(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

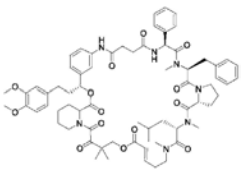
(10)授权公告号 CN 108697701 B
(45)授权公告日 2021.10.26

(21)申请号 201780010178.6
(22)申请日 2017.02.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108697701 A
(43)申请公布日 2018.10.23
(30)优先权数据
62/291,428 2016.02.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/016494 2017.02.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/136717 EN 2017.08.10
(73)专利权人 约翰霍普金斯大学
地址 美国马里兰州
(72)发明人 J·刘 J·王 孙兆黎 萨姆·洪
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 凌翠 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/454(2006.01)
(56)对比文件
US 5457194 A,1995.10.10
US 2014/0073581 A1,2014.03.13
MIN HUANG et al.Inhibition of Nucleoside Transport by Protein Kinase Inhibitors.《THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS》.2003,第304卷(第2期),第753-760页.
审查员 崔义文
权利要求书9页 说明书19页 附图3页

(54)发明名称

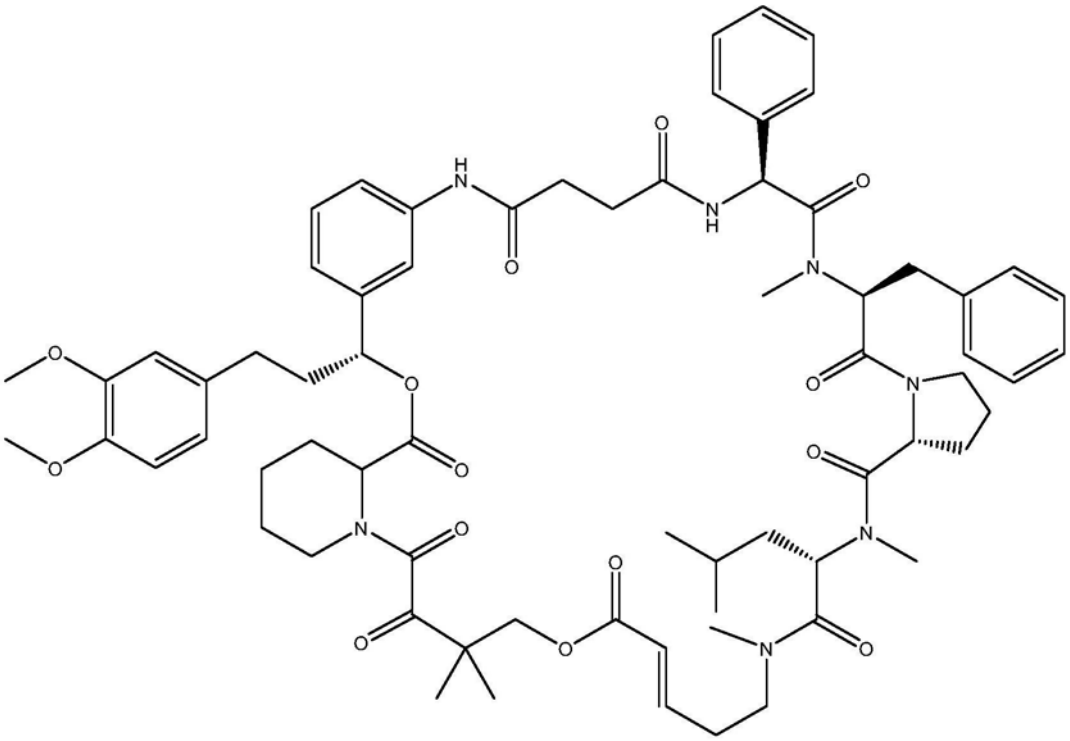
平衡型核苷转运蛋白1的抑制剂Rapadocin及其用途

(57)摘要

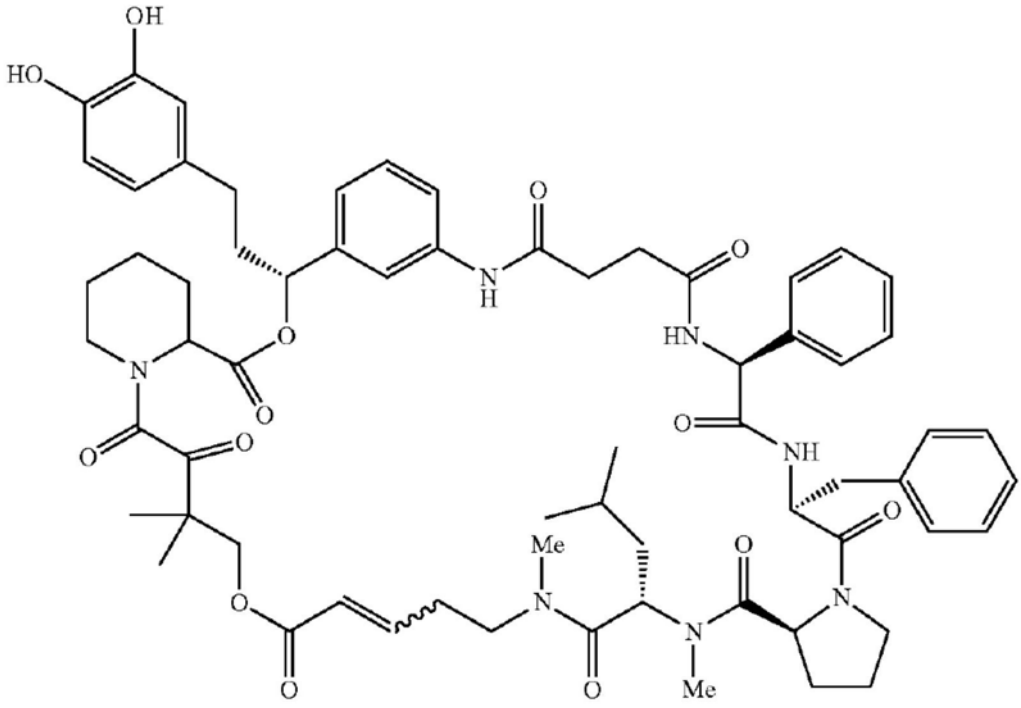
提供了式(I)的化合物，及其类似物。包括式I的组合物可以用于抑制人平衡型核苷转运蛋白1、增加腺苷信号传导和产生包括增加抗病毒活性、增加抗寄生虫活性、增加酒精耐受性、降低疼痛保护免于缺血以及许多其他状况的作用。

CN 108697701 B

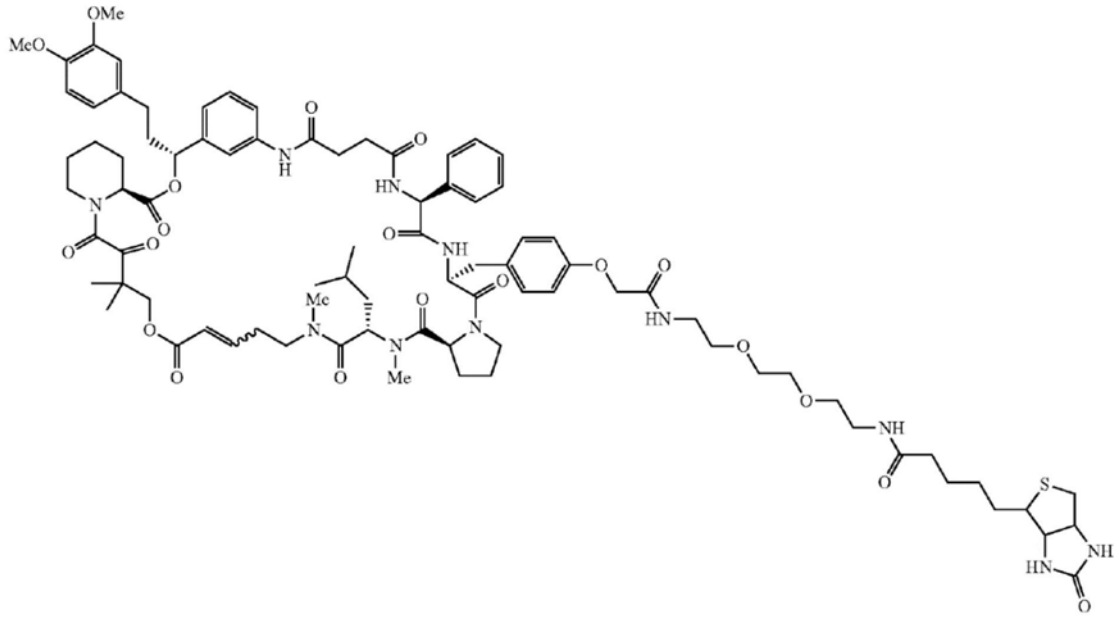
1.一种化合物,选自由以下组成的组:



