防，治疗，和/或修复视觉损伤或视觉系统的功能紊乱；和预防，治疗，和/或解决眼科疾病。

一些专利也披露了非免疫抑制剂用于允许或促进伤口愈合(无论是创伤还是手术引起的)；控制眼内压(通常因青光眼引起)；控制神经变性的眼部病症，包括视网膜神经元损伤或创伤，视网膜神经节细胞损伤或创伤，和黄斑变性；刺激神经突生长；预防或减少因自由基引起的氧化损伤；和治疗由于低血流量引起的氧和营养物供应受损和废弃物排出受损。这些非免疫抑制物质可分为两类：天然存在的分子，如蛋白，糖蛋白，缩氨酸，荷尔蒙，和生长因子；和人工合成分子。

在天然存在的这一族非免疫抑制性分子中，一些荷尔蒙，生长因子，和信号分子已经被申请专利，要求保护这些分子天然存在的特性的补充用途，和对特定细胞的攻击，其中特定分子在成熟个体中并不天然存在。这些专利通常申请保护用于减少或预防眼部疾病症状，或用于抑制或逆转视觉损失的方法。

Louis 等特别在 USP 5,736,516 和 5,641,749 中披露使用神经胶质细胞系派生的神经营养因子(GDNF)终止或逆转由青光眼引起的视网膜神经元(就是说，光感受体)和视网膜神经节细胞的变性，或其它由变性或外伤引起的视网膜疾病或创伤。O'Brien 等在 USP5,714,459 和 5,700,909 中披露使用糖蛋白，皂角苷和它的衍生物刺激神经突生长和促进髓鞘形成。LaVail 等在 USP5,667,968 中披露使用多种神经营养蛋白终止或逆转视网膜神经元的病变，这些神经营养蛋白包括由脑派生的神经营养因子，睫状神经营养因子，神经营养物-3 或神经营养物-4，酸性或碱性纤维原蛋白生长因子，白细胞间介素，肿瘤坏死因子-α，胰岛素类生长因子-2 和其它生长因子。Wong 等在 USP 5,632,984 中披露使用干扰素，尤其干扰素 α-2a，通过减少出血和限止血管再生治疗黄斑变性症状。最后，Wallace 等在 USP5,441,937 中披露使用肺派生

的神经营养因子(NTF)用于维持睫状神经节和副交感神经元细胞。

从特定细胞系派生的因子的关键特征在于它们定位于特定的细胞系和组织；使用这些分子进行全身治疗会有很大的风险，可能对其中基因标记的这些分子是无活性的细胞系造成无意识但具有潜在危险的作用。相似地，荷尔蒙和生长因子在许多细胞系中经常能激活很多基因；再次，非定位地使用这些分子会有很大的风险，可能会激起不适当且有潜在危险的响应。

在人工合成的这一类分子中，绝大多数专利保护的化合物是免疫抑制性的，并可用于治疗如上所述的炎症，自体免疫，和过敏性响应。其中另一些是非免疫抑制性的，据称有治疗细胞变性，和有时能促进细胞再生的能力，最常见是它们的抗氧化性质。

Tso 等特别在 USP 5,527,533 中披露使用虾青素，一种类胡萝卜素抗氧化剂，用于预防或减少光感受体因自由基存在而导致的损伤。相似地，Babcock 等在 USP 5,252,319 中披露使用抗氧化剂氨基类固醇提高抵抗氧化损伤的能力，而用于治疗眼部疾病和创伤。Freeman 在 USP 5,468,752 中披露使用抗病毒的磷酰基甲氧基烷基胞核嘧啶降低异常的眼内压升高。

天然存在的荷尔蒙，生长因子，细胞因子和信号分子通常是多功能的，并可在不同细胞系中激活多种基因；而这些化合物不会。因此避免了全身使用时预料不到的，具有潜在危险的副作用。相似地，这些化合物还可避免潜在的预料不到的其它副作用—不会把细胞系-特定分子引入其它本身不含它们的细胞系中。

听觉损失背景

耳内柯替氏器官中的上皮毛发细胞将声音转换为神经活动，该神经活动沿第八脑神经的耳蜗部分传送。该神经由三类神经元纤维组成

(Spoendllin, H. H., in Friedmann, I. Ballantyne, J., eds. "Ultrastructural Atlas of the Inner Ear", London, Butterworth, pp. 133-164, (1984))，1)传入神经元，其位于蜗螺旋神经节中并将耳蜗连接到脑干；2)传出橄榄体神经元，其源于上橄榄状复合体；和 3)自主交感神经元，其源于颈交感神经干并使耳蜗受神经支配。在人体中，存在将近 30000 个传入耳蜗神经元，带有有髓神经轴索，每个由大约 50 层组成，直径为 4-6 微米。这种组织结构形成了作为重要的功能特征的均匀传导速度的基础。在听觉神经长度各处存在传入纤维的营养排列，带有包裹在以扭转绳状方式居中放置的'尖端'纤维上的'基础'纤维。Spoendlin (Spoendlin, H. H. in Naunton, R. F., Fernadex, C. eds., "Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System", London, Academic Press, pp.21-39, (1978)) 以形态学的不同为基础在蜗螺旋神经节中识别出二类传入神经元：I 类细胞(95%)是双极的，并具有凸出到内部毛细胞的有髓细胞体和轴索。II 类细胞(5%)是单极的，带有无髓轴索，并凸出到柯替氏器官的外部毛细胞。每个内部毛细胞受大约 20 个纤维神经支配，每个纤维只突触在一个细胞上。相反，每个外部毛细胞受接近 6 个纤维神经支配，每个纤维分支供给接近 10 个细胞。在耳蜗内，纤维分成：1)内部螺旋组，它主要同侧地出现并用传入神经元突触到内部毛细胞上，和 2)数目众多的外部桡骨组，它主要对侧地出现并直接与外部毛细胞突触。在一个频率、特征或最佳频率下存在最小阈值，在高于或低于该频率时，该阈值迅速上升(Pickles, J. O. in "Introduction to the Physiology of Hearing", London, Academic Press, pp.71-106, (1982))。因此单个听觉神经纤维似乎表现为带通滤波器。基底膜沿其长度方向在不同的距离优先振动至不同频率，每个耳蜗神经纤维的频率选择性类似于与该纤维连接的内部毛细胞的频率选择性。因此，每个耳蜗神经纤维表现出覆盖从其邻近纤维的不同频率范围的调谐曲线(Evans, E. F. in Beagley H. A. ed., "Auditory investigation: The Scientific and Technological basis", New York, Oxford University Pressm (1979))。通过这种机理，复杂的声音由内耳的滤波器分解成组成频率(频率解析)。

从外部听觉通道到中枢神经系统沿听觉路径的任何地方的损伤可能导致听觉损失。听觉器可以细分为外耳和中耳，内耳和听觉神经以及中枢听觉通道。人的听觉信息通过内耳中的大约 15000 个上皮细胞(毛细胞)和 30000 个一级神经元(蜗螺旋神经节细胞)的活动从机械信号转换为神经传导的电子脉冲。蜗螺旋神经节的所有中枢纤维在脑桥脑干的蜗神经核中形成突触。包括在听觉中的神经元的数量从耳蜗到听觉脑干和听觉皮层突然增加。所有的听觉信息仅仅通过 15000 个毛细胞转换，其中数量为 3500 个的所谓内毛细胞很重要，因为它们形成带有 30000 个主要听觉神经元的大约 90%的突触。因此，听觉外周中较少的细胞损害可以导致明显的听觉损失。因此，大多数感觉中枢神经的损失可以归因于内耳的损害(Nadol, J. B., New Englans Journal of Medicine, (1993), 329: 1092-1102)。

听觉损失可以处在传导性水平、感觉中枢神经和中枢水平上。传导性听觉损失由包括外耳和中耳的损害所引起，导致由鼓膜和听小骨放大的空中传播的声音到内耳流体的一般通道的破坏。感觉中枢神经听觉损失是由于中枢听觉通道的损害。它们由耳蜗和背侧橄榄状核复合体、下丘、中间膝状体、颞叶中的听觉皮层、和转换的传入和传出纤维束组成(Adams R. D. and Maurice, V., eds., in "Principles of Neurology", (1989), McGraw-Hill Information Services Company, pp. 226-246)。

由于声音的过度刺激产生的创伤是聋症的另一个产生原因。存在对噪音损害的个体敏感性。临床上重要的感觉中枢神经听觉损失可能在一些暴露在高度噪音中的人群中发生，该噪音甚至低于职业安全和健康机构(Occupational safety and Health Agency)准许的水平(Osguthorpe, J.D., ed., Washington D.C., American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, (1988))。

脱髓鞘病变如多数硬化症可能引起感觉中枢神经听觉损失

(Noffsinger, D.等，Acto Otolaryngol. Suppl. (Stockh.) (1972), 303: 1-63)。最近已识别出一种免疫调节感觉中枢神经调节损失(mcCabe, B.F., Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. (1979), 88: 585-9)。听觉损失一般是双边的，快速进行性的(在数周和数月内可测量)，并且可能或可能不与前庭症状相联系。

各种初级的和转移性的肿瘤可以通过侵害内耳或听觉神经导致传导性听觉损失或者感觉中枢神经听觉损失(Houck, J.R.等，Otolaryngol. Head Neck Surg. (1992), 106: 92-7)。多种未知情况的变性疾病可以产生感觉中枢神经听觉损失。梅尼埃综合症 (Nadol, J.B.编，"梅尼埃病：发病机理、病理生理学、诊断和治疗"，阿姆斯特丹：Kugler & Ghedini (1989))，其特征为波动性感觉中枢神经听觉损失、插曲似的 certigo 和耳鸣，似乎是由于内耳中的流体内稳态障碍所引起，虽然发病机理仍不清楚。引起中度至严重感觉中枢神经聋症的突然性自发感觉中枢神经听觉损失(Wilson, W.R.等，Arch. Otolaryngol. (1980), 106: 772-6)可能是由于多种原因，包括内耳局部缺血和病毒引起的迷路炎。

无论原由如何，确实需要预防或治疗感觉中枢神经听觉损失。本发明提供这样的方法。

发明简述

本发明涉及含有羧酸或羧酸电子等排物部分的 N-杂环化合物的令人惊奇的发现，这些化合物可用于治疗神经学的病症和/或神经变性疾病，治疗脱发和相关毛发减少病症，治疗视觉病症和/或改善视力，治疗记忆损伤和/或增强记忆力，和治疗感觉中枢神经听觉损失。因此，提供一族新型的在 N-杂环环的 2-碳位上连接有羧酸部分或其等排物的化合物。

这些化合物刺激神经元再生和生长，因而对治疗神经学的病症和神经变性疾病有效。这些化合物也可以促进毛发生长，因而对治疗毛

发减少病症有效。这些化合物也对治疗视觉病症，改善视力，治疗记忆损伤，增强记忆力，或治疗听觉损失有效。本发明中这些化合物优选的特点在于没有任何明显的免疫抑制活性和/或是非免疫抑制性的。

本发明的一种优选的具体实施方式是一种药物组合物，该组合物含有：一种治疗有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物化合物；和一种药理合适的或可接受的载体。

对特别涉及神经营养医药适应征的药物组合物，可以将一种或多种另外的神经营养因子或神经营养试剂与该组合物结合或者包括在该组合物中施用。对特别涉及与毛发减少有关的医药适应征的类似的药物组合物，也可以与另外的试剂结合施用。对特别涉及与视觉病症有关的医药适应征的类似的药物组合物，也可以与另外的试剂结合施用。对特别涉及与记忆损伤有关的医药适应征的类似的药物组合物，也可以与另外的试剂结合施用。对特别涉及与听觉损失有关的医药适应征的类似的药物组合物，也可以与另外的试剂结合施用。

本发明的一种优选的方法或用途是促进哺乳动物神经元再生和生长的方法，该方法包括给哺乳动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物。

本发明的另一种优选的方法或用途是治疗动物神经病学病症的方法，该方法包括给动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物以刺激被损害的外周神经的生长或促进神经元再生。

本发明的另一种优选的方法或用途是防止动物神经变性的方法，该方法包括给哺乳动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物。

本发明的另一种优选的方法或用途是刺激被损害的外周神经生长的方法，该方法包括给被损害的外周神经施用有效量的 N-杂环羧酸或

羧酸电子等排物。

本发明的另一种优选的方法或用途是治疗动物的脱发或促进毛发生长的方法，该方法包括给动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物。

本发明的另一种优选的具体实施方式是治疗动物的视觉病症、改善视力、治疗记忆损伤、或增强记忆力的方法，该方法包括给动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物。

本发明的另一种优选的具体实施方式是治疗动物的感觉中枢神经听觉损失的方法，该方法包括给动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物。

本发明进一步包括用于制备本发明的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物的方法，该方法包括将一种中间体化合物酸化。

本发明进一步包括用于治疗疾病的本发明的化合物。更具体地说，本发明包括用于治疗在此列举的疾病的本发明的化合物。

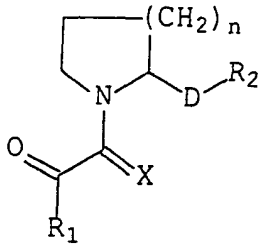
本发明进一步包括用于制备药剂或药物组合物的本发明的化合物。更具体地说，本发明包括用于制备治疗在此列举的疾病的本发明的化合物。

本发明也提供用于治疗疾病的本发明化合物的应用。更具体地说，本发明提供用于治疗在此列举的疾病的本发明化合物的应用。

本发明也提供在制备药剂或药物组合物中本发明化合物的应用。更具体地说，本发明提供在制备用于治疗在此列举的疾病的药剂或药物组合物中本发明化合物的应用。这些药物组合物包括适合于特定病

症的局部的、系统的、口服的或可注射的制剂。进一步设想的是，本发明的化合物可以与用于治疗所列举的病症的有效量的二次治疗试剂一起施用。下面将进一步详细地描述多种药物制剂和不同的给药技术。

本发明的优选的化合物是通式(I)的化合物或者其药物可接受的盐、酯、或溶剂化物：



I

其中

n 为 1-3；

X 或者为 O 或者为 S；

R_1 选自由 C_1-C_9 直链或支链烷基、C_2-C_9 直链或支链链烯基、芳基、杂芳基、碳环或杂环所组成的组中；

D 为一个键、或者为 C_1-C_{10} 直链或支链亚烷基、C_2-C_{10} 亚链烯基、或 C_2-C_{10} 亚炔基；

R_2 为羧酸或羧酸电子等排物；

和

其中所说烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环、杂环、或羧酸电子等排物选择性地用一个或多个选自 R^3 和 Z 的取代基所取代，其中

R^3 和 Z 独立地为氢、羟基、卤素、卤代烷基、硫代羰基、烷氧基、链烯氧基、烷基芳氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、亚氨基、烷氨基、氨烷基、巯基、硫代烷基、烷硫基、磺酰基、C_1-C_6 直链或支链烷基、C_2-C_6 直链或支链链烯基或链炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、碳环、杂环、和 CO_2R^7，其中 R^7 为氢或 C_1-C_9 直链或支链烷

基或 C_2-C_9 直链或支链链烯基；

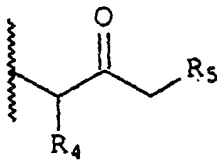
其前提条件是：

当 n＝1，D 为一个键，并且 R_2 为 COOH 时，

则 R_1 不是 C_1-C_9 直链或支链烷基、C_2-C_9 直链或支链链烯基、C_5-C_7 环烷基、C_5-C_7 环烯基、苯胺基、2-(3,4-二氯苯基)乙基、羟基、乙氧基、苄基、或 Ar_1，其中 Ar_1 为 1-萘基、2-萘基、2-吲哚基、3-吲哚基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、或苯基，其中所说烷基、链烯基、环烷基、环烯基、或 Ar_1 选择性地用一个或多个选自由氢、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、C_1-C_9 直链或支链烷基、C_2-C_9 直链或支链链烯基、C_1-C_4 烷氧基、C_2-C_4 烯氧基、苯氧基、苄氧基、COOH、和氨基所组成的组中的取代基所取代；

进一步的条件是：

当 n＝1，D 为一个键，R_2 为羧酸电子等排物-CONZ(R^3)，Z 为氢或 C_1-C_6 烷基，R^3 为苯基或者为 C_2-C_6 直链或支链烷基或链烯基，其中所说烷基为未取代或者在一个或多个位置用后面定义的 Ar_2、C_3-C_8 环烷基、连接有甲基或者 C_2-C_6 直链或支链烷基或链烯基链的环烷基、C_1-C_4 烷基酯基、或 Ar_3 所取代，其中 Ar_3 选自由 2-吲哚基、3-吲哚基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、或苯基所组成的组中并具有一至三个独立地选自由氢、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、C_1-C_6 直链或支链烷基、C_2-C_6 直链或支链链烯基、C_1-C_4 烷氧基、C_2-C_4 烯氧基、苯氧基、苄氧基、和氨基所组成的组中的取代基；其中所说烷基酯基选择性地用苯基取代；或者 R^3 为片段：



其中 R_4 选自由选择性地被 C_3-C_8 环烷基取代的直链或支链 C_1-C_8 烷基、苄基、或如后面所定义的 Ar_2 所组成的组中，其中 R_2' 为 COOZ 或

$CONR^6$，其中 R^6 选自由氢、C_1-C_6 直链或支链烷基、和 C_2-C_6 直链或支链链烯基所组成的组中，其中 R_5 选自由苯基、苄基、C_1-C_6 直链或支链烷基、和 C_2-C_6 直链或支链链烯基所组成的组中，其中所说烷基或链烯基选择性地用苯基取代，时；

则 R_1 不是 C_1-C_9 直链或支链烷基、C_2-C_9 直链或支链链烯基、取代的噻吩基、或 C_1-C_4 烷氧基，其中所说烷基或链烯基在一个或多个位置用 C_3-C_8 环烷基、C_5-C_7 烷烯基、或 Ar_2 所取代，其中 Ar_2 如后面所定义，其中所说烷基、链烯基、环烷基、或环烯基可以选择性地被 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 链烯基、或羟基所取代，其中 Ar_2 为 1-萘基、2-萘基、2-吲哚基、3-吲哚基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、或苯基并具有一至三个选自由氢、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、C_1-C_6 直链或支链烷基、C_2-C_6 直链或支链链烯基、C_1-C_4 烷氧基、C_2-C_4 烯氧基、苯氧基、苄氧基、和氨基所组成的组中的取代基；

进一步的条件是：

当 n＝1，X 为 O，D 为一个键，和 R_2 为-$CONH_2$ 时，

则 R_1 不是甲基、乙基、异丙基、异丁基、异戊基、4-甲基戊基、吲哚基、苯基、或羟基苯基；

进一步的条件是：

当 n＝1，X 为 O，D 为一个键，和 R_2 为氰基时，

则 R_1 不是甲基；

进一步的条件是：

当 n＝2，X 为 O，D 为一个键，R_2 为 $CONZ(R^3)$，和 R_1 为乙氧基时，

则 R^3 或 Z 不是卤素取代的苯基；

进一步的条件是：

当 n＝2，X 为 O，D 为一个键，R_2 为 $CONZ(R^3)$，和 R_1 为取代的噻吩基或四氢吡喃氧基、或甲氧基时，

则 R^3 或 Z 不是用 C_1-C_4 烷基酯取代的乙基；

进一步的条件是：

当 n=2，X 为 O，D 为一个键，R_2 为 CONZ(R^3)，和 R_1 为乙氧基时，

则 R^3 或 Z 不是 4-氯苯基；

进一步的条件是：

当 n=2，X 为 O，D 为一个键，R_2 为 CONZ(R^3)，和 R_1 为环己基时，

则 R^3 或 Z 不是苯基取代的乙基或丙基；

进一步的条件是：

当 D 为 CH_2 时，则 R_2 不是-OMe、-NHMe、或取代的-NH 环己基；

进一步的条件是：

当 D 为 CH_2，R_2 为-OH 时，

则 R_1 不是苯基或吡咯烷甲醇；

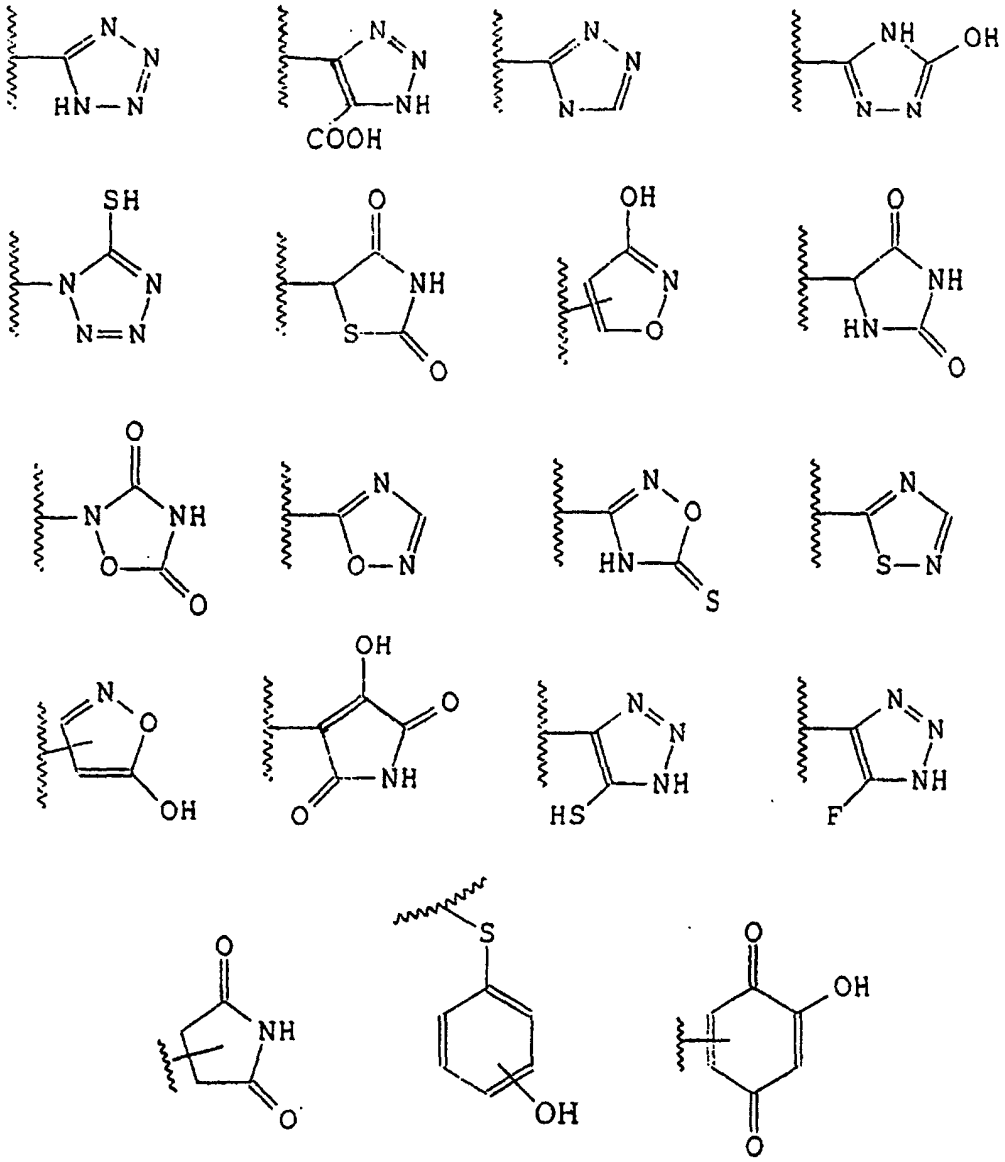
进一步的条件是：

当 n=2，X 为 O，D 为一个键，R_2 为 COOH 时，

则 R_1 不是甲基、叔丁基、1,1-二甲基-2-甲基-丙基、1,1-二甲基-丙基、甲氧基、乙氧基、苯基、四氢吡喃氧基取代的 C_4-C_6 烷基、1-甲基-1-甲氧基酰胺、1-甲基环己基、3-吲哚苯基、3-甲基酯基-环戊基、1,1-二甲基-6-苯基-六-3,5-二氧基、或三甲氧基苯基。

本发明的优选的具体实施方式是其中 R_2 为含有处于任何化学稳定氧化态的 CH_2、O、S 或 N 的任何结合的碳环或杂环，其中任何所说环结构的原子其一个或多个位置选择性地被 R^3 取代。

本发明的特别优选的具体实施方式是其中 R_2 选自下列组中：



其中所说环结构的原子其一个或多个位置可以选择性地被 R^3 取代。

本发明的另一种优选的具体实施方式是其中 R_2 选自由-COOH、$-SO_3H$、$-SO_2HNR^3$、$-PO_2(R^3)_2$、-CN、$-PO_3(R^3)_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-NHCOR^3$、$-N(R^3)_2$、$-CON(R^3)_2$、$-CONH(O)R^3$、$-CONHNHSO_2R^3$、$-COHNSO_2R^3$ 和 $-CONR^3CN$ 所组成的组中。

本发明的优选的具体实施方式是：

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-羟甲基吡咯烷；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷四唑；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷氰；

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-氨酰基哌啶；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]-N-(2-噻吩酰氨基)甲酰胺；

3,3-二甲基-1-{2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯烷基}-1,2-戊二酮；

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]乙腈；

1-[2-(3-乙基(1,2,4-噁二唑-5-基)吡咯烷基)-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

1-{2-[3-(4-氟代苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]吡咯烷基}-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

3,3-二甲基-1-[2-(3-甲基(1,2,4-噁二唑-5-基))吡咯烷基]-1,2-戊二酮；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-[(甲磺基)氨基]-甲酰胺；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-甲苯基)磺酰基]氨基}-甲酰胺；

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-氟代苯基)磺酰基)氨基]-甲酰胺；

1-[苄磺酰基]-2-(吡咯烷甲基)吡咯烷；

(2S)-3,3-二甲基-1-[2-(5-氨磺酰基(4H-1,2,4-三唑-3-基))吡咯烷基]-1,2-戊二酮；

(2S)-3,3-二甲基-1-[2-(吡咯烷甲基)吡咯烷基-1,2-戊二酮；

(2S)-N-[(氨基硫代甲基)氨基][1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]甲酰胺；

(2S)-1-[2-(苯并三唑-1-羰基)吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；

N-氨基-2-[2-(N-氨基氨基甲酰基)吡咯烷基]-2-氧代乙酰胺；

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-2-哌啶基]乙酸；

1-(2-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基甲基)哌嗪基]羰基)吡咯烷基)-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；和

1-[2-({4-[二(4-氟代苯基)甲基]哌嗪基}羰基)吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮。

