

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102905532 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 30

(21) 申请号 201180014664. 8

代理人 刘晓东

(22) 申请日 2011. 02. 09

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A01N 57/00 (2006. 01)

61/302, 760 2010. 02. 09 US

A61K 31/66 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 09. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/024256 2011. 02. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02011/100373 EN 2011. 08. 18

(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·加拉格尔 R·哈伯曼 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

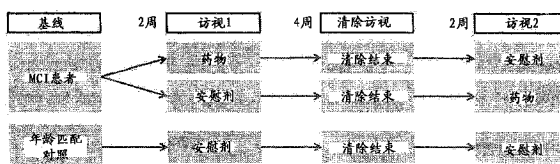
权利要求书 7 页 说明书 199 页 附图 21 页

(54) 发明名称

用于改善认知功能的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及通过使用突触小泡蛋白 2A(SV2A) 抑制剂和乙酰基胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 或它们的药学上可接受的盐、其水合物、溶剂化物、多晶型的组合用于改善认知功能的方法和组合物。具体的是,它涉及 SV2A 抑制剂和 AChEI 的组合在治疗受试者中伴认知缺损的中枢神经系统障碍中的用途,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中,包括但不限于,患有或处于患有与年龄相关的认知缺损、轻度认知缺损 (MCI)、痴呆、阿尔茨海默氏病 (AD)、前驱 AD、创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS), 以及与癌症治疗相关的认知缺损风险中的受试者。



1. 一种用于在受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍的方法, 所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中, 所述方法包括将治疗有效量的突触小泡蛋白 2A (SV2A) 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型和治疗有效量的乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂和 / 或所述 AChEI 以亚治疗剂量施用, 所述亚治疗剂量是相对于 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 在不存在另一个的情况下施用是治疗有效的剂量的亚治疗剂量。

3. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 PCT/US2009/005647 ; 国际专利申请公开文本 W02010/144712 ; W02010/002869 ; W02008/132139 ; W02007/065595 ; W02006/128693 ; W02006/128692 ; W02005/054188 ; W02004/087658 ; W02002/094787 ; W02001/062726 ; 美国专利 7, 465, 549 ; 7, 244, 747 ; 5, 334, 720 ; 4, 696, 943 ; 4, 696, 942 ; 美国专利申请 12/580, 464 ; 61/105, 847 ; 61/152, 631 ; 和 61/175, 536 ; 美国专利申请公开文本第 20090312333 ; 20090018148 ; 20080081832 ; 2006258704 号 ; 和英国专利第 1, 039, 113 ; 和 1, 309, 692 号中提及的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

4. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦及其衍生物、类似物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型。

5. 权利要求 1 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂每 12 或 24 小时以 0.001mg/kg 至 5mg/kg 的每日剂量施用。

6. 权利要求 5 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂每 12 或 24 小时以 0.5mg/kg 至 5mg/kg 的每日剂量施用。

7. 权利要求 5 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂每 12 或 24 小时以 0.05mg/kg 至 0.5mg/kg 的每日剂量施用。

8. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述 AChEI 选自在国际专利申请 W02010/057088 ; W02009/008769 ; W02008/097546 ; W02008/074896 ; W02008/073452 ; W02007/127474 ; W02007/107846 ; W02006/097588 ; W02006/071274 ; W02006/070394 ; W02006/060082 ; W02006/040688 ; W02005/092009 ; W02005/079789 ; W02005/074535 ; W02005/072713 ; W02005/042475 ; W02005/039580 ; W02005/027975 ; W02004/084884 ; W02004/080393 ; W02004/052348 ; W02004/037234 ; W02004/034963 ; W02004/032929 ; W02003/101458 ; W02003/091220 ; W02003/082820 ; W02003/082794 ; W02003/020289 ; W02002/074293 ; W02002/032412 ; W02001/085145 ; W02001/078728 ; W02001/066114 ; W02001/066096 ; W02001/021590 ; W02001/000215 ; W02000/033840 ; W02000/030446 ; W02000/023057 ; W02000/015205 ; W02000/009483 ; W02000/007600 ; W02000/002549 ; W01999/047131 ; W01999/008672 ; W01999/007359 ; W01998/039000 ; W01998/030243 ; W01997/138993 ; W01997/119059 ; W01997/038993 ; W01997/029750 ; W01997/021681 ; W01997/013754 ; W01997/008146 ; W01996/040682 ; W01994/029255 ; W01994/020476 ; W01994/019356 ; W01993/116690 ; W01993/113100 ; W01993/007140 ; W01993/003041 ; W01993/003034 ; W01992/019238 ; W01992/017475 ; W01991/003467 ; 和 W01988/008708 ; 美国专利第

7, 846, 930 ;7, 732, 162 ;7, 635, 709 ;7, 378, 425 ;6, 495, 700 ;6, 479, 523 ;6, 372, 760 ;6, 245, 911 ;6, 140, 321 ;5, 985, 864 ;5, 965, 571 ;5, 965, 569 ;5, 750, 542 ;5, 744, 476 ;5, 693, 668 ;5, 668, 117 ;5, 663, 448 ;5, 622, 976 ;5, 603, 176 ;5, 602, 176 ;5, 574, 046 ;5, 455, 245 ;5, 391, 553 ;5, 389, 629 ;5, 364, 864 ;5, 338, 548 ;5, 302, 593 ;5, 300, 517 ;5, 288, 758 ;5, 246, 947 ;5, 231, 093 ;5, 187, 165 ;5, 166, 181 ;5, 106, 856 ;5, 102, 891 ;5, 100, 901 ;4, 950, 658 ;4, 948, 807 ;4, 948, 807 ;4, 948, 807 ;4, 914, 102 ;4, 895, 841 ;4, 895, 841 ;4, 816, 456 ;4, 663, 318 ;4, 663, 318 ;4, 663, 318 ;和 2, 701, 225 号 ;日本专利申请第 4-216704 和 4-187674 号, 加拿大专利第 2, 180, 703 号, 欧洲专利申请公开文本第 298202 ;236684 ;409676 ;411534 ;468187 ;477903 ;481429 ;487071 ;611769 ;703901 ;1050303 ;2018874 ;和 2260839 号 ;美国公开文本第 20010036949 ;20020119963 ;20030078252 ;2003069289 ;20040082644 ;20050245504 ;20050124642 ;20060052428 ;20070275959 ;20080103105 ;20080261950 ;20090124659 ;20100152108 ;20100227852 ;和 20100311697 号中提及的 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

9. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述 AChEI 为多奈哌齐、他克林、利斯的明、毒扁豆碱、加兰他敏或美曲膦酯或其衍生物、类似物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

10. 权利要求 1 所述的方法, 其中将所述 AChEI 以 0. 1mg 至 10mg 的每日剂量施用。

11. 权利要求 1 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 同时施用。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 以单一制剂施用。

13. 权利要求 1 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 依次地施用。

14. 权利要求 11 或 13 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂和 AChEI 以分开的制剂施用。

15. 权利要求 2 所述的方法, 其中将所述 AChEI 以小于 10mg、小于 5mg、小于 2mg、小于 1mg、小于 0. 5mg 或小于 0. 1mg 的每日剂量施用。

16. 权利要求 2 所述的方法, 其中将所述 SV2A 抑制剂每 12 或 24 小时以小于 5mg/kg、小于 2. 5mg/kg、小于 2mg/kg、小于 1. 5mg/kg、小于 1mg/kg、小于 0. 5mg/kg、小于 0. 1mg/kg、小于 0. 05mg/kg、小于 0. 01mg/kg、小于 0. 005mg/kg 或小于 0. 001mg/kg 的每日剂量施用。

17. 权利要求 1 至 16 中任何一项所述的方法, 其中所述治疗在所述受试者中具有更长的治疗作用, 所述治疗作用比通过在不存在所述 SV2A 抑制剂的情况下施用所述 AChEI 获得的治疗作用长至少约 1. 5 倍、或 2. 0 倍、或 2. 5 倍、或 3. 0 倍、或 3. 5 倍、或 4. 0 倍、或 4. 5 倍、或 5. 0 倍、或 5. 5 倍、或 6. 0 倍、或 6. 5 倍、或 7. 0 倍、或 7. 5 倍、或 8. 0 倍、或 8. 5 倍、或 9. 0 倍、或 9. 5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

18. 权利要求 1 至 16 中任何一项所述的方法, 其中所述治疗在所述受试者中具有更长的治疗作用, 所述治疗作用比通过在不存在所述 AChEI 的情况下施用所述 SV2A 抑制剂获得的治疗作用长至少约 1. 5 倍、或 2. 0 倍、或 2. 5 倍、或 3. 0 倍、或 3. 5 倍、或 4. 0 倍、或 4. 5 倍、或 5. 0 倍、或 5. 5 倍、或 6. 0 倍、或 6. 5 倍、或 7. 0 倍、或 7. 5 倍、或 8. 0 倍、或 8. 5 倍、或 9. 0 倍、或 9. 5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

19. 一种在治疗受试者伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍的方法中增加 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的治疗指数的方法, 所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中, 所述方法包括将 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂化物或多晶型与 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型组合施用于所述受试者。

20. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 AChEI 的所述治疗指数的所述增加比当在不存在所述 SV2A 抑制剂的情况下施用所述 AChEI 时所述 AChEI 的所述治疗指数大至少约 1.5 倍、或 2.0 倍、或 2.5 倍、或 3.0 倍、或 3.5 倍、或 4.0 倍、或 4.5 倍、或 5.0 倍、或 5.5 倍、或 6.0 倍、或 6.5 倍、或 7.0 倍、或 7.5 倍、或 8.0 倍、或 8.5 倍、或 9.0 倍、或 9.5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

21. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 PCT/US2009/005647 ;国际专利申请公开文本 W02010/144712 ;W02010/002869 ;W02008/132139 ;W02007/065595 ;W02006/128693 ;W02006/128692 ;W02005/054188 ;W02004/087658 ;W02002/094787 ;W02001/062726 ;美国专利 7,465,549 ;7,244,747 ;5,334,720 ;4,696,943 ;4,696,942 ;美国专利申请 12/580,464 ;61/105,847 ;61/152,631 ;和 61/175,536 ;美国专利申请公开文本第 20090312333 ;20090018148 ;20080081832 ;2006258704 号 ;和英国专利第 1,039,113 ;和 1,309,692 号中提及的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

22. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦及其衍生物、类似物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物及多晶型。

23. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 AChEI 选自在国际专利申请 W02010/057088 ;W02009/008769 ;W02008/097546 ;W02008/074896 ;W02008/073452 ;W02007/127474 ;W02007/107846 ;W02006/097588 ;W02006/071274 ;W02006/070394 ;W02006/060082 ;W02006/040688 ;W02005/092009 ;W02005/079789 ;W02005/074535 ;W02005/072713 ;W02005/042475 ;W02005/039580 ;W02005/027975 ;W02004/084884 ;W02004/080393 ;W02004/052348 ;W02004/037234 ;W02004/034963 ;W02004/032929 ;W02003/101458 ;W02003/091220 ;W02003/082820 ;W02003/082794 ;W02003/020289 ;W02002/074293 ;W02002/032412 ;W02001/085145 ;W02001/078728 ;W02001/066114 ;W02001/066096 ;W02001/021590 ;W02001/000215 ;W02000/033840 ;W02000/030446 ;W02000/023057 ;W02000/015205 ;W02000/009483 ;W02000/007600 ;W02000/002549 ;W01999/047131 ;W01999/008672 ;W01999/007359 ;W01998/039000 ;W01998/030243 ;W01997/138993 ;W01997/119059 ;W01997/038993 ;W01997/029750 ;W01997/021681 ;W01997/013754 ;W01997/008146 ;W01996/040682 ;W01994/029255 ;W01994/020476 ;W01994/019356 ;W01993/116690 ;W01993/113100 ;W01993/007140 ;W01993/003041 ;W01993/003034 ;W01992/019238 ;W01992/017475 ;W01991/003467 ;和 W01988/008708 ;美国专利第 7,846,930 ;7,732,162 ;7,635,709 ;7,378,425 ;6,495,700 ;6,479,523 ;6,372,760 ;6,245,911 ;6,140,321 ;5,985,864 ;5,965,571 ;5,965,569 ;5,750,542 ;5,744,476 ;5,693,668 ;5,668,117 ;5,663,448 ;5,622,976 ;5,603,176 ;5,602,176 ;5,574,046 ;5,455,245 ;5,391,553 ;5,389,629 ;5,364,864 ;5,338,548 ;5,302,593 ;5,300,517 ;5,288,758 ;5,246,947 ;5,231,093 ;5,187,165 ;5,166,181 ;5,106,856 ;5,102,891 ;5,100,901 ;4,950,658 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,914,102 ;4,895,841 ;4,895,841 ;4,816,456 ;4,663,318 ;4,663,318 ;4,663,318 ;和 2,701,225 号 ;日本专



利申请第 4-216704 和 4-187674 号,加拿大专利第 2,180,703 号,欧洲专利申请公开文本第 298202;236684;409676;411534;468187;477903;481429;487071;611769;703901;1050303;2018874;和 2260839 号;美国公开文本第 20010036949;20020119963;20030078252;2003069289;20040082644;20050245504;20050124642;20060052428;20070275959;20080103105;20080261950;20090124659;20100152108;20100227852;和 20100311697 号中提及的 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

24. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 AChEI 为多奈哌齐、他克林、里斯的明、毒扁豆碱、加兰他敏或美曲膦酯或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

25. 一种在治疗受试者伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍的方法中增加其 SV2A 抑制剂的治疗指数的方法,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中,所述方法包括将 SV2A 抑制剂与 AChEI 组合施用于所述受试者。

26. 权利要求 25 所述的方法,其中所述 SV2A 抑制剂的所述治疗指数的所述增加比当不存在所述 AChEI 的情况下施用所述 SV2A 抑制剂时所述 SV2A 抑制剂的所述治疗指数大至少约 1.5 倍、或 2.0 倍、或 2.5 倍、或 3.0 倍、或 3.5 倍、或 4.0 倍、或 4.5 倍、或 5.0 倍、或 5.5 倍、或 6.0 倍、或 6.5 倍、或 7.0 倍、或 7.5 倍、或 8.0 倍、或 8.5 倍、或 9.0 倍、或 9.5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

27. 权利要求 25 所述的方法,其中所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 PCT/US2009/005647;国际专利申请公开文本 W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利 7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请 12/580,464;61/105,847;61/152,631;和 61/175,536;美国专利申请公开文本第 20090312333;20090018148;20080081832;2006258704 号;和英国专利第 1,039,113;和 1,309,692 号中提及的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

28. 权利要求 25 所述的方法,其中所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦及其衍生物、类似物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物及多晶型。

29. 权利要求 25 所述的方法,其中所述 AChEI 选自在国际专利申请 W02010/057088;W02009/008769;W02008/097546;W02008/074896;W02008/073452;W02007/127474;W02007/107846;W02006/097588;W02006/071274;W02006/070394;W02006/060082;W02006/040688;W02005/092009;W02005/079789;W02005/074535;W02005/072713;W02005/042475;W02005/039580;W02005/027975;W02004/084884;W02004/080393;W02004/052348;W02004/037234;W02004/034963;W02004/032929;W02003/101458;W02003/091220;W02003/082820;W02003/082794;W02003/020289;W02002/074293;W02002/032412;W02001/085145;W02001/078728;W02001/066114;W02001/066096;W02001/021590;W02001/000215;W02000/033840;W02000/030446;W02000/023057;W02000/015205;W02000/009483;W02000/007600;W02000/002549;W01999/047131;W01999/008672;W01999/007359;W01998/039000;W01998/030243;W01997/138993;W01997/119059;W01997/038993;W01997/029750;W01997/021681;W01997/013754;

W01997/008146 ;W01996/040682 ;W01994/029255 ;W01994/020476 ;W01994/019356 ;  
W01993/116690 ;W01993/113100 ;W01993/007140 ;W01993/003041 ;W01993/003034 ;  
W01992/019238 ;W01992/017475 ;W01991/003467 ; 和 W01988/008708 ; 美国专利第  
7,846,930 ;7,732,162 ;7,635,709 ;7,378,425 ;6,495,700 ;6,479,523 ;6,372,760 ;  
6,245,911 ;6,140,321 ;5,985,864 ;5,965,571 ;5,965,569 ;5,750,542 ;5,744,476 ;  
5,693,668 ;5,668,117 ;5,663,448 ;5,622,976 ;5,603,176 ;5,602,176 ;5,574,046 ;  
5,455,245 ;5,391,553 ;5,389,629 ;5,364,864 ;5,338,548 ;5,302,593 ;5,300,517 ;  
5,288,758 ;5,246,947 ;5,231,093 ;5,187,165 ;5,166,181 ;5,106,856 ;5,102,891 ;  
5,100,901 ;4,950,658 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,914,102 ;4,895,841 ;  
4,895,841 ;4,816,456 ;4,663,318 ;4,663,318 ;4,663,318 ; 和 2,701,225 号 ; 日 本 专  
利 申 请 第 4-216704 和 4-187674 号 , 加 拿 大 专 利 第 2,180,703 号 , 欧 洲 专 利 申 请 公 开  
文 本 第 298202 ;236684 ;409676 ;411534 ;468187 ;477903 ;481429 ;487071 ;611769 ;  
703901 ;1050303 ;2018874 ; 和 2260839 号 ; 美 国 公 开 文 本 第 20010036949 ;20020119963 ;  
20030078252 ;2003069289 ;20040082644 ;20050245504 ;20050124642 ;20060052428 ;  
20070275959 ;20080103105 ;20080261950 ;20090124659 ;20100152108 ;20100227852 ; 和  
20100311697 号 中 提 及 的 AChEI 或 其 药 学 上 可 接 受 的 盐 、 水 合 物 、 溶 剂 化 物 或 多 晶 型 。

30. 权利要求 25 所述的方法,其中所述 AChEI 为多奈哌齐、他克林、利斯的明、毒扁豆碱、加兰他敏或美曲膦酯或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

31. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍是与年龄相关的认知缺损。

32. 权利要求 31 所述的方法,其中所述与年龄相关的认知缺损是轻度认知缺损。

33. 权利要求 32 所述的方法,其中所述轻度认知缺损是遗忘轻度认知缺损。

34. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍是痴呆。

35. 权利要求 34 所述的方法,其中所述痴呆是阿尔茨海默氏病。

36. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍是精神分裂症。

37. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍是肌萎缩性侧索硬化。

38. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍是创伤后精神紧张性障碍。

39. 权利要求 1、19 和 25 中任何一项所述的方法,其中所述伴认知缺损的 CNS 障碍与癌症治疗相关。

40. 一种包含 SV2A 抑制剂和 AChEI 或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型的药物组合物,所述 SV2A 抑制剂和 AChEI 或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型在包装在一起的分开剂型中或在单位剂型中。

41. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述组合物是固体形式、液体形式、悬浮液形式、持续释放形式、延迟释放形式或延长释放形式。

42. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 PCT/US2009/005647 ;国际专利申请公开文本 W02010/144712 ;W02010/002869 ;W02008/132139 ;W02007/065595 ;W02006/128693 ;W02006/128692 ;W02005/054188 ;W02004/087658 ;W02002/094787 ;W02001/062726 ;美国专利 7,465,549 ;7,244,747 ;5,334,720 ;4,696,943 ;4,696,942 ;美国专利申请 12/580,464 ;61/105,847 ;61/152,631 ;和 61/175,536 ;美国专利申请公开文本第 20090312333 ;20090018148 ;20080081832 ;2006258704 号 ;和英国专利第 1,039,113 ;和 1,309,692 号中提及的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

43. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦及其衍生物、类似物、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物及多晶型。

44. 权利要求 40 所述的组合物,其中在所述组合物中的所述 SV2A 抑制剂以 0.07-350mg 的量存在。

45. 权利要求 44 所述的组合物,其中在所述组合物中的所述 SV2A 抑制剂以 50-250mg 的量存在。

46. 权利要求 44 所述的组合物,其中在所述组合物中的所述 SV2A 抑制剂以 3-50mg 的量存在。

47. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 SV2A 抑制剂以小于 350mg、小于 250mg、小于 200mg、小于 150mg、小于 100mg、小于 50mg、小于 10mg、小于 5mg、小于 1mg、小于 0.5mg、小于 0.1mg 或小于 0.07mg 的量存在。

48. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 AChEI 选自在国际专利申请 W02010/057088 ;W02009/008769 ;W02008/097546 ;W02008/074896 ;W02008/073452 ;W02007/127474 ;W02007/107846 ;W02006/097588 ;W02006/071274 ;W02006/070394 ;W02006/060082 ;W02006/040688 ;W02005/092009 ;W02005/079789 ;W02005/074535 ;W02005/072713 ;W02005/042475 ;W02005/039580 ;W02005/027975 ;W02004/084884 ;W02004/080393 ;W02004/052348 ;W02004/037234 ;W02004/034963 ;W02004/032929 ;W02003/101458 ;W02003/091220 ;W02003/082820 ;W02003/082794 ;W02003/020289 ;W02002/074293 ;W02002/032412 ;W02001/085145 ;W02001/078728 ;W02001/066114 ;W02001/066096 ;W02001/021590 ;W02001/000215 ;W02000/033840 ;W02000/030446 ;W02000/023057 ;W02000/015205 ;W02000/009483 ;W02000/007600 ;W02000/002549 ;W01999/047131 ;W01999/008672 ;W01999/007359 ;W01998/039000 ;W01998/030243 ;W01997/138993 ;W01997/119059 ;W01997/038993 ;W01997/029750 ;W01997/021681 ;W01997/013754 ;W01997/008146 ;W01996/040682 ;W01994/029255 ;W01994/020476 ;W01994/019356 ;W01993/116690 ;W01993/113100 ;W01993/007140 ;W01993/003041 ;W01993/003034 ;W01992/019238 ;W01992/017475 ;W01991/003467 ;和 W01988/008708 ;美国专利第 7,846,930 ;7,732,162 ;7,635,709 ;7,378,425 ;6,495,700 ;6,479,523 ;6,372,760 ;6,245,911 ;6,140,321 ;5,985,864 ;5,965,571 ;5,965,569 ;5,750,542 ;5,744,476 ;5,693,668 ;5,668,117 ;5,663,448 ;5,622,976 ;5,603,176 ;5,602,176 ;5,574,046 ;5,455,245 ;5,391,553 ;5,389,629 ;5,364,864 ;5,338,548 ;5,302,593 ;5,300,517 ;5,288,758 ;5,246,947 ;5,231,093 ;5,187,165 ;5,166,181 ;5,106,856 ;5,102,891 ;

5, 100, 901 ;4, 950, 658 ;4, 948, 807 ;4, 948, 807 ;4, 948, 807 ;4, 914, 102 ;4, 895, 841 ;  
4, 895, 841 ;4, 816, 456 ;4, 663, 318 ;4, 663, 318 ;4, 663, 318 ; 和 2, 701, 225 号 ; 日 本 专  
利 申 请 第 4-216704 和 4-187674 号, 加 拿 大 专 利 第 2, 180, 703 号, 欧 洲 专 利 申 请 公 开  
文 本 第 298202 ;236684 ;409676 ;411534 ;468187 ;477903 ;481429 ;487071 ;611769 ;  
703901 ;1050303 ;2018874 ;和 2260839 号 ;美 国 公 开 文 本 第 20010036949 ;20020119963 ;  
20030078252 ;2003069289 ;20040082644 ;20050245504 ;20050124642 ;20060052428 ;  
20070275959 ;20080103105 ;20080261950 ;20090124659 ;20100152108 ;20100227852 ; 和  
20100311697 号 中 提 及 的 AChEI 或 其 药 学 上 可 接 受 的 盐、水 合 物、溶 剂 化 物 或 多 晶 型。

49. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 AChEI 为多奈哌齐、他克林、里斯的明、毒扁豆碱、加兰他敏或美曲膦酯或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

50. 权利要求 40 所述的组合物,其中所述 AChEI 以 0.1mg 至 10mg 的量存在。

51. 根据权利要求 40 所述的组合物,其中所述 AChEI 以小于 10mg、小于 5mg、小于 2mg、小于 1mg 或小于 0.5mg 的量存在。

## 用于改善认知功能的方法和组合物

[0001] 本申请要求享有来自美国临时专利申请 61/302,760 (提交于 2010 年 2 月 9 日) 的优先权和权益,其的内容物和公开内容通过引用完整地并入本文。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及通过使用突触小泡蛋白 2A(SV2A) 抑制剂和乙酰基胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 的组合用于改善认知功能方法和组合物。具体的是,它涉及 SV2A 抑制剂和 AChEI 的组合在受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍中的用途,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中,包括,不限于,患有或处于患有与年龄相关的认知缺损、轻度认知缺损 (MCI)、遗忘 MCI、与年龄相关的记忆缺损 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD)、痴呆、阿尔茨海默氏病 (AD)、前驱 AD、创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 和与癌症治疗相关的认知缺损风险中的受试者。

### 背景技术

[0003] 作为衰老的正常后果或作为中枢神经障碍的后果,认知能力可以减退。

[0004] 大部分中老年人经历了超过在正常衰老中典型的认知能力的减退。认知功能的这类与年龄相关的丧失临床表征为进行性的记忆、认知、推理和判断的丧失。轻度认知缺损 (MCI)、与年龄相关的记忆缺损 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD) 或类似的临床分组是与这类与年龄相关的认知功能丧失相关的病症之一。根据某些估计,仅美国就有多于 1,600 万人患有 AAMI (Barker 等人,1995),而 MCI 估计会影响到美国 550-700 万 65 岁以上的人 (Plassman 等人,2008)。

[0005] 例如痴呆、阿尔茨海默氏病 (AD)、前驱 AD、创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 和与癌症治疗相关的认知缺损的其它中枢神经系统 (CNS) 障碍也与认知缺损相关。

[0006] 因此,存在对有效治疗伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍和改善诊断为患有与年龄相关的认知缺损、MCI、遗忘 MCI、AAMI、ARCD、痴呆、AD、前驱 AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、与癌症治疗相关的认知缺损和伴认知缺损的类似中枢神经系统 (CNS) 障碍或处于它们发展的风险中的患者的认知功能的需要。

[0007] 盐酸他克林 (“COGNEX™”),第一个 FDA 批准的用于阿尔茨海默氏病 (“AD”) 的药物是 AChEI (Cutler 等人,1993)。临床使用的 AChEI 的其它实例包括加兰他敏 (“REMINYL™”) 或利斯的明 (“EXELON™”)。但是,已显示这些药物在阿尔茨海默氏病患者的认知改善中获得的成功有限,并显示了限制使用的副作用特征。另一个 AChEI,多奈哌齐 (也称为 “ARICEPT™”),显示比他克林更有效。用多奈哌齐的阿尔茨海默氏病患者显示轻度认知改善 (Barner 等人,1998 ;Rogers 等人,1998),但是多奈哌齐的有用性却由于它的中度功效和副作用而受到限制。多奈哌齐长期治疗的功效也已经逐渐受到质疑 (Maggini 等人,2006 ; Petersen 等人,2006)。因此,存在对更有效治疗 AD 患者中涉及认知功能的障碍、具体的是认知缺损的障碍的需要。

**[0008] 发明概述**

**[0009]** 依照本发明的第一个方面,提供了用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍或处于患有其风险中的受试者中治疗或改善认知功能的方法,该方法包括将治疗有效量的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与治疗有效量的 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型组合施用于所述受试者的步骤。在本发明的某些实施方案中,本发明的方法预防或减缓在所述受试者中伴认知缺损的 CNS 障碍的发展。在本发明的其它实施方案中,本发明的方法减轻、改善或减缓在所述受试者中与伴认知缺损的 CNS 障碍相关的一个或多个症状的发展。

**[0010]** 在本发明的一个实施方案中,SV2A 抑制剂和 / 或 AChEI 以亚治疗剂量施用,所述亚治疗剂量是相对于 SV2A 抑制剂和 AChEI 在另一个不存在的情况下施用是治疗有效的剂量的亚治疗剂量。

**[0011]** 在本发明的某些实施方案中,伴认知缺损的 CNS 障碍是与年龄相关的认知缺损,例如轻度认知缺损 (MCI)、与年龄相关记忆缺损 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD)。在本发明的一个实施方案中,所述 MCI 是遗忘 MCI。在本发明的某些实施方案中,伴认知缺损的 CNS 障碍是痴呆、阿尔茨海默氏病 (AD)、前驱 AD、创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类 CNS 障碍或这类认知缺损的受试者是人患者。

**[0012]** 适用于本发明的方法和组合物的所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,包括公开于以下中的那些:例如,美国 (U. S.) 专利申请 12/580,464、国际专利申请 PCT/US2009/005647、美国专利申请 61/105,847、美国专利申请 61/152,631 和美国专利申请 61/175,536。但是,任何 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型都可用于本发明的方法和组合物。在其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 W02010/144712 ;W02010/002869 ; W02008/132139 ;W02007/065595 ;W02006/128693 ;W02006/128692 ;W02005/054188 ; W02004/087658 ;W02002/094787 ;W02001/062726 ; 美国专利 7,465,549 ;7,244,747 ; 5,334,720 ;4,696,943 ;4,696,942 ;美国专利申请公开文本第 20090312333 ;20090018148 ; 20080081832 ;2006258704 号 ;和英国专利第 1,039,113 ;和 1,309,692 号中提及的 SV2A 抑制剂或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂是左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

**[0013]** 适用于本发明的方法和组合物的 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,包括公开于以下中的那些:例如,国际专利申请 W02010/057088 ; W02009/008769 ;W02008/097546 ;W02008/074896 ;W02008/073452 ;W02007/127474 ; W02007/107846 ;W02006/097588 ;W02006/071274 ;W02006/070394 ;W02006/060082 ; W02006/040688 ;W02005/092009 ;W02005/079789 ;W02005/074535 ;W02005/072713 ; W02005/042475 ;W02005/039580 ;W02005/027975 ;W02004/084884 ;W02004/080393 ; W02004/052348 ;W02004/037234 ;W02004/034963 ;W02004/032929 ;W02003/101458 ; W02003/091220 ;W02003/082820 ;W02003/082794 ;W02003/020289 ;W02002/074293 ;

W02002/032412 ;W02001/085145 ;W02001/078728 ;W02001/066114 ;W02001/066096 ;  
W02001/021590 ;W02001/000215 ;W02000/033840 ;W02000/030446 ;W02000/023057 ;  
W02000/015205 ;W02000/009483 ;W02000/007600 ;W02000/002549 ;W01999/047131 ;  
W01999/008672 ;W01999/007359 ;W01998/039000 ;W01998/030243 ;W01997/138993 ;  
W01997/119059 ;W01997/038993 ;W01997/029750 ;W01997/021681 ;W01997/013754 ;  
W01997/008146 ;W01996/040682 ;W01994/029255 ;W01994/020476 ;W01994/019356 ;  
W01993/116690 ;W01993/113100 ;W01993/007140 ;W01993/003041 ;W01993/003034 ;  
W01992/019238 ;W01992/017475 ;W01991/003467 ; 和 W01988/008708 ; 美国专利第  
7,846,930 ;7,732,162 ;7,635,709 ;7,378,425 ;6,495,700 ;6,479,523 ;6,372,760 ;  
6,245,911 ;6,140,321 ;5,985,864 ;5,965,571 ;5,965,569 ;5,750,542 ;5,744,476 ;  
5,693,668 ;5,668,117 ;5,663,448 ;5,622,976 ;5,603,176 ;5,602,176 ;5,574,046 ;  
5,455,245 ;5,391,553 ;5,389,629 ;5,364,864 ;5,338,548 ;5,302,593 ;5,300,517 ;  
5,288,758 ;5,246,947 ;5,231,093 ;5,187,165 ;5,166,181 ;5,106,856 ;5,102,891 ;  
5,100,901 ;4,950,658 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,948,807 ;4,914,102 ;4,895,841 ;  
4,895,841 ;4,816,456 ;4,663,318 ;4,663,318 ;4,663,318 ; 和 2,701,225 号 ; 日本专  
利申请第 4-216704 和 4-187674 号,加拿大专利第 2,180,703 号,欧洲专利申请公开  
文本第 298202 ;236684 ;409676 ;411534 ;468187 ;477903 ;481429 ;487071 ;611769 ;  
703901 ;1050303 ;2018874 ;和 2260839 号 ;美国公开文本第 20010036949 ;20020119963 ;  
20030078252 ;2003069289 ;20040082644 ;20050245504 ;20050124642 ;20060052428 ;  
20070275959 ;20080103105 ;20080261950 ;20090124659 ;20100152108 ;20100227852 ; 和  
20100311697 号。但是,任何 AChEI 或药理学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型都可用  
于本发明的方法和组合物。

[0014] 在本发明的其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂或其药理学上可接受的盐、水合物、  
溶剂化物或多晶型可以以如公开于以下中的剂量施用:例如,美国专利申请 12/580,464,  
国际专利申请 PCT/US2009/005647,美国专利申请 61/105,847,美国专利申请 61/152,631,  
和美国专利申请 61/175,536。在本发明的其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂或其药理学上可  
接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每 12 或 24 小时以约 0.001mg/kg 至 5mg/kg 的每日剂  
量施用。在本发明的其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂或其药理学上可接受的盐、水合物、溶  
剂化物或多晶型每 12 或 24 小时以约 0.1 至 5mg/kg、或约 1 至 2mg/kg、或约 0.1 至 0.2mg/  
kg、或约 0.01 至 2.5mg/kg、或约 0.1 至 2.5mg/kg、或约 0.4 至 2.5mg/kg、或约 0.6 至 1.8mg/  
kg、或约 0.04 至 2.5mg/kg、或约 0.06 至 1.8mg/kg、或约 0.01 至 1mg/kg、或约 0.001 至 1mg/  
kg、或约 0.5mg/kg 至 5mg/kg、或约 0.05mg/kg 至 0.5mg/kg 的每日剂量施用。在某些实施  
方案中,使用亚治疗量的 SV2A 抑制剂或其药理学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。  
这类亚治疗量可以是,例如,小于 5mg/kg、小于 2.5mg/kg、小于 2mg/kg、小于 1.5mg/kg、小于  
1mg/kg、小于 0.5mg/kg、小于 0.1mg/kg、小于 0.05mg/kg、小于 0.01mg/kg、小于 0.005mg/kg、  
或小于 0.001mg/kg 的每日剂量,每 12 或 24 小时施用。

[0015] 在本发明的其它实施方案中,所述 AChEI 或其药理学上可接受的盐、水合物、溶剂化  
物或多晶型每 12 或 24 小时以约 0.1 至 10mg 的每日剂量施用。在某些实施方案中,施用所  
述亚治疗量的 AChEI 或其药理学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在某些实施方案

中,施用的所述 AChEI 的亚治疗量是小于约 10mg、小于约 5mg、小于约 2mg、小于约 1mg、小于约 0.5mg 的每日剂量。

[0016] 在本发明的其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI,或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型被同时、或依次、或以单一制剂或以包装在一起的分开制剂施用。在其它实施方案中,所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI,或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型通过不同途径施用。如本文使用的“组合”包括通过任何这些制剂或施用途径的施用。

[0017] 在本发明的某些实施方案中,组合治疗(联合治疗)在受试者中具有更长或改善的治疗作用,所述治疗作用比通过在不存在 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或多晶型的情况下施用 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型获得的治疗作用长至少约 1.5×(倍)、或 2.0 倍、或 2.5 倍、或 3.0 倍、或 3.5 倍、或 4.0 倍、或 4.5 倍、或 5.0 倍、或 5.5 倍、或 6.0 倍、或 6.5 倍、或 7.0 倍、或 7.5 倍、或 8.0 倍、或 8.5 倍、或 9.0 倍、或 9.5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

[0018] 在本发明的其它实施方案中,组合治疗在受试者中具有更长或改善的治疗作用,所述治疗作用比通过在不存在 AChEI 或其药学上可接受的盐,水合物、溶剂化物或多晶型的情况下施用 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型获得的治疗作用长至少约 1.5 倍、或 2.0 倍、或 2.5 倍、或 3.0 倍、或 3.5 倍、或 4.0 倍、或 4.5 倍、或 5.0 倍、或 5.5 倍、或 6.0 倍、或 6.5 倍、或 7.0 倍、或 7.5 倍、或 8.0 倍、或 8.5 倍、或 9.0 倍、或 9.5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

[0019] 依照本发明的另一个方面,提供了在治疗受试者伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍的方法中增加 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的治疗指数的方法,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中,所述方法包括将 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型组合施用于所述受试者。

[0020] 在某些实施方案中,AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的治疗指数的增加大于 AChEI 当在不存在 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的情况下施用时的治疗指数、或者大于 AChEI 的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型当在不存在 SV2A 抑制剂或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的情况下施用时的治疗指数的至少约 1.5 倍,或 2.0 倍,或 2.5 倍,或 3.0 倍,或 3.5 倍,或 4.0 倍,或 4.5 倍,或 5.0 倍,或 5.5 倍,或 6.0 倍,或 6.5 倍,或 7.0 倍,或 7.5 倍,或 8.0 倍,或 8.5 倍,或 9.0 倍,或 9.5 倍,或 10 倍,或大于约 10 倍。

[0021] 依照本发明的另一个方面,提供了在治疗受试者伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍的方法中增加 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的治疗指数的方法,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍风险中,所述方法包括将 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型组合施用于所述受试者。

[0022] 在某些实施方案中,SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的治疗指数增加大于 SV2A 抑制剂、水合物、溶剂化物或多晶型当在不存在 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的情况下施用时的治疗指数、或者大于 SV2A



抑制剂的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型当在不存在 AChEI 或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的情况下施用时的治疗指数的至少约 1.5 倍,或 2.0 倍,或 2.5 倍,或 3.0 倍,或 3.5 倍,或 4.0 倍,或 4.5 倍,或 5.0 倍,或 5.5 倍,或 6.0 倍,或 6.5 倍,或 7.0 倍,或 7.5 倍,或 8.0 倍,或 8.5 倍,或 9.0 倍,或 9.5 倍,或 10 倍,或大于约 10 倍。

[0023] 依照本发明的另一个方面,提供了用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍、或处于患有所述障碍风险中的受试者中治疗或改善认知功能的药物组合物,所述组合物包含 SV2A 抑制剂和 AChEI 或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在某些实施方案中,所述组合物是固体形式。在某些实施方案中,所述组合物是液体形式。在某些实施方案中,所述组合物是水溶液形式。在某些实施方案中,所述组合物是悬浮液形式。在某些实施方案中,所述组合物是持续释放形式、或受控释放形式、或延迟释放形式,或延长释放形式。在某些实施方案中,所述组合物是单位剂型。在其它实施方案中,所述组合物的两种成分是包装在一起的分开递送形式。

[0024] 在本发明的某些实施方案中,所述组合物包含左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和多奈哌齐或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[0025] 在本发明的某些实施方案中,在所述组合物中的所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以 0.07-350mg,或 50-250mg,或 3-50mg 的量存在。在某些实施方案中,所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以小于 350mg、小于 250mg、小于 200mg、小于 150mg、小于 100mg、小于 50mg、小于 10mg、小于 5mg、小于 1mg、小于 0.5mg、小于 0.1mg、或小于 0.07mg 的量存在。

[0026] 在本发明的某些实施方案中,AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以 0.1mg 至 10mg 的量存在。在某些实施方案中,AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以小于 10mg、小于 5mg、小于 2mg、小于 1mg、或小于 0.5mg 的量存在。

[0027] 附图简述

[0028] 图 1 描述在八臂放射臂迷宫 (RAM) 测试中施用左乙拉西坦对 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/日)、左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日)、左乙拉西坦 (5mg/kg/日)、左乙拉西坦 (10mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (20mg/kg/日)。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-臂得到-转移 (win-shift) 任务 (8 个可利用的臂) 的完成之间存在 1 小时延迟。在每日试验之前 30-40 分钟,使用一次药物/对照品治疗对大鼠进行预处理。在保留阶段期间大鼠形成的错误数用作空间记忆保留的量度。将错误定义为当大鼠进入已经在试验的延迟部分前从中取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不同剂量之间的错误数。

[0029] 图 2 描述在八臂放射臂迷宫 (RAM) 测试中仅仅施用多奈哌齐和施用多奈哌齐和左乙拉西坦组合对 8 只老龄-受损大鼠 (AI) 的空间记忆保留的效果。使用四种处理条件:媒介物对照、仅多奈哌齐 (1mg/kg/日)、多奈哌齐 (2mg/kg/日),以及多奈哌齐 (1mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日) 的组合。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) 的呈现与八-臂得到-转移任务 (8 个可利用的臂) 的完成之间存在 2 小时延迟。在每日试验之前 30-40 分钟,使用一次药物/对照品治疗对大鼠进行预处理。在保留

阶段期间大鼠形成的错误数用作空间记忆保留的量度。将错误定义为当大鼠进入已经在试验的延迟部分前从中取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 检验用于比较药物治疗与媒介物对照不同剂量之间的错误数。相对于媒介物对照治疗,多奈哌齐 (1mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日) 的组合显著改善记忆表现 ( $t(7) = 2.16, p = 0.034$ )。

[0030] 图 3 描述对于左乙拉西坦治疗的人试验的实验设计。

[0031] 图 4A 描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗的 aMCI 受试者和用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者的左侧 CA3 中的平均活动。

[0032] 图 4B 描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗或左乙拉西坦治疗 (一天两次 125mg 持续两周) 的 aMCI 受试者的左侧 CA3 中的平均活动。

[0033] 图 4C 是图 4A 和 4B 中所示数据的表。

[0034] 图 5A 描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者和用安慰剂治疗的 aMCI 受试者的左侧内嗅皮层中的平均活动。

[0035] 图 5B 描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗或左乙拉西坦治疗 (一天两次 125mg 持续两周) 的相同 aMCI 受试者的左侧内嗅皮层中的平均活动。

[0036] 图 5C 是图 5A 和 5B 中所示数据的表。

[0037] 图 6A 描述了在实施例 2 中所述的外显 3 选项强迫选择任务中对受试者所示图像序列的实例。

[0038] 图 6B 显示类似 (“诱饵”) 图像的样品对。

[0039] 图 7 显示在实施例 2 中所述的外显 3 选项强迫选择任务的表现上, aMCI (安慰剂) 受试者和年龄匹配对照 (安慰剂) 受试者之间的不同。每个柱表示当呈现诱饵图像时受试者反应 (旧的、类似的或新的) 的比率。

