

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2007年1月18日 (18.01.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/006211 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 495/14 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。李媛媛(LI, Yuanyuan) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2006/001596

(74) 代理人: 上海开祺知识产权代理有限公司 (SHANGHAI KAIJI INTELLECTUAL PROPERTY AGENT CO., LTD.); 中国上海市南丹东路188号1501室, Shanghai 200030 (CN)。

(22) 国际申请日:

2006年7月6日 (06.07.2006)

(25) 申请语言:

中文

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200510027629.6

2005年7月8日 (08.07.2005) CN

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李佳(LI, Jia) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。南发俊(NAN, Fajun) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。顾明(GU, Ming) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。李静雅(LI, Jingya) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路189号, Shanghai 201203 (CN)。易华(YI, Hua) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技

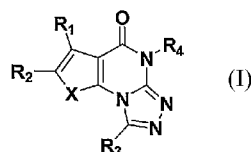
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (DDP IV) INHIBITORS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 一类二肽酶四抑制剂及其制备方法和应用



(57) Abstract: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors of the following general formula are provided. And the said inhibitors are proved to be capable of effectively inhibiting the activity of DDPIV, and can be used for the prophylaxis, delay or treatment of the diseases mediated by DDPIV, especially diabetes type I and II, impaired glucose tolerance (IGT), obesity, arthritis, osteoporosis and some tumors. The preparation methods of the present inhibitors are also provided.(formula)

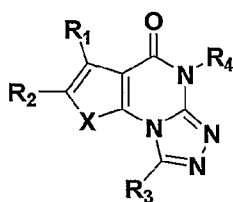
[见续页]

WO 2007/006211 A1



(57) 摘要:

本发明提供一类 DPPIV 抑制剂，其具体结构如下：



试验表明该抑制剂能有效抑制二肽酶四（DPPIV）活性，可用于预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症，特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT)、肥胖、关节炎、骨质疏松和部分肿瘤。本发明还提供了该抑制剂的制备方法。

一类二肽酶四抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一类 DPPIV 抑制剂，具体指一类可作为二肽酶四（DPPIV）抑制剂的新型的三氮唑稠杂环小分子有机化合物，该类化合物可用作预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症，特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT)、肥胖、关节炎、骨质疏松和部分肿瘤。本发明还涉及该 DPPIV 抑制剂的制备方法。

背景技术

糖尿病是由不同病因与发病机理引起体内胰岛素缺乏或胰岛素作用降低，临床上以糖代谢异常为主要表现的一组异质性内分泌代谢疾病的总称。如果得不到及时有效的治疗，可导致失明、心脑血管疾病、肾功能衰竭等多种并发症，严重危害人类健康。糖尿病在我国及全世界发病率都很高。因此，研究对糖尿病的有效预防和治疗方法，具有重要意义。

人 DPPIV (EC 3.14.21.5; Dipeptidyl peptidase IV) 中文名称二肽酶四，又称为白细胞分化抗原 26 (CD26, cluster of differentiation 26)、腺苷脱氨酶结合蛋白 2 (ADA binding protein)，是一多功能的 II 型跨膜糖蛋白，生理条件下由两个 766 个氨基酸的多肽组成同二聚体 (Scand J Immunol 2001;54:249-64)。也有一种可溶形式的 DPPIV 存在于血液和组织液中，其酶学性质与跨膜的 DPPIV 一致(Eur J Biochem 2000; 267:5608-13)。

DPPIV 的催化活性即它的二肽氨肽酶活性，能在许多多肽的 N 端切掉前两个氨基酸。DPPIV 具有底物特异性，只有 N 端为 Xaa-L-Pro 或者 Xaa-L-Ala 且一般长度小于 80 个氨基酸的多肽，才可以成为其底物 (Xaa 代表任何氨基酸) (Biol. Chem. Hoppe-Seyler 371 (1990), pp. 1113-1118)。GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)，GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide) 和 PACAP (Pituitary adenylylate cyclase activating polypeptide) 在体内都能够被 DPPIV 切割(Expert Opin Investig Drugs. 2004 Sep;13(9):1091-102)。

GLP-1 即是由位于小肠末梢的 L 细胞分泌的一种含 30 个氨基酸的短肽；GLP-1 能够刺激β细胞的胰岛素 (insulin) 分泌，可以上调胰岛素基因的表达，促进胰岛素生物合成；GLP-1 还可以抑制胰高血糖素的分泌，抑制胃排空；部分但并非全部研究证明，长期的或者重复的脑室内注射 GLP-1 能够导致进食减少和体重降低(Investig Drugs. 2004 Mar;13(3):177-88)。

但是, GLP-1 在体内很容易被二肽酶四 (DPPIV, Depeptidyl peptidase) 降解从而失去生物学活性, 半衰期小于 2 分钟(Endocrinology. 1995 Aug;136(8):3585-96)。研究发现由于目前未知的原因, 2 型糖尿病患者体内的 GLP-1 分泌受损, 致使活性形式的 GLP-1 的含量较之正常人下降很多(Diabetologia (1986) 29:46-52); 所幸的是, GLP-1 上述功能在 2 型糖尿病患者体内仍然保留(J. Clin. Invest. (1993) 91:301-307)。因此, 如果通过抑制 DPPIV 的活性增加活性形式的 GLP-1 在患者体内的含量, 有可能治疗这种疾病。

这种设想也在实践中得到了证明。无论是体内无 DPPIV 酶活性或者其活性收到抑制的啮齿类动物, 还是服用 DPPIV 抑制剂的糖尿病患者, 体内胰岛素含量升高, 体现出改善的糖耐受, 且未显示出较严重的不良反应(Biochem Biophys Res Commun. 2001 Jun 8;284(2):501-6; Life Sci. 2002 May 31; 71(2):227-38; Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 27;100(11):6825-30. Epub 2003 May 14; Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6874-9; Curr Opin Investig Drugs. 2003 Apr; 4(4):412-20; Diabetes Care. 2004 Dec;27(12):2874-80; Diabetes 2004 53(suppl 2):A82)。

由于 GLP-1 还具有诱导 β 细胞新生, 促进 β 细胞前体分化、成熟, 抑制 β 细胞的调亡的作用, 研究结果提示 DPPIV 的抑制剂对 1 型糖尿病也有一定疗效(Diabetes 2003;52:741-50)。

GIP 被认为具有与 GLP-1 类似的功能, 但是由于尚不清楚的原因, 它对二型糖尿病患者的治疗作用有限; PACAP 也具有促进细胞增殖, 减少细胞调亡, 调节胰岛功能的作用。虽然目前的观点认为, DPPIV 抑制能够治疗糖尿病主要是通过产生了更高浓度的 GLP-1 导致的;但是长期服用 DPPIV 抑制剂,也许 GIP 和 PACAP 也起了作用(Expert Opin Investig Drugs. 2004 Sep;13(9):1091-102)。

