



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1918131 B

(45) 授权公告日 2011.05.04

(21) 申请号 200580004289.3

(22) 申请日 2005.02.04

(30) 优先权数据

60/542,133 2004.02.05 US

10/838,993 2004.05.05 US

60/634,364 2004.12.08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.08.07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/001153 2005.02.04

(87) PCT申请的公布数据

W02005/075436 EN 2005.08.18

(73) 专利权人 前体生物药物股份公司

地址 德国哈雷

(72) 发明人 斯特凡·席林 米尔科·布赫霍尔茨

安德烈·约翰内斯·尼斯特罗杰

汉斯-乌尔里希·德穆特

乌尔里希·海泽

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

*C07D 233/61* (2006.01)

*C07D 405/12* (2006.01)

*C07D 417/12* (2006.01)

*C07D 403/12* (2006.01)

*C07D 235/06* (2006.01)

*A61K 31/4164* (2006.01)

*A61P 25/14* (2006.01)

*A61P 25/28* (2006.01)

*A61K 38/06* (2006.01)

(56) 对比文件

US 4576957 A, 1986.03.18, 全文, 特别是第 8-9 栏实施例 8-15.

W0 2004098591 A, 2004.11.18, 全文, 特别是第 56-59 实施例 1-40.

W0 2004098625 A, 2004.11.18, 全文.

W0 9920599 A, 1999.04.29, 全文.

审查员 王静

权利要求书 3 页 说明书 68 页

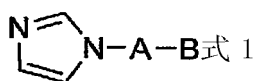
(54) 发明名称

谷氨酰胺酰基环化酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及新的谷氨酰胺酰基环化酶抑制剂及其组合,它们用于治疗神经病症,特别是阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症。

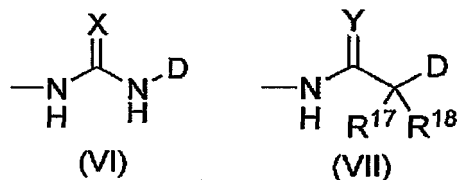
1. 式 1 的化合物或其药学可接受的盐：



其中：

A 是非支链  $C_3$  烷基链；

且 B 是选自 (VI) 或 (VII) 的基团：



其中：

D 代表取代的苯基，其中取代是指被  $C_{1-6}$ -硫烷基取代；或者 D 代表二氢苯并二噁英、苯并二氧杂环戊二烯、苯并二硫杂环戊二烯、二氢苯并二硫杂环己二烯、苯并氧硫杂环戊二烯或二氢苯并氧硫杂环己二烯；

X 代表 S 或 N-CN；

Y 是 O 或 S，条件是当  $R^{17}$  与  $R^{18}$  形成的碳环是三元环时，则 Y 不能是 O；并且

$R^{17}$  和  $R^{18}$  都是 H；或者  $R^{17}$  和  $R^{18}$  之一是 H 而另一个是甲基；或者  $R^{17}$  和  $R^{18}$  可以连接形成至多 6 个环原子的碳环。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 B 是基团 (VI)。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 X 代表 S。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 B 是基团 (VII)。

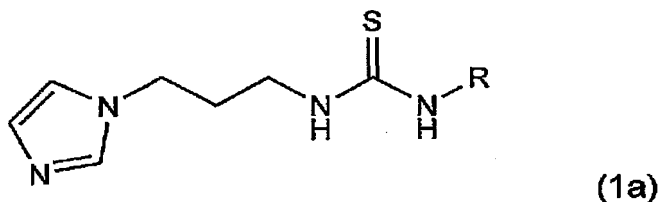
5. 权利要求 4 的化合物，其中 Y 代表 S。

6. 权利要求 4 或 5 的化合物，其中  $R^{17}$  与  $R^{18}$  都是 H。

7. 权利要求 4 或 5 的化合物，其中  $R^{17}$  与  $R^{18}$  之一是 H，而另一个是甲基。

8. 权利要求 4 或 5 的化合物，其中  $R^{17}$  与  $R^{18}$  连接形成至多 6 个环原子的碳环。

9. 式 1a 的化合物或其药学可接受的盐：

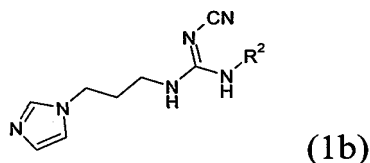


其中基团 R 代表叔丁基、苄基、苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-乙基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(甲氧羰基)苯基、4-(甲基羰基)苯基、4-(甲氧基)苯基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基、3,4-(二甲氧基)苯基、2,4-(二甲氧基)苯基、3,5-(二甲氧基)苯基、2-(甲氧羰基)苯基、4-(噁唑-5-基)苯基、4-(吡唑-1-基)苯基、4-异丙基苯基、4-(哌啶-1-磺酰基)苯基、4-(吗啉-4-基)苯基、4-氰基苯基、2,3-二氢苯并[1,4]-二噁英-6-基、苯并[1,3]-二氧杂环戊二烯-5-基、3,4,5-(三甲氧基)苯基、3-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-苄氧基苯基、4-甲氧基苄基、4-碘苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、萘-1-基、4-硝基苯基、环辛基、呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基甲基、苯并[1,3]-二氧杂

环戊二烯-5-基甲基、2-(吗啉-4-基)乙基、4-(甲基硫烷基)苯基、4-(二甲氨基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、苯甲酰基或吡啶-4-基。

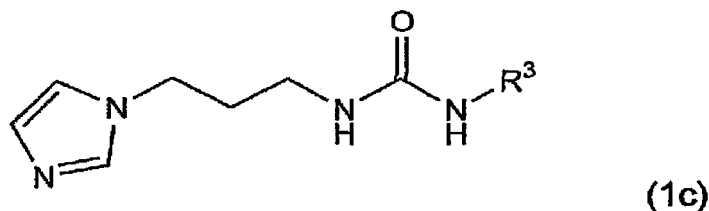
10. 权利要求 9 的式 1a 的化合物,其中基团 R 代表 3,4-二甲氧基苯基。

11. 式 1b 的化合物或其药学可接受的盐:



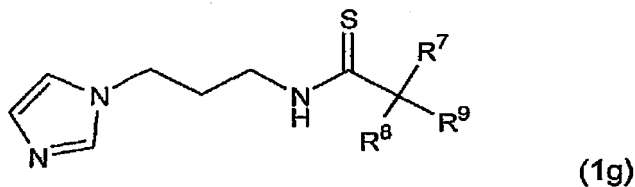
其中基团 R<sup>2</sup> 代表甲基、叔丁基、苄基、苯基、4-氟苯基、4-乙基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(甲基羰基)苯基、4-(甲氧基)苯基、3,4-(二甲氧基)苯基、2,4-(二甲氧基)苯基、2,3,4-(三甲氧基)苯基、3,5-(二甲氧基)苯基、2,3-二氢苯并[1,4]-二噁英-6-基、苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-6-基、3-甲氧基苯基、4-(乙氧基)苯基、4-(苄氧基)苯基、4-碘苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、萘-1-基、4-硝基苯基、正丁基、环辛基、呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-2-基甲基、苯并[d][1,3]-二氧杂环戊二烯-6-基甲基、2-(吗啉-4-基)乙基、4-(二甲氨基)苯基、4-(甲硫基)苯基或三苯甲基。

12. 式 1c 的化合物或其药学可接受的盐:



其中基团 R<sup>3</sup> 代表乙基、6-氟-4-H-苯并[d][1,3]-二噁英-8-基、3-(环戊氧基)-4-(甲氧基)苯基、4-庚氧基苯基、4-丁氧基苯基或 3,4-(二甲氧基)苯基。

13. 式 1g 的化合物或其药学可接受的盐:



其中基团 R<sup>7</sup> 代表 3,4-(二甲氧基)苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 都是 H;或者基团 R<sup>7</sup> 代表 4-氯苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丁基环或环戊基环;或者基团 R<sup>7</sup> 代表 4-(甲氧基)苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环或环己基环;或者基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环,而基团 R<sup>7</sup> 代表 3,4-(二甲氧基)苯基。

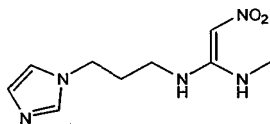
14. 权利要求 13 的式 1g 的化合物,其中基团 R<sup>7</sup> 代表 3,4-(二甲氧基)苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 都是 H;或者基团 R<sup>7</sup> 代表 4-氯苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丁基环或环戊基环;或者基团 R<sup>7</sup> 代表 4-(甲氧基)苯基,而基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环或环己基环。

15. 权利要求 13 的式 1g 的化合物,其中基团 R<sup>7</sup> 代表 3,4-(二甲氧基)苯基,而基团 R<sup>8</sup>

和 R<sup>9</sup> 都是 H。

16. 权利要求 13 的式 1g 的化合物, 其中基团 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环, 而基团 R<sup>7</sup> 代表 3,4-(二甲氧基) 苯基。

17. 以下化合物:



或其药学可接受的盐。

18. 药物组合物, 其包含至少一种权利要求 1-17 之任一项的化合物以及任选的治疗可接受的载体和 / 或赋形剂。

19. 权利要求 18 的药物组合物, 其为适于胃肠外、肠内或口服给药的形式。

20. 权利要求 1-17 之任一项的化合物或权利要求 18 或 19 之任一项的药物组合物用于制备治疗神经病症的药物的用途, 并且不受权利要求 1 中所述条件限制。

21. 权利要求 20 的用途, 其中所述神经病症是痴呆。

22. 权利要求 20 的用途, 其中所述神经病症选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、焦虑相关病症、癫痫发作、停药和酒精中毒和神经变性病症。

23. 权利要求 22 的用途, 其中所述焦虑相关病症是抑郁症。

24. 权利要求 22 的用途, 其中所述癫痫发作是癫痫。

25. 权利要求 22 的用途, 其中所述神经变性病症是认知障碍。

26. 权利要求 22 的用途, 其中所述神经变性病症选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病和亨廷顿舞蹈症。

## 谷氨酰胺酰基环化酶抑制剂

### 发明领域

[0001] 本发明涉及谷氨酰胺酰基环化酶 (glutaminy cyclase) (QC, EC2.3.2.5), 其催化 N- 末端谷氨酰胺残基转化为焦谷氨酸 (5- 氧代 - 脯氨酸, pGlu\*) 同时释放氨的分子内环化和 N- 末端谷氨酸残基转化为焦谷氨酸同时释放水分子的分子内环化。

### [0002] 背景技术

[0003] 谷氨酰胺酰基环化酶 (QC, EC 2.3.2.5) 催化 N- 末端谷氨酰胺残基转化为焦谷氨酸 (pGlu\*) 同时释放氨的分子内环化。1963 年, Messer 首次由热带植物番木瓜 (Carica papaya) 胶乳中分离得到 QC (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299)。24 年后, 在动物垂体中发现了一种相应的酶活性 (Busby, W. H. J. 等, 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632)。对于哺乳动物的 QC, 通过 QC 的 Gln 至 pGlu 的转化可见于 TRH 和 GnRH 前体 (Busby, W. H. J. 等, 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. 和 Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632)。此外, 最初的 QC 定位试验显示与其催化作用的推定的 (putative) 产物共存于牛垂体中, 进一步提高所提出的于肽激素合成中的功能 (Bockers, T. M. 等, 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453)。相反, 植物 QC 的生理功能较不清楚。就来自番木瓜的酶而言, 认为其在植物防御病原微生物中具有一定作用 (El Moussaoui, A. 等, 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570)。最近通过序列对比鉴定了来自其它植物的推定的 QC (Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。然而, 这些酶的生理功能仍然不明确。

[0004] 来自植物和动物的已知 QC 在底物的 N- 末端部位对 L- 谷氨酰胺有严格的特异性, 并且发现它们的动力学行为符合 Michaelis-Menten 方程 (Pohl, T. 等, 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. 等, 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. 等, 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398)。然而, 对比来自番木瓜的 QC 和来自哺乳动物的高度保守的 QC 的一级结构却并未发现任何序列同源性 (Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。尽管植物的 QC 似乎属于一类新的酶家族 (Dahl, S. W. 等, 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), 但发现哺乳动物的 QC 与细菌氨肽酶具有显著的序列同源性 (Bateman, R. C. 等, 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), 从而得出植物和动物的 QC 具有不同的进化起源的结论。

[0005] 最近的研究表明重组人 QC 和源自脑提取物的 QC 活性催化 N- 末端谷氨酰胺酰基的环化作用以及谷氨酸的环化作用。更惊人的发现是, 环化酶催化的 Glu<sub>1</sub> 转化在 pH 6.0 左右有利, 而 Gln<sub>1</sub> 至 pGlu- 衍生物的转化的最适 pH 在 8.0 左右。由于 pGlu-AB 相关肽的形成可通过抑制重组人 QC 及源自猪垂体提取物的 QC 活性而得以抑制, 因此酶 QC 是开发用于治疗阿尔茨海默症的药物中的靶之一。

[0006] EP02011349.4 公开了编码昆虫谷氨酰胺酰基环化酶的多核苷酸及其所编码的多肽。该申请进一步提供了包含表达载体的宿主细胞, 所述表达载体包含该发明的多核苷酸。所分离的多肽和包含昆虫 QC 的宿主细胞可用于筛选降低谷氨酰胺酰基环化酶活性的药物的方法中。这些药物可用作杀虫剂。

[0007] 定义

[0008] 酶抑制剂

[0009] 可逆酶抑制剂：包括竞争性抑制剂、非竞争性可逆抑制剂、缓慢结合或紧密结合抑制剂、过渡态类似物和多底物类似物。

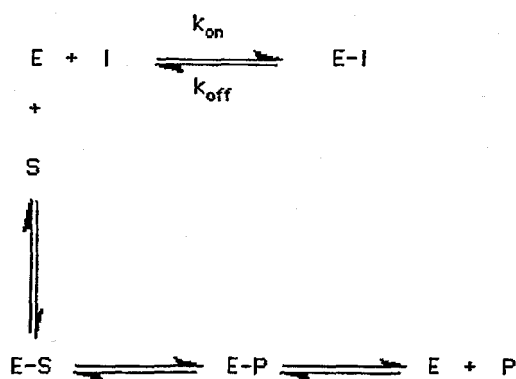
[0010] 竞争性抑制剂显示：

[0011] i) 与所述酶之间的非共价相互作用，

[0012] ii) 与底物竞争所述酶的活性位点，

[0013] 可逆酶抑制剂的主要作用机理和解离常数的定义可以从下式中看出：

[0014]



[0015]  $K_D = K_i = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}$

[0016] 酶-抑制剂 [E-I] 复合物的形成阻止底物的结合，因此反应不能进行至正常的生理产物 P。抑制剂浓度 [I] 增高使 [E-I] 增加，则底物可以与之结合的游离酶就更少。

[0017] 非竞争性可逆抑制剂

[0018] i) 与活性位点之外的位点（别构结合位点）结合，

[0019] ii) 引起酶的构象变化，使其催化活性下降或消失。

[0020] 缓慢结合或紧密结合抑制剂

[0021] i) 是其中抑制剂与酶之间缓缓达到平衡的竞争性抑制剂，

[0022] ii) ( $k_{\text{on}}$  缓慢)，可能是由于酶或抑制剂中必须发生的构象变化

[0023] a) 通常是过渡态类似物

[0024] b) 只有在与酶浓度相似的浓度下才有效

[0025] c) 由于  $k_{\text{off}}$  值很低，这些类型的抑制剂“几乎”是不可逆的

[0026] 过渡态类似物

[0027] 是模拟酶催化反应过渡态的竞争性抑制剂。酶催化作用的发生是由于过渡态的能量降低，因此，过渡态结合比底物结合更为有利。多底物类似物

[0028] 对于涉及两种或多种底物的反应，竞争性抑制剂或过渡态类似物可以设计为含有与底物中的两种或多种具有相似结构特征的竞争性抑制剂或过渡态类似物。

[0029] 不可逆酶抑制剂：通过共价键（ $\sim 100$  kcal/mol）将未结合酶和抑制剂与酶抑制剂复合物之间的平衡 ( $\text{E} + \text{I} \leftrightarrow \text{E-I}$ ) 总是推向右，使所述抑制不可逆。

[0030] 亲合标记剂

[0031] 活性位点定向的不可逆抑制剂（竞争性不可逆抑制剂）被所述酶识别（可逆，特异性结合），之后形成共价键，且

[0032] i) 与底物、过渡态或产物结构相似，使药物与目标酶之间能够进行特异性相互作用，

[0033] ii) 含有反应性官能团（例如亲核体， $-\text{COCH}_2\text{Br}$ ），使能够形成共价键。

[0034] 下面的反应路线描述了活性位点定向的试剂和它

[0035] 的目标酶，其中  $K_D$  是解离常数，而  $K_{\text{inactivation}}$  是共价键形成速率。

[0036]

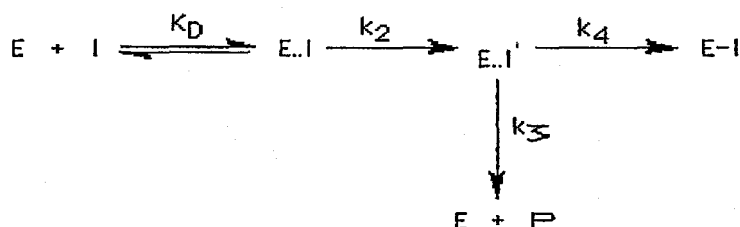


[0037] 基于机理的酶灭活剂（也称为自杀性抑制剂）是活性位点定向的试剂（无反应性形式），其与酶活性位点结合，在活性位点处被酶的催化能力转化为反应性形式（激活的）。一旦激活后，所述抑制剂与所述酶之间就形成共价键。

[0038] 下面的反应路线显示基于机理的酶灭活剂的作用

[0039] 机理，其中  $K_D$  是解离常数， $k_2$  是一旦与酶结合后抑制剂的激活速率， $k_3$  是激活的抑制剂 P 从所述酶上解离的速率（产物仍可能是反应性的），而  $k_4$  是激活的抑制剂与所述酶之间共价键形成的速率。

[0040]



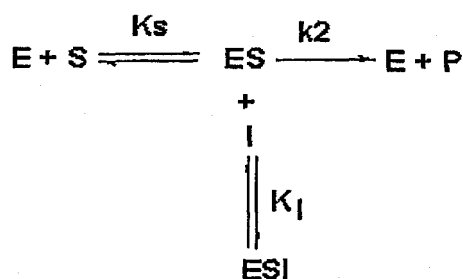
[0041] 灭活（共价键的形成， $k_4$ ）必须在解离（ $k_3$ ）之前发生，

[0042] 否则当前的活性抑制剂就会释放至环境中。分配比率

[0043]  $k_3/k_4$ ：释放的产物与灭活之间的比率应该最小化以使系统的灭活高效且不期望的副反应降至最低。分配比率大（利于解离）则导致非特异性反应。

[0044] 反竞争性酶抑制剂：从反竞争性抑制剂的定义（只与 ES 复合物结合的抑制剂）可以写出以下方程：

[0045]



[0046] ES 复合物解离底物的解离常数等于  $K_s$ ，而 ESI 复合物不解离之（即  $K_s$  值等于 0）。预计 Michaelis-Menten 型酶的  $K_m$  会减小。底物浓度升高使 ESI（不能进行至反应产物的

复合物) 浓度升高, 因此无法移除抑制作用。

[0047] 本发明优选竞争性酶抑制剂。最优选的是竞争性可逆酶抑制剂。

[0048] 术语“ $k_i$ ”或“ $K_i$ ”和“ $K_b$ ”是结合常数, 它们描述抑制剂与酶的结合以及随后从酶中释放。另一种量度是“ $IC_{50}$ ”值, 它反映在给定的底物浓度使酶活性为 50% 的抑制剂浓度。

[0049] 术语“DP IV 抑制剂”或“二肽基肽酶 IV 抑制剂”是本领域技术人员通常已知的, 它是指抑制 DP IV 或 DP IV 样酶的催化活性的酶抑制剂。

[0050] “DP IV 活性”的定义是二肽基肽酶 IV (DP IV) 和 DP IV 样酶的催化活性。这些酶是脯氨酸后 (在较小程度上为丙氨酸后、丝氨酸后或甘氨酸后) 切割的丝氨酸蛋白酶, 存在于哺乳动物体内各种组织包括肾、肝和肠中, 当脯氨酸或丙氨酸在序列中形成与 N- 末端氨基酸相邻的残基时, 它们以高特异性将生物活性肽 N- 末端的二肽移除。

[0051] 术语“PEP 抑制剂”或“脯氨酰内肽酶抑制剂”是本领域技术人员通常已知的, 是指抑制脯氨酰内肽酶 (PEP, 脯氨酰寡肽酶, POP) 的催化活性的酶抑制剂。

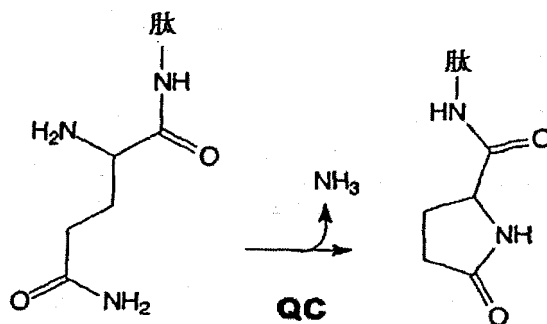
[0052] “PEP 活性”的定义是在其中从肽或蛋白质底物的 N- 末端数脯氨酸位于氨基酸 3 位或更高位置的肽或蛋白质中能够水解脯氨酸后键的内肽酶的催化活性。

[0053] 本文所用术语“QC”包括谷氨酰胺酰基环化酶 (QC) 和 QC 样酶。QC 和 QC 样酶具有相同或相似的酶活性, 另外定义为 QC 活性。在这方面, QC 样酶与 QC 的基本分子结构可能不同。

[0054] 本文所用术语“QC 活性”的定义为 N- 末端谷氨酰胺残基转化为焦谷氨酸 (pGlu\*) 或 N- 末端 L- 高谷氨酰胺或 L-  $\beta$ - 高谷氨酰胺转化为环状焦- 高谷氨酰胺衍生物同时释放氨的分子内环化。参见路线 1 和 2。

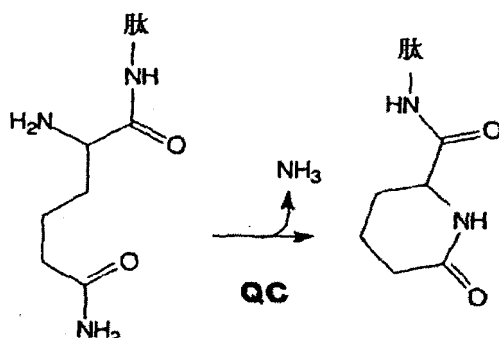
[0055] 路线 1 : 通过 QC 进行的谷氨酰胺环化

[0056]



[0057] 路线 2 : 通过 QC 进行的 L- 高谷氨酰胺环化

[0058]

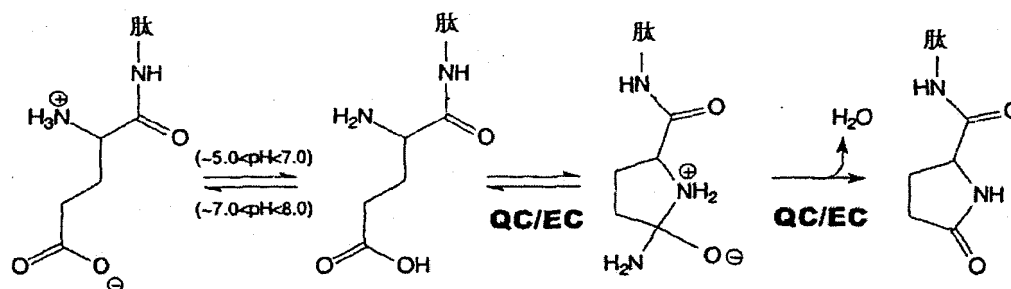


[0059] 本文所用术语“EC”包括 QC 和 QC 样酶作为谷氨酸环化酶 (EC) 的副活性, 进一步定义为 EC 活性。

[0060] 本文所用术语“EC 活性”定义为 N-末端谷氨酸残基被 QC 转化为焦谷氨酸 (pGlu\*) 的分子内环化。参见路线 3。

[0061] 路线 3: 通过 QC (EC) 进行的不带电谷氨酰胺的 N-末端环化

[0062]



[0063] 术语“QC 抑制剂”或“谷氨酰胺酰基环化酶抑制剂”是本领域技术人员通常已知的, 是指抑制谷氨酰胺酰基环化酶 (QC) 催化活性或其谷氨酰胺环化酶 (EC) 活性的酶抑制剂。

[0064] QC 抑制的效力

[0065] 考虑到与 QC 抑制的关联, 在优选的实施方案中, 本发明的方法和医学用途使用 QC 抑制的 K<sub>i</sub> 为 10 μM 或更低, 更优选 1 μM 或更低, 更优选 0.1 μM 或更低或 0.01 μM 或更低, 最优选 0.01 μM 或更低的活性剂 (agent)。事实上, 考虑 K<sub>i</sub> 值在较低的微摩尔, 优选纳摩尔, 更优选皮摩尔范围内的抑制剂。因此, 虽然为方便起见本文将活性剂 (active agent) 描述为“QC 抑制剂”, 但是应理解这种名称无意将本发明的主题限制于特定的作用机理。

[0066] QC 抑制剂的分子量

[0067] 一般而言, 本发明的方法或医学用途的 QC 抑制剂将是小分子, 例如分子量为 1000g/mol 或更低, 500g/mol 或更低, 优选 400g/mol 或更低, 更优选 350g/mol 或更低, 更优选 300g/mol 或更低。

[0068] 本文所用术语“个体”是指作为治疗、观察或实验对象的动物, 优选哺乳动物, 最优选人。

[0069] 本文所用术语“治疗有效量”是指研究者、兽医、医生或其它临床医师寻求的在组织系统、动物或人中引起生物应答或医学应答的活性化合物或药学活性剂的量, 所述生物应答或医学应答包括所治疗疾病或病症的症状的缓解。

[0070] 本文所用术语“药学可接受的”包括人用和兽用；例如术语“药学可接受的”包括兽医学可接受的化合物或在人医疗和保健中可接受的化合物。

[0071] 在说明书和权利要求书的全文中，若非特别限定，表述“酰基”表示  $C_{1-20}$  酰基残基，优选  $C_{1-8}$  酰基残基，且特别优选  $C_{1-4}$  酰基残基。酰基的实例包括以下提及的烷酰基和苯甲酰基。

[0072] “肽”选自二肽至十肽，优选二肽、三肽、四肽和五肽。形成所述“肽”的氨基酸可以选自以下列出的氨基酸。

[0073] 在说明书和权利要求书的全文中，若非特别限定，表述“烷基”表示  $C_{1-12}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基。烷基可以是直链或支链的。合适的烷基包括例如甲基、乙基、丙基（如正丙基和异丙基）、（正丁基、叔丁基和仲丁基）、戊基、己基、庚基（如正庚基）和辛基（如正辛基）。表述“烷(alk)”，例如在“烷氧基”中的“烷”，以及表述“烷(alkan)”，例如在“烷酰基”中的“烷”应该依照“烷基”的定义进行解释。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丁氧基（如正丁氧基）、庚氧基（如正庚氧基）和辛氧基（如正辛氧基）。烷酰基（如酰基）的实例包括乙酰基（如乙酰基）、丙酰基和丁酰基。

[0074] 若非特别限定，表述“烯基”表示  $C_{2-12}$  烯基，优选  $C_{2-6}$  烯基，其在任何所需位置含有至少一个双键。烯基可以是直链或支链的。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基和丁烯基。

