



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103476415 B

(45)授权公告日 2017.09.22

(21)申请号 201180065118.7

(22)申请日 2011.11.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103476415 A

(43)申请公布日 2013.12.25

(30)优先权数据

61/414,334 2010.11.16 US

61/414,348 2010.11.16 US

61/545,033 2011.10.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/061062 2011.11.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/068299 EN 2012.05.24

(73)专利权人 南加州大学

地址 美国加利福利亚州

(72)发明人 迈克尔·卡恩 张嘉玲

迈克尔·麦克米伦 赵义 吴永丰

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5517(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1333270 A,2002.01.30,全文.

CN 101130799 A,2008.02.27,全文.

审查员 包宁疆

权利要求书14页 说明书102页 附图19页

(54)发明名称

用于增强成体干细胞的不对称分裂的CBP/  
连环蛋白拮抗剂

(57)摘要

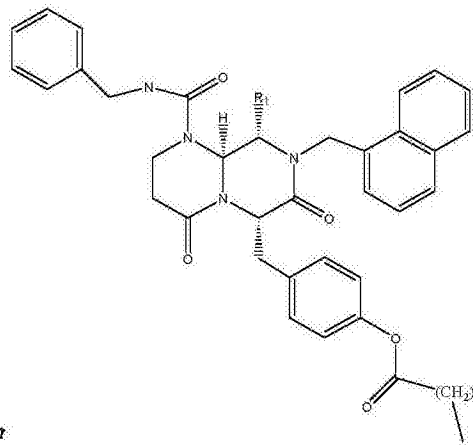
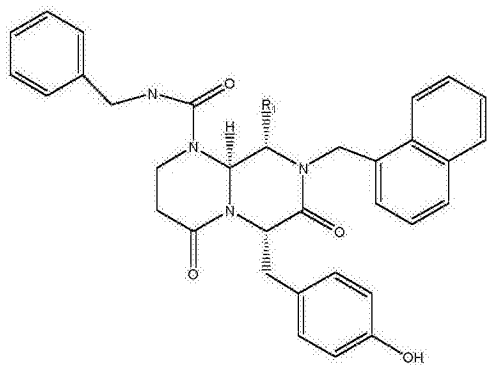
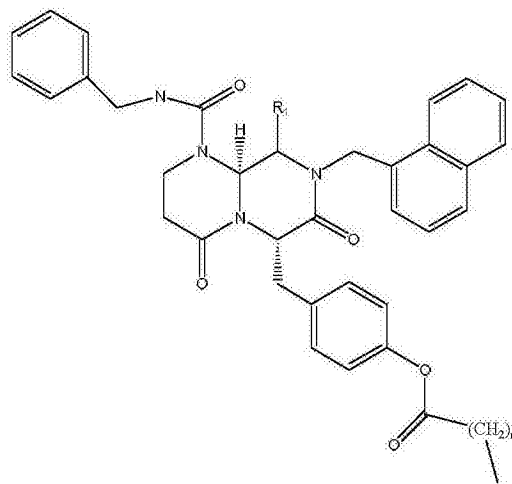
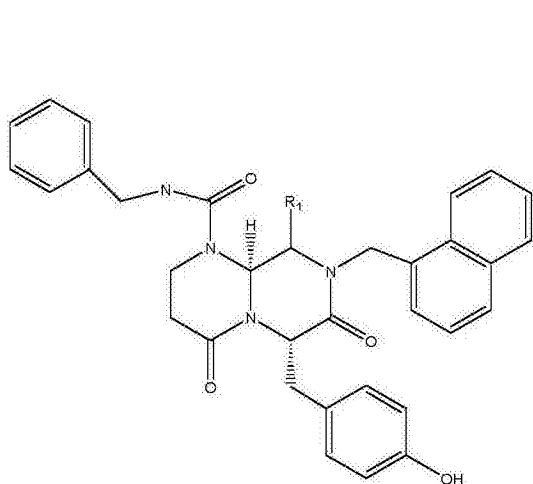
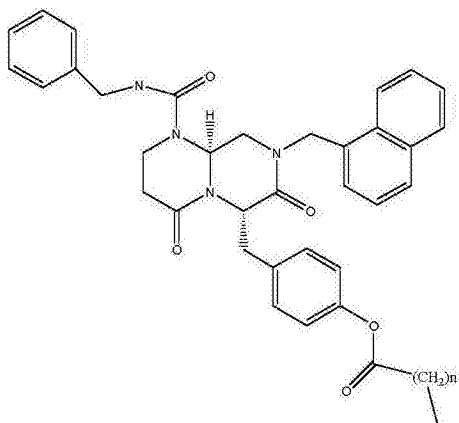
本发明提供了:用于治疗老化或年龄相关病症、症状或疾病的方法;用于刺激毛发生长、再生或色素沉着(或预防毛发脱落)的方法;用于增加真皮细胞中腺苷受体表达的方法(与毛发生长相结合);用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法,包括美容治疗(如皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄和活力损失)。所述方法包括施用足量的如本文所公开的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,并且具体地讲其中施用量和方式足以相对于或以相关成体干细胞群的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量。在特定方面,所述CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

1. 小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物在制备用于治疗哺乳动物受试者中的老化或年龄相关病症、症状或疾病的药物中的应用，

其中所述哺乳动物受试者被识别具有至少一种组织室或组织型的成体干细胞并且具有年龄相关病症、症状或疾病；以及

所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物是适合于对所述受试者施用的形式，施用方式和量足以相对于或以所述至少一种组织室或组织型的所述成体干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量，其中所述组织室或组织型的所述年龄相关病症、症状或疾病得以减轻或改善，

其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物选自：



和

其中R<sub>1</sub>选自C1-C6烷基；

其中n=0至34；并且

其中所述年龄相关病症、症状或疾病包括选自以下皮肤病症的至少一种病症、症状或疾病：包括皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、活力损失、创伤、疤痕、粉刺、晒伤、潜伏性病毒感染、包括糖尿病性溃疡的溃疡、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和毛发脱落或毛发着色损失。

2. 根据权利要求1所述的应用，其中所述至少一种组织室或组织型的所述成体干细胞包括静止成体干细胞，并且其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物是适合于所述静止成体干细胞的CBP/连环蛋白拮抗剂介导激活，从而相对于或以所述至少一种组织室或组织型的所述成体干细胞中的对称分裂为代价增强或加速不对称更新分裂的形式。

3. 根据权利要求1所述的应用，其中所述成体干细胞包括选自以下干细胞组的至少一种：包括角朊干细胞的皮肤干细胞、表皮干细胞、毛囊干细胞、造血干细胞、乳腺干细胞、包括隐窝细胞的肠上皮干细胞、包括肌卫星细胞的间充质干细胞、黑素干细胞、成骨细胞和软骨细胞祖细胞、内皮干细胞、包括室管膜或室下区细胞的神经干细胞、神经嵴干细胞、嗅觉干细胞、睾丸干细胞、子宫干细胞和角质干细胞。

4. 根据权利要求1所述的应用，其中所述至少一种组织室或组织型的所述成体干细胞包括皮肤组织室的毛囊干细胞，并且其中在皮肤组织室或组织型处提供增强的毛发生长或毛发色素沉着。

5. 根据权利要求4所述的应用，其中在头皮或眼睑组织室或组织型处提供增强的毛发生长或毛发色素沉着。

6. 根据权利要求4所述的应用，其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的存在量足以调节或增加真皮细胞中腺苷受体的表达。

7. 根据权利要求6所述的应用，其中所述真皮细胞是毛乳头细胞。

8. 根据权利要求6所述的应用，其中所述腺苷受体为选自A1、A2A和A2B的至少一种。

9. 根据权利要求4所述的应用，其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的存在量足以调节或增加真皮细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

10. 根据权利要求9所述的应用，其中所述真皮细胞是毛乳头细胞。

11. 根据权利要求4所述的应用，其中治疗包括共同施用至少一种其他毛发生长刺激剂或毛发脱落预防剂或以其辅助治疗。

12. 根据权利要求11所述的应用，其中所述至少一种其他毛发生长刺激剂为选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔的抗雄激素受体阻滞剂中的至少一种。

13. 根据权利要求1所述的应用，其中所述至少一种组织室或组织型的所述成体干细胞包括皮肤组织室或组织型的皮肤干细胞，并且其中在所述皮肤组织室或组织型处提供增强的皮肤修复和/或平衡保持。

14. 根据权利要求13所述的应用，其中治疗包括与选自以下皮肤病症的至少一种年龄相关病症、症状或疾病相关的增强的皮肤修复和/或平衡保持：包括皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、活力损失、创伤、疤痕、粉刺、晒伤、任选地与抗病毒剂联合治疗潜伏性病毒感染、包括糖尿病性溃疡的溃疡、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和毛

发脱落或毛发着色/色素沉着损失。

15. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗包括治疗创伤, 所述治疗创伤包括治疗以减小对表面组织的所述创伤中的疤痕, 其中减小了疤痕。

16. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗包括加速表皮或真皮分层。

17. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗增加至少一种细胞类型向所述创伤的细胞迁移。

18. 根据权利要求17所述的应用, 其中细胞迁移或增殖的类型包括选自以下的至少一种细胞: 角质形成细胞、成纤维细胞、表皮细胞、真皮细胞、上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞。

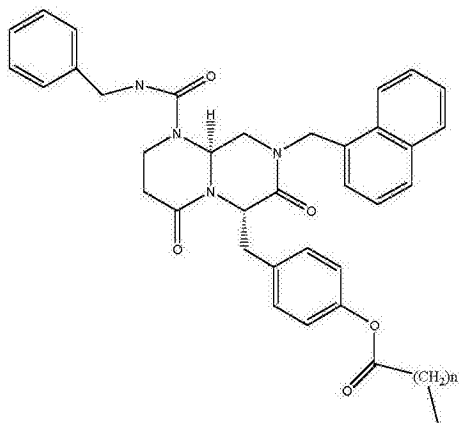
19. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗加速血管或淋巴管的血管生成。

20. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗增加所述创伤处的胶原沉积。

21. 根据权利要求14所述的应用, 其中治疗包括治疗表面组织的创伤或其选自以下的至少一种创伤类型的症状: 裂伤、擦伤、破裂、刺伤、化学、热或辐射诱导烧伤、割伤、刮伤、切口、水疱、糖尿病性溃疡、褥疮或压力性溃疡、皮肤移植以及手术创伤。

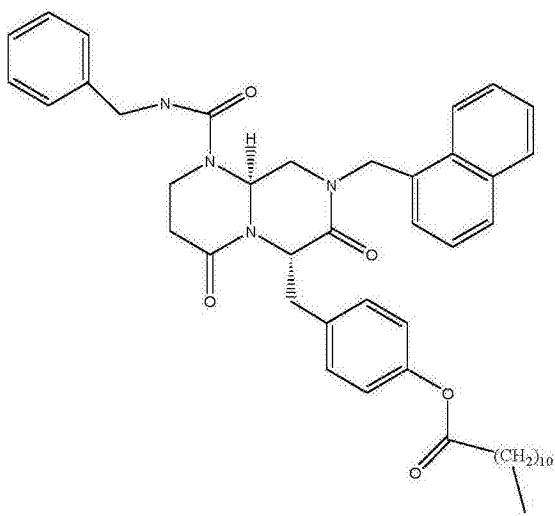
22. 根据权利要求1所述的应用, 其中治疗潜伏性病毒感染与抗病毒剂的使用联合。

23. 根据权利要求1所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

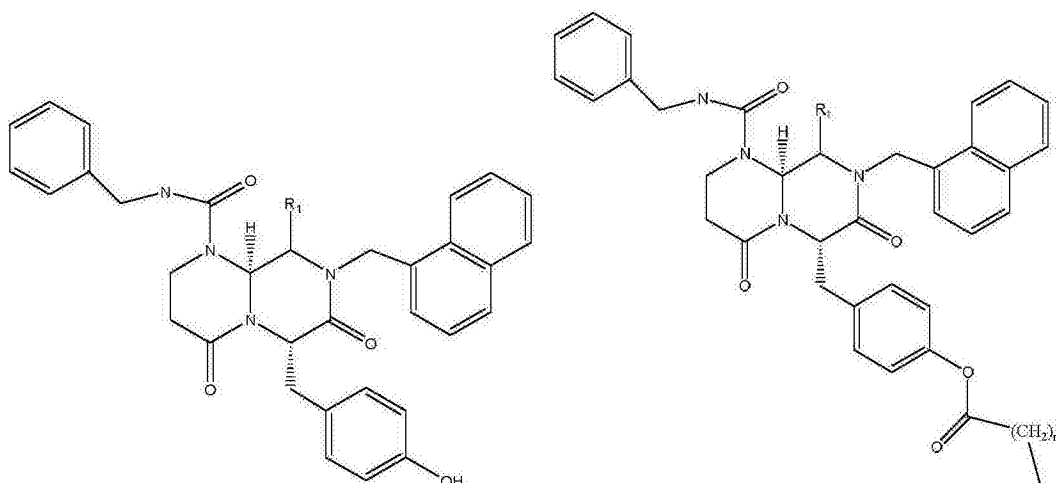


其中 $n=0$ 至34。

24. 根据权利要求23所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物是



25. 根据权利要求1所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

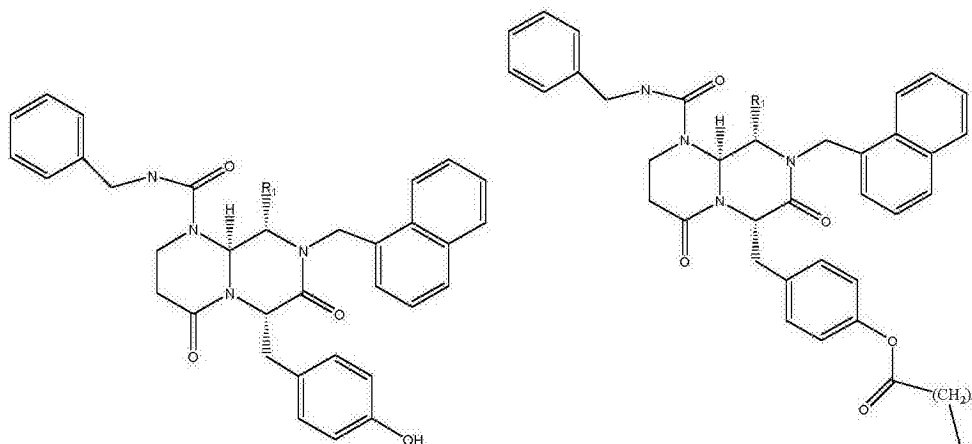


其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基;并且

其中 $n=0$ 至34。

26. 根据权利要求25所述的应用,其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

27. 根据权利要求25所述的应用,其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:



其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基;并且

其中 $n=0$ 至34。

28. 根据权利要求27所述的应用,其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

29. 根据权利要求1所述的应用,其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物的施用包括局部、齿龈、颊面、唇、阴道、皮下和经口施用中的至少一种。

30. 根据权利要求1所述的应用,其中治疗包括共同施用至少一种其他治疗剂或以其辅助治疗。

31. 根据权利要求30所述的应用,其中治疗包括通过抗炎剂或抗病毒剂同时或辅助治疗所述受试者。

32. 根据权利要求31所述的应用,其中所述抗炎剂包括类固醇或糖皮质激素类固醇。

33. 根据权利要求31所述的应用,其中所述至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司

特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

34. 根据权利要求31所述的应用,其中所述一种附加治疗剂选自抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素。

35. 根据权利要求34所述的应用,其中所述至少一种附加治疗剂选自:环孢素、透明质酸、羧甲基纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、肿凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸以及它们的组合。

36. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物用于刺激毛发生长、再生或色素沉着,并且其中治疗包括向对其有需要的受试者施用足以刺激毛发生长、再生和色素沉着中的至少一者的量的所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物。

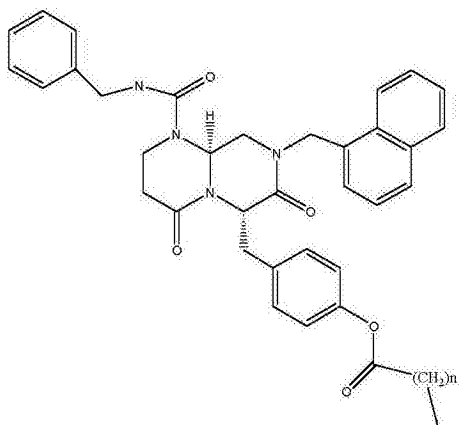
37. 根据权利要求36所述的应用,其中治疗包括施用所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物,施用方式和量足以相对于或以成体毛囊干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量。

38. 根据权利要求36所述的应用,其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的存在量足以调节或增加真皮细胞中、包括在毛乳头细胞中腺苷受体的表达。

39. 根据权利要求38所述的应用,其中所述腺苷受体为选自A1、A2A和A2B的至少一种。

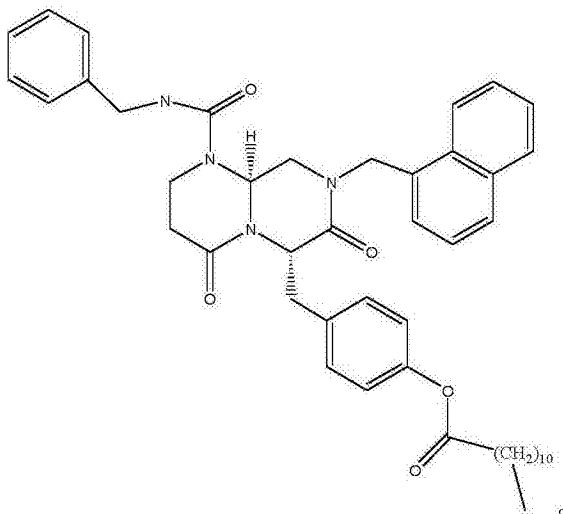
40. 根据权利要求25所述的应用,其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

41. 根据权利要求36所述的应用,其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

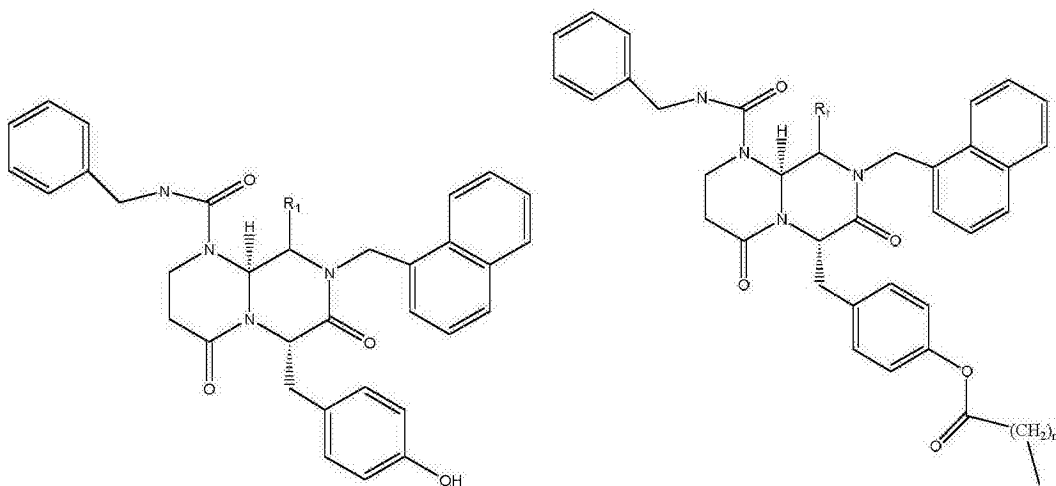


其中 $n=0$ 至34。

42. 根据权利要求41所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物是



43. 根据权利要求36所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

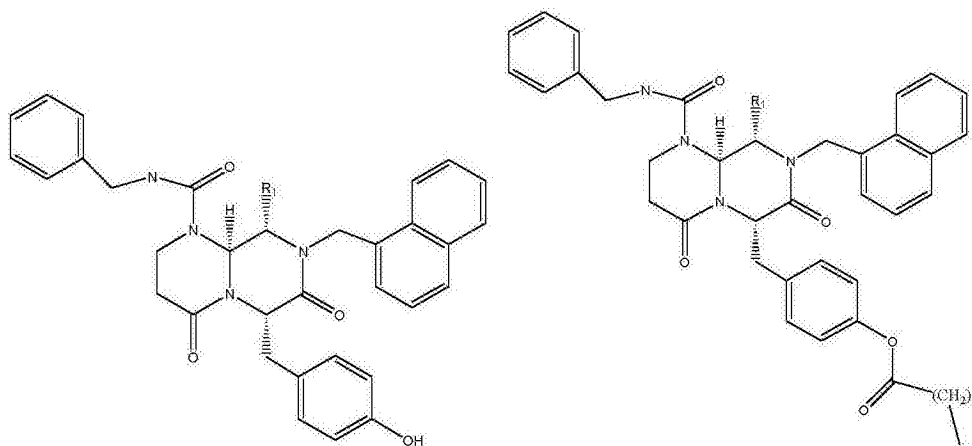


其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基; 并且

其中 $n=0$ 至34。

44. 根据权利要求43所述的应用, 其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

45. 根据权利要求43所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:



其中R<sub>1</sub>选自C1-C6烷基；并且

其中n=0至34。

46. 根据权利要求45所述的应用，其中R<sub>1</sub>是CH<sub>3</sub>并且其中n=10。

47. 根据权利要求36所述的应用，其中所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物的施用包括局部、皮下和经口施用中的至少一种。

48. 根据权利要求36所述的应用，其中治疗包括共同施用至少一种其他毛发生长刺激剂或毛发脱落预防剂或以其辅助治疗。

49. 根据权利要求48所述的应用，其中所述至少一种其他毛发生长刺激剂为选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔的抗雄激素受体阻滞剂中的至少一种。

50. 根据权利要求48所述的应用，其中治疗包括共同施用至少一种抗炎剂或以其辅助治疗。

51. 根据权利要求50所述的应用，其中所述至少一种抗炎剂选自：短效β<sub>2</sub>-激动剂、长效β<sub>2</sub>-激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、β<sub>2</sub>-激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗，包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂；包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇；包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂；包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂；包括茶碱的甲基黄嘌呤；包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药；包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药；包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药；环孢霉素；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；以及它们的组合。

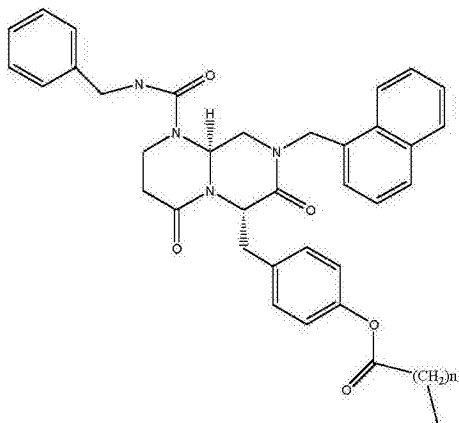
52. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物用于增加真皮细胞中腺苷受体的表达，并且其中治疗包括向对其有需要的受试者施用一定量的所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物，所述量足以增加真皮细胞中腺苷受体的表达。

53. 根据权利要求52所述的应用，其中所述真皮细胞是毛乳头细胞。

54. 根据权利要求52所述的应用，其中所述腺苷受体为选自A1、A2A和A2B的至少一种。

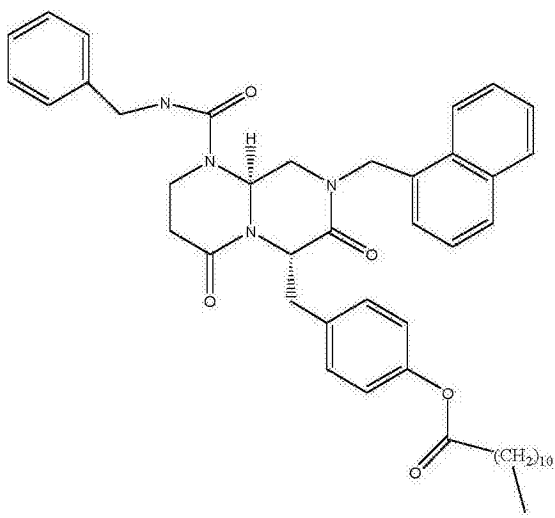
55. 根据权利要求52所述的应用，其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

56. 根据权利要求52所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

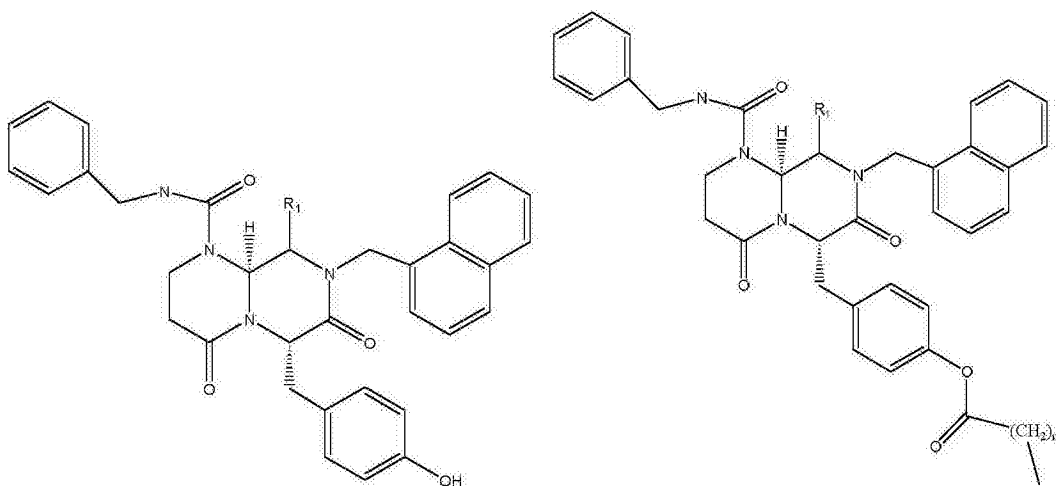


其中 $n=0$ 至34。

57. 根据权利要求56所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物是



58. 根据权利要求52所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

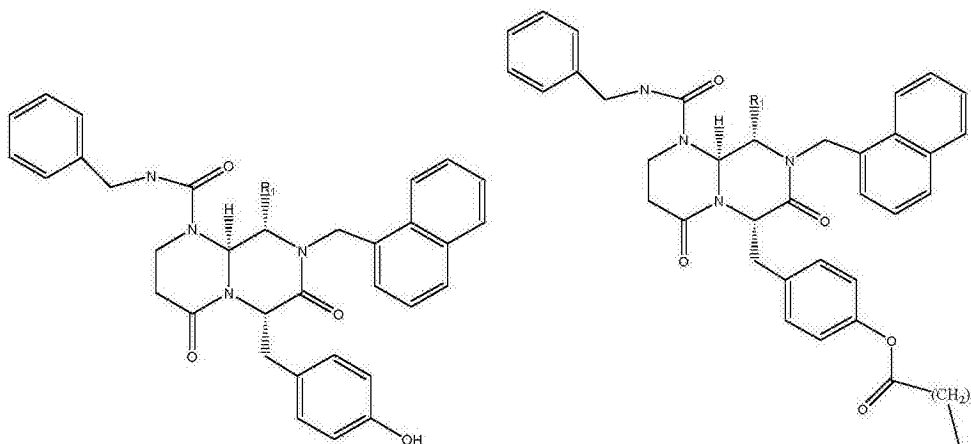


其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基; 并且

其中 $n=0$ 至34。

59. 根据权利要求58所述的应用, 其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

60. 根据权利要求58所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:



其中R<sub>1</sub>选自C1-C6烷基；并且

其中n=0至34。

61. 根据权利要求60所述的应用，其中R<sub>1</sub>是CH<sub>3</sub>并且其中n=10。

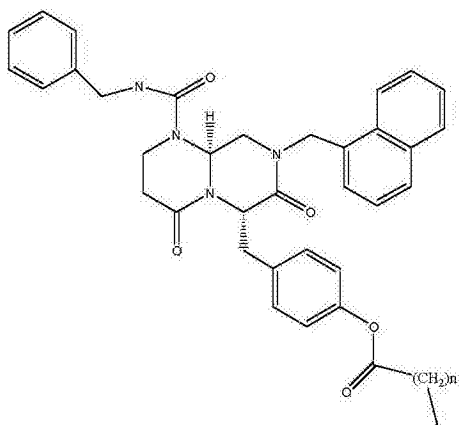
62. 根据权利要求52所述的应用，其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的施用包括局部、皮下和经口施用中的至少一种。

63. 根据权利要求1所述的应用，其中所述药物用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状，其中治疗包括向对其有需要的受试者施用足以治疗所述皮肤病症或疾病或其至少一种症状的量的所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物。

64. 根据权利要求63所述的应用，其中治疗包括施用所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物，施用方式和量足以相对于或以成体皮肤干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量，其中提供所述皮肤病症或疾病或其至少一种症状的治疗。

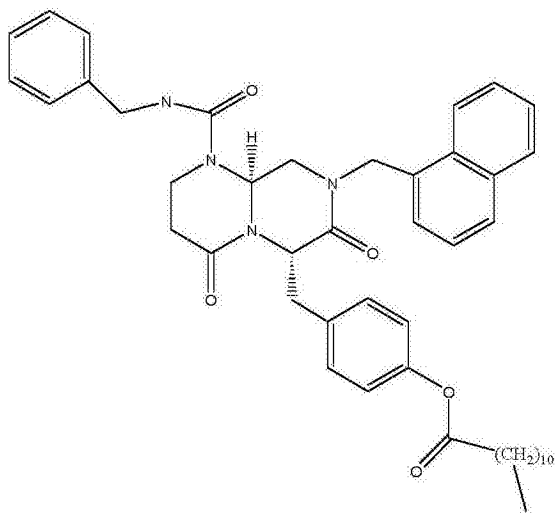
65. 根据权利要求63所述的应用，其中所述皮肤病症或疾病包括选自以下的至少一种病症或疾病：创伤、疤痕、粉刺、晒伤、潜伏性病毒感染、包括糖尿病性溃疡的溃疡、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣以及包括以下方面的老化效应：皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失和活力损失。

66. 根据权利要求63所述的应用，其中所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物选自：

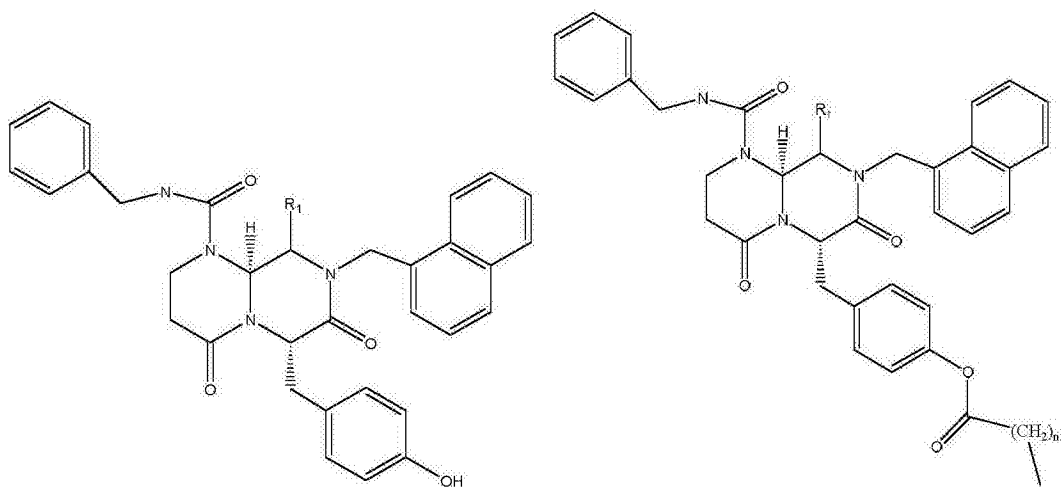


其中n=0至34。

67. 根据权利要求66所述的应用，其中所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物是



68. 根据权利要求63所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

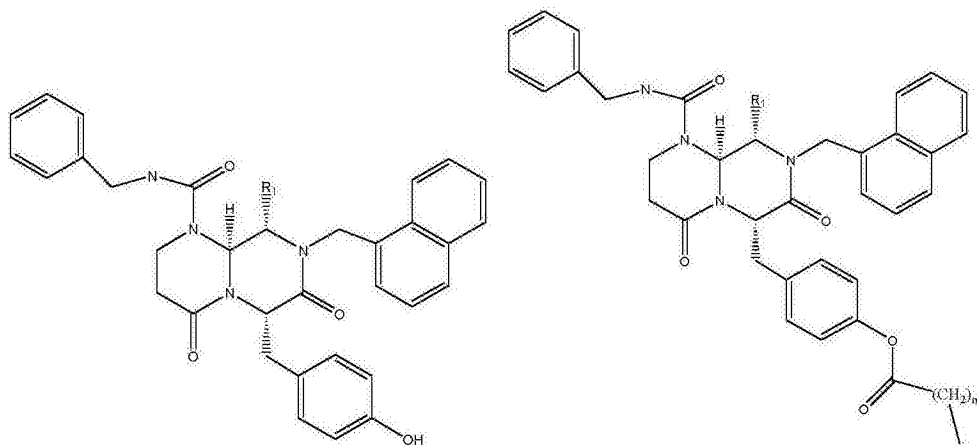


其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基; 并且

其中 $n=0$ 至34。

69. 根据权利要求68所述的应用, 其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

70. 根据权利要求68所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:



其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基; 并且

其中 $n=0$ 至34。

71. 根据权利要求70所述的应用, 其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

72. 根据权利要求63所述的应用, 其中所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物的施用包括局部、齿龈、颊面、皮下和经口施用中的至少一种。

73. 根据权利要求63所述的应用, 其中治疗包括共同施用至少一种其他治疗剂或辅助治疗。

74. 根据权利要求73所述的应用, 其中治疗包括通过抗炎剂同时或辅助治疗所述受试者。

75. 根据权利要求74所述的应用, 其中所述抗炎剂包括类固醇或糖皮质激素类固醇。

76. 根据权利要求75所述的应用, 其中所述至少一种抗炎剂选自: 短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗, 包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂; 包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇; 包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂; 包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂; 包括茶碱的甲基黄嘌呤; 包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药; 包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药; 包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药; 环孢霉素; 硫唑嘌呤; 吗替麦考酚酯; 以及它们的组合。

77. 根据权利要求73所述的应用, 其中所述一种附加治疗剂选自抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素。

78. 根据权利要求77所述的应用, 其中所述至少一种附加治疗剂选自: 环孢素、透明质酸、羧甲基纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、羧夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、脾凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸以及它们的组合。

79. 根据权利要求65所述的应用, 其中治疗包括治疗创伤以减小对表面组织的所述创

伤中的疤痕,其中减小了疤痕。

80. 根据权利要求65所述的应用,其中治疗包括加速表皮或真皮分层。

81. 根据权利要求65所述的应用,其中治疗增加至少一种细胞类型向所述创伤的细胞迁移。

82. 根据权利要求81所述的应用,其中细胞迁移或增殖的类型包括选自以下的至少一种细胞:角质形成细胞、成纤维细胞、表皮细胞、真皮细胞、上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞。

83. 根据权利要求65所述的应用,其中治疗加速血管或淋巴管的血管生成。

84. 根据权利要求65所述的应用,其中治疗增加所述创伤处的胶原沉积。

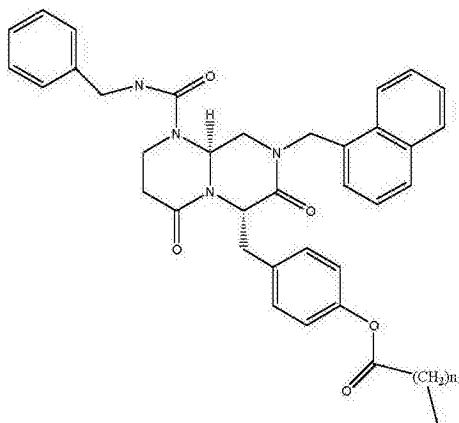
85. 根据权利要求65所述的应用,其中治疗包括治疗表面组织的创伤或其选自以下的至少一种创伤类型的症状:裂伤、擦伤、破裂、刺伤、化学、热或辐射诱导烧伤、割伤、刮伤、切口、水疱、糖尿病性溃疡、褥疮或压力性溃疡、皮肤移植以及手术创伤。

86. 根据权利要求1所述的应用,其中所述药物用于美容治疗皮肤病症或其至少一种症状,并且其中治疗包括向对其有需要的受试者施用足以美容治疗所述皮肤病症或其至少一种症状的量的所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物。

87. 根据权利要求86所述的应用,其中治疗包括施用所述小分子CBP/连环蛋白拮抗剂化合物,施用方式和量足以相对于或以成体皮肤干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,其中提供所述皮肤病症或其至少一种症状的美容治疗。

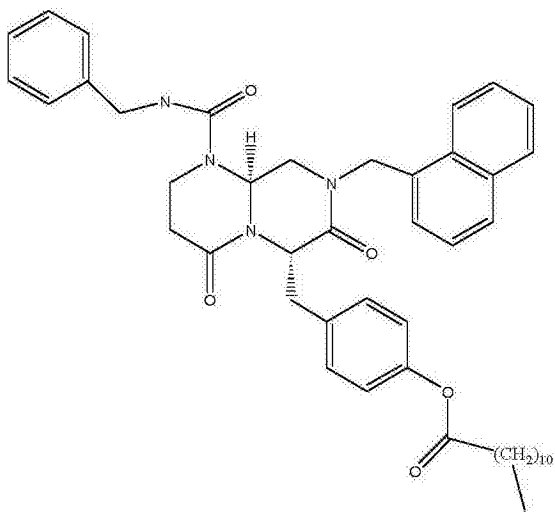
88. 根据权利要求86所述的应用,其中所述皮肤病症包括选自以下的至少一种病症或疾病:皱纹、疤痕、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失和活力损失。

89. 根据权利要求86所述的应用,其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物选自:

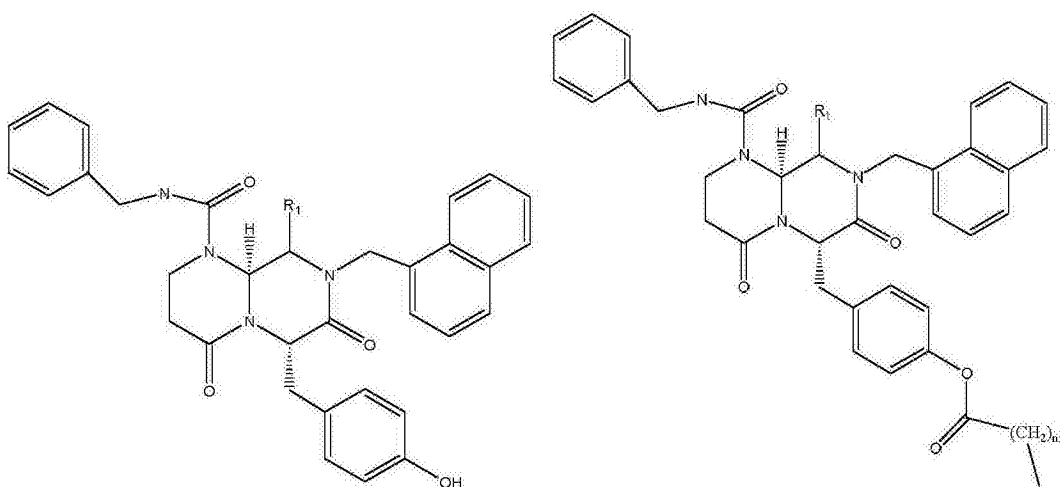


其中 $n=0$ 至34。

90. 根据权利要求89所述的应用,其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物是



91. 根据权利要求86所述的应用,其中所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物选自:

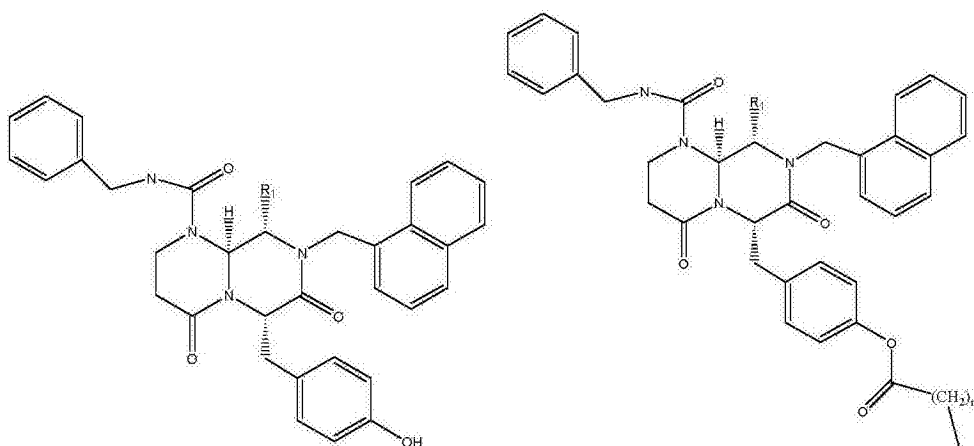


其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基;并且

其中 $n=0$ 至34。

92. 根据权利要求91所述的应用,其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

93. 根据权利要求91所述的应用,其中所述小分子CBP/β-连环蛋白拮抗剂化合物选自:



其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基;并且

其中 $n=0$ 至34。

94. 根据权利要求93所述的应用,其中 $R_1$ 是 $CH_3$ 并且其中 $n=10$ 。

95. 根据权利要求86所述的应用, 其中所述小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂化合物的施用包括局部、齿龈、颊面、皮下和经口施用中的至少一种。

## 用于增强成体干细胞的不对称分裂的CBP/连环蛋白拮抗剂

### 技术领域

[0001] 特定方面整体涉及老化,更具体地讲涉及使用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(如ICG-001及其烷基和脂肪酸酯衍生物,以及本文所公开的其他化合物)调节对称分裂与不对称分裂以治疗老化和老化相关病症(如皱纹、色素沉着过度、干燥、发红、裂纹、红斑痤疮、紧致、弹性、厚度、疤痕、外观)。附加方面整体涉及使用所述CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂治疗皮肤相关疾病(如创伤、粉刺、晒伤、老化效应、治疗潜伏性感染(如HSV、HPV)、病毒清除(表皮和粘膜组织)、溃疡(糖尿病性及其他)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣、年龄相关皮肤病症(包括皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄以及活力损失等))和/或用于美容(皮肤和/或毛发)目的,并且在特定方面用于促进毛发生长和/或再生和/或色素沉着,以及预防或延迟毛发脱落(如年龄相关毛发脱落或色素沉着损失)。附加方面涉及用于增加真皮细胞、尤其是毛乳头细胞中腺苷受体水平以促进毛发生长的方法。本发明涵盖辅助疗法和联合疗法实施方案。

### [0002] 相关申请案

[0003] 本专利申请要求对提交于2011年10月7日的美国临时专利申请序列号61/545,033、提交于2010年11月16日的美国临时专利申请序列号61/414,334以及提交于2010年11月16日的美国临时专利申请序列号61/414,348的优先权利益,它们均整体以引用方式并入本文。

### [0004] 发明背景

[0005] 决定不对称分裂或是对称分裂可能是正常干细胞与癌干细胞之间的主要根本性固有区别。决定利用CBP/连环蛋白或是p300/连环蛋白驱动的转录,即决定对称分裂或是不对称分裂,似乎是极其基本的事件,因为这甚至在胚胎形成的8细胞阶段就已至关重要。细胞作出保留潜能或引发分化的最终决定取决于许多输入,包括激活不同的生长因子、细胞因子和激素,以及后续激活不同的信号转导复合物和激酶级联、营养素水平、氧水平、基因突变、粘附到基质。最终,这些多个通路必须整合并“漏下”到简单的判定点,即是/否二元判定。虽然已知在药理学上调控干细胞/祖细胞群中差异连环蛋白共激活因子使用(即,连环蛋白/CBP与连环蛋白/p300)的平衡方式,但仍然需要理解,细胞如何从其环境中读取庞杂的信息阵列以达到最终的0/1二元判定。

### 发明概要

[0006] 根据如本文所公开的特定方面,CBP-介导和p300-介导的连环蛋白转录之间的平衡在决定不对称分裂或对称分裂时发挥着核心作用,该作用通过整合许多输入来实现,包括激活不同的生长因子、细胞因子和激素,以及后续激活不同的信号转导复合物和激酶级联、营养素水平、氧水平、基因突变、粘附到基质。

[0007] CBP/连环蛋白(如 $\beta$ 和 $\gamma$ )拮抗剂通过调节人内源性干细胞和/或外围细胞功能而发挥作用。根据动物毒性研究,以及如本领域所公认,这些化合物在有效剂量水平下极其安全。由于治疗老化和老化相关病症可能需要长期施用,因此宽安全界限对于医生以及同样

对于患者都将是最理想的。

[0008] 根据特定方面,可使用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂调节对称与不对称干细胞分裂,以治疗老化和老化相关病症。

[0009] 特定方面提供用于治疗老化或老化疾病或其至少一种病症或症状的方法,包括向对其有需要的受试者施用一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以在干细胞群中以对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,其中提供用于治疗老化或老化疾病或其至少一种症状的方法。

[0010] 附加方面提供用于治疗毛发脱落(例如,(如在老化受试者中)预防毛发脱落和/或促进毛发生长或再生和/或色素沉着)的方法,包括(如局部地或其他方式)向对其有需要的受试者施用一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以在相关干细胞群(如毛囊或表皮干细胞)中以对称分裂为代价增加对称更新分裂数量,其中提供用于治疗毛发脱落(例如,(如在老化受试者中)预防毛发脱落和/或促进毛发生长)的方法。

[0011] 其他方面提供用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法,包括向对其有需要的受试者施用足以治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。

[0012] 示例性优选方面:

[0013] 特定方面提供用于治疗老化或年龄相关病症、症状或疾病的方法,包括:识别具有至少一种组织室或组织型的成体干细胞的哺乳动物受试者具有年龄相关病症、症状或疾病;以及向受试者施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,施用方式和量足以相对于或以至少一种组织室或组织型的成体干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,其中组织室或组织型的年龄相关病症、症状或疾病得以减轻或改善,其中提供用于治疗老化或年龄相关病症、症状或疾病的方法。在某些方面,至少一种组织室或组织型的成体干细胞包括静止成体干细胞,并且其中施用CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂包括静止成体干细胞的CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂介导的激活,从而相对于或以至少一种组织室或组织型的成体干细胞中的对称分裂为代价增强或加速不对称更新分裂。

[0014] 在特定方面,成体干细胞包括选自以下干细胞组的至少一种:包括角朊干细胞的皮肤干细胞、表皮干细胞、毛囊干细胞、造血干细胞、乳腺干细胞、包括隐窝细胞的肠上皮干细胞、包括肌卫星细胞的间充质干细胞、黑素干细胞、成骨细胞和软骨细胞祖细胞、内皮干细胞、包括室管膜或室下区细胞的神经干细胞、神经嵴干细胞、嗅觉干细胞、睾丸干细胞、子宫干细胞。

[0015] 在特定的毛发生长方面,至少一种组织室或组织型的成体干细胞包括皮肤组织室的毛囊干细胞,并且其中在皮肤组织室或组织型,优选地在头皮组织室或组织型处提供增强的毛发生长或毛发色素沉着。在某些实施方案中,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的存在量足以调节或增加真皮细胞、优选毛乳头细胞中腺苷受体的表达。在某些实施方案中,腺苷受体为选自A1、A2A和A2B中的至少一者。在某些毛发生长方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的存在量足以调节或增加真皮细胞、优选毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

[0016] 某些毛发生长方面包括共同施用至少一种其他毛发生长刺激剂或毛发脱落预防剂(如选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔(fluridil)的抗雄激素受体阻滞剂的至少一种)或以其辅助治疗。

[0017] 在本发明所公开方法的特定皮肤修复稳态保持方面,至少一种组织室或组织型的成体干细胞包括皮肤组织室或组织型的皮肤干细胞,并且其中在皮肤组织室或组织型处提供增强的皮肤修复和/或稳态保持。在特定方面,增强的皮肤修复和/或稳态保持涉及选自以下皮肤病症的至少一种年龄相关病症、症状或疾病:包括皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄、活力损失、创伤、疤痕、粉刺、晒伤、易受病毒感染影响(如易受HSV、HPV影响)、溃疡(包括糖尿病性溃疡)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和毛发脱落或毛发着色损失。某些皮肤修复稳态保持方面包括用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂治疗,以减小对表面组织的创伤中的疤痕,其中减小了疤痕。在某些实施方案中,治疗包括加速表皮或真皮分层和/或增加至少一种细胞向创伤的细胞迁移(例如,其中细胞迁移或增殖类型包括选自以下的至少一种细胞:角质形成细胞、成纤维细胞、表皮细胞、真皮细胞、上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞)。在特定方面,治疗加速血管或淋巴管的血管生成,和/或增加创伤处的胶原沉积。某些方面包括治疗表面组织的创伤,或其选自以下的至少一种创伤类型的症状:裂伤、擦伤、破裂、刺伤、化学、热或辐射诱导烧伤、割伤、刮伤、切口、水疱、糖尿病性溃疡、褥疮或压力性溃疡、皮肤移植以及手术创伤。

[0018] 在特定方面,年龄相关病症、症状或疾病包括选自以下皮肤病症的至少一种病症、症状或疾病:包括皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄、活力损失、创伤、疤痕、粉刺、晒伤、潜伏性病毒感染(如HSV、HPV)、溃疡(包括糖尿病性溃疡)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和毛发脱落或毛发着色损失。

[0019] 在特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1的化合物及其盐的至少一种,或本文所公开的另一种化合物。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0020] 在某些方面,施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括局部、牙龈、颊面、皮下以及经口施用中的至少一种。

[0021] 某些方面包括共同施用至少一种其他治疗剂(如抗炎剂;如类固醇或糖皮质激素类固醇)或以其辅助治疗。在某些方面,所述抗炎剂包括选自以下的至少一种抗炎剂:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

[0022] 在某些方面,所述一种附加治疗剂选自抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素(例如,环孢素、透明质酸、羧甲基纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟

氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、肿凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸,以及它们的组合),以及抗病毒剂(如阿昔洛韦、二十二醇)。

[0023] 附加方面提供用于刺激毛发生长、再生或色素沉着的方法,包括向对其有需要的受试者施用足以刺激毛发生长、再生和色素沉着中的至少一者的量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。某些方面包括施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,施用方式和量足以相对于或以成体毛囊干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,其中提供毛发生长、再生和色素沉着中的至少一者。在特定实施方案中,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的存在量足以调节或增加真皮细胞(如毛乳头细胞)中腺苷受体(如选自A1、A2A和A2B的至少一者)的表达。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

[0024] 在刺激毛发生长的特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1的化合物及其盐的至少一种,或本文所公开的另一种化合物。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0025] 在某些方面,施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括局部、齿龈、颊面、皮下以及经口施用中的至少一种。

[0026] 某些刺激毛发生长的实施方案包括共同施用至少一种其他毛发生长刺激剂或毛发脱落预防剂(如选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔的抗雄激素受体阻滞剂的至少一种)或以其辅助治疗。某些方面包括共同施用至少一种抗炎剂或以其辅助治疗(例如,至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁

胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药；包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药；包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药；环孢霉素；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；以及它们的组合）。

[0027] 本发明的其他方面提供用于增加真皮细胞中腺苷受体的表达的方法，包括向对其有需要的受试者施用一定量的CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂，该量足以增加真皮细胞、优选毛乳头细胞中腺苷受体（如选自A1、A2A和A2B的至少一者）的表达。在所述方法的某些方面，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

[0028] 在用于增加真皮细胞中腺苷受体的表达的特定实施方案中，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂为选自表1的化合物及其盐中的至少一者，或本文所公开的另一种化合物。在某些方面，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0029] 在某些方面，施用CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括局部、齿龈、颊面、皮下以及经口施用中的至少一种。

[0030] 其他方面提供用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法，包括向对其有需要的受试者施用足以治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂。所述方法的某些方面包括施用CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂，施用方式和量足以相对于或以成体皮肤干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量，其中提供皮肤病症或疾病及其至少一种症状的治疗。在特定实施方案中，皮肤病症或疾病包括选自以下的至少一种病症或疾病：创伤、疤痕、粉刺、晒伤、潜伏性病毒感染（如HSV、HPV）、溃疡（包括糖尿病性溃疡）、烧伤（包括晒斑、UVB损伤）、特应性皮炎、牛皮癣，以及包括以下方面的老化效应：皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄、和活力损失。

[0031] 在用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的特定实施方案中，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂为选自表1的化合物及其盐中的至少一者，或本文所公开的另一种化合物。在某些方面，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面，CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0032] 在某些方面，施用CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂包括局部、齿龈、颊面、皮下以及经口施用中的至少一种。

[0033] 用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的某些方面包括共同施用至少一种其他治疗剂（如抗炎剂；如类固醇或糖皮质激素类固醇等）或以其辅助治疗。在特定实施方案中，所述至少一种抗炎剂选自：短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗，包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂；包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇；包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂；包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂；包括茶碱的甲基黄嘌呤；包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地

松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药；包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药；包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药；环孢霉素；硫唑嘌呤；吗替麦考酚酯；以及它们的组合。

[0034] 在用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法的附加方面，所述一种附加治疗剂选自：抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素（例如，环孢素、透明质酸、羧甲基纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、肿凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸，以及它们的组合）。

[0035] 用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法的特定方面包括治疗创伤以减小对表面组织的创伤中的疤痕，其中减小了疤痕，和/或加速表皮或真皮分层。在某些实施方案中，治疗包括增加至少一种细胞向创伤的细胞迁移（例如，其中细胞迁移或增殖类型包括选自以下的至少一种细胞：角质形成细胞、成纤维细胞、表皮细胞、真皮细胞、上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、淋巴细胞以及巨噬细胞）。在特定实施方案中，治疗加速血管或淋巴管的血管生成，和/或增加创伤处的胶原沉积。某些方面包括治疗表面组织的创伤，或其选自以下的至少一种创伤类型的症状：裂伤、擦伤、破裂、刺伤、化学、热或辐射诱导烧伤、割伤、刮伤、切口、水疱、糖尿病性溃疡、褥疮或压力性溃疡、皮肤移植以及手术创伤。

[0036] 附加方面包括用于美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的方法，包括向对其有需要的受试者施用足以美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂。所述方法的某些实施方案包括施用CBP/连环蛋白（如CBP/ $\beta$ -连环蛋白）拮抗剂，施用方式和量足以相对于或以成体皮肤干细胞的对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量，其中提供皮肤病症及其至少一种症状的美容治疗。某些方面包括治疗选自以下的至少一种病症或疾病：皱纹、疤痕、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄、活力损失。

[0037] 在用于美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的特定实施方案中，CBP/连环蛋白

(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1的化合物及其盐中的至少一者,或本文所公开的另一种化合物。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在某些方面,施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括局部、齿龈、颊面、皮下以及经口施用中的至少一种。

[0038] 附图简述

[0039] 图1示出了干细胞的平衡不对称分裂的示意图。理想的是,进入有丝分裂时,2个子细胞中的一个将保留在其壁龛中作为干细胞,而另一个继续首先瞬时扩增,随后分化以保持组织稳态。

[0040] 图2示出了连环蛋白共激活因子调节剂(a) ICG-001和(b) IQ-1的结构。

[0041] 图3示出了差异共激活因子使用的模型。(A) IQ-1拮抗p300与连环蛋白之间的相互作用,从而强制干细胞/祖细胞利用CBP/连环蛋白驱动的转录。这导致对称分裂增加。(B) ICG-001阻断CBP与连环蛋白之间的相互作用,从而强制细胞利用p300/连环蛋白驱动的转录。这引发启动分化过程中所涉及的基因转录。

[0042] 图4示出了由于差异共激活因子募集和基因表达而产生的四个潜在启动子特异性结果的图示。当CBP/连环蛋白相互作用被ICG-001拮抗时,仅能利用CBP进行共激活的基因(如结肠癌细胞中的细胞周期蛋白D1(cyclinD1))被下调。自由的基因(如结肠癌细胞中的c-myc)在其启动子处利用附加的p300弥补CBP的损耗。p300依赖性基因(如EpB2)通过将p300募集到其启动子而变得具有转录活性。一些基因(如存活素(survivin)),在CBP失效和转录减少后,通过p300将抑制性复合物募集到其启动子,从而进一步关闭基因表达。

[0043] 图5示出了负反馈回路。虽然经由CBP/连环蛋白介导的基因转录保持潜能可为默认的,但是一些CBP/连环蛋白调节的基因为负反馈回路的部分,用于关闭通路的CBP/连环蛋白臂,从而经由p300/连环蛋白臂引发分化过程。

[0044] 图6示出了描述维生素A&D(经由其相应的受体复合物)与ICG-001之间的机制重叠和差异的模型。

[0045] 图7示出了阿尔茨海默病的小鼠模型中的A $\beta$ 沉积。申请人利用了AD的五转基因小鼠模型,该模型在6周龄开始时正常发生A $\beta$ 的大量脑沉积。用(A) ICG-001(50mg/kg/天)或(B) 盐水将这些小鼠处理2个月。与(B) 盐水对照处理组中的较强A $\beta$ 染色相比,(A) ICG-001处理组的顶叶中A $\beta$ 染色显著降低。

[0046] 图8示出了描绘正常成体干细胞与癌干细胞之间在对称分裂相对于不对称分裂方面的固有区别的模型。

[0047] 图9示出了临界平衡。可影响老化过程中连环蛋白与CBP或p300使用之间的临界平衡的潜在侵害。

[0048] 图10示出了干细胞中二元判定的“漏斗”。无论使用何种信号通路或受体,干细胞接收的所有输入最终都将“漏下”到使用CBP或p300作为连环蛋白的共激活因子的临界二元判定。

[0049] 图11为用长春新碱/地塞米松/L-门冬酰胺酶(VDL)单独地或与ICG-001(CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂)联合对白血病小鼠模型处理第47天拍摄的照片。

[0050] 图12为对三只示例性小鼠经历八天时程后拍摄的一系列照片(左侧创伤用凡士林

局部处理,右侧创伤用凡士林与500uM Laura8(CBP/连环蛋白拮抗剂)处理)。

[0051] 图13为显示CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在脱毛的无毛小鼠模型中的效应的照片。左侧小鼠用单独的Vaseline(凡士林)处理,而右侧小鼠用Vaseline中的Laura8(ICG-001的月桂酸酯)(CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂)治疗。

[0052] 图14为显示CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂对如图13所示无毛小鼠模型中的小鼠的皮肤病理的效应的一系列照片。这些照片显示,在Laura-8(右侧)中形成了新的毛囊,但Vaseline对照(左侧)处理的小鼠则未形成。此外,由于与该毛发生长缺陷相关的核辅助抑制因子的缺陷,毛囊隆突对称增殖,从而形成较大的囊生长。用CBP/连环蛋白拮抗剂处理导致通过增加不对称分裂而发生分化,从而导致新的毛囊形成。

[0053] 图15为显示CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂抑制的通路的示意图。

[0054] 图16为显示毛囊及其形成的示意图。

[0055] 图17示出了老化小鼠。左侧小鼠为对照,而右侧小鼠接受CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(局部给予如本文所公开的Laura-8)12个月(从6月龄到18月龄)。重要的是,这证明了长期施用CBP/连环蛋白拮抗剂不会如施用诱导正常干细胞壁龛中不对称分裂的试剂所预期的那样去除正常干细胞壁龛,从而维持了正常干细胞群。

[0056] 图18示出了如本文所述的人类手术废弃皮肤的处理。所有化合物均表现出弹性蛋白和水通道蛋白1的表达的增加,而Me-ICG-001显示出在5uM时比ICG-001或RA都更高的增加。

## 具体实施方式

[0057] 定义。术语“CBP蛋白”是指也称为CREB结合蛋白的蛋白质,其中CREB为“cAMP反应元件结合(cAMP-response element binding)”的缩写。这种蛋白质为本领域所熟知,参见例如Takemaru等,J.Cell Biol.149:249-54(2000)和美国专利号6,063,583。CBP1-111是指蛋白质CBP的前111个氨基酸,如从CBP的N-端识别。

[0058] 术语“p300蛋白”是指本领域熟知的蛋白质。参见例如Gusterson,R.J.等,J.Biol.Chem.2003年2月28日;278(9):6838-47;An和Roeder,J.Biol.Chem.2003年1月17日;278(3):1504-10;Rebel,V.I.等,Proc Natl Acad Sci USA.2002年11月12日;99(23):14789-94;和美国专利号5,658,784,以及其中引用的参考文献。p3001-111是指蛋白质p300的前111个氨基酸,如从p300的N-端识别。

[0059] 术语“Wnt通路”是指信号级联放大,其可以通过Wnt蛋白(分泌性糖蛋白)与卷曲的七次跨膜受体结合而引发。该通路为本领域已知的并进行了表征,并且是许多论文和综述的主题(参见例如Huelsken和Behrens,J.Cell Sci.115:3977-8,2002;Wodarz等,Annu.Rev.Cell Dev.Biol.14:59-88(1998);Morin,P.J.,Bioessays21:1021-30(1999);Moon等,Science296:1644-46(2002);Oving等,Eur.J.Clin.Invest32:448-57(2002);Sakanaka等,Recent Prog.Horm.Res.55:225-36,2000)。

[0060] 术语“Wnt通路的活性”是指通路的至少一个组分的活性。例如,在某些实施方案中,Wnt通路的活性可以指 $\beta$ -连环蛋白诱导靶基因表达的活性。Wnt通路的许多组分是本领域已知的,并且包括但不限于Cerberus(Cer)、FrzB、Dickkopf(DKK)、LRP、异三聚体G蛋白、Dsh、酪蛋白激酶1a(CK1a)、GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ TrCP、ACP、轴蛋白(Axin)、CBP、p300、 $\beta$ -连环蛋白、TCF、

Froucho等。

[0061] “激活Wnt通路”的化合物是指当存在于具有Wnt通路的系统中时引起 $\beta$ -连环蛋白诱导的靶基因表达的化合物。由 $\beta$ -连环蛋白诱导表达的许多靶基因为本领域已知,并且包括但不限于传导素(Conductin)、Myc、Twin、细胞周期蛋白D1、Nkd、Ubx、En-2、PPARd、Xbra、ID2、Siamois、Xnr3、MMP7、TCF-1、存活素等。此类基因还可以称为“由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路靶向的基因”。

[0062] 术语“选择性抑制由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路靶向的基因的表达”是指抑制由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路靶向的基因子集的表达,但不抑制由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路靶向的其他基因的表达。虽然不希望受到任何特定机制的束缚,但本发明的发明人推断,基因表达的选择性抑制可以通过中断 $\beta$ -连环蛋白与其潜在结合伴侣中的一些但非全部的相互作用而实现。

#### [0063] I. 老化和年龄相关病症

[0064] 本发明的特定方面提供组合物,其包含CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,用于以干细胞群中对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,从而治疗老化或老化病症或疾病,或其至少一种症状。

[0065] 根据特定方面,在成人中干细胞发生对称分化与不对称分化的决定是重要的细胞决定过程,其引起与组织平衡/稳态和/或适当修复的能力(如在创伤愈合、血生成、纤维化和骨质疏松中)的下降相关的多种病症和疾病,并且为通常与老化相关的关键性潜在问题。令人关注并且重要的是,不对称分裂或对称分裂的决定可能是正常干细胞与癌干细胞之间的主要根本性固有区别。基于申请人实验室在过去10年主要进行的工作(已公布和未公布的数据),以下公开内容支持在干细胞的Wnt/连环蛋白信号级联放大中对称分裂与不对称分裂的重大意义和差异共激活因子使用(如CBP与p300)的作用,以及可对其进行药理学操纵的方式。

[0066] 成体干细胞中的对称分裂与不对称分裂。就本发明目的而言,干细胞为位于特定环境或壁龛中的细胞,该细胞既能保持静止(即,基本无任何活动),又能进入细胞周期并进行有丝分裂(即细胞分裂),从而产生两个子细胞。理想的是,维持不对称平衡,从而子细胞中的一个保持在壁龛中作为干细胞,而另一个子细胞则继续进行分化过程,从而得到“瞬时扩增群”以维持组织稳态(图1)。

[0067] 根据特定方面,并不总是维持两个子细胞之间的这种不对称命运平衡,并且在一些情况下,两个子细胞的归宿均作为干细胞,或者均继续分化,从而失去其“干性”。根据特定方面,这种对称分裂对正常干细胞群有害。

[0068] 虽然对称分裂与不对称分裂在本质上是极其简单的二元判定过程(如计算机逻辑中的0/1判定),但壁龛中进行有丝分裂的干细胞必须从其环境中读取庞杂的信息阵列(例如,氧水平、营养素水平、光/暗周期即生物周期、生长因子、粘附分子、细胞/细胞接触等)以达到该最终二元判定。接下来的问题是:壁龛中的干细胞如何读取如此大量的信息并将其“滴下”到简单的分子0/1判定点?申请人的实验室已在理解该对称与不对称二元判定所涉及的各种参与者和回路方面取得了显著的进展。利用通过正向化学基因组学方法开发的一套独特的药理学工具,申请人现在可操纵和调节正常干细胞/祖细胞群以及癌干细胞/祖细胞群中的这种二元判定。

[0069] 本文的发现表明,对不对称分裂或对称分裂的决定是正常干细胞与癌干细胞之间

的根本性固有区别,并且还表明对称分裂与不对称分裂之间的平衡的调节提供治疗老化的方法。

#### [0070] 药理学工具

[0071] Wnt信号。申请人的最初目标不是开发用于研究对称与不对称的药理学工具,而是为了找到抑制异常Wnt通路激活的方法。由于结肠腺瘤性息肉病(APC)基因或 $\beta$ -连环蛋白中的突变,大约90%的结肠癌具有Wnt信号级联的组成性激活。因此,有创造性的观念是如果可以拮抗该异常Wnt信号,就可以提供结直肠癌的新型治疗策略。

[0072] Wnt信号级联极其复杂。Wnt信号在整个发育过程中以及在日常过程中发挥着重要作用,例如,皮肤和毛发的维持、肠稳态的维持、造血干细胞/祖细胞的调节以及造血作用中祖细胞的谱系定向(即,通常为血液稳态)等(1,2)。人体内发生的其他细胞替代活动,如肝脏代谢周转、神经形成等也涉及Wnt信号转导(3-5)。虽然通常一致地认为Wnt信号对于干细胞生物学具有重要意义,但是,至于Wnt信号对增殖和多能性或多潜能性的维持是否重要或者在另一方面对相同干细胞/祖细胞的分化是否重要并未达成共识,存在大量的争论。典型的Wnt/信号(称为经典Wnt信号或Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号)具有作为其标志的一组可溶性细胞质 $\beta$ -连环蛋白,它们与由核心蛋白轴蛋白、APC、GSK3(糖原合酶激酶3)和CK1- $\alpha$ (酪蛋白激酶1- $\alpha$ )组成的降解复合物相关。在不存在Wnt配体的情况下,该复合物内 $\beta$ -连环蛋白发生磷酸化,从而靶向其用于泛素化以及后续被蛋白酶体机器(6)的破坏。Wnt通路的激活触发一系列事件,这些事件干扰 $\beta$ -连环蛋白的靶向破坏所需的APC/轴蛋白/GSK3复合物,并因而促进细胞质中 $\beta$ -连环蛋白的稳定和积聚。这种细胞质中的积聚与 $\beta$ -连环蛋白通过尚未完全确定的机制转位到核中相一致。在Wnt信号级联的经典定义中,在核中, $\beta$ -连环蛋白与转录因子的TCF/LEF家族成员形成复合物。为生产转录活性复合物, $\beta$ -连环蛋白募集转录共激活因子、cAMP反应元件结合蛋白(CREB)-结合蛋白(CBP)或其紧密相关的同源物、p300(E1A-结合蛋白,300-KD)以及基础转录机制的其他组分,从而导致下游靶基因的宿主的表达(7,8)。申请人的研究还表明,CBP与连环蛋白家族成员的伴侣关系不限于 $\beta$ -连环蛋白。在不存在 $\beta$ -连环蛋白的情况下,CBP还可与其他连环蛋白样分子(如 $\gamma$ -连环蛋白)形成伴侣(9)。

[0073] CBP和p300。CBP和p300为约300kd的大蛋白。长久以来它们被视为具有冗余的作用,并且在文献中被作为一种蛋白和相同的蛋白对待。最近的工作已记述,CBP和p300与数百种蛋白质相互作用,其作用是作为转录的主要协调因子(orchestrator)。尽管它们具有高度的同源性,但累积的证据显示,CBP和p300不是冗余的,而是在体外和体内均具有明确且独特的作用(10-12)。小鼠的定向诱变研究显示,哺乳动物发育对CBP和p300基因剂量极其敏感。已表明CBP(CBP+/-)定向突变的小鼠杂合子表现出骨骼异常,其中一些类似于相对罕见的遗传性障碍鲁宾斯坦-泰比综合征(RTS)(13)。p300突变型小鼠的分析表明,p300的基因剂量对于发育 also 具有重要意义(14)。引人注意地,CBP杂合子(CBP+/-)和p300杂合子(p300+/-)小鼠胚胎均显示出类似于基因敲除(p300-/-和CBP-/-)小鼠胚胎的露脑畸形表型(15)。尽管它们具有高度的同源性和类似的表达模式,但正变得非常明显的是,CBP和p300在基因调节中发挥着独特而不同的作用。申请人最近证实,CBP和p300在TCF/ $\beta$ -连环蛋白介导的存活素转录中具有不同的功能(16,17)。这些结果与论证CBP和p300在细胞生长、分化和发育中的非冗余作用的其他出版物一致(10,14,18,19)。Rebel等(20)使用造血干细胞(HSC)模型得出结论:CBP而非p300对于HSC自我更新必不可少,而p300对于正确的造血分

化至关重要。Ugai等(21)发现,p300而非CBP对于RA诱导的F9分化是绝对必需的。

[0074] ICG-001。使用小分子二级结构模板化学库的基于细胞的正向化学基因组学筛选识别了申请人的药理学工具(22)。由于基因APC中的突变,SW480结肠癌细胞显示出 $\beta$ -连环蛋白向核的组成型转位,并因而产生高基底Wnt/连环蛋白转录,如通过共有TCF/连环蛋白荧光素酶报告基因构建体TOPFLASH所评估。使用该报告基因系统,申请人此前已识别了化合物ICG-001,其具有3 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>(图2a)。利用亲和色谱法,使用功能获得/功能丧失策略测定和随后验证了ICG-001以高亲和力(约1nM)特异性结合到共激活因子CBP,但重要的是,不结合到其紧密相关的同源物p300,尽管存在以下事实:这两个共激活因子的同一性高达93%,且在氨基酸水平上具有甚至更高的同源性(22,23)。

[0075] 紧接着申请人绘制了CBP和 $\beta$ -连环蛋白之间的结合域,以及p300和 $\beta$ -连环蛋白之间的结合域。 $\beta$ -连环蛋白的C-端反式激活区域(647-781)与CBP和p300两者相同的1-111位氨基酸相互作用(23)。然而,只有CBP与 $\beta$ -连环蛋白之间的相互作用被ICG-001干扰,而p300/ $\beta$ -连环蛋白相互作用不受干扰。后续的结合和等温量热法研究显示,ICG-001以高亲和力(约1nM)选择性且直接结合到CBP的N-端。概括地说,申请人的数据证实了CBP和ICG-001之间的直接联系,以及ICG-001选择性破坏CBP/ $\beta$ -连环蛋白相互作用而不影响p300/ $\beta$ -连环蛋白相互作用的能力,尽管这两个共激活因子之间具有极高程度的同源性。

[0076] ICG-001提供了能够特异性并仅选择性地阻断CBP的特有氨基末端的独特工具,该氨基末端与CBP和连环蛋白之间的相互作用有关。由于ICG-001结合至CBP上的区域仅限于该特有氨基末端,由此可见该化合物影响的下游变化并非全局性的,而是仅限于该CBP区域控制的功能。可在篮球与高尔夫球之间进行比拟—当将高尔夫球设置在紧靠篮球上时,高尔夫球在篮球上覆盖的表面积并非很大,因此篮球的余下部分不受影响。以相同的方式,ICG-001阻断CBP的极小区域,从而使共激活因子上的其他区域不受影响并且对于与它的其他同源结合伴侣的相互作用为开放的。

[0077] IQ-1。除ICG-001之外,针对mES细胞中多能性的维持,对大型化学库的筛选导致识别了称为IQ-1的另一种化合物(图2b)。IQ-1以Wnt依赖性方式维持鼠胚胎干细胞(mESC)在长期培养中的多能性。随后,申请人确定,IQ-1结合至丝氨酸/苏氨酸磷酸酶PP2A的PR72/130亚单元。IQ-1结合至PR72/130通过尚未确定的机制使共激活蛋白p300在Ser-89处的磷酸化降低。申请人还证实,p300在Ser-89处的磷酸化增强 $\beta$ -连环蛋白与p300的结合亲和力。IQ-1削弱p300与 $\beta$ -连环蛋白之间的相互作用,从而增加CBP/ $\beta$ -连环蛋白相互作用(24)。

[0078] 图3A和B示出了在Wnt/连环蛋白信号的背景下ICG-001和IQ-1的靶分子及其相互作用点的图示。使用这些工具,申请人探究了CBP或p300差异共激活因子使用对连环蛋白介导的转录的影响。如果不可能使用经典的“敲除”或“敲低”技术实现,这将非常困难,因为CBP和p300与大量(至少400种)除 $\beta$ -连环蛋白之外的伴侣相互作用(25)。CBP或p300的基因缺失具有影响许多不同转录因子的复杂后果。这强调了正向化性遗传学方法(如果适当利用)的重要性(22)。

#### [0079] 增殖和分化中的Wnt信号

[0080] Wnt信号在整个发育过程中发挥着重要作用。虽然几乎一致认为Wnt/连环蛋白信号在干细胞生物学中具有重要意义,但对于Wnt信号对增殖和潜能(多能性或多潜能性)的维持或干细胞/祖细胞的分化是否重要并未达成共识。已证实Wnt/连环蛋白信号可维持ES

细胞的多能性(24,26),并且最近已证实了 $\beta$ -连环蛋白以TCF依赖性方式维持关键多能性转录因子Oct4的表达的重要作用(27)。已显示Wnt/连环蛋白信号可增加神经元干细胞/祖细胞增殖。

[0081] 然而,Wnt/连环蛋白信号也是ES细胞的神经分化所必需的,已报导神经嵴干细胞和Wnt3a中的命运决定可通过抑制神经干细胞维持而促进分化成神经和星形细胞谱系(28-30)。通过相同细胞类型中基本上相同的Wnt来激活Wnt信号通路而引起的这些显著不同和差异的反应引起了关于Wnt信号在维持潜能与诱导分化中的作用的巨大争论。这也提出了Wnt信号网络如何整合细胞收到的各种输入以引出正确协调反应的问题。直到现在,Wnt/连环蛋白信号在控制增殖和分化中的二分为行为的基本原理尚不清楚。

#### [0082] CBP和p300在Wnt/连环蛋白信号中的非冗余作用

[0083] 申请人早前的一项研究显示,选择性阻断两种蛋白CBP和 $\beta$ -连环蛋白与ICG-001之间的相互作用导致分差异化程序的引发。这导致申请人开发了差异共激活因子使用模型(16,24)。该模型突出共激活因子CBP和p300在Wnt/连环蛋白信号级联放大中的不同作用(图3A和3B)。该模型的重要特征是,决定利用CBP或p300为第一判定,该判定指导细胞分别引发增殖/潜能维持或差异化转录程序。应注意的是,接着该第一步骤的是其他表观遗传修饰(如组蛋白甲基化/脱甲基化和组蛋白乙酰化/脱乙酰化等)以及附加转录因子的募集,以用于瞬时扩增群和/或谱系定向的后续扩增(Wend等,manuscript under revision Cancer Cell, Ma等,Oncogene2005)。换句话讲,连环蛋白与p300或CBP形成伴侣的第一步骤并非全部和终结而是引发过程,紧接着该第一步骤的是根据细胞潜能的水平、谱系和环境引入其他内源蛋白、共激活因子、酶(如组蛋白脱乙酰基酶、DNA甲基转移酶等)以及转录因子。该模型假定CBP/连环蛋白介导的转录对于干细胞/祖细胞维持和增殖至关重要,而p300/连环蛋白的使用则介导转录程序,其引发分化和细胞潜能的降低。

[0084] 决定利用CBP/连环蛋白或p300/连环蛋白驱动的转录似乎是极其基础的事件,因为其甚至在第一细胞潜能决定点处已至关重要。最早的分化事件并因此产生的哺乳动物中的第一不对称分裂,发生在8细胞阶段的植入前胚胎中,从而形成两个不同细胞群:滋养外胚层(TE)和内细胞团(ICM)。在该点之前,所有细胞分裂似乎是对称的,并且所有细胞基本上等效并且多能的。ICM内的细胞被视作具有多能性,因为它们将形成全部三个胚层的组分以及有助于胚外内胚层和中胚层的细胞。在另一方面,TE外层对任何胚胎组织均无帮助,而是产生胚外外胚层并且可分化为多种滋养层细胞类型。申请人已证实,即使在该最早和争论性最重要的细胞决定点,ICM和TE之间的选择仍由连环蛋白对差异共激活因子的使用而控制:即CBP/连环蛋白为维持ICM和Oct4表达所必需,而使用p300/连环蛋白则引发Cdx2阳性滋养外胚层的形成(31)。根据本发明的特定方面,通过所有成体干细胞谱系在生物体的整个生命过程中进行该第一对称与不对称分化期间发生的基础决定过程。

[0085] 通过使用IQ-1阻断p300与连环蛋白之间的相互作用将强制(例如)小鼠ES细胞利用CBP作为其共激活因子,并因而促进CBP/连环蛋白驱动的多能性和长期扩增的维持,并且即使在不存在白血病抑制因子(LIF)的情况下仍防止自发分化。相似地,敲除mES细胞中的p300可防止从培养基中移除LIF时的自发分化(31)。通过人类ES细胞,也获得了在选择性拮抗p300/连环蛋白相互作用时的类似结果(32;Hasegawa K等,(论文已接受)Stem Cells Translation Medicine2011)。通过ICG-001阻断CBP/连环蛋白相互作用可防止多能性诱

导,而选择性拮抗p300/连环蛋白相互作用可增强再编程(33;本申请人未公布的数据)。这些结果均符合申请人的模型,其中一些连环蛋白转录调节基因(如Oct4、存活素)仅利用CBP作为其共激活因子,同时其他基因(如Cdx2)则选择性利用p300进行转录共激活,而另外的连环蛋白调节基因启动子为自由的,并且可利用CBP或p300任一者进行有成效的转录(17)。

[0086] CBP/连环蛋白对Wnt靶基因的拮抗效应具有高度的启动子特异性。用ICG-001处理结肠癌细胞,从而干扰CBP/连环蛋白相互作用,然后使用染色质免疫沉淀测定法(ChIP)(一种允许确定何种蛋白质与特定启动子相关的技术)检查若干Wnt/ $\beta$ -连环蛋白调节的靶基因的启动子区域的共激活因子占有率。在细胞周期蛋白D1启动子处,申请人观察到CBP的失效、信息的减少以及无p300募集(23)。在c-myc启动子处,申请人观察到CBP的失效、信息的轻微减少以及p300占有率增加,而在存活素启动子处,申请人也观察到信息的减少以及CBP的失效。然而令人关注的是,在存活素启动子处,申请人发现p300募集与另外的与转录抑制相关的蛋白质一起增加,并且在ICG-001处理后存活素信息相应减少(17)(图4)。简而言之,这些结果确认,一些Wnt/连环蛋白调节的基因(如存活素)仅利用CBP作为其用于转录的共激活因子,而其他基因启动子为自由的,并可利用CBP或p300任一者进行有成效的转录。此外,存在选择性利用p300进行转录共激活的其他Wnt/连环蛋白调节的基因。该差异共激活因子使用的一个令人关注的实例涉及基因EphB2(一种已知的Wnt/TCF/ $\beta$ -连环蛋白靶基因)的表达。由于几乎90%的结肠癌均具有较高的异常Wnt/TCF/ $\beta$ -连环蛋白激活,这似乎意味着EphB2表达将随着结肠癌疾病的进展而增加。然而,情况并非如此,因为EphB2表达在晚期结肠癌中通常丧失(34)。此外,与常规腺瘤相对,携带有缺陷APC抑癌基因的Min小鼠中的EphB2破坏将导致高侵袭性癌。曾被称为“难题”的即结肠癌(一种标志为Wnt/连环蛋白信号异常增加的疾病)中的直接Wnt靶基因消失通过以下事实相对容易地予以解释:EphB2的表达为p300/ $\beta$ -连环蛋白依赖性的,并且随着结肠癌的疾病进展,至于Wnt/连环蛋白信号,对共激活因子CBP使用的偏倚增大。在这种情况下,通过使用ICG-001拮抗CBP/连环蛋白相互作用,将强制结肠癌细胞利用p300作为其用于Wnt/连环蛋白信号的共激活因子,从而增加EphB2的表达(35)。

[0087] 该模型的增加的复杂程度在于,虽然通过CBP/连环蛋白臂调节的基因表达盒的子集对于维持潜能和增殖至关重要(如Oct4、存活素等),但以这种方式调节的其他基因(如hNkd和轴蛋白2(axin2))事实上为级联的CBP/连环蛋白臂的负调节因子(36,37)。这种类型的负反馈臂固有地具有重大的意义。假定CBP/连环蛋白臂的潜能和激活为默认通路,在某一点,为了继续进行发育,必须停止增殖,退出细胞周期对称分裂以及引发分化过程(图5)。令人关注的是,在许多肿瘤类型中,通常通过DNA甲基化使轴蛋白2表达沉默。

[0088] 申请人的工作体现的另一个特征在于,Wnt/CBP/连环蛋白或Wnt/p300/连环蛋白介导的信号并非仅仅是TCF依赖性的。除了TCF/LEF之外,还已知连环蛋白( $\beta$ 或 $\gamma$ )与大量转录因子形成伴侣,包括核受体家族的成员、Smad、Foxo等(38-40)。就这一点而言,使用TopFlash(报告基因构建体,具有多个驱动荧光素酶报告基因的TCF结合元件)作为Wnt信号的必要功能读出并不准确,并且此外,低估了核连环蛋白的总体转录作用。即使在不存在任何TopFlash活性的情况下,核 $\beta$ -连环蛋白仍可通过与除TCF家族成员之外的TF(如FOXO蛋白)形成伴侣而具有转录活性,因为TCF明显不是核连环蛋白的唯一转录相关结合伴侣。例如,虽然对关于Wnt信号在乳腺癌中的作用的全面了解不甚全面,但其重要性和意义在过去5年

中一直是许多报告的主题(41)。在人类乳腺癌中,有许多关于Wnt信号通路的负调节因子失活的报告。在50%的导管型乳腺癌中,散乱蛋白(Dsh)(一种下游激活因子)得以扩增并上调[42]。在人类乳腺癌中,卷曲相关蛋白1(FRP1/FRZB)(一种分泌的Wnt抑制剂)通常缺失。在大约80%的恶性乳腺癌中,Frpl表达受到抑制或不存在,使其成为乳腺癌中最通常的改变之一(43)。轴蛋白在乳腺癌中表现出频繁的杂合性丢失(LOH),并且还在乳腺癌中下调(44, 45)。这两者均为经典Wnt信号通路的负调节因子。尽管Wnt信号在乳腺癌中明确地发挥着重要作用这一事实,但在乳腺癌细胞中基本上无TopFlash活性。

[0089] 增加围绕该领域(尤其是关于 $\beta$ -连环蛋白的基因缺失的用途)的争论的另一个问题是,其他连环蛋白(如 $\gamma$ -连环蛋白/斑珠蛋白)对 $\beta$ -连环蛋白的丧失进行至少部分地转录性补偿的能力。即使是 $\beta$ - $\gamma$ 双敲除小鼠仍表现出Wnt信号,其至少在一些组织/器官中具有功能(9, 46)。另外, $\beta$ -连环蛋白在粘附连接处的细胞-细胞相互作用中发挥着重要作用。因此, $\beta$ -连环蛋白的缺失可影响其转录作用及其在细胞-细胞相互作用中的作用。增加与Wnt/连环蛋白信号相关复杂性的还有,除Wnt信号级联放大之外还存在多个可增加 $\beta$ -连环蛋白的核转位的机制/通路,包括许多生长因子(TGF $\beta$ 、EGF、HGF等)、激酶(如Src、bcr-abl)以及粘附分子(如E-钙粘蛋白)失活(Front Biosci. 2008年5月1日;13:3975-85. Microenvironmental regulation of E-cadherin-mediated adherens junctions. Giehl K, Menke A.)。

[0090] 最后,虽然核连环蛋白对转录具有明确的重要作用,但绝对水平可能不具有该作用。相反,转录竞争性连环蛋白的量及其在有限量的两种共激活因子(CBP和p300)之间的使用选择或平衡,是细胞作出对称或不对称分裂决定的终极决定因素。(35以及Ring A等在ASCO2011的海报展示)。

[0091] 概括地说,已证实选择性药理学工具ICG-001和IQ-1对申请人的研究极具价值。根据本发明的特定方面,使用这些工具与更传统的敲除或敲低结合,申请人已证实,增加的CBP/连环蛋白介导的转录与对称分裂相关,而p300/连环蛋白介导的转录对引发啮齿类动物和人类中大量干细胞和祖细胞分化至关重要。

[0092] 选择性CBP/连环蛋白拮抗剂:是否存在天然类似物?

