



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815770.2

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1658852A

[22] 申请日 2002.9.3 [21] 申请号 02815770.2

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 31 [33] US [31] 60/316,761

[32] 2002. 6. 7 [33] US [31] 60/387,001

[86] 国际申请 PCT/CA2002/001353 2002. 9. 3

[87] 国际公布 WO2003/017994 英 2003. 3. 6

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 12

[71] 申请人 神经化学(国际)有限公司

地址 瑞士瓦尔希维尔

[72] 发明人 R·J·查利福尔 孔宪起 吴新福

吕文硕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

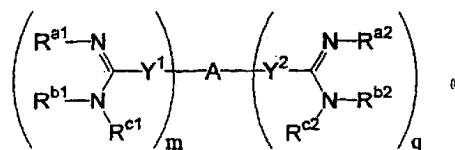
代理人 赵苏林 谭明胜

权利要求书 16 页 说明书 73 页 附图 4 页

[54] 发明名称 用于治疗淀粉样变性的脘衍生物

[57] 摘要

本发明涉及脘类化合物在治疗淀粉样相关疾病中的用途。尤其涉及一种治疗或预防患者淀粉样相关疾病的方法,包括使其服用治疗量的脘化合物。本发明中所用的化合物为那些具有式 X 结构的化合物,当服用它们时,可减少或抑制淀粉样原纤维的形成、神经变性或细胞毒性。



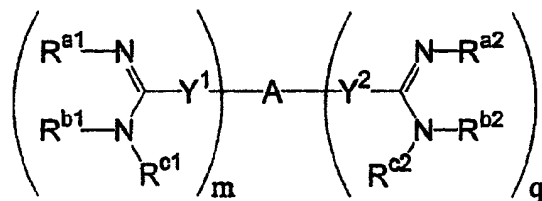
1.一种治疗或预防患者淀粉样相关疾病的方法，其包括向所述患者服用治疗有效量的脒基化合物。

5 2.根据权利要求1的方法，其中所述化合物是双（脒）化合物，并且所述的疾病是阿尔茨海默病、中枢淀粉样血管病、包涵体肌炎、唐氏综合征或者II型糖尿病。

3.根据权利要求1的方法，其中所述化合物是双（脒）化合物。

4.根据权利要求1的方法，其中所述化合物是双（苯甲脒）化合物。

10 5.根据权利要求1的方法，其中所述的化合物选自下式化合物及其药学上可接受的盐，其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成或沉积、神经性退变或者细胞毒：



(式X)

15 其中， R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地是氢、Z基团，或者， R^{a1} 和 R^{b1} 二者或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮原子形成环结构；

Y^1 和 Y^2 各自独立地是直接键或连接部分；

m 和 q 分别选自包括端值在内0-5的整数，以使 $2 \leq m+q \leq 5$ ；并且

A 是选自取代或未取代的脂肪族或芳族基团，和它们的组合的承载部分；

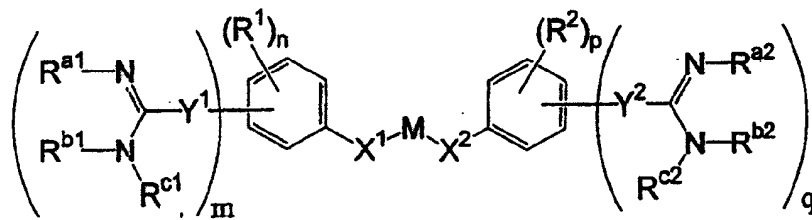
20 以使 Y^1 和 Y^2 部分连接到芳基上；

Z 是取代或未取代选自下列基团的部分：直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(CR'R'')_{0-10}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CN$ 、 NO_2 、卤素、 $(CR'R'')_{0-10}C(\text{卤素})_3$ 、
 25 $(CR'R'')_{0-10}CH(\text{卤素})_2$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CH_2(\text{卤素})$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CHO$ 、

$(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{0-3}R'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}OH$ 、 $(CR'R'')_{0-10}COR'$ 、 $(CR'R'')$ (取代或未取代的苯基)、 $(CR'R'')_{0-10}(C_3-C_8$ 环烷基)、 $(CR'R'')_{0-10}CO_2R'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}OR'$ 基团, 或者任何天然氨基酸的侧链;

5 R' 或者 R'' 各自独立地是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基, 或者, R' 和 R'' 一起是亚苯甲基或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基团。

6. 根据权利要求1的方法, 其中所述的化合物是选自下述通式的化合物及其药学上可接受的盐, 其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性退变或者细胞毒:



10

(式I)

其中, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自氢、Z基团, 或者, R^{a1} 和 R^{b1} 二者或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮原子形成环结构;

Y^1 和 Y^2 各自独立地是直接键或连接部分;

15 R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、Z基团, 或者, 两个相邻或接近的 R^1 或者 R^2 一起与它们相连的环形成稠合的芳族结构、杂芳族结构、环烷基结构或者杂环结构;

X^1 和 X^2 各自独立地是亚烷基、氧、 NR' 基 (其中 R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或者芳基)、氨磺酰基、羰基、酰胺、 C_1-C_5 亚烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、或硫原子, 或者它们的组合, 或者直接键;

20 M 是亚烷基、亚烯基、亚炔基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、硫代烷氧基亚烷基、亚芳基二亚烷基、亚烷基二亚芳基、亚杂芳基二亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、低聚醚基团或者低聚(烯化氧)基团或者亚芳基-二(低聚烯化氧)基, 所述每个基团均可以被取代或者不被取代,

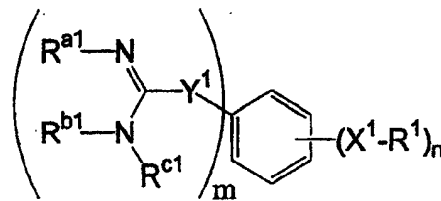
25 Z 是取代或未取代的选自下列基团的部分: 直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂

芳基、 $(CR'R'')_{0-10}NR'R$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CN$ 、 NO_2 、卤素、 $(CR'R'')_{0-10}C$ (卤素)
 3 、 $(CR'R'')_{0-10}CH$ (卤素) $_2$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CH_2$ (卤素)、 $(CR'R'')_{0-10}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')$
 $0-10(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O$
 $(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{0-3}R'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')$
 5 $0-10S(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}OH$ 、 $(CR'R'')_{0-10}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}$ (取
 代或未取代的苯基)、 $(CR'R'')_{0-10}$ (C_3-C_8 环烷基)、 $(CR'R'')_{0-10}CO_2R'$ 、
 $(CR'R'')_{0-10}OR'$ 或者任何天然氨基酸的侧链;

R' 或者 R'' 各自独立地是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基, 或
 者, R' 和 R'' 一起是亚苯甲基或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -基团。

10 m 和 q 各自独立地选自包括端值在内0-4的整数, n 和 p 各自独立地选自包括
 端值在内0-4的整数, 以使 $m+n \leq 5$, $p+q \leq 5$, 其中 m 或 q 至少是1。

7. 根据权利要求1的方法, 其中所述的化合物是选自下式的化合物及其药
 学上可接受的盐, 其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性退变或
 者细胞毒:



15

(式II)

其中, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自氢、不是取代的芳基
 或者取代的烷基的Z基团, 或者, R^{a1} 和 R^{b1} 二者或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮
 20 原子形成环结构;

Y^1 是直接键或连接部分;

R^1 是氢或Z基团, 或者, 两个相邻或接近的 R^1 与相应的 X^1 基团和与它们相
 连的环一起形成稠合的芳族结构、杂芳族结构、环烷基结构或者杂环结构;

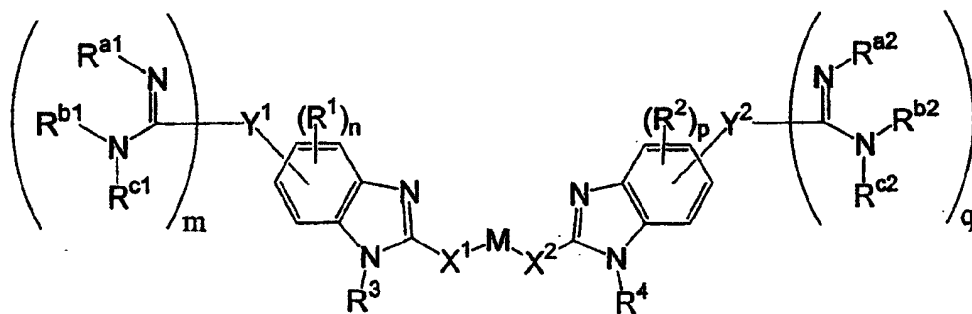
X^1 是亚烷基、氧、 NR' 基 (其中 R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5
 25 炔基或者芳基)、氨基酰基、羰基、酰胺、 C_1-C_5 亚烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、
 或硫原子, 或者它们的组合, 或者直接键;

Z是取代或未取代选自下列基团的部分：直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀NR'R''、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CN、NO₂、卤素、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀C(卤素)₃、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CH(卤素)₂、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CH₂(卤素)、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CONR'R''、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀(CNH)NR'R''、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀S(O)₁₋₂NR'R''、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CHO、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀O(CR'R'')₀₋₁₀H、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀S(O)₀₋₃R'、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀O(CR'R'')₀₋₁₀H、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀S(CR'R'')₀₋₃H、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀OH、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀COR'、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀(取代或未取代的苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀(C₃-C₈环烷基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀CO₂R'、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ ₀₋₁₀OR'基团或者任何天然氨基酸的侧链；

R' 或者R''各自独立地是氢、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基，或者，R' 和R''一起是亚苯甲基或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基团；

m是选自包括端值在内0-6的整数，n是选自包括端值在内0-5的整数，以使m+n ≤ 6。

8. 根据权利要求1的方法，其中所述治疗化合物是选自下述通式的化合物及其药学上可接受的盐，其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性退变或者细胞毒：



(式III)

其中，R^{a1}、R^{b1}、R^c、R^{a2}、R^{b2}和R^{c2}各自独立地选自氢、Z基团，或者，R^{a1}和R^{b1}二者或R^{a2}和R^{b2}二者与它们相连的氮原子一起形成环结构；

Y¹和Y²各自独立地是直接键或连接部分；

R¹或者R²各自独立地是氢、Z基团，或者，两个相邻或接近的R¹或者R²一起与它们相连的环形成稠合的芳族结构、杂芳族结构、环烷基结构或者杂环结构；

R³或者R⁴各自独立地选自氢、取代或未取代的直链或支链烷基、环烷基、

碳环芳基、杂环和杂芳基;

X^1 和 X^2 各自独立地选自亚烷基、氧、 NR' 基(其中 R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或者芳基)、氮磺酰基、羰基、酰胺、 C_1-C_5 亚烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、或硫原子,或者它们的组合,或者直接键;

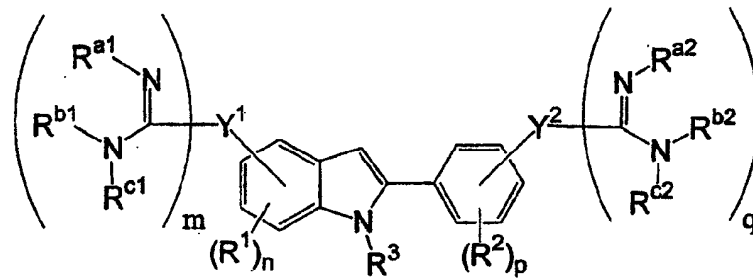
- 5 M是亚烷基、亚烯基、亚炔基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、硫代烷氧基亚烷基、亚芳基二亚烷基、亚烷基二亚芳基、亚杂芳基二亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、低聚醚基团或者低聚(烯化氧)基团或者亚芳基二(低聚烯化氧)基团,所述每个基团均可以被取代或者不被取代,

- Z是取代或未取代选自以下基团的部分:直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、
10 硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、
($CR'R''$)₀₋₁₀ $NR'R''$ 、($CR'R''$)₀₋₁₀ CN 、 NO_2 、卤素、($CR'R''$)₀₋₁₀ C (卤素)₃、
($CR'R''$)₀₋₁₀ CH (卤素)₂、($CR'R''$)₀₋₁₀ CH_2 (卤素)、($CR'R''$)₀₋₁₀ $CONR'R''$ 、
($CR'R''$)₀₋₁₀(CNH) $NR'R''$ 、($CR'R''$)₀₋₁₀ $S(O)_{1-2}NR'R''$ 、($CR'R''$)₀₋₁₀ CHO 、($CR'R''$)
15 ₀₋₁₀ O ($CR'R''$)₀₋₁₀ H 、($CR'R''$)₀₋₁₀ $S(O)_{0-3}R'$ 、($CR'R''$)₀₋₁₀ O ($CR'R''$)₀₋₁₀ H 、($CR'R''$)
₀₋₁₀ S ($CR'R''$)₀₋₃ H 、($CR'R''$)₀₋₁₀ OH 、($CR'R''$)₀₋₁₀ COR' 、($CR'R''$)₀₋₁₀(取
代或未取代的苯基)、($CR'R''$)₀₋₁₀(C_3-C_8 环烷基)、($CR'R''$)₀₋₁₀ CO_2R' 、
($CR'R''$)₀₋₁₀ OR' 基团或者任何天然氨基酸的侧链;

- R' 或者 R'' 各自独立地是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基,或
20 者, R' 和 R'' 一起是亚苯甲基或 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 基团;

m 、 n 、 p 、 q 各自独立地选自包括端值在内0-3的整数,以使 $m+n \leq 4$, $p+q \leq 4$,并且 $m+q \geq 1$ 。

9. 根据权利要求1的方法,其中所述的化合物是选自下述通式的化合物及其药学上可接受的盐,其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性退
25 变或者细胞毒:



(式IV)

其中, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自氢、Z基团, 或者, R^{a1} 和 R^{b1} 二者或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮原子形成环状结构;

5 Y^1 和 Y^2 各自独立地是直接键或连接部分;

R^1 或者 R^2 各自独立地是氢、Z基团, 或者, 两个相邻或接近的 R^1 或者 R^2 一起与它们相连的环形成稠合的芳族结构、杂芳族结构、环烷基结构或者杂环结构;

R^3 选自氢、取代或未取代的直链或支链烷基、环烷基、碳环、芳基、杂环和杂芳基;

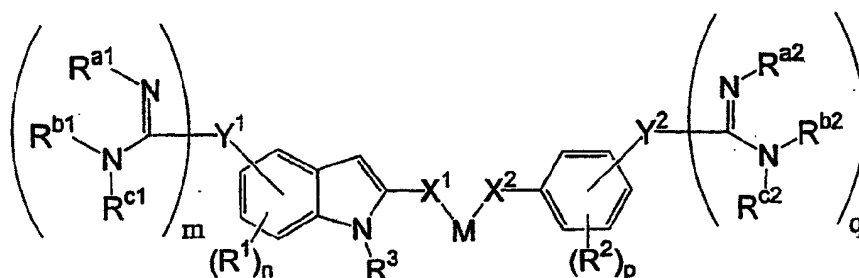
10 Z是取代或未取代的选自下列基团的部分: 直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(CR'R'')_{0-10}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CN$ 、 NO_2 、卤素、 $(CR'R'')_{0-10}C$ (卤素)₃、 $(CR'R'')_{0-10}CH$ (卤素)₂、 $(CR'R'')_{0-10}CH_2$ (卤素)、 $(CR'R'')_{0-10}CONR'R''$ 、
15 $(CR'R'')_{0-10}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O$ ($CR'R''$)₀₋₁₀H、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{0-3}R'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S$ ($CR'R''$)₀₋₃H、 $(CR'R'')_{0-10}OH$ 、 $(CR'R'')_{0-10}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}$ (取代或未取代的苯基)、 $(CR'R'')_{0-10}$ (C₃-C₈环烷基)、 $(CR'R'')_{0-10}CO_2R'$ 、
 $(CR'R'')_{0-10}OR'$ 基团或者任何天然氨基酸的侧链;

20 R' 或者 R'' 各自独立地是氢、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基, 或者, R' 和 R'' 一起是亚苯甲基或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基团;

m 和 n 各自独立地选自包括端值在内的0-3的整数, p 和 q 各自独立地选自包括端值在内的0-4的整数, $m+n \leq 4$, $p+q \leq 5$, 并且 $m+q \geq 1$ 。

25 10. 根据权利要求1的方法, 其中所述的化合物是选自下述通式的化合物及其药学上可接受的盐, 其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性

退变或者细胞毒:



(式IVb)

其中, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自氢、Z基团, 或者, R^{a1} 和 R^{b1} 二者或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮原子形成环结构;

Y^1 和 Y^2 各自独立地是直接键或连接部分;

R^1 或者 R^2 各自独立地是氢、Z基团, 或者, 两个相邻或接近的 R^1 或者 R^2 一起与它们相连的环形成稠合的芳族结构、杂芳族结构、环烷基结构或者杂环结构;

R^3 选自氢、取代或未取代的直链或支链烷基、环烷基、碳环、芳基、杂环和杂芳基;

X^1 和 X^2 各自独立地是亚烷基、氧、 NR' 基(其中 R' 是氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基或者芳基)、氮磺酰基、羰基、酰胺、 C_1 - C_5 亚烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基或硫原子, 或者它们的组合, 或者直接键;

M 是亚烷基、亚烯基、亚炔基、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、硫代烷氧基亚烷基、亚芳基二亚烷基、亚烷基二亚芳基、亚杂芳基二亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、低聚醚基团或者低聚(烯化氧)基团或者亚芳基-二(低聚烯化氧)基团, 所述每个基团均可以被取代或者不被取代;

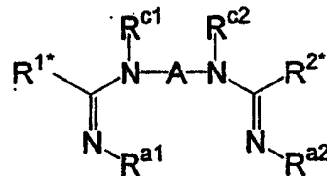
Z是取代或未取代的选自下列基团的部分: 直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(CR'R'')_{0-10}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CN$ 、 NO_2 、卤素、 $(CR'R'')_{0-10}C$ (卤素)₃、 $(CR'R'')_{0-10}CH$ (卤素)₂、 $(CR'R'')_{0-10}CH_2$ (卤素)、 $(CR'R'')_{0-10}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{0-3}R'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}$

$_{10}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-10}\text{COR}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}$ (取代或未取代的苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}$ ($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷
 基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{OR}'$ 或者任何天然氨基酸的侧链;

R' 或者 R'' 各自独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 炔基或芳基, 或
 5 者, R' 和 R'' 一起是亚苯甲基或 $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -基团;

m 和 n 各自独立地选自包括端值在内的0-3的整数, p 和 q 各自独立地选自
 包括端值在内的0-4的整数, $m+n \leq 4$, $p+q \leq 5$, 并且 $m+q \geq 1$ 。

11. 根据权利要求1的方法, 其中所述的化合物是选自下述通式的化合物
 及其药学上可接受的盐, 其可以减少或抑制淀粉样原纤维形成和沉积、神经性
 10 退变或者细胞毒:



(式V)

其中, $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 和 $\text{R}^{\text{c}2}$ 各自独立地是氢、Z基团, 或者, $\text{R}^{\text{a}1}$
 和 $\text{R}^{\text{b}1}$ 二者或 $\text{R}^{\text{a}2}$ 和 $\text{R}^{\text{b}2}$ 二者与它们相连的氮原子形成环结构;

15 A 是选自取代或未取代的脂肪族或芳香族基团, 或者它们之组合的承载部
 分; 以使 Y^1 和 Y^2 部分结合到芳基上;

Z 是取代或未取代的选自下列基团的部分: 直链或支链烷基、环烷基、烷氧基、
 硫代烷基、烯基、炔基、杂环、碳环、芳基、芳氧基、芳烷基、芳氧基烷基、
 芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或杂芳基、

20 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{NR}'\text{R}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CN}$ 、 NO_2 、卤素、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{C}$ (卤素)
 $_3$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CH}$ (卤素) $_2$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CH}_2$ (卤素)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CONR}'\text{R}'$ 、
 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CHO}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-10}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-10}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{COR}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 25 代或未取代的苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}$ ($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CO}_2\text{R}'$ 、
 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{OR}'$ 或者任何天然氨基酸的侧链;

R' 或者 R'' 各自独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 炔基或芳基, 或

者, R' 和R''一起是亚苯甲基或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基团。

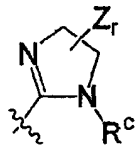
12. 根据权利要求1的方法, 其中所述的淀粉样相关疾病是A β 淀粉样相关疾病。

13. 根据权利要求1的方法, 其中所述的淀粉样相关疾病是阿尔茨海默病、
5 中枢淀粉样血管病、唐氏综合征或包涵体肌炎。

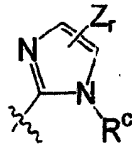
14. 根据权利要求1的方法, 其中所述的淀粉样相关疾病是II型糖尿病。

15. 根据权利要求1的方法, 其中所述的患者是人。

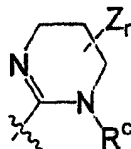
16. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的环状结构选自:



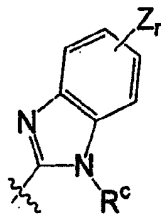
其中r是包括端值的0-4的整数,



其中r是包括端值的0-2的整数,



其中r是包括端值的0-6的整数,



其中r是包括端值的0-4的整数,

10

或

Z和R^c同权利要求5中定义的。

17. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{a2}、
R^{b2}和R^{c2}基团各自是氢、羟基、取代或未取代的C₁-C₈烷基或C₁-C₈烷氧基。

18. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{a2}、
15 R^{b2}和R^{c2}基团各自是芳基或者杂芳基。

19. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 基团各自是权利要求9中所定义的 R^3 基。

20. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的 Y^1 和 Y^2 各自是小于75摩尔重的连接部分。

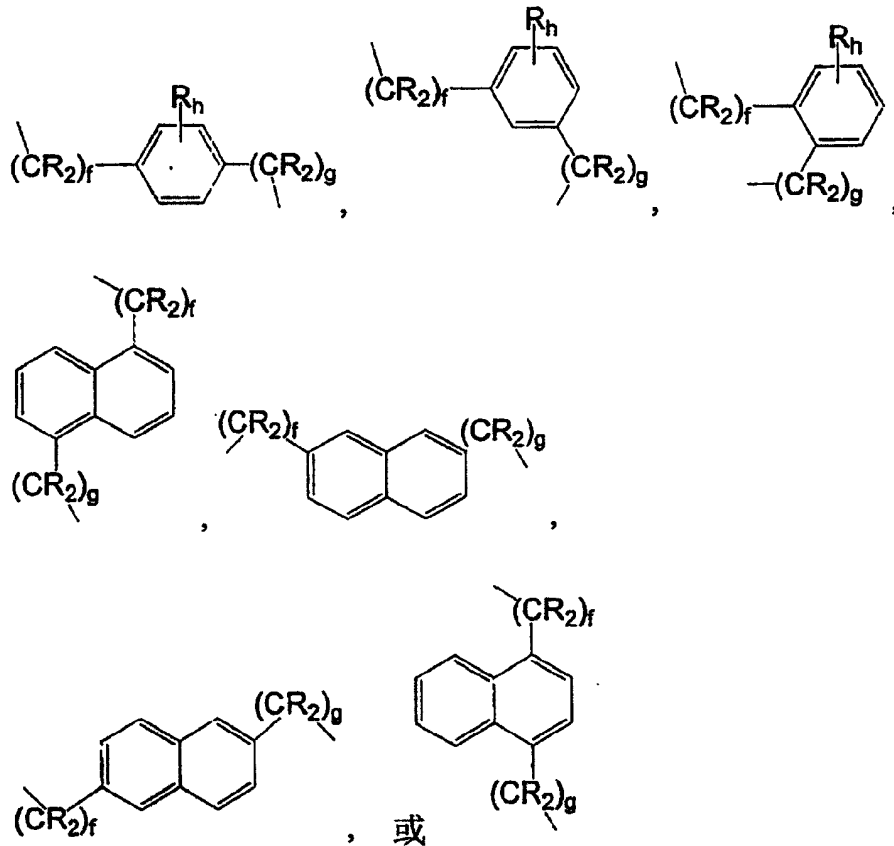
5 21. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的 Y^1 和 Y^2 是直接键。

22. 根据权利要求6-10中任一项所述的方法, 其中所述的 R^1 和 R^2 各自独立地是氢、取代或未取代的 C_1-C_8 烷基、取代或未取代的 C_1-C_8 烯基、卤素、取代或未取代的芳基或杂芳基、取代或未取代的氨基、硝基或者取代或未取代的 C_1-C_8 烷氧基。

10 23. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是 $-(CH_2)_sO)_t(CH_2)_s-$, 其中t是1-6, s是2-6。

24. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是亚苯基二亚烷基。

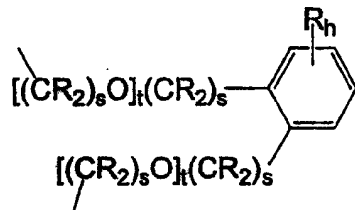
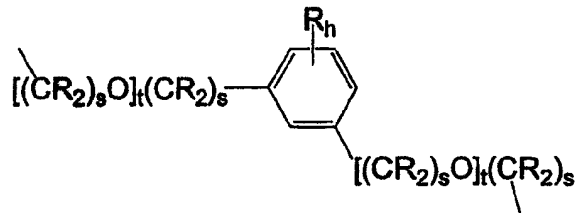
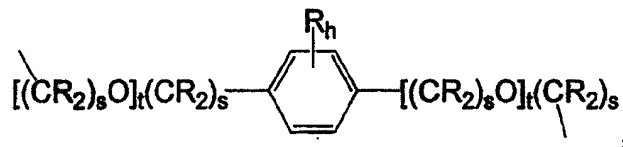
25. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是亚芳基二亚烷基是:



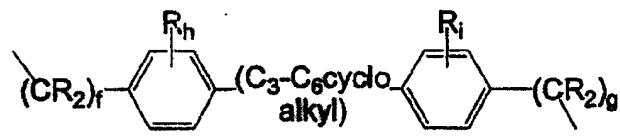
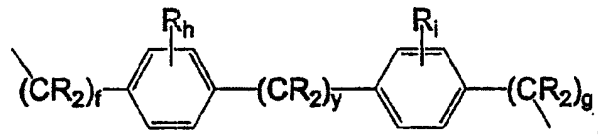
其中各个R基团独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基团, 并且 $1 \leq f \leq 8, 1 \leq g \leq 8, 0 \leq h \leq 4$ 。

26. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是取代或未取代的C₂-C₈亚烷基、取代或未取代的C₁-C₈亚烯基、取代或未取代的C₂-C₈亚炔基。

27. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是

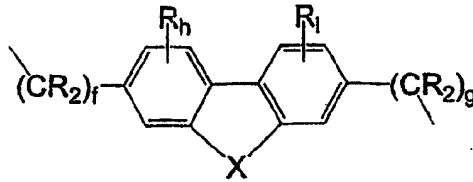


其中 $1 \leq t \leq 6, 0 \leq s \leq 6, 0 \leq h \leq 4$, R各自独立地是氢或者选自权利要求5中
10 所定义的Z基; 或者



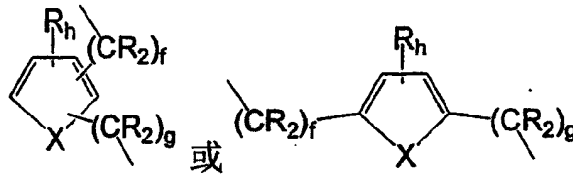
其中 $1 \leq y \leq 10$ (优选 $1 \leq y \leq 4$), $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$, $0 \leq h \leq 4$ 和 $0 \leq i \leq 4$, R各自独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基。

28. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



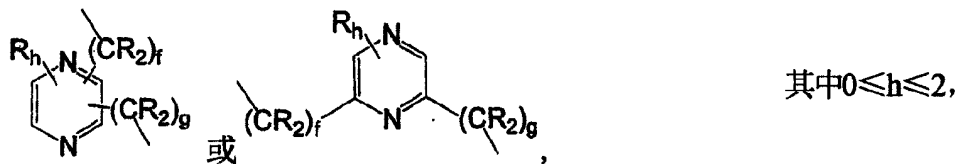
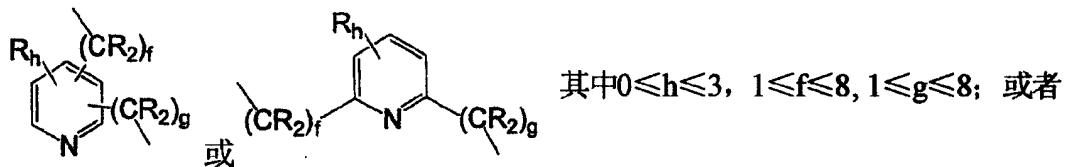
5 其中 $0 \leq h \leq 3$, 和 $0 \leq i \leq 3$, 和 $X = NR'$ (其中R' 是氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基或者芳基)、O或者S, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$ 。

29. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



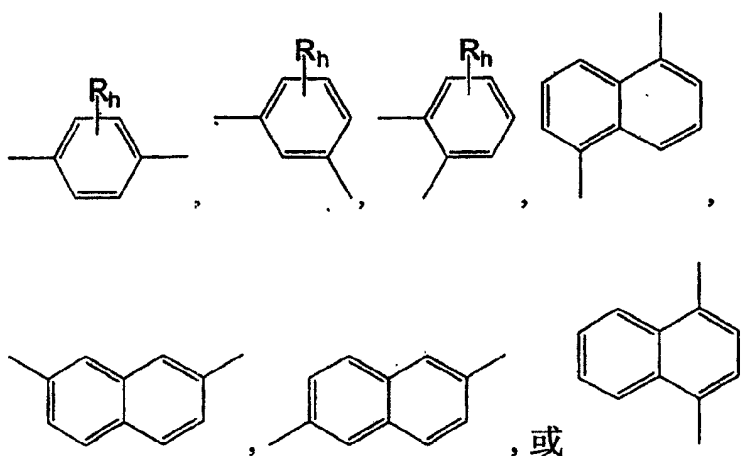
10 其中 $0 \leq h \leq 2$, $X = NR'$ (其中R' 是氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基或芳基)、O或者S, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$ 。

30. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



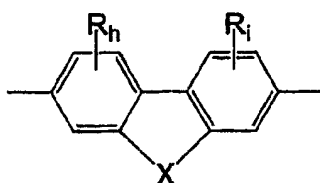
R各自独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$ 。

15 31. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



R各自独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基，并且 $0 \leq h \leq 4$ 。

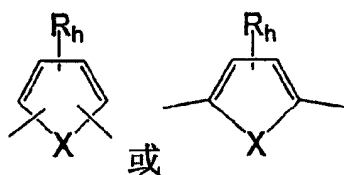
32. 根据权利要求6, 8或10中任一项所述的方法，其中所述M基是



5

其中 $0 \leq h \leq 3$, $0 \leq i \leq 3$, $X = NR'$ (其中R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基)、O或者S。

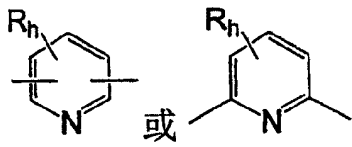
33. 根据权利要求6, 8或10中任一项所述的方法，其中所述M基是



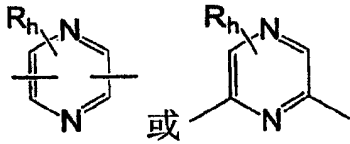
10

其中 $0 \leq h \leq 2$, $X = NR'$ (其中R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、或芳基)、O或者S。

34. 根据权利要求6, 8或10中任一项所述的方法，其中所述M基是



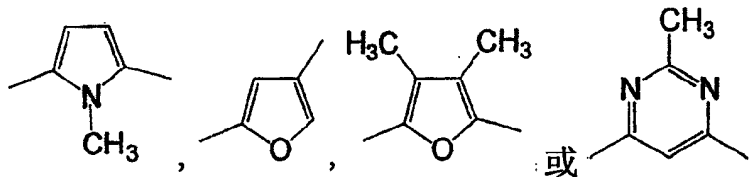
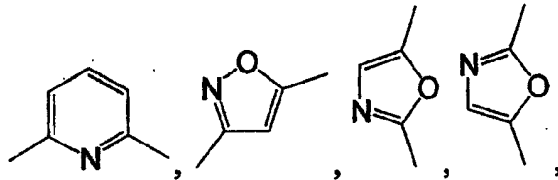
其中 $0 \leq h \leq 3$; 或



其中 $0 \leq h \leq 2$

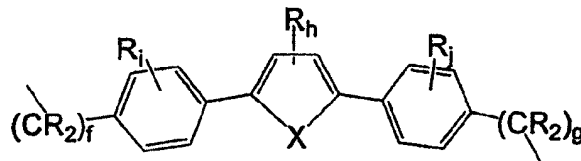
其中R各自独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基。

35. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



5

36. 根据权利要求6、8或10中任一项所述的方法, 其中所述M基是



其中 $X=NR'$ (其中 R' 是氢、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、或芳基)、

10 O或者S;

$0 \leq f \leq 8$, $0 \leq g \leq 8$; 并且R各自独立地是氢或者选自权利要求5中所定义的Z基。

37. 根据权利要求2和8中任一项所述的方法, 其中 $m=1, n=0, 1$ 或 $2, p=0, 1$ 或

2, q=1。

38. 根据权利要求5、6、8、9和10中任一项所述的方法, 其中 $R^{a1}=R^{a2}$, $R^{b1}=R^{b2}$, $R^{c1}=R^{c2}$, $m=q, n=p, Y^1=Y^2$ 。

39. 根据权利要求6、8和10中任一项所述的方法, 其中 $R^1=R^2$, 并且 $X^1=X^2$ 。

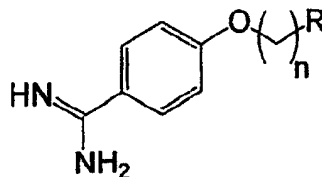
5 40. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的药学上可接受的盐是氢卤化物盐或者2-羟基乙磺酸盐。

41. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述的化合物选自表2和3所描述的化合物。

10 42. 一种用于治疗淀粉样相关疾病的药物组合物, 其包含权利要求5-11任一项中所述的化合物。

43. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中所述的连接部分是 $-(CH_2)_n$ (其中n是1, 2或3)、 $-NR^3-$, 其中 R^3 同权利要求9中所定义、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$, 或者它们的组合。

44. 下式的化合物及其药学上可接受的盐:



15

其中n是7-10的整数, R为Br或 CO_2H 。

45. 一种药物组合物其中包含权利要求5-11任一项中所述的化合物。

46. 权利要求5-11任一项中所述的化合物在治疗或预防淀粉样相关疾病的药物中的应用。

20 47. 一种药物组合物, 其中包含权利要求44所述的化合物。

48. 上述任一项权利要求所述的方法, 其中所述的脎化合物可促进阿尔茨海默病人的认知功能的稳定, 防止认知功能的进一步降低, 或者预防、减慢或阻止疾病的进一步恶化。

25 49. 根据权利要求5-11中任一项所述的方法, 其中Z是取代或未取代的选自下列基团的部分: 直链或支链 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、杂环、碳环、苯基、苯氧基、苄基、苯氧基烷基、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基或

杂芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-3}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}\text{CHO}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$
 $_{0-3}\text{COR}'$ 、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}$ (取代或未取代的苯基)、 $(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}$ (C_3 - C_8 环烷基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$
 5 或者 $(\text{CR}'\text{R}'')$ $_{0-3}\text{R}'$ 基。

用于治疗淀粉样变性的肽衍生物

5 相关申请

本申请请求2001年8月31日提交的系列号为60/316,761(Atty.Docket No. NBI-105-1), 和2002年6月7日提交的系列号为60/387,001(Atty.Docket No. NBI-105-2)的美国临时申请为优先权, 在此它们被引入本文做为参考。

发明背景

10 淀粉样变性指一种以出现淀粉样原纤维为特征的病理症状。淀粉体是一个遗传学术语, 指一组在许多不同疾病中都出现的互异但是特定的蛋白质沉积物(细胞内或细胞外)。尽管它们的出现互不相同, 但是所有淀粉样沉积物都有一个共同的形态特征, 可被特殊染色剂染色(例如刚果红), 染色后在偏振光中呈特殊的红绿色双折射外观。它们具有共同的超显微镜看出的结构特性、X-射线
15 衍射和红外光谱。

淀粉样相关疾病既可仅局限于一个器官, 也可分布到几个器官。前者指“局部淀粉样变性”, 而后者为“系统性淀粉样变性”。

一些淀粉样疾病是自发的, 但大多这类疾病都是做为早期存在的疾病的并发症出现的。例如, 原发性淀粉样变性的出现可不伴有任何其他病症, 或可随
20 浆细胞恶液质或多发性骨髓瘤而发生。

继发型淀粉样变性通常与慢性感染(例如结核)或慢性炎症(例如类风湿性关节炎)有关。家族性形式的继发型淀粉样变性也可见于家族性地中海热(FMF)。这种家族性淀粉样变性, 做为其他家族性淀粉样变性的一种, 通常遗传并发生于特定的人群中。这两种淀粉样变性中, 沉积物都存在于数个器官中, 因此被
25 认为是系统性淀粉样疾病。

在一些长期血液透析病人中发现了另一种类型的系统性淀粉样变性。在每一个这类病例中, 淀粉样沉积物中都包含了不同的淀粉质形成蛋白。

“局部淀粉样变性”是指那些只牵涉单个器官体系的淀粉样变性。不同的淀粉质也是以沉积物中的蛋白质的类型为特征的。例如, 神经变性疾病例如痒
30 病、牛海绵状脑病脑炎、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob)等是以中枢神经系统中抗

蛋白酶型朊病毒蛋白(被称为A β Sc β 或PrP-27)的出现和累积为特征的。同样,阿尔茨海默氏病、其他神经变性疾病是以神经炎斑和神经原纤维缠结为特点的。在这种情况下,斑块和血管淀粉质是由原纤维A β 淀粉样蛋白的沉淀形成的。其他疾病例如成人发作型糖尿病(II型糖尿病)是以淀粉质在胰腺中的局部积累为特征的。

一旦形成这些淀粉质,目前还没有已知的,广为接受的治疗可以在原位明显消溶淀粉样沉积物。

每种淀粉质形成蛋白都有组织形成 β -片层和形成可在细胞外或细胞内沉积的不溶性原纤维的能力。尽管每种淀粉质形成蛋白的氨基酸序列不同,但都具有形成原纤维和与其他成分例如蛋白多糖、淀粉样P物质和补体成分结合的共同特点。此外,每种淀粉质形成蛋白质的氨基酸序列尽管不同,但是它们表现出一些相似处,例如有能够与蛋白多糖上的粘多糖(GAG)部分(被称为GAG结合位点)结合的区域,及其他可以促进形成 β -片层的区域。

在一些具体情况下,淀粉样原纤维一旦沉积,就对周围细胞产生毒性。例如,据显示,形成老年斑的A β 原纤维就与阿尔茨海默病患者中的死亡神经元细胞及微神经胶质过多症相关。体外检测显示,A β 肽可引发小胶质细胞(大脑巨噬细胞)的活化过程这就可以解释阿尔茨海默病患者大脑中出现的微神经胶质过多症和大脑炎症。

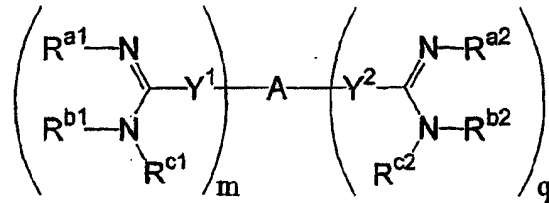
据显示,在可见于II型糖尿病患者的另一种淀粉样变性中,胰岛淀粉样蛋白质(IAPP)可体外诱导 β -胰岛细胞毒性。因此,II型糖尿病患者胰腺中出现的IAPP原纤维造成了 β -胰岛细胞损失(Langerhans)和器官功能紊乱。

阿尔茨海默病患者在成人期,发展为进行性痴呆,并伴有三个主要的大脑结构变化:大脑多处神经元分散性损失;被称为神经原纤维缠结的细胞内蛋白质沉积物积累;被畸形神经末梢(营养不良神经元)包围的被称为淀粉质或老年斑的细胞外蛋白质沉积物积累。这些淀粉样斑的主要组成是淀粉样- β 肽(AB),一种由 β -淀粉样前体蛋白质(APP)分裂产生的39-43氨基酸蛋白质。虽然针对阿尔茨海默病有对症治疗,但是目前还不能预防或治疗这种病。

发明概述

本发明涉及脘类化合物在治疗淀粉样相关疾病中的用途。尤其涉及一种治疗或预防患者淀粉样相关疾病的方法,包括对患者服用治疗量的脘化合物。本

发明中所用的化合物为如下式的化合物，当服用它们时，可减少或抑制淀粉样原纤维的形成、神经退化或细胞毒性。



5

(式X)

附图简介

图1-用ThT试验测定的戊脒型化合物对A β (1-40)集结的作用。图2-用ThT试验测定的戊脒样化合物对A β (1-40)集结的作用。图3-用ThT试验测定的脒型化合物对A β (1-40)集结的作用。

10

图4-用ThT试验测定的戊脒型化合物对IAPP集结的作用。

发明详述

本发明涉及一种脒化合物在治疗淀粉样相关疾病中的用途。

淀粉样相关疾病

AA(反应性)淀粉样变性

15

通常，AA淀粉样变性是许多可诱发持续急性期反应的疾病的一种表现形式。这些疾病包括慢性炎症性疾病、慢性局部或全身微生物感染和恶性肿瘤。

AA原纤维(ApoSAA)通常由通过血清淀粉样A蛋白质的蛋白水解而形成的8000道尔顿的片段(AA肽或蛋白质)组成，是一种响应于IL-1、IL-6和TNF这类细胞因子，在肝细胞中合成的，并且一旦被分泌就与HDL复合的循环载脂蛋白。

20

沉淀可在身体内广泛分布，尤其是实质器官。脾是常见的沉淀位置，并且可能影响肾。沉淀也常见于心脏和胃肠道。

AA淀粉样疾病包括，但是不局限于炎症性疾病，例如类风湿性关节炎、少年慢性关节炎、僵硬性脊椎炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、瑞特氏综合症、成人斯蒂尔病、贝切特氏综合症和克罗恩氏病。AA沉淀也产生于慢性微生物感染，例如麻风病、结核、支气管扩张、褥疮溃疡、慢性肾盂肾炎、骨髓炎和惠普尔病。某些恶性肿瘤也会导致AA原纤维淀粉样沉积。其中包括如霍奇金淋巴

25

瘤、肾癌、肠癌、肺癌和泌尿生殖道癌、基底细胞癌和多细胞白血病。

AL淀粉样变性

AL淀粉样沉淀通常与几乎所有B淋巴细胞诱导的恶液质有关，从浆细胞恶性肿瘤(多发性骨髓瘤)到良性的单克隆 γ -球蛋白病。有时，淀粉样沉淀的存在
5 可能是潜在恶液质的主要指标。

AL淀粉样沉淀的原纤维由单克隆免疫球蛋白轻链或其片段组成。更具体地讲，该片段源自轻链(κ 或 λ)的N-末端区域并包含其全部或部分的可变的(V_D)区域。沉淀通常出现在间质组织，导致周围和自发性神经病、脉管综合症、舌肥大、限制性心肌病、大关节关节炎、免疫性恶液质、骨髓瘤以及隐性恶液质。
10 可是，应当注意到可能涉及几乎所有组织，特别是内脏，例如心脏。

遗传性系统性淀粉样变性

有许多形式的遗传性系统性淀粉样变性。虽然它们相对较少，但是由于症状在成人期发作以及它们的遗传类型(通常常染色体显性)，导致这样的病症在总人口中持久存在。通常，该综合症可归因于导致产生变异的淀粉质形成肽或
15 蛋白质的前体蛋白质中的位点突变。表1概括了这些示例的原纤维组合物。

20

25

30

表1

原纤维肽/蛋白质	遗传性变异	临床综合症
转甲状腺素和片段(ATTR)	Met30 多种其它	家族性淀粉样多发性神经病(FAP)(主要是周围神经)
转甲状腺素和片段(ATTR)	Thr45, Ala60, Ser84, Met111, Ile122	非神经病主导的心脏病
载脂蛋白A1(apoA I)的N-末端片段	Arg26	家族性淀粉样多发性神经病(FAP)(主要是周围神经)
载脂蛋白A1(AapoA I)的N-末端片段	Arg26, Arg50, Arg60, 其他	奥斯特塔格型, 非神经病性 (主要涉及内脏型)
溶酶菌(Alys)	Thr56, His67	奥斯特塔格型, 非神经病性 (主要涉及内脏型)
纤维根 α 链片段	Leu554, Val526	伴点阵性角膜营养不良的颅神经病
凝溶胶蛋白片段(Agel)	Asn187, Tyr187	伴点阵性角膜营养不良的颅神经病
抑半光氨酸蛋白酶蛋白C片段	Glu68	遗传性脑出血(大脑淀粉样血管病)-冰岛型
由淀粉样前体蛋白(APP)衍生的 β -淀粉样蛋白(A β)	Gln693	遗传性脑出血(大脑淀粉样血管病)-荷兰型
由淀粉样前体蛋白(APP)衍生的 β -淀粉样蛋白(A β)	Ile717, Phe717, Gly717	家族性阿尔茨海默病
由淀粉样前体蛋白(APP)衍生的 β -淀粉样蛋白(A β)	Asn670, Leu671	家族性痴呆-可为阿尔茨海默病
由朊毒体(PrP)前体蛋白衍生的PrP 51-91插入	Leu102, Val167, Asn178, Lys200	家族性克雅氏症; 格-施-沙综合症(遗传性海绵状脑病、朊毒体疾病)
由血清淀粉样A蛋白衍生的AA(ApoSSA)		家族性地中海热, 主要涉及肾脏(常染色体隐性)
由血清淀粉样A蛋白衍生的AA(ApoSSA)		穆-韦综合症, 肾病, 耳聋, 荀麻疹, 四肢痛
未知		持续心房停顿的心肌病
未知		皮肤沉淀(大疱, 丘疹, 脓疱)

数据来自于Tan SY, Pepys MB, 淀粉样变性(Amyloidosis), *Histopathology*, 25(5), 403-414 (1994年9月)。

表1中的数据是示例性的, 并非旨在限制本发明的范围。例如, 已经描述了超过40个转甲状腺素基因的独立的位点突变, 所有这些都引起临床上相似形式
5 的家族性淀粉样多神经病。

转甲状腺素(TTR)是14千道尔顿蛋白, 有时可被称为前清蛋白。它是肝脏和脉络丛产生的, 其功能为运输甲状腺激素和维生素A。至少50种各自以单一氨基酸变化为特征的, 蛋白质变体形式是各种形式的家族性淀粉样多神经病的产生原因。例如, 在丹麦病人中, 将55位的亮氨酸置换为脯氨酸导致特别的进行性神经病; 将111位的亮氨酸置换为甲硫氨酸导致严重的心脏病。
10

从系统性淀粉样变性病人心脏组织分离的淀粉样沉淀揭示了该沉淀由TTR及其片段的非均匀混合物组成, 该混合物总体被称为ATTR, 其全长序列已经被鉴定。可按照本领域已知的方法从这样的斑块中提取ATTR原纤维组分, 并测定它们的结构和序列(例如, Gustavsson, A, 等., *Laboratory Invest.* 73: 703-708, 1995; Kametani, F, 等., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125: 622-628, 1984; Pras, M, 等., *PNAS* 80: 539-42, 1983)。
15

在分子载脂蛋白A1中具有位点突变(例如, Gly→Arg26; Trp→Arg50; Leu→Arg60)的人显示以蛋白质载脂蛋白A I 或其片段(AApoAI)沉淀为特征的淀粉样变性(“奥斯特塔格型”)。这些患者具有低水平的高密度脂蛋白(HDL), 并存在周围神经病或肾衰竭。
20

溶菌酶的 α 链中的突变(例如, Ile→Thr56或Asp→His57)是在英国家族中报道的奥斯特塔格型非神经病性的遗传性淀粉样蛋白的另一种形式的基础。这里, 突变溶菌酶蛋白(Alys)的原纤维沉淀, 患者通常显示受损的肾功能。这种蛋白质不同于本申请所述的大多数原纤维形成蛋白质, 通常以整体非片段化的形式存在(Benson, M.D., 等. *CIBA Fdn. Symp.* 199: 104-131, 1996)。
25

β -淀粉样肽(A β)是通过被称为 β 淀粉样前体蛋白(β APP)的大蛋白质的蛋白质水解作用衍生的39-43氨基酸肽。 β APP中的突变导致家族形式的阿尔茨海默病、唐氏综合症或老年痴呆症, 其特征为由A β 原纤维及其他组分组成的斑块脑部沉淀, 以下将对其进行更详细地描述。与阿尔茨海默病有关的已知的
30 APP中的突变发生于 β 或 γ 分泌酶切割位点的附近, 或A β 内部。例如, 在形

成A β 中, 717位与APP的 γ -分泌酶切割位点近, 而670/671位与 β 分泌酶切位点近。可做这样的假设, 通过增加由APP产生的42/43氨基酸形成的A β 的数量, 任何残基上的突变都可能导致阿尔茨海默病。

各种长度的A β 肽的结构和序列在本领域是众所周知的。可按照本领域已知的方
5 法(例如, Glenner和Wong, *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 129: 885-890, 1994; Glenner和Wong, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 122: 1131-1135, 1984)制备这样的肽。另外, 各种形式的肽可以购得。

这里所用的术语“ β 淀粉样”或“淀粉样 β ”, 除非另外特别指出, 否则指淀粉样 β 蛋白质或肽, 淀粉样 β 前体蛋白质或肽, 中间产物和修饰产物及其
10 片段。尤其“A β ”指任何经APP基因产物的蛋白水解处理而得的肽, 尤其那些与淀粉样病理学相关的肽, 包括A β ₁₋₃₉、A β ₁₋₄₀、A β ₁₋₄₁、A β ₁₋₄₂和A β ₁₋₄₃。

为了便于命名, “A β ₁₋₄₂”在此可称为“A β (1-42)”或简略为“A β ₄₂”或“A β 42”(这里所讨论的其他淀粉样肽也一样)。这里所用的术语“ β 淀粉样”、“淀粉样- β ”和“A β ”是同义词。

除非另行说明, 否则术语“淀粉样物质”指可溶(例如, 单体或寡聚)或不溶的(例如, 具有原纤维结构的或呈淀粉样斑块形式)淀粉样蛋白质、肽或它们的
15 片段。

凝溶胶蛋白是钙结合蛋白, 其与一些片段和肌动蛋白微丝连接。在蛋白187位的突变(例如, Asp \rightarrow Asn; Asp \rightarrow Tyr)导致遗传性系统性淀粉样变性, 该病症
20 通常在芬兰以及荷兰或日本的患者中发现。患者个体中, 由凝溶胶蛋白片段(Agel)形成的原纤维, 通常由173-243个氨基酸组成(68kDa羧基末端片段), 沉淀于血管和基底膜, 导致角膜营养不良和颅神经病, 后者发展为周围神经病、皮肤营养不良以及在其他器官中的沉淀。(Kangas, H, 等, (*Human Mol. Genet.*) 5(9): 1237-1243, 1996)。

其他突变的蛋白质, 例如纤维蛋白原的突变的 α 链(AfibA)和突变的抑半光氨酸蛋白酶蛋白C(Acys)也形成原纤维, 并产生特征性遗传性病症。AfibA原
25 纤维形成特征为伴有肾病的非神经病性遗传性淀粉样变性的沉淀; Acys沉淀的特征为冰岛报道的遗传性大脑淀粉样血管病(Isselbacher, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, San Francisco, 1995; Benson, 等。). 在至少某些情
30 况下, 大脑淀粉样血管病(CAA)患者已经显示具有包含与淀粉样 β 蛋白结合的

非突变形式的抑半光氨酸蛋白酶蛋白C的淀粉样原纤维(Nagai, A, 等. *Molec. Chem. Neuropathol.*, 33: 63-78, 1998)。

朊毒体疾病的某些形式现在被认为是可遗传的, 这就解释了至少15%的情况, 它们以前被认为主要是自然传染的。(Baldwin, 等, 阿尔茨海默病及相关疾病的研究进展(*Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*), John Wiley and Sons, New York, 1995)。在这样的朊毒体病症中, 病患出现由正常朊毒体蛋白质(PrP^{Sc})的反常异构体组成的斑块。一种主要的突变异构体PrP^{Sc}, 也称为A^{ScR}' 与正常细胞蛋白质的不同之处在于它对抗蛋白酶降解, 洗涤剂萃取后不溶解, 在次级溶酶体中沉淀, 翻译后合成以及高 β -折叠片层含量。已经明确了至少五种导致克雅氏症(CJD), 格-施-沙综合症(GSS)和致命家族性失眠(FFI)的遗传性联系。(Baldwin, 同上)。从痒病原纤维中提取原纤维肽, 测定序列以及制备这样的肽的方法在本领域是公知的(例如, Beekes, M, 等, *J. Gen. Virol.*, 76: 2567-76, 1995)。

例如, 一种GSS形式与102位密码子的PrP突变有关联, 而终脑GSS与117位密码子的突变隔离。198和217位密码子的突变导致的GSS中, 其中作为阿尔茨海默病特征的神经炎斑块包含PrP而非A β 肽。家族性CJD的某些形式与200和210位密码子的突变有联系; 已经在家族性CJD和FFI中发现129和178位密码子的突变(Baldwin, 同上)。

老年系统性淀粉样变性

系统的或局部的淀粉样沉淀随着年龄增长而增加。例如, 野生型转甲状腺素(TTR)的原纤维通常发现于年长个体的心脏组织中。它们可能无症状, 临床上无表征或可导致心力衰竭。无症状的原纤维局部沉淀也可能出现在脑部(A β)、前列腺(A β ₂微球蛋白)、关节和精囊的淀粉样体中。

大脑的淀粉样变性

淀粉样的局部沉淀常见于大脑, 尤其在年长的个体中。脑部最常见类型的淀粉样蛋白主要由A β 肽原纤维组成, 导致痴呆或自发性(非遗传性的)阿尔茨海默病。事实上, 自发性阿尔茨海默病的发生率大大超过遗传形式的。关于遗传类型的阿尔茨海默病(AD), 形成这些斑块的的原纤维肽与上述的非常类似。

大脑的淀粉样血管病(CAA)指淀粉样原纤维沉淀在柔脑膜壁、皮质动脉壁、细动脉壁以及毛细血管及静脉。它们一般与阿尔茨海默病、唐氏综合症、正常

老化及多种与中风或痴呆相关的家族性病症有关(参见Frangione等, *Amyloid: J. Protein Folding Disord.*, 8, Suppl. 1, 36-42(2001))。CAA可是自发的或遗传的。现已识别A β 或APP基因中的多个突变位点,并确认它们与痴呆或脑出血临床上相关。示例性CAA疾病包括,但不局限于有冰岛型淀粉样变性的遗传性脑出血
5 (HCHWA-I); HCHWA的荷兰变体(HCHWA-D; A β 内突变); 佛兰德突变A β ; 北极突变A β ; 意大利突变A β ; 爱荷华突变A β ; 家族性英国痴呆和家族性丹麦痴呆。

与透析有关的淀粉样变性

由 β_2 微球蛋白(A β_2 M)原纤维组成的斑块通常发生在长期接受血液透析或
10 腹膜透析的病人中。 β_2 微球蛋白是11.8千道尔顿多肽,并是MHC I类抗原的轻链,其存在于所有有核细胞。在正常的环境下,它连续从细胞膜脱落并通常被肾滤过。清除失败,例如肾功能受损时,会导致在肾或其他位置(主要是关节组织富含胶原的)沉淀。与其他原纤维蛋白质不同,A β_2 M分子通常以非片段形式存在于原纤维中(Benson, 同上)。