[0075] 若非特别限定，表述“炔基”表示  $C_{2-12}$  炔基，优选  $C_{2-6}$  炔基，其在任何所需位置含有至少一个三键。炔基可以是直链或支链的。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0076] 若非特别限定，表述“环烷基”表示  $C_{3-12}$  环烷基，优选  $C_{3-8}$  环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环丙基、环己基、环庚基和环辛基。环烷基可以是支链的，在这种情况下碳原子的数目指该基团中碳原子的总数。

[0077] 若非特别限定，表述“杂环”表示其中一个或多个（如 1、2 或 3 个）环原子被选自 N、S 或 O 的杂原子替代的环烷基残基。含有一个杂原子的杂环的实例包括吡咯烷、四氢呋喃和哌啶。这些基团可以任选被例如烷基、氧代或羟基取代。

[0078] 杂环基的实例包括取代或未取代的环氧乙烷基、氮丙定基、氧杂环丙基、氮杂环丙基、硫杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、thietano、吡咯烷基、四氢呋喃基、thiolano、1,1-二氧代-thiolano、1,3-二氧戊环基、噻唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、吡唑烷基、四氢吡喃基、哌啶基、六亚甲基四胺基、哌嗪基、N-甲基-哌嗪基、(2-(N-甲基)-N-哌嗪基)乙基、(4N-(2'-羟基乙基)-1N-哌嗪基)、(2-(4N-(2'-羟基乙基)-1N-哌嗪基)乙氧基)、吗啉基、2-(N-吗啉基)乙基以及内酰胺、内酯、环二酰亚胺和环酸酐。

[0079] 若非特别限定，表述“碳环”表示含有 3-12 个碳原子，更优选 3-8 个碳原子的碳环基。本文使用的碳环基是指除芳基或环烷基之外的包含至少一个不含杂原子的碳原子环的基团。碳环基的实例包括桥环系统（如二环 [2.2.1] 庚烯基）和部分不饱和的环系统。

[0080] 若非特别限定，表述“芳基”表示  $C_{6-12}$  芳基，优选  $C_{6-8}$  芳基。芳基将含有至少一个芳环（如一个、两个或三个环），但也可以包含部分不饱和环或完全不饱和环。具有一个芳环的芳基的实例是苯基。具有两个芳环的芳基的实例包括萘基。含有部分不饱和环或完全不饱和环的芳基的实例包括并环戊二烯和茚。如下所述，芳基可以任选被取代。芳基的其它实例包括 4-氟苯基、3-氟苯基、五氟苯基、4-羟基苯基、3-硝基苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-苯胺基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、茛基、1-萘基或 2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、

3- 蒎基。

[0081] 烷基芳基的实例包括苯甲基（苄基）和苯乙基、2- 苯基乙 -1- 基、对甲苯基甲基、对甲苯基乙基、间甲苯基甲基、间甲苯基乙基、邻甲苯基甲基、邻甲苯基乙基、2-(4- 乙基苯基)- 乙 -1- 基 -、2,3- 二甲基苯基甲基、2,4- 二甲基苯基甲基、2,5- 二甲基苯基甲基 -、2,6- 二甲基苯基甲基、3,4- 二甲基苯基甲基、3,5- 二甲基苯基甲基、2,4,6- 三甲基苯基甲基、2,3- 二甲基苯基乙基、2,4- 二甲基苯基乙基、2,5- 二甲基苯基乙基、2,6- 二甲基苯基乙基、3,4- 二甲基苯基乙基、3,5- 二甲基苯基乙基、2,4,6- 三甲基苯基乙基、二苯甲基（= 二苯基甲基）、二苯甲基（= 二苯基乙基）、三苯甲基（= 三苯基甲基）、三苯甲基（= 三苯基乙基）、 $\alpha$ - 苯乙烯基、 $\beta$ - 苯乙烯基、枯烯基、2- 乙基苯基甲基、3- 乙基苯基甲基、4- 乙基苯基甲基、2- 乙基苯基乙基、3- 乙基苯基乙基、4- 乙基苯基乙基、2- 氟苄基、1- 甲基 -2- 氟苯 -6- 基甲基、1- 甲基 -2- 氟苯 -4- 基甲基、1- 甲基 -2- 氟苯 -6- 基乙基、1- 甲基 -2- 氟苯 -4- 基乙基、1H- 茛基甲基 -、2H- 茛基甲基、1H- 茛基乙基、2H- 茛基乙基、茛满基甲基、茛满 -1- 酮 -2- 基甲基、茛满 -1- 酮 -2- 基乙基、四氢化萘基甲基、四氢化萘基乙基、茚基甲基、茚基乙基、(3- 苯基) 环戊 -1- 基、二氢化萘基甲基、二氢化萘基乙基或 (4- 环己基) 戊基甲基、(4- 环己基) 戊基乙基。

[0082] 若非特别限定，表述“杂芳基”表示其中一个或多个（如 1、2、3 或 4 个，优选 1、2 或 3 个）环原子被选自 N、S 和 O 的杂原子替代的芳基残基，或者含有一个或多个（如 1、2、3 或 4 个，优选 1、2 或 3 个）选自 N、S 和 O 的杂原子的 5 元芳环。如下所述，杂芳基可以任选被取代。杂芳基的实例包括吡啶（如 2、3 或 4- 吡啶）、嘧啶、喹啉、吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、吡唑、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、苯并噻吩、苯并二 oxepine 和噻唑基、1- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、3- 苯基 -1- 吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、3- 吡唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、四唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、6- 吡啶基、苯并咪唑基、异喹啉基、嘌呤基、卡唑啉基 (carbazolinyl)、吡啶基和 2,3'- 联呋喃基。

[0083] 烷基杂芳基的实例包括吡啶基甲基、N- 甲基吡咯 -2- 甲基、N- 甲基吡咯 -2- 乙基、N- 甲基吡咯 -3- 甲基、N- 甲基吡咯 -3- 乙基、2- 甲基吡咯 -1- 甲基、2- 甲基吡咯 -1- 乙基、3- 甲基吡咯 -1- 甲基、3- 甲基吡咯 -1- 乙基、4- 吡啶基甲基、4- 吡啶基乙基、2-( 噻唑 -2- 基) 乙基、四氢异喹啉基甲基、四氢异喹啉基乙基、2- 乙基吡啶 -1- 甲基、2- 乙基吡啶 -1- 乙基、3- 乙基吡啶 -1- 甲基、3- 乙基吡啶 -1- 乙基、4- 甲基吡啶 -2- 甲基、4- 甲基吡啶 -2- 基乙基、4- 甲基吡啶 -3- 甲基、4- 甲基吡啶 -3- 乙基。

[0084] 前述芳基和杂芳基在合适时可以任选被取代。

[0085] 表述“取代”或“被取代”包括被一个或多个（如 1、2 或 3 个，优选 1 或 2 个）单价或多价官能团取代。合适的取代基包括烷基、环烷基、芳基（如苯基）、杂芳基（如呋喃基）、碳环、杂环、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、碳环氧基、杂环氧基、烯氧基、炔氧基、烯基、炔基、酰基、烷酰基、烷氧基烷酰基、烷氧基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、硝基、-S- 烷基（如甲硫基）、卤素（如氟、氯、溴和碘）、氰基、羟基、-SO<sub>2</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub> 芳基、-SO<sub>2</sub> 杂芳基、-SO<sub>2</sub> 环烷基、-SO<sub>2</sub> 杂环、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH 烷基、-N( 烷基)<sub>2</sub>（如二甲氨基）、-CO-N( 烷基)<sub>2</sub> 和 -CO-NH( 烷基)。

[0086] 包括诸如烷氧基以及烯基、炔基和环烷基的衍生物在内的烷基可以任选被卤素取代，如被氟取代。例如，卤素取代的烷基包括三氟甲基，而卤素取代的烷氧基包括三氟甲氧

基。

[0087] 术语“卤素”分别包括氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)。

[0088] 可用于本发明的氨基酸是 L 和 D-氨基酸、N-烷基化氨基酸、N-甲基氨基酸、氮杂氨基酸；Ile 和 Thr 的别形式和苏型形式，其可以例如是  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\omega$ -氨基酸，其中优选  $\alpha$ -氨基酸。

[0089] 氨基酸的实例为：天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、精氨酸(Arg)、赖氨酸(Lys)、组氨酸(His)、甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、半胱氨酸(Cys)、苏氨酸(Thr)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酰胺(Gln)、酪氨酸(Tyr)、丙氨酸(Ala)、脯氨酸(Pro)、缬氨酸(Val)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、甲硫氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、羟脯氨酸(Hyp)、 $\beta$ -丙氨酸( $\beta$ -Ala)、2-氨基辛酸(Aoa)、乙酸乙酯-(2)-羧酸(Ace)、2-哌啶酸(Pip)、3-氨基丙酸、4-氨基丁酸等， $\alpha$ -氨基异丁酸(Aib)、肌氨酸(Sar)、鸟氨酸(Orn)、瓜氨酸(Cit)、高精氨酸(Har)、叔丁基丙氨酸(叔丁基-Ala)、叔丁基甘氨酸(叔丁基-Gly)、N-甲基异亮氨酸(N-MeIle)、苯基甘氨酸(Phg)、环己基丙氨酸(Cha)、正亮氨酸(Nle)、磺基丙氨酸(Cya)和甲硫氨酸亚砷(MSO)、乙酰-Lys，修饰的氨基酸如磷酸-丝氨酸(Ser(P))、苄基-丝氨酸(Ser(Bzl))和磷酸-酪氨酸(Tyr(P))、2-氨基丁酸(Abu)、氨基乙基半胱氨酸(AECys)、羧甲基半胱氨酸(Cmc)、脱氢丙氨酸(Dha)、脱氢氨基-2-丁酸(Dhb)、羧基谷氨酸(Gla)、高丝氨酸(Hse)、羟基赖氨酸(Hyl)、顺式-羟脯氨酸(cisHyp)、反式-羟脯氨酸(transHyp)、异缬氨酸(Iva)、焦谷氨酸(Pyr)、正缬氨酸(Nva)、2-氨基苯甲酸(2-Abz)、3-氨基苯甲酸(3-Abz)、4-氨基苯甲酸(4-Abz)、4-(氨基甲基)苯甲酸(Amb)、4-(氨基甲基)环己烷羧酸(4-Amc)、青霉胺(Pen)、2-氨基-4-氰基丁酸(Cba)、环烷-羧酸。 $\omega$ -氨基酸的实例为例如：5-Ara(氨基戊酸)、6-Ahx(氨基己酸)、8-Aoc(氨基辛酸)、9-Anc(氨基壬酸)、10-Adc(氨基癸酸)、11-Aun(氨基十一酸)、12-Ado(氨基十二酸)。其它氨基酸为：茚满基甘氨酸(Igl)、二氢吡啶-2-羧酸(Idc)、十氢吡啶-2-羧酸(Oic)、二氨基丙酸(Dpr)、二氨基丁酸(Dbu)、萘基丙氨酸(1-Nal)和(2-Nal)、4-氨基苯丙氨酸(Phe(4-NH<sub>2</sub>))、4-苯甲酰苯丙氨酸(Bpa)、二苯基丙氨酸(Dip)、4-溴苯丙氨酸(Phe(4-Br))、2-氯苯丙氨酸(Phe(2-Cl))、3-氯苯丙氨酸(Phe(3-Cl))、4-氯苯丙氨酸(Phe(4-Cl))、3,4-氯苯丙氨酸(Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>))、3-氟苯丙氨酸(Phe(3-F))、4-氟苯丙氨酸(Phe(4-F))、3,4-氟苯丙氨酸(Phe(3,4-F<sub>2</sub>))、五氟苯丙氨酸(Phe(F<sub>5</sub>))、4-胍基苯丙氨酸(Phe(4-胍基))、高苯丙氨酸(hPhe)、3-jodo 苯丙氨酸(Phe(3-J))、4-jodo 苯丙氨酸(Phe(4-J))、4-甲基苯丙氨酸(Phe(4-Me))、4-硝基苯丙氨酸(Phe(4-NO<sub>2</sub>))、二苯基丙氨酸(Bip)、4-膦酰基甲基苯丙氨酸(Pmp)、环己基甘氨酸(Ghg)、3-吡啶基丙氨酸(3-Pal)、4-吡啶基丙氨酸(4-Pal)、3,4-脱氢脯氨酸(A-Pro)、4-酮基脯氨酸(Pro(4-酮基))、硫代脯氨酸(Thz)、异哌啶甲酸(isonipectic acid, Inp)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(Tic)、炔丙基甘氨酸(Pra)、6-羟基正亮氨酸(NU(6-OH))、高酪氨酸(hTyr)、3-jodo 酪氨酸(Tyr(3-J))、3,5-二jodo 酪氨酸(Tyr(3,5-J<sub>2</sub>))、甲基酪氨酸(Tyr(Me))、2',6-二甲基酪氨酸(Dmt)、3-NO<sub>2</sub>-酪氨酸(Tyr(3-NO<sub>2</sub>))、磷酸酪氨酸(Tyr(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>))、烷基甘氨酸、1-氨基茚满-1-羧酸、2-氨基茚满-2-羧酸(Aic)、4-氨基甲基吡咯-2-羧酸(Py)、4-氨基吡咯烷-2-羧酸(Abpc)、2-氨基四氢化萘-2-羧酸(Atc)、二氨基乙酸(Gly(NH<sub>2</sub>))、二氨基丁酸(Dab)、1,3-二氢-2H-isoindole-羧酸(Disc)、高环己基丙氨酸(hCha)、高苯丙氨酸(hPhe或Hof)、反

式-3-苯基-氮杂环丁烷-2-羧酸、4-苯基-吡咯烷-2-羧酸、5-苯基-吡咯烷-2-羧酸、3-吡啶基丙氨酸(3-Pya)、4-吡啶基丙氨酸(4-Pya)、苯乙烯基丙氨酸、四氢异喹啉-1-羧酸(Tiq)、1,2,3,4-四氢去甲哈尔满-3-羧酸(Tpi)、 $\beta$ -(2-噻吩基)丙氨酸(Tha)。

[0090] “肽”选自二肽至十肽,优选二肽、三肽、四肽和五肽。形成所述“肽”的氨基酸可以选自以上列出的氨基酸。

[0091] “氮杂氨基酸”的定义为其中手性  $\alpha$ -CH 基团被氮原子替代的氨基酸,而“氮杂肽”的定义是肽链中一个或多个氨基酸残基的手性  $\alpha$ -CH 基团被氮原子替代的肽。

[0092] 遗传密码中编码的氨基酸以外的其它氨基酸也可以包括在本发明范围内的肽化合物之内,它们可以在这一总体方案中分类。蛋白原氨基酸定义为源自天然蛋白质的  $\alpha$ -氨基酸。非蛋白原氨基酸定义为所有其它氨基酸,它们不是常规天然蛋白质的结构单元。

[0093] “肽模拟物”本身是本领域技术人员已知的。它们优选定义为具有肽样二级结构且任选具有其它结构特征的化合物;它们的作用方式与天然肽的作用方式十分相似或相同;但是与天然肽相比,特别是相对于受体或酶而言,它们的活性(如作为拮抗剂或抑制剂)可以被修饰。此外,它们可以模拟天然肽的作用(激动剂)。肽模拟物的实例是骨架模拟物、非肽模拟物、类肽(peptoids)、肽核酸、低聚吡咯啉酮(oligopyrrolinone)、插烯肽(vinylogpeptide)和低聚氨基甲酸酯(oligocarbamates)。这些肽模拟物的定义请参见 Lexikon der Chemie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, 1999。

[0094] 使用这些模拟物结构的目的是提高活性,提高选择性以降低副作用,保护化合物免受酶降解以延长作用。

[0095] 立体异构体:

[0096] 请求保护的化合物的所有可能的立体异构体都包括在本发明之内。

[0097] 当本发明的化合物具有至少一个手性中心时,则它们可以相应地以对映体形式存在。当所述化合物具有两个或多个手性中心时,则它们还可以以非对映体形式存在。应该理解,所有这些异构体和它们的混合物都涵盖于本发明的范围内。

[0098] 立体异构体的制备和分离

[0099] 当制备本发明化合物的方法得到立体异构体的混合物时,则可以通过常规技术如制备色谱法分离这些异构体。这些化合物可以以外消旋形式制备,或者可以通过对映特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可以通过标准技术如通过与旋光酸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸成盐而形成非对映体对,然后通过分步结晶和游离碱再生将这些化合物拆分为它们的对映体组分。所述化合物还可以通过形成非对映体酯或酰胺,然后经色谱分离并除去手性助剂而得到分离。或者,可以使用手性 HPLC 柱拆分所述化合物。

[0100] 药学可接受的盐:

[0101] 由于游离化合物与它们的盐形式或溶剂合物形式之间的关系密切,所以只要条件允许或适当,在本文中提及的化合物也欲包括相应的盐或溶剂合物。

[0102] 适于医学用途的式(1)的化合物的盐和溶剂合物及其生理功能性衍生物是其中抗衡离子或缔合溶剂是药学可接受的盐和溶剂合物。但是,具有非药学可接受抗衡离子或缔合溶剂的盐和溶剂合物也在本发明的范围内,例如,可用作制备其它化合物及其药学可

接受的盐和溶剂合物的中间体。

[0103] 本发明的合适的盐包括与有机酸或碱和无机酸或碱形成的盐。药学可接受的酸加成盐包括自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、芳基磺酸（例如对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸）、水杨酸、戊二酸、葡糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、取代的肉桂酸（如苯基、甲基、甲氧基或卤素取代的肉桂酸，包括 4-甲基和 4-甲氧基肉桂酸）、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、羟基萘甲酸（如 1-或 3-羟基-2-萘甲酸）、萘丙烯酸（如萘-2-丙烯酸）、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或 4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸（如 1,4-苯二丙烯酸）、羟乙磺酸、高氯酸、丙酸、羟基乙酸、羟基乙磺酸、双羟萘酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、己糖酸和三氟乙酸形成的盐。药学可接受的碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐以及有机碱如二环己胺和 N-甲基-D-葡糖胺成的盐。本发明化合物的所有药学可接受的酸加成盐形式都欲包括在本发明的范围之内。

[0104] 溶剂合物的实例包括水合物。

[0105] 多晶型晶体形式：

[0106] 此外，所述化合物的一些晶体形式可能以多晶型存在，它们均欲包括在本发明之内。另外，一些化合物可以与水形成溶剂合物（即水合物）或与常规有机溶剂形成溶剂合物，这些溶剂合物均欲涵盖于本发明的范围之内。所述化合物，包括它们的盐，还可以以它们的水合物形式获得，或者包括用于它们的结晶的其它溶剂。

[0107] 前药：

[0108] 本发明在其范围内还包括本发明化合物的前药。一般而言，这些前药是所述化合物的功能性衍生物，它们在体内可以容易地转化为期望的治疗活性化合物。因此，在这些情况下，本发明的治疗方法，术语“给药”应涵盖用请求保护的一种或多种化合物的前药形式治疗所描述的各种病症，但这些前药形式在给药于个体后在体内转化为上述的化合物。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规方法在例如“Design of Prodrugs”，ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 以及专利申请 DE19828113、DE19828114、W099/67228 和 W099/67279 中有描述，本文引入这些文献作为参考。

[0109] 保护基：

[0110] 在制备本发明化合物的任何方法中都可能需要和 / 或期望保护任何相关分子上的敏感或反应性基团。这可以使用常规保护基实现，如 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所描述的保护基，本文引入这些文献作为参考。在方便的后续步骤中可以使用本领域已知的方法除去所述保护基。

[0111] 本文所用术语“组合物”欲涵盖包含治疗有效量的请求保护的化合物的产品，以及包含任何直接或间接地来自请求保护的化合物组合的产品的产品。

[0112] 盖仑制剂的载体和添加剂：

[0113] 这样，对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂而言，合适的载体和添加剂可以有利地包括水、甘油、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂如散剂、胶囊剂、

凝胶帽 (gelcap) 和片剂而言,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0114] 可以加入混合物中的载体包括必需的惰性药用赋形剂,包括但不限于合适的粘合剂、助悬剂、润滑剂、食用香料、甜味剂、防腐剂、包衣剂、崩解剂、染料和着色剂。

[0115] 作为靶向药物载体的可溶性聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以偶联于一类可以用于实现药物控释的可生物降解的聚合物如聚乳酸 (polyactic acid)、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸 (polyhydroxy butyric acid)、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两性水凝胶嵌段共聚物。

[0116] 合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或  $\beta$  乳糖、玉米甜味剂、天然橡胶和合成橡胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

[0117] 崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0118] 肽序列

[0119] 本文提及和使用的肽具有如下序列:

[0120] A  $\beta$  (1-42):

[0121] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-L

[0122] eu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-

[0123] Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala

[0124] A  $\beta$  (1-40):

[0125] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-L

[0126] eu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-

[0127] Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val

[0128] A  $\beta$  (3-42):

[0129] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-P

[0130] he-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met

[0131] -Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala

[0132] A  $\beta$  (3-40):

[0133] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-P

[0134] he-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met

[0135] -Val-Gly-Gly-Val-Val

[0136] A  $\beta$  (1-11)a:

[0137] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH<sub>2</sub>

[0138] A  $\beta$  (3-11)a:

[0139] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH<sub>2</sub>

[0140] A  $\beta$  (1-21)a:

[0141] Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-L

[0142] eu-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>

[0143] A  $\beta$  (3-21)a:

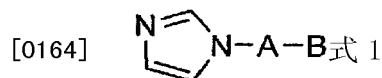
- [0144] Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-P  
 [0145] he-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>  
 [0146] Gln<sup>3</sup>-Aβ (3-40) :  
 [0147] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-P  
 [0148] he-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met  
 [0149] -Val-Gly-Gly-Val-Val  
 [0150] Gln<sup>3</sup>-Aβ (3-21)a :  
 [0151] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-P  
 [0152] he-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>  
 [0153] Gln<sup>3</sup>-Aβ (1-11)a :  
 [0154] Asp-Ala-Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH<sub>2</sub>  
 [0155] Gln<sup>3</sup>-Aβ (3-11)a :  
 [0156] Gln-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-NH<sub>2</sub>

### 发明内容

- [0157] 本发明提供作为谷氨酰胺酰基环化酶 (QC, EC 2.3.2.5) 抑制剂的化合物。  
 [0158] 哺乳动物中 QC 的生理底物是例如 [Glu<sup>3</sup>] 淀粉样 β-蛋白 (3-40/42)、[Gln<sup>3</sup>] 淀粉样 β-蛋白 (3-40/42)、胃泌素、神经降压肽、FPP、CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18、分形素 (fractalkine)、阿立新 A (OrexinA)、[Gln<sup>3</sup>]-胰高血糖素 (3-29) 和 [Gln<sup>5</sup>]-P 物质 (5-11)。本发明的化合物和包含至少一种本发明的化合物的药物组合物可用于治疗可以通过调节 QC 活性而治疗的病症。  
 [0159] 通过给予哺乳动物 QC (EC) 活性抑制剂可能预防或缓解或治疗 神经病症 (阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病 (pathogenic psychotic condition)、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍 (impaired regulation, body fluid)、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症)。  
 [0160] 此外,通过给予哺乳动物本发明的化合物可能刺激骨髓祖细胞增殖。  
 [0161] 此外,给予本发明的 QC 抑制剂可能导致雄性能育性的抑制。  
 [0162] 在优选的实施方案中,本发明提供 QC (EC) 活性抑制剂与其它活性剂组合的用途,特别是用于治疗神经病症。

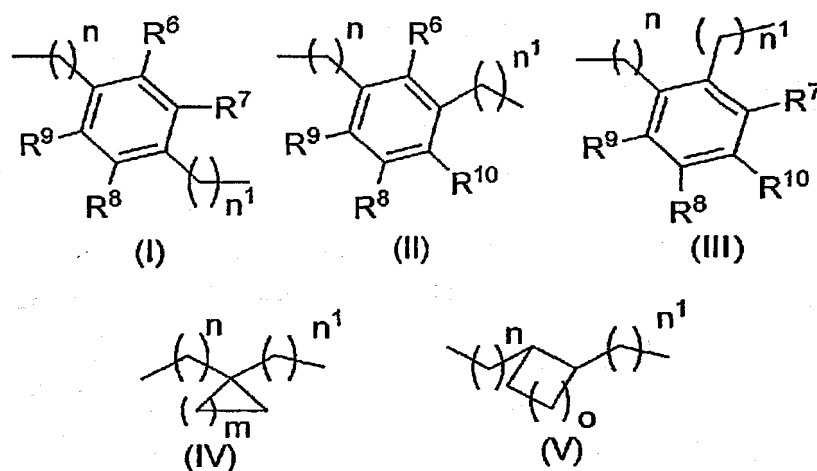
### 具体实施方式

- [0163] 本发明提供式 1 的新的 QC (EC) 抑制剂,



- [0165] 其中 :  
 [0166] A 是烷基链、烯基链或炔基链 ;  
 [0167] 或者 A 是选自以下的基团 :

[0168]



[0169] 其中：

[0170]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是 H 或烷基链、烯基链、炔基链、环烷基、碳环、芳基、杂芳基或杂环；

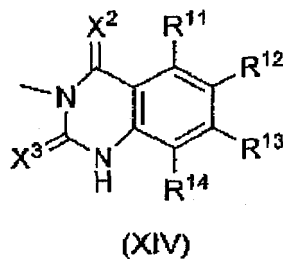
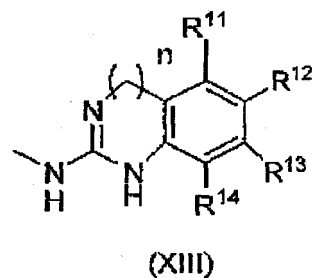
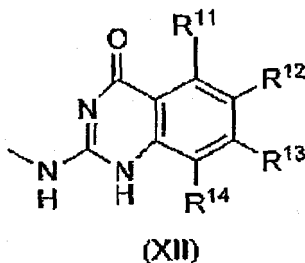
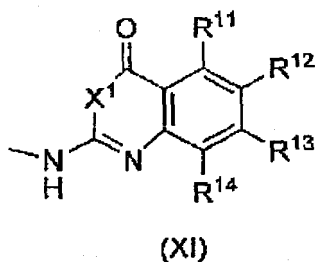
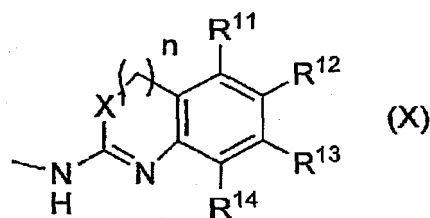
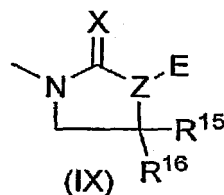
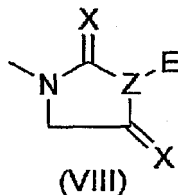
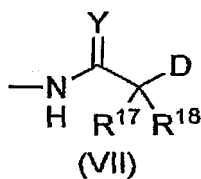
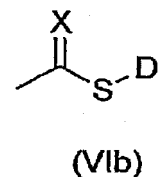
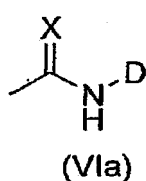
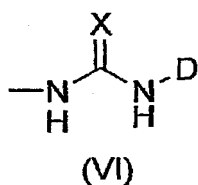
[0171]  $n$  和  $n^1$  独立地是 1-5；

[0172]  $m$  是 1-5；

[0173]  $o$  是 0-4；

[0174] 且 B 是选自 (VI)-(XIV) 的基团；

[0175]



[0176] 其中：

[0177] D 和 E 独立地代表烷基链、烯基链、炔基链、环烷基、碳环、芳基、-烷基芳基、杂芳基、-烷基杂芳基、酰基或杂环，

[0178] X 代表  $CR^{20}R^{21}$ 、O、S、 $NR^{19}$ ，条件是对于式 (VIII) 和 (IX)，若  $Z = CH$ ，则 X 是 O 或 S；

