

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107243007 A

(43)申请公布日 2017. 10. 13

(21)申请号 201710440380.4

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2009.10.16

A61K 31/4015(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(30)优先权数据

61/105,847 2008.10.16 US

61/152,631 2009.02.13 US

61/175,536 2009.05.05 US

(62)分案原申请数据

200980147423.3 2009.10.16

(71)申请人 约翰斯.霍普金斯大学

地址 美国马里兰

(72)发明人 M·伽拉赫尔 R·哈比尔曼

M·T·高

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

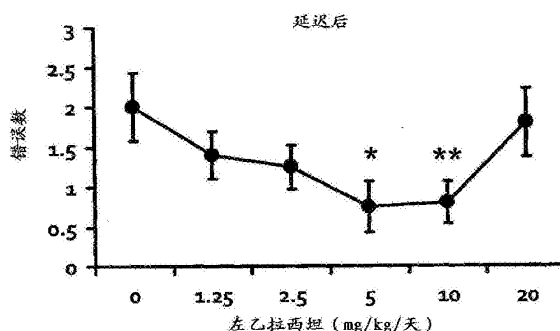
权利要求书1页 说明书64页 附图3页

(54)发明名称

改善认知功能的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及治疗与年龄相关的认知缺损。本发明特别涉及突触小泡蛋白2A(SV2A)抑制剂例如左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦在改善受试者认知功能中的应用,所述受试者显示与年龄相关的认知缺损或处于其风险中,包括、但不限于具有轻度认知缺损(MCI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)或与年龄相关的记忆缺陷(AAMI)或处于其风险中的受试者。



* t(9) = 2.18, p = 0.057

** t(9) = 2.37, p = 0.042

1. 治疗有效量的左乙拉西坦或其药学可接受的盐在制备用于治疗人受试者与年龄相关的认知缺损的药物中的用途,所述受试者有此需要或处于与年龄相关的认知缺损风险中。

2. 权利要求1的用途,其中,所述药物中的所述左乙拉西坦或其药学可接受的盐被配制成用于延长释放的形式。

3. 用于每日一次口服给予的药物组合物,该组合物包含7-350mg的量的左乙拉西坦或其药学可接受的盐,其中所述组合物中的所述左乙拉西坦或其药学可接受的盐被配制成用于延长释放的形式。

4. 权利要求1或2的用途,其中,所述与年龄相关的认知缺损选自轻度认知缺损、与年龄相关的记忆缺陷或与年龄相关的认知减退。

5. 权利要求4的用途,其中,所述与年龄相关的认知缺损是轻度认知缺损。

改善认知功能的方法和组合物

[0001] 本申请是申请号为200980147423.3、申请日为2009年10月16日、发明名称为“改善认知功能的方法和组合物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求美国临时专利申请US61/105,847 (2008年10月16日提交)、US61/152,631 (2009年2月13日提交) 和US61/175,536 (2009年5月5日提交) 的优先权和利益。将这些在先临时申请各自的内容和公开内容完整引入本文参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗与年龄相关的认知缺损的方法和组合物。特别地,本发明涉及突触小泡糖蛋白2A (SV2A) 抑制剂在治疗有需要或处于风险中的受试者与年龄相关的认知缺损中的应用,所述受试者包括、但不限于具有轻度认知缺损 (MCI)、与年龄相关的记忆缺陷 (AAMI) 或与年龄相关的认知减退 (cognitive decline) (ARCD) 或处于其风险中的受试者。

背景技术

[0004] 认知能力可以作为老龄化的正常结果而下降。此外,大量中老年成年人群经历超过在正常老龄化中典型的认知能力下降。

[0005] 这种与年龄相关的认知功能缺失的特征在临床上在于进行性记忆、认知、推理和判断缺失。在这种与年龄相关的认知功能缺失中涉及轻度认知缺损 (MCI)、与年龄相关的记忆缺陷 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD) 或类似的临床分组。根据一些估计,仅在美国就有超过1600万人具有AAMI (Barker等人,1995),据估计MCI在美国影响5.5-7百万超过65岁的人 (Plassman等人,2008)。因此,对有效治疗与年龄相关的认知缺损和改善诊断为MCI、AAMI、ARCD和类似与年龄相关的认知缺损或处于发生它们的风险中的患者中的认知功能存在需求。

发明内容

[0006] 本发明的第一个方面提供了在有需要或处于风险中的受试者中治疗与年龄相关的认知缺损的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的突触小泡蛋白2A (SV2A) 抑制剂或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂选自国际专利申请WO 2001/062726、国际专利申请WO 2002/094787、国际专利申请WO 2004/087658、美国专利US7,244,747、国际专利申请WO 2007/065595、美国专利申请US2008/0081832、国际专利申请WO 2006/128692、国际专利申请WO 2006/128693、英国专利UK1,039,113和英国专利UK1,309,692所涉及的SV2A抑制剂。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约0.1-5mg/kg或约1-2mg/kg或约0.1-0.2mg/kg或约0.01-2.5mg/kg或约0.1-2.5mg/kg或约0.4-2.5mg/kg或约0.6-1.8mg/kg或约0.04-2.5mg/kg或约0.06-1.8mg/kg的剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂或其药学可接受的盐。

[0007] 本发明的第二个方面提供了在有需要或处于风险中的受试者中治疗与年龄相关

的认知缺损的方法,该方法包括对所述受试者给予SV2A抑制剂或其药学可接受的盐与丙戊酸(valproate)或其类似物或衍生物或药学可接受的盐的步骤。在本发明的一些实施方案中,以每日剂量给予丙戊酸,该每日剂量使得受试者维持0.5—5 μ g/ml血浆的血液总丙戊酸水平,并且以0.01—1mg/kg的每日剂量给予SV2A抑制剂。在本发明的一些实施方案中,以每日剂量给予丙戊酸,该每日剂量使得受试者维持0.5—5 μ g/ml血浆的血液总丙戊酸水平,并且以0.001—1mg/kg的每日剂量给予SV2A抑制剂。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂选自国际专利申请WO 2001/062726、国际专利申请WO 2002/094787、国际专利申请WO 2004/087658、美国专利US7,244,747、国际专利申请WO 2007/065595、美国专利申请US2008/0081832、国际专利申请WO 2006/128692、国际专利申请WO 2006/128693、英国专利UK1,039,113和英国专利UK1,309,692中所涉及的SV2A抑制剂。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,同时、依次或作为单一制剂给予SV2A抑制剂或其药学可接受的盐和丙戊酸或其类似物或衍生物或药学可接受的盐。

[0008] 本发明的第三个方面提供了用于改善受试者认知功能的药物组合物,所述受试者具有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中,该组合物包含SV2A抑制剂或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂的存在量是5—140mg。在本发明的其他实施方案中,SV2A抑制剂的存在量是0.7—180mg。

[0009] 本发明的第四个方面提供了用于改善受试者认知功能的药物组合物,所述受试者具有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中,该组合物包含SV2A抑制剂或其药学可接受的盐和丙戊酸或其类似物或衍生物或药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,SV2A抑制剂的存在量是3—50mg。在本发明的其他实施方案中,SV2A抑制剂的存在量是0.07—50mg。

[0010] 本发明的第五个方面提供了在有需要或处于风险中的受试者中治疗与年龄相关的认知缺损的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约1—2mg/kg的每日剂量每12或24小时给予左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约70—150mg的每日剂量每12或24小时给予左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中以约0.1—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约7—180mg的每日剂量每12或24小时给予左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约0.4—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约25—180mg的每日剂量每12或24小时给予一次左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约0.6—1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次左乙拉西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约40—130mg的每日剂量每12或24小时给予一次左乙拉西坦或其药学可接受的盐。

[0011] 本发明的第六个方面提供了在有需要或处于风险中的受试者中治疗与年龄相关的认知缺损的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的布立西坦或其药学可接受的盐的步骤。在本发明的一些实施方案中,以约0.1—0.2mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约7—15mg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以

约0.01-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约0.7-180mg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约0.04-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,以约2.5-180mg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。本发明的一些实施方案中,以约0.06-1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。在本发明的一些实施方案中,每12或24小时以约4-130mg的每日剂量给予一次布立西坦或其药学可接受的盐。

[0012] 本发明的第七个方面提供了在有需要或处于风险中的受试者中治疗与年龄相关的认知缺损的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的塞曲西坦或其药学可接受的盐。

附图说明

[0013] 图1描述与年轻大鼠(Y)和老龄健全大鼠(AU)相比老龄受损大鼠(AI)海马齿状回中编码SV2A的基因的mRNA表达增加。将作为mRNA表达测量值的校准的Affymetrix GeneChip探针组信号值(Y-轴)对作为认知缺损测量值的不同大鼠学习指数作图。

[0014] 图2描述在莫里斯(Morris)水迷宫(MWM)试验中给予左乙拉西坦对6只老龄受损大鼠(AI)空间记忆保留的效果。使用三种处理条件:媒介物对照、左乙拉西坦(5mg/kg/天)和左乙拉西坦(10mg/kg/天)。将AI大鼠训练连续2天,每天训练试验前处理一次。24小时后,测试AI大鼠。在记忆保留试验中用不同条件处理和训练2天后24小时AI大鼠花费在目标四分圆或目标环的游泳时间用作空间记忆保留的测量值。目标四分圆意指扇形迷宫(为圆形池)的四分圆,其中在训练试验过程中放置逃逸平台。目标环意指训练试验过程中逃逸平台的确切位置。

[0015] 图3描述在八臂旋臂迷宫(RAM)试验中给予左乙拉西坦对10只老龄受损大鼠(AI)空间记忆保留的效果。使用六种处理条件:媒介物对照、左乙拉西坦(1.25mg/kg/天)、左乙拉西坦(2.5mg/kg/天)、左乙拉西坦(5mg/kg/天)、左乙拉西坦(10mg/kg/天)和左乙拉西坦(20mg/kg/天)。在所用的RAM任务中,小组臂(5个可利用的臂和3个隔断的臂)的呈现(presentation)与八-臂获胜-替换任务(8个可利用的臂)的完成之间存在1小时延迟。预处理大鼠30-40分钟,然后使用一次药物/对照品治疗进行每日试验。延迟后大鼠形成的错误数用作空间记忆保留测量值。将错误定义为当大鼠进入其中已经在试验的延迟部分前收回食物的臂时或大鼠在延迟期后再探访已经探访过的臂时的情况。配对t检验用于比较左乙拉西坦与媒介物对照组不同剂量之间的错误数。

[0016] 发明详述

[0017] 除非本文另有定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域技术人员通常所理解的含义。一般而言,本文所述的用于与细胞和组织培养物、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学和蛋白质和核酸化学的技术和与之关联的命名法是本领域众所周知和常用的。

[0018] 除非另有指示,否则本发明的方法和技术根据本领域众所周知的常规方法如本说明书上下文中引述和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述进行。例如,参见

“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish 等人, “Molecular Cell Biology, 第4版”, W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths 等人, “Introduction to Genetic Analysis, 第7版”, W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert 等人, “Developmental Biology, 第6版”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)。

[0019] 根据本领域的常规应用使用的化学术语, 以 “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) 中为典型。

[0020] 特别将本申请中涉及的所有上述和任意其他公开文献、专利和公布的专利申请引入本文参考。如果出现矛盾的情况, 则以本说明书包括其具体定义为准。

[0021] 在本说明书上下文中, 措词“包含”或变化形式例如“包括”或“含有”将被理解为意指包含所述整数(或成分)或整数(或成分)组, 但不排除任意其他整数(或成分)或整数(或成分)组。

[0022] 除非上下文中另有明确指示, 否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0023] 术语“包括”用于指“包括、但不限于”。“包括”和“包括、但不限于”可以互换使用。

[0024] 本文所用的术语“活性剂”表示化学化合物(例如有机或无机化合物、化合物混合物)、生物大分子(例如核酸、抗体包括其部分和人源化、嵌合和人抗体和单克隆抗体、蛋白质或其部分、例如肽、脂质、碳水化合物)或由生物材料、例如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制备的提取物。活性剂包括, 例如就结构而言已知和就结构而言未知的活性剂。这种活性剂的SV2A抑制活性赋予它们适合于作为本发明方法和组合物中的“治疗剂”。

[0025] “患者”、“受试者”或“个体”可以互换使用并且意指人或非人动物、这些术语包括哺乳动物, 例如人、灵长类、家畜类动物(包括牛、猪等)、陪伴动物(例如犬、猫等)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0026] “认知功能”或“认知状态”意指相应地涉及学习和/或记忆的任何高级智力脑过程或脑状态, 包括、但不限于注意、信息采集、信息加工、工作记忆、短期记忆、长期记忆、顺应性记忆、逆行性记忆、记忆恢复、辨别学习、决策制定、抑制响应控制、注意设定-移位、延迟强化学习、逆向学习、自发行为的瞬时整合和对某环境和自我护理表示关注。

[0027] 在人中, 可以测定认知功能, 例如、但不限于临床总体印象的变化量表(clinical global impression of change scale) (CIBIC-plus scale); 简短精神状态检查(the Mini Mental State Exam) (MMSE); 神经精神调查(the Neuropsychiatric Inventory) (NPI); 临床痴呆等级量表(the Clinical Dementia Rating Scale) (CDR); 剑桥心理测验自动成套测验(the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) (CANTAB) 或老年医学的桑多临床评价(the Sandoz Clinical Assessment-Geriatric) (SCAG). See Folstein 等人, J Psychiatric Res 12:189-98, (1975); Robbins 等人, Dementia 5:266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger 等人, J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999)。

[0028] 在动物模型系统中, 可以按照本领域公知的各种常规方式测定认知功能, 包括使用莫里斯水迷宫(MWM)、巴恩斯环形迷宫、升起的旋臂迷宫、T形迷宫或任意其他迷宫, 其中

动物使用空间信息。本领域公知的其他试验也可以用于评价认知功能,例如新目标识别和气味识别任务。

[0029] 还可以使用成像技术测定认知功能,例如正电子发射断层摄影术(PET)、功能性磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算机断层摄影(SPECT)或任意其他能够测定脑功能的成像技术。在动物中,还可以使用电生理技术测定认知功能。

[0030] “与年龄相关的认知缺损”或“认知缺损”意指老龄化受试者中的认知功能,其不如在年龄相一致的正常受试者(即具有在认知试验中的指定年龄的平均得分)中所预测的或如在年轻成年受试者中所预测的一样健全。在一些情况中,认知功能比在年龄相一致的正常受试者中所预测的认知功能下降约5%、约10%、约30%或更多。在一些情况中,认知功能如在年龄相一致的正常受试者中所预测,但与在年轻成年受试者中所预测的认知功能相比下降约5%、约10%、约30%、约50%或更多。与年龄相关的认知功能受损可能与轻度认知缺损(MCI)、与年龄相关的记忆缺陷(AAMI)和与年龄相关的认知减退(ARCD)相关。

[0031] “促进”认知功能意指影响与年龄相关的认知功能受损,使得它更接近类似于年龄相一致的正常受试者、未受损害的受试者的功能或年轻成年受试者的功能。可以将认知功能促进至任意可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以与年龄相一致的正常未受损害受试者或年轻成年受试者相同的熟练水平进行每日正常生活的活动。

[0032] “保护”认知功能意指影响正常或受损认知功能,使得它不下降或不降至低于在首次呈现或诊断时在受试者中观察到的水平或延迟这种衰减。

[0033] “改善”认知功能包括促进受试者认知功能和/或保护其认知功能。

[0034] “轻度认知缺损”或“MCI”意指特征在于未伴随其他认知异常和相对正常功能的能力的单独的记忆缺陷的病症。MCI的临床表征的一组标准指定了如下特征:(1)记忆抱怨(如患者、填报人或临床医师报道的);(2)正常日常生活活动(ADLs);(3)正常总体认知功能;(4)年龄记忆异常(定义为高于1.5标准偏差、低于指定年龄平均值的得分);和(5)不存在痴呆指示(如根据DSM-IV指导原则定义)。Petersen等人,Srch.Neurol.56:303-308(1999);Petersen,“Mild cognitive impairment:Aging to Alzheimer’s Disease.”Oxford University Press,N.Y.(2003)。

[0035] MCI诊断通常要求客观评价认知缺损,可以通过使用充分确立的神经心理学测验获取,包括简短精神状态检查(MMSE)、剑桥神经心理测验自动化组(CANTAB)和个体测验例如Rey听觉言语学习检验(AVLT)、修订的韦克斯勒记忆量表的逻辑记忆亚试验(WMS-R)和纽约大学(NYU)段落回忆检验(Paragraph Recall Test)。参见Folstein等人,J Psychiatric Res 12:189-98(1975);Robbins等人,Dementia 5:266-81(1994);Kluger等人,J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79(1999)。

[0036] “与年龄相关的记忆缺陷(AAMI)”意指因老龄化导致的记忆衰减。如果他或她至少为50岁且满足如下全部标准,则可以将患者视为具有AAMI:a)患者注意到记忆性能减退;b)与年轻成年人相比患者在标准试验时表现更差;c)除正常老龄化以外的记忆减退的所有其他明显原因被排除(换句话说,记忆减退不能归因于其他原因,例如近期心脏病发作或头部损伤、抑郁症、对药物的不良反应、阿尔茨海默病等)。

[0037] “与年龄相关的认知减退(ARCD)”意指人老龄化正常结果的记忆和认知能力减退(例如Craik&Salthouse,1992)。这种情况实际上在所有哺乳动物种类中也是真实的。与年

龄相关的记忆缺陷意指相对于其年轻时代而言具有客观记忆减退、但认知功能相对于其同龄人而言是正常的老年人(Crook等人,1986)。年龄一致性记忆减退是强调这些是正常发育改变的较轻的恶化标记(Crook,1993;Larrabee,1996)、是非病理生理性的(Smith等人,1991)和罕有发展成明显的痴呆(Youngjohn&Crook,1993)。DSM-IV(1994)具有成法律化的ARCD诊断分类。

[0038] “治疗”病症或患者意指采取措施得到有益或期望的效果,包括临床效果。有益或期望的效果包括、但不限于缓解或改善一种或多种涉及与年龄相关的认知缺损的症状、延迟或减缓该损害、改善、缓解或稳定该损害和其他有益效果,例如具有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中的受试者的认知功能改善或认知功能减退速率降低。

[0039] 物质、化合物或活性剂对受试者的“给药”或“给予”可以使用本领域技术人员公知的各种方法进行。例如,可以通过静脉内、动脉、皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、眼部、舌下、口服(通过摄入(ingestion))、鼻内(通过吸入)、脊柱内、大脑内和透皮(通过吸收,例如通过皮肤输送管)给予化合物或活性剂。还可以通过可再加入或可生物降解的聚合物装置或其他装置例如贴剂和泵或制剂适当导入化合物或活性剂,这提供延长、减缓或受控的化合物或活性剂释放。给药还可以进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长期限内进行。在一些方面中,给药包括直接给药,包括自身给药;和间接给药,包括开处方行为。例如,作为本文使用的,指导患者自身给药或由另一个人给药和/或给患者提供药物处方的临床医师对患者给药。

[0040] 物质、化合物或活性剂对受试者的适合的给药方法还取决于例如受试者年龄;无论该受试者在给药时是活动的还是不活动的,无论受试者在给药时是否是认识受损的;损害程度和化合物或活性剂的化学和生物特性(例如溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性和毒性)。优选通过口服(例如通过摄入)对受试者给予化合物或活性剂。在一些实施方案中,口服给予的化合物或活性剂是延长释放或减缓释放制剂的形式或使用用于这种减缓或延长释放的装置给药。

[0041] 药物或活性剂的“治疗有效量”是在对受试者给药时具有指定治疗效果的药物或活性剂用量(例如改善受试者认知功能),所述受试者例如具有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中的患者。完全的治疗效果不一定通过给予一次剂量出现且可能在给予一系列剂量之后出现。因此,可以以一次或多次给药给予治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者大小、健康状况和年龄、认知缺损的性质和程度以及为给药和给药方式选择的治疗剂或治疗剂组合。本领域技术人员易于通过常规实验确定用于指定情况的有效量。