[0093] 由于对全反式视黄酸(ATRA)(维生素A的衍生物)的敏感性,急性早幼粒细胞白血病(APL)是独特的骨髓性白血病。用ATRA治疗将NCOR-HDACL复合物从RAR分离,并且通过靶向致癌转录因子及其异常作用使未成熟的白血病早幼粒细胞DNA转录并分化为成熟的粒细胞。与大多数其他化学治疗剂不同,ATRA并不直接杀死恶性肿瘤细胞,而是诱导它们分化。大量科学研究还研究了维生素D在防治癌症(包括结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌和皮肤癌)中的可能作用。令人关注的是,ATRA和维生素D均可在一些环境(如结直肠癌细胞)中通过其相应的转录复合物(RAR/RXR和VDR/RXR)拮抗异常的Wnt信号。然而,也存在通过例如ATRA和Wnt对基因表达激活的协同效应的报告(47)。令人关注的是,CBP和p300的氨基末端的LXXLL序列可募集这些以及其他核受体信号复合物(如ER、AR和PPAR)。这是这些共激活蛋白(即CBP和p300)与连环蛋白( $\beta$ 和 $\gamma$ 两者)形成伴侣的相同区域,并且CBP/连环蛋白拮抗剂(如ICG-001)也结合到该区域。这些核受体配体对干细胞群具有许多相同的差异效应,而申请人已通过特异性CBP/连环蛋白拮抗剂观察到了这些效应。虽然维生素A和D在发育过程中均为必需的,并且在成年中具有许多有益的健康效果,但两者在高含量时均可产生畸形。因

此,在小鼠发育的研究过程中最令人意外的发现之一也许是,用ICG-001选择性拮抗CBP/连环蛋白相互作用(即使在非常高的含量下)似乎非常安全并且显然不具有有害影响。由基本上从怀孕(约E0.5)至分娩(约E20)的整个孕期局部用高剂量的ICG-001(0.5M)处理的母鼠生产的小鼠在6周龄时相对于其同窝对照表现出正常的体重和大小,并且可繁殖后代,证明了ICG-001对胚细胞群无有害影响。这与选择性拮抗子宫内p300/连环蛋白相互作用形成鲜明对比,后者导致所研究的几乎每个器官系统中(即,脉管系统、心、肺、CNS、四肢等)的显著发育缺陷(Kahn,未公布)。根据上述数据,申请人提出,类似维生素A(ATRA)和维生素D的物质是在一定程度上表现为类似申请人的小分子CBP/连环蛋白拮抗剂的天然存在的分子。它们可通过经由其核受体复合物(即分别为RAR/RXR和VDR/RXR)结合到CBP来拮抗CBP/连环蛋白相互作用。然而,并且非常重要,存在若干重大的差异。CBP/连环蛋白拮抗剂为直接(即,它们直接结合到CBP并且不需要任何辅助受体,辅助受体在癌症中通常减少或沉默/丧失)并且是单纯的CBP拮抗剂。此外,它们允许随机分化(即不确定的),然而维生素A或D在拮抗CBP/连环蛋白相互作用之后,可能通过其谱系偏倚激动特性,在高剂量下对胚胎发育具有有害影响(图6)。

#### [0094] CBP/连环蛋白拮抗剂的治疗应用

[0095] 癌症。Wnt信号在结直肠癌中的重要性是无可置辩的。申请人对ICG-001治疗效用的研究以结肠癌开始因此是很自然的事。申请人已证实该化合物下调存活素。存活素是在癌症中普遍上调的第四大转录本,并为半胱天冬酶激活的已知抑制剂,还在胞质分裂中具有重要意义。在存活素抑制之后增强的半胱天冬酶激活在结直肠癌细胞但不在正常结肠上皮细胞的选择性细胞毒性中已经证明。在活体内,ICG-001在以下两个方面均有效:Min小鼠减少息肉,以及结肠癌的裸小鼠SW620异种移植模型减弱肿瘤生长(23)。

[0096] 根据本发明的特定方面,正常成年成体干细胞/组织干细胞与癌干细胞(CSC)之间的相似性表明调节成体干细胞维持中涉及到的信号通路(如Wnt、Hedgehog和Notch)也涉及在CSC的调节中(48-50)。这些相同通路的异常调节导致相同组织中的赘生性增殖。在过去数年间,已有越来越多的证据表明在白血病、乳腺癌、肺癌、脑瘤、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌中存在癌干细胞。这些癌干细胞具有相似的标记物和对成体干细胞或组织干细胞的细胞行为。据信,CSC是复发和转移的原因。在肿瘤内,块体由药敏/分化细胞构成,并且CSC通常只占肿瘤内的小百分比。当前的疗法设计为杀死药敏/分化细胞的块体但非CSC,其仍至少部分地由耐多药基因保护,从而导致复发和转移。最近,在许多CSC类型中,申请人已能够证实通过用ICG-001选择性抑制CBP与连环蛋白之间的相互作用,可强制癌干细胞分化成与肿瘤细胞群的块体在表型上看起来相似以及在行为上相似的块体,从而使它们对标准现有疗法敏感。在本公开的背景/范围内,申请人将简要地强调申请人的一些发现。

[0097] 乳腺癌。已通过包括上皮特异性抗原/上皮细胞粘附分子(ESA/EpCAM)的各种表型标记物、CD44、排斥Hoechst染料(侧群(SP))、乙醛脱氢酶阳性(ALDH)以及不存在细胞表面抗原CD24和谱系特异性标记物识别的乳腺癌干细胞可通过少至200个的细胞在动物中形成肿瘤,然后进行再现原始肿瘤异质性的生长和分化。包括Wnt、Notch和Hedgehog的多种发育通路已知可调节这些干细胞的自我更新。这些通路中每一种的变化可在动物模型中产生乳腺癌并已经涉及人类乳腺癌发生。然而,调控这些通路的药理学方法已因相关网络的多功能和差异性质复杂化,如通过早前Notch通路抑制的结果所表明,其中观察到了正常成熟和

分化中的异常。三阴性乳腺癌(ER、PR和Her2阴性)(TNBC)是尤其具有侵袭性的亚型,具有较高的复发和死亡风险,较高的器官转移倾向以及不存在针对激素和HER2受体的靶向治疗选项。TNBC如通过刻板的“基底”基因表达模式所证实在生物学上不同,并且涉及BRCA-1突变的大部分乳腺癌病例也落在该亚组的范围内。TNBC分类非常接近于通过与乳腺导管上皮干细胞相似的基因表达模式定义的乳腺癌基底亚型。在一项190名患者的由三(ER、PR和HER2)阴性以及细胞角蛋白5/6、EGFR和波形蛋白表达定义的基底病例研究中,据发现, $\beta$ -连环蛋白的核聚集(Wnt通路激活的经典读出)在基底病例中富集。此外,这些病例证实了升高的 $\beta$ -连环蛋白水平具有更差的预后并且在非裔美国人患者中更常见。其他研究已相似地表明, $\beta$ -连环蛋白的核定位通常在三阴性患者中更常见。

[0098] 三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231表现出Wnt调节的细胞表面标记物CD24的低表达,而另一种Wnt调节的靶基因CD44则相对高表达。这种表型CD44<sup>hi</sup>、CD24<sup>lo</sup>已与在表现上与乳腺癌干细胞/肿瘤引发细胞群相似的细胞亚群相关(51)。令人关注的是,通过ICG-001拮抗MDA-MB-231细胞中的CBP/连环蛋白相互作用显著增加了24h时细胞表面CD24的表达,但降低了CD44表达。基本上,通过使用ICG-001,我们强制连环蛋白利用共激活因子p300,从而降低Wnt/CBP/连环蛋白靶基因CD44的表达,并伴随Wnt/p300/连环蛋白靶基因CD24的表达增加(与上述EphB2难题相似的情形)(Ring A等在ASCO2011的海报展示)。此外,使用ChIP(Identification of unknown target genes of human transcription factors using chromatin immunoprecipitation.Weinmann AS,Farnham PJ.Methods.2002年1月;26(1):37-47.),申请人证实了ICG-001通过选择性阻断CBP/连环蛋白相互作用增加了CD24启动子对p300的募集。通过ICG-001阻断CBP/连环蛋白相互作用还显著降低侧群(SP)和ALDH活性,它们两者均更通常地与干细胞/祖细胞群相关。除了降低存活素信息水平外,还存在与间质-上皮转化(MET)的发生一致的基因表达谱(即,降低的twist、波形蛋白和S100A4表达和增加的E-钙粘蛋白表达)。最近,有许多论文将上皮-间质转化(EMT)与CSC表型相关联(52)。EMT是在发育和成人中具有重要意义的正常生理过程,例如在创伤愈合中,但在病理生理学上与肿瘤转移和器官纤维化相关(参见对纤维化的随后论述)。具体的CBP/连环蛋白拮抗剂可在体内逆转此异常的EMT(EMT还在皮肤、毛发脱落等中发挥着关键作用,J Dermatol Sci.2011年1月;61(1):7-13.2010年12月5日电子出版)。上皮-间质转化(EMT)不仅在形态发生中还在创伤修复、组织纤维化和癌症进展中发挥着重要作用。最近,已经详细地阐述了该过程的调节机制。EMT可成为治疗皮肤溃疡、纤维化脱发和恶性皮肤癌(包括鳞状上皮细胞癌和黑素瘤)的新治疗靶标。

[0099] 令人关注的是,申请人还证实了通过ICG-001拮抗CBP与连环蛋白之间的相互作用导致ER $\alpha$ 受体的再表达以及后续对于抗雌激素药他莫昔芬的敏化。这些结果表明,这一策略可在临床上通过强制分化而消除乳腺癌干细胞群以及用于诱导三阴性乳腺癌中雌激素受体的再表达,从而使得它们为激素敏感的(Kahn,未公布)。

[0100] 慢性骨髓性白血病(CML)。尽管迄今已在用BCR-ABL拮抗剂格列卫/伊马替尼(IM)治疗的慢性期CML患者中实现了极大的临床成功,但是在晚期患者中的反应通常是短暂的,并且患者必定会发生疾病进展。此外,每年在2%至4%的患者中发生IM耐性,而IM剂量逐渐升高通常不足以控制疾病。人们已经提出了多种促使酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐性的机理,包括静止CML干细胞由于BCR-ABL的低表达而对TKI不敏感,以及出现与升高核连环蛋白水平

(增强的Wnt/连环蛋白转录的标志)相关的耐药白血病克隆。令人关注的是,许多Wnt信号相关基因在CML中上调,尤其是与疾病进展相关的基因(53)。Wnt信号级联的负调节因子的表观遗传沉默也通常与白血病(包括CML)相关。最近,申请人已证实了伊马替尼耐性(IR)CML群表现出与静息白血病干细胞群一致的特性,并且证实了特异性小分子抑制剂ICG-001通过抑制CBP与连环蛋白( $\beta$ 和 $\gamma$ 两者(9))之间的相互作用在活体外和活体内均诱导IR细胞的分化。具体地讲,使用移植人类CML的高度免疫失能(NOD/SCID/IL2r $\gamma^{-/-}$ )小鼠模型,申请人证实了通过用小分子ICG-001特异性抑制CBP与连环蛋白之间的相互作用,可以消除耐药白血病干细胞。重要的是,这可在不存在对正常内源性造血作用的有害影响的情况下实现(即,不损害正常造血干细胞(HSC))。用一个疗程(白血病移植后的第13-41天,共28天)的CBP/连环蛋白拮抗剂与bcr-abl拮抗剂治疗的小鼠基本上治愈了白血病,并且与其从未进行白血病移植的同窝出生者活得一样长(约2年)。

[0101] 根据本发明的具体方面,具体的CBP/连环蛋白拮抗可通过强制分化而在对正常内源性干细胞群无有害影响的情况下消除CSC。

[0102] 纤维化。特发性肺纤维化(IPF)/普通型间质性肺炎(UIP)(最常见的特发性间质性肺炎)是一种特征在于过度成纤维细胞增殖和细胞外基质重塑从而导致肺部破坏的毁灭性、进行性障碍。目前对于这种普遍致命的疾病尚无有效的疗法。新兴的范例提出了在IPF发病中肺泡上皮细胞损伤和错调修复的核心作用。对上皮的损伤据认为会引发成纤维细胞激活和基质沉积的级联反应,其在易感宿主中未能解决,因为它处于正常创伤修复的过程中。上皮细胞发生过度凋亡,而成纤维细胞不太发生细胞凋亡并表现出存活率升高。已研究透彻的博莱霉素诱导的肺损伤模型已广泛用于研究肺纤维化发病中所涉及的潜在通路以及用于探索治疗方法。尽管存在对人类疾病再现的一些限制,但是在IPF中上调的许多通路(如TGF- $\beta$ 和Wnt/ $\beta$ -连环蛋白)也在博莱霉素后上调。利用转基因BAT-gal小鼠,申请人证实了在侵害后诱导了肺中Wnt信号的异常激活。鼻内施用博莱霉素导致了BAT-gal转基因小鼠气道和肺泡上皮中明显的lacZ表达,其通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白/CBP驱动的转录的特异性抑制剂ICG-001显著降低。博莱霉素处理还明显增加了与纤维化、ECM沉积和EMT(如S100A4、MMP-7、CTGF、I和III型胶原、纤粘蛋白和TGF- $\beta$ 1)特异性相关的许多基因的表达,其中多种为已知的Wnt/ $\beta$ -连环蛋白靶基因。ICG-001处理将这些基因的表达基本上降低到了对照的水平。最近有证据表明在施用博莱霉素处理后EMT在纤维化中的重要作用。ICG-001显著降低了小鼠体内博莱霉素诱导纤维化模型中和IPF患者体外成纤维细胞中的S100A4/FSP-1表达。已表明,S100A4/FSP-1是EMT的标志,可代表特点为气道重塑的疾病中的共同通路。根据特定方面,通过CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗降低S100A4/FSP-1表达与MET相关。此外,申请人使用大鼠II型肺上皮细胞在体外证实了ICG-001可防止在EMT中通常增加的基因— $\alpha$ -SMA和I型胶原的TGF- $\beta$ 1诱导性上调。重要的是,无论激活和连环蛋白向细胞核转位(i.e., Wnt或TGF- $\beta$ 等)的机理如何,ICG-001均可选择性拮抗与EMT相关的异常转录CBP/连环蛋白活性。体内ICG-001预处理显著减轻了肺纤维化的严重性。存在鲜明的对比,虽然施用地塞米松(1mg/kg/天)持续10天的相同时期显著减少了炎性细胞浸润,但是间质性和肺泡纤维化不受影响,与之前关于皮质类固醇未能在具有肺纤维增生性障碍的动物模型或患者中改善肺纤维化的报告一致。甚至更重要的是,ICG-001可逆转小鼠模型中已确立的纤维化(54)。

[0103] 阿尔茨海默病。阿尔茨海默病(AD)是老年人中痴呆的最常见形式。AD患者显示出

认知、学习和记忆的逐渐和层次性降低。这些症状与由纤维状 $\beta$ -淀粉样(AB)肽、含过度磷酸化tau的细胞内神经元纤维缠结以及神经变性构成的细胞外神经炎性斑块的蓄积相关。虽然已经做出了大量的努力将这些看似无关的现象与AD进展相联系,但是可能的是,它们是神经元稳态和可塑性中共同潜在缺陷的不同表现。早老蛋白-1(PS-1)(其突变与早发家族性阿尔茨海默病(FAD)相关)已表明会与蛋白质家族成员(包括 $\beta$ -连环蛋白)发生相互作用,从而提供了Wnt信号与AD病理之间的潜在联系。

[0104] 然而,PS-1突变对 $\beta$ -连环蛋白、TCF/ $\beta$ -连环蛋白信号并因而对其在AD中潜在作用的影响仍有争议。申请人已证实,将FAD突变型PS-1(L286V)引入PC-12细胞导致TCF/ $\beta$ -连环蛋白信号增强,从而导致神经突触生长受到抑制。用ICG-001处理这些突变细胞通过特异性抑制CBP/ $\beta$ -连环蛋白介导的转录而补救这些细胞中神经元分化和神经突触生长中的缺陷。重要的是,神经元发育关键标记物(即GAP43)的表达在用ICG-001处理的突变细胞中在NGF诱导的分化期间与未处理的细胞相比显著增加。令人关注的是,EpB2表达如同其在结肠癌细胞中一样通过用ICG-001拮抗CBP与连环蛋白之间的相互作用而再次增加。在CNS中,EpB2表达与轴突导向相关(16)。此外,最近的研究证实了据发现降低的EpB2表达随着AD疾病进展而降低,从而促使谷氨酰胺能突触缺失(与上述结肠癌相似的情形)。在AD小鼠模型中,增加EpB2表达对记忆巩固具有有益效果(55)。在初步体内研究中,申请人用ICG-001处理过表达突变型APP(695)(瑞典(K670N,M671L)、佛罗里达(I716V)和伦敦(V717I))和PS-1(M146L和L286V)突变的五转基因小鼠2个月(第2-4个月)。这些小鼠在6周龄开始时正常发生了AB的大量脑沉积。在ICG-001处理组(3只小鼠,50mg/kg/天)中,如通过免疫组织化学法判定,与盐水处理的对照相比淀粉样斑块的形成显著减少(图7)。

[0105] 在这些高度差异化的疾病模型中以及我们尚未讨论的其他模型(包括心肌梗塞后、多发性硬化等)中,拮抗CBP/连环蛋白相互作用的功效非常使人激动。然而,其提出了这样一个问题:一种化合物如何可能在如此高度差异化的组织/器官和疾病模型中具有多种有益治疗效果。同样重要的是,CBP/连环蛋白拮抗剂在多种物种的临床前评估中经证实极其安全,具体地讲对正常内源性干细胞群无任何明显的有害影响。

#### [0106] 成体干细胞和癌干细胞中的对称与不对称分裂

[0107] 部分地基于上述结果,申请人意识到CBP/连环蛋白拮抗剂对癌干细胞与正常成体干细胞的差异作用(即,强制分化和消除,与分化增强型修复而无明显的去除)显然为细胞固有的,而不是由于CBP/连环蛋白拮抗剂对CSC与正常成体干细胞的选择性靶向。根据特定方面,申请人因此假设,CBP/连环蛋白拮抗剂因各种突变(如p53、PTEN)而利用癌干细胞的固有倾向以不对称分裂为代价增加其对称分裂数量,而正常内源性干细胞则优先地不对称分裂,其中一个子细胞仍留在壁龛中,另一个则转到生成修复过程中涉及到的新组织所必需的瞬时扩增细胞。令人关注的是,对于对称分裂是更新的(即维持相同的潜能水平)还是为差异化对称分裂(即两个细胞都转到潜能更低的状态)的选择似乎分别与CSC与非CSC干细胞群相关。

[0108] 根据特定方面,CBP/连环蛋白拮抗剂(例如,如本文所公开的ICG-001和其他CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂)使肿瘤干细胞群强制发生差异化对称分裂,从而最终从它们的壁龛中去除肿瘤干细胞。形成强烈的对比,根据特定方面,就正常成体干细胞而言,CBP/连环蛋白拮抗剂允许不对称分裂并且在其中静止成体干细胞需要激活以增强修复的情况下,CBP/连

环蛋白拮抗剂可增强或加速此过程(图8,上半部分)。这一假设不易通过使用移植的白血病干细胞加以检验,申请人因此转向之前已用于研究对称与不对称细胞分裂的示例性神经形成模型。

[0109] 利用申请人的小分子Wnt调节剂迅速吸收及透过胎盘屏障,申请人设计了一系列实验在小鼠胚胎发育过程中研究大脑室管膜区(VZ)的对称与不对称分裂。将定时怀孕的小鼠用DMSO(媒介物对照)、CBP/连环蛋白拮抗剂ICG-001或p300/连环蛋白拮抗剂IQ-1局部处理各种时期(1至3天)。使用之前所述的方案(56),研究了VZ的有丝分裂细胞中的极性相关蛋白3(Par3)和DNA的定位。Par3对称分布在对称分裂和不对称分裂的细胞中,而DNA则不对称分布在2种细胞中。使用荧光显微镜法,可以对对称分裂或不对称分裂的有丝分裂细胞的百分比进行定量。例如,在发育的神经性期间(E13.5至14.5)用DMSO处理1天后,申请人发现了VZ中大约21%的分裂为不对称的。通过ICG-001拮抗CBP/连环蛋白相互作用无明显的影响,相似地产生了大约21%的不对称分裂。形成强烈的对比,用p300/连环蛋白拮抗剂IQ-1处理从而增强CBP/连环蛋白相互作用将不对称分裂数量显著降低到约9%。重要的是,经IQ-1处理时这种不对称分裂的降低可通过用2倍过量的ICG-001处理救回到基本上对照的水平(即,约21%)。在长期处理时,可以观察到甚至进一步的对称与不对称分裂的差异。例如,用IQ-1处理(即,拮抗p300/连环蛋白相互作用导致CBP的使用增加)3天(E13.5-16.5)与对照相比将不对称分裂从31%降到7%。令人关注的是,据发现,在正常神经干细胞中通过IQ-1的p300/连环蛋白拮抗作用诱导的对称分裂增加导致了对称差异化分裂的数量增加,如通过以下两方面判定:以VZ为代价的室管膜下区(SVZ)中的增加,以及神经性差异化分裂的数量(如通过转基因Tis21报告小鼠判定)和神经元素2(终端有丝分裂标记物)阳性细胞的数量。该报告小鼠在已经历神经性差异化分裂的细胞中表达由Tis21启动子驱动的EGFP。

[0110] 考虑到在体外IQ-1将增加mES细胞和心外膜祖细胞中对称非差异化分裂的数量(24,57),因而这种对称差异化分裂的增加乍一看来令人惊讶。但回想一下,这之前在小鼠敲除模型(例如在HSC群与LSC中的PTEN)(58)中观察到的差异以及它们影响正常干细胞群(即,过早耗尽)的方式相当一致,这大概是由于干细胞群的对称差异化分裂增加和消除与肿瘤干细胞群的转化,而肿瘤干细胞群的转化则由于对称非差异化分裂而增加。

#### [0111] CSC与正常成体干细胞中对称更新与对称差异化分裂之差异的基本原理

[0112] 上述数据清楚地表明以p300/连环蛋白转录为代价增加CBP/连环蛋白转录将以不对称分裂为代价增加对称分裂的数量(在体外和体内均如此)。然而,决定对称分裂是差异化还是非差异化的涉及向细胞的其他另外的输入(固有的与非固有的)。此外,在正常成体干细胞中,看来在体内强制对称分裂的尝试通常优先地不会导致更新、非差异化分裂的数量增加并因此增加干细胞库,而是导致增强的对称差异化分裂并因而过早去除成体干细胞群。此观察结果的潜在基本原理回到早在35年以前由Cairns所述的“不朽链假说”(59)。简单地说,干细胞在其经历有丝分裂时希望维持DNA的原始未拷贝链并将包含多个复制错误的复制链传递给子细胞,而子细胞将继续走向终末分化。以此方式,在生物体整个生命中得以保持的壁龛中的长期存活干细胞群中DNA突变的总数最小化。这似乎是保护干细胞群的固有防御机制,尤其是在长寿命生物体中,并允许组织和器官系统的维持和修复的长期保真性。形成强烈的对比,转化的干细胞似乎通过遗传性或获得性突变(如p53、PTEN、KRAS等)的组合突破了这一固有保障,并优先地经历对称非差异化分裂,从而通过携带DNA突变的细

胞增加干细胞库,因而随着时间降低基因组稳定性以及修复和维持的保真性。

[0113] 然而,针对正常组织干细胞对称更新分裂的这一固有保护机制绝不是十分安全的,并可因多种因素而受到破坏,例如遗传性和获得性遗传突变、各种侵害(辐射、感染、饮食外源性化学物质等)、慢性炎症等,从而随着老化导致许多成体干细胞群中干细胞数量的观测值增加。最近以来,也已变得清楚的是,更新与分化(即,维持潜能水平或降低潜能水平)的决定过程/点也是可逆的;诱导多能干(iPS)细胞最清楚地证实了这一点,以及对于细胞转化/永生化的更早工作。这一可塑性需要成为关于癌干细胞起源的假设的考虑因素;即,是衍生自对正常成体干细胞本身的突变的CSC?还是在更分化(瞬时扩增)的祖细胞(将祖细胞再编程为更“像干细胞”的状态)中出现的突变?它们并不是相互排斥的,并且在靶向CSC的治疗策略方面基本上只是语义论元。

#### [0114] 对称性与不对称性和老化

[0115] 根据本发明的特定方面,随着我们的年纪增大,我们身体的稳态和修复过程的保真性和效率均降低。虽然,在原理上,根据特定方面这可能是由于驱动稳态和修复所必需的组织干细胞群的减少而不是组织干细胞群(HSC、皮肤/毛发等)的减少,但是存在成体干细胞数量的增加。然而,根据另外的方面,这些干细胞作为稳态和修复过程中的再生工具的“有效性”随着年龄而降低。令人关注的是,多种早衰小鼠模型和损伤(即,纤维化增加)后修复有效性的降低已表明Wnt信号的增强(60-62)。

[0116] 根据特定方面,申请人将稳态过程中这种以降低的效率增加干细胞库理解为是因为以干细胞群(例如成体干细胞群)中不对称分裂为代价增加对称更新分裂的数量。根据另外的方面,这是由于随着老化以p300/连环蛋白相互作用/转录为代价增加CBP/连环蛋白相互作用/转录。这也与以下流行病学数据一致:在50岁以后随着年龄的增长发生癌症、纤维化或神经变性的风险显著升高。根据特定方面,这种随着年龄的增长干细胞对称与不对称分裂的增加可因多种因素造成和/或影响,包括遗传、各种侵害(感染、外源性物质、污染物等)、饮食/热量摄取/代谢、辐射(紫外、X射线),它们相结合可使CBP/连环蛋白与p300/连环蛋白驱动的转录之间的平衡发生偏倚,从而导致CBP/连环蛋白驱动的过程增强以及受影响的成体干细胞群中对称与不对称分裂的增加(图9)。

[0117] 因此,根据特定方面,选择性小分子CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂对于纠正这种偏倚具有显著的效用,从而提供不对称与对称分裂之间更优(更佳)的平衡;也就是说,在干细胞群(如成体干细胞)中以对称分裂为代价增加不对称更新分裂数量,其中提供治疗老化或老化疾病/病症或其至少一种症状的方法。

[0118] 根据特定方面,小分子CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂对于改善老化过程和/或其表现具有显著的功效。

[0119] 根据特定方面,小分子CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂对于提供对常见疾病和老化病症(例如癌症、纤维化、神经变性、毛发脱落、皮肤/组织变性/退化等)的预防具有显著的功效。

[0120] 细胞作出保留潜能或引发分化的最终决定取决于许多输入,包括激活不同的生长因子、细胞因子和激素,以及后续激活不同的信号转导复合物和激酶级联、营养素水平、氧水平、基因突变、粘附到基质等。最终,这些多个通路必须整合并“漏下”到简单的判定点,即0/1二元判定。根据特定方面,CBP介导的与p300介导的连环蛋白转录之间的平衡在整合这些信号方面具有核心作用。

[0121] 根据特定方面,癌症而不是许多在病因学上不同的疾病(即,乳腺癌不同于结肠癌、不同于白血病等)代表了组织特异性干细胞畸变,它们与可导致连环蛋白/CBP与连环蛋白/p300之间(即,潜能的增殖和维持与分化的引发之间或者对称与不对称分裂之间)的潜在平衡异常调节的不同突变(其中一些可为组织特异性的)(如bcr/abl、K-Ras、Her2等)的许多组合相关。

[0122] 虽然我们知道在药理学上调控干细胞/祖细胞群中差异连环蛋白共激活因子(即,连环蛋白/CBP与连环蛋白/p300)使用的平衡方式,但是我们仅仅开始理解细胞如何从其环境中读取庞杂的信息阵列(例如,氧水平、营养素水平、光/暗周期即生物周期、生长因子、粘附分子、细胞/细胞接触等)以达到最终的0/1二元判定。

[0123] 根据特定方面,图10示出了申请人的通过各种激酶级联“漏下”信息的模型,这些激酶级联在确定二元判定以通过控制CBP/连环蛋白相互作用与p300/连环蛋白相互作用之间的平衡而发生对称或不对称分裂中发挥着重要作用。激酶级联调节蛋白/蛋白相互作用的快速可逆(通过磷酸酶)能力提供了调节这种临界二元开关的一种非常通用且简便的机制。令人关注的是,在CBP和p300的前111个氨基酸残基内,存在20个丝氨酸和苏氨酸残基。这与另外的翻译后修饰(如赖氨酸乙酰化)点相结合,并且差异化表观遗传修饰剂的募集提供了充分的机会,以进行与对称和不对称分裂以及自我更新或分化相关的关键表达盒的调节所需的微调。

[0124] 这些研究与在一系列毁灭性疾病(如AD、帕金森病、MS、肺高血压等)中评价此临界开关的作用以及在药理学上干预小分子CBP/连环蛋白拮抗剂的临床前模型相结合,以及以更一般的健康问题诸如代谢综合征和老化相结合提供了新的治疗方法。

[0125] 本章节的参考文献(其相关教导以引用方式并入本文)

[0126] 1.Nemeth MJ,Mak KK,Yang Y,Bodine DM.beta-Catenin expression in the bone marrow microenvironment is required for long-term maintenance of primitive hematopoietic cells.Stem Cells.27,1109-1119 (2009) .

[0127] 2.Malhotra S,Kincade PW.Wnt-related molecules and signaling pathway equilibrium in hematopoiesis,Cell Stem Cell.4,27-36 (2009) .

[0128] 3.Monga SP.Role of Wnt/beta-catenin signaling in liver metabolism and cancer.Int J.Biochem Cell Biol. (2009) Sep9 [Epub ahead of print]

[0129] 4.Inestrosa NC,Arenas E.Emerging roles of Wnts in the adult nervous system.Nat.Rev.Neurosci.11,77-86 (2010) .

[0130] 5.de Lau W,Barker N,Clevers H.WNT signaling in the normal intestine and colorectal cancer.Front Biosci.12,471-491 (2007) .

[0131] 6.Kohn AD,Moon RT.Wnt and calcium signaling:beta-catenin-independent pathways.Cell Calcium.38,439-446 (2005) .

[0132] 7.Logan CY,Nusse R.The Wnt signaling pathway in development and disease.Ann Rev Cell Dev Biol.20,781-810 (2004) .

[0133] 8.Angers S,Moon RT.Proximal events in Wnt signal transduction.Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.10,468-477 (2009) .

[0134] 9.Kim YM,Ma H,Oehler VG et al.The gamma catenin/CBP complex maintains

survivin transcription in  $\beta$ -catenin deficient/depleted cancer cells. *Curr Cancer Drug Targets*. 11, 213–225 (2011).

[0135] 10. Kung AL, Rebel VI, Bronson RY et al. Gene dose-dependent control of hematopoiesis and hematologic tumor suppression by CBP. *Genes. Dev.* 14, 272–277 (2000).

[0136] 11. Yamauchi T, Oike Y, Kamon H et al. Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in Crebbp heterozygous mice. *Nat. Genet.* 30, 221–226 (2002).

[0137] 12. Roth JF, Shikama N, Henzen C et al. Differential role of p300 and CBP acetyltransferase during myogenesis: p300 acts upstream of MyoD and Myf5. *EMBO J.* 22, 5186–5196 (2003).

[0138] 13. Foley P, Bunyan D, Stratton J, Dillon M, Lynch SA. Further case of Rubinstein Taybi syndrome due to a deletion in EP300. *Am. J. Med. Genet A*. 149A, 997–1000 (2009).

[0139] 14. Tanaka Y, Naruse I, Maekawa T et al. Abnormal skeletal patterning in embryos lacking a single Cbp allele: a partial similarity with Rubinstein-Taybi syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 10215–10220 (1997).

[0140] 15. Yao TP, Oh SP, Fuchs M et al. Gene dosage-dependent embryonic development and proliferation defects in mice lacking the transcriptional integrator p300. *Cell*. 93, 361–372 (1998).

[0141] 16. Teo JL, Ma H, Nguyen C, Lam C, Kahn M. Specific inhibition of CBP/ $\beta$ -catenin interaction rescues defects in neuronal differentiation caused by a presenilin-1 mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 12171–12176 (2005). This reference contains the first description of the differential coactivator usage model

[0142] 17. Ma H, Nguyen C, Lee KS, Kahn M. Differential roles for the coactivators CBP and p300 on TCF/ $\beta$ -catenin-mediated survivin gene expression. *Oncogene*. 24, 3619–3631 (2005).

[0143] 18. Kawasaki H, Eckner R, Yao TP et al. Distinct roles of the coactivators p300 and CBP in retinoic-acid-induced F9-cell differentiation. *Nature*. 393, 284–289 (1998). First description of the differential effects in CBP or p300 knockdown on differentiation.

[0144] 19. Roth JF, Shikama N, Henzen C et al. Differential role of p300 and CBP acetyltransferase during myogenesis: p300 acts upstream of MyoD and Myf5. *EMBO J.* 22, 5186–5196 (2003).

[0145] 20. Rebel VI, Kung AL, Tanner EA, Yang H, Bronson RT, Livingston DM. Distinct roles for CREB-binding protein and p300 in hematopoietic stem cell self-renewal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 14789–14794 (2002).

[0146] 21. Ugai H, Uchida K, Kawasaki H, Yokoyama KK. The coactivators p300 and

CBP have different functions during the differentiation of F9 cells. *J. Mol. Med.* 77, 481–494 (1999).

[0147] 22. McMillan M, Kahn M. Wnt Signaling, a Chemogenomic Safari. *Drug Discovery Today*, 10, 1467–1474 (2005).

[0148] 23. Emami KH, Nguyen C, Ma H et al. A small molecule inhibitor of beta-catenin/CREB-binding protein transcription [corrected], *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 12682–12687 (2004). Discovery and characterization of the small molecule CBP/catenin antagonist ICG-001.

[0149] 24. Miyabayashi T, Teo JL, Yamamoto M, McMillan M, Nguyen C, Kahn M. Wnt/beta-catenin/CBP signaling maintains long-term murine embryonic stem cell pluripotency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 5668–5673 (2007). Discovery and characterization of the small molecule p300/catenin antagonist IQ-1.

[0150] 25. Bedford DC, Lawryn KH, Tomofusa F, Brindle PK. Target gene context influences the transcriptional requirement for the KAT3 family of CBP and p300 histone acetyltransferases. *Epigenetics*. 5, 9–15 (2010).

[0151] 26. Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, Greengard P, Brivanlou AH. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat Med.* 10, 55–63 (2004).

[0152] 27. Kelly KF, Ng DY, Jayakumaran G, Wood GA, Koide H, Doble BW.  $\beta$ -catenin enhances Oct-4 activity and reinforces pluripotency through a TCF-independent mechanism. *Cell Stem Cell*. 8, 214–227 (2011).

[0153] 28. Otero JJ, Fu W, Kan L, Cuadra AE, Kessler JA. Beta-catenin signaling is required for neural differentiation of embryonic stem cells. *Development* 131, 3545–3557 (2004).

[0154] 29. Zechner D, Fujita Y, Hulsken J et al. Beta-Catenin signals regulate cell growth and the balance between progenitor cell expansion and differentiation in the nervous system. *Dev. Biol.* 258, 406–418 (2003).

[0155] 30. Kim WY, Wang X, Wu Y. et al. GSK-3 is a master regulator of neural progenitor homeostasis. *Nat Neurosci.* 12, 1390–1397 (2009).

[0156] 31. McKinnon T, Ma H, Hasegawa K, Kahn M. Trophectoderm differentiation in mouse preimplantation embryos involves Wnt signaling and a switch to the transcriptional coactivator p300. Presented at: The ISSCR 7th Annual Meeting. Barcelona, Spain, 8–11 July 2009.

[0157] 32. Hasegawa K, Teo JL, Suemori H, Nakatsuji N, Pera M, Kahn M. Development of a novel xeno-free human embryonic stem cell culture system using small molecules. Presented at: The ISSCR 7th Annual Meeting. Barcelona, Spain, 8–11 July 2009.

[0158] 33. Marson A, Foreman R, Chevalier B et al. Wnt signaling promotes

reprogramming of somatic cells to pluripotency. *Cell Stem Cell*.3,132-135 (2008) .

[0159] 34. Batlle E, Henderson JT, Beghtel H et al. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell*.111,251-263 (2002) .

[0160] 35. Kumar SR, Scehnet JS, Ley EJ et al. Preferential induction of EphB4 over EphB2 and its implication in colorectal cancer progression. *Cancer Res*.69,3736-3745 (2009) . Erratum in: *Cancer Res*.69,4554 (2009) .

[0161] 36. Creighton MP, Roel G, Eichhorn PJ, et al. PR72, a novel regulator of Wnt signaling required for Naked cuticle function. *Genes Dev*.19,376-386 (2005) .

[0162] 37. Zeng W, Wharton KA, Jr., Mack JA, et al. Naked cuticle encodes an inducible antagonist of Wnt signalling. *Nature*403,789-795 (2000) .

[0163] 38. Hirota M, Watanabe K, Hamada S et al. Smad2 functions as a co-activator of canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway independent of Smad4 through histone acetyltransferase activity of p300. *Cell Signal*.20,1632-1641 (2008) .

[0164] 39. Kwon IK, Wang R, Thangaraju M et al. PKG inhibits TCF signaling in colon cancer cells by blocking beta-catenin expression and activating FOXO4. *Oncogene*.29,3423-3434 (2010) .

[0165] 40. Beildeck ME, Islam M, Shah S, Welsh J, Byers SW. Control of TCF-4 expression by VDR and vitamin D in the mouse mammary gland and colorectal cancer cell lines. *PLoS One*.4,e7872 (2009) .

[0166] 41. Lindvall C, Bu W, Williams BO, Li Y. Wnt signaling, stem cells, and the cellular origin of breast cancer. *Stem Cell Rev*3,157-168 (2007) .

[0167] 42. Nagahata T, Shimada T, Harada A, et al. Amplification, up-regulation and over expression of DVL-1, the human counterpart of the Drosophila disheveled gene, in primary breast cancers. *Cancer Sci*94,515-518 (2003) .

[0168] 43. Ugolini F, Adelaide J, Charafe-Jauffret E et al. Differential expression assay of chromosome arm8p genes identifies Frizzled-related (FRP1/FRZB) and Fibroblast Growth Factor Receptor1 (FGFR1) as candidate breast cancer genes. *Oncogene*18,1903-1910 (1999) .

[0169] 44. Roh MS, Hong SH, Jeong JS et al. Gene expression profiling of breast cancers with emphasis of  $\beta$ -catenin regulation. *J Korean Med Sci*19,275-282 (2004) .

[0170] 45. Mai M, Qian C, Yokomizo A, Smith DI, Liu W. Cloning of the human homolog of conductin (AXIN2), a gene mapping to chromosome17q23-24. *Genomics*55,341-344 (1999) .

[0171] 46. Jeannet G, Scheller M, Scarpellino L et al. Long-term, multilineage hematopoiesis occurs in the combined absence of beta-catenin and gamma-

catenin.Blood.111,142-149 (2008) .

[0172] 47.Szeto W,Jiang W,Tice DA et al.Overexpression of the retinoic acid-responsive gene Stra6 in human cancers and its synergistic induction by Wnt-1 and retinoic acid.Cancer Res.61,4197-4205 (2001) .

[0173] 48.LaBarge MA.The difficulty of targeting cancer stem cell niches.Clin Cancer Res 16,3121-3129 (2010) .

[0174] 49.Merchant A,Watsui W.Targeting Hedgehog-a cancer stem cell pathway.Clin Cancer Res.16,3130-3140 (2010) .

[0175] 50.Pannuti A,Foreman K,Rizzo P,et al.Targeting Notch to target cancer stem cells.Clin Cancer Res 16,3142-3152 (2010) .

[0176] 51.Al-Hajj M,Becker MW,Wicha M,Weissman I,Clarke MF.Therapeutic implications of cancer stem cells.Curr Opin Genet Dev.14(1):43-47 (2004) .

[0177] 52.Mani SA,Guo W,Liao MJ et al.The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells.Cell.133,704-715 (2008) .

[0178] 53.Radich JP,Dai H,Mao M et al.,Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 103, 2794-2799 (2006) .

[0179] 54.Henderson WR Jr, Chi EY, Ye X et al. Inhibition of Wnt/beta-catenin/CREB binding protein (CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis.Proc Natl Acad Sci U S A.107,14309-14314 (2010) .

[0180] 55.Ciss  M,Halabisky B,Harris J et al.Reversing EphB2depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model.Nature.469,47-52 (2011) .

[0181] 56.Bultje RS,Castaneda-Castellanos DR,Jan LY,Jan YN,Kriegstein AR,Shi SH.Mammalian Par3regulates progenitor cell asymmetric division via notch signaling in the developing neocortex.Neuron.63,189-202 (2009) .

[0182] 57.Schenke-Layland K,Nsair A,Van Handel B et al.Recapitulation of the embryonic cardiovascular progenitor cell niche.Biomaterials.2,2748-2756 (2011) .

[0183] 58.Yilmaz OH,Valdez R,Theisen BK et al.Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells.Nature.441,475-482 (2006) .

[0184] 59.Cairns J.Mutation,selection and Cancer Nature255,197-200 (1975) .Cairns J.Cancer and the immortal strand hypothesis.Genetics.174,1069-1072 (2006) .

[0185] 60.Hernandez L,Roux KJ,Wong ES et al.Functional coupling between the extracellular matrix and nuclear lamina by Wnt signaling in progeria.Dev Cell.19,413-425 (2010) .

[0186] 61.Liu H,Fergusson MM,Castilho RM et al.Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging.Science.317,803-806 (2007) .

[0187] 62.Brack AS,Conboy MJ,Roy S et al.Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis.Science.317,807-810 (2007) .

[0188] II. 治疗毛发脱落;例如促进毛发生长和/或再生和/或预防或延迟毛发脱落(和毛发色素沉着损失)

[0189] 本发明的特定方面提供用于促进毛发生长和/或再生和/或预防或延迟毛发脱落(如在老化受试者中) (和毛发色素沉着损失)的包含CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的组合物。

[0190] 根据特定方面,治疗毛发脱落例如促进毛发生长和/或再生和/或预防或延迟毛发脱落(和毛发色素沉着损失)包括向对其有需要的受试者施用(例如局部或其他方式)一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以在相关干细胞群(如毛囊干细胞)中以对称分裂为代价增加对称更新分裂数量,其中提供用于治疗毛发脱落(例如,如在老年受者中预防毛发脱落和/或促进毛发生长) (和毛发色素沉着损失)的方法。

[0191] 皮肤是身体中最大的器官。它保护动物免受外部环境中的病原体和伤害的影响。它含有与热和冷、触摸和压力以及多种环境变化相互作用的神经末梢。它调节体温、有助于控制体液;是脂质和水分的重要贮藏中心,还对于诸如维生素D的分子的合成至关重要。除了上面提到的所有生理功能外,皮肤和毛发对于自我形象和自尊均具有重要的意义。

[0192] 毛发周期。如Thompson&Sisk (Cell Cycle5:17,1913-1917,2006;整体以引用方式并入)所综述的毛发周期分成毛囊生长(生长期)然后是退化(退行期)和静止(休止期)多个时期。在退化阶段,毛囊的下半部因细胞凋亡而完全破坏。在静止阶段,毛囊的生长随着毛囊干细胞被诱导发生增殖而再次引发,并且它们的子代迁移并分化成构成毛球的细胞类型。得到最广泛认可的毛囊再生模型—隆突激活假说指出毛囊下部的退化将毛乳头(DP)的间充质细胞带到干细胞壁龛(隆突)附近,从而允许来自DP的可扩散性信号达到静止干细胞。许多信号通路都已涉及毛囊再生,包括Sonic hedgehog、Wnt和TGF- $\beta$ 家族成员。

[0193] Wnt信号。如本领域所广泛认识,Wnt信号已涉及毛囊周期(可能通过干细胞介导的过程进行)。无毛(Hr,以前称为hr)基因突变尤其可用于分析毛发周期,并且在这些小鼠中,虽然初始毛发生长是正常的,但是在毛发脱落和毛囊退化后,毛囊不能再生而毛发脱落将变成永久性的。Thompson&Sisk (Id)总结了无毛蛋白(HR)(核受体辅助抑制因子)在毛发周期中对控制Wnt信号的基因表达进行调节,并且具体地讲,HR抑制Wise(Wnt信号的抑制剂)的表达,并可能在控制毛发周期所必需的Wnt信号的时间中发挥作用,因而支持其中HR通过促进Wnt信号而调节毛囊再生的模型。与该模型抑制,Beaudoin等(PNAS102:14653-14658,2005;整体以引用方式并入)表明HR在祖角质形成细胞中的转基因表达拯救了Hr<sup>-/-</sup>小鼠中的毛囊再生,以及表明Wise的表达在这些细胞中受HR抑制,与毛囊再生的时间一致,从而在模型中将HR与Wnt功能相联系,其中HR调节对于毛囊再生必需的Wnt信号的精确时间。另外,Lyubimova等(The Journal of Clinical Investigation120:446-456,2010;整体以引用方式并入)已表明小鼠皮肤中的N-WASP缺陷导致严重的脱毛,并且还表明了N-WASP与Wnt信号之间的联系,从而提出N-WASP作为 $\beta$ -连环蛋白依赖性转录的正调节因子,从而调节毛囊祖细胞的分化。

[0194] 准确的机理尚不清楚。然而,再次引起毛发生长所依赖的准确机理尚未得以完全

理解,并可能涉及多个信号通路的整合。例如,Botchkareva等(Journal of Investigative Dermatology doi:10.1038/sj.jid.5700537,2006;整体以引用方式并入)提供了以下方面的证据:存活素在毛基质的增殖角质形成细胞和人生长期毛囊的外部根鞘中表达,并且其表达随着退行期的进展而降低;生长期毛囊中存活素的表达可由Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号控制;以及存活素的双重功能(促进增殖和防止细胞凋亡)可涉及微妙增殖(控制HF周期行为的细胞凋亡平衡)的控制。Botchkareva等表明在活体外显微解剖的毛囊模型中, $\beta$ -连环蛋白拮抗剂ICG-001降低了存活素表达,还以剂量依赖性方式显著缩短了毛发纤维伸长。

[0195] 因此,如本文领域所认识,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号似乎为毛发生长和毛囊周期所必需,并且已表明Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号的抑制会抑制毛发生长和毛囊周期。

[0196] 本发明的特定方面令人惊讶地提供刺激毛发生长和/或再生和/或预防毛发脱落的方法,包括向对其有需要的受试者施用一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以刺激毛发生长和/或再生和/或预防毛发脱落。在某些实施方案中,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的存在量足以调节或增加真皮细胞(如毛乳头细胞)中腺苷受体的表达。在某些方面,腺苷受体为选自A1、A2A和A2B(如A1和/或A2)的至少一种。

[0197] 在方法的特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

[0198] 在方法的特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖的或本文所公开的化合物的至少一种。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖的或本文所公开的化合物的至少一种。在特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0199] 在方法的某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的施用包括局部施用。

[0200] 方法的特定方面包括共同施用至少一种其他毛发生长刺激剂或毛发脱落预防剂或以其辅助治疗。在某些实施方案中,该至少一种其他毛发生长刺激剂选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔的抗雄激素受体阻滞剂。

[0201] 方法的特定方面包括共同施用至少一种抗炎剂或以其辅助治疗。在某些实施方案中,该至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

[0202] 附加方面提供用于增加真皮细胞(如毛乳头细胞)中腺苷受体的表达的方法,包括向对其有需要的受试者施用一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以

增加真皮细胞(如毛乳头细胞)中腺苷受体的表达。在某些方面,腺苷受体为选自A1、A2A和A2B的至少一者。在特定实施方案中,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的存在量足以调节或增加毛乳头细胞中磺酰脲类受体2B的表达。

[0203] 根据特定方面,通过增强p300/连环蛋白转录从而促进皮肤/毛囊干细胞分化(如刺激不对称与对称干细胞分裂)的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(本质上为Wnt/连环蛋白调节因子/协调因子)显示出广泛的有益效果,诸如加速皮肤愈合、延迟皮肤老化以及令人惊讶地促进毛发生长和/或再生和/或预防毛发脱落或色素沉着损失。

[0204] 根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂通过调节人内源性干细胞和/或外围细胞功能发挥作用(如增强修复皮肤和/或刺激毛发生长),并在有效剂量水平下极其安全,这是一项重要的考量,因为许多皮肤/毛发病症可能需要长期施用。

[0205] 本发明所公开的对毛发生长和/或再生的刺激事实上是令人惊讶的,因为如上文所概述本领域公认毛囊周期和毛发生长需要Wnt信号( $\beta$ -连环蛋白介导的信号),其表明CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂(已涉及“调节”毛发生长)事实上将通过抑制毛囊周期和毛发生长而调节毛发生长。因此,本发明受权利要求保护的刺激毛发生长和/或再生(和/或预防色素沉着损失)的方法是出人意料的,其推翻了广泛的本领域公认的教条。

[0206] 申请人出人意料地发现了在用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(ICG-001)治疗白血病小鼠模型过程中的本发明受权利要求书保护的活动(参见下文的工作实施例1),其中据观察在剃刮小鼠(以插入微型泵)的两周内,接受ICG-001的动物的毛发已再生,而对照(由于放射和化疗)则未再生。这导致了本发明的申请人考虑了与毛发生长相关的CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的另外可能作用。

[0207] 具体地讲,如本文工作实施例4中所公开,申请人进行了基因表达阵列实验,证实了在培养中用CBP/连环蛋白拮抗剂(如ICG-001)处理细胞显著( $\sim 10X$ )增加了腺苷受体(如结肠上皮腺苷受体A2B(ADORA2B))的表达。

[0208] 另外,申请人意识到(参见Li等,Journal of Investigative Dermatology 117: 1594-1600, 2001; 整体以引用方式并入本文)作为8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤(腺苷A1受体的拮抗剂)但非3,7-二甲基-1-呋丙基-黄嘌呤(腺苷A2受体的拮抗剂)预处理的结果,观察到了通过米诺地尔或腺苷对细胞内钙水平升高的显著抑制。然而,另外, Li等表明(Id)在毛乳头细胞(DPC)中,腺苷介导的细胞内Ca升高(主要与A1相关)和腺苷介导的VEGF产生(与A1和A2均相关)均对米诺地尔诱导的毛发生长具有重要意义。因此,DPC具有多个腺苷依赖性通路,并且在这方面,申请人推论上调的A2将合理地预期可有助于毛发生长。因此,不受机理的束缚,申请人设想了CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂可通过调节例如DPC中的腺苷受体表达而刺激毛发生长。此外,申请人推论了VEGF也是Wnt调节的靶标并且申请人还知道的其通过CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂升高。

[0209] 根据特定方面,具有毛发生长和/或者再生和/或预防或缓解毛发脱落效用的CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂是在下文表1的专利和专利申请中所述和所公开的那些CBP/连环蛋白拮抗剂。

[0210] 毛发生长刺激;联合疗法

[0211] 如上所述,Rogaine中的活性成分米诺地尔的活性通过毛乳头细胞中的腺苷受体介导。多种腺苷受体在毛乳头细胞中表达(A1、A2A和A2B)(Li M. 等人,

J. Invest. Dermatol. 117, 1594-1600, 2001)。

[0212] 在基因表达芯片实验中,申请人在本文证实了在培养中用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(如ICG-001)处理细胞显著( $\sim 10X$ )增加了腺苷受体例如结肠上皮腺苷受体A2B (ADORA2B)的表达。

[0213] 因此,根据特定实施方案,与另一种毛发刺激剂(如米诺地尔)施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在处理头皮例如用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂局部处理以例如增加腺苷受体的表达和/或调节据信为米诺地尔工作的分子靶标的磺酰脲类受体2B时提供毛发生长和/或再生的强效相加或协同效应。