[0179]  $R^{19}$  选自 H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、羰基、酰氨基、羟基、硝基、氨基、氰基；

[0180]  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H、烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、烷氧基、芳氧基、羰基、酰氨基、硝基、氨基、氰基、三氟甲基；

[0181]  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  独立地是 O 或 S，条件是  $X^2$  和  $X^3$  不都是 O；

[0182] Y 是 O 或 S，条件是当  $R^{17}$  与  $R^{18}$  形成的碳环是三元环时，则 Y 不能是 O；

[0183] Z 是 CH 或 N；

[0184]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  和  $R^{14}$  可以独立地选自 H、烷基链、烯基链、炔基链、环烷基、碳环、芳基、杂芳基、杂环、卤素、烷氧基 -、- 硫烷基、羧基、羧酸酯、羰基、脲、碳酰亚胺、硫脲或硫代羰基、氨基、硝基；

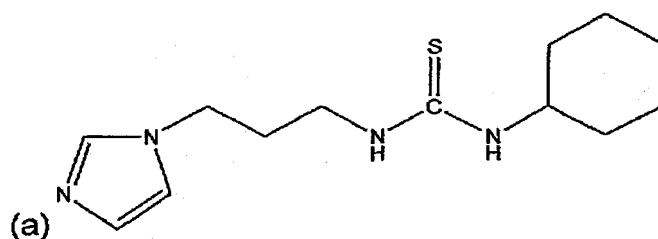
[0185]  $R^{15}$  和  $R^{16}$  彼此独立地是 H 或支链或非支链烷基链，或者支链或非支链烯基链；

[0186]  $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立地选自 H 或烷基链、烯基链、炔基链、碳环、芳基、杂芳基、杂烷基，或者可以连接形成至多 6 个环原子的碳环；

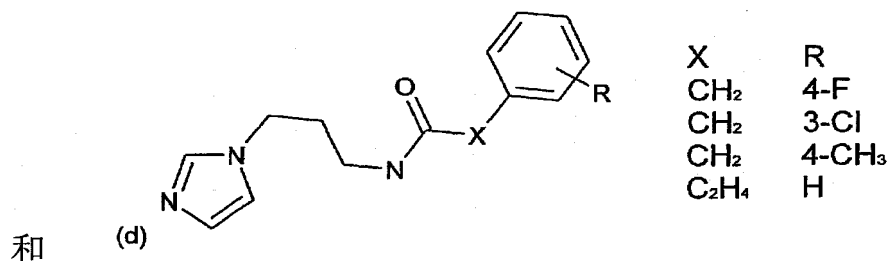
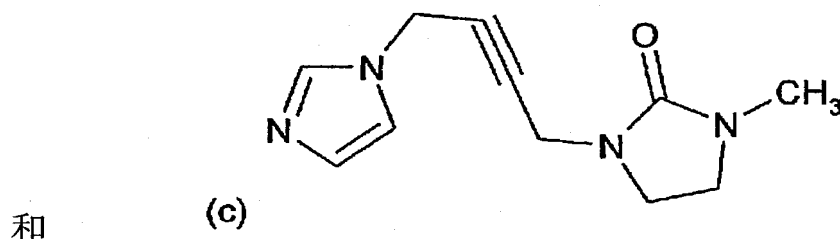
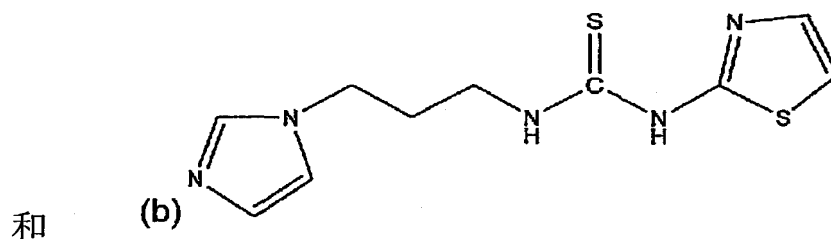
[0187] n 是 0 或 1；

[0188] 条件是以下化合物排除在式 1 之外：

[0189]



[0190]



[0191] 若 A 选自烷基链、烯基链或炔基链，则优选 A 是 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基链、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烯基链或 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 炔基链。在本发明的一个实施方案中，A 是非支链 C<sub>2-5</sub> 烷基链，特别是非支链 C<sub>3-4</sub> 烷基链，特别是非支链 C<sub>3</sub> 烷基链。在本发明的第二个实施方案中，A 是在 2 位被一个（即 S 或 R 构象）或两个甲基取代的 C<sub>3</sub> 烷基链。

[0192] 若 A 选自式 (I)–(V), 则优选 A 选自式 (I)–(IV) 的基团。在本发明的一个实施方案中, A 代表式 (IV) 的基团, 其中  $n^1$  各自等于 1 且  $m = 1-4$ , 特别是  $m = 1$ 。在本发明的第二个实施方案中, A 是式 (I)、(II) 或 (III) 的基团, 其中  $n$  和  $n^1$  各自等于 1 且  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  代表 H。

[0193] 优选  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  代表氢或甲基。

[0194] 在本发明的一个实施方案中, 基团 B 选自 (VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII) 和 (XIV)。在本发明的第二个实施方案中, B 代表式 (VI)。在本发明的第三个实施方案中, B 代表式 (VIa)。在本发明的第四个实施方案中, B 代表式 (VIb)。在本发明的第五个实施方案中, B 代表式 (VII)。在本发明的第六个实施方案中, B 代表式 (X)。在本发明的第七个实施方案中, B 代表式 (XI)。在本发明的第八个实施方案中, B 代表式 (XII)。在本发明的另一个实施方案中, B 代表式 (XIII)。在本发明的另一个实施方案中, B 代表式 (XIV)。在本发明的优选实施方案中, B 代表式 (VI) 或 (VII)。

[0195] 若 B 代表式 (IX) 的基团, 则合适地, A 不代表炔基。

[0196] 优选 D 和 E 独立地代表苄基、芳基、杂芳基或杂环。

[0197] 在本发明的一个实施方案中, D 和 E 代表芳基, 特别是苯基或萘基, 特别是取代的苯基。当 D 代表苯基时, 优选的取代基包括烷氧基、硫烷基、卤素或羧酸烷基或芳基酯。还优选氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、氰基、乙酰基、二甲氨基、甲基硫烷基、硝基、噁唑基、吡唑基、异丙基、乙基和甲氧羰基。当苯基被单取代时, 优选取代在 4 位。D 和 E 可以代表的其它合适的芳基包括二氢苯并二噁英、苯并二氧杂环戊二烯、苯并二硫杂环戊二烯、二氢苯并二硫杂环己二烯 (dihydrobenzodithiine)、苯并氧硫杂环戊二烯 (benzooxathiole) 和二氢苯并氧硫杂环己二烯。D 和 E 可以代表的特别优选的基团是 3,4-(二甲氧基) 苯基。

[0198] 优选  $R^{20}$  和  $R^{21}$  代表硝基、氰基、三氟甲基, 或者, 若  $R^{20}$  是 H, 则  $R^{21}$  是硝基、氰基、三氟甲基, 或者, 若  $R^{21}$  是 H, 则  $R^{20}$  是硝基、氰基、三氟甲基。

[0199] 在一个实施方案中, X 或 Y 是 S、O 或  $NR^1$ 。优选 X 或 Y 是 S。

[0200] 优选 Z 代表 N。

[0201] 在优选的实施方案中,  $R^{11}$  和  $R^{14}$  是 H。

[0202] 在另一个优选的实施方案中,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地选自烷氧基或硫烷基、卤素或羧酸烷基酯或苯基。

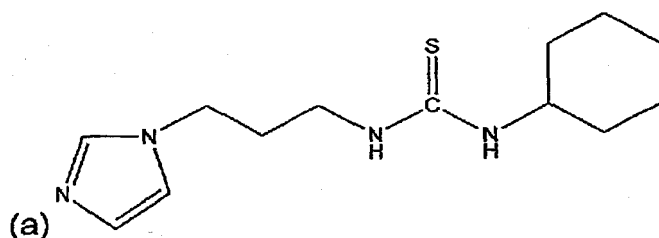
[0203] 在优选的实施方案中,  $R^{15}$  和  $R^{16}$  中至少一个是 H, 更优选  $R^{15}$  和  $R^{16}$  都是 H。

[0204] 在优选的实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中一个是 H, 而另一个是甲基。还优选其中  $R^{17}$  和  $R^{18}$  中一个是 H 而另一个是苯基的化合物。另外优选其中  $R^{17}$  与  $R^{18}$  形成环原子至多 6 个的碳环的化合物。

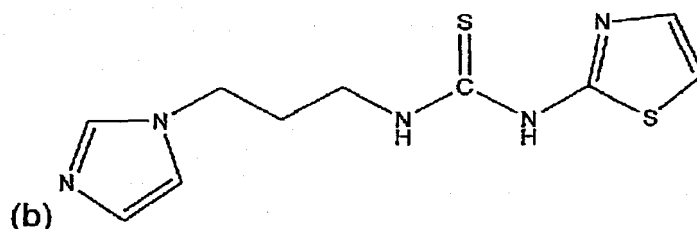
[0205] 优选的化合物包括以下实施例 13、119 和 125 定义的化合物。

[0206] 本发明提供用作药物的式 1 的化合物, 条件是以下化合物排除在式 1 之外:

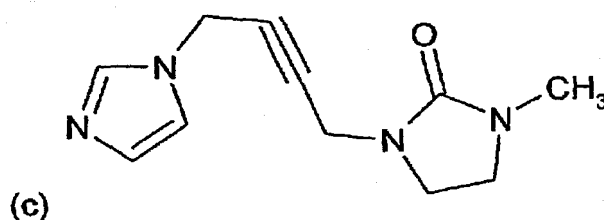
[0207]



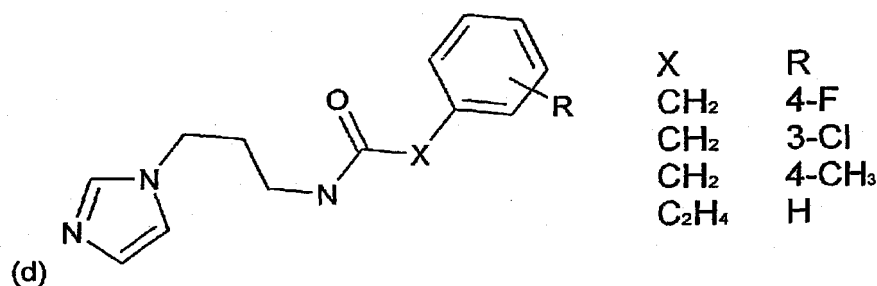
和



和



和



[0208] 上述条件的化合物 (a) 在 Ganellin 等, (1995) J Med Chem 38(17) 3342-3350 中作为化合物 7 被公开。该论文公开所述化合物作为组胺 H<sub>3</sub> 受体的弱抑制剂。

[0209] 上述条件的化合物 (b) 在 Venkatachalam 等, (2001) Bioorganic MedChem Lett 11, 523-528 中作为化合物 7 被公开。其公开所述化合物作为 HIV1 逆转录酶抑制剂。

[0210] 上述条件的化合物 (c) 在 Moon 等, (1991) J Med Chem 34, 2314-2327 中作为化合物 19b 被公开。该论文公开所述化合物作为胆碱能激动剂, 其在阿尔茨海默症的治疗中有潜在的用途。

[0211] 上述条件的化合物 (d) 在 Wright 等, (1986) J Med Chem 29, 523-530 中作为化合物 99、100 和 102-103 被公开。该论文公开所述化合物作为血栓素合成酶抑制剂。

[0212] 若不是因条件“X<sup>2</sup> 和 X<sup>3</sup> 不都是 0”, 则会被式 1 包括的某些化合物在 Wright 等, (1987) J Med Chem 30, 2277-2283 中被公开作为血栓素合成酶抑制剂。

[0213] 若不是因条件“当 R<sup>17</sup> 与 R<sup>18</sup> 形成的碳环是三元环时, 则 Y 不能是 O”, 则会被式 1 包括的某些化合物在 EP0117462A2 中被公开作为血栓素合成酶抑制剂。

[0214] 此外, 本发明提供式 1 的 QC 抑制剂用于制备治疗选自阿尔茨海默症、唐氏综合

征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的疾病的药物的用途,并且不受排除化合物(a)-(d)的条件限制,不受 $X^2$ 和 $X^3$ 不都是0的条件限制,不受当 $R^{17}$ 与 $R^{18}$ 形成的碳环是三元环时,则Y不能是0的条件限制。

[0215] 本发明还提供式1的QC抑制剂,其不受排除化合物(a)-(d)的条件限制,不受 $X^2$ 和 $X^3$ 不都是0的条件限制,不受当 $R^{17}$ 与 $R^{18}$ 形成的碳环是三元环时,则Y不能是0的条件限制,用于治疗选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的疾病。

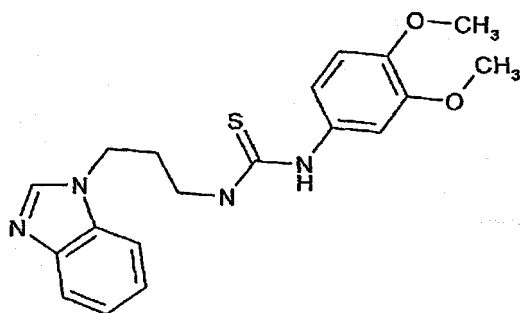
[0216] 本发明还提供治疗选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的疾病的方法,其包括给予哺乳动物优选人治疗活性量的至少一种式1的化合物,并且不受排除化合物(a)-(d)的条件限,不受 $X^2$ 和 $X^3$ 不都是0的条件限制,不受当 $R^{17}$ 与 $R^{18}$ 形成的碳环是三元环时,则Y不能是0的条件限制。

[0217] 最优选地,本发明提供治疗选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病和亨廷顿舞蹈症的疾病的方法和相应的用途,其包括给予哺乳动物优选人治疗活性量的至少一种式1的化合物,并且不受排除化合物(a)-(d)的条件限制。

[0218] 合适地,在上述方法和用途中,所述化合物不是条件的化合物(c)。

[0219] 另一个化合物,即以下所示的式1\*的化合物,也是新的QC抑制剂:

[0220]

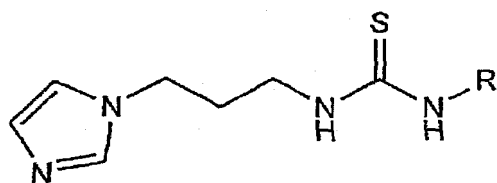


式1\*

[0221] 式1\*的化合物可以以与式1的化合物相似的方式用于本发明的方法和用途中。

[0222] 在另一个实施方案中,本发明提供式1a的新的QC(EC)抑制剂,

[0223]



(1a)

[0224] 其中 R 如实施例 1-53 中定义。

[0225]

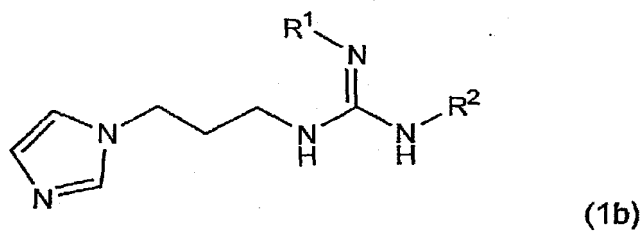
| 实施例 | R                       | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|-------------------------|--------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| 1   | 甲基                      | 199.3        | 4.3           |                       | 13                  |
| 2   | 叔丁基                     | 241.4        | 60.7          |                       | 14.7                |
| 3   | 苄基                      | 275.4        | 60.9          |                       | 5.67                |
| 4   | 苯基                      | 261.4        | 42.3          |                       | 4.4                 |
| 5   | 4-(氟)-苯基                | 279.35       | 42.0          |                       | 4.73                |
| 6   | 4-(氯)-苯基                | 295.80       |               |                       | 1.2                 |
| 7   | 4-(乙基)-苯基               | 289.41       | 28.7          |                       | 2.78                |
| 8   | 4-(三氟甲基)-苯基             | 329.4        | 38.5          |                       | 3.93                |
| 9   | 4-(甲氧羰基)-苯基             | 319.4        |               |                       | 1.19                |
| 10  | 4-(乙酰基)-苯基              | 303.4        | 17.0          |                       | 1.70                |
| 11  | 4-(甲氧基)-苯基              | 291.4        | 9.7           |                       | 0.70                |
| 12  | 二环 [2.2.1] 庚-5-烯-2-基    | 277.5        | 16.0          |                       |                     |
| 13  | 3,4-(二甲氧基)-苯基           | 321.5        | 0.7           | 0.22                  | 0.06                |
| 14  | 2,4-(二甲氧基)-苯基           | 321.5        | 2.2           |                       | 0.57                |
| 15  | 3,5-(二甲氧基)-苯基           | 321.5        | 2.86          |                       | 0.75                |
| 16  | 2-(甲氧羰基)-苯基             | 319.4        |               |                       |                     |
| 17  | 4-(噁唑-5-基)-苯基           | 328.5        | 3.64          |                       | 0.86                |
| 18  | 4-(吡唑-1-基)-苯基           | 327.4        |               |                       |                     |
| 19  | 4-(异丙基)-苯基              | 303.5        | 8.7           |                       |                     |
| 20  | 4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基         | 408.6        | 8.5           |                       | 2.27                |
| 21  | 4-(吗啉-4-基)-苯基           | 346.5        | 9.0           |                       |                     |
| 22  | 4-(氰基)-苯基               | 286.4        | 9.0           |                       | 2.89                |
| 23  | 2,3-二氢-苯并 [1,4] 二噁英-6-基 | 319.4        | 4.17          |                       | 1.12                |
| 24  | 苯并 [1,3] 二氧杂环戊二烯-5-基    | 305.4        | 16.7          |                       | 5.66                |
| 25  | 3,4,5-(三甲氧基)-苯基         | 351.5        | 1.7           |                       | 0.34                |
| 26  | 3-(甲氧基)-苯基              | 291.4        | 6.8           |                       | 1.86                |
| 27  | 4-(乙氧基)-苯基              | 305.5        | 7.2           |                       | 0.89                |
| 28  | 4-(苄氧基)-苯基              | 367.5        |               |                       | 0.98                |
| 29  | 4-(甲氧基)-苄基              | 305.5        |               |                       | 3.93                |

[0226]

| 实施例 | R                              | ESI-MS(M+H) | Res. Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|--------------------------------|-------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| 30  | 3,4-(二甲氧基)-苄基                  | 335.5       |               |                       | 1.55                |
| 31  | 2-(甲氧羰基)-噻吩-3-基                | 325.5       |               |                       |                     |
| 32  | 3-(乙氧羰基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基 | 392.6       |               |                       |                     |
| 33  | 2-(甲氧羰基)-4-(甲基)-噻吩-3-基         | 339.5       |               |                       |                     |
| 34  | 苯并[c][1,2,5]噻唑-4-基             | 319.5       |               |                       |                     |
| 35  | 苯并[c][1,2,5]噻唑-5-基             | 319.5       | 4.4           |                       | 1.37                |
| 36  | 5-(甲基)-3-(苯基)-异噻唑-4-基          | 342.5       |               |                       |                     |
| 37  | 3,5-(二甲基)-异噻唑-4-基              | 280.4       |               |                       |                     |
| 38  | 4-(碘)-苯基                       | 387.3       | 23.5          |                       | 2.12                |
| 39  | 4-(溴)-苯基                       | 340.3       |               |                       | 2.52                |
| 40  | 4-(甲基)-苯基                      | 275.4       | 31.3          |                       | 2.14                |
| 41  | 蔡-1-基                          | 311.5       | 26.7          |                       | 2.79                |
| 42  | 4-(硝基)-苯基                      | 306.4       | 31.1          |                       | 2.68                |
| 43  | 丁基                             | 241.4       | 53.8          | 14.0                  |                     |
| 44  | 环辛基                            | 295.5       | 33.1          | 9.1                   |                     |
| 45  | 呋喃-2-基甲基                       | 265.4       | 61.4          | 10.0                  |                     |
| 46  | 四氢呋喃-2-基甲基                     | 269.4       | 46.0          | 12.8                  |                     |
| 47  | 苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基甲基           | 319.4       | 42.7          |                       | 6.1                 |
| 48  | 2-(吗啉-4-基)-乙基                  | 298.5       | 55.0          | 13.3                  |                     |
| 49  | 4-(甲基硫烷基)-苯基                   | 307.5       | 19.1          |                       | 1.66                |
| 50  | 4-(二甲氨基)-苯基                    | 304.5       |               |                       | 2.03                |
| 51  | 4-(三氟甲氧基)-苯基                   | 345.4       | 14.2          |                       |                     |
| 52  | 苯甲酰基                           | 288.3       |               |                       |                     |
| 53  | 吡啶-4-基                         | 261.1       |               |                       |                     |

[0227] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1b 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0228]



[0229] 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如实施例 54-95 中定义。

[0230]

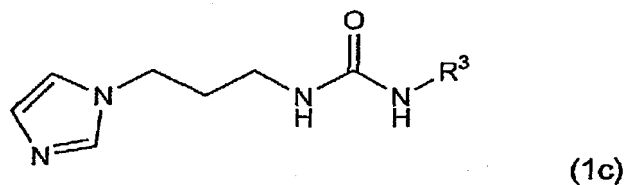
| 实施例 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | K <sub>i</sub> (μ M) |
|-----|----------------|----------------|--------------|---------------|----------------------|
| 54  | 氰基             | 甲基             | 207.3        |               | 1.5                  |
| 55  | 氰基             | 3,4-(二甲氧基)-苯基  | 329.4        |               | 1.36                 |
| 56  | 氰基             | 2,4-(二甲氧基)-苯基  | 329.4        |               |                      |
| 57  | 氰基             | 3,5-(二甲氧基)-苯基  | 329.4        |               | 0.91                 |

[0231]

| 实施例 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>              | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|----------------|-----------------------------|--------------|---------------|---------------------|
| 58  | 氰基             | 2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁英-7-基   | 327.4        |               | 0.64                |
| 59  | 氰基             | 苯并 [d][1,3] 二氧杂环戊二烯-6-基     | 313.4        |               | 0.73                |
| 60  | 氰基             | 3,4,5-(三甲氧基)-苯基             | 359.4        |               | 0.88                |
| 61  | 氰基             | 3-(甲氧基)-苯基                  | 299.4        |               |                     |
| 62  | 氰基             | 4-(乙氧基)-苯基                  | 313.4        |               |                     |
| 63  | 氰基             | 4-(苄氧基)-苯基                  | 375.5        |               |                     |
| 64  | 氰基             | 苯基                          | 269.4        |               | 1.02                |
| 65  | 氰基             | 4-(甲氧基)-苯基                  | 299.4        |               | 0.70                |
| 66  | 氰基             | 4-(乙酰基)-苯基                  | 311.4        |               |                     |
| 67  | 氰基             | 4-(硝基)-苯基                   | 314.4        |               |                     |
| 68  | 氰基             | 苄基                          | 283.4        | 22.5          | 8.17                |
| 69  | 氰基             | 蔡-1-基                       | 319.4        |               |                     |
| 70  | 氰基             | 4-(氟)-苯基                    | 387.3        |               |                     |
| 71  | 氰基             | 4-(碘)-苯基                    | 395.3        |               |                     |
| 72  | 氰基             | 4-(溴)-苯基                    | 348.3        |               |                     |
| 73  | 氰基             | 环辛基                         | 289.4        |               |                     |
| 74  | 氰基             | 叔丁基                         | 249.3        |               |                     |
| 75  | 氰基             | 4-(甲基)-苯基                   | 283.3        |               | 1.34                |
| 76  | 氰基             | 4-(甲硫基)-苯基                  | 315.5        |               |                     |
| 77  | 氰基             | 4-(乙基)-苯基                   | 297.4        |               |                     |
| 78  | 氰基             | 4-(二甲氨基)-苯基                 | 312.4        |               |                     |
| 79  | 氰基             | 丁基                          | 249.4        |               |                     |
| 80  | 氰基             | 三苯甲基                        | 435.6        |               |                     |
| 81  | 氰基             | (苯并 [d][1,3] 二氧杂环戊二烯-6-基)甲基 | 327.4        |               | 1.53                |
| 82  | 氰基             | (四氢呋喃-2-基)甲基                | 277.4        |               |                     |
| 83  | 氰基             | 4-(三氟甲基)-苯基                 | 334.4        |               |                     |
| 84  | 氰基             | (呋喃-2-基)甲基                  | 273.4        |               |                     |
| 85  | 氰基             | 2-(吗啉-4-基)-乙基               | 306.4        |               |                     |
| 86  | 氰基             | 4-(噁唑-5-基)-苯基               | 336.4        |               |                     |
| 87  | 氰基             | 吡啶-3-基                      | 270.4        |               |                     |
| 88  | 氰基             | 4-(氰基)-苯基                   | 294.4        |               |                     |
| 89  | 氰基             | 4-(三氟甲氧基)-苯基                | 353.4        |               |                     |
| 90  | 氰基             | 4-(哌啶基磺酰基)-苯基               | 416.6        |               |                     |
| 91  | 氰基             | 4-(1H-吡唑-1-基)苯基             | 335.4        |               |                     |
| 92  | H              | 3,4-(二甲氧基)-苯基               | 304.4        |               | 204.5               |
| 93  | 甲基             | 3,4-(二甲氧基)-苯基               | 318.4        |               | 3.62                |
| 94  | 氰基             | 2,3,4-(三甲氧基)-苯基             | 358.1        |               |                     |
| 95  | 氰基             | 环庚基                         | 288.2        |               |                     |

[0232] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1c 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0233]



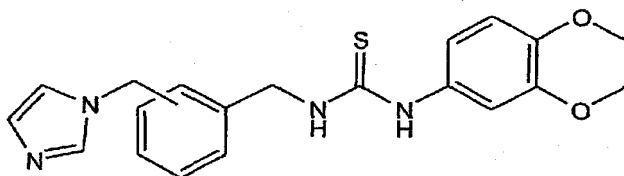
[0234] 其中 R<sup>3</sup> 如实施例 96-102 中定义。

[0235]

| 实施例 | R <sup>3</sup>              | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|-----------------------------|--------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| 96  | 乙基                          | 197.3        |               |                       | 19.2                |
| 97  | 6-氟-4H-苯并[d][1,3]二噁英-8-基    | 321.4        | 19.0          | 12.0                  |                     |
| 98  | 3-(环戊氧基)-4-(甲氧基)-苯基         | 359.4        | 2.87          |                       | 0.62                |
| 99  | 4-(庚氧基)-苯基                  | 359.5        | 5.6           | 9.9                   |                     |
| 100 | 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二噁嗪-7-基 | 317.4        |               |                       |                     |
| 101 | 4-(丁氧基)-苯基                  | 317.4        |               |                       |                     |
| 102 | 3,4-(二甲氧基)-苯基               | 305.4        |               |                       | 0.46                |

[0236] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1d 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0237]



(1d)

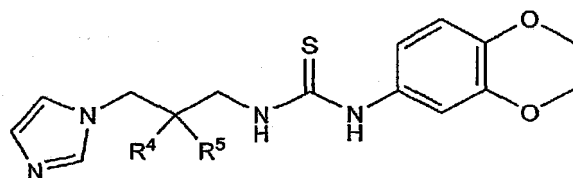
[0238] 其中环上的位置如实施例 103-105 中定义。

[0239]

| 实施例 | 苄基取代的位置 | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|---------|--------------|---------------|---------------------|
| 103 | 2       | 383.5        | 16.27         | 4.84                |
| 104 | 3       | 383.5        |               | 3.52                |
| 105 | 4       | 383.5        |               | 1.86                |

[0240] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1e 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0241]