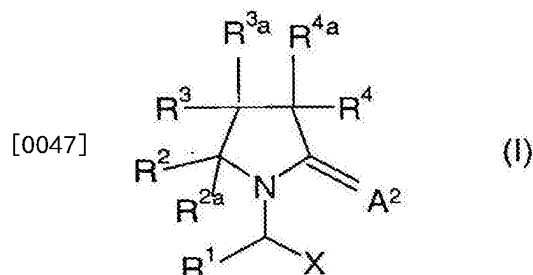
[0042] “突触小泡蛋白-2(SV2)”是突触小泡蛋白家族,其由三个成员组成,命名为SV2A、SV2B和SV2C。SV2A是最广泛分布的家族成员,其遍在脑内表达。这些蛋白质是结合膜蛋白质类并且与转运糖、柠檬酸和异生物质的细菌和真菌转运蛋白的12个跨膜家族具有低水平同源性(20-30%)(Bajjalieh等人,Science.257:1271-1273.(1992))。SV2家族蛋白存在于脑和内分泌细胞中并且进一步存在于所有突触和内分泌小泡中。据报道SV2蛋白在正常突触功能中起作用并且在将小泡转化成Ca²⁺-和突触结合蛋白-响应状态的已接触抗原的小泡成熟步骤中起作用(Sudhof等人,2009)。在功能上,据报道SV2蛋白加强突触电流和通过维持易于释放的小泡群(pool)的大小增加递质释放的可能性(Custer等人,2006)。

[0043] “SV2A抑制剂”意指结合SV2A和通过减少突触前小泡释放降低突触功能的任意的活性剂、物质或化合物(例如,参见Noyer等人 1995;Fuks等人 2003;Lynch等人 2004;Gillard等人 2006;Custer等人,2006;Smedt等人,2007;Yang等人,2007;和WO 2001/62726的实施例8,特别将所有这些文献引入本文参考)。尽管自身不结合SV2A,但是物质或化合物或活性剂是SV2A抑制剂,条件是它产生或影响另一种化合物或活性剂结合SV2A或通过减少突触前小泡释放降低突触功能的能力。本文所用的SV2A抑制剂包括其抑制剂的药学可接受的盐和溶剂合物。

[0044] 在用于本发明方法和组合物的SV2A抑制剂中有如下文献中涉及的那些化合物或活性剂:i)国际专利申请WO 2001/062726;ii)国际专利申请WO 2002/094787;iii)国际专利申请WO 2004/087658;iv)美国专利US7,244,747;和v)国际专利申请WO 2007/065595。申请人还引用上述对比文件中发现的这些化合物的制备方法。也可以使用其他合成方法。这些方法是本领域技术人员众所周知的。

[0045] i)国际专利申请WO 2001/062726:

[0046] 式I的化合物或其药学可接受的盐,



[0048] 其中X是 $-CA^1NR^5R^6$ 或 $-CA^1OR^7$ 或 $-CA^1-R^8$ 或CN;

[0049] A^1 和 A^2 独立地是氧、硫或 $-NR^9$;

[0050] R^1 是氢、烷基、芳基或 $-CH_2-R^{1a}$,其中 R^{1a} 是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0051] R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同且各自独立地是氢、卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、硝基氧基、氰基、叠氮基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、氨基衍生物、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;

[0052] R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 相同或不同且各自独立地是氢、卤素、烷基、烯基、炔基或芳基;

[0053] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物;且

[0054] R^8 是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[0055] 条件是 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 中至少一个不是氢,且当化合物是所有可能异构体的混合物,X是 $-CONR^5R^6$, A^2 是氧, R^1 是氢、甲基、乙基或丙基时,吡咯烷环上的取代不是一-、二-或三-甲基或一-乙基;且当 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 各自是氢, A^2 是氧,X是 $CONR^5R^6$ 时, R^3 不是羧基、酯、酰氨基、取代的氧代-吡咯烷、羟基、氧基衍生物、氨基、氨基衍生物、甲基、萘基、任选被氧基衍生物或在邻位被卤原子取代的苯基。

[0056] 在如下举出的定义中,除非另作陈述,否则 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同且各自独立地是酰氨基、烷基、烯基、炔基、酯基、酯、醚、芳基、芳烷基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、酰基衍

生物、氨基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物,其各自任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自低级烷基或如下对烷基取代基所述的其他基团。

[0057] 本文所用的术语“氧基衍生物”定义为包括 $-O-R^{11}$ 基团,其中 R^{11} 如上述所定义,除了“氧基衍生物”。非限制性实例是烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、酰基氧基、氧基酯、氧基酰氨基、烷基磺酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、芳基亚磺酰基氧基、芳基氧基、芳烷氧基或杂环氧基、例如戊基氧基、烯丙基氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄基氧基、2-萘基氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[0058] 本文所用的术语“硫代衍生物”定义为包括 $-S-R^{11}$ 基团,其中 R^{11} 如上述所定义,除了“硫代衍生物”。非限制性实例是烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[0059] 本文所用的术语“氨基衍生物”定义为包括 $-NHR^{11}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 基团,其中 R^{11} 和 R^{12} 如上述所定义。非限制性实例是一-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合氨基。

[0060] 本文所用的术语“酰基衍生物”表示衍生自羧酸的基团且由此定义为包括式 $R^{11}-CO-$ 的基团, R^{11} 如上述所定义且还可以是氢。非限制性实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、戊酰基、月桂酰基、庚二酰基、环己烷羰基、巴豆酰基、富马酰基、丙烯酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、糠酰基、烟酰基、4-羧基丁酰基、草酰基、乙草酰基、半胱氨酰基、草氨酰基。

[0061] 本文所用的术语“磺酰基衍生物”定义为包括式 $-SO_2-R^{11}$ 的基团,其中 R^{11} 如上述所定义,除了“磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[0062] 本文所用的术语“亚磺酰基衍生物”定义为包括式 $-SO-R^{11}$ 的基团,其中 R^{11} 如上述所定义,除了“亚磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[0063] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基,其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1-20个碳原子、优选1-6个碳原子且就环烷基而言包含3-6个碳原子(在这两种优选的情况中,除非另有指定,否则是“低级烷基”)。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、氰硫基(thiocyanato)、酰基、酰基氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氨基、环烷基、磺酸、磺酰胺、硫代衍生物、氧基酯、氧基酰氨基、杂环、乙烯基、C1-5-烷氧基、C6-10-芳基氧基和C6-10-芳基。

[0064] 优选的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基和2,2,2-三甲基乙基,其各自任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基和氰基,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0065] 本文所用的术语“烯基”定义为包括支链和无支链不饱和烃基,其具有至少一个双键例如乙烯基(=乙烯基)、1-甲基-1-乙烯基、2,2-二甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、芳基和杂环,例如一-和二-卤代乙烯基,其中卤素是氟、氯或溴。

[0066] 本文所用的术语“炔基”定义为包括一价支链或无支链烃基,其包含至少一个碳-

碳三键,例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、芳基和杂环,例如卤代乙炔基。

[0067] 当作为桥连基团时,烷基、烯基和炔基分别表示直链-或支链C1-12、优选C1-4-亚烷基或C2-12-、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基部分。

[0068] 除非另做陈述,否则其中支链衍生物通常被前缀例如“正”、“仲”、“异”等修饰的基团(例如“正-丙基”、“仲-丁基”)是正-形式。

[0069] 本文所用的术语“芳基”定义为包括由1-3个环组成并且包含6-30个碳原子的芳香烃通过除去一个氢衍生的有机基团,例如苯基和萘基,其各自任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰基氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、磺酸、磺酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷氧基、C6-10-芳基氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基。芳基优选为包含6-10个碳原子的单环。优选的芳基是苯基和萘基,其各自任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氨基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基和苯基。

[0070] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0071] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0072] 本文所用的术语“硫氢基”表示式-SH的基团。

[0073] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0074] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0075] 本文所用的术语“硝基氧基”表示式-ONO₂的基团。

[0076] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0077] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N₃的基团。

[0078] 本文所用的术语“羧基”表示式-COOH的基团。

[0079] 本文所用的术语“磺酸”表示式-SO₃H的基团。

[0080] 本文所用的术语“磺酰胺”表示式-SO₂NH₂的基团。

[0081] 本文所用的术语“酯”定义为包括式-COO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了氧基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物。

[0082] 术语“醚”定义为包括选自C1-50-直链或支链烷基或C2-50-直链或支链烯基或炔基或其组合的基团,其被一个或多个氧原子间隔。

[0083] 术语“酰氨基”定义为包括式-CONH₂或-CONHR¹¹或-CONR¹¹R¹²的基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。

[0084] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基、烯基或炔基部分,具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子,且任选碳环结构的碳原子之一可以被羰基替代。芳族杂环的非限制性实例是吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、喹唑啉基、喹啉基、萘啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘌呤基、异嘌呤基、咪唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、呋喃并吡喃基、苯并呋喃基、苯并氧杂环庚三烯基(benzoxepinyl)、异噻唑基、噻唑基、噻蒎基、苯并噻唑基或苯并噻唑基、噻蒎基、噻蒎基、菲啶基、吡啶基、萘啶间二氮苯基、菲咯啉基、吩噻嗪基、呋喃基、异苯并二

氢吡喃基、二氢吡喃基、咕吨基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基和吡唑并嘧啶基，其任选被烷基取代或如上述对烷基所述被取代。芳族杂环的非限制性实例是四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉代、吗啉基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、糖部分(即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖、果糖，其也可以被取代)或可以任选被任意适合的基团取代的相同部分，所述适合的基团包括、但不限于一个或多个部分，所述部分选自低级烷基或其他如上述对烷基所述的基团。术语“杂环”还包括双环、三环和四环、螺基团，其中任意上述杂环与一个或两个环稠合，所述环独立地选自芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连，例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基、8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。

[0085] 在上述定义中，应理解当取代基、例如 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 通过杂原子或羰基与分子的其余部分连接时，直链-或支链C1-12-、优选C1-4-亚烷基或C2-12-、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基桥可以任选插于杂原子或羰基与分子其余部分连接点之间。

[0086] 优选的X实例是 $-COO^-$ 或 $-CONR^5R^6$ ，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 优选为氢、C1-4-烷基、苯基或烷基苯基。

[0087] 优选X是羧基或 $-CONR^5R^6$ ，其中 R^5 和 R^6 优选为氢、C1-4-烷基、苯基或烷基苯基、尤其是 $-CONH_2$ 。

[0088] 优选 A^1 和 A^2 各自是氧。

[0089] 优选 R^1 基团是氢、烷基，尤其是C1-12烷基，特别是低级烷基或芳基，尤其是苯基。

[0090] R^1 的优选实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异-或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基，其各自任选通过亚甲基桥连接或被至少一个卤原子取代的相同部分，例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0091] 尤其优选 R^1 为乙基。

[0092] 优选 R^2 和 R^{2a} 基团独立地是氢、卤素或烷基、尤其是低级烷基。

[0093] R^2 和 R^{2a} 的优选实例独立地是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤原子取代的相同部分，例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0094] 尤其是 R^2 和 R^{2a} 至少一个且最优选两个是氢。

[0095] 优选 R^{3a} 、 R^4 和 R^{4a} 基团独立地是氢、烷基，尤其是甲基或乙基或芳基，尤其是苯基或芳烷基，尤其是苄基。

[0096] 优选 R^{3a} 、 R^4 和 R^{4a} 的实例独立地是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤原子取代的相同基团，例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0097] 尤其是 R^4 和 R^{4a} 至少一个且最优选两个是氢。

[0098] R^{3a} 特别是氢或烷基，尤其是低级烷基且最优选是氢。

[0099] 优选 R^3 是氢、C1-12-烷基、尤其是C1-6-烷基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、卤素、氰基、氰硫基或烷氧基且直接或通过硫代、亚磺酰基、磺酰基、羰基或氧基羰基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；C2-6-烯基或-炔基，尤其是C2-3-烯基或-炔基，其各自任选被一个或多个卤素取代；叠氮基；氰基；酰氨基；

羧基；三唑基，四唑基，吡咯烷基，吡啶基，1-氧代(1-oxido)吡啶基，硫吗啉基，苯并间二氧杂环戊烯基，呋喃基，噁唑基，噻啶基，吡咯基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基或呋喃基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基和苯基且直接或通过羰基或C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；萘基；或苯基、苯基烷基或苯基烯基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过硫代、亚磺酰基、磺酰基、羰基或氧基羰基和任选附加的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接。

[0100] 此外，优选 R^3 是C1-6-烷基，任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰硫基、叠氮基、烷氧基、烷硫基、苯基磺酰基；硝基氧基；C2-3-烯基或-炔基，其各自任选被一个或多个卤素或乙酰基取代；四唑基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基或噻吩基；或苯基或苯基烷基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过磺酰基氧基和任选附加的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接。

[0101] 优选的 R^3 基团的其他实例是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤原子取代的相同基团，例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0102] R^3 尤其是C1-4-烷基，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰硫基或叠氮基；C2-5-烯基或-炔基，其各自任选被一个或多个卤素取代；噻吩基；或苯基，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基或叠氮基。

[0103] 优选的 R^3 的其他实例是C1-6-烷基和C2-6-卤代烯基。

[0104] 优选 R^5 和 R^6 独立地是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基、尤其是氢或甲基。

[0105] 尤其是 R^5 和 R^6 至少一个且最优选两个是氢。

[0106] 优选 R^7 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、苄基或被至少一个卤原子取代的相同基团，例如三氟甲基、氯苄基。

[0107] 优选 R^7 是氢、甲基或乙基，尤其是氢。

[0108] 优选 R^8 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基、苯基、苄基或被至少一个卤原子取代的相同基团，例如三氟甲基、氯苄基。

[0109] 优选 R^8 是氢或甲基。

[0110] 尤其优选这些优选的化合物基团的一个或多个组合。

[0111] 一组具体的式I化合物(化合物1A)包含这样的化合物，其中

[0112] A^2 是氧；

[0113] X是 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{COOR}^7$ 或 $-\text{CO}-\text{R}^8$ 或CN；

[0114] R^1 是氢或烷基、芳基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基；

[0115] R^2 、 R^3 、 R^4 相同或不同且各自独立地是氢或卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰基氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、氨基衍生物、羧基、酯、醚、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷氧羰基、硫代衍生物、烷基、烷氧基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、氧基衍生物、杂环、乙烯基， R^3 还可以表示C2-5烯基、C2-5炔基或叠氮基，其各自任选被一个或多个卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、环丙基、酰基和/或苯基取代；或苯基磺酰基氧基，其中任意的苯基部分可以被一个

或多个卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、氨基和/或苯基取代；最优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。

[0116] R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 是氢；

[0117] R^5 、 R^6 、 R^7 相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物；且

[0118] R^8 是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环、烷硫基或硫代衍生物。

[0119] 在这些化合物1A中， R^1 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基；最优选甲基、乙基或正-丙基。

[0120] R^2 和 R^4 优选独立地为氢或卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基；最优选各自是氢。

[0121] R^3 优选是C1-5烷基、C2-5烯基、C2-C5炔基、环丙基、叠氮基，其各自任选被一个或多个卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和/或苯基取代；苯基；苯基磺酰基；苯基磺酰基氧基、四唑、噻唑、噻吩基、呋喃基、吡咯、吡啶，其中任意苯基部分可以被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、氨基和/或苯基取代；最优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。

[0122] X优选是-COOH或-COOMe或-COOEt或-CONH₂；最优选-CONH₂。

[0123] 另一特定组的式I化合物(化合物1B)包含这样的化合物，其中

[0124] X是-CA¹NH₂、-CA¹NHCH₃或-CA¹N(CH₃)₂；

[0125] R^1 是烷基或苯基；

[0126] R^3 是烷基、烯基、炔基、氰基、氰硫基、醚、羧基、酰氨基、芳基、杂环；或

[0127] R^3 是CH₂R¹⁰，其中 R^{10} 是氢、环烷基、氧基酯、氧基烷基磺酰基、氧基芳基磺酰基、氨基烷基磺酰基、氨基芳基磺酰基、硝基氧基、氰基、氰硫基，叠氮基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、杂环、芳基氧基、烷氧基或三氟乙基；

[0128] R^{3a} 是氢、烷基或芳基(尤其是条件是当 R^{3a} 是氢时， R^3 不是甲基)；

[0129] 或 R^3R^{3a} 形成环烷基；

[0130] 且 R^2 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{4a} 各自是氢。

[0131] 在式I化合物中，

[0132] R^1 优选是烷基，尤其是C1-12-，更具体地说是C1-6-烷基且最优选乙基；

[0133] R^2 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 优选为氢；

[0134] R^3 优选自氢；C1-12-烷基、尤其是C1-6-烷基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、卤素、氰基、氰硫基或烷氧基且各自直接或通过硫代、亚磺酰基、磺酰基、羰基或氧基羰基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；C2-6-烯基或-炔基，尤其是C2-3-烯基或-炔基，其各自任选被一个或多个卤素取代；叠氮基；氰基；酰氨基；羧基；三唑基，四唑基，吡咯烷基，吡啶基，1-氧代吡啶基，硫吗啉基，苯并间二氧杂环戊烯基，呋喃基，噻唑基，噻啶基，吡咯基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基或哌嗪基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基和苯基且直接或通过羰基或C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；萘基；或苯基、苯基烷基或苯基烯基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过氧基、磺酰基、磺酰基氧基、羰基或氧基羰基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；

- [0135] R^{3a} 基团优选是氢或C1-4-烷基；
- [0136] R^4 和 R^{4a} 优选独立地为氢、C1-4-烷基、苯基或苄基。
- [0137] 另一组的式I化合物(化合物1C)包含这样的外消旋形式的化合物,其中当X是 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, R^1 是氢、甲基、乙基或丙基时,吡咯烷环上的取代不是一-、二-或三-甲基或一-乙基。
- [0138] 另一组的式I化合物(化合物1D)包含这样的外消旋形式的化合物,其中当X是 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, R^1 是氢或各自未被取代的C1-6-烷基、C2-6-烯基或-炔基或环烷基时,环上的取代不采用各自未被取代的烷基、烯基或炔基。
- [0139] 另一特定组的式I化合物(化合物1E)包含这样的化合物,其中
- [0140] X是 $-\text{CA}^1\text{NH}_2$;
- [0141] R^1 是H;
- [0142] R^3 是叠氮基甲基、碘甲基、任选被1-5个卤原子取代的乙基、任选被1-5个卤原子取代的正-丙基、任选被1或2个甲基和/或1-3个卤原子取代的乙烯基、任选被C1-4-烷基、苯基或卤素取代的乙炔基(acetylene);
- [0143] R^{3a} 是氢或卤素,优选氟;
- [0144] R^2 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{4a} 各自是氢;
- [0145] 其为其外消旋体或富含对映体的形式,优选纯对映体。
- [0146] 另一特定组的式I化合物(化合物1F)包含这样的化合物,其中
- [0147] X是 $-\text{CA}^1\text{NH}_2$;
- [0148] R^1 是H;
- [0149] R^3 是C1-6-烷基、C2-6-烯基或C2-6-炔基,其任选被叠氮基、氧基硝基、1-6个卤原子取代;
- [0150] R^{3a} 是氢或卤素、优选氟;
- [0151] R^2 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{4a} 各自是氢;其为其外消旋体或富含对映体的形式,优选纯对映体。
- [0152] 在所有上述举出的范围中,当 R^1 所连接的碳原子是不对称时,它优选是“S”-构型形式。
- [0153] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:
- [0154] (2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0155] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺;
- [0156] (2S)-2-(2-氧代-4-苯基-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0157] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0158] (2S)-2-[4-(氯甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0159] 4-甲基苯磺酸{1-[(1S)-1-(氨基羰基)丙基]-5-氧代-3-吡咯烷基}甲酯;
- [0160] (2S)-2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺;
- [0161] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0162] 硝酸{1-[(1S)-1-(氨基羰基)丙基]-5-氧代-3-吡咯烷基}甲酯
- [0163] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0164] 2-(2-氧代-4-乙烯基-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0165] 2-{2-氧代-4-[(苯基磺酰基)甲基]-1-吡咯烷基}丁酰胺;