[0040] 图 8 显示在实施例 2 中所述的外显 3 选项强迫选择任务的表现上, 用安慰剂治疗或用左乙拉西坦治疗 (一天两次 125mg 持续两周) 的相同 aMCI 受试者之间的不同。每个柱表示当呈现诱饵图像时受试者反应 (旧的、类似的或新的) 的比率。

[0041] 图 9 是图 7 和 8 中所示数据的表。

[0042] 图 10A 显示在 Buschke 选择联想测试 - 延迟回忆的表现上, 年龄匹配对照 (安慰剂) 受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦 (一天两次 125mg 持续两周) 治疗的 aMCI 受试者之间的不同。

[0043] 图 10B 是图 10A 中所示数据的表。

[0044] 图 11A 显示在 Benton 视觉保留测试的表现上, 对照 (安慰剂) 受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦 (一天两次 125mg 持续两周) 治疗的 aMCI 受试者之间的不同。

[0045] 图 11B 是图 11A 中所示数据的表。

[0046] 图 12A 显示在口头配对相关测试 - 识别的表现上, 对照 (安慰剂) 受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦 (一天两次 125mg 持续两周) 治疗的 aMCI 受试者之间的不同。

[0047] 图 12B 是图 12A 中所示数据的表。

[0048] 图 13A 显示在口头配对相关测试 - 延时回忆的表现上, 对照 (安慰剂) 受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦 (一天两次 125mg 持续两周) 治疗的 aMCI 受试者之间的不同。

[0049] 图 13B 是图 13A 中所示数据的表。

[0050] 图 14A 是显示用于实施例 2 中所示的人左乙拉西坦试验的受试者选择过程的表。

[0051] 图 14B 是显示用于实施例 2 中所示的人左乙拉西坦试验的所选受试者特征的表。

[0052] 发明详述

[0053] 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。

[0054] 除非另外指明,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和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)。

[0055] 根据本领域的常规应用使用本文所用的化学术语,以“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C. A. (1985) 中为典型。

[0056] 特别将本申请中涉及的所有上述和任意其它公开文献、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。

[0057] 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,但不排除任何其它整数(或成分)或整数(或成分)组。

[0058] 除非上下文中另有明确指明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0059] 术语“包括”用于指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0060] 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造化、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 抑制活性或 AChEI 活性使它们适合于作为本发明方法和组合物中的“治疗剂”。

[0061] “患者”、“受试者”或“个体”可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)。

[0062] “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。

[0063] 在人中,可测定认知功能,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);剑桥心理测试自动成套测试 (the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) (CANTAB);老年医学的桑多临床评价 (the Sandoz Clinical Assessment-Geriatric) (SCAG), Buschke 选择联想测试 (the Buschke Selective Reminding Test) (Buschke 和 Fuld, 1974);口头配对相关分测试 (the Verbal Paired Associates subtest);逻辑记忆分测试 (the Logical Memory subtest);修订的韦克斯勒记忆量表 (the Wechsler Memory Scale-Revised) (WMS-R) 的视觉复现分测试 (the Visual Reproduction subtest) (Wechsler, 1997);Benton 视觉保留测试 (the Benton Visual Retention Test), 或外显 3 选项强迫选择任务 (the explicit 3-alternative forced choice task)。参见 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);Marquis 等人, 2002 以及 Masur 等人, 1994。

[0064] 在动物模型系统中,可按照本领域已知的各种常规方式测定认知功能,包括使用其中动物使用空间信息的莫里斯水迷宫 (MWM)、巴恩斯环形迷宫、高架放射臂迷宫、T 形迷宫或任何其它迷宫。本领域已知的其它试验也可用于评价认知功能,例如新目标识别和气味识别任务。

[0065] 还可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)、单光子发射计算机层摄影 (SPECT) 或任何其它能够测定脑功能的成像技术。在动物中,还可使用电生理技术测定认知功能。

[0066] “促进”认知功能意指影响受损的认知功能,使得它更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。可将认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者相同的熟练水平 (level of proficiency) 进行每日正常生活的活动。

[0067] 在某些情况下,“促进”在受与年龄相关认知影响的受试者中的认知功能意指影响受损的认知功能,使得它更接近类似于老龄匹配的正常、未受损的受试者的功能或年轻成年受试者的功能。可将该受试者的认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与老龄匹配的正常未受损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。

[0068] “保护”认知功能意指影响正常或受损认知功能,使得它不减退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减退。

[0069] “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。

[0070] “认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不象在正常、未受损受试者中所预期的一样强。在某些情况下,认知功能与在正常、未受损受试者中所预期的认知功能相比减少约 5%、约 10%、约 30%、或更多。在某些情况下,在受与年龄相关认知缺损影响的受试者中的“认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不象在老龄匹配的正常、未受损受试者中所预期的或年轻成年受试者 (即,在认知测定中对于给定年龄具有平均得分的受试者) 中所预期

的功能一样强。

[0071] “与年龄相关的认知缺损”意指在老龄受试者中的认知缺损,其中它们的认知功能并不像在年龄匹配的正常的受试者中所预期的或在年轻成年受试者中所预期的一样强。在某些情况下,认知功能与在年龄匹配的正常受试者中所预期的认知功能相比减少约 5%、约 10%、约 30%、或更多。在某些情况下,认知功能是如在年龄匹配的正常受试者中所预期的,但与在年轻成年受试者中所预期的认知功能相比减少约 5%、约 10%、约 30%、约 50%、或更多。与年龄相关受损的认知功能可能与轻度认知缺损 (MCI) (包括遗忘 MCI 和非遗忘 MCI)、与年龄相关的记忆损伤 (AAMI) 和与年龄相关的认知减退 (ARCD) 相关。

[0072] 与 AD 相关的或涉及 AD 或在 AD 中的“认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不像在使用常规方法和标准未诊断出 AD 的受试者中所预期的一样强。

[0073] “轻度认知缺损”或“MCI”意指特征在于未伴随其它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(定义为低于指定年龄平均值多于 1.5 标准偏差的得分);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)。

[0074] MCI 诊断通常要求客观评价认知缺损,可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)、剑桥心理测试自动成套测试 (CANTAB) 和个体测试例如 Rey 听觉言语学习测试 (AVLT)、修订的韦克斯勒记忆量表的逻辑记忆分测试 (WMS-R) 和纽约大学 (NYU) 段落回忆测试 (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)。

[0075] “与年龄相关的记忆缺陷 (AAMI)”意指因老龄化导致的记忆减退。如果他或她至少为 50 岁且满足如下全部标准,则可将患者视为具有 AAMI :a) 患者注意到记忆表现减退; b) 与年轻成年人相比患者在记忆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它明显原因被排除(换句话说,记忆减退不能归因于其它原因,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、阿尔茨海默氏病等)。

[0076] “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) 已经整理成 ARCD 诊断分类。

[0077] 阿尔茨海默氏病 (AD) 表征为在其早期阶段中的记忆缺陷。迟发症状包括受损的判断、定向障碍、意识错乱、行为变化、说话困难和运动缺陷。组织学上,AD 表征为  $\beta$ -淀粉样斑块和缠结的 tau 蛋白。

[0078] 血管性痴呆由中风引起。症状与 AD 的那些症状重叠,但是并没有多见于记忆缺

损。

[0079] 痴呆伴列维小体 (Dementia with Lewy bodies) 表征为在脑中神经元内形成的  $\alpha$ -突触核蛋白的异常沉着物。认知缺损可能类似于 AD, 包括记忆和判断以及行为变化的缺损。

[0080] 额颞痴呆表征为在额皮层和 / 或前颞叶和皮克小体中神经胶质增生、神经元丧失、浅表海绵状变性。症状包括性格和行为的改变, 其包括社会技能和语言表达 / 理解力的减退。

[0081] “创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)” 意指表征为对突变事件立即或延迟反应的焦虑障碍、表征为再次经历创伤、心理麻痹或避免与创伤相关的刺激和增加的觉醒。再次经历现象包括对创伤提醒有侵入性记忆、幻觉重现、梦魇和心理或生理困扰的反应。这类反应产生焦虑, 并可对患者的生活质量及身体和情感健康具有慢性和急性的显著影响。PTSD 也与受损的认知表现相关, 并且患 PTSD 的老年个体相对于对照患者认知表现有更大的减退。

[0082] “精神分裂症” 意指慢性虚弱障碍, 表征为精神病理学谱, 包括例如异常或歪曲的心理表征 (例如, 幻觉、妄想) 的阳性症状, 表征为动机和适当的有意动作减少 (例如, 兴趣缺失、情感冷淡、无动机) 和认知缺损的阴性症状。尽管建议将脑的异常作为在精神分裂症中精神病理学的全谱基础, 但目前可利用的抗精神病药大多对治疗患者认知缺损无效。

[0083] “肌萎缩性侧索硬化” 也称为 ALS, 意指表征为运动神经元 (该神经细胞在中枢神经系统中控制随意肌运动) 变性的进行性、致死性、神经变性疾病。ALS 也表征为在内嗅皮层和海马中神经元变性、记忆缺陷以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0084] “与癌症治疗相关的认知缺损” 意指在用例如化学治疗和辐射的癌症治疗治疗的受试者中发展的认知缺损。癌症治疗对脑的细胞毒性和其它不良副作用导致如记忆、学习和注意力的这类功能的认知缺损。

[0085] “治疗” 病症或患者意指采取措施以得到有益的或所需的结果, 包括临床结果。有益的或所需的临床结果包括, 但是不限于, 预防或减缓疾病或障碍的发展, 或减轻、改善或减缓与伴认知缺损的 CNS 障碍 (例如与年龄相关的认知缺损、轻度认知缺损 (MCI)、遗忘 MCI、痴呆、阿尔茨海默氏病 (AD)、前驱 AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 或与癌症治疗相关的认知缺损) 相关的一个或多个症状的发展。治疗与年龄相关的认知缺损还包括减缓与年龄相关的认知缺损 (包括, 但不限于 MCI、ARCD 和 AAMI) 转化为痴呆 (例如, AD)。

[0086] “治疗认知缺损” 意指采取措施以改善在患认知缺损的受试者中的认知功能, 以使一个或多个认知测试中受试者的表现改善至任何可检测的程度, 或预防进一步减退。优选地, 在治疗认知缺损之后, 受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。治疗在入中的认知缺损可将认知功能改善至任何可检测的程度, 但是优选改善至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者相同的熟练水平进行每日正常生活的活动。在某些情况下, “治疗认知缺损” 意指采取措施以改善在患认知缺损的受试者中的认知功能, 以使一个或多个认知测试中受试者的表现改善至任何可检测的程度, 或预防进一步减退。优选地, 在治疗认知缺损之后, 受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。在某些情况下, 在受到与年龄相关的认知缺损影响的受试者中 “治疗认知缺损” 意指采取措施以改善该受试者中的认知功能, 以使在治疗认知缺损之后受试者的认知功能更接近类似于年

龄匹配的正常、未受损受试者的功能,或年轻成年受试者的功能。

[0087] 物质、化合物或活性剂对受试者的“施用 (Administering)”或“施用 (administration)”可使用本领域技术人员已知的各种方法进行。例如,可通过静脉内、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、脑内和透皮(通过吸收,例如通过皮肤输送管)施用化合物或活性剂。还可通过可再加入或可生物降解的聚合物装置或其它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。施用还可进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长期限内进行。在一些方面中,施用包括直接施用,包括自身施用;和间接施用,包括为药物开处方行为。例如,作为本文使用的,指导患者自身施用或由另一个人施用药物和/或给患者提供药物处方的临床医师对患者施用药物。

[0088] 物质、化合物或活性剂对受试者的适合的施用方法还取决于例如受试者年龄,无论该受试者在施用时是活动的还是不活动的,无论受试者在施用时是否是认识受损的;缺损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)。在某些实施方案中,通过口服(例如通过摄入)或静脉内(例如,通过注射)对受试者施用化合物或活性剂。在某些实施方案中,口服施用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施用。

[0089] 如本文使用的,SV2A 抑制剂和 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或晶型物的“组合”或“一起”施用,包括同时施用和/或在不同时间施用,例如依次施用。它也包括以单一制剂或以包装在一起的分开的制剂施用。

[0090] 如本文使用的术语“同时施用”,指将 SV2A 抑制剂和 AChEI,或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以不多于约 15 分钟,和在某些实施方案中不多于约 10 分钟的时间间隔施用。当同时施用药物时,可将 SV2A 抑制剂和 AChEI,或它们的盐、水合物、溶剂化物或多晶型包含在相同剂量中(例如,包含 SV2A 抑制剂和 AChEI 的单位剂型)或分离的剂量 (discreted dosages) 中(例如,将 SV2A 抑制剂或其盐、水合物、溶剂化物或多晶型包含在一个剂型中,而将 AChEI 或其盐、水合物、溶剂化物或多晶型包含在另一个剂型中)。

[0091] 如本文使用的术语“依次施用”,指将 SV2A 抑制剂和 AChEI,或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、多晶型以多于约 15 分钟,和在某些实施方案中多于约 1 小时,或至多 12 小时的时间间隔施用。可将 SV2A 抑制剂或 AChEI 首先施用。用于依次施用的 SV2A 抑制剂和 AChEI,或它们的盐、水合物、溶剂或多晶型可包含在分离的剂型中,任选地包含在相同的容器或包装中。

[0092] 药物或活性剂的“治疗有效量”是在对受试者施用时具有指定治疗效果(例如改善受试者认知功能)的药物或活性剂用量,所述受试者例如为患有伴认知缺损的 CNS 障碍的患者。完全的治疗效果不一定通过施用一次剂量出现且可能在施用一系列剂量之后出现。因此,可以以一次或多次施用来施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者体型、健康状况和年龄、认知缺损的性质和程度以及为施用和施用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。

[0093] “亚治疗量”意指本发明的活性剂或化合物施用的量小于治疗量,即,小于当所述活性剂或化合物单独施用(即,单独和在不存在其它治疗剂或化合物的情况下)以治疗涉及认知功能障碍的障碍通常使用的量。

[0094] 本文将“类似物”用于意指功能上类似于另一个化学实体,但是并没有共有相同化学结构的化合物。例如,类似物十分类似于基础或母体化合物,以至于尽管结构上稍有不同,它也可在治疗应用中替代基础化合物。

[0095] 本文将“衍生物”用于意指化合物的化学修饰。化合物的化学修饰可包括,例如,用烷基、酰基或氨基取代氢。许多其它修饰也是可能的。

[0096] 术语“前药”是本领域公认的,并意欲包括在生理条件下转化为 SV2A 抑制剂或 AChEI 的化合物或活性剂。用于制备前药的常见方法是选择在生理条件下被水解或代谢的部分以提供所需的化合物或活性剂。在其它实施方案中,将该前药通过宿主动物的酶活性转化为 SV2A 的抑制剂或 AChEI。

[0097] 本文将“药学上可接受的盐”用于意指是本发明活性剂和化合物的治疗活性、非毒性碱和酸盐形式的根据本发明的活性剂或化合物。

[0098] 本发明方法的说明

[0099] 本发明方法包括 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合施用。所述 SV2A 抑制剂或所述 AChEI 和它们的药学上可接受的盐的活性剂或化合物还包括那些活性剂、化合物和盐的水合物、溶剂化物、多晶型和前药。

[0100] 评价认知缺损的方法

[0101] 动物模型用作发展和评价伴认知缺损的 CNS 障碍的治疗的重要资源。在动物模型中表征认知缺损的特征通常扩展至人中的认知缺损。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。用于 CNS 障碍的动物模型中认知缺损的程度和用于所述 CNS 障碍治疗方法的功效可用多种认知试验进行测试并证实。

[0102] 放射臂迷宫 (RAM) 行为任务是认知测定 (具体的是测试空间记忆) 的一个实例 (Chappell 等人, *Neuropharmacology* 37:481-487, 1998)。RAM 设备由例如 8 个等距隔开的臂组成。迷宫臂从中心平台每个面伸出。食槽位于每个臂末端。食物用作奖赏。放置隔断以阻止进入任何臂中。也可提供环绕该设备的很多特别的迷宫线索。在熟习和训练阶段之后,在对照或受试化合物治疗的条件下可在 RAM 中测试受试者的空间记忆。作为该测试的一部分,在试验之前将受试者用媒介物对照或一系列剂量之一的受试化合物进行预处理。在每个试验开始时,将八臂迷宫的一小组臂隔断。在该试验的最初“信息阶段”期间,允许受试者在允许进入的未隔断的臂上得到食物。随后在信息阶段和接下来的“保留测试”之间的延迟期 (例如,60 秒延迟、15 分钟延迟,1 小时延迟、2 小时延迟、6 小时延迟、24 小时延迟、或更长) 将受试者从该迷宫移除,在此期间移除该迷宫上的屏障,因此允许进入所有八个臂。在延迟期之后,在该试验的保留测试阶段期间将受试者放回中心平台上 (移除先前隔断臂的屏障) 并允许得到剩下的食物奖赏。隔断臂的特性和配置在试验中变化。跟踪受试者在保留测试阶段形成的“错误”数。如果受试者进入已经在试验的延迟部分前从中取回食物的臂,或如果它在延迟期后再探访已经探访过的臂,那么错误就在试验中出现。错误数越少表明空间记忆越好。在各种受试化合物治疗方案下,可将由受试者形成的错误数随后用于比较受试化合物在治疗伴认知缺损的 CNS 障碍中的功效。

[0103] 可用于评价受试化合物对 CNS 障碍模型动物的认知缺损效果的另一个认知测试是莫里斯水迷宫。水迷宫是环绕着相对于迷宫的一组新奇图案的水池。用于水迷宫的训练方案可基于已显示是海马 - 依赖性的改良水迷宫任务 (de Hoz 等人, *Eur. J. Neurosci.*,



22 :745-54, 2005 ;Steele 和 Morris, *Hippocampus* 9 :118-36, 1999)。训练受试者找到隐藏在水池表面下在水中的逃避平台的位置。在训练试验期间, 将受试者从该水池周界周围的随机起点放入迷宫(水池)中。起点在每次试验中都有所变化。如果受试者在规定的时间内未找到逃避平台的位置, 那么试验者就将受试者引导至并放在平台上以“教导”它们找到平台的位置。在最后一次训练试验后的延迟期之后, 不存在逃避平台的保留测试用于评价空间记忆。如通过例如由小鼠做出的在该位置花费的时间或穿过该位置的次数所测量的, 受试者对(现在不存在的)逃避平台位置优选的水平表明空间记忆较好, 即, 认知缺损的治疗。然后可将不同治疗条件下对逃避平台位置的优选用于比较受试化合物在治疗伴认知缺损的 CNS 障碍中的功效。

[0104] 有用于评价在人中的认知功能的本领域已知的多种测试, 例如但不限于, 临床总体印象的变化量表(CIBIC-plus scale); 简短精神状态检查(MMSE); 神经精神调查(NPI); 临床痴呆等级量表(CDR); 剑桥心理测试自动成套测试(CANTAB); 老年医学的桑多临床评价(SCAG), Buschke 选择联想测试(Buschke 和 Fuld, 1974); 口头配对相关分测试; 逻辑记忆分测试; 修订的韦克斯勒记忆量表的视觉复现分测试(WMS-R)(Wechsler, 1997); 或 Benton 视觉保留测试。参见 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); Marquis 等人, 2002 以及 Masur 等人, 1994。在人中认知测试的另一个实例是外显 3 选项强迫选择任务。在该测试中, 向受试者呈现常见物体的彩色照片, 该照片由以下 3 种类型的图像对的混合物组成: 类似对、相同对和无关衬托(foils)。类似物体对的第二个称为“诱饵”。这些图像对是完全随机的, 并作为系列图像单独呈现。受试者被指示做出关于所看到的物体是否是新的、旧的或类似的判断。对呈现诱饵刺激物的“类似”反应表明受试者记忆提取成功。相比之下, 称诱饵刺激物为“旧的”或“新的”则表明正确的记忆提取未出现。

[0105] 除了评价认知表现外, 还可将与年龄相关的认知缺损和痴呆的发展以及与年龄相关的认知缺损向痴呆的转化通过评价替代物在受试者脑中的变化来监测。替代物变化包括但不限于, 局部脑容量的变化、穿通通路退化和通过静息态 fMRI (R-fMRI) 和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层摄影术(FDG-PET) 所见的脑功能变化。局部脑容量适用于监测与年龄相关的认知缺损和痴呆的发展的实例包括海马体积的减少和内嗅皮层的体积或厚度的减少。这些体积可在受试者中通过例如 MRI 来测量。Aisen 等人, *Alzheimer's & Dementia* 6 :239-246 (2010)。已经显示穿通通路退化与年龄和降低的认知功能相关。例如, 穿通通路越退化的老年成人在海马-依赖性记忆测试中倾向于表现越差。可通过超高分辨率弥散张量成像(DTI) 监测在受试者中穿通通路退化。Yassa 等人, *PNAS* 107 :12687-12691 (2010)。静息态 fMRI (R-fMRI) 涉及在静息期间成像脑, 并记录在跨越功能上相关区域的暂时相关的 fMRI 信号中大振幅自发的低频率( $< 0.1\text{Hz}$ ) 波动。将基于种子(Seed-based) 的功能连接性、独立成分分析和/或信号的频域分析用于揭示在脑区之间的功能连接性, 具体的是其连接性随年龄以及认知缺损和/或痴呆的程度增加或减少的那些区域。FDG-PET 使用 FDG 的摄取作为在脑中局部代谢活性的测量值。在例如后扣带皮层、颞顶皮层和前额叶联络皮层的区域中 FDG 摄取的减退已经显示涉及认知减退和痴呆的程度。Aisen 等人, *Alzheimer's & Dementia* 6 :239-246 (2010), Herholz 等人, *NeuroImage* 17 :302-316 (2002)。

[0106] 与年龄相关的认知缺损

[0107] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐, 本发明提供了用于治疗与年龄相关的认知缺损或其风险的方法和组合物。在某些实施方案中, 治疗包括预防或减缓与年龄相关的认知缺损的发展。在某些实施方案中, 治疗包括减轻、改善或减缓与年龄相关的认知缺损相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中, 与年龄相关的认知缺损的治疗包括减缓与年龄相关的认知缺损 (包括, 但不限于 MCI、ARCD 和 AAMI) 转化为痴呆 (例如, AD)。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗在例如 MCI、ARCD 和 AAMI 的病症中的与年龄相关的认知缺损或用于处于患有所述疾病风险中的患者。如本文所述的用于所述方法的组合物的剂量和剂量间隔, 在那些应用中是安全的和有效的。

[0108] 在某些实施方案中, 待通过本发明的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患有这类缺损的风险中。在某些实施方案中, 所述与年龄相关的认知缺损包括但不限于, 与年龄相关的记忆损伤 (AAMI)、轻度认知缺损 (MCI) 和与年龄相关的认知减退 (ARCD)。

[0109] 动物模型用作发展和评价这类与年龄相关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与年龄相关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与年龄相关的认知缺损。因此, 在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。

[0110] 与年龄相关的认知缺损的多种动物模型为本领域已知。例如, 大量的行为特征已鉴定了在远交系老龄 Long-Evans 大鼠中认知损害的自然发生形式 (Charles River Laboratories ;Gallagher 等人, Behav. Neurosci. 107 :618-626, (1993))。在用莫里斯水迷宫 (MWM) 进行的行为评价中, 大鼠学习和记忆由该迷宫周围的空间线索配置引导的逃避平台的位置。使用动物在搜寻所述逃避平台的位置中空间偏好的测量值, 在探查试验中测试表现的认知基础。在该研究群体中老龄大鼠游至可见的平台并无困难, 但是当将该平台伪装, 需要利用空间信息时, 就检测到了年龄依赖性缺损。在远交 Long-Evans 系中的个别老龄大鼠的表现有很大不同。例如, 部分那些大鼠与年轻成年大鼠有同样表现。但是, 约 40-50% 超出了年轻大鼠表现的范围。在老龄大鼠中的这种可变性反映了可靠的个体差异。因此, 在老龄群体中某些动物是认知受损的, 并称为老龄受损 (AI), 而其它动物是未受损的, 并称为老龄未受损 (AU)。参见, 例如, Colombo 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 94 : 14195-14199, (1997) ;Gallagher 和 Burwell, Neurobiol. Aging 10 :691-708, (1989) ; Gallagher 等人 .Behav. Neurosci. 107 :618-626, (1993) ;Rapp 和 Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93 :9926-9930, (1996) ;Nicolle 等 人, Neuroscience 74 :741-756, (1996) ; Nicolle 等人, J. Neurosci. 19 :9604-9610, (1999) ;国际专利公开文本 W02007/019312 和国际专利公开文本 W0 2004/048551。与年龄相关的认知缺损的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗与年龄相关的认知缺损中的有效性。

[0111] 本发明的方法和组合物在治疗与年龄相关的认知缺损中的功效可使用多种认知测试, 包括如上所讨论的莫里斯水迷宫和放射臂迷宫进行评价。

[0112] 痴呆

[0113] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐, 本发明还提供了用于治疗痴呆的方法和组合物。在某些实施方案中, 治疗包括预防或减缓

痴呆的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与痴呆相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。在某些实施方案中,所述痴呆是阿尔茨海默氏病(AD)、血管痴呆、痴呆伴列维小体或额颞痴呆。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗痴呆。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0114] 动物模型用作发展和评价痴呆的治疗的重要资源。在动物模型中表征痴呆的特征通常扩展至人中的痴呆。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。痴呆的各种动物模型为本领域已知,例如 PDAPP、Tg2576、APP23、TgCRND8、J20、hPS2Tg 和 APP+PS1 转基因小鼠。Sankaranarayanan, *Curr. Top. Medicinal Chem.* 6 :609-627, 2006 ;Kobayashi 等人 *Genes Brain Behav.* 4 :173-196. 2005 ;Ashe 和 Zahns, *Neuron.* 66 :631-45, 2010。痴呆的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗痴呆中的有效性。

[0115] 本发明的方法和组合物在治疗痴呆或与痴呆相关的认知缺损中的功效可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试,在痴呆的动物模型以及患痴呆的人受试者中进行评价。

[0116] 创伤后精神紧张性障碍

[0117] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐,本发明还提供了用于治疗创伤后精神紧张性障碍(PTSD)的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓 PTSD 的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与 PTSD 相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗 PTSD。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0118] 患 PTSD 的患者(和暴露于较小程度创伤、未患 PTSD 的患者)有更小的海马体积(Woon 等人, *Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych.* 34, 1181-1188 ;Wang 等人, *Arch. Gen. Psychiatry* 67 :296-303, 2010)。PTSD 也是与受损认知表现相关的。患 PTSD 的老年个体相对于对照患者,认知表现有更大减退(Yehuda 等人, *Bio. Psych.* 60 :714-721, 2006)并具有发展痴呆的更大可能性(Yaffe 等人, *Arch. Gen. Psych.* 67 :608-613, 2010)。

[0119] 动物模型用作发展和评价 PTSD 的治疗的重要资源。在动物模型中表征 PTSD 的特征通常扩展至人中的 PTSD。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。PTSD 的各种动物模型为本领域已知。

[0120] PTSD 的一个大鼠模型是时间依赖性致敏作用(time-dependent sensitization) (TDS) 模型。TDS 涉及使动物暴露于强烈应激事件,之后进行先前应激的处境提醒。下列是 TDS 的实例。将大鼠置于制动器中,然后置于泳池中并使其游泳一段时间,例如,20 分钟。随后,立即将每个大鼠暴露于气态麻醉剂中直到意识丧失,并最终干燥。使动物不受打扰持续许多天,例如,一周。然后将大鼠暴露于包括初始应激源的“再次应激”期,例如,在泳池中游泳期(Liberzon 等人, *Psychoneuroendocrinology* 22 :443-453, 1997 ;Harvery 等人, *Psychopharmacology* 175 :494-502, 2004)。TDS 引起大鼠增强的听觉惊恐反应(ASR),其可与夸张的听觉惊恐(为 PTSD 的显著症状)相比(Khan 和 Liberzon, *Psychopharmacology* 172 :225-229, 2004)。PTSD 的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗 PTSD 中的有效性。

[0121] 本发明的方法和组合物在治疗 PTSD 或与 PTSD 相关的认知缺损中的功效也可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试,在 PTSD 的动物模型以及患 PTSD 的人受试者中进行评价。

#### [0122] 精神分裂症

[0123] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐,本发明又提供了用于治疗精神分裂症的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓精神分裂症的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与精神分裂症相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗精神分裂症。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0124] 认知缺损也与精神分裂症相关。它们先于精神病的发作,并且在未受影响的亲属 (relatives) 中存在。与精神分裂症相关的认知缺损构成功能后果的良好预报器,并且是该障碍的核心特征。精神分裂症中的认知特征反映在额皮层和海马回路中的功能障碍。患精神分裂症的患者也存在例如海马体积减少、神经元尺寸减少和功能障碍性活动过强的海马病状。也已在精神分裂症的患者中记录到这些脑区中兴奋和抑制的失衡,其暗示药物靶向抑制的机制可能是有疗效的。参见,例如,Guidotti 等人, *Psychopharmacology* 180 :191-205, 2005 ;Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183 :187-194, 2010 ;Wood 等人, *NeuroImage* 52 :62-63, 2010 ;Vinkers 等人, *Expert Opin. Investig. Drugs* 19 :1217-1233, 2009 ;Young 等人, *Pharmacol. Ther.* 122 :150-202, 2009。

[0125] 动物模型用作发展和评价精神分裂症的治疗的重要资源。在动物模型中表征精神分裂症的特征通常扩展至人中的精神分裂症。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。精神分裂症的各种动物模型为本领域已知。

[0126] 精神分裂症的一个动物模型是用蛋氨酸长久治疗。蛋氨酸治疗的小鼠显示在额皮层和海马中缺乏 GAD67 的表达,类似于在精神分裂症患者死后脑中所报道的情况。它们也显示惊恐和社交缺陷的前冲动抑制 (Tremolizzo 等人, *PNAS*, 99 :17095-17100, 2002)。精神分裂症的另一个动物模型为在大鼠中用甲基氧化偶氮甲醇乙酸盐 (MAM) 治疗。在妊娠第 17 天向怀孕雌性大鼠施用 MAM (20mg/kg, 腹膜内)。MAM- 治疗概括了在后代中精神分裂症-样表型的病理发展过程,包括解剖学变化、行为缺陷和改变的神经元信息处理。更具体的是, MAM 治疗的大鼠显示小白蛋白-阳性 GABA 能中间神经元在前额皮层和海马部分中密度降低。在行为测试中, MAM 治疗的大鼠显示减小的潜伏抑制。潜伏抑制是一种行为现象,其中减少了对刺激物的学习,对于该刺激物存在具有任何结果的先前暴露。忽视先前良性刺激和减少与这类刺激相关的信息的倾向被认为防止了感觉超负荷。潜伏抑制低表明精神病。潜伏抑制可在大鼠中以下列方式测试。将大鼠分成两组。将一组在多次试验中预暴露于一个声调下。另一组不呈现声调。然后将两组暴露于听觉恐惧条件反射程序中,其中相同的声调与伤害性刺激,例如电击足同时呈现。随后,向两组呈现该声调,并在声调呈现期间监测大鼠运动行为的变化。在恐惧条件反射之后,大鼠通过极力减少运动行为对声调呈现做出反应。但是,在条件反射期之前已暴露于该声调中的组显示强烈的潜伏抑制:响应声调呈现的运动行为抑制减少了。MAM 治疗的大鼠,相比之下显示受损潜伏抑制。也就是,在恐惧条件反射程序之前暴露于该声调,在抑制恐惧条件反射中并不具有显著作用。(参见

Lodge 等人, *J. Neurosci.*, 29 :2344-2354, 2009)。精神分裂症的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症中的有效性。

[0127] 本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症或与精神分裂症相关的认知缺损中的功效也可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试, 在精神分裂症的动物模型以及患精神分裂症的人受试者中进行评价。

[0128] 肌萎缩性侧索硬化 (ALS)

[0129] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐本发明又提供了用于治疗 ALS 的方法和组合物。在某些实施方案中, 治疗包括预防或减缓 ALS 的发展。在某些实施方案中, 治疗包括减轻、改善或减缓与 ALS 相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中, 待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗 ALS。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔, 在那些应用中是安全的和有效的。

[0130] 除了运动神经元变性外, ALS 表征为在内嗅皮层和海马中神经元变性、记忆缺陷以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0131] 本发明的方法和组合物在治疗 ALS 或与 ALS 相关的认知缺损中的功效也可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试, 在 ALS 的动物模型以及患 ALS 的人受试者中进行评价。

[0132] 与癌症治疗相关的认知缺损

[0133] 使用与 AChEI 或其药学上可接受的盐组合的 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐, 本发明又提供了用于治疗与癌症治疗相关的认知缺损的方法和组合物。在某些实施方案中, 治疗包含预防或减缓与癌症治疗相关的认知缺损的发展。在某些实施方案中, 治疗包括减轻、改善或减缓与癌症治疗相关的认知缺损相关的一个或多个症状的发展。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗与癌症治疗相关的认知缺损。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔, 在那些应用中是安全的和有效的。

[0134] 用于癌症治疗 (包括化学治疗、辐射, 或其组合) 的治疗可引起患者在如记忆、学习和注意力的这类功能中的认知缺损。对癌症治疗的脑的细胞毒性和其它不良副作用以这种形式的认知缺损为基础, 该认知缺损可持续十年。(Dietrich 等人, *Oncologist* 13 : 1285-95, 2008 ;Soussain 等人, *Lancet* 374 :1639-51, 2009)。

[0135] 癌症治疗之后的认知缺损反映了正常认知所必需的额皮层和海马回路功能障碍。在动物模型中, 暴露于化学治疗或辐射对认知特异性依赖于这些脑系统特别是海马的测试表现有不利的影 响 (Kim 等人, *J. Radiat. Res.* 49 :517-526, 2008 ;Yang 等人, *Neurobiol. Learning and Mem.* 93 :487-494, 2010)。因此, 靶向这些皮层和海马系统的药物在接受癌症治疗患者中可以是神经保护的, 并且在治疗认知缺损的症状中是有效的, 可持续超过用作癌症治疗的干预。

[0136] 动物模型用作发展和评价与癌症治疗相关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与癌症治疗相关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与癌症治疗相关的认知缺损。因此, 在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。与癌症治疗相关的认知缺损的各种动物模型为本领域已知。

[0137] 与癌症治疗相关的认知缺损的动物模型的实例包括用例如环磷酰胺 (CYP) 的抗

肿瘤剂或用辐射,例如, $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线治疗动物。(Kim 等人, J. Radiat. Res. 49 :517-526, 2008 ;Yang 等人, Neurobiol. Learning and Mem. 93 :487-494, 2010)。然后可用认知测试来测试与癌症治疗相关的认知缺损的动物模型的认知功能,以测试本发明的方法和组合物在治疗与癌症治疗相关的认知缺损中的有效性。本发明的方法和组合物在治疗与癌症治疗相关的认知缺损以及患与癌症治疗相关的认知缺损的人受试者中的功效,使用了如上所讨论的本领域已知的多种认知测试。

[0138] SV2A 抑制剂

[0139] “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  $\text{Ca}(2^+)$ -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)。

[0140] “SV2A 抑制剂”意指结合 SV2A 和通过减少突触前小泡释放而降低突触功能的任何的活性剂、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)。尽管物质或化合物或活性剂不结合 SV2A,只要所述物质或化合物或活性剂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,那么所述物质或化合物或活性剂是 SV2A 抑制剂。本文所用的 SV2A 抑制剂包括其抑制剂的药学可接受的盐。它们也包括这些抑制剂的水合物、多晶型,前药、盐和溶剂化物。

[0141] 适用于本发明的方法和组合物的所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型,包括例如,美国 (U. S.) 专利申请 12/580, 464、国际专利申请 PCT/US2009/005647、美国专利申请 61/105, 847、美国专利申请 61/152, 631 和美国专利申请 61/175, 536 公开的那些。但是,任何 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型都可用于本发明的方法和组合物。在某些实施方案中,所述 SV2A 抑制剂选自在国际专利申请 W02010/144712 ;W02010/002869 ;W02008/132139 ;W02007/065595 ;W02006/128693 ;W02006/128692 ;W02005/054188 ;W02004/087658 ;W02002/094787 ;W02001/062726 ;美国专利 7, 465, 549 ;7, 244, 747 ;5, 334, 720 ;4, 696, 943 ;4, 696, 942 ;美国专利申请公开文本第 20090312333 ;20090018148 ;20080081832 ;2006258704 号 ;和英国专利第 1, 039, 113 ;和 1, 309, 692 号中提及的 SV2A 抑制剂或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。其它 SV2A 抑制剂也可用于本发明。申请人也意指制备上文引用的文件中找到的这些化合物的方法。其它合成方法也可使用。这些方法为本领域的技术人员熟知。

[0142] 在本发明的某些实施方案中,所述 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型或前药。

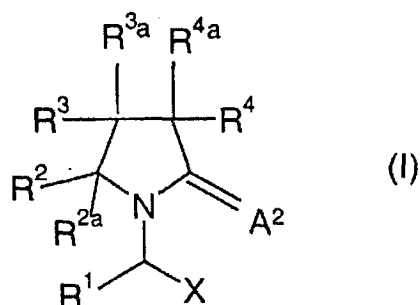
[0143] 在本发明的某些实施方案中,所述 SV2A 抑制剂是左乙拉西坦或其盐、溶剂化物、水合物、多晶型或前药。左乙拉西坦意指化合物 (2S)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)丁酰胺的国际理论和应用化学联合会 (the International Union of Pure and Applied Chemistry) (IUPAC) 命。左乙拉西坦为广泛使用的抗癫痫药。左乙拉西坦与 CNS 中特异位点:突触小泡蛋白 2A(SV2A) 结合(参见,例如, Noyer 等人. 1995 ;Fuks 等人. 2003 ;Lynch 等人. 2004 ;Gillard 等人. 2006) 并进一步显示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)。

[0144] 用于本发明方法和组合物的 SV2A 抑制剂包括如下:

[0145] i) 国际专利申请 WO 2001/062726:

[0146] 式 I 的化合物或其药学可接受的盐,

[0147]



[0148] 其中 X 是  $-CA^1NR^5R^6$  或  $-CA^1OR^7$  或  $-CA^1-R^8$  或 CN;

[0149]  $A^1$  和  $A^2$  独立地是氧、硫或  $-NR^9$ ;

[0150]  $R^1$  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;

[0151]  $R^2$ 、 $R^3$  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、叠氨基、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;

[0152]  $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  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;

[0153]  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  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

[0154]  $R^8$  是氢、羟基、硫氢基(巯基)、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[0155] 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对其位被卤素原子取代的苯基。

[0156] 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、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。

[0157] 本文所用的术语“氧基衍生物”定义为包括  $-OR^{11}$  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、苜基氧基、2-萘基氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[0158] 本文所用的术语“硫代衍生物”定义为包括-S-R<sup>11</sup>基团，其中R<sup>11</sup>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。

[0159] 本文所用的术语“氨基衍生物”定义为包括-NHR<sup>11</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>基团，其中R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>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。

[0160] 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<sup>11</sup>-CO-的基团，其中，R<sup>11</sup>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。

[0161] 本文所用的术语“磺酰基衍生物”定义为包括式-SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup>的基团，其中R<sup>11</sup>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。

[0162] 本文所用的术语“亚磺酰基衍生物”定义为包括式-SO-R<sup>11</sup>的基团，其中R<sup>11</sup>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。

[0163] 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、硫氰酸根(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、叠氮基、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。

[0164] 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。

[0165] 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。

[0166] 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。



[0167] 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。

[0168] 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。

[0169] 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、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、烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷基氧基、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-烷基氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基和苯基。

[0170] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0171] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0172] 本文所用的术语“巯基”表示式-SH的基团。

[0173] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0174] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO<sub>2</sub>的基团。

[0175] 本文所用的术语“硝基氧基”表示式-ONO<sub>2</sub>的基团。

[0176] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH<sub>2</sub>的基团。

[0177] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N<sub>3</sub>的基团。

[0178] 本文所用的术语“羧基”表示式-COOH的基团。

[0179] 本文所用的术语“磺酸”表示式-SO<sub>3</sub>H的基团。

[0180] 本文所用的术语“磺酰胺”表示式-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>的基团。

[0181] 本文所用的术语“酯”定义为包括式-COO-R<sup>11</sup>的基团,其中R<sup>11</sup>如上述所定义,除了氧基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物。

[0182] 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。

[0183] 术语“酰氨基”定义为包括式-CONH<sub>2</sub>或-CONHR<sup>11</sup>或-CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>的基团,其中R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>如上述所定义。

[0184] 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、噁吩基、异噁唑基、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、苯并噁吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘌呤基、异嘌呤基、咪唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、噁吩并(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)、异噁唑基、噁唑基、噁萘基、苯并噁唑基或苯并噁唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩噁嗪基、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。

[0185] 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。

[0186] 优选的 X 实例是  $-COO R^7$  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。

[0187] 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  $-CONH_2$ 。

[0188] 优选  $A^1$  和  $A^2$  各自是氧。

[0189] 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。

[0190]  $R^1$  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素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。

[0191] 尤其优选  $R^1$  为乙基。

[0192] 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。

[0193]  $R^2$  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素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。

[0194] 尤其是  $R^2$  和  $R^{2a}$  至少一个且最优选两个是氢。

[0195] 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。

[0196] 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素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。

[0197] 尤其是  $R^4$  和  $R^{4a}$  至少一个且最优选两个是氢。

[0198]  $R^{3a}$  特别是氢或烷基,尤其是低级烷基且最优选是氢。

[0199] 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、硫氰酸根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, 嘧啶基, 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。

[0200] 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、硫氰酸根、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。

[0201] 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素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。

[0202]  $R^3$  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、硫氰酸根或叠氮基; 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。

[0203] 优选的  $R^3$  的其他实例是 C1-6 烷基和 C2-6 卤代烯基。

[0204] 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。

[0205] 尤其是  $R^5$  和  $R^6$  至少一个且最优选两个是氢。

[0206] 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素原子取代的相同基团, 例如三氟甲基、氯苯基。

[0207] 优选  $R^7$  是氢、甲基或乙基, 尤其是氢。

[0208] 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素原子取代的相同基团, 例如三氟甲基、氯苄基。