(1e)

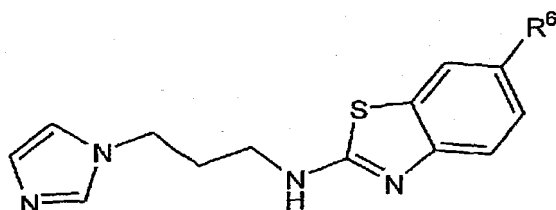
[0242] 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 如实施例 106-109 中定义。

[0243]

| 实施例     | R <sup>4</sup>                      | R <sup>5</sup> | ESI-MS (M+H) | Res.Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|---------|-------------------------------------|----------------|--------------|--------------|-----------------------|---------------------|
| 106 (S) | H                                   | 甲基             | 335.5        |              |                       | 0.76                |
| 107 (R) | 甲基                                  | H              | 335.5        |              |                       | 0.35                |
| 108     | 甲基                                  | 甲基             | 349.5        |              |                       |                     |
| 109     | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                | 347.5        |              |                       | 7.85                |

[0244] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1f 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0245]



(1f)

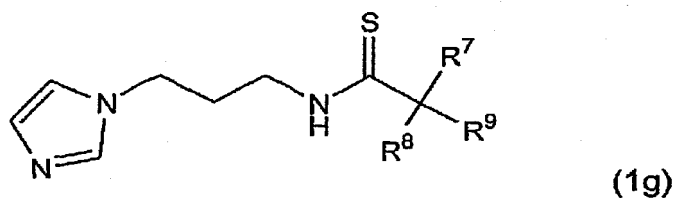
[0246] 其中 R<sup>6</sup> 如实施例 110-112 中定义。

[0247]

| 实施例 | R <sup>6</sup> | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|----------------|--------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| 110 | H              | 259.4        |               |                       | 3.00                |
| 111 | 氯              | 293.8        |               |                       | 3.35                |
| 112 | 甲氧基            | 289.4        |               |                       | 1.57                |

[0248] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1g 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0249]



[0250] 其中  $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  如实施例 113-132 中定义。

[0251]

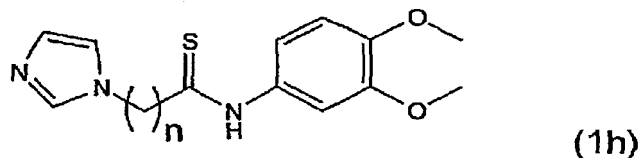
| 实施例     | $R^7$         | $R^8$                                            | $R^9$ | ESI-MS<br>(M+H) | Res.Act.<br>(%) | $K_i$<br>( $\mu$ M) |
|---------|---------------|--------------------------------------------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 113     | 苯基            | H                                                | H     | 260.4           |                 | 4.62                |
| 114     | 噻吩-2-基        | H                                                | H     | 266.5           |                 | 3.29                |
| 115 (R) | 苯基            | 甲基                                               | H     | 274.5           | 21.2            | 7.34                |
| 116 (S) | 苯基            | H                                                | 甲基    | 274.5           | 8.1             | 3.51                |
| 117     | 苯基            | H                                                | 乙基    | 288.5           |                 | 3.57                |
| 118     | 苯基            | H                                                | 苯基    | 336.5           | 13.5            | 4.48                |
| 119     | 3,4-(二甲氧基)-苯基 | H                                                | H     | 320.5           |                 | 0.39                |
| 120     | 3,4-(二甲氧基)-苯基 | 甲基                                               | 甲基    | 347.2           |                 |                     |
| 121     | 4-(氯)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          |       | 334.9           |                 | 4.88                |
| 122     | 4-(氯)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}_2-$ |       | 349.0           |                 | 7.3                 |

[0252]

| 实施例 | $R^7$           | $R^8$                                            | $R^9$ | ESI-MS<br>(M+H) | Res.Act.<br>(%) | $K_i$<br>( $\mu$ M) |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 123 | 4-(甲氧基)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CH}_2-$ |       | 358.6           |                 | 2.78                |
| 124 | 4-(甲氧基)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 316.5           |                 | 0.39                |
| 125 | 3,4-(二甲氧基)-苯基   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 346.5           |                 | 0.09                |
| 126 | 3,4,5-(三甲氧基)-苯基 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 376.6           |                 |                     |
| 127 | 2,3,4-(三甲氧基)-苯基 | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 376.6           |                 |                     |
| 128 | 2-(甲氧基)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 316.5           |                 |                     |
| 129 | 3-(甲氧基)-苯基      | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 316.5           |                 |                     |
| 130 | 2,3-(二甲氧基)-苯基   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 346.5           |                 |                     |
| 131 | 3,5-(二甲氧基)-苯基   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 346.5           |                 |                     |
| 132 | 2,5-(二甲氧基)-苯基   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                      |       | 346.5           |                 |                     |

[0253] 在另一个实施方案中, 本发明提供式 1h 的新的 QC(EC) 抑制剂,

[0254]

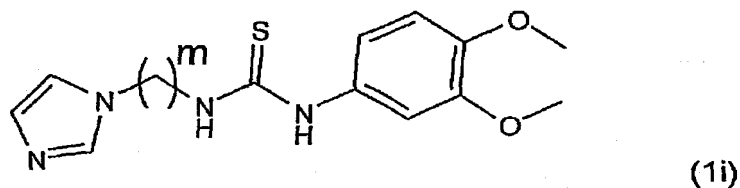


[0255] 其中  $n$  如实施例 133-135 中定义。

[0256]

| 实施例 | N | ESI-MS (M+H) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|---|--------------|---------------------|
| 133 | 3 | 306.4        |                     |
| 134 | 4 | 320.5        | 0.99                |
| 135 | 5 | 334.5        |                     |

[0257] 在另一个实施方案中,本发明提供式 1i 的新的 QC(EC) 抑制剂,  
[0258]



[0259] 其中 m 如实施例 136 和 137 中定义。

[0260]

| 实施例 | m | ESI-MS (M+H) | Res. Act. (%) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|---|--------------|---------------|---------------------|
| 136 | 2 | 307.4        |               | 17.6                |
| 137 | 4 | 335.5        | 2.19          | 0.55                |

[0261] 其它新的 QC(EC) 抑制剂是实施例 138-141。

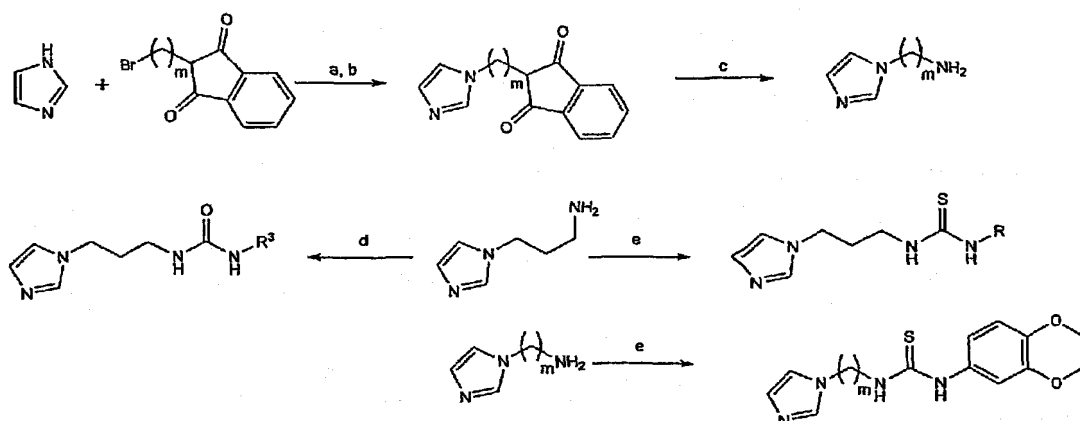
[0262]

| 实 例 | 结 构 | ESI-MS (M+H) | Res.Act. (%) | IC <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> (μM) |
|-----|-----|--------------|--------------|-----------------------|---------------------|
| 138 |     | 347.5        |              |                       |                     |
| 139 |     | 347.2        |              |                       |                     |
| 140 |     | 226.3        | 13.8         |                       | 20.5                |
| 141 |     | 370.4        |              |                       |                     |

[0263] 实施例的合成

[0264] 合成路线 1 : 实施例 1-53、96-102、136-137 的合成

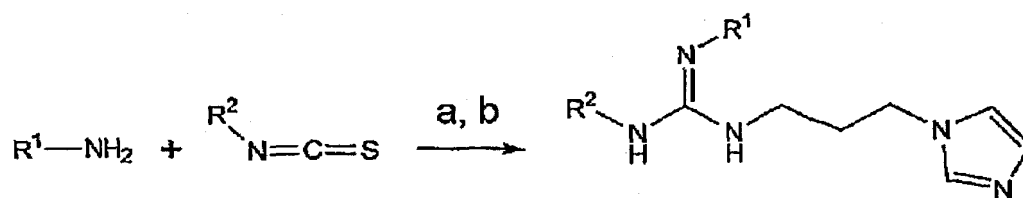
[0265]



[0266] 试剂和条件 : (a) NaH, DMF, 4h, rt. ; (b) 8h, 100°C ; (c)  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ , EtOH, 8h, 回流然后 4NHC1, 6h, 回流 ; (d)  $\text{R}^3-\text{NCO}$ , EtOH, 6h, 回流 ; (e) 3,4-二甲氧基-苯基-异硫氰酸酯

[0267] 合成路线 2 : 实施例 54-95 的合成

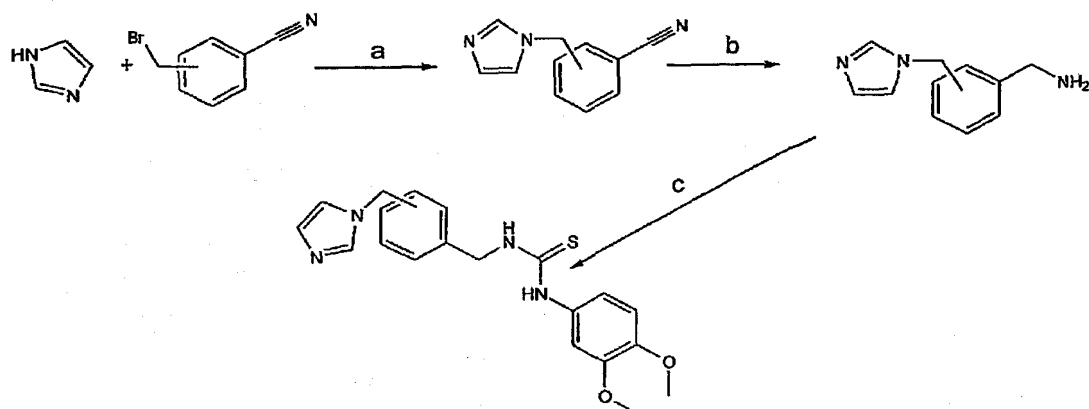
[0268]



[0269] 试剂和条件 : (a)  $\text{R}-\text{NCS}$ , EtOH, 6h, 回流 ; (b) WSCD, 1H-咪唑-1-丙胺, DMF, 2h, r. t.

[0270] 合成路线 3 : 实施例 103-105 的合成

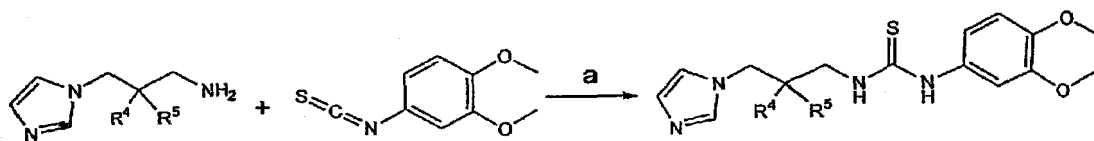
[0271]



[0272] 试剂和条件 : (a) NaH, DMF, rt. , 3h ; (b)  $\text{LiAlH}_4$ , 二噁烷, 回流, 1h ; (c)  $\text{R}-\text{NCS}$ , EtOH, 回流 6h

[0273] 合成路线 4 : 实施例 106-109 的合成

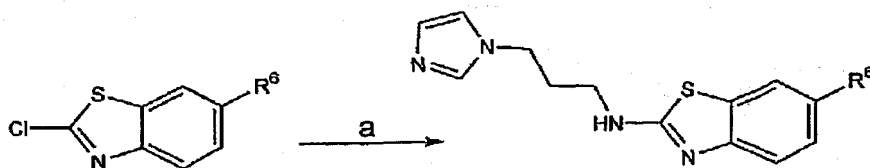
[0274]



[0275] 试剂和条件 : (a) EtOH, 2h, 回流

[0276] 合成路线 5 : 实施例 110-112 的合成

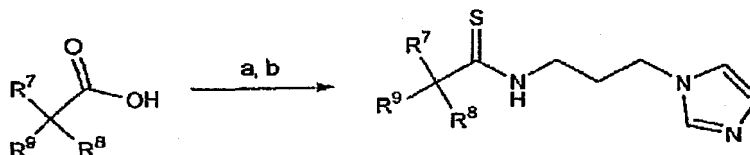
[0277]



[0278] 试剂和条件 : (a) 1H-咪唑-1-丙胺, 三乙胺, 甲苯, 12h, 回流

[0279] 合成路线 6 : 实施例 113-132 的合成

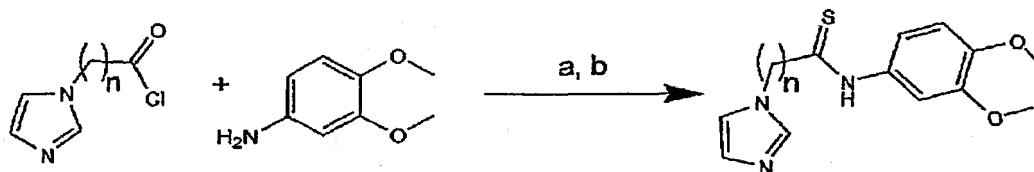
[0280]



[0281] 试剂和条件 : (a) CAIBE, 1H-咪唑-1-丙胺, 二噁烷, 0℃, 12h ; (b) Lawesson 试剂, EtOH, 回流, 8h

[0282] 合成路线 7 : 实施例 133-135 的合成

[0283]



[0284] 试剂和条件 : (a) 1H-咪唑-1-丙酰氯, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10℃, 1h ; (b) Lawesson 试剂, 二噁烷, 回流, 8h

[0285] 合成路线 8 : 实施例 138 的合成

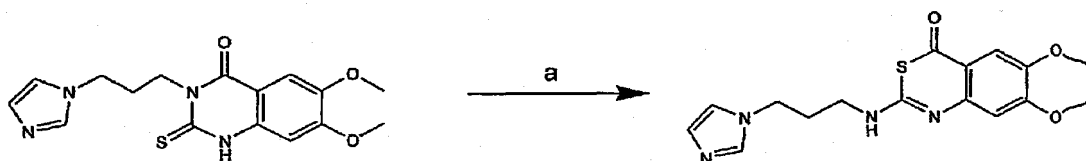
[0286]



[0287] 试剂和条件 : (a) EtOH, 回流, 8h

[0288] 合成路线 9 : 实施例 139 的合成

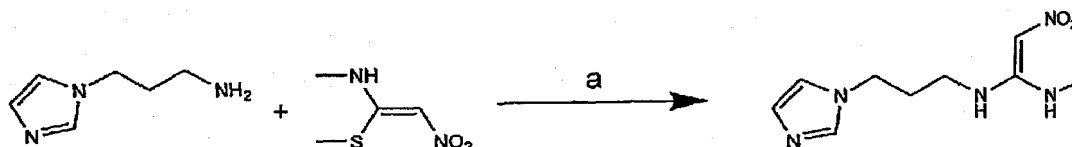
[0289]



[0290] 试剂和条件 : (a) 75% 浓度的  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 4h

[0291] 合成路线 10 : 实施例 140 的合成

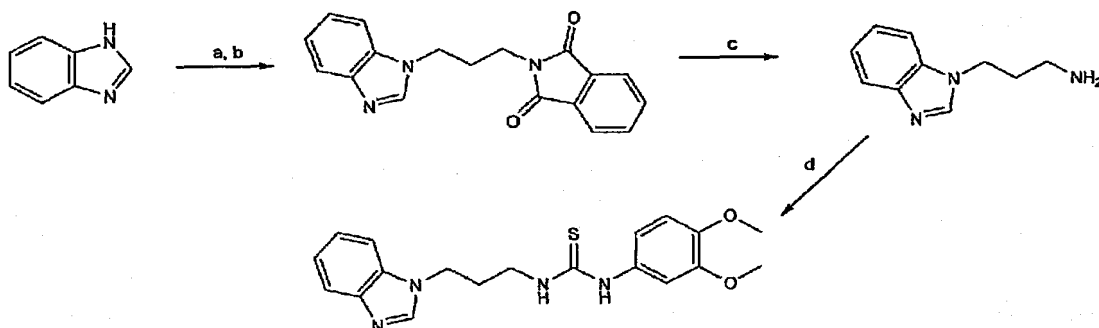
[0292]



[0293] 试剂和条件 : (a) 乙腈, 回流 2h

[0294] 合成路线 11 : 实施例 141 的合成

[0295]



[0296] 试剂和条件 : (a)  $\text{NaH}$ , DMF, 4h, rt. ; (b), 8h,  $100^\circ\text{C}$  ; (c)  $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ , EtOH, 8h, 回流然后 4N  $\text{HCl}$ , 6h, 回流 ; (d) 3,4-二甲氧基-苯基-异硫氰酸酯, EtOH, 6h, 回流分析条件

[0297] ESI-质谱数据用 SCIEX API 365 波谱仪 (Perkin Elmer) 获得。 $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz) 数据用 BRUKER AC 500 记录, 用  $\text{DMSO}-d_6$  作为溶剂。化学位移表示为从四甲基硅烷以下的每一百万的份数。分裂模式的记录符号如下 : s (单峰)、d (双峰)、dd (双峰的双峰)、t (三重峰)、m (多重峰)、br (宽信号)。

[0298] 合成详述

[0299] 实施例 1-12 和 14-53

[0300] 使 1H-咪唑-1-丙胺与相应的异硫氰酸酯在乙醇中回流反应 8h。除去溶剂后, 将残余油溶于二氯甲烷中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层两次, 然后用硫酸氢钠和盐水洗涤, 干燥然后蒸发。将残余固体从乙酸乙酯中重结晶, 得到实施例的硫脲, 收率 80-98%。

[0301] 实施例 13

[0302] 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲

[0303] 将 4.0mmol 3,4-二甲氧基苯基异硫氰酸酯和 4.0mmol 3-(1H-咪唑-1-基)烷基-1-胺溶于 10mL 无水乙醇中。回流搅拌 2h 后, 蒸发溶剂, 将所得固体从乙醇中重结晶。

[0304] 收率 0.66g (51.3%) ; mp :  $160.0-161.0^\circ\text{C}$

[0305]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.8-2.0 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H),

6.7-6.8 (m, 1H), 6.9 (brm, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0306] 实施例 96-102

[0307] 使 1H-咪唑-1-丙胺与相应的异氰酸酯在乙醇中回流反应 8h。除去溶剂后,将残余油溶于二氯甲烷中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层两次然后用硫酸氢钠和盐水洗涤,干燥然后蒸发。将残余固体从乙酸乙酯中重结晶,得到实施例的脲,收率 85-90%。

[0308] 实施例 136、137

[0309] 根据文献,从  $\omega$ -溴-烷基-邻苯二甲酰亚胺和咪唑鎓盐以及后续的肼解来制备 1H-咪唑-1-烷基胺。根据实施例 1-53 将所得产物转化为硫脲,收率 88% (实施例 136) 和 95% (实施例 137)。

[0310] 实施例 54-95

[0311] 所有实施例都自相应的硫脲如下制备:与水溶性碳二亚胺 (WSCD) 和 1H-咪唑-1-丙胺在干燥二甲基甲酰胺中于室温下反应 2h,得到三取代的脲,收率 40-87%。

[0312] 实施例 103-105

[0313] 在室温下,使咪唑与相应的溴甲基苯基氰化物在 DMF 中反应 3h,使用 1 当量的 NaH,得到 1H-咪唑-1-甲基苯基氰化物。除去溶剂,将所得油再溶解于二噁烷中。用 1 当量 LiAlH<sub>4</sub> 将氰化物转化为相应的胺。加入硫酸氢钾饱和溶液后,蒸发二噁烷,并用氯仿萃取水层。将有机层真空浓缩,并根据实施例 1-53 将胺转化为相应的硫脲,收率 78% (实施例 103)、65% (实施例 104) 和 81% (实施例 105)。

[0314] 实施例 106-109

[0315] 从相应的甲磺酸酯-2-甲基丙基-邻苯二甲酰亚胺开始,如实施例 136-137 中关于胺所述合成胺。根据实施例 1-53 将所得产物转化为硫脲,得到实施例 106-109,总收率 25-30%。

[0316] 实施例 110-112

[0317] 在 130°C 的温度下,使 1H-咪唑-1-丙胺与相应的 2-氯苯并[d]噻唑在甲苯中反应 24h。除去溶剂后,从甲醇中重结晶,得到实施例 110-112,收率 55-65%。

[0318] 实施例 113-118、120-124 和 126-132

[0319] 在 0°C 的温度下,通过加入 1 当量的 CAIBE 和 N-甲基吗啉,使 1H-咪唑-1-丙胺与相应的 2-苯基乙酸在干燥二噁烷中反应。2h 后将混合物温至室温,并将混合物搅拌 12h。除去溶剂后,将所得油再溶解于二氯甲烷中,用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤有机层,干燥并蒸发溶剂。将所得油溶于二噁烷中,加入 Lawesson 试剂。搅拌 12h 后,加入饱和碳酸氢钠溶液。蒸发二噁烷,并用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层,干燥并蒸发溶剂。将所得固体从乙酸乙酯/乙醚中结晶,得到 113-118、120-124 和 126-132,总收率 62-85%。

[0320] 实施例 119

[0321] N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)硫代乙酰胺

[0322] 将 4.0mmol 三乙胺和 4.0mmol 3-(1H-咪唑-1-基)烷基-1-胺在 20mL 二噁烷中的混合物滴入冰冷的、搅拌中的 4.0mmol 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氯在 30mL 二噁烷中的溶液中。将混合物温至室温,然后搅拌 1h。减压除去溶剂后,将残余物再溶解于 50mL 二氯甲烷中。用 30mL 饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤有机层。干燥有机溶液,过滤并减压除去

溶剂。再溶解于 50mL 干燥二噁烷中后,加入 2.2mmol Lawesson 试剂,将混合物加热至 90℃并搅拌 8h。减压除去溶剂,将 残余物再溶解于 50mL 二氯甲烷中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次,然后用水洗涤三次,干燥,过滤,然后除去有机溶剂。化合物经色谱法纯化,用离心力色谱装置 (Harrison Research Ltd.),使用层厚度为 2mm 的二氧化硅板和  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  梯度洗脱系统。

[0323] 收率:0.14g(10.6%);熔点:148.0–150.0℃

[0324]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  2.0–2.15 (br m, 2H), 3.4–3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 6.75–6.8 (m, 2H), 4.1–4.2 (m, 2H), 6.8–6.9 (m, 2H), 6.95–7.0 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.75–7.85 (br m, 1H), 8.6 (s, 1H), 10.2 (s, 1H); MS  $m/z$  320.2 (M+H), 252.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0325] 实施例 125

[0326] N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙烷硫代羧酸酰胺 (N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclopropanecarbothioamide)

[0327] 将 11.06mmol 3,4-二甲氧基苯基乙腈、34.8mmol 2-溴-1-氯乙醇和 1.16mmol 三乙基苄基铵盐酸盐溶于 10mL KOH 水溶液 (60%) 中。将混合物转移至超声波浴中,并在室温下剧烈搅拌 3h。用 40mL 水稀释所得混悬液,并用 20mL 二氯甲烷萃取三次。合并有机层,用盐酸水溶液 (1N) 洗涤,用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。残余油经闪蒸色谱法用硅胶纯化,用乙酸乙酯/庚烷作为洗脱系统,得到 0.81g (34.4%) 1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙腈。将 3.9mmol 1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙腈和 11.2mmol KOH 悬浮于 80 mL 乙二醇中。将混合物回流搅拌 12h。然后加入 80mL 水,并将水层用乙醚萃取两次。用 HCl (1N) 将 pH 调节至 pH = 4–5 后,用乙醚将水层萃取三次,然后合并有机层,用硫酸钠干燥并除去溶剂,得到 0.81g (93.5%) 1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙烷羧酸。

[0328] 将 3.44mmol 1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙烷羧酸、3.5mmol N-甲基吗啉和 3.5mmol 氯甲酸异丁酯溶于干燥四氢呋喃中,并在 -15℃ 下搅拌 15 分钟。然后加入 35mmol 3-(1H-咪唑-1-基)烷基-1-胺,将混合物温至 0℃,并搅拌 12h。减压除去溶剂,并将残余油再溶解于氯仿中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,然后用硫酸钠干燥,并除去溶剂。用离心力色谱法进行纯化,使用 chromatotron® 装置 (Harrison Research Ltd.),用层厚度为 2mm 的硅胶板,并用  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  作为梯度洗脱系统,得到 0.671g (5.93%) N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺。

[0329] 再溶解于 30mL 干燥二噁烷后,加入 1.43mmol Lawesson 试剂,将混合物加热至 90℃并搅拌 8h。减压除去溶剂,并将残余物溶于 50mL 二氯甲烷中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次,然后用水洗涤三次,干燥,过滤,然后除去有机溶剂。化合物经使用离心力色谱装置 (Harrison Research Ltd.) 的色谱法纯化,使用层厚度为 2mm 的硅胶板,并用  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  作为梯度洗脱系统。

[0330] 收率 0.33g (46.2%);熔点:127.0–127.5℃

[0331]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.1. 1.2 (t, 2H), 1.55. 1.6 (t, 2H), 2.0–2.1 (m, 2H), 3.5–3.6 (m, 2H), 3.7–3.8 (s, 6H), 4.1–4.2 (t, 2H), 6.8–6.9 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 9.05 (s, 1H); MS  $m/z$  346.0 (M+H), 278.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•), 177.1 (M-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>S•)

[0332] 实施例 133–135

[0333] 在 0℃下,将 1 当量三乙胺和 3,4-二甲氧基苯胺在二噁烷中的混合物加入搅拌中的相应的  $\omega$ -溴烷基酰氯溶液中。将溶液温至室温并搅拌 2h。蒸发溶剂,将残余油再溶解于二氯甲烷中。用水洗涤有机层,干燥,过滤,并减压除去溶剂。

[0334] 将咪唑和氢氧化钠悬浮于其中,并将混合物在惰性条件和室温下搅拌 3h。加入  $\omega$ -溴-N-(3,4-二甲氧基-苯基)烷基酰胺,将混合物加热至 100℃,并搅拌 8h。然后蒸发溶剂,加入热甲苯,并过滤溶液。然后减压除去溶剂,如实施例 113-132 所述用 Laweson 试剂将其转化为硫代酰胺,得到 133-135,总收率 13-20%。

[0335] 根据上述的一般合成路线合成的其它实施例的分析数据如下:实施例 1: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-甲基硫脲

[0336] 熔点:122-122.5℃

[0337]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.85-1.95 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.2-3.5 (br d, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.5 (br d, 2H), 7.65 (s, 1H); MS  $m/z$  199.1 (M+H), 221.3 (M+Na), 131.0 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0338] 实施例 2: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-叔丁基硫脲

[0339] 熔点:147.0-147.5℃

[0340]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.3-1.4 (s, 9H), 1.85-1.95 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.5 (br d, 2H), 7.65 (s, 1H); MS  $m/z$  241.1 (M+H), 173.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0341] 实施例 3: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-苄基硫脲