- [0166] (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺;
- [0167] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺;
- [0168] (2S)-2-[4-(氰硫基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0169] 2-[2-氧代-4-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0170] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0171] (2S)-2-[4-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0172] (2S)-2-[4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0173] (2S)-2-[4-(4-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0174] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0175] (2S)-2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0176] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0177] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-乙基吡咯烷基]丁酰胺;
- [0178] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙基吡咯烷基]丁酰胺;
- [0179] 2-[4-(2-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0180] 2-[2-氧代-4-(3-吡啶基)-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0181] (2S)-2-(4-[1,1'-联苯基]-4-基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0182] (2S)-2-{4-[(甲基硫烷基 (fulfany1)) 甲基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺;
- [0183] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0184] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]戊酰胺;
- [0185] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丙酰胺;
- [0186] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺;
- [0187] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0188] 2-(2-氧代-4-戊基-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0189] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]-N-甲基丁酰胺;
- [0190] (2S)-2-(4-新戊基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0191] (2S)-2-(4-乙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0192] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0193] 2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0194] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺;
- [0195] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺;
- [0196] 2-{4-[(Z)-2-氟乙烯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺;
- [0197] 2-[4-(2-甲基-1-丙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0198] 2-(4-丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0199] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0200] 2-(4-异丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺;
- [0201] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0202] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;
- [0203] 2-{2-氧代-4-[2-(三氟甲基)苯基]-1-吡咯烷基}丁酰胺;
- [0204] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺;

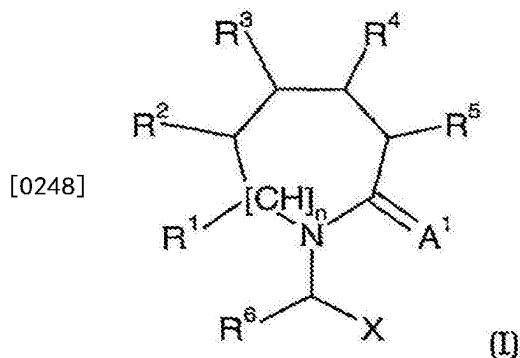
- [0205] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0206] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0207] (2S)-2-[4-(3-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0208] 2-{4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
- [0209] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0210] 2-[4-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0211] 2-[4-(2-呋喃基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0212] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-苯基丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0213] (2S)-2-[4-(3,5-二溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0214] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0215] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0216] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0217] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0218] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0219] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0220] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0221] (2S)-2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0222] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0223] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0224] (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0225] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-吡咯-1-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0226] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0227] (2S)-2-[4-(2-碘丙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0228] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0229] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-氧代丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0230] (2S)-2-[4-(2-溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0231] (2S)-2-(4-甲基-2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0232] (2R)-2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0233] 2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0234] 2-[(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0235] (2S)-2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0236] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)戊酰胺；
- [0237] 3-环丙基-2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺；
- [0238] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰胺；
- [0239] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-4-戊酰胺；
- [0240] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙炔基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0241] 包括所有的异构体形式和其混合物或其药学可接受的盐。
- [0242] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：
- [0243] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；

[0244] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺;

[0245] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺。

[0246] ii) 国际专利申请WO 2002/094787:

[0247] 式I的化合物



[0249] 其中n表示0或1,其中当n=0时,R¹不存在;当n=1时,R¹存在;

[0250] A¹表示氧或硫原子;

[0251] X是-CONR⁷R⁸、-COOR⁹、-CO-R¹⁰或CN;

[0252] R¹ (存在时)、R²、R³、R⁴和R⁵相同或不同且各自独立地是氢、卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、硝基氧基、氰基、叠氮基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、氨基衍生物、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;

[0253] 条件是至少一个选自R¹ (存在时)、R²、R³、R⁴或R⁵的取代基R不是氢;

[0254] R⁶是氢、烷基、芳基或-CH₂-R^{6a},其中R^{6a}是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0255] R⁷、R⁸和R⁹相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物;且

[0256] R¹⁰是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[0257] 其药学可接受的盐、几何异构体(包括顺式和反式、Z和E异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)。

[0258] 在上述式中,取代基R¹-R⁵至少一个不是氢。一些未取代的化合物是美国专利US5,468,733和5,516,759所涉及的。美国专利US5,468,733涉及无环取代的2-氧代-1-吡咯烷基和2-氧代-1-哌啶基衍生物作为癌基因Ras蛋白的抑制剂。特别地,这些化合物阻断Ras将正常细胞转化成癌细胞的能力且由此可以包括在治疗癌症的几种化疗组合物中。

[0259] 美国专利US5,516,759涉及无环取代的存在于具有LHRH(促黄体激素-释放激素)拮抗剂活性的十二肽N端上的2-氧代-1-吡咯烷基、2-氧代-1-哌啶基和氮杂庚环基衍生物。这种LHRH拮抗剂用于治疗各种病症,其中性类固醇的抑制起关键作用,包括避孕、青春期延迟、良性前列腺增生症a.o.治疗。

[0260] 在如下举出的定义中,除非另做陈述,否则R¹¹和R¹²相同或不同且各自独立地是酰氨基、烷基、烯基、炔基、酰基、酯、醚、芳基、芳烷基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、酰基衍生物、氨基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物,其各自被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自低级烷基或如下对烷基取代基所述的

其他基团。

[0261] 本文所用的术语“氧基衍生物”定义为包括-O-R¹¹基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“氧基衍生物”。非限制性实例是烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、酰基氧基、氧基酯、氧基酰氨基、烷基磺酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、芳基亚磺酰基氧基、芳基氧基、芳烷氧基或杂环氧基,例如戊基氧基、烯丙基氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄基氧基、2-萘基氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[0262] 本文所用的术语“硫代衍生物”定义为包括-S-R¹¹基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“硫代衍生物”。非限制性实例是烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[0263] 本文所用的术语“氨基衍生物”定义为包括-NHR¹¹或-NR¹¹R¹²基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。非限制性实例是一-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合氨基。

[0264] 本文所用的术语“酰基衍生物”表示衍生自羧酸的基团且由此定义为包括式R¹¹-CO-的基团,其中R¹¹如上述所定义且还可以是氢。优选式-COR¹¹的酰基衍生物,其中R¹¹选自氢、C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、杂环和芳基。非限制性实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、戊酰基、月桂酰基、庚二酰基、环己烷羧基、巴豆酰基、富马酰基、丙烯酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、糠酰基、烟酰基、4-羧基丁酰基、草酰基、乙草酰基、半胱氨酰基、草氨酰基。

[0265] 本文所用的术语“磺酰基衍生物”定义为包括式-SO₂-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[0266] 本文所用的术语“亚磺酰基衍生物”定义为包括式-SO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“亚磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[0267] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基,其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1-20个碳原子、大部分通常1-12个碳原子、优选1-7个碳原子且就环烷基而言包含3-7个碳原子(在这两种优选的情况中,除非另做陈述,否则是“低级烷基”),其各自任选被优选1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、氰硫基、酰基、酰基氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、环烷基、磺酸、磺酰胺、硫代衍生物、烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、杂环、乙烯基、烷氧基(优选C1-5)、芳基氧基(优选C6-10)和芳基(优选C6-10)。

[0268] 优选包含1-7个碳原子的烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、氰硫基、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基。最优选C1-4烷基和C3-7环烷基,其各自任选被一个或多个羟基、卤素、低级烷基或/和叠氮基取代。

[0269] 最优选的烷基是羟基甲基、丙基、丁基、2,2,2-三氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2,2-二氟丙基、2-碘-2,2-二氟乙基。

[0270] 本文所用的术语“低级烷基”,除非另作陈述,否则意指C₁-C₇饱和直链、支链或环状烃。非限制性实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环丙基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基,其任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自如上述对烷基所述的基团。

优选低级烷基是甲基。

[0271] 本文所用的术语“烯基”定义为包括支链和无支链不饱和烃基,其具有至少一个双键且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、巯基、氨基、氰基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、硝基、氰基、芳基和杂环。

[0272] 优选的烯基是C2-C12烯基,尤其是C2-6烯基,例如乙烯基(=乙烯基)、1-甲基-1-乙烯基、2,2-二甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等,其任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基。最优选是乙烯基,其任选被一个或多个卤素或/和低级烷基取代,尤其是2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基和2,2-二氯乙烯基。

[0273] 本文所用的术语“炔基”定义为包括包含至少一个碳-碳三键的一价支链或无支链烃基,例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、芳基、杂环、氰硫基、叠氮基、烷硫基、烷基和酰基。

[0274] 优选的炔基是C2-12炔基,尤其是C2-6炔基,其任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、酰基、芳基,例如苯基和烷基,优选环烷基。

[0275] 最优选乙炔基、丙炔基和丁炔基,其任选被低级烷基或/和卤素取代,尤其是1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基和3,3,3-三氟-1-丙炔基。

[0276] 当作为桥连基团存在时,烷基、烯基和炔基分别表示直链或支链C1-12、优选C1-4-亚烷基或C2-12-、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基部分。

[0277] 除非另作陈述,否则其中支链衍生物通常被前缀例如“正”、“仲”、“异”等修饰的基团(例如“正-丙基”、“仲-丁基”)是正-形式。

[0278] 本文所用的术语“芳基”定义为包括通过除去一个氢衍生自由至少一个环、最通常1-3个环且一般包含6-30个碳原子的芳香烃的有机基团,例如苯基和萘基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰基氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、磺酸、磺酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、C1-6-烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷氧基、C6-10-芳基氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基。芳基优选为包含6-10个碳原子的单环或双环。优选的芳基是苯基和萘基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氨基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、磺酰基和苯基。

[0279] 优选的芳基是苯基,其任选被一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基或硝基取代,例如3-氯苯基和3-叠氮基苯基。

[0280] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0281] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0282] 本文所用的术语“巯基”表示式-SH的基团。

[0283] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0284] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0285] 本文所用的术语“硝基氧基”表示式-ONO₂的基团。

[0286] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0287] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N₃的基团。

[0288] 本文所用的术语“羧基”表示式-COOH的基团。

[0289] 本文所用的术语“磺酸”表示式-SO₃H的基团。

[0290] 本文所用的术语“磺酰胺”表示式-SO₂NH₂的基团。

[0291] 本文所用的术语“酯”定义为包括式-COO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了氧基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物。优选式-COOR¹¹的酯类,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基和芳基。最优选酯类,其中R¹¹是低级烷基,尤其是甲基。

[0292] 术语“醚”定义为包括选自C1-50-直链或支链烷基或C2-50-直链或支链烯基或炔基或其组合的基团,其被一个或多个氧原子间隔。

[0293] 本文所用的术语“酰氨基”定义为包括式-CONH₂或-CONHR¹¹或-CONR¹¹R¹²的基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。

[0294] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基、烯基或炔基部分，其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代且任选被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，所述部分选自低级烷基或如上对烷基所述的其他基团。杂环的非限制性实例是吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、喹唑啉基、喹嗪基、茶啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、𫍇唑基、𫍇嗪基、嘌呤基、异𫍇唑基、𫍇唑基、1,2,4-噻二唑基、硫吗啉基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、呋喃并吡喃基、苯并呋喃基、苯并氧杂环庚三烯基、异噁唑基、噁唑基、噻蒎基、苯并噻唑基或苯并噁唑基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基、1-氧代吡啶基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩噻嗪基、呋咱基、苯并间二氧杂环戊烯基、异苯并二氢吡喃基、二氢𫍇唑基、咕吨基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉代、吗啉基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、糖部分(即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖、果糖，其也可以被取代)，其任选被烷基或如上述对烷基所述取代。术语“杂环”还包括双环、三环和四环、螺基团，其中任意上述杂环与一个或两个环稠合，所述环独立地选自芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连，例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基、8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。

[0295] 杂环优选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧代吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基。

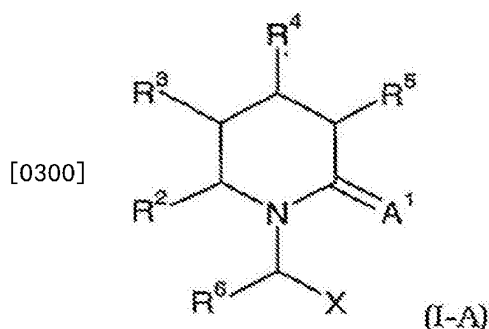
[0296] 更优选杂环选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、卤代烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基,尤其选自2-和3-噻吩基,其任选被一个或多个卤素、酰基(例如甲酰基)、氰基和/或低级烷基(例如甲基)取代。

[0297] 在上述定义中,应理解当取代基例如R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰通过杂原子或羰基与分子的其余部分连接时,直链-或支链C1-12-、优选C1-4-亚烷基或C2-12、优选C2-4-亚

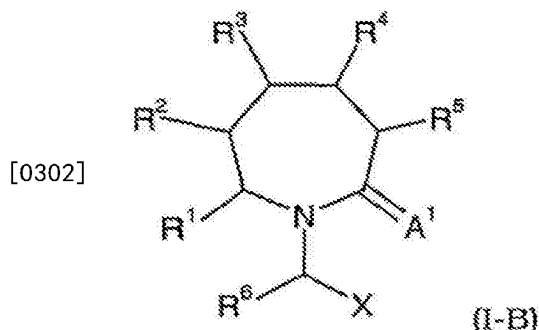
烯基或-亚炔基桥可以任选插于杂原子或羰基与分子其余部分连接点之间。

[0298] 术语“R取代基”独立地意指 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 。

[0299] 根据优选的实施方案，式I化合物的如上述所定义，其中n表示0。化合物是6-环结构(2-硫代-或2-氧代-哌啶基衍生物)，其中 R^1 不存在，因为 $n=0$ ，且描述为式(I-A)。



[0301] 根据如下的实施方案，式I的化合物如上述所定义，其中n表示1。化合物是7-环结构(2-硫代-或2-氧代-氮杂庚环基衍生物)，其中 R^1 存在，因为 $n=1$ 且描述为式(I-B)。



[0303] 根据一个更优选的实施方案，所述化合物如上文所定义，其中 $n=0$ ， R^3 和/或 R^4 不是氢， R^2 和 R^5 表示氢。

[0304] 根据另一个更优选的实施方案，所述化合物如上文所定义，其中 $n=1$ ， R^2 、 R^3 和/或 R^4 不是氢，其中 R^1 和 R^5 表示氢。

[0305] 根据另一个更优选的实施方案，所述化合物如上文所定义，其中仅一个R取代基选自 R^3 或 R^4 ，此时 $n=0$ ，或选自 R^2 、 R^3 或 R^4 ，此时 $n=1$ ，该取代基不是氢，其余R取代基是氢。我们特此意指单-取代的2-硫代-或2-氧代-哌啶基或2-硫代-或2-氧代-氮杂庚环基衍生物。

[0306] 根据另一个优选的实施方案，式I的化合物如上文所定义，其中 A^1 表示氧原子。我们在本文意指2-氧代-哌啶基或2-氧代-氮杂庚环基衍生物。

[0307] 根据另一个优选的实施方案，式I的化合物如上文所定义，其中X是 $CONR^7R^8$ ，尤其是 $CONH_2$ 。我们特此意指2-氧代(或硫代)-哌啶基或2-氧代(或硫代)-氮杂庚环基的酰氨基衍生物。

[0308] 根据另一个优选的实施方案，式I的化合物如上文所定义，其中 R^6 表示氢、C1-4烷基或 CH_2-R^{6a} 基团，其中 R^{6a} 表示杂环。最优选 R^6 是C1-4烷基，尤其是乙基。当 R^6 是乙基时，我们意指2-(2-氧代(或硫代)-1-哌啶基)丁酰胺或2-(2-氧代(或硫代)-1-氮杂庚环基)丁酰胺衍生物。

[0309] 根据另一个优选的实施方案，式I的化合物如上文所定义，其中 R^6 所连接的碳原子

是S构型。就R⁶是乙基、A是氧、X是CONR⁷R⁸的情况而言,我们意指(2S)-2-(2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺或(2S)-2-(2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺衍生物。

[0310] 根据一个优选的实施方案,化合物如本上所定义,其中R²(当n=1时),R³和R⁴相同或不同且和各自独立地是氢、卤素、硝基、硝基氧基、氰基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;

[0311] R¹(存在时)、R²(当n=0时)和R⁵是氢;

[0312] R⁶是氢、烷基、芳基或-CH₂-R^{6a},其中R^{6a}是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0313] 根据这种优选的实施方案,化合物一般使得在R⁶是苄基,X是-COOCH₃和n=1的情况下,当R³和R⁴均为氢时,R²不是甲基而当R²和R³均为氢时,R⁴不是甲基(when R⁶is benzyl,X is -COOCH₃and n=1,R²is different from methyl when R³and R⁴are both hydrogen and R⁴is different from methyl when R²and R³are both hydrogen)。

[0314] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R²(当n=1时)、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢;氰基;羧基;酰氨基;

[0315] C1-12烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、氰硫基、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、芳基和杂环;

[0316] C2-12烯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基;

[0317] C2-12炔基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基;式-CO-R¹¹的酰基衍生物,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、杂环和芳基;

[0318] 式-CO-O-R¹¹的酯,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基和芳基;

[0319] 杂环选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧代吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基;

[0320] 芳基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自C1-6烷基、C1-6卤代烷基、C1-6烷氧基、C1-6烷硫基、氨基、叠氮基、磺酰基、芳基和硝基。

[0321] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R²(当n=1时)、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢;

[0322] C1-7烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、氰硫基、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基;

[0323] C2-6烯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基;

[0324] C2-6炔基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、氰硫基、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基;

[0325] 选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基的杂环,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、卤素取代的烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基;

[0326] 苯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自C1-6烷基、卤素取代的烷基、卤素、烷氧基、氨基、叠氮基、磺酰基、苯基和硝基。

[0327] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^2 、 R^3 和 R^4 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团独立地表示C1-4-烷基或C3-7-环烷基,其任选被一个或多个卤素、羟基、低级烷基和/或叠氮基取代。

[0328] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^2 、 R^3 和 R^4 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团独立地表示乙烯基,其任选被一个或多个卤素或/和低级烷基取代。

[0329] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^2 、 R^3 和 R^4 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团独立地表示乙炔基、丙炔基或丁炔基,其任选被一个或多个卤素和/或低级烷基取代。

[0330] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^2 、 R^3 和 R^4 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团独立地表示苯基,其任选被一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基和/或硝基取代。

[0331] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^2 、 R^3 和 R^4 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团独立地表示2-或3-噻吩基,其任选被一个或多个卤素、酰基、氰基或/和低级烷基取代。

[0332] 根据一个具体的优选实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团 R^3 、 R^4 和 R^2 ,此时 $n=1$,或选自基团 R^3 和 R^4 ,此时 $n=0$,该基团是羟基甲基、丙基、丁基、3,3,3-三氟丙基、2,2,2-三氟乙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2-噻吩基、3-噻吩基、苯基、3-氯苯基、3-叠氮基苯基、2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基、2,2-二氯乙烯基、2-乙炔基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲酰基-2-乙炔基、5-氰基-2-噻吩基、3-溴-2-噻吩基、4-甲基-2-噻吩基、3,3,3-三氟-1-丙炔基、1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-丁炔基、2,2-二氟丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基和2-碘-2,2-二氟乙基。

[0333] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 是氢。

[0334] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 是氢。

[0335] 甚至根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中 $n=1$ 且 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是氢。

[0336] 在所有上述举出的范围中,当 R^6 所连接的碳原子是不对称时,它优选是“S”-构型。

[0337] 如上述所定义的用于本发明方法和组合物的有代表性的化合物选自

[0338] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

[0339] 2-(2-氧代-5-丙基-1-哌啶基)丁酰胺;

[0340] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺;

[0341] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

[0342] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

[0343] 2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺,

[0344] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺;

[0345] 2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺;

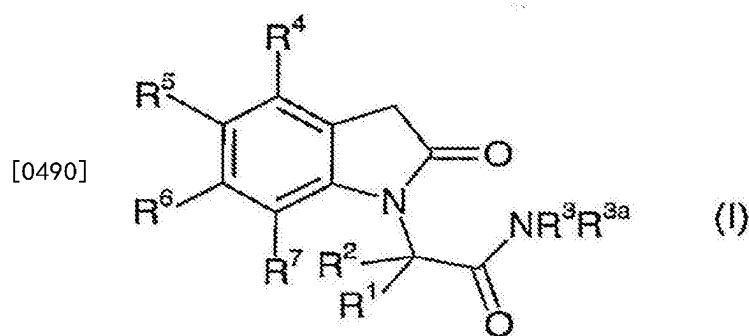
[0346] 2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺;