附图简要说明

图 1 是用于毛发再生试验的 C57 Black 6 鼠在剃刮之前的照片。

图 2 是用媒介物治疗 6 周后老鼠的照片。图 2 显示当使用媒介物(对比)时少于 3%的剃刮区域生长新的毛发。

图 3 是用 1 微摩尔/毫升 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物每星期三次治疗的剃刮鼠的相对毛发生长的柱状图。治疗 14 天后评价毛发的生长。

图 4A，B 和 C 显示 GPI 1046 保护视网膜神经节细胞，防止视网膜局部出血而变性。

图 5 显示 GPI 1046 保护因视网膜局部出血而出现的视神经轴突和髓磷脂变性。

图 6 显示 GPI 1046 提供适度保护，能防止视神经横断后视网膜神经节细胞的死亡。

图 7 显示 GPI 1046 在治疗期间明显地影响横断后视神经轴突变性的过程。

图 8 显示用 GPI 1046 治疗对视神经轴突的作用比对神经节细胞体更明显。

图 9 显示视神经横断后用 GPI 1046 治疗 28 天后能防止在邻近残端上髓磷脂变性。

图 10 显示 FKBP-12 免疫组织化学标记的少突神经胶质(含纤维状神经突大暗细胞)和产生髓磷脂的细胞位于视神经纤维束和一些视神经轴突之间。

图 11 显示视神经横断后用 GPI 1046 治疗 28 天后能防止较远的残端上髓磷脂变性。

图 12 显示在链唑霉素引发的糖尿病发作 8 周之后用 GPI 1046 治疗 28 天后能减少内外视网膜的新血管的生成，防止内核层(INL)和神经节细胞层(GCL)的神经元变性。

发明详述

定义

“烷基”是指含有指定的碳原子数的支链或直链的饱和烃链。例如，C_1-C_6直链或支链烷基烃链含有 1-6 个碳原子，包括但不限于取代基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。也包括在本发明的范围中的是，“烷基”也可以指其中所说烷基的任何碳原子选择性地被 O、NH、S 或 SO_2 替代的烃链。例如，正戊基的碳 2 可以用 O 替代形成丙氧基甲基。

“烯基”是指含有指定的碳原子数的支链或直链的不饱和烃链。例如，C_2-C_6直链或支链的链烯基烃链含有 2-6 个具有至少一个双键的碳原子，包括但不限于取代基如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、叔丁烯基、正戊烯基、正己烯基等。也包括在本发明的范围中的是，“烯基”也可以指其中所说烯基的任何碳原子选择性地被 O、NH、S 或 SO_2 替代的不饱和烃链。例如，4-戊烯的碳 2 可以用 O 替代形成(2-丙烯)氧甲基。

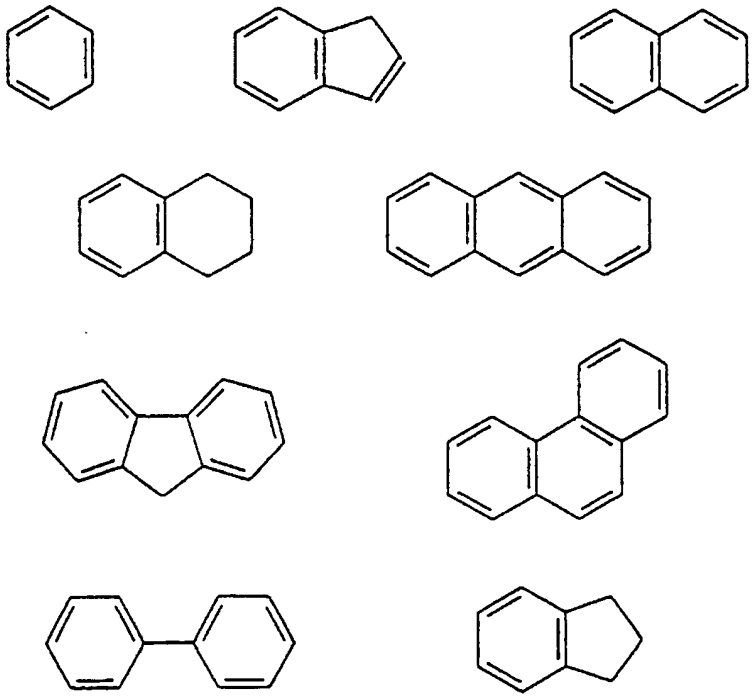
“烷氧基”是指基团-OR，其中 R 为此处所定义的烷基。优选的是 R 为支链或直链的含有 1-6 个碳原子的饱和烃链。

特别是，“碳环”是指其中的环骨架仅由碳原子组成的有机环部分，而术语“杂环”是指其中的环骨架含有一个或多个选自氮、氧、或硫的杂原子并且可以含或不含碳原子的有机环部分。

因此，术语“碳环”是指含有指定数目碳原子的碳环部分。因而术语“C_3-C_8环烷基”是指其中三至八个碳原子形成三、四、五、六、七或八元环的有机环取代基，包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基。此处所用的“碳环”也包括二或多环稠合体系，例如，二环、三环或其它类似的桥连取代基(例如，金刚烷基)。

“芳基”是指具有单环的芳香碳环基，如苯环；多个环如联苯基；或多个稠环，其中至少一个环为芳香环，如萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基、或菲基，它们可以为未取代或者用一个或多个前面定义的取代基取代。连接到化合物(I)的芳基部分的苯环部分的取代基可以连接在邻-、间-、或对-位方向。

包括在本发明范围内的典型的芳基部分的例子可以包括，但不限于，下列基团：



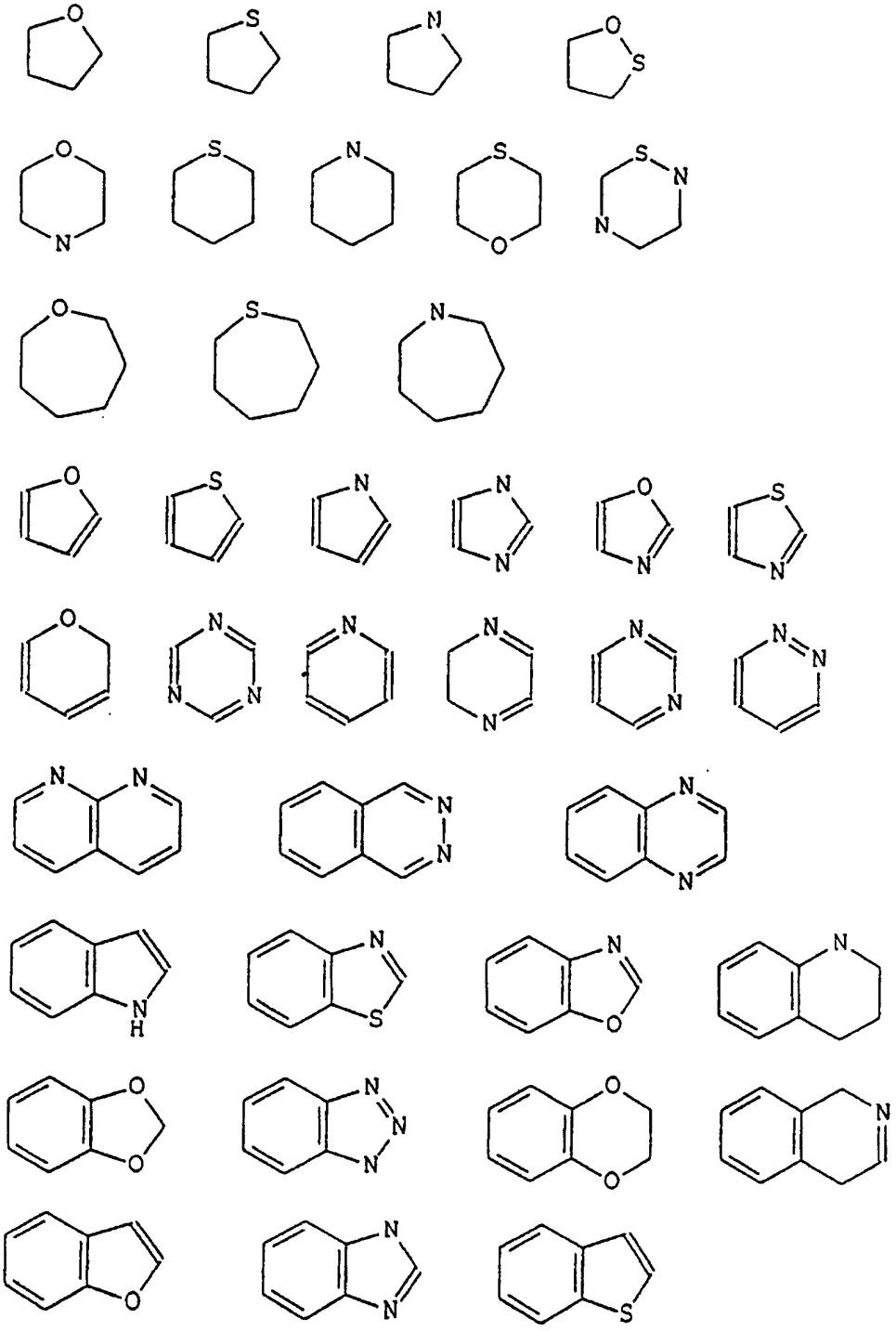
“芳烷基”是指用芳基、杂芳基、碳环或杂环取代的烷基或链烯(链烯基)链，或者也可以是用烷基或链烯基取代的一个或多个芳基、杂芳基、碳环、或杂环，即 Ar'取代的'烷基/烯基或烷基/烯基'取代的'Ar。

“杂环”指具有单个环、多个环、或多个稠环，并在其中至少一个环上具有至少一个杂原子如氮、氧、或硫的，饱和、不饱和、或芳香的碳环基团。“杂芳基”指其中至少一个环为芳香环的杂环。任何杂环基或杂芳基都可以是未取代的，或者选择性地被一个或多个前面

定义的基团取代。而且，二或三环的杂芳基部分可以含有至少一个全部或部分饱和的环。

本领域的技术人员可以理解，这些杂环部分可以以多个异构体的形式存在，所有这些异构体都包括在本发明中。例如，1,3,5-三嗪部分可以异构成 1,2,4-三嗪基团。这种位置异构体被认为是在本发明的范围之内。类似地，该杂环基或杂芳基可以键合到本发明化合物的其它部分上。连接到这些其它部分上的点不能解释为对本发明保护范围的限定。因此，举例来说，吡啶基部分可以通过吡啶基的 2-、3-、或 4-位键合到其它基团上。所有这些构型都被认为是在本发明的保护范围内。

包括在本发明范围内的杂环基或杂芳基部分的例子可以包括，但不限于，下列基团：



“卤素“是指氟、氯、溴、或碘部分中的至少一种。

术语“药物可接受的盐、酯或溶剂化物”是指具有所需药理活性的而非生物的或其它不需要的主题化合物盐、酯或溶剂化物。酸性盐、

酯或溶剂化物是与有机或无机酸形成的，如乙酸、乙二酸、海藻酸、无冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、硫酸氢盐、丁酸、柠檬酸、樟脑酸、樟脑磺酸、环戊基丙酸、二葡(萄)糖酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、延胡索酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、萘酸、2-萘磺酸、烟酸、草酸、硫酸、硫氰酸、甲苯磺酸和十一酸。碱性盐、酯或溶剂化物包括铵盐，碱金属盐如锂、钠和钾盐，和碱土金属盐，如钙和镁盐，与有机碱的盐，例如，二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺，和与氨基酸形成的盐如精氨酸和赖氨酸等。另外，含碱性氮的基团可以与这些试剂季铵化，如：1) 低碳烷基卤化物如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；2) 二烷基硫酸酯如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯；3) 用一个或多个卤素如氯、溴和碘取代的长链烷基如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基；和4)芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。

本发明的化合物具有至少一个不对称中心，并因此产生单独的对映异构体和非对映异构体的立体异构体混合物。单独的立体异构体可以由旋光活性的起始物在合成的某个合适的阶段拆分中间体的外消旋或非外消旋混合物或拆分通式 I 化合物获得。可以理解的是单独的立体异构体及立体异构体的混合物(外消旋和非外消旋)包含在本发明的范围内。通式 I 的原子 1 的 S-立体异构体是本发明最优选的实施方式。

“立体异构体”是指仅在原子的空间排列方式上不同的异构体。

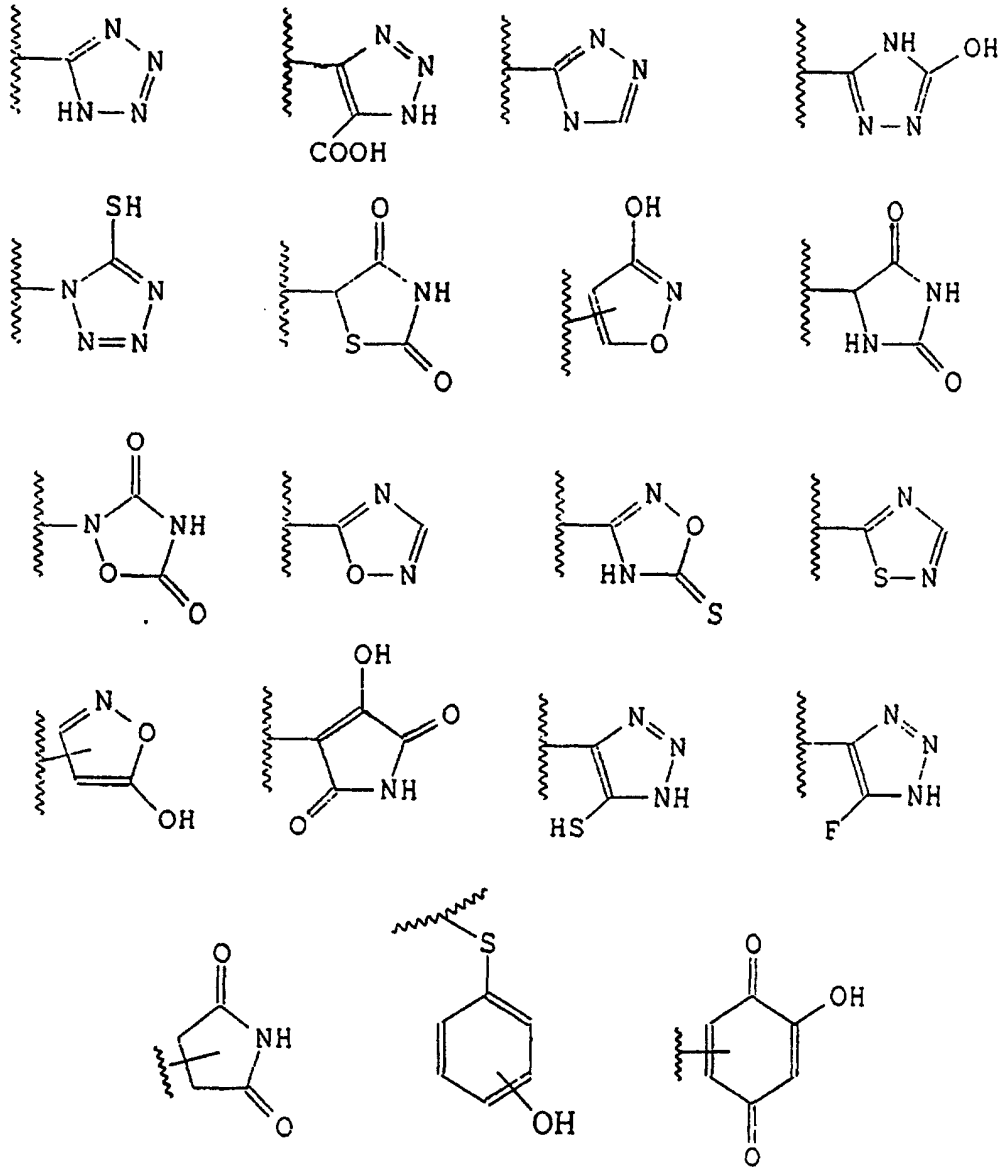
“异构体”是指具有相同的分子式并包括环状异构体如(异)吲哚和其它的环状部分异构体形式的不同的化合物。

“对映异构体”是指一对彼此为不可重叠的镜像的立体异构体。

“非对映异构体”是指彼此不为镜像的立体异构体。

“外消旋混合物”是指含有等份数的独立对映异构体的混合物。“非外消旋混合物”是指含有不等份数的独立对映异构体或立体异构体的混合物。

“电子等排物”是指具有不同的分子式但是表现出相同或类似的性质的不同化合物。例如四唑是羧酸的一种电子等排物，因为尽管它们具有完全不同的分子式，但四唑模仿羧酸的性质。四唑是许多可能替代羧酸的电子等排物中的一种。其它属于本发明的羧酸的电子等排物包括–COOH、$-SO_3H$、$-SO_2HNR^3$、$-PO_2(R^3)_2$、–CN、$-PO_3(R^3)_2$、$-OR^3$、$-SR^3$、$-NHCOR^3$、$-N(R^3)_2$、$-CON(R^3)_2$、$-CONH(O)R^3$、$-CONHNHSO_2R^3$、$-COHNSO_2R^3$和$-CONR^3CN$。另外，羧酸的电子等排物可以包括 5-7 元的碳环和含有处于任何化学稳定氧化态的 CH_2、O、S 或 N 的任何结合的杂环，其中所说环结构中的任何原子可以选择性地在一个或多个位置被取代。下列结构是属于本发明的优选的碳环和杂环电子等排物的非限定性的例子：



其中所说环结构上的原子可以选择性地在一处或多处被 R^3 取代。本发明认为化学取代基加到羧酸的电子等排物上时本发明的化合物仍保持羧酸电子等排物的性质。本发明涉及当羧酸的电子等排物用选自 R^3 的一个或多个部分选择性取代时，该取代基不能消除本发明化合物的羧酸电子等排性质。本发明还涉及如果一个或多个 R^3 取代基破坏本发明化合物的羧酸电子等排性质，那么在碳环或杂环羧酸电子等排物上的一个或多个 R^3 取代基的置换将不在保持或与本发明化合物的羧酸电子等排性质是一体的一个或多个原子处进行。

在本说明书中没有特别例举或描述的其它的羧酸电子等排物也包

括在本发明中。

应该理解的是在指定的化学取代基处，选择的化学取代基应形成充分稳定的化合物。

术语“预防神经变性”包括当同时服用这些化合物时，抑制或预防最近诊断为患有神经变性疾病或具有发展的新的神经变性疾病危险的患者的神经变性的能力，以及抑制或预防已经遭受或具有神经变性疾病症状的患者进一步的神经变性的能力。

此处所用的术语“治疗”覆盖了动物尤其是人的疾病和/或病症的任何治疗，包括：

(i) 预防可能会患有但还没有诊断为疾病和/或病症的发生；

(ii) 抑制疾病和/或病症，即阻止其发展；或

(iii) 减轻疾病和/或病症，即使疾病和/或病症消退。

用于本发明命名化合物的系统如下，使用通式 I 化合物作为例子。

本发明的一个化合物，特别是通式 I，其中 n 为 1，X 为 O，D 为一个键，R_1 为 1,1-二甲基丙基，R_2 为-CN，该化合物命名为(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基丙基)-二吡咯烷氰。

“脱发”是指毛发生长不足和毛发部分或全部脱落，非限定性地包括雄性症脱发(雄性型脱发)、中毒脱发、老年性脱发、簇状脱发、斑秃和拔毛发癖。当毛发周期被扰乱时产生脱发。最常见的现象是由于细胞增生中止而导致毛发生长或再生阶段变短。这将导致退化阶段的过早开始，并随之导致大量毛发位于毛发生长终期阶段中，期间毛囊从皮肤的囊头分离，毛发脱落。脱发有多种病原，包括遗传因素、年龄、地域和系统疾病、发热状态、精神压力、激素问题、以及药物的二次作用等。

“毛发周期”是指毛囊的生命周期，包括三个阶段：

(1) 再生阶段，为活性毛发生长期，作为头皮毛发，会持续大约3至5年；

(2) 退化阶段，为生长停止并且毛囊萎缩期，作为头皮毛发，会持续1至两周；

(3) 毛发生长终期阶段，为毛发逐渐分离并最后脱落的后期头皮毛发，会持续大约3至4个月。

一般80-90%的毛囊处于再生阶段，少于1%的毛囊处于退化阶段，其余的毛囊处于毛发生长终期阶段。在毛发生长终期阶段中毛发的直径均匀，具有稍微球茎状的无色素沉着的根。相反在再生阶段中，毛发在其根部具有大的有色的球茎。

“促进毛发生长”是指保持、诱发、刺激、加速、或恢复毛发的发育。

“治疗脱发”是指：

(i) 预防可能会脱发的动物脱发；和/或

(ii) 抑制、延缓或减少脱发；和/或

(iii) 促进毛发生长；和/或

(iv) 延长毛发周期的再生阶段；和/或

(v) 将毫毛转化使其生长为终毛发。终毛发是粗的有颜色的长发，其中毛囊的球茎深埋于皮肤中。与此相反的是，毫毛是细、薄、无颜色的短发，其中毛囊的球茎位于皮肤的表面层。随着脱发，毛发由终毛型变为毫毛型。

“眼”指与人或动物的视觉有关解剖学上的结构，包括但不限于以下解剖学上的结构：晶状体，玻璃体，睫状体，后房，前房，瞳孔，角膜，虹膜，Schlemm道，Zinn带，异组织边缘，结膜，脉络膜，视网膜，视网膜中央血管，视神经，视网膜中央凹，黄斑和巩膜。

“视觉新生(Neopsic)因子”和“视觉新生物(neopsics)”指可用于治疗视觉损伤，预防视觉变性，或促进视觉再生的化合物。

“视觉新生(Neopsis)” 指可用于治疗视觉损伤，预防视觉变性，或促进视觉再生的过程。

“眼科的(ophthalmological)”指任何与眼有关的或相关的，但不限于此，并可以与“眼睛的(ocular)”，“眼的(ophthalmic)”，“视觉的(ophthalmologic)”和其它术语互换使用，但不限于此。

此处所用的术语“预防视觉变性”包括当同时服用这些化合物时，抑制或预防最近诊断为患有影响视觉的变性疾病或具有发展的新的影响视觉的变性疾病危险的患者的视觉变性的能力，以及抑制或预防已经遭受或具有影响视觉的变性疾病症状的患者进一步的视觉变性的能力。

“促进视觉再生”是指无论眼科病症，疾病或创伤存在与否，保持、提高、刺激、加速人视觉系统中的一个或多个组件的恢复或复原，而提高或增强视觉。

此处所用的术语“视觉”是指人或其它动物生成图像的能力，可以与“视力”，“眼力”和其它术语互换使用，没有限制。

“视觉病症”是指任意对视觉有影响或相关的病症，包括但不限于，视觉损伤，眼窝病症，泪腺器官的病症，眼睑的病症，结膜病症，角膜病症，白内障，葡萄膜的病症，视神经或视觉通道的病症，自由基引起的眼部病症或疾病，免疫学相关的眼部病症或疾病，眼部创伤，和眼部病症，疾病，外伤的症状和并发症。

“视觉损伤”是指任意的视觉功能紊乱，包括但不限于，视觉(如双眼的，中枢的，外围的，暗视的)的干扰或降低，对远近物体的视觉灵敏度，视野，眼机动性，色知觉，对明暗的适应，调节能力，折光和流泪等方面的干扰或降低。参见“医生实用手册(PDR)-眼科学”，第十六版，6:47 (1988)。

“增强记忆力”指改善或提高智力能力，由此记录，保留或回忆过去的经验，知识，观念，感觉，想法和感受。

“记忆损伤”指对过去的经验，知识，观念，感觉，想法和感受的记录，保留或回忆的能力逐渐丧失。记忆损伤会影响短期或长期的信息记忆，空间关系的判断，记忆(练习)的策略，和语言的恢复和产生。引起记忆损伤的一般原因是老化，严重头部创伤，大脑缺氧或局部缺血，酒精中毒引起的营养性疾病，和药物中毒。非限定地，记忆损伤的例子包括良性遗忘，健忘，和任意缺乏记忆能力的病症，如Korsakoff'记忆缺乏的精神异常，痴呆和学习障碍。

术语“中耳”是指鼓膜和内耳之间的空间。该位置在所有内耳组织以外并且如果药剂能通过鼓膜渗入给药，一种侵入性的过程可能不要求接近该区域。不然所述物质将通过鼓膜注射或，在要求重复给药时，引入到中耳。在例如中耳感染(通常是孩子)时，在鼓模上的开口时经常的事，基于政府的允许进行。这种开口一般在几天后自然关闭。

“神经营养”包括但不限于：刺激神经元再生或生长的能力和/或预防或治疗神经变性的能力。

“非免疫抑制”是指当与对照样如 FK506 或环孢菌素 A 相比时本发明的化合物不能引发免疫反应。测定免疫抑制的试验对于本领域普通技术人员是熟知的。熟知的试验的特定和非限定的例子包括 PMA 和 OKT3 试验，其中使用促细胞分裂剂以刺激人体外周性血液淋巴细

胞(PBC)的增生。化合物被加入到该试验系统中以评价其抑制这种增生的能力。

术语“小分子”是指与 FK506 相比，本发明的化合物的分子量。因此，术语“小分子”包括分子量低于约 800 道尔顿(m.w.)，新的子范围或下面同样的限定包括约 100-约 750 m.w.，约 150-约 500 m.w.，约 150-约 350 m.w.，约 200-约 300 m.w.，约 210-约 280 m.w.，约 220-约 260 m.w.，约 240 m.w.。术语“空间的小分子”是指与 FK506 相比，所述化合物在 FKBP-12 结合腔中完全或基本适合的能力。

本发明的化合物的利用

令人惊讶地发现，本发明的羧酸或羧酸电子等排物化合物是神经营养的，并能治疗脱发，并能治疗视觉和记忆病症以及能治疗感觉性神经听力损失。从而提供了一类新的化合物。本发明化合物的一个有利的特征是它们不产生任何明显的免疫抑制活性。

本发明优选的化合物含有羧酸部分和其它电子等排物代替羧酸的部分，其中本文特别列出了几种例子。其它羧酸部分的电子等排物的替代物是药物化学领域的技术人员已知的，没有另外说明外，包含在本发明的范围内。

对正在进行神经学病症的治疗，或因其它原因需要刺激神经元再生和生长，如多种与神经变性有关的外周性神经性和神经学病症的患者可以定期使用本发明化合物。本发明化合物也可以对除人以外的哺乳动物使用，用于治疗多种动物的神经性病症。

本发明的新化合物具有优异的神经营养活性。这种活性对于刺激受损神经元，促进神经元再生，预防神经变性和治疗一些与神经元变性和外周神经病有关的神经学病症有益。可以治疗的神经学病症包括但不限于：三叉神经痛，舌咽神经痛，Bell's 瘫痪,重症肌无力，肌肉