[0342] 熔点:127.0-128.0℃

[0343]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.85-1.95 (m, 2H), 3.2-3.5 (br d, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.1-7.15 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.5-7.6 (brd, 2H), 7.85 (s, 1H); MS  $m/z$  275.3 (M+H), 207.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0344] 实施例 5: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-苯基硫脲

[0345] 熔点:166.5-167.0℃

[0346]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.95-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (brd, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 9.5 (brs, 1H); MS  $m/z$  261.1 (M+H), 193.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0347] 实施例 6: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-氟苯基)硫脲

[0348] 熔点:147.0-148.0℃

[0349]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.95-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (brd, 2H), 3.9-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (brs, 1H), 9.4 (brs, 1H); MS  $m/z$  279.3 (M+H), 211.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0350] 实施例 7: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-乙基苯基)硫脲

[0351] 熔点:100.0-100.5℃

[0352]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.15-1.2 (t, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.3-3.5 (br d, 2H), 3.9-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.25-7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (brs, 1H), 9.4 (brs, 1H); MS  $m/z$  289.3 (M+H), 221.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0353] 实施例 8: 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫脲

[0354] 熔点:154.5-155.0℃

[0355]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.9–2.1 (brm, 2H), 3.4–3.6 (brd, 2H), 3.95–4.1 (brm, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.6–7.8 (m, 5H), 8.2 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H); MS  $m/z$  329.3 (M+H), 261.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0356] 实施例 10 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-乙酰基苯基)硫脲

[0357] 熔点 : 170.0–171.0°C

[0358]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.9–2.1 (brm, 2H), 2.4–2.5 (s, 3H), 3.2–3.5 (brm, 2H), 3.9–4.1 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.5–7.65 (br m, 3H), 7.8–7.9 (m, 2H), 8.1 (m, 2H), 9.8 (brs, 1H); MS  $m/z$  303.2 (M+H), 235.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0359] 实施例 11 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-甲氧基苯基)硫脲

[0360] 熔点 : 125.0–125.5°C

[0361]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.8–2.0 (brm, 2H), 3.2–3.5 (brm, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9–4.0 (m, 2H), 6.7–6.9 (m, 3H), 7.1–7.2 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); MS  $m/z$  291.1 (M+H), 223.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0362] 实施例 14 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)硫脲

[0363] 熔点 : 120.0–120.5°C

[0364]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.8–2.0 (brm, 2H), 3.4–3.5 (brm, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.9–4.0 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.75 (s, 1H); MS  $m/z$  321.2 (M+H), 253.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0365] 实施例 15 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)硫脲

[0366] 熔点 : 142.0–143.0°C

[0367]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.8–2.0 (brm, 2H), 3.4–3.5 (brm, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.95–4.0 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS  $m/z$  321.2 (M+H), 53.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0368] 实施例 23 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)硫脲

[0369] 熔点 : 103.0–103.5°C

[0370]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.9–2.0 (brm, 2H), 3.3–3.5 (brd, 2H), 3.9–4.0 (m, 2H), 4.2–4.3 (m, 4H), 6.7 (m, 1H), 6.8–6.8 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 9.3 (s, 1H); MS  $m/z$  319.3 (M+H), 251.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0371] 实施例 24 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-基)硫脲

[0372] 熔点 : 115.0–115.6°C

[0373]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.9–2.1 (brm, 2H), 3.4–3.5 (brd, 2H), 4.05–4.15 (m, 2H), 6.0 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.8–6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 8.5 (brs, 1H), 9.4 (brs, 1H); MS  $m/z$  305.2 (M+H), 237.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0374] 实施例 25 : 1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)硫脲

[0375] 熔点 : 124.5–125.5°C

[0376]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.8–2.0 (m, 2H), 3.4–3.5 (brm, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 3.9–4.0 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (brs, 1H), 9.4 (s, 1H); MS  $m/z$  35

1.3 (M+H), 283.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0377] 实施例 26 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(3-甲氧基苯基)硫脲

[0378] 熔点 :89.5-90.0°C

[0379] <sup>1</sup>H NMR δ 1.9-2.1 (brm, 2H), 3.4-3.5 (brm, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.15-7.25 (brm, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (brs, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 291.1 (M+H), 223.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0380] 实施例 27 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-乙氧基苯基)硫脲

[0381] 熔点 :126.0-126.5°C

[0382] <sup>1</sup>H NMR δ 1.5 (brm, 3H), 1.9-2.0 (brm, 2H), 3.4-3.5 (brm, 2H), 3.9-4.0 (brm, 4H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15-7.2 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.55-7.6 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); MS m/z 305.2 (M+H), 237.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0383] 实施例 33 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-(甲硫基)苯基)硫脲

[0384] 熔点 :140.0-140.5°C

[0385] <sup>1</sup>H NMR δ 1.8-2.05 (brm, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.3-3.5 (brm, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1-7.3 (brm, 5H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (brs, 1H), 9.4 (s, 1H); MS m/z 307.2 (M+H), 239.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0386] 实施例 42 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-硝基苯基)硫脲

[0387] 熔点 :165.0-166.0°C

[0388] <sup>1</sup>H NMR δ 1.9-2.05 (m, 2H), 3.3-3.5 (brd, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (brs, 1H), 10.1 (brs, 1H); MS m/z 306.2 (M+H), 237.9 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0389] 实施例 50 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(4-(二甲氨基)苯基)硫脲

[0390] 熔点 :146.5-147.0°C

[0391] <sup>1</sup>H NMR δ 1.9-2.0 (m, 2H), 2.9 (s, 6H), 3.4 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.05-7.1 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); MS m/z 304.2 (M+H), 236.0 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0392] 实施例 102 :1-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)脲

[0393] 熔点 :114.5-115.0°C

[0394] <sup>1</sup>H NMR δ 1.7-1.9 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.7 (2s, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.1 (t, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); MS m/z 321.2 (M+H), 253.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0395] 实施例 106 :1-((S)-3-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲

[0396] 熔点 :150.5-151.5°C

[0397] <sup>1</sup>H NMR δ 0.9 (d, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 1H), 3.7 (d, 6H), 4.0-4.1 (brm, 1H), 4.15-4.25 (brm, 1H), 6.75-6.8 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 9.1 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS m/z 335.6 (M+H), 267.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> • )

[0398] 实施例 107 :1-((R)-3-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲

[0399] 熔点:155.0–157.5℃

[0400]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.9(d, 3H), 2.3–2.4(m, 2H), 2.5(s, 1H), 3.7(d, 6H), 4.0–4.1(brm, 1H), 4.15–4.25(brm, 1H), 6.75–6.8(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.9–7.0(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.75(s, 2H), 9.1(s, 1H), 9.5(s, 1H); MS  $m/z$  335.4(M+H), 267.2(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0401] 实施例 109:1-((1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲

[0402] 熔点:166.5–168.5℃

[0403]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.7–0.8(brm, 2H), 1.85–1.9(m, 1H), 2.15–2.2(m, 1H), 2.2–2.3(m, 1H), 3.4–3.5(m, 1H), 3.7(d, 6H), 4.2(s, 1H), 4.95(s, 1H), 6.75–6.8(brm, 1H), 6.85–6.9(brm, 1H), 7.0(s, 1H), 7.5(m, 1H), 7.6(m, 1H), 7.7(s, 0.5H), 7.8(s, 0.5H), 8.85(s, 0.5H), 9.1(s, 0.5H), 9.35(s, 0.5H), 9.45(s, 0.5H); MS  $m/z$  347.2(M+H), 279.2(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•), 137.5(M-C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>S•)

[0404] 实施例 110:N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0405]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.95–2.15(m, 2H), 3.25–3.35(m, 2H), 4.0–4.1(t, 2H), 6.9(s, 1H), 6.95–7.05(t, 1H), 7.1–7.2(m, 2H), 7.35–7.4(d, 1H), 7.60–7.70(m, 2H), 8.0–8.1(brs, 1H); MS  $m/z$  259.4(M+H), 191.3(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0406] 实施例 111:N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-6-氯苯并[d]噻唑-2-胺

[0407]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.95–2.15(m, 2H), 3.25–3.35(m, 2H), 4.0–4.1(t, 2H), 6.9(s, 1H), 7.1–7.2(d, 2H), 7.3–7.4(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.8(s, 1H), 8.2(s, 1H); MS  $m/z$  293.3(M+H), 225.3(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0408] 实施例 112:N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺

[0409]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.9–2.05(m, 2H), 3.2–3.3(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.0–4.1(t, 2H), 6.7–6.8(d, 1H), 6.9(s, 1H), 7.15–7.2(s, 1H), 7.2–7.3(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.8(s, 1H); MS  $m/z$  289.1(M+H), 221.4(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0410] 实施例 115:(R)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-苯基丙烷硫代酰胺

[0411] 熔点:82.0–82.5℃

[0412]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.4–1.55(d, 3H), 1.9–2.0(m, 2H), 3.4–3.5(m, 2H), 3.85–3.95(m, 2H), 4.0–4.1(q, 1H), 6.8–6.9(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.15–7.2(m, 1H), 7.2–7.3(m, 2H), 7.35–7.4(m, 2H), 7.55(s, 1H), 10.1(s, 1H); MS  $m/z$  274.4(M+H), 206.3(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0413] 实施例 116:(S)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-苯基丙烷硫代酰胺

[0414] 熔点:82.5–83.5℃

[0415]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.4–1.55(d, 3H), 1.9–2.0(m, 2H), 3.4–3.5(m, 2H), 3.85–3.95(m, 2H), 4.0–4.1(q, 1H), 6.8–6.9(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.15–7.2(m, 1H), 7.2–7.3(m, 2H), 7.35–7.4(m, 2H), 7.55(s, 1H), 10.1(s, 1H); MS  $m/z$  274.4(M+H), 206.3(M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>•)

[0416] 实施例 121:N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(4-氯苯基)环丁烷硫代羧酸酰胺

[0417] 熔点:137.5–139.0℃

[0418]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.55–1.75(brm, 2H), 1.85–1.95(brm, 2H), 2.4–2.5(brm, 2H), 2.7–2.85(brm, 2H), 3.3–3.5(brm, 2H), 3.8(m, 2H), 6.9(s, 1H), 7.0(s, 1H), 7.3(m, 2H),

7.45 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 9.6 (t, 1H); MS  $m/z$  334.3 (M+H), 266.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0419] 实施例 122 :N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(4-氯苯基)环戊烷硫代羧酸酰胺

[0420] 熔点:140.0-141.0°C

[0421] <sup>1</sup>H NMR δ 1.5-1.65 (brm, 4H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.4 (t, 1H); MS  $m/z$  348.2 (M+H), 280.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0422] 实施例 123 :N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(4-甲氧基苯基)环己烷硫代羧酸酰胺

[0423] 熔点:162.5-164.0°C

[0424] <sup>1</sup>H NMR δ 1.2-1.3 (m, 1H), 1.35-1.5 (brm, 5H), 1.85-2.0 (brm, 4H), 2.4-2.6 (brm, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.2 (t, 1H); MS  $m/z$  358.3 (M+H), 290.3 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0425] 实施例 124 :N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷硫代羧酸酰胺

[0426] 熔点:129.0-129.5°C

[0427] <sup>1</sup>H NMR δ 1.0-1.1 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.9-2.0 (brm, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.9 (brs, 1H); MS  $m/z$  316.0 (M+H), 248.4 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0428] 实施例 134 :5-(1H-咪唑-1-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)戊烷硫代酰胺

[0429] 熔点:128.0-128.5°C

[0430] <sup>1</sup>H NMR δ 1.65-1.70 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.7-2.75 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.0-4.05 (t, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.0 (s, 1H); MS  $m/z$  320.2 (M+H), 252.2 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0431] 实施例 136 :1-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲熔点:157.5-159.0°C

[0432] <sup>1</sup>H NMR δ 3.7 (2s, 6H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.5 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS  $m/z$  307.2 (M+H), 239.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0433] 实施例 137 :1-(4-(1H-咪唑-1-基)丁基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)硫脲 45

[0434] 熔点:114.5-116.0°C

[0435] <sup>1</sup>H NMR δ 1.4-1.5 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.6-3.8 (brs, 6H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.6 (brs, 1H), 7.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H); MS  $m/z$  335.3 (M+H), 267.1 (M-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> •)

[0436] 哺乳动物中 QC(EC) 的生理底物是例如 [Glu<sup>3</sup>] 淀粉样 β-蛋白 (3-40/42)、[Gln<sup>3</sup>] 淀粉样 β-蛋白 (3-40/42)、胃泌素、神经降压肽、FPP、CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18、分形素、阿立新 A、[Gln<sup>3</sup>]-胰高血糖素 (3-29) 和 [Gln<sup>5</sup>]-P 物质 (5-11)。关于进一步的细节, 参见表 1。本发明的化合物和/或组合以及包含至少一种 QC(EC) 抑制剂的药物组合物可用于治疗可以通过调节 QC 活性而治疗的病症。

[0437] 表 1:带有已知被环化成为最终 pGlu 的 N-末端谷氨酰胺残基的生理活性肽的氨基酸序列

## [0438]

| 肽                                              | 氨基酸序列                                                                                                         | 功能                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 胃泌素<br>17Swiss-Prot :<br>P01350                | QGPWL EEEEEAYGWM DF(酰胺)                                                                                       | 胃泌素刺激胃粘膜产生并分泌盐酸并刺激胰腺分泌其消化酶。它还刺激平滑肌收缩并增加胃和肠内的血液循环及水分泌。                                                                                |
| 神经降压肽<br>Swiss-Prot :<br>P30990                | QLYENKPRRP YIL                                                                                                | 神经降压肽在调节脂肪代谢中起内分泌或旁分泌作用。它引起平滑肌收缩。                                                                                                    |
| FPP                                            | QEP 酰胺                                                                                                        | 在精液浆中发现的与促甲状腺素释放激素 (TRH) 有关的三肽。最近获得的体外和体内证据表明 FPP 在调节精子能育性中起重要作用。                                                                    |
| TRH<br>Swiss-Prot :<br>P20396                  | QHP 酰胺                                                                                                        | TRH 在前脑垂体中起着 TSH 生物合成调节剂的作用,并在中枢和外周神经系统中起着神经递质 / 神经调质的作用。                                                                            |
| GnRH<br>Swiss-Prot :<br>P01148                 | QHWSYGL RP(G) 酰胺                                                                                              | 刺激促性腺激素分泌;它刺激黄体化激素及促卵泡激素的分泌。                                                                                                         |
| CCL16(小的可诱导细胞因子 A16)<br>Swiss-Prot :<br>O15467 | QPKVPEVV VNTPTCCLKYYEKVLPRL<br>VVGYRKALNCHLPALIFVTK RNREVCTNPN<br>DDWVQEYIKD PNLPLLPTNLSTVKIITAK<br>NGQPQLLSQ | 对淋巴细胞和单核细胞但不嗜中性粒细胞表现趋化活性。还显示强力的骨髓抑制活性,抑制骨髓祖细胞增殖。重组 SCYA16 对单核细胞和 THP-1 单核细胞但不嗜中性粒细胞表现趋化活性。诱导经预先表达 RANTES 脱敏的 THP-1 细胞中的钙流。           |
| CCL8(可诱导的小细胞因子 A8)<br>Swiss-Prot :<br>P80075   | QPDSVSI PITCCFNVINRKIPQRLS<br>YTRITNIQCPKEAVIFKTKR<br>GKEVCADPKERWVRDSMKHL DQIFQNLKP                          | 吸引单核细胞、淋巴细胞、嗜碱细胞和嗜曙红细胞的趋化因子。可能在瘤形成和炎症宿主应答中起作用。该蛋白可结合肝素。                                                                              |
| CCL2(可诱导的小细胞因子 A2)<br>Swiss-Prot :<br>P13500   | QPDAINA PVTCCYNFTNRKISVQLAS<br>YRRITSSKCPKEAVIFKTIV<br>AKEICADPKQKVVQDSMDHL DKQTQTPKT                         | 吸引单核细胞和嗜碱细胞但不吸引嗜中性粒细胞或嗜曙红细胞的趋化因子。增强单核细胞的抗肿瘤活性。与以单核细胞浸润为特征性疾病如银屑病、类风湿性关节炎或动脉粥样硬化症的发病机制有关。可能与动脉粥样硬化症期间单核细胞募集进入动脉壁中有关。与 CCR2 及 CCR4 结合。 |

## [0439]

| 肽                                             | 氨基酸序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 功能                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CCL18 (可诱导的小细胞因子 A18) Swiss-Prot :P55774      | QVGTNKELC CLVYTSWQIPQKFIVDYSET SPQCPKPGVILLTKRGRQIC<br>ADPNKKWVQKYISDLKLN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 吸引淋巴细胞但不吸引单核细胞或粒细胞的趋化因子。可能与B细胞迁移进入淋巴结中的B细胞小囊内有关。吸引原初T淋巴细胞至树突细胞并活化淋巴结中的巨噬细胞,对原初T细胞、CD4+和CD8+T细胞具有趋化活性并因此可能在体液和细胞介导的免疫应答中起作用。 |
| 分形素(神经趋化素(neurotactin)) Swiss-Prot :P78423    | QHHGVT KCNITCSKMTSKIPVALLIH YQQNQASCGKRAIIILETRQH<br>RLFCADPKEQWVKDAMQHLDRQAAALTRNG GTFEKQIGEVKPRTPPAAGG<br>MDESVVLEPEATGESSSLEP TPSSQEAQRALGTSPELPTG VTGSSGTRLPPTPKAQDGGP<br>VGTELFRVPPVSTAATWQSS APHQPGPSLWAEAKTSEAPS TQDPSTQASTASSPAPEENA<br>PSEGQRVWGQGQSPRPENSL EREEMGVPVPAHTDAFQDVVPGSMHVSVVP<br>VSSEGTPSREPVASGSWTPK AEEPIHATMDPQRLGVLITP VPDQAATRQAVGLLAFLG<br>LLFCLGVAMFTYQSLQGCPR KMAGEMAEGRLRYIPRSCGSN SYVLVPV | 可溶形式对T细胞和单核细胞但不对嗜中性粒细胞有趋化性。膜结合形式促进白细胞粘附于内皮细胞。可能在调节白细胞粘附于内皮和迁移过程中起作用。与cx3cr1结合。                                              |
| CCL7(可诱导的小细胞因子 A7) Swiss-Prot :P80098         | QPVGINT STTCCYRFINKKIPKQRLES YRRTTSSHCPREAVIFKTKL<br>DKEICADPTQKWVQDFMKHL DKKTQTPKL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 吸引单核细胞和嗜曙红细胞但不吸引嗜中性粒细胞的趋化因子。增强单核细胞的抗肿瘤活性。还诱导明胶酶B的释放。该蛋白可结合肝素。与CCR1、CCR2和CCR3结合。                                             |
| 阿立新A(下丘泌素-1(hypocretin-1)) Swiss-Prot :043612 | QPLPDCCRQK TCSCRLYELLHGAGNHAAGILTL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 可能通过协调这些互补的自身稳定功能的复杂行为和生理应答而在调节摄食和失眠中发挥重要作用的神经肽。它还在能量代谢的恒稳调节、自主功能、激素平衡以及体液调节中起更广泛的作用。阿立新-A以高亲和力与OX1R及OX2R结合。                |
| P物质                                           | RPK PQQFFGLM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 属于速激肽。速激肽是刺激神经元、引起行为应答的活性肽,是强力的血管扩张剂和促分泌素,并且(直接或间接地)收缩很多平滑肌。                                                                |

[0440] 跨上皮转导细胞 (transepithelial transducing cell), 尤其是胃泌素 (G 细胞, 在食物到达胃中后共同调节胃酸分泌。最近的工作表明, 胃泌素前体产生多种活性产物, 并且胃泌素生物合成中有多个控制点。生物合成的前体和中间体 (前胃液素和 Gly- 胃泌素) 是推定的生长因子; 其产物, 酰胺化的胃泌素, 调节上皮细胞增殖、产酸壁细胞和分泌组胺的肠嗜铬样 (ECL) 细胞的分化以及 ECL 细胞内的组胺合成及贮存有关的基因表达, 并且剧烈刺激酸分泌。胃泌素还刺激表皮生长因子 (EGF) 家族成员的生成, 其又抑制壁细胞功能但刺激表面表皮细胞的生长。血浆胃泌素浓度在具有幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 的患者中升高, 已知这些患者有较高的患十二指肠溃疡和胃癌的风险 (Dockray, G. J. 1999 JPhysiol 15 315-324)。

[0441] 已知由胃窦 G 细胞释放的肽激素胃泌素通过 CCK-2 受体刺激泌酸粘膜中合成并自 ECL 细胞释放组胺。经动员的组胺通过结合位于壁细胞上的 H(2) 受体诱导酸分泌。最近的研究表明, 胃泌素无论是完全酰胺化的形式还是加工较少的形式 (前胃液素和甘氨酸延长的胃泌素), 都还是胃肠道的生长因子。已经确定酰胺化的胃泌素的主要营养作用针对胃的泌酸粘膜, 其引起胃干细胞和 ECL 细胞增殖提高, 导致壁细胞和 ECL 细胞质量增加。另一方面, 加工较少的胃泌素 (例如甘氨酸延长的胃泌素) 的主要营养靶标似乎是结肠粘膜 (Koh, T. J. 和 Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44)。

[0442] 神经降压肽 (NT) 是与精神分裂症病理生理学相关的神经肽, 它特异性调节以前已证明在该病症中被误调整的神经递质系统。其中测定了脑脊液 (CSF) NT 浓度的临床研究表明, CSF NT 浓度降低的一亚类精神分裂症患者通过有效的抗精神病药物治疗得以恢复。还存在大量证据表明在抗精神病药物的作用机制中涉及 NT 系统。中枢给予 NT 与全身给予的抗精神病药物的行为和生物化学作用方面上非常相似, 并且抗精神病药物提高 NT 神经传递。这一连串的发现使得可假设 NT 起着内源性抗精神病药的作用。此外, 典型和非典型的抗精神病药物有差别地改变黑质纹状体和中脑边缘 (mesolimbic) 多巴胺末端区域中的 NT 神经传递, 并且这些作用分别预示副反应倾向及功效 (Binder, E. B. 等, 2001 Biol Psychiatry 50 856-872)。

[0443] 在精液浆中发现了一种与促甲状腺素释放激素 (TRH) 相关的三肽, 受精促进肽 (FPP)。最近获得的体外和体内证据表明, FPP 在调节精子能育性方面发挥重要作用。具体而言, FPP 最初刺激无能育性 (未获能) 精子“接通 (switch on)”, 使之更快地具有能育性, 但之后获能, 因此精子不进行自发顶体损失, 从而不失去受精能力。通过已知调节腺苷酰基环化酶 (AC)/cAMP 信号转导途径的腺苷模拟且事实上放大这些应答。已发现 FPP 和腺苷都刺激未获能细胞中的 cAMP 生成, 但在获能细胞中抑制之, 而 FPP 受体以某种方式与腺苷受体和 G 蛋白相互作用, 实现 AC 的调节。这些事件影响各种蛋白的酪氨酸磷酸化状况, 其中一些在最初的“接通”中是重要的, 另一些可能与顶体反应本身有关。同样是在精液浆中发现的降钙素和血管紧张素 II 在体外对未获能精子有相似的作用, 并且可以放大对 FPP 的应答。这些分子在体内具有类似的作用, 通过刺激然后维持受精能力而影响能育性。FPP、腺苷、降钙素和血管紧张素 II 的可用性降低或其受体的缺陷是男性不育症的原因 (Fraser, L. R. 和 Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28)。

[0444] CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18 和分形素在诸如骨髓祖细胞增殖抑制、瘤形成、炎症宿主应答、癌症、银屑病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化症、血管炎、体液及细胞介导的

免疫应答、内皮中白细胞粘附及迁移过程、炎性肠病、再狭窄、肺纤维化、肺动脉高血压、肝纤维化、肝硬化、肾硬化、心室再塑、心力衰竭、器官移植后的动脉病及静脉移植物功能障碍等病理生理状态中发挥重要作用。

[0445] 最近在临床试验中研究了几种抗乙型肝炎、人免疫缺陷病毒和黑素瘤的细胞毒性 T 淋巴细胞肽基疫苗。令人感兴趣的一种单独的或与其它肿瘤抗原组合的候选黑素瘤疫苗为十肽 ELA。该肽是具有 N- 末端谷氨酸的 Melan-A/MART-1 抗原免疫优势肽类似物。已报道谷氨酸的氨基和  $\gamma$ - 羧基以及谷氨酰胺的氨基和  $\gamma$ - 甲酰胺基团容易地缩合, 形成焦谷氨酸衍生物。为克服这一稳定性问题, 已开发了几种具有焦谷氨酸而非 N- 末端谷氨酰胺或谷氨酸而不损失药理学性质的有药理学意义的肽。不过, 与 ELA 相比, 焦谷氨酸衍生物 (PyrELA) 及 N- 末端乙酰基封端的衍生物 (AcELA) 不能引发细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 活性。尽管在 PyrELA 和 AcELA 中引入貌似很小的修饰, 但这两种衍生物可能对特定的 I 类主要组织相容性复合物 (specific class I major histocompatibility complex) 比 ELA 具有更低的亲和力。因此, 为保留 ELA 的完整活性, 必须避免 PyrELA 的形成 (Beck A. 等 2001, J PeptRes 57(6):528-38)。

[0446] 阿立新 A 是一种可能通过协调这些互补的自身稳定功能的复杂行为和生理应答而在调节摄食和失眠中发挥重要作用的神经肽。它还在能量代谢的恒稳调节、自主功能、激素平衡以及体液调节中起更广泛的作用。

[0447] 通过给予哺乳动物本发明的 QC (EC) 抑制剂和 / 或组合, 可能预防或缓解或治疗选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、溃疡性疾病和伴有或不伴有幽门螺杆菌感染的胃癌、瘤形成、炎症宿主反应、癌症、黑素瘤、恶性转移、银屑病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化症、内皮中的白细胞粘附及迁移过程、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍和体液调节障碍的病症。

[0448] 此外, 通过给予哺乳动物本发明的 QC (EC) 抑制剂和 / 或组合, 可能刺激骨髓祖细胞的增殖。

[0449] 此外, 给予本发明的 QC (EC) 抑制剂和 / 或组合可能导致雄性能育性的抑制。

[0450] 在优选的实施方案中, 本发明提供组合物, 优选药物组合物, 其包含至少一种式 1 的 QC (EC) 抑制剂和任选的至少一种选自 PEP 抑制剂、LiCl、二肽基氨肽酶抑制剂、优选 DP IV 或 DP IV 样酶抑制剂、NPY 受体的配体、NPY 激动剂、乙酰胆碱酯酶 (ACE) 抑制剂、PIMT 增强剂、 $\beta$  分泌酶抑制剂、 $\gamma$  分泌酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、磷酸二酯酶 4 (PDE-4) 抑制剂、单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂、TNF  $\alpha$  抑制剂、淀粉样蛋白或淀粉样肽沉积抑制剂、 $\sigma$ -1 受体抑制剂和组胺 H3 拮抗剂的化合物。

[0451] 此外, 本发明提供药物组合物, 例如供胃肠外、肠内或口服给药的药物组合物, 其包含至少一种式 1 的 QC 抑制剂和任选的至少一种选自 PEP 抑制剂、LiCl、二肽基氨肽酶抑制剂、优选 DP IV 或 DP IV 样酶抑制剂、NPY 受体的配体、NPY 激动剂、乙酰胆碱酯酶 (ACE) 抑制剂、蛋白质异天冬氨酸羧甲基转移酶 (protein isoaspartatecarboxymethyl transferase, PIMT) 增强剂、 $\beta$  分泌酶抑制剂、 $\gamma$  分泌酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、磷酸二酯酶 -4 (PDE-4) 抑制剂、MAO 抑制剂、TNF  $\alpha$  抑制剂、淀粉样蛋白或淀粉样肽沉积抑制剂、 $\sigma$ -1 受体抑制剂和组胺 H3 拮抗剂的化合物以及任选的常规载体和 / 或赋形剂。