- [0347] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0348] 2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0349] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0350] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0351] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0352] 2-(5-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺;
- [0353] 2[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0354] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0355] 2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0356] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0357] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0358] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0359] 2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0360] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0361] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0362] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0363] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0364] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0365] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0366] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0367] 2-(2-氧代-4-丙基-1-哌啶基)丁酰胺;
- [0368] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0369] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0370] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0371] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0372] 2-(2-氧代-4-苯基-1-哌啶基)丁酰胺;
- [0373] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0374] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0375] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0376] 2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0377] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0378] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0379] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0380] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺;
- [0381] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0382] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0383] 2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0384] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0385] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

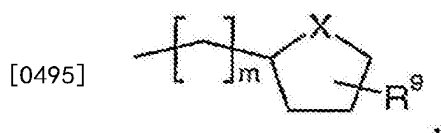
- [0386] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0387] 2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0388] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0389] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0390] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0391] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0392] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0393] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0394] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;
- [0395] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0396] 2-(2-氧代-5-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0397] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0398] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0399] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0400] 2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0401] 2-(2-氧代-5-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0402] 2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0403] 2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0404] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0405] 2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0406] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0407] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0408] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0409] 2-(5-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0410] 2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0411] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0412] 2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0413] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0414] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0415] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0416] 2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0417] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0418] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0419] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0420] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0421] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0422] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0423] 2-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0424] 2-[6-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;

- [0425] 2-(2-氧代-6-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0426] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0427] 2-[6-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0428] 2-[6-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0429] 2-[6-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0430] 2-(2-氧代-6-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0431] 2-[2-氧代-6-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0432] 2-[2-氧代-6-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0433] 2-[6-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0434] 2-[6-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0435] 2-[6-(2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0436] 2-[6-(2,2-二溴乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0437] 2-[6-(2,2-二氯乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0438] 2-(6-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0439] 2-[6-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0440] 2-[6-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0441] 2-[6-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0442] 2-[6-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0443] 2-[6-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0444] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0445] 2-[2-氧代-6-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0446] 2-[6-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0447] 2-[6-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0448] 2-[6-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0449] 2-[6-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0450] 2-[6-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0451] 2-[6-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0452] 2-[6-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0453] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0454] 2-(2-氧代-4-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0455] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0456] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0457] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0458] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0459] 2-(2-氧代-4-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺;
- [0460] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0461] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0462] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;
- [0463] 2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺;

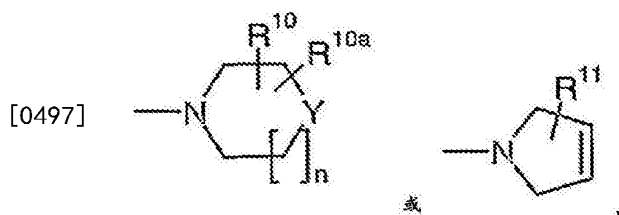
- [0464] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0465] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0466] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0467] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
 [0468] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0469] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0470] 2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0471] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0472] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0473] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0474] 2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0475] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺，
 [0476] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0477] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0478] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0479] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0480] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0481] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
 [0482] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：
 [0483] (2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0484] (2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0485] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
 [0486] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0487] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
 [0488] iii) 国际专利申请WO 2004/087658：
 [0489] 具有式I的化合物或其药学可接受的盐或其立体异构体形式，



- [0491] 其中
 [0492] R^1 是氢；
 [0493] R^2 是氢或C1-20-烷基；
 [0494] R^3 是氢、C1-20-烷基、C4-8-环烷基、C5-8-环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、C1-20-烷氧基或式-W- R^8 的基团， R^{3a} 是氢、C1-20-烷基或下式的基团：



[0496] 或 NR^3R^{3a} 是下式的基团:



[0498] R^4 是氢；

[0499] R⁵是氢;硝基;卤素;叠氮基;氰基;-S-C1-4-烷基;-S-O-C1-4-烷基;-SO₂-C1-4-烷基;-SONH₂;未取代的或被卤素取代的C1-20-烷基;或未取代的或被卤素取代的C1-20-烷氧基;

[0500] R⁶是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0501] R^7 是氢、C1-20-烷基或卤素:

[0502] W是C1-12-亚烷基、-NH-或-NHC(=O)-;

[0503] X是O,S或NH;

[0504] Y是O、S、 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0505] R⁸是芳基或杂环;

[0506] R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{11} 独立地选自氢、C1-4-烷基、卤素、羟基或甲氧基羰基；

[0507] 或R¹⁰和R^{10a}一起形成C3-6-亚烷基；

[0508] R¹²是氢、C1-4-烷基、卤素或羟基；

[0509] R^{13} 是氫；

[0510] 或CR¹²R¹³是二氧戊环基:

[0511] R^{14} 是芳基、杂环或式-V- R^{15} 的基团;

[0512] V是C₁₋₁₂-亚烷基;

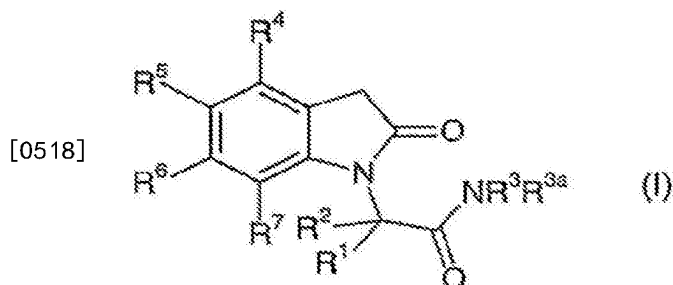
[0513] R^{15} 是芳基或杂环;

[0514] m是1—4;

[0515] n是0或1;

[0516] 且至少一个R⁵、R⁶或R⁷不是氢,此时R²是氢,R³是H或2,6-二异丙基苯基,R^{3a}是H。

[0517] 在另一个方面中,化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构体形式,



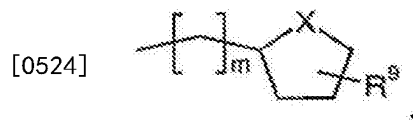
[0519] 其中

[0520] R^1 是氢；

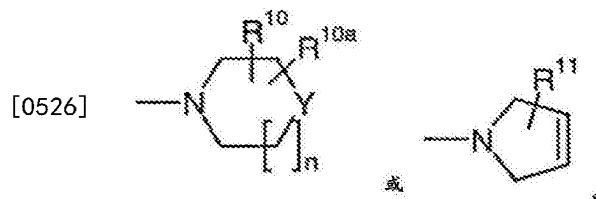
[0521] R^2 是氢或C1-20-烷基；

[0522] R^3 是氢、C1-20-烷基、C4-8-环烷基、C5-8-环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、C1-20-烷氧基或式-W- R^8 的基团；

[0523] R^{3a} 是氢、C1-20-烷基或下式的基团：



[0525] 或 NR^3R^{3a} 是下式的基团：



[0527] R^4 是氢；

[0528] R^5 是氢；硝基；卤素；未取代的或被卤素取代的C1-20-烷基；或未取代的或被卤素取代的C1-20-烷氧基；

[0529] R^6 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0530] R^7 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0531] W是C1-12-亚烷基、-NH-或-NHC(=O)-；

[0532] X是O、S或NH；

[0533] Y是O、S、-CR¹²R¹³-、-NR¹⁴-或-C(=O)-；

[0534] R^8 是芳基或杂环；

[0535] R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{11} 独立地选自氢、C1-4-烷基、卤素、羟基或甲氧基羰基、

[0536] 或 R^{10} 和 R^{10a} 一起形成C3-6-亚烷基；

[0537] R^{12} 是氢、C1-4-烷基、卤素或羟基；

[0538] R^{13} 是氢；

[0539] 或CR¹²R¹³是二氧戊环基；

[0540] R^{14} 是芳基、杂环或式-V- R^{15} 的基团；

[0541] V是C1-12-亚烷基；

[0542] R^{15} 是芳基或杂环；

[0543] m是1-4；

[0544] n是0或1；

[0545] 且至少一个 R^5 、 R^6 或 R^7 不是氢，此时 R^2 是氢， R^3 是H或2,6-二异丙基苯基， R^{3a} 是H。

[0546] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基，其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1-20个碳原子、优选1-6个碳原子且更优选1-4个碳原子且就环烷基而言包含3-8个碳原子。烯丙基部分可以任选被1-5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基、酯或烷基氨基。优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异丙基、三氟甲基、正-丁基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基

甲基) 丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧代乙基和3-(二甲氨基) 丙基。

[0547] 本文所用的术语“环烷基”意指3—18个碳原子、优选4—8个碳原子的一价基团,其衍生自饱和环状或多环烃,其可以被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烷基是环庚基。

[0548] 本文所用的术语“亚烷基”表示二价烷基,其具有直链或支链部分,包含1-12个碳原子、优选1-6个碳原子且任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的亚烷基是亚甲基、亚乙基、羟基亚乙基、三亚甲基或亚丙基。

[0549] 本文所用的术语“环烯基”定义为环状不饱和烃基,其具有至少一个双键,包含4-20个碳原子、优选5-8个碳原子且任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烯基是6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基。

[0550] 本文所用的术语“芳基”定义为包括通过除去一个氢衍生自由1-3个环组成且包含6-30个碳原子的芳香烃的有机基团,例如苯基和萘基,其各自任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硝基、C1-6-烷基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷基磺酰基、三氟甲基或吡啶基烷基。芳基优选为苯基。优选的芳基是苯基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-羟基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、4-甲基磺酰基苯基、2-硝基苯基、2-氯-6-氟苯基、2-[(三氟甲基)硫代]苯基、2-氯苯基或4-溴苯基。

[0551] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0552] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0553] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0554] 本文所用的术语“烷氧基”表示式-OR^b的基团,其中R^b是如上文所定义的烷基。

[0555] 本文所用的术语“酯”表示式-COOR^c的基团,其中R^c是如上文所定义的烷基或芳基。

[0556] 本文所用的术语“烷氧羰基”表示式 $-\text{COOR}^d$ 的基团,其中 R^d 是如上文所定义的烷基。

[0557] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0558] 本文所用的术语“烷基氨基”表示式-NH^eR^f或-NR^eR^f的基团,其中R^e和R^f是如上文所定义的烷基。

[0559] 本文所用的术语烷基磺酰基定义为表示式-SO₂-R^g的基团,其中R^g是C1-4-烷基。

[0560] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上文所定义的芳族或非芳族环烷基或环烯基部分,其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子,且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代。

[0561] 芳族杂环的非限制性实例是吡唑基、呋喃基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、苯并咪唑基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、噁二唑、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、异吲哚基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、喹唑啉基、喹嗪基、茶啶基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、呋唑基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、噻蒎基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噻啉基、喹啉基、吩噻嗪基、异苯并二氢吡喃基和咕吨基,其任选被1-5个取代基取代,所

述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、甲酰基或酯。更优选的芳族杂环是吡啶基、呋喃基、咪唑基、三唑基、噁唑基和吡啶基。

[0562] 非芳族杂环的非限制性实例四氢呋喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、吡咯烷基、噻唑烷基、二氢吡啶基、四氢苯并吡啶基、二氢异色烯基、四氢吡喃基、氧代八氢喹啉基、二氧戊环基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、8-硫杂双环[3.2.1]环辛烷基、1,4-二噻庚环基、四氢-2H-硫代吡喃基、氮杂庚环基和氮杂环辛烷基,其任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、甲酰基或酯。更优选的非芳族杂环是四氢呋喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、吡咯烷基、噻唑烷基、二氢吡啶基、四氢-1-苯并吡啶基-1(2H)-基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基、四氢吡喃基、氧代八氢喹啉基和二氧戊环基。术语“杂环”还包括双环、三环和四环、螺基团,其中任意上述杂环与一个或两个环稠合,所述环独立地选自芳基环、环烷基环、环烯基环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连,例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基和8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。

[0563] 本文所用的术语“吡啶基烷基”表示式- R^h -吡啶基的基团,其中 R^h 是C1-4-亚烷基。

[0564] 本文所用的术语“叠氮基”表示式- N_3 的基团。

[0565] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0566] 一般而言, R^2 是氢或C1-4-烷基。

[0567] 优选 R^2 是氢、甲基或乙基。更优选 R^2 是氢或甲基。

[0568] 一般而言, R^3 是氢;C1-6-烷基,其未取代或被1-5个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基或烷基氨基;C5-7-环烷基;(羟基甲基)环己烯基;苯基,其未取代或被1-5个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基、三氟甲硫基或吡啶基烷基;吡啶基,其未取代或被甲氧基取代;三唑基;C1-4-烷氧基;或式-W- R^8 的基团,其中

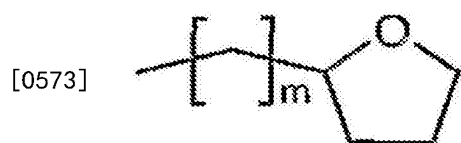
[0569] 一般而言,W是未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基或烷氧基取代的C1-4-亚烷基;-NH-;或-NHC(=O)-;且

[0570] R^8 是未取代的或被1-5个选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基或三氟甲硫基的取代基取代的苯基;未取代的或被甲基取代的呋喃基;吡啶基;吡啶基;吗啉基;四氢苯并吡啶基;未取代的或被甲基取代的哌啶基;二氢异色烯基或二氢咪唑基。

[0571] 优选 R^3 是氢、正-丁基、环庚基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基甲基)丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、3-(二甲氨基)丙基、6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、苄基、4-羟基-3-甲氧基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、2-氯-6-氟苄基、2-[(三氟甲基)硫代]苄基、2-羟基-2-苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-氯苯基)乙基、2-(4-甲基苯基)乙基、(4-溴苯基)氨基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、吡啶-4-基甲基、(5-甲基-2-呋喃基)甲基、3-(1H-吡啶-1-基)丙基、2-吗啉-4-基乙基、2-((3,4,5,6-四氢-1-苯并吡啶-1(2H)-基)丙基、2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基、甲氧基、(4-吡啶基)羰

基)氨基或4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基。更优选 R^3 是氢。

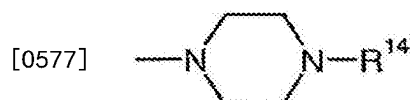
[0572] 一般而言, R^{3a} 是氢、C1-4-烷基或下式的基团:



[0574] 其中 m 是1-4。

[0575] 优选 R^{3a} 是氢、甲基或四氢呋喃-2-基甲基。更优选 R^{3a} 是氢。

[0576] 在另一个实施方案中, NR^3R^{3a} 是未取代的或被羟基取代的哌啶基;硫吗啉基;未取代的或被C1-4-烷氧羰基取代的噻唑烷基;2,5-二氢-1H-吡咯-1-基;1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基;4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基或下式的基团:



[0578] 其中 R^{14} 是吡啶基;未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基取代的苯基或式 $-V-R^{15}$ 的基团,其中 V 是未取代的C1-4-亚烷基, R^{15} 是苯基或吗啉基。

[0579] 在一个优选的实施方案中, NR^3R^{3a} 是4-吡啶-2-基哌嗪-1-基、4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基、4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基、4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基、3-羟基哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、4-甲氧基羰基-1,3-噻唑烷-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基或4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基。

[0580] 一般而言, R^5 是氢、硝基、卤素、未取代的或被卤素取代的C1-4-烷基或未取代的或被卤素取代的C1-4-烷氧基。

[0581] 优选 R^5 是氢、甲基、乙基、三氟甲基、三氟甲氧基、正-丙基、异丙基、硝基或卤素。更优选 R^5 是卤素或三氟甲基。

[0582] 一般而言, R^6 是氢、C1-6-烷基或卤素。

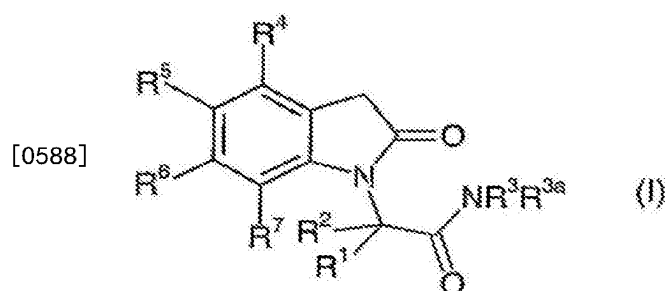
[0583] 优选 R^6 是氢、甲基或Cl。更优选 R^6 是氢。

[0584] 一般而言, R^7 是氢、甲基或卤素。

[0585] 优选 R^7 是氢、甲基、Br、F或Cl。更优选 R^7 是氢、Br或F。

[0586] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0587] 在一个优选的实施方案中,化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构体形式,



[0589] 其中 R^1 是氢;

[0590] R^2 是氢或C1-4-烷基;

[0591] R^3 是氢；未取代的或被1—5个选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基或烷基氨基的取代基取代的C1-6-烷基；C5-7-环烷基；(羟基甲基)环己烯基；未取代的或被1—5个选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基、三氟甲硫基或吡啶基烷基的取代基取代的苯基；未取代的或被甲氧基取代的吡啶基；三唑基；C1-4-烷氧基；或式-W- R^8 的基团，

[0592] R^{3a} 是氢、C1-4-烷基或下式的基团



[0594] 或 NR^3R^{3a} 是未取代的或被羟基取代的哌啶基；硫吗啉基；未取代的或被C1-4-烷氧羰基取代的噻唑烷基；2,5-二氢-1H-吡咯-1-基；1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基；4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基；或下式的基团：



[0596] R^4 是氢；

[0597] R^5 是氢；硝基；卤素；未取代的或被卤素取代的C1-4-烷基；或未取代的或被卤素取代的C1-4-烷氧基；

[0598] R^6 是氢、C1-6-烯丙基或卤素；

[0599] R^7 是氢、甲基或卤素；

[0600] W是未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基或烷氧基取代的C1-4-亚烷基；-NH-；或-NHC(=O)-；

[0601] R^8 是未取代的或被1—5个选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基或三氟甲硫基的取代基取代的苯基；未取代的或被甲基取代的呋喃基；吡唑基；吡啶基；吗啉基；四氢苯并吡辛因基；未取代的或被甲基取代的哌啶基；二氢异色烯基或二氢咪唑基；

[0602] R^{14} 是吡啶基；未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基取代的苯基；或式-V- R^{15} 的基团；

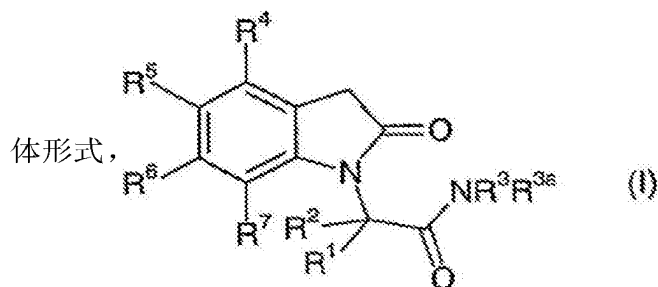
[0603] V是未取代的C1-4-亚烷基；

[0604] R^{15} 是苯基或吗啉基；

[0605] m是1—4；

[0606] 且至少一个 R^5 、 R^6 或 R^7 不是氢，此时 R^2 是氢， R^3 是H或2,6-二异丙基苯基， R^{3a} 是H。

[0607] 在一个更优选的实施方案中，化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构



[0608] 其中

[0609] R^1 是氢；

[0610] R^2 是氢、甲基或乙基；

[0611] R^3 是氢、正-丁基、环庚基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基甲基)丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、3-(二甲氨基)丙基、6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、苄基、4-羟基-3-甲氧基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、2-氯-6-氟苄基、2-[(三氟甲基)硫代]苄基、2-羟基-2-苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-氯苯基)乙基、2-(4-甲基苯基)乙基、(4-溴苯基)氨基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、吡啶-4-基甲基、(5-甲基-2-呋喃基)甲基、3-(1H-吡唑-1-基)丙基、2-吗啉-4-基乙基、2-((3,4,5,6-四氢-1-苯并吡辛因-1(2H)-基)丙基、2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基、甲氧基、(4-吡啶基羰基)氨基或4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基、

[0612] R^{3a} 是氢、甲基或四氢呋喃-2-基甲基或 NR^3R^{3a} 4-吡啶-2-基哌嗪-1-基、4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基、4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基、4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基、3-羟基哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、4-甲氧基羰基-1,3-噻唑烷-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基或4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基；