萎缩症，肌萎缩侧索硬化，渐进性肌肉萎缩症，渐进性球根遗传肌肉萎缩症，脱肠的、破裂或下垂的无脊椎盘病症，颈部脊椎强硬症，神经丛病症，胸部出口综合征，由铅、氨苯砜、壁虱、紫质症或 Gullain-Barre 综合征引起的外周神经病，脑脊髓多发性硬化，中风和与中风有关的局部出血，神经错位（paropathy），其它神经变性疾病，运动神经元疾病，坐骨神经的压碎，外周性神经病，与糖尿病，脊髓损伤和面神经压碎有关的特殊神经病，抗廷顿氏舞蹈病，阿耳茨海默氏病，和帕金森氏病。

上述对本发明化合物的利用和给药的讨论也适用于本发明的药物组合物。

此处所用的术语“药物可接受的载体”是指任何载体、稀释剂、赋形剂、悬浮剂、润滑剂、助剂、媒介物、传送体系、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、调味剂或甜味剂。

为了这些目的，本发明的化合物可以以含有常规的非毒性的药物可接受的载体、助剂或媒介物的制剂形式口服、非肠道服用、吸入喷雾服用、局部服用、直肠服用、鼻服、向颊服用、阴道服用或通过植入的储器服用。此处所用的术语非肠道包括皮下的、静脉内的、肌内的、腹膜内的、阴道内的、心室内的、胸骨内的和颅内的注射或输入技术。

为了口服，本发明的化合物可以以本领域熟知的任何合适的制剂形式提供。例如，可以使用本领域熟知的常规设备和技术将成分制成片剂、粉剂、粒剂、珠粒剂、可咀嚼的锭剂、胶囊、液剂、水悬浮液或溶液、或者类似的制剂形式。优选的是片剂形式。片剂可以含有载体如乳糖和玉米淀粉，和/或润滑剂如硬脂酸镁。胶囊可以含有包括乳糖和干玉米淀粉的稀释剂。水悬浮液可以含有与活性成分结合的乳化和悬浮剂。

当制备结合有本发明的成分的制剂形式时，该化合物也可以混合有常规的赋形剂如粘合剂，包括明胶、预凝胶化的淀粉等；润滑剂如加氢植物油、硬脂酸等；稀释剂如乳糖、甘露糖和蔗糖；崩解剂如羧甲基纤维素和淀粉羟乙酸钠；悬浮剂如聚乙烯吡咯酮、聚乙烯醇等；吸收剂如二氧化硅；防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲酸钠；表面活性剂如十二烷基硫酸钠、吐温 80 等；着色剂如 F.D.&C.染料或色淀；调味剂和甜味剂。

本发明的组合物和方法也可以使用控制释放的技术。因此，例如，本发明化合物可以加入到疏水的聚合物基质中在数天的时间内控制释放。这种控制释放的薄膜是本领域熟知的。特别优选的是透皮传送体系。其它可用于本发明的普遍用于这一目的的聚合物的例子包括可以外用或内用的不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和可降解的乳酸-乙醇酸共聚物。某些水凝胶如聚甲基丙烯酸羟乙基酯或聚(乙烯醇)也可以使用，但为了缩短释放周期，应使用其它聚合物释放体系如上面提到的那些释放体系。

为了对中枢神经系统目标有效治疗，当外围用药时本发明化合物应该易于穿透血-脑屏障。不能穿透血-脑屏障的化合物可以通过心室内途径或其它适合于给药到脑部的合适的传送体系有效地服用。

本发明化合物可以以无菌可注射制剂如无菌可注射水悬浮液或油状悬浮液的形式服用。这些悬浮液可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂按照本领域熟知的技术配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的溶液或悬浮液，如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中可以使用的是水、林格氏溶液等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油是常规使用的溶剂或悬浮媒介物。为此，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的单或二甘油酯。脂肪酸如油酸和其甘油酯衍生物，包括橄榄油和蓖麻子油，特别是其聚氧乙基化的变型体，可用于可注射制剂的制备。这些油溶液或

悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂。

本发明化合物也可以以栓剂的形式通过直肠服用。这些组合物可以通过将药剂与一种合适的非刺激性赋形剂混合而制备，该赋形剂在室温下为固体，而在直肠温度下为液体，因而在直肠内将熔化而释放出药剂。这种材料包括椰子油、蜂蜡和聚乙二醇。

本发明化合物也可以局部给药，特别是在通过局部施用治疗易接近的部位或器官的情况下，包括眼、皮肤、或肠道下端的神经病学的疾病。对每个这种部位可轻易地制备合适的局部制剂。

为了眼睛或眼用的局部施用，本发明化合物可以配制成在等渗的无菌生理盐水中的调节了 pH 的微粒化悬浮液，或者优选的是配制成在等渗的无菌生理盐水中的调节了 pH 的溶液，其中含有或不含有防腐剂如苄基烷基铵氯化物。或者为了眼用，该化合物也可以配制在软膏如矿脂软膏中。

为了皮肤的局部施用，本发明化合物可以配制在一种合适的、含有分散或溶解在例如一种混合物中的该化合物的软膏中，该混合物含有一种或多种下列物质：矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，该化合物也可以配制在一种合适的、含有分散或溶解在例如一种混合物中的该活性化合物的涂剂或乳膏中，该混合物含有一种或多种下列物质：矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、吐温 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

为了肠道下端局部服用，可以采用肠道栓剂制剂(见下面)或合适的灌肠制剂。

在治疗上述疾病时可用的剂量水平为大约 0.1 mg 至大约 10000 mg 活性成分化合物数量级，优选为大约 0.1 mg 至大约 1000 mg 水平。与

载体结合以产生单一剂量形式的活性成分的量取决于治疗对象和特定的用药模式。典型的是，体外剂量的效果对患者服用的合适剂量提供有用的指导。动物模型的研究也是有帮助的。确定合适剂量水平的方法是本领域熟知的。

应该理解的是任何具体患者的特定剂量水平取决于各种变化因素，包括所用特定化合物的活性、患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食、服药时间、排泄速率、药物结合、以及治疗的特定疾病的严重程度和服用方式。

为了有效治疗脱发或促进毛发生长，本发明方法中使用的化合物和药物组合物必须能易于作用目标部位。为此目的，化合物优选的是局部给药于皮肤。

为了局部给药于皮肤，本发明化合物可以配制在一种合适的、含有分散或溶解在例如一种混合物中的该化合物的软膏中，该混合物含有一种或多种下列物质：矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，该化合物也可以配制在一种合适的、含有分散或溶解在例如一种混合物中的该活性化合物的涂剂或乳膏中，该混合物含有一种或多种下列物质：矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、吐温 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

本发明化合物可以与其它毛发恢复剂一起使用。其它毛发恢复剂的具体剂量水平取决于前面所述的因素和药物结合的有效性。药物领域中熟知的其它给药途径也属于本发明范围。

本发明的药物组合物

本发明还涉及药物组合物，该组合物含有：

有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物；

药物可接受的载体。

本发明还涉及药物组合物，该组合物含有：

(i) 有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，用于治疗动物的神经变性疾病，神经紊乱，和神经损伤，或促进神经生长；和

(ii) 药物可接受的载体。

本发明还涉及药物组合物，该组合物含有：

(i) 有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，用于治疗动物的脱发或促进毛发生长；和

(ii) 药物可接受的载体。

本发明还涉及药物组合物，该组合物含有：

(i) 有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，用于治疗动物的视觉病症，改善视力，治疗记忆损伤或增强记忆力；和

(ii) 药物可接受的载体。

本发明还涉及药物组合物，该组合物含有：

(i) 有效量的 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，用于治疗动物的感觉中枢神经听力损失；和

(ii) 药物可接受的载体。

对于特定神经营养药物的药用组合物，一种或多种额外的神经营养因子或神经营养剂可以与其一起使用，或包含在该组合物中。与所述化合物一起用药的其它神经营养试剂有例如神经营养生长因子，脑衍生的生长因子，神经胶质衍生的生长因子，睫状神经营养因子，胰岛素生长因子和其活性简化衍生物，酸性纤维原细胞生长因子，碱性纤维原细胞生长因子，血小板衍生的生长因子，神经营养物-3 和神经营养物 4/5。其它神经营养药物的剂量取决于先前陈述的因素以及药物组合的神经营养效果。

类似地，对于治疗毛发损失的药物组合物，也可以与其它有关治疗毛发损失的的药剂结合使用。

本发明的方法

本发明涉及此处描述的见表 I，II，III，IV 和其它举例的任何化合物和没有特别描述的其它化合物在药物制剂中的应用。

这些药物或制剂用于治疗疾病如由物理损伤或疾病状态引起的外周性神经病、脑部物理损伤、脊髓物理损伤、与脑损伤有关的中风、抗廷顿氏舞蹈病、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化的方法。本发明也涉及用于治疗上述神经病、神经学的疾病和神经损伤的羧酸和羧酸的电子等排物化合物的应用。

本发明涉及使用本发明化合物和组合物在治疗动物的脱发或促进毛发生长的药物制剂中的应用。本发明也涉及治疗动物的脱发或促进毛发生长的方法，该方法包括给所说动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸多种等排物。

本发明方法特别适用于治疗雄性型脱发、老年脱发、簇状脱发、由于皮肤损伤或肿瘤引起的脱发、用于癌征治疗如化疗和放射疗法引起的脱发、以及由于系统紊乱如营养紊乱和内分泌紊乱引起的脱发。

本发明提供用于动物进行治疗视觉病症，改善视觉，治疗记忆损伤，或加强记忆的方法，该方法包括给所说动物施用有效量的 N-杂环羧酸或羧酸多种等排物。本发明涉及使用本发明化合物和组合物在治疗动物的视觉病症，改善视觉，治疗记忆损伤，或加强记忆的药物制剂中的应用。

本发明方法特别适用于治疗眼部疾病，包括但不限于视觉病症，

疾病，创伤，和并发症，基因疾病；与老化或变性有关的视觉病症；涉及因外力造成眼部，头，或人体其它部分的物理创伤的视觉病症；由环境因素引起的病症；有许多疾病引起的病症；和以上这些病症的组合。

本发明的组合物和方法尤其适合改善视觉，或校正，治疗，或预防视觉系统的视觉(视力)损伤或功能紊乱，包括但不限于永久性或临时性视觉损伤。本发明也适合预防和治疗眼科疾病和病症，治疗损伤或创伤的眼部，预防和治疗会导致视觉缺乏，视觉损失，或观看或形成图像能力的下降的疾病，病症和创伤，和由此引起的症状与并发症。本发明化合物可以治疗或预防的眼部疾病或病症并不受所说疾病或病症的起因限制。因此，无论疾病或病症是否由基因或环境因素，和其它影响引起，所说的组合物和方法都适用。本发明的组合物和方法尤其适用与以下情况相关的眼部问题或视觉损失或缺乏，但不限于：老化，细胞或生理变性，中枢神经系统或神经学病症，血管缺损，肌肉缺损，与不利的环境条件或物质接触。

本发明的组合物和方法尤其适用但不限于校正，治疗，或改善视觉损伤。不同程度的视觉损伤是指偏离眼部的一项或几项正常功能，包括(1)对远近物体的视觉灵敏度；(2)视野；和(3)没有复视的眼机动性。参见“医生实用手册(PDR)-眼科学”，第十六版，6:47 (1988)。没有这三项功能的配合视觉是不完美的。

本发明的组合物和方法也适用校正，治疗，或改善其它眼睛的功能，包括但不限于，色知觉，对明暗的适应，调节能力，视物变形和双目视觉。本发明的组合物和方法尤其适用校正，治疗，或改善视觉紊乱包括但不限于，适应性调节的局部麻痹，虹膜麻痹，睑内翻，睑外翻，泪溢，兔眼，瘢疤，玻璃体混浊,无反应瞳孔，角膜或其它媒介物的光散射紊乱，和眼眶永久性畸变。

本发明的组合物和方法非常适用改善视觉或治疗视觉损失。从轻度的到完全的视觉损失都可以用所说本发明的组合物和方法治疗。使用本发明的组合物和方法治疗眼部病症，疾病和创伤可以改善视觉。但是使用本发明的组合物和方法改善视觉并不局限于此，也可以用于没有这些病症，疾病和创伤时改善视觉。

本发明的组合物和方法还非常适用于预防和/或治疗感觉性神经听力损失。根据本发明的一个方面，提供了治疗损伤的毛发细胞和听觉神经元。

另外本发明化合物的使用可以防止毛发细胞和蜗螺旋神经节受到外伤的损害，例如由噪音损伤引起的损伤，防止用顺铂和氨基糖苷类抗生素的急性或慢性治疗受到由于神经营养因子从轴突到细胞体的转移的阻断而引起的神经营养因子缺乏导致的损伤。这些治疗希望能使毛发细胞和/或蜗螺旋神经节耐受由环境噪音损伤或用 ototoxins 治疗引起的损伤，并减慢，阻止或逆转毛发细胞和/或蜗螺旋神经节的渐进性变性，这种变性导致听力损失的病理学症状如老年性聋(与年龄有关的听力损失)，遗传的感觉性神经变性和后天自发的听力损失，并保护内耳的功能完整。这种治疗也支持蜗螺旋神经节获得耳蜗的植入物的更好和更长期的性能。

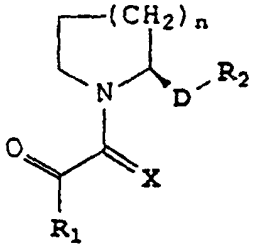
然而，应该理解的是任何具体患者的特定剂量水平取决于各种变化因素，包括所用特定化合物的活性、患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食、服药时间、排泄速率、药物结合、以及治疗的特定疾病的严重程度和服用方式。

本发明优选的化合物

本发明特定的实施方式列于表 I，II 和 III 中。本发明试图将下列表 I，II，III 中列出的化合物用于预防和/或治疗动物的神经疾病的组合物和方法中，用于治疗动物的脱发和促进毛发生长的组合物和方法

中，用于治疗动物的视觉疾病，改善视觉治疗记忆损失和增强记忆力的组合物和方法中，以及该说明书建议的应用中。

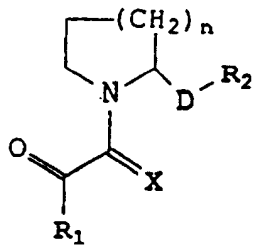
表 I



D 为一个键，R_2 为 COOH。

编号	X	n	R_1
1	O	1	3,4,5-三甲基苯基
2	O	2	3,4,5-三甲基苯基
3	O	1	叔丁基
4	O	3	叔丁基
5	O	1	环戊基
6	O	2	环戊基
7	O	3	环戊基
8	O	1	环己基
9	O	2	环己基
10	O	3	环己基
11	O	1	环庚基
12	O	2	环庚基
13	O	3	环庚基
14	O	1	2-噻吩基
15	O	2	2-噻吩基
16	O	3	2-噻吩基
17	O	1	2-呋喃基
18	O	2	2-呋喃基
19	O	3	2-呋喃基
20	O	3	苯基
21	O	1	1,1-二甲基戊基
22	O	2	1,1-二甲基己基
23	O	3	乙基

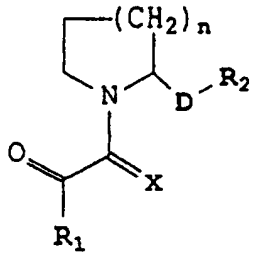
表 II



编号	X	n	R_1	D	R_2
24	S	1	1,1-二甲基丙基	CH_2	COOH
25	S	1	1,1-二甲基丙基	单键	COOH
26	O	1	1,1-二甲基丙基	CH_2	OH
27	O	1	1,1-二甲基丙基	单键	SO_3H
28	O	1	1,1-二甲基丙基	CH_2	CN
29	O	1	1,1-二甲基丙基	单键	CN
30	O	1	1,1-二甲基丙基	单键	四唑基
31	S	1	苯基	$(CH_2)_2$	COOH
32	S	1	苯基	$(CH_2)_3$	COOH
33	S	2	苯基	CH_2	COOH
34	O	1	1,1-二甲基丙基	单键	$CONH_2$
35	O	2	1,1-二甲基丙基	单键	$CONH_2$
36	S	2	2-呋喃基	单键	PO_3H_2
37	O	2	丙基	$(CH_2)_2$	COOH
38	O	1	丙基	$(CH_2)_3$	COOH
39	O	1	叔丁基	$(CH_2)_4$	COOH
40	O	1	甲基	$(CH_2)_5$	COOH
41	O	2	苯基	$(CH_2)_6$	COOH
42	O	2	3,4,5-三甲氧基苯基	CH_2	COOH
43	O	2	3,4,5-三甲氧基苯基	CH_2	四唑基

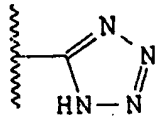
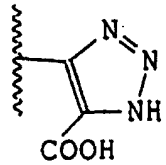
表 III

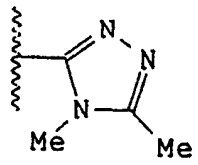
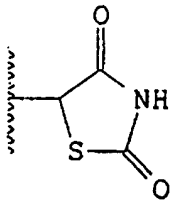
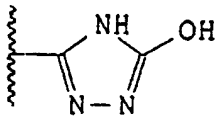
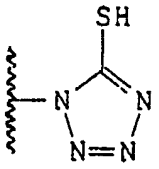
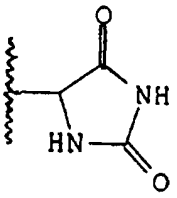
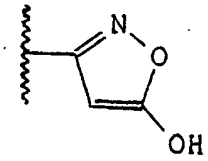
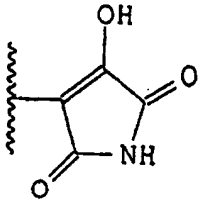
5

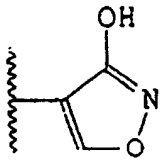
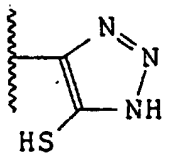
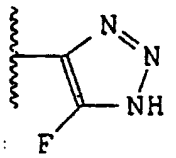
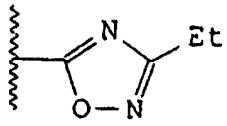
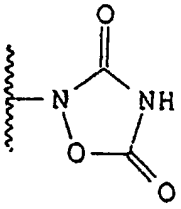
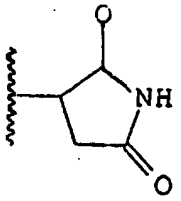
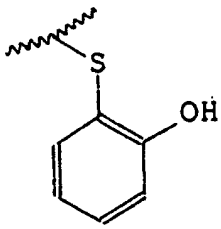
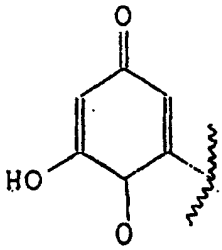


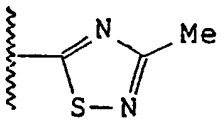
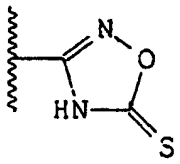
编号	n	X	D	R_2	R_1
44	1	S	单键	COOH	苯基
45	1	O	单键	COOH	α-甲基苄基
46	2	O	单键	COOH	4-甲基苄基
47	1	O	单键	四唑基	苄基
48	1	O	单键	SO_3H	α-甲基苄基
49	1	O	CH_2	COOH	4-甲基苄基
50	1	O	单键	SO_2HN 甲基	苄基
51	1	O	单键	CN	α-甲基苄基
52	1	O	单键	PO_3H_2	4-甲基苄基
53	2	O	单键	COOH	苄基
54	2	O	单键	COOH	α-甲基苄基
55	2	O	单键	COOH	4-甲基苄基
56	2	S	单键	COOH	3,4,5-三甲氧基苯基
57	2	O	单键	COOH	环己基
58	2	O	单键	PO_2H 乙基	异丙基
59	2	O	单键	PO_3H 丙基	乙基
60	2	O	单键	PO_3(乙基)$_2$	甲基
61	2	O	单键	甲氧基	叔丁基
62	1	O	单键	乙氧基	正戊基
63	2	O	单键	丙氧基	正己基

64	1	O	单键	丁氧基	环己基
65	1	O	单键	戊氧基	环戊基
66	1	O	单键	己氧基	正庚基
67	1	O	单键	甲硫基	正辛基
68	1	O	单键	乙硫基	正壬基
69	2	O	单键	丙硫基	2-吲哚基
70	2	O	单键	丁硫基	2-呋喃基
71	2	O	单键	NHCO 甲基	2-噻唑基
72	2	O	单键	NHCO 乙基	2-噻吩基
73	1	O	CH_2	N(甲基)$_2$	2-吡啶基
74	1	O	$(CH_2)_2$	N(甲基)乙基	1,1-二甲基丙基
75	1	O	$(CH_2)_3$	CON(甲基)$_2$	1,1-二甲基丙基
76	1	O	$(CH_2)_4$	CONH 甲基	1,1-二甲基丙基
77	1	O	$(CH_2)_5$	CONH 乙基	1,1-二甲基丙基
78	1	O	$(CH_2)_6$	CONH 丙基	1,1-二甲基丙基
79	1	O	单键	CONH(O)甲基	苄基
80	1	O	单键	CONH(O)乙基	α-甲基苯基
81	1	O	单键	CONH(O)丙基	4-甲基苯基
82	1	O	$(CH_2)_2$	COOH	苄基
83	1	O	单键	COOH	α-甲基苯基
84	1	O	单键	COOH	4-甲基苯基
85	1	O	CH_2	COOH	1,1-二甲基丙基
86	1	O	$(CH_2)_2$	COOH	1,1-二甲基丙基
87	1	O	$(CH_2)_3$	COOH	1,1-二甲基丙基
88	1	O	$(CH_2)_4$	COOH	1,1-二甲基丙基
89	1	O	$(CH_2)_5$	COOH	1,1-二甲基丙基
90	1	O	$(CH_2)_6$	COOH	异丙基
91	1	O	$(CH_2)_7$	COOH	叔丁基
92	1	O	$(CH_2)_8$	COOH	1,1-二甲基丙基
93	1	O	$(CH_2)_9$	COOH	苄基

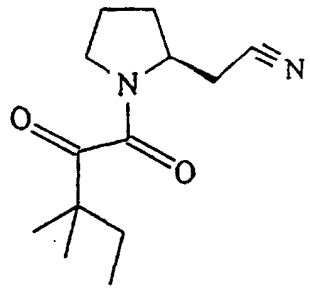
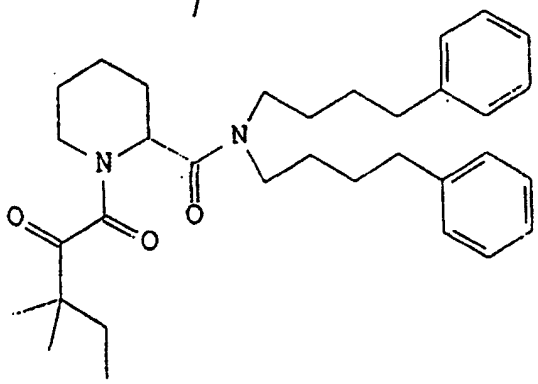
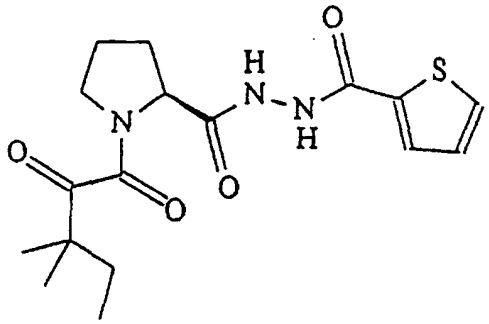
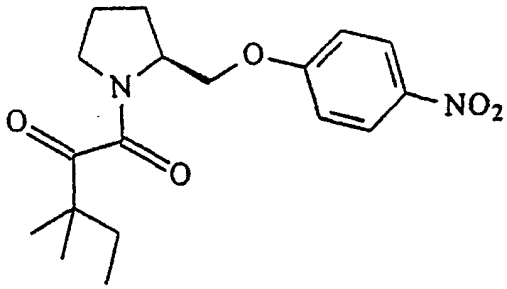
94	1	O	$(CH_2)_{10}$	COOH	1,1-二甲基丙基
95	1	O	C_2H_2	COOH	环已基甲基
96	1	O	2-OH, 乙基	COOH	1,1-二甲基丙基
97	1	O	2-亚丁基	COOH	1,1-二甲基丙基
98	1	S	异丙基	COOH	1,1-二甲基丙基
99	2	S	叔丁基	COOH	苯基
100	2	O	2-NO_2-己基	COOH	1,1-二甲基丙基
101	1	O	$(CH_2)_2$	CN	1,1-二甲基丙基
102	1	O	$(CH_2)_3$	CN	1,1-二甲基丙基
103	3	O	单键	$CONHNHSO_2$甲基	苄基
104	3	O	单键	$CONHNHSO_2$乙基	α-甲基苯基
105	3	O	单键	$CONHSO_2$甲基	4-甲基苯基
106	1	O	单键	$CONHNHSO_2$乙基	苯基
107	2	O	单键	CON(甲基)CN	α-甲基苯基
108	1	O	单键	CON(乙基)CN	4-甲基苯基
109	1	O	$(CH_2)_2$	COOH	甲基
110	1	O	$(CH_2)_3$	COOH	乙基
111	1	O	$(CH_2)_4$	COOH	正丙基
112	1	O	$(CH_2)_5$	COOH	叔丁基
113	1	O	$(CH_2)_6$	COOH	戊基
114	1	O	$(CH_2)_7$	COOH	己基
115	1	O	$(CH_2)_8$	COOH	庚基
116	1	O	$(CH_2)_9$	COOH	辛基
117	1	O	C_2H_2	COOH	环己基
118	2	O	单键		1,1-二甲基丙基
119	1	O	单键		1,1-二甲基丙基

120	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
121	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
122	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
123	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
124	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
125	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
126	1	O	单键		1,1-二甲基丙基

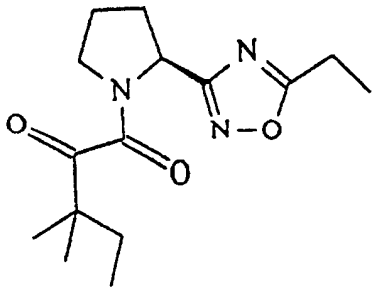
127	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
128	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
129	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
130	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
131	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
132	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
133	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
134	1	O	单键		1,1-二甲基丙基

135	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
136	1	O	单键		1,1-二甲基丙基
137	1	O	单键	COOH	1,1-二甲基丙基
138	2	O	单键	COOH	1,1-二甲基丙基