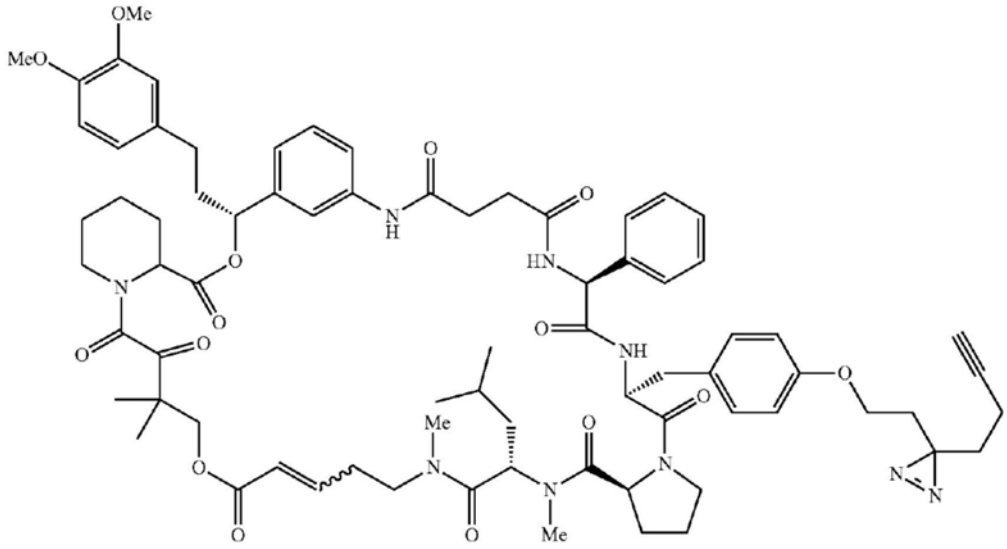
式I



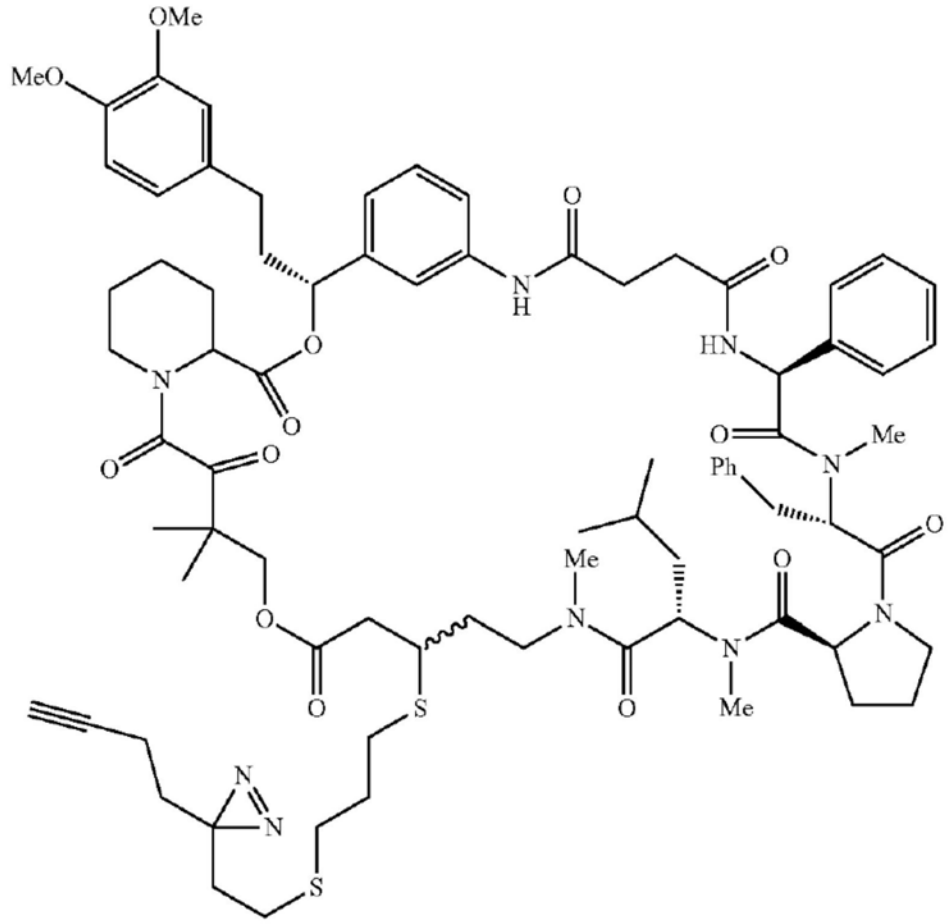
式II



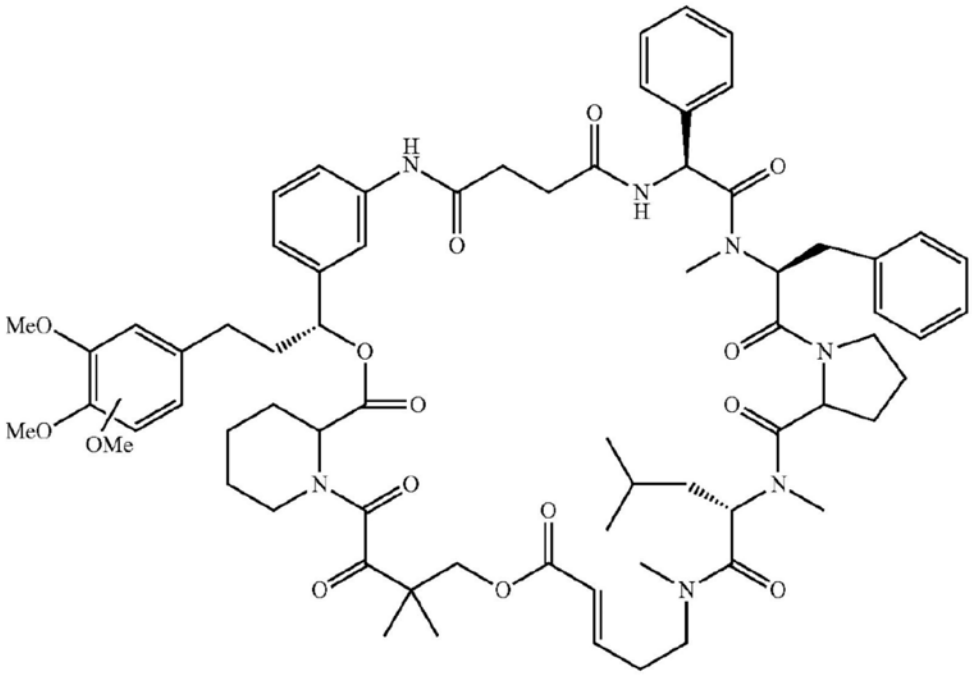
式 III



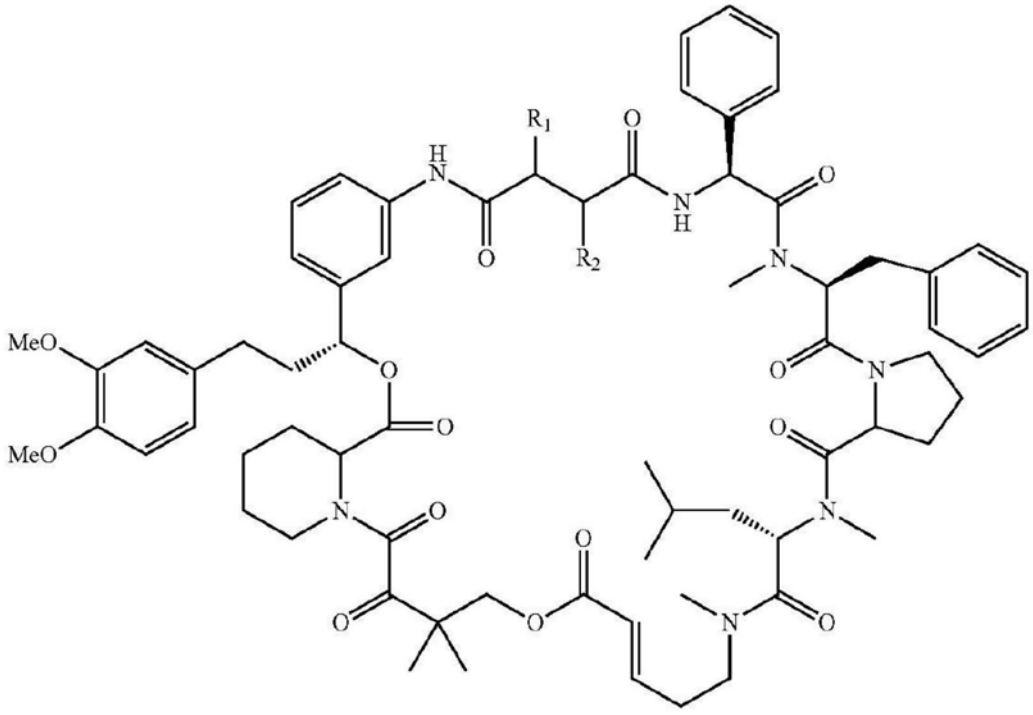
式 IV



式 V

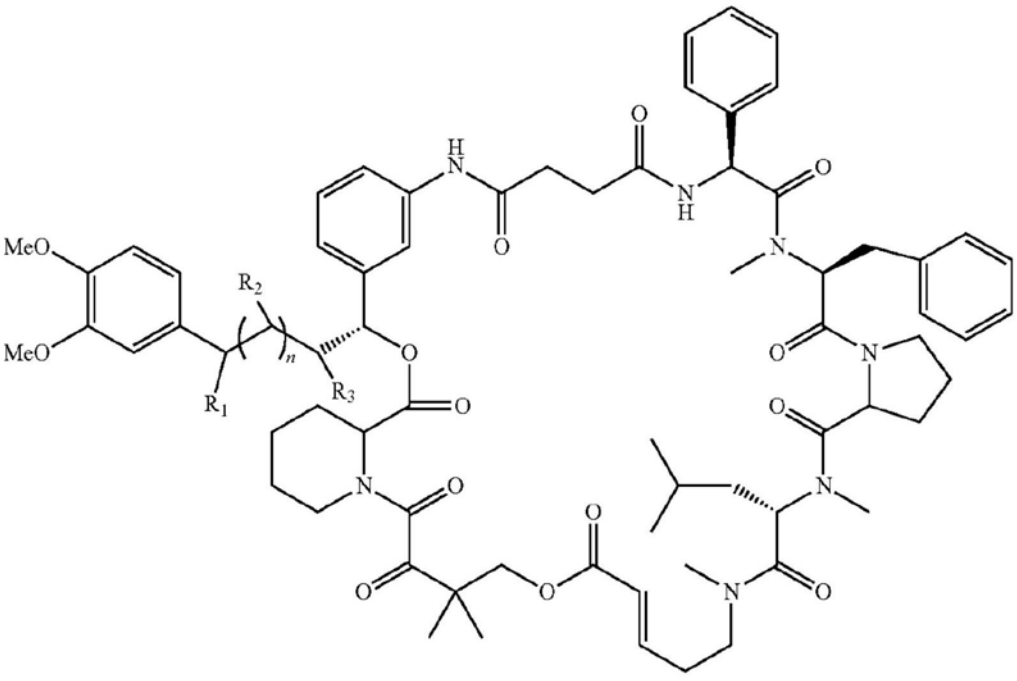


式 VI



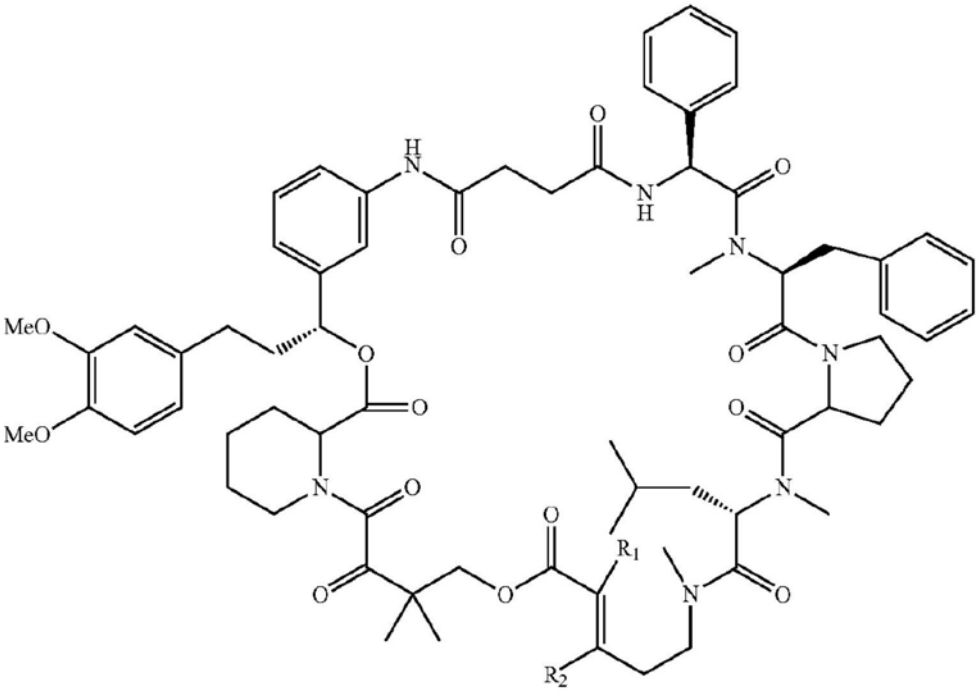
式 VII

在式VII中，R_1和R_2各自独立地选自由OH、NH_2、SH和氢组成的组；



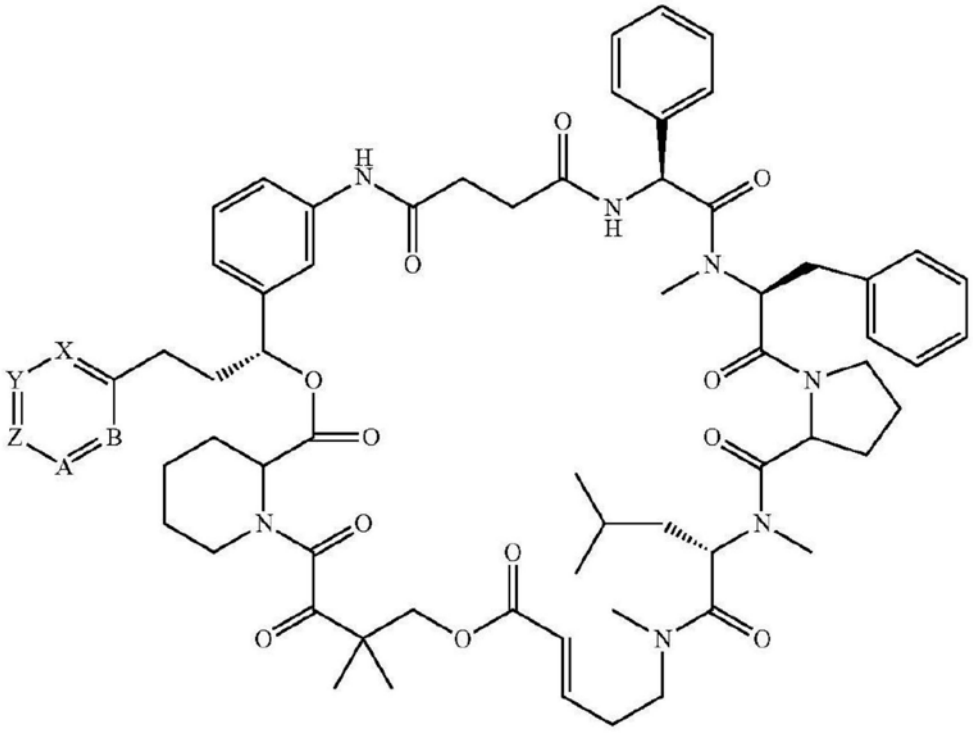
式 VIII

在式VIII中，n是选自0至6的整数，R_1、R_2和R_3各自独立地选自由甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、OH、NH_2和SH组成的组；