[0613] R^4 是氢；

[0614] R^5 是氢、甲基、乙基、三氟甲基、三氟甲氧基、正丙基、异丙基、硝基或卤素；

[0615] R^6 是氢、甲基或Cl；

[0616] R^7 是氢、甲基、Br、F或C；

[0617] 且至少一个 R^5 、 R^6 或 R^7 不是氢，此时 R^2 是氢， R^3 是H或2,6-二异丙基苯基， R^{3a} 是H。

[0618] 更优选 R^2 是氢或甲基、 R^3 是氢、 R^{3a} 是氢、 R^5 是卤素或三氟甲基、 R^6 是氢且 R^7 是氢、Br或F。

[0619] 在所有上述举出的范围中，当 R^2 是C1-20-烷基时， R^2 所连接的碳原子优选是“S”-构型。

[0620] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：2-(5-碘-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5,7-二溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-硝基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺；(2R)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺；(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺；2-[2-氧代-5-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]乙酰胺；2-(5-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5,7-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-[2-氧代-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]乙酰胺；2-(5,6-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁酰胺；(+)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁酰胺；(-)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丁酰胺；2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺；(+)-2-

(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;(-)-2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;(-)-2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;(+)2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;2-(5-氯-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3-羟基苯基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基]乙酰胺;5-氯-1-[2-氧代-2-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)乙基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;5-氯-1-{2-[4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺;5-氯-1-[2-(3-羟基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N'-异烟酰基乙酰胺;5-氯-1-(2-氧代-2-硫吗啉-4-基乙基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[4-(甲基磺酰基)苄基]乙酰胺;1-[5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]乙酰胺]八氢喹啉-4(1H)-酮;N'-(4-溴苯基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺;N-丁基-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[3-(二甲氨基)丙基]乙酰胺;5-氯-1-{2-氧代-2[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;{[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺]氨基}乙酸乙酯;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3-乙氧基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(2-氟乙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3,4-二甲基苯基)乙酰胺;N-(4-叔丁基苯基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[1-(羟基甲基)丙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)乙酰胺;5-氯-1-{2-[4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[3-(1H-吡唑-1-基)丙基]乙酰胺;3-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺]-1,3-噻唑烷-4-甲酸甲酯;5-氯-1-[2-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N'-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基(et1-ly1)]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[2-(2-氯苯基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[2-(4-甲基苯基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,

3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[2-(3,4,5,6-四氢-1-苯并吡辛因-1(2H)-基)丙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(2-硝基苄基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-(3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基(inethyl))乙酰胺;N-(2-氯-6-氟苄基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;N-苄基-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-{2-[(三氟甲基)硫代]苄基}乙酰胺;5-氯-1-[2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-环庚基乙酰胺;5-氯-1-{2-[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;和2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-N-吡啶-3-基乙酰胺。

[0621] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-(5-碘-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;2-(5,7-二溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺;(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺;2-[2-氧代-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]乙酰胺和2-(5-氯-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺。

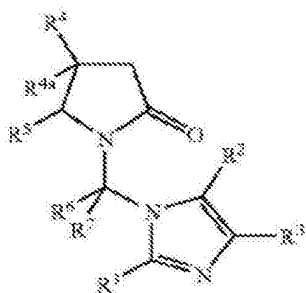
[0622] 在另一个实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺和(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺。

[0623] iv) 美国专利US7,244,747:

[0624] 具有式I的化合物或其药学可接受的盐,

(I)

[0625]



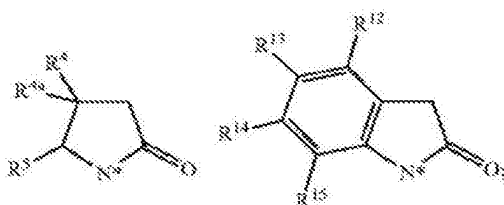
[0626] 其中R¹是氢、C₁₋₂₀烷基、C₃₋₈环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基或杂环;

[0627] R²是氢、C₁₋₂₀烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯(carbamate)或芳基;

[0628] R³是氢、C₁₋₂₀烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基;

[0629] 或R²和R³可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:

[0630]



[0631] R^4 是氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、芳基、叠氮基、烷氧羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；

[0632] R^{4a} 是氢或 C_{1-20} 烷基；

[0633] 或 R^4 和 R^{4a} 可以一起形成 C_{3-8} 环烷基；

[0634] R^5 是氢；

[0635] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环；

[0636] R^6 是氢或 C_{1-20} 烷基；

[0637] R^7 是氢；

[0638] 或 R^6 和 R^7 连接在一起形成 C_{3-6} 环烷基；

[0639] R^8 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

[0640] R^9 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

[0641] R^{10} 是氢、 C_{1-20} 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

[0642] R^{11} 是氢、卤素、硝基、氰基、 C_{1-20} 烷基或烷氧基；

[0643] R^{12} 是氢或卤素；

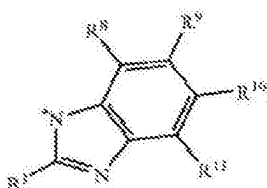
[0644] R^{13} 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、未取代的或被卤素取代的 C_{1-20} 烷基或未取代的或被卤素取代的烷氧基；

[0645] R^{14} 是氢、 C_{1-20} 烷基或卤素；

[0646] R^{15} 是氢、 C_{1-20} 烷基或卤素；

[0647] 条件是 R^4 不是氢,此时表示下式的基团:

[0648]

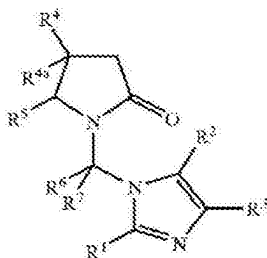


[0649] 星号*表示取代基的连接点。

[0650] 在一个优选的实施方案中,化合物具有式I,其互变体、几何异构体(包括顺式和反式,Z和E异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,

(I)

[0651]



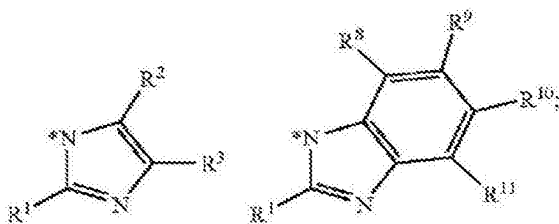
[0652] 其中R¹是氢、C₁₋₂₀烷基、C₃₋₈环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基或杂环；

[0653] R²是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基；

[0654] R³是氢、氰基、C₁₋₂₀烷基、卤素或酯；

[0655] 或R²和R³可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环：

[0656]

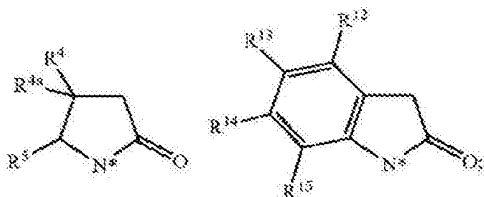


[0657] R⁴是氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₁₂烯基或芳基；

[0658] R^{4a}是氢；

[0659] R⁵是氢；

[0660] 或R⁴、R^{4a}和R⁵可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



[0661] R⁶是氢或C₁₋₂₀烷基；

[0662] R⁷是氢；或R⁶和R⁷一起形成C₃₋₆环烷基；

[0663] R⁸是氢；

[0664] R⁹是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素或烷氧基；

[0665] R¹⁰是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素或氰基；

[0666] R¹¹是氢；

[0667] R¹²是氢或卤素；

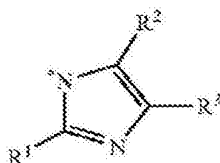
[0668] R¹³是氢、卤素、杂环或C₁₋₂₀烷基；

[0669] R¹⁴是氢；

[0670] R¹⁵是氢；

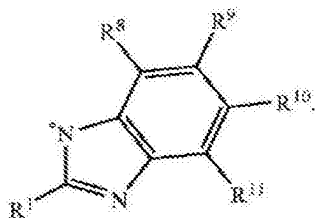
[0671] 条件是当

[0672]



[0673] 表示表示下式的基团时, R⁴不是氢,

[0674]



[0675] 本文所用的术语“烷基”表示饱和一价烃基,其为直链(无支链)或支链或环状或其组合并且包含1-20个碳原子、优选1-10个碳原子,更优选具有1-3个碳原子的烷基。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、氰基、叠氮基、芳基氧基、烷氧基、烷硫基、烷酰氨基、芳基羰基氨基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲氨基羰基或芳基。在目前的情况中,烷基通常是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、正-庚基、2,4,4-三甲基戊基、正-癸基、氯甲基、三氟甲基、2-溴-2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羟基甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰基氨基)甲基、(丙酰基氨基)甲基、(苯甲酰基氨基)甲基、(4-氯苯氧基)甲基、苄基、2-苯基乙基或2-(甲硫基)乙基。优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、2,4,4-三甲基戊基、氯甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟基甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰基氨基)甲基、(丙酰基氨基)甲基、(苯甲酰基氨基)甲基或2-(甲硫基)乙基。更优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叠氮基甲基或三氟甲基。最优选的烷基是甲基或正-丙基。

[0676] 本文所用的术语“环烷基”表示3-8个碳原子、通常是3-6个碳原子的一价基团,其衍生自饱和环烃,可以被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烷基是环丙基和环己基。

[0677] 本文所用的术语“烯基”表示直链、支链或环状不饱和烃基或其组合,其具有至少一个碳-碳双键、包含2-12个碳原子、优选通常包含2-4个碳原子。烯基任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。烯基通常是任选被1-3个卤素取代的乙烯基(乙烯基)。在目前的情况中,优选的烯基是2,2-二氟乙烯基。

[0678] 本文所用的术语“炔基”表示直链、支链或环状烃基或其组合,其具有至少一个碳-碳三键、包含2-12个碳原子、优选2-6个碳原子且任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选炔基是卤代炔基(卤代炔基)。

[0679] 前缀例如“仲”、“异”、“叔”等修饰的基团(例如“异-丙基”、“仲-丁基”)是支链衍生物。

[0680] 本文所用的术语“芳基”定义为任选被1-4个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、氰基、烷氧基、烷硫基、C₁₋₃烷基或叠氮基,优选卤素或叠氮基。在目前的情况

中,芳基通常是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。优选芳基是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。最优的芳基是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[0681] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基部分,其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子。杂环部分可以任选被烷基或卤素取代,且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代。杂环通常是2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-四氢呋喃基、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,2,3-噻二唑-4-基、3,5-二甲基-4-异噻唑基(isothiazyl)、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-1H-咪唑-5-基或2-甲基-1,3-噻唑-4-基。优选的杂环是1H-咪唑-2-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

[0682] 本文所用的术语“卤素”包括氯、溴、氟、碘的原子。卤素通常是氯、溴和氟。优选的卤素是氟、溴和氯。

[0683] 本文所用的术语“羟基”表示式—OH的基团。

[0684] 本文所用的术语“烷氧基”表示式—OR^a的基团。

[0685] 其中R^a是如上述所定义的烷基。优选的烷氧基是甲氧基。

[0686] 本文所用的术语“芳基氧基”表示式—OR^b的基团,其中R^b是如上述所定义的芳基。优选的芳基氧基是苯氧基。

[0687] 本文所用的术语“酯”表示式—COOR^c的基团,其中R^c是如上述所定义的烷基或芳基。优选的酯基团是甲氧基羰基。

[0688] 本文所用的术语“酰氨基”表示式—CONH₂的基团。

[0689] 本文所用的术语“氨基”表示式—NH₂的基团。

[0690] 本文所用的术语“氨基衍生物”表示烷基氨基或芳基氨基,其中术语“烷基”和“芳基”如上述所定义。

[0691] 本文所用的术语“氰基”表示式—CN的基团。

[0692] 本文所用的术语“硝基”表示式—NO₂的基团。

[0693] 本文所用的术语“叠氮基”表示式—N₃的基团。

[0694] 本文所用的术语“胍”表示式—NHC(=NH)NH₂的基团。

[0695] 本文所用的术语“烷硫基”表示式—SR^d的基团。其中R^d是如上述所定义的烷基。优选的烷硫基是甲硫基。

[0696] 本文所用的术语“烷基磺酰基”表示式—S(=O)₂R^e的基团,其中R^e是如上述所定义的烷基。优选的烷基磺酰基是甲基磺酰基。

[0697] 本文所用的术语“烷基亚磺酰基”表示式—S(=O)R^f的基团,其中R^f是如上述所定义的烷基。优选的烷基亚磺酰基是甲基亚磺酰基。

[0698] 本文所用的术语“芳硫基”表示式 $-\text{SR}^g$ 的基团,其中 R^g 是如上述所定义的芳基。

[0699] 本文所用的术语“芳基磺酰基”表示式 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^h$ 的基团,其中 R^h 是如上述所定义的芳基。

[0700] 本文所用的术语“芳基亚磺酰基”表示式 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^i$ 的基团,其中 R^i 是如上述所定义的芳基。

[0701] 本文所用的术语“氨基甲酸酯”表示式 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$ 的基团,其中 R^j 是如上述所定义的烷基或芳基。氨基甲酸酯基团通常是(丙氧羰基)氨基或(苄氧羰基)氨基。优选的氨基甲酸酯基团是(苄氧羰基)氨基。

[0702] 本文所用的术语“烷酰氨基”表示式 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^k$ 的基团,其中 R^k 是如上述所定义的烷基。

[0703] 本文所用的术语“(芳基羰基)氨基”表示式 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^m$ 的基团,其中 R^m 是如上述所定义的芳基。优选的(芳基羰基)氨基是苯甲酰基氨基。

[0704] R^1 通常是氢;未取代的或被卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的 C_{1-10} 烷基;羟基; C_{3-6} 环烷基;卤素;酯;酰氨基;硝基;氰基;氨基;苯基;烷硫基;烷基磺酰基;烷基亚磺酰基;未取代的或被烷基取代的杂环;或胍。优选 R^1 是氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;环丙基;正-丁基;异-丁基;叔-丁基;1-乙基丙基;2,4,4-三甲基戊基;羟基甲基;氯甲基;三氟甲基;2,2,2-三氟乙基;氰基甲基;2-(甲硫基)乙基;氯;溴;硝基;氰基;氨基;氨基羰基;甲氧基羰基;甲硫基;甲基亚磺酰基;甲基磺酰基;苯基;2-呋喃基;3-呋喃基;1H-吡咯-2-基;1-甲基-1H-吡咯-2-基;2-噻吩基;1H-吡唑-3-基;1,2,3-噻二唑-4-基或1H-咪唑-2-基。更优选 R^1 是氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;正-丁基;甲硫基;硝基;氰基;氨基;氯或1H-吡咯-2-基。最优选 R^1 是氢;甲基;甲硫基;硝基;氰基;氨基或氯。

[0705] R^2 通常是氢;未取代的或被羟基、烷酰氨基或苯甲酰基氨基取代的 C_{1-4} 烷基;卤素;酯;氰基;烷基氨基甲酸酯;[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。优选 R^2 是氢;甲基;羟基甲基;(乙酰基氨基)甲基;(丙酰基氨基)甲基;(苯甲酰基氨基)甲基;[(苄基氧基)羰基]氨基;氯或氰基。更优选 R^2 是氢;氯或氰基。

[0706] R^3 通常是氢;未取代的或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基;卤素;酯或氰基。优选 R^3 是氢;羟基甲基;氯;氰基。更优选 R^3 是氢或氰基。最优的 R^3 是氢。

[0707] R^4 通常是氢;未取代的或被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;未取代的或被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或未取代的或被叠氮基或/和卤素取代的苯基。优选 R^4 是氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。更优选 R^4 是氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。最优选 R^4 是正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;3,5-二氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[0708] R^{4a} 通常是氢。

[0709] R^5 通常是氢。

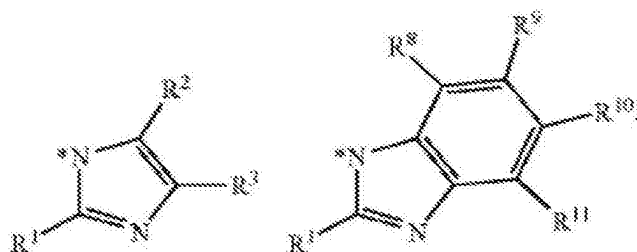
[0710] R^6 通常是氢或未取代的或被羟基或叠氨基取代的 C_{1-10} 烷基。优选 R^6 是氢或叠氨基甲基。更优选 R^6 是氢。

[0711] R^7 通常是氢。

[0712] 在其他优选的实施方案中, R^6 和 R^7 连接形成环丙基。

[0713] 在其他优选的实施方案中, R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:

[0714]



[0715] R^8 通常是氢。

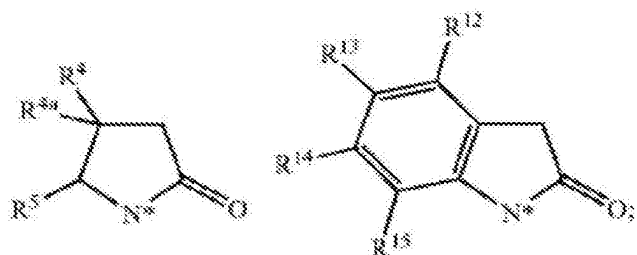
[0716] R^9 通常是氢;卤素; C_{1-3} 烷基或烷氧基。优选 R^9 是氢;甲基;氯或甲氧基。更优选的 R^9 是氢。

[0717] R^{10} 通常是氢;卤素;氰基;未取代的或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基;或烷氧基。优选 R^{10} 是甲基;氢;三氟甲基;氟;氰基或甲氧基。更优选的 R^{10} 是氢;三氟甲基;氟或氰基。

[0718] R^{11} 通常是氢。

[0719] 在其他优选的实施方案中, R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮环:

[0720]



[0721] R^{12} 通常是氢或卤素。优选 R^{12} 是氢;氯或氟。更优选的 R^{12} 是氢。

[0722] R^{13} 通常是氢; C_{1-3} 烷基;卤素或未取代的或被烷基取代的噻唑基,例如甲基噻唑基。优选 R^{13} 是氢;氯;溴或甲基。最优的 R^{13} 是氯;溴或甲基。

[0723] R^{14} 通常是氢。

[0724] R^{15} 通常是氢。

[0725] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0726] 一般而言,在所述的实施方案中,式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物,其中:

[0727] R^1 选自氢;未取代的或被卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的 C_{1-10} 烷基; C_{3-6} 环烷基;卤素;酯;酰氨基;硝基;氰基;氨基;苯基;烷硫基;烷基磺酰基;烷基亚磺酰基;未取代的或被烷基取代的杂环;或胍;

[0728] R^2 选自氢;未取代的或被羟基、烷酰氨基或苯甲酰基氨基取代的 C_{1-4} 烷基;卤素;酯;氰基;烷基氨基甲酸酯或[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。

[0729] R^3 选自氢;未取代的或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基;卤素;酯或氰基;

[0730] R^4 选自氢;取未代的或被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;被卤素取代的 C_{2-4} 烯基或未取代的或被叠氮基或/和卤素取代的苯基;

[0731] R^{4a} 是氢;

[0732] R^5 是氢;

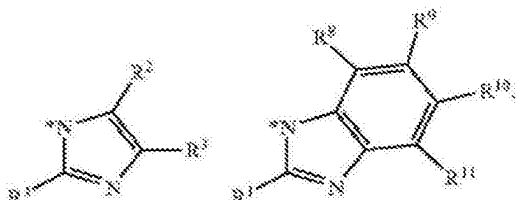
[0733] R^6 选自氢或未取代的或被羟基或叠氮基取代的 C_{1-10} 烷基;

[0734] R^7 是氢;

[0735] 或 R^6 和 R^7 可以连接在一起形成环丙基;

[0736] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:

[0737]



[0738] R^8 是氢;

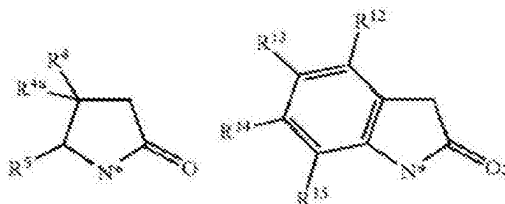
[0739] R^9 选自氢;卤素; C_{1-3} 烷基;烷氧基;