15 胰岛淀粉样多肽与糖尿病

一个世纪前胰岛透明变性(淀粉样沉淀)首次被描述为,严重高血糖症患者
胰腺中出现的纤维性蛋白聚集(Opie, EL., *J. Exp. Med.* 5: 397-428, 1990)。现在,主要由胰岛淀粉样多肽(IAPP)或淀粉不溶素组成的胰岛淀粉质是90%以上所有
20 II型糖尿病(也被称为非胰岛素依赖型糖尿病,或NIDDM)病例的组织病理学特征标记物。这些原纤维累积是由胰岛淀粉样多肽(IAPP)或淀粉不溶素的聚集引起,淀粉不溶素被称为pro-IAPP,是源于较大前体肽的37个氨基酸的肽。

IAPP与胰岛素在对 β 细胞促分泌素的响应中共同局部化并被共同分泌。这一病理学特征与胰岛素依赖型糖尿病(I型糖尿病)无关,它是不同临床症状被诊断为NIDDM(II型糖尿病)的共同特征。

25 对猫的纵向研究和对猴的免疫细胞化学研究显示,胰岛淀粉质的进行性增加与分泌胰岛素的 β -细胞数量的剧减及病情的加重有关。近期,转基因研究已巩固了IAPP斑块形成与 β 细胞功能紊乱之间的关系,说明淀粉样沉淀是导致II型糖尿病的主要因素。

IAPP还发现可以体外诱导 β 胰岛细胞毒性,说明IAPP原纤维在II型或I
30 型(移植后)糖尿病患者胰腺中的出现会导致 β 胰岛细胞(郎格罕氏)损失和器官功

能紊乱。II型糖尿病患者胰岛IAPP的累积可导致不溶性纤维沉淀形式的IAPP淀粉样物质堆积,该物质最终代替胰岛的产胰岛素 β 细胞并导致 β 细胞损耗和衰竭(Westermark, P., Grimelius, L., Acta Path. Microbiol.Scand., Sect. A. 81: 291-300, 1973; de Koning, EJP等, Diabetologia 36: 378-384, 1993; 和Lorenzo, A,等, Nature 368:756-760, 1994)。

由特定的一种或几种细胞的死亡或功能障碍引起的疾病可以通过给病患移植相关类型细胞的健康细胞进行治疗。这种方法已被用于I型糖尿病患者。通常,在移植前先体外培养胰岛细胞以提高它们的数量,使它们在分离过程后能够恢复,或降低它们的免疫原性。然而,很多情况下胰岛细胞移植并不成功,这归因于被移植细胞的死亡。一个导致这种低成功率的原因是IAPP,它可形成原纤维并对体外细胞有毒性。另外,细胞被移植后,IAPP原纤维很可能继续生长,并导致细胞死亡或功能障碍。即使这些细胞源于健康的捐献者而且接受移植的患者没有以原纤维的存在为特征的疾病,上述情况也可能发生。例如,根据国际专利申请(PCT)WO 01/03,680中描述的方法,本发明的化合物也可用于制备移植用的组织或细胞。

激素衍生的淀粉样变性

内分泌器官可以藏匿淀粉样沉淀,尤其是在老化的个体中。分泌激素的肿瘤可能同时包含激素衍生的淀粉样斑块,其中原纤维由多肽激素例如降血钙素(甲状腺髓样癌)、胰岛淀粉样多肽(淀粉不溶素;出现在大多数II型糖尿病患者中)和心钠素(分离的心房淀粉样变性)组成。这些蛋白质的序列和结构是本领域中公知的。

混杂的淀粉样变性

有多种其他淀粉样病变形式,它们通常表现为淀粉样物质的局部化沉淀。一般而言,这些疾病可能是特定的原纤维前体的局部化产生或分解代谢的缺乏,或特定的组织(例如关节)预先沉积原纤维沉淀导致的结果。这类特发疾病的实例包括结状AL淀粉样病变、皮肤淀粉样病变、内分泌淀粉样病变和肿瘤有关的淀粉样病变。

本发明的这些化合物可用于与淀粉样 β -原纤维的形成、聚集或沉积有关的疾病的治疗的或预防性治疗。本发明化合物利用以下任何一种机制(所列机制是举例性的而非限定性的)可起到改善淀粉样 β 相关疾病症状的作用:减缓淀

粉样 β 原纤维的形成或沉积速率；减轻淀粉样 β 沉积的程度；抑制、降低或防止淀粉样 β 原纤维的形成；抑制由淀粉样 β 诱导的神经变性或细胞毒性；抑制淀粉样 β 诱导的炎症；或增强淀粉样 β 从大脑的清除。

本发明的化合物有效控制淀粉样 β 进入大脑(穿透血脑屏障后)的沉淀或外周淀粉样 β 的沉淀。当作用于外周时，化合物可改变大脑和血浆之间A β 的平衡，从而有利于A β 从大脑清除。增加A β 从大脑的清除可降低大脑A β 的浓度，从而促进减少A β 沉淀。或者，渗透到大脑的化合物可直接作用于大脑A β ，例如，使其保持在非原纤维形式或促进其清除出大脑，从而控制沉淀。

在一个优选实施方案中，这种方法用于治疗阿尔茨海默病(例如，偶发性的或家族性AD)。这种方法还可用于预防性地或治疗性地治疗其他临床上出现的淀粉样 β 沉淀，例如用于唐氏综合症个体和患有大脑淀粉样血管病(“CAA”)或遗传性脑出血的患者。

另外，肌肉纤维中APP和淀粉样 β 蛋白的非正常堆积与偶发性包涵体肌炎(IBM)的病理学有牵连(Askanas, V.等, (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1314-1319; Askanas, V.等, (1995) Current Opinion in Rheumatology 7:486-496)。因此，本发明化合物可用于预防性地或治疗性地治疗其中淀粉样 β 蛋白在非神经学区域不正常沉积导致的疾病，例如通过将化合物传递到肌肉纤维治疗IBM。

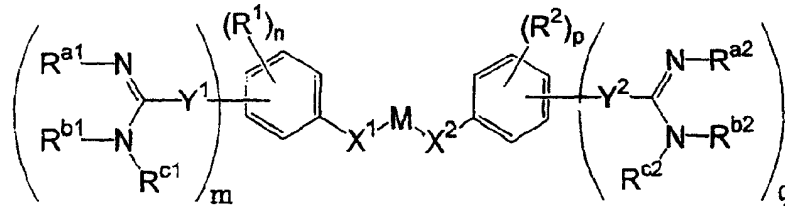
因此，本发明涉及咪唑类化合物在预防或治疗淀粉样相关疾病中的用途，所述疾病尤其为阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、包涵体肌炎、唐氏综合症及II型糖尿病。

本发明优选化合物至少具有2个咪唑部分(优选芳基咪唑类，更优选苄咪唑类)。

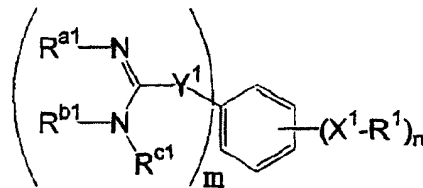
在一个特定实施方案中，本发明涉及咪唑类化合物在预防或治疗淀粉样相关疾病中的新用途，例如，那些在美国专利 5,428,051, 4,963,589, 5,202,320, 5,935,982, 5,521,189, 5,686,456, 5,627,184, 5,622,955, 5,606,058, 5,668,167, 5,667,975, 6,025,398, 6,214,883, 5,817,687, 5,792,782, 5,939,440, 6,017,941, 5,972,969, 6,046,226, 6,294,565 (B1), 6,156,779, 6,326,395, 6,008,247, 6,127,554, 6,172,104, 4,940,723, 5,594,138, 5,602,172, 5,206,236, 5,843,980, 4,933,347, 5,668,166, 5,817,686, 5,723,495, 4,619,942, 5,792,782, 5,639,755, 5,643,935, 和 5,578,631. 中公开的疾病，在此全文被引入本文以作参考。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗或预防患者(优选人)淀粉样相

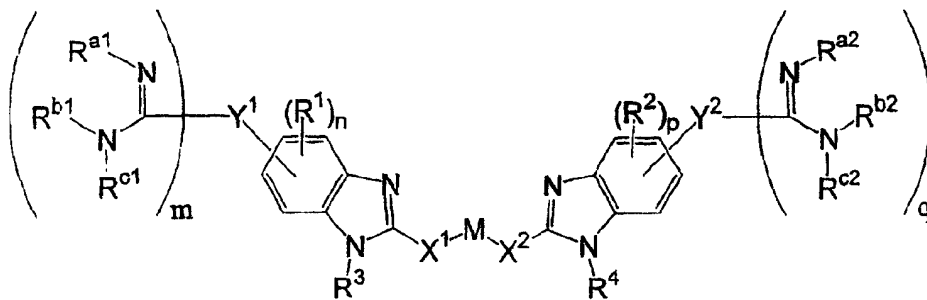
粉样相关疾病的方法，包括给病患服用治疗量的下式之一的化合物，从而减少或抑制淀粉样原纤维的形成或沉淀、神经变性或细胞毒性。在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗或预防患者(优选人)淀粉样相关疾病的方法，包括给病患服用治疗量的下式之一的化合物，从而稳定患有大脑淀粉样变性例如，阿尔茨海默病或大脑淀粉样血管病的病患的认知功能，或预防、减缓或阻止他们认知功能的进一步退化。



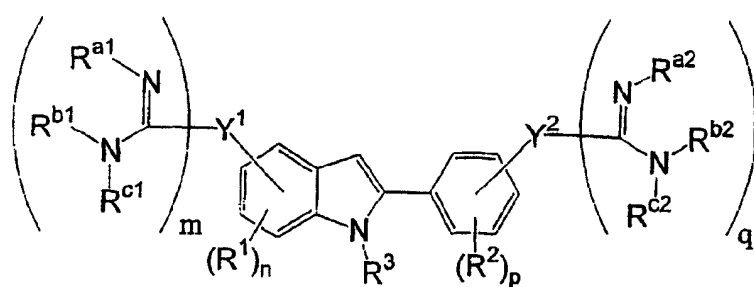
(式 I)



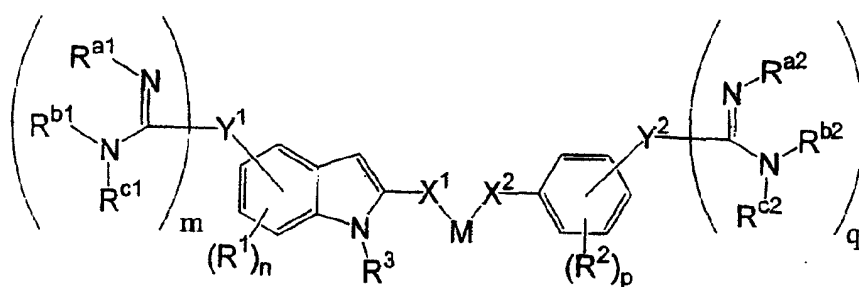
(式 II)



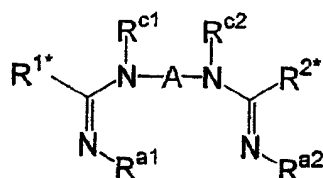
(式 III)



(式 IV)



(式 IVb)



(式 V)

其中 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 Y^1 和 Y^2 如本文中所定义，并且A定义如上；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢或Z基团，或两个相邻的或接近的 R^1 、 R^2 基团与相应的 X^1 和 X^2 基团(如果存在的话)一起与它们相连的环(例如苯环)形成一个稠环结构，例如，芳族结构或杂芳族结构(例如苯并咪唑)，或环烷基或杂环结构。

R^3 和 R^4 各自独立地选自以下基团：氢，取代或未取代直链或支链烷基(优

选 C_1-C_3 ）、环烷基(优选 C_3-C_8)、碳环、芳基(例如, 苯基)、杂环和杂芳基;

R^1 和 R^2 各自独立地选自以下基团: 取代或未取代直链或支链烷基、环烷基、杂环、芳基(包括苯基)和杂芳基;

X^1 和 X^2 各自独立地选自直接键或氧、 NR' 基团(其中 R' 是氢(即, NH)、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基)、氨磺酰基(即, $NHSO_2$ 或 SO_2NH)、羰基、酰胺(即, $NHCO$ 或 $CONH$)、 C_1-C_5 亚烷基(例如, $-CH_2-$)、 C_2-C_5 亚烯基(例如,E或Z- $CH=CH-$)、 C_2-C_5 亚炔基、或硫原子或其组合(例如, $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、E或Z- $OCH=CH-$ 或 $-CH=CHO-$);

M 为二价基团, 例如亚烷基, 即, $-(CH_2)_k-$ 及其取代类似物(包括其中 $-CH_2-$ 部分被氧原子取代的那些基团), 其中 k 是从1到12(优选5到10, 更优选6到9, 最优选7到8)、亚烯基(优选2到12个碳原子, 更优选6到9个碳原子, 包括含有多于1个双键的基团)、亚炔基(优选2到12个碳原子, 更优选6到9个碳原子, 包括含有多于一个三键的基团)、烷氧基亚烷基、烷基氨基亚烷基、硫代烷氧基亚烷基、亚芳基二亚烷基、亚烷基二亚芳基、亚杂芳基二亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、低聚醚基团例如低聚烯化氧基团、或亚芳基-二低聚烯化氧基团, 每个基团都可被(例如本文所述的Z基团, 例如羟基亚烷基, 如 $-(CH_2)_{0-6}(CHOH)(CH_2)_{0-6}-$; 或其他这类取代基, 例如 $-(CH_2)_{0-6}(CHZ)(CH_2)_{0-6}-$, 包括 $-(CH_2)_{0-6}(CHCO_2\text{烷基})(CH_2)_{0-6}-$)取代或不被取代。

Z为取代或未取代的部分, 其选自直链或支链烷基(优选 C_1-C_3)、环烷基(优选 C_3-C_8)、烷氧基(优选 C_1-C_6)、硫代烷基(优选 C_1-C_6)、烯基(优选 C_2-C_6)、炔基(优选 C_2-C_6)、杂环、碳环, 芳基(例如, 苯基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、芳烷基(例如, 苄基)、芳氧基烷基(例如, 苯氧基烷基)、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基和芳基羰基或其他此类酰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(CR' R'')_{0-3}NR' R''$ (例如, $-NH_2$)、 $(CR' R'')_{0-3}CN$ (例如, $-CN$)、 NO_2 、卤素(例如, F、Cl、Br或I)、 $(CR' R'')_{0-3}C(\text{卤素})_3$ (例如, $-CF_3$)、 $(CR' R'')_{0-3}CH(\text{卤素})_2$ 、 $(CR' R'')_{0-3}CH_2(\text{卤素})$ 、 $(CR' R'')_{0-3}CONR' R''$ 、 $(CR' R'')_{0-3}(CNH)NR' R''$ 、 $(CR' R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR' R''$ 、 $(CR' R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR' R'')_{0-3}O(CR' R'')_{0-3}H$ 、 $(CR' R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (例如, $-SO_3H$)、 $(CR' R'')_{0-3}O(CR' R'')_{0-3}H$ (例如, $-CH_2OCH_3$ 和 $-OCH_3$)、 $(CR' R'')_{0-3}S(CR' R'')_{0-3}H$ (例如, $-SH$ 和 $-SCH_3$)、 $(CR' R'')_{0-3}OH$ (例如, $-OH$)、 $(CR' R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR' R'')_{0-3}$ (取代或未取代

苯基)、 $(CR'R'')_{0-3}$ (C₃-C₈环烷基)、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (例如, -CO₂H)或 $(CR'R'')_{0-3}OR'$ 基团、或任何天然氨基酸的侧链;

在另一个实施方案中, Z为取代或未取代的部分, 其选自直链或支链烷基(优选C₁-C₃)、环烷基(优选C₃-C₈)、烷氧基(优选C₁-C₆)、硫代烷基(优选C₁-C₆)、烯基(优选C₂-C₆)、炔基(优选C₂-C₆)、杂环、碳环、芳基(例如, 苯基)、芳氧基(例如, 苯氧基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如, 苯氧基烷基)、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基和芳基羰基或其他此类酰基、杂芳基羰基或杂芳基、 $(CR'R'')_{0-10}NR'R''$ (例如, -NH₂)、 $(CR'R'')_{0-10}CN$ (例如, -CN)、NO₂、卤素(例如, F、Cl、Br或I)、 $(CR'R'')_{0-10}C$ (卤素)₃(例如, -CF₃)、 $(CR'R'')_{0-10}CH$ (卤素)₂、 $(CR'R'')_{0-10}CH_2$ (卤素)、 $(CR'R'')_{0-10}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-10}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ 、 $(CR'R'')_{0-10}S(O)_{0-3}R'$ (例如, -SO₃H)、 $(CR'R'')_{0-10}O(CR'R'')_{0-10}H$ (例如, -CH₂OCH₃和-OCH₃)、 $(CR'R'')_{0-10}S(CR'R'')_{0-3}H$ (例如, -SH和-SCH₃)、 $(CR'R'')_{0-10}OH$ (例如, -OH)、 $(CR'R'')_{0-10}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-10}C$ (取代或未取代苯基)、 $(CR'R'')_{0-10}$ (C₃-C₈环烷基)、 $(CR'R'')_{0-10}CO_2R'$ (例如, -CO₂H)或 $(CR'R'')_{0-10}OR'$ 基团或任何天然氨基酸的侧链;

其中R' 和R'' 各自独立地为氢、C₁-C₃烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基, 或R' 和R'' 一起是亚苯甲基或-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基团;

m和q各自独立地是包括端值在内0到5的整数;

式 I 中, m和q各自独立地是包括端值在内0到4的整数, n和p各自独立地是包括端值在内0到4的整数, 以使m+n≤ 5和p+q≤ 5, 其中m或q至少为1; 优选m和q都是1;

在式 II 中, m是包括端值在内1到6的整数, n是包括端值在内0到5的整数, 以使m+n≤ 6;

在式 III 中, m、n、p和q各自独立地是包括端值在内0到3的整数, m+n≤ 4、p+q≤ 4、和m+q≥ 1(优选m=q=1);

在式 IV 和 IVb 中, m和n各自独立地是包括端值在内0到3的整数, p和q各自独立地是包括端值在内0到4的整数, m+n≤ 4、p+q≤ 5、和m+q≥ 1(优选m=q=1);

及其药学上可接受的盐;

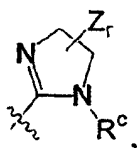
本文的化学结构是根据本领域公知的传统标准绘制的。因此, 当原子, 例

如碳原子被绘为具有一个不饱和化合价时，那么假定该化合价是被氢原子饱和的，即使氢原子不被明确地画出。

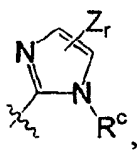
在另一个可替换的实施方案中，本发明涉及如本文所述的新化合物，及它们新的应用方法，这些化合物落入本文所公开的结构式范围内，并且没有公开于上面提及的美国专利中。

上述结构式中的 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 基团优选为氢、或取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_8 烷氧基或羟基。优选的 R^{a1} 和 R^{a2} 基团为氢、羟基、烷氧基(尤其是低级烷氧基例如，甲氧基)、芳氧基、酰氧基和芳酰基氧基(即， $R-(C=O)-O-$ ，其中R为脂族的或芳族的)。

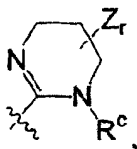
10 “ R^a 和 R^b 二者与它们相连的氮原子一起形成环结构”这一短语表示 R^a 和 R^b 两个基团是在杂环中连接两个氮原子的部分，例如下面的环结构：



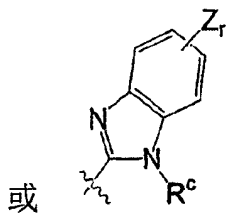
其中r是从0到4(包括)的整数，



其中r是从0到2(包括)的整数，



其中r是从0到6(包括)的整数，



其中r是从0到4(包括)的整数。

15 本发明中的另一个实施方案中，例如，式II所示的化合物中， R^{a1} 和 R^{b1} 或 R^{a2} 和 R^{b2} 二者与它们相连的氮原子一起形成了非芳香性环或脂环族环或单环或非稠环的环结构。

在式II的一些实施方案中,例如, R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 优选为氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,其中烷基取代基是上述Z基团中的任何一个,但不是芳基(例如,苯基)或烷基。同样,在式II的某些实施方案中, R^1 是选自上述Z基团中的基团,而不是取代芳基(例如,苯基)或杂芳基。

- 5 R^1 和 R^2 基团优选为氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_8 烯基、卤素(特别是溴)、取代或未取代的芳基或杂芳基、取代或未取代的氨基、硝基、或取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基(特别是甲氧基)。

每个Y基团可为直接键,或“连接部分”(或“连接基团”),它是与其他至少两个部分共价键合的基团,也可是,例如,单一的二价原子或低聚亚甲基
10 (oligomethylene)。连接部分是碳原子的直链基团,它可以是任选取代的或不饱和的。

与该分子的其余部分相比,连接部分优选是相对小的部分,更优选小于约250分子量,更优选的是小于约75分子量。尤其优选的连接部分是 $-(CH_2)_n-$ (其中n是1、2或3)、 $-NR'-$ (其中 R' 是氢、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_3 炔基或
15 芳基基团)、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、和 $-CH=CH-$ (E和Z构型)或它们的组合。该连接部分还可为 $(CR^xR^y)_n$ 、 $CR^xOR^y(CR^xR^y)_n$ 、 $CR^xSH(CR^xR^y)_n$ 、 $CR^xNR^yR^z(CR^xR^y)_n$ 、 $(CR^xR^y)_nO(CR^xR^y)_n$,其中每个n独立地为0、1、2或3, R^x 、 R^y 、 R^z 和 R^2 各自独立地为氢、取代或未取代的支链或直链 C_1 - C_5 烷基或烷氧基、支链或直链 C_2 - C_5 烯基、芳氧基羰基、芳基氨基羰基、芳基烷基、酰基、芳
20 基或 C_3 - C_8 环基团。

淀粉样沉淀的“抑制作用”包括防止或阻止淀粉样物质的形成,例如,原纤维形成;抑制或减缓淀粉样变性例如,已出现淀粉样沉淀患者中的进一步淀粉样沉淀;减轻或逆转进行性淀粉样变性患者中的淀粉样原纤维形成或沉淀。淀粉样沉淀的抑制作用是相对于未接受治疗的患者或接受过治疗的患者治疗前
25 的状况而确定的,或例如,由糖尿病患者的临床可测量的胰腺功能改善而确定的,或在在大脑淀粉样变性患者病例中,例如阿尔茨海默病或大脑淀粉样血管病患者,是由认知功能的稳定或防止其认知功能的进一步下降(即,防止、减缓或阻止该疾病的发展)而确定。

术语“烷基”包括饱和脂族基团,包括直链烷基(例如,甲基、乙基、丙基、
30 丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等)、支链烷基(异丙基、叔-丁基、

异丁基等)、环烷基(脂环族的)(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等)、烷基取代的环烷基基团和环烷基取代烷基。除非另行说明,否则术语烷基还包括还可进一步包括替代烃骨架上一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子的烷基。

在某些实施方案中,直链或支链烷基骨架上具有6或更少的碳原子(例如,直链 C_1-C_6 、支链 C_3-C_6),更优选4个或更少的碳原子。同样,环烷基的环结构中优选有3-8个碳原子,更优选5或6个碳原子。术语 C_1-C_6 包括含有1-6个碳原子的烷基基团。“亚烷基”基团是源于相应烷基的二价基团。

此外,除非另行说明,否则术语烷基包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”,后者指具有代替烃骨架上1个或多个碳上的1个或多个氢的取代基的烷基部分。这种取代基可包括,例如,烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸根合(phosphonato)、次膦酸根合(phosphinato)、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚硫酰基、磺酸根合、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。环烷基可以进一步被取代,例如,被上述取代基取代。

“芳基烷基”部分是被芳基取代的烷基(例如,苯甲基(即苄基))。“烷基芳基”部分是被烷基取代的芳基(例如,对-甲基苯基(即,对-甲苯基))。术语“正-烷基”指未取代的直链(即,非支链)烷基。

术语“烯基”包含长度类似的不饱和脂族基团并可发生针对上述烷基的取代,但是它包含至少1个双键。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)、支链烯基、环烯基(脂环族的)(环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等)、烷基或链烯基取代的环烯基以及环烷基或环烯基取代的链烯基。术语烯基还进一步包括烃骨架上的一或多个碳原子被氧、氮、硫或磷原子取代的烯基。

在一些具体实施例中,直链或支链烯基骨架上具有6或更少的碳原子(例如,直链 C_2-C_6 、支链 C_3-C_6)。同样,环烯基的环结构中优选有3-8个碳原子,更

优选5或6个碳原子。术语C₂-C₆包括含有2-6个碳原子的链烯基。“亚烯基”基团是一个源于相应烯基的二价部分。

此外，除非另行说明，否则术语烯基包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”，后者指烃骨架上1个或多个碳上的1个或多个氢被取代的烯基。这类取代基可包括，例如，烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根(及其低级烷基酯)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚硫酸基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族基团。

术语“炔基”包含长度类似的不饱和脂族基团，并且其可具有上述针对烷基的可能的取代，但是它包含至少1个三键。例如，术语“炔基”包含直链炔基基团(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等)、支链炔基、和环烷基和环烯基取代的炔基。除非另行说明，否则术语炔基还进一步包含烃骨架上一个或多个碳被氧、氮、硫或磷原子取代的炔基。在一些实施方案中，直链或支链炔基骨架上具有6或更少的碳原子(例如，直链C₂-C₆、支链C₃-C₆)。术语C₂-C₆包括含有2-6个碳原子的炔基。“亚炔基”是源于相应炔基的二价基团。

此外，除非另行说明，否则术语炔基包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”，后者指烃骨架上1个或多个碳上的1个或多个氢被取代的炔基。

这类取代基可包括，例如，烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚硫酸基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族基团。

除非对碳原子数另行说明, 否则在本文所用的“低级烷基”指其骨架上含有1-5个碳原子的如上述定义的烷基。“低级烯基”和“低级炔基”具有例如, 2-5个碳原子长度。

术语“酰基”指通过其碳原子与氢(即, 甲酰基)、脂族基团(例如, 乙酰基)、芳族基团(例如, 苯甲酰基)等相连的羰基。术语“取代的酰基”包括1个或多个碳上的1个或多个氢原子被以下基团取代的酰基: 例如, 烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚硫酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族基团。

术语“酰氨基”包括其中氨基部分与酰基键合的部分。例如, 酰氨基包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

术语“烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”包括上述烷基, 该烷基进一步含有取代烃骨架中的一个或更多碳原子的氧原子、氮原子或硫原子。

术语“烷氧基”包括通过共价键与氧原子键合的取代的和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代烷氧基的例子包括卤代烷氧基。

烷氧基团能被这样一些基团取代: 烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸根、磷酸根合、次磷酸根合、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚硫酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳基或杂芳基。卤素取

代的烷氧基的例子包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基等，以及全卤代的烷氧基。

术语“胺”或“氨基”包括氮原子与至少一个碳原子或杂原子以共价键键合的化合物或基团。

5 术语“烷基氨基”包括氮原子与至少一个烷基键合的基团。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个烷基键合的基团。

