



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113633641 A

(43) 申请公布日 2021.11.12

(21) 申请号 202110874748.4

A61P 25/16 (2006.01)

(22) 申请日 2008.08.22

A61P 25/28 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/957,525 2007.08.23 US

60/957,523 2007.08.23 US

(62) 分案原申请数据

200880111701.5 2008.08.22

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 哈坎·埃里克森 沃纳·波维

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桉

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书25页 附图7页

(54) 发明名称

用于治疗亨廷顿舞蹈病和多系统萎缩的MPO

抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮、黄嘌呤和2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮作为用于治疗多系统萎缩(MAS)、亨廷顿舞蹈病(HD)的MPO抑制剂的用途。

1. 化合物1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多系统萎缩的药物中的用途。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物可在MSA小鼠中提供小于约5的日均运动评分。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物以1mg至1000mg的剂量提供。

用于治疗亨廷顿舞蹈病和多系统萎缩的MPO抑制剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2008年8月22日;申请号:201610055826.7;发明名称:用于治疗亨廷顿舞蹈病和多系统萎缩的MPO抑制剂)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及髓过氧化物酶(MPO)抑制剂或其药学上可接受的盐在多系统萎缩(MSA)治疗中的用途。本发明还涉及髓过氧化物酶(MPO)抑制剂或其药学上可接受的盐在亨廷顿舞蹈病(HD)治疗中的用途。本发明还涉及髓过氧化物酶(MPO)抑制剂或其药学上可接受的盐在神经保护中的用途。

背景技术

[0003] 髓过氧化物酶(MPO)是主要在多形核白细胞(PMN)中发现的含血红素的酶。MPO是哺乳动物过氧化物酶的不同蛋白质家族的成员之一,还包括嗜酸性粒细胞过氧化物酶、甲状腺过氧化物酶、唾液过氧化物酶、乳过氧化物酶、前列腺素H合酶等。成熟酶是相同半分子(halves)的二聚体。每个半分子含有共价结合的血红素,其显示出与MPO的特征绿色有关的不寻常光谱性质。连接MPO的两个半分子的二硫化物桥断裂,得到半酶(hemi-enzyme),其显示与完整酶不可分辨的光谱和催化性质。酶使用过氧化氢以将氯化物氧化为次氯酸。其它卤化物和类卤化物(pseudohalide)(如硫氰酸酯)也是MPO的生理学底物。

[0004] PMN对于对抗感染是尤其重要的。这些细胞含有MPO,具有文献充分证明的杀菌作用。PMN通过吞噬作用非特异性地作用以吞没微生物,将它们结合至称为吞噬体的液泡中,这些液泡与含有髓过氧化物酶的颗粒融合以形成吞噬溶酶体。在吞噬溶酶体中,髓过氧化物酶的酶活性导致次氯酸的形成,其是一种有效的杀菌化合物。次氯酸自身氧化,并且与硫醇和硫醚发生最急切的反应,而且将胺转化为氯胺并且使芳族氨基酸氯化。巨噬细胞是大的吞噬细胞,如同PMN,其能够吞噬微生物。巨噬细胞可产生过氧化氢,并且活化时还产生髓过氧化物酶。MPO和过氧化氢还可被释放至细胞的外部,在那里与氯化物反应,可导致损害邻近组织。

[0005] 髓过氧化物酶活性与疾病的联系已经牵涉在带有神经炎性响应的神经疾病中,所述疾病包括多发性硬化、阿尔茨海默氏病和帕金森病。

[0006] MPO阳性细胞大量存在于循环中和经受炎症的组织中。更具体地说,已经文献记载了含MPO的巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞和/或神经元在疾病期间存在于CNS中:多发性硬化(Nagra RM, et al. *Journal of Neuroimmunology* 1997;78(1-2):97-107; Marik C, et al. *Brain*. 2007;130:2800-15; Gray E, et al. *Brain Pathology*. 2008;18:86-95),帕金森病(Choi D-K, et al. *J. Neurosci*. 2005;25(28):6594-600),及阿尔茨海默氏病(Reynolds WF, et al. *Experimental Neurology*. 1999;155:31-41; Green PS, et al. *Journal of Neurochemistry*. 2004;90(3):724-33)。据推测,慢性不间断性炎症的某些方面导致压倒性破坏,其中来自MPO反应的药剂具有重要的作用。

[0007] 所述酶被释放到细胞外,以及释放到嗜中性白细胞中的吞噬溶酶体中(Hampton

MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. *Blood* 1998; 92 (9) :3007-17。MPO活性的前提是存在过氧化氢, 其由NADPH氧化酶以及随后的超氧化物歧化作用生成。被氧化的酶能够使用大量不同的氯化物被充分识别的底物。从该反应中, 形成了强非自由基氧化剂-次氯酸(HOCl)。HOCl非常有效地氧化含硫的氨基酸如半胱氨酸和甲硫氨酸(Peskin AV, Winterbourn CC. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30 (5) :572-9)。次氯酸还与存在于蛋白质和其它生物分子中的氨基形成氯胺(Peskin AV. et al. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37 (10) :1622-30)。它使酚类(如酪氨酸)氯化(Hazen SL. et al. *Mass Free Radical Biology and Medicine* 1997; 23 (6) :909-16)以及使脂质中的不饱和键氧化(Albert CJ. et al. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (26) :23733-41), 使铁中心氧化(Rosen H, Klebanoff SJ. *Journal of Biological Chemistry* 1982; 257 (22) :13731-354)并且使蛋白交联(Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. *Biochemistry* 2002; 41 (4) :1293-301)。作为MPO抑制剂的各种化合物公开于WO 01/85146; *J. Heterocyclic Chemistry*, 1992, 29, 343-354; *J. Chem. Soc.*, 1962, 1863; WO03/089430及WO2006/062465中。

[0008] 多系统萎缩 (MSA)

[0009] 多系统萎缩是一种神经变性病症, 其呈现L-多巴-无应答的帕金森综合症(1-dopa-unresponsive parkinsonism)、小脑性共济失调和锥体束症(pyramidal sign)导致的自主神经衰竭(autonomic failure)和运动损伤(motor impairment)。在组织学上, 在以下部位存在神经元损失: 纹状体(striatum)、黑质致密部(substantia nigra pars compacta)、小脑、脑桥、下橄榄体和脊髓中间外侧柱(intermEDIolateral column of the spinal cord)。神经胶质病理学包括星形神经胶质增生、小神经胶质细胞(microglial)活化和含 α -突触核蛋白(α -synuclein)的少突胶质细胞质内含物(oligodendroglial cytoplasmic inclusion)。由活化小胶质细胞和含有聚集和氧化改性的蛋白质的胞浆包含体(cytoplasmic inclusion bodies)引起的显著神经炎症, 使其令人感兴趣地考虑MPO活性在以渐进性神经变性为特征的MSA病理学中的显著作用。

[0010] MPO抑制作用在MSA样病理学中的证据可利用MSA的临床前期病变模型得到, 例如添加或未添加毒素(如3-硝基丙酸)且在少突胶质细胞中过表达人 α -突触核蛋白的转基因小鼠。

[0011] 亨廷顿舞蹈病 (HD)

[0012] 亨廷顿舞蹈病是一种遗传的渐进性神经变性病症, 其临床特征在于运动和精神障碍, 病理特征在于神经元损失和神经胶质增生(反应性星形细胞增多), 尤其是纹状体和大脑皮层中的神经元损失和神经胶质增生。HD是HD基因中CAG重复单元的扩展导致的神经变性病症, 所述基因编码亨廷顿蛋白中的聚谷氨酰胺。该病理机制的解释包括氧化应激、受损的能量代谢和异常的蛋白质-蛋白质相互作用。该机制可能与MPO活性相联系, 这可以通过在病理HD组织中观察到的其过表达而得以证实(Choi D-K. et al. *J. Neurosci.* 2005; 25 (28) :6594-600)。

[0013] MPO抑制作用在HD样病理学中的证据可通过使用HD的临床前期病变模型得到。该模型可以是线粒体毒素如3-硝基丙酸或丙二酸盐处理的小鼠或大鼠(Matthews RT. et al. *J. Neurosci.* 1998; 18:156-63)。可使用的模型还可以是添加或未添加毒素如3-硝基丙酸的表达亨廷顿蛋白突变体的转基因小鼠(Bogdanov MB. et al. *J. Neurochem.* 1998; 71:2642-

44)。

[0014] 对于可用于治疗亨廷顿舞蹈病、多系统萎缩和/或神经保护的药物,存在巨大的尚未得到满足的需要。

发明内容

[0015] 已经发现,MPO抑制剂可用于治疗多系统萎缩 (MSA)。

[0016] 因此,本发明涉及MPO抑制剂在制备用于治疗多系统萎缩 (MSA) 的药物中的用途。

[0017] 本申请中的用词“多系统萎缩”意指致命的渐进性神经变性病症。其被定义为伴有家族性自主神经异常与帕金森病和/或小脑运动损伤的偶发性 α -突触核蛋白病 (sporadic alpha-synucleinopathy)。

[0018] 还发现,MPO抑制剂或其药学上可接受的盐可用于治疗亨廷顿舞蹈病 (HD)。

[0019] 因此,本发明还涉及MPO抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗亨廷顿舞蹈病的药物中的用途。

[0020] 本申请中的用词“亨廷顿舞蹈病”意在被定义为遗传的渐进性神经变性病症,其临床特征在于运动和精神病学障碍,病理特征在于神经元损失和神经胶质增生 (反应性星形细胞增多),尤其是纹状体和大脑皮层中的神经元损失和神经胶质增生。

[0021] 此外,本发明还涉及MPO抑制剂或其药学上可接受的盐在神经保护中的用途。因此,本发明涉及MPO抑制剂在制备用于神经保护的药物中的用途。

[0022] 本申请所用术语“神经保护”被定义为对神经细胞损失和/或神经细胞纤维贫乏的保护。

[0023] 本申请所用术语“治疗 (treating)”是指逆转、缓解、延迟或抑制该术语所应用的病症或疾病的进程,或者预防该病症或疾病,或者逆转、缓解、延迟、抑制或预防该病症或疾病的一或多个症状。本申请所用术语“治疗 (treatment)”是指如本申请定义的“治疗 (treating)”的作用。

附图说明

[0024] 图1显示与媒介物处理的小鼠相比,化合物I处理的MSA小鼠的日均运动评分 (mean daily motor score) 显著地提高。

[0025] 图2显示在用高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 处理之后,伸缩域表现也得到显著的提高。饲养和开放域活动均受到影响。

[0026] 图3显示在用高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 处理之后,跨步长度试验表现得到显著提高,左右后肢等同地受到影响。