综上所述, DPPIV 的抑制剂可以用于预防、延缓其进展或治疗 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT), 甚至肥胖。

不仅如此, 越来越多的研究认为, 由于 DPPIV 在 T 细胞激活, 趋化作用调节, 恶性转化, 肿瘤迁移的生理或者病理活动中扮演着重要的角色, DPPIV 的抑制剂可以用于治疗关节炎、骨质疏松和部分肿瘤(Immunopharmacology. 1998 Jul;40(1):21-6; Clin Chem. 1988 Dec;34(12):2499-501; Histol Histopathol. 2004 Oct;19(4):1345-51; Clin Sci (Lond). 2005 Apr;108(4):277-92; Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2004 Mar;4(1):11-8; Crit Rev Clin Lab Sci. 2003 Jun;40(3):209-94;)。

目前尚无 DPPIV 抑制剂作为药品上市；Novartis (<http://www.novartis.com>) 开发的 LAF237, Merck 公司 (<http://www.merck.com>) 开发的 MK-0431 都是 DPPIV 抑制剂, 正在进行三期临床实验。GlaxoSmithKine (一期临床), Bristol-Meyer-Squibb (二期临床), Probiobdrug(P93/01; 二期临床) 以及其它一些公司也在进行 DPPIV 抑制剂的研究(Regul Pept. 2005 Jun 15;128(2):159-65)。

发现并开发新型 DPPIV 抑制剂用于预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症, 特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT, impaired glucose tolerance), 关节炎、骨质疏松和部分肿瘤, 具有广阔的应用前景和重大的商业意义。

发明内容

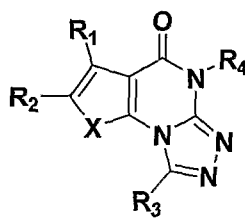
本发明的发明人为了解决上述问题提出并完成了本发明。

本发明的目的之一在于设计与合成一类新型的三氮唑稠杂环小分子有机化合物作为 DPPIV 抑制剂, 从而为开发用于预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症, 特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT), 关节炎、骨质疏松和部分肿瘤的药物开辟途径。

本发明的另一目的在于提供制备该类化合物的方法。

本发明的再一目的是提供上述化合物在治疗糖尿病中的应用。

根据本发明的技术方案, 本发明提供了一种可作为治疗糖尿病的新型 DPPIV 抑制剂的化合物, 其具有以下结构式 I 所示结构:

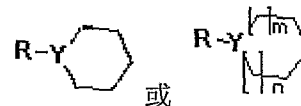


I

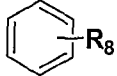
其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤

素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; 或 R₁, R₂ 非单独为



R₃: 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基, 或者 SR₅, 或者 NH R₆, 或者 OR₇; 其中 R₅, R₆, R₇ 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基

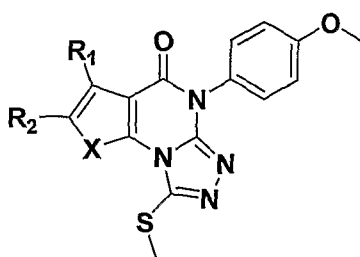
R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R₈ 为 OR₉, 或 NHR₁₀; 其中 R₉, R₁₀ 为各自独立地为 C1-C4 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

其中 Y 为 S, O, N 或 CH。

R 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; n=0, 1, 2, 3, 4……; m=0, 1, 2, 3, 4……。

根据本发明的一个技术方案, 进一步, 上述化合物可以具有如下通式 II 所示的结构:

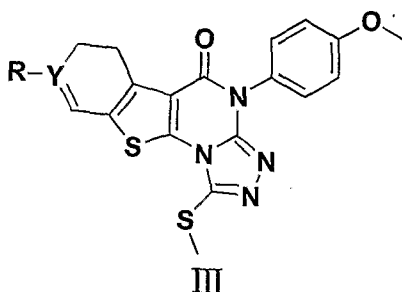


II

其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

根据本发明的再一技术方案, 本发明的化合物可以具有如下通式 III 所示的结构:

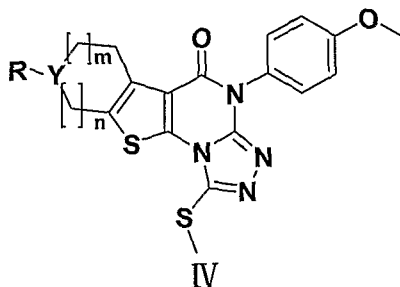


III

其中 Y 为 S, O, N, 或 CH;

R: 各自独立地为 H, C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

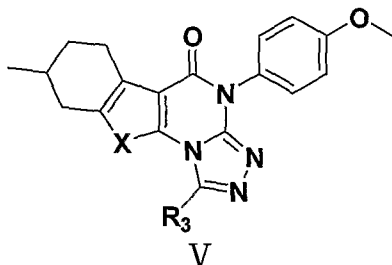
根据本发明的再一技术方案, 本发明的化合物可以具有如下通式 IV 所示的结构:



其中 Y 为 S, O, N, 或 CH;

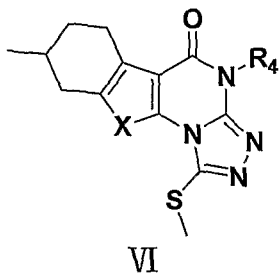
R: 各自独立地为 H, C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; n=0, 1, 2, 3, 4...; m=0, 1, 2, 3, 4...。

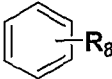
根据本发明的再一技术方案, 本发明的化合物可以具有如下通式 V 所示的结构:



R₃: 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基, 或者 SR₅, 或者 NH R₆, 或者 OR₇; 其中 R₅, R₆, R₇ 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基

根据本发明的再一技术方案, 本发明的化合物可以具有如下通式 VI 所示的结构:

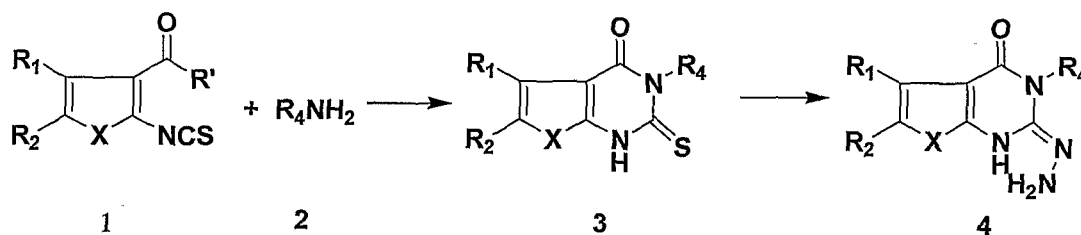


R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R₈ 为 OR₉, 或 NHR₁₀; 其中 R₉, R₁₀ 为各自独立地为 C1-C4 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