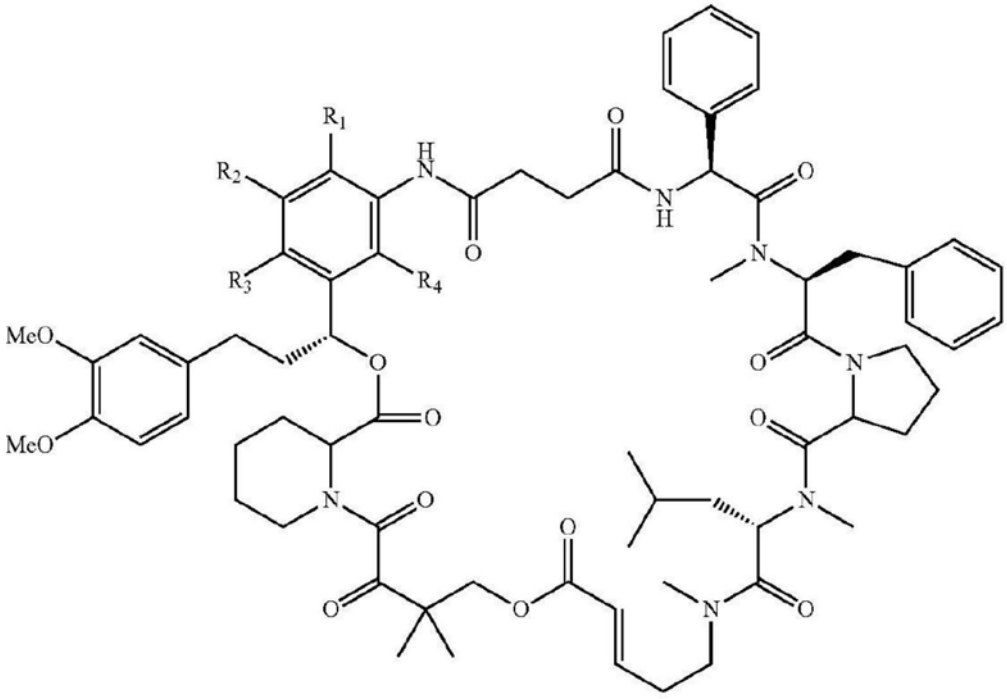
式 IX

在式IX中，R_1和R_2各自独立地选自由OH、NH_2、SH和氢组成的组；



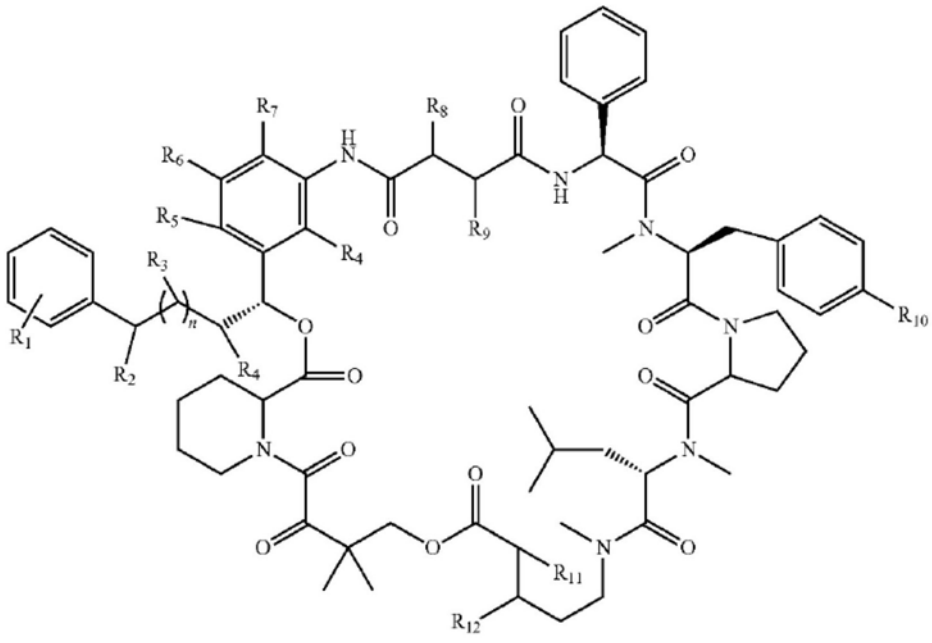
式 X

在式X中，单独地或组合地，A、B、X、Y、Z＝C或N；



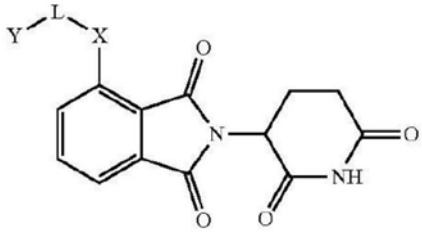
式 XI

在式XI中，R_1至R_4各自独立地选自由甲基、乙基、丙基、异丙基、苯基、OH、NH_2和SH组成的组；以及



式 XII

在式XII中，n是选自0至6的整数，R_1至R_{12}各自独立地为



，

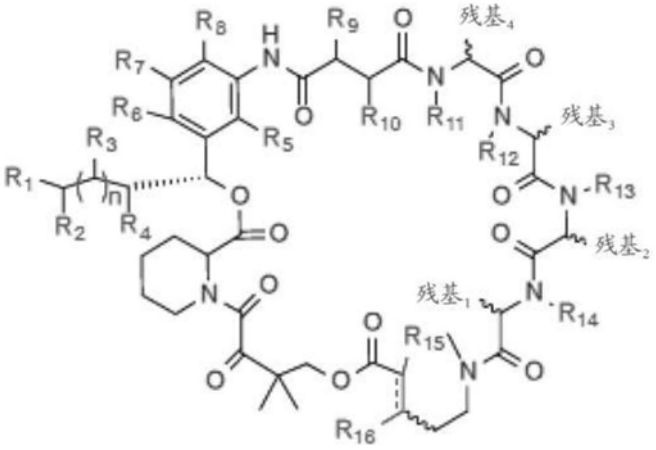
X和Y各自独立地选自由O、NH和S组成的组，且L是烷基或聚醚。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物抑制人类平衡型核苷转运蛋白1。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物增加腺苷信号传导。

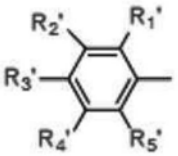
4.根据权利要求3所述的化合物在制备用于增加抗病毒活性、增加抗寄生虫活性、增加酒精耐受性、减少疼痛、保护免于缺血、减轻癫痫发作严重性、减少勃起功能障碍、改善肝功能、改善呼吸系统紊乱、改善脓毒症、改善血栓形成、改善高血压、改善炎性紊乱、改善过敏症、改善心脏缺血、改善心律不齐、改善帕金森病、改善慢性心力衰竭、改善类风湿性关节炎、改善干眼病、改善慢性斑块型银屑病、改善慢性神经性疼痛或改善镰刀细胞病的药物中的用途。

5.一种如下的化合物：

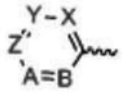


n＝0-6

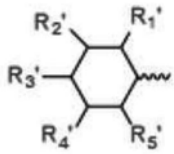
R_1：



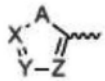
其中单独地或组合地，R1'-R5' = OH, NH2, SH, CN, H, OAc, 或 OMe



其中单独地或组合地，A,B,X,Y,Z＝C或N，



其中单独地或组合地，R_1'-R_5'＝OH,NH_2,SH,H,OAc,或OMe



其中在任何适当的地方，单独地或组合地，A, X, Y, 或 Z = CHn', O, N, 或S, 其中n' = 0-2 。

单独地或组合地，R_2-R_4:H,甲基,乙基,丙基,异丙基,苯基,OH,NH_2,SH,或CN，

单独地或组合地，R_5-R_B:甲基,乙基,丙基,异丙基,苯基,OH,NH_2,SH,或CN，

R_9＝OH,NH_2,SH,CN,或H；

R_{10}＝OH,NH_2,SH,CN,或H.

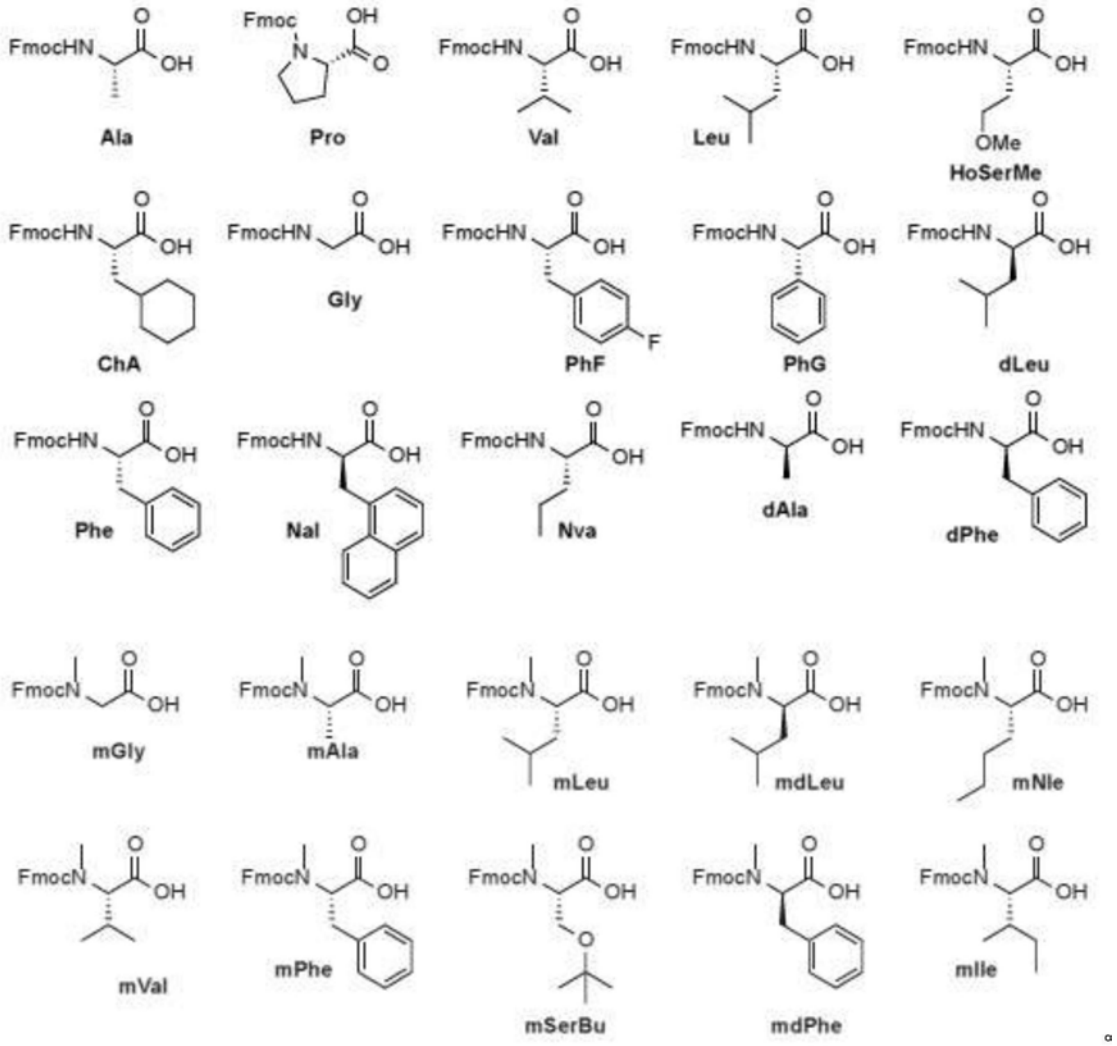
R_{11-14}＝H或Me.

R_{15}＝OH,NH_2,SH,CN,或H;

R_{16}＝OH,NH_2,SH,CN,或H.

携带R_{15}和R_{16}的碳之间的健可以是单健或处于E或Z构型的双健

其中残基1-4可以是以下中列出的任何氨基酸构建单元或其修饰版本



6.根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物抑制人类平衡型核苷转运蛋白1。

7.根据权利要求5所述的化合物,其中所述化合物增加腺苷信号传导。

8.根据权利要求1或5所述的化合物,用作药物。

9.根据权利要求7所述的化合物在制备增加抗病毒活性、增加抗寄生虫活性、增加酒精耐受性、减少疼痛、保护免于缺血、减轻癫痫发作严重性、减少勃起功能障碍、改善肝功能、改善呼吸系统紊乱、改善脓毒症、改善血栓形成、改善高血压、改善炎性紊乱、改善过敏症、改善心脏缺血、改善心律不齐、改善帕金森病、改善慢性心力衰竭、改善类风湿性关节炎、改善干眼病、改善慢性斑块型银屑病、改善慢性神经性疼痛或改善镰刀细胞病的药物中的用途。

10.根据权利要求1或5所述的化合物在制备用于保护免于缺血的药物中的用途。

11.根据权利要求1或5所述的化合物在制备用于治疗通过平衡型核苷转运蛋白1活性介导的状况或紊乱的药物中的用途,其中所述状况或紊乱选自由如下组成的组:急性和慢性疼痛状况。

12.根据权利要求11所述的用途，其中所述急性和慢性疼痛状况选自炎性疼痛、神经性疼痛和癌症疼痛、心脏保护、脑保护、创伤性脑损伤、脊髓保护、神经保护、慢性压迫性溃疡、伤口愈合、缺血、抗惊厥、器官移植、器官保存、睡眠障碍、胰腺炎、肾小球性肾炎和抗血栓形成的状况。

13.根据权利要求12所述的用途，其中所述器官保存为心麻痹。

平衡型核苷转运蛋白1的抑制剂Rapadocin及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求于2016年2月4日提交的美国临时申请第62/291,428号的权益,该申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 资助信息

[0004] 本发明利用美国国立卫生研究院资助DP1CA174428的政府支持进行。政府具有本发明中的某些权利。

[0005] 发明背景

发明领域

[0006] 本发明整体上涉及小分子化合物,且更具体地涉及这种化合物用于抑制人平衡型核苷转运蛋白1(ENT1)的用途。

[0007] 背景信息

[0008] 转运蛋白参与各种分子进入和/或通过细胞的细胞摄入。载体介导的转运系统使用通常通过多个跨膜结构域锚定到细胞膜的蛋白并通过经由主动或被动机制转运它们的底物起作用。载体介导的转运系统参与许多重要的营养物诸如维生素、糖和氨基酸的主动或非主动的易化转运。载体介导的转运蛋白还存在于器官诸如肝和肾中,其中蛋白参与循环化合物的排泄或重吸收。极性或亲水性化合物通常不良地扩散跨过构成细胞膜的脂双层。对于许多小分子(例如氨基酸、二肽和三肽、单糖、核苷和水溶性维生素),存在特异性载体介导的转运载体用于主动转运溶质分子跨过生物膜。

[0009] 哺乳动物细胞摄入或释放生理核苷和许多其合成类似物主要通过被称为核苷转运蛋白(nucleoside transporter)的特异性载体介导的转运蛋白的方式发生。核苷转运蛋白已经被分成两类:(i)平衡型(易化扩散)和(ii)集中型(继发性主动)钠依赖型。具有类似的宽底物特异性的两种平衡型转运系统已经被鉴定并分别基于其对由硝基苄基硫代肌苷(NBMPR,1)的抑制敏感或不敏感命名为es(平衡型敏感型)和ei(平衡型不敏感性)转运蛋白。