#### [0214] 治疗方法

[0215] 一般来讲,出于本申请的目的,术语“治疗”是指并包括逆转、缓解、防止疾病、障碍或病症或其一种或多种症状或抑制其进展;以及“治疗”和“治疗学”是指治疗行动,如本文所定义。

[0216] “治疗有效量”是用于实施本文提供的发明的过程的任何化合物的任何量,该量足以逆转、缓解、防止疾病、障碍或病症或其一种或多种症状或抑制其进展。

#### [0217] 美容和/或治疗应用和施用

[0218] 在特定的示例性实施方案中,本发明的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂可单独地或联合另一种美容和/或治疗剂用作美容和/或治疗组合物,使得该治疗组合物刺激毛发生长和/或再生和/或预防毛发脱落。本发明的组合物包括能够施用到对其有需要的受试者的组合物。如本文所用,“受试者”可指任何生物,优选动物,更优选哺乳动物,甚至更优选人类。

[0219] 在某些实施方案中,组合物配方还可以包含选自以下的至少一种另外的物质:载体、佐剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、矫味剂、香料和粘结剂。

[0220] 一般来讲,如本文所用,“药学上可接受的载体”和“载体”通常是指无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的配方助剂(如霜剂和搽剂、乳剂、凝胶剂、贮库型制剂)。可用作药学上可接受的载体的材料的某些非限制性实例为糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可油和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;不含热源的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂,防腐剂和抗氧化剂也可根据配方人员的判断存在于组合物中。

[0221] 本文所述的药学上可接受的载体(如媒介物、佐剂、赋形剂或稀释剂)是本领域的技术人员熟知的。通常,药学上可接受的载体对治疗剂是化学惰性的,并且在使用条件下无有害副作用或毒性。药学上可接受的载体可包括聚合物和聚合物基质、纳米粒子、微泡等。

[0222] 除了本发明的治疗性CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂外,治疗性组合物可进一步包含惰性稀释剂,诸如另外的其他溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨

醇脂肪酸酯以及它们的混合物。

[0223] 施用途径

[0224] 针对特定受试者最合适的施用方式将取决于所治疗的疾病或病症的性质和严重性或所用疗法的性质以及治疗性组合物或另外治疗剂的性质。在某些实施方案中,口腔施用或外用是优选的。

[0225] 优选地,使用局部施用。在某些方面,使用皮下、全身性、静脉内或口服施用等。

[0226] 适于口腔施用的制剂可作为分立的单位提供,例如片剂、胶囊、囊片、糖浆、酏剂、口香糖、“棒棒糖(lollipop)”制剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、锭剂或胶衣安瓿,每一者都含有预定量的活性化合物;作为粉末剂或颗粒剂提供;作为水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂提供;或作为水包油或油包水乳剂提供。

[0227] 如本文的实施例中所示,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在小鼠模型中进行了测试并证实了受伤后的加速皮肤愈合以及毛发生长的促进。

[0228] III. 治疗皮肤相关疾病或病症,包括用于美容目的

[0229] 本发明的特定方面提供用于治疗皮肤相关疾病或病症、包括用于美容目的(例如在老化受试者中)的包含CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的组合物。皮肤相关疾病包括发生在皮肤结构中的任何障碍,包括但不限于:创伤、粉刺、晒伤、目前尚无药可治的某些皮肤疾病(例如表皮或粘膜组织的潜伏性病毒感染(如HSV、HPV)、溃疡(例如糖尿病性)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和老化效应(包括皱纹、色素沉着过度、干燥、发红、裂纹、红斑痤疮、紧致、弹性、厚度、外观)。美容使用包括皮肤和毛发结构两者中的改善和预防性功能。涵盖了辅助疗法和联合疗法。

[0230] 根据特定方面,治疗皮肤相关疾病或病症包括向对其有需要的受试者施用(如局部或其他方式)一定量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂,该量足以在相关的干细胞群(如皮肤干细胞)中以对称分裂为代价增加对称更新分裂数量,其中提供治疗皮肤相关疾病或病症的方法。

[0231] 皮肤是身体中最大的器官。它保护动物免受外部环境中的病原体和伤害的影响。它含有与热和冷、触摸和压力以及多种环境变化相互作用的神经末梢。它调节体温、有助于控制体液;是脂质和水分的重要贮藏中心,还对于诸如维生素D的分子的合成至关重要。除了上面提到的所有生理功能外,皮肤和毛发对于自我形象和自尊均具有重要的意义。

[0232] 皮肤护理(包括创伤、溃疡和烧伤护理,以及粉刺、特应性皮炎、牛皮癣、脱发和老化效应治疗)对改善外部表皮以及下面的真皮和其他组织的健康和外观是所需的。创伤、溃疡和烧伤,无论是损伤引起的(诸如割伤、擦伤(无论是来自损伤还是来自诸如激光介导擦皮法的治疗)、水疱等)还是手术引起的(诸如手术切口、造瘘术等)需要局部治疗以纠正受影响的区域以及预防进一步的真皮损伤。

[0233] 目前,大部分用于创伤、溃疡、烧伤和皮肤疾病的药物关注于症状的缓解;其中几乎没有针对问题的原因并因此不能加速需要皮肤干细胞最初不对称分裂的愈合过程。对于皮肤改善和毛发生长,都存在类似的情形。因此,需要皮肤护理和愈合创伤、溃疡、烧伤和皮肤疾病的新型治疗方法。

[0234] 如本文所公开,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂可用于促进皮肤干细胞分化,并显示出广泛的有益效果,诸如加速皮肤愈合和延迟皮肤老化。

[0235] CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂通过调节人内源性干细胞和/或外围细胞功能发挥作用。根据动物毒性研究,以及如本领域所公认,这些化合物在有效剂量水平下极其安全。由于许多皮肤/毛发病症可能需要长期施用,因此宽安全界限对于医生以及同样对于患者都将是非常有利的。根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂提供对目前尚无药可治的某些皮肤疾病的治疗,包括但不限于潜伏性病毒感染(如HSV、HPV)、溃疡(糖尿病性和其他)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣、光化性角化病、脱发等。

[0236] 特定方面提供用于治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的方法,包括向对其有需要的受试者施用足以治疗皮肤病症或疾病或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。在某些方面,皮肤病症或疾病包括治疗选自以下的至少一种病症或疾病:创伤、疤痕、粉刺、晒伤、治疗潜伏性病毒感染(如HSV、HPV)、包括糖尿病性溃疡的溃疡、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣以及包括以下方面的老化效应:皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄和活力损失。

[0237] 在方法的特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖的或本文所公开的化合物及其盐的至少一种。在某些方面,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在某些实施方案中,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0238] 优选地,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的施用包括局部施用。

[0239] 方法的某些方面包括共同施用至少一种其他治疗剂或以其辅助治疗(如,诸如通过抗炎剂同时或辅助治疗受试者)。在某些方面,该抗炎剂包括类固醇或糖皮质激素类固醇。在特定实施方案中,该至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

[0240] 抗病毒药(HSV)联用可包括核苷类似物(如阿昔洛韦或HSV二十二醇(Abreva中的活性成分))。

[0241] 在某些方面,该一种附加治疗剂选自抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素。在特定实施方案中,该至少一种附加治疗剂选自:环孢素、透明质酸、羧甲基纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美

洛西林、萘夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、肿凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸以及它们的组合。

[0242] 附加方面提供用于美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的方法,包括向对其有需要的受试者施用足以美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。在某些方面,皮肤病症包括治疗选自以下的至少一种病症或疾病:皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄和活力损失。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖的或本文所公开的化合物及其盐的至少一种。在某些实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。优选地,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的施用包括局部施用。

[0243] 特定方面提供增强皮肤护理(包括创伤、溃疡和烧伤护理,以及粉刺、特应性皮炎、光化性角化病、牛皮癣和老化效应治疗)、治疗皮肤障碍和用于美容应用的组合物和方法,这对改善外部表皮以及下面的真皮和其他组织的健康和外观是所需的。皮肤相关疾病包括发生在皮肤结构中的任何障碍,包括但不限于:创伤、粉刺、晒伤、目前尚无药可治的某些皮肤疾病(例如病毒感染(HSV、HPV))、溃疡(例如糖尿病性)、烧伤、特应性皮炎、牛皮癣和老化效应(包括皱纹、色素沉着过度、干燥、发红、裂纹、红斑痤疮、紧致、弹性、厚度、外观)。

[0244] 如本领域所公认,Wnt信号在创伤愈合过程中是必需的。例如,Fathke等(BMC Cell Biology7:4doi10.1186/1471-2121-7-4)指出Wnt信号在皮肤创伤愈合过程中诱导上皮分化。同样,例如,Gudjonsson等(The Journal of Investigative Dermatology130:1849-1859,2010)指出经典Wnt信号在病变牛皮癣皮肤中降低。

[0245] 根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂促进皮肤/毛囊干细胞分化,从而提供广泛的有益效果,诸如促进皮肤愈合、延迟皮肤老化。

[0246] 根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂通过调节人内源性干细胞和/或外围细胞功能发挥作用(如增强皮肤修复),并在有效剂量水平下极其安全,这是一项重要的考量,因为许多皮肤/毛发病症可能需要长期施用。

[0247] 申请人出人意料地发现了在用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(ICG-001)治疗白血病小鼠模型过程中的本发明受权利要求书保护的活动(参见下文的工作实施例1),其中据观察在剃刮小鼠并插入微型泵的两周内,接受ICG-001的动物的创伤实现了显著的改善,而对照则无改善。这导致了本发明的申请人考虑了与创伤护理相关的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的另外可能作用。

[0248] 根据特定方面,具有如本文所公开的皮肤障碍治疗和美容应用方面的效用的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂是在下文表1的专利和专利申请中所述和所公开的那些CBP/连环蛋白拮抗剂。

[0249] 特定的方面提供CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂诸如表1的那些的局部用制剂。

#### [0250] 治疗方法

[0251] 术语“治疗”是指并包括逆转、缓解、防止疾病、障碍或病症或其一种或多种症状或抑制其进展;以及“治疗”和“治疗学”是指治疗行动,如本文所定义。

[0252] “治疗有效量”是用于实施本文提供的发明的过程的任何化合物的任何量,该量足以逆转、缓解、防止疾病、障碍或病症或其一种或多种症状或抑制其进展。

#### [0253] 美容和/或治疗应用和施用

[0254] 在特定示例性实施方案中,本发明的CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂可单独地或联合另一种美容和/或治疗剂用作美容和/或治疗组合物,使得该治疗组合物预防或缓解创伤相关疾病或病症的至少一种症状或增强适当的创伤愈合。本发明的治疗性组合物包括能够施用到对其有需要的受试者的组合物。如本文所用,“受试者”可指任何生物,优选动物,更优选哺乳动物,甚至更优选人类。

[0255] 在某些实施方案中,组合物配方还可以包含选自以下的至少一种另外的物质:载体、佐剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、矫味剂、香料和粘结剂。

[0256] 如本文所用,“药学上可接受的载体”和“载体”通常是指无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的配方助剂(如霜剂和洗剂、乳剂、凝胶剂、贮库型制剂)。可用作药学上可接受的载体的材料的某些非限制性实例为糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可油和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇,诸如丙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;不含热源的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒相容性润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂,防腐剂和抗氧化剂也可根据配方人员的判断存在于组合物中。

[0257] 本文所述的药学上可接受的载体(如媒介物、佐剂、赋形剂或稀释剂)是本领域的技术人员熟知的。通常,药学上可接受的载体对治疗剂是化学惰性的,并且在使用条件下无有害副作用或毒性。药学上可接受的载体可包括聚合物和聚合物基质、纳米粒子、微泡等。

[0258] 除了本发明的治疗性CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂外,治疗性组合物可进一步包含惰性稀释剂,诸如另外的其他溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯以及它们的混合物。

#### [0259] 施途径

[0260] 针对特定受试者最合适的施用方式将取决于所治疗的疾病或病症的性质和严重性或所用疗法的性质以及治疗性组合物或另外治疗剂的性质。在某些实施方案中,口腔施

用或外用是优选的。

[0261] 优选地,使用局部施用。

[0262] 适于口腔施用的制剂可作为分立的单位提供,例如片剂、胶囊、囊片、糖浆、酏剂、口香糖、“棒棒糖”制剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、锭剂或胶衣安瓿,每一者都含有预定量的活性化合物;作为粉末剂或颗粒剂提供;作为水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂提供;或作为水包油或油包水乳剂提供。

[0263] 如本文的实施例中所示,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在小鼠模型中进行了测试并证实了受伤后的加速皮肤愈合以及毛发生长的促进。

[0264] IV. 在本文所公开的方法中具有效用的示例性CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂

[0265] 在本文所述方法(治疗老化、年龄相关病症或疾病、毛发生长或预防毛发脱落以及治疗皮肤病症)的特定实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖或本文所公开的化合物及其盐的至少一种。在某些方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在某些实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。

[0266] 优选地,施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括局部和/或经口和/或静脉内和/或肌内等施用。

[0267] 方法的某些方面包括共同施用至少一种其他治疗剂或以其辅助治疗(如,诸如通过抗炎剂同时或辅助治疗受试者)。在某些方面,该抗炎剂包括类固醇或糖皮质激素类固醇。在特定实施方案中,该至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

[0268] 在某些方面,该一种附加治疗剂选自抗微生物剂、抗真菌剂和抗生素。在特定实施方案中,该至少一种附加治疗剂选自:环孢素、透明质酸、羧甲纤维素、聚乙二醇、葡聚糖和羟丙纤维素、钠和钙、钠和聚维酮、羟丙甲纤维素、卡波姆、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢噻吩/噻孢霉素、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、奇放线菌素、氨曲南、阿莫西林、氨苄青霉素、阿洛西林、羧苄西林、邻氯青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素B、环丙沙星、依

诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、百浪多息、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、对氨基苯磺酰胺、硫氮磺胺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶-磺胺甲基异噁唑、地美环素、强力霉素、米诺环素、氧四环素、四环素、肿凡纳明、氯四环素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥英、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普汀/达福普汀、利福平/利福平、替硝唑、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、奈替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、龙胆紫、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸以及它们的组合。

[0269] 附加方面提供用于美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的方法,包括向对其有需要的受试者施用足以美容治疗皮肤病症或其至少一种症状的量的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。在某些方面,皮肤病症包括治疗选自以下的至少一种病症或疾病:皱纹、色素沉着过度、发红、红斑痤疮、干燥、裂纹、松弛、弹性损失、变薄和活力损失。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂为选自表1所涵盖的或本文所公开的化合物及其盐的至少一种。在某些实施方案中,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括如本文所公开的其烷基和/或脂肪酸酯衍生物。在特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂包括ICG-001或如本文所公开的其活性烷基和/或脂肪酸酯衍生物。优选地,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的施用包括局部施用。

[0270] 特定的方面提供治疗老化的组合物和方法。

[0271] 特定的方面提供治疗老化效应(如皱纹、色素沉着过度、干燥、发红、裂纹、红斑痤疮、紧致、弹性、厚度、外观)的组合物和方法。

[0272] 如本领域所公认,Wnt信号在创伤愈合过程中是必需的。例如,Fathke等(BMC Cell Biology7:4doi10.1186/1471-2121-7-4)指出Wnt信号在皮肤创伤愈合过程中诱导上皮分化。同样,例如,Gudjonsson等(The Journal of Investigative Dermatology130:1849-1859,2010)指出经典Wnt信号在病变牛皮癣皮肤中降低。

[0273] 根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂促进皮肤/毛囊干细胞分化,从而提供广泛的有益效果,诸如促进皮肤愈合、延迟皮肤老化。

[0274] 根据特定方面,CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂通过调节人内源性干细胞和/或外围细胞功能发挥作用(如增强皮肤修复),并在有效剂量水平下极其安全,这是一项重要的考量,因为许多皮肤/毛发病症可能需要长期施用。

[0275] 申请人出人意料地发现了在用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂(ICG-001)治疗白血病小鼠模型过程中的本发明受权利要求书保护的活动(参见下文的工作实施例1),其中据观察在剃刮小鼠并插入微型泵的两周内,接受ICG-001的动物的创伤实现了显著的改善,而对照则无改善。这导致了本发明的申请人考虑了与创伤护理相关的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂的另外可能作用。

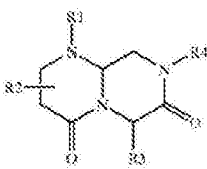
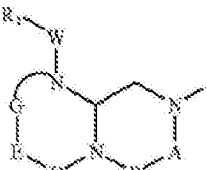
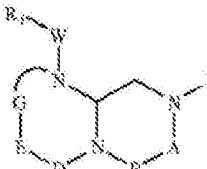
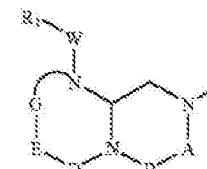
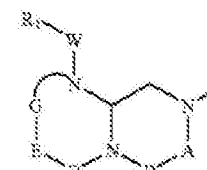
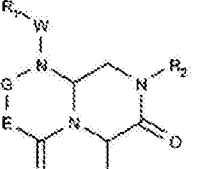
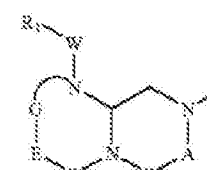
[0276] 根据特定方面,具有如本文所公开的皮肤障碍治疗和美容应用方面的效用的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂是在下文表1的专利和专利申请中所述和所公开的那些CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂。

[0277] 特定的方面提供CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂诸如表1的那些的局部

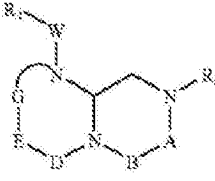
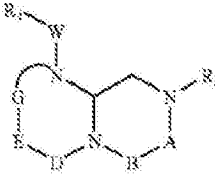
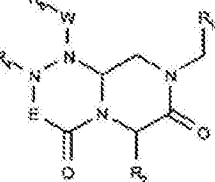
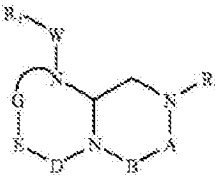
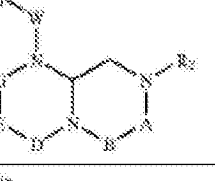
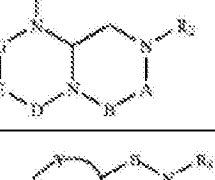
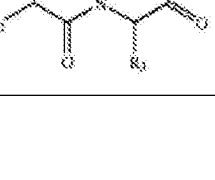
用制剂。

[0278] 表1. 具有老化和相关皮肤障碍治疗和美容应用方面的效用、具有毛发生长和/或再生和/或预防或缓解毛发脱落、刺激腺苷受体表达方面的效用以及用于如本文所公开的皮肤障碍治疗和美容应用的示例性CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂。该表格中的专利申请和专利的所有化合物属、种及其构象以及其合成整体以引用方式并入本文，作为对本发明受权利要求书保护的方法具有效用的示例性化合物。

[0279]

| 申请/专利号                   | 公布日                   | 化合物分类                                | 化合物属                                                                                 |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| US<br>2005/0250780       | 2005 年 11 月 10 日; MMX | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |    |
| US<br>2007/0021431<br>A1 | 2007 年 1 月 25 日; CWP  | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |    |
| US<br>2007/0021425<br>A1 | 2007 年 1 月 25 日; CWP  | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |   |
| US<br>2010/0120758<br>A1 | 2010 年 5 月 13 日       | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物    |  |
| US<br>2010/0240662<br>A1 | 2010 年 9 月 23 日       | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |  |
| WO<br>2007/139346 A1     | 2007 年 12 月 6 日       | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |  |
| US<br>2004/0072831<br>A1 | 2004 年 4 月 15 日       | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |  |

[0280]

| 申请/专利号                   | 公布日                       | 化合物分类                                            | 化合物属                                                                                  |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| US<br>2007/0043052       | 2007 年 2 月 22<br>日        | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |    |
| US<br>2005/0059628<br>A1 | 2005 年 3 月 17<br>日        | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |    |
| WO<br>2009/051399 A2     | 2009 年 4 月 23<br>日        | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |    |
| US<br>2006/0084655<br>A1 | 2006 年 4 月 20<br>日        | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |   |
| US<br>2008/0009500<br>A1 | 2008 年 1 月 10<br>日        | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |  |
| US<br>2010/0222303       | 2010 年 9 月 2 日            | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |  |
| US 6,413,963             | 2002 年 7 月 2 日<br>公布; MMX | 回折模拟物;<br>其中所公开的并<br>受权利要求书保<br>护的所有属和化<br>合物及其盐 |  |

[0281]

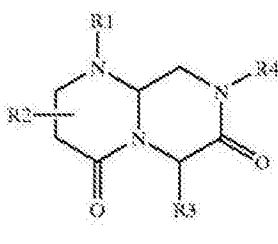
| 申请/专利号          | 公布日              | 化合物分类                                | 化合物属 |
|-----------------|------------------|--------------------------------------|------|
| US 7,531,320 B2 | 2009 年 5 月 12 日  | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |      |
| US 7,563,825    | 2009 年 7 月 21 日  | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |      |
| WO 2010/128685  | 2010 年 11 月 11 日 | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |      |
| WO 2010/044485  | 2010 年 4 月 22 日  | 回折模拟物;<br>其中所公开的并受权利要求书保护的所有属和化合物及其盐 |      |

[0282] 示例性化合物属(续)

[0283] US2005/0250780.US005/0250780的所有化合物属、种及其构象,包括其表2-6的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求书保护的方法的示例性化合物。

[0284] 具体的示例性实施方案包括具有结构(I)的化合物:

[0285]



[0286] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0287] 其中

[0288] R1为—X—R5,其中X为—C(=O)—、—C(=O)O—、—C(=O)NH—或—SO2—,并且R5为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物;

[0289] R2为氢或—Y—R6,其中Y为直接键、—NH—、—NHC(=O)—、—NHC(=O)O—、—NHC(=O)NH—或—NHSO2—,并且R6为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物;

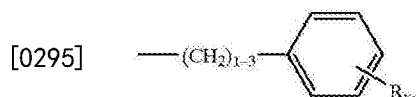
[0290] R3为—Z—R7,其中Z为直接键、—(CH2)mC(=O)NR8—、—(CH2)kNHC(=O)—或—(CH2)kNHC(=O)NR8—,R7和R8独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物,m为1至4的整数并且k为1或2;

[0291] R4代表化合物的其余部分;并且

[0292] 其中稠合双环化合物的任何两个相邻CH基团或相邻NH和CH基团任选地形成双键。

[0293] 附加的具体示例性实施方案包括结构(I)的那些化合物,其中X为-C(C=O)O-,R2为H、C1-C6烷基或C7-C11芳基烷基;R3为-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-N(R')(R''),其中R'和R''独立地为H或-C(NH)(NH<sub>2</sub>);R4为C7-C11芳基烷基;以及R5为C7-C11芳基烷基,并且其中R4和R5任选且独立地被1-3个卤素、1-3个C1-C3卤代烷基或1-3个C1-C3烷基取代。

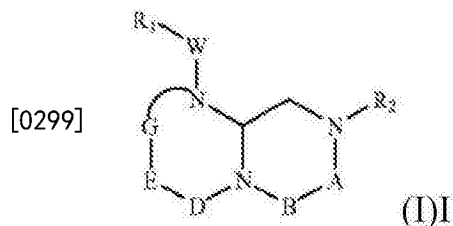
[0294] 化合物另外的具体示例性实施方案包括结构(I)的化合物,其中X为-C(C=O)NH-,R2为H、C1-C6烷基或C7-C11芳基烷基;R3为



[0296] 其中R<sub>x</sub>为H、OH或卤素;R4为C7-C11芳基烷基;以及R5为C7-C11芳基烷基,并且其中R2、R4和R5任选且独立地被1-3个卤素、1-3个C1-C3卤代烷基或1-3个C1-C3烷基取代。

[0297] US2007/0021431.US2007/0021431的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

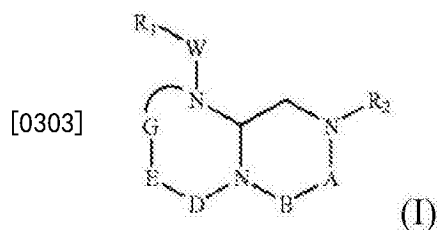
[0298] 具体的示例性实施方案包括具有结构(I)的化合物:



[0300] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中A为-(CHR<sub>3</sub>)-或-(C=O)-,B为-(CHR<sub>4</sub>)-、-(C=O)-,D为-(CHR<sub>5</sub>)-或-(C=O)-,E为-(Z<sub>R6</sub>)-、-(C=O)-,G为-(X<sub>R7</sub>)<sub>n</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)-(N<sub>R8</sub>)-、-(C=O)-(X<sub>R9</sub>)-或-(C=O)-,W为-Y(C=O)-、-(C=O)NH-、-(S<sub>O2</sub>)-或不存在,Y为氧、硫或-NH-,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8和R9为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2007/0021431中所定义。

[0301] US2007/0021425.US2007/0021425的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

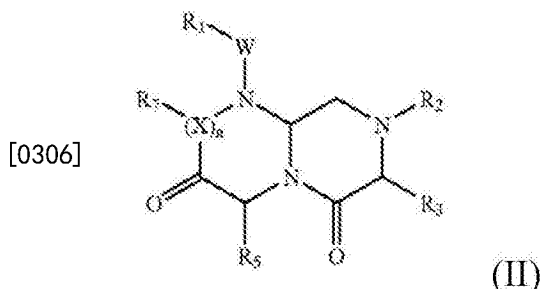
[0302] 具体示例性实施方案包括具有以下通式(I)的结构的化合物:



[0304] 其中A为-(CHR<sub>3</sub>)-或-(C=O)-,B为-(CHR<sub>4</sub>)-或-(C=O)-,D为-(CHR<sub>5</sub>)-或-(C=O)-,E为-(Z<sub>R6</sub>)-或-(C=O)-,G为-(X<sub>R7</sub>)<sub>n</sub>-、-(CHR<sub>7</sub>)-(N<sub>R8</sub>)-、-(C=

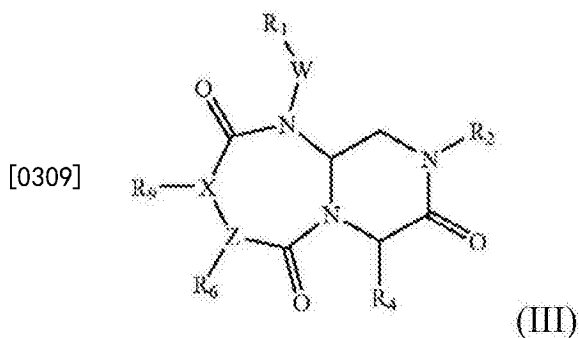
O) — (XR<sub>9</sub>) — 或 — (C = O) —, W 为 — Y (C = O) —、— (C = O) NH—、— (SO<sub>2</sub>) — 或不存在, Y 为氧、硫或 —NH—, X 和 Z 独立地为氮或 CH, n=0 或 1; 以及 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体, 以及其立体异构体, 并如 US2007/0021425 中所定义。

[0305] 在示例性实施方案中, 其中 A 为 — (CHR<sub>3</sub>) —, B 为 — (C = O) —, D 为 — (CHR<sub>5</sub>) —, E 为 — (C = O) —, 以及 G 为 — (XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub> —, 本发明的化合物具有下式 (II):



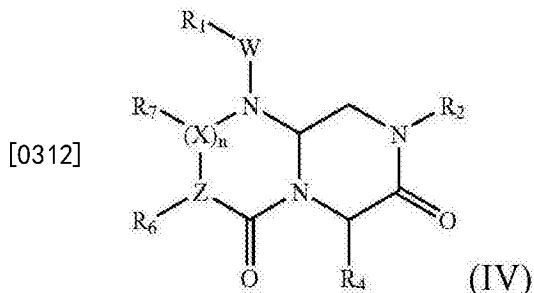
[0307] 其中 W、X、Y 和 n 如上所定义, 并且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>7</sub> 如 US2007/0021425 中所定义。

[0308] 在示例性实施方案中, 其中 A 为 — (C = O) —, B 为 — (CHR<sub>4</sub>) —, D 为 — (C = O) —, E 为 — (ZR<sub>6</sub>) —, 以及 G 为 — (C = O) — (XR<sub>9</sub>) —, 本发明的化合物具有下式 (III):



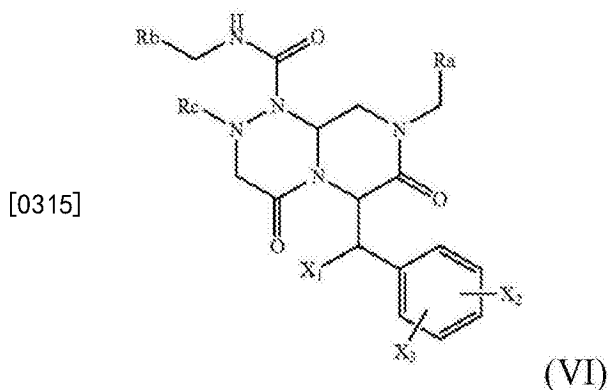
[0310] 其中 W、X 和 Y 如上所定义, Z 为氮或 CH (前提条件是当 Z 为 CH 时, X 则为氮), 并且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>9</sub> 如 US2007/0021425 中所定义。

[0311] 在示例性实施方案中, 其中 A 为 — (C = O) —, B 为 — (CHR<sub>4</sub>) —, D 为 — (C = O) —, E 为 — (ZR<sub>6</sub>) —, 以及 G 为 (XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub> —, 本发明的化合物具有以下通式 (IV):



[0313] 其中 W、Y 和 n 如上所定义, Z 为氮或 CH (当 Z 为氮时, n 则为零, 而当 Z 为 CH 时, X 则为氮并且 n 不为零), 并且 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 如 US2007/0021425 中所定义。

[0314] 在某些实施方案中, 本发明的化合物具有以下通式 (VI):



[0316] 其中Ra为苯基基团；具有一个或多个取代基的取代苯基基团，其中该一个或多个取代基独立地选自以下一者或多者：氨基、脞基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基基团；苄基基团；具有一个或多个取代基的取代苄基基团，其中该一个或多个取代基独立地选自以下一者或多者：氨基、脞基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基基团；或具有8至11个环成员的双环芳基基团，这些环成员可具有1至3个选自氮、氧或硫的杂原子；Rb为具有5至7个环成员的单环芳基基团，这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子，并且化合物中的芳环可具有一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基；Rc为饱和或不饱和的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、全氟C<sub>1-6</sub>烷基基团；以及X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>可以为相同或不同的并独立地选自氢、羟基和卤化物。

[0317] 本发明还涉及使用包括式(I)的一种或多种化合物的库的前药。前药通常被设计为在通过酶促和/或化学水解而吸收的过程中或之后在体内释放出活性药物。前药方法是通过化学衍生化形成水溶性更高的化合物从而改善水溶性差药物的口服生物利用度或静脉内施用的有效手段。最常用的提高含羟基药物的水溶性的前药方法是产生含有可离子化基团的酯；例如磷酸酯基团、羧酸酯基团、烷氨基基团(Fleisher等人, Advanced Drug Delivery Reviews, 115-130, 1996; Davis等人, Cancer Res., 7247-7253, 2002, Golik等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1837-1842, 1996)。

[0318] 在某些实施方案中，本发明的前药具有以下通式(VII)：

[0319] —Y—R<sub>10</sub> (VI)

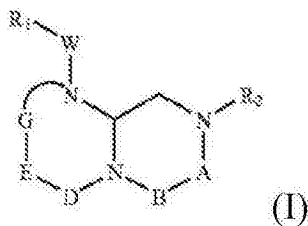
[0320] 其中(VI)为如上所述的通式(VI)；Y为选自Ra、Rb、Rc、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>的基团的氧、硫或氮；

[0321] R<sub>10</sub>为磷酸酯、半琥珀酸酯、磷酰氧基甲氧基羰基、二甲基氨基乙酸酯、氨基酸或其盐；并且其中前药能够用作磷酸酶或羧化酶的底物并因而转化成具有通式(VI)的化合物。

[0322] US2010/0120758. US2010/0120758的所有化合物属、种及其构象，包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成，整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0323] 具体的示例性实施方案包括具有结构(I)的化合物：

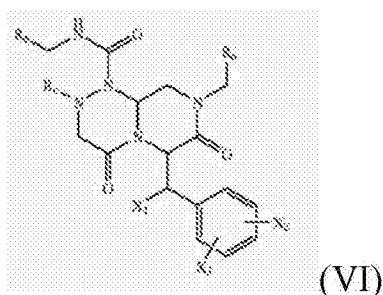
[0324]



[0325] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C=O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—、—(C=O)—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—、—(C=O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—、—(CHR<sub>7</sub>)—(NR<sub>8</sub>)—、—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—或—(C=O)—,W为—Y(C=O)—、—(C=O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在,Y为氧、硫或—NH—,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2010/0120758中所定义。

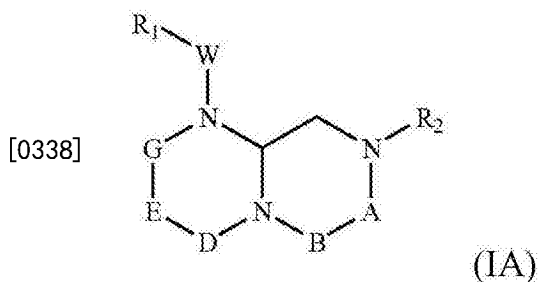
[0326] 具体示例性实施方案包括式VI的化合物

[0327]



—O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在,Y为氧、硫或—NH—,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2010/0240662中所定义。

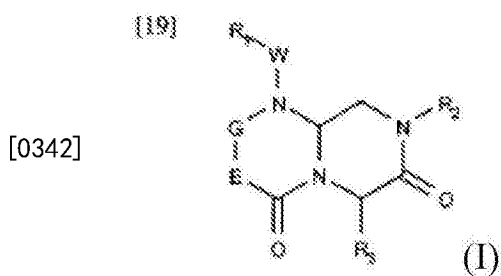
[0337] 在示例性实施方案中,其中A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C=O)—;B为—(CHR<sub>4</sub>)—或—(C=O)—;D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—;E为—ZR<sub>6</sub>—或—(C=O)—,其中Z为CH或N;G为—XR<sub>7</sub>—或—(C=O)—,其中X为CH或N;W为—(C=O)NH—、—(C=O)S—、—S(O)<sub>2</sub>—或不存在;并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>的每一者为相同或不同的并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物,本发明的化合物具有下式(IA):



[0339] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>的具体实例如US2010/0240662中所定义。

[0340] W02007/139346.US2010/0240662的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-2的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0341] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:



[0343] 其中:

[0344] E为—(ZR<sub>4</sub>)—或—(C=O)—;G不存在、为—(XR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—;W为—Y(C=O)—、—(C=O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在;Y为氧或硫;X或Z独立地为氮或CH;R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>为相同或不同的并独立地选自:氨基酸侧链部分;C<sub>1-12</sub>烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代C<sub>1-12</sub>烷基:氨基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基、脒基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基、二C<sub>1-5</sub>烷基氨基、硫化物、羧基、羟基;

[0345] C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0346] C<sub>6-12</sub>芳基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代C<sub>6-12</sub>芳基:氨基、脒基、胍基、肼基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基;

[0347] 具有5至7个环成员的单环芳基烷基,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代单环芳基烷基:氨基、脒基、胍基、肼基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基;

[0348] 具有8至10个环成员的双环芳基烷基,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代双环芳基烷基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、羟基;

[0349] 具有5至14个环成员的三环芳基烷基,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代双环芳基烷基:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、羟基;

[0350] 芳基C<sub>1-4</sub>烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代芳基C<sub>1-4</sub>烷基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基、酰胺基、C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>酰基和吗啉基C<sub>1-6</sub>烷基;

[0351] 环烷基烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代环烷基烷基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基;以及

[0352] 环烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代环烷基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基。

[0353] 在某些实施方案中,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>5</sub>为相同或不同的并独立地选自:

[0354] C<sub>1-12</sub>烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代C<sub>1-12</sub>烷基:氨基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基、脒基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基、二C<sub>1-5</sub>烷基氨基、硫化物、羧基、羟基;

[0355] C<sub>1-6</sub>烷氧基;环烷基C<sub>1-3</sub>烷基;环烷基;

[0356] 苯基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代苯基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基;

[0357] 苯基C<sub>2-4</sub>烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的苯基C<sub>2-4</sub>烷基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、硫化物、羟基;

[0358] 萘基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代萘基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基;

[0359] 萘基C<sub>1-4</sub>烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的萘基C<sub>1-4</sub>烷基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基;

[0360] 苣基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代苣基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、三氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基;

[0361] 二苯甲基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代二苯甲基:氨基、脒基、胍基、胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基;

[0362] 苄基苯基酰胺或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代苄基苯基酰胺：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0363] 吡啶基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代吡啶基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0364] 吡啶基 $C_{1-4}$ 烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代吡啶基 $C_M$ 烷基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0365] 嘧啶基 $C_{1-4}$ 烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代嘧啶基 $C_{1-4}$ 烷基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

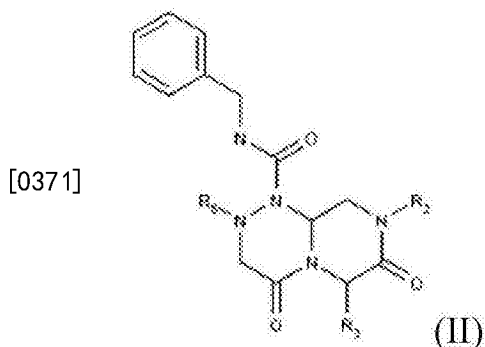
[0366] 三嗪-2-基 $C_{1-4}$ 烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代三嗪-2-基 $C_{1-4}$ 烷基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0367] 咪唑基 $C_{1-4}$ 烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代咪唑基 $C_{1-4}$ 烷基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0368] 苯并噻唑啉 $C_{1-4}$ 烷基或具有一个或多个独立地选自以下的取代基的取代苯并噻唑啉 $C_{1-4}$ 烷基：氨基、脒基、胍基、胍基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_{1-4}$ 二烷基氨基、卤素、全氟 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基；

[0369] 吩噻嗪 $C_{1-4}$ 烷基；苄基对甲苯基醚；苯氧基苄基；N-脒基哌嗪基-N- $C_{1-4}$ 烷基；喹啉 $C_{1-4}$ 烷基；N-脒基哌嗪基；N-脒基哌啶基 $C_{1-4}$ 烷基；4-氨基环己基 $C_{1-2}$ 烷基；以及4-氨基环己基。

[0370] 在某些实施方案中，E为 $-(ZR_4)-$ 并且G为 $-(XR_5)-$ ，其中Z为CH并且X为氮，并且该化合物具有以下通式(II)：

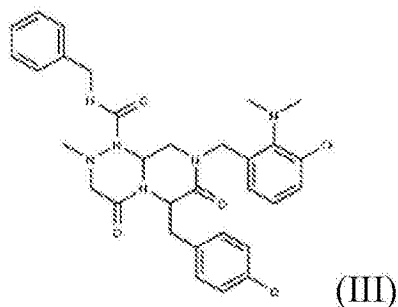


[0372] 其中 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_5$ 如式(I)中所定义。

[0373] 在某些实施方案中，该化合物具有以下通式(III)：

[68]

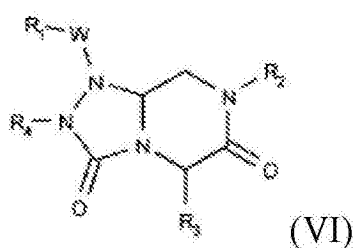
[0374]



[0375] 在某些实施方案中,E为-(ZR<sub>4</sub>)-并且G不存在,其中Z为氮,并且该化合物具有以下通式(IV):

[70]

[0376]

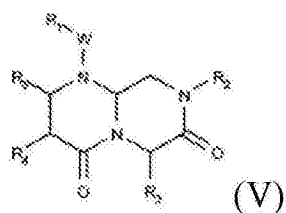


[0377] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和W如式(I)中所定义。

[0378] 在某些实施方案中,E为-(ZR<sub>4</sub>)-并且G为-(XR<sub>5</sub>)-,其中Z和X独立地为CH,并且该化合物具有式(V)的结构:

[73]

[0379]

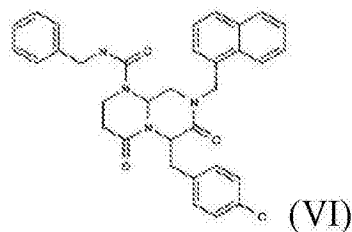


[0380] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和W如式(I)中所定义。

[0381] 在某些实施方案中,该化合物具有以下通式(VI):

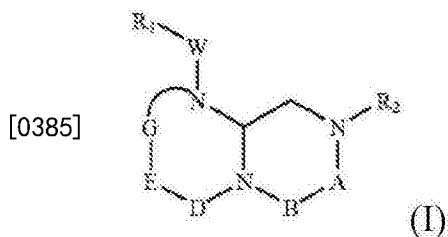
[76]

[0382]



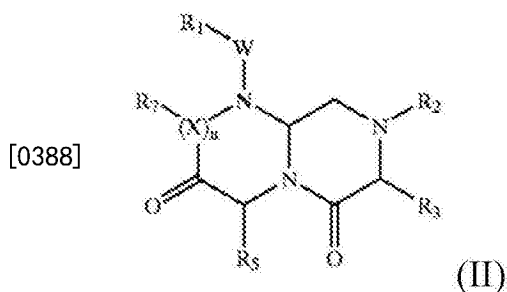
[0383] US2004/0072831.US2004/0072831的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0384] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:



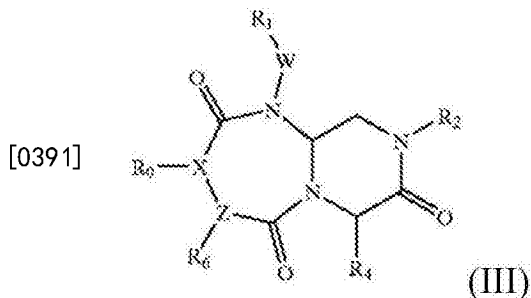
[0386] 其中:A为 $-(CHR_3)-$ 或 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ 或 $-(C=O)-$ ,D为 $-(CHR_5)-$ 或 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ 或 $-(C=O)-$ ,G为 $-(XR_7)_n-$ 、 $-(CHR_7)-(NR_8)-$ 、 $-(C=O)-(XR_9)-$ 或 $-(C=O)-$ ,W为 $-Y(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(SO_2)-$ 或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2004/0072831中所定义。

[0387] 在实施方案中,其中A为 $-(CHR_3)-$ ,B为 $-(C=O)-$ ,D为 $-(CHR_5)-$ ,E为 $-(C=O)-$ ,以及G为 $-(XR_7)_n-$ ,本发明的化合物具有下式(II):



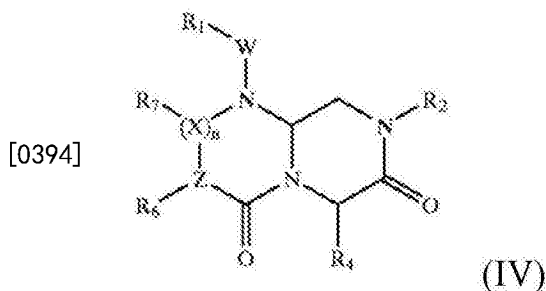
[0389] 其中W、X、Y和n如上所定义,并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>和R<sub>7</sub>如US2004/0072831中所定义。

[0390] 在实施方案中,其中A为 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,以及G为 $-(C=O)-(XR_9)-$ ,本发明的化合物具有下式(III):



[0392] 其中W、X和Y如上所定义,Z为氮或CH(前提条件是当Z为CH时,X则为氮),并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>9</sub>如US2004/0072831中所定义。

[0393] 在实施方案中,其中A为 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,以及G为 $-(XR_7)_n-$ ,本发明的化合物具有以下通式(IV):

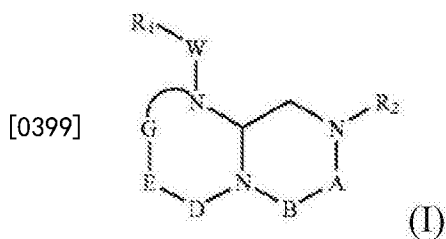


[0395] 其中W、Y和n如上所定义，Z为氮或CH(当Z为氮时，n则为零，而当Z为CH时，X则为氮并且n不为零)，并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如US2004/0072831中所定义。

[0396] 在某些实施方案中，其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自氨基C<sub>2-5</sub>烷基、胍基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基-C<sub>2-5</sub>烷基、脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基、取代的三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C<sub>1-4</sub>烷基、取代的咪唑基C<sub>1-4</sub>烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑啉基C<sub>1-4</sub>烷基、N-脒基哌嗪基-N-C<sub>0-4</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>二烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、N-脒基哌啶基C<sub>1-4</sub>烷基和4-氨基环己基C<sub>0-2</sub>烷基。

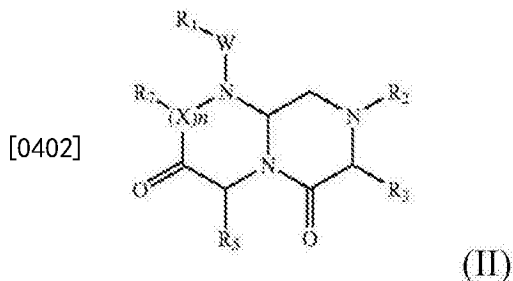
[0397] US2007/0043052.US2007/0043052的所有化合物属、种及其构象，包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成，整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0398] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物：