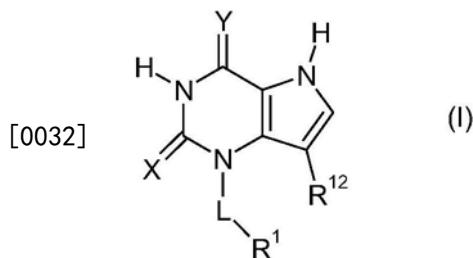
[0027] 图4显示高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 对于MSA小鼠纹状体黑质变性具有神经保护作用。

[0028] 图5显示高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 对于MSA小鼠橄榄体脑桥小脑萎缩具有神经保护作用,对下橄榄复合体、脑桥核和小脑中的浦肯野氏细胞具有保护作用。

[0029] 图6显示在MSA小鼠中,高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 与小神经胶质细胞活化的抑制相关联,这可见于黑质和纹状体中。

[0030] 可用作MPO抑制剂的化合物的实例如下:

[0031] 1) 式(I)的化合物



[0033] 式中：

[0034] X和Y中至少有一个代表S,另一个代表O或S;

[0035] L代表直接的化学键或者C₁₋₇亚烷基,其中所述C₁₋₇亚烷基任选具有选自O、S(0)_n和NR⁶的杂原子,该C₁₋₇亚烷基任选具有一或两个碳-碳双键,且该C₁₋₇亚烷基任选被一或多个取代基取代,所述取代基独立地选自:OH,卤素,CN,NR⁴R⁵,C₁₋₆烷基,及C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的羰基;

[0036] n代表整数0,1或2;

[0037] R¹为氢,或者

[0038] R¹为饱和或部分不饱和的3~7元环,其任选具有一或两个选自O、N和S的杂原子,且任选具有羰基,其中该环任选被一或多个独立选自下列的取代基取代:卤素,SO₂R⁹,SO₂NR⁹R¹⁰,OH,C₁₋₇烷基,C₁₋₇烷氧基,CN,CONR²R³,NR²COR³,及COR³,其中所述C₁₋₇烷氧基任选进一步被C₁₋₆烷氧基取代且任选具有与氧相邻的羰基,所述C₁₋₇烷基任选进一步被羟基或C₁₋₆烷氧基取代,且所述C₁₋₇烷基或C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的或者位于C₁₋₇烷基中任何位置的羰基;或者

[0039] R¹为芳环系,其选自苯基,联苯,萘基或者含1~3个独立选自O、N和S的杂原子的单环或双环杂芳环结构,所述芳环系任选被一或多个独立选自下列的取代基取代:卤素,SO₂R⁹,SO₂NR⁹R¹⁰,OH,C₁₋₇烷基,C₁₋₇烷氧基,CN,CONR²R³,NR²COR³,及COR³;所述C₁₋₇烷氧基任选进一步被C₁₋₆烷氧基取代且该C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的羰基,所述C₁₋₇烷基任选进一步被羟基或C₁₋₆烷氧基取代,且所述C₁₋₇烷基或C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的或者位于所述烷基任何位置的羰基;

[0040] R¹²代表氢、卤素或者任选被一或三个卤原子取代的碳;

[0041] 每次出现时,R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹和R¹⁰独立地代表氢,C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,所述烷氧基任选具有与氧相邻的羰基,所述C₁₋₆烷基任选进一步被卤素、C₁₋₆烷氧基、CHO、C₂₋₆烷酰基、OH、CONR⁷R⁸和NR⁷COR⁸取代;

[0042] 或者基团NR²R³、NR⁴R⁵和NR⁹R¹⁰各自独立地代表5~7元饱和的氮杂环,其任选具有另一个选自O、S和NR¹¹的杂原子,该氮杂环任选进一步被卤素、C₁₋₆烷氧基、CHO、C₂₋₆烷酰基、OH、CONR⁷R⁸和NR⁷COR⁸取代;

[0043] 每次出现时,R⁷、R⁸和R¹¹独立地代表氢或C₁₋₆烷基,或者基团NR⁷R⁸代表5至7元饱和的氮杂环,其任选具有另一个选自O、S和NR¹¹的杂原子;

[0044] 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或盐的溶剂化物。这些化合物记载在W0 2006/062465中。

[0045] 2) 选自下列的化合物:

- [0046] 1-丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0047] 1-异丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0048] 1-(吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0049] 1-(2-氟-苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0050] 1-[2-(2-甲氧基乙氧基)-3-丙氧基苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0051] 1-(6-乙氧基-吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0052] 1-(哌啶-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0053] 1-丁基-4-硫代-1,3,4,5-四氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-酮；
[0054] 1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0055] 1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0056] 1-(2-乙氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0057] 1-(哌啶-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0058] 1-[(1-甲基哌啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0059] 1-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0060] 1-(2-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0061] 1-(3-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0062] 1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0063] 1-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0064] 1-{{[3-(2-乙氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0065] 1-[(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0066] 1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0067] 1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0068] 1-[(5-氯-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0069] 1-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0070] 1-(1H-吲哚-6-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0071] 1-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0072] 1-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0073] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0074] 1-(1H-咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
[0075] 1-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

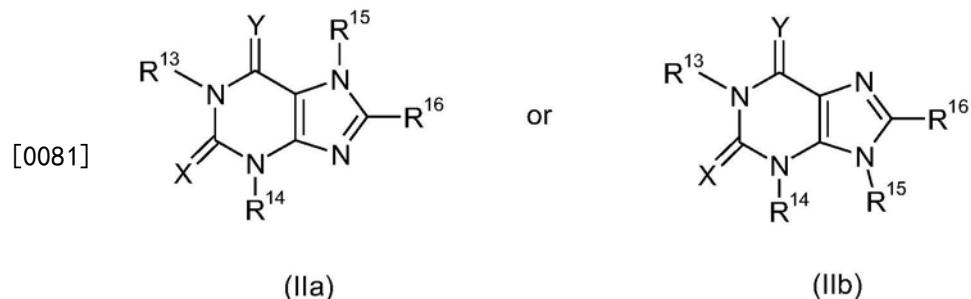
[0076] 1-[(4,5-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

[0077] 7-溴-1-异丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；及

[0078] 1-(3-氯苯基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；

[0079] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在WO 2006/062465中。

[0080] 3) 式 (IIa) 或 (IIb) 的化合物:



[0082] 式中：

[0083] X和Y之一代表S,另一个代表0或S;

[0084] R^{13} 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

[0085] R^{14} 代表氯或 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基任选被下列基团取代:

[0086] i) 饱和或部分不饱和的3至7元环,该环任选具有一或两个独立选自O、N和S的杂原子,并任选具有羰基;该环任选被一或多个选自卤素,羟基, C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代;所述 C_{1-6} 烷基任选进一步被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代;或者

[0087] i i) C_1-C_6 烷氧基; 或者

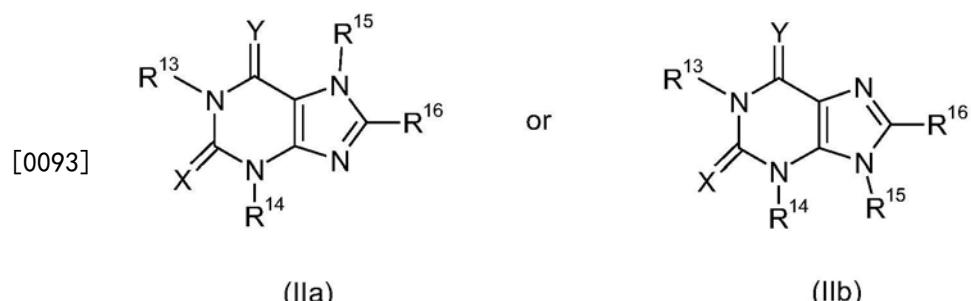
[0088] iii) 芳环, 其选自苯基、呋喃基或噻吩基, 该芳环任选进一步被卤

[0089] 素、C₁~烷基或C₁~烷氨基取代。

[0090] R^{15} 和 R^{16} 独立地代表氢或 C_1-C_6 烷基；

[0091] 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在WO 2003/089430中。

[0092] 根据本发明的一个方面,所述MPO抑制剂为选自式(Ia)或(Ib)的化合物:



[0094] 式中：

〔0095〕 X代表S, Y代表O:

[0096] R^{13} 代表氢或 C_1-C_6 烷基。

[0097] R^{14} 代表被饱和或部分不饱和的3至7元环取代的C₁₋₆烷基,所述饱和或部分不饱和的3至7元环任选具有一或两个独立选自O、N和S的杂原子,并且任选具有羧基,所述环任选

被一或多个选自卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷基的取代基取代；所述烷基任选进一步被羟基或C₁₋₆烷氧基取代；

[0098] R¹⁵和R¹⁶独立地代表氢或C₁₋₆烷基；

[0099] 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在W0 2003/089430中。

[0100] 4) 选自下列的化合物：

[0101] 1,3-二异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；

[0102] 1,3-二丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；

[0103] 3-异丁基-1,8-二甲基-6-硫代黄嘌呤；

[0104] 3-(2-甲基丁基)-6-硫代黄嘌呤；

[0105] 3-异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；

[0106] 3-异丁基-2-硫代黄嘌呤；

[0107] 3-异丁基-2,6-二硫代黄嘌呤；

[0108] 3-异丁基-8-甲基-2-硫代黄嘌呤；

[0109] 3-异丁基-7-甲基-2-硫代黄嘌呤；

[0110] 3-环己基甲基-2-硫代黄嘌呤；

[0111] 3-(3-甲氧基丙基)-2-硫代黄嘌呤；

[0112] 3-环丙基甲基-2-硫代黄嘌呤；

[0113] 3-异丁基-1-甲基-2-硫代黄嘌呤；

[0114] 3-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤；

[0115] 3-(2-甲氧基-乙基)-2-硫代黄嘌呤；

[0116] 3-(3-(吗啉-1-基)-丙基)-2-硫代黄嘌呤；

[0117] 3-(呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤；

[0118] 3-(4-甲氧基苄基)-2-硫代黄嘌呤；

[0119] 3-(4-氟苄基)-2-硫代黄嘌呤；

[0120] 3-苯乙基-2-硫代黄嘌呤；

[0121] (+)-3-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤；

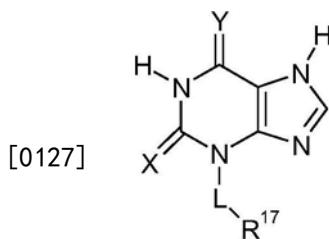
[0122] (-)-3-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤；及

[0123] 3-正丁基-2-硫代黄嘌呤；

[0124] 或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在W0 2003/089430中。

[0125] 3-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤的(-)-对映异构体代表3-(四氢呋喃-2R-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤，3-(四氢呋喃-2-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤的(+) -对映异构体代表3-(四氢呋喃-2S-基-甲基)-2-硫代黄嘌呤。

[0126] 5) 式 (III) 的化合物



III

[0128] 式中

[0129] X和Y中至少一个代表S,另一个代表O或S;