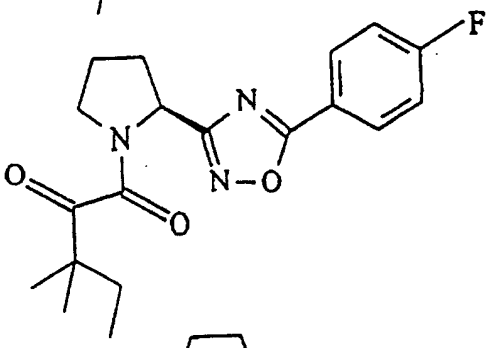
本发明的特别优选的具体实施方式可以从下列表 IV 中找到：

化合物编号	化合物结构
28	
139	
140	
141	

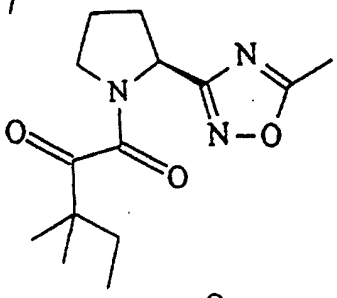
142



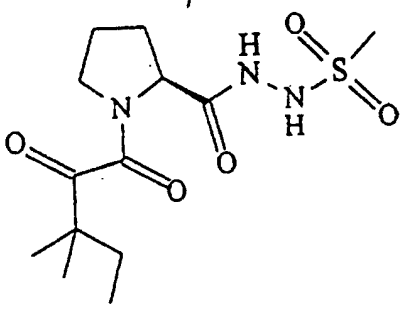
143



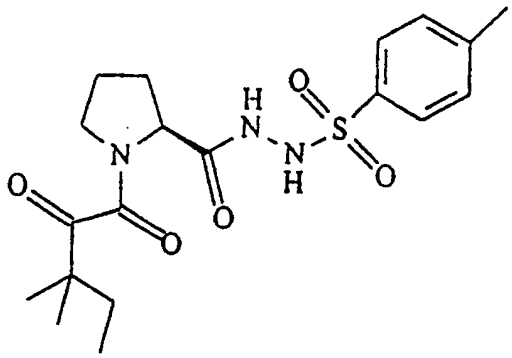
144



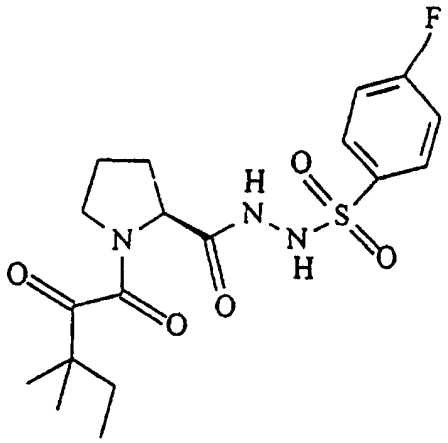
145



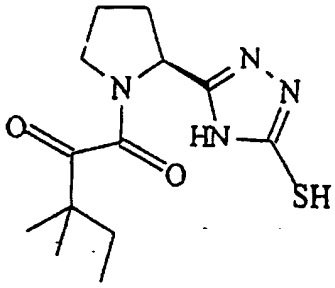
146



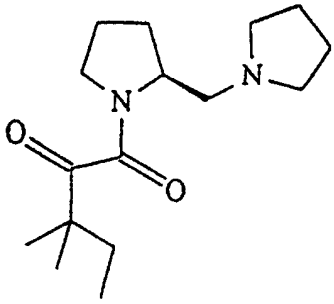
147



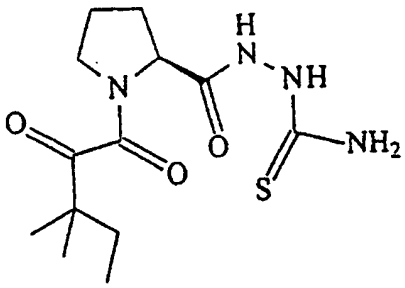
148



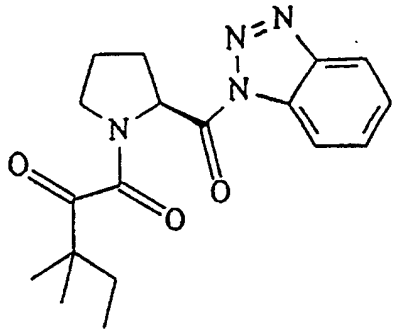
149



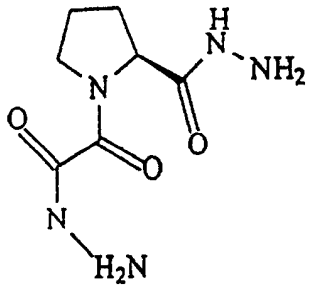
150



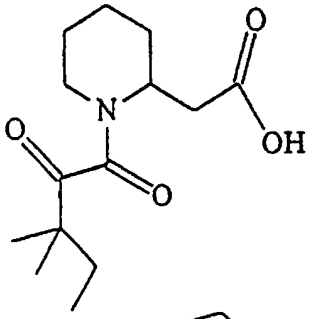
151



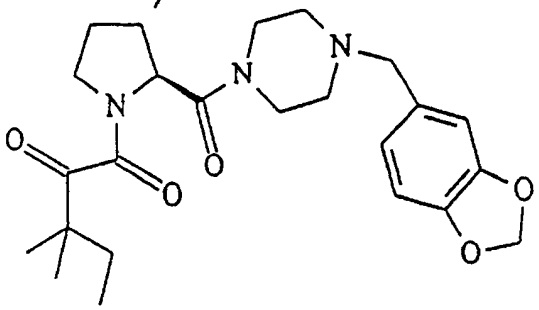
152



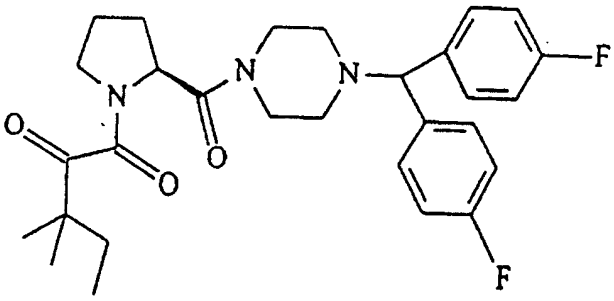
153



154



155



下面的实施例是对本发明优选的具体实施方式的描述，但不能理解为对本发明的限定。所有聚合物的分子量都是重均分子量。除非另有说明，所有的百分数都是基于最后的传送体系或制备的制剂的重量百分数并且其总量等于 100 重量%。

其它在本发明范围内的 N-杂环化合物的羧酸和电子等排物是可以具有免疫抑制性、非免疫抑制性或其它活性的化合物，只要这些化合物也能用于防止和/或治疗神经病学的疾病，包括物理损伤的神经和神经变性疾病；治疗脱发和促进毛发生长；治疗视觉疾病和/或改善视力；和治疗记忆损失和/或增强记忆力。

老鼠的帕金森氏病的 MPTP 模型

老鼠的多巴胺能的神经元的 MPTP 损害用作帕金森氏病的动物模型。4 星期大的雄性 CD1 白鼠用 30 mg/kg 的 MPTP 进行 5 天的腹膜内注射用药。本发明化合物(4 mg/kg)，或者媒介物，与 MPTP 一起进行 5 天的皮下给药，并且在中止 MPTP 处理后再进行 5 天的施用。在进行 MPTP 处理 18 天后，杀死该动物，并切割纹状体和均浆。用抗酪氨酸羟化酶 Ig 对下垂和冠状脑切片进行免疫染色，以定量测定多巴胺能的神经元的存活和恢复。在用 MPTP 和媒介物处理该动物时，与没有损害的动物相比观察到功能性多巴胺能的末端的大量损失。在另一记录中，试验化合物只在 MPTP 诱导损害后施用。因此，在动物用 MPTP 处理 5 天后，在另外 3 天过去后在第 8 天开始口服药物治疗。该动物用本发明化合物口服治疗(0.4mg/kg)，每天一次共 5 天。在第 18 天时，杀死该动物并按照上述方法进行分析。

表 V 给出接受了本发明的羧酸或羧酸电子等排物的动物中第一(并行服用)范例中的多巴胺能的神经元的恢复百分数。

下面的表 V 表明了本发明的羧酸或羧酸电子等排物的相关化合物的明显的神经元再生效果，描述了羧酸电子等排物作为一类时的神经

营养能力，表明接受了羧酸或羧酸电子等排物化合物的受损害动物能产生 TH-染污的多巴胺能的神经元的明显恢复。

也显示显著的神经营养和毛发生长效果的本发明的其它要求的或对比的 N-杂环化合物的羧酸和羧酸电子等排物列于下表 V 中。

表 V – MPTP 神经变性模型

化合物	后-MPTP % TH 恢复率% 10 mg/kg 口服
化合物 26	23.2
化合物 28	15.7
化合物 29	34.1
化合物 30	19.6
化合物 35	46.5
化合物 137	26.7
化合物 140	10.4
化合物 141	26.3
化合物 143	29.2
化合物 144	41.7
化合物 146	40.6
化合物 147	n/a
化合物 148	21.4

用抗酪氨酸羟化酶免疫球蛋白定量测定了脑切片中的纹状体的神经分布密度的百分数，它指示功能性多巴胺能的神经元。仅用媒介物预处理并在处理期间口服媒介物的动物的纹状体的神经分布密度为 23%，表明正常的没有损害的纹状体组织。用 MPTP 预处理并在处理期间口服媒介物的动物的纹状体的神经分布密度降低至 5%，表明 MPTP 诱发了损害。令人惊奇的是，用 MPTP 预处理并在处理期间口

服 0.4 mg/kg 化合物的动物的纹状体的神经分布密度增加 8-13%，表明在诱发了 MPTP 损害后有实质性的神经元再生。

用 C57 Black 6 鼠进行毛发生长活体试验

用 C57 Black 6 鼠验证 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物的毛发恢复性能。参照附图的图 1 和图 2，接近 7 星期大的 C57 Black 6 鼠在其臀部剃刮出大约 2 英寸×2 英寸的区域除去其中所有存在的毛。注意不要使下面的皮肤层产生切口或引起擦伤。略带桃色的皮肤表明该动物处于毛发生长初期阶段。参照图 2，每组 4 只老鼠通过局部施用 20% 的丙二醇媒介物进行处理(图 2)，或者用溶解在该媒介物中的神经亲免素 FKBP 配体处理。将该动物每 48 小时用媒介物或神经亲免素配体处理(在 5 天的疗程中总共施用 3 次)，让毛发生长持续 6 个星期。通过在该期间内其剃刮区域被新生长的毛发覆盖的百分数定量测定毛发生长。

图 2 表明用媒介物处理的动物只有少量的斑或簇的毛发生长，只有少于 3%的剃刮区域被新生长的毛发覆盖。

相反，图 3 显示用 N-杂环羧酸化合物即化合物 A(137)、化合物 B(138)和化合物 G(35)处理 2 星期的动物展示了突出的毛发生长，其中的二种化合物在所有动物中有大于 25%的剃刮区域被新生长的毛发覆盖。

图 3 示出了用 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物处理后 14 天的剃刮的 C57 Black 6 鼠的相应毛发生长情况。将老鼠在其背部剃刮出 2 英寸×2 英寸的区域除去其中所有的毛。注意不要使下面的皮肤层产生切口或引起擦伤。将浓度为每毫升 1 微摩尔的化合物小心施用在老鼠(每组 5 只老鼠)的剃刮区域，每星期施用 3 次。在开始药物处理后的 14 天评价其毛发生长情况。评价毛发生长的相对等级如下：

0＝没有生长；

1＝开始有小丛的生长；

2＝覆盖有<25%的剃刮面积的毛发生长；

3＝覆盖有>25%的剃刮面积但低于 50%的剃刮面积的毛发生长；

4＝覆盖有>50%的剃刮面积但低于 75%的剃刮面积的毛发生长；

5＝剃刮面积完全的毛发生长。

视神经横断后视网膜神经节细胞的存活率和抑制轴突枯死

哺乳动物视神经的横断会导致短时间的顿挫再生，但是被截断的神经元大部分死亡，且视神经头之外的残留神经节细胞的轴突会枯死。本实施例的目的在于检测 GPI-1046 在视神经横断之后的神经保护作用。

成年雄性 Sprague Dawley 鼠的视网膜神经节细胞通过 LGNd 注射荧光黄而逆行标记，四天后视神经从眼球后 5 毫米处横断。每组动物接受或 10 毫克/公斤/天的 GPI-1046 或媒介物的治疗 28 天。横断之后 90 天所有试验用动物和对比动物都死亡。

由 RT 97 神经丝免疫组织化学检测，90 天之后只有 10%的 FG 标记的神经节细胞群体存活，这些神经元中少于一半还保留超过视神经头的轴突。GPI-1046 治疗提供适度的核周体神经保护，保护 25%的神经节细胞群体，保留了被横断神经邻近残基上几乎所有被护神经元的轴突。这些结果说明用 FKBP 神经亲免素配体 GPI-1046 对中枢神经系统 CNS 管创伤的治疗在病理学过程中产生本质的改变。

这些结果也证实了小分子 FKBP 神经亲免素配体 GPI-1046 加强培养物中的神经突的生长，加强外周神经再生，和部分传入神经阻滞之后刺激 CNS 内的生长。

视网膜神经节细胞和视神经轴突的活体试验

在视觉损失模式中，用外科手术切断视神经模拟对视神经的机械

创伤，测定视网膜神经节细胞和视神经轴突变性减少或预防的程度。通过比较 14 天和 28 天的 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体的治疗，试验测定一些 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体对视网膜神经节细胞和视神经轴突密度的作用。用 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体对视网膜神经节细胞和视神经轴突治疗的作用是相互关联的。

外科手术过程

成年雄性 Sprague Dawley 鼠(3 月大，225-250 克)用氯胺酮(87 毫克/公斤)和甲苯噻嗪(13 毫克/公斤)的混合物麻醉。视网膜神经节细胞通过荧光的逆行运输的标记物荧光黄(FG,0.5 微升的 2.5%盐溶液)的两侧立体定位注射在 LGNd(β后 4.5 毫米，侧面 3.5 毫米，硬脊膜下 4.6 毫米)的配合下而进行预先标记。四天后，FG 标记鼠进行第二次显微手术，从眼眶后 4-5 毫米处切断眶内两侧视神经。

试验动物分成六个试验组，每组六只鼠(十二只眼)。一组接受在 PEG 媒介物(20%丙二醇，20%乙醇，和 60%的盐水)中的 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体(10 毫克/公斤/天 sc)14 天。第二组接受相同的 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体剂量 28 天。每一治疗的组有相应的假/手术和横断对比组，其只接受 14 天或 28 天的媒介物剂量。

所有动物视神经横断 90 天后死亡，并心包灌注甲醛溶液。移去所有眼和视神经残基。如果视神经脉管系统受损或视网膜中没有 FG 标记，实例排除在研究之外。

视网膜神经节细胞计数

从眼球中取出视网膜，准备用于整体分析。每组中选择 FG 标记最密集最强的 5 个眼球用 20 倍物镜进行定量分析。从视网膜中央(视神经头半径 3-4 毫米处)选择 5 区域得到数字图像。每组 5 例，每例 5 个 400 微米×400 微米区域对 FG 标记为大(>18 微米)，中等(12-16 微米)，和小(<10 微米)神经节细胞和小神经胶质进行计数。

视神经的检测

视神经的邻近和远端残基被确认，测定，并转移到 30%蔗糖盐溶液中。五根神经的邻近残基被阻断，并附加到干盘上，在低温恒温器中切下 10 微米横截面；每组保留 1/10 部分。含有眼眶后 1-2 毫米区域的部分对 RT97 神经丝免疫组织化学反应。使用 63 倍油浸目镜，Dage 81 相机，和简单图像分析软件进行视神经轴突密度分析。对每一神经的三个 200 微米×200 微米区域进行计数，每一实例中用 10 倍目镜测定神经区域。

对横断 28 天之后的视网膜神经节细胞用 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体进行 14 天的治疗可以对视网膜神经节细胞提供中等程度的神经保护。但是，横断 90 天之后进行治疗，只有 5%的神经节细胞群体存活。

对于只接受媒介物或进行 14 天 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体治疗的动物组来讲，视神经横断 90 天之后残留在视神经邻近残基上的轴突数目仅有存活的神经节细胞数目的接近一半。这些结果说明超过一半的神经节细胞轴突从视神经头处回缩，并且视神经横断之后用 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体进行的治疗，在前 14 天并不足以抑制该回缩。

对横断的视网膜神经节细胞用 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体延长治疗，28 天的治疗过程可以适度提高对视网膜神经节细胞的神经保护。接近 12%的易受攻击的视网膜神经节细胞被保护。观测到视神经轴突密度有类似部分(～50%)被保留。这些结果证实了这个令人惊讶的现象，对横断的视网膜神经节细胞用 N-杂环衍生的神经亲免素 FKBP 配体延长治疗时间到 28 天后，几乎可以抑制所有存活的视网膜神经节细胞中受损的神经突的退化。

图 4.GPI 1046 保护视网膜神经节细胞防止视网膜局部缺血后变性

成年鼠的视网膜神经节细胞通过在它们侧弯细胞核中两侧注射荧光黄而逆行标记。正常鼠视网膜中的被标记的神经节细胞相对于黑色背景为白色图像(图 4A)。向每一眼睛的视网膜的玻璃体房注入生理盐水直至眼内压高于动脉血压，整个视网膜会局部缺血。局部缺血发作 28 天之后视网膜神经节细胞的广泛变性被荧光黄标记的细胞大量减少所证实(图 4B)。在局部缺血发作之前 1 小时使用 GPI 1046(10 毫克/公斤，s.c.)，并且以后四天按 10 毫克/公斤/天使用对大部分易受攻击的神经节细胞群体产生显著的保护(图 4C)。

图 5.GPI 1046 防止视神经轴突和髓磷脂在视网膜局部缺血后变性

检测相同视网膜局部缺血实例中的视神经发现 GPI 1046 对视神经元素产生突出的保护而防止局部缺血变性。嵌入视神经横截面的甲苯胺蓝染色的环氧树脂揭示正常鼠视神经中的髓鞘(白色环)和视神经轴突(黑色中心)的细节。视网膜局部缺血发作 1 小时后用媒介物治疗 28 天后检查视神经，其特征在于视神经密度减小并出现大量变性的髓磷脂像(亮白色充满的环)。用 GPI 1046 治疗保护绝大多数视神经轴突以防变性，也能明显减小变性的髓磷脂像密度。

图 6.GPI 1046 提供中等程度保护以防神经节细胞在视神经横断后死亡

眼球后 5 毫米处视神经完全切断会产生大量的视网膜神经节细胞变性，创伤后 90 天至少 87%的普通神经节细胞群体的减少。对于用媒介物治疗实例(大的白色图像)，很少有荧光黄预先标记的神经节细胞残留在小神经胶质群体中，小神经胶质会吞噬变性细胞的残片，并占据荧光黄标记的位置(图 6A)。用 GPI 1046 治疗 14 天会稍微提高横断后 90 天仍存活的视网膜神经节细胞的密度，但不明显。但是用 GPI 1046 在横断后起初的 28 天进行治疗，可以对 12.6%的易受攻击的神经节细胞群体产生适度但明显的保护(图 6B)。

图 7.GPI 1046 的治疗周期明显影响横断后视神经轴突变性的过程

在相同实例中检测视神经邻近残基的视神经轴突密度显示 GPI1046 的治疗提供更突出的保护。横断 90 天之后很少有神经节细胞轴突保留在视神经中(图 7B)，仅有正常群体的 5.6%。轴突的减少反映了视网膜神经节细胞的死亡和接近 70%小的存活的神经节细胞群体中的轴突在退化或“黑死”到视网膜本身(表 1)。在视神经横断后起初的 14 天用 GPI 1046 治疗产生少量但不明显的 5.3%的视神经轴突的保护(图 7D,表 1)，但是用相同剂量的 GPI 1046 治疗 28 天会对绝大多数(81.4%)留下的视网膜神经节细胞的视神经轴突提供保护(图 7C,表 1)。

图 8.GPI 1046 的治疗对视神经轴突的效果好于对神经节细胞体的效果

简图说明图 6 中神经节细胞保护的数据和高倍显微照片(图 8A&B，上部)。用 GPI 1046 治疗 28 天明显提高大的，中等的和小的视神经轴突的密度，尤其是中等的和小的视神经轴突密度(图 8C&D，下部)。

图 9. 视神经横断后用 GPI 1046 治疗 28 天防止邻近残基上髓磷脂变性

髓磷脂碱性蛋白免疫组织化学标记正常视神经中的有髓鞘的轴突束(深色标记的“岛”)(图 9A,左上)。用媒介物治疗的实例中，横断 90 天后明显存在广泛的髓磷脂变性，特征在于束状组织的减少和出现许多高密度的变性髓磷脂像(图 9B,右上)。视神经横断后用 GPI 1046 治疗 14 天没有改变髓磷脂变性的图案(图 9C,左下)，只产生髓磷脂密度不显著的 1.6%的定量恢复(表 1)。视神经横断后延长 GPI 1046 治疗到 28 天在视神经邻近残基处产生明显的用髓磷脂碱性蛋白染色的束状图案的保留，并且变性髓磷脂像的密度减小(图 9D,右下)，有 70%的髓磷脂密度恢复(表 1)。

图 10.FKBP-12 免疫组织化学标记的少突神经胶质(带纤维状神经

突的巨黑细胞)，其可以产生髓磷脂，位于视神经纤维和一些视神经轴突的束之间。

图 11. 视神经横断后 GPI 1046 治疗 28 天防止远端残基上髓磷脂变性

视神经的完全切断导致远端部分(与神经节细胞体不连接的轴突部分)的变性和髓鞘的变性。横断 90 天之后(图 11B)，髓磷脂碱性蛋白免疫组织化学显示束状组织(存在于正常视神经中，图 11A)几乎完全损失并且出现许多高密度的变性髓磷脂像。定量数据说明横断的远端残基的横截面积减小 31%，并且其髓磷脂减少接近 1/2(表 1)。视神经横断后用 GPI 1046 治疗起初的 14 天不能防止远端残基的萎缩但可以稍微提高髓磷脂密度，变性髓磷脂密度仍然很高(图 11C,表 1)。视神经横断后用 GPI 1046 治疗起初的 28 天能突出地保护髓磷脂标记的束状图案，降低变性髓磷脂像密度，防止横断神经的远端残基的横截面萎缩和维持髓磷脂水平在正常水平的～99%(图 11D,表 1)。

图 12.链唑霉素引发糖尿病发作之后 8 周用 GPI 1046 治疗 28 天减少视网膜内外侧的新血管生成的程度，防止内核层(INL)和神经节细胞层(GCL)的神经元变性

甲苯基紫染色的正切视网膜部分的负像显示了三个细胞层的核周体(图 12A)。链唑霉素处理的动物视网膜如果仅使用媒介物(图 12B)会显示 ONL 和 INL 的细胞减少，外血管丛层(ONL 和 INL 之间的暗色区域)的厚度降低和视网膜血管(大的黑色环状轮廓)的大小和密度明显增加。GPI 1046 的治疗减少了 ONL,OPL，INL 和光感受体层(PR，ONL 层上的灰色模糊区域)中新血管的生成(就是防止血管增生)。相对于用链唑霉素/媒介物处理的对比组，尽管 GPI 1046 并不能防止 ONL 中的神经元减少，但能抑制 INL 和 GCL 中的神经元的减少。

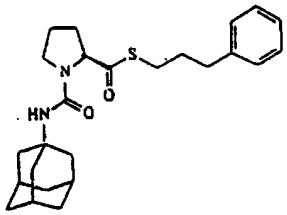
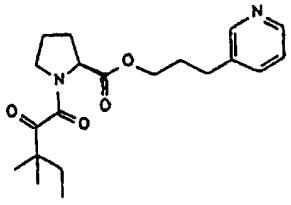
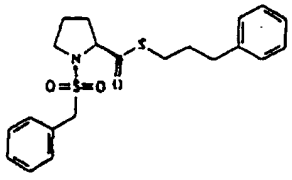
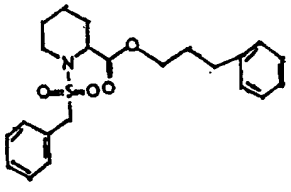
视神经横断后防止视网膜神经节细胞轴突变性

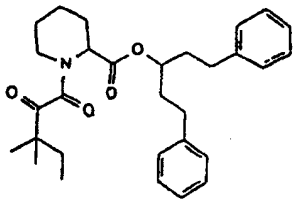
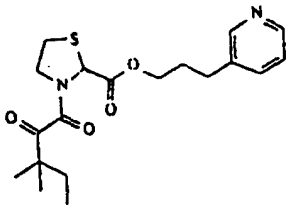
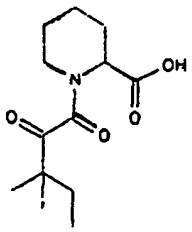
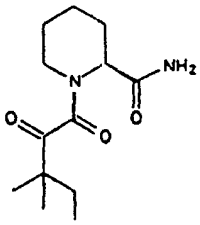
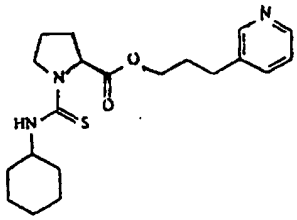
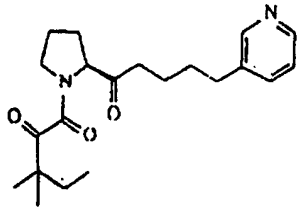
不同亲免素配体系列中有代表性的化合物在视神经横断后防止视

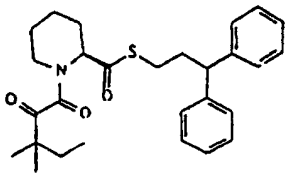
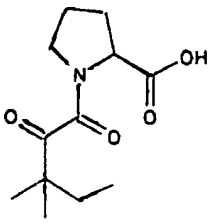
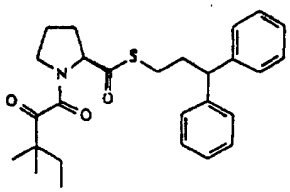
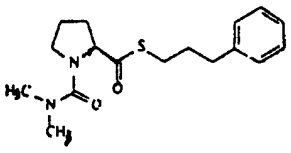
网膜神经节细胞轴突变性的功效列于表 VI 中。

表 VI

不同亲免素配体系列中有代表性的化合物在视神经横断后防止视网膜神经节细胞轴突变性的功效

化合物	结构	注释	视神经横断 14 天后 RT97 + RGC 轴突密度 (%获救视神经轴突)
B		尿素的金刚烷基硫酯 K_i 酯旋转酶＝149 nM 清除率＝？微升/分钟	100%±5.2% SEM
A (GPI 1046)		酯 K_i 酯旋转酶＝7.5 nM 清除率＝63.8 微升/分钟	60.5%±3.9% SEM
C		磺酰胺 K_i 酯旋转酶＝107 nM 清除率＝31.1 微升/分钟	60.4%±3.1% SEM
D		哌啶磺酰胺 K_i 酯旋转酶＝？nM 清除率＝？微升/分钟	58.4%±6.4% SEM