[0209] 优选  $R^8$  是氢或甲基。

[0210] 尤其优选这些优选的化合物基团的一个或多个组合。

[0211] 一组具体的式 I 化合物 (化合物 1A) 包含这样的化合物, 其中

[0212]  $A^2$  是氧;

[0213] X 是  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$  或  $-\text{COOR}^7$  或  $-\text{CO}-\text{R}^8$  或 CN;

[0214]  $R^1$  是氢或烷基、芳基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基;

[0215]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  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、硫氰酸

根、叠氨基、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。

[0216]  $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  和  $R^{4a}$  是氢 ;

[0217]  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  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

[0218]  $R^8$  是氢、羟基、巯基、卤素、烷基、芳基、杂环、烷硫基或硫代衍生物。

[0219] 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。

[0220]  $R^2$  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。

[0221]  $R^3$  优选是 C1-5 烷基、C2-5 烯基、C2-C5 炔基、环丙基、叠氨基, 其各自任选被一个或多个卤素、氰基、硫氰酸根、叠氨基、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、噁唑、噁吩基、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。

[0222] X 优选是  $-COOH$  或  $-COOMe$  或  $-COOEt$  或  $-CONH_2$  ; 最优选  $-CONH_2$ 。

[0223] 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

[0224] X 是  $-CA^1NH_2$ 、 $-CA^1NHCH_3$  或  $-CA^1N(CH_3)_2$  ;

[0225]  $R^1$  是烷基或苯基 ;

[0226]  $R^3$  是烷基、烯基、炔基、氰基、硫氰酸根、醚、羧基、酰氨基、芳基、杂环 ; 或

[0227]  $R^3$  是  $CH_2R^{10}$ , 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、硫氰酸根, 叠氨基、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 ;

[0228]  $R^{3a}$  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 ) ;

[0229] 或  $R^3R^{3a}$  形成环烷基 ;

[0230] 且  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^4$  和  $R^{4a}$  各自是氢。

[0231] 在式 I 化合物中,

[0232]  $R^1$  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 ;

[0233]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  和  $R^{4a}$  优选为氢 ;

[0234]  $R^3$  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、硫氰酸根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 ; 叠氨基 ; 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, 噁唑基, 噁啉基, 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、叠氨基、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；

[0235]  $R^{3a}$  基团优选是氢或 C1-4- 烷基；

[0236]  $R^4$  和  $R^{4a}$  优选独立地为氢、C1-4- 烷基、苯基或苄基。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 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

[0240] X 是  $-\text{CA}^1\text{NH}_2$ ；

[0241]  $R^1$  是 H；

[0242]  $R^3$  是叠氨基甲基、碘甲基、任选被 1-5 个卤素原子取代的乙基、任选被 1-5 个卤素原子取代的正 - 丙基、任选被 1 或 2 个甲基和 / 或 1-3 个卤素原子取代的乙烯基、任选被 C1-4- 烷基、苯基或卤素取代的乙炔基 (acetylene)；

[0243]  $R^{3a}$  是氢或卤素，优选氟；

[0244]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^4$  和  $R^{4a}$  各自是氢；

[0245] 其为其外消旋体或富含对映体的形式，优选纯对映体。

[0246] 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

[0247] X 是  $-\text{CA}^1\text{NH}_2$ ；

[0248]  $R^1$  是 H；

[0249]  $R^3$  是 C1-6- 烷基、C2-6- 烯基或 C2-6- 炔基，其任选被叠氨基、氧基硝基、1-6 个卤素原子取代；

[0250]  $R^{3a}$  是氢或卤素、优选氟；

[0251]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^4$  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。

[0252] 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。

[0253] 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：

[0254] (2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0255] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；

[0256] (2S)-2-(2-氧代-4-苯基-1-吡咯烷基)丁酰胺；

[0257] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0258] (2S)-2-[4-(氯甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0259] 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；

[0260] (2S)-2-[(4R)-4-(叠氨基甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；

[0261] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0262] 硝酸 {1-[(1S)-1-(氨基羰基)丙基]-5-氧代-3-吡咯烷基} 甲酯

[0263] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0264] 2-(2-氧代-4-乙烯基-1-吡咯烷基)丁酰胺；

- [0265] 2-{2-氧代-4-[(苯基磺酰基)甲基]-1-吡咯烷基}丁酰胺；
- [0266] (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0267] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0268] (2S)-2-[4-(硫氰酸根甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0269] 2-[2-氧代-4-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0270] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0271] (2S)-2-[4-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0272] (2S)-2-[4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0273] (2S)-2-[4-(4-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0274] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0275] (2S)-2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0276] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0277] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-乙烯基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0278] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙烯基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0279] 2-[4-(2-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0280] 2-[2-氧代-4-(3-吡啶基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0281] (2S)-2-(4-[1,1'-联苯基]-4-基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0282] (2S)-2-{4-[(甲硫基(sulfanyl))甲基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
- [0283] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0284] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]戊酰胺；
- [0285] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丙酰胺；
- [0286] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺；
- [0287] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0288] 2-(2-氧代-4-戊基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0289] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]-N-甲基丁酰胺；
- [0290] (2S)-2-(4-新戊基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0291] (2S)-2-(4-乙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0292] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0293] 2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0294] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0295] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0296] 2-{4-[(Z)-2-氟乙烯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
- [0297] 2-[4-(2-甲基-1-丙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0298] 2-(4-丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0299] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0300] 2-(4-异丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0301] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0302] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0303] 2-{2-氧代-4-[2-(三氟甲基)苯基]-1-吡咯烷基}丁酰胺；

- [0304] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0305] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0306] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0307] (2S)-2-[4-(3-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0308] 2-{4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
- [0309] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0310] 2-[4-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0311] 2-[4-(2-呋喃基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0312] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-苯基丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0313] (2S)-2-[4-(3,5-二溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0314] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0315] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0316] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0317] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0318] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0319] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0320] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0321] (2S)-2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0322] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0323] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0324] (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0325] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-吡咯-1-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0326] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0327] (2S)-2-[4-(2-碘丙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0328] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0329] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-氧代丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0330] (2S)-2-[4-(2-溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0331] (2S)-2-(4-甲基-2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
- [0332] (2R)-2-[4-(2,2-二氯乙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0333] 2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0334] 2-[(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
- [0335] (2S)-2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
- [0336] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)戊酰胺；
- [0337] 3-环丙基-2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺；
- [0338] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰胺；
- [0339] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-4-戊酰胺；
- [0340] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙基吡咯烷基]丁酰胺；
- [0341] 包括所有的异构体形式和其混合物或其药学可接受的盐。
- [0342] 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:

[0343] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；

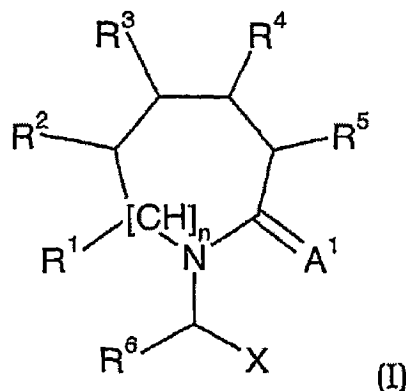
[0344] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；

[0345] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺。

[0346] iii) 国际专利申请 WO 2002/094787；

[0347] 式 I 的化合物

[0348]



[0349] 其中 n 表示 0 或 1, 其中当 n = 0 时, R<sup>1</sup> 不存在; 当 n = 1 时, R<sup>1</sup> 存在;

[0350] A<sup>1</sup> 表示氧或硫原子;

[0351] X 是 -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-CO-R<sup>10</sup> 或 CN;

[0352] R<sup>1</sup> (存在时)、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 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;

[0353] 条件是至少一个选自 R<sup>1</sup> (存在时)、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 的取代基 R 不是氢;

[0354] R<sup>6</sup> 是氢、烷基、芳基或 -CH<sub>2</sub>-R<sup>6a</sup>, 其中 R<sup>6a</sup> 是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0355] R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 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;

[0356] R<sup>10</sup> 是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[0357] 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)。

[0358] 在上述式中, 取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> 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中。

[0359] 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。

[0360] 在如下举出的定义中, 除非另做陈述, 否则 R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 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。

[0361] 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。

[0362] 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。

[0363] 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。

[0364] 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,其中 $R^{11}$ 如上述所定义且还可以是氢。优选式 $-COR^{11}$ 的酰基衍生物,其中 $R^{11}$ 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。

[0365] 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。

[0366] 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。

[0367] 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、硫氰酸根、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)。

[0368] 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、硫氰酸根、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。

[0369] 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。

[0370] 本文所用的术语“低级烷基”，除非另作陈述，否则意指  $C_1$ - $C_7$  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。

[0371] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、硝基、氰基、芳基和杂环。

[0372] 优选的烯基是  $C_2$ - $C_{12}$  烯基，尤其是  $C_2$ -6 烯基，例如乙烯基（= 乙烯基）、1-甲基-1-乙炔基、2,2-二甲基-1-乙炔基、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、硫氰酸根、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 2,2-二氟乙炔基、2,2-二溴乙炔基和 2,2-二氯乙炔基。

[0373] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基和酰基。

[0374] 优选的炔基是  $C_2$ -12 炔基，尤其是  $C_2$ -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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、酰基、芳基，例如苯基和烷基，优选环烷基。

[0375] 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。

[0376] 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  $C_{1-12}$ 、优选  $C_{1-4}$ -亚烷基或  $C_{2-12}$ -、优选  $C_{2-4}$ -亚烯基或 -亚炔基部分。

[0377] 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。

[0378] 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、 $C_{1-6}$ -烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $C_{6-10}$ -芳基氧基、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -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、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -卤代烷基、磺酰基和苯基。

[0379] 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。

[0380] 本文所用的术语“卤素”包括 Cl、Br、F、I 的原子。

[0381] 本文所用的术语“羟基”表示式 -OH 的基团。



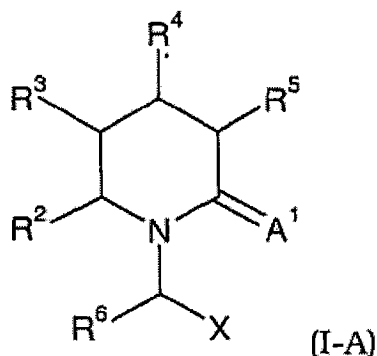
各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、卤代烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基,尤其选自 2- 和 3- 噻吩基,其任选被一个或多个卤素、酰基(例如甲酰基)、氰基和 / 或低级烷基(例如甲基)取代。

[0397] 在上述定义中,应理解当取代基例如  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  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。

[0398] 术语“R 取代基”独立地意指  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  或  $R^5$ 。

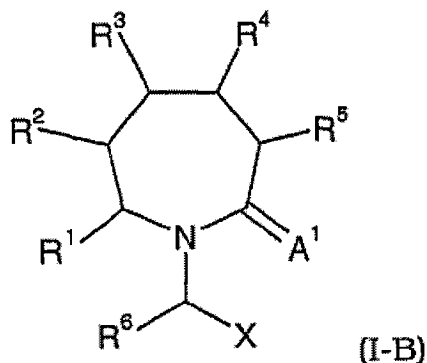
[0399] 根据优选的实施方案,式 I 化合物的如上述所定义,其中 n 表示 0。化合物是 6- 环结构(2- 硫代 - 或 2- 氧代 - 哌啶基衍生物),其中  $R^1$  不存在,因为  $n = 0$ ,且描述为式 (I-A)。

[0400]



[0401] 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)。

[0402]



[0403] 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。

[0404] 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。

[0405] 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。

[0406] 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。

[0407] 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  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ , 尤其是  $\text{CONH}_2$ 。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。

[0408] 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  $\text{R}^6$  表示氢、C1-4 烷基或  $\text{CH}_2\text{-R}^{6a}$  基团,其中  $\text{R}^{6a}$  表示杂环。最优选  $\text{R}^6$  是 C1-4 烷基,尤其是乙基。当  $\text{R}^6$  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。

[0409] 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  $\text{R}^6$  所连接的碳原子是 S 构型。就  $\text{R}^6$  是乙基、A 是氧、X 是  $\text{CONR}^7\text{R}^8$  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。

[0410] 根据一个优选的实施方案,化合物如本上所定义,其中  $\text{R}^2$  (当  $n = 1$  时),  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  相同或不同且各自独立地是氢、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;

[0411]  $\text{R}^1$  (存在时)、 $\text{R}^2$  (当  $n = 0$  时) 和  $\text{R}^5$  是氢;

[0412]  $\text{R}^6$  是氢、烷基、芳基或  $\text{-CH}_2\text{-R}^{6a}$ , 其中  $\text{R}^{6a}$  是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0413] 根据这种优选的实施方案,化合物一般使得在  $\text{R}^6$  是苄基, X 是  $\text{-COOCH}_3$  和  $n = 1$  的情况下,当  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  均为氢时,  $\text{R}^2$  不是甲基而当  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  均为氢时,  $\text{R}^4$  不是甲基 (when  $\text{R}^6$  is benzyl, X is  $\text{-COOCH}_3$  and  $n = 1$ ,  $\text{R}^2$  is different from methyl when  $\text{R}^3$  and  $\text{R}^4$  are both hydrogen and  $\text{R}^4$  is different from methyl when  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are both hydrogen)。

[0414] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中  $\text{R}^2$  (当  $n = 1$  时)、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  相同或不同且各自独立地是氢; 氰基; 羧基; 酰氨基;

[0415] 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、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、芳基和杂环;

[0416] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基;

[0417] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基; 式  $\text{-CO-R}^{11}$  的酰基衍生物,其中  $\text{R}^{11}$  选自 C1-12 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基、杂环和芳基;

[0418] 式  $\text{-CO-O-R}^{11}$  的酯,其中  $\text{R}^{11}$  选自 C1-12 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基和芳基;

[0419] 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;

[0420] 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。

[0421] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中  $\text{R}^2$  (当  $n = 1$  时)、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  相同或不同且各自独立地是氢;

[0422] 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、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基；

[0423] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基；

[0424] 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、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基；

[0425] 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；

[0426] 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。

[0427] 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。

[0428] 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。

[0429] 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。

[0430] 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。

[0431] 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。

[0432] 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。

[0433] 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。

[0434] 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。

[0435] 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。

[0436] 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。

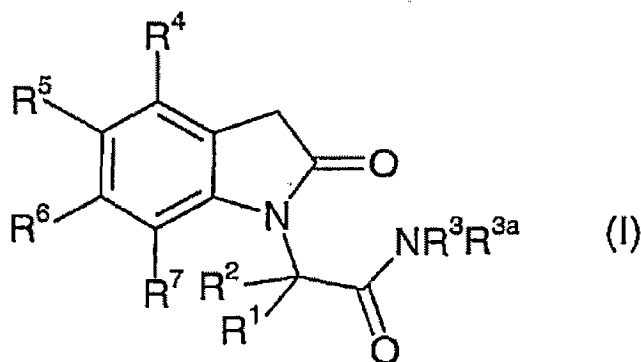
- [0437] 如上述所定义的用于本发明方法和组合物的有代表性的化合物选自
- [0438] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0439] 2-(2-氧代-5-丙基-1-哌啶基)丁酰胺；
- [0440] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0441] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0442] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0443] 2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
- [0444] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
- [0445] 2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0446] 2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0447] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0448] 2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0449] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
- [0450] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0451] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0452] 2-(5-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺，
- [0453] 2[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0454] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
- [0455] 2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0456] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0457] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0458] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0459] 2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0460] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
- [0461] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0462] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0463] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0464] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0465] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0466] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0467] 2-(2-氧代-4-丙基-1-哌啶基)丁酰胺；
- [0468] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0469] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0470] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0471] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0472] 2-(2-氧代-4-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
- [0473] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0474] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0475] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；

- [0476] 2-[4-(3-叠氨基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，  
[0477] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0478] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0479] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0480] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺；  
[0481] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0482] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0483] 2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0484] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0485] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0486] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0487] 2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0488] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0489] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0490] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0491] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0492] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0493] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0494] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；  
[0495] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0496] 2-(2-氧代-5-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；  
[0497] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0498] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0499] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0500] 2-[5-(叠氨基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0501] 2-(2-氧代-5-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；  
[0502] 2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺，  
[0503] 2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0504] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0505] 2-[5-(3-叠氨基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0506] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0507] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0508] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0509] 2-(5-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；  
[0510] 2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0511] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0512] 2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0513] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；  
[0514] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；



- [0515] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0516] 2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0517] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0518] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0519] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0520] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0521] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0522] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0523] 2-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0524] 2-[6-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0525] 2-(2-氧代-6-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0526] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0527] 2-[6-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0528] 2-[6-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0529] 2-[6-(叠氨基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0530] 2-(2-氧代-6-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0531] 2-[2-氧代-6-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0532] 2-[2-氧代-6-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0533] 2-[6-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0534] 2-[6-(3-叠氨基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0535] 2-[6-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0536] 2-[6-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0537] 2-[6-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0538] 2-(6-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0539] 2-[6-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0540] 2-[6-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0541] 2-[6-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0542] 2-[6-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0543] 2-[6-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0544] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0545] 2-[2-氧代-6-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0546] 2-[6-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0547] 2-[6-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0548] 2-[6-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0549] 2-[6-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0550] 2-[6-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0551] 2-[6-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0552] 2-[6-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0553] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；

- [0554] 2-(2-氧代-4-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0555] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0556] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0557] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0558] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0559] 2-(2-氧代-4-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0560] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0561] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0562] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0563] 2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0564] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0565] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0566] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0567] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
- [0568] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0569] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0570] 2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0571] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0572] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0573] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0574] 2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0575] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺，
- [0576] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0577] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0578] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0579] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0580] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
- [0581] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
- [0582] 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：
- [0583] (2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0584] (2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0585] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
- [0586] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
- [0587] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
- [0588] iii) 国际专利申请 WO 2004/087658：
- [0589] 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，
- [0590]



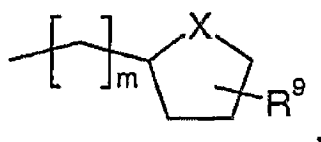
[0591] 其中

[0592]  $R^1$  是氢；

[0593]  $R^2$  是氢或 C1-20-烷基；

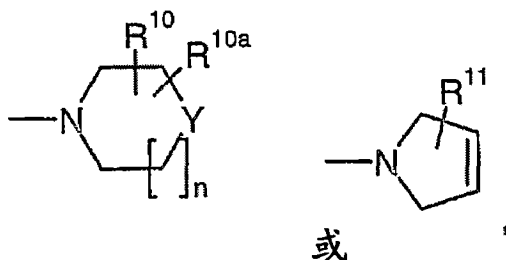
[0594]  $R^3$  是氢、C1-20-烷基、C4-8-环烷基、C5-8-环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、C1-20-烷氧基或式  $-W-R^8$  的基团， $R^{3a}$  是氢、C1-20-烷基或下式的基团：

[0595]



[0596] 或  $NR^3R^{3a}$  是下式的基团：

[0597]



[0598]  $R^4$  是氢；

[0599]  $R^5$  是氢；硝基；卤素；叠氮基；氰基；-S-C1-4-烷基；-SO-C1-4-烷基；-SO<sub>2</sub>-C1-4-烷基；-SONH<sub>2</sub>；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；

[0600]  $R^6$  是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0601]  $R^7$  是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0602] W 是 C1-12-亚烷基、-NH- 或 -NHC(=O)-；

[0603] X 是 O, S 或 NH；

[0604] Y 是 O, S, -CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-, -NR<sup>14</sup>- 或 -C(=O)-；

[0605]  $R^8$  是芳基或杂环；

[0606]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、C1-4-烷基、卤素、羟基或甲氧基羰基；

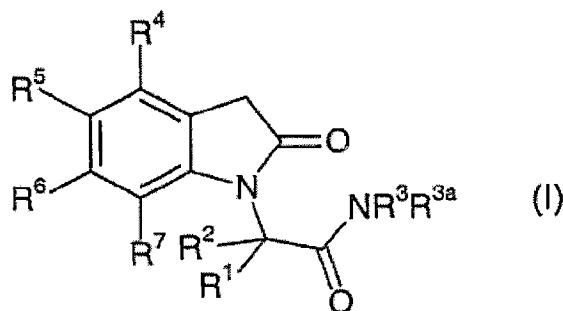
[0607] 或  $R^{10}$  和  $R^{10a}$  一起形成 C3-6-亚烷基；

[0608]  $R^{12}$  是氢、C1-4-烷基、卤素或羟基；

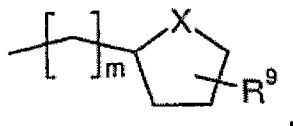
[0609]  $R^{13}$  是氢；

[0610] 或 CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> 是二氧戊环基；

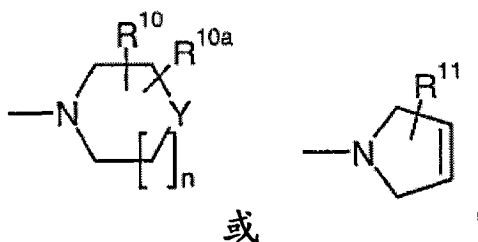
- [0611]  $R^{14}$  是芳基、杂环或式  $-V-R^{15}$  的基团；  
 [0612]  $V$  是  $C_{1-12}$ -亚烷基；  
 [0613]  $R^{15}$  是芳基或杂环；  
 [0614]  $m$  是 1-4；  
 [0615]  $n$  是 0 或 1；  
 [0616] 且至少一个  $R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  不是氢，此时  $R^2$  是氢， $R^3$  是 H 或 2,6-二异丙基苯基， $R^{3a}$  是 H。  
 [0617] 在另一个方面中，化合物具有式 I 或其药学可接受的盐或其立体异构体形式，  
 [0618]



- [0619] 其中  
 [0620]  $R^1$  是氢；  
 [0621]  $R^2$  是氢或  $C_{1-20}$ -烷基；  
 [0622]  $R^3$  是氢、 $C_{1-20}$ -烷基、 $C_{4-8}$ -环烷基、 $C_{5-8}$ -环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、 $C_{1-20}$ -烷氧基或式  $-W-R^8$  的基团；  
 [0623]  $R^{3a}$  是氢、 $C_{1-20}$ -烷基或下式的基团：  
 [0624]



- [0625] 或  $NR^3R^{3a}$  是下式的基团：  
 [0626]



- [0627]  $R^4$  是氢；  
 [0628]  $R^5$  是氢；硝基；卤素；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  $C_{1-20}$ -烷氧基；  
 [0629]  $R^6$  是氢、 $C_{1-20}$ -烷基或卤素；  
 [0630]  $R^7$  是氢、 $C_{1-20}$ -烷基或卤素；  
 [0631]  $W$  是  $C_{1-12}$ -亚烷基、 $-NH-$  或  $-NHC(=O)-$ ；  
 [0632]  $X$  是 O、S 或 NH；

- [0633] Y 是 O、S、 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$  或  $-\text{C}(=\text{O})-$ ；
- [0634]  $\text{R}^8$  是芳基或杂环；
- [0635]  $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10a}$  和  $\text{R}^{11}$  独立地选自氢、C1-4-烷基、卤素、羟基或甲氧基羰基、
- [0636] 或  $\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{10a}$  一起形成 C3-6-亚烷基；
- [0637]  $\text{R}^{12}$  是氢、C1-4-烷基、卤素或羟基；
- [0638]  $\text{R}^{13}$  是氢；
- [0639] 或  $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$  是二氧戊环基；
- [0640]  $\text{R}^{14}$  是芳基、杂环或式  $-\text{V}-\text{R}^{15}$  的基团；
- [0641] V 是 C1-12-亚烷基；
- [0642]  $\text{R}^{15}$  是芳基或杂环；
- [0643] m 是 1-4；
- [0644] n 是 0 或 1；
- [0645] 且至少一个  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  不是氢，此时  $\text{R}^2$  是氢， $\text{R}^3$  是 H 或 2,6-二异丙基苯基， $\text{R}^{3a}$  是 H。

[0646] 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。

[0647] 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。

[0648] 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。

[0649] 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。

[0650] 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、三氟甲硫基或吡啶基烷基。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。



[0665] 本文所用的术语“氰基”表示式  $-CN$  的基团。

[0666] 一般而言,  $R^2$  是氢或 C1-4-烷基。

[0667] 优选  $R^2$  是氢、甲基或乙基。更优选  $R^2$  是氢或甲基。

[0668] 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

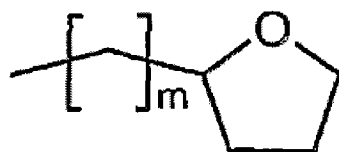
[0669] 一般而言,  $W$  是未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基或烷氧基取代的 C1-4-亚烷基;  $-NH-$ ; 或  $-NHC(=O)-$ ; 且

[0670]  $R^8$  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咪唑基; 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。

[0671] 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-咪唑基)甲基、3-(1H-咪唑-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。

[0672] 一般而言,  $R^{3a}$  是氢、C1-4-烷基或下式的基团:

[0673]

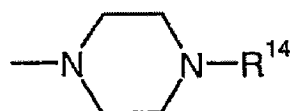


[0674] 其中  $m$  是 1-4。

[0675] 优选  $R^{3a}$  是氢、甲基或四氢咪唑-2-基甲基。更优选  $R^{3a}$  是氢。

[0676] 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:

[0677]



[0678] 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<sup>15</sup> 是苯基或吗啉基。

[0679] 在一个优选的实施方案中, NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> 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。

[0680] 一般而言, R<sup>5</sup> 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。

[0681] 优选 R<sup>5</sup> 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<sup>5</sup> 是卤素或三氟甲基。

[0682] 一般而言, R<sup>6</sup> 是氢、C1-6-烷基或卤素。

[0683] 优选 R<sup>6</sup> 是氢、甲基或 Cl。更优选 R<sup>6</sup> 是氢。

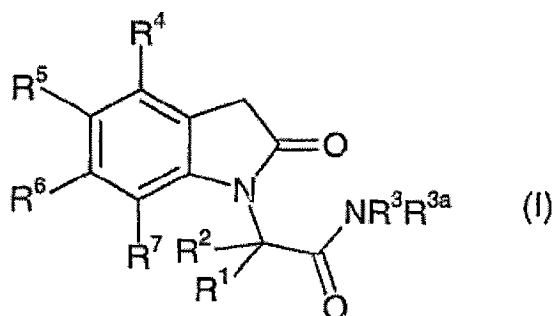
[0684] 一般而言, R<sup>7</sup> 是氢、甲基或卤素。

[0685] 优选 R<sup>7</sup> 是氢、甲基、Br、F 或 Cl。更优选 R<sup>7</sup> 是氢、Br 或 F。

[0686] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0687] 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,

[0688]



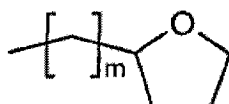
[0689] 其中 R<sup>1</sup> 是氢；

[0690] R<sup>2</sup> 是氢或 C1-4-烷基；

[0691] R<sup>3</sup> 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<sup>8</sup> 的基团，

[0692] R<sup>3a</sup> 是氢、C1-4-烷基或下式的基团

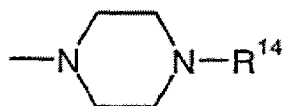
[0693]



[0694] 或 NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> 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：

[0695]





[0696]  $R^4$  是氢；

[0697]  $R^5$  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；

[0698]  $R^6$  是氢、C1-6-烯丙基或卤素；

[0699]  $R^7$  是氢、甲基或卤素；

[0700]  $W$  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)-；

[0701]  $R^8$  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；

[0702]  $R^{14}$  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；

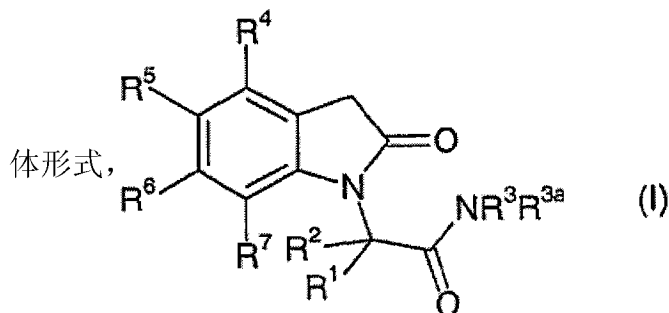
[0703]  $V$  是未取代的 C1-4-亚烷基；

[0704]  $R^{15}$  是苯基或吗啉基；

[0705]  $m$  是 1-4；

[0706] 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。

[0707] 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



[0708] 其中

[0709]  $R^1$  是氢；

[0710]  $R^2$  是氢、甲基或乙基；

[0711]  $R^3$  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、(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、

[0712]  $R^{3a}$  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；

[0713]  $R^4$  是氢；

[0714]  $R^5$  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；

[0715]  $R^6$  是氢、甲基或 Cl；

[0716]  $R^7$  是氢、甲基、Br、F 或 C；

[0717] 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。

[0718] 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。

[0719] 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。

[0720] 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-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5,7-二溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-硝基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(2R)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；2-[2-氧代-5-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]乙酰胺；2-(5-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5,7-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-[2-氧代-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]乙酰胺；2-(5,6-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丁酰胺；(+)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丁酰胺；(-)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丁酰胺；2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(+)-2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(-)-2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(-)-2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；(+)-2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)丙酰胺；2-(5-氯-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-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)乙酰基]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)乙酰基]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)乙酰基]-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。

[0721] 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。

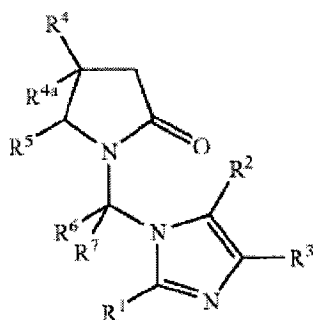
[0722] 在另一个实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酰胺和(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)丙酰胺。

[0723] iv) 美国专利 US7,244,747:

[0724] 具有式 I 的化合物或其药学可接受的盐,

[0725]

(I)



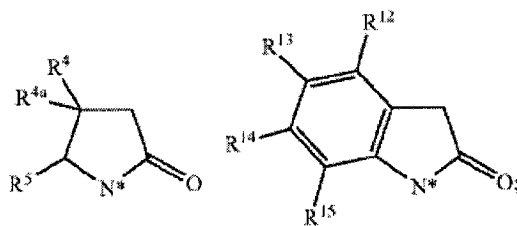
[0726] 其中 R<sup>1</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基或杂环;

[0727] R<sup>2</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 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;

[0728] R<sup>3</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 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;

[0729] 或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以与咪唑环一起形成如下 1H-苯并咪唑环:

[0730]



[0731] R<sup>4</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 烷基、C<sub>2-12</sub> 烯基、C<sub>2-12</sub> 炔基、芳基、叠氮基、烷氧羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；

[0732] R<sup>4a</sup> 是氢或 C<sub>1-20</sub> 烷基；

[0733] 或 R<sup>4</sup> 和 R<sup>4a</sup> 可以一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基；

[0734] R<sup>5</sup> 是氢；

[0735] 或 R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5</sup> 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；

[0736] R<sup>6</sup> 是氢或 C<sub>1-20</sub> 烷基；

[0737] R<sup>7</sup> 是氢；

[0738] 或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 连接在一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基；

[0739] R<sup>8</sup> 是氢、卤素、硝基、氰基、C<sub>1-20</sub> 烷基或烷氧基；

[0740] R<sup>9</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 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；

[0741] R<sup>10</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 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；

[0742] R<sup>11</sup> 是氢、卤素、硝基、氰基、C<sub>1-20</sub> 烷基或烷氧基；

[0743] R<sup>12</sup> 是氢或卤素；

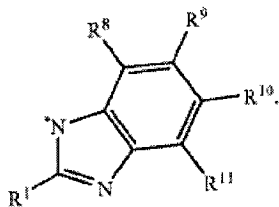
[0744] R<sup>13</sup> 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、未取代的或被卤素取代的 C<sub>1-20</sub> 烷基或未取代的或被卤素取代的烷氧基；

[0745] R<sup>14</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 烷基或卤素；

[0746] R<sup>15</sup> 是氢、C<sub>1-20</sub> 烷基或卤素；

[0747] 条件是 R<sup>4</sup> 不是氢，此时表示下式的基团；

[0748]

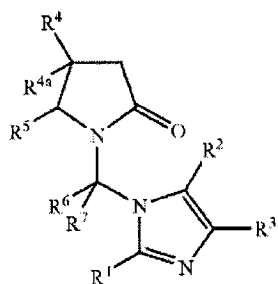


[0749] 星号 \* 表示取代基的连接点。

[0750] 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，

[0751]

(D)



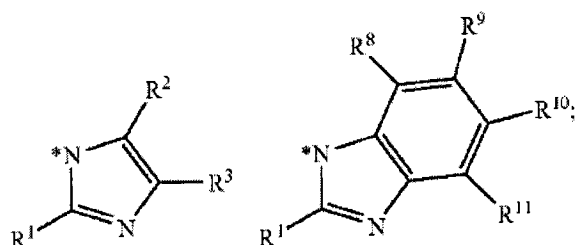
[0752] 其中  $R^1$  是氢、 $C_{1-20}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基或杂环；

[0753]  $R^2$  是氢、 $C_{1-20}$  烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基；

[0754]  $R^3$  是氢、氰基、 $C_{1-20}$  烷基、卤素或酯；

[0755] 或  $R^2$  和  $R^3$  可以与咪唑环一起形成如下 1H- 苯并咪唑环；

[0756]

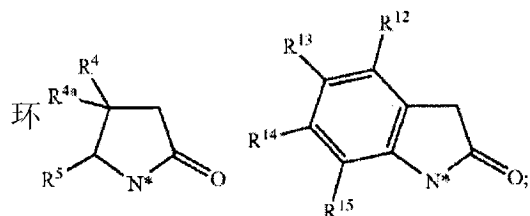


[0757]  $R^4$  是氢、 $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基或芳基；

[0758]  $R^{4a}$  是氢；

[0759]  $R^5$  是氢；

[0760] 或  $R^4$ 、 $R^{4a}$  和  $R^5$  可以与 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成 1,3- 二氢 -2H- 吲哚 -2- 酮



[0761]  $R^6$  是氢或  $C_{1-20}$  烷基；

[0762]  $R^7$  是氢；或  $R^6$  和  $R^7$  一起形成  $C_{3-6}$  环烷基；

[0763]  $R^8$  是氢；

[0764]  $R^9$  是氢、 $C_{1-20}$  烷基、卤素或烷氧基；

[0765]  $R^{10}$  是氢、 $C_{1-20}$  烷基、卤素或氰基；

[0766]  $R^{11}$  是氢；

[0767]  $R^{12}$  是氢或卤素；

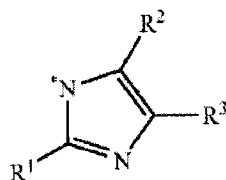
[0768]  $R^{13}$  是氢、卤素、杂环或  $C_{1-20}$  烷基；

[0769]  $R^{14}$  是氢；

[0770]  $R^{15}$  是氢；

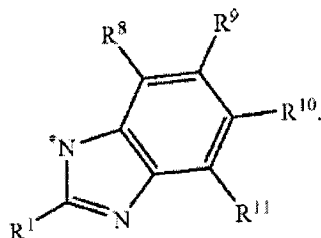
[0771] 条件是当

[0772]



[0773] 表示表示下式的基团时, R<sup>1</sup> 不是氢,

[0774]



[0775] 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。

[0776] 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。

[0777] 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。

[0778] 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)。

[0779] 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。

[0780] 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、 $C_{1-3}$ 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。

[0781] 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-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-四氢咪唑基、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-噁二唑-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-噁唑-4-基。优选的杂环是1H-咪唑-2-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

[0782] 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。

[0783] 本文所用的术语“羟基”表示式 $-OH$ 的基团。

[0784] 本文所用的术语“烷氧基”表示式 $-OR^a$ 的基团。

[0785] 其中 $R^a$ 是如上述所定义的烷基。优选的烷氧基是甲氧基。

[0786] 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。

[0787] 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。

[0788] 本文所用的术语“酰氨基”表示式 $-CONH_2$ 的基团。

[0789] 本文所用的术语“氨基”表示式 $-NH_2$ 的基团。

[0790] 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。

[0791] 本文所用的术语“氰基”表示式 $-CN$ 的基团。

[0792] 本文所用的术语“硝基”表示式 $-NO_2$ 的基团。

[0793] 本文所用的术语“叠氮基”表示式 $-N_3$ 的基团。

[0794] 本文所用的术语“胍”表示式 $-NHC(=NH)NH_2$ 的基团。

[0795] 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。

[0796] 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。

[0797] 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。

[0798] 本文所用的术语“芳硫基”表示式  $--SR^s$  的基团,其中  $R^s$  是如上述所定义的芳基。

[0799] 本文所用的术语“芳基磺酰基”表示式  $--S(=O)_2R^h$  的基团,其中  $R^h$  是如上述所定义的芳基。

[0800] 本文所用的术语“芳基亚磺酰基”表示式  $--S(=O)R^i$  的基团,其中  $R^i$  是如上述所定义的芳基。

[0801] 本文所用的术语“氨基甲酸酯”表示式  $--N(H)C(O)OR^j$  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。

[0802] 本文所用的术语“烷酰氨基”表示式  $--NHC(=O)R^k$  的基团,其中  $R^k$  是如上述所定义的烷基。

[0803] 本文所用的术语“(芳基羰基)氨基”表示式  $--NHC(=O)R^m$  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。

[0804]  $R^1$  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-吡啶-3-基;1,2,3-噁二唑-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。

[0805]  $R^2$  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。

[0806]  $R^3$  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。最优选的  $R^3$  是氢。

[0807]  $R^4$  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。

[0808]  $R^{4a}$  通常是氢。

[0809]  $R^5$  通常是氢。

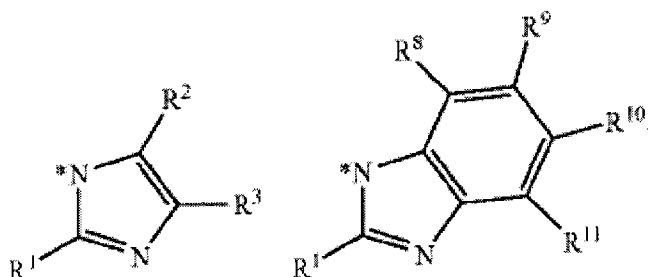
[0810]  $R^6$  通常是氢或未取代的或被羟基或叠氮基取代的  $C_{1-10}$  烷基。优选  $R^6$  是氢或叠氮基甲基。更优选  $R^6$  是氢。

[0811]  $R^7$  通常是氢。

[0812] 在其他优选的实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  连接形成环丙基。

[0813] 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:

[0814]



[0815]  $R^8$  通常是氢。

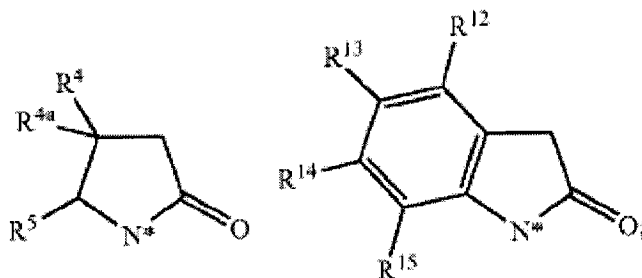
[0816]  $R^9$  通常是氢; 卤素;  $C_{1-3}$  烷基或烷氧基。优选  $R^9$  是氢; 甲基; 氯或甲氧基。更优选的  $R^9$  是氢。

[0817]  $R^{10}$  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。

[0818]  $R^{11}$  通常是氢。

[0819] 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- 吲哚 -2- 酮环:

[0820]



[0821]  $R^{12}$  通常是氢或卤素。优选  $R^{12}$  是氢; 氯或氟。更优选的  $R^{12}$  是氢。

[0822]  $R^{13}$  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。

[0823]  $R^{14}$  通常是氢。

[0824]  $R^{15}$  通常是氢。

[0825] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0826] 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:

[0827]  $R^1$  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 ;

[0828]  $R^2$  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。

[0829]  $R^3$  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 ;

[0830]  $R^4$  选自氢 ; 未取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 ;

[0831]  $R^{4a}$  是氢 ;

[0832]  $R^5$  是氢 ;

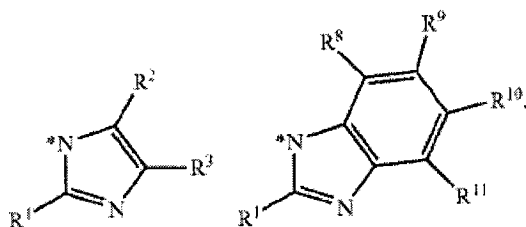
[0833]  $R^6$  选自氢或未取代的或被羟基或叠氮基取代的  $C_{1-10}$  烷基 ;

[0834]  $R^7$  是氢 ;

[0835] 或  $R^6$  和  $R^7$  可以连接在一起形成环丙基 ;

[0836] 或  $R^2$  和  $R^3$  可以与咪唑环一起形成如下 1H- 苯并咪唑环 :

[0837]



[0838]  $R^8$  是氢 ;

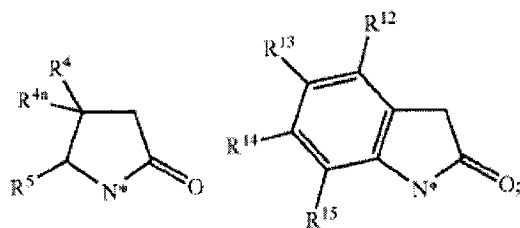
[0839]  $R^9$  选自氢 ; 卤素 ;  $C_{1-3}$  烷基 ; 烷氧基 ;

[0840]  $R^{10}$  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 ;

[0841]  $R^{11}$  是氢 ;

[0842] 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- 咪唑 -2- 酮环 :

[0843]



[0844]  $R^{12}$  选自氢或卤素 ;

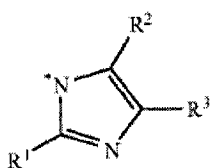
[0845]  $R^{13}$  选自氢 ;  $C_{1-3}$  烷基 ; 卤素 ; 未取代的或被烷基取代的噻唑基, 例如甲基噻唑基 ;

[0846]  $R^{14}$  是氢 ;

[0847]  $R^{15}$  是氢 ;