[0010] 核苷渗透跨过细胞膜需要特异性转运蛋白。在核苷转运蛋白家族中,平衡型核苷转运蛋白(ENT)是最广泛表达的,并且在人类中已经鉴定了4种人ENT:hENT-1、hENT-2、hENT-3和hENT-4。最彻底表征的是hENT-1和hENT-2,其是细胞表面蛋白且对于嘌呤和嘧啶核苷具有广泛的选择性。它们可以通过其对由硝基苄基硫代肌苷(NBMPR)的抑制的敏感性而彼此区分。ENT1被纳摩尔浓度的NBMPR有力地抑制,并以此也被称为NBMPR敏感的平衡型核苷转运蛋白。ENT2对纳摩尔浓度的NBMPR不敏感,但可以被更高(微摩尔)浓度的NBMPR抑制,并因此也被称为NBMPR不敏感的平衡型核苷转运蛋白(iENTP)(参见Griffith等人,Biochim.Bioph.Acta1286:153-181(1986))。

[0011] 人平衡型核苷转运蛋白1(ENT1)由SLC29a1基因编码。该基因是平衡型核苷转运蛋白家族的成员。该基因编码定位于质膜和线粒体膜并介导核苷从周围介质的细胞摄入的跨膜糖蛋白。蛋白被分类为对由硝基苄基硫代肌苷(NBMPR)的抑制敏感的平衡型(如与集中型

相对)转运蛋白。需要核苷转运蛋白用于缺乏从头核苷合成途径的细胞中的核苷酸合成,并且核苷转运蛋白对于摄入细胞毒性核苷用于癌症和病毒化学疗法也是必要的。

[0012] 腺苷是内源性嘌呤核苷,其尤其在病理生理条件诸如缺血、炎症和疼痛中释放。在这些条件下,它起重要的神经和免疫调节作用。腺苷施用是人类中各种疼痛调节的镇痛药。由于腺苷的半衰期短和由其施用引起的副作用,人们对找到加强内源性腺苷的作用的方法有相当大的兴趣。抑制ENT1阻断腺苷摄入进入细胞并且可以增强其有益效果。

[0013] 发明概述

[0014] 在一个实施方案中,本发明提供了包括以下的化合物:式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、XII JW95-1、JW95-2、JW95-3、JW95-4、JW95-5、JW95-6、JW95-7、JW95-8、JW95-9、JW95-10、JW95-11、JW95-12、JW95-13、JW95-14、JW95-15、JW95-16、JW95-17、JW95-18、JW95-19、JW95-20、JW95-21、JW95-22、JW95-23、JW95-24、JW95-25、95-15-1、95-15-2、95-15-3、95-15-4、95-15-5、95-15-6、95-15-7、95-15-8、95-15-9、95-15-10、95-15-11、95-15-12、95-15-13、95-15-14、95-15-15、95-15-16、95-15-17、95-15-18、95-15-19、95-15-20、95-15-21、95-15-22、95-15-23、95-15-13-2、95-15-13-3、95-15-13-4、95-15-13-5、95-15-13-6、95-15-13-7、95-15-13-8、95-15-13-9、95-15-13-10、95-15-13-11、95-15-13-12、95-15-13-13、95-15-13-14、95-15-13-15和JW95S2生物素。化合物在本文提供的结构中说明。

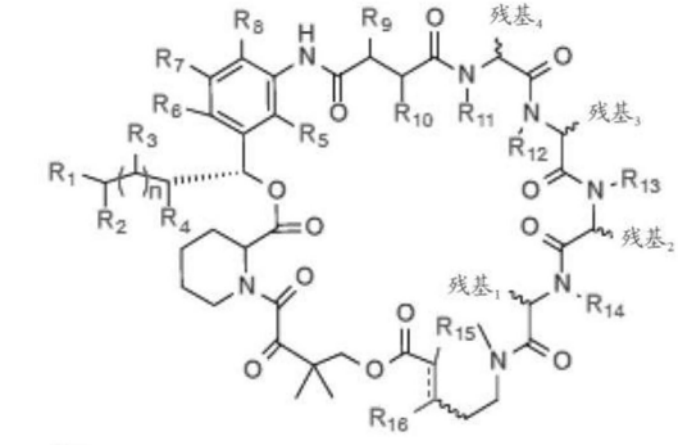
[0015] 本发明的另一个实施方案是提供抑制人平衡型核苷转运蛋白1(ENT1)的方法,包括向有相应需要的受试者施用有效量的上文列出的化合物。

[0016] 本发明的另一个实施方案是提供增加腺苷信号传导的方法,包括向有相应需要的受试者施用有效量的上文列出的化合物。

[0017] 本发明的另一个实施方案是提供增加腺苷信号传导的方法,包括向有相应需要的受试者施用有效量的上文列出的化合物。施用上述化合物导致以下效果中的一个或更多个:抗病毒活性增加、抗寄生虫活性增加、酒精耐受性增加、疼痛减少、保护免于缺血、减轻癫痫发作严重性、减少勃起功能障碍、改善肝功能、改善呼吸系统紊乱、改善脓毒症、改善血栓形成、改善高血压、改善炎性紊乱、改善过敏症、改善心脏缺血、改善心律不齐、改善帕金森病、改善慢性心力衰竭、改善类风湿性关节炎、改善干眼病、改善慢性斑块型银屑病、改善慢性神经性疼痛和改善镰刀细胞病。

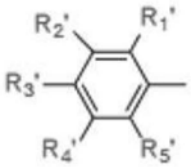
[0018] 本发明的另一个实施方案是提供具有以下结构的化合物:

[0019]

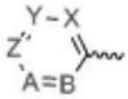


n = 0-6

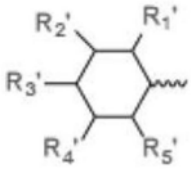
[0020] R_1：

[0021] 

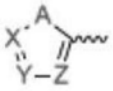
其中单独地或组合地，R_1'-R_5' = OH, NH_2, SH, CN, H, OAc, 或 OMe

[0022] 

其中单独地或组合地，A，B，X，Y，Z＝C，N，或P

[0023] 

其中单独地或组合地，R_1'-R_5'＝OH，NH_2，SH，H，OAc，OMe

[0024] 

其中在任何适当的地方，单独地或组合地，A, X, Y, 或 Z = CHn' (n' = 0-2), O, N, S,

[0025] 单独地或组合地，R_2-R_4：H，甲基，乙基，丙基，异丙基，苯基，

[0026] OH，NH_2，SH，CN，

[0027] 单独地或组合地，R_5-R_8：甲基，乙基，丙基，异丙基，苯基，

[0028] OH，NH_2，SH，CN，

[0029] R_9＝OH，NH_2，SH，CN，H；

[0030] R_{10}＝OH，NH_2，SH，CN，H，

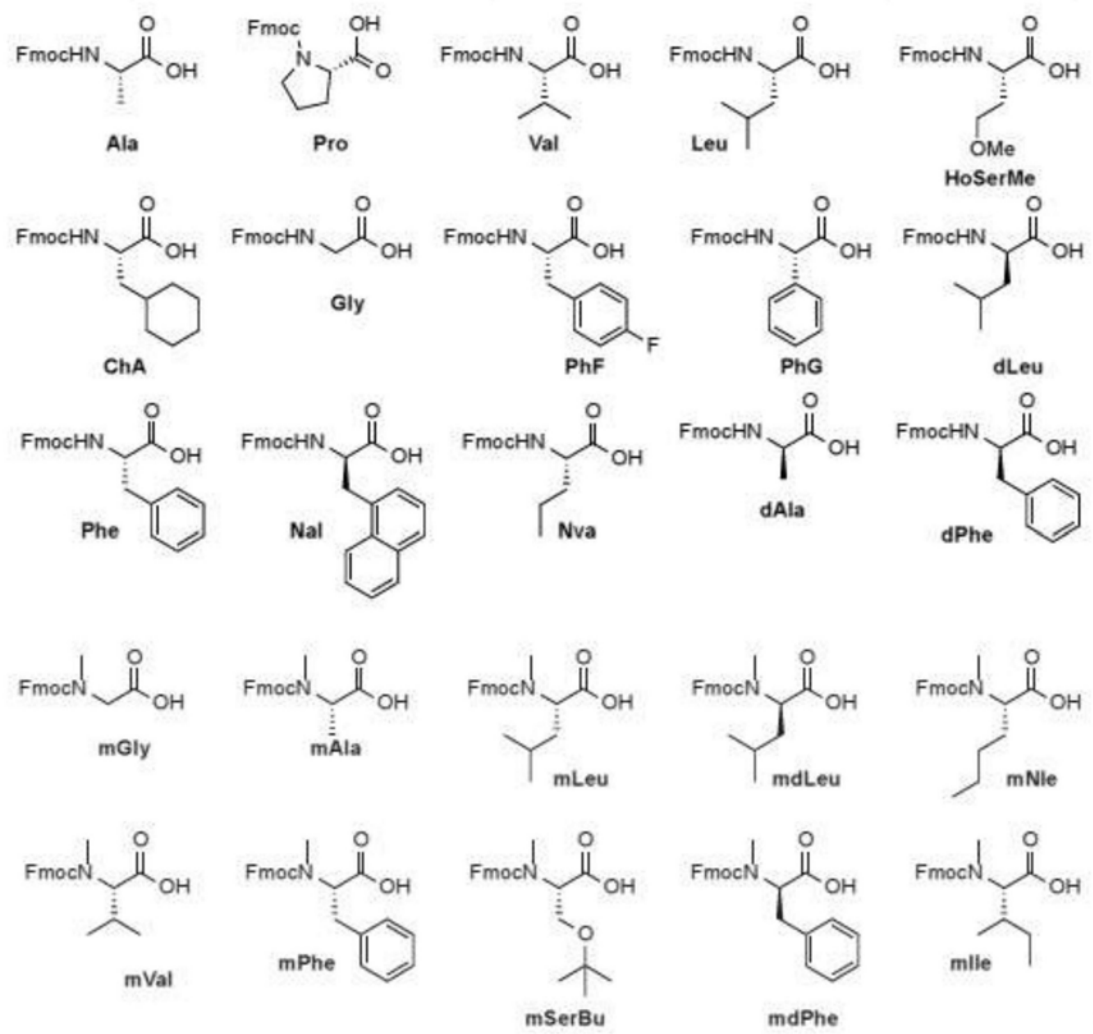
[0031] R_{11-14}＝H或Me，

[0032] R_{15}＝OH，NH_2，SH，CN，H；

[0033] R_{16}＝OH，NH_2，SH，CN，H.

[0034] 携带R_{15}和R_{16}的碳之间的键可以是单键或处于E或Z构型的双键

[0035] 其中残基1-4可以是以下中列出的任何氨基酸构建单元或其修饰版本

[0036] 

[0037] 本发明的另一个实施方案是在上文讨论的方法中使用上述化合物。

[0038] 本发明的其他方面和优势将从以下描述和随附的权利要求变得明显。

[0039] 附图简述

[0040] 图1.RapADOcin通过特异性抑制hENT1抑制^{3}H-腺苷摄入。

[0041] 图2.Rapadocin抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中的^{3}H-胸苷摄入。

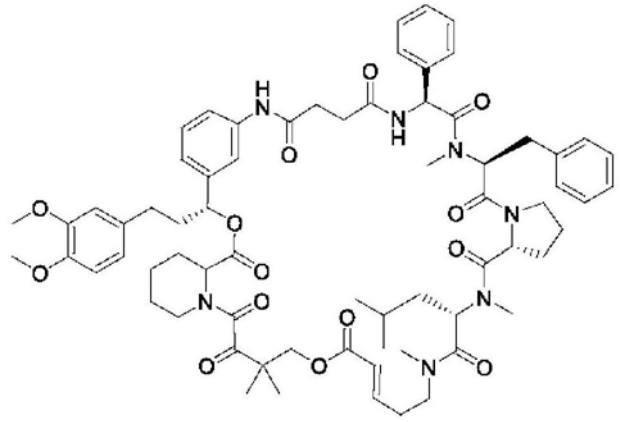
[0042] 图3.RapADOcin的摄入抑制被FKBP12-结合剂雷帕霉素和FK506拮抗。

[0043] 图4.当被ADP活化时,5种RapADOcin抑制人血液中血小板聚集。

[0044] 图5.在小鼠模型中,RapADOcin保护免受肾缺血再灌注损伤。

[0045] 发明详述

[0046] 本发明的其他方面和优势将从以下描述变得明显。Rapadocin式I(独特地为RapADOcin或也命名为JW95)是合成的大环小分子。Rapadocin以高效能特异性抑制人平衡型核苷转运蛋白1(hENT1或SLC29a1)。

[0047] 

式I

[0048] 已经通过肾缺血模型示出Rapadocin在动物中被安全地耐受。Rapadocin是合成的大环,包括两个“结构域”—FKBD(FKBP12结合结构域(FKBP12 binding domain))和肽结构域。FKBD可以耐受二甲氧基苯基区域的修饰,尤其是对二羟基苯基类似物。肽片段可以耐受一系列修饰,对ENT1抑制具有不同作用。尤其是,肽片段可以耐受N-甲基苯丙氨酸残基上的几个重要的修饰。

[0049] 式I的化合物在水性溶液中至高达10μM是可溶的,并且已被示出在细胞培养基(37℃,10%胎牛血清)中抵抗降解超过5天。

[0050] 已经表征了两个不同家族的核苷转运蛋白(NT):平衡型核苷转运蛋白和集中型核苷转运蛋白。“平衡型核苷转运蛋白”或“ENT”指的是通过被动转运或易化扩散将底物沿底物的浓度梯度向下易位的转运蛋白。ENT活性不需要钠离子(或其他离子)梯度并因此被称为“Na+-独立型”转运蛋白。ENT被分类为两种亚型中的一个,基于对由硝基苄基巯基嘌呤核苷(NBMBR)的抑制的敏感性。