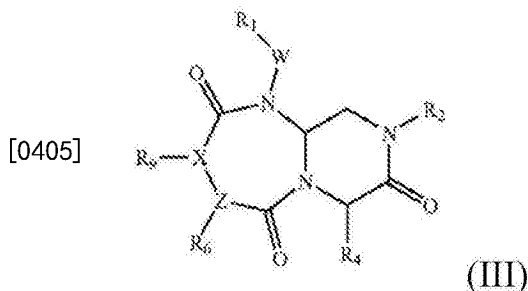
[0400] 其中:A为 $-(\text{CHR}_3)-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,B为 $-(\text{CHR}_4)-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,D为 $-(\text{CHR}_5)-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,E为 $-(\text{ZR}_6)-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,G为 $-(\text{XR}_7)_n-$ 、 $-(\text{CHR}_7)-(\text{NR}_8)-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-(\text{XR}_9)-$ 或 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,W为 $-\text{Y}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2007/0043052中所定义。

[0401] 在实施方案中,其中A为 $-\text{CHR}_3-$ ,B为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,D为 $-(\text{CHR}_5)-$ ,E为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,以及G为 $-(\text{XR}_7)_n-$ ,本发明的化合物具有下式(II):



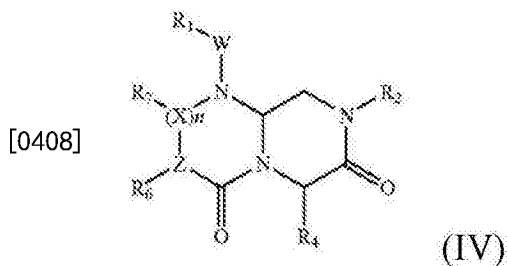
[0403] 其中W、X、Y和n如上所定义,并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>和R<sub>7</sub>如US2007/0043052中所定义。

[0404] 在实施方案中,其中A为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,B为 $-(\text{CHR}_4)-$ ,D为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,E为 $-(\text{ZR}_6)-$ ,以及G为 $-(\text{C}=\text{O})-(\text{XR}_9)-$ ,本发明的化合物具有下式(III):



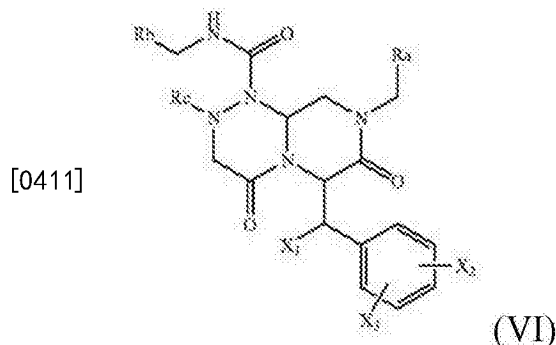
[0406] 其中W、X和Y如上所定义,Z为氮或CH(前提条件是当Z为CH时,X则为氮),并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>9</sub>如US2007/0043052中所定义。

[0407] 在实施方案中,其中A为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,B为 $-(\text{CHR}_4)-$ ,D为 $-(\text{C}=\text{O})-$ ,E为 $-(\text{ZR}_6)-$ ,以及G为 $(\text{XR}_7)_n$ ,本发明的化合物具有以下通式(IV):



[0409] 其中W、Y和n如上所定义,Z为氮或CH(当Z为氮时,n则为零,而当Z为CH时,X则为氮并且n不为零),并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如US2007/0043052中所定义。

[0410] 在某些实施方案中,本发明的化合物具有以下通式(VI):



[0412] 其中R<sub>a</sub>为苯基基团;具有一个或多个取代基的取代苯基基团,其中该一个或多个取代基独立地选自以下一者或多者:氨基、脞基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基基团;苄基基团;具有一个或多个取代基的取代苄基基团,其中该一个或多个取代基独立地选自以下一者或多者:氨基、脞基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基和羟基基团;或具有8至11个环成员的双环芳基基团,这些环成员可具有1至3个选自氮、氧或硫的杂原子;R<sub>b</sub>为具有5至7个环成员的单环芳基基团,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,并且化合物中的芳环可具有一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基;R<sub>c</sub>为饱和或不饱和的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、全氟C<sub>1-6</sub>烷基基团;以及X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>可以为相同或不同的并独立地选自氢、羟基和卤化物。

[0413] 在某些实施方案中,前药具有以下通式(VII):

[0414] (VI)—Y—R<sub>10</sub>

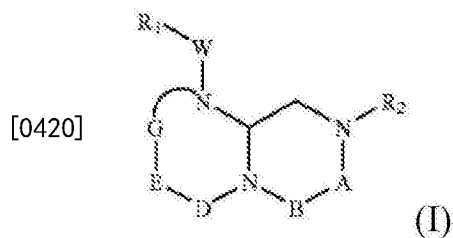
[0415] 其中(VI)为如上所述的通式(VI);Y为选自R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>的基团的氧、硫或氮;

[0416] R<sub>10</sub>为磷酸酯、半琥珀酸酯、半苹果酸酯、磷酰氧基甲氧基羰基、二甲基氨基乙酸酯、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯、羟基烷基、氨基酸、糖基、取代或未取代的哌啶氧羰基或其盐;并且其中前药能够用作磷酸酶或羧化酶的底物并因而转化成具有通式(VI)的化合物。

[0417] 在一些实施方案中,通式(VII)的R<sub>10</sub>不是氨基酸基团或磷酸化氨基酸基团。

[0418] US2005/0059628.US2005/0059628的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0419] (1) 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:

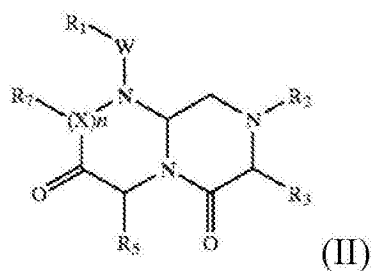


[0421] 其中:A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C—O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—或—(C—O)—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C—O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—或—(C—O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—、—(CHR<sub>7</sub>)—(NR<sub>8</sub>)—、—(C—O)—(XR<sub>9</sub>)—或—(C—O)—,W为—Y(C—O)—、—(C—O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2005/0059628中所定义。

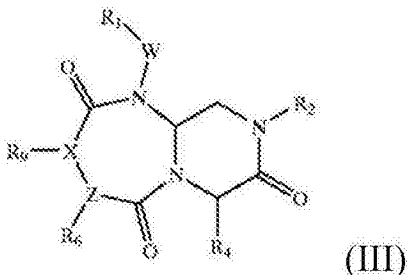
[0422] 在某些实施方案中,式(I)的R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自氨基C<sub>2-5</sub>烷基、胍基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基—C<sub>2-5</sub>烷基、脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基—C<sub>1-4</sub>烷基、取代的三嗪-2-基—C<sub>1-4</sub>烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C<sub>1-4</sub>烷基、取代的咪唑基C<sub>1-4</sub>烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑啉基C<sub>1-4</sub>烷基、N-脒基哌嗪基—N—C<sub>0-4</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>二烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、N-脒基哌啶基C<sub>1-4</sub>烷基和4-氨基环己基C<sub>0-2</sub>烷基。

[0423] 在某些实施方案中,A为—(CHR<sub>3</sub>)—,B为—(C—O)—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—,E为—(C—O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—,并且该化合物具有以下通式(II):

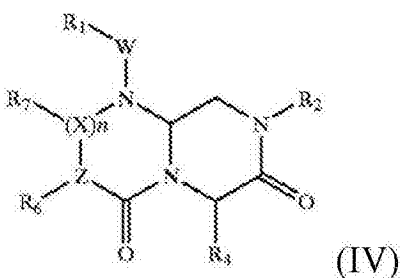
[0424]

[0425] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $W$ 、 $X$ 和 $n$ 如式(I)中所定义。[0426] 在某些实施方案中, $A$ 为 $-(C=O)-$ , $B$ 为 $-(CHR_4)-$ , $D$ 为 $-(C=O)-$ , $E$ 为 $-(ZR_6)-$ , $G$ 为 $-(C=O)-(XR_9)-$ ,并且该化合物具有以下通式(III):

[0427]

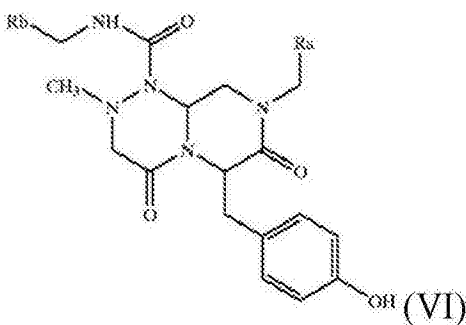
[0428] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、 $W$ 和 $X$ 如式(I)中所定义, $Z$ 为氮或CH(当 $Z$ 为CH, $X$ 则为氮)。[0429] 在某些实施方案中, $A$ 为 $-(C=O)-$ , $B$ 为 $-(CHR_4)-$ , $D$ 为 $-(C=O)-$ , $E$ 为 $-(ZR_6)-$ , $G$ 为 $(XR_7)_n-$ ,并且该化合物具有以下通式(IV):

[0430]

[0431] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $W$ 、 $X$ 和 $n$ 如式(I)中所定义,并且 $Z$ 为氮或CH,前提条件是当 $Z$ 为氮时, $n$ 则为零,而当 $Z$ 为CH时, $X$ 则为氮并且 $n$ 不为零。

[0432] 在某些实施方案中,该化合物具有以下通式(VI):

[0433]

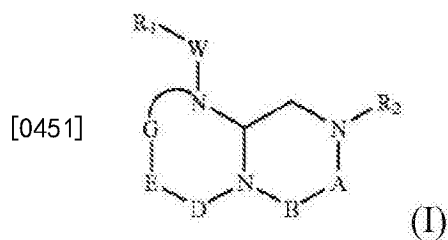
[0434] 其中, $R_a$ 为具有8至11个环成员的双环芳基基团,这些环成员可具有1至3个选自氮、氧或硫的杂原子,以及 $R_b$ 为具有5至7个环成员的单环芳基基团,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,并且化合物中的芳环可具有一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基。任选地, $R_a$ 为萘基、喹啉基或异喹啉基基团,以及 $R_b$ 为苯基、吡啶基或哌啶基,它们全部均可被一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基



R<sub>4</sub>或R<sub>6</sub>中的氧、硫或氮或者X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>或X<sub>3</sub>中的氧；并且R<sub>7</sub>为羟基烷基、糖基、磷酸氧基甲氧基羰基、取代的或未取代的哌啶羰基或其盐；或Y-R<sub>7</sub>为氨基酸残基、氨基酸残基的组合、磷酸酯、半苹果酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基烷基氨基甲酸酯、二甲基氨基乙酸酯或其盐；并且当连接到R<sub>7</sub>时，R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>如WO2009/051399中所定义。

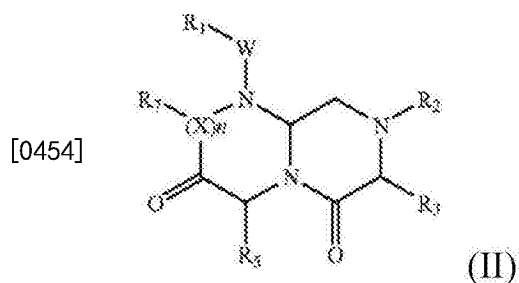
[0449] US2006/0084655. US2006/0084655的所有化合物属、种及其构象，包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成，整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0450] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物：



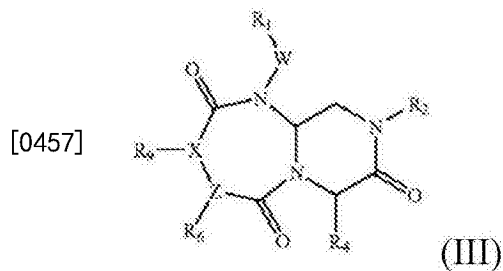
[0452] 其中：A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C=O)—，B为—(CHR<sub>4</sub>)—或—(C=O)—，D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—，E为—(ZR<sub>6</sub>)—或—(C=O)—，G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—、—(CHR<sub>7</sub>)—(NR<sub>8</sub>)—、—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—或—(C=O)—，W为—Y(C=O)—、—(C=O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在，Y为氧、硫或—NH—，X和Z独立地为氮或SOCH，n=0或1；以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体，以及其立体异构体，并如US2006/0084655中所定义。

[0453] 在一个实施方案中，其中A为—(CHR<sub>3</sub>)—，B为—(C=O)—，D为—(CHR<sub>5</sub>)—，E为—(C=O)—，以及G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—，本发明的化合物具有下式(II)：



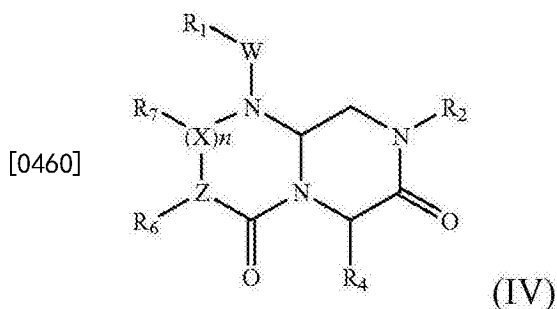
[0455] 其中W、X、Y和n如上所定义，并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>和R<sub>7</sub>如US2006/0084655中所定义。

[0456] 在一个实施方案中，其中A为—(C=O)—，B为—(CHR<sub>4</sub>)—，D为—(C=O)—，E为—(ZR<sub>6</sub>)—，以及G为—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—，本发明的化合物具有下式(III)：



[0458] 其中W、X和Y如上所定义，Z为氮或CH(前提条件是当Z为CH时，X则为氮)，并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>9</sub>如US2006/0084655中所定义。

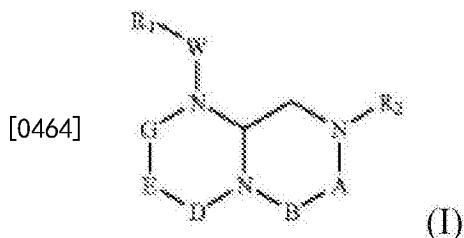
[0459] 在一个实施方案中,其中A为—C(=O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—,D为—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—,以及G为(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—,本发明的化合物具有以下通式(IV):



[0461] 其中W、Y和n如上所定义,Z为氮或CH(当Z为氮时,n则为零,而当Z为CH时,X则为氮并且n不为零),并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如US2006/0084655中所定义。

[0462] US2008/0009500.US2008/0009500的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0463] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:

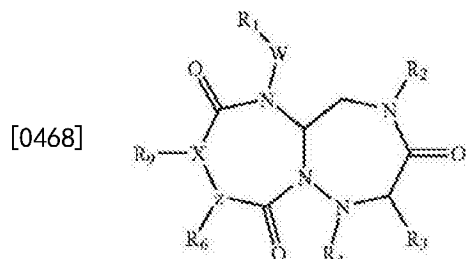


[0465] 其中A为—(C=O)—CHR<sub>3</sub>—或—(C=O)—,B为N—R<sub>5</sub>—或—CHR<sub>6</sub>—,D为—(C=O)—(CHR<sub>7</sub>)—或—(C=O)—,E为—(ZR<sub>8</sub>)—或(C=O)—,G为—(XR<sub>9</sub>)<sub>n</sub>—、—(CHR<sub>10</sub>)—(NR<sub>6</sub>)—、—(C=O)—(XR<sub>12</sub>)—、—(或不存在)—、—(C=O)—、X—(C=O)—R<sub>13</sub>、X—(C=O)—NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、X—(SO<sub>2</sub>)—R<sub>13</sub>或X—(C=O)—OR<sub>13</sub>,W为—Y(C=O)—、—(C=O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—、—CHR<sub>14</sub>、(C=O)—(NR<sub>15</sub>)—、取代或未取代的噁二唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的4,5二氢噁二唑、取代或未取代的4,5二氢噻二唑、取代或未取代的4,5二氢咪唑或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体、盐和前药,和药学上可接受的载体。

[0466] 在某个实施方案中,R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>和R<sub>15</sub>独立地选自氨基C2-5烷基、胍基C2-5烷基、C1-4烷基胍基C2-5烷基、二C1-4烷基胍基-C2-5烷基、脒基C2-5烷基、C1-4烷基脒基C2-5烷基、二C1-4烷基脒基C2-5烷基、C1-3烷氧基、苄基、取代的苄基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟

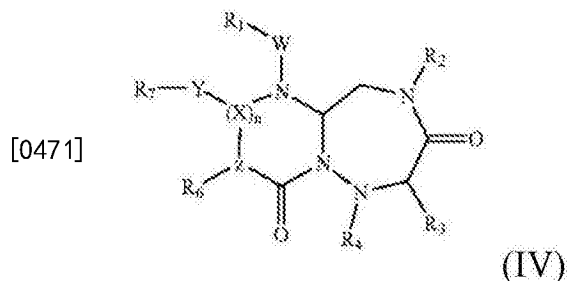
C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C1-4烷基、取代的吡啶基C1-4烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C1-4烷基、取代的嘧啶基C1-4烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C1-4烷基、取代的三嗪-2-基-C1-4烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C1-4烷基、取代的咪唑基C1-4烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基或甲基中的一者或多者取代)、咪唑啉基C1-4烷基、N-脒基哌嗪基-N-C0-4烷基、羟基C2-5烷基、C1-5烷基氨基C2-5烷基、C1-5二烷基氨基C2-5烷基、N-脒基哌啶基C1-4烷基和4-氨基环己基C0-2烷基。

[0467] 在某些方面,A为 $-(CHR_3)-(C=O)-$ ,B为 $-(NR_4)-$ ,D为 $(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,G为 $-(C=O)-(XR_9)-$ ,并且该化合物具有以下通式(III):



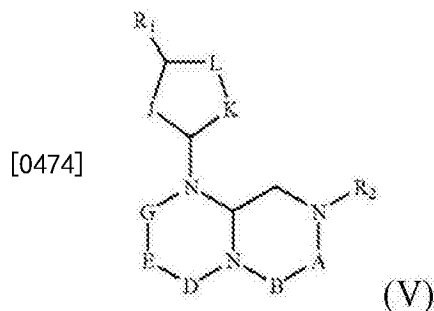
[0469] 其中Z为氮或CH,并且当Z为CH时,X为氮。

[0470] 在某些方面,A为 $-O-CHR_3-$ ,B为 $-NR_4-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,Gi为 $(XR_7)_n-$ ,该化合物具有下式(IV):



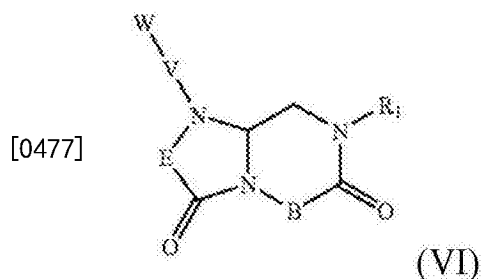
[0472] 其中R1、R2、R4、R6、R7、R8、W、X和n如上所定义,Y为 $-C=O-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NR_8-$ 、 $-SO_2-$ 或不存在,并且Z为氮或CH(当Z为氮时,n则为零,而当Z为CH时,X则为氮并且n不为零)。

[0473] 在某个实施方案中,当A为—(C—O)—,B为—(CHR6)—,D为—(C—O)—,E为—(ZR8)—,以及G为—(NH)—或—(CH2)—,并且W为取代或未取代的噁二唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的4,5二氢噁唑、取代或未取代的4,5二氢噻唑、取代或未取代的4,5二氢咪唑时,该化合物具有下式(V):



[0475] 其中K为氮、氧或硫,L为氮、氧、—(CH)—或—(CH2)—,J为氮、氧或硫,Z为氮或CH,以及R1、R2、R6、R8和R13选自氨基酸侧链部分。

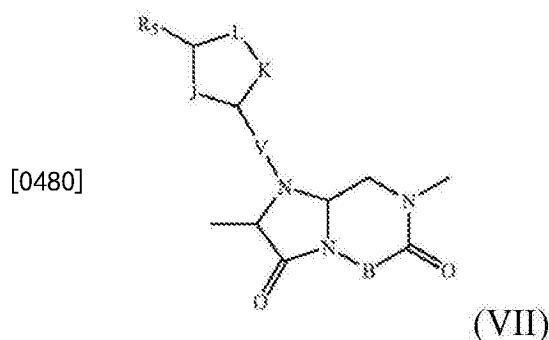
[0476] 特定的实施方案提供具有通式(VI)的化合物:



[0478] 其中B为—(CHR2)—、—(NR2)—,E为—(CHR3)—,V为—(XR4)—或不存在,W为—(C—O)—(XR5R6)—、—(SO2)—、取代或未取代的噁二唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的4,5二氢噁唑、取代或未取代的4,5二氢噻唑、取代或未取代的4,5二氢咪唑、X独立地为氮、氧或CH,以及R1、R2、R3、R4、R5和R6选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体、盐和前药。在某些方面,R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14和R15独立地选自氨基C2-5烷基、胍基C2-5烷基、C1-4烷基胍基C2-5烷基、二C1-4烷基胍基C2-5烷基、脒基C2-5烷基、C1-4烷基脒基C2-5烷基、二C1-4烷基脒基C2-5烷基、C1-3烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基脒基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)。

羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C1-4烷基、取代的吡啶基C1-4烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C1-4烷基、取代的嘧啶基C1-4烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C1-4烷基、取代的三嗪-2-基-C1-4烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C1-4烷基、取代的咪唑基C1-4烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基或甲基中的一者或多者取代)、咪唑啉基C1-4烷基、N-脒基哌嗪基-N-C0-4烷基、羟基C2-5烷基、C1-5烷基氨基C2-5烷基、羟基C2-5烷基、C1-5烷基氨基C2-5烷基、C1-5二烷基氨基C2-5烷基、N-脒基哌啶基C1-4烷基和4-氨基环己基C0-2烷基。

[0479] 在某些方面,其中B为一(CH)—(CH<sub>3</sub>),E为一(CH)—(CH<sub>3</sub>),V为一(XR<sub>4</sub>)—或不存在,以及W为取代或未取代的噁二唑、取代或未取代的三唑、取代或未取代的噻二唑、取代或未取代的4,5二氢噁唑、取代或未取代的4,5二氢噻唑、取代或未取代的4,5二氢咪唑,并且X独立地为氮或CH,该化合物具有以下通式(VII):



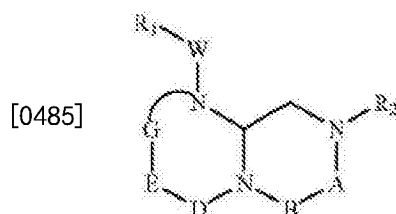
[0481] 其中K为氮、氧或硫,L为氮、氧、—(CH)—或—(CH<sub>2</sub>)—,J为氮、氧或硫,并且R<sub>5</sub>独立地选自氨基C2-5烷基、胍基C2-5烷基、C1-4烷基胍基C2-5烷基、二C1-4烷基胍基-C2-5烷基、脒基C2-5烷基、C1-4烷基脒基C2-5烷基、二C1-4烷基脒基C2-5烷基、C1-3烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胥基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、

C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C1-4烷基、取代的吡啶基C1-4烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C1-4烷基、取代的嘧啶基C1-4烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C1-4烷基、取代的三嗪-2-基-C1-4烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C1-4烷基、取代的咪唑基C1-4烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C1-4烷基氨基、C1-4二烷基氨基、卤素、全氟C1-4烷基、C1-4烷基、C1-3烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基、羟基或甲基中的一者或多者)、咪唑啉基C1-4烷基、N-脒基哌嗪基-N-C0-4烷基、羟基C2-5烷基、C1-5烷基氨基C2-5烷基、羟基C2-5烷基、C1-5烷基氨基C2-5烷基、C1-5二烷基氨基C2-5烷基、N-脒基哌啶基C1-4烷基和4-氨基环己基C0-2烷基。

[0482] 附加的化合物包括选自2008/0009500中的化合物1-2217中的一者。

[0483] US2010/0222303.US2010/0222303的所有化合物属、种及其构象,包括其表3-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

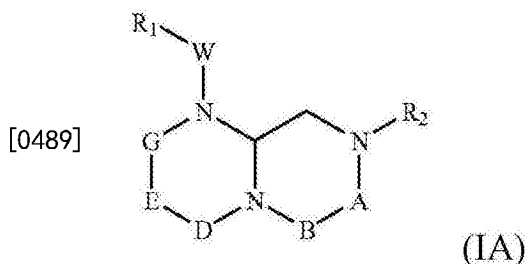
[0484] 具体的示例性实施方案包括具有以下结构的化合物:



[0486] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,

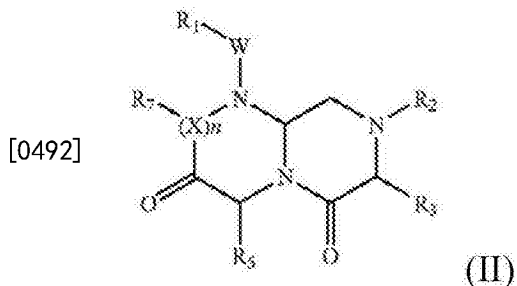
[0487] 其中A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C=O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—或—(C=O)—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—或—(C=O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—、—(CHR<sub>7</sub>)—(NR<sub>8</sub>)—、—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—或—(C=O)—,W为—Y(C=O)—、—(C=O)NH—、—(SO<sub>2</sub>)—或不存在,Y为氧、硫或—NH—,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体,并如US2010/0222303中所定义。

[0488] 在实施方案中,其中A为—(CHR<sub>3</sub>)—或—(C=O)—;B为—(CHR<sub>4</sub>)—或—(C=O)—;D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—;E为—ZR<sub>6</sub>—或—(C=O)—,其中Z为CH或N;G为—XR<sub>7</sub>—或—(C=O)—,其中X为CH或N;W为—(C=O)NH—、—(C=O)O—、—(C=O)S—、—S(O)<sub>2</sub>—或不存在;并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>的每一者为相同或不同的并独立地为氨基酸侧链部分或氨基酸侧链衍生物,本发明的化合物具有下式(IA):



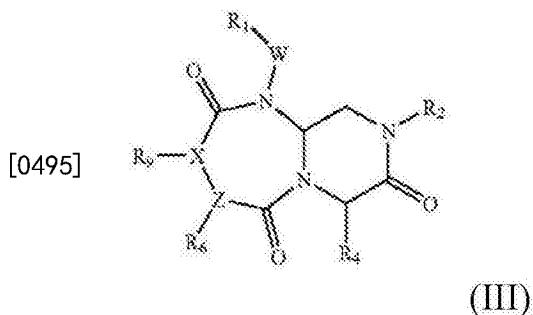
[0490] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 的具体实例如US2010/0222303中所定义。

[0491] 在实施方案中,其中A为 $-(CHR_3)-$ ,B为 $-(C=O)-$ ,D为 $-(CHR_5)-$ ,E为 $-(C=O)-$ ,以及G为 $-(XR_7)_n-$ ,本发明的化合物具有下式(II):



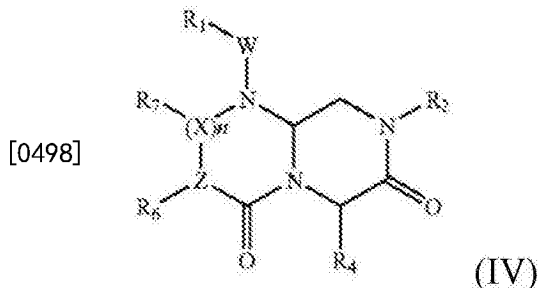
[0493] 其中W、X、Y和n如上所定义,并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 和 $R_7$ 如US2010/0222303中所定义。

[0494] 在实施方案中,其中A为 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,以及G为 $-(C=O)-(XR_9)-$ ,本发明的化合物具有下式(III):



[0496] 其中W、X和Y如上所定义,Z为氮或CH(前提条件是当Z为CH时,X则为氮),并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 和 $R_9$ 如US2010/0222303中所定义。

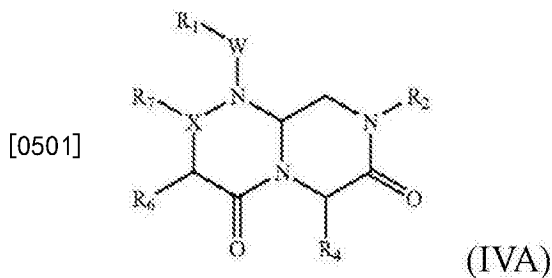
[0497] 在实施方案中,其中A为 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-(ZR_6)-$ ,以及G为 $-(XR_7)_n-$ ,本发明的化合物具有以下通式(IV):



[0499] 其中W、Y和n如上所定义,Z为氮或CH(当Z为氮时,n则为零,而当Z为CH时,X则为氮并且n不为零),并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 如US2010/0222303中所定义。

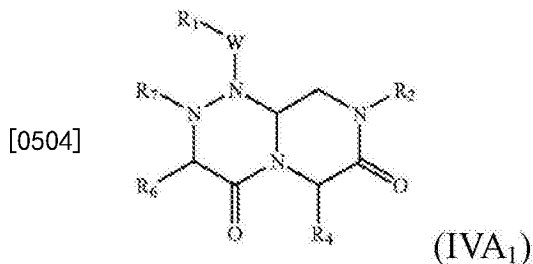
[0500] 在实施方案中,其中A为 $-(C=O)-$ ,B为 $-(CHR_4)-$ ,D为 $-(C=O)-$ ,E为 $-($

CHR<sub>6</sub>—, 以及G为—XR<sub>7</sub>—, 其中X为CH或N, 并且该化合物具有式(IVA)的结构:



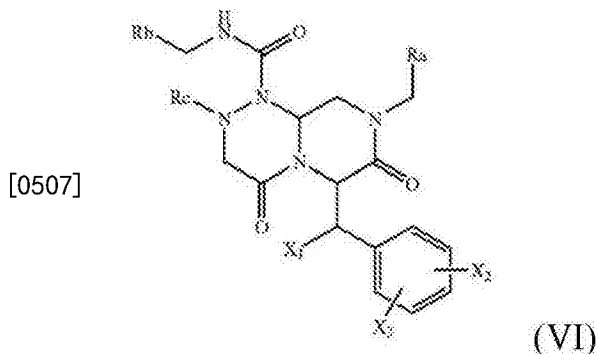
[0502] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如US2010/0222303中所定义。

[0503] 在式(IVA)化合物的实施方案中, 其中X为N, 该化合物具有式(IVA<sub>1</sub>)的结构:



[0505] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>如US2010/0222303中所定义。

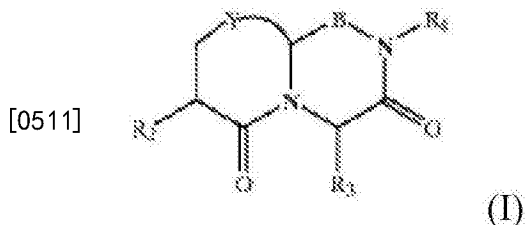
[0506] 在某些实施方案中, 本发明的化合物具有以下通式(VI):



[0508] 其中R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>如US2010/0222303中所定义, 并且X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>和X<sub>3</sub>可以为相同或不同的并独立地选自氢、羟基和卤化物。

[0509] US6,413,963.US6,413,963的所有化合物属、种及其构象, 包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成, 整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

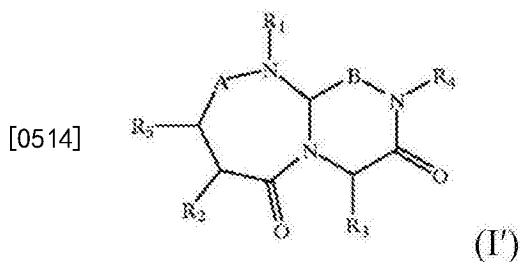
[0510] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:



[0512] 其中Y选自—CH(R<sub>5</sub>)—A—N(R<sub>1</sub>)—、—A—N(R<sub>1</sub>)—CH(R'<sub>1</sub>)—、—A—N(R<sub>1</sub>)—C(=O)—、—A—C(=O)—N(R<sub>1</sub>)—、—A—CH(R<sub>1</sub>)—O—和—A—CH(R<sub>1</sub>)—N(R'<sub>1</sub>)—; A为—(CHR'<sub>1</sub>)<sub>n</sub>—; B为—(CHR''<sub>1</sub>)<sub>m</sub>—; n=0、1或2; m=1、2或3; 并且双环上的任何两个相邻的CH基团或相邻的NH和CH基

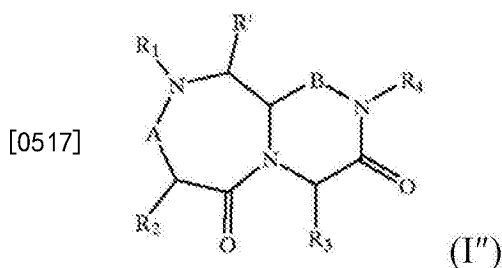
团可任选地形成双键；并且其中 $R'$ 、 $R''$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如US6,413,963中所述。

[0513] 在实施方案中，其中Y为 $-\text{CH}(R_5)-\text{A}-\text{N}(R_1)-$ ，本发明的化合物具有以下结构(I')：



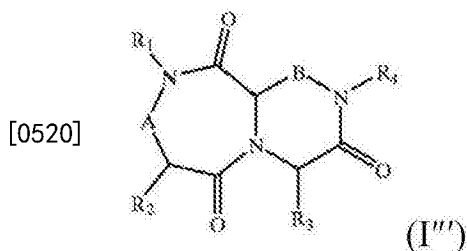
[0515] 其中A和B如上所定义，并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如US6,413,963中所定义。

[0516] 在实施方案中，其中Y为 $-\text{A}-\text{N}(R_1)-\text{CH}(R')-$ ，本发明的化合物具有以下结构(I'')：



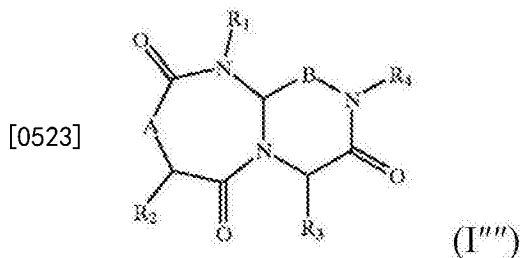
[0518] 其中A和B如上所定义，并且 $R'$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如US6,413,963中所定义。

[0519] 在实施方案中，其中Y为 $-\text{A}-\text{N}(R_1)-\text{C}(=\text{O})-$ ，本发明的化合物具有以下结构(I''')：



[0521] 其中A和B如上所定义，并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如US6,413,963中所定义。

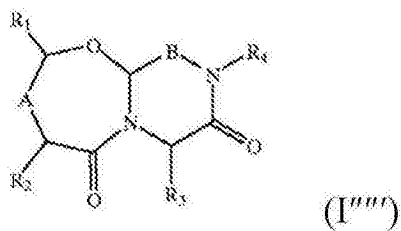
[0522] 在实施方案中，其中Y为 $-\text{A}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R_1)-$ ，本发明的化合物具有以下结构(I''')：



[0524] 其中A和B如上所定义，并且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如US6,413,963中所定义。

[0525] 在实施方案中，其中Y为 $-\text{A}-\text{CH}(R_1)-\text{O}-$ ，本发明的化合物具有以下结构(I''')：

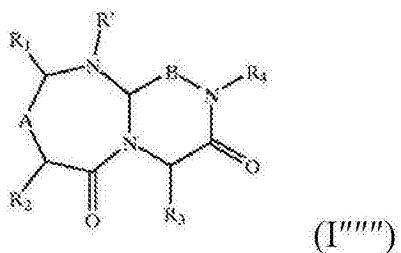
[0526]



[0527] 其中A和B如上所定义,并且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>如US6,413,963中所定义。

[0528] 在实施方案中,其中Y为-A-CH(R<sub>1</sub>)-N(R')-,本发明的化合物具有以下结构(I'''):

[0529]

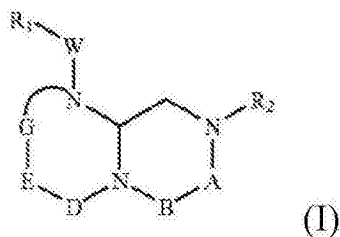


[0530] 其中A和B如上所定义,并且R'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>如US6,413,963中所定义。

[0531] US7,531,320.US7,531,320的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0532] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:

[0533]

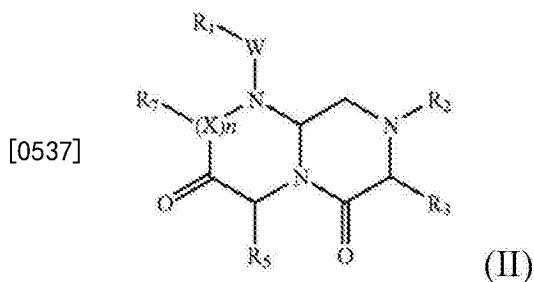


[0534] 其中A为-(CHR<sub>3</sub>)-或-(C=O)-,B为-(CHR<sub>4</sub>)-或-(C=O)-,D为-(CHR<sub>5</sub>)-或-(C=O)-,E为-(ZR<sub>6</sub>)-或-(C=O)-,G为-(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>-,-(CHR<sub>7</sub>)-(NR<sub>8</sub>)-,-(C=O)-(XR<sub>9</sub>)-或-(C=O)-,W为-Y(C=O)-,-(C=O)NH-,-(SO<sub>2</sub>)-或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并各自独立地选自氨基酸侧链部分、氨基酸侧链部分衍生物或分子的其余部分,以及其立体异构体。

[0535] 在某些实施方案中,式(I)的R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自氨基C<sub>2-5</sub>烷基、胍基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基-C<sub>2-5</sub>烷基、脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、肼基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、

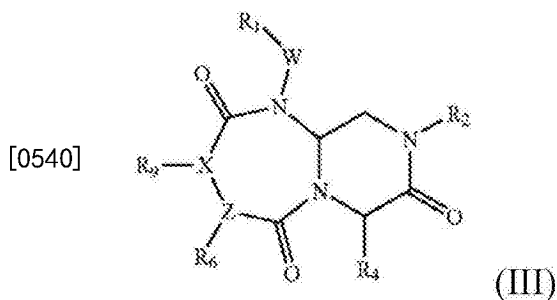
基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自胍基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基、取代的三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C<sub>1-4</sub>烷基、取代的咪唑C<sub>1-4</sub>烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、胍基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑啉基C<sub>1-4</sub>烷基、N-胍基哌嗪基-N-C<sub>0-4</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>二烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、N-胍基哌啶基C<sub>1-4</sub>烷基和4-氨基环己基C<sub>0-2</sub>烷基。

[0536] 在某些实施方案中,A为—(CHR<sub>3</sub>)—,B为—(C=O)—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—,E为—(C=O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—,并且该化合物具有以下通式(II):



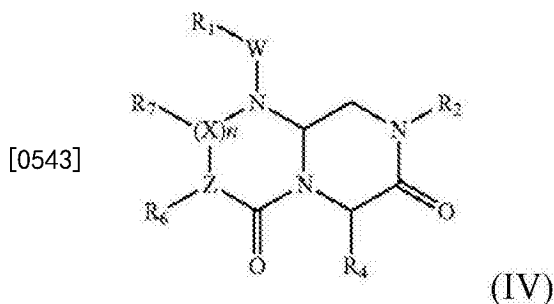
[0538] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、W、X和n如式(I)中所定义。

[0539] 在某些实施方案中,A为—(C=O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—,D为—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—,G为—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—,并且该化合物具有以下通式(III):



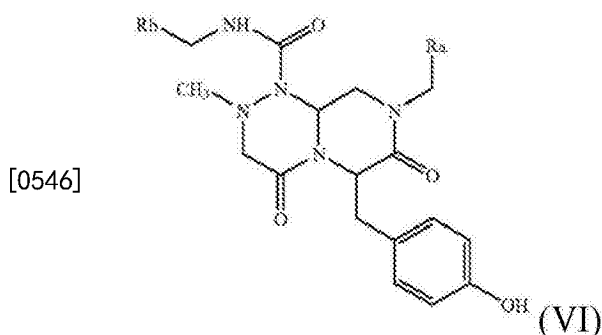
[0541] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>9</sub>、W和X如式(I)中所定义,Z为氮或CH(当Z为CH时,X则为氮)。

[0542] 在某些实施方案中,A为—(C=O)—,B为—(CHR<sub>4</sub>)—,D为—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—,G为(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—,并且该化合物具有以下通式(IV):



[0544] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、W、X和n如式(I)中所定义,并且Z为氮或CH,前提条件是当Z为氮时,n则为零,而当Z为CH时,X则为氮并且n不为零。

[0545] 在某些实施方案中,该化合物具有以下通式(VI):

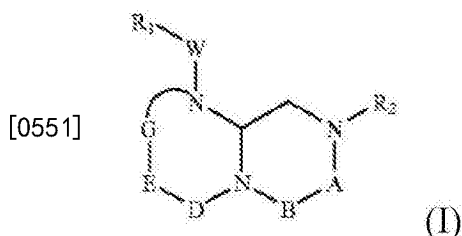


[0547] 其中,R<sub>a</sub>为具有8至11个环成员的双环芳基基团,这些环成员可具有1至3个选自氮、氧或硫的杂原子,以及R<sub>b</sub>为具有5至7个环成员的单环芳基基团,这些环成员可具有1至2个选自氮、氧或硫的杂原子,并且化合物中的芳环可具有一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基。任选地,R<sub>a</sub>为萘基、喹啉基或异喹啉基基团,以及R<sub>b</sub>为苯基、吡啶基或哌啶基,它们全部均可被一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基取代。在某些实施方案中,R<sub>a</sub>为萘基,以及R<sub>b</sub>为苯基,其可被一个或多个选自卤化物、羟基、氰基、低级烷基和低级烷氧基基团的取代基取代。

[0548] 在某些实施方案中,该化合物选自如US6,413,963中所定义的化合物1、3、4和5。

[0549] US7,563,825.US7,563,825的所有化合物属、种及其构象,包括其表1-5的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0550] 具体示例性实施方案包括具有式(I)的化合物:

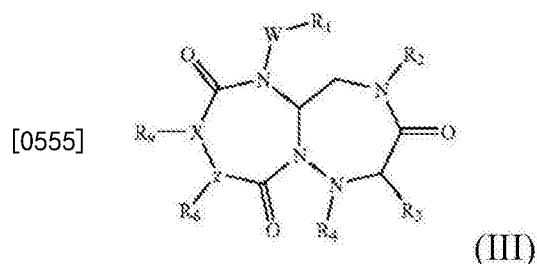


[0552] 其中A为—(C=O)—(CHR<sub>3</sub>)—,B为—N—R<sub>4</sub>—,D为—(CHR<sub>5</sub>)—或—(C=O)—,E为—(ZR<sub>6</sub>)—或—(C=O)—,G为—(XR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>—,—(CHR<sub>7</sub>)—(NR<sub>8</sub>)—,—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—或—(C=O)—,W为—Y(C=O)—,—(C=O)NH—,—(SO<sub>2</sub>)—或不存在,Y为氧或硫,X和Z独立地为氮或CH,n=0或1;以及R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并独立地选自氨基酸侧链部分或其衍生物、分子的其余部分、连接基和固体载体,以及其立体异构体。更具体地讲,R<sub>1</sub>、

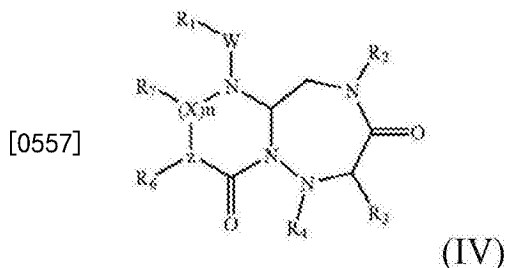
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自氨基C<sub>2-5</sub>烷基、胍C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基胍基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基胍基-C<sub>2-5</sub>烷基、脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、二C<sub>1-4</sub>烷基脒基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、苯基、取代的苯基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、苄基、取代的苄基(其中苄基上的取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、萘基、取代的萘基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、联苯基甲基、取代的联苯基甲基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基、取代的吡啶基(其中取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的吡啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中吡啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基、取代的嘧啶基C<sub>1-4</sub>烷基(其中嘧啶取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基、取代的三嗪-2-基-C<sub>1-4</sub>烷基(其中三嗪取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑C<sub>1-4</sub>烷基、取代的咪唑C<sub>1-4</sub>烷基(其中咪唑取代基独立地选自氨基、脒基、胍基、胍基、氨基胍基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>二烷基氨基、卤素、全氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、硝基、羧基、氰基、硫酰基或羟基中的一者或多者)、咪唑啉基烷基、N-脒基哌嗪基-N-C<sub>0-4</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、羟基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>二烷基氨基C<sub>2-5</sub>烷基、N-脒基哌啶基C<sub>1-4</sub>烷基和4-氨基环己基C<sub>0-2</sub>烷基。

[0553] 在一个实施方案中，E的R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>以及G的R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>为相同或不同的并代表化合物的其余部分，并且A的R<sub>3</sub>、B的R<sub>4</sub>或D的R<sub>5</sub>选自氨基酸侧链部分或其衍生物。如本文所用，术语“化合物的其余部分”意指在R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和/或R<sub>9</sub>位置共价连接到α-螺旋模拟结构的任何部分、试剂、化合物、载体、分子、连接基、氨基酸、多肽或蛋白质。该术语还包括如US7,563,825中所定义的氨基酸侧链部分及其衍生物。

[0554] 在实施方案中，其中A为—(C=O)—CHR<sub>3</sub>—，B为—N—R<sub>4</sub>—，D为—(C=O)—，E为—(ZR<sub>6</sub>)—，G为—(C=O)—(XR<sub>9</sub>)—，用于本发明的α-螺旋模拟化合物具有以下通式(III)：