[0130] L代表 $(R^{18})_p-Q-(CR^{19}R^{20})_r$,其中 $(R^{18})_p$ 和 $(CR^{19}R^{20})_r$ 各自任选包含一或两个双键或三键,其中Q为O、S(0)_n、NR²¹、NR²¹C(O)、C(O)NR²¹或者化学键,其中R¹⁸选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或所述C₁₋₆烷氧基任选被OH、卤素、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR²²R²³、苯氧基或芳基取代,其中所述苯氧基任选被C₁₋₆烷基、卤素或C₁₋₆烷氧基取代,其中所述苯氧基任选具有与氧相邻的羰基,其中所述C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的羰基,其中R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、OH、卤素、CF₃、CHF₂、CFH₂、CN、NR²²R²³、C₁₋₆烷基、苯氧基和C₁₋₆烷氧基,其中所述苯氧基或C₁₋₆烷氧基任选具有与氧相邻的羰基,其中所述苯氧基任选被C₁₋₆烷基、卤素或C₁₋₆烷氧基取代;

[0131] 其中p代表整数0、1、2、3或4,r代表整数0、1、2、3或4,且其中1<p+r<7;

[0132] R¹⁷代表含一或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂芳环系;其中所述单环或双环杂芳环系任选与一或两个含有一或多个选自C、N、O和S的原子的5或6元饱和或部分饱和的环稠合,其中所述单环或双环杂芳环系单独时或者与一或两个5或6元饱和或部分饱和的环稠合时任选被一或多个独立选自下列的取代基取代:卤素,CHF₂,CH₂F,CF₃,SO_(n)R²⁴,SO_(n)NR²⁴R²⁵,(CH₂)_nR²⁶,NR²²R²³,OH,C₁₋₇烷基,C₁₋₇烷氧基,苯氧基,芳基,CN,C(O)NR²⁷R²⁶,NR²C(O)R²⁶,C(O)R²⁶,含有一或多个选自C、N、O或S的原子的5或6元饱和或部分饱和环,及含有一或多个选自N、S或O的杂原子的单环或双环杂芳环系;其中所述C₁₋₇烷氧基任选被C₁₋₇烷氧基或芳基取代;其中所述C₁₋₇烷氧基或所述苯氧基任选具有与氧相邻的羰基;其中所述C₁₋₇烷基任选被羟基或C₁₋₆烷氧基取代;其中所述C₁₋₇烷基在C₁₋₇烷基的任何C位置任选具有羰基;及其中所述苯氧基任选被C₁₋₆烷基、卤素或C₁₋₆烷氧基取代;

[0133] 每次出现时,R²⁷、R²⁶、R²²、R²³、R²¹、R²⁴和R²⁵独立地选自氢,C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基,芳基和苯氧基;所述C₁₋₆烷氧基或苯氧基任选具有与氧相邻的羰基;所述C₁₋₆烷基任选被卤素,C₁₋₆烷氧基,CHO,C₂₋₆烷酰基,OH,C(O)NR²⁸R²⁹或NR²⁸C(O)R²⁹取代;所述芳基或所述苯氧基任选被C₁₋₆烷基,卤素或C₁₋₆烷氧基取代;

[0134] 或者基团NR²⁷R²⁶、NR²²R²³和NR²⁴R²⁵各自独立地代表5~7元饱和的氮杂环,该环任选具有另外一个选自O、S和NR³⁰的杂原子,该环任选被卤素、C₁₋₆烷氧基、CHO、C₂₋₆烷酰基、OH、C(O)NR²⁸R²⁹或NR²⁸C(O)R²⁹进一步取代;

[0135] 每次出现时,R²⁸、R²⁹和R³⁰独立地代表氢或C₁₋₆烷基,或者基团NR²⁸R²⁹代表5~7元饱和的氮杂环,该环任选具有另外一个选自O、S和NR³⁰的杂原子;

[0136] n代表整数0、1或2;

[0137] 条件是,对于R¹⁷而言,不包括噻吩基或呋喃基;

- [0138] 条件还是,当Q为0、S(0)_n、NR²¹、NR²¹C(0)或C(0)NR²¹时,p大于或者等于1;
- [0139] 或者其药学上可接受的盐,溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在PCT/SE2007/000349中。
- [0140] 6) 选自下列的化合物:
- [0141] 3-(吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0142] 3-(吡啶-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0143] 3-(吡啶-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0144] 3-{{[3-乙氧基-4-(2-乙氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0145] 3-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0146] 3-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0147] 3-[(2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0148] 3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0149] 3-[(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0150] 3-[(5-氯-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0151] 3-[(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0152] 3-[(2-(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0153] 3-(1H-吡唑-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0154] 3-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0155] 3-[(3-异丙基异噁唑-5-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0156] 3-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0157] 3-[(6-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0158] 3-[(4-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0159] 3-[(3-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0160] 3-[(2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0161] 3-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0162] 3-[(1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0163] 3-(2-苯基-2-吡啶-2-基乙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0164] 3-(喹啉-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0165] 3-[(6-苯氧基吡啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0166] 3-{{2-[(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0167] 3-{{2-[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基}乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0168] 3-{{2-[(甲基(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;
- [0169] 3-(2-氨基丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐;
- [0170] 3-{{2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐;
- [0171] 3-{{2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮;

- [0172] 3- {2- [(吡啶-4-基甲基)氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0173] 3- (2- {[(6-氯吡啶-3-基)甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0174] 3- [2- ({[6- (三氟甲基) 吡啶-3-基]甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0175] 3- (2- {[(4,6-二氯嘧啶-5-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0176] 3- [2- ({[2- (二甲基氨基) 嘧啶-5-基]甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0177] 3- {2- [(喹啉-2-基甲基)氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0178] 3- {2- [(喹啉-3-基甲基)氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0179] 3- (2- {[(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0180] 3- [2- ({[1- (1,1- 二氧化四氢噻吩-3-基) -3,5- 二甲基-1H-吡唑-4-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0181] 3- {2- [(1H- 苯并咪唑-2-基甲基)氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0182] 3- [2- ({[1- (苯磺酰基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0183] 3- {2- {[(1- [(4- 甲基苯基) 磺酰基] -1H-吡咯-2-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0184] 3- (2- {[(1- 甲基-1H-吡咯-2-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0185] 3- [2- ({[1- (4- 仲丁基苯基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0186] 3- [2- ({[1- (3- 甲氧基苯基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0187] 3- [2- ({[2,5- 二甲基-1- (1,3- 嘻唑-2-基) -1H-吡咯-3-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0188] 3- [2- ({[4- (3- 氯苯甲酰基) -1- 甲基-1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0189] 3- {2- [(1H- 咪唑-2-基甲基)氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0190] 3- (2- {[(1- 甲基-1H-咪唑-2-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0191] 3- (2- {[(4- 溴-1- 甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0192] 3- (2- {[(1- 甲基-1H-吲哚-3-基) 甲基]氨基} 丙基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0193] 2-硫代-3-{2-[(1H-1,2,3-三唑-5-基甲基)氨基]丙基}-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0194] 3-[2-({[1-(苄氧基)-1H-咪唑-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0195] 3-(2-{[(6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0196] 3-{2-[(1-[2-(2-甲氧基苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]甲基}氨基]丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0197] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

[0198] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]烟酰胺；

[0199] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)-乙基]吡啶-4-甲酰胺；

[0200] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2-甲酰胺；

[0201] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]喹啉-2-甲酰胺；

[0202] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]嘧啶-2-甲酰胺；及

[0203] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1H-咪唑-2-甲酰胺三氟乙酸盐；

[0204] 或者其药学上可接受的盐，溶剂化物或者其盐的溶剂化物。这些化合物记载在PCT/SE2007/000349中。

[0205] 对于医药用途而言，药学上可接受的盐可用于制备本发明的化合物。本申请所述化合物的适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐，例如，该酸加成盐可以通过混合本发明的化合物的溶液与药学上可接受的酸如盐酸、硫酸、甲磺酸和富马酸的溶液而制得。而且，如果化合物带有酸性基团，其适宜的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐，如钠或钾盐；碱土金属盐，如钙或镁盐；及与适宜有机配体形成的盐，如季铵盐。

[0206] 表达“药学上可接受的盐”既包括药学上可接受的酸加成盐又包括药学上可接受的阳离子盐。表达“药学上可接受的阳离子盐”意在被定义为但不限于诸如碱金属(如钠和钾)盐，碱土金属(如钙和镁)盐，铝盐，铵盐，及与有机胺如benzathine (N,N'-双苄基乙撑二胺)和胆碱形成的盐等。表达方式“药学上可接受的酸加成盐”意在被定义为但不限于诸如盐酸盐，氢溴酸盐和硫酸盐等。

[0207] 含游离羧酸基的药学上可接受的阳离子盐容易通过使游离酸形式与适宜的碱反应而制得。常用的碱为氢氧化钠、甲醇钠和乙醇钠。含游离胺基团的药学上可接受的酸加成盐容易通过使游离碱形式与适宜的酸反应而制得。

[0208] MPO抑制剂的光学异构体的用途也包括在本发明的范围内。具有不对称碳原子的MPO抑制剂为手性化合物，而且取决于存在的不对称原子，MPO抑制剂可以异构体的混合物尤其是外消旋体的形式存在，也可以纯净的异构体如具体的对映异构体的形式存在。

[0209] 药物制剂

[0210] 本申请所述的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐可按下列标准方式给药,如口服、胃肠外、经粘膜(例如舌下或含服给药)、局部、经皮、直肠、吸入(例如经鼻或肺深部吸入)。胃肠外给药包括但不限于静脉内、动脉内、腹膜内、皮下、肌内、鞘内给药或通过高压技术给药。

[0211] 对于含服给药而言,MPO抑制剂或其药学上可接受的盐可以呈按常规方式配制的片剂或锭剂形式。例如,口服给药的片剂和胶囊可包含常规的赋形剂如粘合剂(例如,糖浆,阿拉伯胶,明胶,山梨糖醇,黄蓍树胶,淀粉或聚乙烯吡咯烷酮的胶浆),填充剂(例如,乳糖,蔗糖,微晶纤维素,玉米淀粉,磷酸钙或山梨糖醇),润滑剂(例如,硬脂酸镁,硬脂酸,滑石,聚乙二醇或硅石),崩解剂(例如,马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠),或者润湿剂(例如,硫酸月桂酯钠)。片剂可以根据本领域公知的方法包衣。这类制剂也可以配制成直肠给药的栓剂,例如,含常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的栓剂。

[0212] 包含MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的吸入组合物通常可以溶液、悬浮液或乳液的形式提供,其可以干粉形式给药,也可以利用诸如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷的常规喷射剂的气溶胶形式给药。典型的局部和经皮剂型包含常规的水性或非水性载体,例如滴眼剂、乳膏、软膏、洗剂及糊剂,或者呈含药膏、贴剂或膜的形式。