E		哌啶酸的酯 K_i 酯旋转酶＝20 nM 清除率＝41.8 微升/分钟	56.6%±9.4% SEM
F		脯氨酸杂环 K_i 酯旋转酶＝272 nM 清除率＝？ 微升/分钟	55.1%±5.9% SEM
G		哌啶酸二甲酮 K_i 酯旋转酶> 10,000 nM 清除率＝？ 微升/分钟	34.0%±4.8% SEM
H		哌啶酸二甲酰胺 K_i 酯旋转酶＝？ nM 清除率＝？ 微升/分钟	30.3%±8.0% SEM
I		硫脲的酯 K_i 酯旋转酶＝131 nM 清除率＝8.0 微升/分钟	23.8%±5.3% SEM
J		GPI 1046 的酮类似物 K_i 酯旋转酶＝210 nM 清除率＝1.5 微升/分钟	15.8%±4.8% SEM

K		哌啶酸的硫酯 K_i酯旋转酶＝86 nM 清除率＝4.5 微升/分钟	13.0%±4.2% SEM
L		脯氨酸 K_i酯旋转酶> 7743nM 清除率＝5.2 微升/分钟	7.8%±3.0% SEM
M		硫酯 K_i酯旋转酶＝7 nM 清除率＝12.5 微升/分钟	-6.3%±3.9% SEM
N		K_i酯旋转酶＝722 nM 清除率＝21.9 微升/分钟	ND

Morris 水迷宫/衰老和记忆测试过程

衰老的啮齿动物在多种行为学任务的完成方面表现显著的个体差异，这些行为学任务包括两种选择的在变化后的 T-迷宫的空间辨别能力，在环形平台任务中的空间辨别能力，被动躲避，辐射型迷宫任务，和在水池中的空间导航能力。

在所有这些任务中，一些衰老的大鼠或鼠和绝大多数年轻的对比动物表现一样，而另外一些相对于年轻动物表现严重的记忆功能的损伤。例如，Fisher 和同事发现部分大鼠随年龄增加在空间导航方面表

现突出的记忆损伤，(Fisher 等，1991b)8%的 12 月大，45%的 18 月大，53%24 月大，和 90%的所有 30 月大的大鼠相对于年轻对比动物在 Morris 水迷宫任务的空间完成方面表现为受损伤。

特别是，啮齿动物随年龄增大而空间学习和记忆能力降低已经被许多调查人接受，被认为是老年痴呆的吸引人的相关动物模型。海马趾的胆碱功能作为啮齿动物的空间学习的一个组份已经被广泛研究，并且注意到降低的海马趾的胆碱功能与学习和记忆损伤的发展一致。此外其它神经传递物系统显示与空间学习有关，并随年龄增大而降低，例如多巴胺能的和去甲肾上腺素激活的，血清素激活的，谷氨酸酯激活的系统。

也有报道称海马趾长期增毒作用(LTP)引起的与年龄有关的缺陷，θ节奏频数的减少，经验依赖的海马趾位置单元的可塑性减小和海马趾蛋白质激酶的减少的现象，与没有单独占优的病理学可以作为啮齿动物与年龄相关的行为学损伤的缘由这一观点一致。但是对衰老的啮齿动物已经采取多种实验性治疗手段用于改善记忆功能，这一事实一定程度上倾向于胆碱功能的假设。

Morris 水迷宫任务被广泛应用于实验动物，用以评价空间记忆的形成和保留。测试取决于动物使用空间视觉信息的能力，以确定水槽中的浸没的逃逸平台。重要的是水槽本身尽可能缺少特定的视觉特征-因此，水槽是原形的，四周保持光滑，颜色均一昏暗，使用非毒性水溶性颜料或奶粉使得水不透明。这样保证动物只凭借更远处的视觉线索，或根据实验者提供的迷宫内的线索进行导航。

槽内水位保持一定高度，以促使动物主动游泳。鼠或大鼠对测试的游泳部分很厌嗯，因而会爬到，或停留在逃逸平台上，这样它们可以转移到保温的休息笼中。

如果平台是可见的，(就是说高于水面)，放在槽中的动物会很快学会找到平台并爬上。用可见平台测试可以保证实验动物不是瞎的，并且有足够的动机和精力完成任务，这对于包括衰老的啮齿动物的实验非常重要。如果平台是不可见的，(就是说浸没，低于水面)，放在槽中的正常动物会使用测试屋中远处的视觉线索在测试槽中的定位，会很快确定平台的位置和此区域的四周，直到找到平台。

动物的路径，速度，和游泳时间通过顶部摄像机记录下，用于以后计算机分析。多次连续测试的过程中，空间学习可以定义为从放在槽中直至逃逸到不可见平台上的游泳路程，或时间流失。

测试也可以稍作改变以适应空间记忆的其它一些方面的评价：a)完成暗示的任务，动物根据脑皮层功能将一个视觉线索直接与逃逸平台关联的能力(就是说，一只球悬浮在逃逸平台上，动物根据此线索找到平台；b)完成空间任务，其中动物根据远处视觉线索的组合掌握浸没的逃逸平台的位置的能力依赖于海马趾功能(就是说通过纸塔分配器与门和顶灯的视觉排列成三角形确定其槽中位置)；c)成功完成空间任务的记忆，其主要依赖于脑皮层的功能(就是说几周后动物必须记住空间位置)；d)海马趾依赖的反向任务，其中动物必须重新获得新的空间平台位置(就是说游泳测试之间，平台移到新位置，动物必须放弃先前的寻找策略而得到新的位置)。

Morris 水迷宫方法的不同变化依次用于同一批实验动物而对它们空间记忆行为和随正常老化而记忆衰减进行彻底的表征。此外，这样一系列连续的记忆测试对涉及空间记忆的获得和保留的特定大脑系统的功能完整性有更多的了解(例如，海马趾胆碱功能损伤的大鼠可以记住几周前得到平台位置，但是平台移动后仍停留在原来空间位置)。

<u>在衰老的啮齿动物中长期使用 GPI 1046 对空间学习和记忆的作用</u>

本实施例显示在衰老的啮齿动物中长期系统地使用有效的 FKBP-

配体 GPI 1046 治疗对空间学习和记忆的作用。

本方法包括使用 3 月大(年轻)和 18-19 月大(年老)雄性 C57BL/6N-Nia 鼠，放于已知常见的 Morris 水迷宫中，每天进行 4 次测试，3-4 天的可见平台培训阶段。随后空间获得测试按照以下进行：所有鼠每天进行 4 次测试(单元)，共 5 天。最长的游泳时间为 90 秒。如果鼠在获得阶段的单元 4 或 5 中的任务完成高于“年轻”鼠的平均值的 1 S.D. 以上，则划归于“年老受损”组，如果任务完成高于“年轻” 鼠的平均值少于 0.5 S.D., 则划归于“年老未受损”组。年老鼠统计地划分成类似的“GPI 1046”和“媒介物”组。

在获得训练后 3 天开始每天 10 毫克/公斤的 GPI 1046 治疗，记忆力保留测试阶段也继续用药。记忆力保留测试采用与获得阶段相同的方法，在用药 3 周后开始。游泳距离用 7×5ANOVA 分析，分析中考虑组和单元(1-5)因素，不同单元的测试作为重复手段。

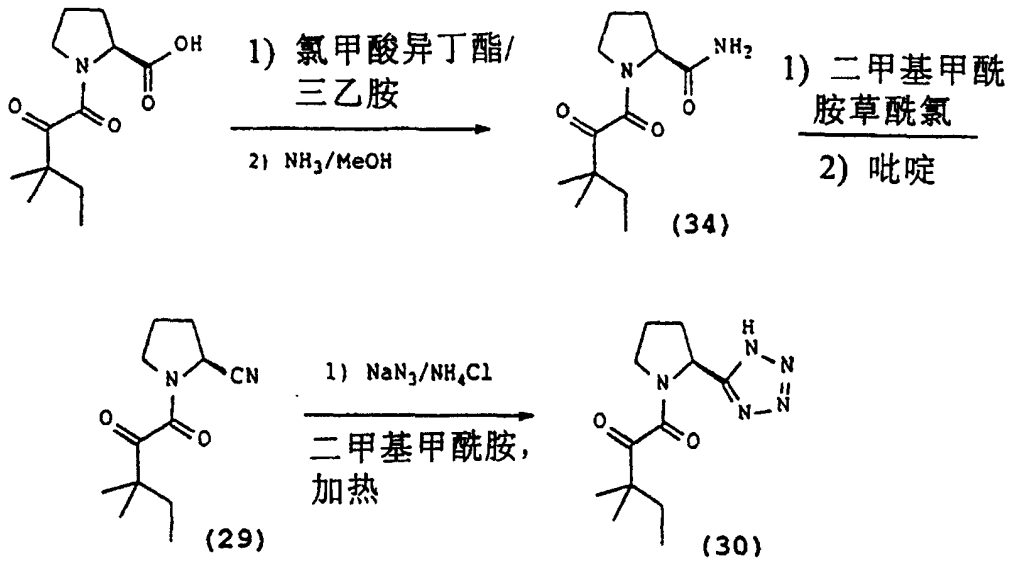
结果显示通过仔细安排的对比，在获得阶段后期“年轻”组和“年老受损—媒介物和 GPI 1046”治疗组有显著性差异，分别为 $F_{1.58}$=26.75,P=0.0001,和 $F_{1.58}$=17.70,P=0.0001。而二组“年老受损”组没有显著性差异，$F_{1.58}$=0.67, P=0.42。但在记忆力保留测试过程中，“年老受损—媒介物”治疗组动物表现明显差于“年老受损—GPI 1046”治疗组和“年轻”动物，分别是 $F_{1.69}$=8.11, P=0.006,和 $F_{1.69}$=25.45, P=0.0001。在记忆力保留测试过程中“年轻” 组和“年老受损—GPI 1046”治疗组不再有统计学上的显著性差异，$F_{1.69}$=3.09, P=0.08。简而言之，系统地用 GPI 1046 对有与衰老相关的空间记忆损伤的鼠进行治疗可以明显改善空间记忆行为。

实施例

本发明的化合物可以通过各种利用已有的化学转化的合成顺序进行制备。实施例 1-4 的化合物的路线描述于合成路径 I 中。N-乙醛酸

脯氨酸衍生物可以如合成路径 I 所示通过将 L-脯氨酸甲酯与甲基草酰氯反应而制备。所得的草氨酸酯可以与多种碳亲核试剂反应得到用于本发明的化合物。

反应路径 I



实施例 1

(2S)-1-(3,3-二甲基-1,2-二氧代戊基)-2-吡咯烷羧酸酯 (化合物 137) 的合成

a. (2S)-1-(1,2-二氧代-2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷羧酸酯的合成

将 L-脯氨酸甲酯盐酸化物(3.08 克；18.60 毫摩尔)的无水二氯甲烷溶液冷却到 0℃并用三乙胺(3.92 克；38.74 毫摩尔；2.1 当量)处理。在氮气氛下搅拌所形成的淤浆 15 分钟，然后滴加甲基乙二酰氯(3.20 克；26.12 毫摩尔)的二氯甲烷(45 毫升)溶液。将所得反应混合物在 0℃搅拌 1.5 小时。过滤除去固体之后，有机相用水洗涤，用硫酸镁干燥，和浓缩。使用硅胶柱用含 50%乙酸乙酯的己烷洗脱而提纯粗残留物，得到 3.52 克(88%)红色油状产物。顺-反酰胺的旋转异构体的混合物；给出反式旋转异构体的数据。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 1.93(dm, 2H); 2.17(m, 2H); 3.62(m, 2H); 3.71(s, 3H); 3.79, 3.84(s, 3H 总计); 4.86(dd, 1H,

J=8.4, 3.3)。

b. (2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷羧酸甲酯的合成

(2S)-1-(1,2-二氧代-2-甲氧基乙基)-2-吡咯烷羧酸甲酯(2.35 克；10.90 毫摩尔)的 30 毫升 THF 溶液冷却到-78℃，然后用 14.2 毫升的 1.0M 氯化 1,1-二甲基丙基镁的 THF 溶液处理。所得均匀混合物在-78℃搅拌 3 小时之后，把混合物倾入饱和氯化铵溶液(100 毫升)并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤，干燥，浓缩，并且除去溶剂的粗产物在硅胶柱上用含 25%乙酸乙酯的己烷洗脱而提纯，得到 2.10 克(75%)的无色油状草酸酯。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 0.88(t, 3H); 1.22, 1.26(s, 3H 每个); 1.75(dm, 2H); 1.87-2.10(m, 3H); 2.23(m, 1H); 3.54(m, 2H); 3.76(s, 3H); 4.52(dm, 1H, J=8.4, 3.4)。

c. (2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷羧酸(化合物 137)的合成

将(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷羧酸甲酯(2.10 克；8.23 毫摩尔)，1N 氢氧化锂(15 毫升)，和甲醇(50 毫升)的混合物在 0℃下搅拌 30 分钟，随后在室温下搅拌过夜。混合物用 1N 盐酸酸化到 pH 值为 1，用水稀释，100 毫升二氯甲烷萃取。有机萃取物用盐水洗涤，浓缩后得到雪白的固体 1.73 克(87%)，且无需提纯。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 0.87(t, 3H); 1.22, 1.25(s, 3H 每个); 1.77(dm, 2H); 2.02(m, 2H); 2.17(m, 1H); 2.25(m, 1H); 3.53(dd, 2H, J=10.4, 7.3); 4.55(dd, 1H, J=8.6, 4.1)。

本发明的含有桥连环的化合物可以通过用含有桥连环结构的相应反应物代替含有 N-杂环结构的反应物使用上述合成路径进行合成。

实施例 2

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷甲酰胺(化合物 34)的合成

本实施例按照下列反应路径 II 的过程制备。

在-10℃搅拌下，将氯甲酸异丁酯(20 毫摩尔；2.7 毫升)加入含(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷羧酸(4.89 克，20 毫摩尔)(从实施例 1 得到)的 50 毫升二氯甲烷中。5 分钟后滴加氨(20 毫摩尔，10 毫升的 2M 乙醇溶液)。在-10℃下搅拌 30 分钟后反应温度回升到室温。混合物用水稀释，用 200 毫升二氯甲烷萃取。有机萃取液浓缩后，用硅胶柱提纯，得到 4.0 克白色固体产物(81.8%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 0.91(t, 3H, J=7.5); 1.28(s, 6H, 每个); 1.63-1.84(m, 2H); 1.95-2.22(m, 3H); 2.46(m, 1H); 3.55-3.67(m, 2H); 4.67(t, 1H, J=7.8); 5.51-5.53(br, 1H, NH); 6.80(br, 1H, NH)。

实施例 3

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷氰(化合物 29)的合成

本实施例按照下列反应路径 III 的过程制备。

在 0℃下，向含 0.465 毫升的二甲基甲酰胺 DMF(6 毫摩尔)的 10 毫升乙腈的溶液中加入 0.48 毫升(5.5 毫摩尔)的草酰氯。立刻形成白色沉淀，并伴随有气体生成。加料完毕后，再加入含 1.2 克(5 毫摩尔)(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷甲酰胺(从实施例 2 得到)的 2.5 毫升乙腈溶液。混合物均一之后，加入 0.9 毫升(11 毫摩尔)吡啶。5 分钟后，混合物用水稀释，再用 200 毫升乙酸乙酯萃取。有机相浓缩，并进一步用硅胶柱提纯，得到 0.8 克白色固体产物(收率 72%)。^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ 0.87(t, 3H, J=7.5); 1.22(s, 3H); 1.24(s, 3H); 1.80(m, 2H); 2.03-2.23(m, 4H); 3.55(m, 2H); 4.73(m, 1H)。

实施例 4

(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷四唑(化合物 30)的合成

本实施例按照下列反应路径 IV 的过程制备。

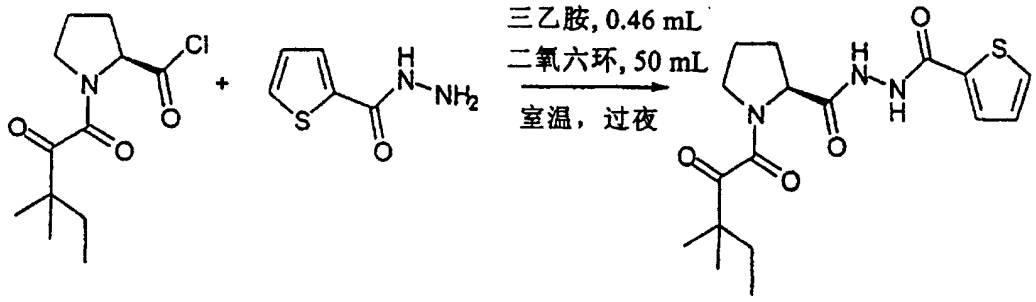
将(2S)-1-(1,2-二氧代-3,3-二甲基戊基)-2-吡咯烷氰(222 毫克，1 毫摩尔)(从实施例 3 得到)，叠氮化钠(81 毫克，1.3 毫摩尔)和氯化铵(70 毫克，1.3 毫摩尔)在 3 毫升 DMF 中的混合物在 130℃下搅拌 16 小时。将混合物浓缩，并进一步用硅胶柱提纯，得到 200 毫克白色固体产物(收率 75.5%)。^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 0.88(t, 3H, J=7.5); 1.22(s, 6H); 1.68(m, 2H); 2.05-2.36(m, 3H); 2.85(m, 1H); 3.54(m, 1H); 3.75(m, 1H); 5.40(m, 1H)。

实施例 5

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]-N-(2-噻吩酰氨基)甲酰胺；

分子式：$C_{17}H_{23}N_3O_4S$；分子量：365.45 (化合物 140)

本实施例按照下列反应路径 V 的过程制备。



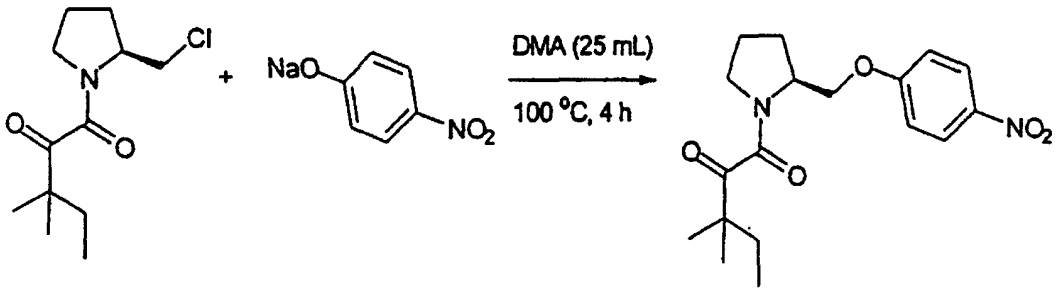
在室温和搅拌下在 5-7 分钟的时间内向噻吩羰酰肼(0.426 克，3 毫摩尔)和三乙胺(0.460 毫升，3.3 毫摩尔)在二氧六环(40 毫升)中的溶液中滴加入酸性氯化物(0.779 克，3 毫摩尔)的二氧六环(10 毫升)溶液(在滴加最初的几滴后立即观察到三乙胺盐酸化物的沉淀)。滴加完毕后，将整个反应物在室温下搅拌过夜。将形成的悬浮物倒入冰水(100 克)中，并搅拌 15 分钟。加入二氯甲烷(50 毫升)，反应产物萃取(分液漏斗)进有机相中。分离，用硫酸钠(无水)干燥，过滤，真空蒸去有机溶剂。将得到的油性固体(0.690 克，63%)进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，2：1)。收集 R_f 为 0.35 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.130 克白色微晶，熔点为 72-74℃。^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): d 9.51(br

s, 1H); 9.31(br s, 1H); 7.66-7.63(m, 1H); 7.50-7.46(m, 1H); 7.02-6.98(m, 1H); 4.68-4.63(m, 1H); 3.53-3.48(m, 2H); 2.33-1.60(m, 6H); 1.26(s, 3H); 1.21(s, 3H); 0.86(t, J=7.5, 3H) $C_{17}H_{23}N_3O_4S$ 元素分析的计算值：C,55.87；H,6.34；N,11.50；S,8.77。实测：C,55.79；H,6.57；N,11.20；S,8.52。

实施例 6

3,3-二甲基-1-{2-[(4-硝基苯氧基)甲基]吡咯烷基}-1,2-戊二酮；分子式：$C_{18}H_{24}N_2O_5$；分子量：348.40 (化合物 141)

本实施例按照下列反应路径 VI 的过程制备。



245.75
0.002 M
0.492 g

161.29
0.0024 M
0.387 g

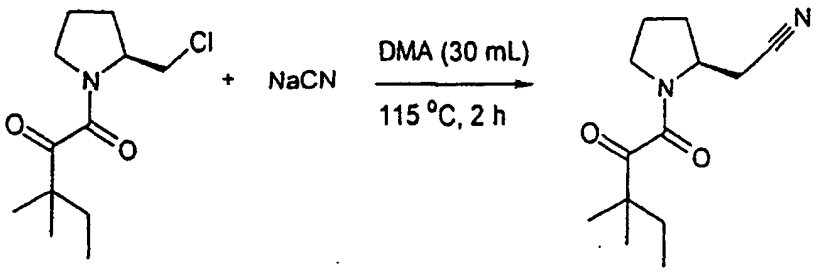
348.40
Y = 0.340 g (49 %)

将 4-硝基苯酚钠(0.387 克，2.4 毫摩尔；由 NaOH 和 4-硝基苯酚在乙醇中回流而制备)和氯化物(0.492 克，2 毫摩尔)的 DMA(25 毫升)溶液加热并搅拌 4 小时。将混合物倒入到冰水(100 克)中，有机产物用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。分离出有机层，用水(6×30 毫升)彻底洗涤，分离，用硫酸钠(无水)干燥，过滤，真空蒸去有机溶剂。将得到的棕色油(0.340 克，49%)进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：1)。收集 R_f 为 0.45 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.145 克黄色油。^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): d 8.19(d, J=7.1, 2H); 7.03-6.92(m, 2H); 4.51-4.42(m, 1H); 4.35-4.22(m, 2H); 3.50-3.42(m, 2H); 2.18-1.64(m, 6H); 1.20(s, 3H); 1.19(s, 3H); 0.86(t, J=7.5, 3H) $C_{18}H_{24}N_2O_5$ 元素分析的计算值：C,62.05；H,6.94；N,8.04。实测：C,61.91；H,7.02；N,7.80。

实施例 7

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷-2-基]乙腈；分子式：$C_{13}H_{20}N_2O_2$；分子量：236.31 (化合物 28)

本实施例按照下列反应路径 VII 的过程制备。



245.75	49.01	236.31
0.00089 M	0.00349 M	Y = 0.200 g (95 %)
0.220 g	0.171 g	

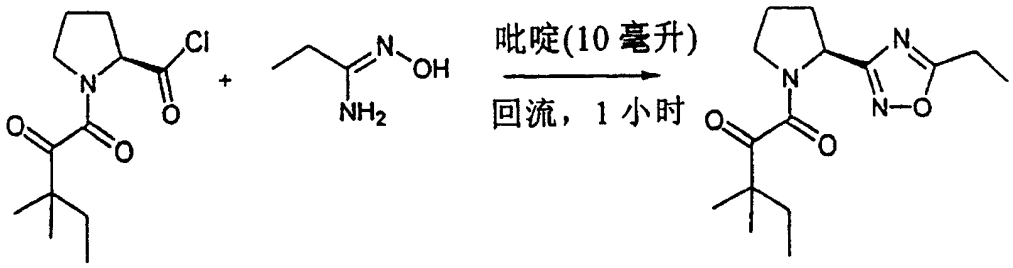
将氯化物(0.220 克，0.89 毫摩尔)和氰化钠(0.171 克，3.49 毫摩尔)在 DMA(30 毫升)中的混合物在 115℃加热下搅拌。冷却至室温后，向该混合物中加入水(50 毫升)，并将整个反应物搅拌 30 分钟。加入乙醚(50 毫升)，将有机产物萃取(分液漏斗)进有机层，将其分离并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到浅黄色油，其仍含有 DMA(NMR)。用二氯甲烷(50 毫升)和水(30 毫升)的混合物再次萃取。分离出有机相，用无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂，将产物放置在真空中(5 mm Hg，2 天)，得到白色固体，将其进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：2)。收集 R_f 为 0.65 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.115 克白色蜡状固体，熔点为 91-93℃。^1H NMR($CDCl_3$，400 MHz)：d 4.21(dd, J=3.6, 11.6Hz, 1H); 3.77-3.63(m, 2H); 3.58-3.41(m, 2H); 2.13-2.03(m, 2H); 1.95-1.78(m, 1H); 1.74-1.66(m, 1H); 1.53-1.41(m, 2H); 1.46 和 1.14(二 s, 3＋3H); 0.90(t, J=7.5Hz, 3H)　$C_{13}H_{20}N_2O_2$ 元素分析的计算值：C,66.07；H,8.53；N,11.85。实测：C,66.24；H,8.51；N,11.93。

实施例 8

1-[2-(3-乙基(1,2,4-噁二唑-5-基))吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；分

子式：$C_{15}H_{23}N_3O_3$；分子量：293.36 (化合物 142)

本实施例按照下列反应路径 VIII 的过程制备。



259.73
0.00193 M
0.500 g

88.11
0.00193 M
0.170 g

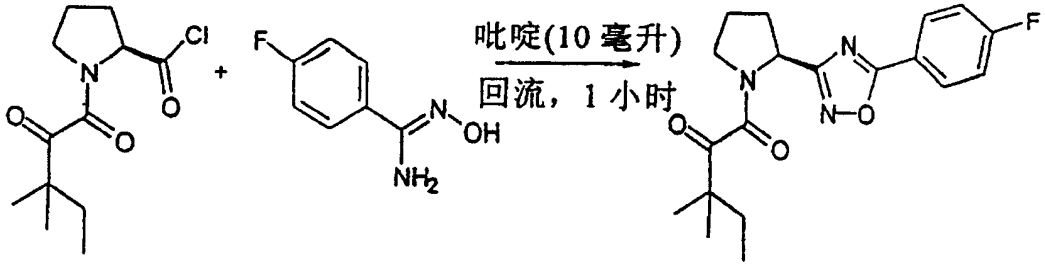
293.36
Y = 0.057 g (10 %)