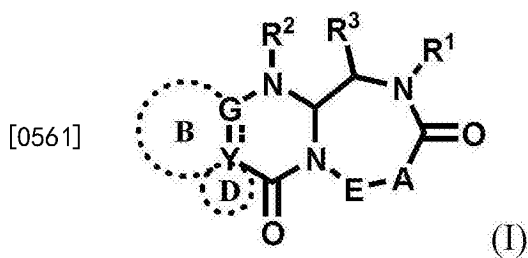
[0556] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、 $W$ 和 $X$ 如上所定义, $Z$ 为氮或CH(当 $Z$ 为CH时, $X$ 则为氮)。在一个优选的实施方案中, $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 和 $R_9$ 代表化合物的其余部分,并且 $R_4$ 选自氨基酸侧链部分。在一个更具体的实施方案中,其中 $A$ 为 $-O-CH(R_3)-$ , $B$ 为 $-NR_4-$ , $D$ 为 $-(C=O)-$ , $E$ 为 $-(ZR_6)-$ , $G$ 为 $(XR_7)_n-$ ,用于本发明的 $\alpha$ -螺旋模拟化合物具有下式(IV):



[0558] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $W$ 、 $X$ 和 $n$ 如上所定义,并且 $Z$ 为氮或CH(当 $Z$ 为氮时, $n$ 则为零,而当 $Z$ 为CH时, $X$ 则为氮并且 $n$ 不为零)。在一个优选的实施方案中, $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 代表化合物的其余部分,并且 $R_4$ 选自氨基酸侧链部分。在这种情况下, $R_6$ 或 $R_7$ 可在 $Z$ 和 $X$ 为CH时分别选自氨基酸侧链部分。

[0559] W02010/128685.W02010/128685的所有化合物属、种及其构象,包括其表格的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成,整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0560] (1) 一种具有以下通式(I)的化合物:



[0562] 其中——为单键或双键;

[0563]  $A$ 为 $-CH(R^7)-$ ,

[0564] 其中

[0565]  $R^7$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基;

[0566]  $E$ 为键、 $-CH(R^5)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^8-$ ,

[0567] 其中

[0568]  $R^5$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基;以及

[0569]  $R^8$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基;

[0570]  $B$ 为空或任选取代的与 $G$ 和 $Y$ 一起形成的单环;

[0571]  $D$ 为或任选取代的与 $Y$ 一起形成的螺环;

[0572] 前提条件是

[0573]  $B$ 和 $D$ 不同时存在;

- [0574] 当B存在时,G和Y则独立地为碳原子或氮原子,
- [0575] 当D存在时,Y则为碳原子并且G为 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ,
- [0576] 当B和D均为空时,G和Y则为相同或不同的并各自为 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ,
- [0577] 其中
- [0578] 每个 $\text{R}^6$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基,以及
- [0579] 当E为键时,D则为空,B为任选取代的单环,以及G和Y独立地为碳原子或氮原子;
- [0580]  $\text{R}^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;
- [0581]  $\text{R}^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ,
- [0582] 其中
- [0583]  $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ,
- [0584]  $\text{W}^{22}$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或任选取代的低级亚烷基,
- [0585] Rb为键或任选取代的亚烷基,以及
- [0586]  $\text{R}^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;
- [0587]  $\text{R}^3$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基;
- [0588] 前提条件是
- [0589] 当D为空,E为键,B为苯,以及 $\text{R}^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ,其中 $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 、 $\text{W}^{22}$ 为 $-\text{NH}-$ 以及Rb为键时, $\text{R}^{20}$ 则不应为任选取代的苯基;
- [0590] 或其药学上可接受的盐。
- [0591] (2) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [0592] D为空,以及
- [0593] B为任选取代的与G和Y一起形成的3-、4-、5-、6-或7-元饱和或不饱和单环。
- [0594] (3) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [0595] D为空,以及
- [0596] B为任选取代的与G和Y一起形成的4-、5-、6-或7元饱和或不饱和杂环以及杂原子选自S、N和O并且杂原子数为1-3的整数。
- [0597] (4) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [0598] D为空;
- [0599] B为任选取代的与G和Y一起形成的5-或6-元饱和或不饱和杂环以及杂原子选自S、N和O并且杂原子数为1-3的整数。
- [0600] (5) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [0601] B为空;
- [0602] D为任选取代的螺环;以及
- [0603] G为 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 或 $-\text{O}-$ ,
- [0604] 其中
- [0605] 每个 $\text{R}^6$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选

取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基,以及

[0606]  $R^6$  为任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基。

[0607] (6) 根据上述 (1) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0608] B 为空;

[0609] D 为任选取代的  $C_{3-8}$  环烷烃;以及

[0610] G 为  $-NR^6-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-C(R^6)_2-$  或  $-O-$ ,

[0611] 其中

[0612] 每个  $R^6$  独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基,以及

[0613]  $R^6$  为任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基。

[0614] (7) 根据上述 (1) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0615] B 和 D 均为空,并且

[0616] G 和 Y 的至少一者为  $-NR^6-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-C(R^6)_2-$  或  $-O-$ ,

[0617] 其中

[0618] 每个  $R^6$  独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基,以及

[0619]  $R^6$  为任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基。

[0620] (8) 根据上述 (1) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0621] B 和 D 均为空;并且

[0622] G 为  $-NR^6-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-C(R^6)_2-$  或  $-O-$ ,

[0623] 其中

[0624] 每个  $R^6$  独立地为任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基。

[0625] (9) 根据上述 (1) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0626] B 和 D 均为空;

[0627] G 为  $-NR^6-$  或  $-O-$ ,

[0628] 其中

[0629]  $R^6$  为任选取代的低级烷基、任选取代的链烯基或任选取代的芳基;以及

[0630] Y 为  $-CHR^6-$  或  $-C(R^6)_2-$ ,

[0631] 其中

[0632] 每个  $R^6$  独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基。

- [0633] (10) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0634] B和D均为空;  
[0635] G为 $-\text{NR}^6-$ 或 $-\text{O}-$ ,  
[0636] 其中  
[0637]  $\text{R}^6$  为任选取代的低级烷基或任选取代的链烯基; 以及  
[0638] Y为 $-\text{CHR}^6-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ,  
[0639] 其中  
[0640]  $\text{R}^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基。  
[0641] (11) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0642] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0643] 其中  
[0644]  $\text{R}^5$ 为氢、任选取代的低级烷基、任选取代的低级链烯基或任选取代的低级炔基, 以及  
[0645]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基。  
[0646] (12) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0647] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0648] 其中  
[0649]  $\text{R}^5$ 为氢或任选取代的低级烷基, 以及  
[0650]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基。  
[0651] (13) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0652] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0653] 其中  
[0654]  $\text{R}^5$ 为氢或低级烷基, 以及  
[0655]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基。  
[0656] (14) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0657] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0658] 其中  
[0659]  $\text{R}^5$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基, 以及  
[0660]  $\text{R}^8$ 为氢或烷基。  
[0661] (15) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0662] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0663] 其中  
[0664]  $\text{R}^5$ 为氢或低级烷基, 以及  
[0665]  $\text{R}^8$ 为氢或低级烷基。  
[0666] (16) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,  
[0667] E为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ,  
[0668] 其中  
[0669]  $\text{R}^8$ 为氢或低级烷基。  
[0670] (17) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

- [0671] D为空, B为任选取代的单环以及E为键。
- [0672] (18) 根据上述(1)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0673]  $R^3$ 为氢或 $C_{1-4}$ 烷基基团。
- [0674] (19) 根据上述(1)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0675]  $R^3$ 为氢。
- [0676] (20) 根据上述(1)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0677] D为为为; 以及
- [0678] B选自与G和Y一起形成的任选取代的环丙烷、任选取代的环丁烷、任选取代的环戊烷、任选取代的环己烷、任选取代的环庚烷、任选取代的吡咯烷、任选取代的吡唑、任选取代的环丙烯、任选取代的环丁烯、任选取代的环戊烯、任选取代的环己烯、任选取代的环庚烯、任选取代的环戊二烯、任选取代的二氢吡咯、任选取代的吡咯、任选取代的二氢吡唑、任选取代的咪唑、任选取代的噁吩、任选取代的噁唑、任选取代的异噁唑、任选取代的噁二唑、任选取代的呋喃、任选取代的噁唑、任选取代的异噁唑、任选取代的噁二唑、任选取代的苯、任选取代的吡啶、任选取代的哒嗪、任选取代的嘧啶、任选取代的吡嗪和任选取代的三嗪。
- [0679] (21) 根据上述(1)-(4)和(11)-(20)任一项的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0680] B是存在的并任选地被选自以下的一个或多个化学部分取代:  $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-CONR^9R^4$ 、 $-NR^9R^4$ 、 $-SR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^4$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-NHC(NHR^9)NR^4$ 和卤素,
- [0681] 其中
- [0682]  $R^9$ 和 $R^4$ 独立地选自氢原子、任选取代的环状或非环状烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。
- [0683] (22) 根据上述(1)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0684] B为空; 以及
- [0685] D为任选取代的环烷烃。
- [0686] (23) 根据上述(22)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0687] B为空; 以及
- [0688] D为任选取代的 $C_{3-8}$ 环烷烃。
- [0689] (24) 根据上述(22)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0690] B为空;
- [0691] D为任选取代的 $C_{3-6}$ 环烷烃。
- [0692] (25) 根据上述(1)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0693]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ,
- [0694] 其中
- [0695]  $Ra$ 为任选取代的低级亚烷基以及
- [0696]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [0697] (26) 根据上述(23)的化合物, 其中, 在式(I)中,
- [0698]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ,
- [0699] 其中
- [0700]  $Ra$ 为任选取代的低级亚烷基以及

[0701]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0702] (27) 根据上述 (25) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0703]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的甲基、任选取代的乙基、任选取代的丙基、任选取代的异丙基、任选取代的异丁基、任选取代的环己基、任选取代的二苯甲基、任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[0704] 如上所述的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0705]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[0706] (29) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0707]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;

[0708] 其中

[0709]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ,

[0710]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基,

[0711]  $Rb$ 为键或任选取代的低级亚烷基, 以及

[0712]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0713] (30) 根据上述 (29) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0714]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;

[0715] 其中

[0716]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ,

[0717]  $W^{22}$ 为 $-O-$ 或 $-NH-$ ,

[0718] Rb为键或任选取代的低级亚烷基,以及

[0719]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0720] (31) 根据上述 (29) 和 (30) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0721]  $R^{20}$ 为任选取代的甲基、任选取代的乙基、任选取代的丙基、任选取代的丁基、任选取代的异丙基、任选取代的异丁基、任选取代的环己基、任选取代的二苯甲基、任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基、任选取代的苯并间二氧杂环戊烯基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[0722] (32) 根据上述 (1) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0723] A的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$ ,

[0724] 其中

[0725] Rc为键或任选取代的低级亚烷基,以及

[0726]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0727] (33) 根据上述 (32) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0728] A的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$

[0729] 其中

[0730] Rc为键或任选取代的低级亚烷基,以及

[0731]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0732] (34) 根据上述 (32) 的化合物,其中,在式 (I) 中,

[0733]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的甲基、任选取代的乙基、任选取代的丙基、任选取代的丁基、任选取代的异丙基、任选取代的异丁基、任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[0734] (35) 根据上述 (33) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0735]  $R^{70}$  为氢、任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[0736] (36) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0737] D 为空;

[0738] B 为任选取代的与 G 和 Y 一起形成的 4-、5-、6- 或 7 元饱和或不饱和杂环以及杂原子选自 S、N 和 O 并且杂原子数为 1-3 的整数;

[0739]  $R^1$  为  $-Ra-R^{10}$ ,

[0740] 其中

[0741] Ra 为任选取代的低级亚烷基以及

[0742]  $R^{10}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0743]  $R^2$  为  $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ,

[0744] 其中

[0745]  $W^{21}$  为  $-(CO)-$  或  $-(SO_2)-$ ,

[0746]  $W^{22}$  为键、 $-O-$ 、 $-NH-$  或任选取代的低级亚烷基,

[0747] Rb 为键或任选取代的低级亚烷基, 以及

[0748]  $R^{20}$  为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 以及

[0749] A 的  $R^7$  为  $-Rc-R^{70}$ ,

[0750] 其中

[0751] Rc 为键或任选取代的低级亚烷基, 以及

[0752]  $R^{70}$  为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0753] (37) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[0754] B 为空;

[0755] D 为任选取代的  $C_{3-8}$  环烷烃;

[0756] G 为  $-NR^{6'}$ 、 $-CHR^{6'}$ 、 $-C(R^{6'})_2$  或  $-O-$ ,

[0757] 其中

[0758] 每个  $R^{6'}$  独立地为氢、任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基;

- [0759]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ，  
[0760] 其中  
[0761]  $Ra$ 为任选取代的低级亚烷基以及  
[0762]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
[0763]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，  
[0764] 其中  
[0765]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ，  
[0766]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基，  
[0767]  $Rb$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0768]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
以及  
[0769]  $A$ 的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$ ，  
[0770] 其中  
[0771]  $Rc$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0772]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。  
[0773] (38) 根据上述 (1) 的化合物，其中，在式 (I) 中，  
[0774]  $B$ 和 $D$ 均为空；  
[0775]  $G$ 为 $-NR^{6'}$ 、 $-CHR^{6'}$ 、 $-C(R^{6'})_2$ 或 $-O-$ ，  
[0776] 其中  
[0777] 每个 $R^{6'}$ 独立地为氢、任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；  
[0778]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ，  
[0779] 其中  
[0780]  $Ra$ 为任选取代的低级亚烷基以及  
[0781]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
[0782]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，  
[0783] 其中  
[0784]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ，  
[0785]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基，  
[0786]  $Rb$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0787]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
以及  
[0788]  $A$ 的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$ ，  
[0789] 其中  
[0790]  $Rc$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0791]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。  
[0792] (39) 根据上述 (1) 的化合物，其中，在式 (I) 中，

- [0793] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ，  
[0794] 其中  
[0795]  $\text{R}^5$ 为氢或任选取代的低级烷基，以及  
[0796]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基；  
[0797]  $\text{R}^1$ 为 $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$ ，  
[0798] 其中  
[0799]  $\text{Ra}$ 为任选取代的低级亚烷基以及  
[0800]  $\text{R}^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
[0801]  $\text{R}^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ，  
[0802] 其中  
[0803]  $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ，  
[0804]  $\text{W}^{22}$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或任选取代的低级亚烷基，  
[0805]  $\text{Rb}$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0806]  $\text{R}^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
以及  
[0807] A的 $\text{R}^7$ 为 $-\text{Rc}-\text{R}^{70}$ ，  
[0808] 其中  
[0809]  $\text{Rc}$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0810]  $\text{R}^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。  
[0811] (40) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，  
[0812] D为空并且E为键；  
[0813]  $\text{R}^1$ 为 $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$ ，  
[0814] 其中  
[0815]  $\text{Ra}$ 为任选取代的低级亚烷基以及  
[0816]  $\text{R}^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
[0817]  $\text{R}^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ，  
[0818] 其中  
[0819]  $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ，  
[0820]  $\text{W}^{22}$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或任选取代的低级亚烷基，  
[0821]  $\text{Rb}$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0822]  $\text{R}^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；  
以及  
[0823] A的 $\text{R}^7$ 为 $-\text{Rc}-\text{R}^{70}$ ，  
[0824] 其中  
[0825]  $\text{Rc}$ 为键或任选取代的低级亚烷基，以及  
[0826]  $\text{R}^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。  
[0827] (41) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

- [0828] B和D均为空；
- [0829] G为 $-\text{NR}^{6'}$ 、 $-\text{CHR}^{6'}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2$ 或 $-\text{O}-$ ，
- [0830] 其中
- [0831] 每个 $\text{R}^{6'}$ 独立地为氢、任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；以及
- [0832] E为 $-\text{CHR}^5$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8$ ，
- [0833] 其中
- [0834]  $\text{R}^5$ 为氢或任选取代的低级烷基，以及
- [0835]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基。
- [0836] (42) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，
- [0837] B为空；
- [0838] D为任选取代的 $\text{C}_{3-8}$ 环烷烃；
- [0839] G为 $-\text{NR}^{6'}$ 、 $-\text{CHR}^{6'}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2$ 或 $-\text{O}-$ ，
- [0840] 其中
- [0841] 每个 $\text{R}^{6'}$ 独立地为氢、任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；
- [0842] E为 $-\text{CHR}^5$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8$ —
- [0843] 其中
- [0844]  $\text{R}^5$ 为氢或任选取代的低级烷基，以及
- [0845]  $\text{R}^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基；
- [0846]  $\text{R}^1$ 为 $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$ ，
- [0847] 其中
- [0848] Ra为任选取代的低级亚烷基以及
- [0849]  $\text{R}^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0850]  $\text{R}^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ；
- [0851] 其中
- [0852]  $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ，
- [0853]  $\text{W}^{22}$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或任选取代的低级亚烷基，
- [0854] Rb为键或任选取代的低级亚烷基，以及
- [0855]  $\text{R}^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；以及
- [0856] A的 $\text{R}^7$ 为 $-\text{Rc}-\text{R}^{70}$ ，
- [0857] 其中
- [0858] Rc为键或任选取代的低级亚烷基，以及
- [0859]  $\text{R}^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [0860] (43) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，
- [0861] B和D均为空；
- [0862] G为 $-\text{NR}^{6'}$ 、 $-\text{CHR}^{6'}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2$ 或 $-\text{O}-$ ，

[0863] 其中

[0864] 每个 $R^6$ 独立地为氢、任选取代的环状或非环状低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；

[0865] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ，

[0866] 其中

[0867]  $R^5$ 为氢或任选取代的低级烷基，以及

[0868]  $R^8$ 为氢、低级烷基、低级链烯基或低级炔基；

[0869]  $R^1$ 为 $-\text{Ra}-\text{R}^{10}$ ，

[0870] 其中

[0871] Ra为任选取代的低级亚烷基以及

[0872]  $R^{10}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0873]  $R^2$ 为 $-\text{W}^{21}-\text{W}^{22}-\text{Rb}-\text{R}^{20}$ ，

[0874] 其中

[0875]  $\text{W}^{21}$ 为 $-(\text{CO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ ，

[0876]  $\text{W}^{22}$ 为键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或任选取代的低级亚烷基，

[0877] Rb为键或任选取代的低级亚烷基，以及

[0878]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

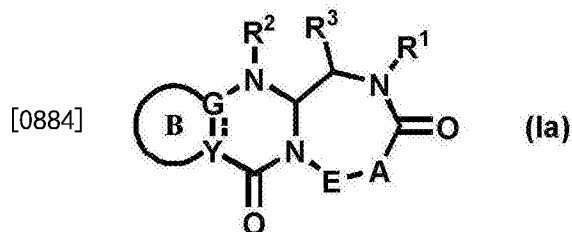
[0879] A的 $R^7$ 为 $-\text{Rc}-\text{R}^{70}$ ，

[0880] 其中

[0881] Rc为键或任选取代的低级亚烷基，以及

[0882]  $R^{70}$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0883] 在式(I)的又一个实施方案中，此类化合物包括式(Ia)



[0885] 其中

[0886]       为单键或双键；

[0887] A为 $-\text{CHR}^7-$ ，

[0888] 其中

[0889]  $R^7$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0890] E为 $-\text{CHR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$ ，

[0891] 其中

[0892]  $R^5$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；以及

[0893]  $R^8$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基；

[0894] B为任选取代的与G和Y一起形成的单环；

[0895] G和Y独立地为碳原子或氮原子；

[0896]  $R^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0897]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，

[0898] 其中

[0899]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ，

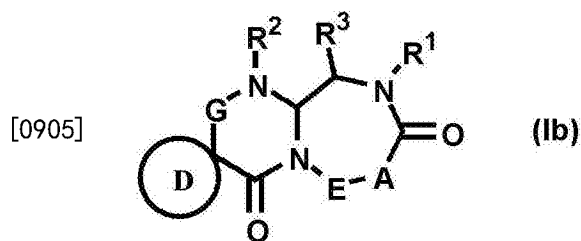
[0900]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基，

[0901] Rb为键或任选取代的亚烷基，以及

[0902]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；以及

[0903]  $R^3$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基。

[0904] 在式(I)的再一个实施方案中，此类化合物包括式(Ib)



[0906] 其中A为 $-CHR^7-$ ，

[0907] 其中

[0908]  $R^7$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0909] E为 $-CHR^5-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^8-$ ，

[0910] 其中

[0911]  $R^5$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；以及

[0912]  $R^8$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基；

[0913] D为任选取代的螺环，

[0914] G为 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ，

[0915] 其中

[0916] 每个 $R^6$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基；

[0917]  $R^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0918]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ，

[0919] 其中

[0920]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ,

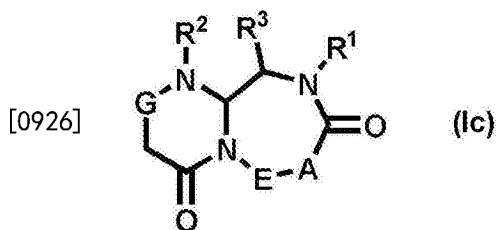
[0921]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基,

[0922] Rb为键或任选取代的亚烷基,以及

[0923]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;

[0924]  $R^3$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基。

[0925] 在式(I)的再一个实施方案中,此类化合物包括式(Ic)



[0927] 其中A为 $-CHR^7-$ ,

[0928] 其中

[0929]  $R^7$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基;

[0930] E为 $-CHR^5-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^8-$ ,

[0931] 其中

[0932]  $R^5$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基,以及

[0933]  $R^8$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基;

[0934] G为 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CHR^6-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ,

[0935] 其中

[0936] 每个 $R^6$ 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂芳基烷基;

[0937]  $R^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基;

[0938]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ,

[0939] 其中

[0940]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ,

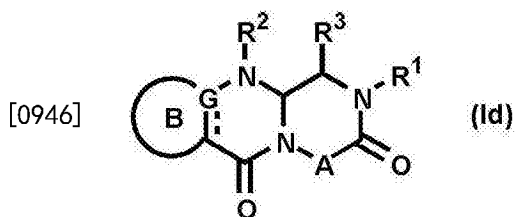
[0941]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基,

[0942] Rb为键或任选取代的亚烷基,

[0943]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;以及

[0944]  $R^3$ 为氢或任选取代的烷基。

[0945] 在式(I)的再一个实施方案中,此类化合物包括式(Id)



[0947] 其中——为单键或双键；

[0948] A为-CHR<sup>7</sup>-，

[0949] 其中

[0950] R<sup>7</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0951] B为任选取代的单环；

[0952] G为碳原子或氮原子；

[0953] R<sup>1</sup>为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0954] R<sup>2</sup>为-W<sup>21</sup>-W<sup>22</sup>-Rb-R<sup>20</sup>，

[0955] 其中

[0956] W<sup>21</sup>为-(CO)-或-(SO<sub>2</sub>)-，

[0957] W<sup>22</sup>为键、-O-、-NH-或任选取代的低级亚烷基，

[0958] Rb为键或任选取代的亚烷基，以及

[0959] R<sup>20</sup>为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；以及

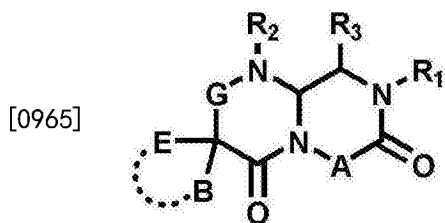
[0960] R<sup>3</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基；

[0961] 前提条件是

[0962] 当B为苯以及R<sup>2</sup>为-W<sup>21</sup>-W<sup>22</sup>-Rb-R<sup>20</sup>，其中W<sup>21</sup>为-(CO)-、W<sup>22</sup>为-NH-以及Rb为键时，R<sup>20</sup>则不应为任选取代的苯基。

[0963] W02010/044485.W02010/044485的所有化合物属、种及其构象，包括其表格的示例性化合物、受权利要求书保护的化合物以及包括所公开的相应合成，整体以引用方式并入本文作为用于申请人的本发明受权利要求保护的方法的示例性化合物。

[0964] (1) 一种具有以下通式 (I) 的化合物：



[0966] 其中A为-(CHR<sup>7</sup>)-；

[0967] 其中

[0968] R<sup>7</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0969] B和E为相同或不同的并独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基

[0970] 或形成由虚线表示的任选取代的螺环；

[0971] G为-NH-、-NR<sup>6</sup>-、-O-、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>6</sup>-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-；

[0972] 其中

[0973] 每个R<sup>6</sup>为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基；

[0974] R<sup>1</sup>为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的环烷基烷基或任选取代的杂环烷基烷基；

[0975] R<sup>2</sup>为-W<sup>21</sup>-W<sup>22</sup>-Rb-R<sup>20</sup>；

[0976] 其中

[0977] W<sup>21</sup>为-(CO)-或-(SO<sub>2</sub>)-；

[0978] W<sup>22</sup>为键、-O-、-NH-或任选取代的低级亚烷基；

[0979] Rb为键或任选取代的低级亚烷基；以及

[0980] R<sup>20</sup>为任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；以及

[0981] R<sup>3</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基或任选取代的炔基；

[0982] 前提条件是

[0983] 1) 当Rb为任选取代的低级亚烷基时，W<sup>22</sup>则应为-O-或-NH-，

[0984] 2) 当E和B为氢时，R<sup>3</sup>则应为氢，

[0985] 3) 当G为-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>6</sup>-或-NR<sup>6</sup>-时，B和E则不应为氢，以及

[0986] 4) 当G为-O-，B和E为氢以及R<sup>3</sup>为氢时，R<sup>1</sup>则不应为8-喹啉基甲基；

[0987] 或其药学上可接受的盐。

[0988] (2) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

[0989] B和E为相同或不同的并独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基或形成任选取代的3-、4-、5-、6-或7元不饱和单环，当形成的螺环为杂环时，杂原子选自S、N和O并且杂原子数为1。

[0990] (3) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

[0991] B和E为相同或不同的并独立地选自氢和任选取代的烷基或形成任选取代的3-、4-、5-、6-或7元不饱和单环，当形成的螺环为杂环时，杂原子选自S、N和O并且杂原子数为1。

[0992] (4) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

[0993] G为-NR<sup>6</sup>-、-O-、-CH<sub>2</sub>-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-；

[0994] 其中

[0995] 每个R<sup>6</sup>为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基。

[0996] (5) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

[0997] G为-O-。

[0998] (6) 根据上述(1)的化合物，其中，在式(I)中，

- [0999] G为-O-,以及
- [1000] B和E为氢。
- [1001] (7) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1002]  $R^3$ 为氢。
- [1003] (8) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1004] A为 $-(CHR^7)-$ ;
- [1005] 其中
- [1006]  $R^7$ 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。
- [1007] (9) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1008]  $R^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的环烷基烷基。
- [1009] (10) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1010]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1011] 其中
- [1012]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1013]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1014] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;以及
- [1015]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [1016] (11) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1017] A为 $-(CHR^7)-$ ;
- [1018] 其中
- [1019]  $R^7$ 为任选取代的烷基或任选取代的芳基烷基;以及
- [1020]  $R^1$ 为任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基或任选取代的环烷基烷基;以及
- [1021]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1022] 其中
- [1023]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1024]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1025] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;以及
- [1026]  $R^{20}$ 为任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。
- [1027] (12) 根据上述(1)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1028]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ;
- [1029] 其中
- [1030] Ra为任选取代的低级亚烷基以及
- [1031]  $R^{10}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [1032] (13) 根据上述(12)的化合物,其中,在式(I)中,
- [1033]  $R^{10}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑

基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的萘啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1034] (14) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1035]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;

[1036] 其中

[1037]  $W^{21}$  为  $-(CO)$  - 或  $-(SO_2)$  -:

[1038] W<sup>22</sup>为键、-O-、-NH-或任选取代的低级亚烷基;

[1039] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;以及

[1040] R<sup>20</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[1041] (15) 根据上述(14)的化合物,其中,在式(I)中,

[1042]  $R^{20}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的噻吩基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并噻吩基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1043] (16) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1044] R<sup>3</sup>选自氢和C<sub>1-4</sub>低级烷基基团。

[1045] (17) 根据上述 (1) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1046] A的R<sup>7</sup>为-Rc-R<sup>70</sup>

[1047] 其中

[1048] R<sub>C</sub>为键或任选取代的低级亚烷基,以及

[1049] R<sup>70</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[1050] (18) 根据上述 (17) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1051]  $R^{70}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的

取代的喹啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的萘啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吲哚基、任选取代的吲唑基、任选取代的苯并噁唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1052] (19) 根据上述 (2) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1053]  $R^1$  为  $-Ra-R^{10}$ ;

[1054] 其中

[1055] Ra为任选取代的低级亚烷基,以及

[1056] R<sup>10</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,以及

[1057]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。

[1058] (20) 根据上述 (2) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1059]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;

[1060] 其中

[1061]  $W^{21}$ 为 $-(CO)$ -或 $-(SO_2)$ -;

[1062] W<sup>22</sup>为键、-O-、-NH-或任选取代的低级亚烷基；

[1063] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;以及

[1064] R<sup>20</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及

[1065]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。

[1066] (21) 根据上述 (2) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1067] A的R<sup>7</sup>为-Rc-R<sup>70</sup>

[1068] 其中

[1069] R<sub>C</sub>为键或任选取代的低级亚烷基,以及

[1070] R<sup>70</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及

[1071] R<sup>3</sup>选自氢和C<sub>1-4</sub>低级烷基基团。

[1072] (22) 根据上述 (2) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1073] G为 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ;

[1074] 其中

[1075] 每个R<sup>6</sup>为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基;以及

[1076] R<sup>3</sup>选自氢和C<sub>1-4</sub>低级烷基基团。

[1077] (23) 根据上述 (2) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1078] G为 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ;

[1079] 其中

[1080] 每个R<sup>6</sup>为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基;以及

[1081]  $R^3$ 为氢。

- [1082] (24) 根据上述 (3) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1083]  $R^1$  为  $-Ra-R^{10}$ ;
- [1084] 其中
- [1085]  $Ra$  为任选取代的低级亚烷基, 以及
- [1086]  $R^{10}$  为任选取代的烯丙基以及
- [1087]  $R^3$  选自氢和  $C_{1-4}$  低级烷基基团。
- [1088] (25) 根据上述 (3) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1089]  $R^2$  为  $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1090] 其中
- [1091]  $W^{21}$  为  $-(CO)-$  或  $-(SO_2)-$ ;
- [1092]  $W^{22}$  为键、 $-O-$ 、 $-NH-$  或任选取代的低级亚烷基;
- [1093]  $Rb$  为键或任选取代的低级亚烷基; 以及
- [1094]  $R^{20}$  为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 以及
- [1095]  $R^3$  选自氢和  $C_{1-4}$  低级烷基基团。
- [1096] (26) 根据上述 (3) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1097]  $A$  的  $R^7$  为  $-Rc-R^{70}$
- [1098] 其中
- [1099]  $Rc$  为键或任选取代的低级亚烷基, 以及
- [1100]  $R^{70}$  为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 以及
- [1101]  $R^3$  选自氢和  $C_{1-4}$  低级烷基基团。
- [1102] (27) 根据上述 (3) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1103]  $G$  为  $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-C(R^6)_2-$ ;
- [1104] 其中
- [1105] 每个  $R^6$  为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基; 以及
- [1106]  $R^3$  选自氢和  $C_{1-4}$  低级烷基基团。
- [1107] (28) 根据上述 (3) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1108]  $G$  为  $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$  或  $-C(R^6)_2-$ ;
- [1109] 其中
- [1110] 每个  $R^6$  为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基; 以及
- [1111]  $R^3$  为氢。
- [1112] (29) 根据上述 (5) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,
- [1113]  $R^1$  为  $-Ra-R^{10}$ ;
- [1114] 其中
- [1115]  $Ra$  为任选取代的低级亚烷基, 以及
- [1116]  $R^{10}$  为任选取代的烯丙基以及
- [1117]  $R^3$  选自氢或  $C_{1-4}$  低级烷基基团。
- [1118] (30) 根据上述 (5) 的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

- [1119]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1120] 其中
- [1121]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1122]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1123]  $Rb$ 为键或任选取代的低级亚烷基;以及
- [1124]  $R^{20}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及
- [1125]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。
- [1126] (31) 根据上述 (5) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1127]  $A$ 的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$
- [1128] 其中
- [1129]  $Rc$ 为键或任选取代的低级亚烷基,以及
- [1130]  $R^{70}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及
- [1131]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。
- [1132] (32) 根据上述 (5) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1133]  $R^3$ 为氢。
- [1134] (33) 根据上述 (6) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1135]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ;
- [1136] 其中
- [1137]  $Ra$ 为任选取代的低级亚烷基,以及
- [1138]  $R^{10}$ 为任选取代的烯丙基以及
- [1139]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。
- [1140] (34) 根据上述 (6) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1141]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1142] 其中
- [1143]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1144]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1145]  $Rb$ 为键或任选取代的低级亚烷基;以及
- [1146]  $R^{20}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及
- [1147]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。
- [1148] (35) 根据上述 (6) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1149]  $A$ 的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$
- [1150] 其中
- [1151]  $Rc$ 为键或任选取代的低级亚烷基,以及
- [1152]  $R^{70}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;以及
- [1153]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团。
- [1154] (36) 根据上述 (6) 的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1155]  $R^3$ 为氢。
- [1156] (37) 根据上述 (2)、(3) 和 (5) 任一项的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1157]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ;

- [1158] 其中
- [1159] Ra为任选取代的低级亚烷基,以及
- [1160]  $R^{10}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,
- [1161]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1162] 其中
- [1163]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1164]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1165] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;
- [1166]  $R^{20}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [1167]  $R^3$ 选自氢和 $C_{1-4}$ 低级烷基基团;
- [1168] A的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$
- [1169] 其中
- [1170] Rc为键或任选取代的低级亚烷基,以及
- [1171]  $R^{70}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [1172] (38) 根据上述 (2)、(3) 任一项的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1173] G为 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-C(R^6)_2-$ ;
- [1174] 其中
- [1175] 每个 $R^6$ 为相同或不同的并独立地选自任选取代的烷基、任选取代的链烯基和任选取代的炔基;
- [1176]  $R^1$ 为 $-Ra-R^{10}$ ;
- [1177] 其中
- [1178] Ra为任选取代的低级亚烷基,以及
- [1179]  $R^{10}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,
- [1180]  $R^2$ 为 $-W^{21}-W^{22}-Rb-R^{20}$ ;
- [1181] 其中
- [1182]  $W^{21}$ 为 $-(CO)-$ 或 $-(SO_2)-$ ;
- [1183]  $W^{22}$ 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或任选取代的低级亚烷基;
- [1184] Rb为键或任选取代的低级亚烷基;以及
- [1185]  $R^{20}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [1186]  $R^3$ 为氢;以及
- [1187] A的 $R^7$ 为 $-Rc-R^{70}$
- [1188] 其中
- [1189] Rc为键或任选取代的低级亚烷基,以及
- [1190]  $R^{70}$ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。
- [1191] (39) 根据上述 (19)、(24) 和 (38) 任一项的化合物,其中,在式 (I) 中,
- [1192]  $R^{10}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选

取代的喹啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1193] (40) 根据上述 (20)、(25) 和 (38) 任一项的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1194]  $R^{20}$  为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的蔡基、任选取代的四氢蔡基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1195] (41) 根据上述 (21)、(26) 和 (38) 任一项的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1196]  $R^{70}$  为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的蔡基、任选取代的四氢蔡基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噁唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

[1197] (42) 根据上述 (37) 和 (38) 任一项的化合物, 其中, 在式 (I) 中,

[1198]  $R^{10}$  为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的蔡基、任选取代的四氢蔡基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啉基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茛基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯

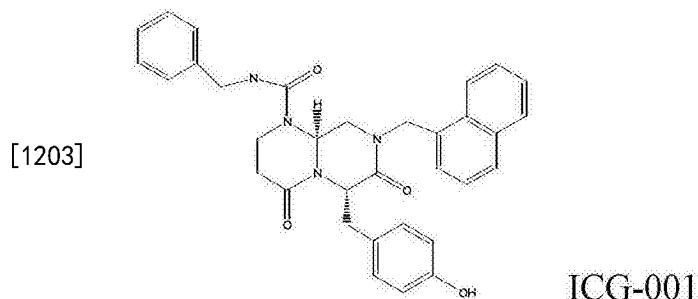
并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基；

[1199]  $R^{20}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噻唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基；以及

[1200]  $R^{70}$ 为任选取代的联苯基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的嘧啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的吡嗪基、任选取代的三嗪基、任选取代的吡咯基、任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的噻唑基、任选取代的咪唑基、任选取代的萘基、任选取代的四氢萘基、任选取代的喹啉基、任选取代的异喹啉基、任选取代的喹唑啉基、任选取代的喹喔啉基、任选取代的噌啉基、任选取代的蔡啶基、任选取代的苯并三嗪基、任选取代的吡啶并嘧啶基、任选取代的吡啶并吡嗪基、任选取代的吡啶并哒嗪基、任选取代的吡啶并三嗪基、任选取代的茚基、任选取代的苯并呋喃基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的吡啶基、任选取代的吡啶基、任选取代的苯并噻吩基、任选取代的苯并咪唑基、任选取代的苯并噻唑基、任选取代的苯并噻二唑基、任选取代的呋喃并吡啶基、任选取代的噻吩并吡啶基、任选取代的吡咯并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基、任选取代的噻唑并吡啶基或任选取代的咪唑并吡啶基。

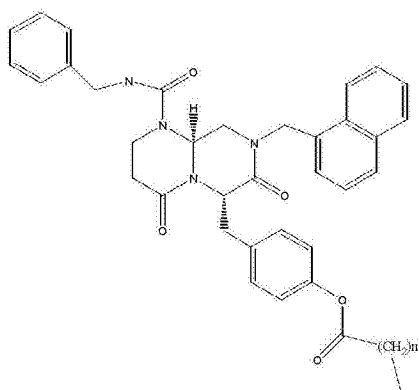
[1201] 另外的示例性化合物

[1202] 在特定示例性方面，CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂(如表1中的)包括ICG-001及其具有毛发生长刺激活性的盐(如生理上可接受的盐)和衍生物。



[1204] 在特定方面，可用的CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂(如表1中)包含酯化成羟基苄基基团的脂肪酸基团(如月桂酯)，例如，与以下示例性的优选化合物属类似：

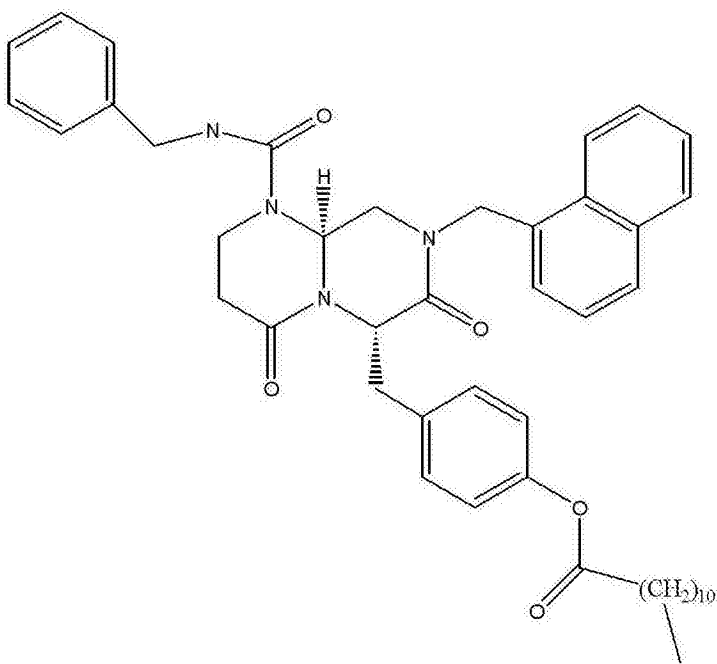
[1205]



[1206] 在特定方面,脂肪酸酯为衍生自表2中的脂肪酸之一的酯。

[1207] 在优选方面,表1的化合物的酯包括月桂酯(如ICG-001的月桂酸酯(laura-8)):

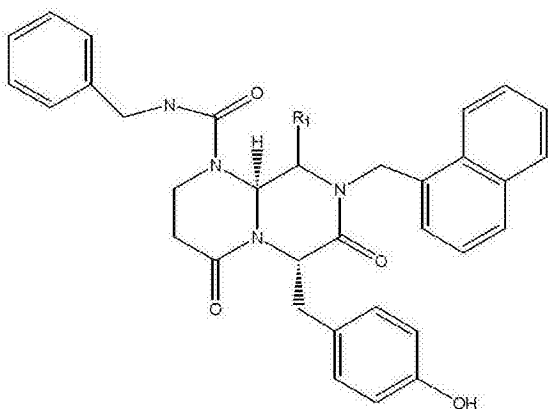
[1208]



Laura8

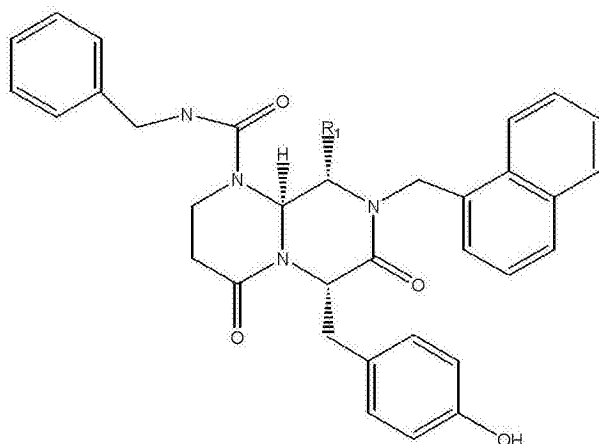
[1209] 在特定方面,使用了表1的可用CBP/β-连环蛋白拮抗剂的烷基衍生物,诸如:

[1210]



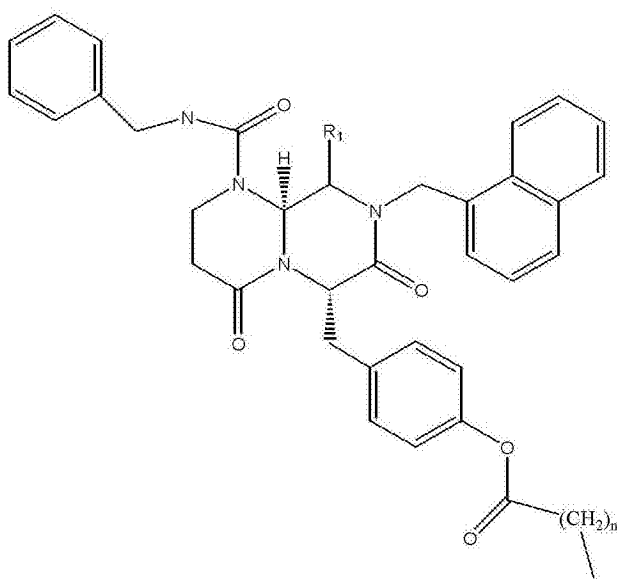
[1211] 其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基,其中环上的邻接部分(此处为示例性双环部分)可以具有表1化合物示例的在该位置的任何取代。在优选方面, $R_1$ 为 $-CH_3$ 。在特定方面, $R_1$ 具有以下构象:

[1212]



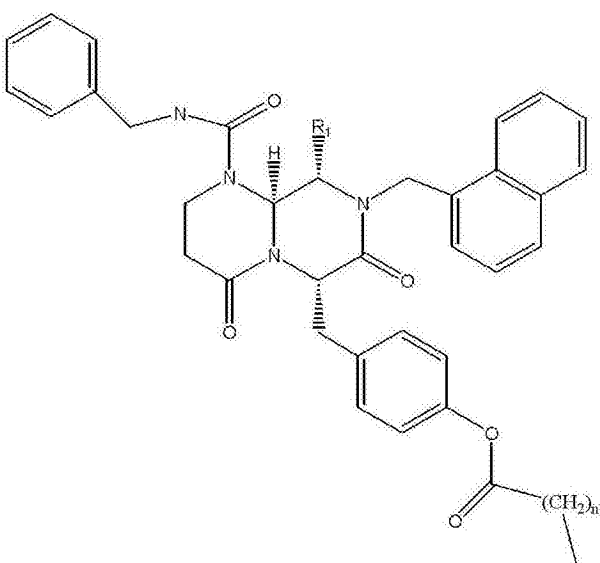
[1213] 在特定方面,表1的可用CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂的烷基衍生物包含酯化成例如羟基苄基基团的脂肪酸(如月桂酯)基团,诸如在下面的示例性化合物中:

[1214]



[1215] 其中 $R_1$ 选自C1-C6烷基。在优选方面, $R_1$ 为-CH<sub>3</sub>。在特定方面, $R_1$ 具有以下构象:

[1216]



[1217] 在特定方面,脂肪酸酯为衍生自表2中的脂肪酸之一的酯。在优选方面,使用月桂

酯。

[1218] 表2

[1219] 饱和脂肪酸的实例

|        | 通用名  | 化学结构                                       | C:D  |
|--------|------|--------------------------------------------|------|
|        | 乙酸   | $\text{CH}_3\text{COOH}$                   | 2:0  |
|        | 丙酸   | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$        | 3:0  |
|        | 丁酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$    | 4:0  |
|        | 戊酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$    | 5:0  |
|        | 己酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$    | 6:0  |
|        | 庚酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$    | 7:0  |
|        | 辛酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$    | 8:0  |
|        | 壬酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$    | 9:0  |
| [1220] | 癸酸   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$    | 10:0 |
|        | 十一酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$    | 11:0 |
|        | 月桂酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$ | 12:0 |
|        | 十三酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$ | 13:0 |
|        | 肉豆蔻酸 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$ | 14:0 |
|        | 十五酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$ | 15:0 |
|        | 棕榈酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ | 16:0 |
|        | 十七酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{COOH}$ | 17:0 |
|        | 硬脂酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ | 18:0 |
|        | 十九酸  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{COOH}$ | 19:0 |

花生酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$  20:0

二十一酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{COOH}$  21:0

二十二酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$  22:0

二十三酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{21}\text{COOH}$  23:0

二十四酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$  24:0

二十五酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{23}\text{COOH}$  25:0

二十六酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$  26:0

二十七酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{25}\text{COOH}$  27:0

[1221] 二十八酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{COOH}$  28:0

二十九酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{27}\text{COOH}$  29:0

三十酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{28}\text{COOH}$  30:0

三十一酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{29}\text{COOH}$  31:0

三十二酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{30}\text{COOH}$  32:0

三十三酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{31}\text{COOH}$  33:0

三十四酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{32}\text{COOH}$  34:0

三十五酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{33}\text{COOH}$  35:0

三十六酸  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{34}\text{COOH}$  36:0