术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”分别包括氮原子与至少一个或两个芳基键合的基团。

10 术语“烷基芳基氨基”是指与至少一个烷基和至少一个芳基键合的氨基基团。

术语“烷基氨基烷基”是指被烷基氨基取代的烷基、烯基或炔基。

术语“酰氨”或“氨基羰基”包括含有与羰基或硫代羰基上的氮原子键合的化合物或部分。

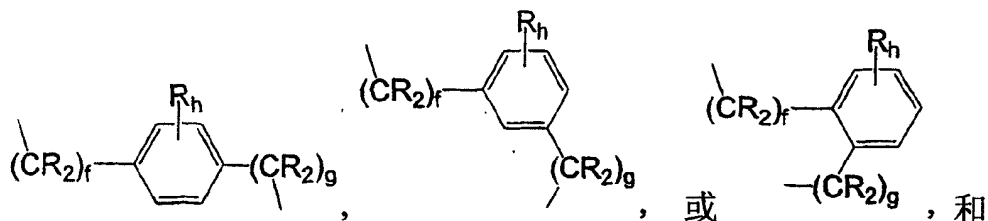
15 术语“羰基”或“羧基”包括含有一个以双键与氧原子键合的碳原子的化合物或部分。含有羰基的基团的例子包括醛、酮、羧酸、酰氨、酯、酸酐等。

术语“醚”或“醚性的”包括含有与两个碳原子键合的氧原子的化合物或部分。例如，醚或醚性基团包括“烷基氧烷基”，所述“烷基氧烷基”是指被烷氧基取代的烷基、烯基或炔基。

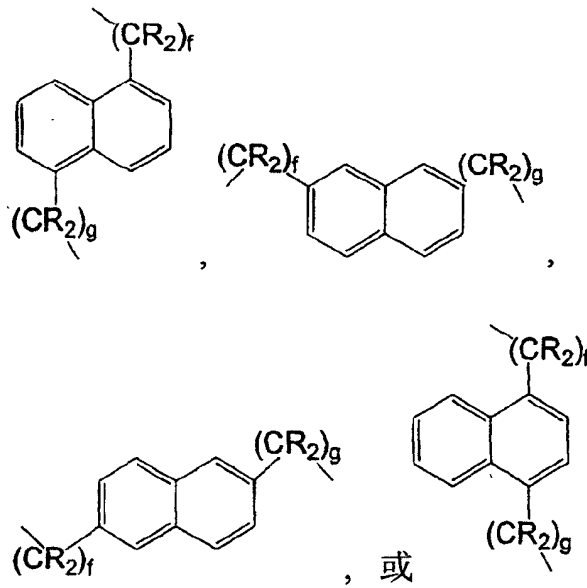
术语“羟基”包括-OH 或-O⁻（带有合适的相反离子）。

20 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤化”一般指所有的氢均被卤原子置换的基团。

亚芳基二亚烷基或亚芳基二烷基包括具有这样一些亚芳基的基团：其中亚芳基与两个相同或不同的其它的亚烷基键合，且这两个亚烷基依次与其它部分键合。亚芳基二亚烷基或亚芳基二烷基的例子包括下面的一些基团：

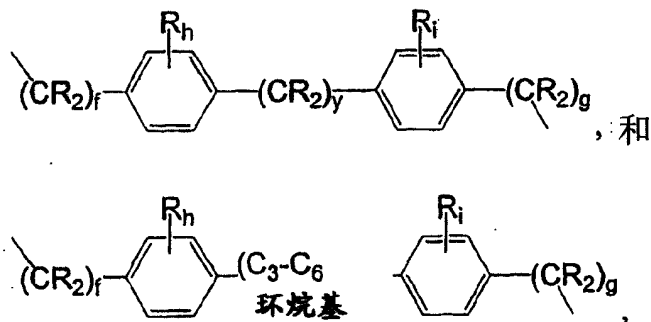


25



其中每个R独立地为H（优选）或选自上面定义的基团Z，且 $1 \leq f \leq 8$ ， $1 \leq g \leq 8$ ， $0 \leq h \leq 4$ 。

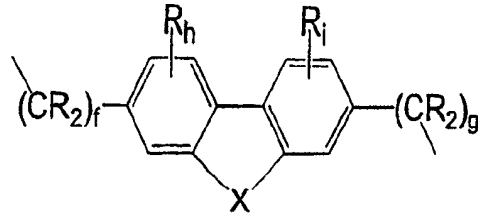
5 亚烷基二亚芳基包括那些具有与两个其它的亚芳基键合的亚烷基（或环亚烷基）的基团，其中两个亚芳基相同或不同，且这两个亚烷基依次与其它部分键合。亚烷基二亚芳基的例子包括下面的一些基团：



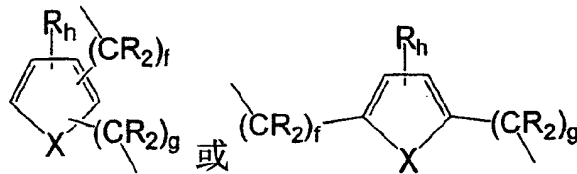
10 其中每个R独立地为H（优选）或选自上面定义的基团Z， $1 \leq y \leq 10$ （优选 $1 \leq y \leq 4$ ）， $1 \leq f \leq 8$ ， $1 \leq g \leq 8$ ， $0 \leq h \leq 4$ 且 $0 \leq i \leq 4$ 。

亚杂芳基二亚烷基或亚杂芳基二烷基包括这样一些基团：其中杂环亚芳基与两个其它的相同的或不同的亚烷基键合，且这两个亚烷基依次与其它部分键合。

亚杂芳基二亚烷基或亚杂芳基二烷基的例子包括下面的基团

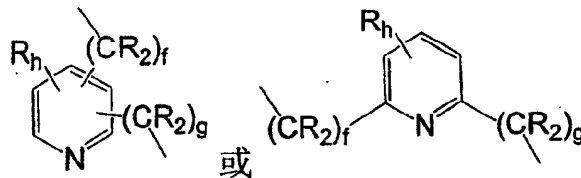


其中 $0 \leq h \leq 3$, $0 \leq i \leq 3$, 且 $X = NR'$ (其中 R' 为H, C_1 - C_5 烷基, C_2 - C_5 烯基, C_2 - C_5 炔基或芳基), O, 或S, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$,

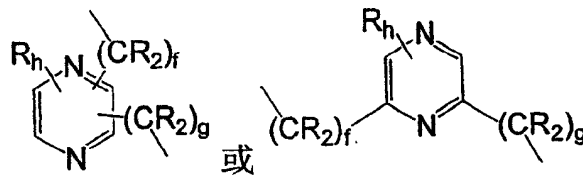


其中 $0 \leq h \leq 2$, 且 $X = NR'$ (其中 R' 为H, C_1 - C_5 烷基, C_2 - C_5 烯基, C_2 - C_5 炔基或芳基), O或S, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$,

10



其中 $0 \leq h \leq 3$, $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$ 或

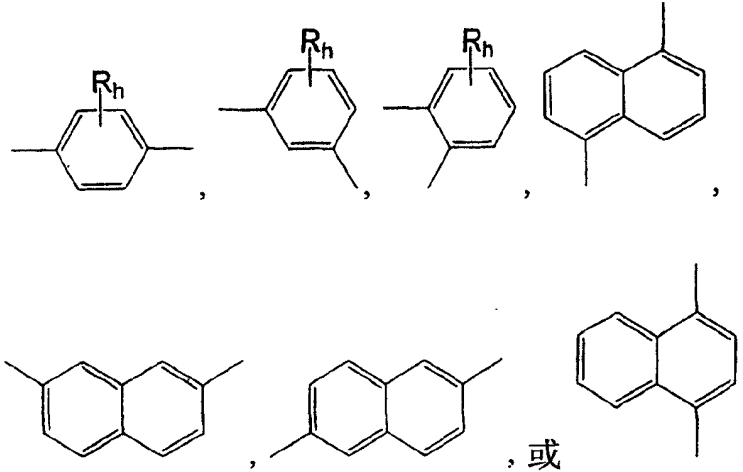


15

其中 $0 \leq h \leq 2$,

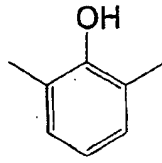
其中每个R独立地为H (优选) 或选自上面定义的基团Z, 且 $1 \leq f \leq 8$, $1 \leq g \leq 8$, 且h和i为所示的值。

亚芳基是指至少能在两个位置以共价键与其它取代基连接的芳族基团，包括下面的例子：

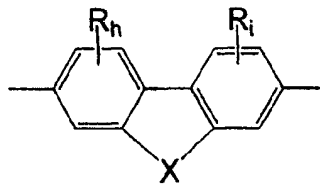


5

其中每个R独立地为H（优选）或选自上面定义的基团Z，且 $0 \leq h \leq 4$ ；例如：

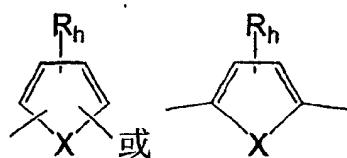


亚杂芳基是指至少能在两个位置以共价键与其它取代基连接的杂芳基，包括下面的例子：



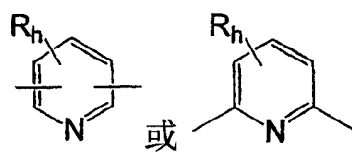
其中 $0 \leq h \leq 3$ ， $0 \leq i \leq 3$ ，且 $X = NR'$ （其中 R' 为H， C_1-C_3 烷基， C_2-C_5 烯基， C_2-C_5 炔基或芳基），O或S，

15

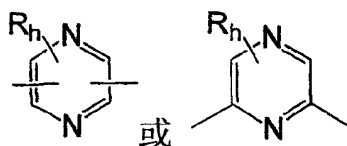


其中 $0 \leq h \leq 2$, 且 $X=NR'$ (其中 R' 为H, C_1-C_5 烷基, C_2-C_5 烯基, C_2-C_5 炔基或芳基), O或S

5

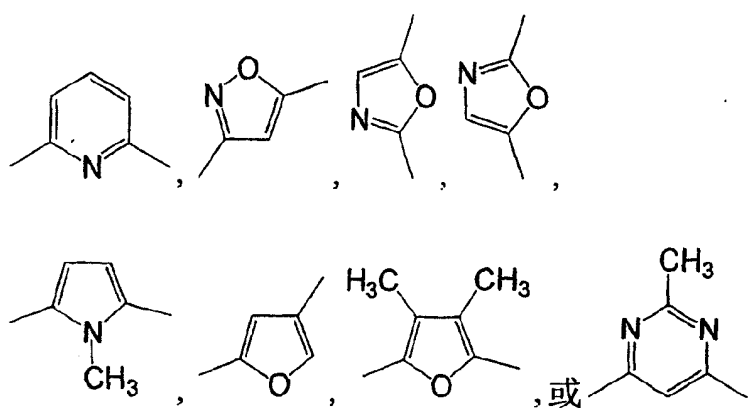


其中 $0 \leq h \leq 3$, 或



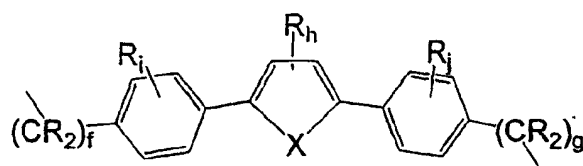
其中 $0 \leq h \leq 2$,

10 其中每个 R 独立地为H(优选)或选自上面定义的基团Z, h 和 i 为所示的值; 例如, 下面的基团:



15

同样, 本发明涉及下面的杂环亚芳基



其中 $X=NR'$ (其中 R' 为H, C_1-C_3 烷基, C_2-C_5 烯基, C_2-C_5 炔基或芳基),
 5 O或S; $0 \leq f \leq 8$, $0 \leq g \leq 8$; 且每个R独立地为H (优选) 或选自上面定义的基团Z。

一般, 术语“芳基”包括这样一些基团: 5元和6元单环的可含0-4个杂原子的芳基, 例如衍生自苯、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶及类似的基团。

10 此外, 术语“芳基”包括多环芳基, 例如三环、二环的基团如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧苯基、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、去氮嘌呤或中氮茚。

那些在环结构中含杂原子的芳基基团也可以指“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族化合物”。

15 正如上面所述, 芳环可以在环的一个或多个位置上被例如上述的取代基取代, 例如卤素、羟基、烷基 (如甲基)、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸根、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基羰基、烯基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸根、磷酸根合、次磷酸根合、
 20 氰基、氨基 (包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基 (包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸根、硫酸根、烷基亚磺酰基、磺酸根合、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳族或芳基或杂芳族部分。

25 芳基也可以与脂环或非芳族的杂环稠合或桥连而形成多环 (如萘满)。

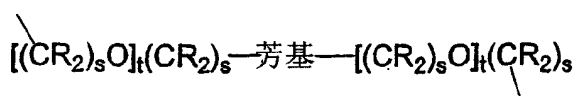
术语“杂环”包括杂芳基和任何混有杂原子或非碳原子而形成的环。环可以是饱和的或不饱和的, 可含一个或多个双键。优选杂环基团的例子包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吗啉基和吲哚基。术语“杂原子”包括任何除碳、氢

外的元素。优选的杂原子为氮、氧、硫和磷。

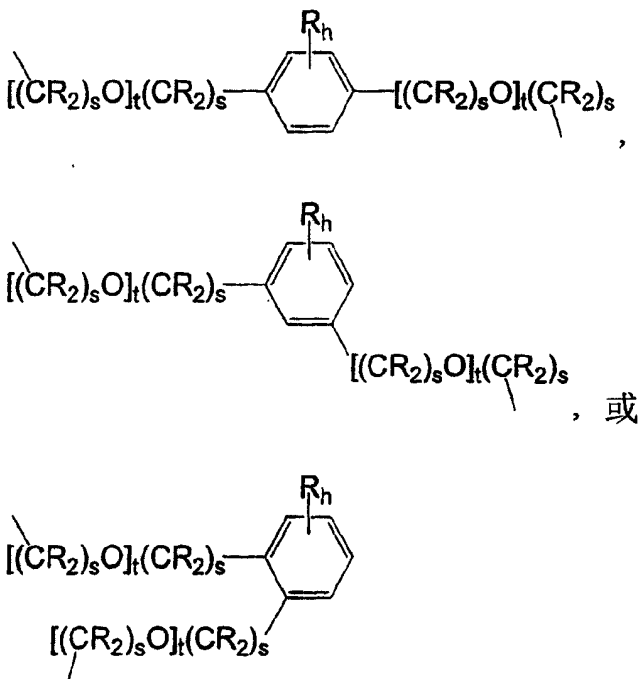
“亚芳基”为由芳基衍生的二价基团。

低聚醚基如低聚烯化氧基，包括聚乙二醇（PEG）和它的短链类似物，其中短链类似物包括 $[(\text{CR}_2)_s\text{O}]_t(\text{CR}_2)_s$ ，其中 $1 \leq t \leq 6$ 且 $1 \leq s \leq 6$ ，每个R独立地为
5 H（优选）或选自上面定义的基团Z。

亚芳基-二（低聚烯化氧）基为具有两个与之相连低聚烯化氧基的芳基基团，低聚烯化氧基依次与其它的基团键合，亚芳基-二（低聚烯化氧基）包括下面的例子：



10 其中“芳基”为亚芳基， $1 \leq t \leq 6$ ， $0 \leq s \leq 6$ ，且每个R独立地为 H（优选）或选自上面定义的基团Z。优选的亚芳基-二（低聚亚烷基氧基）基团包括：



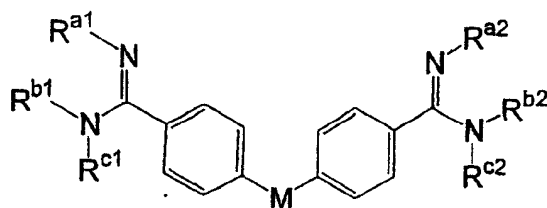
其中 $1 \leq t \leq 6$ 和 $0 \leq s \leq 6$ ， $0 \leq h \leq 4$ ，且每个R独立地为H（优选）或选自上面定义的基团Z。

15 术语“取代的”意味着有H以外的取代基位于基团上使得分子能产生其预期的功能。取代基的例子包括选自下面的基团：直链或支链的烷基（优选 $\text{C}_1\text{—C}_5$ ），

环烷基 (优选 C_3-C_8), 烷氧基 (优选 C_1-C_6), 硫代烷基 (优选 C_1-C_6), 烯基 (优选 C_2-C_6), 炔基 (优选 C_2-C_6), 杂环, 碳环, 芳基 (例如苯基), 芳氧基 (如苯氧基), 芳烷基 (如苄基), 芳氧烷基 (例如苯氧烷基), 芳基乙酰氨基, 烷基芳基, 杂芳烷基, 烷基羰基和芳基羰基或其它此类酰基基团, 杂芳基羰基, 或杂芳基, $(CR' R'')_{0-3}NR' R''$ (如 $-NH_2$), $(CR' R'')_{0-3}CN$ (如 $-CN$), NO_2 , 卤素 (如F, Cl, Br或I), $(CR' R'')_{0-3}C$ (卤素) $_3$ (如 $-CF_3$), $(CR' R'')_{0-3}CH$ (卤素) $_2$, $(CR' R'')_{0-3}CH_2$ (卤素), $(CR' R'')_{0-3}CONR' R''$, $(CR' R'')_{0-3}(CNH)NR' R''$, $(CR' R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR' R''$, $(CR' R'')_{0-3}CHO$, $(CR' R'')_{0-3}O(CR' R'')_{0-3}H$, $(CR' R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (如 $-SO_3H$), $(CR' R'')_{0-3}O(CR' R'')_{0-3}H$ (如 $-CH_2OCH_3$ 和 $-OCH_3$), $(CR' R'')_{0-3}S(CR' R'')_{0-3}H$ (如 $-SH$ 和 $-SCH_3$), $(CR' R'')_{0-3}OH$ (如 $-OH$), $(CR' R'')_{0-3}COR''$ $(CR' R'')_{0-3}$ (取代或未取代的苯基), $(CR' R'')_{0-3}$ (C_3-C_8 环烷基), $(CR' R'')_{0-3}CO_2R'$ (如 CO_2H), 或 $(CR' R'')_{0-3}OR'$ 或任何天然氨基酸的侧链; 其中 R' 和 R'' 彼此独立地为H, C_1-C_5 烷基, C_2-C_5 烯基, C_2-C_5 炔基, 或芳基, 或 R' 和 R'' 一起形成亚苯甲基或 $(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 。优选, 取代基能增强本发明的化合物产生其预期的功能如抑制淀粉样沉淀形成的能力。

本发明的化合物中, 优选 $m=1$ 且 $n=0, 1$ 或 2 。在式I的化合物中, 优选 $p=0, 1$ 或 2 , 且 $q=1$ 。特别优选, 式I的分子式是对称的, 这样 $R^{a1}=R^{a2}$, $R^{b1}=R^{b2}$, $R^{c1}=R^{c2}$, $m=q$, $n=p$, 且 $Y^1=Y^2$ 。同样, 式I的分子中优选 $R^1=R^2$, 且 $X^1=X^2$ 。

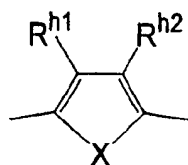
20 本发明一组优选的化合物为式Ia所示:



(分子式Ia)

其中M为

25



其中，在一优选方面，R^{a1}和R^{b1}一起，或R^{a2}和R^{b2}一起表示C₂-C₃亚烷基；R^{c1}和R^{c2}为H；R^{h1}为H；R^{h2}为OCH₃或O(C₆H₄)R' 其中R为H或低级烷基，且X为O，NR'（其中R'为H、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基），或S。

5 另一组优选的式Ia化合物中，R^{a1}和R^{b1}一起，或R^{a2}和R^{b2}一起表示C₂直链饱和的亚烷基；R^{c1}和R^{c2}为-（低级烷基）-OH；R^{h1}和R^{h2}各自为H。对于R^{c1}和R^{c2}的“低级烷基”优选为亚乙基。

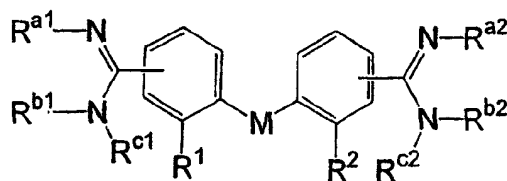
另一组优选的式Ia化合物中，R^{a1}和R^{b1}一起，或R^{a2}和R^{b2}一起表示C₄亚烷基；R^{c1}和R^{c2}为H（优选），低级烷基，环烷基，芳基，羟基烷基，氨基烷基或烷基
10 氨基烷基；R^{h1}和R^{h2}独立地选自H（优选），低级烷基，卤素，烷氧基，芳氧基或芳基烷氧基。

还一组优选的式Ia化合物中，R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}为H；R^{c1}和R^{c2}为异丙基或-(CH₂)₃N(CH₃)₂；R^{h1}和R^{h2}为H。

还一组优选的式Ia化合物中，R^{a1}和R^{b1}一起，或R^{a2}和R^{b2}一起表示亚苯基，
15 其中亚苯基任选地被至多三个-CONHR^dNR^eR^f基团取代，其中R^d为低级烷基，R^e和R^f各自独立地选自H或低级烷基；R^{c1}、R^{c2}、R^{h1}、R^{h2}为H。

在一组特别优选的Ia化合物中，R^{h1}、R^{h2}、R^{b1}、R^{c1}、R^{b2}和R^{c2}为H，R^{a1}和R^{a2}为羟基或甲氧基。

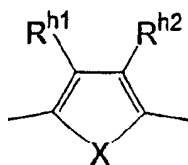
另一组优选的化合物为式Ib化合物：



20

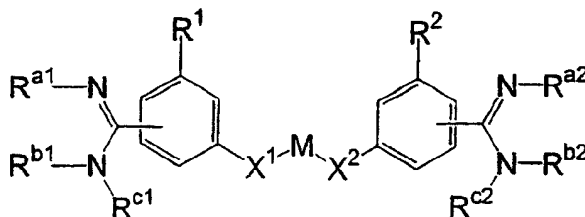
(分子式Ib)

其中M为



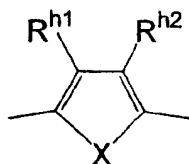
- 其中X为O, NR' (R' 为H、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基), 或S; R^{h1}和R^{h2}各自独立地选自H, 低级烷基, 芳基, 烷基芳基, 氨基烷基或氨基芳基, 卤素, 烷氧基, 芳氧基或氧基烷基; R¹和R²各自独立地选自H, 5 低级烷基, 烷氧基, 烷芳基, 芳基, 芳氧基, 氨基烷基, 氨基芳基或卤素; R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}和R^{b2}各自独立地选自H, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 芳基, 羟基, 或烷基芳基; 或R^{a1}和R^{b1}一起, 或R^{a2}和R^{b2}一起表示C₂-C₁₀烷基, 羟烷基或亚烷基; R^{c1}和R^{c2}各自独立地为H, 羟基, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 10 羟基环烷基, 烷氧基环烷基, 芳基或烷基芳基。

另一组优选的化合物为式Ic化合物:



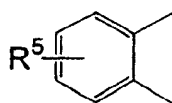
(分子式Ic)

- 15 其中M为



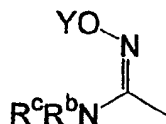
- 其中X为S, O, 或NR' (R' 为H、C₁-C₅烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基或芳基); R^{b1}, R^{b2}, R^{c1}和R^{c2}各自独立地选自H, 低级烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 20 环烷基, 芳基, 羟基烷基, 氨基烷基或烷基氨基烷基; R¹和R²为H, 低级烷基, 烷氧基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 环烷基, 芳基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基或

卤素; R^{a1} 和 R^{a2} 为-OY, 或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起, 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示



其中 R^5 为

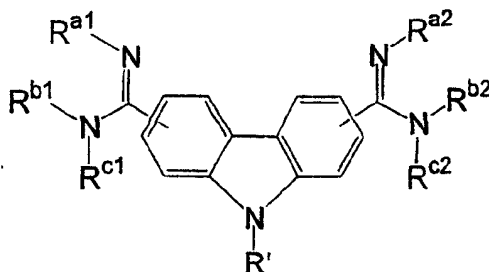
5



Y为H或低级烷基; X_1 和 X_2 各自为 $-(CH_2)_n-$, 其中n为0-2 的整数; R^{h1} 和 R^{h2} 各自独立地选自H, 低级烷基, 卤素, 烷氧基, 芳氧基或氧基芳烷基。

还有一组优选的化合物是式Ic化合物, 其中M为 $-(CH_2)_n-$, 其中n为2-16的
10 整数 (或2-12, 或2-10); X^1 和 X^2 各自为O, NH或S; R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} 和 R^{b2} 为H;
或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起, 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示 $-(CH_2)_m-$, 其中m为2, 3或4; R^1 和 R^2 各自为H,
OCH₃, NO₂或NH₂; R^{c1} 和 R^{c2} 为H, CH₃或CH₂CH₃。另一实施方案中, 当 X^1 为O
或S时, R^1 和 R^{c1} 均不能为H; 当 X^2 为O或S时, R^2 和 R^{c2} 均不能为H。

另一组优选的式Id化合物:

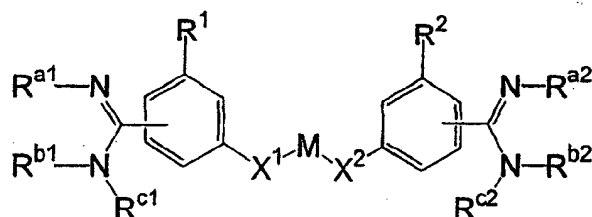


15

(分子式Id)

其中 R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} 和 R^{b2} 各自独立地选自H, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基
烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 芳基或烷基芳基; 或两个 R^{a1} 和 R^{b1}
一起, 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示C₂-C₁₀亚烷基; R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为H, 羟基, 低级烷基,
20 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 芳基或烷基芳基;
且 R' 为H, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基,
环烷基, 芳基或烷基芳基。

另一组优选的式Ie化合物:

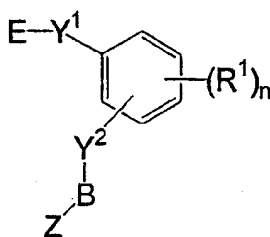


(分子式Ie)

其中M是亚烷基(例如C₂至C₁₆), X¹和X²为氧。

- 5 另一组优选的式Ie化合物, R^{a1}和R^{b1}一起, 或R^{a2}和R^{b2}一起表示C₂直链、饱和的亚烷基; R^{c1}和R^{c2}为H。

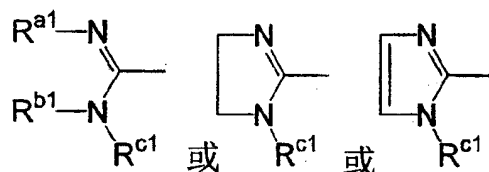
本发明另一组优选的式IIa化合物:



(分子式IIa)

10

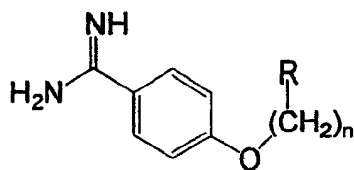
其中E为



- 15 其中Y¹, Y², Z和R¹为上述定义的基团; n为0-4; Y²优选 O, NH, S, 取代或未取代的亚甲基, 或直接键; Z 可为氢原子, 或Z优选是烷基, 芳基, 烷氧基, 芳氧基, 羟基, 取代或未取代的氨基, 硝基, 磺基或卤素基团; R^{a1}, R^{b1}和R^{c1}独立地为H, 低级烷基, 芳基, 羟基或烷氧基; B为直接键或取代或未取代的含有1-16碳原子的亚烷基, 或亚联苯基, 或组合亚联苯基-亚烷基基团, 基团-[(CH₂)O]_m(CH₂)_n-其中m为1-6, n为2-6, 或杂环基。

式IIb所示的化合物也在本发明的范围内:

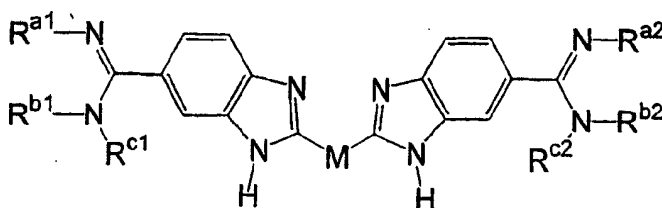
20



(分子式IIb)

其中 $n=2, 3, 4, 6, 7, 8, 9$ 或 10 ; 且 R = 氢, 羟基, 卤素, 苯基, 联苯基, 萘基, 烷氧基, 羧基, 烷氧基羰基, 芳氧基羰基或芳氧基。