[0213] 另外,本申请所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐可配制成通过注射或者连续输注非肠胃外给药的剂型。注射剂型可以呈油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含制剂(formulation agent)如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。作为选择,活性成分可以呈使用前以适宜载体(如无菌无热原的水)配制的粉末形式。

[0214] 根据本发明的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐也可以配制成长效制剂(depot preparation)。这种长效剂型可通过植入(例如皮下或肌内)或者通过肌内注射给药。因此,本发明的化合物可用适宜的聚合物或疏水材料(例如于可接受的油中的乳液)、离子交换树脂配制,或者以略溶衍生物(例如略溶盐)的形式进行配制。

[0215] 对于口服给药而言,包含根据本发明的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物可以呈溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉末等形式。可以采用这样的片剂,其含各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙,以及各种崩解剂如淀粉(优选马铃薯淀粉或木薯淀粉)和某些复合硅酸盐,以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外,可以使用润滑剂如硬脂酸镁、硫酸月桂酯钠和滑石形成片剂。相似类型的固体组分也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂;关于这一方面优选的材料还包括乳糖(lactose or milk sugar)以及高分子量聚乙二醇。

[0216] 作为选择,本申请所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐可以引入到口服的液体制剂如水或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂中。而且,含这些化合物的剂型可以呈使用前用水或其它适宜载体配制的干产物(dry product)的形式。这种液体制剂可包含常规的添加剂,例如悬浮剂如山梨糖醇糖浆,合成和天然胶如黄蓍树胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、糊精、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶、葡萄糖/蔗糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶;乳化剂,如卵磷脂、去水山梨糖醇单油酸酯,或者阿拉伯胶;非水载体(其可包括食用油),如杏仁油,分馏椰子油,油性酯,丙二醇,及乙醇;以及防腐剂,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。可以引入本申请所述

组分以口服或注射给药的液体剂型包括水溶液,适当调味的糖浆,水或油悬浮液,及用食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂以及酏剂和类似药学载体。

[0217] 当期望水悬浮液和/或酏剂口服给药时,本申请所述化合物可与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂,以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及各种类似组合的稀释剂混合。适于水悬浮液的分散剂或悬浮剂包括合成和天然胶如黄蓍树胶,阿拉伯胶,海藻酸盐,糊精,羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0218] 本申请所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐也可以控制释放剂型(限定)如缓释剂型或者快释剂型给药。本申请所述组合物的这种受控释放剂型可利用本领域的技术人员公知的方法制备。给药方法由主治医师或者本领域的其他技术人员在评价了患者状况和需求之后确定。

[0219] 因而,根据本发明的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量可依据下列因素而变化,例如患者的状况,疾病症状的严重性和选定的具体化合物的功效,给药方式,患者的年龄和体重,等等。剂量的确定是本领域普通技术人员所熟知的。准确的剂型、给药途径和剂量可由个体医师根据患者的状况进行选择。剂量和时间间隔可个别地进行调整,以提供足以保持疗效的活性物质血浆浓度。

[0220] 通常,MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量一般要求在包括端值在内的1~1000mg范围内给药化合物。根据本发明的一个实施方案,所述范围为包括端值在内的2~800mg或者包括端值在内的2~400mg。在本发明的可供选择的实施方案中,MPO抑制剂的量选自约5,10,50,100,150,200,250,300,350,400,500,550,600,700和800mg。

[0221] 具体而言,本发明涉及以下方面:

[0222] 1. MPO抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗多系统萎缩的药物中的用途。

[0223] 2. MPO抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗亨廷顿舞蹈病的药物中的用途。

[0224] 3. MPO抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于神经保护的药物中的用途。

[0225] 4. 根据项1~3中任一项的用途,其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自:

[0226] 1-丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0227] 1-异丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0228] 1-(吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0229] 1-(2-氟-苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0230] 1-[2-(2-甲氧基乙氧基)-3-丙氧基苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0231] 1-(6-乙氧基-吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0232] 1-(哌啶-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0233] 1-丁基-4-硫代-1,3,4,5-四氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-酮;

[0234] 1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0235] 1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0236] 1-(2-乙氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

- [0237] 1-(哌啶-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0238] 1-[(1-甲基哌啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0239] 1-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0240] 1-(2-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0241] 1-(3-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0242] 1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0243] 1-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0244] 1-{{[3-(2-乙氧基乙氧基)吡啶-2-基]甲基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0245] 1-[(6-氧化-1,6-二氢吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0246] 1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0247] 1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0248] 1-[(5-氯-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0249] 1-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0250] 1-(1H-吲哚-6-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0251] 1-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0252] 1-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0253] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0254] 1-(1H-咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0255] 1-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0256] 1-[(4,5-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0257] 7-溴-1-异丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；及
- [0258] 1-(3-氯苯基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。
- [0259] 5. 根据项1～3中任一项的用途，其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自：
- [0260] 1,3-二异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0261] 1,3-二丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0262] 3-异丁基-1,8-二甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0263] 3-(2-甲基丁基)-6-硫代黄嘌呤；
- [0264] 3-异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0265] 3-异丁基-2-硫代黄嘌呤；
- [0266] 3-异丁基-2,6-二硫代黄嘌呤；
- [0267] 3-异丁基-8-甲基-2-硫代黄嘌呤；

- [0268] 3-异丁基-7-甲基-2-硫代黄嘌呤；
 [0269] 3-环己基甲基-2-硫代黄嘌呤；
 [0270] 3- (3-甲氧基丙基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0271] 3-环丙基甲基-2-硫代黄嘌呤；
 [0272] 3-异丁基-1-甲基-2-硫代黄嘌呤；
 [0273] 3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0274] 3- (2-甲氧基-乙基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0275] 3- (3- (吗啉-1-基) -丙基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0276] 3- (呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0277] 3- (4-甲氧基苄基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0278] 3- (4-氟苄基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0279] 3-苯乙基-2-硫代黄嘌呤；
 [0280] (+) -3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
 [0281] (-) -3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；及
 [0282] 3-正丁基-2-硫代黄嘌呤。
 [0283] 6. 根据项1～3中任一项的用途,其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自：
 [0284] 3- (吡啶-2-基甲基) -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0285] 3- (吡啶-3-基甲基) -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0286] 3- (吡啶-4-基甲基) -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0287] 3- {[3-乙氧基-4- (2-乙氧基乙氧基) 吡啶-2-基] 甲基} -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0288] 3- [(5-氟-1H-吲哚-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0289] 3- [(5-氟-1H-吲哚-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0290] 3- [(2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0291] 3- (1H-苯并咪唑-2-基甲基) -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0292] 3- [1- (1H-苯并咪唑-2-基) 乙基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0293] 3- [(5-氯-1H-吲哚-3-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0294] 3- [(4-氟-1H-吲哚-3-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0295] 3- [2- (1H-苯并咪唑-2-基) 乙基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0296] 3- (1H-吡唑-3-基甲基) -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0297] 3- [(5-甲基吡嗪-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0298] 3- [(3-异丙基异噁唑-5-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0299] 3- [(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0300] 3- [(6-丁氧基吡啶-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0301] 3- [(4-丁氧基吡啶-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0302] 3- [(3-丁氧基吡啶-2-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0303] 3- [2- (吡啶-2-基甲氧基) 丙基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
 [0304] 3- [(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 甲基] -2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

- [0305] 3-[(1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0306] 3-(2-苯基-2-吡啶-2-基乙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0307] 3-(喹啉-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0308] 3-[(6-苯氧基吡啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0309] 3-{2-[(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0310] 3-(2-{[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基}乙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0311] 3-{2-[甲基(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0312] 3-(2-氨基丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0313] 3-{2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0314] 3-{2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0315] 3-{2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0316] 3-(2-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0317] 3-[2-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0318] 3-(2-{[(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0319] 3-[2-({[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0320] 3-{2-[(喹啉-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0321] 3-{2-[(喹啉-3-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0322] 3-(2-{[(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0323] 3-[2-({[1-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0324] 3-{2-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0325] 3-[2-({[1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0326] 3-{2-[(1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯-2-基)甲基]氨基}丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0327] 3-(2-{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0328] 3-[2-({[1-(4-仲丁基苯基)-1H-吡咯-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0329] 3-[2-({[1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-

四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0330] 3-[2-({[2,5-二甲基-1-(1,3-噻唑-2-基)-1H-吡咯-3-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0331] 3-[2-({[4-(3-氯苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0332] 3-{2-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0333] 3-(2-{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0334] 3-(2-{[(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0335] 3-(2-{[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0336] 2-硫代-3-{2-[(1H-1,2,3-三唑-5-基甲基)氨基]丙基}-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0337] 3-[2-({[1-(苯氧基)-1H-咪唑-2-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0338] 3-(2-{[(6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0339] 3-{2-[(1-[2-(2-甲氧基苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基)甲基]氨基}丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0340] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

[0341] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]烟酰胺；

[0342] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)-乙基]吡啶-4-甲酰胺；

[0343] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2-甲酰胺；

[0344] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]喹啉-2-甲酰胺；

[0345] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]嘧啶-2-甲酰胺；及

[0346] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1H-咪唑-2-甲酰胺三氟乙酸盐。

[0347] 7. 根据项1~6中任一项的用途，其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的日剂量为1~1000mg。

[0348] 8. 一种治疗多系统萎缩的方法，包括向需要这种治疗的受试者给药以药物上和药理上有效量的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0349] 9. 一种治疗亨廷顿舞蹈病的方法，包括向需要这种治疗的受试者给药以药物上和药理上有效量的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0350] 10. 一种用于神经保护的方法, 包括向需要这种治疗的受试者给药以药物上和药理上有效量的MPO抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0351] 11. 根据项8~10中任一项的方法, 其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自:

- [0352] 1-丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0353] 1-异丁基-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0354] 1-(吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0355] 1-(2-氟-苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0356] 1-[2-(2-甲氧基乙氧基)-3-丙氧基苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0357] 1-(6-乙氧基-吡啶-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0358] 1-(哌啶-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0359] 1-丁基-4-硫代-1,3,4,5-四氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-酮;
- [0360] 1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0361] 1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0362] 1-(2-乙氧基-2-甲基丙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0363] 1-(哌啶-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0364] 1-[(1-甲基哌啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0365] 1-[2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0366] 1-(2-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0367] 1-(3-甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0368] 1-(2,4-二甲氧基苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0369] 1-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0370] 1-[(3-(2-乙氧基乙氧基)吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0371] 1-[(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0372] 1-(1H-吲哚-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0373] 1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0374] 1-[(5-氯-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0375] 1-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0376] 1-(1H-吲哚-6-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0377] 1-(1H-吲哚-5-基甲基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;
- [0378] 1-[(5-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