[1222] 前药

[1223] 本发明还涉及使用包括式(I)的一种或多种化合物的库的前药。前药通常被设计为在通过酶促和/或化学水解而吸收的过程中或之后在体内释放出活性药物。前药方法是通过化学衍生化形成水溶性更高的化合物从而改善水溶性差药物的局部、口服等生物利用度或静脉内施用的有效手段。最常用的提高含羟基药物的水溶性的前药方法是产生含有可离子化基团的酯；例如磷酸酯基团、羧酸酯基团、烷氨基基团 (Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 115-130, 1996; Davis et al., Cancer Res., 7247-7253, 2002, Golik et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1837-1842, 1996)。

[1224] 在本发明化合物的某些实施方案中，本发明的前药能够作为磷酸酶、羧化酶或另一种酶的底物。

[1225] 对本发明具有效用的化合物的筛选测定

[1226] 根据本发明的附加方面，高通量测定可用于使得能够对化合物库进行对本发明具有效用的化合物的常规易行筛选。

[1227]  $\beta$ -连环蛋白:CBP相互作用的抑制剂。首先，各种用于识别 $\beta$ -连环蛋白:CBP相互作用的小分子抑制剂的方法在本领域中已进行了充分描述，例如在本文表1所列的专利和专利申请中进行了详细讨论，并因此在这里将不再赘述。

[1228] 影响干细胞不对称与对称分裂的化合物的初步筛选。活体外。根据表皮干细胞基于其分子生物钟状态在其被激活的能力方面为异质性的工作，将筛选此干细胞库不对称分裂的活化因子的测定法用于识别对本发明具有效用的化合物。更具体地讲，(Janisch P.等 Nature 2011)证实了表达高水平Per1/2基因的CD34表达性隆突干细胞群更可能对将它们从休眠中唤醒的激活和刺激发生反应。转录因子BMAL1 (转录因子ARNT家族的成员) 与其分子

伴侣时钟一起驱动一组核心节律基因(包括Per1和Per2)的表达。BMAL1缺陷型小鼠表现出早衰表型,包括皮肤过早老化。

[1229] 因此,通过用Per/荧光素酶报告基因转染的人类角质形成细胞,提供了用于选择诱导表皮干细胞不对称分化的化合物的高通量筛选。使已用人类Per/luc启动子稳定转染的角质形成细胞在体外生长,然后铺到96或384孔板中,再对化合物集合进行增强荧光素酶表达的化合物的筛选。在用化合物处理24h后,将细胞裂解并用荧光素酶底物处理,然后高通量酶标仪(例如HP Topcount)上读取荧光素酶活性。有前景的化合物可进行二次筛选(例如参见下文)。

[1230] 影响干细胞不对称与对称分裂的化合物的二次筛选。体外(人类皮肤测定)。培养条件和测定法基于Varani J等Experimental and Molecular Pathology,2004。

[1231] 根据进一步的方面,获得人类皮肤(例如,整形手术中的手术废弃皮肤),然后手动(例如,通过手术刀)切下皮下脂肪层。然后将皮肤切成约2mm见方的小块,置于6孔板中。向各孔中加入1ml含1%P/S的角质形成细胞培养基(Gibco10724-011)。将浸入培养基的表皮面向上放置。在第二天(上述培养基的过夜培养),将皮肤块转移到分别含有待测试化合物的新孔。约24小时和48小时后,将培养中的皮肤样本取出进行RNA分离和所关注基因(如Per1、2)的qRT-PCR分析。每两天将一些皮肤块转移到含有新培养基的孔中(并继续用化合物处理)。在体外培养大约7天后,将每个孔20uM最终浓度的BrdU加入以评估增殖。在体外培养皮肤的大约第9天,收获皮肤块用于组织学、免疫组织化学(如Per1、2染色)和BrdU染色以评估增殖。有前景的化合物可进行三次筛选(例如参见下文)。

[1232] 影响干细胞不对称与对称分裂的化合物的三次筛选。体内。不对称细胞分裂是干细胞壁龛的重要调节因子。在此过程中,进化保守的多组蛋白质(例如从秀丽隐杆线虫(C.elegans)和果蝇(Drosophila)到人类)在有丝分裂过程中不对称分布到子细胞。这些包括哺乳动物中Par复合物的蛋白质例如Par3(果蝇中的Bazooka)、Par6和非典型蛋白激酶C(aPKC)以及转录调节因子(如Inumb,一种Notch信号的负调节因子)。该过程在控制表皮干细胞壁龛不对称分裂中也具有重要意义(Williams S等Nature2011)。因此,根据特定方面,体内测定法可用于研究表皮干细胞壁龛中这些蛋白质在有丝分裂期间的不对称分布。

[1233] 例如,Bultje等(Bultje R Neuron63,189-202,2009)描述了一种测量室管膜区(vz)中的不对称分布以评估神经形成期间的不对称分裂的测定法。基本上,该方法涉及用化合物处理动物(成年或子宫内)一段设定的时间(口服、皮下、静脉内或局部),然后将动物处死并研究有丝分裂细胞中的Par3分布(如通过免疫组织化学)与DNA分布(如使用DAPI染色)。Par3在对称分裂期间均等地分布在两个子细胞中,在不对称分化期间则不均等地(基本上全部在一个子细胞中)分布。申请人已利用这种测定法表明,在向妊娠小鼠局部或经口施用后,CBP/连环蛋白拮抗剂ICG-001与媒介物对照相比不影响不对称分裂的数量。然而,以p300/连环蛋白信号为代价增强CBP/连环蛋白信号的p300/连环蛋白拮抗剂IQ-1降低不对称分裂的数量并增加对称分裂的数量。重要的是,如本文更详细地讨论,用过量的ICG-001处理可纠正IQ-1所致的不对称分裂中的缺陷,从而证实了增加的对称(即CBP/连环蛋白依赖性)分裂的再平衡可通过CBP/连环蛋白拮抗剂如ICG-001得以纠正。

[1234] 实施例

[1235] 实施例1

[1236] (CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂在白血病小鼠模型中显示出刺激毛发生长并增强创伤愈合)

[1237] 概述:

[1238] 根据如本文所述的特定方面,CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂对于刺激毛发生长和/或预防毛发脱落具有令人吃惊显著的效用。申请人测试了CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂使耐药白血病细胞对标准化学疗法治疗敏感的能力。此实验意料之外的结果证实了CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂在白血病小鼠模型中刺激了毛发生长。在实验中,在小鼠皮肤创伤方面观察到了另外的令人惊讶的结果。

[1239] 材料和方法:

[1240] 将NOD/SCIDIL2R  $\gamma^{-/-}$ 小鼠剃去毛发,进行亚致死剂量照射,然后每只动物静注50,000个细胞。将白血病动物用腹膜内施用的长春新碱/地塞米松/L-门冬酰胺酶(VDL)和ICG-001(50mg/kg/d)联合治疗20天,ICG-001经皮下渗透泵递送以确保稳定的血浆水平,而对照则仅为VDL。对动物定期检查存活、毛发生长和创伤愈合。

[1241] 结果:

[1242] 令人惊讶的结果可在图1中观察到。在两周内,腹膜内施用的ICG-001(50mg/kg/d)但不是单独的VDL治疗导致了覆盖之前剃刮的整个区域的显著毛发生长。此外,据发现,在插入泵时引起的创伤在用ICG-001治疗比仅用VDL对照治疗的小鼠中愈合得更快。

[1243] 结论:

[1244] 在该实验中发现的令人惊讶的结果—刺激毛发生长和加快愈合速度导致了申请人测试CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂加快正常小鼠和无毛小鼠模型(实施例2)中的愈合以及刺激无毛小鼠模型(实施例3)中的毛发生长的能力。

[1245] 实施例2

[1246] (CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在正常小鼠和无毛小鼠模型中均表现出刺激创伤愈合)

[1247] 对CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂加速正常小鼠模型(具有完整的毛发生长和正常的毛皮)和无毛小鼠模型中的受伤皮肤修复的能力进行了测试。简而言之,在第0天,在每只动物背部、臀部造成两块皮肤损伤。将每块皮肤损伤用500 $\mu$ M Vaseline(凡士林)(媒介物)或Vaseline中的Laura-8处理,每天一次,持续八天。

[1248] 如图2所示,在两种小鼠模型中,Laura-8(ICG-001的衍生物)在八天的时程中显著加速了皮肤愈合过程。

[1249] 实施例3

[1250] (CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在无毛小鼠模型中显示出刺激毛发生长)

[1251] 对CBP/ $\beta$ -连环蛋白拮抗剂在无毛小鼠模型中刺激毛发生长的能力进行了测试。简而言之,将动物用石油凝胶或Laura-8处理16天。此外,采集了每只动物的皮肤样本,并检查毛囊形成。

[1252] 如图3所示,在此无毛小鼠模型中,用Laura-8处理的动物比用石油凝胶处理的那些动物导致了显著的毛发生长。图4显示了从如本文所述处理的动物采集的皮肤样本的皮肤病理。该图表明在用Laura-8处理的小鼠但不是用石油凝胶处理的小鼠中存在大量新的

毛囊形成。

[1253] 实施例4

[1254] (CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂显著增加了腺苷受体的表达)

[1255] 概述:

[1256] Rogaine中的活性成分米诺地尔的活性通过毛乳头细胞中的腺苷受体介导。多种腺苷受体在毛乳头细胞中表达(A1、A2A和A2B)(Li M., J. Invest. Dermatol. 117, 1594-1600, 2001)。

[1257] 申请人测试了CBP/连环蛋白拮抗剂上调腺苷受体表达的能力。

[1258] 结果:

[1259] 申请人进行了基因表达芯片实验以证实在培养中用CBP/连环蛋白拮抗剂(如ICG-001, 10 $\mu$ M)处理细胞显著( $\sim 10X$ )增加腺苷受体例如结肠上皮腺苷受体A2B(ADORA2B)的表达。

[1260] 因此,根据特定实施方案,与另一种毛发刺激剂(如米诺地尔)施用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂在处理头皮例如用CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂局部处理以例如增加腺苷受体的表达和/或调节据信为米诺地尔工作的分子靶标的磺酰脲类受体2B时提供毛发生长和/或再生的强效相加或协同效应。

[1261] 实施例5

[1262] (与RA比较的ICG-001和甲基化ICG-001的芯片)

[1263] 根据特定方面,Me-ICG-001对本发明具有显著的效用。

[1264] 方法。体外人体皮肤测定培养条件基于Varani J等在Experimental and Molecular Pathology, 2004中的论文。

[1265] 简而言之,获得人体皮肤(得自整形手术的手术废弃皮肤)并通过手术刀切下皮下脂肪层。然后将皮肤切成约2mm见方的小块,置于6孔板中。向每个孔中加入1ml具有1%P/S(青霉素和链霉素抗生素)的角质形成细胞培养基(Gibco10724-011)。将浸入培养基的表皮面向上放置。在第二天(上述培养基过夜培养),将皮肤块转移到含有5 $\mu$ M ICG-001、5- $\mu$ M甲基化ICG-001或1 $\mu$ g/ml视黄酸(RA)的新孔中。24小时后,取出培养中的皮肤样本进行RNA分离和所关注基因(例如弹性蛋白,一种涉及皮肤外观和柔软(如皱纹)的基因,和涉及水化的水通道蛋白1)的qRT-PCR分析。

[1266] 结果。图18示出了如本文所述的人类手术废弃皮肤的处理。所有化合物均表现出弹性蛋白和水通道蛋白1的表达的增加,而Me-ICG-001显示出在5 $\mu$ M时比ICG-001或RA都更高的增加。

[1267] 实施例6

[1268] (示例性辅助疗法)

[1269] 根据特定方面,如本文所公开的CBP/连环蛋白(如CBP/ $\beta$ -连环蛋白)拮抗剂非常有效地用于辅助疗法,包括但不限于联用以下示例性组合物和/或方法的中至少一种:

[1270] 联用的至少一种其他毛发生长刺激剂为选自米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、比马前列素和包括氟罗地尔的抗雄激素受体阻滞剂的至少一种。

[1271] 联用的至少一种抗炎剂选自:短效 $\beta_2$ -激动剂、长效 $\beta_2$ -激动剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、全身性皮质类固醇、肥大细胞稳定剂、白三烯调节剂、甲基黄嘌呤、 $\beta_2$ -激动剂、沙丁胺

醇、左旋沙丁胺醇、吡布特罗、阿福特罗、福莫特罗、沙美特罗,包括异丙托铵和噻托溴铵的抗胆碱能剂;包括倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟地松、莫米松、曲安西龙、甲基强的松龙、泼尼松龙、泼尼松的皮质类固醇;包括孟鲁司特、扎鲁司特和齐留通的白三烯调节剂;包括色甘酸和奈多罗米的肥大细胞稳定剂;包括茶碱的甲基黄嘌呤;包括异丙托铵和沙丁胺醇、氟地松和沙美特罗、糖皮质激素类固醇、布地奈德和福莫特罗的联合用药;包括羟嗪、苯海拉明、氯雷他定、西替利嗪和氢化可的松的抗组胺药;包括他克莫司和吡美莫司的免疫系统调节药;环孢霉素;硫唑嘌呤;吗替麦考酚酯;以及它们的组合。

[1272] 吸收性敷料。Medipore (3M);Silon Dual-Dress**04P®**多功能创伤敷料&Silon Dual-Dress**20F®**多功能创伤敷料(Bio Med Sciences);Aquacel Hydrofiber CombiDERM (ConvaTec);Absorptive Border (DermaRite);MULTIPAD、SOFORB (DeRoyal);IODOFLEX (HEALTHPOINT);TIELLE (Johnson&Johnson);CURITY ABD、TELFAMAX、TENDERSORB ABD (Kendall);Mepore (Molnlycke Health Care);EXU-DRY、Primapore (Smith&Nephew)。

[1273] 藻酸盐。AlgiCell (Dumex Medical);AlgiDERM (Bard);AlgiSite M (Smith&Nephew, Inc. Wound Management Division);Askina Sorg (Swiss-American);CarraSorb H, CarraGinate with Acemannan gel (Carrington);CURASORB, CURASORB 锌 (Kendall/Tyco);Dermacea (Sherwood-Davis&Geck);DermaGinate, DermaGinate AG (DermaRite);FyBron (B. Braun);Gentell (Gentell);Hyperion 高级藻酸盐敷料 (Hyperion Medical, Inc.);KALTOSTAT (各款) (ConvaTec);KALGINATE, Algidex (各款) (DeRoyal);Maxorb (Medline);Melgisorb (Molnlycke Health Care);PolyMem (Ferris Mfg.);Restore CalciCare (Hollister);SILVERCELL (Johnson&Johnson);Sorbagon (Harmann-Conco Inc.);SORBSAN (Mylan Bertek);SeaSorb (Coloplast Corp.);Tegagen HG、Tegagen HI (3M Health Care)。

[1274] 抗微生物剂。3M Tegaderm Ag Mesh (3M);Amerigel (各款) (Amerx Health Care Corp);Anasept (Anacapa);Silverlon (Argentum Medical LLC);Di-Dak-Sol (Century Pharmaceuticals);Contreet (各款) (Coloplast Corp.);Aquacel Ag (ConvaTec);SilverDerm7 (DermaRite);Algidex (DeRoyal);ColActive Ag (Hartmann-Conco Inc.);Hydrofera Blue (Hydrofera Inc.);Actisorb (Johnson&Johnson);Kerlix AMD、Curity、AMD、Excilon AMD、TELF A AMD (Kendall/Tyco);Arglase (各款)、Maxorb Extra Ag、Optifoam AG、SilvaSorb (各款)、XCell AM (Medline);SelectSilver (Milliken Company);Acticoat3、Acticoat7、Acticoat Moisture Control、IODOFLEX、IODOSORB (Smith&Nephew);Silver Seal (X-Static/Noble Biomaterials)。

[1275] 清洁剂。3M Cavilon (3M);创伤清洗盐水 (Blair Labs);Clinical Care、Techni-Care (Care-Tech);Puri-Clens、Sea-Clens (Coloplast);Optipore Sponge、SAF-Clens、Shur-Clens (ConvaTec);Clean'N Moist、修复创伤清洁剂 (Darja Laboratories Inc.);DermaKlenz (DermaRite);Dermagran (Derma Sciences);ALLCLENZ (HEALTHPOINT);Restore (Hollister);Hyperion 创伤清洁剂 (Hyperion Medical, Inc.);DEBRISAN (Johnson&Johnson);Constant-Clens (Kendall);Skin Tegrity (Medline);MPM、MPM Antimicrobial (MPM);Elta Dermal (Swiss-American Products)。

[1276] 闭合装置。WoundTek's S.T.A.R. 装置 (WoundTek, Inc.);DP Woundcare 敷料 (DP

Wound Care); Dermabond (JnJ/Ethicon, [www.dermabond.com](http://www.dermabond.com)); DermaClose RC (Woundcare Technologies)。

[1277] 胶原。Medofil、Skin Temp (BioCore); BGC Matrix (Brennen); WOUN'DRESS (Coloplast Sween); 胶原/银 (DermaRite); ColActive Ag (Hartmann-Conco, Inc.); FIBRACOL plus Collagen Prisma、Promogran Prisma (Johnson&Johnson); Mepore Pro (Molnlycke); Stimulen (Southwest); Primatrix (TEI Biosciences); hyCURE、hyCURE Smart Gel (The Hymed Group); CellerateRx (Wound Care Innovations)。

[1278] 压缩敷料和包布(腿)。3M Coban双层(3M); ArtAssist (ACI Medical); Gelocast Unna Boot、Artiflex、Comprilan、Tricofix (BSN); CIRCULON、DuoDERM SCB、Setopress、SurePress、UNNA-FLEX (ConvaTec); Primer、Unna-Pak (Glenwood, Inc.); 4层压缩 (Hartmann-Conco); DYNA-FLEX (Johnson&Johnson); TENDERWRAP (Kendall); Profore、Profore LF、Profore Lite (Smith&Nephew)。

[1279] 复合敷料。带吸收垫的 Tegaderm 透明敷料 (3M); Silon Dual-Dress **04P®** 多功能创伤敷料和 Silon Dual-Dress **20F®** 多功能创伤敷料 (Bio Med Sciences); Coverlet (BSN); COVADERM (DeRoyal); TELFA、VENTEX (Kendall); StrataSorb (Medline); Alldress (Molnlycke Health Care); MPM (MPM); Viasorb (Sherwood-Davis&Geck); AIRSTRIP、Coverlet、CovRSite Plus、Cutifilm、OpSite Plus、OpSite Post-Op (Smith&Nephew); Centurion SorbaView (Tri-State Hospital Supply)。

[1280] 接触层。Tegapore (3M); **Silon-TSR®** 临时性皮肤替代物 (Bio Med Sciences); DERMANET (DeRoyal); TELFA CLEAR (Kendall); Mepitel (Molnlycke Health Care) Profore 创伤接触层 (Smith&Nephew); N-TERFACE (Winfield Laboratories)。

[1281] 酶法清创器。Accuzyme、Panafil、胶原酶 (HEALTHPOINT); Ethezyme™830 木瓜蛋白酶尿素清创软膏 (Ethex); Ethezyme™木瓜蛋白酶-尿素清创软膏 (Ethex); Kovia 软膏、Ziox 软膏 (Stratus Pharmaceutical); Gladase (Smith&Nephew)。

[1282] 填充剂(创伤)。AcryDerm Strands (AcryMed); DermAssist (AssisTec); Cutinova Cavity (Beiersdorf-Jobst); Humatrix Microclysmic Gel (Care-Tech); Mesalt (Molnlycke Health Care); MULTIDEX (DeRoyal); PolyWic (Ferris Mfg.); BIAFINE (Medix)。

[1283] 泡沫敷料。3M 泡沫敷料(非粘性)、3M 泡沫粘性敷料 (3M); Vigi-FOAM (Bard)、FLEXZAN (Bertek (Dow Hickam)); Silon Dual-Dress **20F®** 多功能创伤敷料 (Bio Med Sciences); Lyofoam、Lyofoam A、Lyofoam C、Lyofoam Extra、Lyofoam T (ConvaTec); POLYDERM (DeRoyal); PolyMem (Ferris Mfg.); Hydrofera Blue (Hydrofera LLC); BIOPATCH (Johnson&Johnson); CURAFOAM (Kendall); Mepilex、Mepilex Border、Mitraflex、Mitraflex Plus (Molnlycke Health Care); Allevyn Adhesive、Allevyn Cavity、Allevyn Dressing、Allevyn Island、Allevyn Tracheostomy、Allevyn Sacral (Smith&Nephew)。

[1284] 水胶体。Tegasorb、Tegasorb THIN (3M); Hydrocol (Bertek (Dow Hickam)); BGC Matrix (Brennen); Comfeel (多款) (Coloplast); DuoDERM CGF、DuoDERM (多款)、SignaDRESS Sterile (ConvaTec); DermaFilm HD、DermaFilm Thin (DermaRite); Restore (多款) (Hollister); NU-DERM (Johnson&Johnson); Ultec (Kendall); ExuDERM (多款) (Medline);

RepliCare(多款)、Cutinova Hydro、Cutinova Thin(Smith&Nephew)。

[1285] 亲水纤维。AQUACEL(ConvaTec)。

[1286] 水凝胶。Tegagel(3M);Amerigel外用软膏(Amerx Health Care);Bard吸收敷料、Biolex、Iamin(Bard Medical);CarraSorb、Carrasyn、DIAB GEL(Carrington Laboratories);Woun'Dres、Purilon(Coloplast);DuoDERM、SAF-Gel(ConvaTec);修复水凝胶(Darja Laboratories Inc.);DermaSyn(DermaRite);Dermagran(Derma Sciences, Inc.);CURASOL(HEALTHPOINT);Restore(Hollister Inc.);NU-GEL(Johnson&Johnson);CURAFIL(Kendall);SkinTegrity(Medline);Hypergel、Normlgel(Molnlycke Health Care);MPM(MPM Medical, Inc.);Iamin(ProCyte);PanoPlex(Sage Laboratories);IntraSite、SoloSite(Smith&Nephew);Elta Dermal(Swiss-American Products, Inc.)。

[1287] 水凝胶浸渍的纱布。DermAssist(AssisTec Medical, Inc.);Biolex(Bard);CarraGauze(Carrington);ClearSite(Conmed Corp.);DermaGauze(DermaRite);Dermagran(Derma Sciences);Gentell(Gentell);CURASOL(HEALTHPOINT);Restore(Hollister);Hyperion亲水性创伤敷料(Hyperion Medical, Inc.);INTEGRA-GEL(Integrity Medical Devices, Inc.);CURAFIL(Kendall);SkinTegrity(Medline Industries);Normlgel浸渍纱布(Molnlycke Health Care);MPM导电凝胶垫、MPM GelPad(MPM);PanoGauze(Sage);SoloSite Gel Conformable(Smith&Nephew);Elta Dermal(Swiss-American Products, Inc.)。

[1288] 水凝胶片材。Tegagel(3M);Vigilon(Bard);ClearSite(Conmed Corporation);AQUASORB(DeRoyal);FLEXDERM(Bertek(Dow Hickam));NU-GEL(Johnson&Johnson);CURAGEL(Kendall);Derma-Gel(Medline Industries);FlexiGel(Smith&Nephew)。

[1289] 测量装置。(Molnlycke Health Care);Tru-Area Determination(NTL)。

[1290] 其他装置。EPIFLO-透皮持续递送氧(Ogenix [www.ogenix.net](http://www.ogenix.net));Circulator Boot(Circulator Boot Corporation [www.circulatorboot.com](http://www.circulatorboot.com))。

[1291] 创伤负压治疗。Engenex(Boehringer Wound Systems, LLC [www.boehringerwound.com](http://www.boehringerwound.com));Prospera PRO-I(Medica-Rents, Inc.[www.medicarents.com](http://www.medicarents.com));V.A.C.(各种型号)(KCI [www.kci1.com](http://www.kci1.com));Versatile1、VISTA(Smith&Nephew);Invia(Medela)。

[1292] 吸味。CarboFlex、LyoFoam C(ConvaTec);吸味敷料(Dumex)。

[1293] 疤痕治疗和粉底。Oleeva(各种)、Silon(Bio Med Sciences);Mepiform(Molnlycke);Cica-Care(Smith&Nephew);各种(Local Pharmacy)。

[1294] 皮肤护理

[1295] 对于具有创伤的患者或存在皮肤破裂风险的患者,一些示例性的类别包括:抗菌剂、抗炎剂、屏蔽剂、润湿剂和密封剂。

[1296] 皮肤替代品。Dermagraft、Transcyte(Advanced Biohealing);Hyalofil-F、Hyalofil-R(ConvaTec);Integra(各款)(Integra LifeSciences);Alloderm(Lifecell);Biobrane(Mylan Bertek);Apligraf(Organogenesis);Primatrix(TEI Biosciences)。

[1297] 组织工程/生长因子。Apligraf(Organogenesis, <http://www.apligraf.com>);Dermagraft、Transcyte(Advanced Biohealing, <http://www.advancedbiohealing.com>);

GRAFTJACKET®再生组织基质溃疡修复(Wright Medical Technologies, Inc., <http://www.wmt.com/graftjacket/>); GRAFTJACKET®XPRESS可流动软组织支架(Wright Medical Technologies, Inc., <http://www.wmt.com>); Oasis (Healthpoint, <http://www.healthpoint.com>); Orcel (Ortec International, Inc., <http://ortecinternational.com>); Regranex (Johnson&Johnson, [www.regranex.com](http://www.regranex.com))。

[1298] 透明膜。Tegaderm HP、Tegaderm (3M); Silon-TSR®临时性皮肤替代物(Bio Med Sciences); CarraFilm (Carrington); DermaView (DermaRite); TRANSEAL (DeRoyal); BIOCLUSIVE MVP、BIOCLUSIVE (Johnson&Johnson); Blisterfilm、POLYSKIN II、POLYSKIN M.R. (Kendall); SureSite (Medline); Mefilm (Molnlycke Health Care); ProCyte (ProCyte); OpSite FLEXIGRID、OpSite、UniFlex (Smith&Nephew)。

[1299] 以引用方式并入

[1300] 在本说明书中参考的和/或在申请数据表中所列的所有上述美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请以及非专利出版物均全文以引用方式并入本文。

[1301] 应当理解, 本文的附图和详细描述应视为示例性的而非限制性的, 并且不旨在将本发明限制到所公开的特定形式和实例。相反, 在不脱离本发明的精神和范围(如以下权利要求书所限定)的情况下本发明包括任何进一步的修改、变化、重排、替换、替代、设计选择以及对本领域普通技术人员显而易见的实施方案。因此, 以下权利要求书意在被视为包括所有此类进一步的修改、变化、重排、替换、替代、设计选择以及实施方案。

[1302] 前述实施方案示出了不同的组分, 它们包含在另外的不同组分中或与另外不同的组分相联系。应当理解, 此类示出的结构仅为示例性的, 并且事实上可实施能实现相同功能的许多其他结构。在概念意义上, 为实现相同功能的组分的任何安排有效“相关”, 以使得实现所需的功能。因此, 本文相结合以实现特定功能的任何两种组分可视为彼此“相关”, 以使得实现所需的功能, 而不论结构或中间组分如何。同样, 如此相关的任何两种组分也可被视为彼此“可操作地相关”或“可操作地连接”的, 以实现所需的功能。

[1303] 虽然已经示出和描述了本发明的特定实施方案, 但是对本领域的技术人员显而易见的是, 基于本文的教导, 可在不脱离本发明及其更宽方面的情况下作出改变和变型, 并且因此, 所附的权利要求书将在其范围内涵盖所有此类改变和变型, 如同落在本发明的真实精神和范围内。此外, 应当理解本发明仅由所附权利要求书限定。本领域的技术人员将理解的是, 一般来讲, 本文所用的特别是在所附权利要求书(如, 所附权利要求书的主体)中的术语通常旨在为“开放式”术语(如, 术语“包括”应被视为“包括但不限于”, 术语“具有”应被视为“具有至少”, 以及术语“包含”应被视为“包含但不限于”等等)。本领域的技术人员将进一步理解的是, 如果有意给出所介绍的权利要求表述的特定数量, 则此意图将为在该权利要求中明确表述的, 并且在不存在此表述的情况下, 不存在此意图。例如, 为了有助于理解, 以下所附权利要求可包含介绍性短语“至少一个(种)”和“一个(种)或多个(种)”的使用以介绍权利要求表述。然而, 使用此类短语不应被视为暗示通过词语“一”或“一个(种)”来介绍的权利要求表述将含有此类介绍的权利要求表述的任何特定权利要求限制到只含一个此类表述的发明, 即使当相同的权利要求包含介绍性短语“一个(种)或多个(种)”或“至少一个(种)”以及诸如“一”或“一个(种)”的词语也是如此(例如, “一”和/或“一个(种)”通常应

被视为表示“至少一个(种)”和“一个(种)”或“多个(种)”;使用“该”和“所述”来介绍表述时也一样。此外,即使当明确表述了所介绍的权利要求表述的特定数量,本领域的技术人员也将认识到此类表述通常应被视为至少表示所表述的数量(如,无其他修饰词的仅表述为“两个表述”通常表示至少两个表述或者两个或更多个表述)。