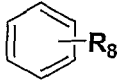
本发明还提供了一种制备上述化合物的方法，该方法包括以下步骤：

步骤一：根据化学反应式



其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基;

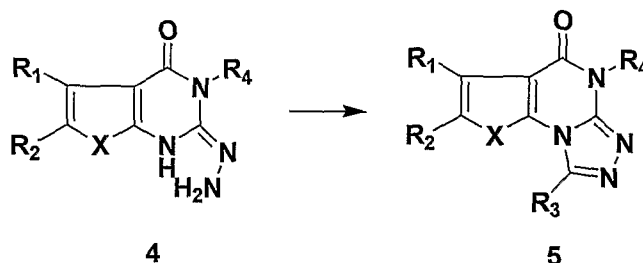
R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R₈ 为 OR₉, 或 NHR₁₀; 其中 R₉, R₁₀ 为各自独立地为 C1-C4 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

以二氯甲烷为溶剂, 异硫氰酸酯类化合物 1 与伯胺 2 反应, 碱性条件下脱去 -OR' 基, 闭环成为嘧啶类化合物 3;

化合物 3 与水合肼反应, 生成化合物 4;

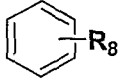
步骤二：根据化学反应式



其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基;

R₃: 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基, 或者 SR₅, 或者 NHR₆, 或者 OR₈; 其中 R₅, R₆, R₈ 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基; R₅, R₆ 为各自独立地为 H, C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基;

R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R_8 为 OR_9 ，或 NHR_{10} ；其中 R_9 ， R_{10} 为各自独立地为 C1—C4 烷基，苯基或取代苯基；苄基；环烷基；含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

以上反应在如下溶剂中进行反应：甲醇，乙醇，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等有机溶剂，根据具体化合物的反应情况，反应温度一般为室温或加热温度从 50°C 至回流。反应时间根据具体反应物而定。通常用 TLC 来跟踪测定反应的完成程度，反应完毕后一般采用的后处理方法包括抽滤、浓缩反应液除尽溶剂、重结晶、萃取、柱层析分离等。最终产物用 NMR 和 MS 来检测证明。

本发明中三氮唑稠杂环小分子有机化合物的合成方法参阅以下文献：

1. *Heterocycles*. Vol.57, No.6, 2002, pp.1135-1141.
2. *Heterocycles*. Vol.12, No.6, 1979, pp.745-749.
3. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5437-5447.
4. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 333-345.
5. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1231-1248.
6. *Molecules*. 2001, 6, 557-573.

有益效果

本发明设计与合成了一类新型的三氮唑稠杂环 DPPIV 抑制剂，在体外试验中能有效抑制 DPPIV 的活性，可用于制成预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症，特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT)，关节炎、骨质疏松和部分肿瘤的药物的药物。本发明化合物结构相对简单，易于制备。

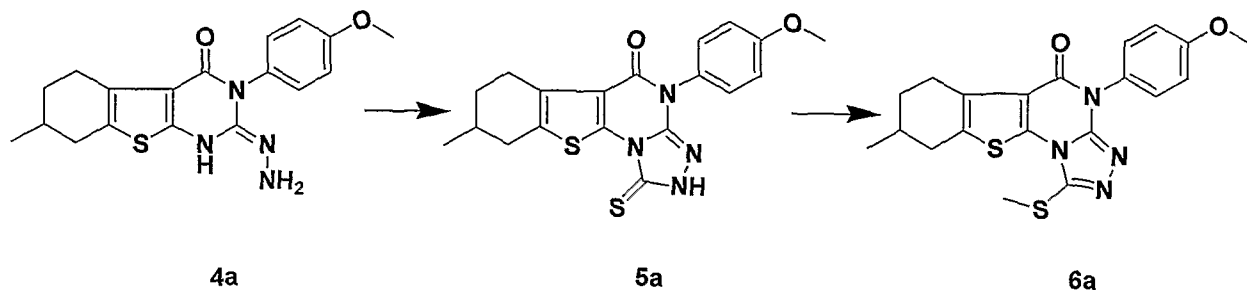
具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述，但不限制本发明。

下述制备例中，NMR 用 Varian 生产的 Mercury-Vx 300M 仪器测定，NMR 定标： δ H/C 7.26/77.0 ppm ($CDCl_3$)；试剂主要由上海化学试剂公司提供，产品纯化主要用柱色谱法，硅胶（200—300 目），柱色谱法所用的硅胶型号为粗空（ZLX—II），由青岛海洋化工厂分厂生产。

实例：

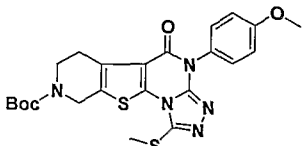
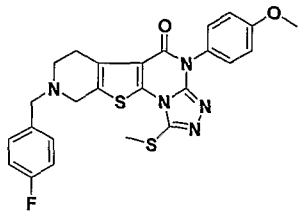
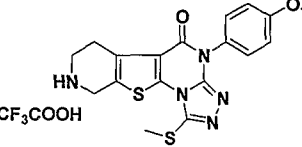
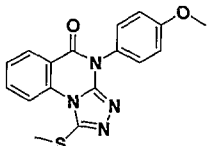
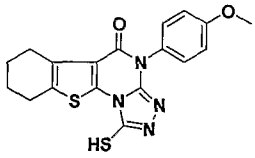
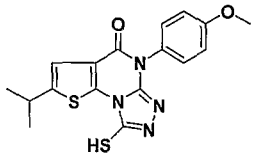
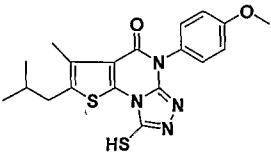
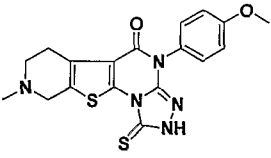
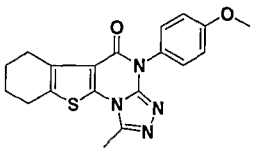
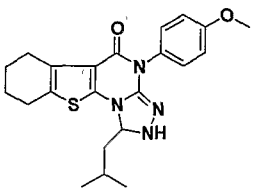
化合物 5a, 6a 的制备：