[0051] 已经克隆了ENT家族的4个成员,并将其命名为ENT1、ENT2、ENT3和ENT4。所有4种转运腺苷,但关于其转运其他核苷或核碱基的能力彼此区别。ENT1是es亚型转运蛋白。编码人ENT1的示例性多核苷酸序列包括GenBank登录号U81375,且GenBank登录号AAC51103.1代表对应的氨基酸序列。ENT1在人和啮齿动物组织中无处不在地表达,尽管不同组织之间表达水平不同。已知ENT1转运宽范围的嘌呤和嘧啶核苷。

[0052] ENT2是ei亚型转运蛋白。编码人ENT2的示例性多核苷酸序列包括GenBank登录号AF029358,且GenBank登录号AAAC39526代表对应的氨基酸序列。ENT2在宽范围的人类和啮齿动物组织中表达,包括血管内皮、心脏、脑、胎盘、胸腺、胰腺、前列腺、肾和肌肉、骨骼肌、心肌、血液、皮肤和表达ENT2的癌细胞。表达ENT2的癌细胞包括例如某些肾肿瘤细胞、乳腺肿瘤细胞、前列腺癌细胞、结肠癌细胞、胃癌细胞、白血病细胞、肺癌细胞和卵巢癌细胞。其他类型的表达ENT-2的癌细胞是本领域已知的;(参见例如Lu X等人,Journal of Experimental Therapeutics and Oncology 2:200-212,2002,和Pennycooke M等人,Biochemical and Biophysical Research Communications 208,951-959,2001)。ENT2在骨骼肌中表现出高表达水平。ENT2也在细胞器诸如细胞核的膜中表达。已知ENT2转运宽范围的嘌呤和嘧啶核苷以及核碱基。

[0053] 预期通过Rapadocin及其类似物抑制hENT1将增加腺苷的胞外浓度,从而增加其经

由腺苷受体的信号传导。已经寻求腺苷受体激动剂作为多种疾病的治疗方法。预期Rapadocin将具有与腺苷受体激动剂类似的活性。

[0054] 如本文中使用的,化合物的“治疗有效量”是当被施用至个体或动物时在个体或动物中产生足够高水平的该化合物以引起ENT1转运载体的可辨别的抑制的化合物的量。施用的准确剂量和频率取决于所使用本发明的具体化合物、被治疗的具体状况、被治疗的状况的严重程度、具体患者的年龄、体重和一般身体状况以及个体可能服用的其他药物,这对于本领域熟练的施用医师是熟知的。此外,所述“治疗有效量”可以根据所治疗的患者的应答和/或根据开出本发明的化合物处方的医师的评价降低或升高。因此,上文提及的每日有效量范围仅仅是指导。本发明的化合物可以用于制造用于治疗由平衡型核苷转运蛋白ENT1活性,特别是平衡型核苷转运蛋白ENT1抑制活性介导的状况或疾病的药物。

[0055] 平衡型核苷转运蛋白ENT1介导的状况或紊乱可以包括但不限于急性和慢性疼痛状况,包括炎性疼痛、神经性疼痛、癌症疼痛、心脏保护、脑保护(cerebroprotection)、创伤性脑损伤(TBI)、脊髓保护(myeloprotection)、神经保护、慢性压迫性溃疡、伤口愈合、缺血、抗惊厥、器官移植(器官保存,如心麻痹)、睡眠障碍、胰腺炎、肾小球性肾炎和抗血栓形成(抗血小板)。

[0056] “核苷转运途径”指的是实现底物跨一个或更多个生物膜转运的一个或更多个转运蛋白的系统。例如,核苷转运途径可以介导底物跨质膜、然后是底物跨细胞内细胞器的膜转运的逐步转运。负责底物跨两个生物膜的这种逐步易位的转运蛋白或核苷转运蛋白可以是相同类型的核苷转运蛋白或可以是不同类型的核苷转运蛋白。在某些实施方案中,核苷转运蛋白可以是平衡型核苷转运蛋白。在其他实施方案中,核苷转运蛋白可以是集中型核苷转运蛋白。

[0057] “转运蛋白(transport protein)”或“转运蛋白(transporter)”是在转运分子跨过膜中具有直接或间接作用的蛋白。该术语包括,例如识别底物并通过载体介导的转运蛋白或通过受体介导的转运使其进入或离开细胞的膜结合蛋白。转运蛋白可以存在于质膜或细胞内细胞器的膜上。因此,转运蛋白协助分子转运进入细胞质或进入细胞内细胞器。

[0058] 术语“核苷”指的是与5-碳糖(即戊糖)共价连接的嘌呤或嘧啶碱基。当糖是核糖时,核苷是核糖核苷;当它是2-脱氧核糖时,核苷是脱氧核糖核苷。示例性核苷包括胞苷、尿苷、腺苷、鸟苷和胸苷和对应的脱氧核糖核苷,其形成构成DNA和RNA的核苷酸的基础。

[0059] 如本文中使用的,术语“核苷类似物”指的是其中碱基部分、糖部分或二者已被修饰的核苷。这种类似物通常是合成的并且模拟天然核苷,使得它们可以代替细胞功能中的核苷。例如,核苷可以代替天然的对应核苷掺入到DNA或RNA中。如此掺入的某些核苷类似物可以,例如在合成期间阻止核酸链进一步延伸。许多核苷类似物具有抗病毒或抗癌性质。核苷类似物的实例包括肌苷、脱氧腺苷类似物诸如地达诺新(2',3'-双脱氧腺苷,ddI)和阿糖腺苷(9-O-D-呋喃核糖腺嘌呤)、脱氧胞苷类似物诸如阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、恩曲他滨、拉米夫定(2',3'-双脱氧-3'-硫代胞苷,3TC)和扎西他滨(2'-3'-双脱氧胞苷,ddC))、脱氧鸟苷类似物诸如阿巴卡韦、(脱氧-)胸苷类似物诸如司他夫定(2'-3'-二脱氢-2'-3'-双脱氧胸苷,d4T)和齐多夫定(叠氮胸苷或AZT)和脱氧尿苷类似物诸如碘苷和三氟尿苷。

[0060] 术语“药学上可接受的盐”指的是本发明的化合物的生理上和药学上可接受的盐,例如保持母体化合物的期望的生物学活性且不向其赋予不期望的毒性作用的盐。

[0061] 为了制备本发明的药物组合物,将有效量的特定化合物(以碱或酸加成盐的形式)作为活性成分在紧密共混物中与至少一种药学上可接受的载体组合,所述载体可以根据期望用于施用的制剂的形式采取宽范围的形式。理想地,这些药物组合物呈适用于,优选口服施用、直肠施用、经皮施用或肠胃外施用的单位剂型。

[0062] 实施例1

[0063] RapADOcin抑制核苷摄入

[0064] 相对于人平衡型核苷摄入转运蛋白2(hENT2),Rapadocin有力地且特异性抑制hENT1的核苷摄入,hENT1和hENT2是两种最主要的平衡型核苷转运蛋白(图1)。Rapadocin抑制至少7个细胞系中的核苷摄入,并预测它抑制所有人细胞系中的核苷摄入(参见例如图2和表1)。

[0065]

	HUVEC	293T	RKO	A549	HeLa	MCF-7	MDA MB-231
EC50	6.4nM	5.0nM	11.4nM	6.3nM	16.3nM	9.0nM	41.1nM

[0066] 表1各种细胞系中的^{3}H-胸苷摄入

[0067] Rapafucin类似物

[0068]

	肽				
类似物	残基1	残基2	残基3	残基4	EC_{50} ^3H-胸苷摄入
JW95-1	mGly	dPro	mGly	Phe	>1uM
JW95-2	mAla	dPro	mGly	Phe	>1uM
JW95-3	mLeu	dPro	mGly	Phe	>1uM
JW95-4	mSer	dPro	mGly	Phe	1228
JW95-5	mPhe	dPro	mGly	Phe	440
JW95-6	mGly	dPro	mAla	Phe	>1uM
JW95-7	mAla	dPro	mAla	Phe	>1uM
JW95-8	mLeu	dPro	mAla	Phe	>1uM
JW95-9	mSer	dPro	mAla	Phe	>1uM
JW95-10	mPhe	dPro	mAla	Phe	>1uM
JW95-11	mGly	dPro	mLeu	Phe	>1uM
JW95-12	mAla	dPro	mLeu	Phe	>1uM
JW95-13	mLeu	dPro	mLeu	Phe	787
JW95-14	mSer	dPro	mLeu	Phe	725
JW95-15	mPhe	dPro	mLeu	Phe	377
JW95-16	mGly	dPro	mSer	Phe	>1uM
JW95-17	mAla	dPro	mSer	Phe	>1uM
JW95-18	mLeu	dPro	mSer	Phe	>1uM
JW95-19	mSer	dPro	mSer	Phe	>1uM
JW95-20	mPhe	dPro	mSer	Phe	>1uM
JW95-21	mGly	dPro	mPhe	Phe	>1uM
JW95-22	mAla	dPro	mPhe	Phe	731
JW95-23	mLeu	dPro	mPhe	Phe	>1uM
JW95-24	mSer	dPro	mPhe	Phe	>1uM

[0069]

JW95-25	mPhe	dPro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-1	mLeu	dPro	mPhe	Phe	112
95-15-2	mdLeu	dPro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-3	mLeu	dPro	mPhe	dhoPhe	>1uM
95-15-4	Leu	dPro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-5	mIle	dPro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-6	mNle	dPro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-7	mLeu	Pro	mPhe	Phe	>1uM
95-15-8	mLeu	Gly	mPhe	Phe	>1uM
95-15-9	mLeu	dPro	mdPhe	Phe	>1uM
95-15-10	mLeu	dPro	Phe	Phe	182
95-15-11	mLeu	dPro	mPhe	dPhe	>1uM
95-15-12	mLeu	dPro	mPhe	hoPhe	>1uM
95-15-13	mLeu	dPro	mPhe	Phg	15
95-15-14	mLeu	dPro	mPhe	PheF	>1uM
95-15-15	mLeu	dPro	mPhe	PheCl	>1uM
95-15-16	mLeu	dPro	mPhe	PheI	>1uM
95-15-17	mLeu	dPro	mPhe	Tyr	>1uM
95-15-18	mLeu	dPro	mPhe	TyrBu	>1uM
95-15-19	mLeu	dPro	mPhe	PheNO2	>1uM
95-15-20	mLeu	dPro	mPhe	mPhe	>1uM
95-15-21	mLeu	dPro	mPhe	Cha	112
95-15-22	mLeu	dPro	mPhe	Nal	>1uM
95-15-23	mLeu	dPro	mPhe	biPhe	>1uM
RapADOcin	mLeu	dPro	mPhe	Phg	6.16
95-15-13-2	mLeu	dHoPro	mPhe	Phg	1920
95-15-13-3	mLeu	dPro	Phe	Phg	64
95-15-13-4	mLeu	dPro	Pyr	Phg	266
95-15-13-5	mLeu	dPro	hoPhe	Phg	15
95-15-13-6	mLeu	dPro	Phg	Phg	261
95-15-13-7	mLeu	dPro	PheF	Phg	56.7
95-15-13-8	mLeu	dPro	PheCl	Phg	123
95-15-13-9	mLeu	dPro	PheI	Phg	62.5
95-15-13-10	mLeu	dPro	Tyr	Phg	9.64

	95-15-13-11	mLeu	dPro	TyrOMe	Phg	32.6
	95-15-13-12	mLeu	dPro	PheNO2	Phg	130
	95-15-13-13	mLeu	dPro	Cha	Phg	199
	95-15-13-14	mLeu	dPro	Nal	Phg	87.8
	95-15-13-15	mLeu	dPro	biPhe	Phg	194
[0070]	JW95Diol[1] 式II	mLeu	dPro	mPhe	Phg	3
	JW95Tyr 生物素 式III	mLeu	dPro	Tyr(PEG)2 生物素	Phg	64
	JW95S2 生物素	mLeu	dPro	mPhe	Phg	>1uM
	JW95TyrDiaz 式IV	mLeu	dPro	Tyr---Diaz	Phg	20nM

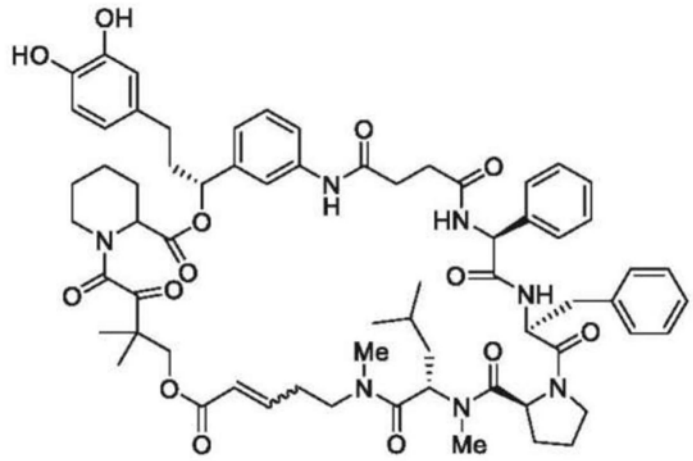
[0071] [1]JW95Diol利用修饰的FKBD,其中两个甲氧基基团被羟基基团代替。