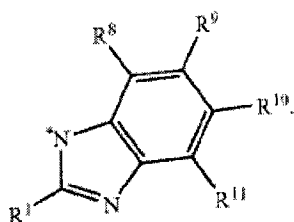
[0848] 条件是当

[0849]



[0850] 表示下式的基团时,  $R^4$  不是氢:

[0851]



[0852] 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:

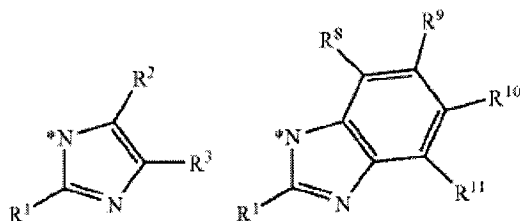
[0853]  $R^1$  选自氢; 甲基; 乙基; 异-丙基; 正-丙基; 环丙基; 正-丁基; 异-丁基; 叔-丁基; 1-乙基丙基; 2,4,4-三甲基戊基; 三氟甲基; 2,2,2-三氟乙基; 羟基甲基; 氯甲基; 氰基甲基; 2-(甲硫基)乙基; 氯; 溴; 硝基; 氰基; 氨基; 氨基羰基; 甲氧基羰基; 甲硫基; 甲基亚磺酰基; 甲基磺酰基; 苯基; 2-呋喃基; 3-呋喃基; 1H-吡咯-2-基; 1-甲基-1H-吡咯-2-基; 2-噻吩基; 1H-吡唑-3-基; 1,2,3-噻二唑-4-基; 或 1H-咪唑-2-基;

[0854]  $R^2$  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;

[0855]  $R^3$  选自氢; 羟基甲基; 氯; 氰基;

[0856] 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:

[0857]



[0858]  $R^8$  是氢;

[0859]  $R^9$  选自氢; 甲基; 氯; 甲氧基;

[0860]  $R^{10}$  选自甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氰基; 或甲氧基;

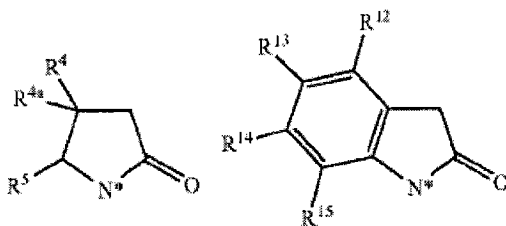
[0861]  $R^{11}$  是氢;

[0862]  $R^4$  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。

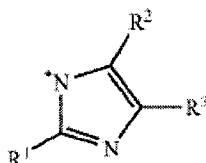
[0863]  $R^{4a}$  是氢;  $R^5$  是氢;

[0864] 或  $R^4$ 、 $R^{4a}$  和  $R^5$  可以与 2-氧代-1H-吡咯烷环一起形成如下 1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮环:

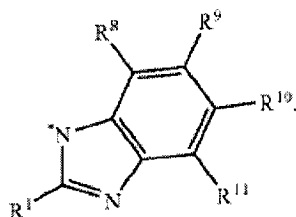
[0865]



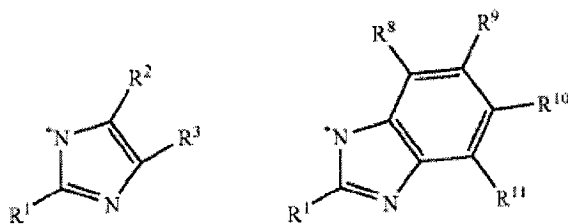
- [0866] R<sup>12</sup> 选自氢 ; 氯 ; 氟 ;
- [0867] R<sup>13</sup> 选自氢 ; 氯 ; 溴 ; 甲基 ;
- [0868] R<sup>14</sup> 是氢 ;
- [0869] R<sup>15</sup> 是氢 ;
- [0870] R<sup>6</sup> 选自氢 ; 叠氮基甲基 ;
- [0871] R<sup>7</sup> 是氢 ;
- [0872] 或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 可以连接在一起形成环丙基 ;
- [0873] 条件是当
- [0874]



- [0875] 表示下式的基团时, R<sup>4</sup> 不是氢 ;
- [0876]



- [0877] 在一个更优选的实施方案中, 式 I 的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物, 其中
- [0878] R<sup>1</sup> 选自氢 ; 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 ;
- [0879] R<sup>2</sup> 选自氢 ; 氯 ; 氰基 ;
- [0880] R<sup>3</sup> 选自氢 ; 氰基 ;
- [0881] 或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以与咪唑环一起形成如下的 1H- 苯并咪唑环 ;
- [0882]



- [0883] R<sup>8</sup> 是氢 ;
- [0884] R<sup>9</sup> 是氢 ;

[0885]  $R^{10}$  选自氢 ; 三氟甲基 ; 氟 ; 氰基 ;

[0886]  $R^{11}$  是氢 ;

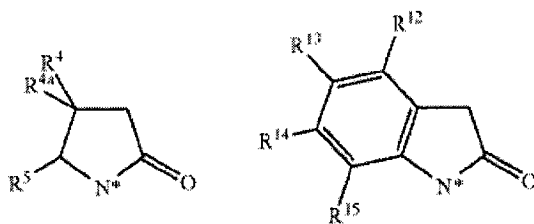
[0887]  $R^4$  选自氢 ; 正 - 丙基 ; 2,2- 二氟乙烯基 ; 苯基 ; 3- 氯苯基 ; 3- 氟苯基 ; 4- 氯苯基 ; 4- 氟苯基 ; 3,5- 二氟苯基 ; 3,4- 二氟苯基 ; 3- 氯 -4- 氟苯基 ; 2,3,4- 三氟苯基 ; 2,4,5- 三氟苯基 ; 2,3,5- 三氟苯基 ; 3,4,5- 三氟苯基 ; 或 3- 叠氮基 -2,4- 二氟苯基 ;

[0888]  $R^{4a}$  是氢 ;

[0889]  $R^5$  是氢 ;

[0890] 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- 咪唑 -2- 酮环 :

[0891]



[0892] 其中

[0893]  $R^{12}$  是氢 ;

[0894]  $R^{13}$  选自甲基 ; 氯 ; 溴 ;

[0895]  $R^{14}$  是氢 ;

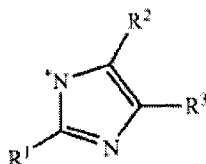
[0896]  $R^{15}$  是氢 ;

[0897]  $R^6$  是氢 ;

[0898]  $R^7$  是氢 ;

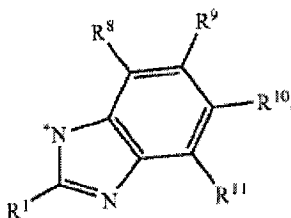
[0899] 条件是当

[0900]



[0901] 表示下式的基团时,  $R^4$  不是氢 :

[0902]



[0903] 在一个最优化的实施方案中, 式 I 的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物, 其中 :

[0904]  $R^1$  选自氢 ; 甲基 ; 甲硫基 ; 硝基 ; 氰基 ; 氨基 ; 氯 ;

[0905]  $R^2$  选自氢 ; 氯 ; 氰基 ;

[0906]  $R^3$  是氢 ;

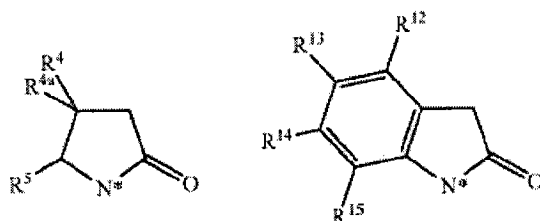
[0907]  $R^4$  选自正-丙基;2,2-二氟乙基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;3,5-二氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;3-叠氮基-2,4-二氟苯基;

[0908]  $R^{4a}$  是氢;

[0909]  $R^5$  是氢;

[0910] 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:

[0911]



[0912]  $R^{12}$  是氢;

[0913]  $R^{13}$  选自氯;溴;甲基;

[0914]  $R^{14}$  是氢;

[0915]  $R^{15}$  是氢;

[0916]  $R^6$  是氢;

[0917]  $R^7$  是氢。

[0918] 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-(2,4,5-三氟苯基)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)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-叠氨基-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-噁二唑-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-噁吩-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-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈;和1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0919] 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。

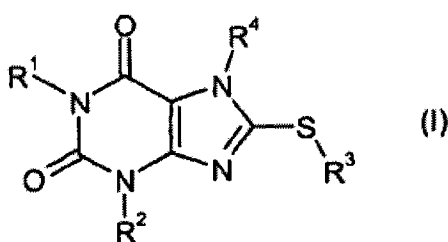
[0920] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;(+)4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;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-5-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。

[0921] 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。

[0922] v) 国际专利申请 WO 2007/065595:

[0923] 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,

[0924]



[0925] 其中

[0926] R<sup>1</sup> 是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0927] R<sup>2</sup> 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

- [0928]  $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团或苄基基团；
- [0929]  $R^4$  是  $C_{1-8}$  烷基，其任选被烷氧羰基、C3-6 环烷基、芳基或杂环取代；
- [0930]  $R^5$  是 C2-4 烷基；
- [0931]  $R^6$  是 C2-4 烷基、酰氨基或  $-COOR^7$ ；
- [0932]  $R^7$  是 C1-4 烷基；
- [0933] 通常当  $R^3$  是苄基基团时， $R^4$  是任选被烷氧羰基取代的  $C_{1-8}$  烷基。
- [0934] 通常当  $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团时， $R^4$  是任选被  $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环取代的  $C_{1-8}$  烷基。
- [0935] 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。
- [0936] 本文所用的术语“环烷基”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。优选的环烷基是环己基。
- [0937] 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。
- [0938] 本文所用的术语“苯基”表示式  $-C_6H_5$  的芳香烃基。
- [0939] 本文所用的术语“苄基基团”表示式  $-CH_2-$  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。
- [0940] 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。
- [0941] 本文所用的术语“羟基”表示式  $-OH$  的基团。
- [0942] 本文所用的术语“氰基”表示式  $-CN$  的基团。
- [0943] 本文所用的术语“氨基”表示式  $-NH_2$  的基团。
- [0944] 本文所用的术语“乙炔基”表示式  $-C \equiv CH$  的基团。
- [0945] 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。
- [0946] 本文所用的术语“硝基”表示式  $-NO_2$  的基团。

[0947] 本文所用的术语“酰氨基”表示式  $-C(=O)NH_2$  的基团。

[0948] 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 ( $-C(=O)Me$ )。

[0949] 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  $\alpha$ -取代的烷基。优选的烷氧羰基是乙氧羰基。

[0950] 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  $C_{1-4}$  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-咪喃基)。最优选的杂环是 (5-硝基-2-咪喃基)。

[0951] 一般而言,  $R^1$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基。 $R^1$  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  $C_{1-6}$  烷基。优选  $R^1$  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  $R^1$  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  $R^1$  是氢。

[0952] 一般而言,  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基。 $R^2$  通常是氢或未取代的  $C_{1-4}$  烷基。优选  $R^2$  是氢、甲基或正-丁基。更优选  $R^2$  是甲基。

[0953] 一般而言,  $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团或苄基基团。优选  $R^3$  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  $R^3$  是 1-(乙氧羰基)丙基。

[0954] 一般而言,  $R^4$  是任选被烷氧羰基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环取代的  $C_{1-8}$  烷基。 $R^4$  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-咪喃基或乙氧羰基取代的  $C_{1-8}$  烷基。优选  $R^4$  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-咪喃基)甲基或 1-(乙氧羰基)丙基。更优选  $R^4$  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-咪喃基)甲基或 1-(乙氧羰基)丙基。最优选  $R^4$  是 3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或 (5-硝基-2-咪喃基)甲基。

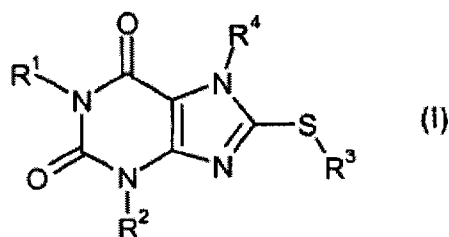
[0955] 一般而言,  $R^5$  是  $C_{2-4}$  烷基。 $R^5$  通常是未取代的  $C_{2-4}$  烷基。优选  $R^5$  是乙基。

[0956] 一般而言,  $R^6$  是  $C_{2-4}$  烷基、酰氨基或  $-COOR^7$ 。 $R^6$  通常是未取代的  $C_{2-4}$  烷基、酰氨基或  $-COOR^7$ 。优选  $R^6$  是乙基、酰氨基或乙氧羰基。最优选  $R^6$  是乙氧羰基。

[0957] 一般而言,  $R^7$  是  $C_{1-4}$  烷基。 $R^7$  通常是未取代的  $C_{1-4}$  烷基。优选  $R^7$  是乙基。

[0958] 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,

[0959]



[0960] 其中

- [0961]  $R^1$  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  $C_{1-6}$  烷基；
- [0962]  $R^2$  是氢或未取代的  $C_{1-4}$  烷基；
- [0963]  $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团或苄基基团；
- [0964]  $R^4$  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  $C_{1-8}$  烷基；
- [0965]  $R^5$  是未取代的  $C_{2-4}$  烷基；
- [0966]  $R^6$  是未取代的  $C_{2-4}$  烷基、酰氨基或  $-COOR^7$ ；
- [0967]  $R^7$  是未取代的  $C_{1-4}$  烷基；
- [0968] 条件是当  $R^1$  是氢、 $R^2$  是甲基、 $R^3$  是  $-CHR^5R^6$ 、 $R^6$  是乙氧羰基、 $R^5$  是乙基时， $R^4$  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。
- [0969] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是苄基基团时， $R^4$  是任选被烷氧羰基取代的  $C_{1-8}$  烷基。
- [0970] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团时， $R^4$  是任选被  $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环取代的  $C_{1-8}$  烷基。
- [0971] 在一个优选的实施方案中，
- [0972]  $R^1$  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；
- [0973]  $R^2$  是氢、甲基或正-丁基；
- [0974]  $R^3$  是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或 3-溴苄基；
- [0975]  $R^4$  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；
- [0976] 条件是当  $R^1$  是氢、 $R^2$  是甲基、 $R^3$  是 1-(乙氧羰基)丙基时， $R^4$  不是正-戊基、3-溴苄基或 2-苯基乙基。
- [0977] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是 3-溴苄基时， $R^4$  是任选被烷氧羰基取代的  $C_{1-8}$  烷基。
- [0978] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或 1-(乙氧羰基)丙基时， $R^4$  不是 1-(乙氧羰基)丙基。
- [0979] 在一个更优选的实施方案中，
- [0980]  $R^1$  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；
- [0981]  $R^2$  是甲基；
- [0982]  $R^3$  是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或 3-溴苄基；
- [0983]  $R^4$  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；
- [0984] 条件是当  $R^1$  是氢、 $R^2$  是甲基、 $R^3$  是 1-(乙氧羰基)丙基时， $R^4$  不是 3-溴苄基。
- [0985] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是 3-溴苄基时， $R^4$  是 1-(乙氧羰基)丙基；
- [0986] 在上述实施方案中，优选当  $R^3$  是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或 1-(乙氧羰基)

丙基时,  $R^4$  不是 1-(乙氧羰基)丙基;

[0987] 在一个最优选的实施方案中,  $R^1$  是氢;  $R^2$  是甲基;  $R^3$  是 1-(乙氧羰基)丙基; 和  $R^4$  是 3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或 (5-硝基-2-咪喃基) 甲基。

[0988] 另一个实施方案在于化合物, 其中  $R^2$  是甲基、 $R^3$  是式  $-CHR^5R^6$  的基团, 其中  $R^5$  是  $C_{2-4}$  烷基,  $R^6$  是酰氨基或  $-COOR^7$ ,  $R^7$  是甲基或乙基。

[0989] 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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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)-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[1,3-二甲基-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-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-咪喃基) 甲基]-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[7-丁基-3-甲基-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[7-己基-3-甲基-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酸乙酯; 2-[[3-甲基-2,6-二氧化代-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-2,6-二氧化代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代] 丁酰胺; 2-[[7-丁基-3-甲基-2,6-二氧化代-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。

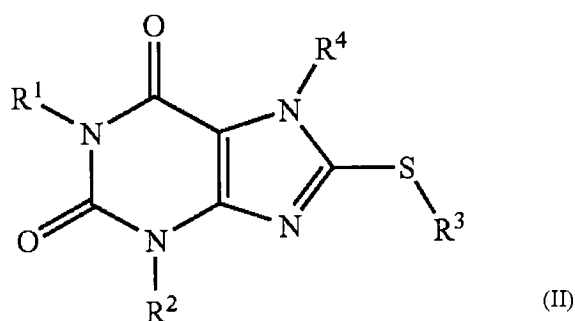
[0990] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-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-咪喃基)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。

[0991] 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:

[0992] 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-咪喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯。

[0993] 在某些实施方案中,所述化合物为具有式 II 的那些、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或药学上可接受的盐:

[0994]



[0995] 其中 R<sup>1</sup> 为氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基;



[0996]  $R^2$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；

[0997]  $R^3$  为式  $--CHR^5R^6$  基团或苄基；

[0998]  $R^4$  为经烷氧羰基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基；

[0999]  $R^5$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；

[1000]  $R^6$  为  $C_{1-4}$  烷基、酰氨基或  $--COOR^7$ ；

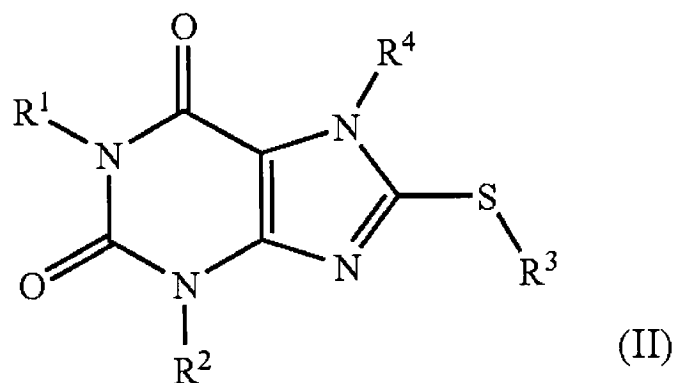
[1001]  $R^7$  为  $C_{1-4}$  烷基；

[1002] 在上述实施方案中,在某些情况下,当  $R^3$  为苄基时,那么  $R^4$  为经烷氧羰基任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基。

[1003] 在上述实施方案中,在某些情况下,当  $R^3$  为式  $--CHR^5R^6$  基团时,那么  $R^4$  为经  $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基。

[1004] 在某些实施方案中,所述化合物为式 II 的那些化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或药学上可接受的盐:

[1005]



[1006] 其中

[1007]  $R^1$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

[1008]  $R^2$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；

[1009]  $R^3$  为式  $--CHR^5R^6$  基团或苄基；

[1010]  $R^4$  为经烷氧羰基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基；

[1011]  $R^5$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；

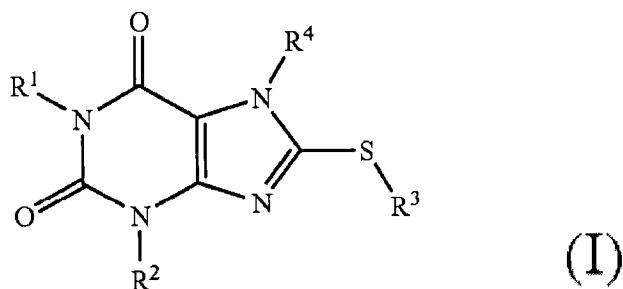
[1012]  $R^6$  为  $C_{1-4}$  烷基、酰氨基或  $--COOR^7$ ；

[1013]  $R^7$  为  $C_{1-4}$  烷基。

[1014] 在某些实施方案中,所述化合物为选自以下的式 II 化合物:2-[(7-庚基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁-酸乙酯;7-(3-溴苄基)-3-甲基-8-(丙硫基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;2-[(3-甲基-2,6-二氧化-7-戊基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁-酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基-] 硫基] 丁酸乙酯;2-[(3-甲基-2,6-二氧化-7-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁-酸乙酯;7-(3-溴苄基)-8-[(3-氯-2-羟丙基) 硫基]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;和 2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基-] 硫基] 丙酸乙酯。

[1015] 在某些实施方案中,所述化合物为式 I 化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)、或药学上可接受的盐

[1016]

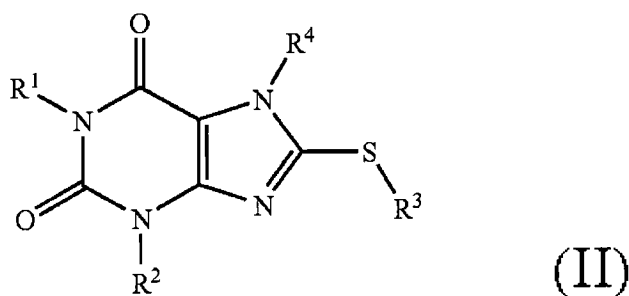


[1017] 其中

[1018]  $R^1$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；[1019]  $R^2$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；[1020]  $R^3$  为式  $--CHR^5R^6$  基团或苄基；[1021]  $R^4$  为经烷氧羰基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基；[1022]  $R^5$  为氢或  $C_{2-4}$  烷基；[1023]  $R^6$  为  $C_{2-4}$  烷基、酰氨基或  $--COOR^7$ ；[1024]  $R^7$  为  $C_{1-4}$  烷基；

[1025] 在另一实施方案中,所述化合物为具有式 II 的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)、或其药学上可接受的盐,

[1026]



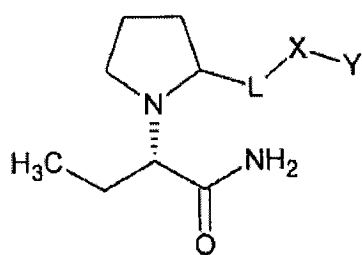
[1027] 其中

[1028]  $R^1$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；[1029]  $R^2$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；[1030]  $R^3$  为式  $--CHR^5R^6$  基团或苄基；[1031]  $R^4$  为经烷氧羰基、 $C_{3-6}$  环烷基、芳基或杂环任选地取代的  $C_{1-8}$  烷基；[1032]  $R^5$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；[1033]  $R^6$  为  $C_{1-4}$  烷基、酰氨基或  $--COOR^7$ ；[1034]  $R^7$  为  $C_{1-4}$  烷基；

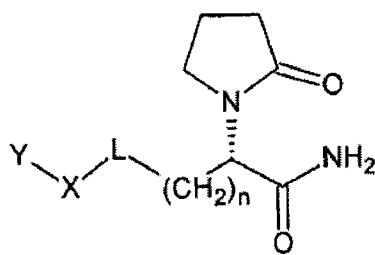
[1035] vi) 国际专利申请公开文本第 W02010/144712 号

[1036] 在一个实施方案中,公开了包含式 1 或式 2 的 LEV 衍生物的化学组合物。

[1037]



式 1



式 2

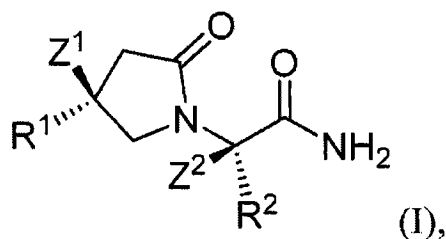
[1038] 将式 2 的  $n$  及式 1 和 2 的  $L$ 、 $X$  和  $Y$  定义如下：a)  $n$  是值为 0 至 8 的整数；b)  $L$  为  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{NHC0}$ 、 $\text{NHC00}$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$  或  $\text{S}$  及其组合之一；c)  $X$  为端基、芳族基团、芳基，或具有 1 至 10 个碳和 / 或杂链原子的饱和的、不饱和的、经取代的、未经取代的直链或支链脂族基，该杂链原子选自氧、氮、硫或磷，及其组合；和 d)  $Y$  为任选的，且如果存在则为选自醇胺、酰胺、羧酸、醛、酯、亚氨酸酯、异氰酸酯、异硫氰酸酯、酐、巯基 (thiol)、硫代内酯 (thiolactone)、重氮正离子、 $\text{NHS}$ 、 $\text{CO-NHS}$ 、 $\text{O-NHS}$ 、马来酰亚胺基团的官能团之一；或 e)  $Y$  为  $\text{Y}_i\text{-Z}$ ，其中  $\text{Y}_i$  选自  $\text{COO}$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{NHC0}$ ，或  $\text{NH}$  且  $\text{Z}$  为操作基团 (operative group)。

[1039] 在所述方法的一个实施方案中， $\text{Z}$  的操作基团选自可检测标记、抗原载体、偶联剂、端基、蛋白质、脂蛋白、糖蛋白、多肽、多糖、核苷酸、聚核苷酸、磷壁酸、放射性同位素、酶、酶片段、酶供体片段、酶受体片段、酶底物、酶抑制剂、辅酶、荧光部分、磷光部分、抗 - 卒中 (stokes) 正调节部分、化学发光部分、发冷光部分、染料、感光剂、颗粒、微粒、磁性颗粒、固体载体、脂质体、配体、受体、半抗原放射性同位素及其组合。

[1040] vii) 国际专利申请公开文本第 W02010/002869 号

[1041] 本发明提供了式 I 的化合物：

[1042]



(I),

[1043] 或其药学上可接受的盐，其中：每个  $\text{Z}$  独立选自氢和氘； $\text{R}_1$  为具有 0 至 7 个氘原子的正 - 丙基； $\text{R}_2$  为具有 0 至 5 个氘原子的乙基，并且当每个  $\text{R}$  具有 0 个氘原子时，至少一个  $\text{Z}$  为氘。

[1044] 本发明的一个实施方案提供了式 I 化合物，其中  $\text{R}_1$  选自  $\text{CD}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2\text{CD}_2\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CD}_2\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{-}$  或  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 。在更具体的实施方案中， $\text{R}_1$  为  $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{-}$  或

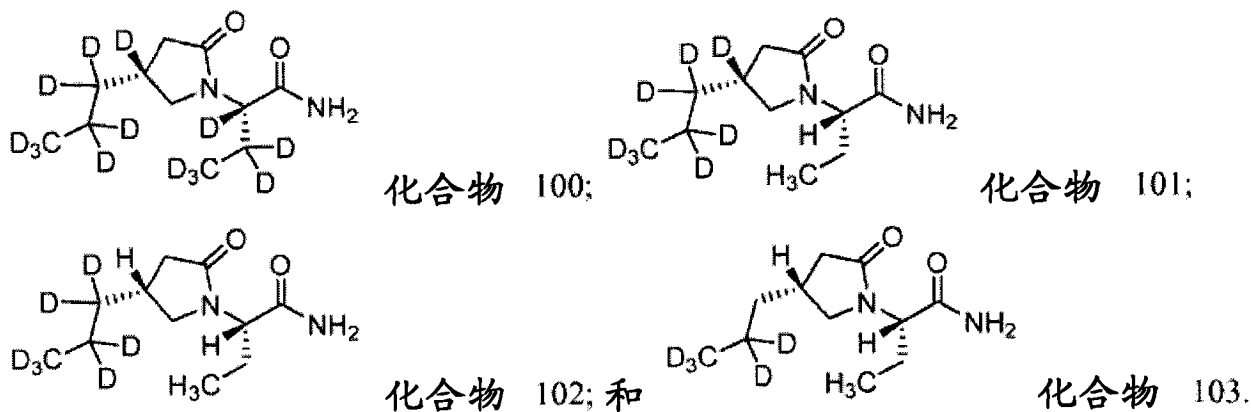
[1045]  $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CH}_2\text{-}$ 。在这些实施方案的一个方面， $\text{Z}_1$  和  $\text{Z}_2$  都为氢。在这些实施方案的另一个方面， $\text{Z}_1$  和  $\text{Z}_2$  都为氘。

[1046] 在另一个实施方案中， $\text{R}_2$  选自  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2\text{-}$ 、或  $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{-}$ 。在一个更具体的实施方案中， $\text{R}_2$  选自  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$  或  $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{-}$ 。在这些实施方案的一个方面， $\text{Z}_1$  和  $\text{Z}_2$  都为氢。在这些实施方案的另一个方面， $\text{Z}_1$  和  $\text{Z}_2$  都为氘。

[1047] 可选择如上所述的 R 和 Z 变量, 并将其合在一起以提供本发明更具体的实施方案。例如, 在一个实施方案中, R1 为 CD<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>- 或 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; 且 R2 选自 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>- 或 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>-。在该实施方案的一个方面, R2 为 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- 或 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>-。[0039] 在另一个实施方案中, R1 为 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>- 或 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; 且 R2 选自 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CD<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>- 或 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>-。在该实施方案的一个方面, R2 为 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- 或 CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>-。

[1048] 本发明具体化合物的实例包括下列:

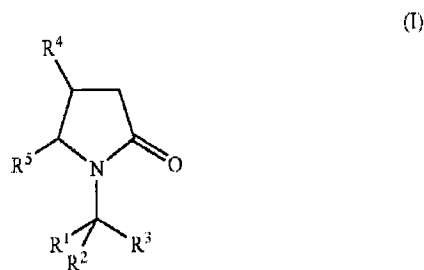
[1049]



[1050] viii) 20090312333

[1051] 本发明的化合物是式 (I) 涵盖的那些、它们的非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐。

[1052]



[1053] R1 为氢、经取代的或未经取代的 C1-12 烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的 3-8 元杂环。

[1054] R2 为氢。或者, 可将 R1 和 R2 以这类方式连接在一起以形成 C3-6 环烷基。

[1055] R3 为下列任一:

[1056] (a) 经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环, 所述的杂环选自:

[1057] 1H- 苯并咪唑 -6- 基;

[1058] 1H- 苯并咪唑 -7- 基;

[1059] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基;

[1060] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -3- 基;

[1061] 咪唑并 [1,2-b] [1,2,4] 三嗪 -7- 基;

[1062] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基;

[1063] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基;

- [1064] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基 ;
- [1065] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑 -5- 基 ;
- [1066] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基 ;
- [1067] 1H- 咪唑 -4- 基 ;
- [1068] 1H- 咪唑 -5- 基 ;
- [1069] 1H- 吡啶 -2- 基 ;
- [1070] 1H- 吡啶 -3- 基 ;
- [1071] 1H- 吡啶 -4- 基 ;
- [1072] 1H- 吡啶 -7- 基 ;
- [1073] 异噻唑 -4- 基 ;
- [1074] 1H- 吡唑 -4- 基 ;
- [1075] 1H- 吡唑 -5- 基 ;
- [1076] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基 ;
- [1077] 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -3- 基 ;
- [1078] 哒嗪 -4- 基 ;
- [1079] 吡啶 -2- 基 ;
- [1080] 吡啶 -3- 基 ;
- [1081] 吡啶 -4- 基 ;
- [1082] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基 ;
- [1083] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基 ;
- [1084] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基 ;
- [1085] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -2- 基 ;
- [1086] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基 ;
- [1087] 1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基 ;
- [1088] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -2- 基 ;
- [1089] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -3- 基 ;
- [1090] 1,3,4- 噻二唑 -2- 基 ;
- [1091] 1,3- 噻唑 -5- 基 ;
- [1092] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -7- 基 ;
- [1093] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -8- 基 ;
- [1094] 中氮茛 (indolizn)-3- 基 ;
- [1095] 或 R3 为
- [1096] (b) 经它的 N 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环,所述的杂环选自 :
- [1097] 1H-1,2,3- 苯并三唑 -1- 基 ;
- [1098] 1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -1- 基 ;
- [1099] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 基 ;
- [1100] 7H- 咪唑并 [4,5-c] 哒嗪 -7- 基 ;
- [1101] 1H- 吡啶 -1- 基 ;

- [1102] 2,3-二氢-1H-咪唑-1-基；  
 [1103] 9H-嘌呤-9-基；  
 [1104] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基；  
 [1105] 2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基；  
 [1106] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基；  
 [1107] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基；  
 [1108] 3,4-二氢喹啉-1(2H)-基；  
 [1109] 8H-异噻唑并[5,4-b]咪唑-8-基；  
 [1110] 1H-1,2,4-三唑-1-基；  
 [1111] 1H-吡咯-1-基；  
 [1112] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基。

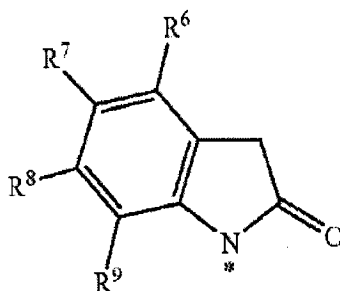
[1113] 在式(I)中的R4选自氢；经卤素、C1-4烷氧基、C1-4烷硫基、叠氮基、硝基氧基或芳基任选地取代的C1-12烷基；经卤素任选地取代的C2-12烯基；经卤素任选地取代的C2-12炔基；叠氮基；烷氧基羰基氨基；芳基磺酰基氧基；经取代的或未经取代的芳基；或3-8元经取代的或未经取代的杂环；

[1114] 在具体的实施方案中R4为氢；或R4为经卤素、C1-4烷氧基、C1-4烷硫基、叠氮基或硝基氧基任选地取代的C1-12烷基或C1-6烷基；或R4为经卤素任选地取代的C2-12烯基或C1-6烯基；或R4为经卤素任选地取代的C2-12炔基或C1-6炔基；或R4为烷氧基羰基氨基。

[1115] R5为氢；

[1116] 或者R4可连同R5和2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列结构的1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮环：

[1117]



[1118] 星号\*表示取代基的连接点；

[1119] R6为氢或卤素。

[1120] 在式(I)中的R7选自氢；硝基；卤素；杂环；氨基；芳基；经至少一个卤素任选地取代的C1-12烷基；或经至少一个卤素任选地取代的C1-12烷氧基。

[1121] 在式(I)中的R8选自氢，经卤素任选地取代的C1-12烷基，或卤素。

[1122] 在式(I)中的R9选自氢，经卤素任选地取代的C1-12烷基，或卤素。

[1123] 本发明的另一个方面在于式(I)的化合物，其中

[1124] R1和R2都为氢。

[1125] R3为：

[1126] (a) 经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环，该杂环选

自：

- [1127] 1H- 苯并咪唑 -6- 基；
- [1128] 1H- 苯并咪唑 -7- 基；
- [1129] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基；
- [1130] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -3- 基；
- [1131] 咪唑并 [1,2-b] [1,2,4] 三嗪 -7- 基；
- [1132] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基；
- [1133] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基；
- [1134] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基；
- [1135] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑 -5- 基；
- [1136] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基；
- [1137] 1H- 咪唑 -4- 基；
- [1138] 1H- 咪唑 -5- 基；
- [1139] 1H- 吡啶 -2- 基；
- [1140] 1H- 吡啶 -3- 基；
- [1141] 1H- 吡啶 -4- 基；
- [1142] 1H- 吡啶 -7- 基；
- [1143] 异噻唑 -4- 基；
- [1144] 1H- 吡唑 -4- 基；
- [1145] 1H- 吡唑 -5- 基；
- [1146] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基；
- [1147] 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -3- 基；
- [1148] 哒嗪 -4- 基；
- [1149] 吡啶 -2- 基；
- [1150] 吡啶 -3- 基；
- [1151] 吡啶 -4- 基；
- [1152] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基；
- [1153] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基；
- [1154] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基；
- [1155] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -2- 基；
- [1156] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基；
- [1157] 1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基；
- [1158] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -2- 基；
- [1159] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -3- 基；
- [1160] 1,3,4- 噻二唑 -2- 基；
- [1161] 1,3- 噻唑 -5- 基；
- [1162] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -7- 基；
- [1163] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -8- 基；
- [1164] 中氮茛 -3- 基。

[1165] 或者 R3 为：

[1166] (b) 经它的 N 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环，该杂环选自：

[1167] 1H-1,2,3- 苯并三唑 -1- 基；

[1168] 1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -1- 基；

[1169] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 基；

[1170] 7H- 咪唑并 [4,5-c] 哒嗪 -7- 基；

[1171] 1H- 吡啶 -1- 基；

[1172] 2,3- 二氢 -1H- 吡啶 -1- 基；

[1173] 9H- 嘌呤 -9- 基；

[1174] 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -1- 基；

[1175] 2H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -2- 基；

[1176] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -1- 基；

[1177] 1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -1- 基；

[1178] 3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基；

[1179] 8H- 异噻唑并 [5,4-b] 吡啶 -8- 基；

[1180] 1H-1,2,4- 三唑 -1- 基；

[1181] 1H- 吡咯 -1- 基；

[1182] 2- 氯 -1H- 苯并咪唑 -1- 基。

[1183] 在式 (I) 中的 R4 选自氢；经卤素或 C1-4 烷氧基任选地取代的 C1-12 烷基；经卤素任选地取代的 C2-12 烯基；经卤素任选地取代的 C2-12 炔基。

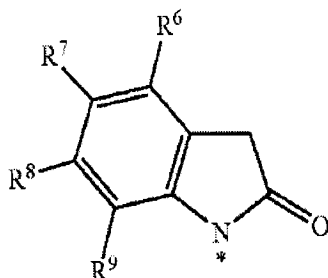
[1184] 在另一个具体实施方案中 R4 为正 - 丙基、2,2,2- 三氟乙基、2- 氯 -2,2- 二氟乙基、2- 溴 -2,2- 二氟乙基、2,2- 二氟乙烯基。

[1185] 在另一个具体实施方案中 R4 为苯基、2,3,5- 三氟苯基或 3- 氯 -4- 氟苯基。

[1186] R5 为氢；

[1187] 本发明的另一个实施方案在于式 (I) 的化合物，其中 R4 连同 R5 一起形成 1,3- 二氢 -2H- 吡啶 -2- 酮环

[1188]



[1189] 星号 \* 表示杂芳基亚烷基取代基的连接点，并且其中

[1190] R6 为氢；

[1191] R7 为氯；

[1192] R8 为氢；

[1193] R9 为氢。



[1194] 本发明的另一个实施方案在于式 (I) 的化合物, 其中 R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代的或未经取代的杂环, 并且选自:

- [1195] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -3- 基;
- [1196] 咪唑并 [1,2-b] [1,2,4] 三嗪 -7- 基;
- [1197] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基;
- [1198] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基;
- [1199] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基;
- [1200] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑 -5- 基;
- [1201] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基;
- [1202] 1H- 咪唑 -4- 基;
- [1203] 1H- 咪唑 -5- 基;
- [1204] 异噁唑 -4- 基;
- [1205] 1H- 吡唑 -4- 基;
- [1206] 1H- 吡唑 -5- 基;
- [1207] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基;
- [1208] 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -3- 基;
- [1209] 吡啶 -3- 基;
- [1210] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基;
- [1211] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基;
- [1212] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基;
- [1213] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -2- 基;
- [1214] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基;
- [1215] 1,3- 噻唑 -5- 基;
- [1216] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -8- 基;
- [1217] 中氮茛 -3- 基。

[1218] 在另一个具体的实施方案中, R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环, 并且选自:

- [1219] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基;
- [1220] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基;
- [1221] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑 -5- 基;
- [1222] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基;
- [1223] 1H- 咪唑 -4- 基;
- [1224] 1H- 咪唑 -5- 基;
- [1225] 1H- 吡唑 -4- 基;
- [1226] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基;
- [1227] 吡啶 -3- 基;
- [1228] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基;
- [1229] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基;
- [1230] 1,3- 噻唑 -5- 基;

[1231] 所述杂环经例如甲基、正-丙基、三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、氨基、甲氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、1-吡咯烷基、氰基、苯基、苄基或3-噻吩基任选地取代。

[1232] 在另一个具体的实施方案中, R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环, 并且选自: 6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基、6-(环丙基氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基、6-丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基、6-氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基、2,6-二氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基、5-氯-1H-咪唑-4-基、5-溴-1H-咪唑-4-基、4-溴-1H-咪唑-5-基、4-氯-1H-咪唑-5-基、1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基。

[1233] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物, 其中 R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的杂环, 并且为经取代的或未经取代的咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[1234] 所述咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基经例如甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘任选地取代。

[1235] 在另一个具体的实施方案中, R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环, 并且选自: 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[1236] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物, 其中 R3 为经它的 N 原子之一连接分子其余部分的经取代的或未经取代的杂环, 并且选自:

[1237] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基;

[1238] 1H-吡啶-1-基;

[1239] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基;

[1240] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基;

[1241] 1H-吡咯-1-基;

[1242] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基。

[1243] 本发明具体的另一个实施方案在于式(I)的化合物, 其中 R3 为经它的 N 原子之一连接分子其余部分的杂环, 并且选自:

[1244] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基;

[1245] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基;

[1246] 1H-吡咯-1-基;

[1247] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基;

[1248] 所述杂环可经三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、甲氧基或氰基任选地取代。

[1249] 在另一个具体的实施方案中, R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的杂环, 并且选自 6-溴-2-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基、6-溴-2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基、2,5-二氯-1H-吡咯-1-基、2-氯-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基、5-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基或 2,5-二氯-1H-苯并咪唑-1-基。

[1250] 本发明另一个实施方案在于式(I)的化合物, 其中 R1、R2 和 R5 为氢。

[1251] R4 为经卤素任选地取代的 C1-6 烷基、经卤素任选地取代的 C2-6 烯基或经卤素任选地取代的 C2-12 炔基。

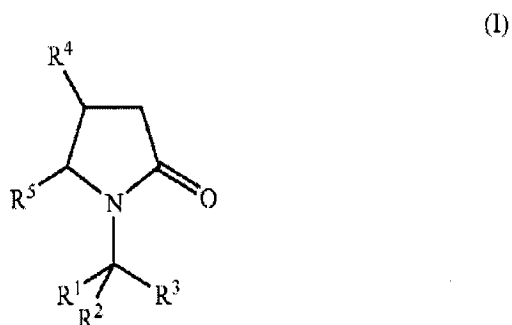
- [1252] R3 选自；
- [1253] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基；
- [1254] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基；
- [1255] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑 -5- 基；
- [1256] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基；
- [1257] 1H- 咪唑 -4- 基；
- [1258] 1H- 咪唑 -5- 基；
- [1259] 1H- 吡唑 -4- 基；
- [1260] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基；
- [1261] 吡啶 -3- 基；
- [1262] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基；
- [1263] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基；
- [1264] 1,3- 噻唑 -5- 基；
- [1265] 并且经下列基团任选地取代：甲基、正 - 丙基、三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、氨基、甲氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、1- 吡咯烷基、氰基、苯基、苄基或 3- 噻吩基。
- [1266] 本发明另一个实施方案在于式 (I) 的化合物，其中 R1、R2 和 R5 为氢。
- [1267] R4 为经卤素任选地取代的 C1-6 烷基、经卤素任选地取代的 C2-6 烯基或经卤素任选地取代的 C2-12 炔基。