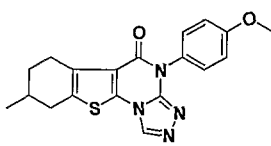
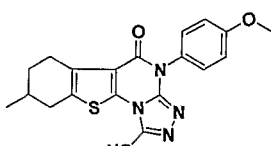
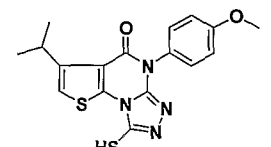
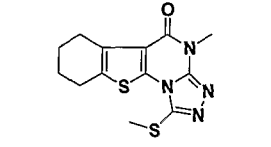
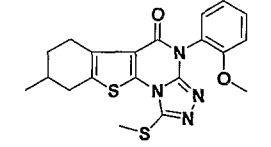
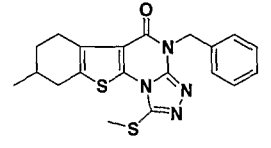
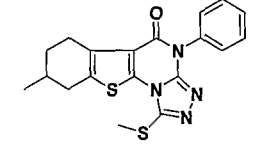
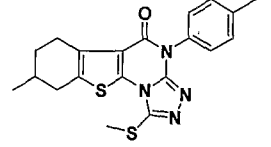
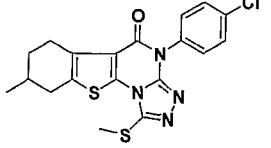
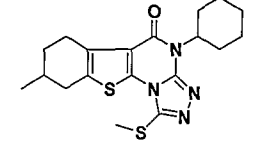


356mg 化合物 **4a**(1mmol)的乙醇溶液中加入氢氧化钾 (112mg, 1mmol) 水溶液 (1mlH₂O), 二硫化碳 (0.76ml, 1mmol), 70℃回流 6 小时, 用 TLC 来跟踪测定反应的完成程度。反应完毕后, 用减压蒸馏法除去溶剂, 加水溶解, 1N 盐酸酸化至 pH=1, 有固体沉淀析出。过滤, 水洗, 干燥后柱色谱分离得化合物 **5a**

取 40mg 化合物 **5a**(0.1mmol), 溶于 20ml 乙醇, 加 50 μl 碘甲烷, 再加入少量三乙胺, 室温下搅拌反应 30min, 回流 6 小时。用 TLC 来跟踪反应。反应液抽干, 以乙酸乙酯/石油醚 (体积比 2: 1) 柱层析分离等得到化合物 **6a**。

化合物编号	化合物结构式	MS (EI)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
5a		398	CD ₃ OD/CCl ₃ D 1.04(d,3H), 1.37(m,1H), 1.88(m,2H), 2.34(m,1H) 2.80(m,2H), 3.17(m,1H), 3.30(s,3H), 3.79(s,3H), 6.99(d,2H), 7.22(d,2H)
5b		398	1.84(m,4H), 2.47(s,3H), 2.76(m,2H), 2.94(m,2H), 3.86(s,3H), 7.03(d,2H), 7.18(d,2H)
5c		386	1.34(d,6H), 2.69(s,3H), 3.23(m,1H), 3.86(s,3H), 7.07(d,2H), 7.35(d,2H)
5d		414	0.97(d,6H), 1.99(m,1H), 2.48(s,3H), 2.72(m,5H), 3.86(s,3H), 7.06(d,2H), 7.34(d,2H)
5e		386	1.28(d,6H), 2.72(s,3H), 3.85(s,3H), 3.41(m,1H), 7.08(d,2H), 7.60(d,2H)

5f		499	1.50(s,9H), 2.71(s,3H), 3.12(m,2H), 3.71(m,2H), 3.86(s,3H), 4.68(s,2H), 7.08(d,2H), 7.34(d,2H)
5g		507	2.69(s,3H), 2.87(m,2H), 3.11(m,2H), 3.70(d,2H), 3.86(s,3H), 7.05(m,4H), 7.34(m,4H)
5h			2.72(s,3H), 3.41(m,2H), 3.50(m,2H), 3.86(s,3H), 4.43(s,2H), 7.07(d,2H), 7.33(d,2H), 10.50(,1H)
5i		338	2.86(s,3H), 3.87(s,3H), 7.07(d,2H), 7.37(d,2H), 7.57(t,1H), 7.85(t,1H), 8.40(d,1H), 8.46(d,1H)
5j		384	1.76(m,4H), 2.72(m,2H), 2.85(m,2H), 3.77(s,3H), 6.96(d,2H), 7.23(d,2H), 10.17(s,1H)
5k		372	1.42(d,6H), 3.24(m,1H), 3.88(s,3H), 7.08(d,2H), 7.38(d,2H), 9.97(s,1H)
5l		400	0.97(d,6H), 1.96(m,1H), 2.40(s,3H), 2.69(d,1H), 3.00(m,1H), 7.08(d,2H), 7.32(d,2H), 10.60(s,1H)
5m		399	
5n		366	1.89(m,4H), 2.80(m,2H), 2.78(s,3H), 3.02(m,2H), 3.85(s,3H), 7.06(d,2H), 7.34(d,2H)
5o		410	0.81(d,3H), 0.92(d,3H), 1.41(m,1H), 1.80(m,6H), 2.27(t,1H), 2.70(m,2H), 2.90(m,2H), 3.10(m,1H), 3.86(s,3H), 7.05(d,2H), 7.21(d,2H)

5p		366	1.12(d,3H), 1.37(m,1H), 1.98(m,2H), 2.34(m,1H) 2.80(m,2H), 3.17(m,1H), 3.30(s,3H), 3.79(s,3H), 6.99(d,2H), 7.22(d,2H)
5q		382	CD ₃ OD/CCl ₃ D 1.04(d,3H), 1.36(m,1H), 1.89(m,2H), 2.47(m,1H), 2.88(m,2H), 3.24(m,1H), 3.86(s,3H), 7.07(d,2H), 7.34(d,2H), 8.42(s,1H)
5r		372	1.23(d,6H), 3.86(s,3H), 3.82(m,1H), 7.08(d,2H), 7.36(d,2H), 10.12(s,1H)
5s		306	1.87(m,4H), 2.70(s,3H), 2.80(m,2H), 3.04(m,2H), 3.70(s,3H)
5t		412	1.11(d,3H), 1.44(m,1H), 1.94(m,2H), 2.44(m,1H) 2.68(s,3H), 2.85(m,1H), 2.91(m,1H), 3.23(m,1H), 3.76(s,3H), 7.11(m,2H), 7.34(d,1H), 7.49(t,1H)
5u		396	1.08(d,3H), 1.38(m,1H), 1.97(m,2H), 2.42(m,1H) 2.70(s,3H), 2.85(m,2H), 3.30(m,1H), 5.44(s,2H), 7.11(m,2H), 7.33(m,3H), 7.66(m,2H)
5v		382	1.12(d,3H), 1.45(m,1H), 1.95(m,2H), 2.43(m,1H) 2.71(s,3H), 2.85(m,2H), 3.23(m,1H), 7.44(m,2H), 7.57(m,3H),
5w		396	1.12(d,3H), 1.45(m,1H), 1.96(m,2H), 2.43(m,4H) 2.71(s,3H), 2.88(m,2H), 3.24(m,1H), 7.33(d,2H), 7.37(d,2H),
5x		416	1.12(d,3H), 1.46(m,1H), 1.98(m,2H), 2.44(m,1H) 2.72(s,3H), 2.90(m,2H), 3.22(m,1H), 7.40(d,2H), 7.54(d,2H)
5y		388	1.10(d,3H), 1.42(m,4H), 1.73(m,4H), 1.91(m,4H), 2.34(m,1H), 2.69(m,4H), 2.81(m,2H), 3.25(m,1H), 5.04(m,1H)