[0072] 表2

[0073] 表2公开了各种Rapadocin类似物的效能。

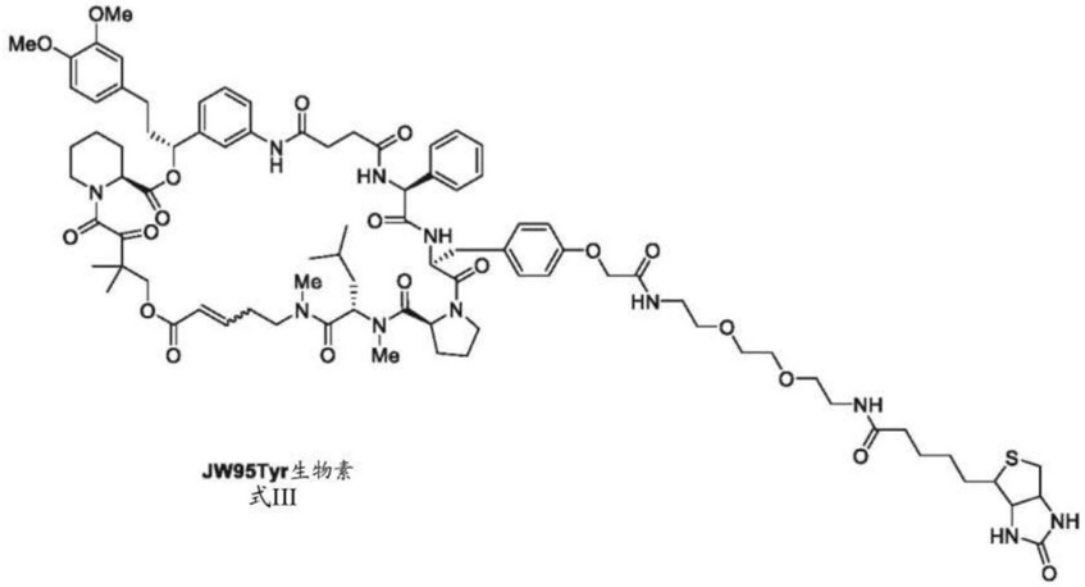
[0074] 选择的Rapadocin类似物的结构如以下表示：

[0075]



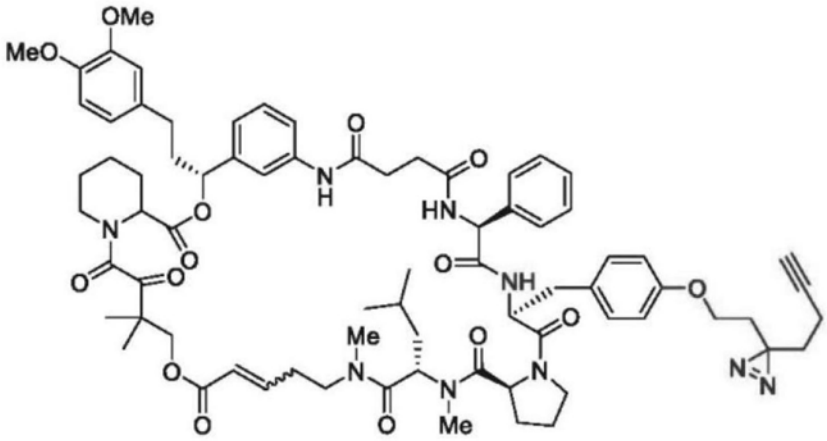
JW95Diol

式II

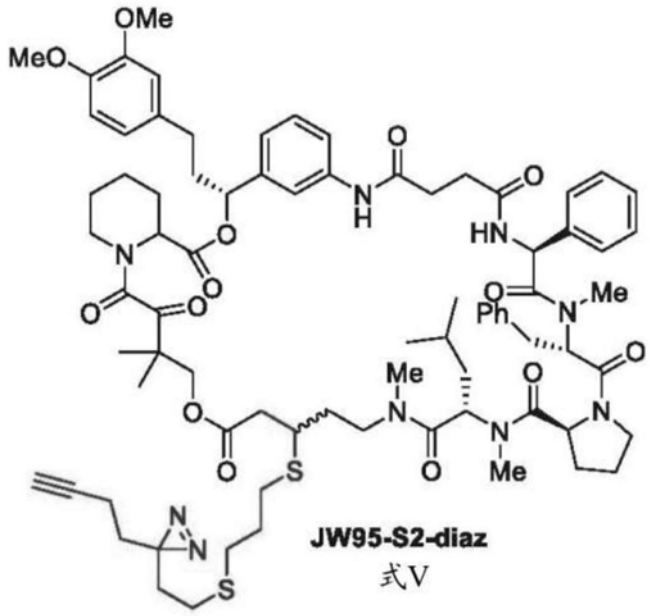


JW95Tyr生物素
式III

[0076]



JW95Tyrdiaz
式IV

[0077] 

式V

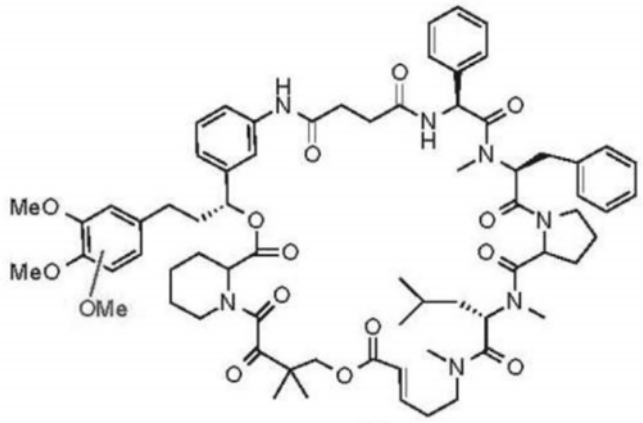
[0078] 实施例2

[0079] 人和动物模型

[0080] 已经研究了两种人和动物模型来显示Rapadocin的效力(图4和5)。在几个生理条件下,腺苷被释放到血液中,在那里它可以作用于腺苷受体。正常情况下,这种腺苷(ADO)经ENT1快速地重吸收。在Rapadocin的存在下,摄入被抑制,且ADO能够产生增强的信号传导,导致几个潜在有益的生理应答。

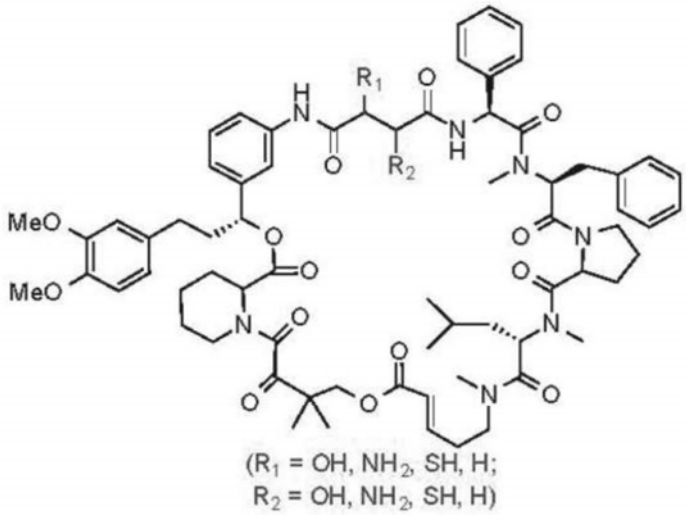
[0081] 实施例3

[0082] 可以用于改进先导化合物的药代动力学/药效动力学和溶解性的另外的化合物包括以下:

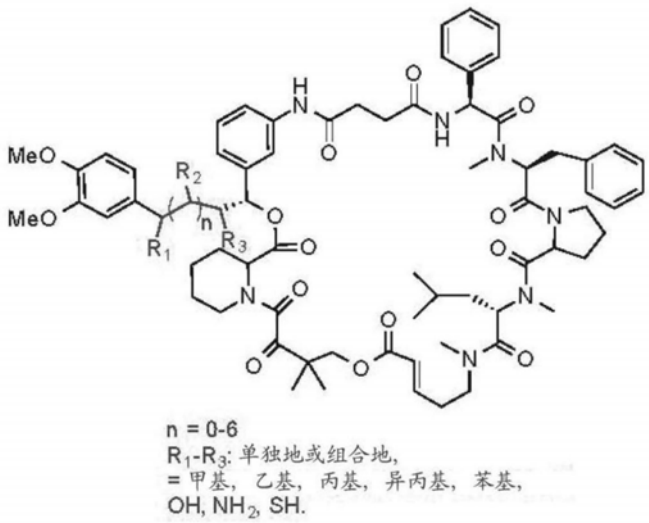


式VI

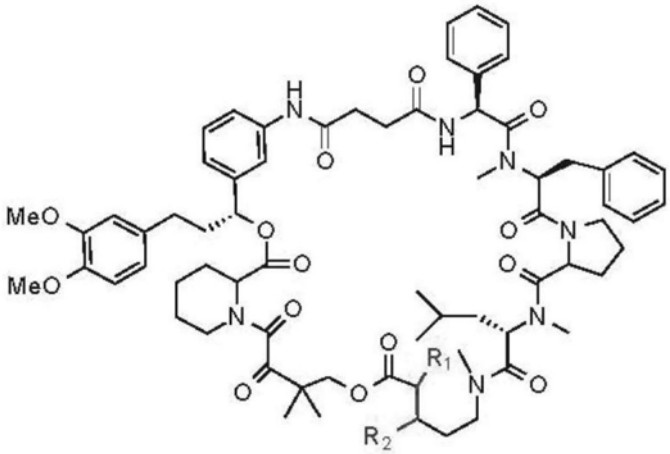
[0083]



式VII



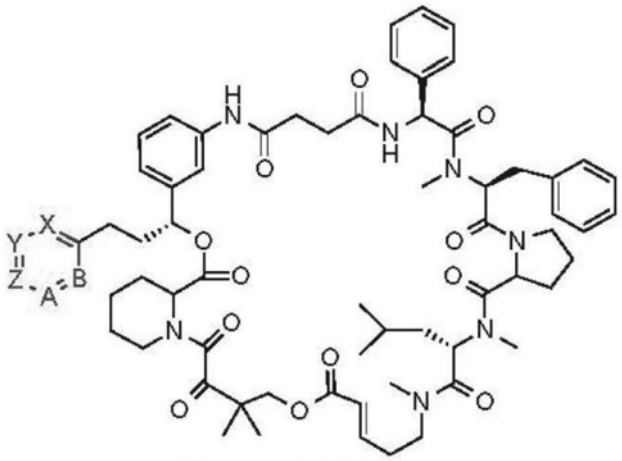
式VIII



(R_1 = OH, NH_2, SH, H;
R_2 = OH, NH_2, SH, H)

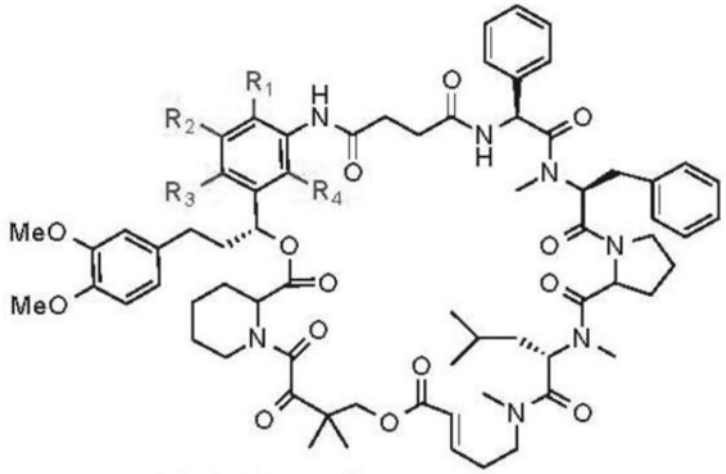
式IX

[0084]



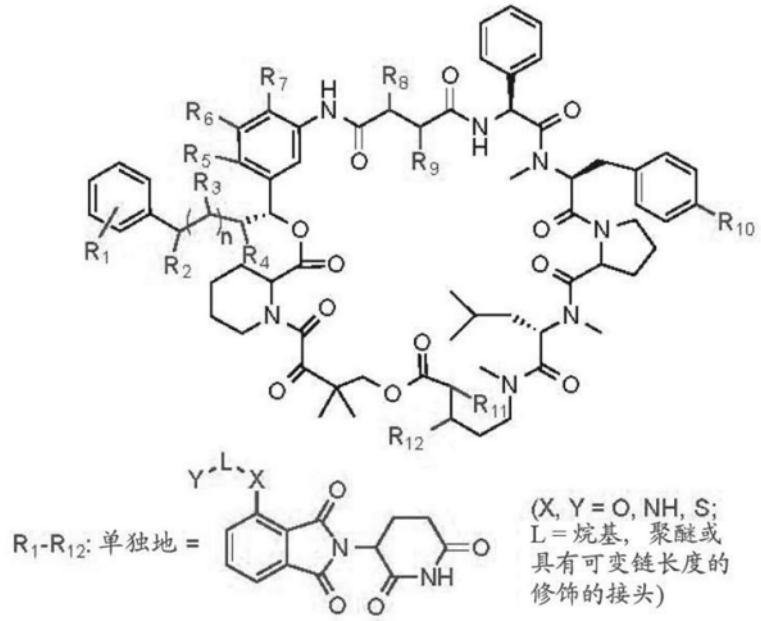
A=B=X=Y=Z= C;
A, B, X, Y, Z = N, P;
A = B = N, X = Y = Z = H;
X = Z = N, Y = A = B = H;
X = A = N, Y = Z = B = H;
X = Y = Z = N, A = B = H;
X = Y = Z = A = N, B = H;