在氮气氛和室温下向偕胺肟(0.170 克，1.93 毫摩尔)在干燥的吡啶中的搅拌的悬浮物中加入酸性氯化物(0.500 克，1.93 毫摩尔)。将整个混合物回流；进行搅拌和回流 1 小时。将呈褐色的溶液冷却至室温，用水(30 毫升)稀释，并用乙酸乙酯(3×30 毫升)萃取。将有机相合并，用水(50 毫升)、HCl(1N 水溶液，150 毫升)洗涤，分离，用硫酸镁干燥。过滤并真空蒸去溶剂，得到淡黄色油。将其进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：1)得到清亮的油(0.057 克，10%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.31(d, 1H); 3.62-3.65(m, 2H); 2.71-2.76(m, 2H); 2.06-2.15(m, 4H); 1.64-1.85(m, 2H); 1.32(t, J=7.2Hz, 3H); 1.24(s, 3H); 1.22(s, 3H); 0.88(t, J=7.5 Hz, 3H)。$C_{15}H_{23}N_3O_3$ 元素分析的计算值：C,61.41；H,7.90；N,14.32。实测：C,61.22；H,7.87；N,13.76。

实施例 9

1-{2-[3-(4-氟代苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]吡咯烷基}-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；分子式：$C_{19}H_{22}FN_3O_3$；分子量：359.40 (化合物 143)

本实施例按照下列反应路径 IX 的过程制备。



259.73
0.01 M
2.597 g

154.14
0.01 M
1.541 g

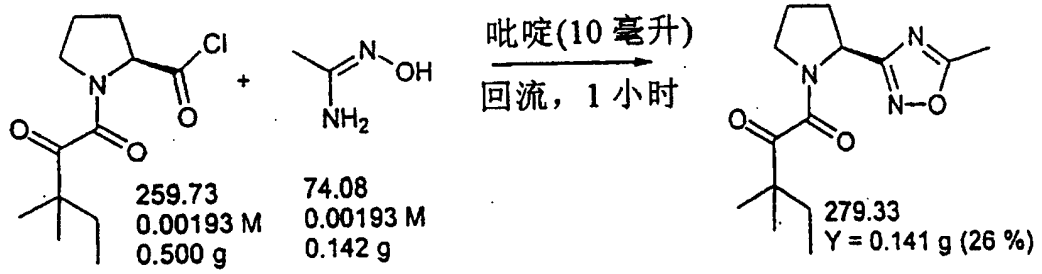
359.40
Y = 2.190 g (61 %)

其步骤与上面所述相同。分离的粗产物为黄色油(2.190 克，61%)，并进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：1)。收集 R_f 为 0.65 的组分。蒸发掉溶剂，得到 1.150 克浅黄色油。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.08-8.04(m, 2H); 7.19-7.14(m, 2H); 5.56-5.51 和 5.42-5.37(2m-2 旋转异构体, 1H); 3.91-3.84 和 3.75-3.65(2m-2 旋转异构体, 2H); 2.50-2.05(m, 4H); 1.85-1.60(m, 2H); 1.27, 1.24, 1.19, 和 1.09(4s-2 旋转异构体, 3H); 0.88(t, J=7.5, 3H)。$C_{19}H_{22}FN_3O_3$ 元素分析的计算值：C,63.50；H,6.17；N,11.69。实测：C,63.58；H,6.16；N,11.70。

实施例 10

3,3-二甲基-1-[2-(3-甲基(1,2,4-噁二唑-5-基))吡咯烷基]-1,2-戊二酮；分子式：$C_{14}H_{21}N_3O_3$；分子量：279.33 (化合物 144)

本实施例按照下列反应路径 X 的过程制备。



259.73
0.00193 M
0.500 g

74.08
0.00193 M
0.142 g

279.33
Y = 0.141 g (26 %)

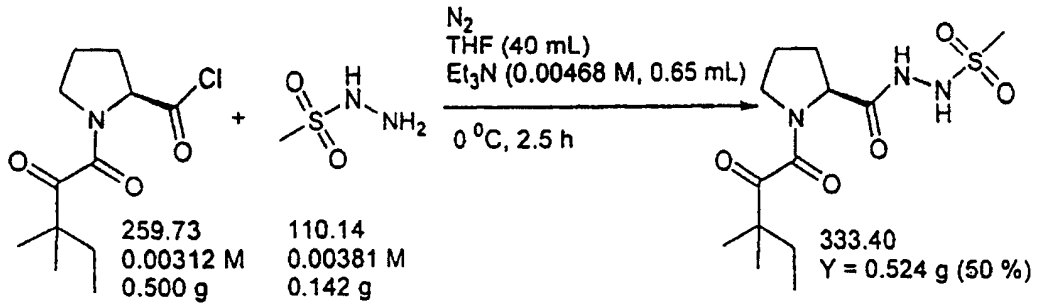
其步骤与上面所述相同。分离的粗产物为黄色油，并进行柱色谱

分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：1)。收集 R_f 为 0.75 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.141 克浅黄色油。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.35(m, 1H); 3.64(m, 2H); 2.38(s, 3H); 2.07-2.10(m, 4H); 1.68-1.76(m, 2H); 1.21(s, 3H); 1.19(s, 3H); 0.86(t, J=7.5 Hz, 3H)。$C_{14}H_{21}N_3O_3$ 元素分析的计算值：C,60.20；H,7.58；N,15.04。实测：C,60.05；H,7.72；N,14.91。

实施例 11

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-[(甲磺酰基)氨基]-甲酰胺；分子式：$C_{13}H_{23}N_3O_5S$；分子量：333.40 (化合物 145)

本实施例按照下列反应路径 XI 的过程制备。



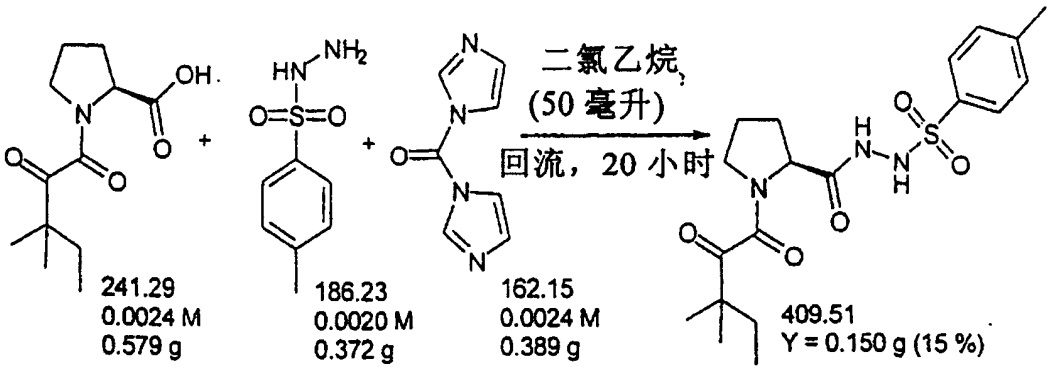
在 0℃搅拌下将磺酰肼(0.142 克，3.81 毫摩尔)和三乙胺(0.65 毫升，4.68 毫摩尔)溶解在干燥的 THF(30 毫升)中。在 10 分钟的时间内滴加入酸性氯化物(0.500 克，3.12 毫摩尔)的干 THF(10 毫升)溶液，在 0℃下再继续搅拌 2 小时 20 分钟。将混合物用二氯甲烷(50 毫升)稀释，用水(2×50 毫升)和无水碳酸氢钠(10%w/w，50 毫升)洗涤。分离出有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤。真空中除去溶剂，得到的粗产物为粉红色油，将其进行柱色谱分离(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷 3：1)。收集 R_f 为 0.50 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.524 克胀大的白色固体。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.90(brs, 1H); 6.80(brs, 1H); 4.50(m, 1H); 3.52(m, 2H); 3.01(s, 3H); 2.07-2.10(m, 4H); 1.68-1.76(m, 2H); 1.21(s, 3H); 1.19(s, 3H); 0.86(t, J=7.5Hz, 3H)。$C_{13}H_{23}N_3O_5S$ 元素分析的计算值：C,46.83；H,6.95；N,12.60；S,9.62。实测：C,47.16；H,7.26；N,12.29；

S,9.39。

实施例 12

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-甲苯基)磺酰基]氨基}-甲酰胺；分子式：$C_{19}H_{27}N_3O_5S$；分子量：409.51 (化合物 146)

本实施例按照下列反应路径 XII 的过程制备。

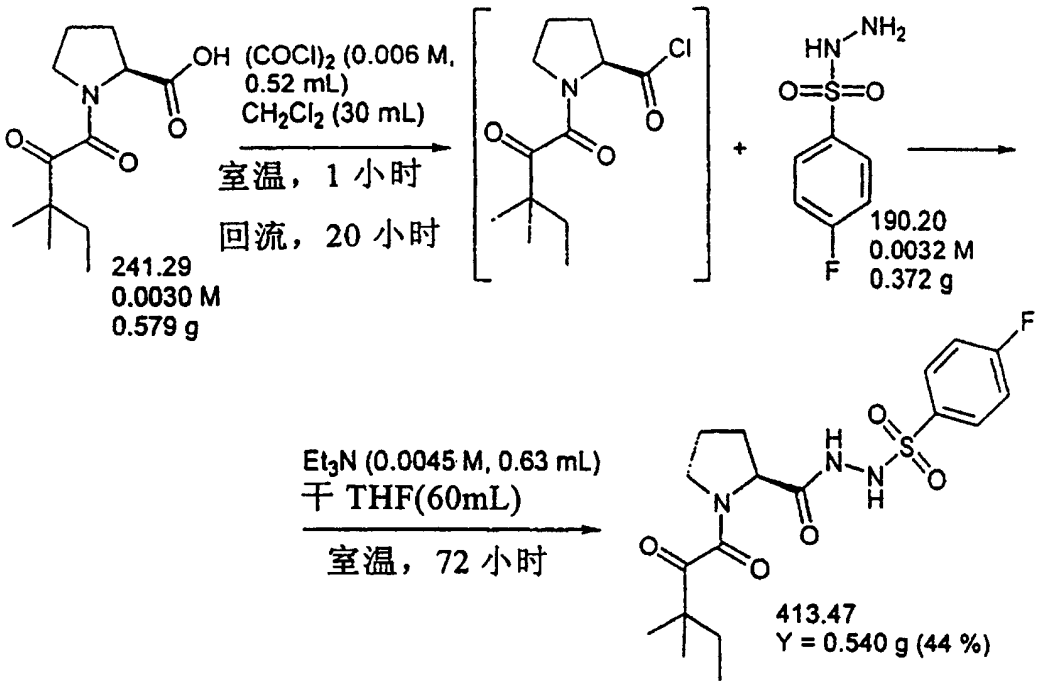


在室温下用 10 分钟向搅拌的酸(0.579 克，2.4 毫摩尔)和磺酰肼(0.372 克，2.0 毫摩尔)的 1,2-二氯乙烷溶液中分次加入羰基二咪唑(0.389 克，2.4 毫摩尔)。室温下继续搅拌直至停止逸出气体。然后将混合物回流 20 小时，并真空除去溶剂。将形成的油溶解在氯仿(50 毫升)中，用碳酸钠(20 毫升饱和溶液)和水(20 毫升)洗涤。分离出有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，真空除去溶剂，得到粘稠油形式的粗产物。将其用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷 1：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.30 的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.150 克白色固体，将其用乙醚：己烷(1：5v/v，15 毫升)的混合物研磨。将悬浮物过滤，得到 0.100 克分析纯的白色微晶产物，其熔点为 59-61℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 9.08(brs, 1H); 7.78(d, J=7.5, 2H); 7.29(d, J=7.5, 2H); 4.44=4.39(m, 1H); 3.39-3.35(m, 2H); 2.42(s, 3H); 1.93-1.68(m, 6H); 1.24-1.13(m, 6H); 0.86(t, J=5.3, 3H)。$C_{19}H_{27}N_3O_5S$ 元素分析的计算值：C,55.73；H,6.65；N,10.26；S,7.83。实测：C,55.49；H,6.63；N,10.14；S,7.85。

实施例 13

[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)吡咯烷-2-基]-N-{[(4-氟代苯基)磺酰基]氨基}-甲酰胺；分子式：$C_{18}H_{24}FN_3O_5S$；分子量：413.47 (化合物 147)

本实施例按照下列反应路径 XIII 的过程制备。



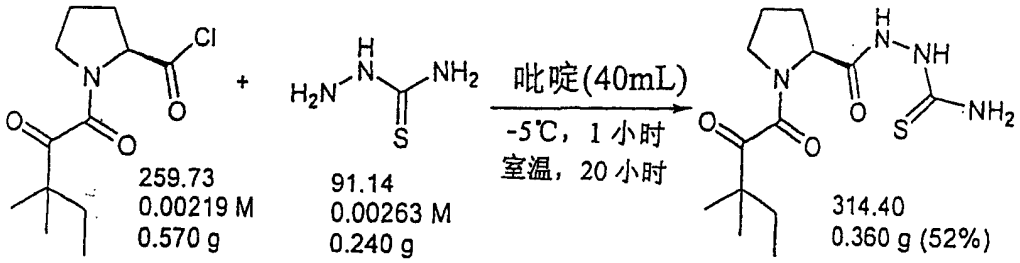
将酸(0.724 克，3.0 毫摩尔)和草酰氯(0.52 毫升，6.0 毫摩尔)在二氯甲烷(30 毫升)中的溶液在室温下搅拌 1 小时。在此时间内气体的逸出变得稳定，然后将该混合物进行回流，继续回流和搅拌过夜。真空除去溶剂，将所得黄色的油溶解在干燥的 THF(10 毫升)中，并且在室温下将其滴加到酰肼(0.372 克，3.2 毫摩尔)和三乙胺(0.63 毫升，4.5 毫摩尔)的干 THF(50 毫升)的溶液中。将形成的白色悬浮物搅拌 72 小时，然后转移到分液漏斗中。加入二氯甲烷(30 毫升)和盐酸(1N，30 毫升)，将整个混合物振荡 5 分钟。分离出有机相，用碳酸氢钠水溶液(30%w/w, 75 毫升)洗涤，然后用水(50 毫升)洗涤，分离，用无水硫酸钠干燥，过滤，真空除去溶剂，得到 0.540 克粘稠的油。粗产物用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷 2：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.65 的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.100 克无色油，将其静置固化；熔点为 57-60℃。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 9.22(brs, 1H); 7.98-7.92(m, 2H); 7.70(brs, 1H); 7.22-7.16(m, 2H); 4.42-4.38(m, 1H); 3.42-3.43(m, 2H); 2.02-1.62(m, 6H); 1.19 和 1.18(2s, 6H); 0.86(t, J=7.5Hz, 3H)。

$C_{18}H_{24}FN_3O_5S\cdot0.17H_2O$ 元素分析的计算值：C,51.90；H,5.89；N,10.09；S,7.70。实测：C,52.29；H,6.17；N,9.62；S,7.31。

实施例 14

1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-吡咯烷基-2-羧酸 N'氨基硫羰基-肼；分子式：$C_{13}H_{22}N_4O_3S$；分子量：314.40

本实施例按照下列反应路径 XIV 的过程制备。



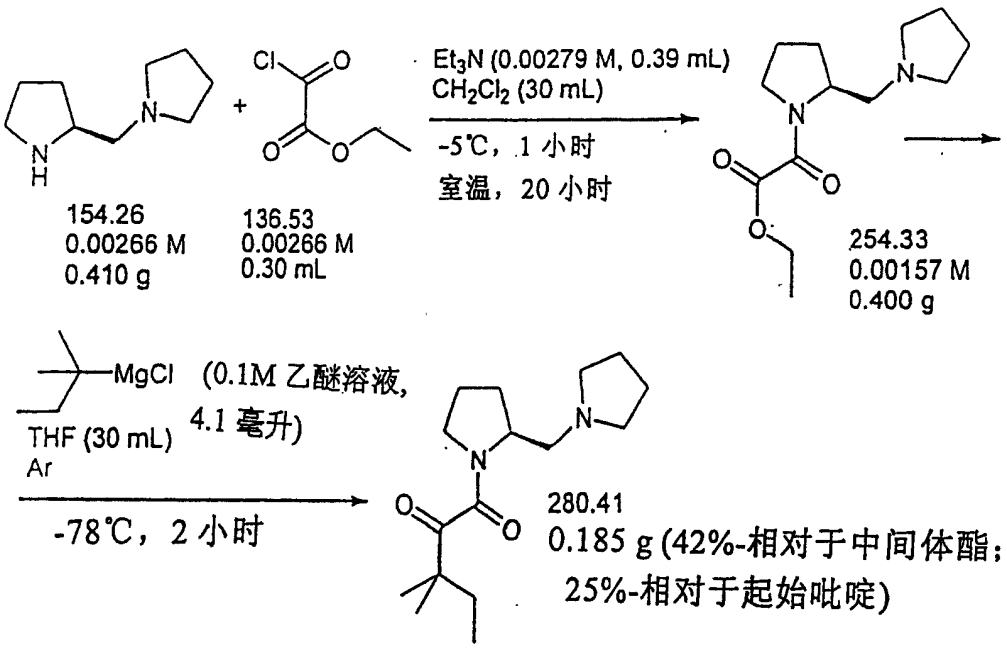
将酸(0.598 克，2.48 毫摩尔)和草酰氯(0.22 毫升，2.48 毫摩尔)在二氯甲烷(30 毫升)中的溶液在室温下搅拌 1 小时。在此时间内气体的逸出变得稳定，然后将该混合物进行回流，继续回流和搅拌过夜。真空除去溶剂，将所得油用氨基硫脲(0.294 克，3.22 毫摩尔)和三乙胺(0.45 毫升，3.22 毫摩尔)的 DMA(15 毫升)的溶液在搅拌和室温下处理 20 小时。将所得溶液倒入水(150 毫升)中并用二氯甲烷(3×30 毫升)萃取。将有机萃取物合并，用无水硫酸钠干燥，真空除去溶剂。将粗的中间体在真空中保持 6 小时，然后溶解在 NaOH(1N, 10 mL)中。将该溶液搅拌并在 60℃下加热 3 小时，然后在室温下搅拌 2 小时。然后将其用盐酸酸化(1N, 至 pH 为 1)，用二氯甲烷(2×30 毫升)萃取。将有机萃取物合并，用水(2×30 毫升)洗涤，分离，用无水硫酸钠干燥，真空除去溶剂，得到 0.060 克琥珀色油。将其在真空中保持 60 小时以形成固体，用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷 2：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.30 的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.025 克白色起泡的固体。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 12.2(brs, 1H); 11.6(brs, 1H); 5.19(dd, J=3.6, 5.1Hz, 1H0; 3.58-3.45(m, 2H); 2.58-2.50(m, 1H); 2.29-2.11(m, 2H); 2.07-2.00(m, 1H); 1.72(q, J=1.4, 6.2, 2H); 1.22-1.17(m, 6H); 0.87(t, J=4.4Hz, 3H)。^{13}C NMR

(CDCl3, 125 MHz) d 206.2, 166.6, 166.5, 151.9, 52.3, 47.7, 47.0, 32.3, 27.8, 24.9, 23.6, 23.4, 8.9。$C_{13}H_{22}N_4O_3S$ 元素分析的计算值：C,52.68；H,6.80；N,18.90；S,10.82。实测：C,52.70；H,6.81；N,18.66；S,10.94。

实施例 15

(2S)-3,3-二甲基-1-[2-(吡咯烷甲基)吡咯烷基-1,2-戊二酮；分子式：$C_{16}H_{28}N_2O_2$；分子量：280.409 (化合物 149)

本实施例按照下列反应路径 XV 的过程制备。



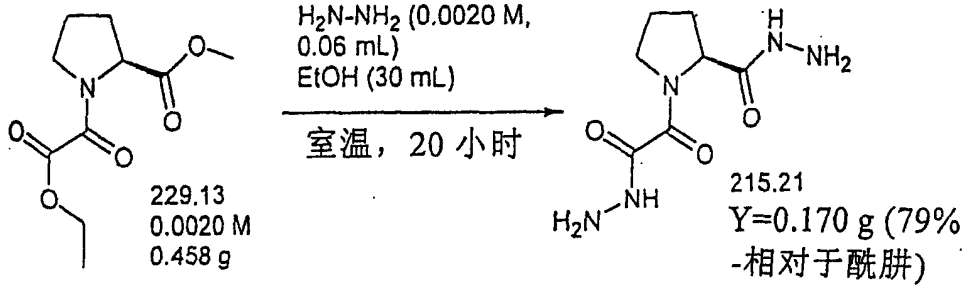
将氯代乙醛酸乙酯(0.30 毫升，2.66 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液在 5 分钟内滴加到 2-(吡咯烷甲基)吡咯烷(0.410 克，2.66 毫摩尔)和三乙胺(0.39 毫升，2.79 毫摩尔)的二氯甲烷(20 毫升)的搅拌并冷冻的溶液中。滴加完毕后，在-5℃再继续搅拌 50－55 分钟，再在室温下搅拌 20 小时。加入水(50 毫升)和二氯甲烷(30 毫升)，将混合物转移到分液漏斗中。萃取后，分离出有机相并用无水硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到 0.400 克粘稠的黄色油。将其在真空中保持 20 小时，然后在搅拌下将其溶解在干燥的 THF(30 毫升)中并冷却至-78℃。在 15-20 分钟的时间内将格氏试剂的醚制溶液(0.96M, 3.00 毫升)加入到上述溶液中，将整个混合物搅拌另外的 1 小时 45 分钟。通过加入 NH_4Cl(20 毫升的饱和溶液)和水(50 毫升)使混合物淬火，搅拌 10 分钟，用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。合并有机相，用水(50 毫升)洗涤，并用无水硫酸

钠干燥。真空除去溶剂，得到 0.370 克黄色的油。将粗产物用柱色谱(硅胶，洗脱液：$CHCl_3$:MeOH，10：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.10(在乙酸乙酯:己烷，2:1 中)的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.185 克粘稠的黄色油。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 4.29-4.22 和 3.99-3.92(两种旋转异构体, m, 1H); 3.61-3.52 和 3.47-3.39(两种旋转异构体, m, 2H); 2.73-2.43(复杂的 m, 6H); 2.14-1.68(复杂的 m, 10H); 1.23-1.20(两种旋转异构体，单峰组, 6H); 0.87(t, J=7.5Hz, 3H)。$C_{16}H_{28}N_2O_2$ 元素分析的计算值：C,68.53；H,10.06；N,9.99。实测：C,68.78；H,9.87；N,9.77。

实施例 16

1-肼基草酰基-吡咯烷基-2-羧酸肼；分子式：$C_7H_{13}N_5O_3$；分子量：215.21

本实施例按照下列反应路径 XVI 的过程制备。



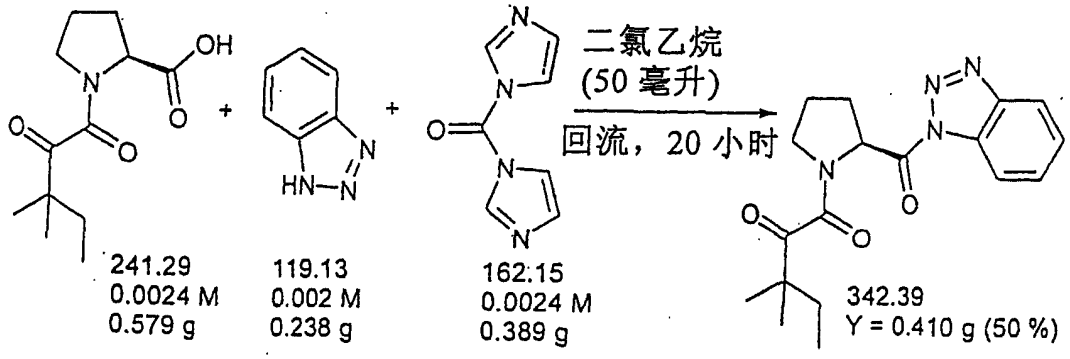
将酸性氯化物(0.570 克，2.19 毫摩尔)在干吡啶(10 毫升)中的溶液加入到氨基硫脲(0.240 克，2.63 毫摩尔)在干吡啶(30 毫升)中的搅拌并冷却的悬浮液中。将该混合物温至室温，继续搅拌 20 小时。真空除去溶剂，向残余物中加入热水(50 毫升)，将整个混合物在室温下搅拌 5 分钟。向该混合物中加入 NH_4Cl(20 毫升的饱和溶液)，然后用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。分离后，合并有机相，用无水硫酸钠干燥。真空除去溶剂，得到 0.360 克油性淡黄色固体。粗产物用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，3：1 至 5：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.20 的

组分，蒸发掉溶剂，得到 0.077 克白色胀大的固体。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 9.60(brs, 1H); 8.40(brs, 1H); 7.20-7.30(m, 2H); 4.53-4.56(m, 1H); 3.54-3.55(m, 2H); 2.18-2.19(m, 2H); 2.00-2.10(m, 2H); 1.60-1.68(m, 2h); 1.18(s, 3H); 1.16(s, 3H); 0.83(m, 3H)。$C_7H_{13}N_5O_3$ 元素分析的计算值：C,49.66；H,7.05；N,17.82；S,10.20。实测：C,49.73；H,7.15；N,17.65；S,10.22。

实施例 17

(2S)-1-[2-(苯并三唑-1-羰基)吡咯烷基]-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；分子式：$C_{18}H_{22}N_4O_3$；分子量：342.39 (化合物 151)

本实施例按照下列反应路径 XVII 的过程制备。

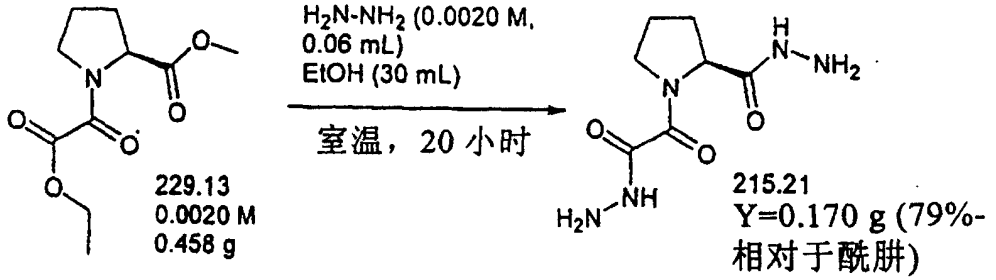


其步骤与化合物 8 的制备中所述相同。粗产物用柱色谱 (硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：2)纯化。收集 R_f 为 0.50(在乙酸乙酯:己烷，1：1 中)的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.410 克清亮的油(在放置时慢慢固化)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.29-8.27(m, 1H); 8.15-8.13(m, 1H); 7.70-7.65(m, 1H); 7.56-7.50(m, 1H); 6.00-5.95(m, 1H); 3.75-2.65(m, 2H); 2.67-2.60(m, 1H); 2.23-2.09(m, 3H); 1.85-1.70(m, 2H); 1.30/1.26/1.23/1.16(s-所有 4 个峰属于 2 种旋转异构体, 6H); 0.89/0.76(2t-二者属于 2 种旋转异构体, J=7.5Hz, 3H)。$C_{18}H_{22}N_4O_3$ 元素分析的计算值：C,63.14；H,6.48；N,16.36。实测：C,62.91；H,6.44；N,16.22。