[1268] R3 选自

- [1269] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 基；
- [1270] 1H 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -1- 基；
- [1271] 1H- 吡咯 -1- 基；
- [1272] 2- 氯 -1H- 苯并咪唑 -1- 基；
- [1273] 经三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、甲氧基或氰基任选地取代。

[1274] 本发明的另一个实施方案在于式 (I) 的化合物、它们的非对映异构体及混合物，或其药学上可接受的盐。

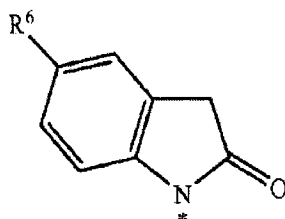
[1275]



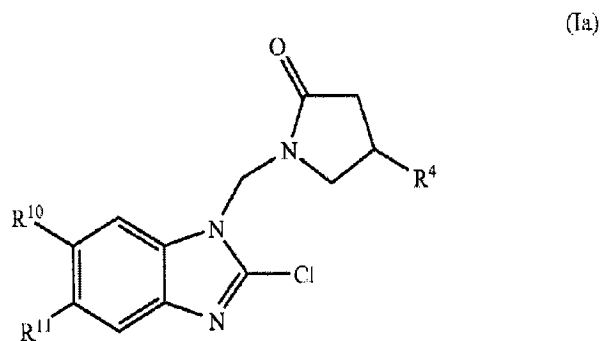
- [1276] R1、R2 和 R5 为氢；
- [1277] R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的经取代或未经取代的杂环，所述的杂环选自：
- [1278] 1H- 苯并咪唑 -6- 基；

- [1279] 1H- 苯并咪唑 -7- 基 ;  
[1280] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 ;  
[1281] 咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -3- 基 ;  
[1282] 咪唑并 [1,2-b] [1,2,4] 三嗪 -7- 基 ;  
[1283] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基 ;  
[1284] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基 ;  
[1285] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噁二唑 -5- 基 ;  
[1286] 咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噁唑 -5- 基 ;  
[1287] 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -7- 基 ;  
[1288] 1H- 咪唑 -4- 基 ;  
[1289] 1H- 咪唑 -5- 基 ;  
[1290] 1H- 吡啶 -2- 基 ;  
[1291] 1H- 吡啶 -3- 基 ;  
[1292] 1H- 吡啶 -4- 基 ;  
[1293] 1H- 吡啶 -7- 基 ;  
[1294] 异噁唑 -4- 基 ;  
[1295] 1H- 吡唑 -4- 基 ;  
[1296] 1H- 吡唑 -5- 基 ;  
[1297] 1H- 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 基 ;  
[1298] 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -3- 基 ;  
[1299] 哒嗪 -4- 基 ;  
[1300] 吡啶 -2- 基 ;  
[1301] 吡啶 -3- 基 ;  
[1302] 吡啶 -4- 基 ;  
[1303] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基 ;  
[1304] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -4- 基 ;  
[1305] 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基 ;  
[1306] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -2- 基 ;  
[1307] 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶 -3- 基 ;  
[1308] 1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基 ;  
[1309] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -2- 基 ;  
[1310] 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶 -3- 基 ;  
[1311] 1,3,4- 噁二唑 -2- 基 ;  
[1312] 1,3- 噁唑 -5- 基 ;  
[1313] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -7- 基 ;  
[1314] [1,2,4] 三唑并 [4,3-b] 哒嗪 -8- 基 ;  
[1315] 中氮茛 -3- 基 ;  
[1316] 具体优选的是咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 ;咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -3- 基 ;咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基 ;1H- 咪唑 -4- 基 ;1H- 咪唑 -5- 基。

- [1317] R4 为经取代的或未经取代的苯基部分；  
 [1318] 本发明另一个实施方案在于式 (I) 的化合物，其中 R1 为氢或 C1-12 烷基；  
 [1319] R2 为氢；  
 [1320] R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的芳族 5- 元杂环；  
 [1321] R4 为氢、C1-12 烷基或芳基；  
 [1322] R5 为氢；  
 [1323] 或者，R4 可连同 R5 和 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成下列 1,3- 二氢 -2H- 咪唑 -2- 酮环。  
 [1324]



- [1325] 其中星号 \* 表示取代基的连接点；  
 [1326] R6 为氢或卤素；  
 [1327] 在该实施方案中，当 R3 是经取代的 1H- 咪唑 -5- 基时 R4 不可为氢。而且该实施方案并不包括公开于 A. Padwa 等人 J. Org. Chem. 2000, 65, 5223-5232 中却没有任何生物活性的 5-(2'- 氧代 -1'- 吡咯烷基) 甲基 -1,3,4- 三羰基甲氧基 - 咪唑。  
 [1328] 在该实施方案中，其中 R3 为经它的 C 原子之一连接分子其余部分的芳族 5- 元杂环，具体部分 R3 可选自 1,3- 噻唑 -5- 基、1H- 咪唑 -4- 基、1H- 咪唑 -5- 基、1H- 吡唑 -4- 基、1H- 吡唑 -5- 基、2- 氧代 -2,3- 二氢 -1,3- 噻唑 -5- 基、它们中的每个经 1 至 3 个独立地选自下列基团的取代基任选地取代：甲基、氯、溴、氨基、甲氨基、二甲氨基、(2- 氧代 -4- 丙基 - 吡咯烷 -1- 基) 甲基、1- 吡咯烷基，酰氨基、氰基、甲氧基、苯基、4- 甲基苯基 - 磺酰基、苄基或 2-( 苄基氨基) -2- 氧代乙基。  
 [1329] 在该实施方案中，更具体部分 R3 选自 2-( 甲氨基) -1,3- 噻唑 -5- 基；2- 吡咯烷 -1- 基 -1,3- 噻唑 -5- 基；5- 溴 -1H- 咪唑 -4- 基；5- 氯 -1H- 咪唑 -4- 基；1H- 咪唑 -5- 基；1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；4- 氯 -1H- 咪唑 -5- 基；4- 氯 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；4- 氰基 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；1H- 吡唑 -4- 基；3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基；3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基。  
 [1330] 在该实施方案中，最具体部分 R3 选自 5- 溴 -1H- 咪唑 -4- 基；5- 氯 -1H- 咪唑 -4- 基；1H- 咪唑 -5- 基；4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；4- 氯 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基；1H- 吡唑 -4- 基。  
 [1331] 仍然在该实施方案中，具体部分 R1 选自氢或乙基。  
 [1332] 仍然在该实施方案中，具体部分 R4 选自氢、正 - 丙基、2,3,5- 三氟苯基或苯基。  
 [1333] 本发明的另一个实施方案在于具有具体的式 (Ia) 的化合物。  
 [1334]



[1335] 在式 (Ia) 中, 取代基 R10 为氢; 卤素; 经至少一个卤素任选地取代的 C1-4 烷基; C1-4 烷氧基; 甲氧羰基; 硝基; 氨基; 烷基氨基; 酰氨基; 或烷酰基-氨基。优选的是 R10 为氢。

[1336] R11 为氢; 卤素; 经至少一个卤素任选地取代的 C1-4 烷基; C1-4 烷氧基; 甲氧羰基; 硝基; 氨基; 烷基氨基; 酰氨基; 或烷酰氨基。优选的是 R11 为氢。

[1337] R4 为经至少一个卤素任选地取代的 C1-4 烷基; 或经至少一个卤素任选地取代的 C2-4 烯基。优选的是 R4 为正-丙基。

[1338] 仍然在本发明的该方面, 具体的实施方案涉及其中 R10 选自氢; 甲基; 氟; 氯; 溴; 甲氧基; 甲氧羰基; 硝基; 或三氟甲基; 而 R11 选自氢; 甲基; 氟; 氯; 溴; 甲氧基; 甲氧羰基; 硝基; 或三氟甲基; 且 R3 为正-丙基的实施方案。

[1339] 本发明具体的化合物为选自下列的那些:

[1340] 1-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1341] 1-(1H-苯并咪唑-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1342] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1343] 1-{{[6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮};

[1344] 1-{{[2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮};

[1345] 1-[(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;

[1346] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;

[1347] 1-[(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1348] 1-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1349] 1-[(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1350] 1-[(6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1351] 1-{{[8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮};

[1352] 1-[(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1353] 1-[(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1354] 1-[(6,8-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1355] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1356] 1-[(2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

[1357] 1-[(2-环丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)

吡咯烷-2-酮；

[1358] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1359] 1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1360] 1-{{2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1361] 1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1362] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1363] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1364] 1-[(6-苯基咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1365] 1-{{6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1366] 1-{{6-氯-2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1367] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1368] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1369] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1370] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1371] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1372] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1373] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1374] 5-氯-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮；

[1375] 1-{{6-甲氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1376] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1377] 1-{{6-异丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1378] 1-{{6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1379] 1-{{6-环丙基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1380] 1-{{6-(二甲氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1381] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{6-甲氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒

- 嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1382] 4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1383] 1-{{6-(甲氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1384] 1-{{6-羟基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1385] 1-{{6-(甲硫基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1386] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1387] 1-{{6-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1388] 1-{{6-(甲基亚磺酰基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1389] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;
- [1390] 1-[(6-氯-2-环丁基咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1391] 1-{{6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮;
- [1392] 1-{{6-氨基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1393] 1-{{6-(乙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1394] 4-丙基-1-{{6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1395] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1396] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1397] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{6-甲氧基-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1398] 4-丙基-1-{{6-吡咯烷-1-基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1399] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{6-甲氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮;
- [1400] 1-{{6-(环丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮;
- [1401] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)



吡咯烷-2-酮；

[1402] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{6-(异丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1403] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1404] 1-{{2-环丙基-6-(丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1405] 1-({2-环丙基-6-[(2-氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基)-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1406] 1-({2-环丙基-6-[(2,2-二氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基)-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1407] 1-({2-环丙基-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基)-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1408] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1409] 1-{{2-环丙基-6-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1410] 1-[(6-氯-2-环丁基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1411] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(3-氯-4-氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1412] 1-{{6-(丁基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1413] 1-{{6-(环丁基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1414] 1-[(2-环丙基-6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1415] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{6-乙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1416] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{6-异丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

[1417] 1-{{6-(环丙基甲氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1418] 1-{{6-(环丁基甲氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1419] 1-{{6-(环丙基氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1420] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{6-丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；

- [1421] 3- {[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-腈;
- [1422] 4-(2,2-二氟乙基)-1- {[6-噻吩-3-基-2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1423] 4-(2,2-二氟乙基)-1- {[6-苯基-2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1424] 4-(2,2-二氟乙基)-1- {[6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1425] 4-(2,2-二氟乙基)-1- {[6-吡啶-3-基-2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1426] 4-丙基-1- {[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1427] 1- [(6-甲基咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1428] 1- {[6-(4-甲基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1429] 1- [(2-环丙基-6-苯基咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1430] 1- [(6-甲基咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1431] 1- [(6-氯咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1432] 1- [(2,6-二氯咪唑并 [2,1-b] [1,3] 噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1433] 1- (3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1434] 1- (3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1435] 4-苯基-1- [(5-苯基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基] 吡咯烷-2-酮;
- [1436] 4-苯基-1- {[5-(三氟甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1437] 1- [(6-溴-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1438] 1- [(2-苯基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1439] 1- [(5-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1440] 1- [(2-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1441] 4-丙基-1- {[5-(三氟甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基]甲基} 吡咯烷-2-酮;
- [1442] 1- [(6-甲基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1443] 1- [(6-苯基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1444] 1- [1-(1H-咪唑-4-基)丙基] 吡咯烷-2-酮;
- [1445] 1- [(5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基] 吡咯烷-2-酮;
- [1446] 1- [(2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基] 吡咯烷-2-酮;
- [1447] 1- (1H-咪唑-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1448] 1- ({1- [(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-基}甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;

- [1449] 1-[(5-氯-1H-咪唑-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1450] 1-[(5-溴-1H-咪唑-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1451] 1-[(5-溴-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-氯-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1452] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)吡咯烷-2-酮;
- [1453] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1454] 1-甲基-5-[(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈;
- [1455] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1456] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1457] 1-[(4-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1458] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1459] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈;
- [1460] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-羧酰胺;
- [1461] N-苄基-2-{5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-1-基}乙酰胺;
- [1462] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-腈;
- [1463] 1-[(4-氯-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1464] 1-甲基-5-[[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-4-腈;
- [1465] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1466] 1-[(2,4-二氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1467] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-基氨基甲酸苄基酯;
- [1468] 1-[(4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1469] 1-[(2-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1470] 5-氯-1-(1H-咪唑-5-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1471] 1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1472] 1-[(2,4-二氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1473] 1-[(2-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1474] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1475] 5-氯-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1476] 1-[(4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1477] 1-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1478] 1-(1H-吡啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1479] 3-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-5-腈;
- [1480] 1-[(2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1481] 1-[(7-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1482] 1-[(6-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1483] 4-丙基-1-[[6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]甲基]吡咯烷-2-酮;

- [1484] 1-[(5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1485] 1-[(7-氟-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1486] 1-[(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1487] 1-[1H-吡啶-3-基(苯基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1488] 1-[1-(1H-吡啶-3-基)丙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1489] 1-[2-呋喃基(1H-吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1490] 3-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)(苯基)甲基]-1H-吡啶-5-腈;
- [1491] 1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1492] 1-(1H-吡啶-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1493] 1-(异噁唑-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1494] 1-[(1-苯基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1495] 1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1496] 1-[(1-苄基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1497] 4-(2,3,5-三氟苯基)-1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1498] 4-苯基-1-(1H-吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮;
- [1499] 1-({1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1500] 1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1501] 1-[(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1502] 1-[(1-氯-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1503] 1-[(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1504] 1-[(3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1505] 1-[(5-氨基-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1506] 1-[(5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1507] (-)-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1508] (+)-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1509] 1-(1H-吡啶-4-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1510] 5-氯-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1511] 5-氯-1-({1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮;
- [1512] 1-{{5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1513] 1-[(5-氨基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1514] 1-[(1-苄基-5-氯-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1515] 1-[(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1516] 1-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;

- [1517] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1518] 1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;
- [1519] 1-[(6-溴-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1520] 1-[(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1521] 1-[(6-溴-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1522] 1-[(6-溴-2-噁吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1523] 4-丙基-1-[(2-噁吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1524] 1-[(6-溴-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1525] 1-[(6-溴-2-叔-丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1526] 1-[(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1527] 1-[(2-叔-丁基-6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1528] 1-[[2-(2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1529] 1-[(2-甲基-6-噁吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1530] 1-[(2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1531] 1-[[2-甲基-6-(1H-吡咯-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1532] 1-({6-[(1E)-己-1-烯基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1533] 1-[(6-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1534] 1-[[2-甲基-6-(苯基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1535] 1-[(6-溴-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮;
- [1536] 1-[(6-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1537] 1-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1538] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1539] 1-[(6-甲氧基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1540] 1-[(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1541] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(5,6-二甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1542] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(6-氟-5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1543] 1-[(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1544] 1-[[2-(4-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基]-4-(2,2-二氟乙基)

吡咯烷-2-酮；

[1545] 1- {[2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1546] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1547] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1548] 4-(2,2-二氟乙基)-1-[(2-噁吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1549] 1- {[2-(4-氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1550] 1- {[2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1551] 1-[(6-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1552] 1- {[6-氯-2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1553] 1-[(2-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1554] 1-[(5-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1555] 1-[(5-氯-2,6-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1556] 1-[(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮；

[1557] 4-丙基-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1558] (-)-1-(1-吡啶-3-基丙基)吡咯烷-2-酮；

[1559] 5-氯-1-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮；

[1560] 1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1561] 1- {[6-(苄基氨基)吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1562] 1-[(2-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1563] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1564] 1-[(2-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1565] 1-[(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1566] 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1567] 1-[(6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1568] 1-[(1-苯甲酰基-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1569] 1-[(6-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1570] 1-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯

烷-2-酮；

[1571] 1-[(7-氧代(oxido)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1572] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1573] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1574] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1575] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1576] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1577] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1578] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1579] 4-丙基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1580] 1-[(2-氨基-1,3-噁唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1581] 1-(1,3-噁唑-5-基甲基)吡咯烷-2-酮；

[1582] 1-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1583] 1-[[2-(二甲氨基)-1,3-噁唑-5-基]甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1584] 1-[[2-(甲氨基)-1,3-噁唑-5-基]甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1585] 1-[(2-吡咯烷-1-基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；

[1586] 5-[[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基]-1,3-噁唑-2(3H)-酮；

[1587] 4-苯基-1-[[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基]甲基]吡咯烷-2-酮；

[1588] 4-苯基-1-[(3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1589] 4-苯基-1-[[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基]甲基]吡咯烷-2-酮；

[1590] 4-丙基-1-[[3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基]甲基]吡咯烷-2-酮；

[1591] 4-苯基-1-[(3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]吡咯烷-2-酮；

[1592] 1-[(6-氯-3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1593] 1-[(6-氯[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1594] 1-[[6-氯-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基]甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1595] 1-[(6-氯-3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；

[1596] 1-[(2-氟中氮茛-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1597] 1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；

[1598] 1-[(6-溴-2-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

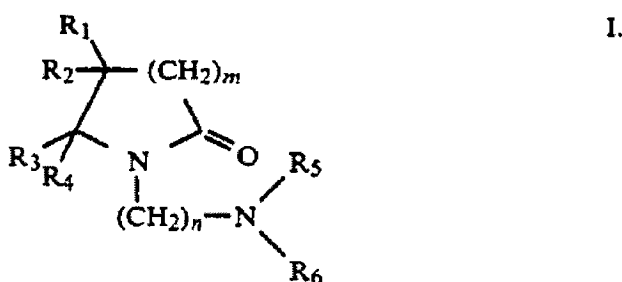
[1599] 1-[(6-溴-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯

烷-2-酮；

- [1600] 1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1601] 1-[(6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1602] 1-[(6-溴-2-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1603] 1-[(6-溴-2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1604] 1-[(6-溴-2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1605] 1-[(3-氯-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1606] 1-[(2-氯-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1607] 1-[(5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1608] 1-[(6-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1609] 1-[(2-苯基-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1610] 1-[(5-氟-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1611] 1-[(5-溴-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1612] 1-[(5-氯-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1613] 1-(2,3-二氢-1H-吡啶-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1614] 1-[(5-氟-2-苯基-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1615] 1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡啶-2-腈；
- [1616] 1-[(2-溴-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1617] 1-[(2,5-二氯-1H-吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1618] 1-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1619] 4-丙基-1-(9H-嘌呤-9-基甲基)吡咯烷-2-酮；
- [1620] 1-[[6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1621] 1-[[6-(苄基氨基)-9H-嘌呤-9-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1622] 4-丙基-1-[[6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]甲基]吡咯烷-2-酮；
- [1623] 1-({6-[(环丙基甲基)氨基]-9H-嘌呤-9-基}甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1624] 4-丙基-1-[(6-吡咯烷-1-基-9H-嘌呤-9-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
- [1625] 1-[(5-溴-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1626] 1-[(5-溴-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1627] 1-[(5-溴-3-苯基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1628] 1-[(2-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1629] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；
- [1630] 1-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1631] 1-(8H-异噻唑并[5,4-b]吡啶-8-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1632] 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；
- [1633] 1-[(2,5-二氯-1H-吡咯-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；



- [1634] 1-[(2-氯-1H-吡咯-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1635] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1636] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1637] 2-氯-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;
- [1638] 2-氯-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-腈;
- [1639] 4-丙基-1-[(2,5,6-三氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1640] 1-[(2-氯-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1641] 1-[(2-氯-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1642] 1-[(2-氯-6-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1643] 1-[(2-氯-5-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1644] 1-[(2-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1645] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-酮;
- [1646] 1-[(6-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1647] 1-[(5-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1648] 1-[(2-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1649] 1-[(2-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1650] 1-[(2,6-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1651] 1-[(2,5-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1652] 1-[[2-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1653] 1-[[2-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1654] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1655] 1-[(2-氯-6-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1656] 1-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮, 和
- [1657] 1-[(2-氯-5-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮。
- [1658] viii) 美国专利 4,696,943
- [1659] 本发明涉及新化合物 (S)- $\alpha$ -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。
- [1660] ix) 美国专利 4,696,942
- [1661] 本发明涉及新化合物 (R)- $\alpha$ -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。
- [1662] x) 美国专利 5,334,720
- [1663] 根据本发明我们提供了式 I 的新化合物,
- [1664]



[1665] 其中, R1、R2、R3 和 R4, 其可以相同或不同独立地表示氢、C1-6 烷基、苯基或经一个或多个卤素、羟基、硝基、氨基、C1-6 烷基或 C1-C6 烷氧基取代的苯基;

[1666] R5 和 R6 独立地表示氢、C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基, 或 R5 和 R6 连同氮一起形成 C4-6N 杂环;

[1667] m 表示 1-2 的整数; 且

[1668] n 表示 1-3 的整数。

[1669] 条件是,

[1670] 取代基 R1、R2、R3 和 R4 中的两个独立地表示苯基或经取代的苯基, 并且其它的两个独立地表示氢或 C1-6 烷基;

[1671] 或其药学上可接受的酸加成盐。

[1672] 式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸, 例如氢卤酸 (例如盐酸或氢溴酸); 或有机酸 (例如甲酸、乙酸或乳酸) 的盐。所述酸可为多元的, 例如硫酸、富马酸、马来酸或柠檬酸。

[1673] 本发明还涉及式 I 化合物的所有的立体异构体形式和光学对映异构形式。

[1674] 在式 I 化合物中: R1、R2、R3、R4、R5 和 R6 可以表示的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、异-丁基和仲-丁基;

[1675] R5 和 R6 可以表示的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基;

[1676] C1-6 烷氧基包括甲氧基、乙氧基和丙氧基;

[1677] 卤素基团包括氟、氯、溴或碘;

[1678] 我们优选式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐, 其中;

[1679] R1 为氢、苯基或经取代的苯基, 优选的是苯基;

[1680] R2 为氢、苯基或经取代的苯基, 优选的是苯基;

[1681] R3 为氢、苯基或经取代的苯基, 优选的是氢;

[1682] R4 为氢、苯基或经取代的苯基, 优选的是氢;

[1683] R5 为氢, C1-3 烷基或环丙基, 优选的是氢或甲基;

[1684] R6 为氢, C1-3 烷基或环丙基, 优选的是氢或甲基;

[1685] m 表示 1-2 的整数, 优选的是 2;

[1686] n 表示 1-2 的整数, 优选的是 1;

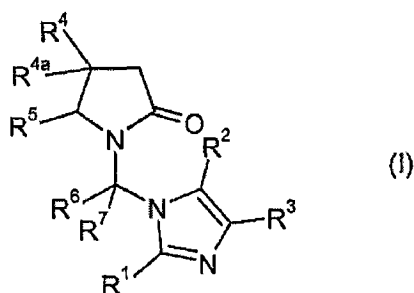
[1687] 我们特别优选式 I 化合物, 其中 R1 和 R2 都为苯基。

[1688] 我们特别优选式 I 化合物, 其中 R5 和 R6 之一为氢, 而另外一个为氢或甲基。

[1689] xi) 国际专利申请公开文本第 W02005/054188 号

[1690] 一个方面本发明因此提供了具有式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

[1691]



[1692] 其中

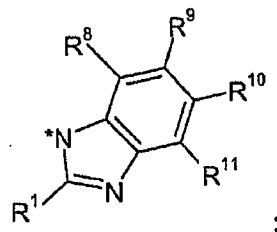
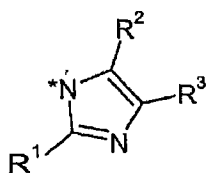
[1693] R1 为氢、C1-20 烷基、C3-23 环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、

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；R<sub>2</sub> 为氢、C120 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；

[1694] R<sub>3</sub> 为氢、C120 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；

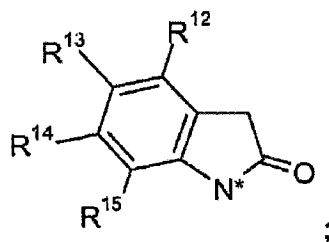
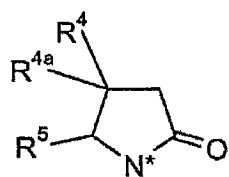
[1695] 或 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 可连同咪唑环一起形成下列 1H- 苯并咪唑环

[1696]



[1697] R<sub>4</sub> 为氢、C1-20 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基、芳基、叠氨基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氧基或杂环；R<sub>4a</sub> 为氢或 C1-20 烷基；或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>4a</sub> 可一起形成 C3-8 环烷基；R<sub>5</sub> 为氢；或 R<sub>4</sub>、R<sub>4a</sub> 和 R<sub>5</sub> 可连同 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成下列 1,3- 二氢 -2H- 咪唑 -2- 酮环

[1698]



[1699] R<sub>6</sub> 为氢或 C120 烷基；R<sub>7</sub> 为氢；或将 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 连接在一起以形成 C3-6 环烷基；R<sub>8</sub> 为氢、卤素、硝基、氰基、C120 烷基或烷氧基；R<sub>9</sub> 为氢、C1-20 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、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；

[1700] R<sub>10</sub> 为氢、C120 烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、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；

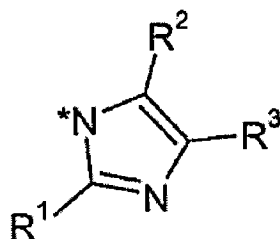
[1701] R<sub>11</sub> 为氢、卤素、硝基、氰基、C120 烷基或烷氧基；R<sub>12</sub> 为氢或卤素；

[1702] R<sub>13</sub> 为氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、未经取代的或经卤素取代的 C1-20 烷基，或未经取代的或经卤素取代的烷氧基；R<sub>14</sub> 为氢、C1-20 烷基或卤素；

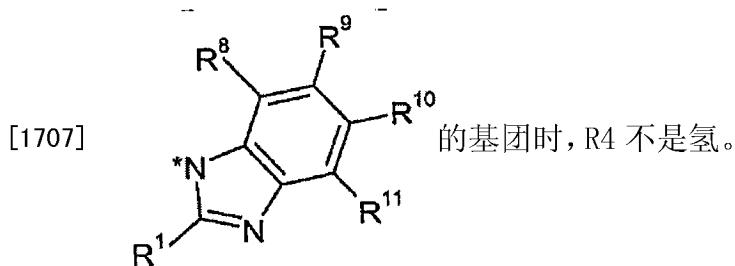
[1703] R<sub>15</sub> 为氢、C120 烷基或卤素；

[1704] 条件是当

[1705]



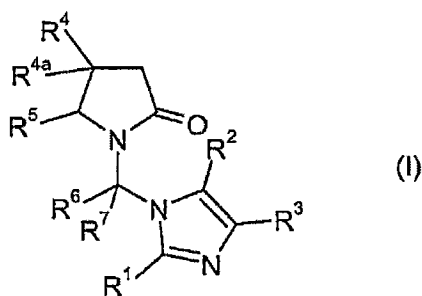
[1706] 表示式



[1708] 星号 \* 表示取代基的连接点。

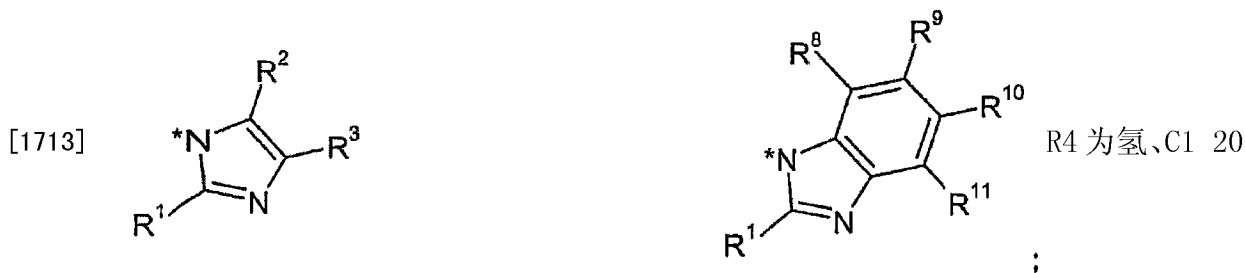
[1709] 在优选的实施方案中, 本发明涉及具有式 I 的化合物、它们的互变异构体、几何异构体 (包括顺式和反式, Z 和 E 异构体)、对映异构体、非对映异构体及其混合物 (包括所有可能的立体异构体的混合物), 或其药学上可接受的盐,

[1710]



[1711] 其中

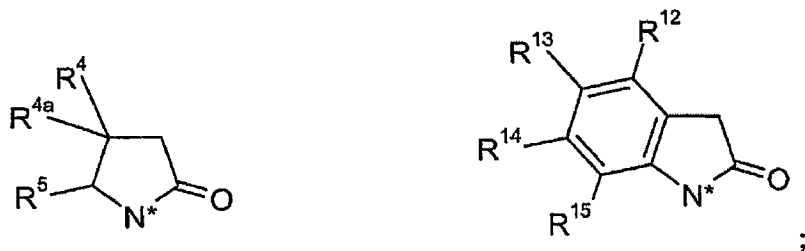
[1712] R1 为氢、C1-20 烷基、C3-8 环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基或杂环; R2 为氢、C1-20 烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基; R3 为氢、氰基、C1-20 烷基、卤素或酯; 或 R2 和 R3 可连同咪唑环一起形成下列 1H- 苯并咪唑环



烷基、C2-12 烯基或芳基; R4a 为氢;

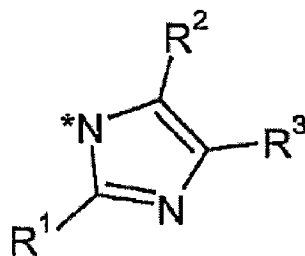
[1714] R5 为氢; 或 R4、R4a 和 R5 可连同 2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环。

[1715]

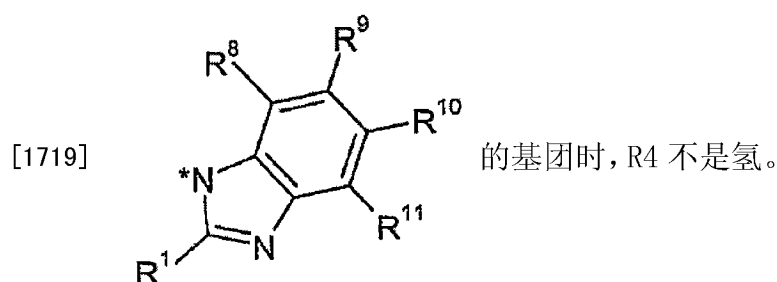


[1716] R6 为氢或 C1-20 烷基; R7 为氢; 或将 R6 和 R7 连接在一起以形成 C3-6 环烷基; R8

为氢 ;R<sub>9</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-20 烷基、卤素或烷氧基 ;R<sub>10</sub> 为氢、C<sub>1</sub> 20 烷基、卤素或氰基 ;R<sub>11</sub> 为氢 ;R<sub>12</sub> 为氢或卤素 ;R<sub>13</sub> 为氢、卤素、杂环或 C<sub>1</sub> 20 烷基 ;R<sub>14</sub> 为氢 ;R<sub>15</sub> 为氢 ;条件是当 [1717]



[1718] 表示式



[1720] 如本文使用的术语“烷基”,表示饱和的、单价烃残基,该残基具有直链(非支链)或支链或环状或其组合,并含有 1-20 个碳原子,优选的是 1-10 个碳原子,更优选的是 1-4 个碳原子;最优选的烷基具有 1-3 个碳原子。烷基部分可经独立选自下列的 1 至 5 个取代基任选地取代:卤素、羟基、氰基、叠氮基、芳氧基、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、二甲基氨基羰基或芳基。通常烷基,在存在的情况下,为甲基、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、羟甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基、(4-氯苯氧基)甲基、苄基、2-苯基乙基或 2-(甲硫基)乙基。优选的烷基为甲基、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、羟甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基或 2-(甲硫基)乙基。更优选的烷基为甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叠氮基甲基或三氟甲基。最优选的烷基为甲基或正-丙基。

[1721] 如本文使用的术语“环烷基”,表示衍生自饱和环烃的 3 至 8 个碳原子,通常为 3-6 个碳原子的单价基团,其可经任何适合的基团(包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团的一个或多个部分)取代。优选的环烷基为环丙基和环己基。

[1722] 如本文使用的术语“烯基”,表示具有至少一个碳-碳双键,含有 2-12 个碳原子,优选的是通常为 2-4 个碳原子的直链、支链或环状的不饱和的烃残基或其组合。将烯基用任何适合的基团任选地取代,该适合的基团包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团一个或多个部分。通常烯基为经 1 至 3 个卤素任选地取代的乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))。优选的烯基,在现在的情况下,为 2,2-二氟乙烯基。

[1723] 如本文使用的术语“炔基”,表示直链、支链或环状烃残基或其组合,该残基含有至

少一个碳-碳三键,含有 2-12 个碳原子,优选的是 2-6 个碳原子,并且经任何适合的基团任选地取代,该适合的基团包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团一个或多个部分。优选的是炔基为卤炔基 (halogenoalkynyl) (卤炔基 (haloalkynyl group))。

[1724] 通过例如“仲”、“异”、“叔”等的前缀限定的基团(例如“异-丙基”、“仲-丁基”)为支链衍生物。

[1725] 如本文使用的术语“芳基”,经定义为经独立地选自以下的 1 至 4 个取代基任选地取代的苯基:卤素、氰基、烷氧基、烷硫基、C13 烷基或叠氮基,优选的是卤素或叠氮基。通常芳基,在存在的情况下为苯基、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。优选的是,芳基为苯基、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。最优选的芳基为苯基、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。

[1726] 如本文使用的术语“杂环”,被定义为包括如上文所定义的芳族的或非芳族的环烷基部分,其具有至少一个 O、S 和 / 或 N 原子间隔碳环结构。杂环部分可经烷基或卤素任选地取代,并任选地,碳环结构的碳之一可被羰基替代。通常杂环为 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-四氢咪唑基、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-噁二唑-4-基、3,5-二甲基-4-异噁唑基(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-噁唑-4-基。优选的杂环为 1H-咪唑-2-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

[1727] 如本文使用的术语“卤素”,包括氯、溴、氟、碘的原子。通常卤素为氯、溴和氟。优选的卤素为氟、溴和氯。

[1728] 如本文使用的术语“羟基”,表示式 -OH 的基团。

[1729] 如本文使用的术语“烷氧基”,表示式 -ORa 的基团,其中 Ra 为如上文所定义的烷基。优选的烷氧基为甲氧基。

[1730] 如本文使用的术语“芳氧基”,表示式 -ORb 基团,其中 Rb 为如上文所定义的芳基。优选的芳氧基为苯氧基。

[1731] 如本文使用的术语“酯”,表示式 -COORc 基团,其中 Rc 为如上文所定义的烷基或芳基。优选的酯基为甲氧羰基。

[1732] 如本文使用的术语“酰氨基”,表示式 -CONH<sub>2</sub> 的基团。

[1733] 如本文使用的术语“氨基”,表示式 -NH<sub>2</sub> 的基团。

[1734] 如本文使用的术语“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”是如上文所定义的。

[1735] 如本文使用的术语“氰基”,表示式 -CN 的基团。

[1736] 如本文使用的术语“硝基”,表示式 -NO<sub>2</sub> 的基团。

- [1737] 如本文使用的术语“叠氮基”,表示式  $-N_3$  的基团。
- [1738] 如本文使用的术语“胍”,表示式  $-NHC(=NH)NH_2$  的基团。
- [1739] 如本文使用的术语“烷硫基”,表示式  $-SR_d$  的基团,其中  $R_d$  为如上文所定义的烷基。一个烷硫基为甲硫基。
- [1740] 如本文使用的术语“烷基磺酰基”,表示式  $-S(=O)_2R_e$  的基团,其中  $R_e$  为如上文所定义的烷基。一个烷基磺酰基为甲磺酰基。
- [1741] 如本文使用的术语“烷基亚磺酰基”,表示式  $-S(=O)R_f$  基团,其中  $R_f$  为如上文所定义的烷基。一个烷基亚磺酰基为甲基亚磺酰基。
- [1742] 如本文使用的术语“芳硫基”,表示式  $-SR_g$  基团,其中  $R_g$  为如上文所定义的芳基。
- [1743] 如本文使用的术语“芳基磺酰基”,表示式  $-S(=O)_2R_h$  基团,其中  $R_h$  为如上文所定义的芳基。
- [1744] 如本文使用的术语“芳基亚磺酰基”,表示式  $-S(=O)R_i$  基团,其中  $R_i$  为如上文所定义的芳基。
- [1745] 术语“氨基甲酸酯”如本文使用的,表示式  $-N(H)C(O)OR_j$  基团,其中  $R_j$  如上文所定义为烷基或芳基。通常氨基甲酸酯基为(丙氧基羰基)氨基或(苄氧基羰基(benzyloxy carbonyl))氨基。一个氨基甲酸酯基为(苄氧基羰基(benzyloxy carbonyl))氨基。
- [1746] 如本文使用的术语“烷酰氨基”,表示式  $-NHC(=O)R_k$  基团,其中  $R_k$  为如上文所定义的烷基。
- [1747] 如本文使用的术语“(芳基羰基)氨基”,表示式  $-NHC(=O)R_m$  基团,其中  $R_m$  为如上文所定义的芳基。一个(芳基羰基)氨基是苯甲酰氨基。
- [1748] 通常, $R_1$  为氢;未经取代的或经卤素、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;未经取代的或经烷基取代的杂环;或胍。
- [1749] 在某些实施方案中, $R_1$  为氢;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;甲氧羰基;甲硫基;甲基亚磺酰基;甲磺酰基;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。更优选的是, $R_1$  为氢;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。最优选的是, $R_1$  为氢;甲基;甲硫基;硝基;氰基;氨基或氯。
- [1750] 通常, $R_2$  为氢;未经取代的或经羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代的  $C_{1-4}$  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。优选的是, $R_2$  为氢;甲基;羟甲基;(乙酰氨基)甲基;(丙酰氨基)甲基;(苯甲酰氨基)甲基;[(苄氧基)羰基]氨基;氯或氰基。在某些实施方案中, $R_2$  为氢;氯或氰基。
- [1751] 通常  $R_3$  为氢;未经取代的或经羟基取代的  $C_{1-4}$  烷基;卤素;酯或氰基。在某些实施方案中, $R_3$  为氢;羟甲基;氯;氰基。
- [1752] 在某些实施方案中, $R_3$  为氢或氰基。在某些实施方案中, $R_3$  为氢。
- [1753] 通常, $R_4$  为氢;未经取代的或经卤素取代的  $C_{14}$  烷基;经卤素取代的  $C_{24}$  烯基或未

经取代的或经叠氮基或 / 和卤素取代的苯基。优选的是, R4 为氢; 正-丙基; 2,2-二氟乙基; 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。更优选的是, R4 为氢; 正-丙基; 2,2-二氟乙基; 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。最优选的是, R4 为正-丙基; 2,2-二氟乙基; 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。

[1754] 通常, R4a 为氢。

[1755] 通常, R5 为氢。

[1756] 通常, R6 为氢或未经取代的或经羟基或叠氮基取代的 C1-1 ~ 0 烷基。优选的是, R6 为氢或叠氮基甲基。更优选的是, R6 为氢。

[1757] 通常 R7 为氢。

[1758] 在其它实施方案中, 将 R6 和 R7 连接以形成环丙基。

[1759] 在其它实施方案中, R2 和 R3 可连同咪唑环一起形成下列 1H- 苯并咪唑 (benzimidazole) 环

[1760]



[1761] 通常, R8 为氢。

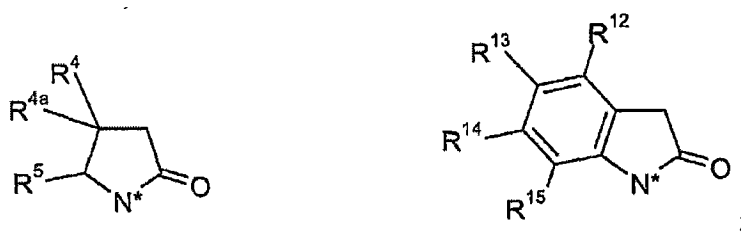
[1762] 通常, R9 为氢; 卤素; 1-3 烷基或烷氧基。在某些实施方案中, R9 为氢; 甲基; 氯; 甲氧基。在某些实施方案中, R9 为氢。

[1763] 通常, R10 为氢; 卤素; 氰基; 未经取代的或经卤素取代的 C13 烷基; 或烷氧基。在某些实施方案中, R10 为甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氰基或甲氧基。在某些实施方案中, R10 为氢; 三氟甲基; 氟或氰基。

[1764] 通常, R11 为氢。

[1765] 在其它实施方案中, R4、R4a 和 R5 可连同 2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列 1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环

[1766]



[1767] 通常, R12 为氢或卤素。在某些实施方案中, R12 为氢; 氯或氟。在某些实施方案



中, R12 为氢。

[1768] 通常, R13 为氢 ;C1-3 烷基 ;卤素或未经取代的或经烷基取代的噻唑基,例如甲基噻唑基。在某些实施方案中, R13 为氢 ;氯 ;溴 ;或甲基。在某些实施方案中, R13 为氯 ;溴或甲基。

[1769] 通常 R14 为氢。

[1770] 通常, R15 为氢。

[1771] 在本发明的一般实施方案中, 式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐, 是那些其中

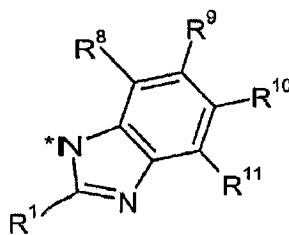
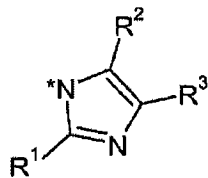
[1772] R1 选自氢 ;未经取代的或经卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或 4- 氯苯氧基取代的 C1-10 烷基 ;C3-6 环烷基 ;卤素 ;酯 ;酰氨基 ;硝基 ;氰基 ;氨基 ;苯基 ;烷硫基 ;烷基磺酰基 ;烷基亚磺酰基 ;未经取代的或经烷基取代的杂环 ;或胍 ;R2 选自氢 ;未经取代的或经羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代的 C1-4 烷基 ;卤素 ;酯 ;氰基 ;烷基氨基甲酸酯或 [(N- 甲氧基 -N- 甲基) 氨基] 羰基。