- [0379] 1- (1H-咪唑-5-基甲基) -2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0380] 1- (1H-咪唑-2-基甲基) -2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0381] 1- [(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基) 甲基]-2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0382] 1- [(4,5-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基) 甲基]-2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；
- [0383] 7-溴-1-异丁基-2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮；及
- [0384] 1- (3-氯苯基) -2- 硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。
- [0385] 12. 根据项8~10中任一项的方法，其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自：
- [0386] 1,3-二异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0387] 1,3-二丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0388] 3-异丁基-1,8-二甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0389] 3- (2-甲基丁基) -6-硫代黄嘌呤；
- [0390] 3-异丁基-8-甲基-6-硫代黄嘌呤；
- [0391] 3-异丁基-2-硫代黄嘌呤；
- [0392] 3-异丁基-2,6-二硫代黄嘌呤；
- [0393] 3-异丁基-8-甲基-2-硫代黄嘌呤；
- [0394] 3-异丁基-7-甲基-2-硫代黄嘌呤；
- [0395] 3-环己基甲基-2-硫代黄嘌呤；
- [0396] 3- (3-甲氧基丙基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0397] 3-环丙基甲基-2-硫代黄嘌呤；
- [0398] 3-异丁基-1-甲基-2-硫代黄嘌呤；
- [0399] 3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0400] 3- (2-甲氧基-乙基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0401] 3- (3- (吗啉-1-基) -丙基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0402] 3- (呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0403] 3- (4-甲氧基苄基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0404] 3- (4-氟苄基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0405] 3-苯乙基-2-硫代黄嘌呤；
- [0406] (+)-3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；
- [0407] (-)-3- (四氢呋喃-2-基-甲基) -2-硫代黄嘌呤；及
- [0408] 3-正丁基-2-硫代黄嘌呤。
- [0409] 13. 根据项8~10中任一项的方法，其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐选自：
- [0410] 3- (吡啶-2-基甲基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0411] 3- (吡啶-3-基甲基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0412] 3- (吡啶-4-基甲基) -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0413] 3- {[3-乙氧基-4- (2-乙氧基乙氧基) 吡啶-2-基] 甲基}-2- 硫代-1,2,3,7-四氢-

6H-嘌呤-6-酮；

- [0414] 3-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0415] 3-[(5-氟-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0416] 3-[(2-丁基-4-氯-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0417] 3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0418] 3-[1-(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0419] 3-[(5-氯-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0420] 3-[(4-氟-1H-吲哚-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0421] 3-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0422] 3-(1H-吡唑-3-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0423] 3-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0424] 3-[(3-异丙基异噁唑-5-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0425] 3-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0426] 3-[(6-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0427] 3-[(4-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0428] 3-[(3-丁氧基吡啶-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0429] 3-[2-(吡啶-2-基甲氧基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0430] 3-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0431] 3-[(1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0432] 3-(2-苯基-2-吡啶-2-基乙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0433] 3-(喹啉-4-基甲基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0434] 3-[(6-苯氧基吡啶-3-基)甲基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0435] 3-{2-[(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0436] 3-(2-{[(1-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基]氨基}乙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0437] 3-{2-[(甲基(喹啉-4-基甲基)氨基]乙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0438] 3-(2-氨基丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0439] 3-{2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0440] 3-{2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0441] 3-{2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙基}-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0442] 3-(2-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0443] 3-[2-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；
- [0444] 3-(2-{[(4,6-二氯嘧啶-5-基)甲基]氨基}丙基)-2-硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；
- [0445] 3-[2-({[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]甲基}氨基)丙基]-2-硫代-1,2,3,7-四氢-

6H-嘌呤-6-酮；

[0446] 3- {2- [(喹啉-2-基甲基) 氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；

[0447] 3- {2- [(喹啉-3-基甲基) 氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0448] 3- {2- { [(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0449] 3- [2- ({ [1- (1,1-二氧化四氢噻吩-3-基) -3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0450] 3- {2- [(1H-苯并咪唑-2-基甲基) 氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0451] 3- [2- ({ [1- (苯磺酰基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；

[0452] 3- {2- [{1- [(4-甲基苯基) 磺酰基] -1H-吡咯-2-基} 甲基} 氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮三氟乙酸盐；

[0453] 3- {2- { [(1-甲基-1H-吡咯-2-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0454] 3- [2- ({ [1- (4-仲丁基苯基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0455] 3- [2- ({ [1- (3-甲氧基苯基) -1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0456] 3- [2- ({ [2,5-二甲基-1- (1,3-噻唑-2-基) -1H-吡咯-3-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0457] 3- [2- ({ [4- (3-氯苯甲酰基) -1-甲基-1H-吡咯-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0458] 3- {2- [(1H-咪唑-2-基甲基) 氨基]丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0459] 3- {2- { [(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0460] 3- {2- { [(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0461] 3- {2- { [(1-甲基-1H-吲哚-3-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0462] 2- 硫代-3- {2- [(1H-1,2,3-三唑-5-基甲基) 氨基]丙基} -1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0463] 3- [2- ({ [1- (苯氧基) -1H-咪唑-2-基] 甲基} 氨基) 丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0464] 3- {2- { [(6-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]氨基} 丙基} -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0465] 3- {2- [({1- [2- (2-甲氧基苯氧基) 乙基] -1H-吡咯-2-基} 甲基) 氨基]丙基] -2- 硫代-1,2,3,7-四氢-6H-嘌呤-6-酮；

[0466] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]吡啶-2-甲酰胺；

[0467] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]烟酰胺；

[0468] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)-乙基]吡啶-4-甲酰胺；

[0469] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1,8-二氮杂萘-2-甲酰胺；

[0470] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]喹啉-2-甲酰胺；

[0471] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]嘧啶-2-甲酰胺；及

[0472] N-[1-甲基-2-(6-氧代-2-硫代-1,2,6,7-四氢-3H-嘌呤-3-基)乙基]-1H-咪唑-2-甲酰胺三氟乙酸盐。

[0473] 14.根据项8~13中任一项的方法,其中所述MPO抑制剂或其药学上可接受的盐的日剂量为1~1000mg。

[0474] 方法的描述

[0475] 带有3NP的转基因(tg)或野生型小鼠的治疗同样构成大多数已经建立的HD模型(Brouillet E. et al. Prog. Neurobiol. 1999; 59: 427-68)。它依赖于这种线粒体-复合物II毒素的亚急性全身注射。在小鼠中,该毒素产生HD样的纹状体损伤(striatal lesion)并重复存在于HD中的代谢衰竭。在其广泛的应用中,已经证实运动障碍的时间-过程和强度之间的相关性(Fernagut P. et al. Neuroscience. 2002; 114: 1005-17),其中采用半定量的标度(等级评定为运动徐缓(bradykinesia)、躯干张力障碍(truncal dystonia)、后肢张力障碍和抱握(clasping)以及受损的体位控制)和纹状体损伤的严重性(神经元损失和星形细胞反应)。还利用定量化试验(已知该定量化试验对纹黑突功能障碍:一般活性敏感)、极点试验(pole test)和光线通过试验(beam-traversing test)证实了感觉运动整合的损伤。因此,若干重要的行为学和组织病理学上对HD关联性的终末点与MSA模型中所使用的相同。因而,纹状体病理学(包括神经元损失和下述MSA模型中的部分运动行为)同样反映HD病理学。

[0476] 已经开发一种新的MSA小鼠模型,方法是在具有少突胶质细胞 α -突触核蛋白表达(如本申请中所述)的转基因小鼠中诱导氧化应激。该模型再现疾病的重要神经病理特征,所述特征包括纹状体黑质变性(SND),橄榄体脑桥小脑萎缩(OPCA),星形神经胶质增生,及与少突胶质细胞不溶性 α -突触核蛋白包含物相结合的微神经胶质增生(microgliosis)。在转基因小鼠中,在神经胶质细胞质内含物存在下3NP导致的线粒体抑制作用,引起这些动物中对MSA而言是典型的选择性神经细胞死亡模式(Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166: 869-76)。

[0477] 因而,在本发明中,已经使用MPO抑制剂抑制MSA小鼠模型中的MPO活性,该MSA小鼠模型由转基因小鼠中过表达的少突胶质细胞 α -SYN构建,且该小鼠暴露于3-硝基丙酸(3NP)导致的线粒体抑制作用。利用已建立的免疫组织学和行为学方法监测效果,以评价MPO在MSA发病机理中的参与情况及其MSA模型中可能的神经保护作用。

[0478] 在2~4月龄的时间窗 (time window) 期间,转基因黑质致密部 (SNc, Transgenic substantia nigra pars compacta) 经受与少突胶质细胞 α -突触核蛋白病相关的早期神经元损失。该早期神经元损失与SNc中小神经胶质细胞的活化相关。发现抑制在2~4月龄期间的微神经胶质增生对黑质神经元具有神经保护作用。该发现表明,组合的转基因和神经毒性MSA小鼠模型对于早期的“最小变化”或者晚期发展的“充分形成 (ful-blown)”MSA范例而言,均不失为MSA新治疗候选物的临床前试验。

[0479] 小神经胶质细胞的活化是MSA脑中的显著发现。在蛋白脂质蛋白质 (PLP) 启动子控制下过表达人野生型 α -突触核蛋白的转基因小鼠中表明,该小鼠具有强烈的小神经胶质细胞活化,尤其是在白质中,这与野生型C57B1/6小鼠中的情形不同 (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76)。而且,小神经胶质细胞的活化在3NP暴露之后十分强烈并伴有MSA样神经元变性。小神经胶质细胞的活化与神经细胞损失的相互关系表明,小神经胶质细胞因子会通过释放活性氧簇 (reactive oxygen species)、氮氧化物 (NO)、细胞因子或趋化因子至少部分地介导神经变性。

[0480] 动物

[0481] 使用总计30只 (PLP) - α -突触核蛋白转基因小鼠。动物以12/12小时暗/亮循环,圈养在因斯布鲁克医科大学 (Innsbruck Medical University) 的动物实验室中,自由地进食进水。所有实验均根据奥地利法律并在奥地利教科文联合部 (Federal Ministry for Education, Science, and Culture of Austria) 的动物实验许可之后进行。

[0482] 分组

[0483] 对照组 (n=10) MSA小鼠 (tg+3NP),用媒介物 (环糊精,由AstraZeneca制备) 处理,口服 (p.o.) (口服给药)。

[0484] 低剂量组 (n=10) MSA小鼠 (tg+3NP),用1- (2-异丙氧基乙基) -2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶-4-酮 (化合物I;由AstraZeneca制备) 处理,2×60 μ mol/kg,口服。