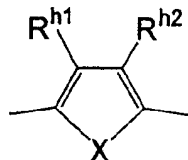
5 另一组优选的化合物为式IIIa化合物:



(分子式IIIa)

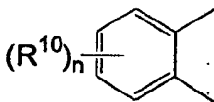
其中 M 为

10



其中 X 为 $S, O,$ 或 NR' (R' 为 H, C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基); R^{a1}, R^{a2}, R^{b1} 和 R^{b2} 各自独立地选自 $H,$ 低级烷基, 烷氧基烷基, 环烷基, 芳基, 烷基芳基, 羟基烷基, 氨基烷基, 或烷基氨基烷基; R^{a1} 和 R^{b1} 一起, 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示 C_2 至 C_{10} 的烷基, 羟基烷基或亚烷基; 或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起, 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起为:

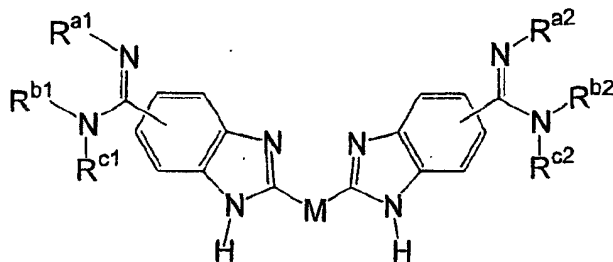
15



其中 n 为 $1-3,$ R^{10} 为 H 或 $-CONHR^{11}NR^{15}R^{16},$ 其中 R^{11} 为低级烷基, R^{15} 和 R^{16}

各自独立地选自H和低级烷基； R^{c1} 和 R^{c2} 为H，羟基，低级烷基，环烷基，芳基，烷基芳基，烷氧基烷基，羟基环烷基，烷氧基环烷氧基，羟基烷基，氨基烷基或烷基氨基烷基； R^{b1} 和 R^{b2} 各自独立地选自H，低级烷基，卤素，芳基，芳基烷基，氨基烷基，氨基芳基，烷氧基，芳氧基或氧基芳烷基。

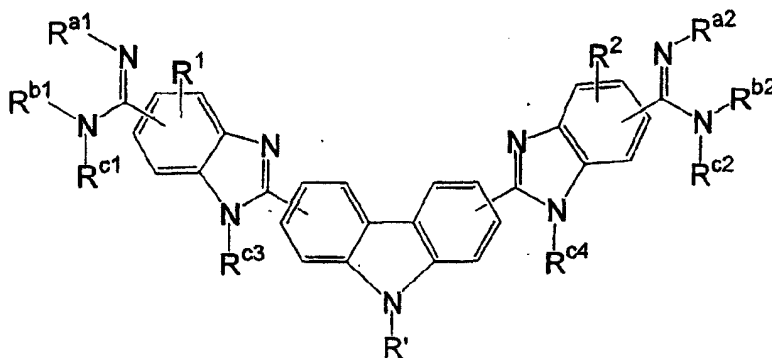
5 另一组优选的化合物为式IIIb化合物：



(分子式IIIb)

其中每对 R^{a1} 和 R^{b1} 、 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示 $(CH_2)_m-$ ，其中m为2-4； R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为H或低级烷基；且M选自 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 及 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其可以被低级烷基取代。

另一组优选的化合物为式IIIc化合物：



(分子式IIIc)

其中 R^1 和 R^2 独立地为H或 $-CONHR^5NR^6R^7$ ，其中 R^5 为低级烷基， R^6 和 R^7 各自独立地选自H和低级烷基； R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} 和 R^{b2} 独立地选自H，低级烷基，烷氧基烷基，羟基烷基，氨基烷基，烷基氨基烷基，环烷基，芳基或烷基芳基，或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起、或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起表示 C_2-C_{10} 亚烷基； R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为H，羟基，低级烷基，烷氧基烷基，羟基烷基，氨基烷基，烷基氨基烷基，环烷基，芳基或烷

基芳基; R^3 和 R^4 独立地为H, 羟基, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 芳基或烷基芳基; R' 为H, 低级烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 环烷基, 芳基, 烷基芳基或卤素。

5 在另一实施方案中, 本发明涉及用于治疗淀粉样相关的疾病的含有本文任何结构式表示的化合物的药物组合物, 以及制备这类药物组合物的方法。

本发明的化合物可进行配制以确保在体内合适的分布。例如, 血脑屏障 (BBB) 排斥许多高亲水性的化合物。为确保本发明中亲水性较强的治疗化合物通过血脑屏障, 可将其制成合适的制剂如脂质体。制备脂质体的方法参见美
10 国专利号4,522,811; 5,374,548和5,399,331。脂质体可包含一个或多个能选择性地转运到特定的细胞或器官的部分 (“靶向 (targeting) 部分”), 这样提供了靶向药物释放 (例如, 参见V. V. Ranade (1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29: 685)。

靶向部分的例子包括叶酸或生物素 (例如, 参见Low等美国专利号 No.5,416,016); 甘露糖苷 (Umezawa 等 (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:1038); 抗体(P. G. Bloeman 等. (1995) *FEBS Lett.* 357:140; M.Owaais 等, (1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:180); 表面活性蛋白A 受体(Briscoe 等.(1995)*Am. J. Physiol.* 1233:134); gp120(Schreier 等 (1994)*J. Biol.Chem.* 269:9090); 也参见K. Keinanen; M. L. Laukkanen(1994) *FEBS Lett.* 346:123; J.J.Killion; I.J.Fidler(1994) *Immunomethods* 4:273。在优选的实施方案中, 本发明的治疗化
20 合物被制成脂质体; 在更优选的实施方案中, 脂质体包含靶向部分。

为确保本发明的化合物穿过BBB, 可将其偶合到BBB转运载体上 (至于BBB转运载体和机制, 参见Bickel等, *Adv. Drug Delivery Reviews*, vol.46, pp.247-279, 2001)。转运载体的例子包括阳离子化的白蛋白或针对转铁蛋白受体的OX26单克隆抗体; 这些蛋白分别通过BBB进行吸收介导和受体介导的胞
25 吞转运。

其它将受体介导的转运系统导向脑的BBB转运载体的例子包括这样一些因子: 胰岛素, 类胰岛素的生长因子 (IGF-I, IGF-II), 血管紧张素II, 心钠素和脑钠素 (ANP, BNP), 白细胞介素I (IL-I) 和转铁蛋白。结合这些因子的受体的单克隆抗体也被用作BBB转运载体。靶向机制为吸收介导的胞吞转运的
30 BBB载体包括这样一些阳离子基团: 阳离子化的LDL, 与聚赖氨酸偶合的白蛋

白或辣根过氧化物酶，阳离子化的白蛋白或阳离子化的免疫球蛋白。小分子的碱性寡肽如强啡肽类似物E-2078和ACTH类似物ebiratide也能经吸收介导的胞吞转运穿过脑，是很有前途的转运载体。

其它的BBB转运载体是输送营养物质转运入脑的靶向系统。此类BBB转运载体的例子包括己糖如葡萄糖，单羧酸如乳酸，中性氨基酸如苯丙氨酸，胺如胆碱，碱性氨基酸如精氨酸，核苷如腺苷，嘌呤碱如腺嘌呤和甲状腺激素如三碘甲状腺素。营养转运蛋白细胞外区域的抗体也能用作转运载体。其它可能的载体包括血管紧张素II和ANP，它们可能与调整BBB的通透性有关。

在一些情况下，连接治疗化合物与转运载体的键可在转运入脑后被裂解以便释放生物活性化合物。连接物的例子包括二硫键，酯键，硫醚键，酰氨键，易酸解的键和席夫氏碱键。也可以运用亲合素/生物素连接物，其中亲合素是以共价键偶合到BBB药物转运载体上的。亲合素本身也是一种药物转运载体。

为能以非肠道给药以外的方式服用治疗化合物，将化合物以某种材料包衣或与某种材料共同服用来阻止其失活是必要的。例如，治疗化合物可存在于一种合适的载体如脂质体或稀释剂中给患者服用。药学上可接受的稀释剂包括盐和水缓冲溶液。脂质体包括W/O/W CGF 乳剂和传统的脂质体(Strejan 等.(1984) J. Neuroimmunol. 7:27)。

治疗化合物也可经胃肠外、腹膜内、脊柱内或脑内给药。分散剂可用甘油、液态聚乙二醇及其混合物和用油制备。在通常的贮存和应用条件下，这些制剂可含有防腐剂以阻止微生物的生长。

适合于注射应用的药物组合物包括灭菌水溶液（在水溶的情况下）或分散液和用于临时配制灭菌注射溶液或分散液的灭菌粉末。所有的情况下，组合物必须灭菌和易于注射流动。必须在制备和贮存的条件下稳定，必须防止微生物如细菌和真菌的污染。

赋形剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇和液态的聚乙二醇等）、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。合适的流动性可以通过一些方式维持，例如通过使用如卵磷脂的包衣、通过维持在分散体系所需粒径和通过使用表面活性剂。防止微生物污染可通过运用多种抗细菌和抗真菌的试剂而取得，例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。许多情况下，组合物中优选包括等渗剂，例如糖、氯化钠或多元醇如甘露醇和

山梨醇。可在组合物中使用延缓吸收的物质如单硬脂酸铝或明胶来延长注射用组合物的吸收。

5 灭菌注射溶液可通过在适当的溶媒中将所需量的治疗化合物与一种或几种上面列举的成分按要求混合，接着过滤灭菌来制备。一般，分散剂可通过将治疗化合物与含有碱性的分散介质和所需的其它上述列举的成分的灭菌溶媒混合而制备。制备灭菌溶液的灭菌粉末时，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥，产生由活性成分（即治疗化合物）与其预先杀菌过滤的另外需要成分的溶液的粉末。

治疗化合物可以口服给药，例如随惰性稀释剂或可吸收的食用载体口服。
10 治疗化合物和其它的成分可以封入硬或软的明胶胶囊中、压制成片剂或直接掺入到患者的饮食中。至于口服给药，治疗化合物可与辅料混合，以可摄取的片剂、颊给药片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆、糯米纸囊（wafer）等的形式应用。组合物或制剂中治疗化合物的百分比当然可以变化。这类治疗用组合物中治疗化合物的量为可获得合适剂量的量。

15 以剂量单位的形式制成非肠道给药的组合物对于应用的方便和剂量的均匀性是特别有益的。其中应用的剂量单位形式是指适合于治疗患者的单位剂量的可物理分离的单位。每个单位含有经过计算产生预期疗效的治疗化合物与所需的药用辅料。本发明剂量单位形式的规格决定于或直接依赖于：（a）治疗化合物独有的特性和所能取得的特定疗效，和（b）将这类治疗化合物复配用于治疗患者淀粉样沉淀的过程中固有的局限性。
20

因此本发明包括于药学上可接受的载体中含有本文所述结构式化合物（包括其药学上可接受的盐）的药物制剂，该制剂用于喷雾给药、口服和胃肠道外给药。本发明也包括可通过的静脉注射、肌肉注射或皮下注射给药的这类化合物或其盐，所述化合物或其盐已被冷冻干燥，并可重建形成药学上可接受的剂
25 型。也可以皮肤内或透皮给药。

按照本发明，本文所述结构式的化合物和其药学上可接受的盐可以固体的形式口服或吸入给药，或以溶液、混悬液或乳剂的形式肌肉或静脉内给药。或者，这些化合物或其盐可以脂质体混悬液的形式通过吸入、静脉或肌肉内应用。

30 本发明也提供适于以气雾剂吸入给药的药物剂型。这些剂型包括本文中任何结构式的化合物或其盐的溶液或混悬液，或多种所述化合物或其盐的固体颗

粒。所期望的剂型可置入小室内雾化。可通过压缩的空气或超声波能形成许多含有所述化合物或其盐的小液滴或固体颗粒而实现雾化。小液滴或固体颗粒的粒径在约0.5至约5微米范围内。固体颗粒可以用现有技术中已知的任何合适方式处理本文所述结构式化合物或其盐而获得，如微粉化处理。最优选，固体颗粒或小液滴的粒径为约1至约2微米。在这方面，可利用商业雾化器而达到该目的。

优选地，当适合以气雾剂给药的药物制剂为液体形式时，制剂将含有水溶性的本文所述结构式的化合物或其盐，其中所述化合物或其盐存在于含水的载体中。表面活性剂可存在于制剂中以充分降低制剂的表面张力，使得雾化时形成期望的粒径范围的液滴制剂。

10 活性化合物以足以抑制患者中淀粉样沉淀的治疗有效剂量服用。相对于没有接受治疗的患者而言，“治疗有效”剂量优选抑制淀粉样沉淀达至少约20%，更优选至少约40%，更优选至少约60%，还更优选至少约80%。在阿尔茨海默氏症患者中，“治疗有效”剂量能稳定认知功能或阻止认知功能的进一步降低（即阻碍、延缓、终止疾病的进程）。

15 化合物抑制淀粉样沉淀的能力可通过动物模型体系来评估，该动物模型体系能预测抑制人类疾病中淀粉样沉淀的有效性，例如表达人APP的转基因鼠或其它能观测到A β 沉淀的相关动物模型。同样地，化合物在模型中阻止或降低认知损害的能力可预示其对人的效果。或者，化合物的效能可通过检测化合物在体外抑制淀粉样原纤维形成的能力来评估，例如，用原纤维生成的测定方法如本文描述的包括ThT，CD或EM测定方法来评估。也可以用本文描述的MS测定方法来测定化合物结合淀粉样原纤维的能力。

20 本发明也涉及本文所公开的结构式化合物的前药。前药是能在体内转化为活性形式的化合物（例如，参见R.B.Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chp.8）。前药能用来改变药物的生物分布（例如，使化合物不进入蛋白酶的反应部位）或特定化合物的药代动力学性质。例如，羧酸基团能酯化，例如和甲基或乙基形成酯。当酯化物于患者服用时，酯通过酶解或非酶解、还原、氧化或水解的方式裂解而释放阴离子基团。阴离子基团能被部分酯化（例如，酰氧基甲酯），它裂解后释放出中间化合物，该化合物随后分解产生活性化合物。前药基团可在体内被酯酶或其它
30 的机制代谢成羧酸。

前药的例子和其用途为本领域所熟知（例如，参见 Berge 等. (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm.Sci. 66:1-19)。前药能在化合物的最后分离与纯化步骤期间就地制备，或单独将纯化的游离酸形式的化合物与适当的衍生化试剂反应制备。羧酸能在催化剂的存在下用醇处理转化成酯。

- 5 能裂解的羧酸前药基团的例子包括取代或未取代的、支链或非支链的低级烷基酯（例如，乙酯、丙酯、丁酯、戊酯、环戊酯、己酯、环己酯）、低级烯基酯、二低级烷基氨基低级烷基酯（例如二甲基氨基乙酯），酰氨基低级烷基酯，酰氧基低级烷基酯（例如，新戊酰氧基甲酯），芳基酯（苯酯），芳基低级烷基酯（例如苄酯），取代的（例如具有甲基，卤素或甲氧基取代）芳基，芳基低级烷基酯，酰氨，低级烷基酰氨，二低级烷基酰氨和羟基酰氨。

- 10 应注意到本发明的一些化合物的结构包括产生立体的碳原子。因此应能理解，假如没有其它说明，由这类非对称体（例如所有对映异构体和非对映异构体）衍生的异构体也包括在本发明的范围内。即假如没有其它说明，任何手性碳可为（R）-或（S）-立体异构。用传统的分离技术和立体化学控制合成能获得基本上纯的这类异构体。而且，如果合适，烯烃可包括E-或Z-几何异构体。

- 15 本发明的某些化合物的实施方案可含有碱的官能团如氨基或烷基氨基，这样能与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。这里术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机酸和有机酸的加成盐。这些盐可在制备本发明化合物的最后的分离与纯化步骤期间就地制备，或单独将游离碱形式的本发明纯化合物与适当的有机酸或无机酸反应，然后分离出如此形成的盐。

- 20 有代表性的盐包括氢卤化物（包括氢溴酸盐和盐酸盐）、硫酸盐、硫酸氢盐，磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐（naphthylate）、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐、2-羟基乙基磺酸盐和月桂基磺酸盐等（例如，参见Berge 等.(1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm.Sci. 66: 1-19)。

- 25 在其它情形下，本发明的化合物也可含一个或多个酸官能团，这样能与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。在这些例子中术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机碱和有机碱的加成盐。

这些盐可在制备本发明化合物的最后的分离与纯化步骤期间就地制备，或单独将游离酸形式的纯化合物与适当的碱例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢盐，与氨，或与药学上可接受的有机的伯胺、仲胺或叔胺反应而制备。有代表性的碱金属或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。有代表性的用于形成碱加成盐的有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

那些本领域的专业技术人员将能认识到或明白仅采用常规实验方法，具有许多与本文描述的详细的实施方案和方法等同的方法。这类等同的方法也被包括于后面的权利要求的范围内。这里引用的所有专利、专利申请和参考文献在此全文引作参考。本发明进一步用下面的实施例举例说明，但不能解释为对本发明的限制。

实施例

本发明的脒类化合物的合成已在美国专利5,428,051、4,963,589、5,202,320、5,935,982、5,521,189、5,686,456、5,627,184、5,622,955、5,606,058、5,668,167、5,667,975、6,025,398、6,214,883、5,817,687、5,792,782、5,939,440、6,017,941、5,972,969、6,046,226、6,294,565 (B1)、6,156,779、6,326,395、6,008,247、6,127,554、6,172,104、4,940,723、5,206,236、5,843,980、4,933,347、5,668,166、5,817,686、5,723,495、4,619,942、5,792,782、5,639,755、5,643,935、5,602,172、5,594,138和5,578,631中描述。许多化合物也能从Sigma-Aldrich Co.(Milwaukee,USA)购买到。这些化合物也可以按照现有技术中已知的方法合成。

试验化合物能从商业途径购买到或合成，能用硫代核黄素T荧光检测筛析(“ThT 检测”)。或者，用圆二色谱法(“CD”)、电子显微镜方法(“EM”，)或质谱法(“MS”)也能筛析待测的化合物。MS 检测能给出化合物结合淀粉样蛋白的能力的数据，而ThT、EM和CD检测能给出化合物抑制原纤维生成的数据。

检测原纤维生成的硫代核黄素 T 荧光检测是建立在这样的原理的基础上的：荧光染料，硫代核黄素 T能特异性地结合原纤维，而不能与未聚集的A β 肽结合(LeVine III, H., 1993, *Protein Science* 2:404-410)。结合后，硫代核黄素 T显示出一种易被检测的特征性荧光(Naiki, H. 等. 1996, *Lab. Invest.* 74:374-383)。该染色剂被认为与层叠交叉的 β 片层结构相互作用，这种 β 片层结构是

所有淀粉质的共同结构 (LeVine III, H., 1995, Amyloid: Int. J. Exp.Clin Invest. 2:1.6)。硫代核黄素 T被广泛地用于检测化合物对A β 肽和其它淀粉样蛋白原纤维生成的影响 (Bronfman, P.C.,等, 1995, Neuroscience Lett. 218:201-203)。该检测中, 将待测化合物与含有5 μ M硫代核黄素 T的A β (1-40) (20 μ M) 或IAPP (10 μ M) 溶液在pH为 7.40的0.02M三羟甲基氨基甲烷缓冲液/0.02M乙酸盐/0.15 M NaCl/0.005%叠氮化物中, 于密封的384孔微量培养板中在37 $^{\circ}$ C下保温。用微量培养板荧光读数器于不同时间间隔读取数据 (ex 430nm/em 485 nm)。荧光的增加表示淀粉质出现或淀粉产生的过程中的中间体出现, 如图所示 (一般, 抑制原纤维生成的化合物在检测中产生较弱的荧光, 因为ThT与原纤维结合时荧光增强)。

方案: 使A β 肽 (1-40) 95%的纯度 (American Peptide Company, Inc, Sunnyvale, Cal. USA)在三氟乙酸中解聚, 经0.02 μ M过滤器过滤(Whatman Anotop 25 plus, 0.02 μ m Catalogue no. 6809 4102), 在六氟异丙醇 (HFIP) 中溶解。将600 μ m的A β (1-40) 或IAPP的六氟异丙醇 (HFIP) 溶液贮存在-80 $^{\circ}$ C下。检测混合物: 将两种溶液加入384 孔微量培养板中结合而制得混合物 (Corning Costar cat. 3705)。

i) 溶液A 由待测化合物溶解在pH 为7.40的0.02M三羟甲基氨基甲烷缓冲液/0.02M乙酸盐/0.15 M NaCl/0.01%叠氮化物的溶液中形成, 或由缓冲液单独构成 (对照组),

ii) 溶液B 由A β (1-40) (40 μ M) 或IAPP (20 μ M)、硫代核黄素 T 10 mM溶解在pH 7.40的0.02M三羟甲基氨基甲烷缓冲液/0.02M乙酸盐/0.15 M NaCl的溶液中形成。该溶液通过这样的过程制备: 在氮气中干燥A β 肽, 然后将其在0.04M三羟甲基氨基甲烷碱缓冲液中超声15分钟再混悬。加入等体积的含有0.3M的NaCl的0.04M 的乙酸, 并将溶液调整到7.40 \pm 0.02。将少量的20mM的硫代核黄素 T加入该溶液中以使硫代核黄素 T的最终浓度为5 μ M。

iii)将40 μ L的溶液A加入微量培养板, 接着加入40 μ L的溶液B, 最终得到20 μ M A β (1-40) 或10 μ M IAPP, 5 μ M硫代核黄素 T和给定浓度的待测化合物在pH 7.40的0.02M三羟甲基氨基甲烷缓冲液/0.02M乙酸盐/0.15 M NaCl/0.005%叠氮化物中的溶液。

将培养板密封, 装入微量培养板荧光读取器。荧光测定数据分析: 使用

HTS-7000 Bio Assay Reader, Perkin Elmer, 进行大约1天的动力学分析。每隔15分钟读取一次数据, 每次读取前振摇1分钟。使用的带通过滤器: 激发光为 430nm, 发射光为485nm。

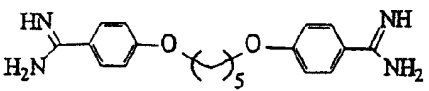
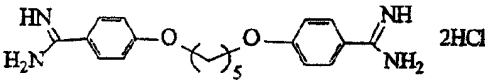
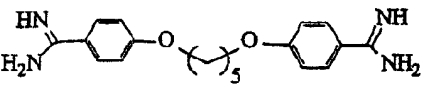
类似地, 在电子显微镜分析 (“EM”) 方法中, 每份样品在测定前经超声波处理1分钟以使大块断裂。样品 (5 μ L的等分试样) 置于刚裂开的云母片上并在空气中干燥。云母放入Balzers 的高真空中, Freeze-Etch Unit (model 301), 用铂遮蔽 (30° 角), 以碳膜覆盖。通过浮选移去云母上的仿制品 (replica) 然后转入300目的铜筛中。样品用Joel 2000FX的透射电子显微镜检测。

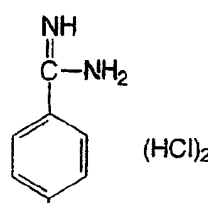
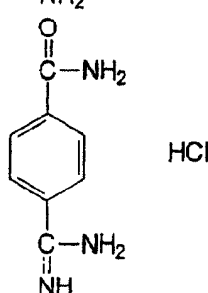
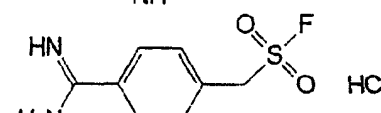
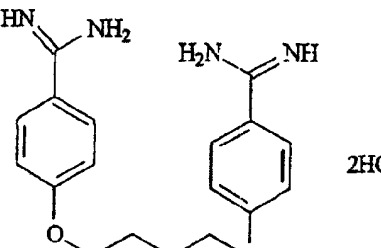
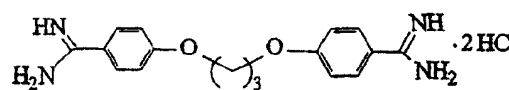
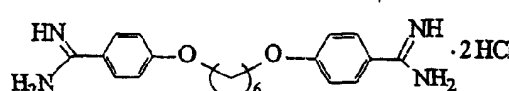
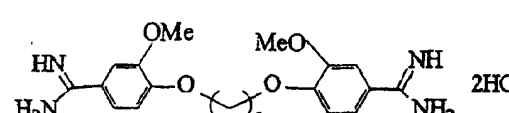
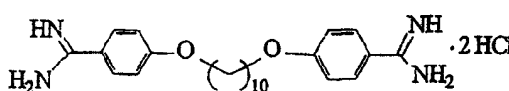
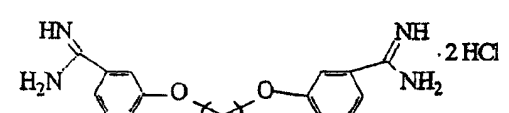
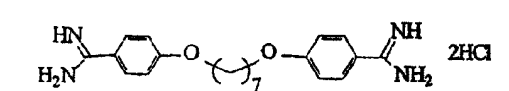
圆二色谱检测 (“CD”) 中, 将样品转入0.1cm 光程长度的石英比色杯中, 用Jasco J-715分光偏振计进行CD扫描。在37°C下, 190nm和240nm的范围内, 分辨率为0.1nm, 带宽为1nm下读数。

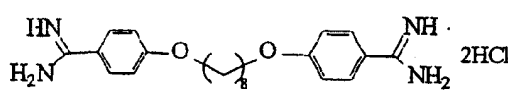
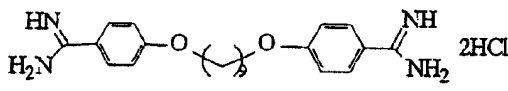
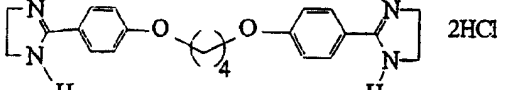
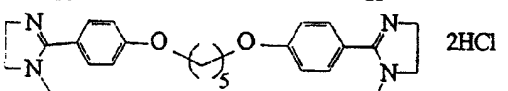
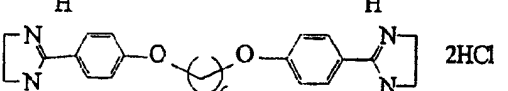
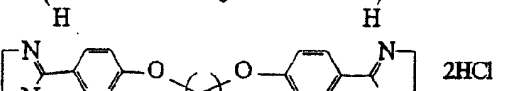
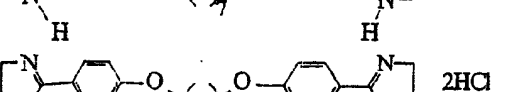
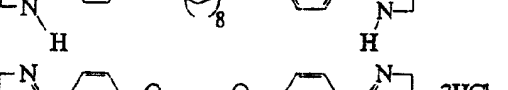

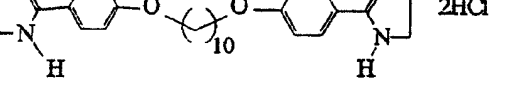
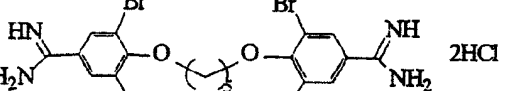
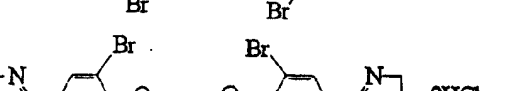
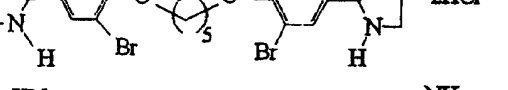
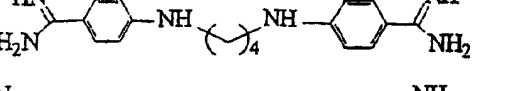
在质谱分析 (“MS”) 中, 样品制备成含20%的乙醇、200 μ M的待测化合物和20 μ M溶解的A β 40的水溶液。每份样品的pH值通过加入0.1%的含水氢氧化钠调整到7.4 (\pm 0.2)。将溶液用Waters ZQ 4000的质谱仪通过电子喷雾电离进行质谱分析。样品在制备后2小时内, 以25 μ L/分钟流速直接注入。在所有的分析中, 离子源的温度保持在70°C, 电弧锥部的电压为20V。数据用Masslynx 3.5软件处理。MS检测给出化合物结合A β 的能力的数据, 而ThT、EM和CD检测能给出其抑制原纤维生成的数据。