[1773] R3 选自氢 ;未经取代的或经羟基取代的 C1-4 烷基 ;卤素 ;酯或氰基 ;R4 选自氢 ;未经取代的或经卤素取代的 C1-4 烷基 ;经卤素取代的 C2-4 烯基或未经取代的或经叠氮基或 / 和卤素取代的苯基 ;

[1774] R4a 为氢 ;R5 为氢 ;R6 选自氢或未经取代的或经羟基或叠氮基取代的 C1-10 烷基。

[1775] R7 为氢 ;或可将 R6 和 R7 连接以形成环丙基 ;或 R2 和 R3 可连同咪唑环一起形成下列 1H- 苯并咪唑环

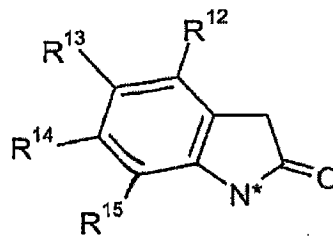
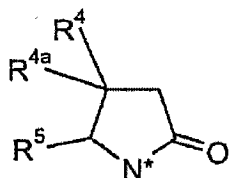
[1776]



[1777] R8 为氢 ;R9 选自氢 ;卤素 ;C1-3 烷基 ;烷氧基 ;

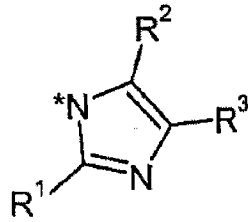
[1778] R10 选自氢 ;卤素 ;氰基或未经取代的或经卤素取代的 C1 烷基 ;或烷氧基 ;R1 为氢 ;或 R4、R4a 和 R5 可连同 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成下列 1,3- 二氢 -2H- 吲哚 -2- 酮环

[1779]

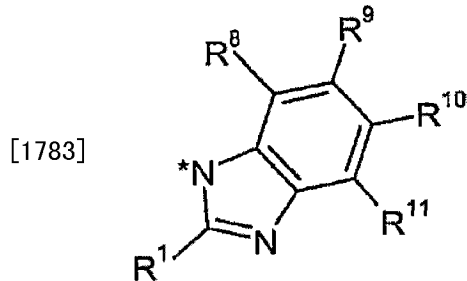


[1780] R12 选自氢或卤素 ;R13 选自氢 ;C1-3 烷基 ;卤素 ;未经取代的或经烷基取代的噻唑基,例如甲基噻唑基 ;R14 为氢 ;R15 为氢 ;条件是当

[1781]



[1782] 表示式



[1783]

的基团时, R4 不是氢。

[1784] 在本发明的实施方案中, 式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐, 是那些其中

[1785] R1 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; 甲氧羰基; 甲硫基; 甲基亚磺酰基; 甲磺酰基; 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-咪唑-3-基; 1,2,3-噻二唑-4-基; 或 1H-咪唑-2-基; R2 选自氢; 甲基; 羟甲基; (乙酰氨基)甲基; (丙酰氨基)甲基; (苯甲酰氨基)甲基; (苄氧基羰基)氨基; 氯; 或氰基; R3 选自氢; 羟甲基; 氯; 氰基; 或 R2 和 R3 可连同咪唑环一起形成下列 1H-苯并咪唑环

[1786]

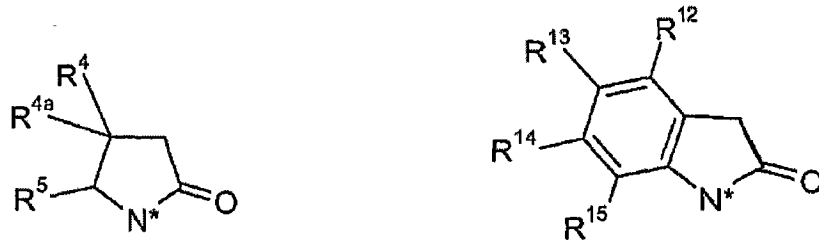


[1787] R8 为氢; R9 选自氢; 甲基; 氯; 甲氧基;

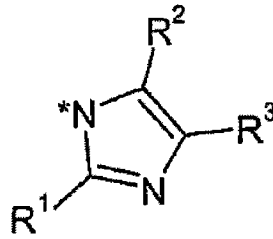
[1788] R10 选自甲基; 氢; 三氟甲基; 氯; 氰基; 或甲氧基; R 为氢; R4 选自氢; 正-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 4-氯苯基; 4-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 3,4-二氟苯基; 3-氯-4-氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 3-叠氮基-2,4-二氟苯基或 3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

[1789] R4a 为氢; R5 为氢; 或 R4、R4a 和 R5 可连同 2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列 1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮环

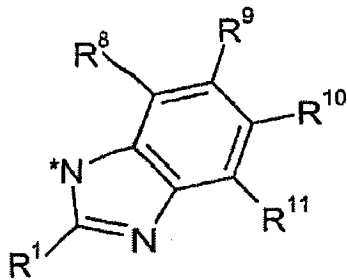
[1790]



[1791] R12 选自氢 ; 氯 ; 氟 ; R13 选自氢 ; 氯 ; 溴 ; 甲基 ; R14 为氢 ; R15 为氢 ; R6 选自氢 ; 叠氮基甲基 ; R7 为氢 ; 或将 R6 和 R7 连接以形成环丙基 ; 条件是当  
 [1792]



[1793] 表示式



[1794] 的基团时, R4 不是氢。

[1795] 在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐, 是那些其中

[1796] R1 选自氢 ; 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 ; R2 选自氢 ; 氯 ; 氟 ; 氰基 ; R3 选自氢 ; 氟 ; 或 R2 和 R3 可连同咪唑环一起形成下列 1H- 苯并咪唑环

[1797]



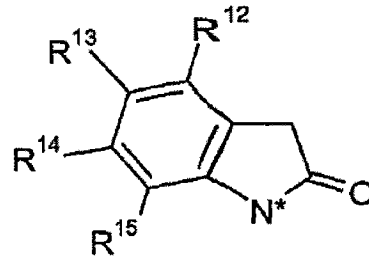
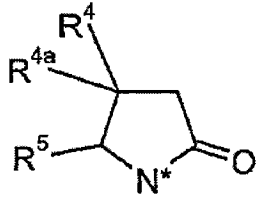
[1798] R8 为氢 ; R9 为氢 ;

[1799] R10 选自氢 ; 三氟甲基 ; 氟 ; 氰基 ;

[1800] R11 为氢 ; R4 选自氢 ; 正 - 丙基 ; 2,2- 二氟乙基 ; 苯基 ; 3- 氯苯基 ;

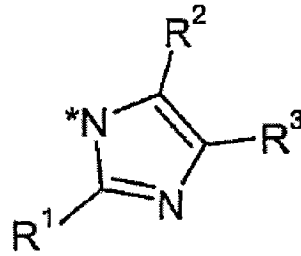
[1801] 3- 氟苯基 ; 4- 氯苯基 ; 4- 氟苯基 ; 3,5- 二氟苯基 ; 3,4- 二氟苯基 ; 3- 氯 -4- 氟苯基 ; 2,3,4- 三氟苯基 ; 2,4,5- 三氟苯基 ; 2,3,5- 三氟苯基 ; 3,4,5- 三氟苯基 ; 或 3- 叠氮基 -2,4- 二氟苯基 ; R4a 为氢 ; R5 为氢 ; 或 R4、R4a 和 R5 可连同 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成下列 1,3- 二氢 -2H- 咪唑 -2- 酮环

[1802]

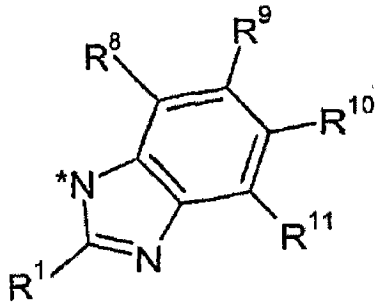


[1803] 其中 R<sup>12</sup> 为氢 ;R<sup>13</sup> 选自甲基 ;氯 ;溴 ;R<sup>14</sup> 为氢 ;R<sup>15</sup> 氢 ;R<sup>6</sup> 为氢 ;R<sup>7</sup> 为氢 ;条件是当

[1804]



[1805] R<sup>11</sup> 表示式



[1806]

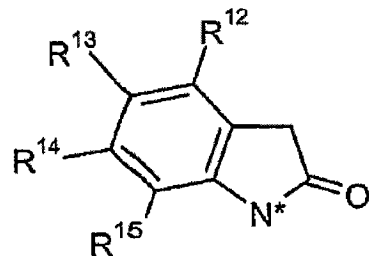
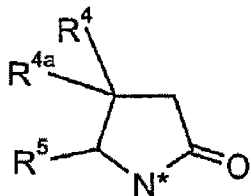
的基团时, R<sup>4</sup> 不是氢。

[1807] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物,或其药学上可接受的盐,是那些其中

[1808] R<sup>1</sup> 选自氢 ;甲基 ;甲硫基 ;硝基 ;氰基 ;氨基 ;氯 ;R<sup>2</sup> 选自氢 ;氯 ;氰基 ;R<sup>3</sup> 为氢 ;R<sup>4</sup> 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- 叠氨基 -2,4- 二氟苯基 ;R<sup>4a</sup> 为氢 ;

[1809] R<sup>5</sup> 为氢 ;或 R<sup>4</sup>、R<sup>4a</sup> 和 R<sup>5</sup> 可连同 2- 氧代 -1- 吡咯烷环一起形成下列 1,3- 二氢 -2H- 咪唑 -2- 酮环

[1810]



[1811] R<sup>12</sup> 为氢 ;R<sup>13</sup> 选自氯 ;溴 ;甲基 ;R<sup>14</sup> 为氢 ;

[1812] R<sup>15</sup> 氢 ;R<sup>6</sup> 为氢 ;R<sup>7</sup> 为氢。

[1813] 在某些实施方案中,化合物为 :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- 叠氨基 -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-(甲磺酰基)-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-羧  
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-羧酸甲基酯;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-(2,4,5-三氟苯基)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;



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。

[1814] 在某些实施方案中,化合物为: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;1-1(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;(+)-1-1[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。

[1815] 在某些实施方案中,化合物为: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-(3,5-二氟甲基)-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;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;(+)-1-1[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-咪唑-2-酮; 1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[1816] 某些化合物为:(-)-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。

[1817] 以其作为碱的游离形式存在的式 I 化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理该游离碱得到: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、三氟乙酸、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、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[1818] 可将含有酸性质子的式 I 化合物通过用适当的有机和无机碱处理,转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括,例如铵盐,碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,有机碱盐,例如 N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)盐,以及氨基酸盐例如,精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1819] 相反地,可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[1820] 式 I 化合物及它们的盐可为包括在本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

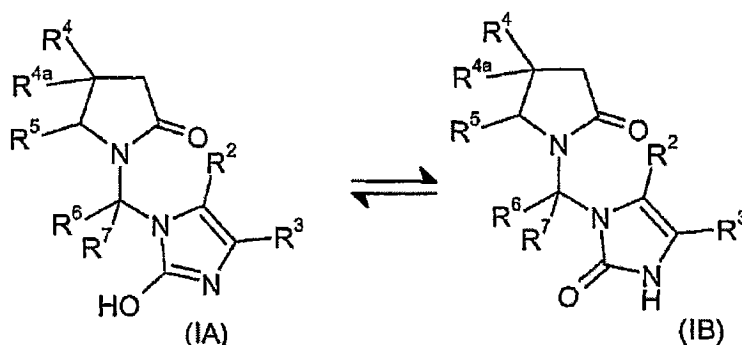
[1821] 许多式 I 化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以 R 或 S 构型存在,使用所述 R 和 S 符号与在 Pure Appl. Chem., 45(1976)11-30 中所述的规则一致。

[1822] 本发明也涉及式 I 化合物的所有的立体异构体形式,例如对映异构和非对映异构形式,或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1823] 某些式 I 化合物还可能存在互变异构形式。这类形式尽管未在上式中明确指明,也旨在将其纳入本发明的范围内。

[1824] 在另一个优选的实施方案中,本发明也涉及式 IA 的化合物和它们的互变异构体形式 IB

[1825]



[1826] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

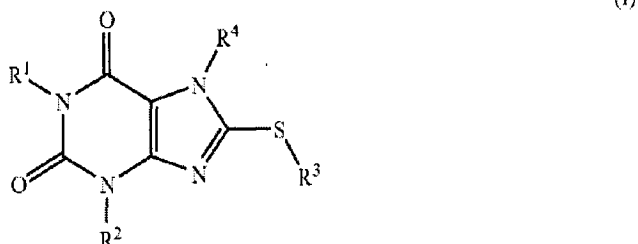
[1827] 根据本发明的化合物可能存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明,也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[1828] 本发明在其范围内还包括式 I 化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

[1829] xii) 美国专利申请公开文本第 20090018148 号

[1830] 在一个方面,本发明提供了具有式 I 的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或其药学上可接受的盐,

[1831]



[1832] 其中

[1833] R1 为氢或 C1-6 烷基;

[1834] R2 为氢或 C1-4 烷基;

[1835] R3 为式 -CHR5R6 的基团或苄基;

[1836] R4 为被烷氧羰基、C3-6 环烷基、芳基或杂环任选地取代的 C1-8 烷基;

[1837] R5 为 C2-4 烷基;

[1838] R6 为 C2-4 烷基、酰氨基或 -COOR7;

[1839] R7 为 C1-4 烷基;

[1840] 在一个方面,本发明提供了化合物:

[1841] 当 R1 为氢, R2 为甲基, R3 为 -CHR5R6, R6 为乙氧羰基且 R5 为乙基时,那么 R4 不是甲基、正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基、4-氯苄基、4-甲苄基或 2-苯乙基;

[1842] 当 R1 为氢, R2 为甲基, R3 为苄基时,那么 R4 不是异-丙基、正-丁基、3-甲基丁基、苄基、苯乙基-或 3-苯基丙基;

[1843] 当 R1 和 R2 为甲基, R3 为苄基时, R4 不是甲基、3-甲基丁基、苄基、3-苯基丙基或 4-氯苯基甲基;

[1844] 最终考虑的是 8-(2-氯-苄基硫基)-3-甲基-7-辛基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮。

[1845] 通常当 R3 为苄基时,那么 R4 为经烷氧羰基任选地取代的 C1-8 烷基。

[1846] 通常当 R3 为式 -CHR5R6 基团时,那么 R4 为经 C3-6 环烷基、芳基或杂环任选地取代的 C1-8 烷基。

[1847] 如本文使用的术语“烷基”,表示饱和的,单价烃残基,该残基具有直链(无支链)或支链部分,或其组合,并含有 1-8 个碳原子,优选的是 1-6 个碳原子;更优选的是具有 1-4 个碳原子的烷基。烷基部分可经独立选自羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基、酰基、芳基或杂环的 1 至 5 个取代基任选地取代。烷基部分可经如此后所定义的环境基任选地取代。根据本发明优选的烷基为甲基、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-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)

甲基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。更优选的烷基为甲基、乙基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-丁基、3-戊基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、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。最优选的烷基为甲基、乙基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[1848] 如本文使用的术语“环烷基”，表示衍生自饱和环烃的3至8个，优选的是3-6个碳原子的单价基团，其可经任何适宜的基团(包括但不限于选自如上所述用于烷基的一个或多个部分)取代。根据本发明优选的环烷基为环己基。

[1849] 将如本文使用的术语“芳基”，定义为经独立地选自卤素、氨基、硝基、烷氧基或氨基磺酰基的1至4个取代基任选地取代的苯基。优选的芳基为苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-甲氧苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基或4-(氨基磺酰基)苯基。

[1850] 如本文使用的术语“苯基”，表示式  $-C_6H_5$  的芳族烃基。

[1851] 如本文使用的术语“苄基”，表示式  $-CH_2-$  芳基的基团。优选的苄基为苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基或4-(氨基磺酰基)苄基。更优选的苄基为苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基或3-氨基苄基。在某些实施方案中，烷基为3-甲氧苄基或3-硝基苄基。

[1852] 如本文使用的术语“卤素”，表示氯、溴、氟或碘原子。在某些实施方案中，卤素为溴。

[1853] 如本文使用的术语“羟基”，表示式  $-OH$  的基团。

[1854] 如本文使用的术语“氰基”，表示式  $-CN$  的基团。

[1855] 如本文使用的术语“氨基”，表示式  $-NH_2$  的基团。

[1856] 如本文使用的术语“乙炔基”，表示式  $-C \equiv CH$  的基团。

[1857] 如本文使用的术语“烷氧基”，表示式  $-OR_a$  的基团，其中  $R_a$  为如上文所定义的烷基。在某些实施方案中，烷氧基为甲氧基。

[1858] 如本文使用的术语“硝基”，表示式  $-NO_2$  的基团。

[1859] 如本文使用的术语“酰氨基”，表示式  $-C(=O)NH_2$  的基团。

[1860] 如本文使用的术语“酰基”，表示式  $-C(=O)R_b$  的基团，其中  $R_b$  为如上文所定义的烷基。在某些实施方案中，酰基为乙酰基 ( $-C(=O)Me$ )。

[1861] 如本文使用的术语“烷氧羰基(或酯)”，表示式  $-COOR_c$  的基团，其中  $R_c$  为烷基；条件是  $R_c$  不表示经羟基  $\alpha$ -取代的烷基。在某些实施方案中，烷氧羰基为乙氧羰基。

[1862] 如本文使用的术语“杂环”，表示含有选自O或N的一个或两个杂原子的5-元环。该杂环可经一个或两个C1-4烷基或硝基取代。在某些实施方案中，杂环为(3,5-二甲基异噁唑-4-基)或(5-硝基-2-呋喃基)。最优选的杂环为(5-硝基-2-呋喃基)。

[1863] 一般  $R_1$  为氢或C1-6烷基；通常  $R_1$  为氢或经羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基任选地取代的C1-6烷基。在某些实施方案中， $R_1$  为氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基。在某些实施方案中， $R_1$  为氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基或2-丙炔基。在某些实施方案中， $R_1$  为氢。

[1864] 一般  $R_2$  为氢或C1-4烷基。通常  $R_2$  为氢或未经取代的C1-4烷基。在某些实施方案中， $R_2$  为氢、甲基、正-丁基。在某些实施方案中， $R_2$  为甲基。

[1865] 一般 R3 为式 -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 的基团或苄基。在某些实施方案中, R3 为 3- 戊基、1-( 氨基羰基 ) 丙基、1-( 乙氧羰基 ) 丙基或 3- 溴苄基。在某些实施方案中, R3 为 1-( 乙氧羰基 ) 丙基。

[1866] 一般 R4 为经烷氧羰基、C3-6 环烷基、芳基或杂环任选地取代的 C1-8 烷基。通常 R4 为经环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧苯基、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- 呋喃基或乙氧羰基任选地取代的 C1-8 烷基。在某些实施方案中, R4 为正 - 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- 甲氧苄基、3- 硝基苄基、3- 氨基苄基、4-( 氨基磺酰基 ) 苄基、1- 苯乙基、2- 苯乙基、(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。在某些实施方案中, R4 为正 - 丁基、正 - 己基、苄基、3- 溴苄基、3- 甲氧苄基、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。在某些实施方案中, R4 为 3- 甲氧苄基、3- 硝基苄基或 (5- 硝基 -2- 呋喃基 ) 甲基。

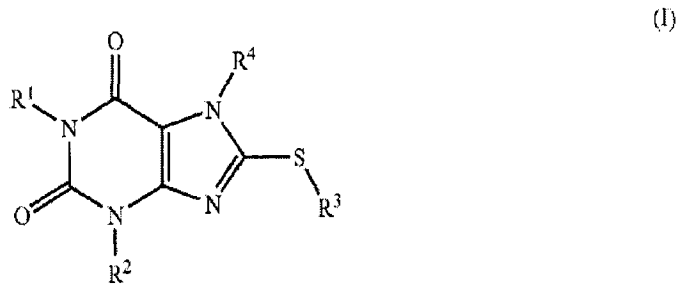
[1867] 一般 R5 为 C2-4 烷基 ; 通常 R5 为未经取代的 C2-4 烷基。在某些实施方案中, R5 为乙基。

[1868] 一般 R6 为 C2-4 烷基、酰氨基或 -COOR<sup>7</sup>。通常 R6 为未经取代的 C2-4 烷基、酰氨基或 -COOR<sup>7</sup>。在某些实施方案中, R6 为乙基、酰氨基或乙氧羰基。在某些实施方案中, R6 为乙氧羰基。

[1869] 一般 R7 为 C1-4 烷基。通常 R7 为未经取代的 C1-4 烷基。在某些实施方案中, R7 为乙基。

[1870] 通常, 本发明提供了具有式 I 的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物 ( 包括所有可能的立体异构体的混合物 ), 或其药学上可接受的盐。

[1871]



[1872] 其中

[1873] R1 为氢或、经羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基任选地取代的 C1-6 烷基 ;

[1874] R2 为氢或未经取代的 C1-4 烷基 ;

[1875] R3 为式 -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 的基团或苄基 ;

[1876] R4 为经环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧苯基、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- 呋喃基或乙氧羰基任选地取代的 C1-8 烷基 ;

[1877] R5 为未经取代的 C2-4 烷基 ;

[1878] R6 为未经取代的 C2-4 烷基、酰氨基或 -COOR<sup>7</sup> ;

[1879] R7 为未经取代的 C1-4 烷基 ;

[1880] 条件是当 R1 为氢, R2 为甲基, R3 为 -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R6 为乙氧羰基且 R5 为乙基时, 那么 R4 不是正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基、4-氯苄基、4-甲苄基或 2-苯乙基。

[1881] 在上述实施方案中, 有时, 当 R3 为苄基时, 那么 R4 为经烷氧羰基任选地取代的 C1-8 烷基。

[1882] 在上述实施方案中, 有时, 当 R3 为式 -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 的基团时, 那么 R4 为经 C3-6 环烷基、芳基或杂环任选地取代的 C1-8 烷基。

[1883] 在一个实施方案中,

[1884] R1 为氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基。

[1885] R2 为氢、甲基或正-丁基;

[1886] R3 为 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或 3-溴苄基。

[1887] R4 为正-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-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、(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。

[1888] 条件是当 R1 为氢, R2 为甲基且 R3 为 1-(乙氧羰基)丙基时, 那么 R4 不是正-戊基、3-溴苄基或 2-苯乙基。

[1889] 在上述实施方案中, 有时, 当 R3 为 3-溴苄基时, 那么 R4 为经烷氧羰基任选地取代的 C1-8 烷基。

[1890] 在上述实施方案中, 有时, 当 R3 为 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或 1-(乙氧羰基)丙基时, 那么 R4 不是 1-(乙氧羰基)丙基。

[1891] 在更优选的实施方案中, R1 为氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基或 2-丙炔基。

[1892] R2 为甲基;

[1893] R3 为 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或 3-溴苄基。

[1894] R4 为正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、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;

[1895] 条件是当 R1 为氢, R2 为甲基且 R3 为 1-(乙氧羰基)丙基时, 那么 R4 不是 3-溴苄基。

[1896] 在上述实施方案中, 有时, 当 R3 为 3-溴苄基时, 那么 R4 为 1-(乙氧羰基)丙基。

[1897] 在上述实施方案中, 有时当 R3 为 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或 1-(乙氧羰基)丙基时, 那么 R4 不是 1-(乙氧羰基)丙基。

[1898] 在一个实施方案中, R1 为氢; R2 为甲基; R3 为 1-(乙氧羰基)丙基; 且 R4 为 3-甲氧苄基、3-硝基苄基或 (5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[1899] 另一个实施方案在于化合物, 其中 R2 为甲基, R3 为式 -CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 的基团 (R5 为 C2-4 烷基, R6 为酰氨基) 或 -COOR<sup>7</sup> (且 R7 为甲基或乙基)。

[1900] 在某些实施方案中, 化合物为 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)硫基]丁酸乙酯; 2-[[7-(3-溴苄基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙

基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(2-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-1-(2-氧代丙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(4-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(环己基甲基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧化-7-(1-苯乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧化-7-(2-苯乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-[(3,5-二甲异噁唑-4-基)甲基]-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[3-甲基-7-[(5-硝基-2-咪唑基)甲基]-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- [(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- [(1,7-二己基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯;2- [(7-己基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯;2- [(3-甲基-2,6-二氧化-1,7-二戊基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酰胺;2- [(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基) 硫基]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;2-[8-[(3-溴苄基) 硫基]-1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基} 丁酸乙酯;和 2- [(7-异丁基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯。

[1901] 在某些实施方案中,化合物为:2- [(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫基}

丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-((7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 甲基]-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基) 丁酸乙酯;2-((3-甲基-7-[(5-硝基-2-咪喃基) 甲基]-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基) 丁酸乙酯;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2-[[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基) 硫基]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;和 2-{8-[(3-溴苄基) 硫基]-1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基} 丁酸乙酯。

[1902] 在某些实施方案中,化合物为:2-[[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2-[[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;和 2-((3-甲基-7-[(5-硝基-2-咪喃基) 甲基]-2,6-二氧化-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基) 丁酸乙酯。

[1903] 以其作为碱的游离形式存在的式 I 化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理该游离碱得到: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、三氟乙酸、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、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[1904] 可将含有酸性质子的式 I 化合物通过用适当的有机和无机碱处理,转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括,例如铵盐,碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,有机碱盐,例如 N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine) 盐,以及氨基酸盐例如,精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1905] 相反地,可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[1906] 式 I 化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[1907] 许多式 I 化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以 R 或 S 构型存在,使用所述 R 和 S 符号与在 Pure Appl. Chem., 45(1976)11-30 中所述的规则一致。

[1908] 本发明也涉及所有的立体异构体形式,例如式 I 化合物的对映异构和非对映异构形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1909] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[1910] 根据本发明的化合物可存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明,也旨在将

这类形式纳入本发明的范围内。

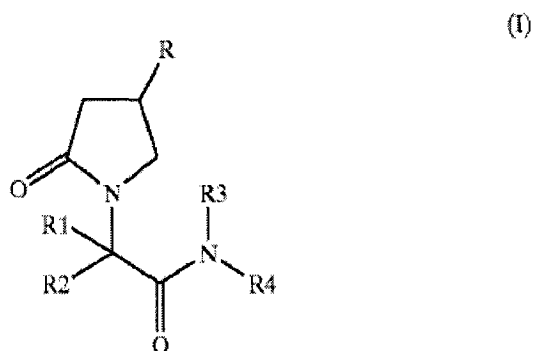
[1911] xiii) 美国专利 7, 465, 549

[1912] 在某些实施方案中, 化合物包括任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 吡咯烷衍生物。在某些实施方案中, 那些化合物是在吡咯烷酮环 4 位和 / 或 5 位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 吡咯烷衍生物的实例包括, 但不限于, 例如 (2S)-2-[(4S)-4-(2, 2- 二氟乙烯基)-2- 氧代吡咯烷基] 丁酰胺、(2S)-2-[(4R)-2- 氧代-4- 丙基吡咯烷基] 丁酰胺、(2S)-2-[(4S)-2- 氧代-4- 丙基吡咯烷基] 丁酰胺和 (2S)-2-[4-(3- 叠氨基苯基)-2- 氧代吡咯烷-1- 基] 丁酰胺的化合物。

[1913] 在某些实施方案中, 化合物进一步包括任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 哌啶衍生物。在某些实施方案中, 那些化合物是在 2- 氧代 - 哌啶基环 4 位和 / 或 5 和 / 或 6 位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 吡咯烷衍生物的实例包括, 但不限于, 例如在国际专利申请 PCT/EP02/05503 中提及的那些, 例如 (2S)-2-[5-( 碘甲基)-2- 氧代-1- 哌啶基] 丁酰胺、(2S)-2-[5-( 叠氨基甲基)-2- 氧代-1- 哌啶基] 丁酰胺、2-(2- 氧代-5- 苯基-1- 哌啶基) 丁酰胺、(2S)-2-[4-( 碘甲基)-2- 氧代-1- 哌啶基] 丁酰胺和 (2S)-2-[4-(2- 氟-2- 甲基丙基)-2- 氧代-1- 吡咯烷基] 丁酰胺的化合物。

[1914] 在某些实施方案中, 化合物包括外消旋的或异构形式的式 I 的任何环酰胺 (acetam) 化合物, 或其药学上可接受的盐,

[1915]



[1916] 其中

[1917] R 表示氢或羟基;

[1918] R1 和 R2 独立地表示氢或 1-4 个碳原子的烷基; 且

[1919] R3 和 R4 独立地表示氢、1-4 个碳原子的烷基或  $-(CH_2)_n-NR_5R_6$ , 其中 n 为 1、2 或 3, 且 R5 和 R6 独立地表示氢或 1-4 个碳原子的烷基。

[1920] 这类环酰胺化合物的实例包括, 但不限于式 I 化合物, 其中 R、R1、R2、R3 和 R4 为氢、2- 氧代 - 吡咯烷乙酰胺, 如在英国专利第 1, 039, 113 和 1, 309, 692 号中所述的已知通用名为吡拉西坦。

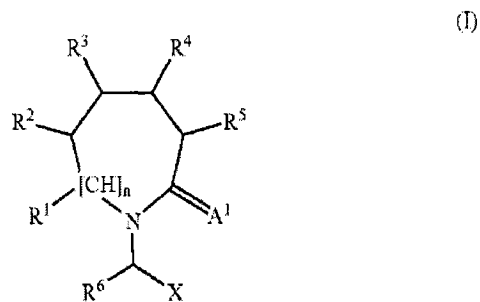
[1921] 在某些实施方案中, 化合物也包括任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 氮杂环庚烷基衍生物。优选的是, 那些化合物为在 2- 氧代 - 氮杂环庚烷基环 4 位和 / 或 5 位和 / 或 6 位和 / 或 7 位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选地经取代的 N- 烷化的 2- 氧代 - 氮杂环庚烷基衍生物的实例包括, 但不限于, 例如在国际专利申请 PCT/EP02/05503 提及的那些化合物, 例如 2-[5-( 碘甲基)-2- 氧代-1- 氮杂环庚烷基] 丁酰胺。

[1922] xiv) 美国专利申请公开文本第 2006258704 号



[1923] 本发明提供了式 I 的新化合物

[1924]



[1925] 其中

[1926] n 表示 0 或 1, 由此当 n = 0 时, R<1> 不存在, 而当 n = 1 时, R<1> 存在;

[1927] A<1> 表示氧或硫原子;

[1928] X 为 -CONR<7>R<8>、-COOR<9>、-CO-R<10> 或 CN;

[1929] 当 R<1> 存在时, R<2>、R<3>、R<4> 和 R<5> 相同或不同, 且各自独立为氢、卤素、羟基、巯基 (thiol)、氨基、硝基、硝基氧基、氰基、叠氨基、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,

[1930] 条件是至少一个取代基 R 选自 R<1> (当其存在时), R<2>、R<3>、R<4> 或 R<5> 不是氢;

[1931] R<6> 为氢、烷基、芳基或 -CH<sub>2</sub>-R<6a>, 其中 R<6a> 为芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[1932] R<7>、R<8> 和 R<9> 相同或不同, 并各自独立为氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物; 且

[1933] R<10> 为氢、羟基、巯基 (thiol)、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[1934] 它们的药学上可接受的盐、几何异构体 (包括顺式和反式, Z 和 E 异构体)、对映异构体、非对映异构体及其混合物 (包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1935] 在上式中, R<1> 至 R<5> 的至少一个取代基不是氢。在美国专利第 5, 468, 733 和 5, 516, 759 号中提及了某些非经取代的化合物。美国专利第 5, 468, 733 公开了作为癌基因 Ras 蛋白抑制剂的环取代的 2-氧代-1-吡咯烷基和 2-氧代-1-哌啶基衍生物。具体的是, 这些化合物限制了 Ras 将正常细胞转化为癌细胞的能力, 并因此可纳入用于治疗癌症的若干化学治疗的组合物中。

[1936] 美国专利第 5, 516, 759 号公开了存在于具有 LHRH (促黄体生成激素释放激素) 拮抗活性的 12 肽的 N-端的非环取代的 2-氧代-1-吡咯烷基、2-氧代-1-哌啶基和氮杂环庚烷基衍生物。这类 LHRH 拮抗剂用于治疗抑制性垂体在其中起关键作用的各种病症, 包括避孕、青春期延迟、治疗良性前列腺增生症 a. o。

[1937] 在下文列出的定义中, 除非另外说明, 否则 R<11> 和 R<12> 相同或不同, 并各自独立为酰氨基、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, 各自经任何适宜的基团任选地取代, 所述适宜的基团包括但不限于, 选自低级烷基或如下所述作为烷基的取代基的其它基团的一个或多个部分。

[1938] 将如本文使用的术语“氧基衍生物”，定义为包含  $-O-R\langle 11 \rangle$  基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  为除了“氧基衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷氧基、烯氧基、炔氧基、酰氧基、氧基酯基、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、芳氧基、芳烷氧基或杂环氧基例如戊氧基、烯丙氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、2-萘氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[1939] 将如本文使用的术语“硫代衍生物”，定义为包含  $-S-R\langle 11 \rangle$  基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  为除了“硫代衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[1940] 将如本文使用的术语“氨基衍生物”，定义为包含  $-NHR\langle 11 \rangle$  或  $-NR\langle 11 \rangle R\langle 12 \rangle$  基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  和  $R\langle 12 \rangle$  为如上所定义的。非限制实例为单-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合的氨基。

[1941] 如本文使用的术语“酰基衍生物”，表示衍生自羧酸的残基，并因此被定义为包含式  $R\langle 11 \rangle-CO-$  的基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  为如上所定义的并也可作为氢。优选的是式  $-COR\langle 11 \rangle$  的酰基衍生物，其中  $R\langle 11 \rangle$  选自氢、C1-12 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基、杂环和芳基。非限制实例为甲酰基、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。

[1942] 将如本文使用的术语“磺酰基衍生物”，定义为包含式  $-SO-R\langle 11 \rangle$  基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  为如前所定义的，除了“磺酰基衍生物”之外。非限制性实例为烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[1943] 将如本文使用的术语“亚磺酰基衍生物”，定义为包含式  $-SO-R\langle 11 \rangle$  基团，其中  $R\langle 11 \rangle$  为除了“亚磺酰基衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[1944] 将如本文使用的术语“烷基”，定义为饱和的，单价烃残基，该残基具有直链、支链或环部分或其组合，并通常含有 1-20 个碳原子，最通常为 1 至 12 个碳原子，对于非环烷基优选的是 1-7 个碳原子，且对于环烷基优选的是 3-7 个碳原子（除非另外限定，否则在这两个优选的情况中都为“低级烷基”），每个经优选的是 1 至 5 个独立地选自下列基团的取代基任选地取代：卤素、羟基、巯基 (thiol)、氨基、硝基、氰基、硫氰酸根、酰基、酰氧基、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、烷硫基、氧基酯基、氧基酰氨基、杂环、乙烯基、烷氧基（优选的是 C1-5）、芳氧基（优选的是 C6-10）和芳基（优选的是 C6-10）。

[1945] 在某些实施方案中为含有 1 至 7 个碳原子的烷基，各自被选自下列基团的一个或多个取代基任选地取代：羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氨基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基。最优选的是 C1-4 烷基和 C3-7 环烷基，各自被一个或多个羟基、卤素、低级烷基或 / 和叠氨基任选地取代。

[1946] 在某些实施方案中烷基为羟甲基、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、叠氨基甲基、2,2-二氟丙基、2-碘-2,2-二氟乙基。

[1947] 如本文使用的术语“低级烷基”，并且除非另外限定，否则意指 C1 至 C7 饱和的直链、支链或环烃。非限制性实例为甲基、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,任选地经任何适宜的基团(包括但不限于一个或多个部分选自如上所述用于烷基的基团)取代。优选的是,低级烷基为甲基。

[1948] 将如本文使用的术语“烯基”,定义为包含支链和无支链、不饱和的、具有至少一个双键的烃残基,并任选地经至少一个选自下列基团的取代基取代:卤素、羟基、巯基(thiol)、氨基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、硝基、氰基、芳基和杂环。

[1949] 在某些实施方案中烯基为 C2-C12 烯基,特别是 C2-6 烯基,例如乙烯基(ethenyl)(=乙烯基(vinyl))、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,其可经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代。最优选的为经一个或多个卤素或/和低级烷基任选地取代的乙烯基,并且特别是 2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基和 2,2-二氯乙烯基。

[1950] 将如本文使用的术语“炔基”,定义为包含单价支链或无支链、含有至少一个碳-碳三键的烃残基,例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等,并被至少一个选自卤素、羟基、巯基(thiol)、氨基、硝基、氰基、芳基、杂环、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基和酰基的取代基任选地取代。

[1951] 在某些实施方案中炔基为 C2-12 炔基,特别是 C2-6 炔基,该炔基经选自以下的一个或多个取代基任选地取代:卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、酰基、例如苯基和烷基的芳基,优选的是环烷基。

[1952] 在某些实施方案中为经低级烷基或/和卤素任选地取代的乙炔基、丙炔基和丁炔基,并且特别是 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。

[1953] 当作为桥连基存在时,烷基、烯基和炔基表示直链-或支链 C1-12,分别优选的是 C1-4-亚烷基、或 C2-12-,优选的是 C2-4-亚烯基或-亚炔基部分。

[1954] 在支链衍生物通常由例如“正”、“仲”、“异”等前缀限定(例如“正-丙基”、“仲-丁基”)的情况下,除非另外说明,否则基团都是正-形式。

[1955] 将如本文使用的术语“芳基”定义为包含从含有至少一个环、最常为 1 至 3 个环且通常含有 6-30 个碳原子的芳烃中通过移除一个氢而衍生的有机残基,例如苯基和萘基,各自经选自下列基团的一个或多个取代基任选地取代:卤素、羟基、巯基(thiol)、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、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、氧基酯基、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷氧基、C6-10-芳氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基。芳基残基优选地为含有 6-10 个碳原子的单环或双环。优选的芳基为经一个或多个独立选自下列的取代基任选地取代的苯基和萘基: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。

[1956] 在某些实施方案中,芳基为经一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基或硝基任选地取代的苯基,例如 3-氯苯基和 3-叠氮基苯基。

[1957] 如本文使用的术语“卤素”,包括 Cl、Br、F、I 的原子。

[1958] 如本文使用的术语“羟基”,表示式 -OH 的基团。

[1959] 如本文使用的术语“巯基(thiol)”,表示式 -SH 的基团。

[1960] 如本文使用的术语“氰基”,表示式 -CN 的基团。



一个或多个取代基任选地取代,并且特别选自经一个或多个卤素、例如甲酰基的酰基、氰基和 / 或例如甲基的低级烷基任选地取代的 2- 和 3- 噻吩基。

[1973] 在上文的定义中,应当理解当将例如 R<1>、R<2>、R<3>、R<4>、R<5>、R<7>、R<8>、R<9>、R<10> 的取代基经杂原子或羰基连接至其余分子时,可将直链 - 或支链, C1-12-, 优选的是 C1-4- 亚烷基或 C2-12, 优选的是 C2-4- 亚烯基或 - 亚炔基桥任选地插入杂原子或羰基和与其余分子的连接点之间。

[1974] 以其作为碱的游离形式存在的式 (I) 化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理所述游离碱得到: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、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对 - 甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对 - 氨基水杨酸、扑酸等。

[1975] 可将含有酸性质子的式 (I) 化合物通过用适当的有机和无机碱处理,转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括,例如铵盐,碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,有机碱盐,例如 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、海巴明 (hydrabamine) 盐,以及氨基酸盐例如,精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1976] 相反地,可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[1977] 式 I 化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[1978] 许多式 I 化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以 R 或 S 构型存在,使用所述 R 和 S 符号与在 Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30 中所述的规则一致。

[1979] 本发明也涉及所有的立体异构体形式,例如式 I 化合物的对映异构和非对映异构形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1980] 此外,含有烯基的式 I 的某些化合物可作为 Z(顺式)或 E(反式)异构体存在。在每个情况下,本发明包括混合和单独的个体异构体。

[1981] 就哌啶基或氮杂环庚烷基环的平面而言,在哌啶基或氮杂环庚烷基环上的多个取代基也可彼此为顺式或反式关系。

[1982] 某些式 I 化合物也可存在互变异构形式。尽管未在上式中明确指明,也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[1983] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[1984] 本发明在其范围内还包括式 I 化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

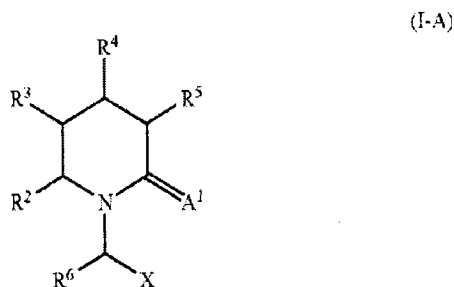
[1985] 如本文使用的术语“前药”包括在体内迅速转化为根据本发明的母体化合物(例如,通过在血液中水解)的化合物形式。前药是在显示它们的药理作用之前具有通过生物转化修饰的基团的化合物。这类基团包含易于氧化、环化或裂解的部分,在生物转化之后的化合物保留了或变得有药理学活性。例如,代谢地可裂解基团形成了本领域技术人员熟知的基团类型。它们包括,但不限于如下基团:如烷酰基(即乙酰基、丙酰基、丁酰基等)、未经取代的和经取代的碳环芳酰基(例如苯甲酰基、经取代的苯甲酰基及 1- 和 2- 萘甲酰基)、烷氧羰基(例如乙氧羰基)、三烷基硅烷基(例如三甲基硅烷基和三乙基

硅烷基)、与二羧酸(例如氯琥珀胆碱)、磷酸、硫酸、磺酸、磺酰基、亚磺酰基等形成的单酯。具有可生物转化基团的化合物具有下列优势:由于存在可生物可转化的基团,它们赋予母体化合物提高的溶解度和/或吸收速率,因此显示改善的生物利用度。T. Higuchi 和 V. Stella, " Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series; " Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[1986] 术语“R 取代基”独立地意指 R<1>、R<2>、R<3>、R<4> 或 R<5>。