[0485] 高剂量组 (n=10) MSA小鼠 (tg+3NP),用化合物I (由AstraZeneca制备) 处理,2×180 μ mol/kg,口服。

[0486] 在第一次3NP中毒一周之前开始给用1- (2-异丙氧基乙基) -2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并 [3,2-d] 嘧啶-4-酮 (化合物I处理),并在第一次3NP中毒三周之后停止 (见下面的3NP中毒方案)。在实验开始之后的3~4周期间,使动物进行行为试验。在第28天,在深度硫喷妥钠麻醉下对动物进行灌注,并收集脑以进行神经元损失和神经胶质增生的组织病理学分析。

[0487] 3NP中毒

[0488] 依据前面使用的方案 (即每隔12小时进行4×10mg/kg,4×20mg/kg,4×40mg/kg,4×50mg/kg腹膜内注射,为期8天),用3NP通过缓慢增加毒素剂量而使小鼠慢性中毒,从而构建MSA模型 (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166:869-76)。

[0489] 化合物I处理

[0490] 药物和媒介物 (0.1mol/L葡萄糖,含20%w/v的羟基丙基- β -环糊精, pH10.8) 在4°C 贮存。在指定期限,小鼠通过口服强饲法 (oral gavage) 每日两次接受所需剂量的药物/媒介物 (10mL/kg)。

[0491] 行为

[0492] 根据确认有效的方法,对治疗状况无分别地进行行为试验:临床分级评价,极点试验和跨步长度自发活动能力试验(stride length spontaneous locomotor activity test) (Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166: 869-76)。

[0493] 运动临床分级评价

[0494] 前述等级评定量表用于评价后肢抱握(clasping),一般活动能力,后肢张力障碍,躯干张力障碍和体位攻击反应(postural challenge response) (0,正常;1,轻度妨碍;2,显著残疾) (Fernagut P. et al. Neuroscience. 2002; 114: 1005-17)。

[0495] 开放域活动

[0496] 为了测试小鼠的活动能力,采用伸缩域活动系统(Flex Field Activity System, San Diego Instruments, CA, USA),该系统允许通过544路光束通道对水平和垂直活动能力进行监测和实时计数。将小鼠置于开放域(40.5×40.5×36.5cm)的中央并试验15分钟,每天总在同一时间(17.00h)进行。试验期间,试验在与外部噪音和光线完全隔绝的暗室中进行。

[0497] 跨步长度

[0498] 根据Fernagut等人的方法(Fernagut P. et al. Neuroscience. 2002; 114: 1005-17)且略作调整,在小鼠表现前熟习试验3天之后,测量小鼠的前肢和后肢的跨步长度。每个动物的四肢用无毒的食用色素润湿,并使每个小鼠在纸条(42cm长,4.5cm宽)上沿明亮的走廊跑向黑暗的目标箱。三轮之后,测量每一侧后肢的跨步长度,不包括每一轮的开始(7cm)和结束(7cm)。确定每一肢的平均跨步长度。

[0499] 组织制备

[0500] 用含4%多聚甲醛(PFA) pH=7.4的超剂量硫喷妥钠对动物进行灌注。迅速除去脑并在4℃和4%PFA中贮存24小时。当于20%蔗糖/0.1M PBS pH7.4溶液中低温防护(cryoprotection)之后,将大脑冷冻并贮存于-80℃。在低温恒温器(Leica)上切割连续切片(总共7个系列)并收集,用于组织染色(1个系列在载玻片上)和免疫组织化学(6个自由漂浮系列)。

[0501] 尼斯尔染色法(Nissl staining):将遍及整个脑的冠状切片固定在载玻片上并实施标准的甲酚紫染色处理。

[0502] 根据标准实验设计(Stefanova N. et al. Am. J. Pathol. 2005; 166: 869-76),对自由漂浮的切片(40μm)进行免疫细胞化学,以分析MSA小鼠模型中的神经元和神经胶质病理学。使用下列初级抗体:抗-TH酪氨酸羟化酶(Sigma);抗-DARPP-32(多巴胺和环状腺苷3',5'-单磷酸-经调节的磷蛋白32);抗-GFAP(胶质细胞原纤维酸性蛋白, Roche Diagnostics GmbH);抗-CD11b(Serotec)。适当情况下,二级抗体为生物素化的抗小鼠或抗大鼠IgG。在磷酸盐缓冲的盐水(PBS)中洗涤之后,即刻将切片在0.3% H₂O₂中培养,再次洗涤并在含0.3% Triton-X100(PBS-T)的10%正常山羊血清/PBS中阻断1小时,接着在4℃于初级抗体中过夜培养。在PBS-T中洗涤之后,将切片在二级抗体中培养1小时,再次洗涤并于卵白素-生物素复合物(avidin-biotin complex)(Elite Kit, Vector)再培养1小时。最后通过3,3'-二氨基联苯使反应可视化。

[0503] 利用计算机辅助图像分析系统(Nikon E-800显微镜,CCD摄像机, Optronics MicroFire, Goleta, USA; Stereo Investigator Software, MicroBrightField Europe

e.K., Magdeburg, Germany) 应用立体学。利用光学分离器 (Optical fractionator) 计数纹状体、黑质致密部、脑桥核和下橄榄体中的神经元。按先前的报导 (German DC. et al. *Neuroscience*. 2001; 105: 999-1005), 计数所划分的仅包含浦肯野氏细胞层的区域中的浦肯野氏细胞 (Purkinje cell)。所有数据表示为平均值±SEM。通过测定目标区 (在系列切片中划出其范围) 的光密度测量黑质和纹状体中的神经胶质活化。对于所进行的全部统计试验而言, 认为5% ($p < 0.05$) 的概率水平是显著的。

[0504] 结果

[0505] 用化合物I处理对MSA小鼠运动行为的作用

[0506] 与媒介物处理的小鼠相比, 化合物I处理的MSA小鼠的日均运动评分 (mean daily motor score) 显著地提高 (图1)。在用高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 处理之后, 伸缩域表现也得到显著的提高。饲养和开放域活动均受到影响 (图2)。

[0507] 类似地, 在用高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 处理之后, 跨步长度试验表现得到显著提高, 左右后肢等同地受到影响 (图3)。

[0508] 化合物I处理对MSA小鼠神经病理学的作用

[0509] 高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 对于MSA小鼠纹状体黑质变性具有神经保护作用 (图4)。对黑质中的TH免疫阳性细胞, 纹状体中的多巴胺能纤维末梢以及纹状体DARPP-32免疫神经元的作用明显。

[0510] 高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 对于MSA小鼠橄榄体脑桥小脑萎缩具有神经保护作用。对下橄榄复合体、脑桥核和小脑中的浦肯野氏细胞具有保护作用 (图5)。

[0511] 在MSA小鼠中, 高剂量化合物I (180 μ mol/kg) 与小神经胶质细胞活化的抑制 (神经炎症的另一标志) 相关联。这可见于黑质和纹状体中 (图6)。这表明, 在药理学上已经确证了前面提出的小神经胶质活化与神经变性之间的联系 (Stefanova N. et al. *Am. J. Pathol.* 2005; 166: 869-76)。

[0512] 对于发现的概述

[0513] 用化合物I处理证实了显著的神经保护作用。神经元始终如一地保持在黑质致密部、纹状体、小脑皮质、脑桥核和下橄榄复合体的水平。这种神经保护作用与通过不同行为试验测得的机能改进相伴随。化合物I的作用同样与小神经胶质细胞活化的抑制相关。数据支持MPO抑制剂在伴随神经炎症的病症 (包括MSA、PD和HD) 中具有潜在的神经保护作用。

[0514] 另外, 在该模型中通过用MPO抑制剂处理降低神经细胞损失和/或降低神经末梢损失而导致的广泛神经保护 (不限于神经元的亚型), 将会支持这样的发现: MPO抑制剂在人类神经变性病症中具有潜在的神经保护作用。在本申请所述模型中, MPO抑制剂对所有受影响的神经元表型 (毫无例外) 的神经保护作用, 应当为MPO抑制剂的神经保护作用 (不必仅限于MSA、PD和亨廷顿舞蹈病) 提供清楚的论据。