5z		362	0.94(t,3H), 1.10(d,3H), 1.43(m,3H), 1.78(m,2H), 1.94(m,2H), 2.33(m,1H), 2.70(s,3H), 2.83(m,2H), 3.23(m,1H), 4.25(t,2H)
6a		412	1.08(d,3H), 1.40(m,1H), 2.38(m,2H), 2.59(s,3H), 2.82(m,2H), 3.19(m,1H), 3.89(s,3H), 7.03(d,2H), 7.32(d,2H)
6b		426	1.07(d,3H), 1.47(m,1H), 1.79(m,3H), 1.98(m,2H), 2.44(m,1H), 2.88(m,2H), 3.12(t,2H), 3.21(m,1H), 3.86(s,3H), 7.06(d,2H), 7.34(d,2H)
6c		440	1.12(d,3H), 1.44(m,4H), 1.98(m,4H), 2.43(m,1H), 2.88(m,2H), 3.12(t,2H), 3.24(m,1H), 3.86(s,3H), 7.06(d,2H), 7.34(d,2H)
6d		440	1.12(d,3H), 1.47(d,6H), 1.97(m,2H), 2.42(m,1H), 2.86(m,2H), 3.23(m,1H), 3.63(m,1H), 3.86(s,3H), 7.07(d,2H), 7.35(d,2H)
6e		454	0.96(t,3H), 1.12(d,3H), 1.44(m,4H), 1.77(m,2H), 1.97(m,2H), 2.43(m,1H), 2.86(m,2H), 3.14(t,2H), 3.23(m,1H), 3.86(s,3H), 7.07(d,2H), 7.34(d,2H)
6f		454	0.98(d,3H), 1.12(d,3H), 1.44(m,1H), 2.02(m,3H), 2.43(m,1H), 2.87(m,2H), 3.14(d,2H), 3.23(m,1H), 3.86(s,3H), 7.06(d,2H), 7.34(d,2H)
6g		506	0.86(t,3H), 1.12(d,3H), 1.45(m,5H), 1.74(m,4H), 1.97(m,4H), 2.43(m,1H), 2.87(m,2H), 3.14(t,2H), 3.23(m,1H), 3.86(s,3H), 7.07(d,2H), 7.34(d,2H)
6h		484	1.06(d,3H), 1.19(t,3H), 1.43(m,1H), 1.95(m,2H), 2.43(m,1H), 2.87(m,2H), 3.23(m,1H), 3.81(s,3H), 3.91(s,2H), 4.12(s,2H), 7.06(d,2H), 7.32(d,2H)

DPPIV 活性抑制测试试验

1. 试验目的:

鉴定样品化合物对 DPPIV 活性的抑制效果。

2. 试验原理:

DPPIV 能在许多多肽的 N 端切掉前两个氨基酸; N 端为 Xaa-L-Pro 或者 Xaa-L-Ala 且一般长度小于 80 个氨基酸的多肽, 可以成为其底物 (Xaa 代表任何氨基酸)。为了方便检测, 目前经常使用诸如 Ala-Pro-AMC (AMC 代表 7-amino-4-methylcoumarin, 即 7-氨基-4-甲基香豆素), Gly-Pro-pNa, Ala-Pro-AFC 等作为 DPPIV 的底物。我们使用 Ala-Pro-AMC 作为底物检测 DPPIV 的活性。适宜的条件下, DPPIV 会打断底物中 Pro 与 AMC 之间的键, 释放出游离的 AMC; 游离的 AMC 在激发波长为 355 nm 时, 发射荧光, 检测 460 nm 处荧光值的变化, 可以定量测定 DPPIV 的活性。

比较测活体系中存在和不存在化合物样品时, DPPIV 的活性, 判断样品是否具有抑制活性; 如果有, 测定不同样品浓下 DPPIV 活性, 计算样品的 IC_{50} , 即半抑制浓度 (Inhibitory concentration 50%)。

3. 实验样品:

杆状病毒表达系统表达的重组人源 DPPIV; 经鉴定, 其分子量, 酶学性质 (K_m 、 K_{cat} 、阳性抑制剂 Diprotin A 对其的 IC_{50}) 均与文献报道天然或重组的 DPPIV 一致。用于鉴定化合物的抑制作用, 是可信的。

4. 实验方法:

100 μ l 测活体系:

DMSO	:	2 μ l
水	:	68 μ l
缓冲液	:	10 μ l
酶	:	10 μ l
底物	:	10 μ l

DMSO 即二甲基亚砷; 测活缓冲液的母液为 1000 mM HEPES, pH 7.4 (10 \times); 测活体系的终浓度为 100 mM HEPES, pH 7.4 (1 \times); 纯化后的 DPPIV 溶于 50 mM Tris, pH 8.0; 底物 Ala-Pro-AMC 溶于去离子水中, 母液浓度 100 μ M (10 \times); 测活体系的终浓度为 10 μ M。

测活温度为室温;

加到 96 孔聚苯乙烯酶标板中的顺序为: DMSO, 水, 缓冲液, 酶, 底物。混匀, 用荧光测定仪器 Victor-2 (Perkin Elmer) 读取荧光值。

Victor-2 的参数设定:

wavelength: excitation/emission 分别为 355/460 nm

CW-lamp energy 2000

Emission aperture normal

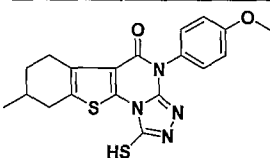
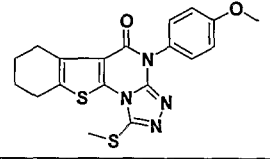
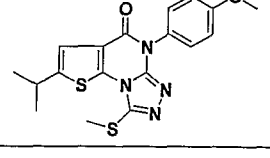
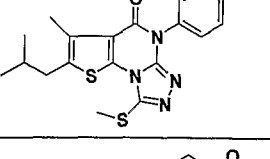
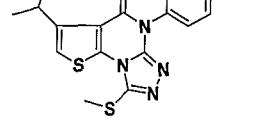
Measurement time 0.5 sec