[0740] R^{10} 选自氢;卤素;氰基或未取代的或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基;或烷氧基;

[0741] R^{11} 是氢;

[0742] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环:

[0743]



[0744] R^{12} 选自氢或卤素;

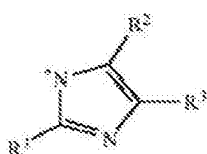
[0745] R^{13} 选自氢; C_{1-3} 烷基;卤素;未取代的或被烷基取代的噻唑基,例如甲基噻唑基;

[0746] R^{14} 是氢;

[0747] R^{15} 是氢;

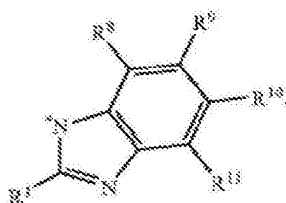
[0748] 条件是当

[0749]



[0750] 表示下式的基团时, R^4 不是氢:

[0751]



[0752] 在一个优选的实施方案中,式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物,其中:

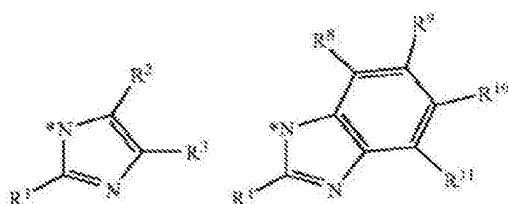
[0753] R^1 选自氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;环丙基;正-丁基;异-丁基;叔-丁基;1-乙基丙基;2,4,4-三甲基戊基;三氟甲基;2,2,2-三氟乙基;羟基甲基;氯甲基;氰基甲基;2-(甲硫基)乙基;氯;溴;硝基;氰基;氨基;氨基羰基;甲氧基羰基;甲硫基;甲基亚磺酰基;甲基磺酰基;苯基;2-呋喃基;3-呋喃基;1H-吡咯-2-基;1-甲基-1H-吡咯-2-基;2-噻吩基;1H-吡唑-3-基;1,2,3-噻二唑-4-基;或1H-咪唑-2-基;

[0754] R^2 选自氢;甲基;羟基甲基;(乙酰基氨基)甲基;(丙酰基氨基)甲基;(苯甲酰基氨基)甲基;(苄基氧基羰基)氨基;氯;或氰基;

[0755] R^3 选自氢;羟基甲基;氯;氰基;

[0756] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下的1H-苯并咪唑环:

[0757]



[0758] R^8 是氢;

[0759] R^9 选自氢;甲基;氯;甲氧基;

[0760] R^{10} 选自甲基;氢;三氟甲基;氟;氰基;或甲氧基;

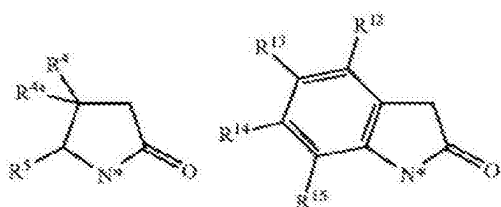
[0761] R^{11} 是氢;

[0762] R^4 选自氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;3-叠氮基-2,4-二氟苯基;或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

[0763] R^{4a} 是氢; R^5 是氢;

[0764] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环:

[0765]



[0766] R^{12} 选自氢;氯;氟;

[0767] R^{13} 选自氢;氯;溴;甲基;

[0768] R^{14} 是氢;

[0769] R^{15} 是氢;

[0770] R^6 选自氢;叠氮基甲基;

[0771] R^7 是氢;

[0772] 或 R^6 和 R^7 可以连接在一起形成环丙基;

[0773] 条件是当

C1=CC(=C2C(=C1)N=CN=C2)N

[0776]

[0781] 或R²和R³可以与咪唑环一起形成如下的1H-苯并咪唑环:

The image shows two chemical structures. The structure on the left is a pyrazole ring, a five-membered aromatic heterocycle consisting of two nitrogen atoms and three carbon atoms. It is substituted with R¹ at position 2, R² at position 3, and R³ at position 4. The structure on the right is a pyrazolo[1,5-a]pyridine ring system, a fused bicyclic aromatic system consisting of a pyrazole ring fused to a pyridine ring. It is substituted with R¹ at position 2 of the pyrazole ring, and R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ at positions 3 through 8 of the pyridine ring.

[0790] 或R⁴、R^{4a}和R⁵可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环:

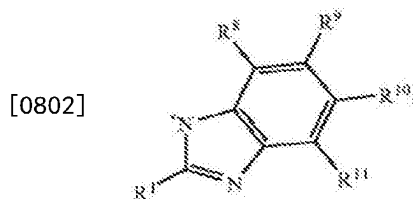
The image shows two chemical structures. The structure on the left is a pyrrolidine-2-one derivative with a carbonyl group at position 2 and a nitrogen atom at position 1. It has substituents R¹, R², R³, and R⁴ at positions 3, 4, 5, and 6 respectively. The structure on the right is a substituted indole-3-carboxamide derivative. It features an indole ring system with a carbonyl group at position 3 and a nitrogen atom at position 1. It has substituents R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and R⁶ at positions 2, 3, 4, 5, 6, and 7 respectively.

46

- [0793] R^{12} 是氢；
 [0794] R^{13} 选自甲基；氯；溴；
 [0795] R^{14} 是氢；
 [0796] R^{15} 是氢；
 [0797] R^6 是氢；
 [0798] R^7 是氢；
 [0799] 条件是当

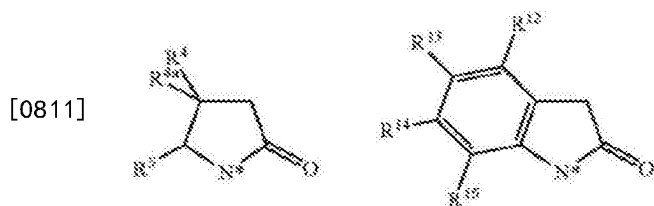


- [0801] 表示下式的基团时, R^4 不是氢:



- [0803] 在一个最优选的实施方案中, 式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物, 其中:

- [0804] R^1 选自氢; 甲基; 甲硫基; 硝基; 氰基; 氨基; 氯;
 [0805] R^2 选自氢; 氯; 氰基;
 [0806] R^3 是氢;
 [0807] R^4 选自正-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 3-叠氮基-2,4-二氟苯基;
 [0808] R^{4a} 是氢;
 [0809] R^5 是氢;
 [0810] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环:



[0817] R^7 是氢。

[0818] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮；(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-叔丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[1-(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮；1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺；4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-{[2-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-甲酸甲酯；1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-2-腈；1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；1-{[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)-1-吡咯烷基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)

基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈;1-[[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈;1-[[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈;1-[(5-甲基-2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-乙基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(4-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈;1-[[5-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯;N-[(1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]乙酰胺;N-[(1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]苯甲酰胺;N-[(1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-基)甲基]丙酰胺;1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[(2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[[2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;1-[[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氨基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基乙腈;1-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-丁基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[[2-[2-(甲硫基)乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-环丙基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[[2-(3-呋喃基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-

基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈; 1-{[2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(2-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-{[2-噻吩-2-基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-{[2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-甲基} 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮; 1-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈; 和 1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0819] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自: 1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-2-腈; 1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮; 1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-4-腈; 1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-5-腈; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; (+); 1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-4-腈;

1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-丁基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

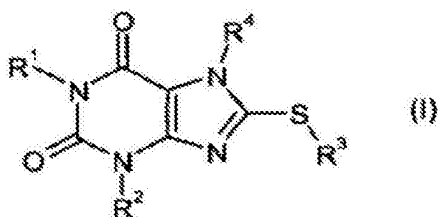
[0820] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-[[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-[[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-腈;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0821] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮。

[0822] v) 国际专利申请WO 2007/065595:

[0823] 具有式I的化合物、其对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,

[0824]



[0825] 其中

[0826] R¹是氢或C₁₋₆烷基；

[0827] R²是氢或C₁₋₄烷基；

[0828] R³是式-CHR⁵R⁶的基团或苄基基团；

[0829] R⁴是C₁₋₈烷基，其任选被烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代；

[0830] R⁵是C₂₋₄烷基；

[0831] R⁶是C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷；

[0832] R⁷是C₁₋₄烷基；

[0833] 通常当R³是苄基基团时，R⁴是任选被烷氧羰基取代的C₁₋₈烷基。

[0834] 通常当R³是式-CHR⁵R⁶的基团时，R⁴是任选被C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代的C₁₋₈烷基。

[0835] 本文所用的术语“烷基”是表示饱和一价烃基的基团，其具有直链（无支链）或支链部分或其组合并且包含1-8个碳原子、优选1-6个碳原子；更优选具有1-4个碳原子的烷基。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代，所述的取代基独立地选自羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基、酰基、芳基或杂环。烷基部分可以任选被如下文所定义的环境基取代。优选的烷基是甲基、氰基甲基、乙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-丁基、异-丁基、正-戊基、3-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-（氨基磺酰基）苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、（3,5-二甲基异噁唑-4-基）甲基或（5-硝基-2-呋喃基）甲基。更优选的烷基是甲基、乙基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-丁基、3-戊基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、（3,5-二甲基异噁唑-4-基）甲基或（5-硝基-2-呋喃基）甲基。最优选的烷基是甲基、乙基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或（5-硝基-2-呋喃基）甲基。

[0836] 本文所用的术语“环境基”表示3-8个、优选3-6个碳原子的一价基团，其衍生自饱和环烃，可以被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环境基是环己基。

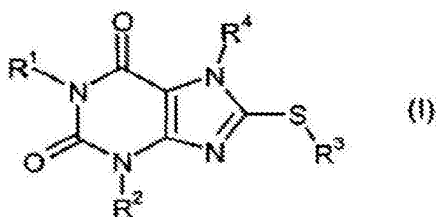
[0837] 本文所用的术语“芳基”定义为任选被1-4个取代基取代的苯基，所述的取代基独立地选自卤素、氨基、硝基、烷氧基或氨基磺酰基。优选的芳基是苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基或4-（氨基磺酰基）苯基。

[0838] 本文所用的术语“苄基”表示式-C₆H₅的芳香烃基。

[0839] 本文所用的术语“苄基基团”表示式-CH₂-芳基的基团。优选的苄基基团是苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基或4-（氨基磺酰基）苄基。更优选的苄基基团是苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或3-氨基苄基。最优选的烷基基团是3-甲氧基苄基或3-硝基苄基。

- [0840] 本文所用的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘的原子。优选的卤素是溴。
- [0841] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。
- [0842] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。
- [0843] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。
- [0844] 本文所用的术语“乙炔基”表示式-C≡CH的基团。
- [0845] 本文所用的术语“烷氧基”表示式-OR^a的基团,其中R^a是如上述所定义的烷基。优选的烷氧基是甲氧基。
- [0846] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。
- [0847] 本文所用的术语“酰氨基”表示式-C(=O)NH₂的基团。
- [0848] 本文所用的术语“酰基”表示式-C(=O)R^b的基团,其中R^b是如上述所定义的烷基。优选的酰基是乙酰基(-C(=O)Me)。
- [0849] 本文所用的术语“烷氧羰基(或酯)”表示式-COOR^c的基团,其中R^c是烷基;条件是R^c不表示被羟基α-取代的烷基。优选的烷氧羰基是乙氧羰基。
- [0850] 本文所用的术语“杂环”表示包含一个或两个选自O或N的杂原子的5-元环环。该杂环可以被一个或两个C₁₋₄烷基或硝基取代。优选的杂环是(3,5-二甲基异噁唑-4-基)或(5-硝基-2-呋喃基)。最优选的杂环是(5-硝基-2-呋喃基)。
- [0851] 一般而言,R¹是氢或C₁₋₆烷基。R¹通常是氢或任选被羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基取代的C₁₋₆烷基。优选R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基。更优选R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基或2-丙炔基。最优选R¹是氢。
- [0852] 一般而言,R²是氢或C₁₋₄烷基。R²通常是氢或未取代的C₁₋₄烷基。优选R²是氢、甲基或正-丁基。更优选R²是甲基。
- [0853] 一般而言,R³是式-CHR⁵R⁶的基团或苄基基团。优选R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基。最优选R³是1-(乙氧羰基)丙基。
- [0854] 一般而言,R⁴是任选被烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代的C₁₋₈烷基。R⁴通常是任选被环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧基苯基、硝基苯基、氨基磺酰基苯基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基取代的C₁₋₈烷基。优选R⁴是正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。更优选R⁴是正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。最优选R⁴是3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。
- [0855] 一般而言,R⁵是C₂₋₄烷基。R⁵通常是未取代的C₂₋₄烷基。优选R⁵是乙基。
- [0856] 一般而言,R⁶是C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷。R⁶通常是未取代的C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷。优选R⁶是乙基、酰氨基或乙氧羰基。最优选R⁶是乙氧羰基。
- [0857] 一般而言,R⁷是C₁₋₄烷基。R⁷通常是未取代的C₁₋₄烷基。优选R⁷是乙基。
- [0858] 在一些实施方案中,化合物是具有式I的那些化合物及其对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,

[0859]



[0860] 其中

[0861] R¹是氢、任选被羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基取代的C₁₋₆烷基；

[0862] R²是氢或未取代的C₁₋₄烷基；

[0863] R³是式-CHR⁵R⁶的基团或苄基基团；

[0864] R⁴是任选被环己基、苯基、溴苄基、氨基苄基、甲氧基苄基、硝基苄基、氨基磺酰基苄基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基取代的C₁₋₈烷基；

[0865] R⁵是未取代的C₂₋₄烷基；

[0866] R⁶是未取代的C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷；

[0867] R⁷是未取代的C₁₋₄烷基；

[0868] 条件是当R¹是氢、R²是甲基、R³是-CHR⁵R⁶、R⁶是乙氧羰基、R⁵是乙基时，R⁴不是正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基、4-氯苄基、4-甲基苄基或2-苯基乙基。

[0869] 在上述实施方案中，优选当R³是苄基基团时，R⁴是任选被烷氧羰基取代的C₁₋₈烷基。

[0870] 在上述实施方案中，优选当R³是式-CHR⁵R⁶的基团时，R⁴是任选被C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代的C₁₋₈烷基。

[0871] 在一个优选的实施方案中，

[0872] R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基；

[0873] R²是氢、甲基或正-丁基；

[0874] R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基；

[0875] R⁴是正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基；

[0876] 条件是当R¹是氢、R²是甲基、R³是1-(乙氧羰基)丙基时，R⁴不是正-戊基、3-溴苄基或2-苯基乙基。

[0877] 在上述实施方案中，优选当R³是3-溴苄基时，R⁴是任选被烷氧羰基取代的C₁₋₈烷基。

[0878] 在上述实施方案中，优选当R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或1-(乙氧羰基)丙基时，R⁴不是1-(乙氧羰基)丙基。

[0879] 在一个更优选的实施方案中，

[0880] R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基或2-丙炔基；

[0881] R²是甲基；

[0882] R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基；

[0883] R⁴是正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基；

[0884] 条件是当R¹是氢、R²是甲基、R³是1-(乙氧羰基)丙基时,R⁴不是3-溴苄基。

[0885] 在上述实施方案中,优选当R³是3-溴苄基时,R⁴是1-(乙氧羰基)丙基;

[0886] 在上述实施方案中,优选当R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或1-(乙氧羰基)丙基时,R⁴不是1-(乙氧羰基)丙基;

[0887] 在一个最优的实施方案中,R¹是氢;R²是甲基;R³是1-(乙氧羰基)丙基;和R⁴是3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[0888] 另一个实施方案在于化合物,其中R²是甲基、R³是式-CH(R⁵)R⁶的基团,其中R⁵是C₂₋₄烷基,R⁶是酰氨基或-COOR⁷,R⁷是甲基或乙基。

[0889] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(2-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-氧代丙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-((7-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代)丁酸乙酯;2-[[7-(4-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(环己基甲基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(1-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(2-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-((7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代)丁酸乙酯;2-((3-甲基-7-[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代)丁酸乙酯;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[(1,7-二己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(3-甲基-2,6-二氧代-1,7-二戊基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酰胺;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基)硫代]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-

酮;2-[8-[(3-溴苄基)硫代]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基]丁酸乙酯;和2-[(7-异丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯。

[0890] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[(7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(3-甲基-7-[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基)硫代]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;和2-[8-[(3-溴苄基)硫代]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基]丁酸乙酯。

[0891] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-[[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;和2-[(3-甲基-7-[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯。

[0892] 用于本发明方法和组合物的化合物或活性剂或其药学可接受的盐还包括如下专利中涉及的化合物或活性剂或其药学可接受的盐:i) 美国专利申请US2008/0081832;ii) 国际专利申请WO 2006/128692;iii) 国际专利申请WO 2006/128693;iv) 英国专利UK1,039,113;和v) 英国专利UK1,309,692。

[0893] 在本发明的一个方面中,SV2A抑制剂是左乙拉西坦。左乙拉西坦意指化合物(2S)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)丁酰胺的国际纯粹和应用化学联合会(IUPAC)名称。左乙拉西坦是广泛应用的抗癫痫药。左乙拉西坦结合CNS中的特异性位点:突触小泡蛋白2A(SV2A)(例如,参见Noyer等人 1995;Fuks等人 2003;Lynch等人 2004;Gillard等人 2006),还证实通过抑制突触前神经递质释放直接抑制突触活性和神经传递(Yang等人,2007)。

[0894] 本文所用的术语“前体药物”是公认的且指定包括在生理条件下被转化成SV2A抑制剂的化合物或活性剂。前体药物的常用制备方法是选择在生理条件下水解或代谢以提供期望的化合物或活性剂的部分。在其他实施方案中,前体药物被宿主动物酶促活性转化成SV2A抑制剂。

[0895] 本文所用的“类似物”意指在功能上类似于另一种化学实体、但不共有相同的化学结构的化合物。例如,类似物与基础或母体化合物充分类似,使得它可以在治疗应用中替代基础化合物,不过,存在最小的结构差异,即是SV2A抑制剂。

[0896] 本文所用的“衍生物”意指化合物的化学修饰物。化合物的化学修饰可以包括,例如氢被烷基、酰基或氨基替代。许多其他修饰也是可能的。作为用于本发明方法和组合物的SV2A抑制剂衍生物结合SV2A并且通过减少突触前小泡释放减少突触功能,即是SV2A抑制剂。

[0897] 本文所用的“药学可接受的盐”意指治疗有效的无毒性的化合物的碱和酸盐形式的活性剂或化合物。以作为碱的游离形式存在的化合物的酸加成盐可以通过用适合的酸处理所述游离碱得到,所述适合的酸例如无机酸,例如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。例如,参见W001/062726。

[0898] 通过用适合的有机碱和无机碱处理,包含酸性质子的化合物可以被转化成其治疗活性的无毒性碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适合的碱式盐形式包括,例如铵盐、碱金属和碱土金属盐,例如钠、钾、镁、钙的盐等;与有机酸形成的盐,例如N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)盐;和与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。相反,通过用适合的碱或酸处理,所述盐形式可以被转化成游离形式。化合物及其盐可以是溶剂合物形式,其包括在本发明范围内。这种溶剂合物包括,例如水合物、醇化物等。例如,参见W0 01/062726。

[0899] 用于本发明方法和组合物的许多化合物在其结构上具有至少一个立体中心(stereogenic center)。这种立体中心可以以R或S构型存在,所述R和S标记按照Pure Appl.Chem.(1976),45,11-30中所述的规则使用。本发明还涉及化合物的所有立体异构体形式,例如对映体和非对映异构体形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)。例如,参见W001/062726。

[0900] 此外,一些包含烯基的化合物可以作为Z(zusammen)或E(entgegen)异构体存在。在每种情况中,本发明包括混合及分开的单独的异构体。哌啶基或氮杂庚环基环上的多个取代基还可以以彼此相对于哌啶基或氮杂庚环基环平面的顺式或反式关系存在。某些化合物也可以存在于互变异构形式中。尽管在上述式中未明确指出这种形式,但是意欲将这种形式包括在本发明范围内。相对于本发明方法和组合物,指定涉及的化合物或化合物包括该化合物各自可能的异构体形式及其混合物,除非特指具体的异构体形式。例如,参见W0 01/062726。