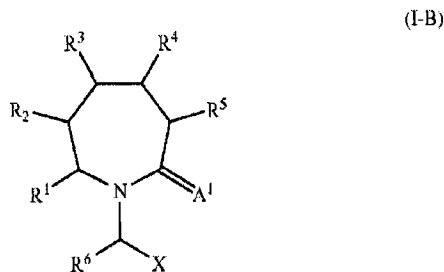
[1987] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的式 I 化合物,其中 n 表示 0。该化合物为 6 元环结构(2-硫代-或 2-氧代-哌啶基衍生物),其中由于 n = 0, R<1> 不存在,并如式 (I-A) 所示

[1988]



[1989] 根据下列实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式 I 化合物,其中 n 表示 1。该化合物为 7 元环结构(2-硫代-或 2-氧代-氧杂环庚烷基衍生物),其中由于 n = 1, R<1> 存在,并如式 (I-B) 所示

[1990]



[1991] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中 n = 0, R<3> 和/或 R<4> 不是氢,且 R<2> 和 R<5> 表示氢。

[1992] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中 n = 1, R<2>、R<3> 和/或 R<4> 不是氢,且其中 R<1> 和 R<5> 表示氢。

[1993] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中当 n = 0 时选自 R<3> 或 R<4>,或当 n = 1 时选自 R<2>、R<3> 或 R<4> 的仅一个 R 取代基不是氢,而剩余的 R 取代基都为氢。我们据此意指单基取代的 2-硫代-或 2-氧代-哌啶基或 2-硫代-或 2-氧代-氮杂环庚烷基衍生物。

[1994] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式 I 化合物,其中 A<1> 表示氧原子。我们据此意指 2-氧代-哌啶基或 2-氧代-氮杂环庚烷基衍生物。

[1995] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式 I 化合物,其中 X 为 CONR<7>R<8>,特别是 CONH<sub>2</sub>。我们据此意指 2-氧代(或硫代)-哌啶基或 2-氧代(或

硫代)-氮杂环庚烷基的酰氨基衍生物。

[1996] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式 I 化合物,其中 R<6> 表示氢、C1-4 烷基或 CH<sub>2</sub>-R<6a> 基团,其中 R<6a> 表示杂环。最优选的是 R<6> 为 C1-4 烷基,特别是乙基。当 R<6> 为乙基时,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-氮杂环庚烷基)丁酰胺衍生物。

[1997] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式 I 化合物,其中 R<6> 连接的碳原子为 S 构型。在 R<6> 为乙基,A 为氧且 X 为 CON R<7>R<8> 情况下,那么我们意指 (2S)-2-(2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺或 (2S)-2-(2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺衍生物。

[1998] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当 n = 1 时 R<2>, R<3> 和 R<4> 相同和或不同,并各自独立为氢、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:

[1999] 当存在时 R<1>,当 n = 0 时 R<2> 和 R<5> 为氢;

[2000] R<6> 为氢、烷基、芳基或 -CH<sub>2</sub>-R<6a>,其中 R<6a> 为芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[2001] 条件是,当 R<6> 为氢时,X 为 -CONR<7>R<8> 且化合物

[2002] 既不是 (2R)-2-[(6R)-6-甲基-2-氧代氮杂环庚烷基]-3-苯基丙酸甲酯

[2003] 也不是 (2R)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代氮杂环庚烷基]-3-苯基丙酸甲酯。

[2004] 根据该实施方案,该化合物通常是这样的,当 R<6> 为苄基时,X 为 -COOCH<sub>3</sub> 且 n = 1,当 R<3> 和 R<4> 都为氢时 R<2> 不是甲基,且当 R<2> 和 R<3> 都为氢时 R<4> 不是甲基。

[2005] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当 n = 1 时 R<2>, R<3> 和 R<4> 相同或不同,且各自独立为氢;氰基;羧基;酰氨基;

[2006] C1-12 烷基,各自经选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、芳基和杂环的一个或多个取代基任选地取代;

[2007] C2-12 烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2008] C2-12 炔基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;式 -CO-R<11> 的酰基衍生物,其中 R<11> 选自 C1-12 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基、杂环和芳基;

[2009] 式 -CO-O-R<11> 的酯,其中 R<11> 选自 C1-12 烷基、C2-12 烯基、C2-12 炔基和芳基;

[2010] 选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧化吡啶基、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、噻吩基和哌嗪基的杂环,各自经选自卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基的一个或多个取代基任选地取代;

[2011] 芳基,各自经选自 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、芳基和硝基的一个或多个取代基任选地取代。

[2012] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当 n = 1 时 R<2>、

R<3> 和 R<4> 相同或不同,且各自独立为氢;

[2013] C1-7 烷基,各自经选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基的一个或多个取代基任选地取代;

[2014] C2-6 烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2015] C2-6 烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2016] 选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、咪唑基、吡咯基、噻唑基和噻吩基的杂环,各自经选自卤素、烷基、经卤素取代的烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基的一个或多个取代基任选地取代;

[2017] 苯基,各自经选自 C1-6 烷基、经卤素取代的烷基、卤素、烷氧基、氨基、叠氮基、磺酰基、苯基和硝基的一个或多个取代基任选地取代。

[2018] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 R<2>、R<3> 和 R<4> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 <4> 的至少一个 R 取代基,独立地表示经一个或多个卤素、羟基、低级烷基和 / 或叠氮基任选地取代的 C1-4- 烷基或 C3-7- 环烷基。

[2019] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 <2>、R<3> 和 R<4> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 <4> 的至少一个 R 取代基,独立地表示经一个或多个卤素和 / 或低级烷基任选地取代的乙烯基。

[2020] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 <2>、R<3> 和 R<4> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 <4> 的至少一个 R 取代基,独立地表示经一个或多个卤素和 / 或低级烷基任选地取代的乙炔基、丙炔基或丁炔基。

[2021] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 <2>、R<3> 和 R<4> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 <4> 的至少一个 R 取代基,独立地表示经一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基和 / 或硝基任选地取代的苯基。

[2022] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 <2>、R<3> 和 R<4> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 <4> 的至少一个 R 取代基,独立地表示经一个或多个卤素、酰基、氰基和 / 或低级烷基任选地取代的 2- 或 3- 噻吩基。

[2023] 根据具体的实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当  $n = 1$  时选自基团 R<3>、R<4> 和 R<2> 或当  $n = 0$  时选自基团 R<3> 和 R<4> 的至少一个 R 取代基为羟甲基、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。

[2024] 根据又一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中 R<1>、R<2>、R<4> 和 R<5> 都为氢。

[2025] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中 R<1>、R<2>、R<3>



和 R<5> 为氢。

[2026] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中  $n = 1$  且 R<1>、R<3>、R<4> 和 R<5> 为氢。

[2027] 在所有上文提及的范围中,当 R<6> 连接的碳原子不对称时,它可为“S”-构型。

[2028] 本发明如上文所定义的代表性的化合物选自 2-[5-(羟甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-丙基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(5-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺、2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(羟甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-4-丙基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-4-苯基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(4-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺、2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺

胺、2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(羟甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-丙基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-苯基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(5-乙炔基-2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(羟甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-6-丙基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-6-苯基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-6-(2-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-6-(3-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(6-乙炔基-2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[6-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-6-(1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[6-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷

基]丁酰胺、2-[6-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(羟甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-4-丙基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(2-氧代-4-苯基-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-(4-乙炔基-2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺、2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺。

[2029] 结果得到下列化合物：

[2030] (2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，

[2031] (2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，

[2032] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺，

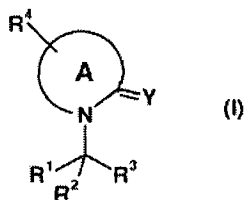
[2033] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，

[2034] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺。

[2035] xv) 国际专利申请公开文本第 W02008/132139 号

[2036] 在某些实施方案中，式 (I) 化合物如下：

[2037]



[2038] 其中

[2039] Y 为 O 或 S。在某些实施方案中，Y 为 O。R1 为氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[2040] R2 为氢；

[2041] R3 为 -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-COR<sub>7</sub>、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 相同或不同，并独立地选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基；

[2042] R7 为 C< ;|\_6 烷基 ;

[2043] A 为选自以下的单环或双环的杂环部分 :咪唑烷 -1- 基、1,3- 噁唑烷 -3- 基、2,5- 二氢 -1H- 吡咯 -1- 基、1,3- 噻唑 -3(2H)- 基、1,3- 噻唑烷 -3- 基、哌啶 -1- 基、氮杂环庚烷 -1- 基、5,6- 二氢 -4H- 噻吩并 [3,2-b] 吡咯 -4- 基、六氢 -4H- 噻吩并 [3,2-b] 吡咯 -4- 基、2,3- 二氢 -1H- 噻吩并 [3,4-b] 吡咯 -1- 基、1,3- 苯并噻吩 -3(2H)- 基、1,3- 苯并噻唑 -3(2H)- 基、吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -1(2H)- 基、3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基、3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基、1,3,4,5- 四氢 -2H-2- 苯并氮杂**草** -2- 基、1,2,4,5- 四氢 -3H-3- 苯并氮杂**草** -3- 基 ;R4 为 R<sup>a</sup> 或 R<sup>b</sup> 取决于 A 是否为单环或双环的杂环 :

[2044] 在 A 为单环杂环部分的情况下,R<sup>^</sup> 为选自下列基团的 R<sup>a</sup> :氢 ;经选自卤素、C-1.4 烷氧基、C-1.4 烷硫基、叠氨基、硝基氧基或芳基的取代基任选地取代的 C-|.g 烷基 ;经卤素任选地取代的 C2-6 烯基 ;经卤素任选地取代的 C2-6 炔基 ;叠氨基 ;烷氧基羰基氨基 ;芳基磺酰基氧基 ;经取代的或未经取代的芳基 ;或 3-8 元的经取代的或未经取代的杂环 ;

[2045] 在 A 为双环的杂环部分的情况下,R<sup>^</sup> 为选自下列基团的 R<sup>^</sup> :氢 ;硝基 ;氰基 ;卤素 ;杂环 ;氨基 ;芳基 ;经至少一个卤素任选地取代的 C-|.g 烷基 ;或经至少一个卤素任选地取代的 C-|.g 烷氧基 ;

[2046] 在某些实施方案中,化合物为如下 :

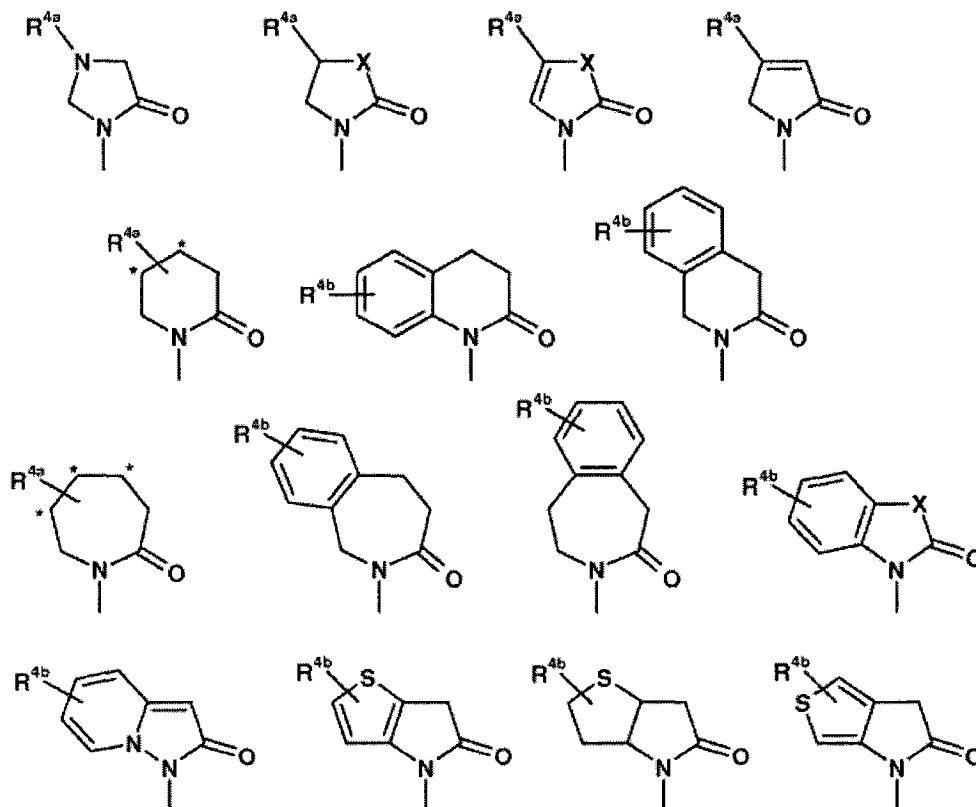
[2047] 对于化合物,在 A = Y 选自 2- 氧代 - 哌啶 -1- 基、2- 氧代 - 氮杂环庚烷 -1- 基、2- 氧代 -1,3- 苯并噻唑 -3(2H)- 基或 2- 氧代 -1,3- 苯并噻唑 -3(2H)- 基的情况下,R3 必须选自咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基。

[2048] 对于化合物,在 A = Y 为 5- 氧代咪唑烷 -1- 基,R<sup>^</sup> 和 R<sup>^</sup> 为氢,R3 为 -CONR5R6,R5 和 R6 为如上文所定义的情况下,那么 R<sup>a</sup> 不可为烷基、芳烷基或经取代的芳烷基。

[2049] 在 A = Y 为 2- 氧代 - 哌啶 -1- 基和 2- 氧代 - 氮杂环庚烷 -1- 基的任一个,R<sup>^</sup>、R<sup>^</sup> 和 R<sup>a</sup> 全部为氢的情况下,那么 R<sup>^</sup> 不可为 2- 苯基咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基。

[2050] 在具体的实施方案中,A = Y 选自由以下组成的列表 :

[2051]



[2052] 其中 X 为 O 或 S,在更具体的实施方案中为 O ;在另一个实施方案中, X 为 S。

[2053] 在上文插图中的星号表示取代基 R<sup>a</sup> 的连接部位。

[2054] 在具体的实施方案中,当 R<sup>a</sup> 为 -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 且 R<sup>a</sup> 为 C-μ g 烷基时,R-1 和 R<sup>a</sup> 连接的碳原子优选地为 " S " - 构型。

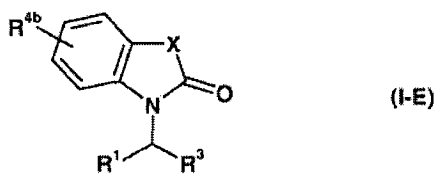
[2055] 在具体的实施方案中, R<sup>a</sup> 为氢、甲基、乙基且 R<sup>a</sup> 为氢。在具体的实施方案中, R<sup>3</sup> 为 -CONH<sub>2</sub>。

[2056] 在另一个具体的实施方案中, R<sup>a</sup> 为 1H- 咪唑 -1- 基、1H- 咪唑 -4- 基、1H- 咪唑 -5- 基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基或咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3- 基。在具体的实施方案中, R<sup>a</sup> 为可经卤素任选地取代的 C-λ . g 烷基 ;或苯基。

[2057] 在另一个具体的实施方案中, R<sup>b</sup> 为氢、卤素、硝基、氰基或经卤素任选地取代的 C-μ g 烷基。

[2058] 在又一个实施方案中,化合物可用于上文提及病症具体的是癫痫的治疗,该化合物具有式 (I-E),以及它的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,

[2059]



[2060] 其中

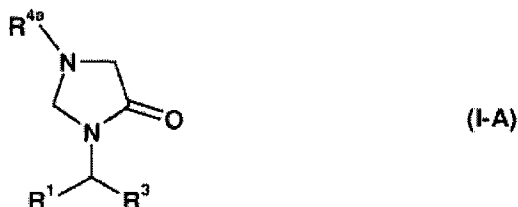
[2061] X 为 O 或 S ;

[2062] R-1 为氢或 C-|. g 烷基, 在更具体的实施方案中为氢;

[2063] R3 为咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基; R<sup>b</sup> 为氢; 硝基; 氰基; 卤素; 经卤素任选地取代的 C-|. g 烷基; 经卤素任选地取代的 C-|. g 烷氧基。

[2064] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-A) 的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2065]



[2066] 其中

[2067] R1 为氢或 C-|. g 烷基, 优选地为氢、甲基或乙基; 在更具体的实施方案中, R<sup>^</sup> 为乙基。

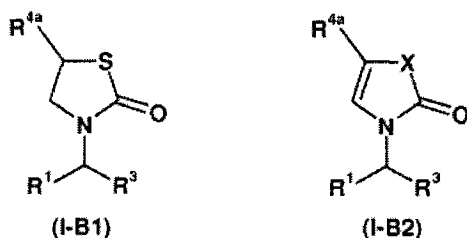
[2068] R3 为 -CONH2、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基, 优选的是 R<sup>^</sup> 为 -CONH2。

[2069] R<sup>a</sup> 为氢或芳基; 条件是除 2-(5-氧代咪唑烷-1-基) 乙酰胺之外。优选的是 R<sup>a</sup> 为芳基, 例如苯基, 其可经卤素、硝基、烷氧基, 具体的是经硝基优选地取代。

[2070] 在具体的实施方案中, 当 R<sup>^</sup> 为 -CONH2 且 R<sup>^</sup> 为 C-|. g 烷基时, R1 和 R<sup>^</sup> 连接的碳原子优选地为 "S" - 构型。

[2071] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-B1 或 I-B2) 的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2072]



[2073] 其中在式 (I-B2) 中的 X 为 S 或 O, 在更具体的实施方案中为 S。

[2074] R1 为氢或 C-|. g 烷基, 优选的为氢、甲基或乙基; 在更具体的实施方案中, R<sup>^</sup> 为乙基。

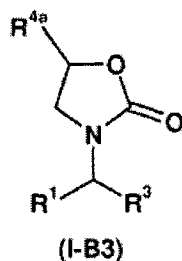
[2075] R3 为 -CONH2、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基; 优选的是 R<sup>^</sup> 为 -CONH2。

[2076] R<sup>a</sup> 为氢; 经卤素或 C-1.4 烷氧基任选地取代的 C-|. g 烷基; 芳基; 或经卤素任选地取代的 C2. g 烯基。优选的是, R<sup>a</sup> 为经卤素任选地取代的 C-|. g 烷基, 或经卤素任选地取代的 C2-6 烯基、或芳基。在更具体的实施方案中, R<sup>a</sup> 为经卤素任选地取代的 C-|. g 烷基或芳基。

[2077] 在具体的实施方案中, 当 R<sup>^</sup> 为 -CONH2 且 R<sup>^</sup> 为 C-|. g 烷基时, R-1 和 R<sup>^</sup> 连接的碳原子优选地为 "S" - 构型。

[2078] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-B3) 的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2079]



[2080] 其中

[2081] R1 为氢或 C- $\mu$  g 烷基, 优选的为氢、甲基或乙基; 更优选的是 R1 为乙基。

[2082] R3 为 -CONH<sub>2</sub>、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基; 优选的是 R<sup>^</sup> 为 -CONH<sub>2</sub>, R<sup>^a</sup> 为经卤素或 C-1.4 烷氧基任选地取代的 C-|<sub>5</sub> 烷基; 芳基; 或经卤素任选地取代的 C<sub>2</sub>\_g 烯基。优选的是, R<sup>^a</sup> 为经卤素任选地取代的 C-|. g 烷基, 或经卤素任选地取代的 C<sub>2</sub>\_g 烯基。

[2083] 在具体的实施方案中, 当 R<sup>^</sup> 为 -CONH<sub>2</sub> 且 R<sup>^</sup> 为 C-|. g 烷基时, R-1 和 R<sup>^</sup> 连接的碳原子优选地为 " S " - 构型。

[2084] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-C) 的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2085]



[2086] 其中

[2087] R1 为氢或 C-|. g 烷基, 具体的为氢、甲基或乙基。

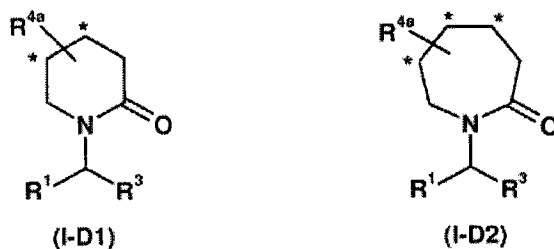
[2088] R3 为 -CONH<sub>2</sub>、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基; 具体的是 R<sup>^</sup> 为 -CONH<sub>2</sub>。

[2089] R<sup>^a</sup> 为经卤素或 C-1.4 烷氧基任选地取代的甲基、乙基、丁基、未经取代的苯基或经卤素取代的苯基, 经卤素或 C-1.4 烷氧基任选地取代的 C-|. g 烷基; 或 R<sup>^a</sup> 为经卤素任选地取代的 C<sub>2</sub>-6 烯基。优选的是, R<sup>^a</sup> 为经卤素任选地取代的甲基、未经取代的苯基或经卤素取代的苯基。

[2090] 在具体的实施方案中, 当 R<sup>^</sup> 为 -CONH<sub>2</sub> 且 R<sup>^</sup> 为 C-|. g 烷基时, R1 和 R<sub>g</sub> 连接的碳原子优选地为 " S " - 构型。

[2091] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-D1 或 I-D2) 的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2092]



[2093] 其中

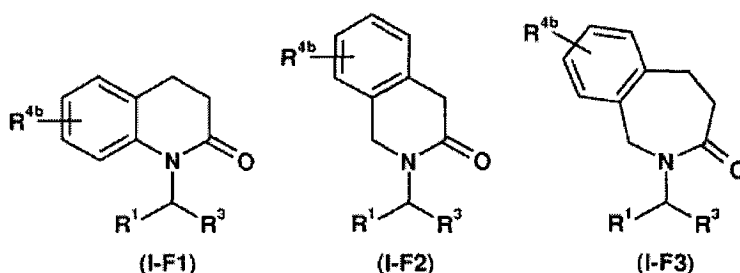
[2094] R-1 为氢或 C-|. g 烷基, 具体的是氢; R3 为咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基。

在一个实施方案中,  $R^{\wedge}$  为 1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。在更具体的实施方案中,  $R^{\wedge}$  为 1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基;  $R^{\wedge a}$  为氢、经卤素或 C-1,4 烷氧基任选地取代的 C- $g$  烷基; 芳基; 或经卤素任选地取代的 C2- $g$  烯基。在具体的实施方案中,  $R^{\wedge a}$  为经卤素任选地取代的 C- $g$  烷基; 芳基; 或经卤素任选地取代的 C2-6 烯基。在更具体的实施方案中,  $R^{\wedge a}$  为经卤素任选地取代的 C- $g$  烷基; 或芳基; 例如丙基或苯基。

[2095] 条件是当  $R^{\wedge}$  和  $R^{\wedge a}$  为氢时,  $R^{\wedge}$  不为 2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2096] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-F1、I-F2 或 I-F3) 的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2097]



[2098] 其中

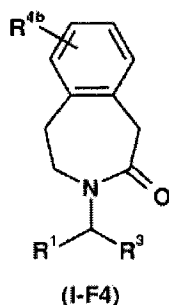
[2099]  $R-1$  为氢或 C- $g$  烷基, 优选的为氢、甲基或乙基; 更优选的是,  $R^{\wedge}$  为氢。

[2100]  $R^3$  为  $-CONH_2$ 、咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基; 在更具体的实施方案中,  $R^3$  为  $-CONH_2$ 、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。  $R^{\wedge b}$  为氢; 卤素; 硝基; 氰基; 经卤素任选地取代的 C1-4 烷基; 经卤素任选地取代的 C1-4 烷氧基。在更具体的实施方案中,  $R^{\wedge}$  为氢、卤素或氰基, 更具体的是卤素。

[2101] 在具体的实施方案中, 当  $R^{\wedge}$  为  $-CONH_2$  且  $R^{\wedge}$  为 C- $g$  烷基时,  $R_1$  和  $R_B$  连接的碳原子优选地为 "S" - 构型。

[2102] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-F4) 的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2103]



[2104] 其中

[2105]  $R-1$  为氢或 C- $g$  烷基, 优选的是氢;

[2106]  $R^3$  为咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基; 具体的是,  $R^{\wedge}$  为 1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。更具体的是,  $R^{\wedge}$  为 1H-咪唑-4-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

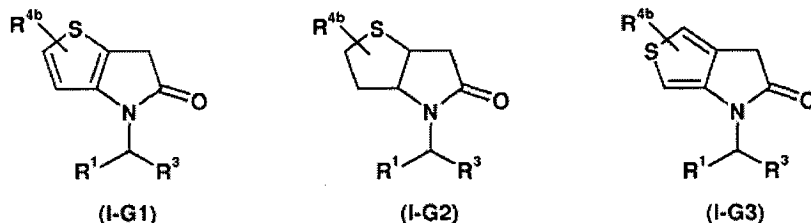


[2107]  $R^{4b}$  为氢 ; 卤素 ; 硝基 ; 氰基 ; 经卤素任选地取代的 C-1.4 烷基 ; 经卤素任选地取代的 C-1.4 烷氧基 ; 具体的是,  $R^{4b}$  为氢、卤素或氰基。

[2108] 在具体的实施方案中, 当  $R^1$  为  $-\text{CONH}_2$  且  $R^3$  为 C-1. g 烷基时,  $R^1$  和  $R^3$  连接的碳原子优选地为 "S" - 构型。

[2109] 本发明的另一个方面在于具有式 (I-G1、I-G2 或 I-G3) 中任一个的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物, 或其药学上可接受的盐,

[2110]



[2111] 其中

[2112]  $R^1$  为氢或 C-1. g 烷基 ; 优选的是氢 ;

[2113]  $R^3$  为  $-\text{CONH}_2$ 、咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基 ; 在更具体的实施方案中,  $R^3$  为  $-\text{CONH}_2$ 、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。在甚至更具体的实施方案中,  $R^3$  为 1H-咪唑-4-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2114]  $R^{4b}$  为氢 ; 卤素 ; 经卤素任选地取代的 C-1.4 烷基 ; 经卤素任选地取代的 C-1.4 烷氧基。

[2115] 本发明具体的化合物为选自下列基团的那些 : (2S)-2-[3-(4-硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺 ; (2S)-2-[3-(2,4-二硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺 ; (2S)-2-(5-氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)丁酰胺 ; 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]丁酰胺 ; 2-(2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺 ; 2-(2-氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺 ; 2-(4-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺 ; (2S)-2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑-3(2H)-基)丁酰胺 ; 2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑-3(2H)-基)丙酰胺 ; 2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)丁酰胺 ; 2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)丙酰胺 ; 2-(2-氧代-5-苯基-1,3-噁唑烷-3-基)丙酰胺 ; 2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑烷-3-基)丁酰胺 ; 2-(2-氧代-5-苯基-1,3-噁唑烷-3-基)丁酰胺 ; 2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑烷-3-基)丙酰胺 ; (2S)-2-[2-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噁唑烷-3-基]丁酰胺 ; 1-[[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基]哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮 ; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮 ; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮 ; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮 ; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮 ; 1-[[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮 ; 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-丙基氮杂环庚烷-2-酮 ;

5-丙基-1-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮; 5-苯基-1-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-6-丙基氮杂环庚烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-4-丙基氮杂环庚烷-2-酮; 4-(1H-咪唑-4-基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮; 2-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基)乙酰胺; 4-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮; 4-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]六氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮; 2-(6-氯-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺; 6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮; 2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺; 2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺; 2-(6-氟-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺; 2-(6-甲基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺; 6-氟-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2(1H)-酮; 2-(6-氯-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2(1H)-基)丙酰胺; 5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮; 2-(6-氯-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺; 2-(6-溴-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮; 2-(6-碘-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺; 2-(6-氰基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺; 7-氯-2-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂<sup>草</sup>-3-酮; 7-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂<sup>草</sup>-3-酮; 7-氯-3-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂<sup>草</sup>-2-酮; 和 7-氯-3-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂<sup>草</sup>-2-酮。

[2116] 在某些实施方案中,本发明具体的化合物为选自下列基团的那些:1-(1H-咪唑-4-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮; 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮; 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮; 6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮; 2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺; 和 5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮。

[2117] 下列段落提供了制备根据本发明化合物的各种化学部分的定义,并且旨在一致地应用于整个说明书和权利要求中,除非另外明确列出的定义提供了更广泛的定义。

[2118] “C-|<sub>β</sub> 烷基”意指具有 1 至 6 个,或 1 至 4 个碳原子的烷基。将该术语通过下列基团举例说明:例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、正-己基、三氟甲基等。“芳基”意指具有单环(例如苯基)或多稠合环(例如萘基)的 6 至 14 个碳原子的不饱和芳族碳环基团。优选的芳基包括苯基、萘基、菲基等。

[2119] “杂环”意指除了碳原子之外含有至少一个杂原子,例如氮、氧和/或硫的饱和的或不饱和的环系统。“杂环”包括“杂芳基”和“杂环烷基”。

[2120] “杂芳基”意指单环杂芳族的,或双环的或三环的稠环杂芳族基团。具体的杂芳族基团的实例包括任选经取代的吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基 (phthalazinyl)、喹啉基、噌啉基、naphthyridinyl、吡啶并 [3,4-b] 吡啶基、吡啶并 [3,2-b] 吡啶基、吡啶并 [4,3-b] 吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咪唑基、咕吨基、苯并喹啉基、咪唑并咪唑基、咪唑并噻唑基、咪唑并噻唑基或咪唑并噻二唑基。

[2121] “C2-6 烯基”意指优选地具有 2 至 6 个碳原子并具有烯基不饱和性质的至少 1 或 2 个部位的烯基。优选的烯基包括乙烯基 (ethenyl) (乙烯基 (vinyl)、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、正-2-丙烯基 (烯丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 等。

[2122] “C2-6 炔基”意指优选地具有 2 至 6 个碳原子并具有炔基不饱和性质的至少 1-2 个部位的炔基,优选的炔基包括乙炔基 ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )、炔丙基 ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) 等。

[2123] “C3-8 环烷基”意指具有单环 (例如环己基) 或多稠合环 (例如降冰片基) 的 3 至 8 个碳原子的饱和碳环基团。优选的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。

[2124] “杂环烷基”意指根据上文定义的 C3-8 环烷基,其中 1 至 3 碳原子被选自 O、S、NR (将 R 定义为氢或 C-| . g 烷基) 的杂原子替代。“烷氧基”意指基团  $-\text{O}-\text{R}$ , 其中 R 包括“C- $\mu$  g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3-8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2125] “氨基”意指基团  $-\text{NRR}'$ , 其中每个 R、R' 独立为氢、“C-| . g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3-8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”, 并且其中 R 和 R', 连同连接它们的氮原子一起可任选地形成 3-8-元杂环烷基环。

[2126] “酰氨基”意指基团  $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ , 其中每个 R、R' 独立为氢、“C-|\_5 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3.8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”。

[2127] “杂芳基”, 并且其中 R 和 R', 连同连接它们的氮原子一起可任选地形成 3-8-元杂环烷基环。

[2128] “酰氨基”意指基团  $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$ , 其中 R 和 R' 如上文用于氨基的所定义的。

[2129] “脲基”意指基团  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ , 其中 R 和 R' 如上文用于氨基所定义的, 且 R'' 为如上文所定义的。“亚磺酰基”意指基团  $-\text{SR}$ , 其中 R 包括“C-| . g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3.8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2130] “亚磺酰基”意指基团  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , 其中 R 为“C-| . g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3.8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2131] “磺酰基”意指基团  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , 其中 R 为“C-| . g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、“C3.8 环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2132] “卤素”意指氟、氯、溴和碘原子。

[2133] “经取代或未经取代的”除非被单个取代基的定义另外限制, 否则为上文所列的基团, 如“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”以及

[2134] “杂芳基”等基团可用 1 至 5 个选自下列的取代基任选地取代：“C-1.g 烷基”、“C2-6 烯基”、“C2-6 炔基”、

[2135] “环烷基”、“杂环烷基”、“氨基”、“酰氨基”、“脲基”、“芳基”、“杂芳基”、“烷氧基”、“卤素”、氰基、羟基、巯基、硝基、“酰氨基”、“硫烷基”、“亚磺酰基”、“磺酰基”等。

[2136] 以其作为碱的游离形式存在的式 (I) 化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理该游离碱得到：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、三氟乙酸、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、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[2137] 可将含有酸性质子的式 (I) 化合物通过用适当的有机和无机碱处理，转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式，例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括，例如铵盐，碱金属和碱土金属盐，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，有机碱盐，例如 N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明 (hydrabamine) 盐，以及氨基酸盐例如，精氨酸、赖氨酸等的盐。

[2138] 相反地，可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[2139] 式 (I) 化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[2140] 许多式 (I) 化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以 R 或 S 构型存在，使用所述 R 和 S 符号与在 Pure Appl. Chem., 45(1976)11-30 中所述的规则一致。

[2141] 本发明也涉及所有的立体异构体形式，例如式 (I) 化合物或其混合物（包括所有可能的立体异构体的混合物）的对映异构和非对映异构形式。除非特别提及具体的异构体形式，否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[2142] 根据本发明的化合物可存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明，也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[2143] 某些式 (I) 化合物还可存在互变异构形式。这类形式尽管未在上式中明确指明，也旨在将其纳入本发明的范围内。

[2144] 本发明在其范围内还包括式 (I) 化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

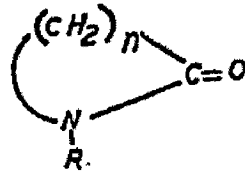
[2145] 在具体的实施方案中，本发明涉及选自以下的化合物：(2S)-2-[3-(4-硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺；(2S)-2-[3-(2,4-二硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺；(2S)-2-(5-氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)丁酰胺；2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基]丁酰胺；2-(2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；2-(2-氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；2-(4-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；(+)-(2S)-2-(2-氧代-4-丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；(2S)-2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噻唑-3(2H)-基)丁酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噻唑-3(2H)-基)丙酰胺；2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基)丁酰胺；2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基)丙酰胺；2-(2-氧代-5-苯基-1,3-噻唑烷-3-基)丙酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噻唑烷-3-基)丁酰胺；2-(2-氧代-5-苯基-1,3-噻唑烷-3-基)丁酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噻唑烷-3-基)丙酰胺；(2S)-2-[2-氧

代-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噻唑烷-3-基]丁酰胺;1-[[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基]哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-[[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-丙基氮杂环庚烷-2-酮;5-丙基-1-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-苯基氮杂环庚烷-2-酮;5-苯基-1-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-6-丙基氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-4-丙基氮杂环庚烷-2-酮;4-(1H-咪唑-4-基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;2-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基)乙酰胺;4-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;4-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]六氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-氯-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;6-溴-3-(2-氧代丙基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;2-(6-硝基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-氟-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-甲基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-氟-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-2(1H)-酮;2-(6-氯-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2(1H)-基)丙酰胺;5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢喹啉-3(2H)-酮;2-(6-氯-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;2-(6-溴-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;2-(6-碘-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;2-(6-氰基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;7-氯-2-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂**草**-3-酮;7-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂**草**-3-酮;7-氯-3-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂**草**-2-酮;和7-氯-3-[[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基]-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂**草**-2-酮。

[2146] xvi) 英国专利 1,039,113

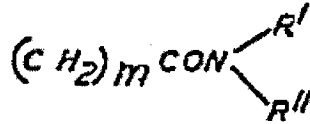
[2147] 根据本发明的新化合物为以下通式的N-取代的内酰胺:

[2148]



[2149] 其中 N 为 3 至 5 的整数且 R 表示

[2150]

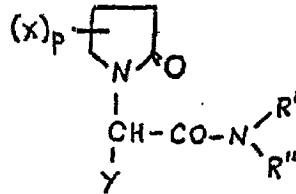


[2151] 的残基,其中 m 为 0、1 或 2,且 R' 为氢原子或烷基、环烷基、烯基或炔基残基,该残基可含有 3 至 6 个碳原子,或芳基残基,且 R'' 为氢原子或烷基残基,或 R' 和 R'', 连同连接它们的氮原子一起形成杂环,例如 5 元吡咯烷环。

[2152] xvii) 英国专利 1,309,692

[2153] 根据本发明,提供了以下通式的新的 N-取代的内酰胺:

[2154]



[2155] 其中 X 为氢原子或含有 1 至 6 个碳原子的烷基、烯基或炔基残基,p 为 1 至 6 的整数,Y 为氢原子或含有 1 至 6 个碳原子的烷基、烯基或炔基残基或环烷基残基,且可为相同或不同的 R' 和 R'', 为氢原子或烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基残基,或 R' 和 R'', 连同连接它们的氮原子一起形成可以含有其他杂原子的杂环残基,条件是符号 X 和 Y 中的至少一个不是氢原子。

[2156] 乙酰胆碱酯酶抑制剂

[2157] 用于本发明方法和组合物的 AChEI 包括下列:扎那哌齐、更斯的明、phenethylnorcymserine(PENC)、cymserine、thiacymserine、SPH 1371(加兰他敏加)、ER 127528、RS 1259、F3796、四氢氨基吡啶、DFP(异氟磷或二异丙基氟磷酸)、拉多替吉、Memoquin、SP-004、BGC-20-1259、NP-0361、ZT-1、INM-176、吡啶斯的明、阿伯农、demarcarium、依酚氯铵、解磷定、Amirine、SW-10888、MF-217、Ro 45-5934、HP-290、ENA 713、CP 118.954、ONO 1603、依斯的明、木兰提取物,例如厚朴酚、和厚朴酚、它斯品和巴婆碱、阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、莫维普利、奥马曲拉、培哌普利、喹那普利、雷米普利、山帕曲拉、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利、哌啶基-烷酰基杂环化合物、N-苄基-哌啶衍生物、4-(1-苄基哌啶基)-取代的稠合喹啉衍生物、单胺吡啶类和它们的衍生物、环酰胺衍生物、碳酸衍生物、水杨酸(盐或酯)(saliclate)、双复磷、双解磷、二乙酰代森二甲胺、癸二胺苯酯、艾考哌齐(5,7-二氢-3-(2-(1-(苯甲基)-4-哌啶基)乙基)-6H-吡咯并(3,2-f)-1,2-苯并异噻唑-6-酮)、庚基毒扁豆碱、E-2020、胞磷胆碱、马来酸维吡啶、例如甲基磺酰氟(Moos 和 Hershenson, 1989) 和苯甲基磺酰氟(Ferris,

1990 ;Pope 和 Padilla,1990) 的磺酰基氟化物、石杉碱乙、miotine、舒罗吡啶和它的马来酸盐、7- 甲氧基他克林、SM-10888 和它的柠檬酸盐、ENA-713、TAK-147、CP-118954、齐罗硅酮、(SR,9R)-5-(*r*- 氯 -2- 羟基 -3- 甲氧苄亚甲基 - 氨基)-11- 亚乙基 (ethlidene)-7- 甲基 -1,2,5,6,9,10- 六氢 -5,9- 甲撑环辛并 [b] 吡啶 -2- 酮 (ZT 1)、司他可茶碱、SPH 1371、SPH 1373 和 SPH 1375、tolserine、1-(3- 氟苄基)-4-[(2- 氟 -5,6- 二甲氧基 -1- 茛菪满酮 -2- 基) 甲基] 哌啶盐酸盐 (ER 127528)、thiatolserine、(-)-12- 氨基 -3- 氯 -9- 乙基 -6,7,10,11- 四氢 -7,11- 甲撑环辛并 [b] 喹啉盐酸盐 (huperine X)、N,N- 二甲氨基甲酸 4-[1(S)-( 甲氨基)-3-(4- 硝基苯氧基) 丙基] 苯基酯半富马酸盐 (RS 1259)、2-[2-(1- 苄基哌啶 -4- 基) 乙基]-2,3- 二氢 -9- 甲氧基 -1H- 吡咯并 [3,4-b] 喹啉 -1- 酮半富马酸盐 (T82)、1,3- 二氯 -6,7,8,9,10,12- 六氢氮杂<sup>草</sup>并 [2,1-b]- 喹啉 (CI 1002)、N- 庚基氨基甲酸、2,4a,9- 三甲 -2,3,4,4a,9,9a- 六氢 -1,2- 噁嗪并 [6,5-b] 吡啶 -6- 基酯 -L- 酒石酸盐 (CHF 2060)、3-(2-[1-(1,3- 二氧戊环 -2- 基甲基) 哌啶 -4- 基] 乙基)-3,4- 二氢 -2H-1,3- 苯并噁嗪 -2,4- 二酮盐酸盐 (E 2030)、N-[10-( 二乙氨基) 癸基] 氨基甲酸 (3aS,8aR)-1,3a,8- 三甲基 -1,2,3,3a,8,8a- 六氢吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基酯 (MF 247)、5- 氨基 -6- 氯 -4- 羟基 -3,4- 二氢 -1H- 噁嗪并 -[3,4-b] 喹啉 (MF 8615)、N-[8-( 顺式 2,6- 二甲基吗啉 -4- 基) 辛基] 氨基甲酸 (3aS,8aR)-1,3a,8 三甲基 -1,2,3,3a,8,8a- 六氢吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 基酯 -L- 酒石酸氢盐水合物 (MF 268)、(-)N-(3- 哌啶子基丙基)-N- 去甲基加兰他敏 (SPH 1286)、N- 炔丙基 -3R 氨基茛菪满 -5- 基 - 乙基甲基氨基甲酸酯 (TV 3326)、隐丹参酮、二氢丹参酮 I, 和丹参酮 I。

[2158] 用于本发明方法和组合物的乙酰胆碱酯酶抑制剂包括如在 i) 美国专利申请公开文本第 20080103105 号中提及的那些化合物或活性剂。

[2159] 在一个实施方案中, AChE 为美曲膦酯, 其也称为美曲膦酯或三氯磷酸酯或它的活性代谢物, 2,2- 二甲基二氯乙烯基磷酸酯 (或敌敌畏或 DDVP)。美曲膦酯为下式所示:

[2160]  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P(O)-CHOH-OC}_1\text{Cl}_3$ 。

[2161] 依可酯也称为碘依可酯 (ecothiopate)、依可碘酯 (echothiophate iodide)、碘二乙氧磷酰硫胆碱 (phospholine iodide)、(2- 巯乙基) 三甲铵 S- 酯和 0, 0' - 二乙基硫代磷酸酯、BRN 1794025、ecothiopatum 或二乙氧磷酰硫胆碱。将依可酯通过 CAS 登记号 6736-03-4 引用。