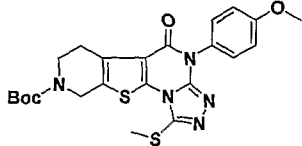
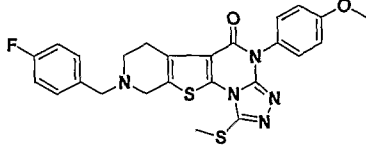
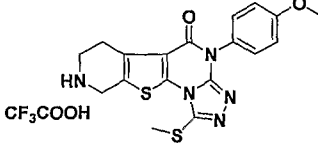
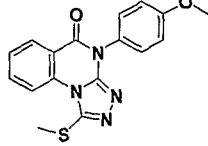
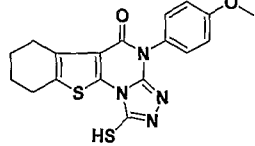
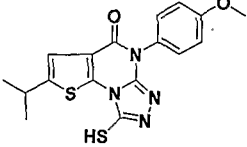
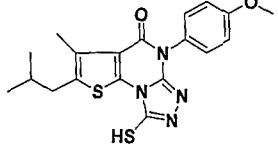
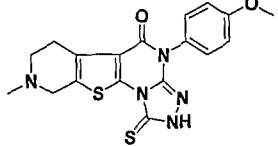
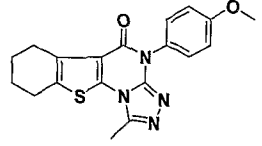
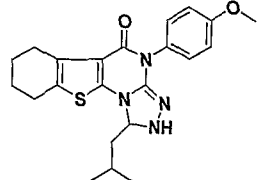
每 2 分钟记录一个荧光值；共记录 5 个值；读完之后，对 5 个单点的值进行斜率分析（这些荧光值呈线性上升）；所得斜率即为酶的反应初速度，单位是 RFUs/min。Victor-2 的控制软件为 Wallac；数据记录及分析软件为 Excel。

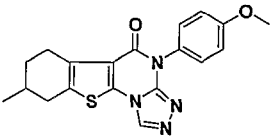
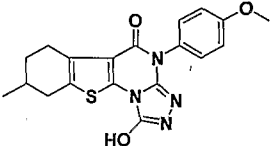
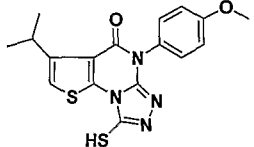
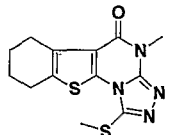
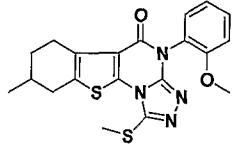
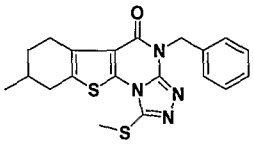
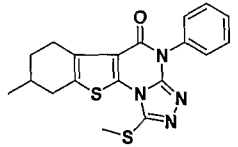
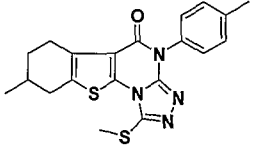
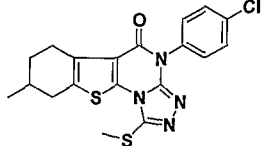
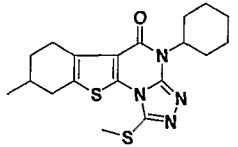
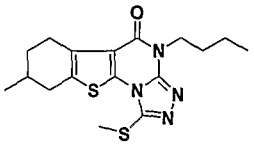
上述测活体系所得反应速度是全酶活性的反应速度；把溶有化合物的 DMSO (2 μ l) 代替上述体系中的 DMSO (2 μ l)，测得反应速度为化合物作用下的反应速度。两相比较，判断化合物是否具有抑制作用。以 DPPIV 的阳性抑制剂 Diprotin A (Ile-Pro-Ile) 作为阳性对照。

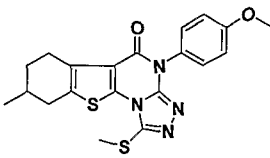
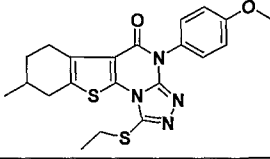
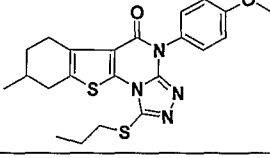
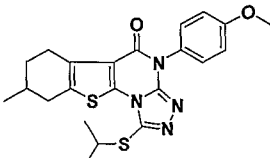
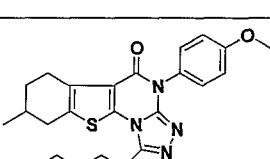
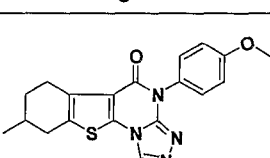
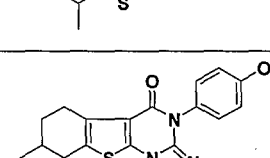
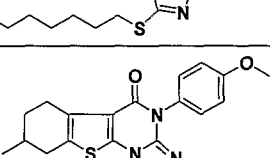
若存在抑制作用，测定不同样品浓度下 DPPIV 活性，计算样品的 IC₅₀，即半抑制浓度 (Inhibitory concentration 50%)。

实验结果：

化合物编号	化合物结构式	Inhibition(%)	IC ₅₀ (μ M)
5a			1.59
5b		64.08	19.34
5c		55.61	
5d		25.54	
5e		2.07	

5f		-4.42	
5g		8.87	
5h		-35.31	
5i		21.19	
5j		68.70	
5k		37.22	
5l		25.18	
5m		-20.64	
5n		4.96	
5o		2.66	

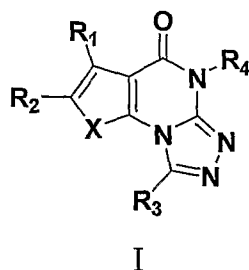
5p		83.76	8.36
5q		45.78	33.72
5r		5.73	
5s		-15.21	
5t		76.48	28.86
5u		26.65	
5v		76.37	17.93
5w		71.00	16.46
5x		55.84	
5y		30.57	
5z		47.47	117.5

6a		92.57	3.23
6b		73.35	4.46
6c		83.43	2.57
6d		29.96	
6e		17.76	
6f		24.25	
6g		-0.27	
6h		20.35	