[1304] 因此,除了由所附权利要求书限制外,本发明不应受其他限制。

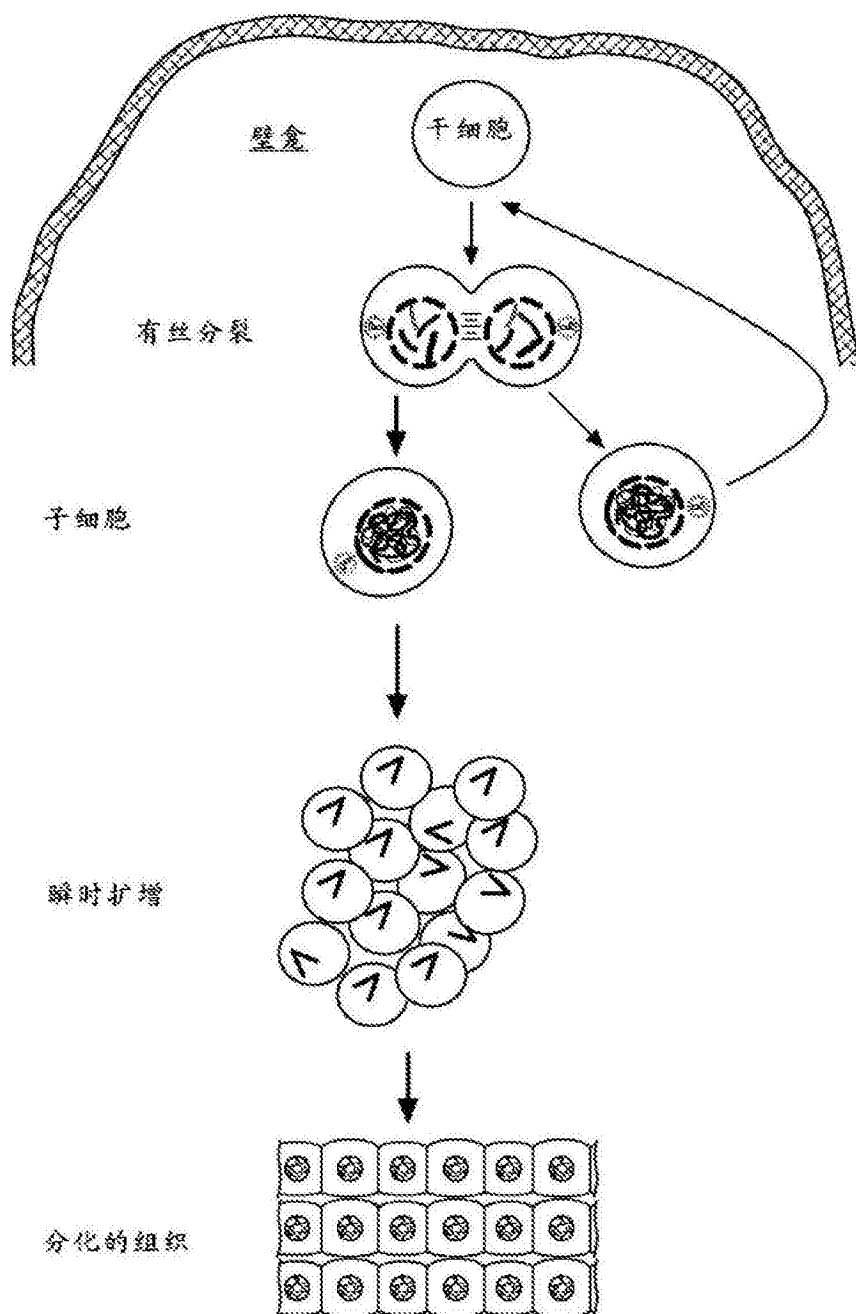


图1

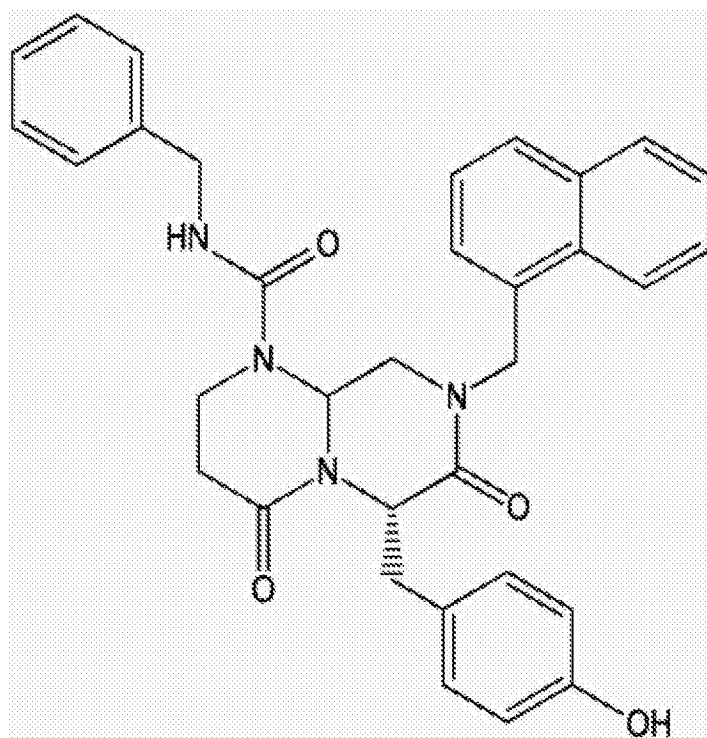


图2A

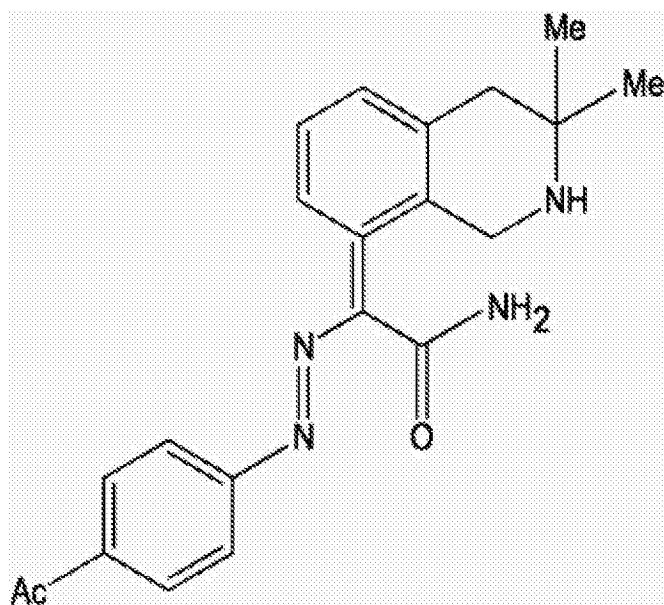


图2B

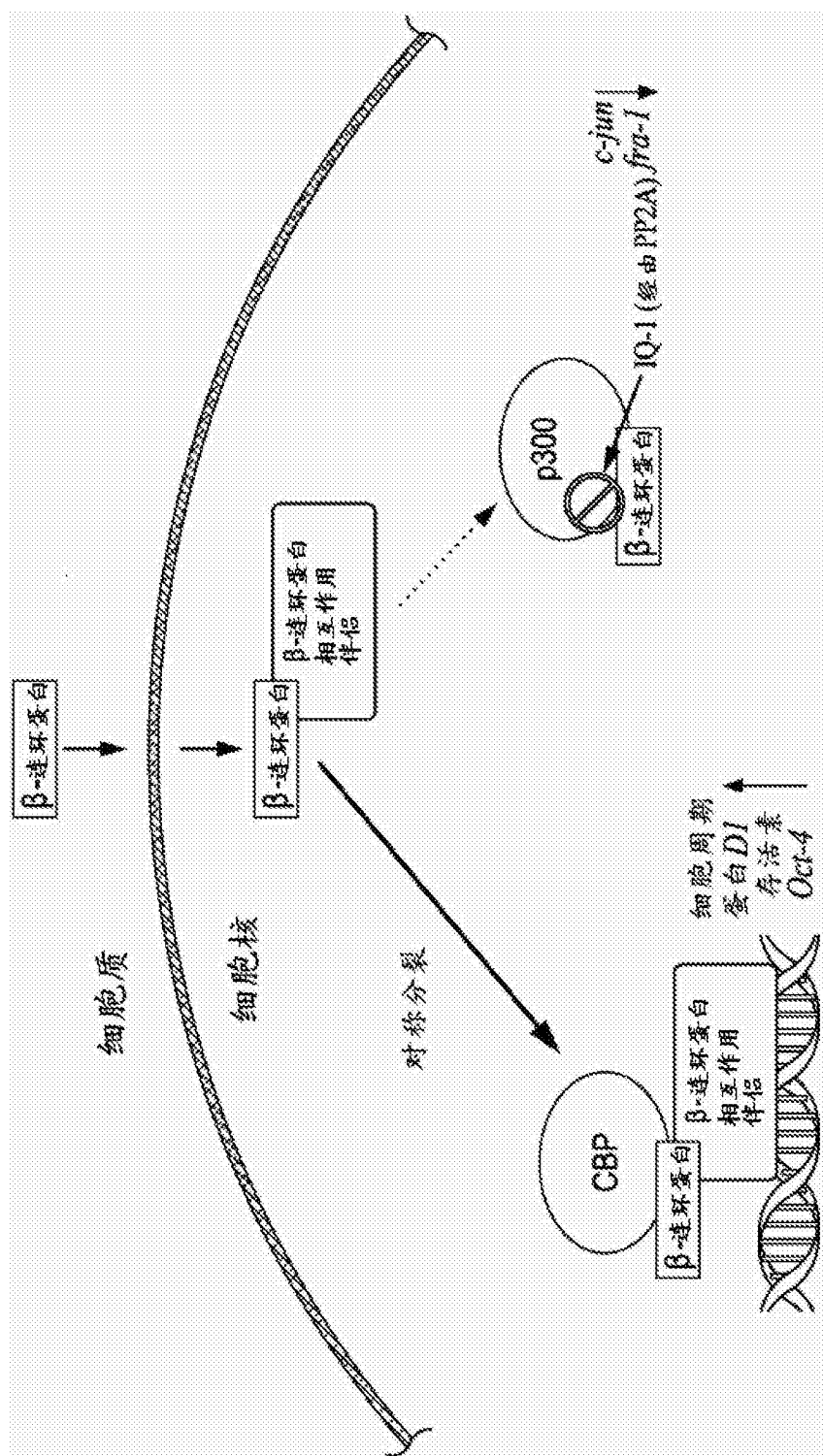


图3A

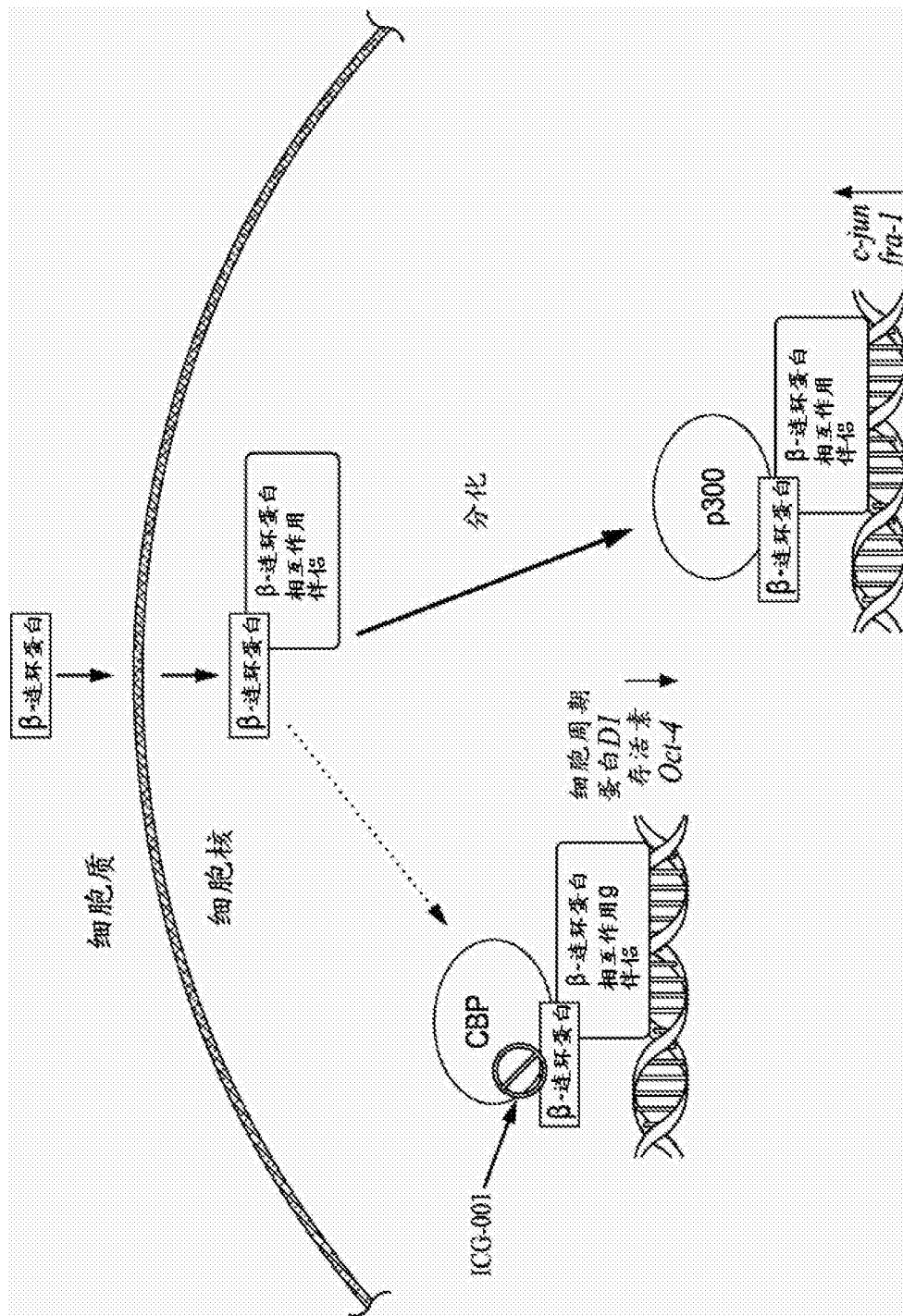


图3B

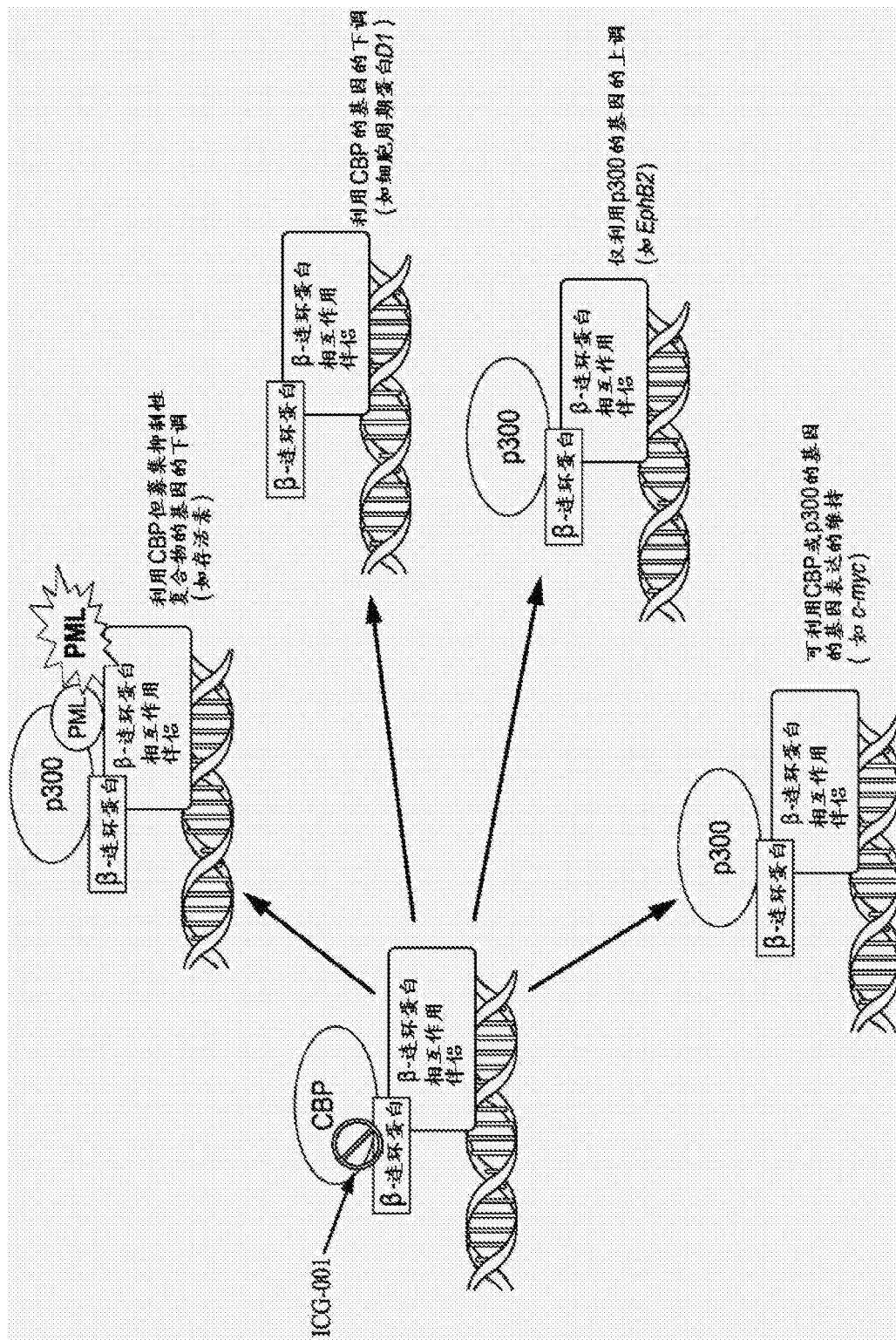


图4

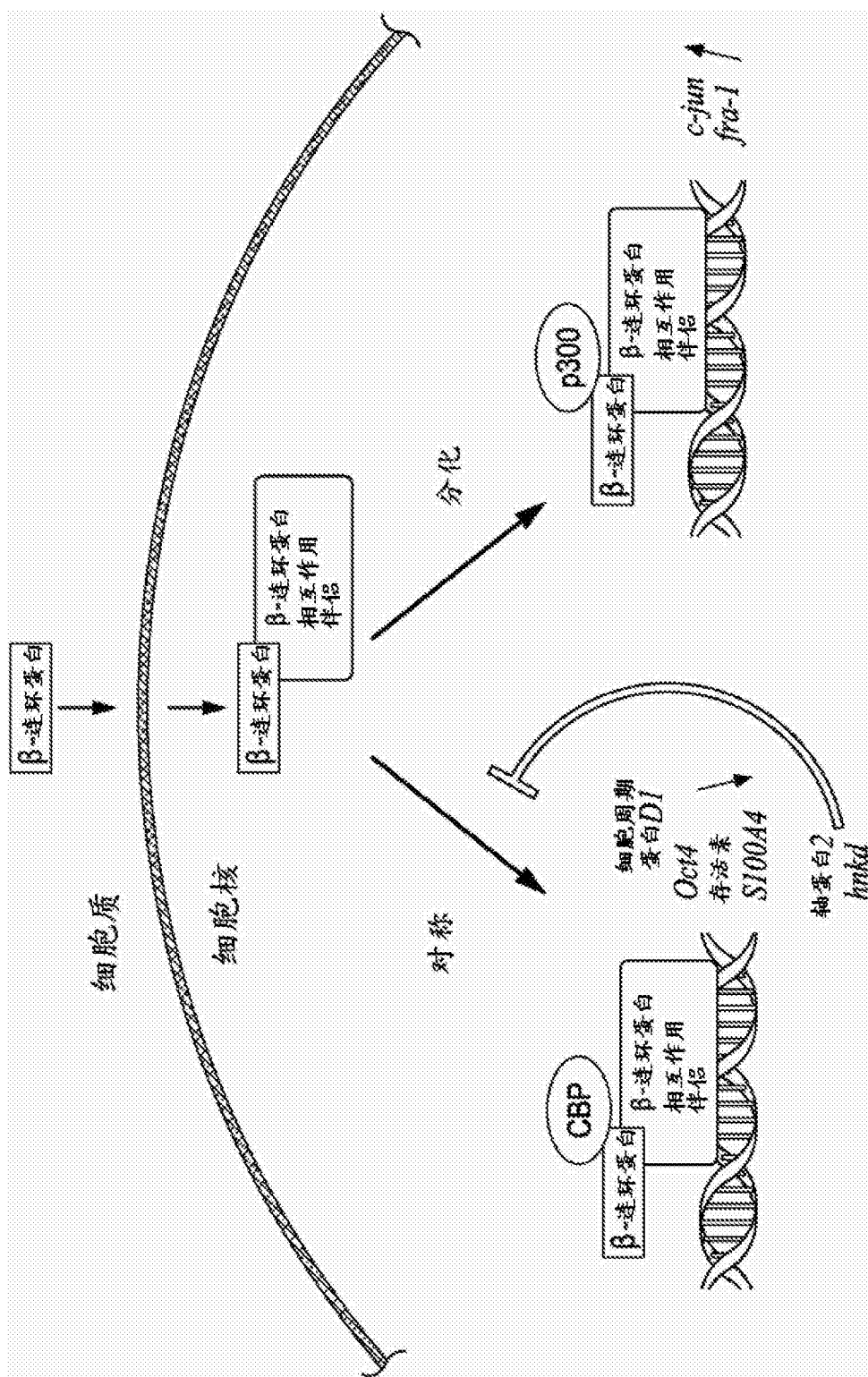


图5

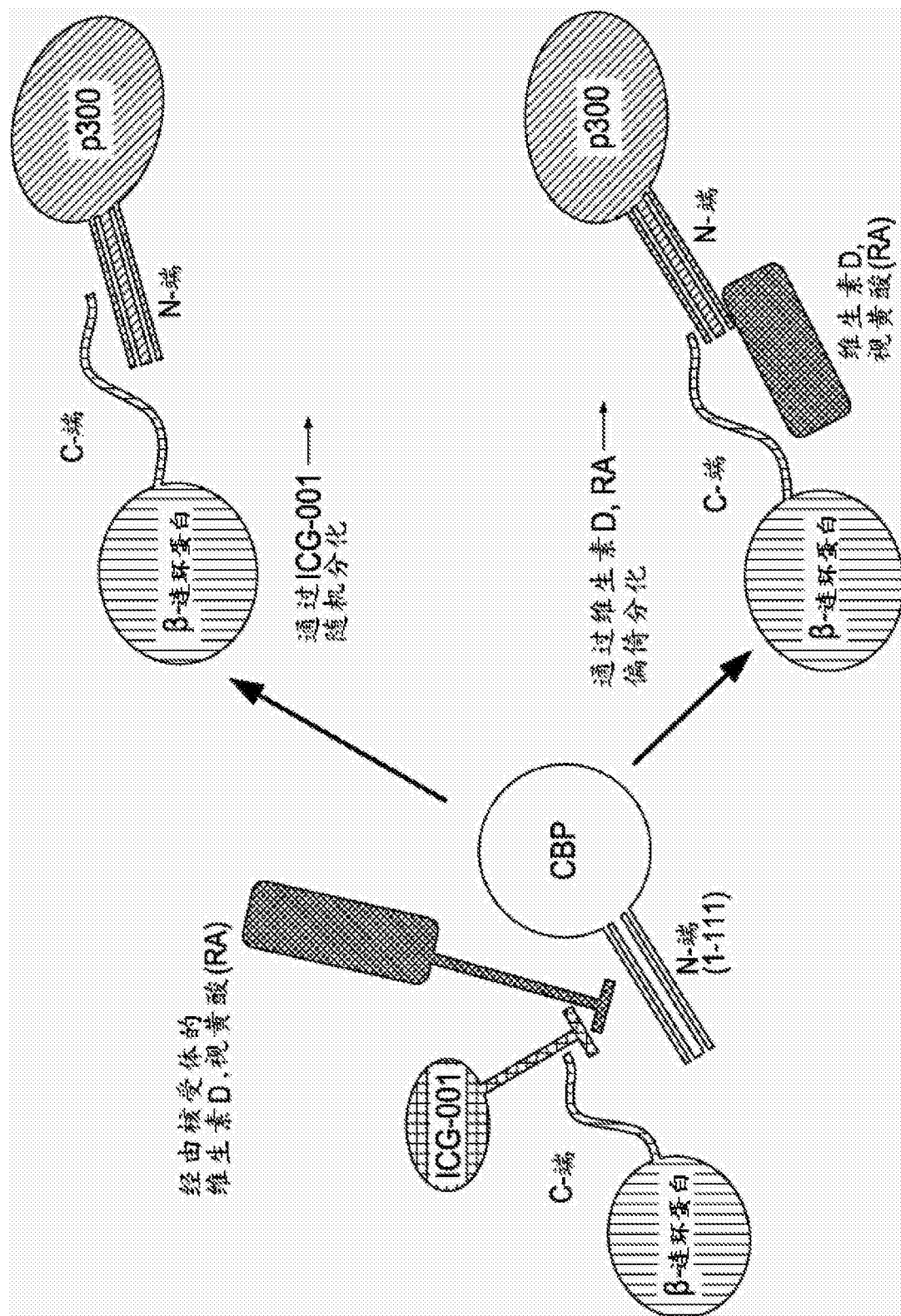


图6

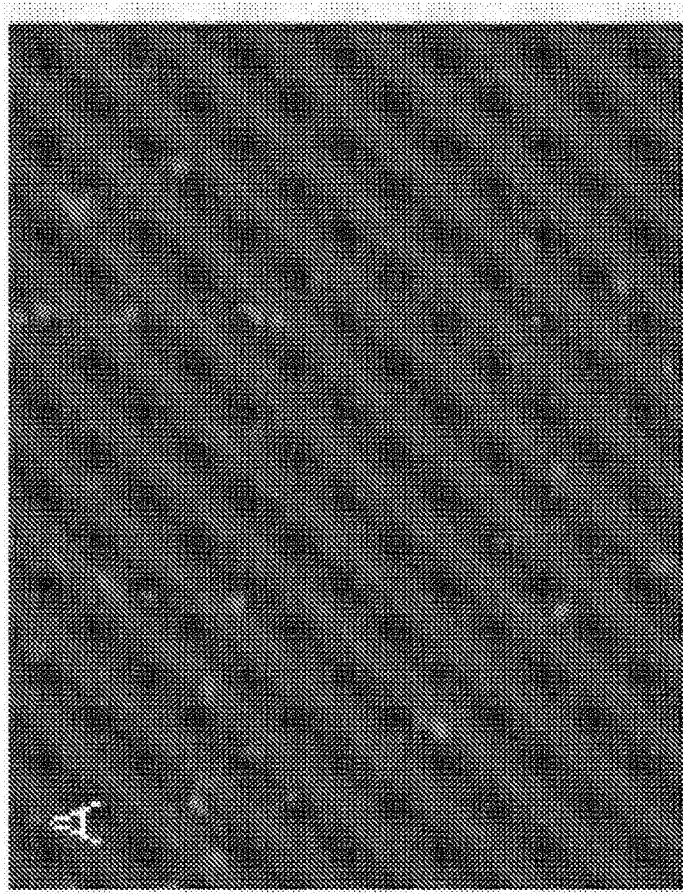


图7A

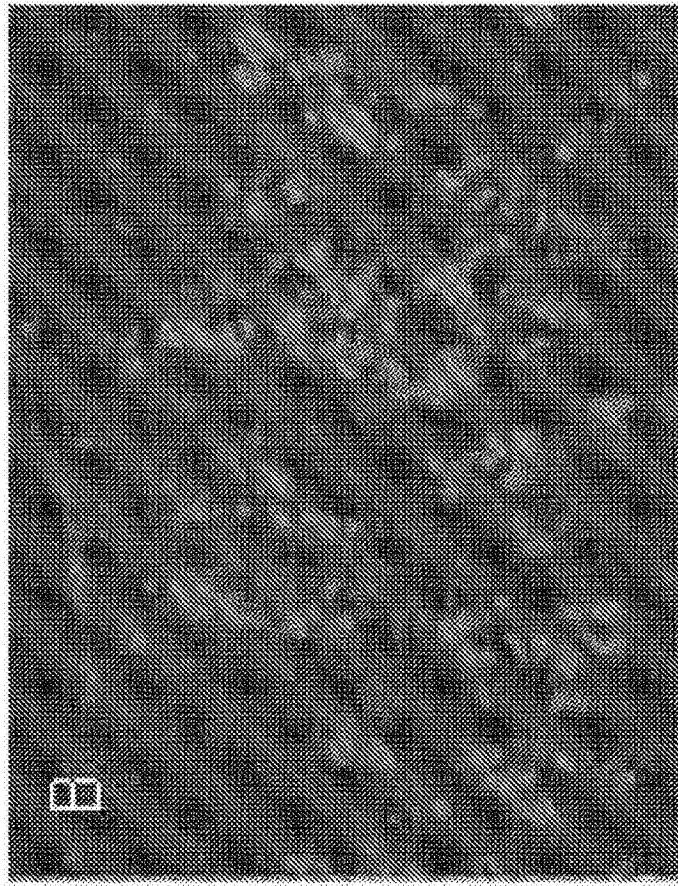


图7B

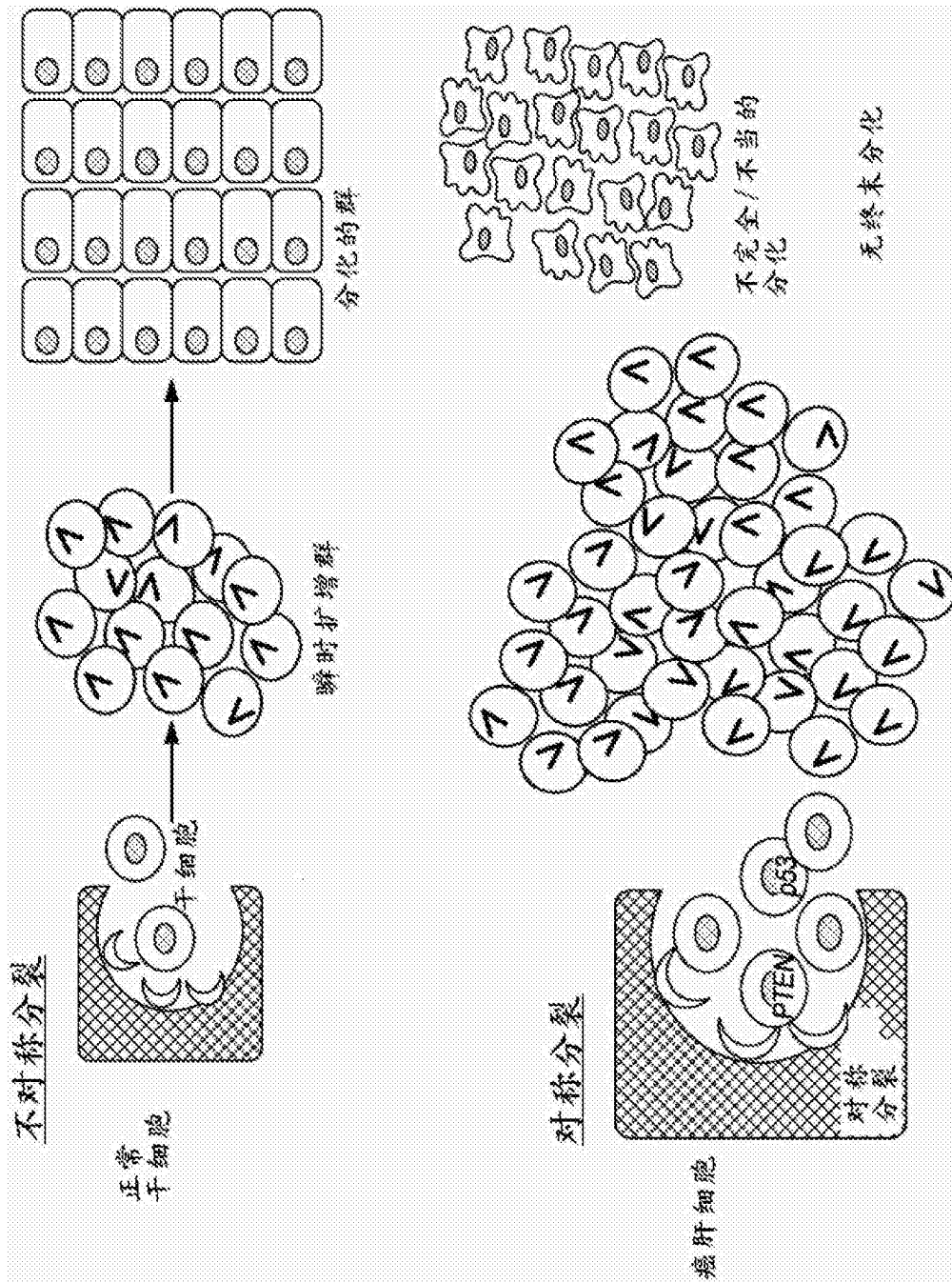


图8

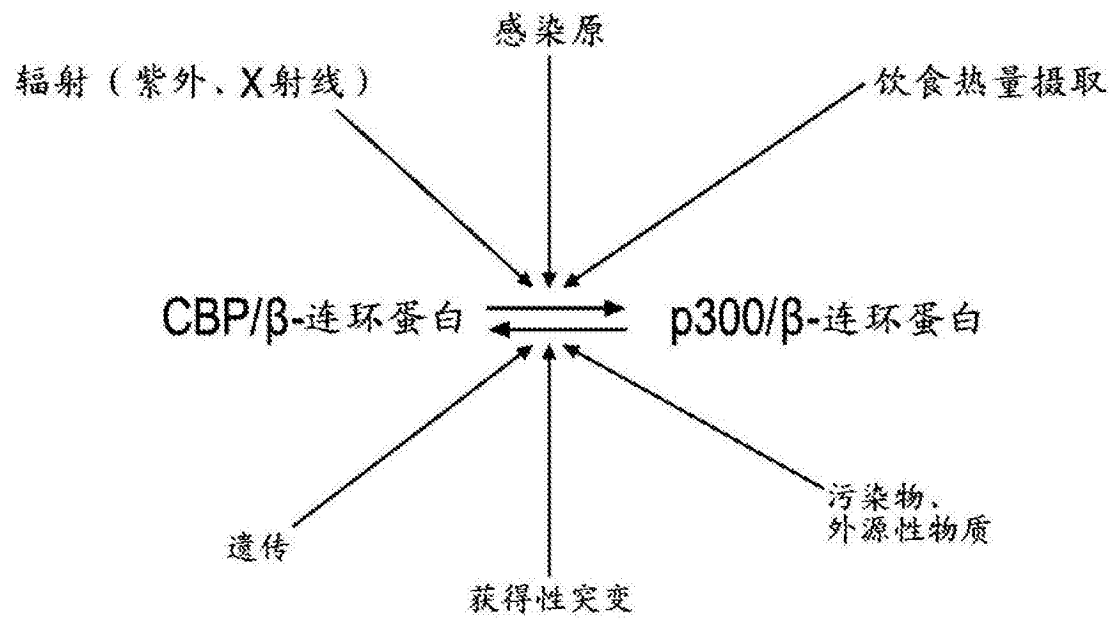


图9

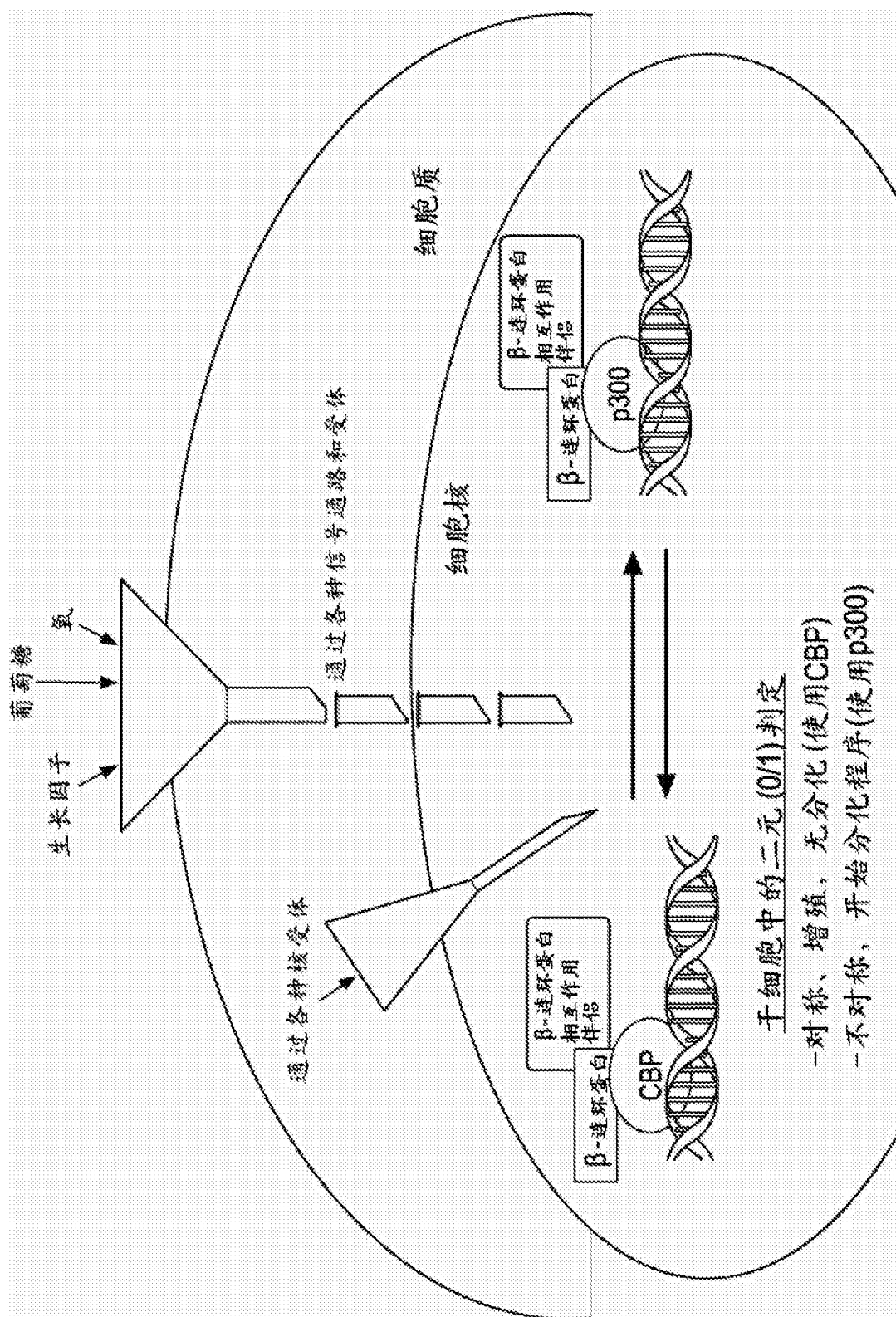


图10



图11

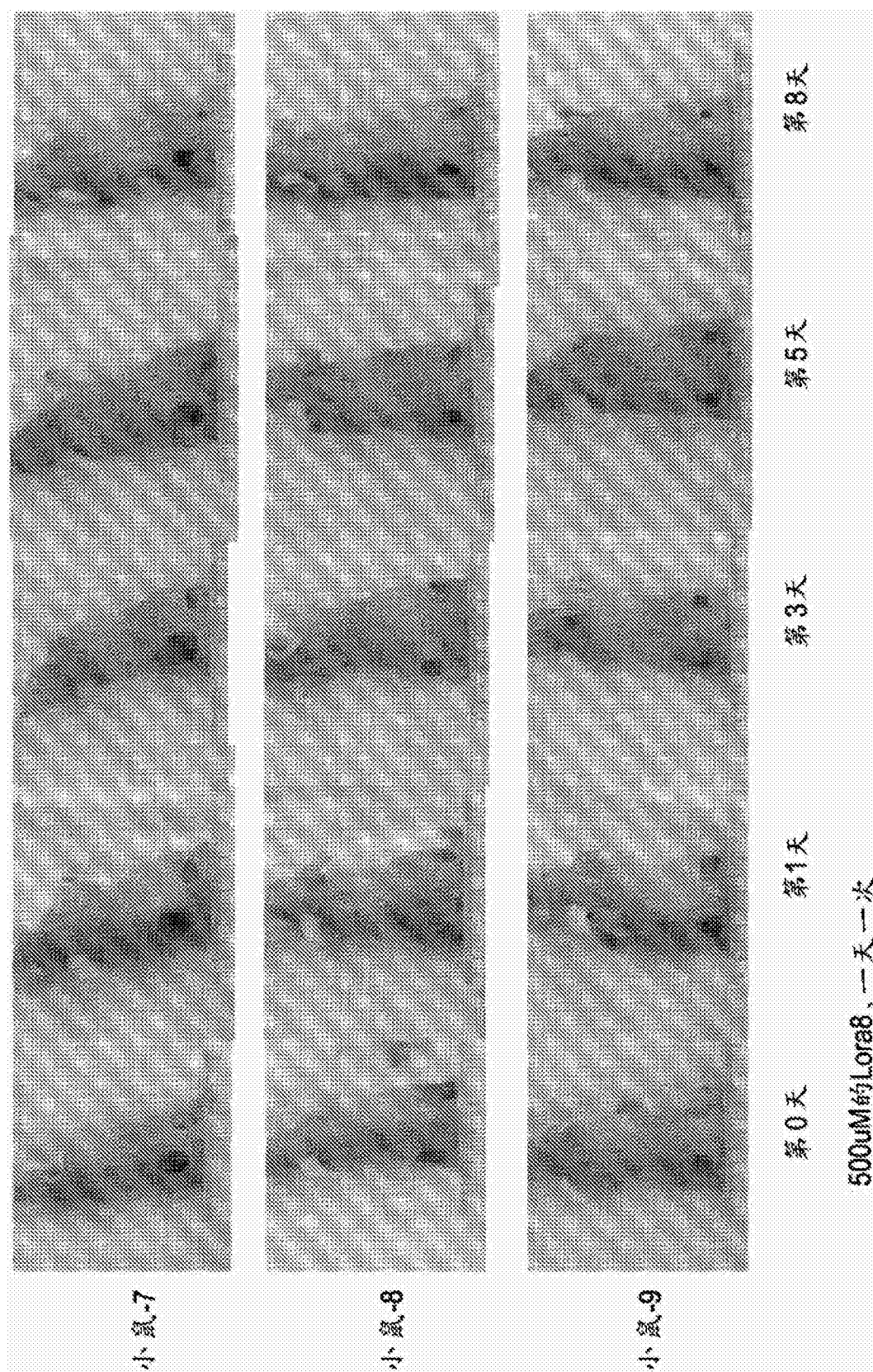


图12

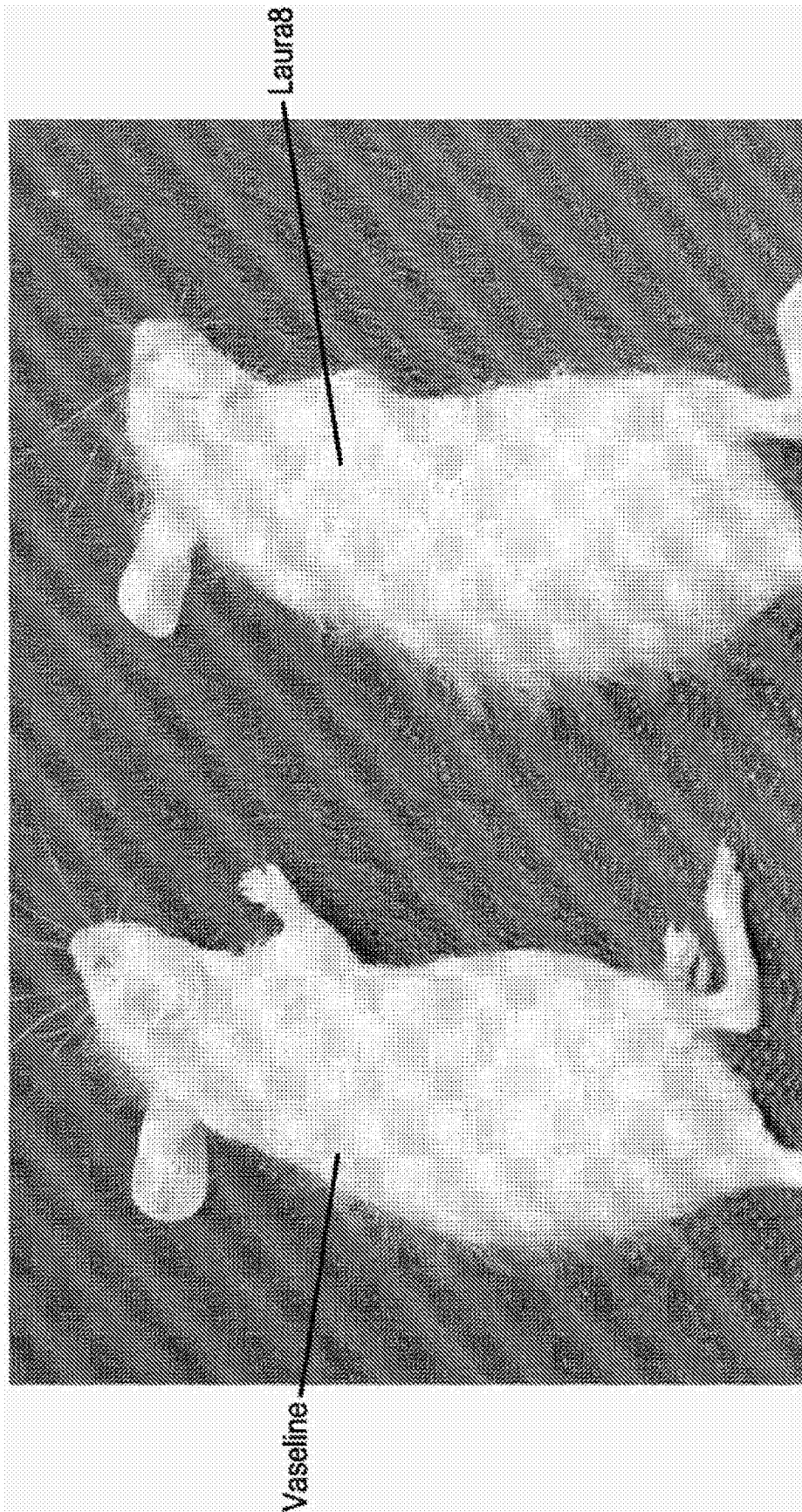


图13

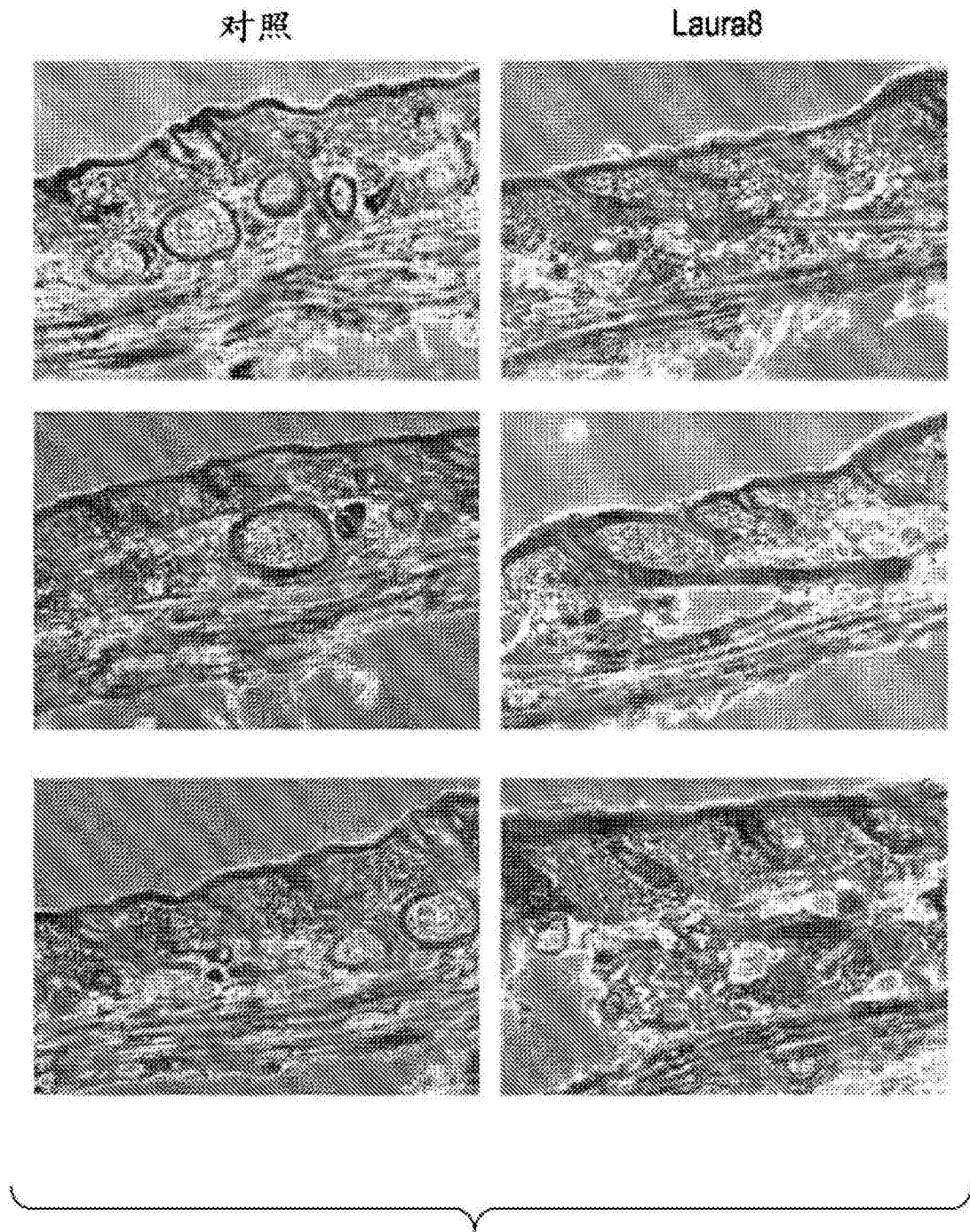


图14

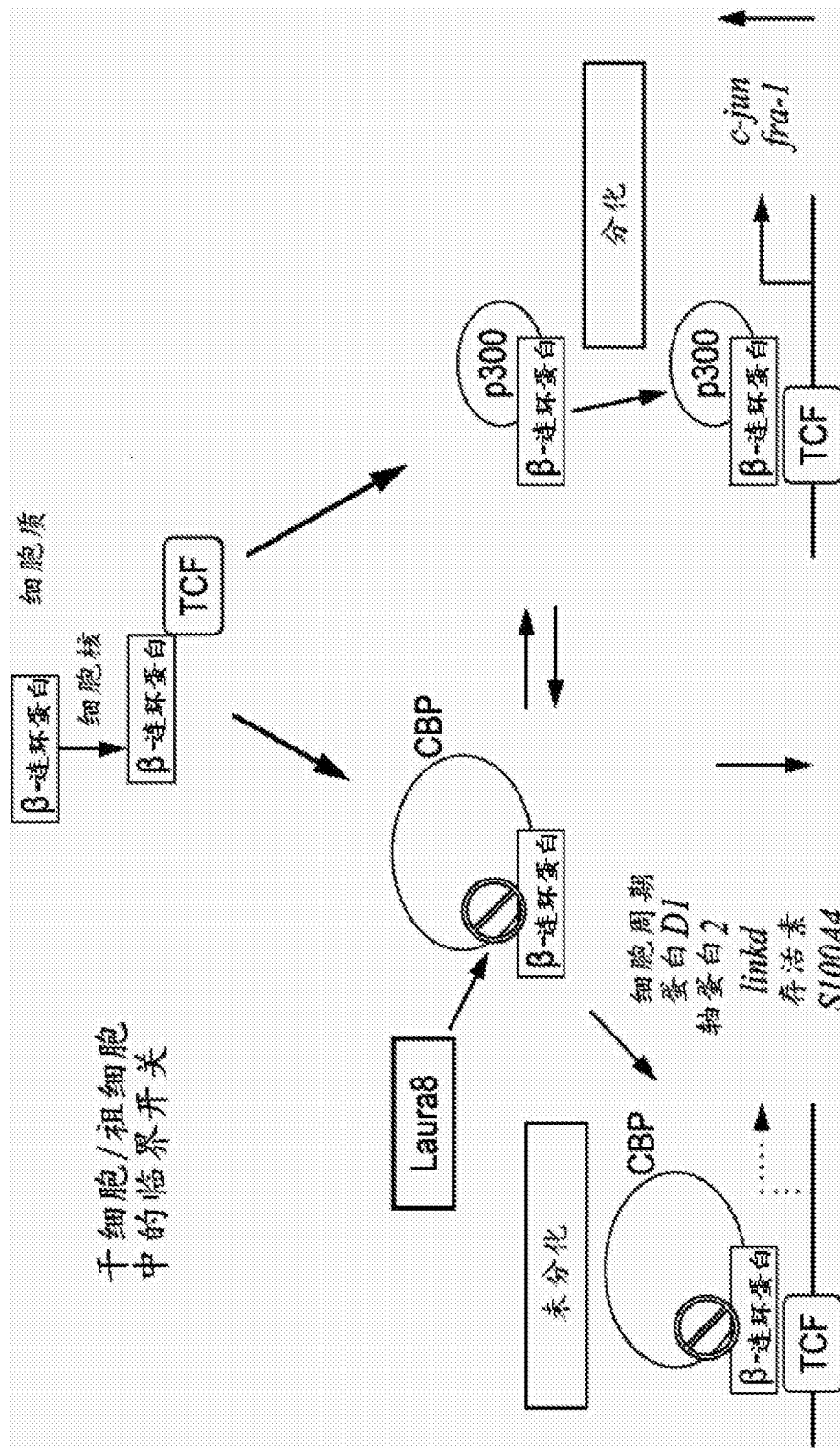


图15

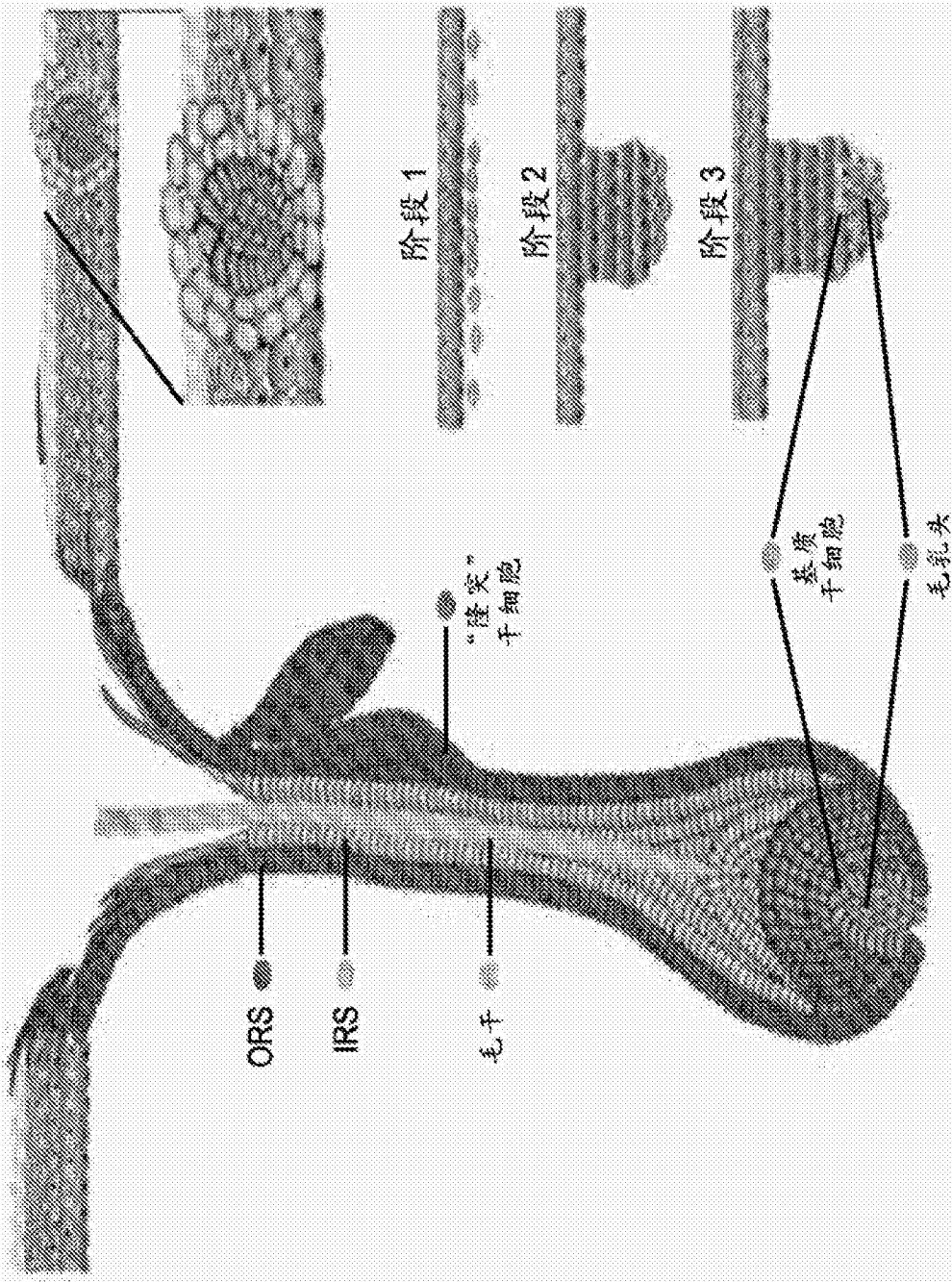


图16

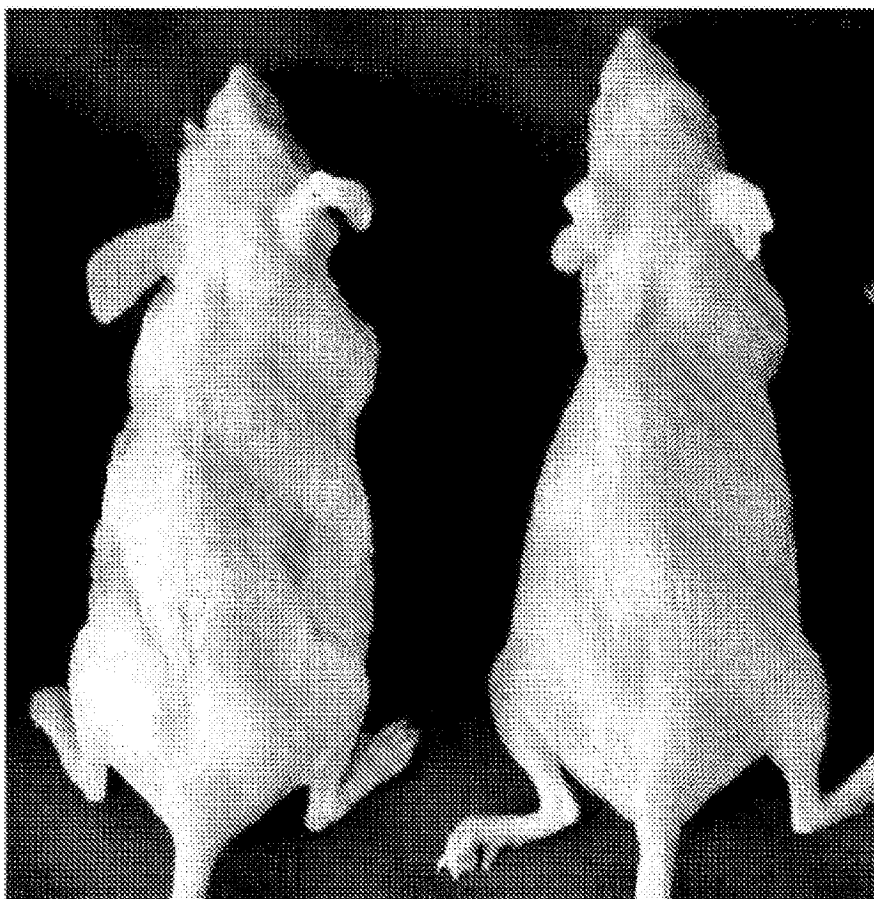


图17

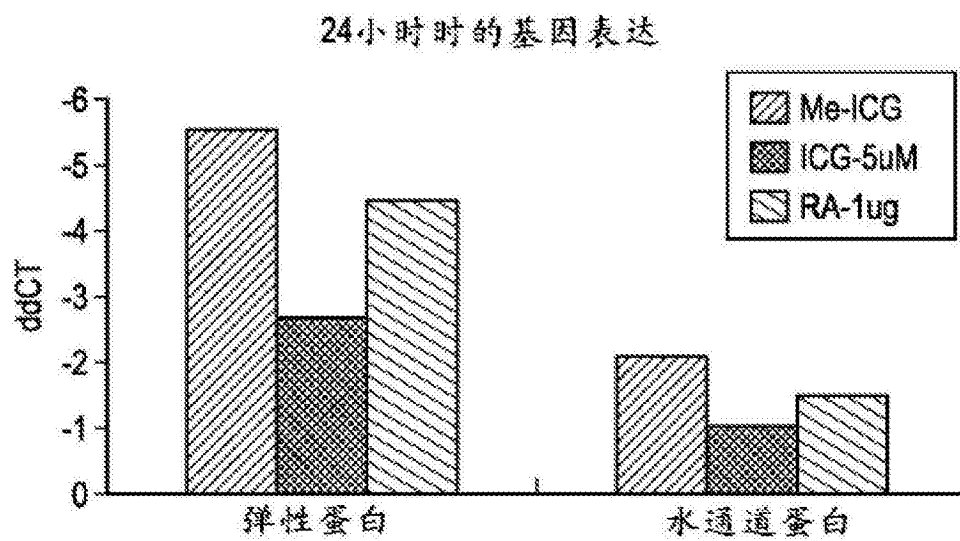


图18