[0452] 这些组合对于行为病症具有特别有益的效果, 因此这种组合对神经病症有效并可

用于治疗神经病症,如选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的神经疾病。

[0453] 因此,本发明提供治疗神经病症如选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的神经疾病的方法,其包括给予哺乳动物优选人治疗有效量的所述组合物或组合。

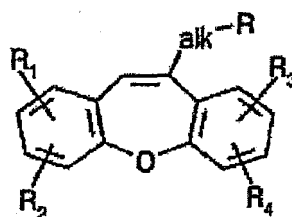
[0454] 因此,本发明提供这些组合物或组合用于制备治疗神经病症如选自阿尔茨海默症、唐氏综合征、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、致病性精神病、精神分裂症、摄食障碍、失眠、能量代谢恒稳调节障碍、自主功能障碍、激素平衡障碍、体液调节障碍、高血压、发热、睡眠失调、厌食症、包括抑郁症在内的焦虑相关病症、包括癫痫在内的癫痫发作、停药和酒精中毒、包括认知障碍和痴呆在内的神经变性病症的神经疾病的药物的用途。

[0455] 所述方法包括至少一种式 1 的 QC 抑制剂与至少一种选自 PEP 抑制剂、LiCl、二肽基氨肽酶抑制剂、优选 DP IV 或 DP IV 样酶抑制剂、NPY 受体的配体、NPY 激动剂、ACE 抑制剂、PIMT 增强剂、 $\beta$  分泌酶抑制剂、 $\gamma$  分泌酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、PDE-4 抑制剂、MAO 抑制剂、TNF  $\alpha$  抑制剂、淀粉样蛋白或淀粉样肽沉积抑制剂、 $\sigma$ -1 受体抑制剂和组胺 H3 拮抗剂的化合物的联合给药或顺序给药。

[0456] 联合给药包括给予包含至少一种式 1 的 QC 抑制剂与至少一种选自 PEP 抑制剂、LiCl、二肽基氨肽酶抑制剂、优选 DP IV 或 DP IV 样酶抑制剂、NPY 受体的配体、NPY 激动剂、ACE 抑制剂、PIMT 增强剂、 $\beta$  分泌酶抑制剂、 $\gamma$  分泌酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、PDE-4 抑制剂、MAO 抑制剂、TNF  $\alpha$  抑制剂、淀粉样蛋白或淀粉样肽沉积抑制剂、 $\sigma$ -1 受体抑制剂和组胺 H3 拮抗剂的化合物的制剂,或者基本上同时给予每种活性剂的单独制剂。

[0457] 合适的 PIMT 增强剂的实例是 W098/15647 和 W003/057204 中分别描述的以下通式的 10-氨基脂族烃基-二苯并 [b, f]oxepine

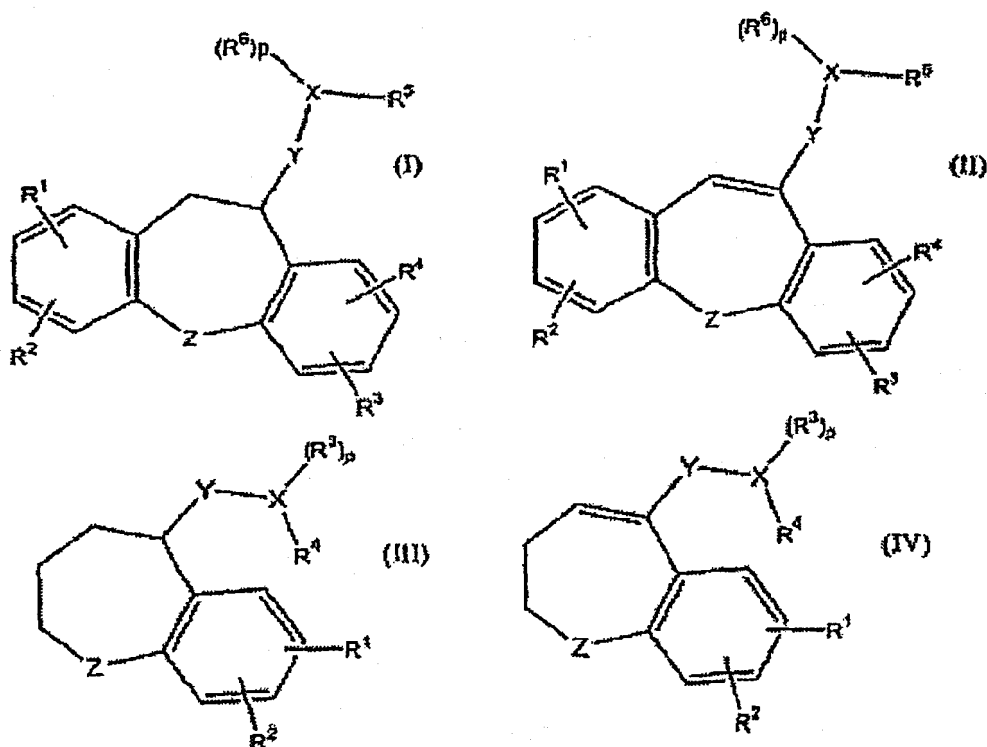
[0458]



[0459] 其中 alk 是二价脂族基团, R 是未取代的或被一价脂族和 / 或芳代脂族基团一取代或被二价脂族基团二取代的氨基, 且  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或三氟甲基。

[0460] 其它根据本发明有用的是通式 I-IV 的 PIMT 活性调节剂：

[0461]



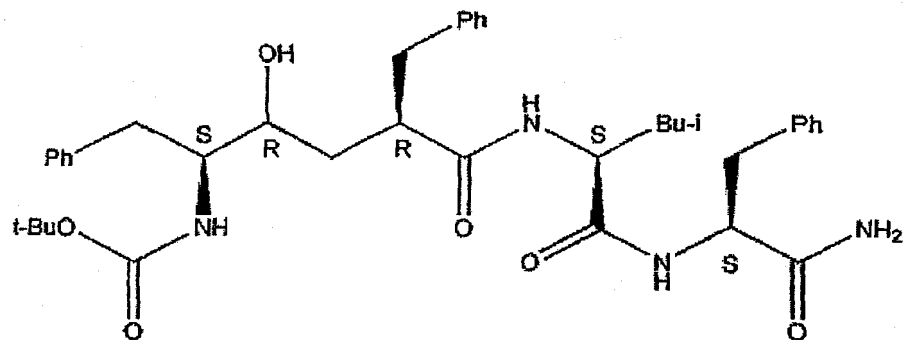
[0462] 其中取代基  $R^1$ - $R^5$ 、 $(R^3)_p$ 、 $(R^6)_p$ 、X、Y 和 Z 的定义见 W02004/039773。

[0463] 本文引入 W098/15647、W003/057204 和 W02004/039773 的全文，而且就本文所述化合物的合成和用途而言它们是本发明的一部分。

[0464] 合适的  $\beta$  分泌酶抑制剂和 / 或  $\gamma$  分泌酶抑制剂及含有这些抑制剂的组合物在例如 GB 2 385 124、GB 2 389 113、US 2002-115616、W001/87293、W0 03/057165、W0 2004/052348 和 W0 2004/062652 中有描述。本文引入这些文献的全文，而且就本文所述化合物的合成、制备和用于抑制  $\beta$  分泌酶和 / 或  $\gamma$  分泌酶的用途而言它们是本发明的一部分。

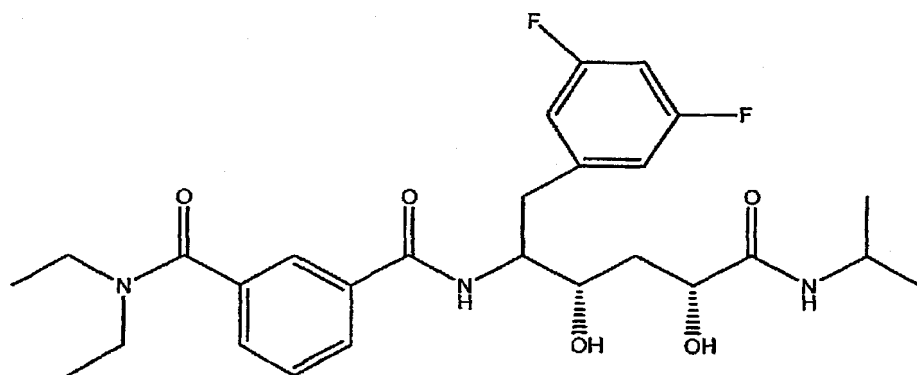
[0465] 强力的选择性和细胞渗透性  $\gamma$  分泌酶抑制剂是下式的 (5S)-(叔丁氧羰基氨基)-6-苯基-(4R)羟基-(2R)苄基己酰胺)-L-leu-L-phe-酰胺：

[0466]



[0467] 强力的  $\beta$  分泌酶抑制剂是下式的 PNU-33312：

[0468]



[0469] 合适的 PDE-4 抑制剂是例如下表中所示的化合物：

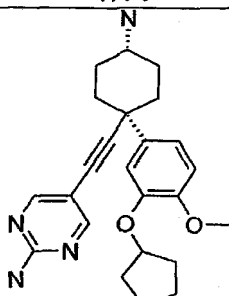
[0470]

| 公司                                   | 药物代码     | 结构 |
|--------------------------------------|----------|----|
| Celgene Corp                         | CC-002   |    |
| Celltech Group plc /<br>Merck Frosst | L-826141 |    |

[0471]

| 公司                              | 药物代码                                                     | 结构 |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|----|
| Celltech Group plc              | Sch-351591 (D-4396)                                      |    |
| Dainippon Pharmaceutical Co Ltd | OS-0217                                                  |    |
| IBFB Pharma GmbH                | IBFB-130011<br>IBFB-150007<br>IBFB-130020<br>IBFB-140301 |    |
| ICOS Corp                       | IC-485                                                   |    |
| Kings College London            | VMX-554<br>VMX-565                                       |    |
| Memory Pharmaceuticals Corp     | MEM-1414<br>MEM-1018<br>MEM-1091<br>MEM-1145             |    |
| Pfizer Inc                      | CI-1044                                                  |    |
| Pfizer Inc                      | BHN                                                      |    |
| Schering AG                     | ZK-117137                                                |    |

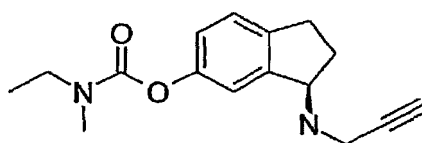
[0472]

| 公司                                    | 药物代码                  | 结构                                                                                  |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| SmithKline Beecham<br>Pharmaceuticals | SB-207499 类似物,<br>GSK |  |

[0473] 优选的 PDE-4 抑制剂是咯利普兰。

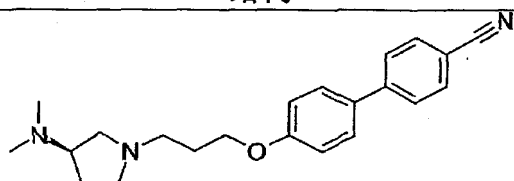
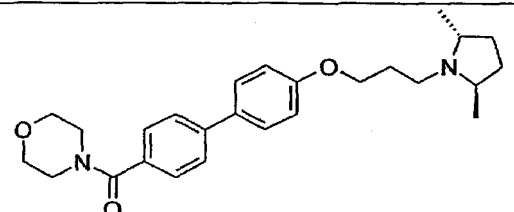
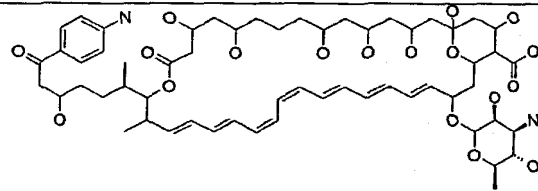
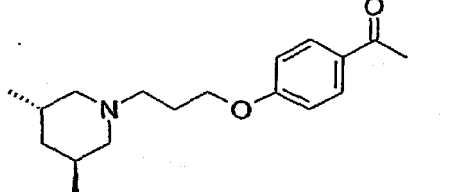
[0474] 合适的 MAO 抑制剂是下式的化合物 ladostigil

[0475]

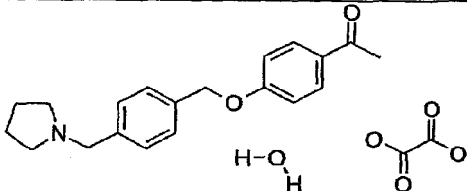
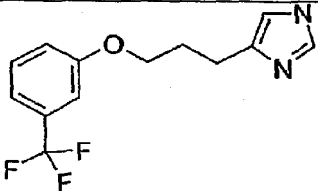
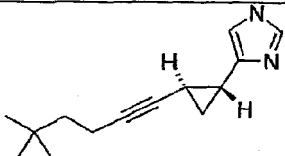
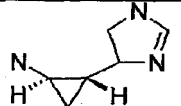
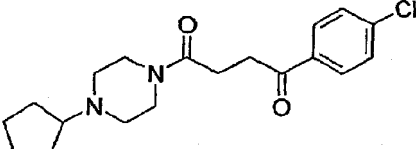
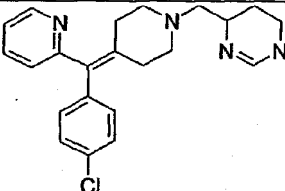
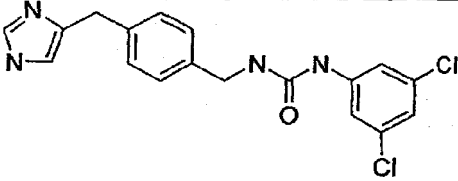


[0476] 合适的组胺 H3 拮抗剂是例如下表中所示的化合物：

[0477]

| 公司                  | 药物            | 结构                                                                                   |
|---------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Abbott Laboratories | A-331440      |   |
| Abbott Laboratories | A-349821      |  |
| Aventis Pharma AG   | 3874-H1       |  |
| Berlin University   | Free UCL-2173 |  |

[0478]

|                                        |                                     |                                                                                      |
|----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| BioProjet Societe Civile de Recherche  |                                     |    |
| BioProjet, Societe Civile de Recherche | UCL-1470 N                          |    |
| Daewoong Pharmaceutical Co Ltd         | DWP-302                             |                                                                                      |
| GlaxoSmithKline Inc                    | GSK-189254A<br>GSK-207040A          |                                                                                      |
| Gliatech Inc                           | cipralisant                         |    |
| Gliatech Inc                           | GT-2203                             |   |
| Hokkaido University                    | (1S,2S)-2-(2-氨基乙基)-1-(1H-咪唑-4-基)环丙烷 |  |
| Johnson & Johnson                      | JNJ-5207852                         |                                                                                      |
| Novo Nordisk A/S                       | NNC-0038-0000-1049                  |  |
| Schering-Plough Research Institute     | H1/H3 双重拮抗剂                         |  |
| Schering-Plough Research Institute     | Sch-79687                           |  |

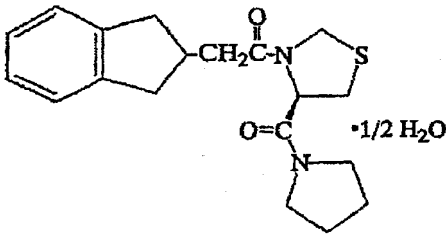
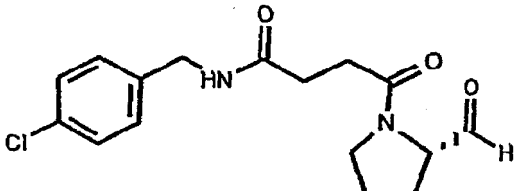
[0479] 合适的脯氨酰内肽酶 (PEP) 抑制剂是例如脯氨酸的化学衍生物或含有末端脯氨酸的小肽。已证明苄氧羰基-脯氨酰-prolinal 是该酶的特异性过渡态抑制剂 (Wilk, S

和 Orloeski, M., J. Neurochem., 41, 69 (1983), Friedman 等, Neurochem., 42, 237 (1984))。作为脯氨酰基内肽酶抑制剂, 已经合成了 N-末端取代的 L-脯氨酸或 L-脯氨酰吡咯烷 (Atack 等, Eur. J. of Pharm., 205, 157-163 (1991), JP 03 56, 460, EP384, 341) 和在羧基末端含有 proline 的 N-苄氧羰基 (Z) 二肽的变体 (Nishikata 等, Chem. Pharm. Bull. 34 (7), 2931-2936 (1986), Baker, A. 等, Bioorganic & Medicinal Chem. Letts., 1 (11), 585-590 (1991))。已报导被硫代脯氨酸、噻唑烷和氧代吡咯烷取代的核心结构抑制脯氨酰基内肽酶 (Tsuru 等, J. Biochem., 94, 1179 (1988), Tsuru 等, J. Biochem., 104, 580-586 (1988), Saito 等, J. Enz. Inhib. 5, 51-75 (1991), Uchida, I. 等, PCT Int. Appl. W09012, 005, JP0356, 461, JP0356, 462)。类似地, 已进行了羧基末端脯氨酸的各种修饰, 包括各种氟化酮衍生物 (Henning, EP4, 912, 127)。已描述了氟化酮衍生物的一般合成 (Angelastro, M. R. 等, Tetrahedron Letters 33 (23), 3265-3268 (1992))。已表明其它化合物如酰基脯氨酸或酰基肽-脯氨酸的氯甲基酮衍生物 (Z-Gly-Pro-CH<sub>2</sub>Cl) 通过将该酶的活性位点烷基化而抑制该酶 (Yoshimoto, T. 等, Biochemistry 16, 2942 (1977))。

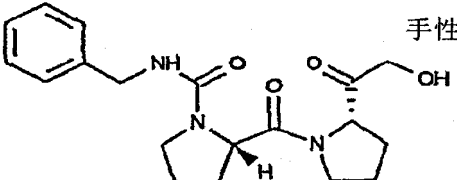
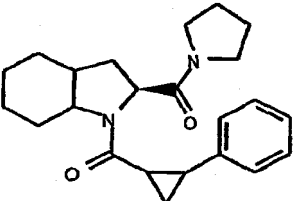
[0480] EP-A-0286928 公开了 2-酰基吡咯烷衍生物, 其可用作脯氨酰基内肽酶抑制剂。

[0481] 根据本发明的其它合适的脯氨酰基内肽酶抑制剂是例如 Fmoc-Ala-Pyrr-CN 以及以下列出的化合物:

[0482]

| <b>Z-321</b>                                                                       | <b>ONO-1603</b>                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zeria Pharmaceutical Co Ltd</b>                                                 | <b>Ono Pharmaceutical Co Ltd</b>                                                    |
|  |  |
| (4R)-3-(茚满-2-基乙酰基)-4-(1-吡咯烷基-羰基)-1,3-噻唑烷                                           | (S)-1-[N-(4-氯苄基)-琥珀酰亚胺基]吡咯烷-2-甲醛                                                    |

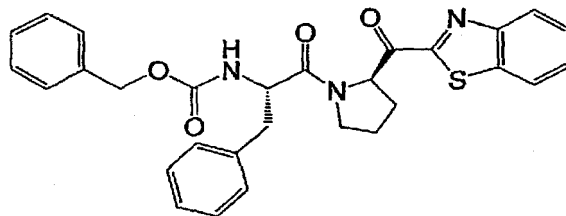
[0483]

| <b>JTP-4819</b>                                                                     | <b>S-17092</b>                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Japan Tobacco Inc</b>                                                            | <b>Servier</b>                                                                       |
|  |  |
| (S)-2-{[(S)-(羟基乙酰基)-1-吡咯烷基]羰基}-N-(苄基)-1-吡咯烷甲酰胺                                      | (2S,3aS,7aS)-1-{[(R,R)-2-苄基环丙基]羰基}-2-[(噻唑烷-3-基)羰基]十氢-1H-吲哚                           |

[0484] 根据本发明的其它合适的脯氨酰基内肽酶抑制剂公开于 JP

[0485] 01042465、JP03031298、JP04208299、W00071144、US5847155、

- [0486] JP09040693、JP10077300、JP05331072、JP05015314、W09515310、  
[0487] W09300361、EP0556482、JP06234693、JP01068396、EP0709373、  
[0488] US5965556、US5756763、US6121311、JP63264454、JP64000069、  
[0489] JP63162672、EP0268190、EP0277588、EP0275482、US4977180、  
[0490] US5091406、US4983624、US5112847、US5100904、US5254550、  
[0491] US5262431、US5340832、US4956380、EP0303434、JP03056486、  
[0492] JP01143897、JP1226880、EP0280956、US4857537、EP0461677、  
[0493] EP0345428、JP02275858、US5506256、JP06192298、EP0618193、  
[0494] JP03255080、EP0468469、US5118811、JP05025125、W09313065、  
[0495] JP05201970、W09412474、EP0670309、EP0451547、JP06339390、  
[0496] US5073549、US4999349、EP0268281、US4743616、EP0232849、  
[0497] EP0224272、JP62114978、JP62114957、US4757083、US4810721、  
[0498] US5198458、US4826870、EP0201742、EP0201741、US4873342、  
[0499] EP0172458、JP 61037764、EP0201743、US4772587、EP0372484、  
[0500] US5028604、W09118877、JP04009367、JP04235162、US5407950、  
[0501] W09501352、JP01250370、JP02207070、US5221752、EP0468339、  
[0502] JP04211648 和 W09946272, 本文引入其全文的教导作为参考, 特别是关于这些抑制剂、它们的定义、用途和它们的制备的教导。  
[0503] 最优选的是下式的 PEP 抑制剂：  
[0504]



- [0505] 根据本发明可以与 QC 抑制剂组合使用的其它合适的化合物是 NPY、NPY 模拟物或 NPY 激动剂或拮抗剂或 NPY 受体的配体。  
[0506] 根据本发明优选的是 NPY 受体的拮抗剂。  
[0507] NPY 受体的合适的配体或拮抗剂是如 W000/68197 中公开的 3a,4,5,9b- 四氢 -1h- 苯并 [e] 吡啶 -2- 基胺衍生的化合物。  
[0508] 可以提及的 NPY 受体拮抗剂包括公开于欧洲专利申请 EP0614911、EP0747357、EP0747356 和 EP0747378、国际专利申请 W09417035、W09719911、W09719913、W09612489、W09719914、W09622305、W09640660、W09612490、W09709308、W09720820、W09720821、W09720822、W09720823、W09719682、W09725041、W09734843、W09746250、W09803492、W09803493、W09803494 和 W09807420、W00030674、美国专利 5552411、5663192 和 5567714、6114336、日本专利申请 JP 09157253、国际专利申请 W09400486、W09312139、W0 9500161 和 W09915498、美国专利 5328899、德国专利申请 DE3939797、欧洲专利申请 EP355794 和 EP355793 以及日本专利申请 JP06116284 和 JP07267988 中的那些, 本文引入所有这些文件公开的内容作为参考。优选的 NPY 拮抗剂包括在这些专利文件中具体公开的那些化合物。

更优选的化合物包括氨基酸和非肽基 NPY 拮抗剂。可以提及的氨基酸和非肽基 NPY 拮抗剂包括公开于欧洲专利申请 EP0614911、EP0747 357、EP0747356 和 EP0747378、国际专利申请 W09417035、W09719911、W09719913、W09612489、W09719914、W09622305、W09640660、W09612490、W09709308、W09720820、W09720821、W09720822、W09720823、W09719682、W09725041、W09734843、W09746250、W09803492、W09803493、W09803494、W09807420 和 W09915498、美国专利 5552411、5663192 和 5567714 以及日本专利申请 JP09157253 中的那些。优选的氨基酸和非肽基 NPY 拮抗剂包括在这些专利文件中具体公开的那些化合物。

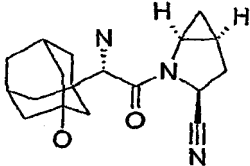
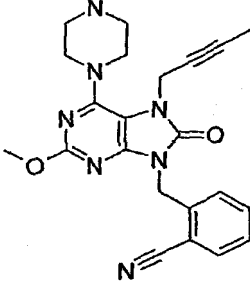
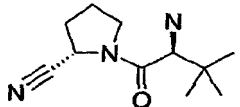
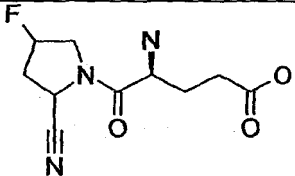
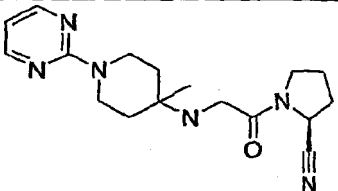
[0509] 特别优选的化合物包括氨基酸基 NPY 拮抗剂。可以提及的氨基酸基化合物包括公开于国际专利申请 W09417035、W09719911、W09719913、W09719914 或优选 W09915498 中的那些。优选的氨基酸基 NPY 拮抗剂包括在这些专利文件中具体公开的那些,例如 BIBP3226,特别是 (R)-N2-(二苯基乙酰基)-(R)-N-[1-(4-羟基-苯基)乙基]精氨酸酰胺(国际专利申请 W09915498 的实施例 4)。

[0510] 为避免疑惑,本文具体引入上述每篇出版物中公开的实施例作为参考,如同单独公开的化合物,特别是关于它们的结构、它们的定义、用途和它们的制备。

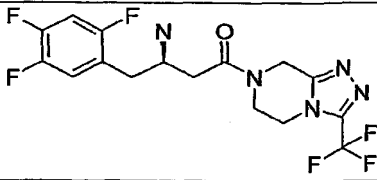
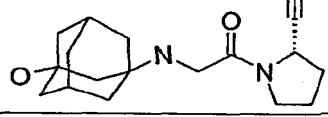
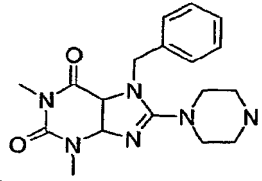
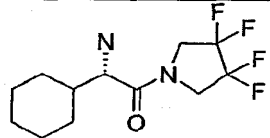
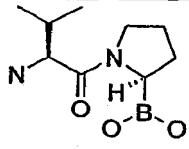
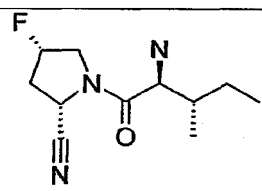
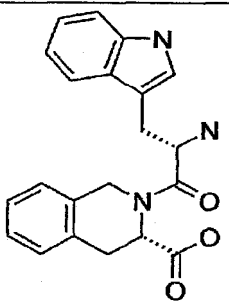
[0511] 合适的 DP IV 抑制剂是例如公开于 US6380398、US6011155、US6107317、US6110949、US6124305、US6172081、W09515309、W09961431、W09967278、W09967279、DE19834591、W09740832、DE19616 486C2、WO 9819998、W00007617、W09938501、W09946272、W09938501、W00168603、W00140180、W00181337、W00181304、W00155105、W00202560 和 W00214271、W00204610、W002051836、W002068420、W002076450、W002083128、W00238541、W003000180、W003000181、W003000250、W003002530、W003002531、W003002553、W003002593、W003004496、W003004498、W003024965、W003024942、W003035067、W003037327、W003035057、W003045977、W003055881、W00368748、W00368757、W003057666、W003057144、W003040174、W003033524 和 W003074500 中的那些,本文引入其全文的教导作为参考,特别是关于这些抑制剂、它们的定义、用途和它们的制备的教导。

[0512] 其它合适的 DP IV 抑制剂如下表所示:

[0513]

| 公司                      | 药物代码       | 结构                                                                                   |
|-------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Bristol-Myers Squibb Co | BMS-477118 |   |
| Eisai Co Ltd            |            |   |
| Ferring Research Ltd    | FE-999011  |   |
| GlaxoSmithKline plc     | GW-229A    |   |
| Kyowa Hakko Kogyo       | K-579      |  |

[0514]

| 公司                                                       | 药物代码                | 结构                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Merck & Co Inc                                           | MK-431              |     |
| Novartis AG                                              | LAF-237             |    |
| Novo Nordisk A/S                                         |                     |    |
| Novo Nordisk A/S                                         | 缬氨酸吡咯烷              |                                                                                       |
| Pfizer Inc                                               | CP-867534-01        |    |
| Phenomix Corp                                            | PHX-1004            |                                                                                       |
| Point Therapeutics Inc                                   | PT-100 (Talabostat) |   |
| Sanofi-Synthelabo                                        | SSR-162369          |                                                                                       |
| Syrrx Inc                                                | SYR-322             |                                                                                       |
| Taisho Pharmaceutical Co Ltd                             |                     |  |
| Tanabe Seiyaku Co Ltd                                    | TSL-225             |  |
| Tanabe Seiyaku Co Ltd.<br>被 许 可 给<br>GlaxoSmithKline plc | 815541 (T-6666)     |                                                                                       |

[0515] 为避免疑惑,本文具体引入本文公开的文献和实施例作为参考,或者如同单独公开的化合物,特别是关于它们的结构、它们的定义、用途和它们的制备。

[0516] 优选的DP IV抑制剂是二肽样化合物和由氨基酸与噻唑烷或吡咯烷基团形成的与二肽化合物类似的化合物以及它们的盐,本文以下称为二肽样化合物。优选氨基酸和噻唑烷或吡咯烷基团通过酰胺键键合。

[0517] 特别适于本发明目的是这样的二肽样化合物,其中氨基酸优选选自天然氨基酸如亮氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、脯氨酸、异亮氨酸、天冬酰胺和天冬氨酸。

[0518] 根据本发明使用的二肽样化合物在(二肽化合物)浓度为 $10\mu\text{M}$ 时使血浆二肽基肽酶IV或DP IV类似酶的活性降低至少10%,特别是降低至少40%。经常还需要活性降低至少60%或至少70%。优选的活性剂还可以使活性最多降低20%或30%。

[0519] 优选的二肽样化合物是N-缬氨酰脯氨酰、O-苯甲酰羟胺、丙氨酰吡咯烷、异亮氨酰噻唑烷如L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-苏型-异亮氨酰吡咯烷及其盐,特别是富马酸盐,以及L-别-异亮氨酰吡咯烷及其盐。

[0520] 其它优选的化合物在表2中给出。

[0521] 二肽样化合物的盐可以以二肽(-类似物)组分与盐组分的摩尔比为1:1或2:1存在。这样的盐是例如(Ile-Thia)<sub>2</sub>富马酸。

[0522] 表2:其它优选二肽化合物的结构

[0523]

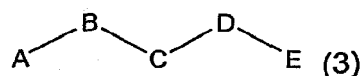
| DP IV 抑制剂        |
|------------------|
| H-Asn- 吡咯烷       |
| H-Asn- 噻唑烷       |
| H-Asp- 吡咯烷       |
| H-Asp- 噻唑烷       |
| H-Asp(NHOH)- 吡咯烷 |
| H-Asp(NHOH)- 噻唑烷 |
| H-Glu- 吡咯烷       |
| H-Glu- 噻唑烷       |
| H-Glu(NHOH)- 吡咯烷 |

[0524]

|                  |
|------------------|
| H-Glu(NHOH)- 噻唑烷 |
| H-His- 吡咯烷       |
| H-His- 噻唑烷       |
| H-Pro- 吡咯烷       |
| H-Pro- 噻唑烷       |
| H-Ile-azididine  |
| H-Ile- 吡咯烷       |
| H-L- 别-Ile- 噻唑烷  |
| H-Val- 吡咯烷       |
| H-Val- 噻唑烷       |

[0525] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供式3化合物用于竞争性调节二肽基肽酶IV催化的用途:

[0526]



[0527] 其中

[0528] A、B、C、D 和 E 独立地是任何氨基酸基团,包括蛋白原氨基酸、非蛋白原氨基酸、L-氨基酸和-D 氨基酸,其中 E 和 / 或 D 可以不存在。

[0529] 根据优选的实施方案,式 (3) 的残基 A、B、C、D 和 E 独立地如下定义:

[0530] A 是除 D 氨基酸以外的氨基酸,

[0531] B 是选自 Pro、Ala、Ser、Gly、Hyp、乙酸乙酯-(2)-羧酸和 2-哌啶酸的氨基酸,

[0532] C 是除 Pro、Hyp、乙酸乙酯-(2)-羧酸、2-哌啶酸、N-烷基化氨基酸如 N-甲基缬氨酸和肌氨酸之外的任何氨基酸,

[0533] D 是任何氨基酸或缺失,且

[0534] E 是任何氨基酸或缺失,

[0535] 或者

[0536] C 是除 Pro、Hyp、乙酸乙酯-(2)-羧酸、2-哌啶酸、N-烷基化氨基酸如 N-甲基缬氨酸和肌氨酸、D-氨基酸之外的任何氨基酸,

[0537] D 是选自 Pro、Ala、Ser、Gly、Hyp、乙酸乙酯-(2)-羧酸和 2-哌啶酸的任何氨基酸,

[0538] E 是除 Pro、Hyp、乙酸乙酯-(2)-羧酸、2-哌啶酸、N-烷基化氨基酸如 N-甲基缬氨酸和肌氨酸之外的任何氨基酸。

[0539] 遗传密码中编码的氨基酸以外的其它氨基酸也可以包括在本发明范围内的肽化合物之内,并且它们可以在这一总体方案中分类。

[0540] 本文中将蛋白原氨基酸定义为源自天然蛋白质的  $\alpha$ -氨基酸。本文将非蛋白原氨基酸定义为所有其它氨基酸,它们不是常规天然蛋白质的结构单元。

[0541] 所得的肽可以合成为游离的 C-末端酸或 C-末端酰胺形式。游离酸肽或酰胺可能在侧链修饰上有所不同。这种侧链修饰包括例如但不限于高丝氨酸形成、焦谷氨酸形成、二硫键形成、天冬酰胺或谷氨酰胺残基的脱酰氨基、甲基化、叔丁基化、叔丁氧羰基化、4-甲基苄基化、硫甲氧苄基化(thioanysilation)、硫甲苄基化(thiocresylation)、苄氧基甲基化、4-硝基苄基化、苄氧羰基化、2-硝基苄基化、2-硝基硫苄基化(2-nitrosulphenylation)、4-甲苯磺酰化、五氟苄基化、二苄基甲基化、2-氯苄氧羰基化、2,4,5-三氯苄基化、2-溴苄氧羰基化、9-氟甲氧羰基化、三苄基甲基化、2,2,5,7,8-五甲基色原烷-6-磺酰化、羟基化、甲硫氨酸的氧化、甲酰化、乙酰化、甲氧苄基化、苄基化、苄甲酰化、三氟乙酰化、天冬氨酸或谷氨酸的羧基化、磷酸化、硫酸化、半胱氨酰化、用戊糖、脱氧己糖、己糖胺、己糖或 N-乙酰己糖胺的糖基化、法尼基化、肉豆蔻酰化、生物素酰化、棕榈酰化、硬脂酰化、香叶基香叶酰化(geranylgeranylation)、谷胱甘肽酰化(glutathionylation)、5'-腺苷化(5'-adenosylation)、ADP-核糖基化、用 N-羟乙酰神经氨酸、N-乙酰神经氨酸、吡哆醛磷酸、硫辛酸、4'-磷酸泛酰巯基乙胺或 N-羟基琥珀酰亚胺的修饰。

[0542] 在式 (3) 的化合物中,氨基酸基团 A、B、C、D 和 E 分别以标准命名法中通常的方式与相邻的基团通过酰胺键连接,因此氨基酸(肽)的氨基末端(N-末端)写在左边而氨基酸(肽)的羧基末端(C末端)则写在右边。

[0543] 优选的肽化合物列于表 3 中。

[0544] 表 3:肽底物的实例

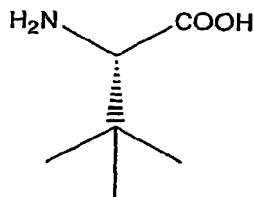
[0545]

| 肽                      | 质量 ( 计算值 ) | 质量 ( 实测值 ) <sup>1</sup> [M+H <sup>+</sup> ] |
|------------------------|------------|---------------------------------------------|
| 2- 氨基辛酸 -Pro-Ile       | 369. 5     | 370. 2                                      |
| Abu-Pro-Ile            | 313. 4     | 314. 0                                      |
| Aib-Pro-Ile            | 313. 4     | 314. 0                                      |
| Aze-Pro-Ile            | 311. 4     | 312. 4                                      |
| Cha-Pro-Ile            | 381. 52    | 382. 0                                      |
| Ile-Hyp-Ile            | 356. 45    | 358. 2                                      |
| Ile-Pro- 别 -Ile        | 341. 4     | 342. 0                                      |
| Ile-Pro- 叔丁基 -Gly      | 341. 47    | 342. 36                                     |
| Ile-Pro-Val            | 327. 43    | 328. 5                                      |
| Nle-Pro-Ile            | 341. 45    | 342. 2                                      |
| Nva-Pro-Ile            | 327. 43    | 328. 2                                      |
| Orn-Pro-Ile            | 342. 42    | 343. 1                                      |
| Phe-Pro-Ile            | 375. 47    | 376. 2                                      |
| Phg-Pro-Ile            | 361. 44    | 362. 2                                      |
| Pip-Pro-Ile            | 338. 56    | 340. 0                                      |
| Ser(Bzl)-Pro-Ile       | 405. 49    | 406. 0                                      |
| Ser(P)-Pro-Ile         | 395. 37    | 396. 0                                      |
| Ser-Pro-Ile            | 315. 37    | 316. 3                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro-D-Val     | 327. 4     | 328. 6                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro-Gly       | 285. 4     | 286. 3                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro-Ile       | 341. 47    | 342. 1                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro-Ile- 酰胺   | 340. 47    | 341. 3                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro- 叔丁基 -Gly | 341. 24    | 342. 5                                      |
| 叔丁基 -Gly-Pro-Val       | 327. 4     | 328. 4                                      |
| Thr-Pro-Ile            | 329. 4     | 330. 0                                      |
| Tic-Pro-Ile            | 387. 46    | 388. 0                                      |
| Trp-Pro-Ile            | 414. 51    | 415. 2                                      |
| Tyr(P)-Pro-Ile         | 471. 47    | 472. 3                                      |
| Tyr-Pro- 别 -Ile        | 391. 5     | 392. 0                                      |
| Val-Pro- 别 -Ile        | 327. 4     | 328. 5                                      |
| Val-Pro- 叔丁基 -Gly      | 327. 4     | 328. 15                                     |
| Val-Pro-Val            | 313. 4     | 314. 0                                      |

[0546] <sup>1</sup>[M+H<sup>+</sup>] 由电喷雾质谱法在正电离模式下测定。

[0547] 叔丁基 -Gly 定义为：

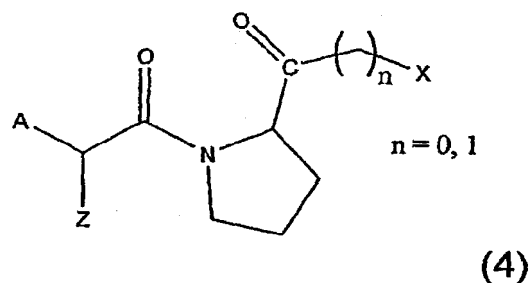
[0548]



[0549] Ser(Bzl) 和 Ser(P) 分别定义为苄基 - 丝氨酸和磷酰基 - 丝氨酸。Tyr(P) 定义为磷酰基 - 酪氨酸。

[0550] 可根据本发明使用的其它优选的 DP IV 抑制剂是式 4 的肽基酮及其药学可接受的盐：

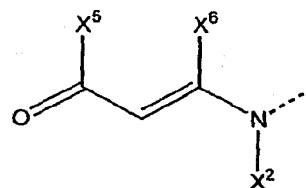
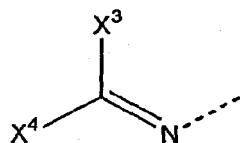
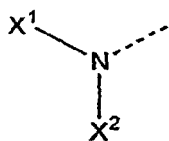
[0551]



[0552] 其中：

[0553] A 选自以下结构：

[0554]



[0555] 其中

[0556]  $X^1$  是 H 或酰基或氧基羰基 (oxycarbonyl), 包括氨基酸残基、N-保护的氨基酸残基、肽残基或 N-保护的肽残基,

[0557]  $X^2$  是 H、 $-(CH)_m-NH-C_6H_4N-Y$ , 其中  $m = 2-4$  或  $-C_6H_4N-Y$  (二价吡啶基残基), 且 Y 选自 H、Br、Cl、I、 $NO_2$  或 CN,

[0558]  $X^3$  是 H 或选自烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基或羧基取代的苯基或选自烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基或羧基取代的吡啶基残基,

[0559]  $X^4$  是 H 或选自烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基或羧基取代的苯基或选自烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基或羧基取代的吡啶基残基,

[0560]  $X^5$  是 H 或烷基、烷氧基或苯基残基,

[0561]  $X^6$  是 H 或烷基残基,

[0562] 对于  $n = 1$ ,

[0563] X 选自 :H、 $OR^2$ 、 $SR^2$ 、 $NR^2R^3$ 、 $N^+R^2R^3R^4$ , 其中：

[0564]  $R^2$  代表任选被烷基、环烷基、芳基或杂芳基残基取代的酰基残基或任选被烷基、环烷基、芳基或杂芳基残基取代的氨基酸残基或肽残基或烷基残基,

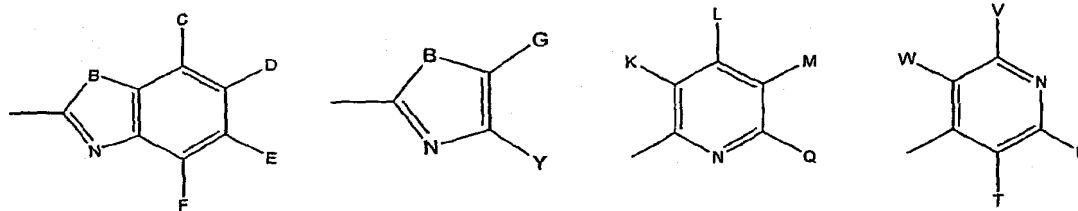
[0565]  $R^3$  代表烷基或酰基残基, 其中  $R^2$  和  $R^3$  可以是饱和或不饱和碳环或杂环的一部分,

[0566]  $R^4$  代表烷基残基, 其中  $R^2$  和  $R^4$  或  $R^3$  和  $R^4$  可以是饱和或不饱和碳环或杂环的一部分,

[0567] 对于  $n = 0$ ,

[0568] X 选自：

[0569]



[0570] 其中

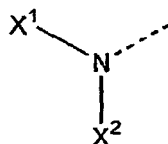
[0571] B 代表 :O、S 或  $\text{NR}^5$ , 其中  $\text{R}^5$  是 H、烷基或酰基,

[0572] C、D、E、F、G、Y、K、L、M、Q、T、U、V 和 W 独立地选自烷基和取代的烷基残基、烷氧基、硫烷基、氨基烷基、羰基烷基、酰基、氨甲酰基、芳基和杂芳基残基, 且

[0573] Z 选自 H 或支链或直链  $\text{C}_1\text{-C}_9$  烷基残基、支链或直链  $\text{C}_2\text{-C}_9$  烯基残基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基残基、 $\text{C}_5\text{-C}_7$  环烯基残基、芳基或杂芳基残基, 或者选自所有天然氨基酸或其衍生物的所有侧链的侧链。

[0574] 在式 4 的优选化合物中, A 是

[0575]



[0576] 其中

[0577]  $\text{X}^1$  是 H 或酰基或氧基羰基, 包括氨基酸残基、N-酰化的氨基酸残基、从二肽至五肽的肽残基, 优选二肽残基, 或者从二肽至五肽的 N-保护的肽残基, 优选 N-保护的二肽残基,

[0578]  $\text{X}^2$  是 H、 $-(\text{CH})_m\text{-NH-C}_5\text{H}_3\text{N-Y}$ , 其中  $m = 2-4$  或  $-\text{C}_5\text{H}_3\text{N-Y}$  (二价吡啶基残基), 且 Y 选自 H、Br、Cl、I、 $\text{NO}_2$  或 CN,

[0579] 对于  $n = 1$ ,

[0580] X 优选选自 :H、 $\text{OR}^2$ 、 $\text{SR}^2$ 、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ , 其中 :

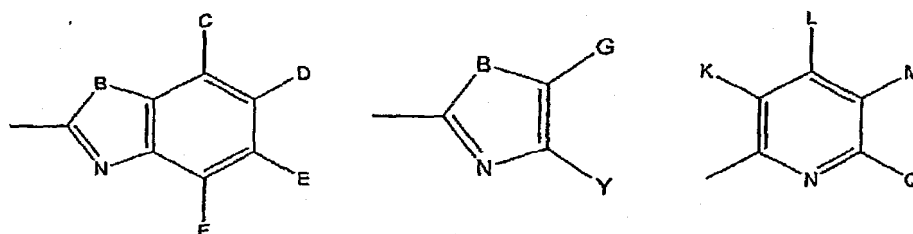
[0581]  $\text{R}^2$  代表任选被烷基、环烷基、芳基或杂芳基残基取代的酰基残基或任选被烷基、环烷基、芳基或杂芳基残基取代的氨基酸残基或肽残基或烷基残基,

[0582]  $\text{R}^3$  代表烷基或酰基残基, 其中  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  可以是饱和或不饱和碳环或杂环的一部分,

[0583] 对于  $n = 0$ ,

[0584] X 优选选自 :

[0585]



[0586] 其中

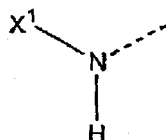
[0587] B 代表 :O、S 或  $\text{NR}^5$ , 其中  $\text{R}^5$  是 H、烷基或酰基,

[0588] C、D、E、F、G、Y、K、L、M 和 Q 独立地选自烷基和取代的烷基残基、烷氧基、硫烷基、氨基烷基、羰基烷基、酰基、氨甲酰基、芳基和杂芳基残基, 且

[0589] Z 选自 H 或支链或直链  $C_1-C_9$ 、优选  $C_2-C_6$  烷基残基、支链或直链  $C_2-C_9$  烯基残基、 $C_3-C_8$  环烷基残基、 $C_5-C_7$  环烯基残基、芳基或杂芳基残基, 或者选自所有天然氨基酸或其衍生物的所有侧链的侧链。

[0590] 在更优选的式 4 化合物中, A 是

[0591]



[0592] 其中

[0593]  $X^1$  是 H 或酰基或氧基羰基, 包括氨基酸残基、N-酰化的氨基酸残基或从二肽至五肽的肽残基, 优选二肽残基, 或者从二肽至五肽的 N-保护的肽残基, 优选 N-保护的二肽残基

[0594] 对于  $n = 1$ ,

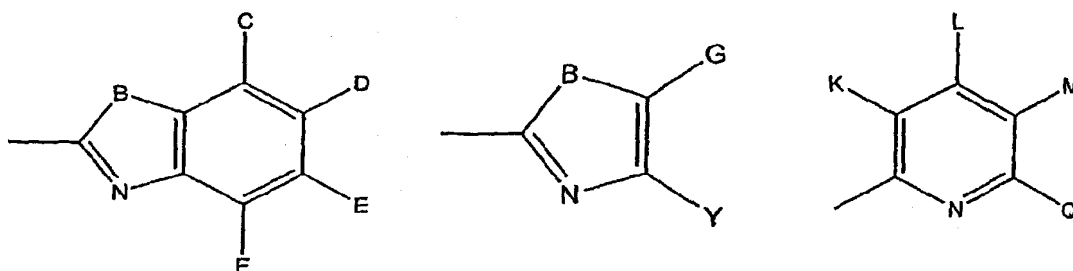
[0595] X 优选选自 :H、 $OR^2$ 、 $SR^2$ , 其中 :

[0596]  $R^2$  代表任选被烷基或芳基残基取代的酰基残基,

[0597] 对于  $n = 0$ ,

[0598] X 优选选自 :

[0599]



[0600] 其中

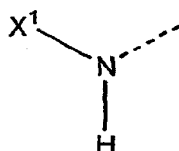
[0601] B 代表 :O、S 或  $NR^5$ , 其中  $R^5$  是 H、烷基或酰基,

[0602] C、D、E、F、G、Y、K、L、M 和 Q 彼此独立地选自烷基和取代的烷基残基、烷氧基、硫烷基、氨基烷基、羰基烷基、酰基、氨甲酰基、芳基和杂芳基残基, 且

[0603] Z 选自 H 或支链或直链  $C_1-C_9$ 、优选  $C_2-C_6$  烷基残基、支链或直链  $C_2-C_9$  烯基残基、 $C_3-C_8$  环烷基残基、 $C_5-C_7$  环烯基残基、芳基或杂芳基残基, 或者选自所有天然氨基酸或其衍生物的所有侧链的侧链。

[0604] 在最优选的式 4 化合物中, A 是

[0605]



[0606] 其中

[0607]  $X^1$  是 H 或酰基或氧基羰基, 包括氨基酸残基、N-酰化的氨基酸残基或在倒数第二位含有 Pro 或 Ala 的二肽残基或在倒数第二位含有 Pro 或 Ala 的 N-保护的二肽残基,

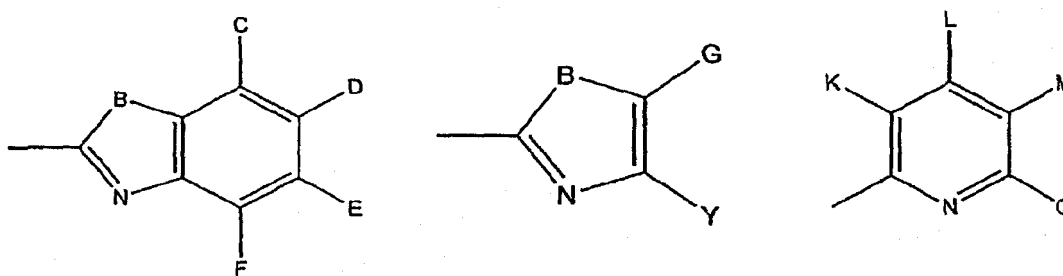
[0608] 对于  $n = 1$ ,

[0609] X 是 H,

[0610] 对于  $n = 0$ ,

[0611] X 优选选自:

[0612]



[0613] 其中

[0614] B 代表 :O 或 S, 最优选 S,

[0615] C、D、E、F、G、Y、K、L、M、Q 是 H,

[0616] Z 选自 H 或支链或直链  $C_3$ - $C_5$  烷基残基、支链或直链  $C_2$ - $C_9$  烯基残基、 $C_5$ - $C_7$  环烷基残基、 $C_5$ - $C_7$  环烯基残基、芳基或杂芳基残基, 或者选自所有天然氨基酸或其衍生物的所有侧链的侧链。

[0617] 最优选的 Z 是 H。

[0618] 根据优选的实施方案, 酰基是  $C_1$ - $C_6$  酰基。

[0619] 根据另一个优选的实施方案, 烷(基)是  $C_1$ - $C_6$  烷(基), 其可以是支链或非支链的。

[0620] 根据再一个优选的实施方案, 烷氧基是  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

[0621] 根据再一个优选的实施方案, 芳基残基是任选具有稠环的  $C_5$ - $C_{12}$  芳基残基。

[0622] 根据再一个优选的实施方案, 环烷基残基(碳环)是  $C_3$ - $C_8$  环烷基残基。

[0623] 根据另一个优选的实施方案, 杂芳基是任选具有稠环的、在至少一个环中还含有 1-4 个优选 1 或 2 个杂原子如 O、N 和 / 或 S 的  $C_4$ - $C_{11}$  芳基残基。

[0624] 根据另一个优选的实施方案, 肽残基含有 2-50 个氨基酸。

[0625] 根据另一个优选的实施方案, 杂环是还含有 1-4 个优选 1 个或 2 个杂原子如 O、N 和 / 或 S 的  $C_2$ - $C_7$  环烷基。

[0626] 根据再一个优选的实施方案, 羧基是  $C_1$ - $C_6$  羧基, 其可以是支链或非支链的。

[0627] 根据再一个优选的实施方案, 氧基羰基是式  $-O-(CH_2)_{1-6}COOH$  的基团。

[0628] 氨基酸可以是任何天然氨基酸或合成氨基酸, 优选天然  $\alpha$  氨基酸。

[0629] 优选的式(4)的化合物是 2-甲基羰基-1-N-[(L)-丙氨酰-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐; 2-甲基羰基-1-N-[(L)-缬氨酰-(L)-脯氨酰-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐; 2-[(乙酰氧基-甲基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐; 2-[(乙酰氧基-甲基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐。

氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐;2-[苯甲酰氧基-甲基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰]-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐;2-[(2,6-二氯苄基)硫甲基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰]-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷;2-[苯甲酰氧基-甲基)羰基]-1-N-[甘氨酰-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷氢溴酸盐;2-[(1,3)-噻唑-2-基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰]-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷三氟乙酸盐;2-[(苯并噻唑-2-基)羰基]-1-N-[N-{(L)-丙氨酰}-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷三氟乙酸盐;2-[(苯并噻唑-2-基)羰基]-1-N-[(L)-丙氨酰]-甘氨酰]-(2S)-吡咯烷三氟乙酸盐;2-[(吡啶-2-基)羰基]-1-N-[N-{(L)-丙氨酰}-(L)-缬氨酰]-(2S)-吡咯烷三氟乙酸盐。

[0630] 此外,根据本发明优选的 DP IV 抑制剂是式 (5) 的化合物,包括所有的立体异构体和药学可接受的盐:

[0631]  $B-(CH-R^1)_n-C(=X^2)-D(5)$

[0632] 其中

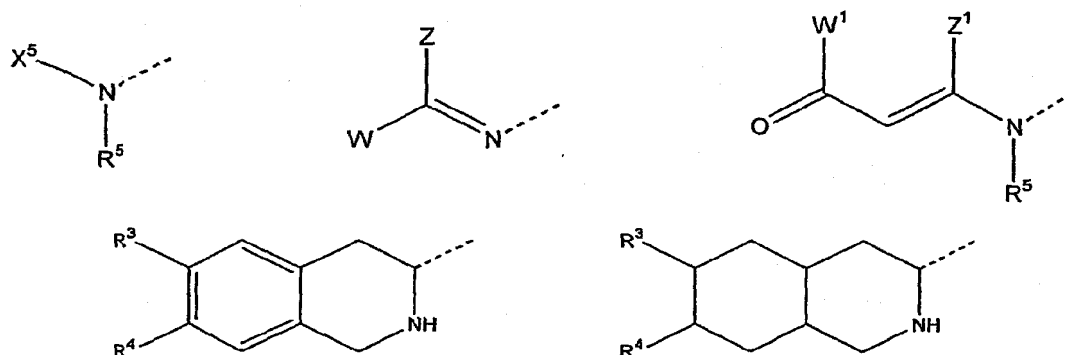
[0633] n 是 0 或 1,

[0634]  $R^1$  代表 H、 $C_1-C_9$  支链或直链烷基、优选 H、正丁烷-2-基、正丙-2-基或异丁基、 $C_2-C_9$  支链或直链烯基、 $C_3-C_8$  环烷基、优选环己基、 $C_5-C_7$  环烯基、芳基、杂芳基或天然氨基酸或其模拟物的侧链,