[0901] 本发明提供了使用SV2A抑制剂及其类似物、衍生物和药学可接受的盐和溶剂合物治疗与年龄相关的认知缺损或其风险的方法和组合物。这些方法和组合物可以用于临床应用中的人类患者,以治疗病症中的与年龄相关的认知缺损,例如MCI、ARCD和AAMI或其风险。本文所述的用于方法的组合物剂量和给药间隔在那些应用中是安全和有效的。

[0902] 在本发明的一些实施方案中,SV2A活性抑制剂是左乙拉西坦或其药学可接受的盐或溶剂合物或包含这种左乙拉西坦的组合物,且本发明涉及这种左乙拉西坦,或包含左乙拉西坦的组合物,和使用这种左乙拉西坦或该组合物改善患有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中的患者认知功能的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的左乙拉西

坦或包含它的组合物的步骤。在其他实施方案中,使用左乙拉西坦的类似物或衍生物及其药学可接受的盐或溶剂合物。

[0903] 在本发明的一些实施方案中,SV2A活性抑制剂是布立西坦或其药学可接受的盐或溶剂合物或包含这种布立西坦的组合物,且本发明涉及这种布立西坦,或包含布立西坦的组合物,和使用这种布立西坦或该组合物改善患有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中的患者认知功能的方法,该方法包括对所述受试者给予治疗有效量的布立西坦或包含它的组合物的步骤。在其他实施方案中,使用布立西坦的类似物或衍生物及其药学可接受的盐或溶剂合物。

[0904] 用本发明方法和组合物治疗的受试者显示与年龄相关的认知缺损或处于这种缺损的风险中。在一些实施方案中,与年龄相关的认知缺损包括、但不限于MCI、ARCD和AAMI。

[0905] 将要被理解的是用于本发明组合物和方法的化合物和活性剂优选在通过外周给药时应易于穿透血脑屏障。然而,不能穿透血脑屏障的化合物仍然可以有效地直接给药入中枢神经系统,例如通过心室内途径。

[0906] 在一些实施方案中,用药学可接受的载体配制SV2A抑制剂。在其他实施方案中,不使用载体。例如,可以单独或作为药物制剂(治疗组合物)的成分给予SV2A抑制剂。可以为任意便利的用于人体药物的途径配制SV2A抑制剂。

[0907] 在一些实施方案中,本发明的治疗方法包括通过外用、全身或局部给予化合物或活性剂的组合物。例如,可以配制通过例如注射(例如静脉内、皮下或肌内)、吸入或吹入(通过口腔或鼻)或口服、经颊、舌下、透皮、鼻部或胃肠外给药的本发明化合物或活性剂的治疗组合物。可以将本文所述的化合物或活性剂的组合物配制成植入物或装置的组成部分或配制成用于缓慢或延长释放的形式。在给药时,用于本发明的化合物或活性剂的治疗组合物是无热原的生理可接受的形式。一般而言,技术和制剂可以在Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA中找到。

[0908] 在一些实施方案中,适合于胃肠外给药的药物组合物可以包含SV2A抑制剂与一种或多种药学可接受的无菌等渗水或非水溶液、分散体、混悬剂或乳剂或无菌粉末,其可以在使用前再溶解成无菌可注射溶液或分散体,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、赋予制剂与指定接受者血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。可以用于本发明药物组合物的适合的水和非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇类(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适合的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射有机酯类(例如油酸乙酯)。例如,可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂)、通过维持所需粒度(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂维持适合的流动性。

[0909] 包含SV2A抑制剂的组合物还可以包含佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含多种抗菌剂和抗真菌剂确保预防微生物的作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可以期望在组合物中包括等渗剂,例如糖类、氯化钠等。此外,可以通过包含延缓吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现可注射药物形式的延长吸收。

[0910] 在本发明的一些实施方案中,可以通过口服给予包含SV2A抑制剂的在组合物,例如采用胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末、颗粒或在水或非水液体中的溶液或混悬剂或水包油型或油包水型液体乳胶或酞剂或糖浆剂或软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)等形式,其各自包含

预定量的作为活性成分的SV2A抑制剂。

[0911] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、锭剂(dragee)、粉剂、颗粒剂等)中,可以将包括SV2A抑制剂的一种或多种组分与一种或多种药学可接受的载体混合,所述载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任意如下成分:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵类化合物;(7)湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。就胶囊、片剂和丸剂而言,药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物还可以用作在软和硬填充胶囊中的填充剂,所述胶囊使用例如乳糖或奶糖、和高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂。

[0912] 用于口服给药的液体剂型包括药学可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除SV2A抑制剂外,液体剂型还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇(乙醇)、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯类及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可以包括佐剂,例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0913] 除活性化合物外,混悬剂还可以包含助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧基乙烯山梨醇和脱水山梨聚糖醇酯类、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂粘土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0914] 如上所述,可以为缓慢、受控或延长释放给予所述化合物、活性剂及其组合物。术语“延长释放”是制药科学领域广泛认可的并且在本文中用于指活性化合物或活性剂在延长时间期限(自始至终或过程中)、例如大于或等于1小时内从剂型中受控释放至环境。延长释放剂型将以基本上恒定的速率在延长时间期限内释放药物或基本上恒定量的药物将在延长时间期限内递增释放。本文所用的术语“延长释放”包括术语“受控释放”、“延长释放”、“持续释放”或“缓慢释放”,因为这些术语可以用于制药科学。在一些实施方案中,以贴剂或泵的形式给予延长释放剂量。

[0915] 本领域技术人员例如临床医师能够确定使用本发明的组合物和方法治疗受试者所需的SV2A抑制剂用量。应理解将要考虑到例如各种因素确定针对个体的剂量方案,所述因素改变SV2A抑制剂的作用、疾病严重性或阶段、给药途径和个体的独特特征例如年龄、体重、大小和认知缺损的程度。

[0916] 此外,尽管本发明使用左乙拉西坦为典型,但是本发明的结果和方法也适用于其他SV2A抑制剂。因此,本发明还提供了使用其他这种SV2A抑制剂改善患有与年龄相关的认知缺损或处于其风险中的患者认知功能的组合物和方法。

[0917] 本领域众所周知校准体表面积是外推种类之间剂量的适合方法。为了根据用于治疗大鼠年龄依赖性认知缺损的剂量计算人体等效剂量(HED),可以使用公式 $HED(mg/kg) = \text{大鼠剂量}(mg/kg) \times 0.16$ (参见Estimating the Safe Starting Dose in Clinical

Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2002年12月, Center for Biologics Evaluation and Research)。例如, 使用该公式, 10mg/kg大鼠剂量与1.6mg/kg人体剂量等效。这种转化基于更一般的公式 $HED = \text{以mg/kg计的动物剂量} \times (\text{以kg计的动物体重} / \text{以kg计的人体重})^{0.33}$ 。

[0918] 在本发明的一些实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.1—5mg/kg/天(针对指定的70kg典型人体受试者是7—350mg/天)。可以使用的剂量包括、但不限于0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5mg/kg/天。在一个实施方案中, 剂量是1—2mg/kg/天(针对指定的70kg典型人体受试者是70—140mg/天)。在本发明的其他实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.1—0.2mg/kg/天。还可以使用其他高于、居间或低于这些剂量的剂量, 且可以由本领域技术人员根据本发明的方法确定所述剂量。

[0919] 在本发明的一些实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.01—2.5mg/kg/天(针对指定的70kg典型人体受试者是约0.7—180mg/天)。可以使用的剂量包括、但不限于0.01、0.02、0.03、0.04、0.06、0.08、0.12、0.14、0.16、0.18、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.5mg/kg/天。在一些实施方案中, 剂量是0.1—2.5mg/kg/天(针对指定的70kg典型人体受试者是约7—180mg/天)。在一些实施方案中, 剂量是0.4—2.5mg/kg/天(针对指定的70kg典型人体受试者是约25—180mg/天)。在本发明的一些实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.6—1.8mg/kg/天。在本发明的一些实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.04—2.5mg/kg/天。在本发明的一些实施方案中, SV2A抑制剂的剂量是0.06—1.8mg/kg/天。还可以使用其他高于、居间或低于这些剂量的剂量, 且可以由本领域技术人员根据本发明的方法确定所述剂量。

[0920] 在本发明的一些实施方案中, 给药间隔是12或24小时。还可以使用较低频率的间隔, 例如每6小时一次。在一些实施方案中, 以0.1—5mg/kg的总每日剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂(例如对于2mg/kg每日剂量的每12小时给予的情况, 每次给药1mg/kg)。在一些实施方案中, 以1—2mg/kg的每日剂量每24小时给予一次SV2A抑制剂。在另一个实施方案中, 每24小时以0.1—0.2mg/kg的每日剂量给予一次SV2A选择性抑制剂。在一些实施方案中, 以0.01—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂(例如就0.8mg/kg每日剂量的每12小时给予而言, 每次给药0.4mg/kg)。在一些实施方案中, 以0.1—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂。在一些实施方案中, 以0.4—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂。在一些实施方案中, 以0.6—1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A抑制剂。在一些实施方案中, 以0.04—2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A选择性抑制剂。在一些实施方案中, 以0.06—1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时给予一次SV2A选择性抑制剂。

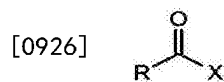
[0921] 如果通过植入物、装置或缓释或延长释放制剂给药, 则可以将SV2A抑制剂给药一次或如果必要在患者终生期间定期给药一次或多次。还可以使用居间或短于这些用于临床应用的剂量间隔的其他给药间隔, 且可以由本领域技术人员根据本发明的方法确定。

[0922] 本领域技术人员可以通过常规实验测定期望的给药时间。例如, 可以将SV2A抑制剂给予1—4周、1—3个月、3—6个月、6—12个月、1—2年或更久直到患者的终生的期限。

[0923] 除SV2A抑制剂外, 本发明的组合物和方法还包括其他有用的治疗剂。根据本发明的方法, 这些其他有用的治疗剂可以以单一制剂给予, 与SV2A抑制剂同时或与之依次给予。

[0924] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗与年龄相关的认知缺损的方法和组合物,该方法包括对此需要或处于其风险中的受试者给予如上所述的SV2A抑制剂与丙戊酸(或其盐或溶剂合物或类似物或衍生物)。

[0925] 用于本发明方法和组合物的丙戊酸(VPA)的类似物和衍生物包括下式的化合物:



[0927] 其中,如下基团各自独立地出现:

[0928] X是-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-O-碱金属、-N(R¹)₂、-SH或-S-C₁₋₁₀烷基;

[0929] R是直链或支链C₁₋₃₀烷基;且

[0930] R¹是H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、芳基或芳烷基;

[0931] 条件是R可以是未取代的或被一个或多个-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-N(R¹)₂、-SH、-S-C₁₋₁₀烷基或芳基取代。所述式化合物的制备方法可以在例如如下文献中找到:美国专利US 4,558,070;US 4,595,695;US 4,654,370;US 4,895,873;US 4,913,906;US 5,017,613;US 5,019,398;US 5,049,586;US 5,162,573;US 5,440,023;US 5,856,569;US 6,131,106和US 6,610,326。

[0932] VPA涉及2-丙基戊酸盐(2-propylpentanoate),其为抗惊厥药,被报道为通过增加谷氨酸再摄取和γ-氨基丁酸(GABA)浓度改变兴奋-抑制功能(Hassel等人,2001;Loscher,1999;Owens和Nemeroff,2003)。本文还关注VPA的其他名称和描述,例如Depakote、Valrelease(diazepam长效胶囊)、丙戊酸盐和丙戊酸钠。除癫痫外,还开据VPA处方用于治疗双相情感障碍、偏头痛和创伤后精神紧张性精神障碍。

[0933] 除上述适应征外,还报道丙戊酸盐有效治疗与年龄相关的认知缺损(Koh等人,第36届神经科学学会年会,2006年10月15日,No.273.14,D.3)。对记忆受损的老龄大鼠长期皮下给予100mg/kg/天丙戊酸钠治疗其与年龄相关的认知缺损,且其记忆试验中的行为显著改善。该剂量导致血液总丙戊酸水平为10μg/ml血浆(10μg/ml总VPA)。然而,用长期皮下给予50mg/kg/天VPA治疗无效。

[0934] 在一些实施方案中,其中将SV2A抑制剂与VPA或其类似物或衍生物或药学可接受的盐或溶剂合物组合给予,VPA或其类似物或衍生物或药学可接受的盐或溶剂合物和SV2A抑制剂的剂量相对于单独给予时治疗与年龄相关的认知缺损而言各自是亚治疗的剂量。在一些实施方案中,SV2A抑制剂在与VPA或其类似物或衍生物或药学可接受的盐或溶剂合物组合给予时的每日剂量是0.01-1mg/kg。在一些实施方案中,SV2A抑制剂在与VPA或其类似物或衍生物或药学可接受的盐或溶剂合物组合给予时的每日剂量是0.001-1.0mg/kg。在一些实施方案中,丙戊酸在与SV2A抑制剂组合给予时的剂量是0.5-5μg/ml总VPA。用于VPA类似物或衍生物或其药学可接受的盐或溶剂合物的剂量易于由本领域技术人员使用本发明的方法测定。

[0935] 本领域技术人员可以理解的是本文所述的组合物和方法可以改变或变型为适合于所解决的应用且本文所述的组合物和方法可以用于其他适合的应用,这种其他的附加和变型不脱离本发明的范围。

[0936] 本发明将从下文的实验详细描述中得到更好理解。然而,本领域技术人员易于理解讨论的具体方法和结果仅用于示例如下文实施方案中更详细描述的本发明。

实施例

[0937] 与年龄相关的认知缺损的介绍和模型

[0938] 认为特征在于认知缺损的各种病症(例如与年龄相关的记忆缺陷[AAMI]、轻度认知缺损[MCI]和与年龄相关的认知减退[ARCD])与老龄化相关。动物模型用作研发和评价这种治疗与年龄相关的认知缺损的重要资源。在动物模型中表征与年龄相关的认知缺损的特征典型地扩展至人中的与年龄相关的认知缺损。在这种动物模型中的功效由此可以预测在人体中的功效。

[0939] 在可利用的模型中,认知缺损的Long-Evans大鼠模型特别充分适合于区分与疾病相关的认知缺损与涉及老龄化的认知缺损之间的差异。实际上,广泛的行为特征已经鉴定了在远亲杂交老龄化Long-Evans大鼠中天然存在的认知缺损形式(Charles River Laboratories;Gallagher等人,Behav.Neurosci.107:618-626,(1993))。在使用莫里斯水迷宫(MWM)的行为评价中,大鼠学习和记忆围绕迷宫的空间线索配置引导的逃逸平台位置。在探测试验中使用探索逃逸平台位置的动物空间偏好测量值测试行为认知基础。在本研究群体中的老龄化大鼠无困难地游泳至看得见的平台,但在伪装平台时,检测到年龄依赖性损害,需要使用空间信息。远亲杂交Long-Evans品系中的个体老龄化大鼠行为显著改变。例如,一定比例的这样的大鼠与年轻成年鼠的行为同样好。然而,约40-50%属于年轻行为范围之外。这种老龄化大鼠中的变异性反映出可靠的个体差异。因此,在老龄化群体中,一些动物认知受到损害并且称作老龄化受损(AI),其他动物未受损且称作老龄化健全(AU)。例如,参见Colombo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.94:14195-14199,(1997);Gallagher和Burwell,Neurobiol.Aging 10:691-708,(1989);Rapp和Gallagher,Proc.Natl.Acad.Sci.93:9926-9930,(1996);Nicolle等人,Neuroscience 74:741-756,(1996);和Nicolle等人,J.Neurosci.19:9604-9610,(1999)。

[0940] 我们使用这种大鼠模型鉴定了与老龄化相关的认知功能改变牵连的基因。

[0941] 实施例1:SV2A在老龄化受损大鼠中的基因表达增加

[0942] 年轻、老龄化受损和老龄化健全大鼠在莫里斯水迷宫(MWM)中的行为表征

[0943] 对年轻(4个月龄)和老龄化(24个月龄)无热原雄性Long-Evans大鼠进行行为试验。

[0944] MWM仪器由充满水(27℃)的大环形池(直径1.83m;高0.58m)组成,使得在添加无毒性色素或一些其他物质过程中呈不透明状态。在本试验的典型“隐藏平台”形式中,训练大鼠发现伪装的白色逃逸平台(高34.5cm),其位于低于水面约1.0cm的迷宫的一个四分圆的中心上。在行为测试过程中该平台缩回池底部或从迷宫外部升至其正常位置。平台位置在试验与试验之间保持恒定。因为不存在标记平台的局部线索,所以大鼠从池周边上的任意起始位置有效将其定位的能力依赖于使用围绕迷宫的信息。迷宫被白色图案附着以提供空间线索结构的黑色帘围绕。在线索训练过程中其表面漆成黑色的第二个平台(高37.5cm)升高于水面以上2cm以控制与认知无关的因素。大鼠在池中的行为由悬挂于高于池中心2.5m的照相机记录。该照相机与视频跟踪系统(HVS Image Advanced Tracker VP200)和Richard Baker of HVS Image,Hampton,UK研发的PC计算机运行HVS软件连接。

[0945] 为对老龄化对认知的效果的敏感性和测定老龄化远亲杂交Long-Evans大鼠群体

内的可靠个体差异优化MWM方案 (Gallagher等人Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993))。大鼠接受使用60秒试验间隔的三次试验/天,持续8天。在各自训练试验时,将大鼠从围绕池周边4个等距起始位置之一释放入迷宫。起始位置因试验与试验而不同,由此防止使用响应策略(例如始终训练从起始位置向左转以定位逃逸平台)。在任意试验时,如果大鼠无法在90秒内定位逃逸平台,则实验者引导大鼠到达平台,使其在那里保持30秒。每一第6次试验由探索试验组成以评价迷宫中空间偏好的发生。在这些试验过程中,大鼠使用收缩至池底部的平台游泳30秒,此时平台升起至其正常位置以完成逃逸试验。在使用隐藏平台完成方案时,针对使用可见平台的线索学习评价大鼠。该平台的位置在6次训练试验的单一期限中因试验与试验而可变。

[0946] 相对于目标的动物位置近似值用于分析训练试验和探索试验行为。通过对迷宫中的动物位置取样(10次/秒)得到近似测量值以提供平均1秒内距离逃逸平台的距离记录值。就探索试验和训练试验而言,执行校正程序,以便试验行为不会因目标到池周边上的不同起始位置的距离的不同而出现相对偏差。在进行这种校正的过程中,对每次试验计算平均游泳速度(路径长度/潜伏期)。然后从计算试验行为前的记录即有关训练试验的累计距离和探索试验的距离目标的平均距离中除去以该速度从用于该试验的起始位置游泳至目标所需的时间数量。因此,将使用近似测量值得到的得分设计为反映出探索错误,代表距离最佳探索(即到达目标的直接路径和探索试验过程中直接邻近该位置处的探索)的偏差。

[0947] 编译视频跟踪的计算机记录以提供有关每只大鼠在迷宫中的行为的数据。通过方差分析(ANOVA)分析有关训练试验和探索试验的测量值。

[0948] 在一组试验中,使用隐藏、伪装平台训练过程中的行为在年轻组与老龄化大鼠组之间有差异 [$F(1, 23) = 12.69, p < 0.002$]。在该组试验中,对使用可见平台的线索训练试验未观察到组间差异。在该组试验中,在线索训练过程中至逃逸的潜伏期对年轻大鼠而言平均为9.36秒且对老龄化大鼠而言平均为10.60秒。

[0949] 如Gallagher等人, Behav. Neurosci. 107:618-26, (1993) 详细描述,有关插入探索试验的平均近似测量值用于计算每一个体受试者的空间学习指数。当大鼠快速学习以探索接近其位置的平台时,其空间学习指数低。总之,在一组试验中,老龄化大鼠不同于年轻大鼠 [$F(1, 23) = 15.18, p < 0.001$]。将老龄化大鼠相对于年轻研究群体的学习指数特性分类为健全或受损的。将属于年轻大鼠规范范围的老龄化大鼠(指数得分 <241)指定为老龄化健全的(AU)。将具有指数得分在年轻行为范围以外的其余老龄化受试者指定为老龄化受损的(AI)。

[0950] 由行为表征大鼠制备RNA

[0951] 通过活体断头术处死如上所述表征的24只远亲杂交的Long-Evans大鼠以得到新鲜的脑组织。取出脑并且从取自24只表征大鼠的完整海马形成(左和右海马)横轴的500微米切片中显微解剖齿状回海马区。每组中有8只动物(AI、AU和Y)。