实施例 18

N-氨基-2-[2-(N-氨基氨基甲酰基)吡咯烷基]-2-氧代乙酰胺；分子式：$C_7H_{13}N_5O_3$；分子量：215.21 (化合物 152)

本实施例按照下列反应路径 XVIII 的过程制备。

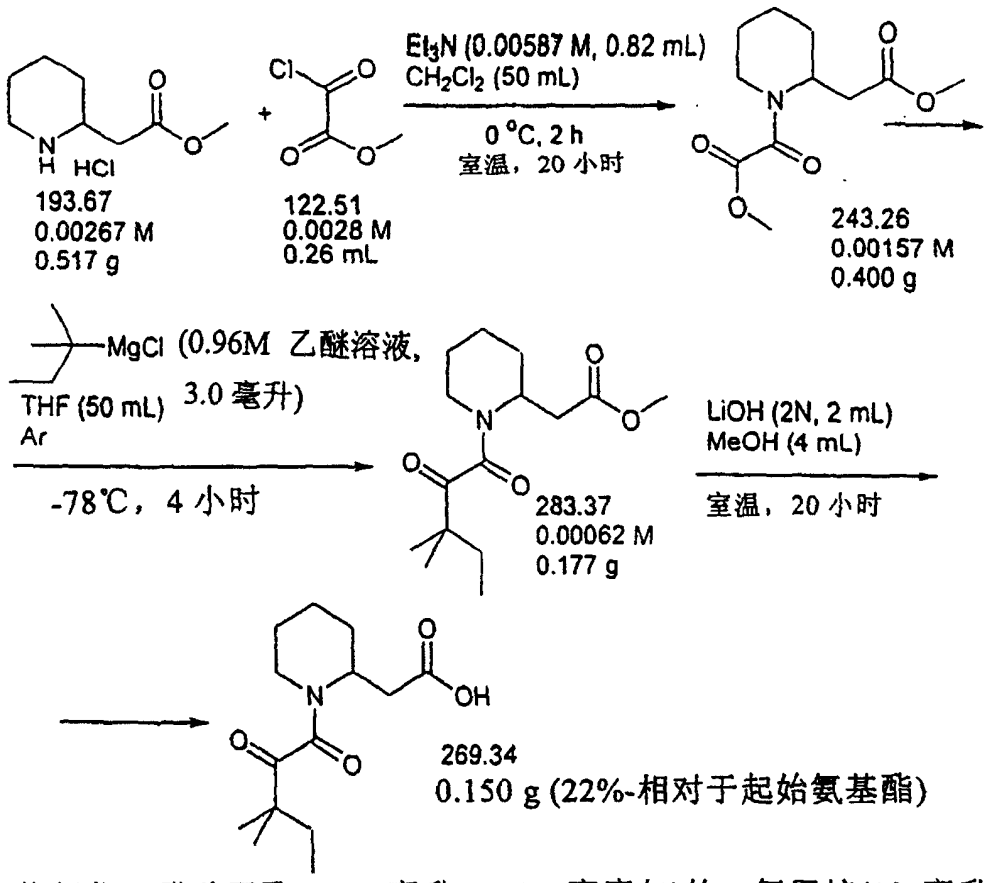


将无水的肼(0.06 毫升，2 毫摩尔)在室温下加入到二酯(0.458 克，2 毫摩尔)的乙醇(30 毫升)的搅拌的溶液中。继续搅拌 20 小时，将形成的沉淀过滤，用乙醚洗涤，空气干燥。得到白色固体(0.170 克)，熔点>200℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.77(brs, 1H); 9.10/9.02(s, 1H); 4.93-4.90/4.28-4.23(m, 1H); 4.44/4.37(brs, 2H); 4.17(brs, 2H); 3.75-3.70(m, 1H); 3.69-3.78(m, 1H); 2.19-1.98(m, 1H); 1.97-1.66(m, 3H)。$C_7H_{13}N_5O_3$ 元素分析的计算值：C,39.07；H,6.09；N,32.54。实测：C,38.97；H,6.10；N,32.36。

实施例 19

2-[1-(3,3-二甲基-2-氧代戊酰基)-2-哌啶基]乙酸；分子式：$C_{14}H_{23}NO_4$；分子量：269.34(化合物 153)

本实施例按照下列反应路径 XIX 的过程制备。



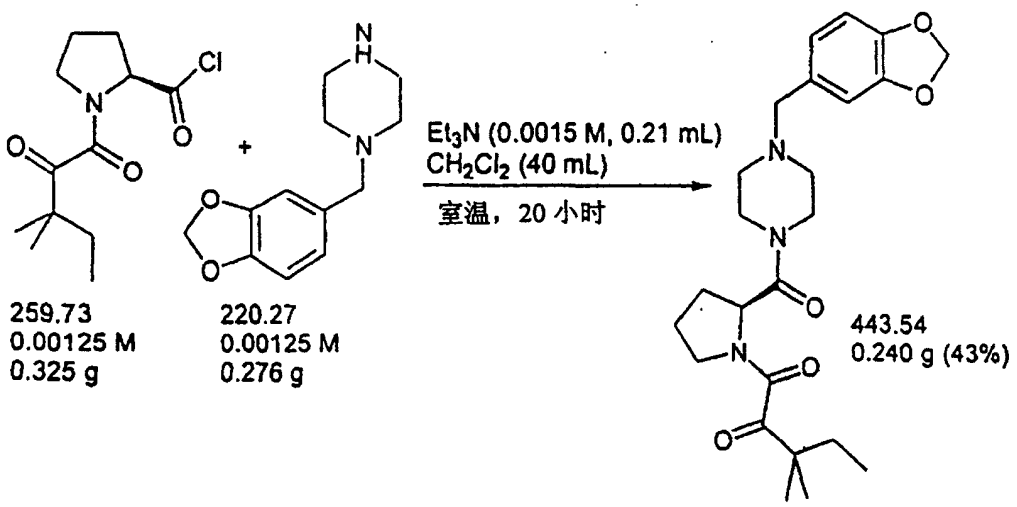
将氯代乙醛酸甲酯(0.26 毫升，2.80 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液在 10 分钟的时间内滴加到搅拌并冷却的氨基酯盐酸化物(0.517 克，2.67 毫摩尔)和三乙胺(0.82 毫升，5.87 毫摩尔)以及二氯甲烷(40 毫升)的混合物中。滴加完毕后，在 0℃继续搅拌总共 2 小时，并在室温下搅拌 20 小时。加入水(50 毫升)，将混合物转移到分液漏斗中。萃取后，分离出有机相，用碳酸钠(饱和溶液，15 毫升)、水(50 毫升)和盐酸(1N，30 毫升)洗涤。分离出有机相并用无水硫酸钠干燥。真空中蒸发掉溶剂，得到 0.405 克浅黄色油。然后将其溶解在干燥的 THF(50 毫升)中并在搅拌下冷却到-78℃。在 15-20 分钟的时间内将格氏试剂的醚制溶液(1M，4.10 毫升)滴加到上述溶液中，将整个混合物搅拌另外的 3 小时 45 分钟。通过加入氯化铵(饱和溶液，25 毫升)和冰水(100 克＋50 毫升)使混合物淬灭，搅拌 5 分钟，用乙醚(3×40 毫升)萃取。分离出有机相并合并，用无水硫酸镁干燥。真空中蒸发掉溶剂，得到 0.200 克浅色的油。粗产物用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯：己烷，1：1)进行纯化。收集 R_f 为 0.55 的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.177 克

无色的油。($C_{15}H_{25}NO_4$元素分析的计算值：C,63.58；H,8.89；N,4.94；。实测：C,63.79；H,9.00；N,4.94)。将该油溶解在甲醇(4 毫升)中，在室温和搅拌下加入氢氧化锂溶液(2N，2 毫升)。继续搅拌 20 小时。加入二氯甲烷(50 毫升)和水(30 毫升)，将整个混合物在分液漏斗中摇动 5 分钟。分离出水相；有机相另外用氢氧化钠(1N，25 毫升)洗涤，合并水相并用盐酸(1N，直至 pH 为 2)酸化。加入二氯甲烷(50 毫升)，将整个混合物在分液漏斗中摇动 3 分钟。分离出有机相并用无水硫酸钠干燥。真空蒸发掉溶剂，得到 0.150 克 R_f 为 0.05(乙酸乙酯:已烷，4:1)的清亮的油。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 5.16-5.07 和 4.41-4.46(2m, 1H); 3.93-4.01 和 3.33-3.26(2m, 1H); 3.17-3.08 和 2.94-2.87(2m, 1H); 2.73-2.60(m, 2H); 1.82-1.40(m, 8H); 1.24, 1.21 和 1.18(3s, 6H); 0.92-0.84(m, 3H)。$C_{14}H_{23}NO_4$ 元素分析的计算值：C,62.43；H,8.61；N,5.20。实测：C,62.43；H,8.64；N,5.06。

实施例 20

1-(2-{[4-(2H-苯并[3,4-d]1,3-二氧戊环-5-基甲基)哌嗪基]羰基吡咯烷基}-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；分子式：$C_{24}H_{33}N_3O_5$；分子量：443.54(化合物 154)

本实施例按照下列反应路径 XX 的过程制备。



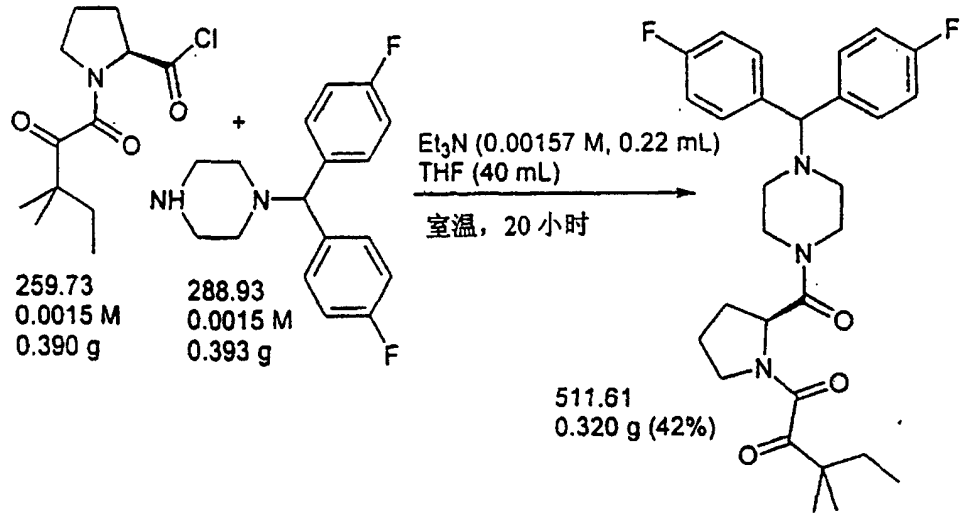
在室温下将酸性氯化物(0.325 克，1.25 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫

升)溶液在 5 分钟内加入到哌嗪衍生物(0.276 克，1.25 毫摩尔)和三乙胺(0.21 毫升，1.50 毫摩尔)在二氯甲烷(30 毫升)中的搅拌的溶液。继续搅拌另外 20 小时。加入水(50 毫升)，将整个混合物转移到分液漏斗中。萃取后，分离出有机相，先后用盐酸(1N，30 毫升)、氢氧化钠(1N，30 毫升)和水(50 毫升)洗涤，再次分离，用无水硫酸钠干燥。真空蒸发掉溶剂，得到 0.450 克黄色的油。粗产物用柱色谱(硅胶，洗脱液-乙酸乙酯:己烷，3:1，然后 4:1)进行纯化。收集 R_f 为 0.15(乙酸乙酯:己烷，3:1)的组分，蒸发掉溶剂，得到 0.240 克清亮的黄色油。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 6.87 和 6.85(2s, 1H); 6.76-6.71(m, 2H); 5.94(s, 2H); [4.99(dd, J=4.6 和 8.4)和 4.86(dd, J=3.9 和 8.4)-总共 1H]; 3.76-3.35(m, 8H); 2.72-1.52(m, 10H); [1.30, 1.28, 1.22, 1.12-4s, 总共 6H]; [0.87(t, J=7.6)和 0.80(t, J=7.6)-总共 3H]。$C_{24}H_{33}N_3O_5 \cdot 0.4H_2O$ 元素分析的计算值：C,63.95；H,7.56；N,9.32。实测：C,64.07；H,7.48；N,9.02。

实施例 21

1-(2-{[4-(二(4-氟代苯基)甲基)哌嗪基]羰基}吡咯烷基)-3,3-二甲基-1,2-戊二酮；分子式：$C_{29}H_{35}F_2N_3O_3$；分子量：511.61(化合物 155)

本实施例按照下列反应路径 XXI 的过程制备。



步骤与上面所述的情况相同，所不同的是溶剂(用 THF 代替二氯甲烷)。分离出的粗产物为粉红-黄色蜡状物，将其用乙酸乙酯:己烷 3:2 的混合物磨碎并保存在冰箱中过夜。过滤出沉淀，得到白色微晶(0.320

克，42%)，将其用柱色谱(硅胶，洗脱液-三氯己烷:甲醇，25:1)进行纯化。收集 R_f 为 0.40 的组分。蒸发掉溶剂，得到 0.205 克白色蜡状固态，熔点为 58-62℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.00-7.80(m, 4H); 7.15-7.11(m, 4H); 4.81-4.40(m, 4H); 4.11-4.00(m, 1H); 3.91-3.80(m, 1H); 3.74-3.34(m, 4H); 3.28-3.14(m, 1H); 2.83-2.69(m, 1H); 2.21-2.10(m, 2H); 2.00-1.88(m, 2H); 1.85-1.60(m, 4H); 1.26 和 1.22(2s, 6H); 0.91(t, J=7.5Hz, 3H)。$C_{29}H_{35}F_2N_3O_3 \cdot 1.25H_2O$ 元素分析的计算值：C,65.21；H,7.08；N,7.87。实测：C,65.27；H,6.71；N,7.73。

实施例 22

制备含有下列组成的涂剂。

	(%)
95%乙醇	80.0
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	10.0
α-生育酚醋酸酯	0.01
硬化蓖麻油的环氧乙烷(40 摩尔)加合物	0.5
纯化水	9.0
香料和染料	适量

向 95%的乙醇中加入一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物、α-生育酚醋酸酯、硬化蓖麻油的环氧乙烷(40 摩尔)加合物、香料和染料。将所得混合物搅拌并溶解，并将纯化水加入到该混合物中，得到透明的液体涂剂。

可以将 5 毫升该涂剂在有明显秃头或脱发的部位每天施用一次或二次。

实施例 23

制备含有下列组成的涂剂。

	(%)
95%乙醇	80.0
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	0.005
日柏醇	0.01
硬化蓖麻油的环氧乙烷(40 摩尔)加合物	0.5
纯化水	19.0
香料和染料	适量

向 95%的乙醇中加入一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物、日柏醇、硬化蓖麻油的环氧乙烷(40 摩尔)加合物、香料和染料。将所得混合物搅拌溶解，并将纯化水加入到该混合物中，得到透明的液体涂剂。

可以将该涂剂在有明显秃头或脱发的部位每天喷施一次至四次。

实施例 24

从具有下列组成的 A 相和 B 相制备一种乳液。

(A 相)	(%)
鲸蜡	0.5
鲸蜡醇	2.0
矿脂	5.0
角鲨烷	10.0
聚氧乙烯(10 摩尔)单硬脂酸酯	2.0
脱水山梨糖醇单油酸酯	1.0
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	0.01
(B 相)	(%)
甘油	10.0
纯化水	69.0
香料、染料和防腐剂	适量

将 A 相和 B 相分别加热熔化并保持在 80℃。然后将二相混合并在搅拌下冷却至常温，得到一种乳液。

可以将该乳液在有明显秃头或脱发的部位每天喷施一次至四次。

实施例 25

从具有下列组成的 A 相和 B 相制备一种乳膏。

(A 相)	(%)
液态石蜡	5.0
鲸蜡硬脂醇	5.5
矿脂	5.5
甘油单硬脂酸酯	33.0
聚氧乙烯(20 摩尔)2-辛基十二烷基醚	3.0
对羟基苯甲酸丙酯	0.3
(B 相)	%
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	0.8
甘油	7.0
二丙二醇	20.0
聚乙二醇 4000	5.0
六甲基磷酸钠	0.005
纯化水	44.895

将 A 相加热熔化并保持在 70℃。将 B 相加入到 A 相中并将混合物搅拌，得到一种乳液。然后将该乳液冷却得到一种乳膏。

可以将该乳膏在有明显秃头或脱发的部位每天施用一次至四次。

实施例 26

制备含有下列组成的一种液体。

	(%)
聚氧乙烯丁基醚	20.0
乙醇	50.0
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	0.001
丙二醇	5.0
聚氧乙烯硬化蓖麻油衍生物(环氧乙烷 80 摩尔加合物)	0.4
香料	适量
纯化水	适量

向乙醇中加入聚氧乙烯丁基醚、丙二醇、聚氧乙烯硬化蓖麻油、N-杂环羧酸或羧酸电子等排物和香料。将所得混合物搅拌，并将纯化水加入到该混合物中，得到一种液体。

可以将该液体在具有明显秃头或脱发的部位每天施用一次至四次。

实施例 27

制备含有下列组成的一种香波。

	(%)
十二烷基硫酸钠	5.0
十二烷基硫酸三乙醇铵	5.0
甜菜碱十二烷基二甲基氨基乙酸盐	6.0
乙二醇二硬脂酸酯	2.0
聚乙二醇	5.0
一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物	5.0
乙醇	2.0
香料	0.3
纯化水	69.7

向 69.7g 纯化水中加入 5.0g 十二烷基硫酸钠，5.0g 十二烷基硫酸三乙醇铵，6.0g 甜菜碱十二烷基二甲基氨基乙酸盐。然后向 2.0g 乙醇中加入 5.0g 的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，5.0g 聚乙二醇和 2.0g 乙二醇二硬脂酸酯，得到一种混合物，然后搅拌，并加入 0.3g 香料。将所得混合物加热，然后冷却，得到一种香波。

可以将该香波用于洗发每天一次或二次。

实施例 28

一名患者患老年性脱发病。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 29

一名患者患雄性型脱发病。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 30

一名患者患簇状脱发病。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 31

一名患者患由皮肤损伤引起的头发脱落。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 32

一名患者患由肿瘤引起的头发脱落。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 33

一名患者患由系统紊乱如营养紊乱或内分泌紊乱引起的头发脱落。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 34

一名患者患由化疗引起的头发脱落。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 35

一名患者患由放射疗法引起的头发脱落。可以给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的头发生长增加。

实施例 36

一名患者患神经变性疾病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 37

一名患者患神经病学的疾病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 38

一名患者患中风。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 39

一名患者患帕金森氏病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 40

一名患者患阿耳茨海默氏病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 41

一名患者患杭廷顿氏舞蹈病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 42

一名患者患外周性神经病。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 43

一名患者患肌萎缩性侧索硬化。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 44

一名患者患脊柱损伤。给该患者施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。预期的是该患者的健康状况得到改善或恢复。

实施例 45

一名患者有患神经变性疾病或神经病学的疾病的危险。给该患者预防性地施用一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，或含有该化合物的药物组合物。与没有进行预治疗的那些患者相比，预期的是能够防止部分或者全部这些疾病或紊乱的发生，或者其状况得到了明显的改善或恢复。

实施例 46

一名患者患黄斑变性。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 47

一名患者患青光眼，导致视神经盘变凹并对神经纤维造成损伤。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 48

一名患者患白内障，需要手术。手术后，给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 49

一名患者患与糖尿病型神经病，视神经局部缺血，或者视网膜动脉或静脉阻塞有关的视网膜供血损伤或阻滞。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 50

一名患者患视网膜剥落。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 51

一名患者患由与葡萄膜炎或结膜炎有关的炎症引起的组织损伤。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 52

一名患者患由长期或短期与紫外光接触所引起的光感受体损伤。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 53

一名患者患视神经炎。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，

或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 54

一名患者患与“干眼”病症有关的组织损伤。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它视觉新生因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少视觉损失，防止视觉变性，和/或促进视觉再生。

实施例 55

一名患者患感觉中枢神经听觉损失。给该患者施用以上确定的一种 N-杂环羧酸或羧酸电子等排物，单独或和一种或多种其它因子一起，或含有该化合物的药物组合物。在治疗后发生预期的减少听觉损失。

已对本发明进行了上述描述，很明显的是本发明可以以许多方式进行变化。这些变化不被认为是对本发明的精神和保护范围的背离，并且所有这些改变包括在下列权利要求的保护范围内。