此类化合物能够抑制 DPPIV 的活性。

权 利 要 求

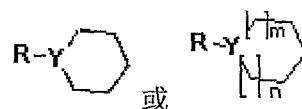
1. 一类结构式如下的 DPPIV 抑制剂:



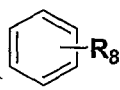
其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原

子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; 或 R₁、R₂ 非单独为



R₃: 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基, 或者 SR₅, 或者 NH R₆, 或者 OR₇; 其中 R₅, R₆, R₇ 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基

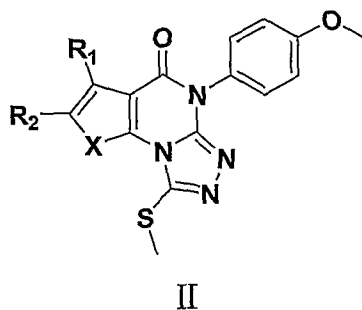
R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R₈ 为 OR₉, 或 NHR₁₀; 其中 R₉, R₁₀ 为各自独立地为 C1-C4 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基;

其中 Y 为 S, O, N 或 CH;

R 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; n=0, 1, 2, 3, 4……; m=0, 1, 2, 3, 4……。

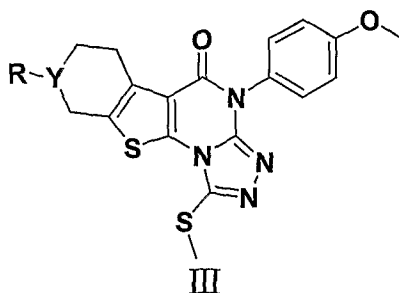
2. 根据权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂, 其特征在于具有如下通式 II 所示的结构:



其中 X 为 S, O, NH, 或 C=C;

R₁, R₂ 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

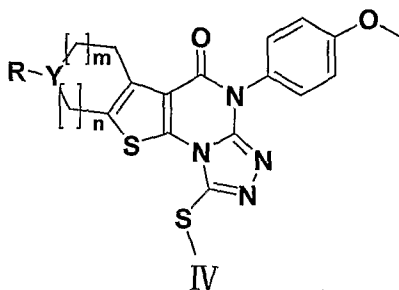
3. 根据权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂, 其特征在于具有如下通式 III 所示的结构:



其中 Y 为 S, O, N, 或 CH;

R: 各自独立地为 H, C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

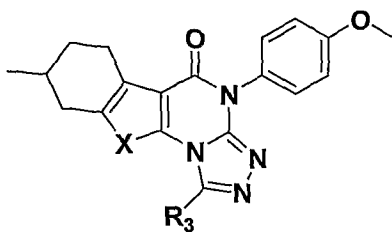
4. 根据权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂, 其特征在于具有如下通式 IV 所示的结构:



其中 Y 为 S, O, N, 或 CH;

R: 各自独立地为 H, C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基; n=0, 1, 2, 3, 4...; m=0, 1, 2, 3, 4...。

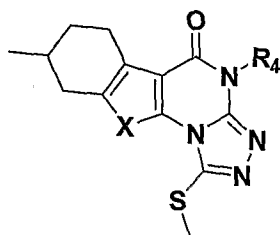
5. 根据权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂, 其特征在于具有如下通式 V 所示的结构:



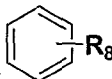
V

R₃: 各自独立地为 C1-C13 烷基, 环烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基, 或者 SR₅, 或者 NH R₆, 或者 OR₇; 其中 R₅, R₆, R₇ 为各自独立地为 C1-C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基。

6. 根据权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂, 其特征在于具有如下通式 VI 所示的结构:



VI

R₄: 为烷基, 或者  ;

其中 R₈ 为 OR₉, 或 NHR₁₀; 其中 R₉, R₁₀ 为各自独立地为 C1-C4 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基或羟基在内的取代烷基。

7. 权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂的制备方法, 其特征在于以二氯甲烷为溶剂, 室温下, 异硫氰酸酯类化合物 1 与伯胺 2 反应, 生成硫脲类化合物。

8. 权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂的制备方法, 其特征在于硫脲类化合物在碱性醇类溶剂中闭环生成化合物 3。

9. 权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂的制备方法, 其特征在于以正丁醇为溶剂, 回流下, 化合物 3 与水合肼反应, 生成化合物 4。


10. 权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂的制备方法, 其特征在于化合物 4 与二硫化碳, 羧酸, 酰氯, 光气, 酯等关环生成 1,2,4-三氮唑类化合物 5。

11. 权利要求 1 所述的 DPPIV 抑制剂的制备方法, 其特征在于化合物 5 中 $R_3=OH, SH, NH_2$ 的化合物与烷化试剂反应生成化合物 SR_5 , 或者 $NH R_6$, 或者 OR_7 ; 其中 R_5, R_6, R_7 为各自独立地为 C1—C13 烷基, 苯基或取代苯基; 苄基; 环烷基; 含有包括卤素原子、烷氧基, 氨基或羟基在内的取代烷基。

12. 权利要求 1 所述的三氮唑稠杂环化合物及其衍生物, 能有效抑制 DPPIV 活性, 可用于制成预防、延缓其进展或治疗由 DPPIV 介导的病症, 特别是 2 型和 1 型糖尿病、受损的糖耐受(IGT)、肥胖、关节炎、骨质疏松和部分肿瘤的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <p style="text-align: center;">See the extra sheet</p> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <p style="text-align: center;">IPC 8: C07D495, C07D491, C07D471, A61K31, A61P</p> Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <p style="text-align: center;">STN</p>				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO2005037779A2 (INST MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH, et al), 28. April. 2005 (28. 04. 2005), examples 1-4, especially compounds No. D3.012, D3.013, D3.020, D3.024, D3.111, D4.014, D6.012, D6.126, D3.012, D3.013, D3.114, D4.014, D8.011	1-6, 12		
A	US4472400A (Roussel Uclaf), 18. Sept. 1984 (18. 09. 1984), whole document	1-12		
X	Molecules, 2000, Vol.5, No.6, p835-850, compounds 3a-d, 6, 7a-f, 11a, b	1-6, 12		
X	Russian Journal of Organic Chemistry, 2000, 36 (3), p430-431 CAN: 2000:643605; compounds CAS RN: 306770-85-4, 306770-86-5	1-6, 12		
X	Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences (2001), 56(8), 826-836 CAN: 2001:662885; compounds CAS RN: 323583-86-4	1-6, 12		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 15. 09. 2006 (15. 09. 2006)	Date of mailing of the international search report 19. 10月 2006 (19. 10. 2006)			
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer <div style="text-align: center;">  XIAO Peng </div> Telephone No. 86-10-62085625			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/001596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D495/14 (2006.01) i