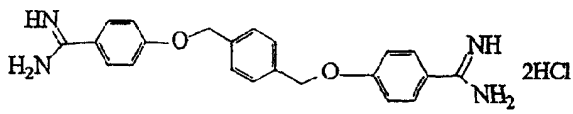
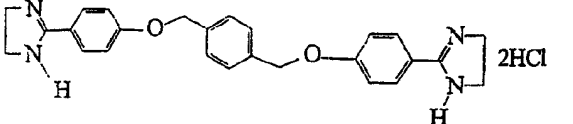
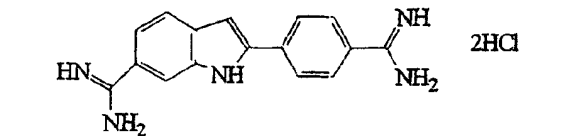
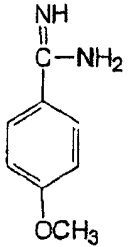
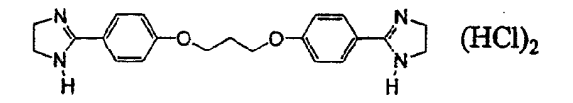
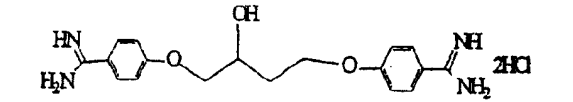
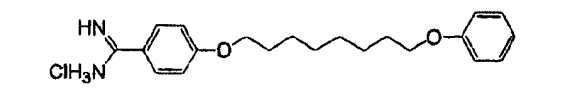
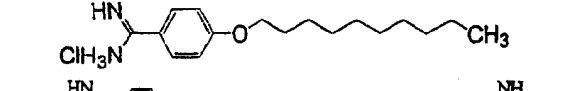
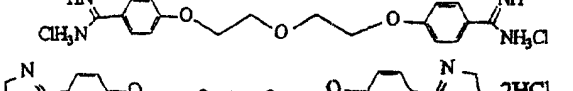
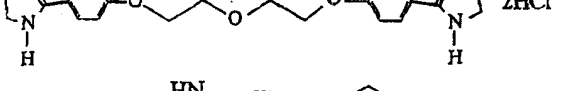
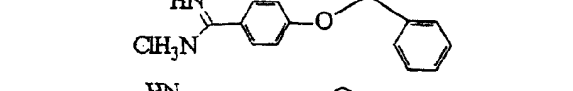
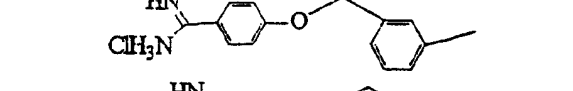
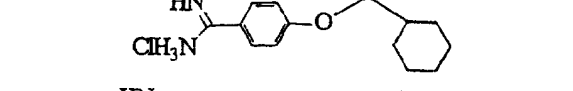
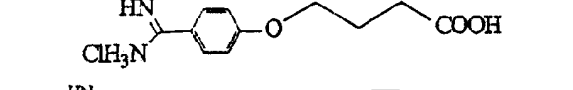
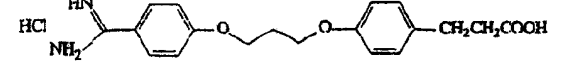
本发明选择的一些化合物列于下面的表2中。虽然只描述了一些特定的盐 (如盐酸盐), 但其游离碱和其它药学上可接受的盐也在本发明的范围内。

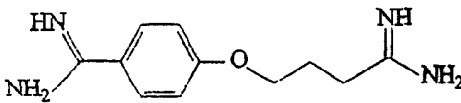
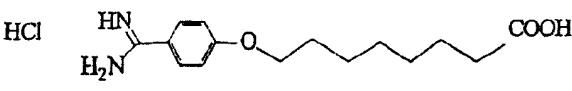
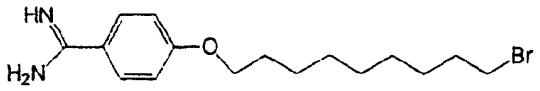
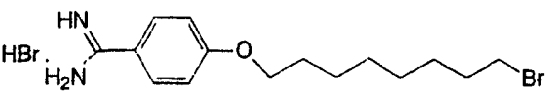
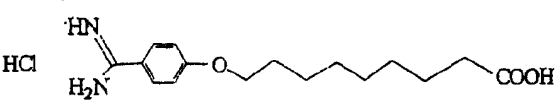
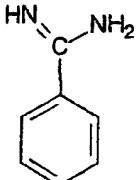
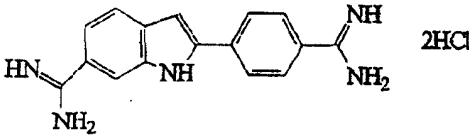
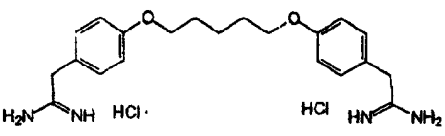
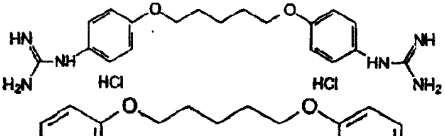
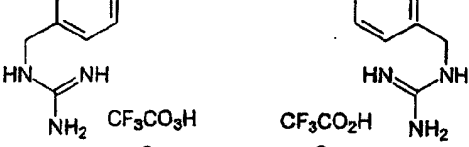
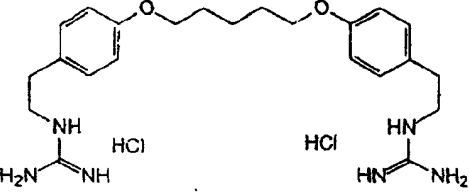
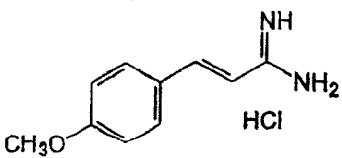
表2 本发明的一些化合物的结构和在可溶性的A β 检测中的活性

结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	1	+			+
	1	+	+	+	+
	1	+		+	+

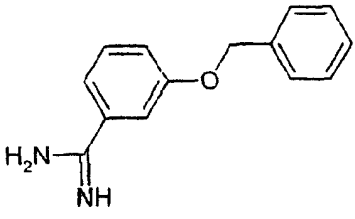
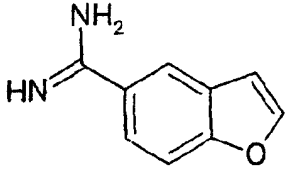
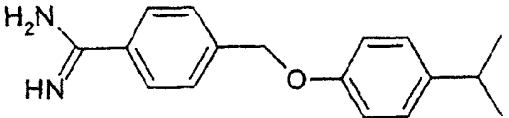
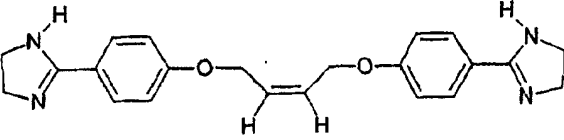
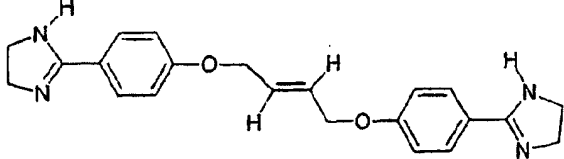
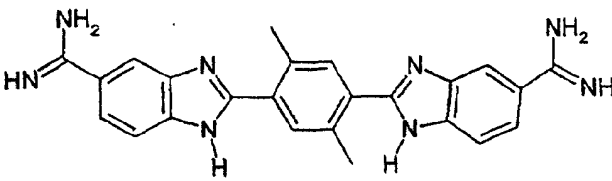
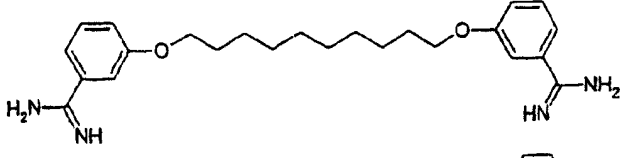
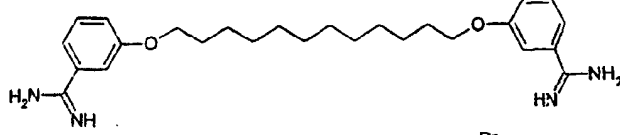
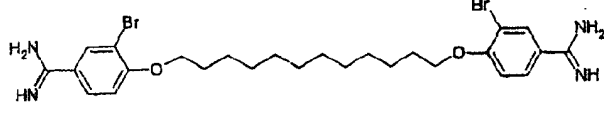
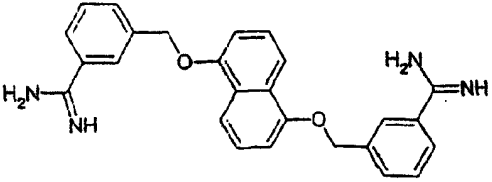
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
 (HCl) ₂	2				
 HCl	3				
 HCl	4				
 2HCl	5	+			+
 2HCl	6	+	+	-	+
 2HCl	7	+	+	+	+
 2HCl	8	+	+	-	+
 2HCl	9	+	+	-	+
 2HCl	10	+		-	-
 2HCl	11	+	+	+	+

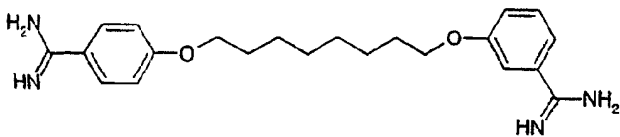
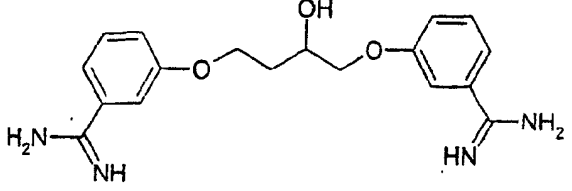
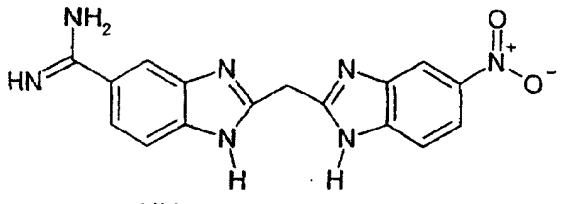
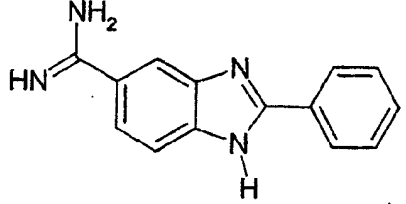
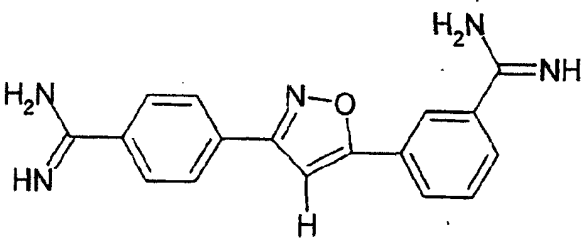
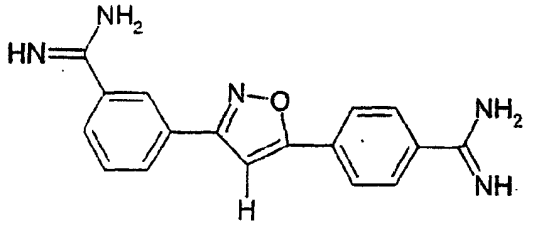
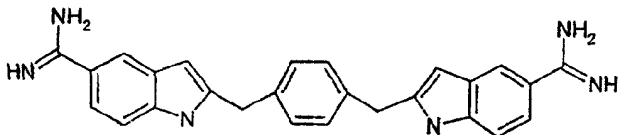
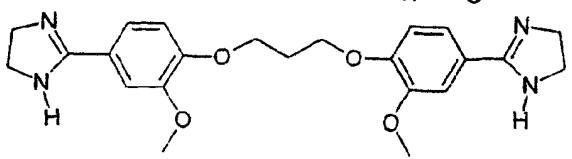
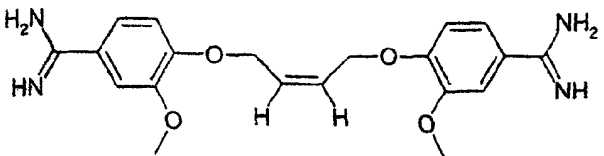
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	12	+	+	+	+
	13	+	+	+	+
	14	+	+	-	-
	15	+	+	-	-
	16	+	+	-	+
	17	+	+	-	+
	18	+	+	-	+
	19	+	+	-	+
	20	nd	-	-	+
	21	pr	-	-	nd
	22	pr	-	-	nd
	23	+	-	-	+
	24	+	+	+	+
	25	+	+	+	nd

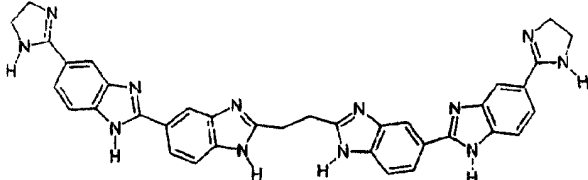
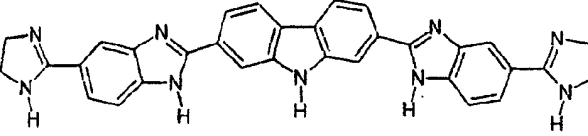
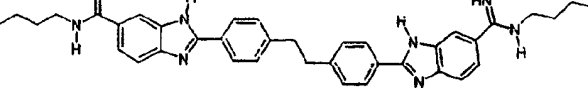
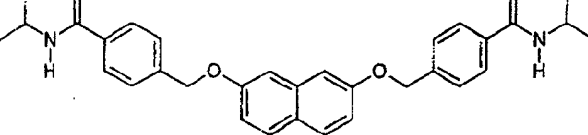
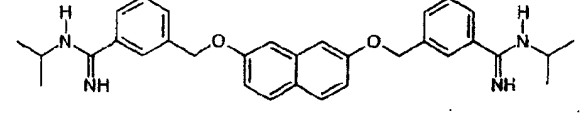
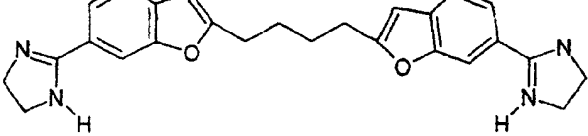
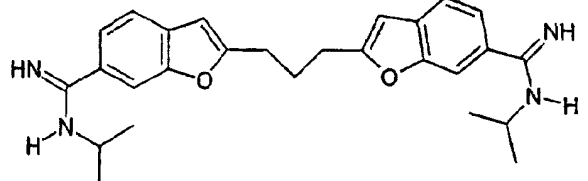
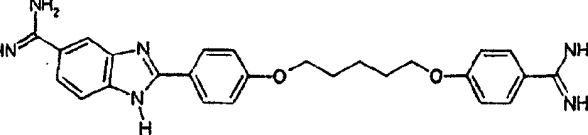
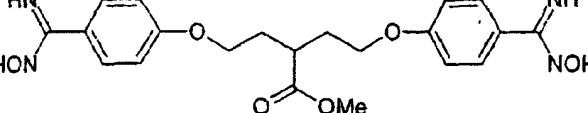
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	26	+	-	-	nd
	27	pr	-	-	nd
	28	+	+	+	-
	29	-	-	-	-
	30	-	-	-	-
	31	+	-	-	+
	32	-	-	-	+
	33	-	-	-	+
	34	+	-	-	+
	35	+	-	-	+
	36	+	-	-	+
	37	+	-	-	+
	38	+	-	-	+
	39	+	-	-	+
	40	-	-	-	-

结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
 $2 \text{NH}_4\text{Cl}$	41	+			+
 HCl	42				+
 H2N	43				+
 HBr	44				+
 HCl	45				+
 HCl	46	-	-	-	nd
 2HCl	47				-
 HCl	48				+
 HCl	49				+
 CF3CO2H	50				
 HCl	51				
 HCl	52				

结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	53				
	54				
	55				
	56				
	57				+
	58				+
	59				+
	60		+	-	+

结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	68				-
	69				-
	70		+	+	+
	71				+
	72				+
	73				+
	74		-	+	+
	75		-	+	+
	76		-	+	+
	77				+

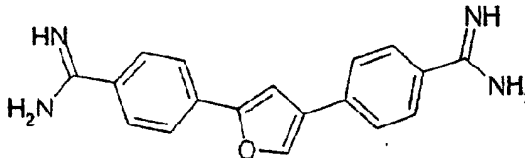
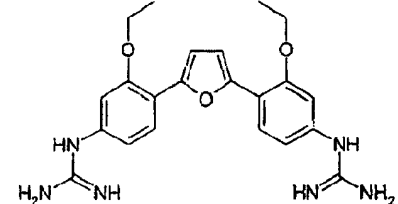
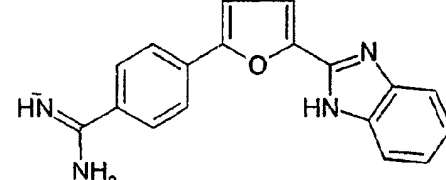
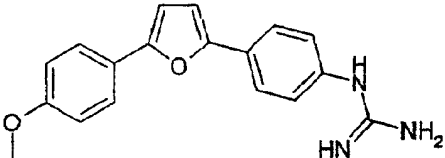
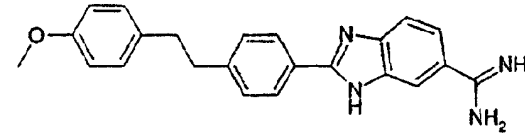
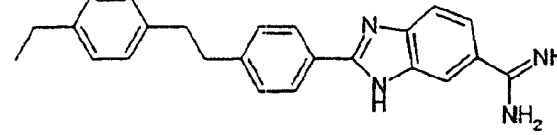
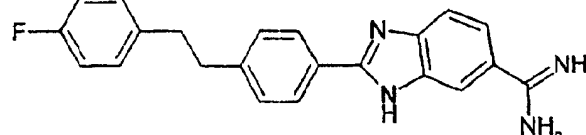
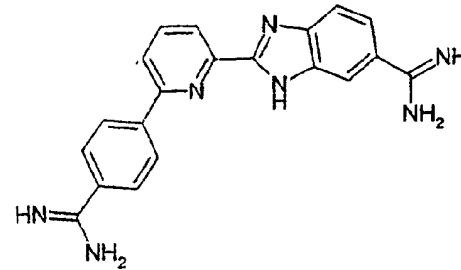
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	78		-	+	+
	79				+
	80				+
	81				+
	82				-
	83			+	+
	84				+
	85				-
	86				+

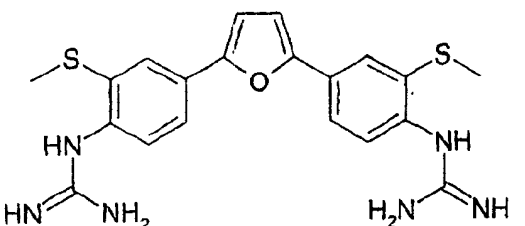
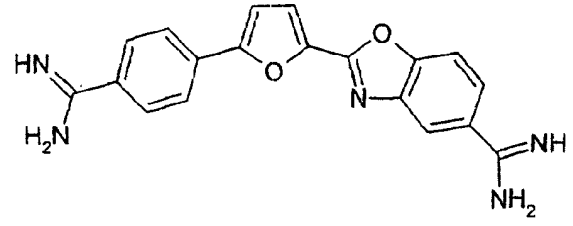
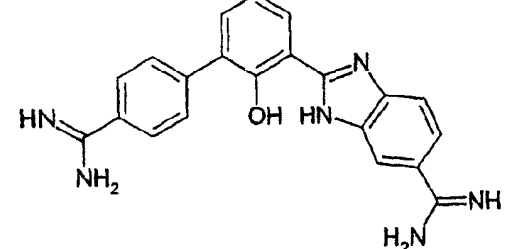
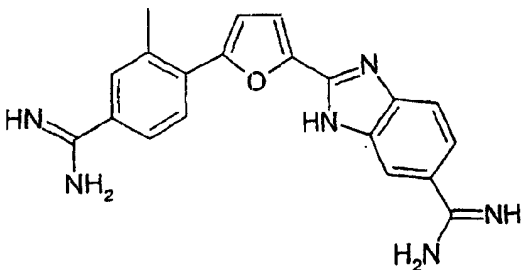
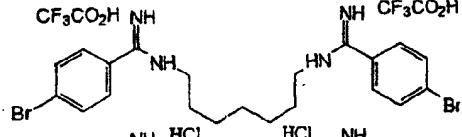
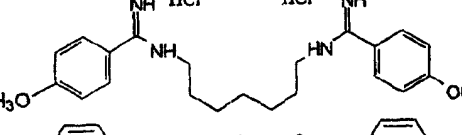
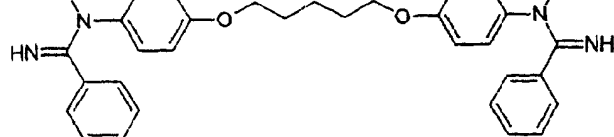
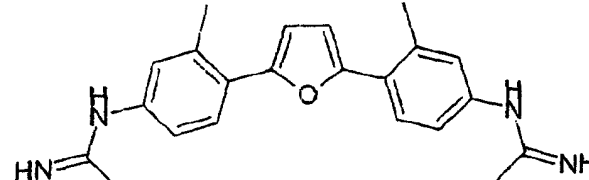
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	87				+
	88				+
	89				+
	90				+
	91				+
	92		+	+	+
	93				-
	94				+
	95				+

结构	编号	TbT 检测	CD	EM	MS 检测
<p>HCl HCl HCl H₂O H₂O</p>	96				+
	97				+
	98				+
	99				+
	100				+
	101				+
	102				+
	103		-	+	+

结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	104				+
	105				+
	106				+
	107				-
	108				+
	109				+
	110				+

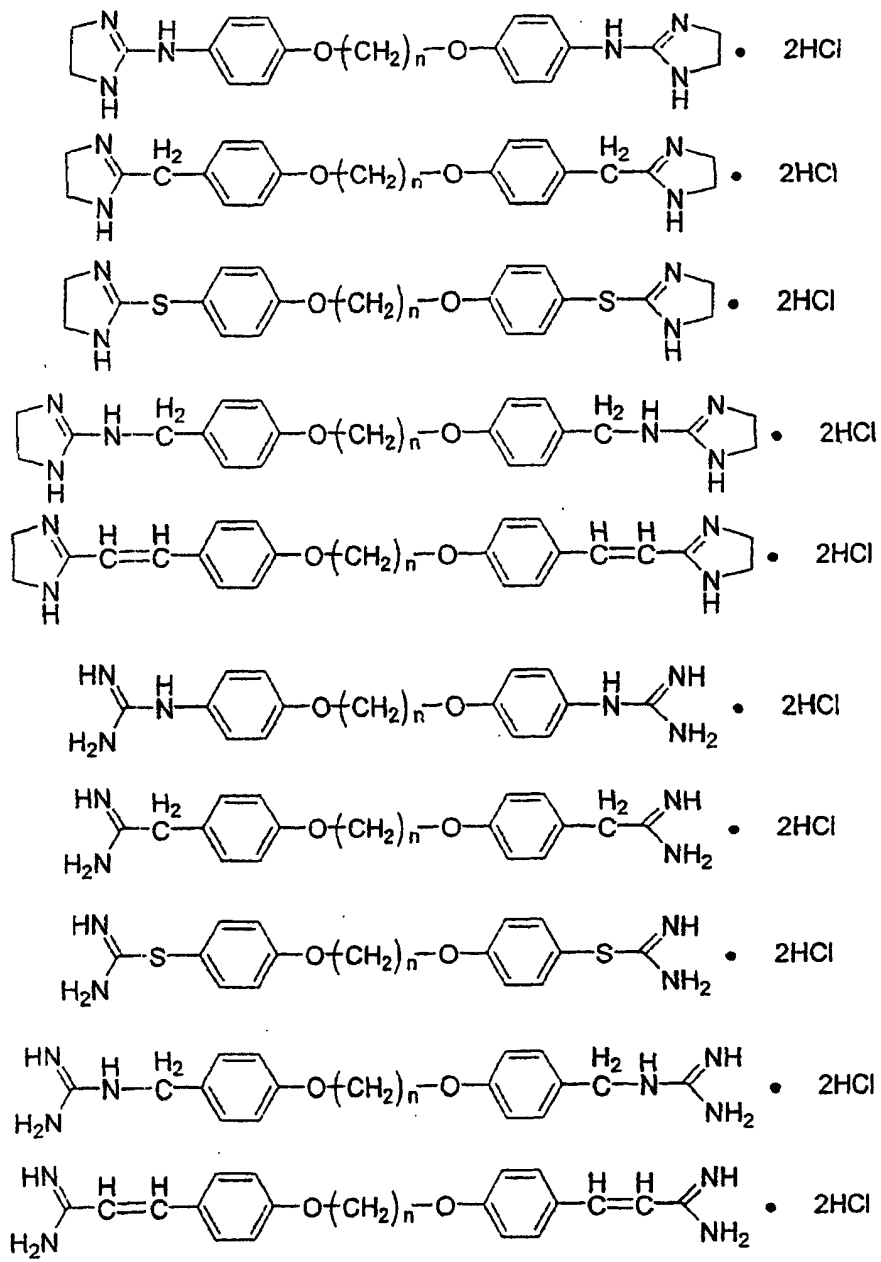
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	111				+
	112		-	+	+
	113				+
	114		-	+	+
	115		-	+	+
	116		-	+	+
	117		-	+	+
	118				-
	119				+