[0952] 使用Trizol试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)、根据标准方案(在Trizol试剂中匀化,然后氯仿萃取,异丙醇沉淀)分离总RNA。使用RNeasy小型试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)进一步纯化总RNA。然后一般根据Affymetrix规范在Johns Hopkins Microarray Core Facility由RNA样品生成cRNA探针。

[0953] 简言之,使用寡核苷酸探针与24寡-dT+T7启动子作为引物(Proligo LLC,

Boulder, CA) 和 SuperScript Choice System (Invitrogen), 将 5 μ g 总 RNA 用于合成第一链 cDNA。在双链 cDNA 合成后, 通过苯酚-氯仿萃取纯化产物, 通过使用 BioArray RNA High Yield Transcript Labeling 试剂盒 (ENZO Life Sciences Inc., Farmingdale, NY) 体外转录生成生物素标记的反义 cRNA。在 94 $^{\circ}$ C 使 15 μ g 生物素标记的 cRNA 片段化 35min (100mM Tris-乙酸盐, pH 8.2, 500mM KOAC, 150mM MgOAC)。在 45 $^{\circ}$ C 通过等速旋转 (60rpm) 使 10 μ g 总片段化的 cRNA 与 RAT 基因组 230-2 Affymetrix GeneChip 阵列杂交 16 小时。

[0954] 然后 Affymetrix Fluidics Station 450 用于洗涤和染色芯片, 从而除去未杂交的靶标, 与链霉抗生物素-藻红蛋白缀合物一起温育, 以染色生物素标记的 cRNA。然后使用山羊免疫球蛋白-G (IgG) 作为阻断试剂和生物素标记的抗链霉抗生物素抗体 (山羊) 放大染色, 然后用链霉抗生物素-藻红蛋白缀合物进行第二次染色步骤。

[0955] 为了对来自样品的总 RNA 进行质量控制, 将 Agilent Bioanalyzer, 芯片技术的 Lab 用于证实全部样品具有最佳 rRNA 比 (18S 和 28S 分别为 1:2) 和明确的运行模式。

[0956] 为了对杂交、芯片影像和芯片之间的比较进行质量控制, 考虑如下参数: 换算系数: 涉及芯片总强度, 证实类似信号强度和样品自始至终的染色; 背景: 非特异性或交叉杂交评估; 目前要求的百分比: 通过算法认为与芯片 (存在) 显著杂交的转录物百分比; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) (3' / 5') : 通过测定管家基因 GAPDH 3' 与 5' 区之比、其在芯片中的存在和接近靶标 (样品) 良好完整性的 1 个支持者之比表示 RNA 的完整性; 证实杂交后的检测水平与敏感性的波峰 (BioB/BioC)。

[0957] 微阵列数据分析

[0958] 使用 Affymetrix G3000 GeneArray Scanner 检测荧光, 通过来自 Affymetrix 的 GeneChip Operating System 1.1.1 (GCOS) 软件、使用标准默认设定对各 GeneChip 进行图像分析。全部 GeneChip 阵列使用用于 RNA 样品中的基因的短寡核苷酸。

[0959] 为了在不同芯片之间进行比较, 使用通用标度, 从而对 150 的靶标强度 (TGT) 标度所有探针组。目前的要求和换算因子总数在全部芯片中是类似的。基于如下方式基于逐一区域进行存在/不存在和统计学差异的进一步分析。如果在单一组中的 8 只动物中的 4 只存在要求, 则确定探针组存在于区域内。

[0960] 使用 2005 年 6 月 20 日的 Affymetrix 注释注解探针组并且鉴定表示特异性基因的全部探针。

[0961] 通过合并两组动物并且比较它们与第三组对全部存在探针组的探针组信号值进行 ANOVA。进行 "AI ANOVA", 其中 AU 组与年轻组合并且与 AI 组比较。

[0962] 在全部存在的探针组中对老龄化动物 (排除年轻的) 计算比较探针组信号值与学习指数的 Pearsons 相关性。如图 1 所示, 在如上述进行的一组实验中, 编码 SV2A 的基因表达在老龄化受损 (AI) 个体中比年轻个体 (Y) 和老龄化健全个体 (AU) 显著增加。这些结果显示增加的 SV2A 表达和与年龄相关的认知缺损的发展相关。

[0963] 实施例 2: 左乙拉西坦在老龄损伤大鼠中的效果

[0964] 莫里斯水迷宫结果

[0965] 在不同药物/对照品治疗条件 (媒介物对照品和两种不同剂量水平的左乙拉西坦) 下在 MWM 中测试 6 只老龄受损 (AI) Long-Evans 大鼠 (如上述表征的) 的新空间信息记忆。MWM 方案基本上与实施例 1 中所述相同。特别对本研究而言, 在如下所述在训练试验后进行保留

试验。

[0966] 给予AI大鼠6次训练试验/训练天,其中在每次训练试验之间有60-秒试验间隔,连续2天。在每次训练试验时,将大鼠从围绕池周边4个等距起始位置之一释放入迷宫。在任意试验时,如果大鼠无法在90秒内定位逃逸平台,则实验者引导大鼠到达平台,使其在那里保持30秒。在每一训练当天时的所有训练试验前30分钟至1小时,用三种药物条件之一通过腹腔内(i.p.)注射预先治疗AI大鼠:1)媒介物对照品(0.9%盐水溶液);2)左乙拉西坦(5mg/kg/天);和3)左乙拉西坦(10mg/kg/天)。相同的6只AI大鼠用于完整试验,以便对全部6只大鼠测试每一治疗条件。因此,为了均衡任何潜在偏差,逃逸平台位置和围绕水迷宫的空间线索在三种治疗条件中是不同的。因此,使用一组位置和空间线索,用盐水对照溶液治疗2只大鼠、左乙拉西坦(5mg/kg/天)治疗2只大鼠和左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗2只大鼠。使用第二组位置和空间线索,用左乙拉西坦(5mg/kg/天)或左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗在第一次试验中用盐水对照溶液治疗的2只大鼠,用盐水对照溶液或左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗预先用左乙拉西坦(5mg/kg/天)治疗的2只大鼠,用盐水对照溶液或左乙拉西坦(5mg/kg/天)治疗预先用左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗的2只大鼠。使用最后一组位置和空间线索,再次转换大鼠分组,以使用不同于预先治疗的条件治疗每组。

[0967] 在第二个训练天和完成12次训练试验后(2天内),将大鼠放回到其寄居笼中并且放入动物居室。距离最后训练试验24小时延迟后,给予大鼠一次测试试验("保留试验"),其与训练试验的MWM任务相同,但除去逃逸平台。

[0968] 就保留试验而言,将MWM环形池分成4个四分圆。在训练试验中放入逃逸平台的特定四分圆称作"目标四分圆"。其中平台位于训练试验中的具体区域称作"目标环"。在保留试验中,测定AI大鼠花费在目标四分圆中的游泳时间并且再绘图为总游泳时间的百分比。图2展示了一组这样的保留试验结果。还测定了AI大鼠花费在目标环中的时间。图2展示了一组这样的保留试验结果。对全部三种药物治疗条件采集时间数据。

[0969] 在保留试验中,其结果描述在图2中,AI大鼠花费在目标四分圆中的时间约为25%,这是与它们没有平台位置记忆等效的行为。这种行为在用5mg/kg/天左乙拉西坦治疗的组中没有显著改善。然而,用10mg/kg/天左乙拉西坦治疗的组显示比媒介物治疗对照组显著改善的记忆,正如根据在目标四分圆中花费的时间显著增加至总游泳时间的约35%所指示的(参见图2)。该行为水平与年轻和老龄健全大鼠等效,显示用10mg/kg/天左乙拉西坦治疗导致AI大鼠探索这种MWM的能力显著恢复。在目标环中花费的时间中也观察到了10mg/kg/天左乙拉西坦治疗的有效性(参见图2)。

[0970] 旋臂迷宫结果

[0971] 使用媒介物对照品和5种不同剂量水平的左乙拉西坦(1.25mg/kg/天、2.5mg/kg/天、5mg/kg/天、10mg/kg/天和20mg/kg/天)在旋臂迷宫(RAM)行为任务中评价左乙拉西坦对老龄化受损(AI)大鼠空间记忆保留的效果。对10只AI大鼠执行RAM行为任务。如上述MWM试验所述对全部10只大鼠测试所有6种治疗条件。

[0972] 所用的RAM仪器由8个等距间隔臂组成。升起的迷宫臂(7cm宽x75cm长)从八角形中心平台(30cm直径,51.5cm高)的每个小平面中突出出来。臂上的明净侧壁有10cm高且以呈65°角形成波谷。食物孔(4cm直径,2cm深)位于每个臂的远端。Froot Loops™(Kellogg Company)用作奖赏。Plexiglas™(30cm高x 12cm宽)构成的块可以定位以防止进入任意的

臂。还提供围绕该仪器的大量额外迷宫线索。

[0973] AI大鼠最初进行预先训练试验(Chappell等人Neuropharmacology37:481-487, 1998)。预先训练试验由熟悉期(4天)、使用标准获胜-转换任务的训练期(18天)和另一训练期(14天)组成,其中在实验者指定的小组臂(例如5个可利用臂和3个隔断的臂)的呈现与完成8臂(即使用全部可利用的8个臂)获胜-转换任务之间设置短暂延迟。

[0974] 在熟悉期中,使大鼠连续4天熟悉迷宫8-分钟期限。在这些期限各自的过程中,在RAM、最初在中心平台和臂上散布给予食物奖励,然后逐渐将其限制于臂。在该熟悉期后,使用标准训练方案,其中食物颗粒位于每个臂的末端。大鼠每天接受一次试验,持续18天。当得到全部8个食物颗粒或进行16个选择或15分钟过去后,终止各每日试验。在该训练期完成后,进行第二个训练期,其中通过在试验过程中设置短暂延迟增加记忆要求。在每次试验开始时,隔断8臂迷宫的3个臂。使大鼠在这一试验的起始“信息期”过程中允许进入的5个臂上得到食物。然后从迷宫中取出大鼠60秒,在此过程中,除去迷宫上的屏障,由此允许进入全部8个臂。然后将大鼠放回到中心平台上,使其在这一试验的‘保留试验’期过程中得到剩余食物奖励。隔断的臂的鉴定和配置在各试验过程中可变。

[0975] 追踪保留试验期过程中形成AI大鼠的“错误”数量。如果大鼠进入其中食物已经在试验延迟部分前被收回的臂或如果在延迟部分后重新探访已经探访的臂,则错误出现在试验中。

[0976] 在预先训练试验完成后,大鼠进行试验,其中有更延长的延迟间隔,即1-小时延迟,其介于信息期(呈现在一些隔断的臂)与保留试验(所有臂呈现)之间。在延迟间隔过程中,大鼠远离试验室中的迷宫侧面,在其各自原笼子的载车上。在每日试验前30-40分钟使用如下6种条件的通过腹膜内(i.p.)注射的一次注射预先治疗AI大鼠:1)媒介物对照品(0.9%盐水溶液);2)左乙拉西坦(1.25mg/kg/天);3)左乙拉西坦(2.5mg/kg/天);4)左乙拉西坦(5mg/kg/天);5)左乙拉西坦(10mg/kg/天);6)左乙拉西坦(20mg/kg/天)。隔天给予注射,居间间隔是消除天数。使用所有6种条件在23天测试期内治疗每只AI大鼠。为了均衡任何潜在偏好,使用升-降剂量系列评价药物效果,即首先给予递升次序、然后以递减次序重复的剂量系列。因此,每一剂量具有两次测定。

[0977] 参数统计(配对t-检验)用于比较在不同剂量左乙拉西坦和媒介物对照组情况下1-小时延迟形式RAM任务中AI大鼠的保留试验行为(参见图3)。在试验中使用5mg/kg/天左乙拉西坦(平均错误数±平均值的标准误(SEM)= 0.75 ± 0.32)和10mg/kg/天(平均错误数±SEM= 0.80 ± 0.27)治疗出现的错误的平均数明显低于媒介物对照组(平均错误数±SEM= 2.00 ± 0.42)。相对于媒介物对照组治疗,左乙拉西坦在5mg/kg/天($t(9)=2.18, p=0.057$)和10mg/kg/天($t(9)=2.37, p=0.042$)显著改善了记忆行为。

[0978] 为了评价用于治疗人年龄依赖性认知缺损的左乙拉西坦剂量的人体等效剂量(HED),我们使用公式 $HED(mg/kg) = \text{大鼠剂量}(mg/kg) \times 0.16$ (参见Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2002年12月, Center for Biologics Evaluation and Research)。因此,大鼠中的5mg/kg/天剂量与人中0.8mg/kg/天的剂量等效,且大鼠中的10mg/kg/天的剂量与人中1.6mg/kg/天的剂量等效。

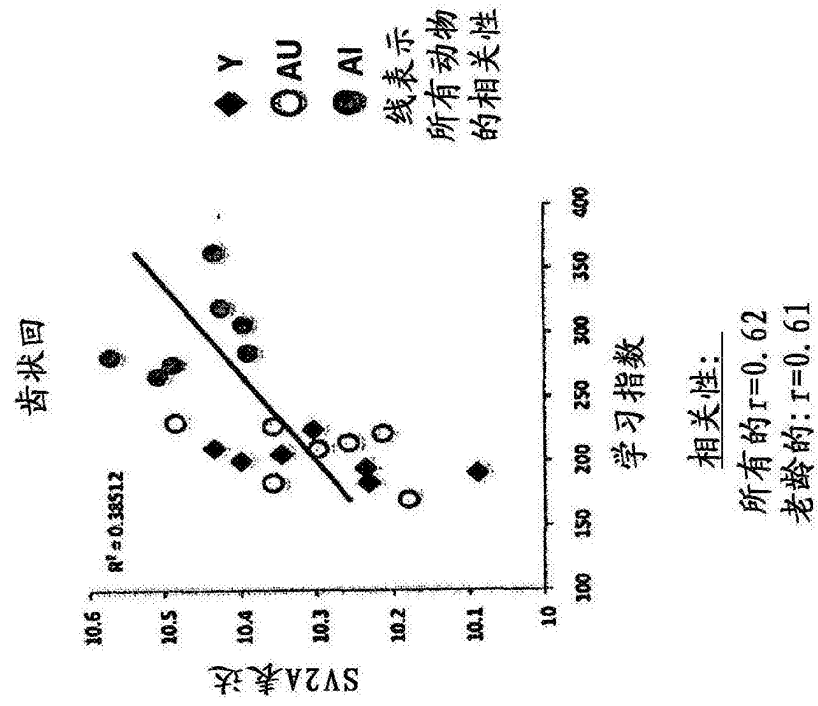


图1

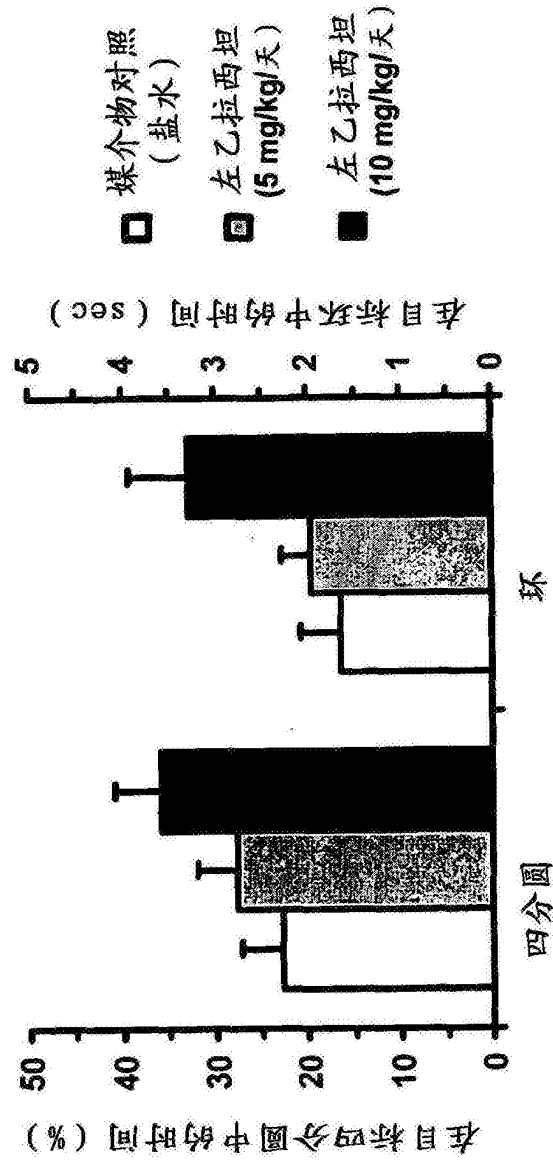


图2

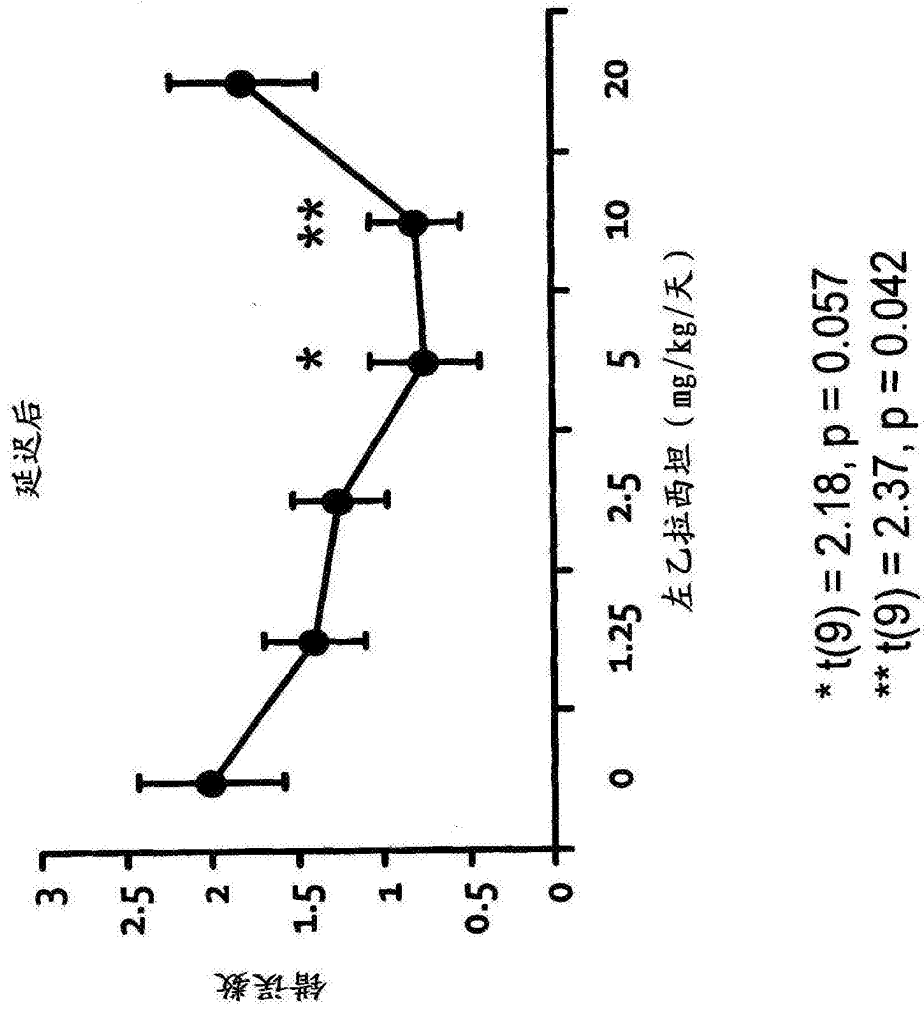


图3

Abstract

This invention relates to treating age-related cognitive impairment. This invention in particular relates to the use of inhibitors of synaptic vesicle protein 2A (SV2A), such as levetiracetam, seletracetam, and brivaracetam, in improving cognitive function in subjects that exhibit age-related cognitive impairment or are at risk thereof, including, without limitation, subjects having or at risk for Mild Cognitive Impairment (MCI), Age-related Cognitive Decline (ARCD) or Age-Associated Memory Impairment (AAMI).