C07D471/14 (2006.01) i

C07D491/048 (2006.01) i

A61K31/519 (2006.01) i

A61P3/04 (2006.01) i

A61P3/10 (2006.01) i

A61P19/10 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/001596

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(5), 873-5; CAN: 1978:597450; compounds CAS RN: 68142-93-8, 68142-94-9, 68142-95-0	1-6, 12
X	Indian Journal of Chemistry, Section B, (1992), 31B(4), 223-9 CAN: 1992:448466; compounds CAS RN: 142465-17-6, 142465-19-8, 142465-21-2P, 142465-23-4, 142465-27-8	1-6, 12


INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/001596

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2005037779 A2	28. 04. 2005	DE10348022 A1	25. 05. 2005
US4472400 A	18. 09. 1984	EP0076199A	06. 04. 1983
		GB2108495A	18. 05.1983
		AU8862382A	31. 03. 1983
		JP58065292A	18. 04. 1983
		FI8203278A	31. 05. 1983
		DK8204206A	06. 06. 1983
		HU26739A	28. 09. 1983
		ZA8206891A	20. 09. 1983
		ES8400440A	16. 01. 1984
		PT75602A	15. 03. 1984
		GB2108495B	24. 07. 1985
		CA1193597A	17. 09. 1985
		EP0076199B	30. 12. 1986
		DE3274860G	05. 02. 1987
		IL66835A	31. 05. 1988
		JP3022389B	26. 03. 1991

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001596

<p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">参见附加页</p> <p>按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p style="text-align: center;">IPC 8: C07D495, C07D491, C07D471, A61K31, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p style="text-align: center;">STN</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO2005037779A2 (INST MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH, 等), 28. 4 月. 2005 (28. 04. 2005), 实施例 1~4, 尤其是化合物 D3.012, D3.013, D3.020, D3.024, D3.111, D4.014, D6.012, D6.126, D3.012, D3.013, D3.114, D4.014, D8.011</td> <td>1-6, 12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US4472400A (Roussel Uclaf), 18. 9 月. 1984 (18. 09. 1984), 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Molecules, 2000, Vol.5, No.6, p835-850, 化合物 3a-d, 6, 7a-f, 11a, b</td> <td>1-6, 12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Russian Journal of Organic Chemistry, 2000, 36 (3), p430-431 CAN: 2000:643605; 化合物 CAS RN: 306770-85-4, 306770-86-5</td> <td>1-6, 12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences (2001), 56(8), 826-836 CAN: 2001:662885; 化合物 CAS RN: 323583-86-4</td> <td>1-6, 12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(5), 873-5; CAN: 1978:597450; 化合物 CAS RN: 68142-93-8, 68142-94-9, 68142-95-0</td> <td>1-6, 12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO2005037779A2 (INST MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH, 等), 28. 4 月. 2005 (28. 04. 2005), 实施例 1~4, 尤其是化合物 D3.012, D3.013, D3.020, D3.024, D3.111, D4.014, D6.012, D6.126, D3.012, D3.013, D3.114, D4.014, D8.011	1-6, 12	A	US4472400A (Roussel Uclaf), 18. 9 月. 1984 (18. 09. 1984), 全文	1-12	X	Molecules, 2000, Vol.5, No.6, p835-850, 化合物 3a-d, 6, 7a-f, 11a, b	1-6, 12	X	Russian Journal of Organic Chemistry, 2000, 36 (3), p430-431 CAN: 2000:643605; 化合物 CAS RN: 306770-85-4, 306770-86-5	1-6, 12	X	Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences (2001), 56(8), 826-836 CAN: 2001:662885; 化合物 CAS RN: 323583-86-4	1-6, 12	X	Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(5), 873-5; CAN: 1978:597450; 化合物 CAS RN: 68142-93-8, 68142-94-9, 68142-95-0	1-6, 12
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO2005037779A2 (INST MEDIZINTECHNOLOGIE MAGDEBURG GMBH, 等), 28. 4 月. 2005 (28. 04. 2005), 实施例 1~4, 尤其是化合物 D3.012, D3.013, D3.020, D3.024, D3.111, D4.014, D6.012, D6.126, D3.012, D3.013, D3.114, D4.014, D8.011	1-6, 12																					
A	US4472400A (Roussel Uclaf), 18. 9 月. 1984 (18. 09. 1984), 全文	1-12																					
X	Molecules, 2000, Vol.5, No.6, p835-850, 化合物 3a-d, 6, 7a-f, 11a, b	1-6, 12																					
X	Russian Journal of Organic Chemistry, 2000, 36 (3), p430-431 CAN: 2000:643605; 化合物 CAS RN: 306770-85-4, 306770-86-5	1-6, 12																					
X	Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences (2001), 56(8), 826-836 CAN: 2001:662885; 化合物 CAS RN: 323583-86-4	1-6, 12																					
X	Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(5), 873-5; CAN: 1978:597450; 化合物 CAS RN: 68142-93-8, 68142-94-9, 68142-95-0	1-6, 12																					
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p style="text-align: center;">15. 9 月. 2006 (15. 09. 2006)</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align: center;">19. 10 月 2006 (19. 10. 2006)</p>																						
<p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088</p> <p>传真号: (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>电话号码: (86-10)62085625</p>																						

A. 主题的分类

C07D495/14 (2006.01) i

C07D471/14 (2006.01) i

C07D491/048 (2006.01) i

A61K31/519 (2006.01) i

A61P3/04 (2006.01) i

A61P3/10 (2006.01) i

A61P19/10 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C(续). 相关文件		
类型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Indian Journal of Chemistry, Section B, (1992), 31B(4), 223-9 CAN: 1992:448466; 化合物 CAS RN: 142465-17-6, 142465-19-8, 142465-21-2P, 142465-23-4, 142465-27-8	1-6, 12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2005037779 A2	28. 04. 2005	DE10348022 A1	25. 05. 2005
US4472400 A	18. 09. 1984	EP0076199A	06. 04. 1983
		GB2108495A	18. 05. 1983
		AU8862382A	31. 03. 1983
		JP58065292A	18. 04. 1983
		FI8203278A	31. 05. 1983
		DK8204206A	06. 06. 1983
		HU26739A	28. 09. 1983
		ZA8206891A	20. 09. 1983
		ES8400440A	16. 01. 1984
		PT75602A	15. 03. 1984
		GB2108495B	24. 07. 1985
		CA1193597A	17. 09. 1985
		EP0076199B	30. 12. 1986
		DE3274860G	05. 02. 1987
		IL66835A	31. 05. 1988
		JP3022389B	26. 03. 1991