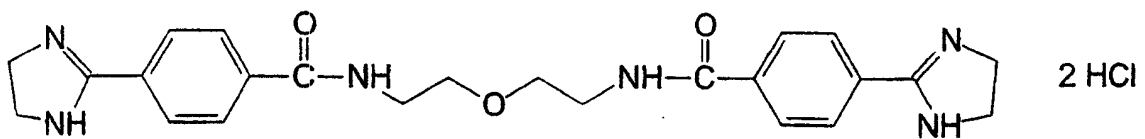
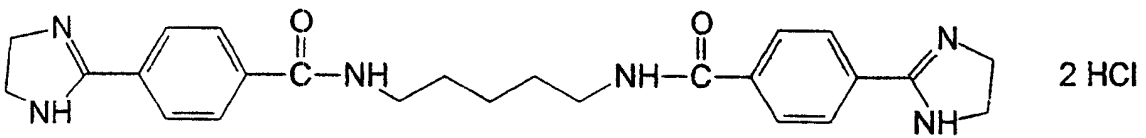
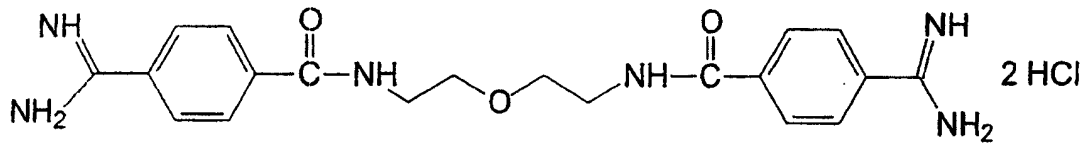
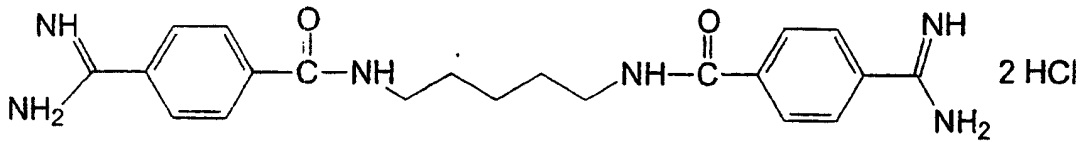
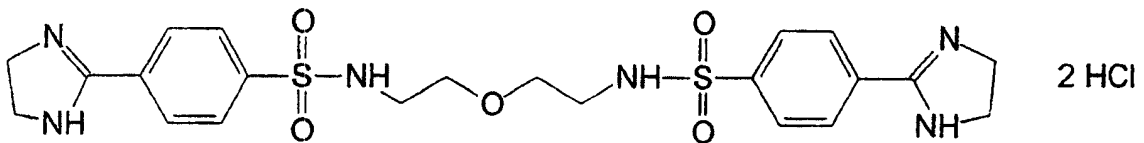
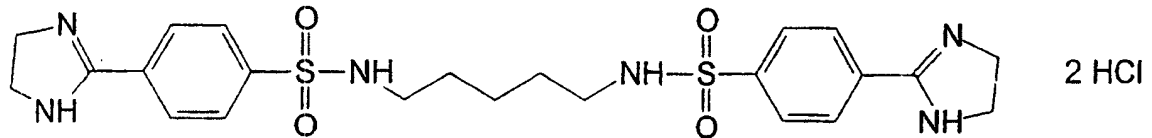
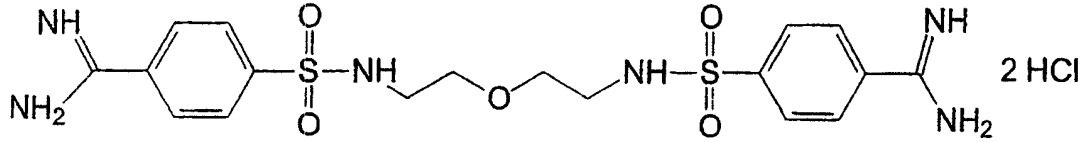
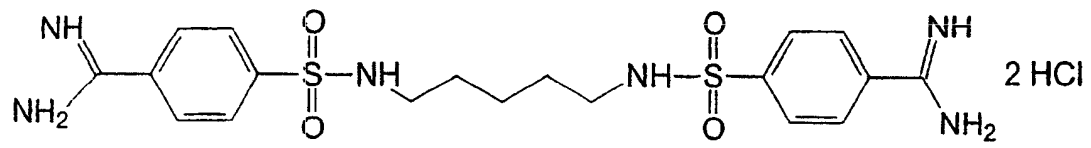
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	120	-	-	+	+
	121	-	-	+	+
	122	+	+	+	+
	123	-	-	+	+
	124	-	-	+	+
	125	-	-	+	+
	126	-	-	-	+
	127	-	-	-	+

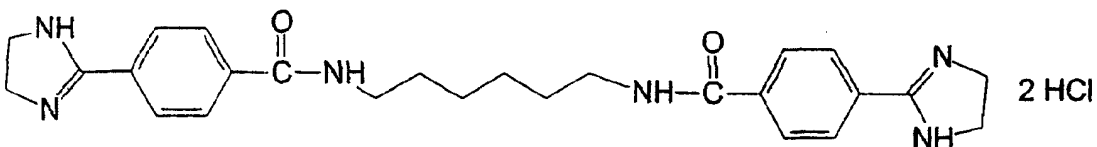
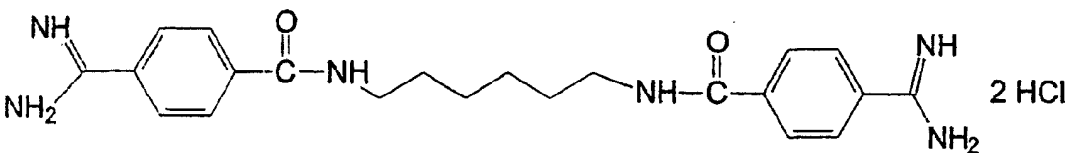
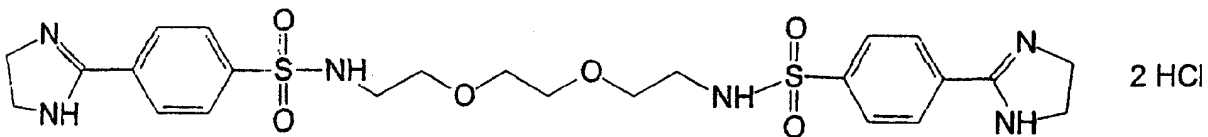
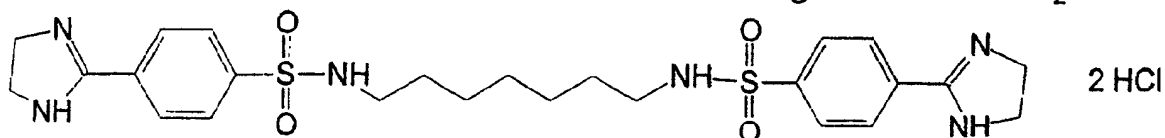
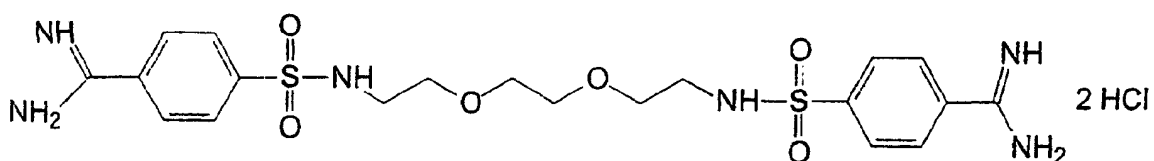
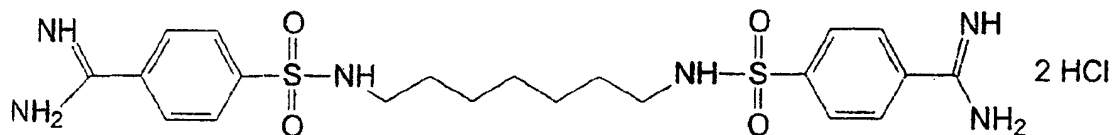
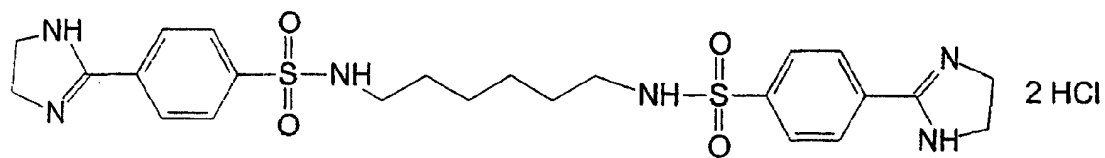
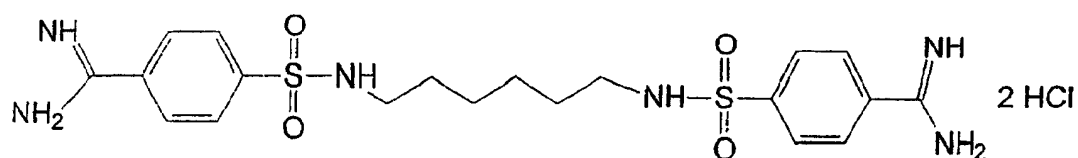
结构	编号	ThT 检测	CD	EM	MS 检测
	128		+	+	+
	129				+
	130				+
	131				+
	132				
	133				
	134		+	-	+
	135				+

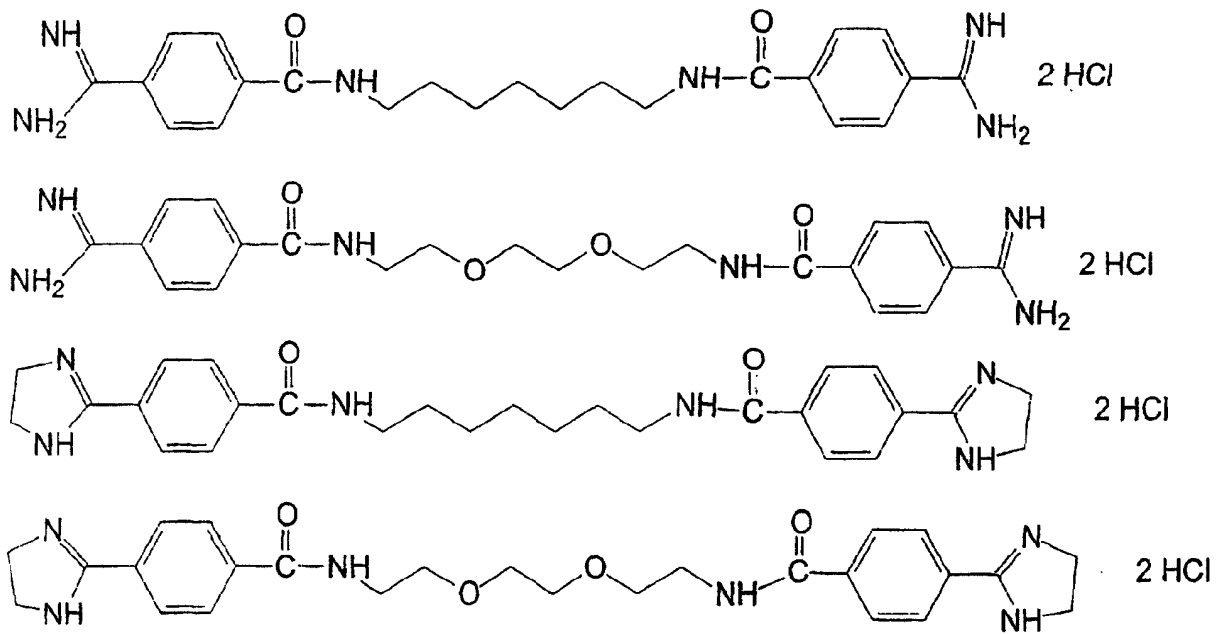
结构	编号	TbT 检测	CD	EM	MS 检测
	136				+
	137				
	138				
	139				
	140				
	141				
	142				
	143				
	144				

在所示每项测定中，“+”=有活性；“-”=无活性；“pr”=增强；“nd”或空白=未测定。

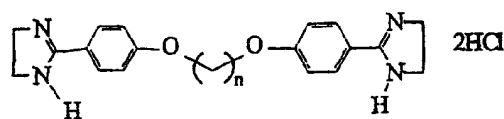
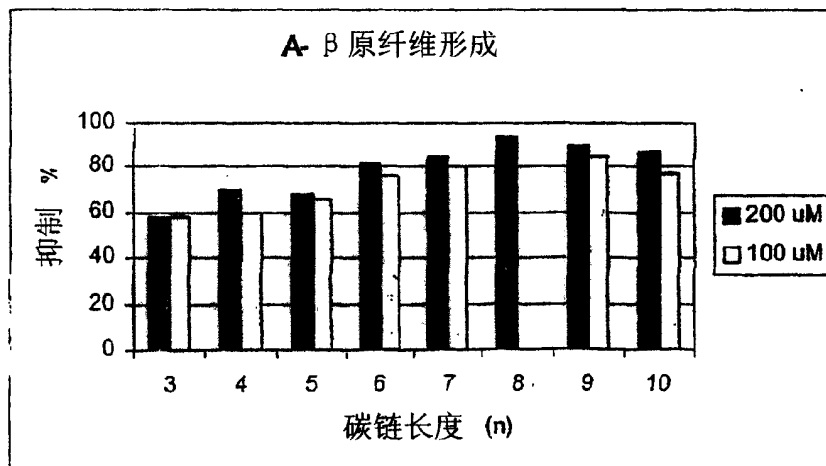
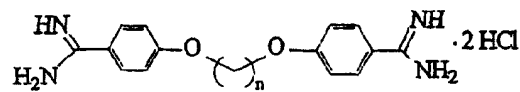


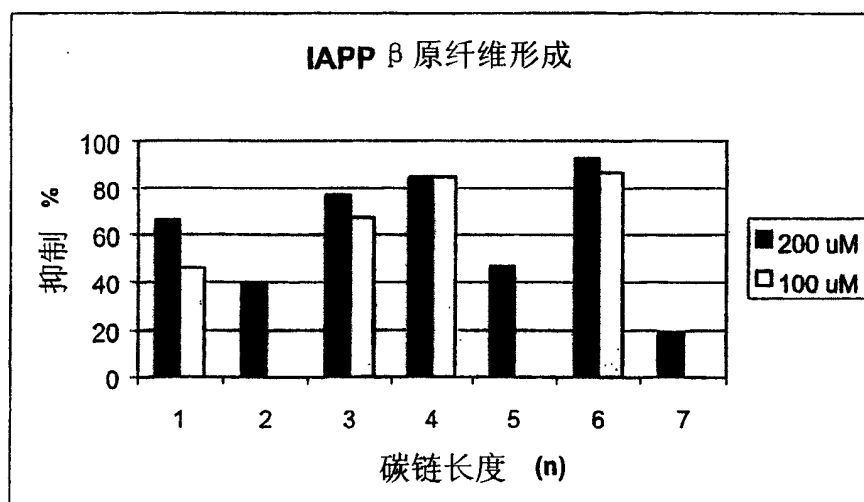






下图是ThT检测的结果。



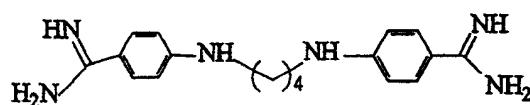


本申请还涉及一些新的化合物及其合成。相应地，下述的实施例将阐述如何制备这些化合物中的部分。

5 概况：

化合物购自Aldrich。在硅胶60F₂₅₄背涂塑料板上进行分析薄层色谱 (TLC)。除非另有说明，溶剂采用化学试剂级别的。¹H (500MHz) 和¹³C (125MHz) 用Varian Inova 500记录。化学位移采用 δ 范围内的兆比率 (ppm) 记录。红外色谱 (IR) 采用Perkin-Elmer Spectra One 分光计检测 (纯净化合物用NaCl压片)。

10 1,4-双(4-脒基苯氨基)丁烷

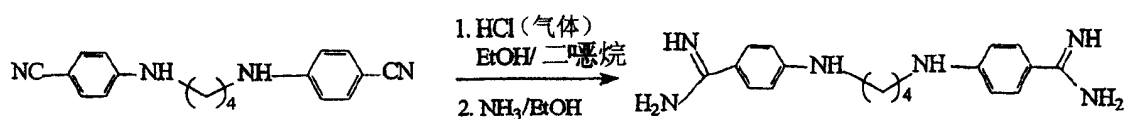


步骤1: 1,4-双(4-氰基苯氨基)丁烷



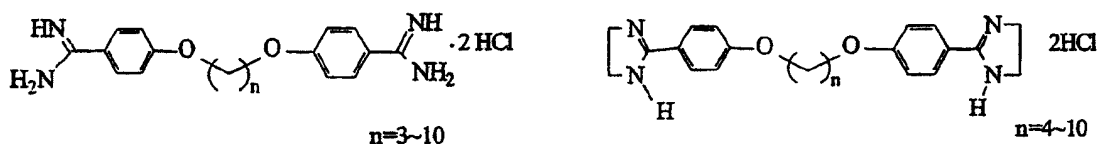
15 将4-氟苯基腈 (3g, 0.025mol)、1,4-二氨基丁烷 (0.6g, 0.006 mol)、三乙基胺 (5ml) 和DMSO(16ml) 的混合物在150℃搅拌加热3小时。然后将混合物倾入冰水中 (250ml)，过滤收集沉淀。粗产物 (0.58g) 用DMSO/H₂O (6:1) 重结晶，得到浅黄色固体产物0.48 g，产率27.6%。

步骤2: 1,4-双(4-脒基苯氨基)丁烷



将1,4-双(4-氰基苯氨基)丁烷(0.44g, 1.52 mmol)的乙醇溶液(30ml)和二噁烷(10 ml)的混合物冷却到0℃, 并通入HCL气体使其饱和。在室温下搅拌所产生的混合物直到IR表明大约2200cm⁻¹的腈基吸收峰消失。加入二乙醚(100 ml), 收集沉淀并用二乙醚洗涤。将获得的固体置于一个50ml的圆底烧瓶中, 用注射器慢慢加入乙醇胺(2M, 30 ml), 将产生的混合物回流3小时, 然后冷却到室温。再加入二乙醚(100ml)诱导沉淀, 收集沉淀物, 乙醚洗涤, 用水重结晶, 得到0.50g产物, 收率99%。

线性二苄脒和二咪唑啉化合物



10

步骤1: α, ω -双(4-氰基苯氧基)烷烃

将钠(1.2g, 0.05mol)切成小块, 慢慢加入到搅拌着的无水乙醇(40 ml)中。钠块完全溶解后, 加入4-氰基苯酚(6g, 0.05mol), 再逐滴加入1,4-二溴丁烷(5.4g, 0.025mol)。得到的混合物搅拌回流1-2天, 然后冷却到室温。真空过滤, 收集反应形成的白色固体, 水洗涤, 真空干燥。所得产物1, 4-双(4-氰基苯氧基)丁烷(7.18g, 98%收率)不需纯化, 直接可用于下一步骤中。 $n=3, 5, 6, 7, 8, 9$ 和10的类似化合物也依此法制备, 产率70-95%。所得化合物的¹H 和¹³C NMR与它们的结构相符合。

15

步骤2: 二苄脒和二咪唑啉化合物

将 α, ω -双(4-氰基苯氧基)烷烃(3.42mmol)、二噁烷(15ml)和乙醇(40ml)的混合物冷却到0℃, 混合物中通入干燥的HCL气体直到饱和。在室温下搅拌混合物直到在2200cm⁻¹处IR腈基吸收峰消失。

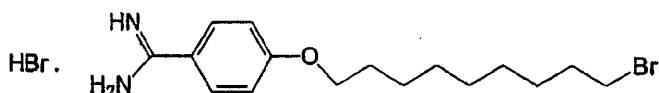
20

然后加入二乙醚(100ml), 析出白色沉淀, 真空过滤收集沉淀, 并用二乙醚洗涤, 接着放入50 ml的圆底烧瓶中, 用注射器慢慢加入乙醇胺溶液(2M, 30ml; 在二苄脒的制备中)或乙二胺的甲醇溶液(1.5M, 30ml; 在二咪唑啉化合物的制备中), 得到的混合物搅拌回流3h。混合物冷却到室温后, 再加入二乙醚

25

(100ml)。收集析出的白色沉淀，用二乙醚洗涤。再用HCL (2N) 重结晶固体得到预期产品。制得 $n=3-10$ 的二苄脒化合物，产率为60-85%，制得 $n=4-10$ 的二咪唑啉化合物，产率为50-92%。

1-(4-脒基)苯氧基-8-溴辛烷，氢溴酸盐



5

步骤1: 1-(4-氰基)苯氧基-8-溴辛烷

将4-氰基苯酚 (2.38g, 20mmol)、 K_2CO_3 (无水, 25mmol)和DMF (50ml)置于100ml的圆底烧瓶中，混合物在室温搅拌30分钟。当混合物变为混浊时，用注射器滴入8-溴辛烷 (20mmol)，然后混合物回流 5h,冷却至室温，再倾入冰水中 (200ml)。真空过滤，收集形成的白色沉淀,并通过快速硅胶柱色谱纯化得到纯品 (4.1g, 收率88.7%) (洗脱液: 含20-40%乙酸乙酯的己烷溶液)

10

步骤2: 8-(4-脒基苯氧基)辛醇

通过氯化氢饱和的乙醇溶液和乙醇胺溶液处理，按照上述方法类似地制备相应的脒化合物。

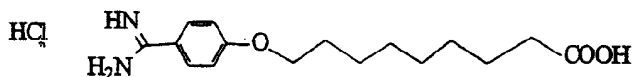
15

步骤3: 1-(4-脒基苯氧基)-8-溴代辛烷，氢溴酸盐

将 8-(4-脒基苯氧基)辛醇 (2.14g, 6.8mmol) 和二氯甲烷 (30ml) 置于50ml圆底烧瓶中。混合物冷却到0℃，用注射器慢慢滴加 PBr_3 (3.4mmol, 0.5 eq.)。接着将混合物室温搅拌过夜。开始加入的白色固体逐渐溶解变成不溶于二氯甲烷的黄色油状。反应完成后，加入水淬灭反应，减压蒸去二氯甲烷，得到白色固体粗产物。接着通过快速硅胶柱色谱 (洗脱液: $CHCl_3/MeOH/AcOH$ 94/5/1)，并用HBr/ CH_3CN (2N)重结晶，得到纯产品 (白色固体, 780mg, 收率31%)

20

9-(4-脒基苯氧基)壬酸，盐酸盐



25

步骤1: 9-(4-氰基苯氧基)壬醇

100ml圆底烧瓶中，将4-氰基苯酚 (2.38g, 20mmol)、 K_2CO_3 (无水, 25mmol)混合于DMF (50ml) 中，混合物室温搅拌30分钟。当混合物变为混浊，用注射

器滴入9-溴壬醇 (20mmol), 然后混合物回流 5h, 冷却到室温, 再倾入冰水 (200ml)。真空过滤, 收集形成的白色沉淀, 通过快速硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 含20-40%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到白色固体纯产品 (4.8g, 收率98%)。

步骤2: 9-(4-氰基苯氧基)壬酸

5 向9-(4-氰基苯氧基)壬醇 (2.5g, 10.2mmol) 的DMF (50ml) 溶液中加入PDC (19g, 61mmol, 6 eq.)。混合物在50℃搅拌过夜, 然后冷却至室温, 再倾入冰水 (150ml) 中, 用乙酸乙酯 (4×50ml) 萃取混合物, 用盐水洗涤、硫酸钠干燥合并的有机层, 采用快速硅胶柱色谱 (洗脱液: 25-50%乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到白色固体产品, 1.65g, 收率62%。

10 步骤3: 9-(4-氰基苯氧基)壬酸乙酯

在一100 ml圆底烧瓶中, 向无水乙醇 (50ml) 中加入亚硫酸氯 (0.88ml, 12mmol), 混合物搅拌10min, 然后一次性加入9-(4-氰基苯氧基)壬酸 (1.65g, 6.02mmol)。通过TLC监测反应进程, 反应结束后, 减压除去乙醇, 加入乙醚 (100 ml) 和饱和的碳酸氢钠溶液 (100ml), 分离溶剂后, 并用硫酸

15 钠干燥。蒸除溶剂后, 得到白色固体产品 (1.6g, 收率87.7%)

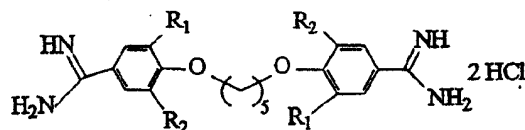
步骤4: 9-(4-脒基苯氧基)壬酸, 盐酸盐

在密闭的100ml圆底烧瓶中, 将9-(4-氰基苯氧基)壬酸乙酯 (1.6g, 5.28mmol) 溶于乙醇和二噁烷的混合溶液中(50/10ml)。在0℃用HCL (g) 饱和该混合物, 室温下搅拌直到显示出在2200cm⁻¹处的IR腈基吸收峰消失。再减压蒸

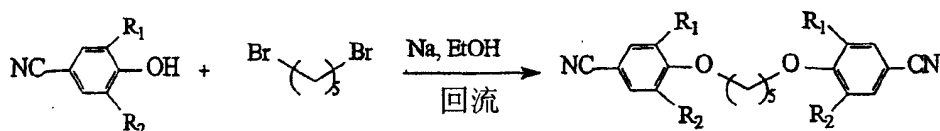
20 去乙醇和二噁烷, 然后加入醚 (100ml) 诱导沉淀。收集沉淀并立即置于干燥的100ml的烧瓶中, 用注射器加入乙醇胺 (2M, 40ml), 混合物回流3h, 随后除去溶剂, 加入乙醚诱导沉淀。收集形成的固体, 采用HCL (2N) 重结晶。最终得到无色针状结晶, 0.56g, 收率32.3%。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.96 (s, 1H),

9.16 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.06 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 174.46, 164.71, 163.08, 130.15, 119.23, 114.74, 68.08, 33.66, 28.66, 28.57, 28.47, 28.40, 25.34, 24.46.