日均运动评分

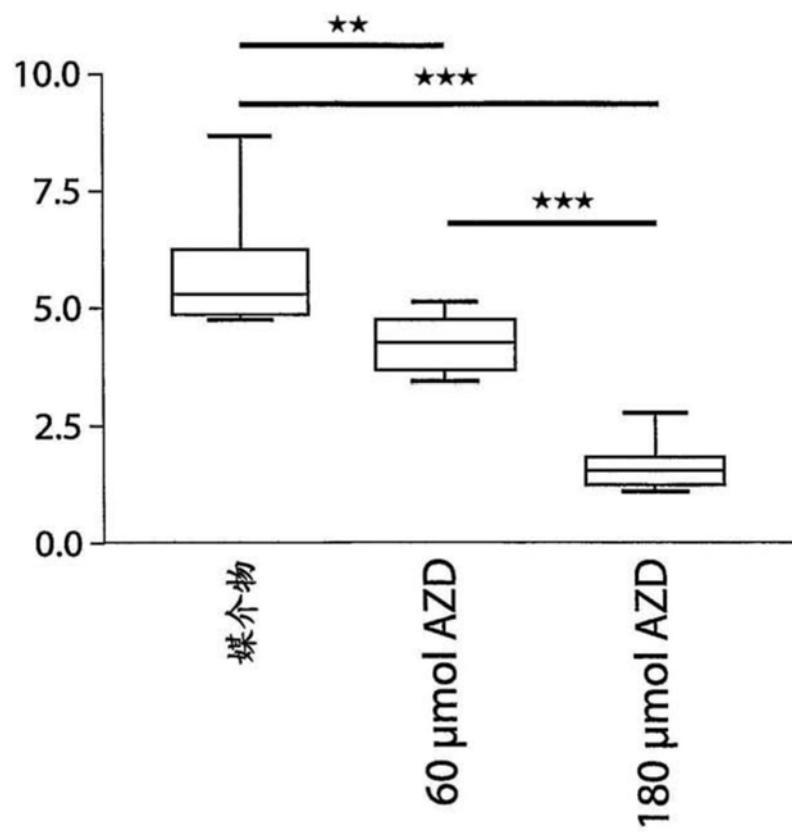


图1

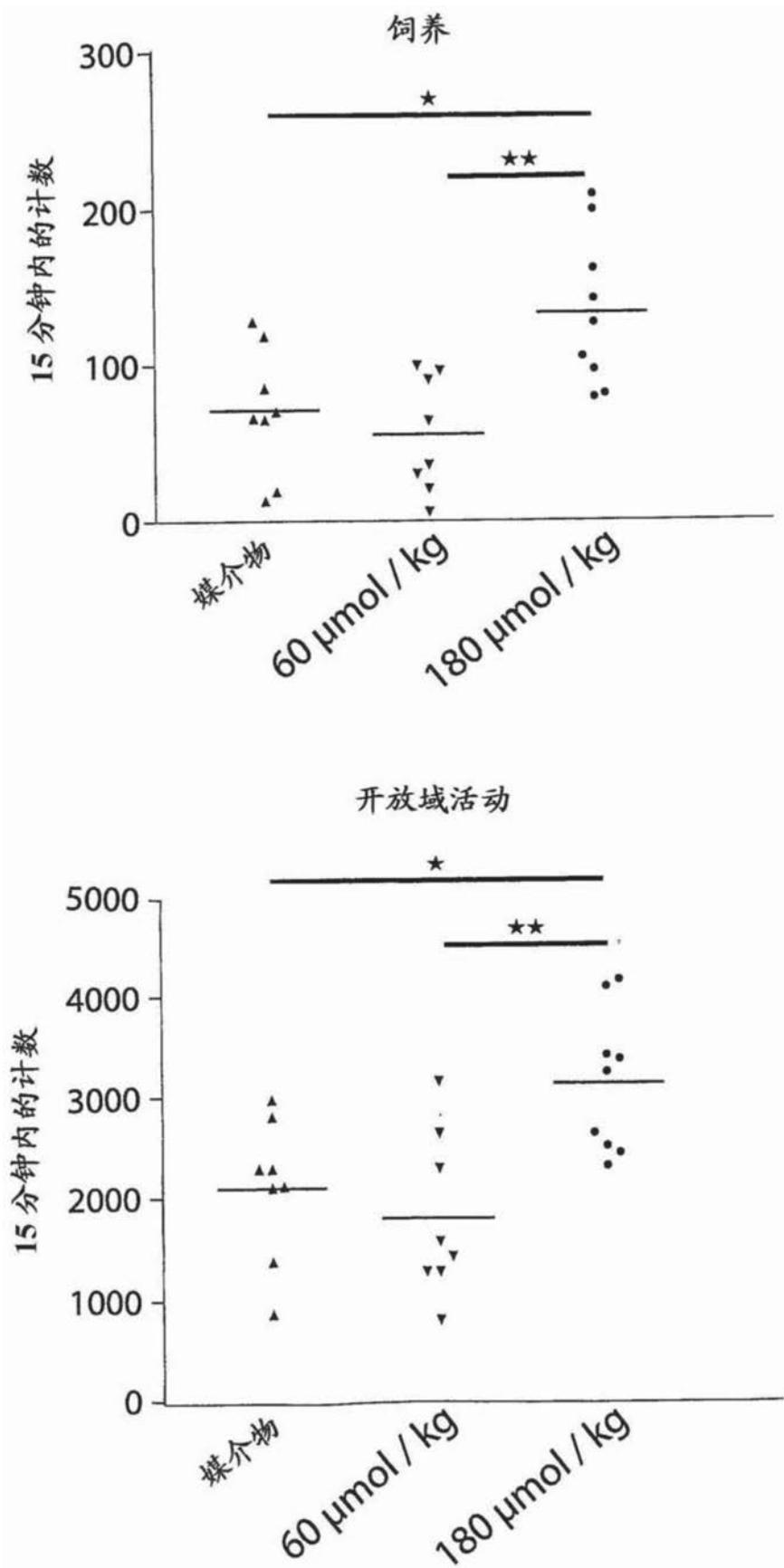


图2

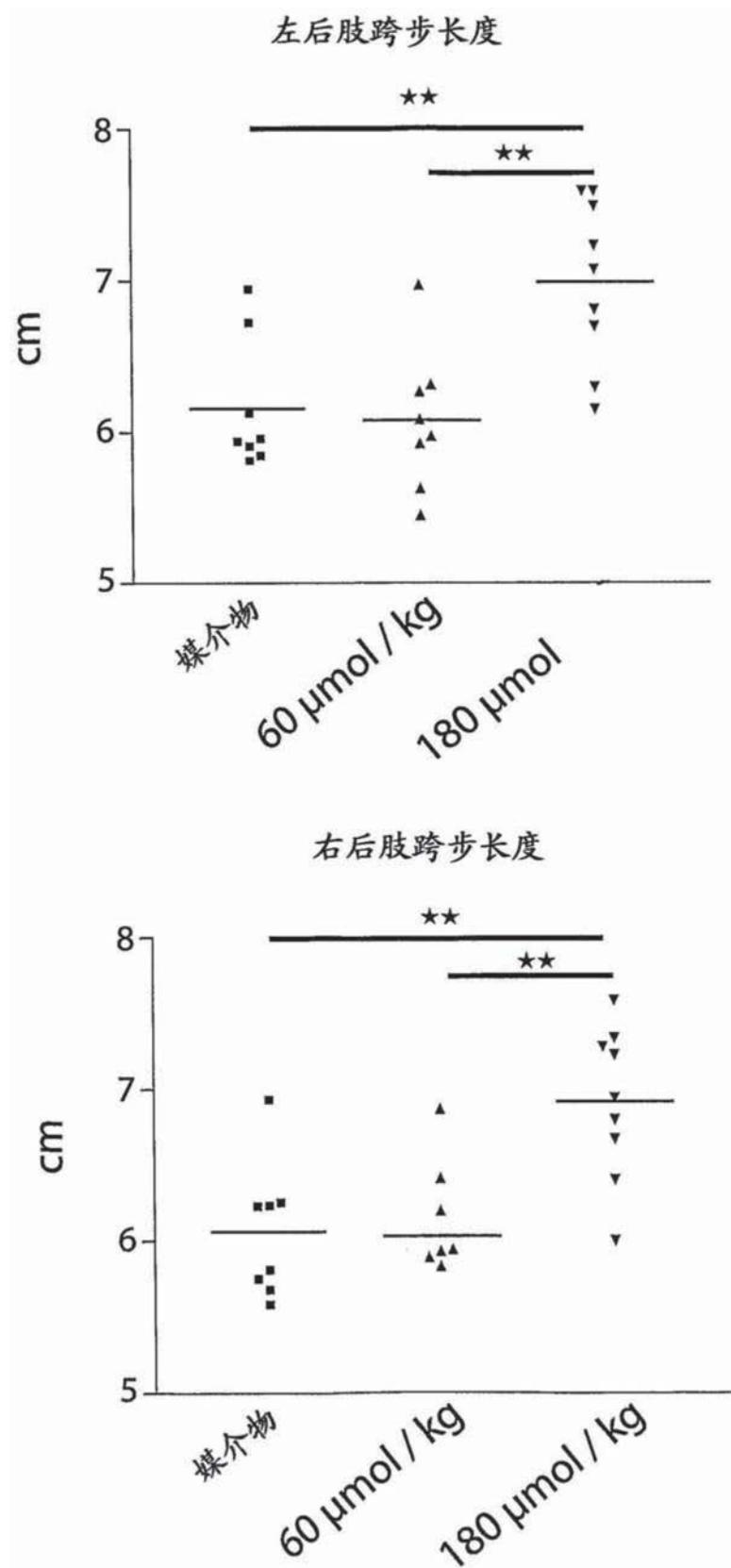


图3

SNC

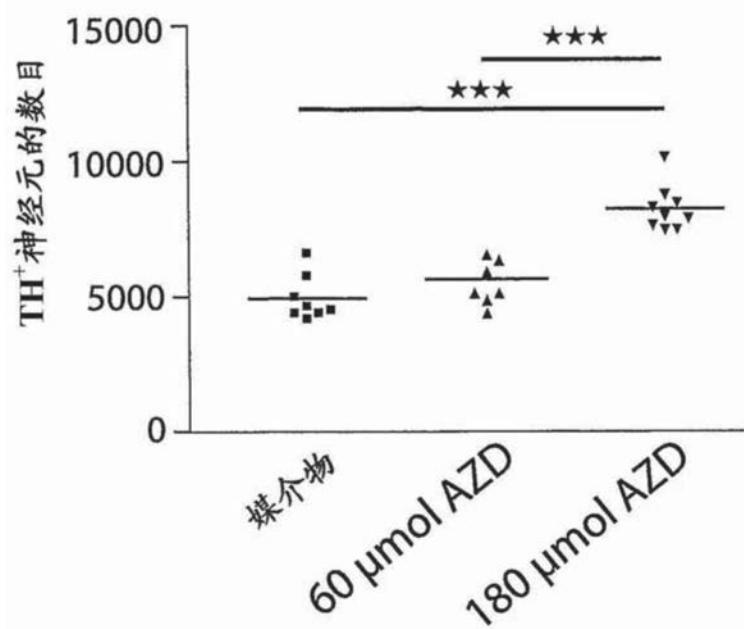


图4A

纹状体中的多巴胺能纤维神经末梢

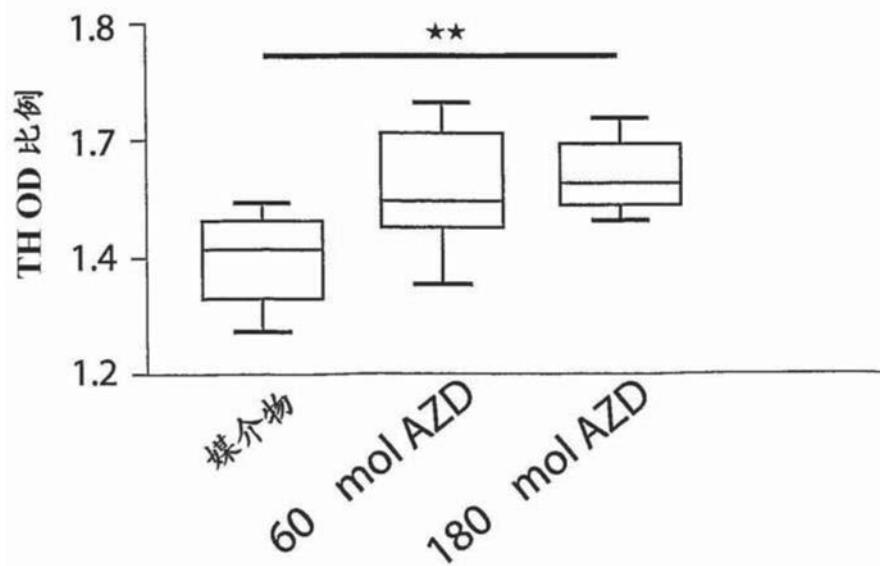