图 1



图 2

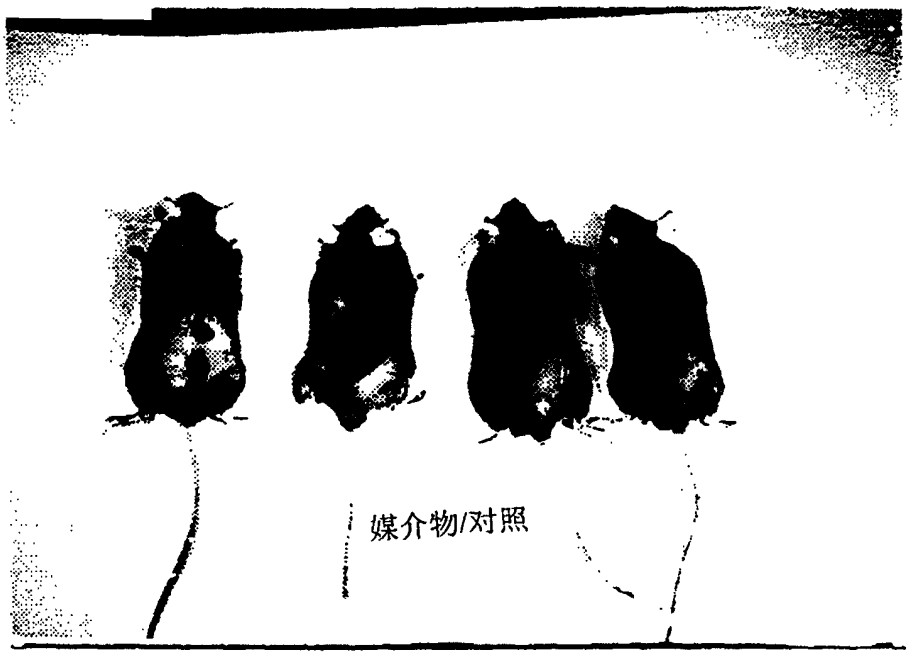


图 3

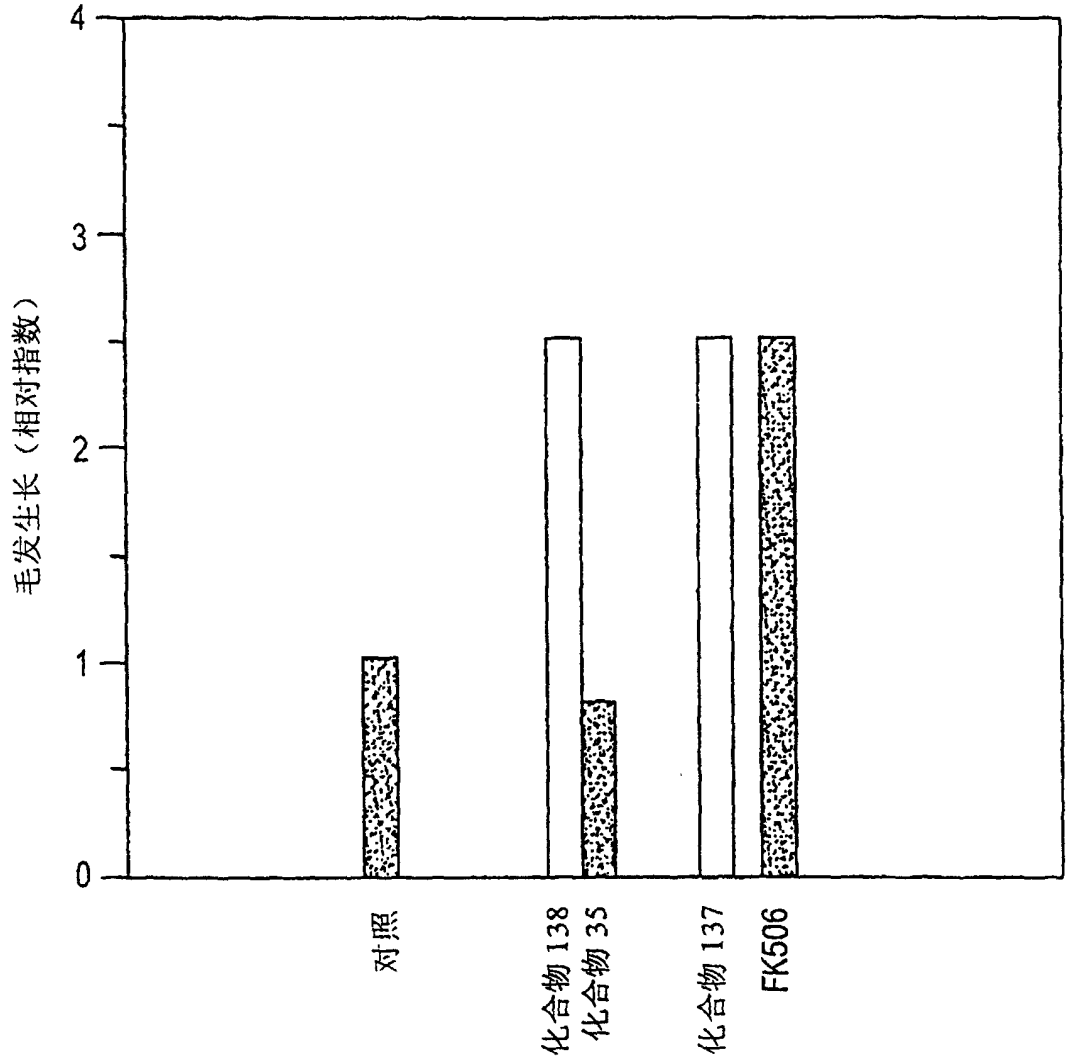


图 4A

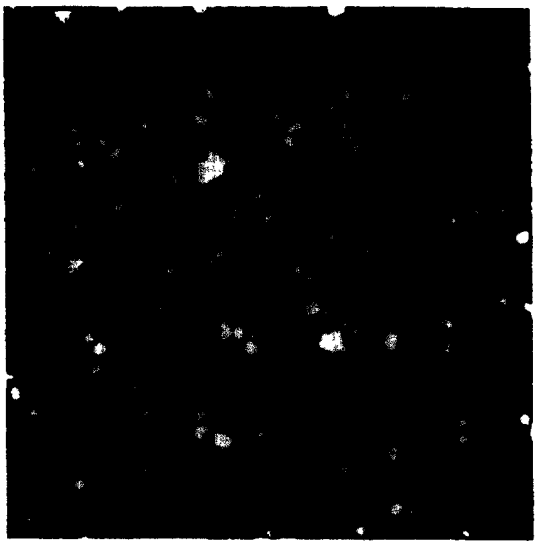


图 4B

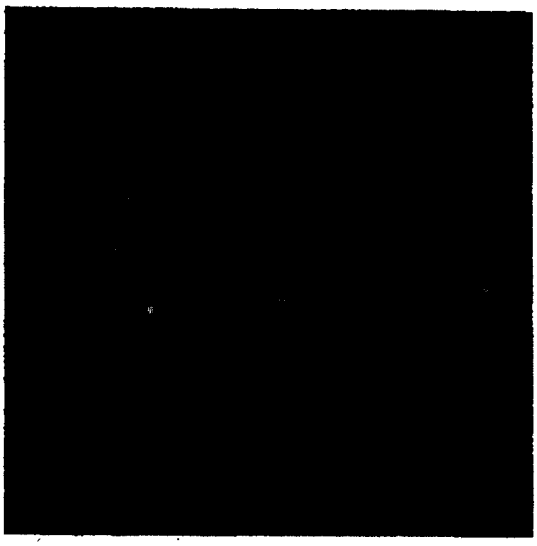


图 4C

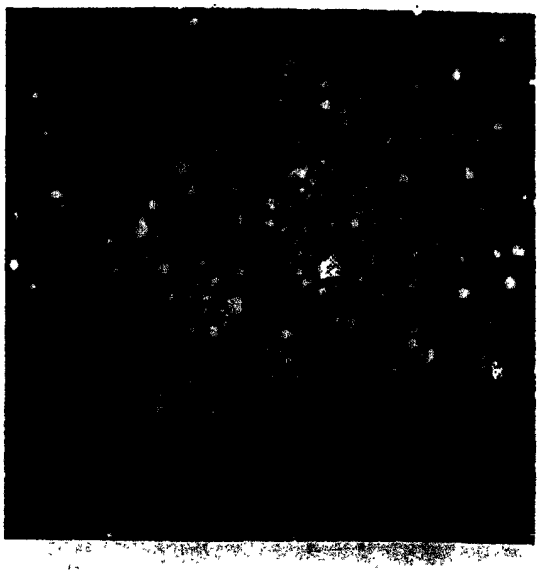


图 5A

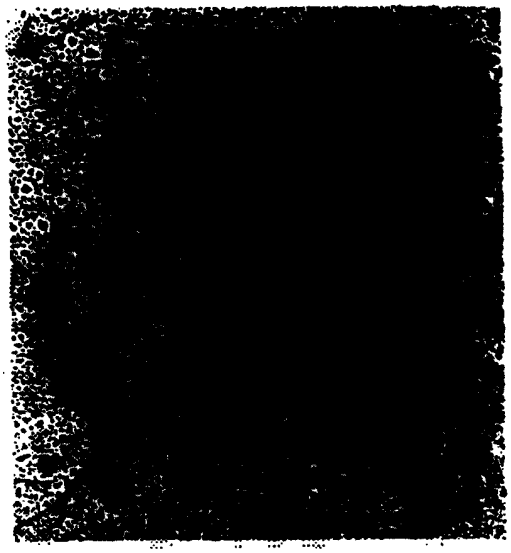


图 5B



图 5C

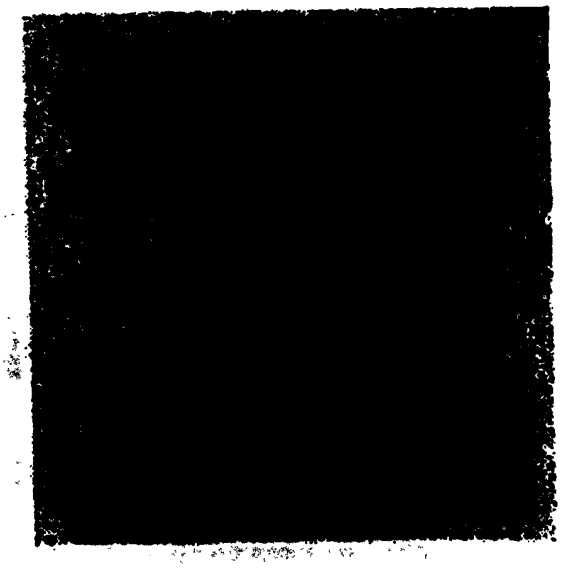


图6A

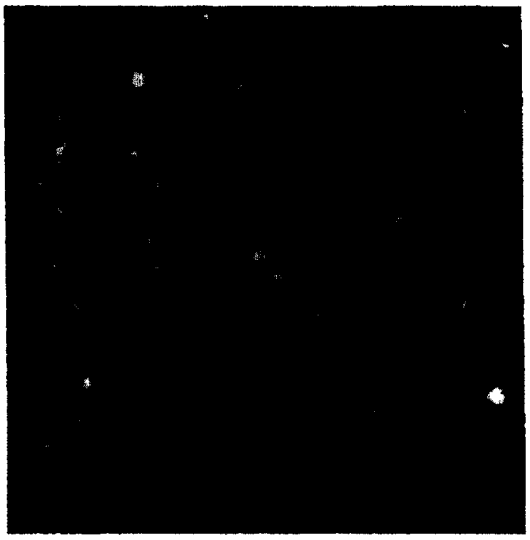


图6B

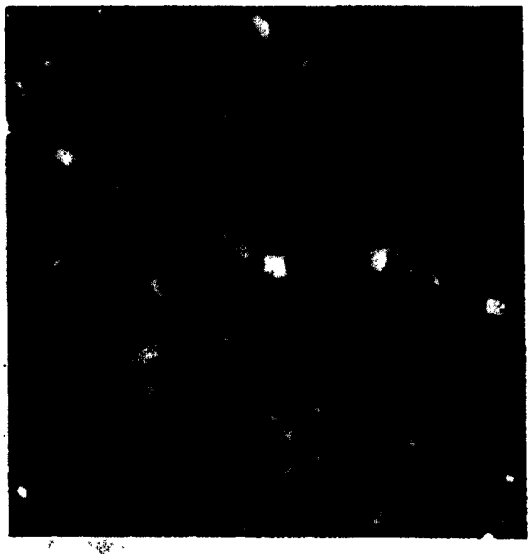


图 7A

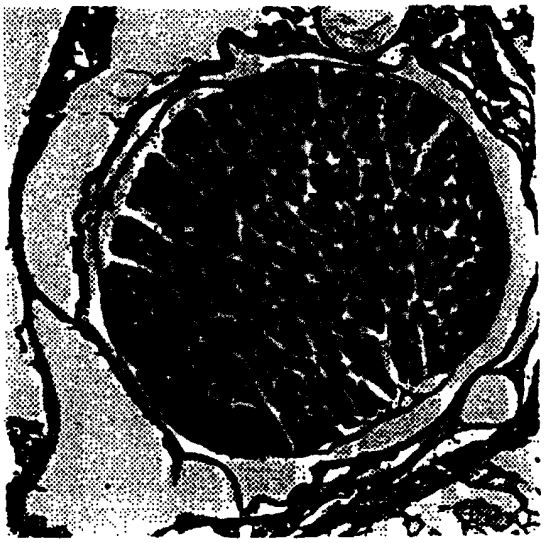


图 7B



图 7C

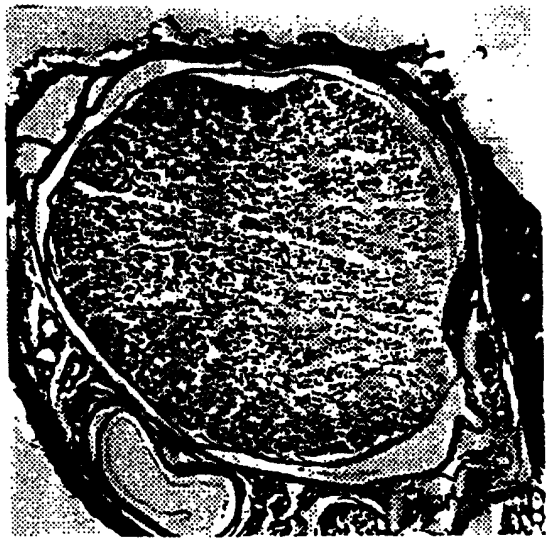


图 7D



图 8A

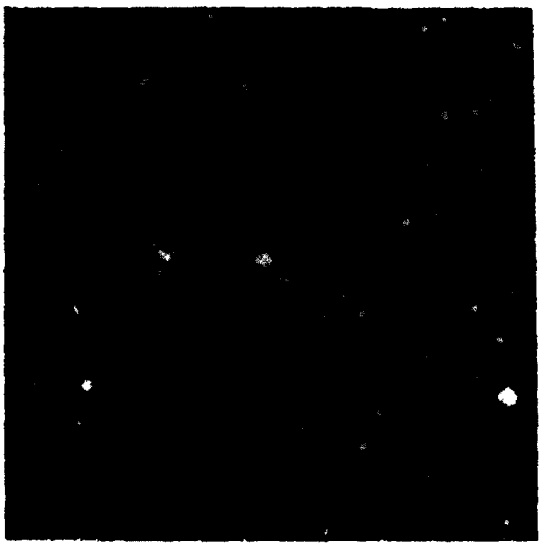


图 8B

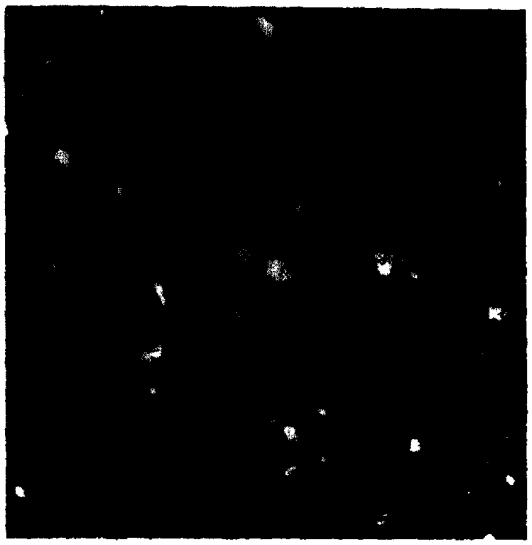


图 8C

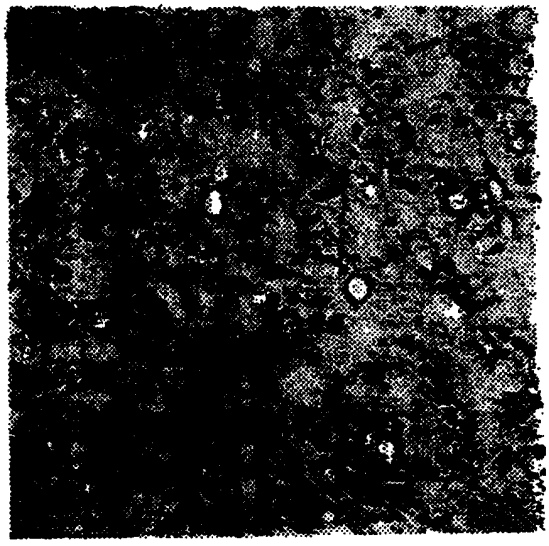


图 8D

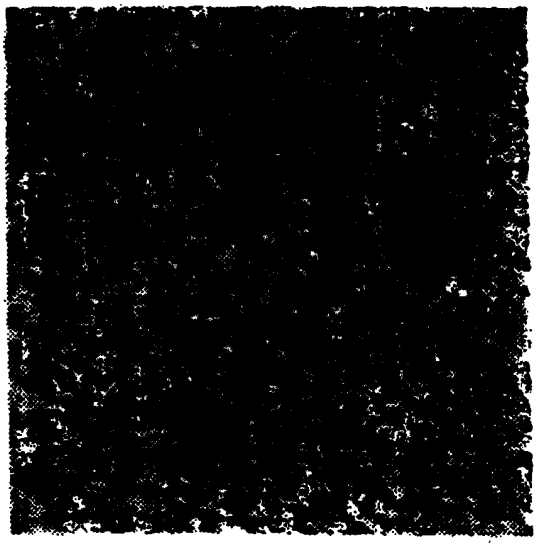


图 9A

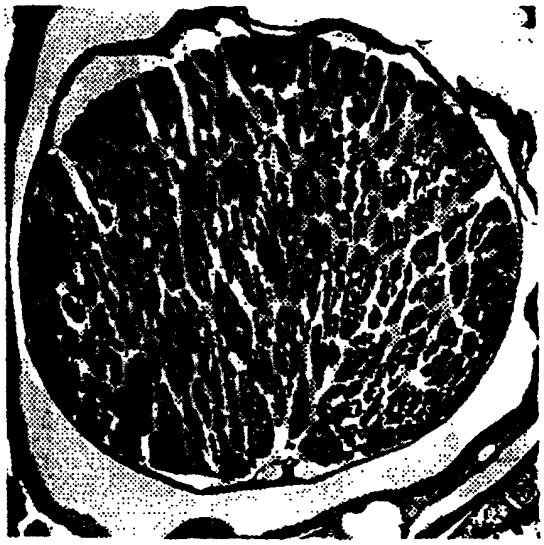


图 9B

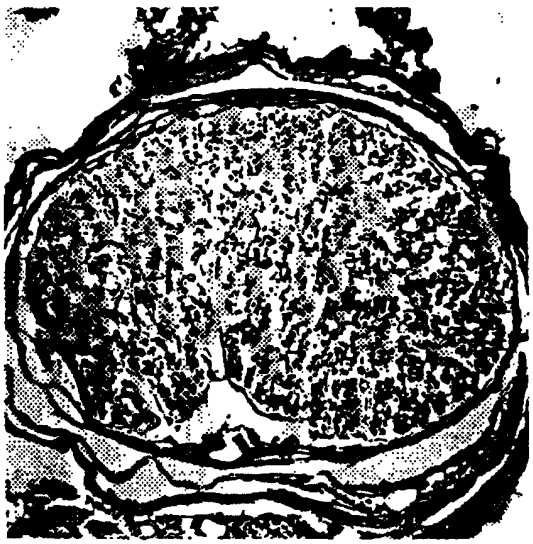


图 9C

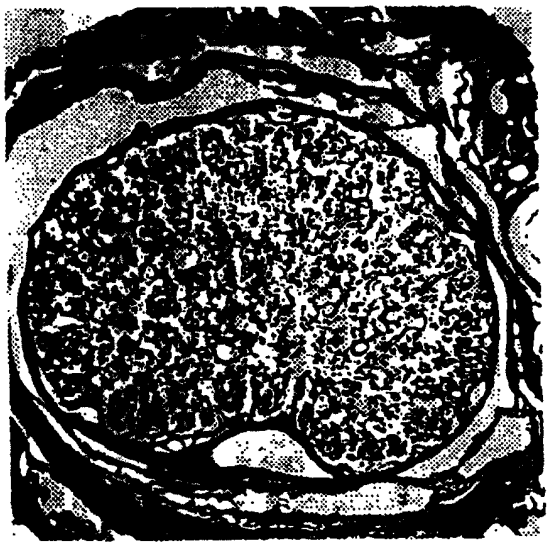


图 9D

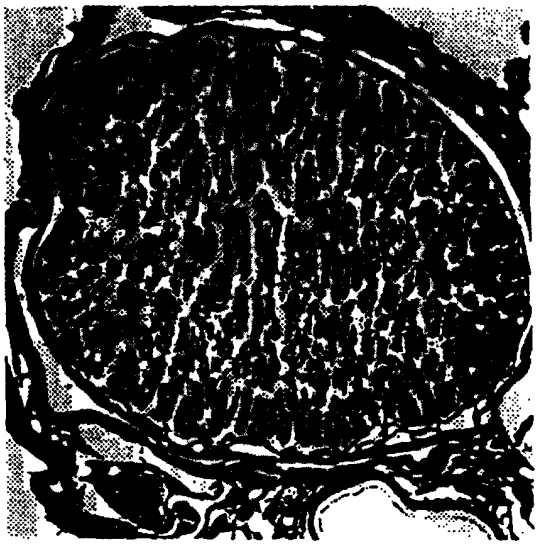


图 10

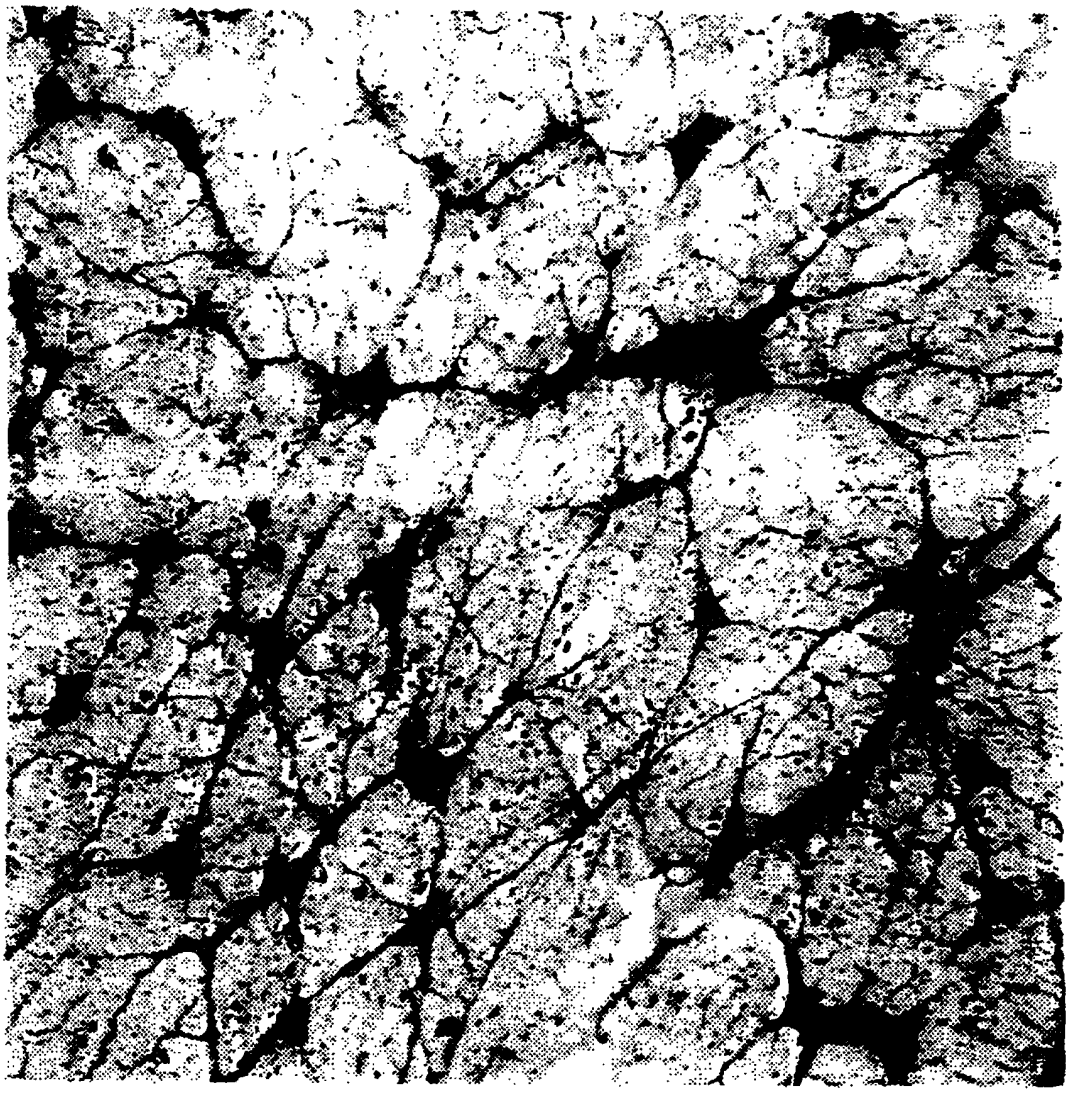


图 11A

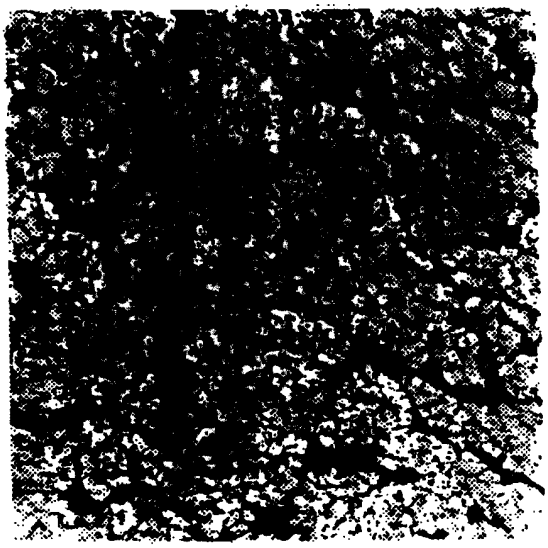


图 11B

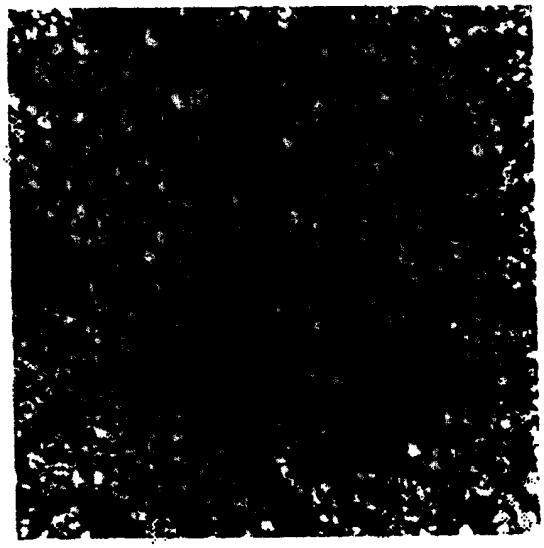


图 11C



图 11D

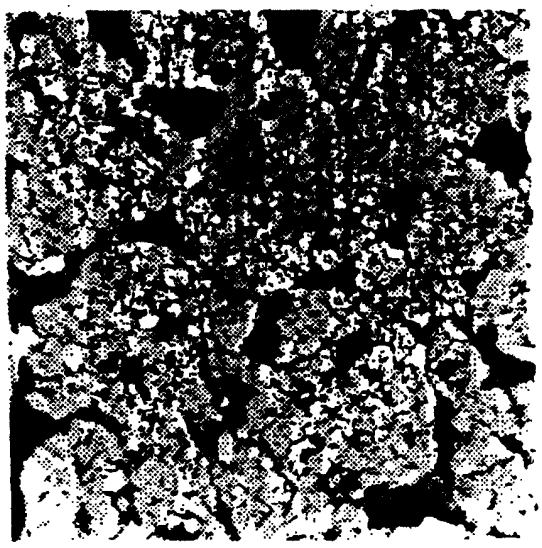


图 12A

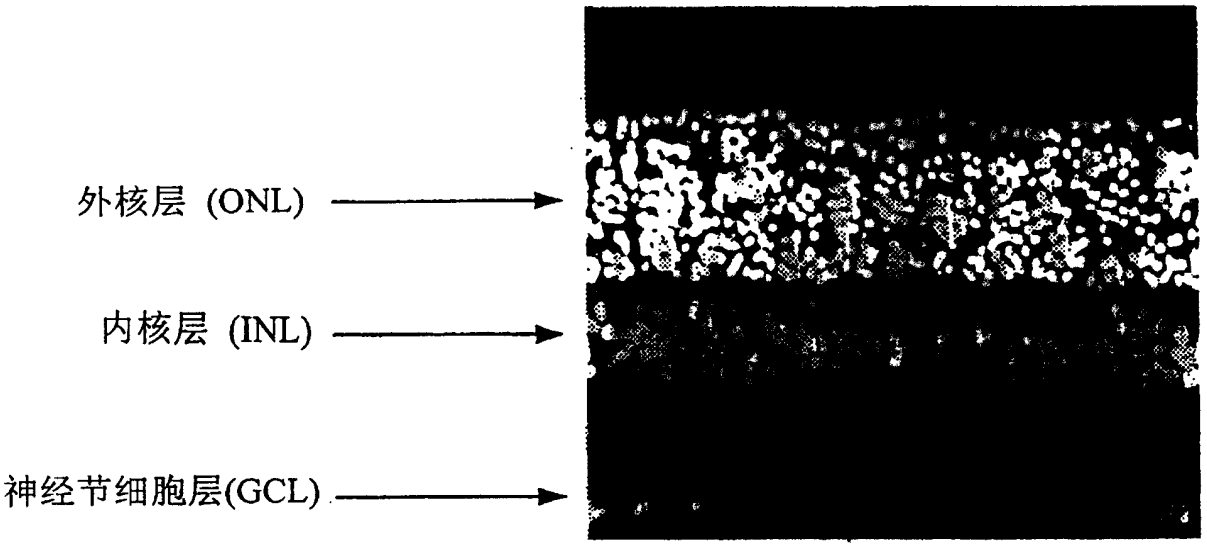


图 12B

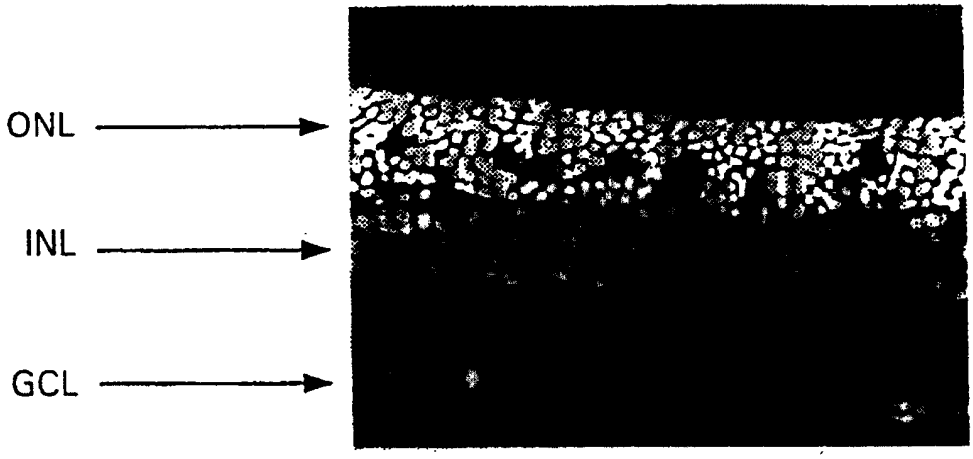


图 12C