式X



式XI

[0085]

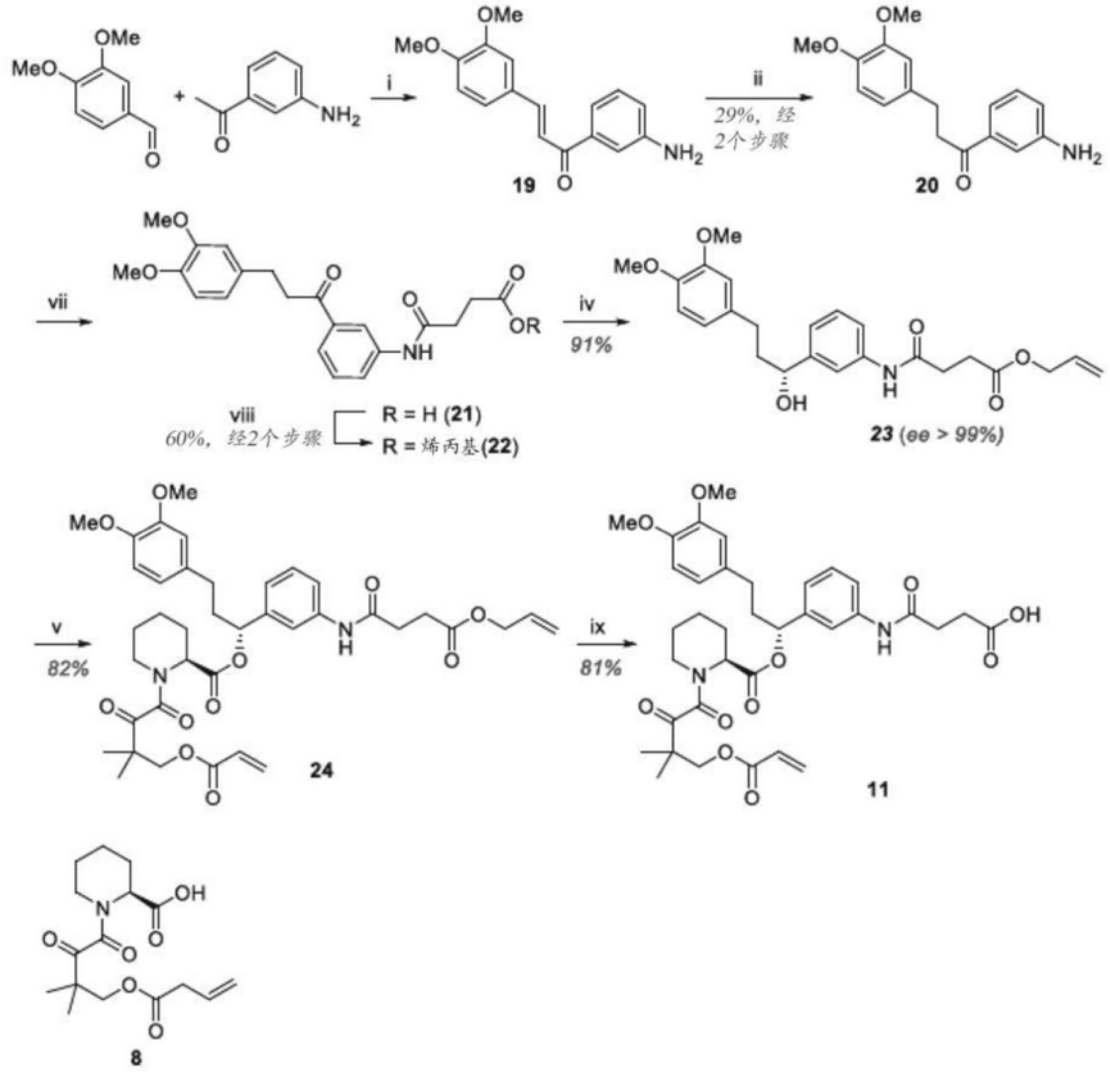


式XII

[0086] 实施例4

[0087] 方案1

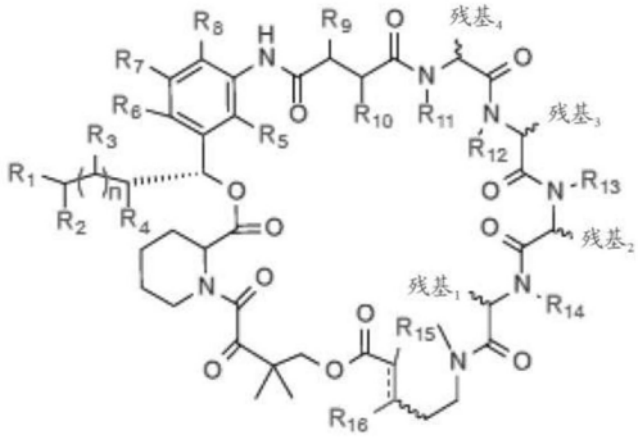
[0088] 具有FKBD 8的RapADOcin的合成路线

[0089] 

[0090] 反应条件:i)KOH,H_2O/EtOH(1/20),RT,6h;ii)Pd/C(10%),H_2,MeOH,RT,1.5h;iii)叔丁基2-溴乙酸酯,K_2CO_3,DMF/丙酮(1/2),RT,4h;iv)(+)-DIPCl,THF,-20℃至RT,5h;v)FKBD 8,苯甲酰氯,DMAP(5%),NEt_3,CH_2Cl_2,RT,4h;vi)TFA(10%),CH_2Cl_2,RT,6h;vii)琥珀酸酐,DMAP(5%),CH_2Cl_2,RT,3h;viii)烯丙基溴,Cs_2CO_3,DMF,RT,2h;ix)Pd$(PPh_3)_4$(10%),N-甲基苯胺,THF,RT,6h。

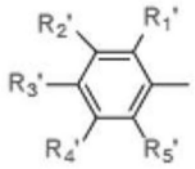
[0091] 实施例5

[0092] 可用于改进药代动力学/药效动力学和溶解性的化合物由以下一般结构表示：

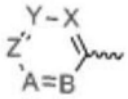
[0093] 

n = 0-6

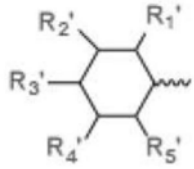
[0094] R_1：

[0095] 

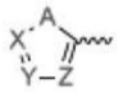
其中单独地或组合地，R_1'-R_5' = OH, NH_2, SH, CN, H, OAc, 或 OMe

[0096] 

其中单独地或组合地，A,B,X,Y,Z＝C,N,或P

[0097] 

其中单独地或组合地，R_1'-R_5'＝OH,NH_2,SH,H,OAc,OMe

[0098] 

其中在任何适当的地方，单独地或组合地，A, X, Y,或 Z = CHn' (n' = 0-2), O, N, S,

[0099] 单独地或组合地，R_2-R_4:H,甲基,乙基,丙基,异丙基,苯基,

[0100] OH,NH_2,SH,CN,

[0101] 单独地或组合地，R_5-R_8:甲基,乙基,丙基,异丙基,苯基,

[0102] OH,NH_2,SH,CN,

[0103] R_9＝OH,NH_2,SH,CN,H;

[0104] R_{10}＝OH,NH_2,SH,CN,H.

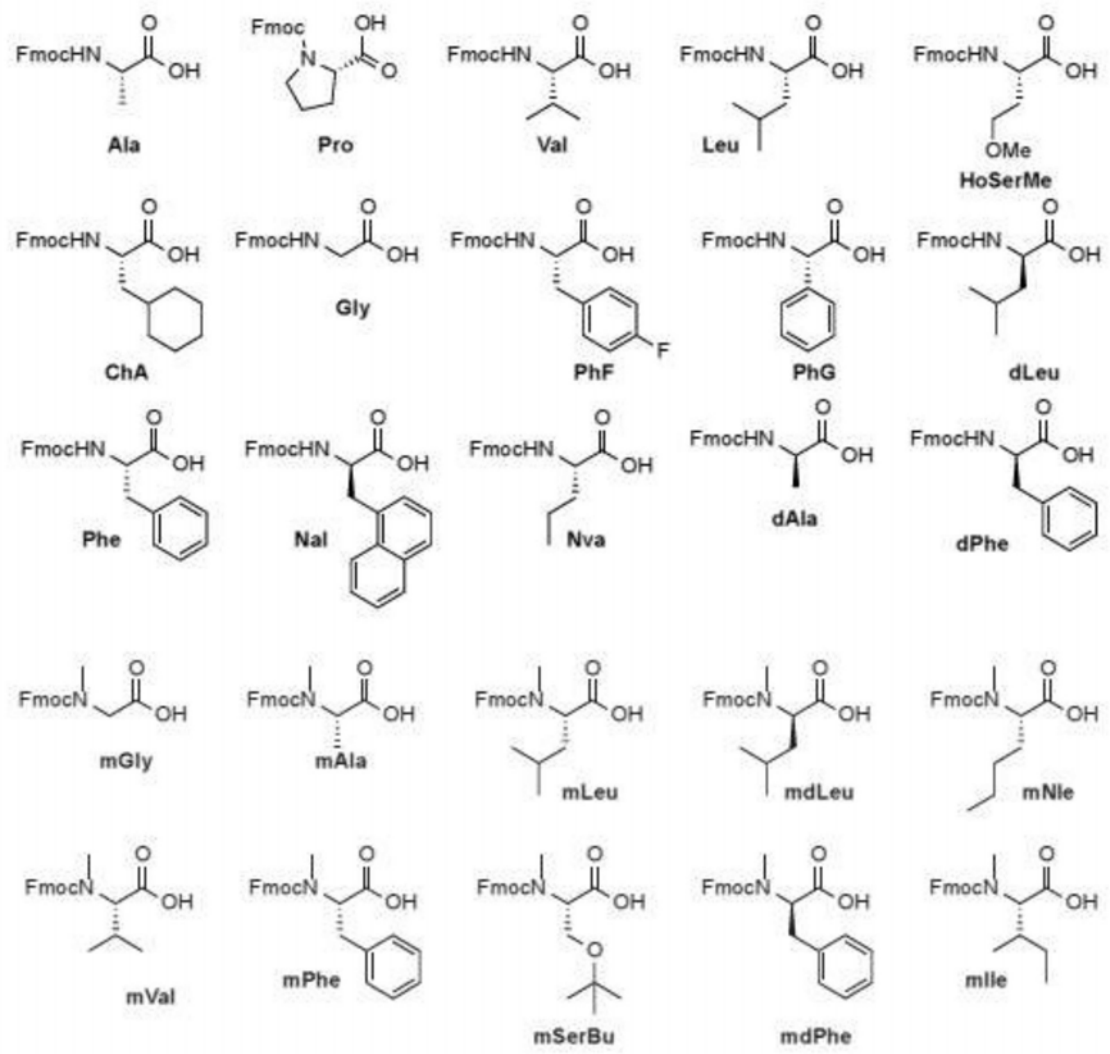
[0105] R_{11-14}＝H或Me.

[0106] R_{15}＝OH,NH_2,SH,CN,H:

[0107] R_{16}＝OH,NH_2,SH,CN,H.

[0108] 携带R_{15}和R_{16}的碳之间的键可以是单键或处于E或Z构型的双键

[0109] 残基1-4可以是表3中列出的任何氨基酸构建单元或其修饰版本。

[0110] 

[0111] 表3.效应物结构域中的残基的氨基酸构建单元

[0112] 参考文献11-15描述了腺苷激动剂在治疗各种疾病中的用途。基于这些参考文献中公开的信息,本领域普通技术人员将认识到,本申请中公开的化合物可以用于治疗这些疾病。参见例如参考文献15中的表2,因为它涉及心律不齐的治疗。

[0113] 尽管已经根据具体示例性实施方案和实施例描述了本发明,但是应当理解,本文公开的实施方案仅用于说明目的,并且本领域技术人员可以在不脱离如以下权利要求所述的本发明的精神和范围的情况下进行各种修改和变更。

[0114] 参考文献

[0115] 以下参考文献被依赖并且以其整体并入本文。

[0116] 1.Passer,B.J.et al.Identification of the ENT1 Antagonists Dipyridamole and Dilazep as Amplifiers of Oncolytic Herpes Simplex Virus-1Replication.Cancer Res.70,3890-3895(2010).

[0117] 2.Köse,M.&Schiedel,A.C.Nucleoside/nucleobase transporters:drug targets of the future?Future Med.Chem.1,303-326(2009).

[0118] 3.Melendez,R.I.&Kalivas,P.W.Last call for adenosine transporters.Nat.Neurosci.7,795-796(2004).

[0119] 4.Choi,D.-S.et al.The type 1equilibrative nucleoside transporter regulates ethanol intoxication and preference.Nat.Neurosci.7,855-861(2004).

[0120] 5.Puetz,C.et al.Nitrobenzylthioinosine compounds for relief of pain.(Google Patents,2008).at<https://www.google.com/patents/US7358235>

[0121] 6.Sawynok,J.in Adenosine 343-360(Springer,2013).at<http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-3903-5_17>

[0122] 7.Bauerle,J.D.,Grenz,A.,Kim,J.-H.,Lee,H.T.&Eltzschig,H.K.Adenosine Generation and Signaling during Acute Kidney Injury.J.Am.Soc.Nephrol.22,14-20(2011).