图4B

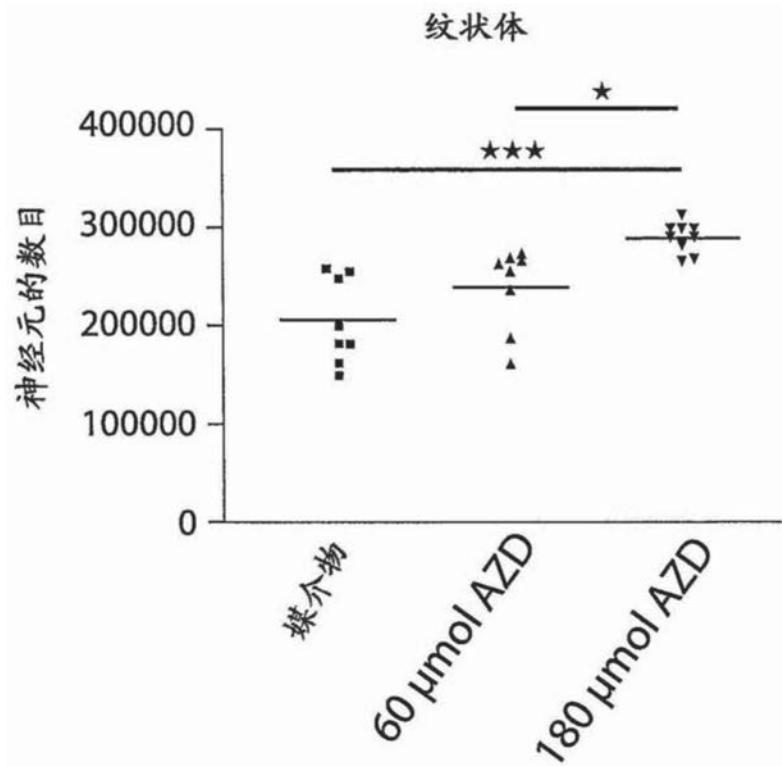


图4C

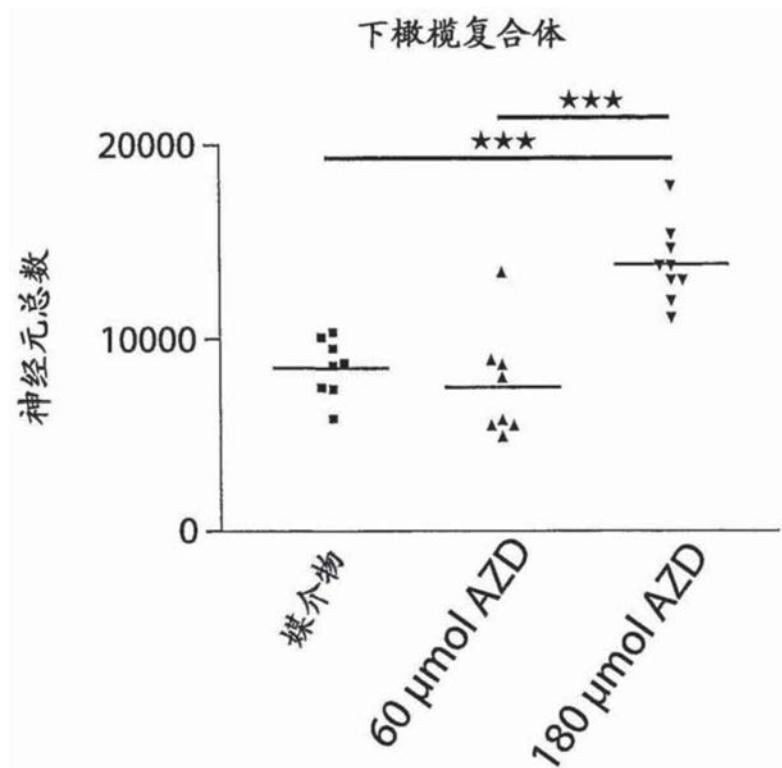


图5A

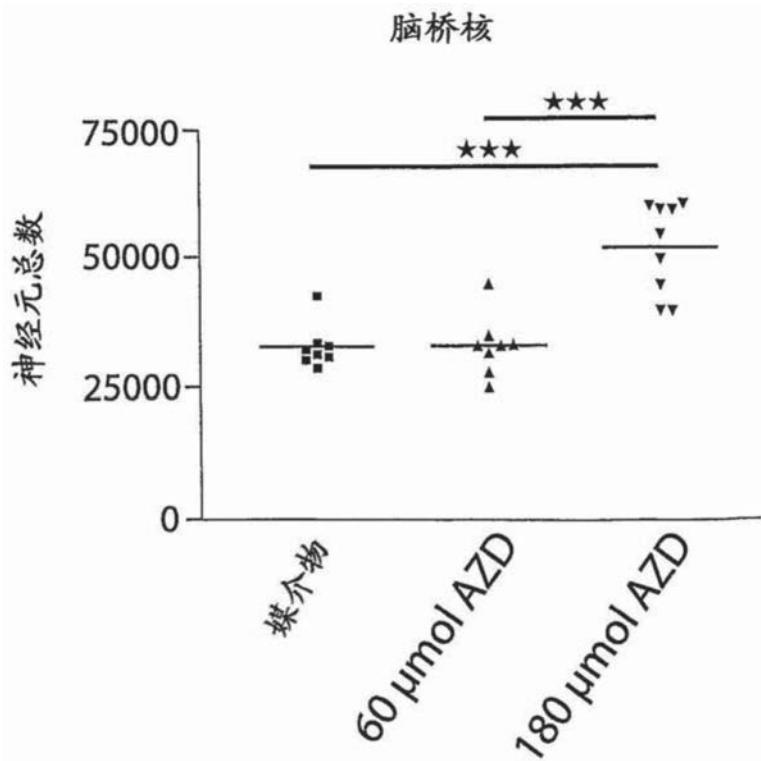


图5B

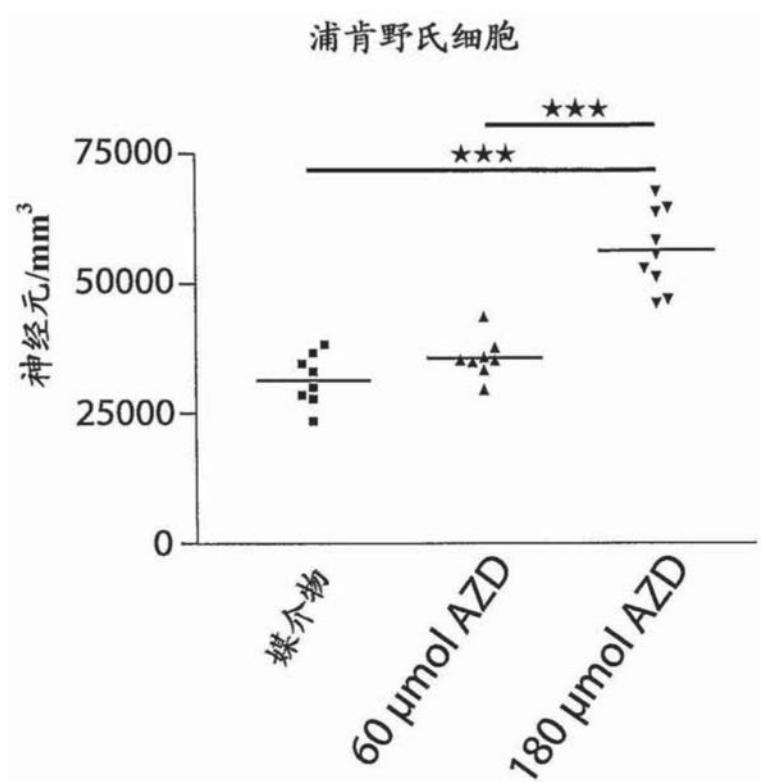


图5C

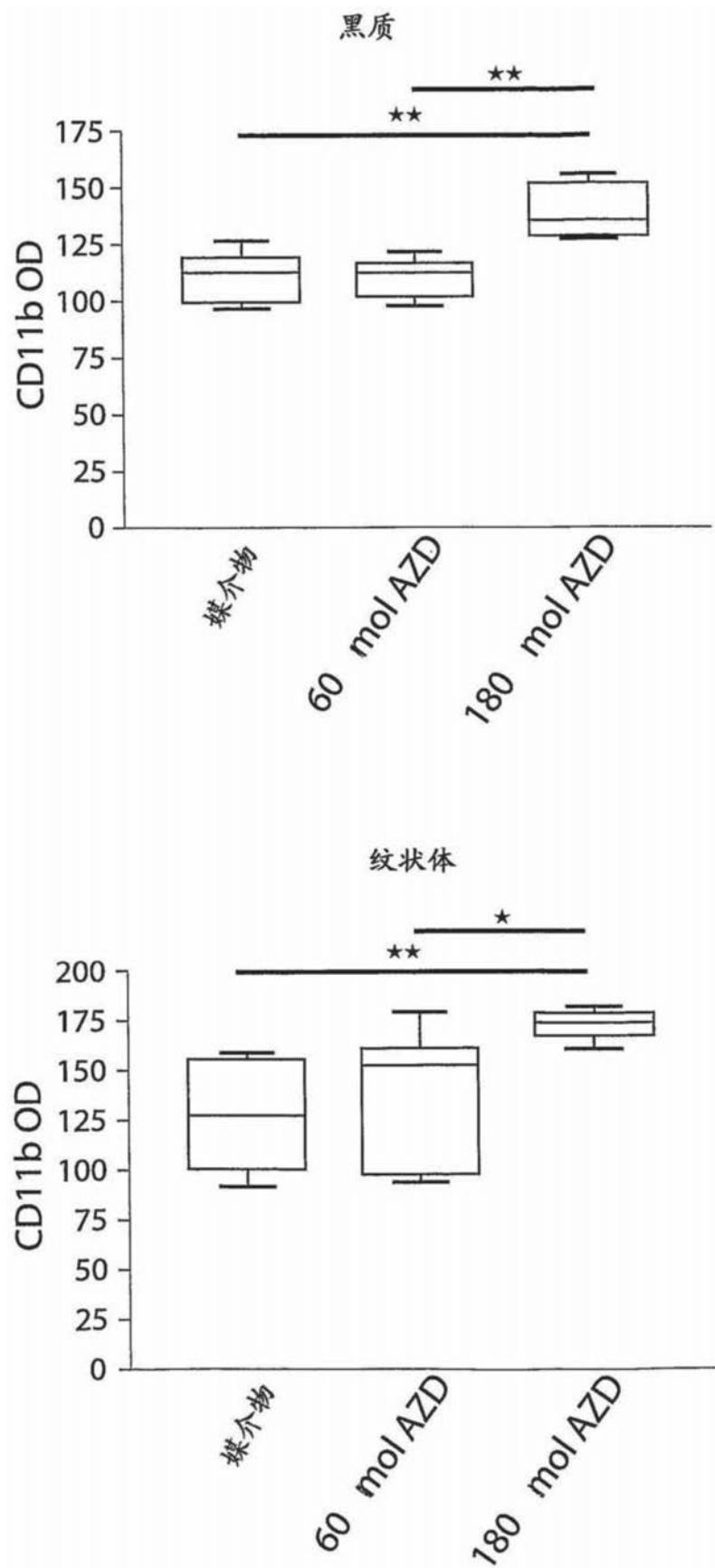


图6