[0635]  $X^2$  代表 O、 $NR^6$ 、 $N^+(R^7)_2$  或 S,

[0636] B 选自以下基团:

[0637]



[0638] 其中  $X^5$  是 H 或酰基或氧基羰基,包括氨基酸,

[0639]  $R^5$  是 H、 $C_1-C_9$  支链或直链烷基、优选 H、正丁烷-2-基、正丙-2-基或异丁基、 $C_2-C_9$  支链或直链烯基、 $C_3-C_8$  环烷基、优选环己基、3-羟基金刚烷-1-基、 $C_5-C_7$  环烯基、芳基、杂芳基或天然氨基酸或其衍生物的侧链或式  $-(CH)_m-NH-C_5H_3N-Y$  的基团,其中 m 是 2-4 的整数,  $-C_5H_3N-Y$  是二价吡啶基,且 Y 是氢原子、卤素原子、硝基或氰基,

[0640]  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H、任选取代的  $C_1-C_9$  支链或直链烷基、优选任选取代的  $C_2-C_5$  支链或直链烷基;或任选取代的  $C_2-C_9$  支链或直链烯基,优选  $C_2-C_5$  支链或直链烯基;或任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基,优选任选取代的  $C_4-C_7$  环烷基;或任选取代的  $C_5-C_7$  环烯基或任选取代的芳基残基,

[0641] Z 选自 H、吡啶基或任选取代的苯基、任选取代的烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和羧基,

[0642] W 选自 H、吡啶基或任选取代的苯基、任选取代的烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和

羧基,

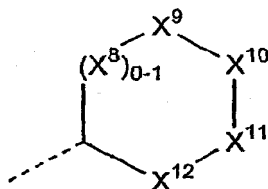
[0643]  $W^1$  是 H 或任选取代的烷基、烷氧基或任选取代的苯基,

[0644]  $Z^1$  是 H 或任选取代的烷基,

[0645]  $R^3$  和  $R^4$  独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、硝基、氰基或卤素,

[0646] D 是任选取代的下式的化合物

[0647]



[0648] 其可以是饱和的,或者可以含有一个、两个或三个双键,

[0649] 其中

[0650] 若是不饱和的,则  $X^8-X^{11}$  独立地是  $CH$ 、 $N$ 、 $N^+(R^7)$  或  $CR^8$ ;或者

[0651] 若是饱和的,则  $X^8-X^{11}$  独立地是  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $NH^+(R^7)$ 、 $O$  或  $S$ ;或者

[0652] 若是饱和的,则  $X^{12}$  是  $CHA$ 、 $NA$ 、 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $NH^+(R^7)$  或  $CHR^8$ ;或者

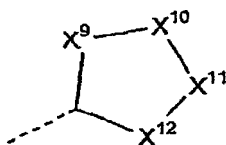
[0653] 若是不饱和的,则  $X^{12}$  是  $CA$ 、 $NA^+$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $N^+(R^7)$  或  $CR^8$ ,

[0654] A 是 H 或羧酸的等同物 (isoster), 如  $CN$ 、 $SO_3H$ 、 $CONOH$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、四唑、酰胺、酯或酸酐。

[0655] 在整个申请中, D 在环中优选含有至多两个、更优选至多一个杂原子。

[0656] 根据本发明的优选实施方案, D 代表任选取代的  $C_4-C_7$  环烷基、优选  $C_4-C_6$  环烷基、任选取代的  $C_4-C_7$  环烯基或下式的任选取代的 (杂) 环烷基

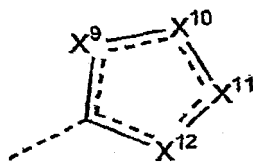
[0657]



[0658] 其中的残基如上定义,

[0659] 或

[0660]

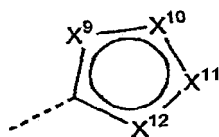


[0661] 即环中含有一个或两个双键的五元环,

[0662] 其中的残基如上定义,

[0663] 或

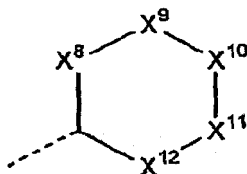
[0664]



[0665] 其中的残基如上定义，

[0666] 或

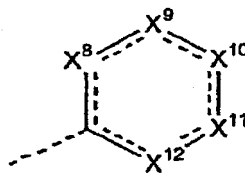
[0667]



[0668] 其中的残基如上定义，

[0669] 或

[0670]

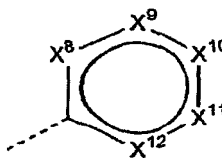


[0671] 即环中含有一个或两个双键的六元环，

[0672] 其中的残基如上定义，

[0673] 或

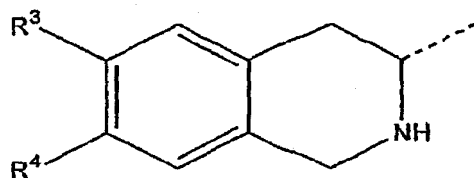
[0674]



[0675] 其中的残基如上定义。

[0676] 根据优选的实施方案，B 具有下式的结构：

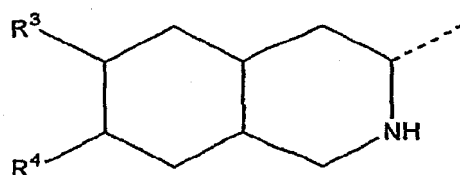
[0677]



[0678] 其中的残基如上定义。

[0679] 根据另一个优选的实施方案，B 具有下式的结构：

[0680]



[0681] 其中的残基如上定义。

[0682] 优选的式 (5) 的化合物是

[0683] 氯化 1- 环戊基 -3- 甲基 -1- 氧代 -2- 戊铵

[0684] 氯化 1- 环戊基 -3- 甲基 -1- 氧代 -2- 丁铵

[0685] 氯化 1- 环戊基 -3,3- 二甲基 -1- 氧代 -2- 丁铵

[0686] 氯化 1- 环己基 -3,3- 二甲基 -1- 氧代 -2- 丁铵

[0687] 氯化 3-( 环戊基羰基 )-1,2,3,4- 四氢异喹啉鎓

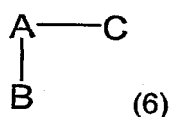
[0688] 氯化 N-(2- 环戊基 -2- 氧代乙基) 环己铵。

[0689] 因为蛋白在体内的分布广泛且涉及 DP IV、DP IV 活性和 DP IV 相关蛋白的机理也非常多样,因此使用 DP IV 抑制剂进行全身治疗 ( 肠内或胃肠外给药 ) 可能会导致一系列不期望的副作用。

[0690] 因此要解决的问题还有提供可用于组合治疗神经疾病的 DP IV 抑制剂,以靶向影响限于局部的病理生理过程和生理过程。本发明的问题尤其在于获得限于局部的对 DP IV 或 DP IV 类似活性的高特异性抑制,以达到在局部活性物质活性的调节中进行靶向干预的目的。

[0691] 本发明的这一问题通过使用通式 (6) 的 DP IV 抑制剂来解决 :

[0692]



[0693] 其中

[0694] A 是在侧链中具有至少一个官能团的氨基酸,

[0695] B 是与 A 侧链的至少一个官能团共价键合的化合物,

[0696] C 是与 A 以酰胺键键合的噻唑烷、吡咯烷、氰基吡咯烷、羟脯氨酸、脱氢脯氨酸或哌啶基团。

[0697] 根据本发明的优选实施方案,使用包含至少一种式 (5) 的化合物和至少一种适用于作用位点的常规辅剂的药物组合物。

[0698] 优选 A 是  $\alpha$ - 氨基酸,特别是在侧链中具有一个、两个或多个官能团的天然  $\alpha$ - 氨基酸,优选苏氨酸、酪氨酸、丝氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或半胱氨酸。

[0699] 优选 B 是链长至多 20 个氨基酸的寡肽、摩尔质量至多 20000g/mol 的聚乙二醇、具有 8-50 个碳原子的任选取代的有机胺、酰胺、醇、酸或芳族化合物。

[0700] 尽管侧链较长,但式 (6) 的化合物还是能够与酶二肽基肽酶 IV 及类似酶的活性中心结合,但是不再被肽转运蛋白 PepT1 主动转运。结果本发明化合物的可转运性降低或大幅受限,导致对 DP IV 和 DP IV 样酶活性的局部抑制或定点抑制。

[0701] 通过延长 / 扩大侧链修饰,例如多于 7 个碳原子,就可能相应地获得可转运性的急

剧降低。随着侧链空间尺寸的增加,物质的可转运性降低。通过在空间上立体地扩大侧链,例如原子基团大小高于单取代苯基、羟氨基或氨基酸残基,就可能根据本发明对目标物质的可转运性进行修饰或抑制。

[0702] 优选的式(6)的化合物是这样的化合物,其中寡肽链长为3-15,特别是4-10个氨基酸,和/或聚乙二醇的摩尔质量为至少250g/mol,优选至少1500g/mol和至多15000g/mol,和/或任选取代的有机胺、酰胺、醇、酸或芳族化合物具有至少12个碳原子,优选至多30个碳原子。

[0703] 药物组合物

[0704] 为制备本发明的药物组合物,至少一种QC效应物任选与至少一种PEP抑制剂和/或至少一种DP-IV抑制剂和/或至少一种NPY-受体-配体和/或至少一种ACE抑制剂组合,用作活性成分。根据常规配药技术,将活性成分与药用载体充分混合,根据给药所期望的剂型如口服或胃肠外剂型如肌内剂型,载体可以采用多种形式。制备口服剂型的组合物时,可以采用任何常规的药用介质。因此,对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、甘油、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂如散剂、胶囊剂、凝胶帽和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊剂因其给药方便而代表最有利的口服剂量单元形式,其中显然要采用固体药用载体。若期望,片剂可以通过标准技术包糖衣或肠溶衣。对于胃肠外制剂,载体通常包括无菌水,但也可以包括其它成分如为辅助溶解或防腐目的的成分。

[0705] 也可以制备注射用混悬剂,其中可以采用适当的液体载体、助悬剂等。本文的药物组合物每个剂量单元如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、一茶匙容量(teaspoonful)等含有活性成分的量是递送如上所述的有效剂量的量。本文的药物组合物每个剂量单元如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、一茶匙容量等将含有约0.03mg-100mg/kg(优选0.1-30mg/kg)的每种活性成分或它们的组合,给药剂量为每日约0.1-300mg/kg(优选每日1-50mg/kg)。但是,剂量可能根据患者的需要、所治疗病症的严重程度和所用化合物而变化。可以采用每日给药法或周期后增量法。

[0706] 优选这些组合物是单位剂量的形式,如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、胃肠外无菌溶液剂或混悬剂、计量气溶胶或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射器或栓剂;用于口服、胃肠外、鼻内、舌下或直肠给药或通过吸入法或吹入法给药。或者,组合物可以是适于每周一次或每月一次给药的形式;例如活性化合物的不溶性盐如癸酸盐可以制备为适于为肌内注射提供长效制剂的形式。制备固体组合物如片剂时,将主要活性成分与药用载体如常规压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶以及其它药用稀释剂如水混合,形成含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的匀质混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为匀质时,其意思是指活性成分均匀地分散于整个组合物中,因此可以容易地将组合物再分为效力相等的剂量形式如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这样的固体预制剂组合物再分为上述类型的单元剂量形式,其含有0.1至约500mg本发明的每种活性成分或它们的组合。

[0707] 本发明组合物的片剂或丸剂可以包衣或者配制以提供具有长效作用优点的剂量形式。例如,片剂或丸剂可以包含内层剂量组分和外层剂量组分,后者以外壳的形式包裹前者。两种组分可以用肠溶层分开,肠溶层的功能是抵抗胃内的崩解从而使得内层组分完整

地进入十二指肠中或者延迟释放。多种材料可以用于这种肠溶层或包衣,这种材料包括许多聚合酸如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素。

[0708] 可以引入本发明的组合物用于口服给药或注射给药的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水悬浮液或油悬浮液、含食用油如棉籽油、芝麻油、椰油或花生油以及酞剂和相似的药用载体的调味乳剂。用于水混悬剂的合适的分散剂或助悬剂包括合成橡胶和天然橡胶如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0709] 若制备本发明化合物的方法得到立体异构体的混合物,则可以通过常规技术如制备色谱分离这些异构体。化合物可以制备为外消旋形式,或者可以通过对映特异性合成或拆分来制备单独的对映体。例如可以通过标准技术如通过与旋光酸如(-)-二对甲苯酰基-d-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰基-1-酒石酸成盐而形成非对映体对,然后分步结晶并再生游离碱的方法将化合物拆分为它们的对映体组分。还可以通过形成非对映体酯或酰胺,然后经色谱分离并除去手性辅剂来拆分化合物。或者可以使用手性 HPLC 柱拆分化合物。

[0710] 在制备本发明化合物的任何方法中都可能需要和/或期望保护任何相关分子上敏感基团或反应性基团。这可以用常规保护基如 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中描述的保护基实现。可以在方便的后续阶段使用本领域已知的常规方法除去保护基。

[0711] 本发明中描述的治疗神经病症的方法还可以使用药物组合物进行,所述药物组合物包含至少一种 QC 效应物以及任选的至少一种 PEP 抑制剂和/或至少一种 DP-IV 抑制剂和/或至少一种 NPY-受体-配体和/或至少一种 ACE 抑制剂或本文定义的任何其它化合物和药学可接受的载体。药物组合物可以含有约 0.01mg-100mg,优选约 5-50mg 的每种化合物,并且可以制备为适于所选择的给药方式的任何形式。载体包括必要的惰性药用赋形剂,包括但不限于粘合剂、助悬剂、润滑剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣剂。适于口服给药的组合物包含固体形式如丸剂、片剂、囊片、胶囊剂(每种都包括速释制剂、延迟释放制剂和缓释制剂)、颗粒剂和散剂以及液体形式如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于胃肠外给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0712] 有利地,本发明的化合物可以以单次日剂量给药,或者总日剂量可以分为每日两次、三次或四次剂量给药。此外,通过局部使用合适的鼻内载体,本发明的化合物可以以鼻内形式给药,或者通过本领域技术人员熟知的透皮贴给药。为了以透皮递送系统的形式给药,给药剂量当然在整个给药方案中是连续而不是间断的。

[0713] 例如,为了以片剂或胶囊剂的形式口服给药,可将活性药物组分与口服的无毒药学可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等混合。此外,当期望或需要时,可以向混合物中引入粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 $\beta$ 乳糖、玉米甜味剂、天然橡胶和合成橡胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0714] 液体形式在适当调味的助悬剂或分散剂如合成橡胶或天然橡胶如黄蓍胶、阿拉伯

胶、甲基纤维素等中。对于胃肠外给药,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当期望静脉内给药时,则采用通常含有合适的防腐剂的等渗制剂。

[0715] 本发明的化合物或组合还可以以脂质体递送系统的形式如小的单层囊泡、大的单层囊泡或多层囊泡的形式给药。脂质体可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱制备。

[0716] 还可以使用与化合物分子偶联的单克隆抗体作为单独的载体递送本发明的化合物或组合。本发明的化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这种聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与一类可用于实现药物控释的可生物降解的聚合物例如聚乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原氨酸、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两性水凝胶嵌段共聚物偶联。

[0717] 当需要治疗所述病症时,可以将本发明的化合物或组合根据本领域已建立的给药方案,以上述任何一种组合物的形式给药。

[0718] 产品的每日剂量可以在每只哺乳动物每日 0.01-1.000mg 的宽范围内变化。对于口服给药,组合物优选是片剂的形式,其含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克的每种活性成分或它们的组合,以根据症状调整给予要治疗的患者的剂量。药物的有效量通常在约每日 0.1mg/kg 体重至约 300mg/kg 体重的剂量水平提供。优选的范围是约每日约 1 至约 50mg/kg 体重。化合物或组合的给药方案可以是每日 1-4 次。

[0719] 本领域技术人员可以容易地确定给药的最佳剂量,其会随所用的具体化合物、给药方式、制剂强度、给药方式和疾病状况的发展而变化。此外,与所治疗的具体患者相关的因素包括患者年龄、体重、饮食和给药时间也会产生调整剂量的需要。

[0720] 合适地,由本发明的治疗提供的特别有益的效果是,相对于组合中的一种化合物在提供与本发明组合相等功效的剂量下单独使用时的治疗比率而言,本发明的组合的治疗比率提高。

[0721] 在优选的方面,由本发明的治疗提供的特别有益的效果是相对于自单独的活性剂的效果预期的对照而言的协同作用。

[0722] 在本发明的另一方面,将至少一种 QC 抑制剂与至少一种 PEP 抑制剂和 / 或至少一种 DP-IV 抑制剂和 / 或至少一种 NPY-受体-配体组合,与每种活性剂在为所述组合中该活性剂剂量两倍的剂量下单独使用所实现的效果相比,将产生更大的有益效果。

[0723] 在优选的方面,对于神经病症而言,当根据本发明的治疗使用时,每种活性剂的剂量水平将低于纯叠加效应所需要的剂量水平。

[0724] 还认为本发明的治疗相对于单独的活性剂而言,在降低细胞内 pGlu-淀粉样- $\beta$ -肽沉积方面实现提高,从而使哺乳动物优选人的脑中斑块形成大大减慢。

[0725] 在另一方面,本发明还提供制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含至少一种 QC 效应物和任选的至少一种 PEP 抑制剂和 / 或至少一种 DP-IV 抑制剂和 / 或至少一种 NPY-受体-配体和 / 或至少一种 ACE 抑制剂和药学可接受的载体,所述方法包括将 QC 效应物和 / 或 DP-IV 抑制剂和 / 或 PEP 抑制剂和 / 或 NPY-受体-配体和 / 或 ACE 抑制剂和药学可接受的载体混合。

[0726] 组合物优选是单位剂量的形式,其量对相关的日剂量而言合适。

[0727] QC 抑制剂、PEP 抑制剂、DP IV 抑制剂和 NPY- 受体 - 配体的合适的剂量,特别包括单元剂量,包括文献如英国药典和美国药典, Remington ' s Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.), MartindaleThe Extra Pharmacopoeia(London, The Pharmaceutical Press)(实例请参见第 31 版第 341 页以及其中引用的页)或以上提及的出版物中描述的这些化合物的已知剂量包括单元剂量。

[0728] 本发明的实施例

[0729] 实施例 1 :肽的固相合成

[0730] 本文使用的肽使用自动化合成仪 SYMPHONY(RAININ) 用修改的 Fmoc- 方案合成。利用自肽 C- 末端第 15 个氨基酸的双偶联修改循环,使用五倍过量的 Fmoc- 氨基酸和偶联试剂。通过 TBTU/MM- 活化进行肽偶联,使用 0.23mmol 取代的 NovaSyn TGR- 树脂或相应的预先上样的 (preloaded) 25  $\mu$  mol Wang- 树脂。通过由 94.5% TFA、2.5% 水、2.5% EDT 和 1% TIS 组成的裂解混合物进行从树脂上的裂解。

[0731] 用 Merck-Hitachi 的 LiChrograph HPLC 系统和不同梯度进行分析 和制备 HPLC。梯度由两种溶剂组成:(A) 在 H<sub>2</sub>O 中的 0.1% TFA 和 (B) 在乙腈中的 0.1% TFA。分析 HPLC 在以下条件下进行:使溶剂通过 (1ml/min) 125-4 Nucleosil RP18- 柱,梯度为 5%-50% B, 时间为 15 分钟,然后到 20 分钟时达到 95% B,进行 UV 检测 ( $\lambda$  = 220nm)。肽的纯化通过制备 HPLC 进行,使用 250-20 Nucleosil 100 RP8- 柱或 250-10 LiChrospher 300 RP18- 柱 (流速 6ml/min, 220nm), 根据肽链长度选择不同条件。

[0732] 使用 Hewlett-Packard 的 HP G2025 MALDI-TOF 系统经激光解吸质谱鉴定肽和肽类似物。

[0733] 实施例 2 :DP IV 抑制剂 IC<sub>50</sub> 值的测定

[0734] 将 100  $\mu$  l 抑制剂储备液与 100  $\mu$  l 缓冲液 (HEPES pH7.6) 和 50  $\mu$  l 底物 (Gly-Pro-pNA, 终浓度 0.4mM) 混合,在 30°C 下预温育。加入 20  $\mu$  l 纯的猪 DP IV 使反应开始。用 HTS 7000Plus 读板器 (Perkin Elmer) 在 405nm 处测量产物 pNA 的形成,测量 10 分钟,并计算斜率。抑制剂终浓度在 1mM-30nM 之间。

[0735] 用 GraFit 4.0.13(Erithacus Software) 计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0736] 实施例 3 :DP IV 抑制剂 K<sub>i</sub> 值的测定

[0737] 为测定 K<sub>i</sub> 值,以与实施例 2 中描述相同的方法测定 DP IV 活性,底物终浓度为 0.05、0.1、0.2 和 0.4 mM 和其它 7 个覆盖 IC<sub>50</sub> 浓度的抑制剂浓度。用 GraFit 软件进行计算。

[0738] 实施例 4 :脯氨酰基内肽酶 (PEP) 酶活性测定

[0739] 如最近描述 (Schulz 等,2002, Modulation of inositol1,4,5-triphosphate concentration by prolyl endopeptidase inhibition. Eur J Biochem 269 :5813-5820) 对 PEP 酶活性进行定量。在荧光分光光度计 SFM25 (激发波长 380nm, 发射波长 460nm, Kontron, Neufahrn, Germany) 上,用荧光底物 Z-Gly-Pro-NHMec (10  $\mu$  M; Bachem, Heidelberg, Germany) 在测定缓冲液中温育上述细胞提取物,该荧光光度计装有四池变换器,并由 IBM 兼容个人计算机控制。用 FLUCOL 软件分析所得数据 (Machleidt 等,1995)。

[0740] 实施例 5 :谷氨酰胺酰基环化酶活性测定

**[0741] 荧光测定法**

**[0742]** 所有测量都用微量培养板 BioAssay Reader HTS-7000Plus (PerkinElmer) 在 30℃ 下进行。用 H-Gln-β NA 对 QC 活性进行荧光评价。样品由在含有 20mM EDTA 的 0.2M Tris/HCl, pH 8.0 中的 0.2mM 荧光底物、0.25U 焦谷氨酰基氨肽酶 (Unizyme, Horsholm, Denmark) 和适当稀释的 QC 等分试样组成, 终体积为 250 μl。激发 / 发射波长为 320/410nm。通过加入谷氨酰胺酰基环化酶引发反应。由测定条件下的 β-萘胺标准曲线确定 QC 活性。一个单位定义为在所述条件下, 每分钟催化 H-Gln-β NA 形成 1 μmol pGlu-β NA 的 QC 的量。

**[0743]** 在第二个荧光测定中, 用 H-Gln-AMC 作为底物, 测定 QC 活性。反应在 30℃ 下进行, 使用微量培养板 NOVOSTar 读数器 (BMG Lab technologies)。样品由在含有 5mM EDTA 的 0.05M Tris/HCl, pH 8.0 中的各种浓度的荧光底物、0.1U 焦谷氨酰基氨肽酶 (Qiagen) 和适当稀释的 QC 等分试样组成, 终体积为 250 μl。激发 / 发射波长为 380/460nm。通过加入谷氨酰胺酰基环化酶引发测定反应。由测定条件下的 7-氨基-4-甲基香豆素标准曲线确定 QC 活性。用 GraFit 软件评价动力学数据。

**[0744] QC 的分光光度测定**

**[0745]** 这一新的测定法用于测定多数 QC 底物的动力学参数。使用谷氨酸脱氢酶作为辅助酶, 用通过修改以前的不连续测定法 (Bateman, R. C. J. 1989 J Neurosci Methods 30, 23-28) 得到的连续法对 QC 活性进行分光光度法分析。样品由相应的 QC 底物、0.3mM NADH、14mM α-酮戊二酸和 30U/ml 谷氨酸脱氢酶组成, 终体积为 250 μl。通过加入 QC 使反应开始, 并监测 340nm 处吸收度的降低追踪反应 8-15 分钟。

**[0746]** 由测定条件下的氨标准曲线评价初速度并评价酶活性。所有样品均在 30℃ 下用微量培养板 SPECTRAFluor Plus 或 Sunrise (均得自 TECAN) 读数器测量。用 GraFit 软件评价动力学数据。

**[0747] 抑制剂测定法**

**[0748]** 对于抑制剂测试, 除了加入推定的抑制剂化合物以外, 样品组成与上述相同。对于快速 QC 抑制测试, 样品含有 4mM 相应的抑制剂和 1K<sub>M</sub> 浓度的底物。为了详细研究抑制作用和测定 K<sub>i</sub> 值, 首先研究抑制剂对辅助酶的影响。在每种情况下, 对所测定的酶均没有影响, 因此能够可靠地测定 QC 抑制。通过用 GraFit 软件将整套进展曲线 (progress curve) 拟合于竞争性抑制的一般方程中来评价抑制常数。

**[0749] 实施例 6 :MALDI-TOF 质谱测定法**

**[0750]** 用具有线性飞行时间分析仪的 Hewlett-Packard G2025 LD-TOF 系统进行基质辅助激光解吸 / 离子化质谱分析。该仪器装有 337nm 氮激光、电势加速源 (5kV) 和 1.0m 飞行管。检测器在阳离子模式运行, 信号用与个人计算机相连的 LeCroy 9350M 数字存储示波器记录并过滤。将样品 (5 μl) 与等体积基质溶液混合。我们使用的基质溶液是 DHAP/DAHC, 其通过将 30 mg 2', 6' -二羟基苯乙酮 (Aldrich) 和 44mg 柠檬酸氢二铵 (Fluka) 溶于 1ml 乙腈 / 0.1% TFA 水溶液 (1/1, v/v) 中。将小体积 (≈ 1 μl) 基质 - 分析物 - 混合物转移至探针尖上, 并立即在真空室 (Hewlett-Packard G2024A 样品准备附件) 内蒸发, 以保证均匀快速的样品结晶。

**[0751]** 为对 Glu<sup>1</sup>-环化进行长期测试, 在 30℃ 下将 Aβ-衍生的肽在 100 μl 0.1M 乙酸钠缓冲液, pH 5.2 或 0.1M Bis-Tris 缓冲液, pH 6.5 中温育。

[0752] 肽在 0.5mM[A $\beta$  (3-11)a] 或 0.15mM[A $\beta$  (3-21)a] 浓度下施用,24 小时加入 0.2UQC。对于 A $\beta$  (3-21)a,测定液含有 1% DMSO。在不同的时间,将样品从测定管中移出,根据制造商的推荐,用 ZipTips (Millipore) 提取肽,将其与基质溶液混合 (1 : 1 v/v),然后记录质谱。阴性对照的确不含 QC 或热灭活的酶。对于抑制剂研究,除了加入抑制化合物 (5mM 苯并咪唑或 2mM 1,10- 邻二氮杂菲) 以外,样品组成与上述相同。

[0753] 第一种 QC 抑制剂公开于 W0200409859 中。本领域中沒有其它已知的强力 QC 抑制剂。对于治疗神经疾病的包含 QC 抑制剂的组合和组合物也是如此。本发明的化合物和组合物可能具有如下优势,即例如它们更强力、选择性更高、副作用更少、制剂和稳定性性质更好、药代动力学性质更佳、生物利用度更高、能够通过血脑屏障并且在哺乳动物脑内更有效、与其它药物组合更相容或更有效或者比现有技术中的其它化合物更容易合成。

[0754] 在说明书以及所附权利要求书的全文中,若非上下文要求,术语“包含”及其变体如“包括”和“含有”应理解为包括所述的整数、步骤、整数组或步骤组,但不排除任何其它整数、步骤、整数组或步骤组。

[0755] 本文引入以上提起的所有专利和专利申请的全文作为参考。

[0756] 本发明包括优选和更优选基团的所有组合以及上述基团的实施方案。