[0123] 8.Grenz,A.et al.The Reno-Vascular A2B Adenosine Receptor Protects the Kidney from Ischemia.PLoS Med.5,e137(2008).

[0124] 9.Grenz,A.et al.Equilibrative nucleoside transporter 1(ENT1)regulates postischemic blood flow during acute kidney injury in mice.J.Clin.Invest.122,693-710(2012).

[0125] 10.Zimmerman,M.A.et al.Equilibrative nucleoside transporter(ENT)-1-dependent elevation of extracellular adenosine protects the liver during ischemia and reperfusion.Hepatology 58,1766-1778(2013).

[0126] 11.Mohamadnejad,M.et al.Adenosine inhibits chemotaxis and induces hepatocyte-specific genes in bone marrow mesenchymal stem cells.Hepatology 51(3),963-73(2010).

[0127] 12.Wen,J.et al.Adenosine signaling:good or bad in erectile function?Arterioscler Thromn Vasc Biol 32(4),845-50(2012).

[0128] 13.Xu,Z.et al.ENT1 inhibition attenuates epileptic seizure severity via regulation of glutamatergic neurotransmission.Neuromolecular Med.17(1),1-11(2015).

[0129] 14.Chen,J.eta al.Adenosine receptors as drug targets-what are the challenges?Nat Rev Drug Disc 12(4),265-86(2013).

[0130] 15.Sachdeva,S.et al.Adenosine and its receptors as therapeutic targets:An overview.Saudi Pharmaceutical Journal 21,245-253(2013).

[0131] 16.Griffith et al.,Biochim.Bioph.Acta 1286:153-181(1986).

[0132] 17.Lu X et al.,Journal of Experimental Therapeutics and Oncology 2:200-212,2002.

[0133] 18.Pennycooke M et al.,Biochemical and Biophysical Research Communications 208,951-959,2001.

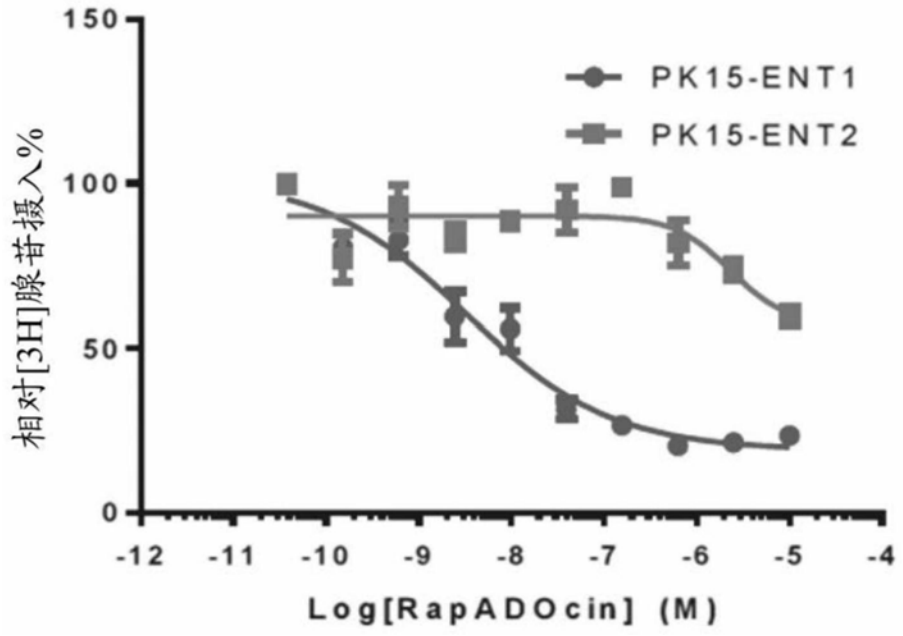

150
100
50
0
相对[3H]腺苷摄入%
PK15-ENT1
PK15-ENT2
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
Log[RapADOcin] (M)

图1

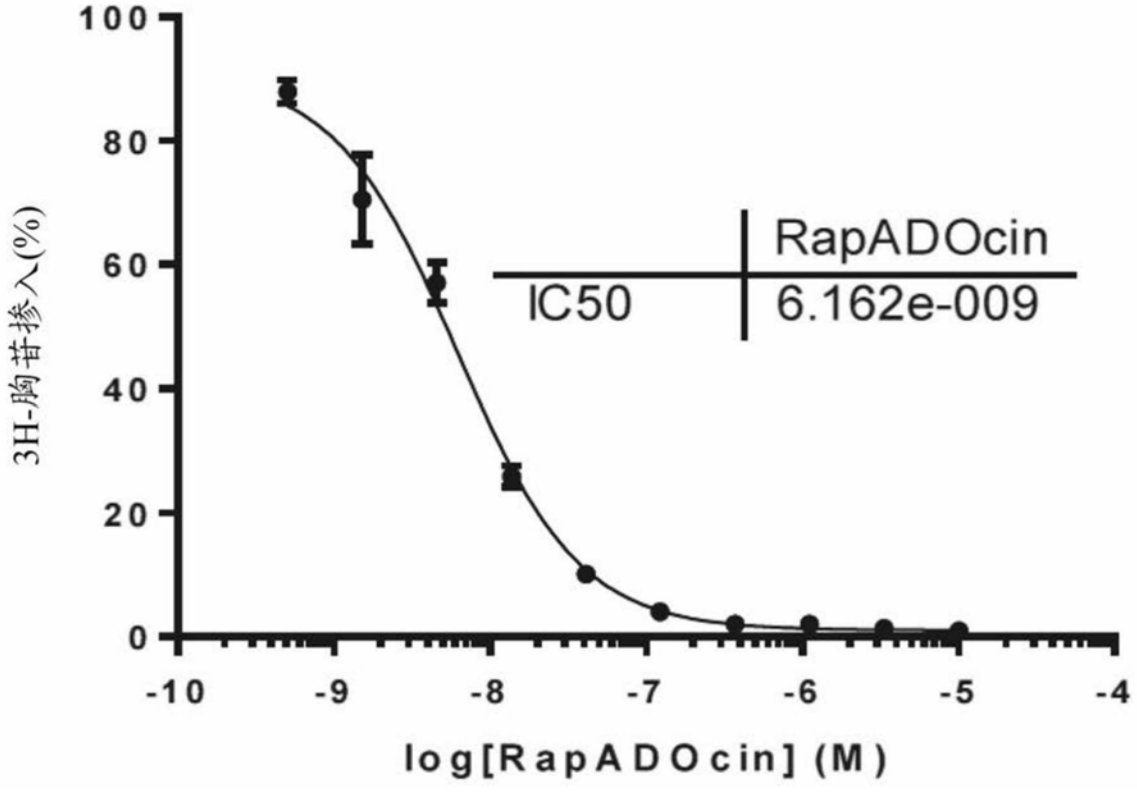

100
80
60
40
20
0
3H-胸苷掺入(%)
RapADOcin
IC50
6.162e-009
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
log[RapADOcin] (M)

图2

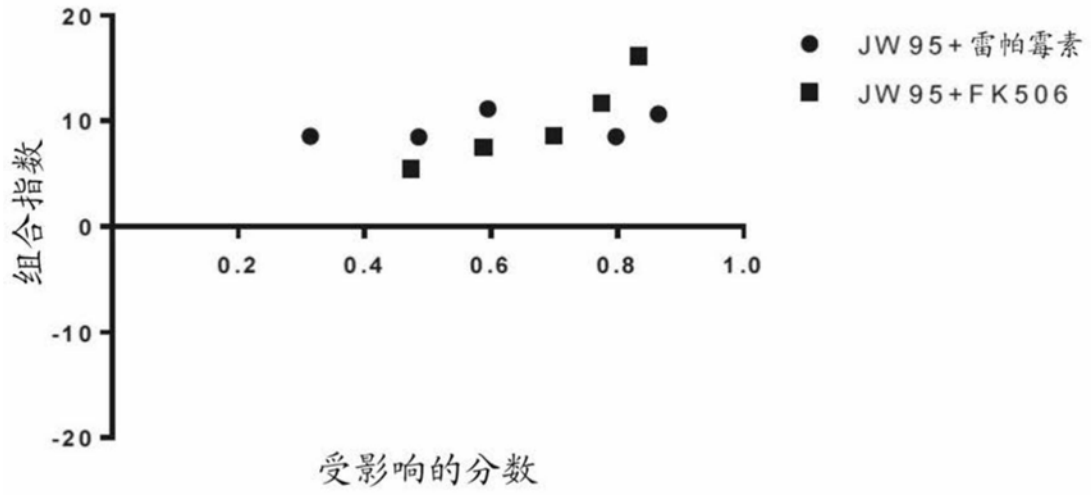

20
10
0
-10
-20
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
组合指数
受影响的分数
JW95+雷帕霉素
JW95+FK506

图3

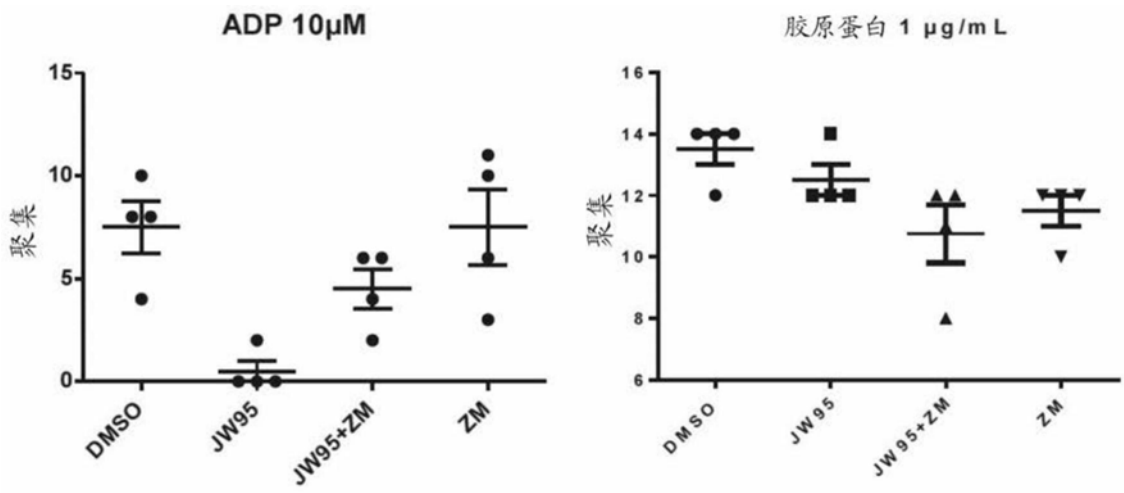

ADP 10μM
聚集
15
10
5
0
DMSO
JW95
JW95+ZM
ZM
胶原蛋白 1 μg/mL
聚集
16
14
12
10
8
6
DMSO
JW95
JW95+ZM
ZM

图4

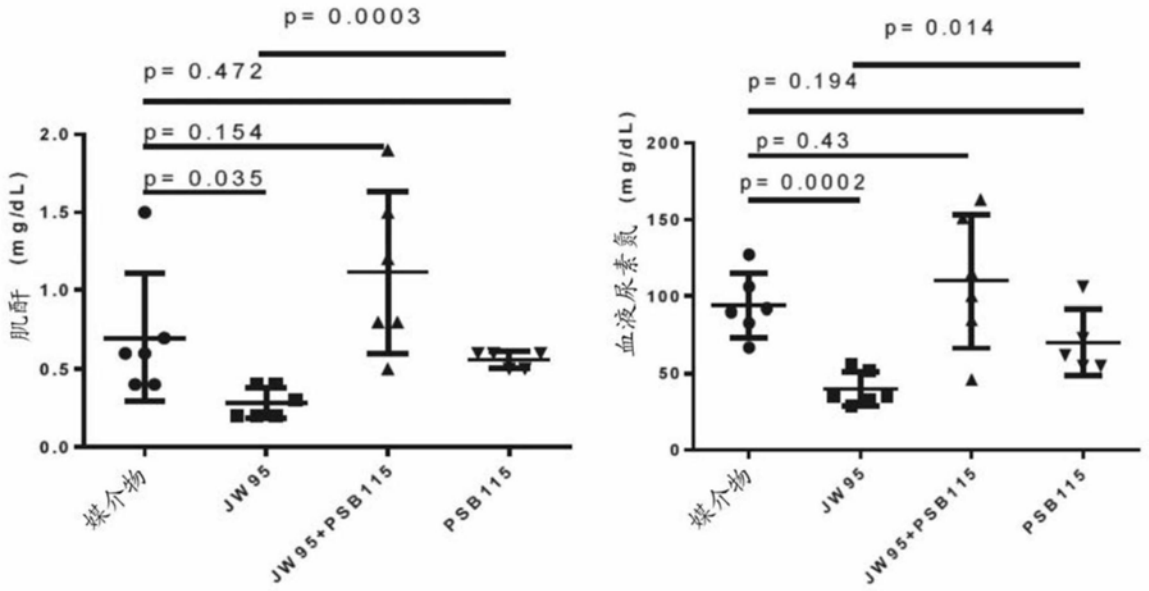

p= 0.0003
p= 0.472
p= 0.154
p= 0.035
肌酐 (mg/dL)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
媒介物
JW95
JW95+PSB115
PSB115
p= 0.014
p= 0.194
p= 0.43
p= 0.0002
血液尿素氮 (mg/dL)
200
150
100
50
0
媒介物
JW95
JW95+PSB115
PSB115

图5