一些取代的戊脒:



步骤1: 1,5-双(4-氰基-2-甲氧基苯氧基)戊烷



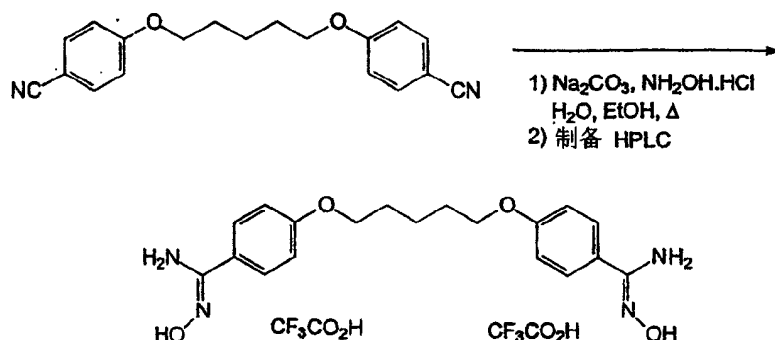
- 5 将钠 (0.3g, 0.014mol) 切成小块, 慢慢地加入到搅拌着的无水乙醇溶液中 (30ml), 钠完全溶解后, 加入4-羟基-3-甲氧基-苄腈 (2g, 0.013mol), 然后滴加1,5-二溴戊烷 (0.9ml, 0.007mol)。得到的混合物搅拌回流2天, 然后冷却到室温, 收集混合物中的淡棕色沉淀, 用水洗涤, 真空干燥。所得产物 (1.45g, 收率73%) 不需纯化, 直接用于下一步。所得化合物的¹H 和¹³C NMR与它们的结构相符合。

步骤2: 相应的戊脒

- 15 将1,5-双(4-氰基苯氧基)戊烷的取代物 (在此实施例中, R₁=甲氧基并且R₂=氢) (1.8g, 4.91mmol)、二噁烷 (15ml) 和乙醇 (50ml) 的混合物冷却到0℃。混合物中通入干燥的HCl气体直到饱和, 在室温下搅拌混合物直到在2200cm⁻¹处的IR腈基吸收峰消失。然后加入乙醚 (100ml), 析出白色的沉淀, 真空过滤, 收集沉淀, 并用乙醚洗涤。

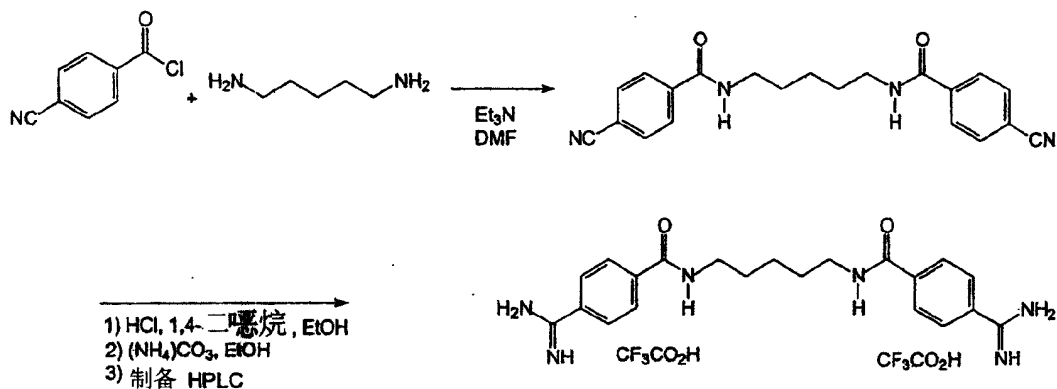
- 20 接着将所得的白色固体放入50 ml圆底烧瓶中, 用注射器慢慢加入乙醇胺溶液 (2M, 30ml)。得到的混合物搅拌回流3h, 混合物冷却到室温后, 再加入乙醚 (100ml), 形成白色沉淀, 收集沉淀并用乙醚洗涤。再用HCL (2N) 重结晶固体得到预期产品 (0.92g, 收率40%)。依照此法, R₁=溴并且R₂=溴的相应化合物也可以合成, 产率为53%。

化合物#139



1,5-双(4-氰基苯氧基)戊烷(153mg, 0.5mmol)、碳酸钠溶液(180mg, 1.7mmol)和盐酸羟胺(278mg, 4mmol)混合物的80%乙醇溶液(10ml)加热回流2小时。混合物冷却到室温, 形成固体沉淀过滤除去沉淀减压浓缩滤液至干, 通过制备性 RP-HPLC(Vydac, C18, 215nm, 50ml/min, 含有 0.1% TFA 的 0%-90% MeCN 的水溶液)纯化粗产品并且冷冻干燥, 得到白色固体, 127.2mg, 42%。依照此法可制备庚烷和壬烷的类似物。

化合物#55



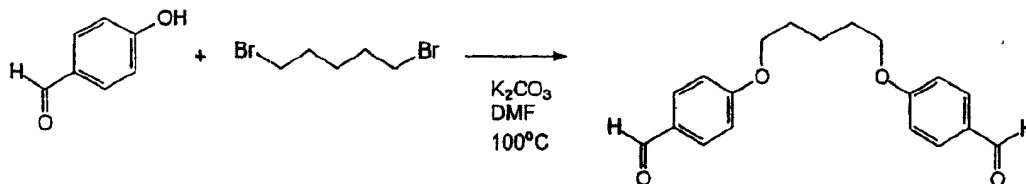
步骤1: 往1,5-二氨基戊烷(0.35ml, 3mmol)和三乙胺(0.98ml, 7mmol)的DMF(10ml)冷溶液中加入4-氰基苯甲酰氯(1g, 6mmol), 将此混合物在室温下搅拌过夜, 水稀释。过滤收集浅褐色固体沉淀并真空干燥得到相应的酰胺, 1g, 92%。

步骤2: 将1,5-双-(4-氰基苯甲酰氨基)戊烷(465mg, 1.3mmol)悬浮于无水乙醇(25ml)和1,4-二噁烷(20ml)的混合液中, 冷却到 0°C , 用干燥的HCl气体饱和, 所得混合物在室温下搅拌60小时, 减压蒸去溶剂, 获得呈褐色的固体。

将此固体和碳酸铵 (2.5g, 25mmol) 的乙醇溶液 (25ml) 混合物在室温搅拌过夜, 加入少量活性炭, 将混合物经Celite过滤, 减压蒸去溶剂, 通过制备性RP-HPLC(Vydac,C18,215nm,50ml/min,含有0.1%TFA的0%-90%MeCN的水溶液)纯化粗产品并冷冻干燥, 得到呈白色固体的标题化合物, 410mg, 51%。按照同

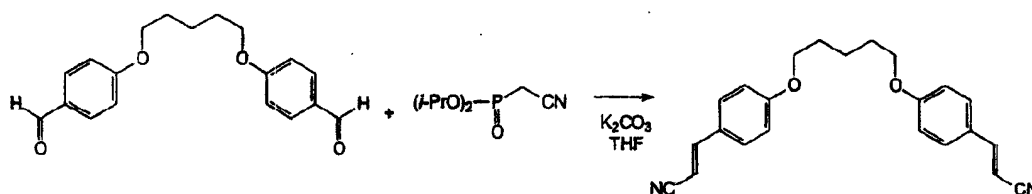
5 样的方法可制备庚烷和壬烷的类似物。

化合物#54



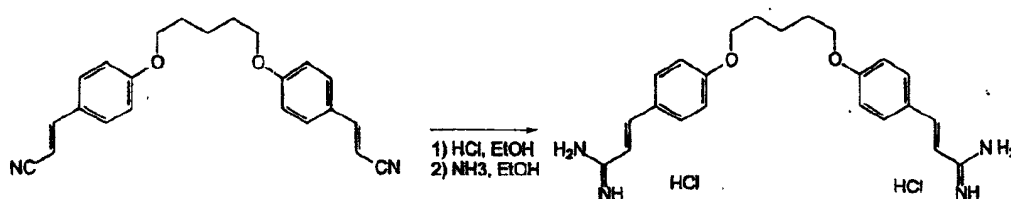
步骤1: 4-羟基苯甲醛 (2.7g, 22mmol)、1,5-二溴戊烷 (1.35ml, 10mmol)

10 和碳酸钾 (5.2g) 的干DMF (25ml) 混合物, 在 $100^\circ C$ 的油浴中加热5小时, 冷却混合物到室温, 然后加入水 (100ml), 过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 真空干燥, 获得想要的二醛, 呈棕色固体, 2.8g, 89%。



步骤2: 将二异丙基 (氰基甲基) 磷酸酯 (0.86ml, 4.2mmol) 加入到氢化

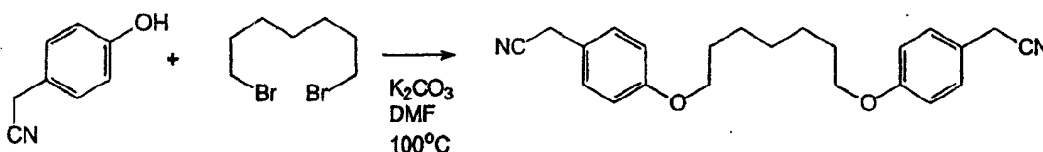
15 钠(4.4mmol)的THF($0^\circ C$)悬浮液中, 混合物室温搅拌1小时, 加入二醛(2mmol)的THF溶液, 室温下搅拌混合物2小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 接着依次用水、饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 最后用乙酸乙酯和己烷 (1-10,10ml) 的混合物洗涤固体粗品, 真空干燥, 得到二腈0.51g, 收率71%。



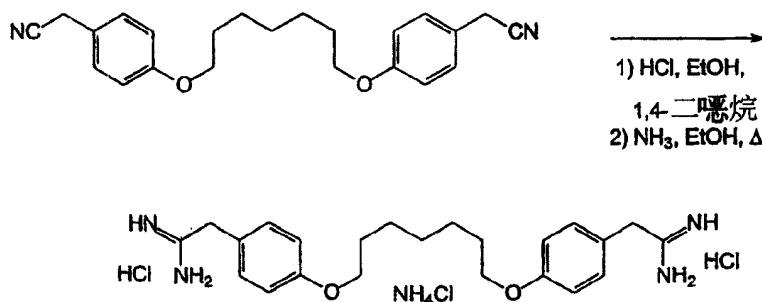
20

步骤3: 将二腈(0.48g, 1.34mmol)悬浮于乙醇溶液中(20ml), 在0°C用HCl饱和, 室温搅拌混合物3天, 减压蒸去溶剂, 固体溶于2N NH₃的乙醇溶液中(20ml), 并加热回流混合物2小时, 冷却混合物到室温, 并减压蒸去溶剂, 真空干燥得到的固体, 然后在滴加了几滴乙醇的2N HCl溶液中重结晶。过滤收集所得固体, 水洗涤, 并真空干燥过夜, 得到的呈淡黄色固体的标题化合物, 0.44g, 71%。

化合物#137



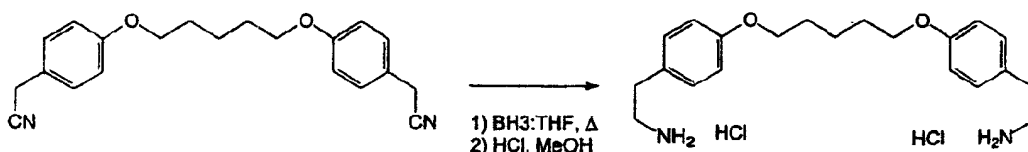
步骤1: 4-(羟基苄基氰化物)(2.56g, 19.2mmol), 1,7-二溴庚烷(1.49ml, 8.7mmol)和碳酸钾(11g)的DMF(30ml)混合溶液, 在100°C的油浴中加热3小时。冷却混合物到室温, 用水(150ml)稀释, 得到固体沉淀, 过滤收集固体并用水洗涤。然后溶解于乙酸乙酯中, 接着依次用10% NaOH(3×20ml)和盐水(30ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 真空干燥得到的固体, 得到1,7-双(4-氰基甲基苯氧基)庚烷, 黄褐色固体, 2.58g, 82%。



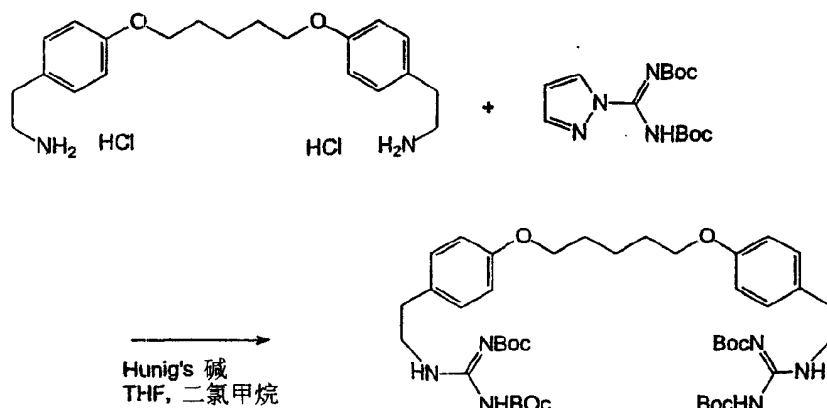
步骤2: 将1,7-双(4-氰基甲基苯氧基)庚烷(750mg, 5.07mmol)的1,4-二噁烷(10ml)和无水乙醇(10ml)溶液在0°C用HCl饱和, 室温搅拌混合物3天, 减压蒸去溶剂, 残留物真空干燥, 残余物再溶解于2N氨的乙醇溶液(20ml)中。然后加热回流混合物3小时, 减压蒸发溶剂, 固体粗产品使用2N HCl/丙酮溶液重结晶, 收集晶体, 真空干燥, 得到标题化合物, 黄白色固体, 655.3mg, 60

%

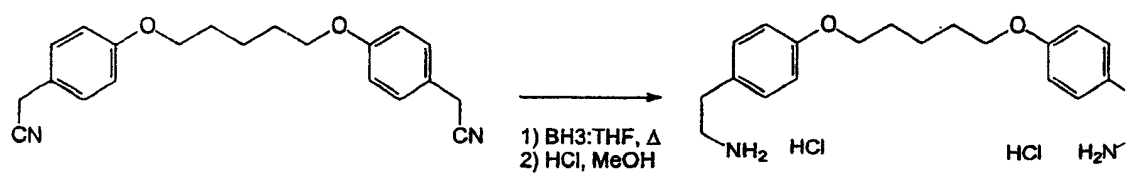
化合物#51



- 步骤1: 将硼烷: 四氢吡喃复合物的溶液 (10ml, 10mmol) 加入到0°C的二
 5 脞溶液 (510mg, 1.53mmol) 中, 加热回流混合物18小时, 冰浴冷却, 慢慢加入
 甲醇 (10ml) 溶液来淬灭过量试剂, 所得混合物加热回流15min, 然后减压蒸去
 溶剂。残留物用甲醇蒸馏三次, 然后悬浮于甲醇 (20ml) 和浓HCl(6ml)的混合
 液中。混合物加热回流1.5小时, 再减压蒸发直到剩余5 ml, 析出白色的固体。
 用乙醇稀释混合物并冷却到-10°C, 过滤收集固体, 冷的乙醇洗涤, 真空干燥
 10 过夜, 得到1,5-双(4-(2-(氨基乙基)苯氧基)戊烷二盐酸盐的白色细粉, 564.6mg,
 89%.



- 步骤2: 将N,N'-双(叔丁氧基羰基)-1H-咪唑-1-脒 (0.78g, 2.5mmol) 加入到 1,5-
 双(4-(2-氨基乙基)苯氧基)戊烷) 盐酸盐 (470mg, 1.13mmol) 和Hunig's碱 (0.435ml)
 15 在THF (5ml) 和二氯甲烷溶液 (20ml) 混合液的悬浮液中。室温搅拌混合物2
 天, 用1,2-乙二胺淬灭过量的试剂, 再用氯仿稀释混合物, 依次用1N HCl、饱
 和的碳酸钠, 盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶剂。粗产品用快速
 硅胶 (含0.5% - 1% MeOH的CHCl₃) 色谱进行纯化, 得到白色泡沫状固体
 246.5mg, 26%.



步骤3: 4M HCl的1,4-二噁烷 (5ml) 溶液加入到被保护的二腈基化合物 (246mg, 0.297mmol) 的1,4-二噁烷 (10 ml) 溶液中。室温搅拌混合物1天。减压蒸去溶剂。将产品溶解于水中, 冷冻干燥水溶液得到标题化合物: 白色固体,

5 146.4 mg, 99%。

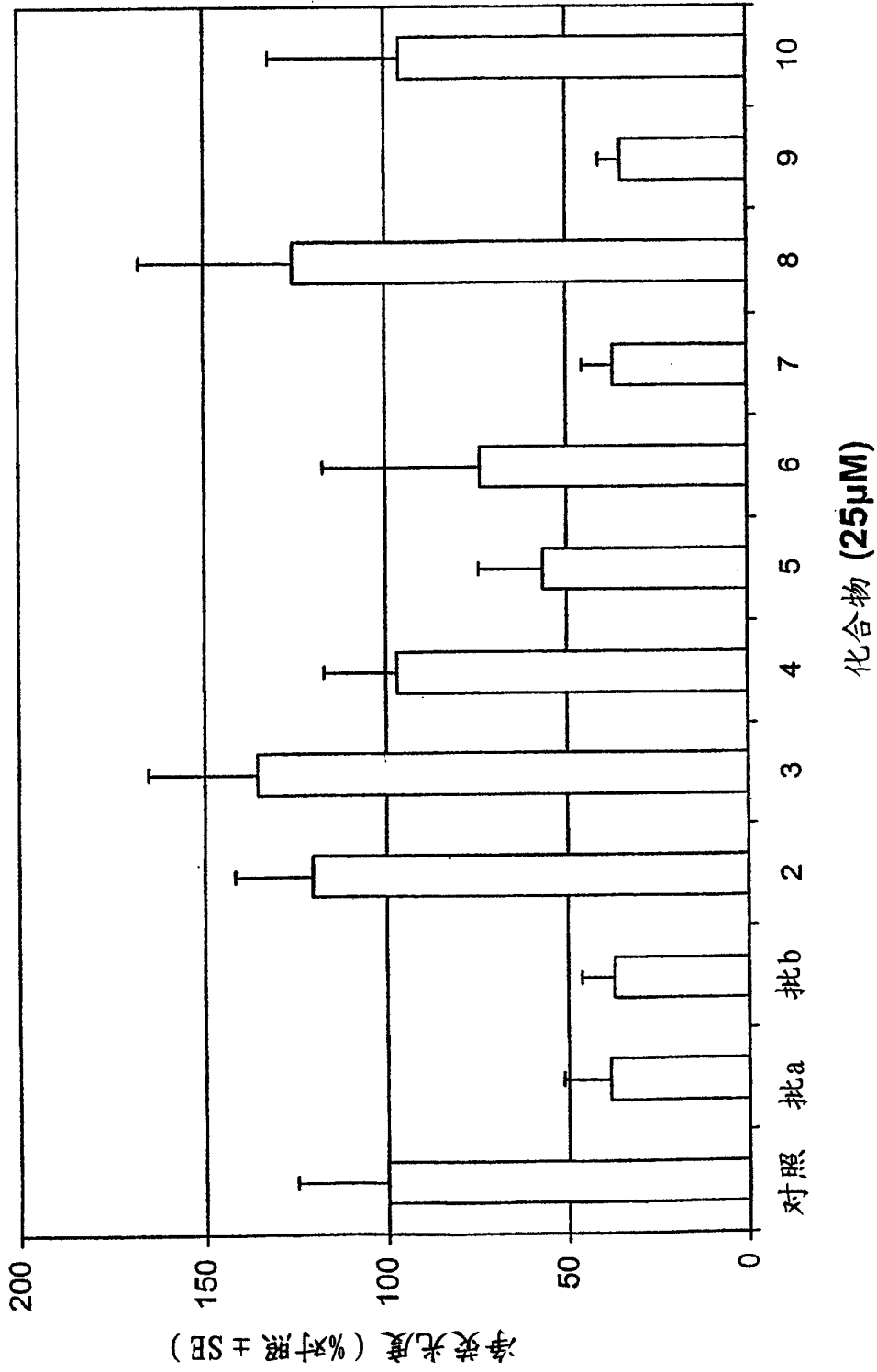


图 1

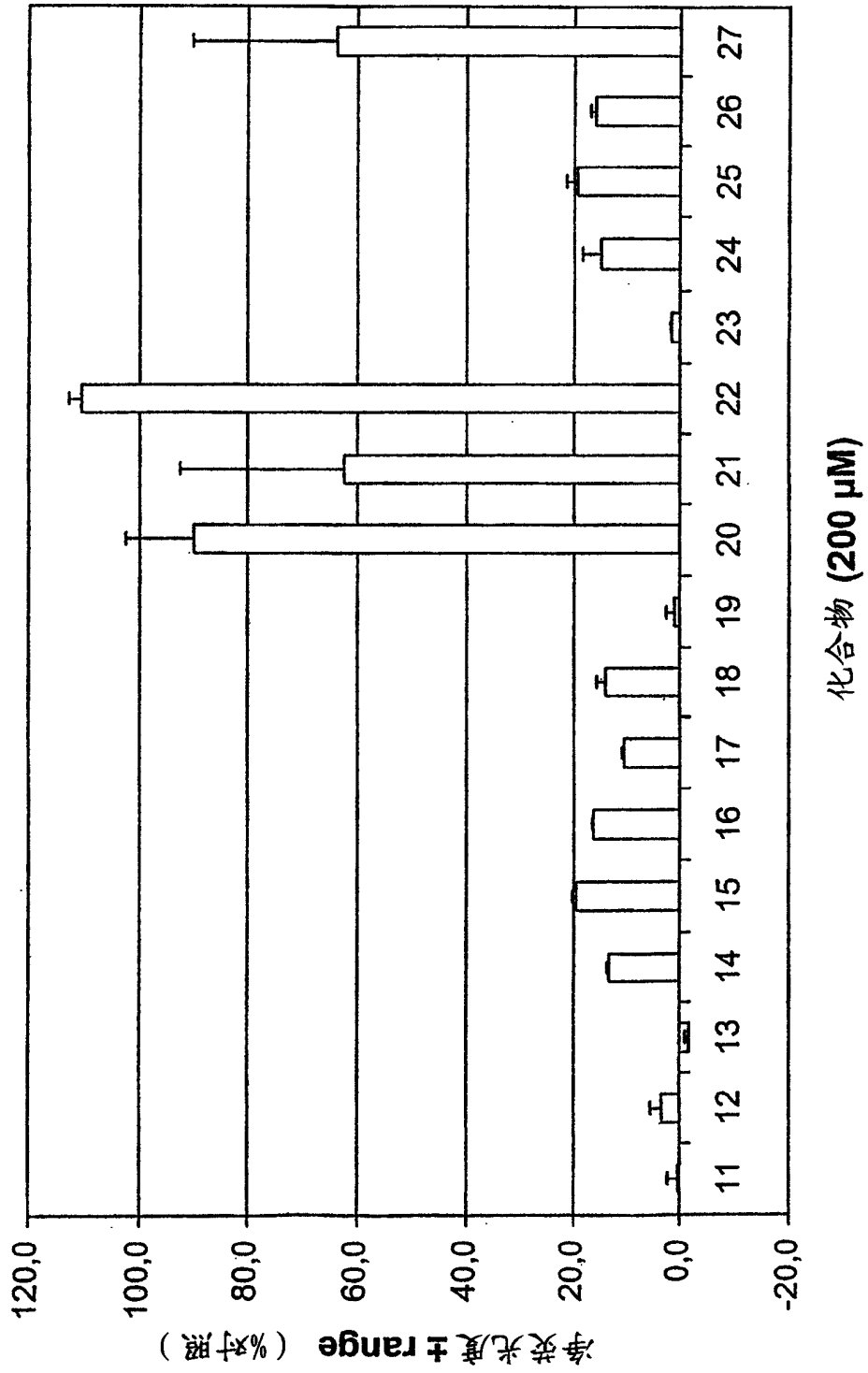


图 2

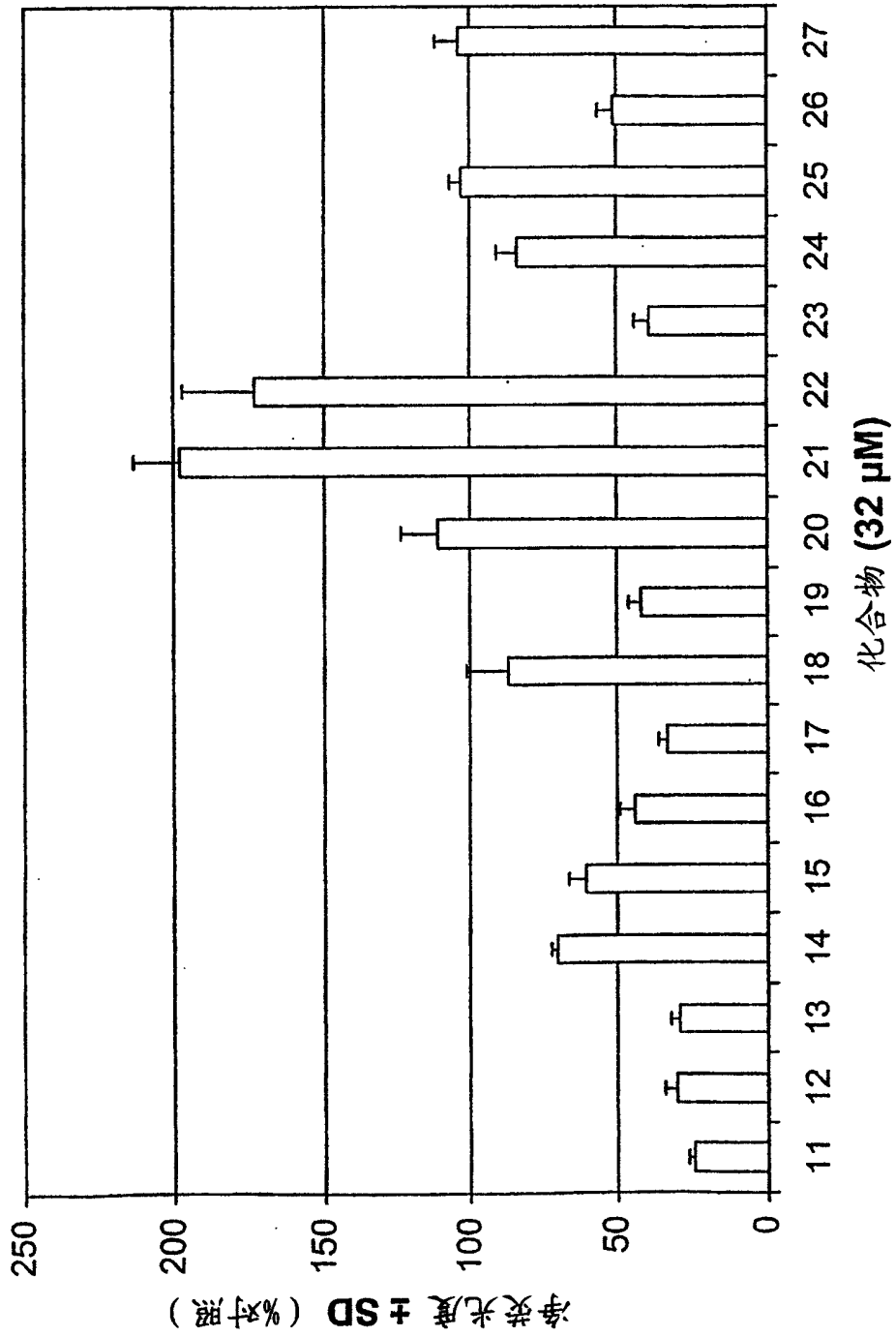


图 3

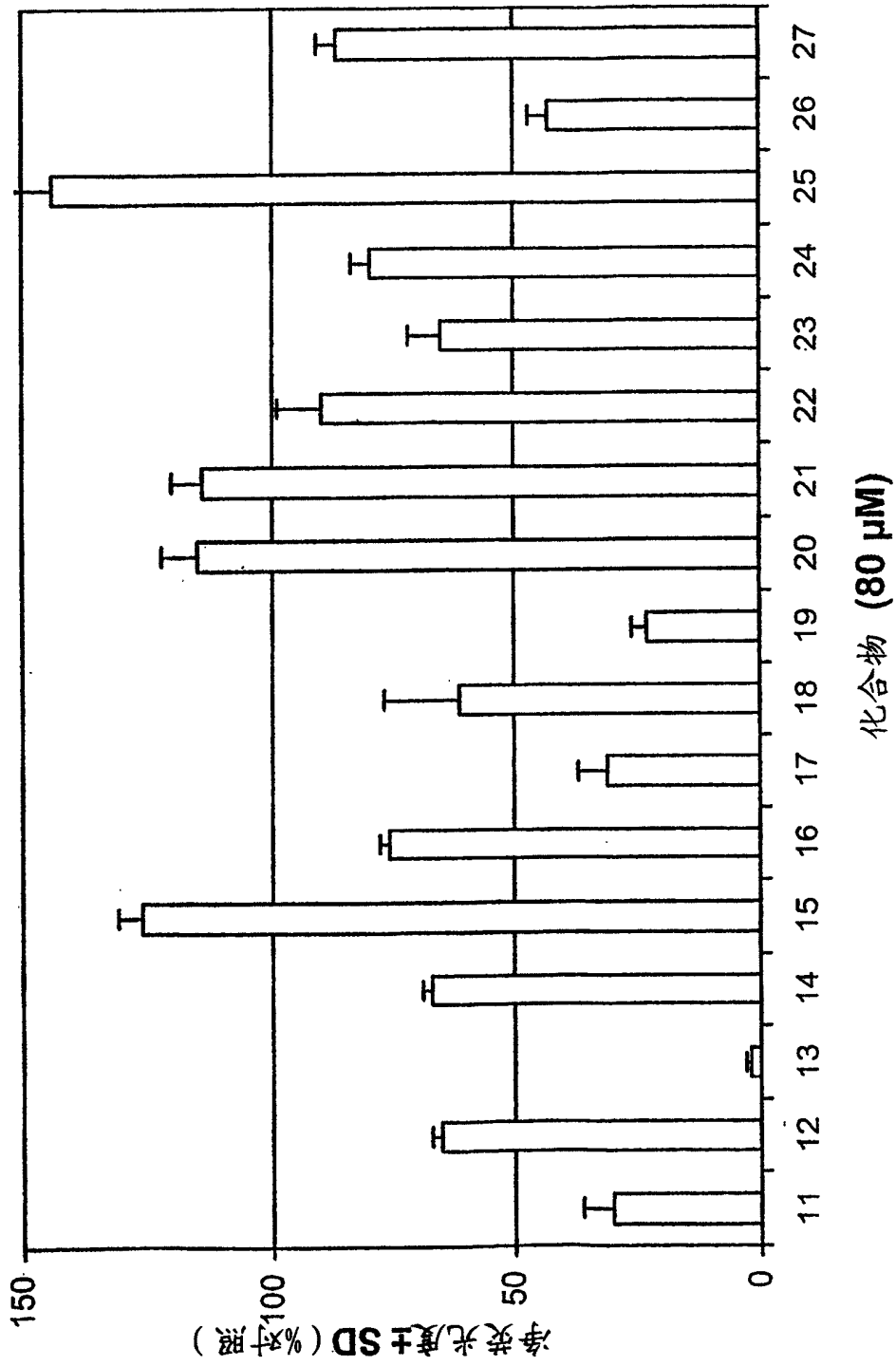


图 4