[2162] 在其它的实施方案中, AChE 抑制剂为氨吡啶, 例如作为非限制性实例的他克林或伊匹达克林。他克林 /COGNEX<sup>®</sup> (1,2,3,4- 四氢 -9- 氨吡啶盐酸盐) 也称为四氢氨基吡啶或 THA。将他克林通过 CAS 登记号 321-64-2 引用。伊匹达克林也称为阿米利定 (Amiridin)。

[2163] 在另外的实施方案中, AChE 抑制剂为氨基甲酸酯, 例如作为非限制性实例的毒扁豆碱、新斯的明, 或利斯的明。

[2164] 将毒扁豆碱 (也称为 1,2,3,3a,8,8a- 六氢 -1,3a,8- 三甲基 - 甲基氨基甲酸酯或 (3aS,8aR)- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -5- 醇) 通过 CAS 号 57-47-6 引用。它是能够通过血脑屏障的叔胺。

[2165] 将新斯的明, 或间 - 羟苯基) 三甲基 - 二甲基氨基甲酸酯铵通过 CAS 号 59-99-4 引用。

[2166] 利斯的明也称为酒石酸利伐斯的明或 (S)-N- 乙基 -N- 甲基 -3-[1-( 二甲氨基)

乙基]-苯基氨基甲酸酯-(2R,3R)-酒石酸氢盐或 SDZ ENA 713 或 ENA 713。里斯的明的引用为 CAS 登记号 123441-03-2。

[2167] 在另一个实施方案中, AChE 抑制剂为氨基甲酸酯菲衍生物, 例如作为非限制性实例的加兰他敏或它的氢溴酸 (hydrogen bromide) 形式。

[2168] 加兰他敏也称为 (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-六氢-3-甲氧基-11-甲基-6H-苯并呋喃并 (3a,3,2-ef) (2) 苯并氮杂<sup>葎</sup>-6-醇, 并经常以它的氢溴酸形式使用。将加兰他敏通过 CAS 号 357-70-0 引用。

[2169] AChE 抑制剂也可为哌啶衍生物, 例如作非限制性实例的多奈哌齐。多奈哌齐也称为 2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-((1-(苯甲基)-4-哌啶基)甲基)-1H-茛-1-酮, 且通过 CAS 号 120014-06-4 引用。

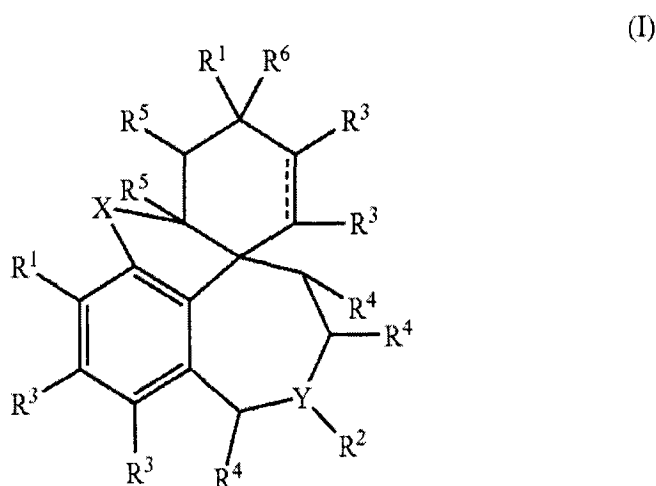
[2170] 伊托必利还可为用于本文公开的实施方案的 AChE 抑制剂。将伊托必利 HCl 通过 CAS 登记号 122898-67-3 引用。在一个实施方案中, 伊托必利 HCl 的日总剂量范围为约 25mg 至约 1000mg, 或在约 100mg 至约 300mg 之间。在某些实施方案中, AChE 抑制剂, 或神经源性活性剂, 为伊托必利的 N-氧化物衍生物, 其为伊托必利 HCl 的初级人代谢产物。

[2171] 用于公开的实施方案的另一个 AChE 抑制剂为 (-)-石杉碱甲, 其还也被称为 HupA 和 1-氨基-13-亚乙基-11-甲基-6-氮杂-三环 [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] 十三碳-2(7),3,10-三烯-5-酮。将它通过 CAS 号 102518-79-6 引用。

[2172] AChE 抑制剂的另一个实施方案为芬赛林, 其结构及合成描述于美国专利第 6,495,700 号中。

[2173] 尽管加兰他敏仅为用于本发明的乙酰胆碱酯酶抑制剂的实例, 但其它乙酰胆碱酯酶抑制剂也可同样使用。这类化合物的实例包括加兰他敏衍生物, 例如式 (I) 的那些化合物:

[2174]



[2175] 其中:

[2176] 虚线表示单或双碳-碳键;

[2177] 两个符号 R1 彼此相同或不同, 且各自表示氢原子、羟基、烷基、芳基、芳烷基、羟烷基、烷硫基、羧基烷基、羧基烷基氨基、烷基氨基、酰基、氰基、氢硫基、C1-C6 烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、脂族的或芳族的氨基甲酰基、芳烷氧基、芳烷基硫基、芳氧基甲基、烷酰氧基、羟基烷酰氧基、苯甲酰氧基、经一个或多个如下文所定义的基团 R3 取代的苯甲酰氧

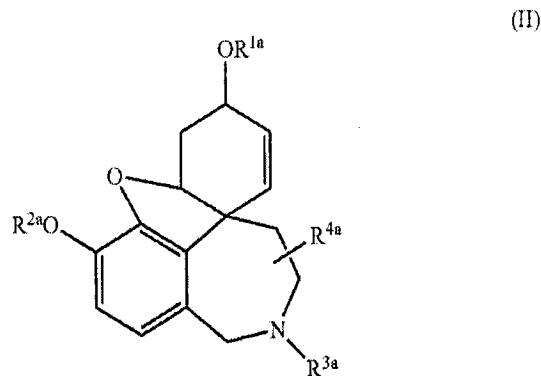




代的),环烷基含有 3 至 7 个环碳原子(优选的是环丙基或环丁基),酰基为低级的(例如 C2-C6 烷酰基),且杂环基为芳族的并含有 5 至 8 个环原子(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基或吡嗪基)的那些。

[2193] 用于本发明的具体地优选的化合物为式 (II) 的那些化合物:

[2194]



[2195] 其中:

[2196] R<sub>1a</sub> 和 R<sub>2a</sub> 彼此相同或不同,且各自表示氢原子、酰基(优选的是低级烷酰基,例如乙酰基)或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基(例如甲基、乙基、丙基或异丙基);

[2197] R<sub>3a</sub> 表示烷基、烯基或芳烷基,其中任何一个可为未经取代的或经一个或多个卤素原子取代的,或它表示环烷基、羟基、烷氧基、硝基、氨基、氨基烷基、酰氨基、芳族的杂环、芳酰基、芳酰基烷基或氰基;且

[2198] R<sub>4a</sub> 表示氢或卤素原子;

[2199] 及其药学上可接受的盐,特别是氢溴酸盐、盐酸盐、甲基磺酸盐或碘甲烷盐(methiodide)。

[2200] 这些化合物中,我们具体地优选加兰他敏及它的盐或多奈哌齐及它的盐,特别是卤化物,例如加兰他敏氢溴酸盐或多奈哌齐盐酸盐。

[2201] 用于本发明的加兰他敏衍生物包括去甲加兰他敏(norgalantamine)、去甲加兰他敏衍生物及表加兰他敏(epigalantamine)。

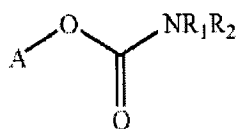
[2202] 可用作乙酰胆碱酯酶抑制剂的其它化合物包括:毒扁豆碱、他克林和他克林类似物、肌束震颤素(fasciculin)、美曲膦酯、庚基-毒扁豆碱、去甲吡啶斯的明(norpyridostigmine)、去甲新斯的明(norneostigmine)、新斯的明、吡啶斯的明、石杉碱或其前药、利斯的明或其前药、棉酚或芬赛林,或其前药。

[2203] 另一个具体地优选的乙酰胆碱酯酶抑制剂为多奈哌齐及它的盐,特别是卤化物,例如多奈哌齐盐酸盐。

[2204] ii) 美国专利申请公开文本第 20070275959 号

[2205] 在一个实施方案中,本发明为具有下列结构的氨基甲酰基酯:

[2206]

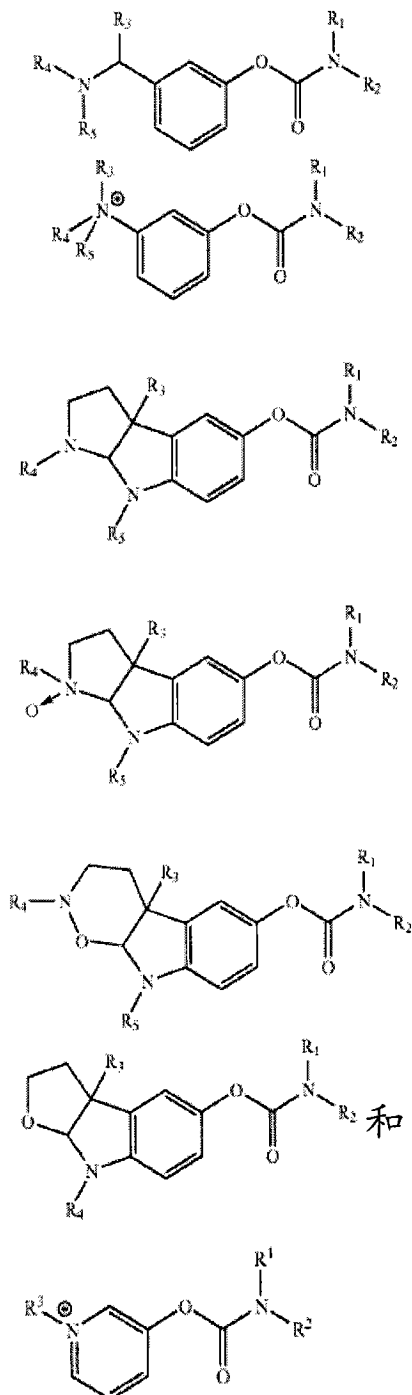


[2207] 其中 A 选自未经取代的芳基、经取代的芳基、未经取代的杂芳基和经取代的杂芳

基；且R1和R2各自，独立地或组合地，选自氢、未经取代的烷基、经取代的烷基、未经取代的芳烷基、经取代的芳烷基、未经取代的杂烷基、经取代的杂烷基、未经取代的杂芳烷基、经取代的杂芳烷基、未经取代的芳基、经取代的芳基、未经取代的杂芳基、经取代的杂芳基、未经取代的环烷基、经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基和经取代的杂环烷基。

[2208] 在另外的实施方案中，本发明为选自下列的氨基甲酰基酯：

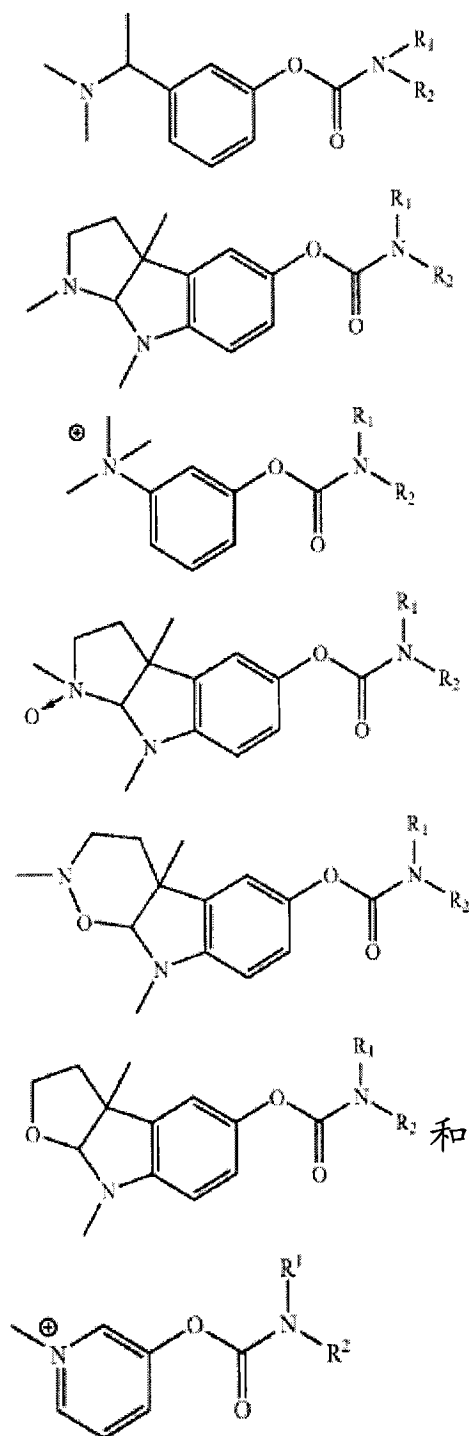
[2209]



[2210] 其中R3、R4和R5各自，独立地或组合地，选自氢、未经取代的烷基、经取代的烷基、未经取代的芳烷基、经取代的芳烷基、未经取代的杂烷基、经取代的杂烷基、未经取代的杂芳烷基、经取代的杂芳烷基、未经取代的芳基、经取代的芳基、未经取代的杂芳基、经取代的杂芳基、未经取代的环烷基、经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基和经取代的杂环烷基。

[2211] 在又一个实施方案中,本发明为选自下列的氨基甲酰基酯:

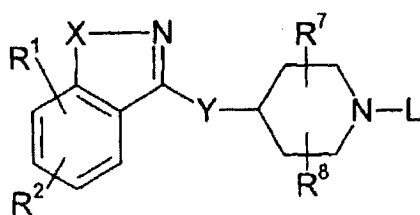
[2212]



[2213] iii) 欧洲专利申请第 EP1050303 号

[2214] 在本发明的某些实施方案中,乙酰胆碱酯酶抑制剂是式 1 的化合物:

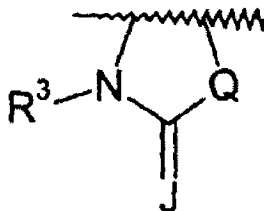
[2215]



[2216] 其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地选自氢；(C1-C6) 烷氧基；苄氧基；苯氧基；羟基；苯基；苄基；卤代；硝基；氰基； $-\text{COR}^5$ ； $-\text{COOR}^5$ ； $-\text{CONHR}^5$ ； $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ； $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ ； $-\text{OCONR}^5\text{R}^6$ ； $-\text{NHCOOR}^5$ ；可经 1 至 3 个氟原子取代的 (C1-C6) 烷基； $\text{SOpCH}_2-$  苯基或  $\text{SOp}$  (C1-C6) 烷基，其中  $p$  为 0、1 或 2；吡啶基甲基氧基或噻吩基甲基氧基；2- 噁唑基；2- 噻唑基；和苯磺酰胺；其中所述苯氧基、苄氧基、苯基、苄基和苯磺酰胺的苯基部分、所述吡啶基甲基氧基或噻吩基甲基氧基的吡啶基和噻吩基部分，以及所述 2- 噁唑基和 2- 噻唑基的噁唑基和噻唑基部分可经 1 或 2 个独立选自卤代、(C1-C4) 烷基、三氟甲基、(C1-C4) 烷氧基、氰基、硝基和羟基的取代基取代。

[2217] 或将  $R^1$  和  $R^2$  连接至邻近碳原子，并连同连接它们的碳原子一起形成式 2 的基团：

[2218]



[2219] 其中  $R^3$  为氢或 (C1-C6) 烷基； $J$  为氧、硫或  $\text{NR}^4$ ； $R^4$  为氢或 (C1-C4) 烷基；且  $Q$  为氧、硫、 $\text{NH}$ 、 $\text{CHCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $(\text{CH}_2)_I$  其中  $I$  为 1 至 3 的整数；

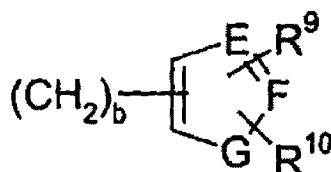
[2220]  $X$  为氧或硫；

[2221]  $Y$  为  $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NR}^4(\text{CH}_2)_m-$  或  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ，其中  $n$  为 0 至 3 的整数，且  $m$  为 1 至 3 的整数；

[2222]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自氢、(C1-C6) 烷基、苯基和苄基，其中所述苯基和苄基的苯基部分可经 1 或 2 个独立选自氟、氯、溴、碘、(C1-C4) 烷基、三氟甲基、(C1-C4) 烷氧基、氰基、硝基和羟基的取代基取代；或  $\text{NR}^5\text{R}^6$  一起形成 4 或 5 元环，其中环的一个原子为氮而其他原子的为碳、氧或氮；或  $\text{NR}^5\text{COR}^6$  一起形成 4 或 5 元的内酰胺环；

[2223]  $L$  为苯基、苯基-(C1-C6) 烷基、肉桂基或哌啶基甲基，其中所述苯基和苯基-(C1-C6) 烷基的苯基部分可经 1 至 3 个独立选自 (C1-C6) 烷基、(C1-C6) 烷氧基、(C1-C4) 烷氧羰基、(C1-C6) 烷基羰基、 $-\text{OCONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOOR}^5$  和卤代的取代基取代；或  $L$  为式 3 的基团：

[2224]



[2225] 其中  $b$  为 1 至 4 的整数； $R^9$  和  $R^{10}$  独立选自氢、(C1-C4) 烷基、卤和苯基； $E$  和  $F$  独立地为  $-\text{CH}-$  或氮；且  $G$  为氧、硫或  $\text{NR}^4$ ，条件是当  $E$  和  $F$  都为氮时， $R^9$  和  $R^{10}$  之一不存在；且

[2226]  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自氢、(C1-C6) 烷基、(C1-C6) 烷氧羰基、(C1-C6) 烷基羰基和 (C1-C6) 烷氧基，条件是所述 (C1-C6) 烷氧基未连接至邻近氮的碳；

[2227] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[2228] 在本发明某些实施方案中，式 1 的化合物选自：

[2229] 5,7-二氢-7-甲基-3-[2-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮；

[2230] 5,7-二氢-7-乙基-3-[2-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2231] 5,7-二氢-3-[2-[1-(2-氯-5-噁吩甲基)-4-哌啶基]乙基]6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2232] 5,7-二氢-3-[2-[1-(2-甲基-4-噁唑甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2233] 3-[2-[1-(3-溴苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2234] 3-[2-[1-(4-溴苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2235] 5,7-二氢-3-[3-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]丙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2236] 6,8-二氢-3-[2-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]-7H-吡咯并[5,4-g]-1,2-苯并异噁唑-7-酮;和

[2237] 5,7-二氢-3-[3-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮;

[2238] 在本发明的某些实施方案中,式1化合物为5,7-二氢-3-[3-[1-(苯甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并[4,5-f]-1,2-苯并异噁唑-6-酮。

[2239] iv) 国际专利申请公开文本第 W02000/030446 号

[2240] a) 乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏、石蒜胺及所述化合物的类似物,其中其甲氧基被下列基团替代:1至6个碳原子的另一个烷氧基、羟基、氢、烷酰氧基、苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

[2241] b) 乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏和石蒜胺的类似物,其中加兰他敏或石蒜胺的羟基被下列基团替代:1至6个碳原子的烷氧基、氢、烷酰氧基、苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

[2242] c) 乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏和石蒜胺的类似物,其中加兰他敏或石蒜胺的N-甲基被下列基团替代:氢、烷基、苄基或环丙基甲基或经取代的或未经取代的苯甲酰氧基。

[2243] d) 如在a)中的乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏、石蒜胺及其类似物,其中这类化合物的甲氧基被下列基团替代:氢、羟基或2至6个碳原子的烷氧基或1至7个碳原子的酰氧基。

[2244] e) 如在a)中的乙酰胆碱酯酶抑制剂,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏或石蒜胺的类似物,其中其甲氧基被单或二烷基氨基甲酸酯或碳酸酯基替代,其中烷基含有1至8个碳原子。

[2245] f) 如在e)中的乙酰胆碱酯酶抑制剂,其中所述碳酸酯或氨基甲酸酯基的烷基包含4至6个碳原子。

[2246] g) 如在a)中的乙酰胆碱酯酶抑制剂,其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏或石蒜胺的类似物,其中其羟基被单或二烷基氨基甲酸酯或碳酸酯基替代,其中烷基含有1至8个碳原子。

[2247] h) 如在 f) 中的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 其中所述碳酸酯或氨基甲酸酯基的烷基包含 4 至 6 个碳原子。

[2248] i) 如在 a) 中的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏或石蒜胺的类似物, 其中其甲氧基被芳基氨基甲酸酯或碳酸酯基替代, 其中所述芳基选自苯基、萘基、经取代的苯基和经取代的萘基, 其中所述取代基选自 1 至 6 个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基和卤代基团。

[2249] i) 如在 b) 中的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏和石蒜胺的类似物, 其中其羟基被芳基氨基甲酸酯或碳酸酯基替代, 其中所述芳基选自苯基、萘基、经取代的苯基和经取代的萘基, 其中所述取代基选自 1 至 6 个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基和卤代基团。

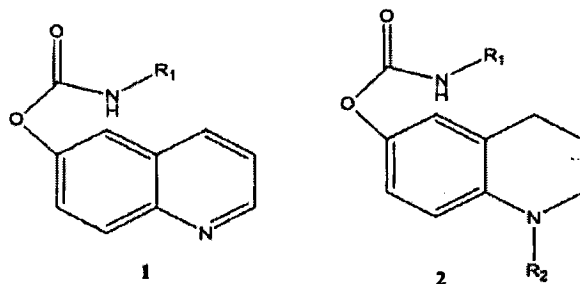
[2250] k) 如在 b) 中的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏、石蒜胺及其类似物, 其中这类化合物的羟基被下列基团替代: 氢或 1 至 6 个碳原子的烷氧基或 1 至 7 个碳原子的酰基。

[2251] l) 如在 a) 中的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 其中所述乙酰胆碱酯酶抑制剂选自加兰他敏和石蒜胺的类似物, 其中加兰他敏或石蒜胺的羟基被下列基团替代: 1 至 6 个碳原子的烷氧基、氢、烷酰氧基、苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

[2252] v) 国际专利申请公开文本第 W02006/070394 号

[2253] AChEI 为下式 1 和 2 所示的喹啉衍生物:

[2254]



[2255] 其中 R1 = 烷基、芳基; R2 = H、烷基、芳烷基。

[2256] 在一个实施方案中, 得到的经取代的氨基甲酸喹啉基酯选自: 1a. 己基-氨基甲酸喹啉-6-基酯 1b. 庚基-氨基甲酸喹啉-6-基酯 1c. (2-氯-苯基)-氨基甲酸喹啉-6-基酯 1d. (3-溴-苯基)-氨基甲酸喹啉-6-基酯 2a. 己基-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2b. 庚基-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2c. (3-溴-苯基)-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2d. (2-氯-苯基)-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2e. (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2257] 2f. (4-溴-苯基)-氨基甲酸 1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2258] 2g. 庚基-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2259] 2h. 己基-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2260] 2i. (2-氯-苯基)-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2261] 2j. (3-溴-苯基)-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2262] 2k. (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2263] 2l. (4-溴-苯基)-氨基甲酸 1-苄基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2m. 己基-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2n. 庚基-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

[2264] 2o. (2-氯-苯基)-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2p. (3-溴-苯基)-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2q. (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯 2r. (4-溴-苯基)-氨基甲酸 1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基酯

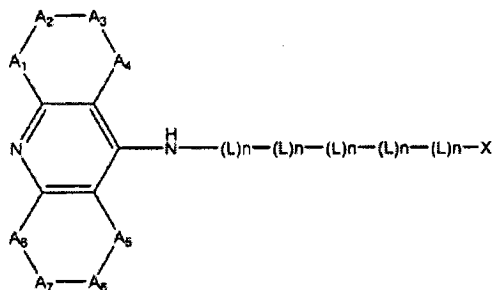
[2265] 在一个本发明的实施方案中,当 R1 为芳基,它选自 2-氯、3-溴、4-溴和 4-氯-3-三氟甲基-苯基。

[2266] 在另一个本发明的实施方案中,R2 选自甲基和苄基。

[2267] vi) 国际专利申请公开文本第 W02004/032929 号

[2268] 一个实施方案涉及式 I 所示的化合物

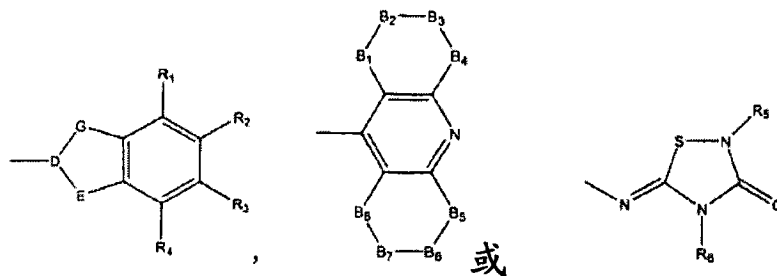
[2269]



式 I

[2270] 其中 :X 为下列残基之一 ;

[2271]

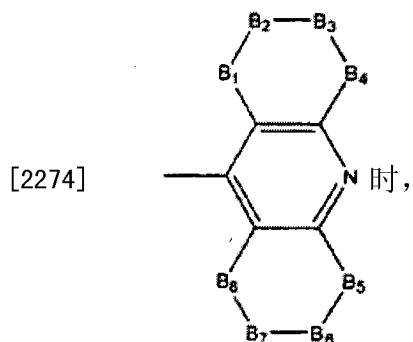


[2272] L 独立地选自  $-C(R)(R'')$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$  或  $-NR'$  , n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10, R 和 R'' 独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、卤代、卤代烷基、烷氧基、羟基、硝基和烷硫基, D 独立地选自  $-C(R9)-$ 、 $=C-$  或  $-N-A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, G$  和 E 独立地选自  $-CO-$ 、 $-C(R10)(Rn)-$ 、 $=C(R10)-$ 、 $-N(R12)-$ 、 $=N-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)t-Ri$ 、R2、R3、R4、R9、R10 和 R11 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、烷硫基、环烷基、卤代烷基、卤代、芳基、 $-(Z)n-$ 、芳基、杂芳基、 $-O(R7)$ 、 $-C(O)R7$ 、 $-C(O)OR7$ 、 $-S(O)t$ 、氰基、硝基和巯基、经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、硝基或烷硫基取代的芳基 ; 及经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、硝基或烷硫基取代的杂芳基, R5、R6 和 R12 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基或烷硫基取代的芳基 ; 及经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、硝基或烷硫基杂取代的杂芳基, Z 独立地选自  $-C(R7)(R8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=NR7)-$ 、 $-S(O)t$ 、 $N(R7)-$ , R7 和 R8 独立地选自氢、烷基、



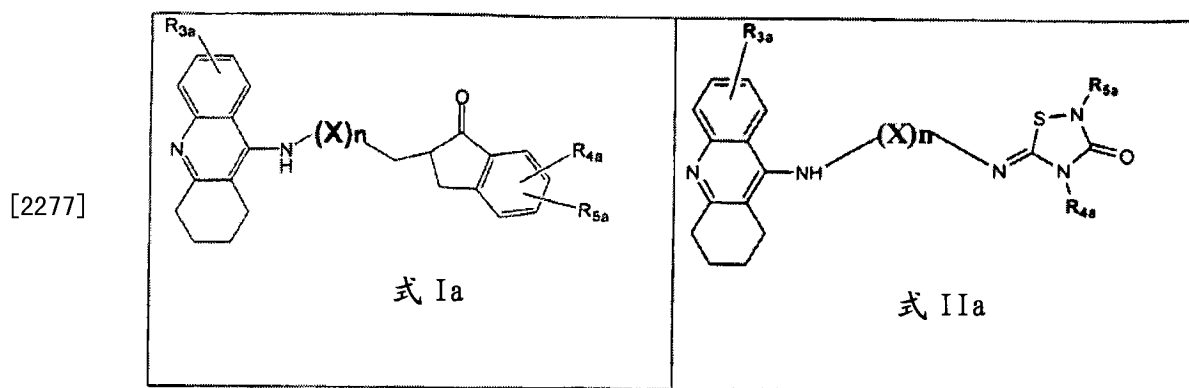
烷氧基、烷硫基、环烷基、卤代烷基、卤代、芳基、杂芳基、氰基、硝基、巯基、经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、硝基或烷硫基取代的芳基；及经烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、硝基或烷硫基取代的杂芳基，t 为 0、1 或 2。

[2273] 通常，我们的条件是当 X 为



[2275] a) 在基团 A1-A4、As-As、B1-B4 和 Bs-Bs 中的每个原子决不同时为 = C(Rio)-，且  
b) 在两个基团 Ai-A4 和 As-As 之一中的每个原子，及两个基团 B1-B4 和 Bs-Bs 之一中的每个原子绝不同时为 = C(Rio)-。

[2276] 在相关的方面，本发明涉及在式 (I) 之内的化合物并由通式 Ia 和 IIa 所示：



[2278] 其中：X 为 -C(R1a)(R2a)-、-CO-、-O- 或 -NR1a-；n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

[2279] R1a 和 R2a 独立地选自氢、烷基、芳基、卤、卤烷基；R3a、R4a 和 R5a 独立地选自氢、烷基、环烷基、卤烷基、卤、芳基、-(Z)n- 芳基、杂芳基、OR3a、-C(O)R3a、-C(O)OR3a、-S(O)t-；t 为 0、1 或 2；Z 独立地选自 C(R3a)(R4a)-、-C(O)-、-O-、-C(=NR3a)-、-S(O)t-、N(R3a)-。

[2280] 定义

[2281] 在 vi) 中，下列术语具有下列含义：“烷基”意指直线或支化的烃链，该烃链仅包含碳原子和氢原子并不含有不饱和的键，具有 1 至 8 个碳原子并通过单键键合至分子的剩余部分，例如，甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叔-丁基、正-戊基等。烷基残基可经独立选自下列的一个或多个取代基任选地取代：卤素、羟基、烃氧基金属、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧羰基、氨基、硝基、巯基和烷硫基。

[2282] 优选的是，烷基为 C1-C6 烷基。

[2283] “烷氧基”意指式 -ORa 的残基，其中 Ra 为如上所述的烷基残基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

[2284] “烷氧羰基”意指式 -C(O)ORa 的残基，其中 Ra 是如上所述的烷基残基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等。“烷硫基”意指式 -SRa 的残基，其中 Ra 为如上所述的烷基残

基,例如甲硫基、乙硫基、丙硫基等。

[2285] “氨基”意指式  $-\text{NH}_2$  的残基。“芳基”意指苯基或萘基残基。芳基残基可经选自下列中的一个或多个取代基任选地取代:如它们在本文中定义的羟基、巯基、卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氨基烷基、酰基和烷氧羰基。

[2286] “酰基”意指式  $-\text{C}(\text{O})-\text{Ra}$  和  $-\text{C}(\text{O})-\text{Rb}$  的残基,其中

[2287]  $\text{Ra}$  为如上文所述的烷基残基且  $\text{Rb}$  为如上文所述的芳基残基,例如乙酰基、丙酰基、苯甲酰基,及类似的。

[2288] “羧基”意指式  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  的残基,“氰基”意指式  $-\text{CN}$  的残基,“环烷基”意指 3 至 10 个单环或双环成员的稳定的环,该环为饱和的或部分饱和的并且仅仅由碳原子和氢原子组成。该术语也包括环烷基 (cycloalkylo) 残基,该残基可经独立选自下列的一个或多个取代基任选地取代:烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷氧基、羧基和烷氧羰基。“卤素”意指溴、氯、碘或氟。“卤烷基”意指如上文所定义的烷基残基,其经一个或多个卤素取代,也如上文所定义的,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基,及类似的。

[2289] “杂环”意指杂环残基。杂环意指 3 至 15 元稳定的环,该环包含碳原子和 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子。为了本发明的目的,杂环可为单环、双环或三环的系统,该系统可包括稠合的环和可任选地被氧化的氮、碳或硫原子,该氮原子可任选地被季铵化,且该杂环可为部分或完全饱和的或芳族的。这些杂环的实例包括,但不限于,氮杂<sup>草</sup>、苯并咪唑、苯并噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡啶、哌啶、哌嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃。杂环可经如在本发明概述中所定义的  $\text{R}_3$  和  $\text{R}_4$  任选地取代。

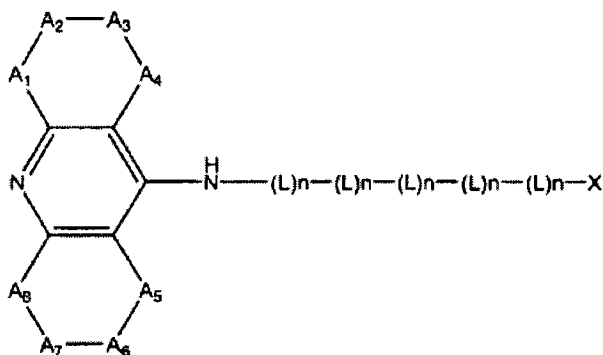
[2290] “巯基”意指式  $-\text{SH}$  的残基。“硝基”意指式  $-\text{NO}_2$  的残基。

[2291] 在链  $-(\text{L})_n-(\text{L})_n-(\text{L})_n-(\text{L})_n-(\text{L})_n-$  中,所述或每个基团  $-(\text{L})_n-$  优选地为  $-(\text{CH}_2)_n-$  (其中  $n$  不是 0)、 $-\text{CO}-\text{NH}-$  或  $-\text{NCH}_3-$ 。

[2292] 优选的是,有至少一个或两个基团  $-(\text{L})_n-$ ,其中  $n$  不为 0。适合的链为式  $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRa}-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRa}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$  或  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRa}-(\text{CH}_2)_n-\text{NRa}-\text{CO}-$ ,其中所述或每个  $n$  不为 0,且所述或每个  $\text{Ra}$  为  $-\text{NH}-$  或  $-\text{NCH}_3-$ ,通常优选的是  $-\text{NH}-$ 。 $n$  整数的总和优选是 2 至 15。

[2293] 在下式中:

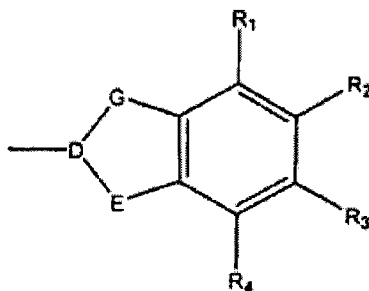
[2294]



[2295] 每个 A 基团 (就是,  $\text{A}_1$  至  $\text{A}_5$ ) 优选的是  $=\text{CH}-$  或  $-\text{CH}_2-$ ,可是当剩余的 A 基团为  $=\text{CH}-$  时,  $\text{A}_2$  和  $\text{A}_7$  中的一个或两个可为卤代,特别是氯。

[2296] 某些 AChEI 为其中 X 为下式所示的那些:

[2297]



[2298] 优选地D为-CH-、=C-或-N-。优选的是E为-CO-、-CH2-、=CH-、=N-、-O-或-S-。优选的是G为-CO-、-CH2-、=CH-或=N-。

[2299] 优选的是R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>为氢。

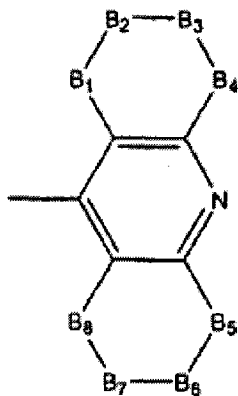
[2300] 在某些实施方案中,在这些化合物之内的为其中X为以下的那些化合物:邻苯二甲酰亚胺基(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)、吲哚-2-基、茛满酮-2-基、苯并咪唑-2-基、茛满二酮-2-基、吲唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基或苯并三唑-2-基。

[2301] 在某些实施方案中为其中X为邻苯二甲酰亚胺(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基),且式I的环部分表示9-吡啶基、1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基或6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基的那些。某些化合物为:2-[6-(吡啶-9-基氨基)-己基]-异吲哚-1,3-二酮(6)、2-[7-(吡啶-9-基氨基)-庚基]-异吲哚-1,3-二酮(7)、2-[8-(吡啶-9-基氨基)-辛基]-异吲哚-1,3-二酮(8)、2-[9-(吡啶-9-基氨基)-壬基]-异吲哚-1,3-二酮(9)、N-[7-(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-庚基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰胺(10)、N-(3-[[3-(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-丙基]-甲基-氨基]-丙基)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰胺(11)、N-[6-(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-己基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰胺(12)、2-[6-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-己氨基]-茛满-1,3-二酮(3)、2-[7-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-庚基]-异吲哚-1,3-二酮(4)和2-[8-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-辛基]-异吲哚-1,3-二酮(5)。

[2302] 某些化合物为其中X为1-茛满酮-2-基,且式I的环部分表示1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基的那些;在这些化合物之内,其中包括下列化合物:5,6-二甲氧基-2-[[7-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-庚基氨基]-甲基]-茛满-1-酮(1)和5,6-二甲氧基-2-[[6-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-己基氨基]-甲基]-茛满-1-酮(2)

[2303] 在上文所述化合物中,包括其中X为下式所示的那些化合物:

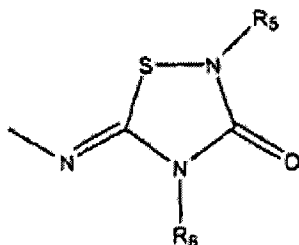
[2304]



[2305] 每个B基团(就是,  $B_i$  至  $B_s$ ) 优选的是  $=CH-$  或  $-CH_2-$ , 可是当剩余的B基团为  $=CH-$  时,  $B_2$  和  $B_7$  中的一个或两个可为卤代, 特别是氯。某些化合物为其中X为9-吡啶基、6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基和1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基的那些。在这些化合物之内的为其中式I的环部分表示以下的那些:9-吡啶基、6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基或1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基;在这些化合物之内,其中包括下列化合物: $-N-[2-(6-氯-1,2,3,4,4a,9a-六氢-吡啶-9-基氨基)-乙基]-N'$ -(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)- $N$ -甲基-乙烷-1,2-二胺(19)、 $-N$ -吡啶-9-基- $N'$ -(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)-壬烷-1,9-二胺(20)、 $-N$ -吡啶-9-基- $N'$  [2-(1,2,3,4,4a,9a-六氢-吡啶-9-基氨基)-乙基]- $N'$ -甲基-乙烷-1,2-二胺(21)、 $-N$ -[2-(吡啶-9-基氨基)-乙基]- $N'$ -(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)- $N$ -甲基-乙烷-1,2-二胺(22)、 $-N$ -吡啶-9-基- $N'$ -(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)-庚烷-1,7-二胺(23)和 $-N$ -吡啶-9-基- $N'$ -(6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基)-辛烷-1,8-二胺(24)。

[2306] 在上文所述化合物中,包括其中X为下式所示的那些化合物:

[2307]



[2308] 基团  $R_s$  和  $R_6$  为适合的烷基或经取代的烷基, 尤其是烷氧羰基烷基。优选的化合物为其中式I的环部分表示以下的那些:9-吡啶基、6-氯-1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基或1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基;在本发明这些化合物之内的,包括下列化合物:2-乙基-4-异丙基-5-[7-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-庚基-亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-3-酮(13)、2-乙基-4-异丙基-5-[9-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-壬基-亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-3-酮(14)、4-异丙基-3-氧代-5-[9-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-壬基-亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-2-羧酸乙酯(15)、4-乙基-2-丙基-5-[7-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-庚基-亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-3-酮(16)、4-乙基-2-异丙基-5-[8-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-辛基亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-3-酮(17)和4-乙基-2-异丙基-5-[6-(1,2,3,4-四氢-吡啶-9-基氨基)-己基-亚氨基]-[1,2,4]噻二唑烷-3-酮(18)。

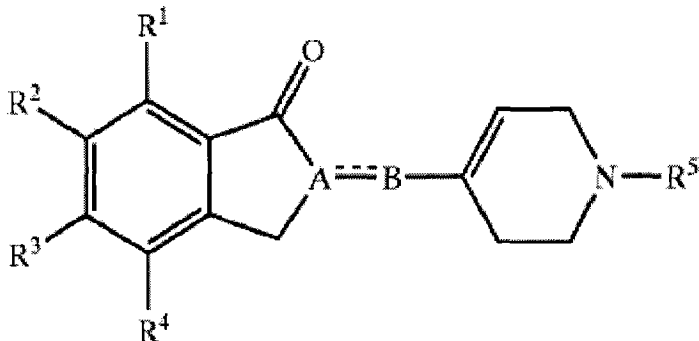
[2309] vii) 美国专利申请公开文本第 20050124642 号

[2310] 在某些实施方案中, AChEI 为:

[2311] 1) 下式所示的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物:

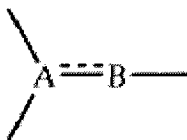
[2312]

(I)



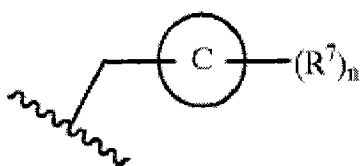
[2313] (在式 (I) 中, R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 彼此相同或不同, 且各自表示选自下列的基团: 氢原子、卤素原子、羟基、腈基团、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的酰基、可经取代的 C1-C6 烷氧基-羰基、可经取代的 C1-C6 烷基-氨基羰基氧基、可经取代的二-(C1-C6 烷基)-氨基羰基氧基、硝基、可经取代的氨基、可经取代的酰胺基、巯基和可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基, 其中 R<1> 和 R<2>, 或 R<2> 和 R<3>, 或 R<3> 和 R<4> 可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环; 部分结构:

[2314]



[2315] 是下列所示的基团: >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 或 >C(R<6>)-CH(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (其中 m 为 0 或 1 至 5 的整数; 且 R<6> 为氢原子、卤素原子、羟基、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、腈基、具有 1 至 6 个碳原子的卤烷基、具有 1 至 6 个碳原子的羟基烷基、氰基-C1-C6 烷基、具有 1 至 6 个碳原子的氨基烷基、硝基、叠氮基、可经取代的氨基、可经取代的氨基甲酰基、可经取代的羧基、巯基或具有 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基); 且 R<5> 为氢原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、2,2-(亚烷基二氧基) 乙基或下式所示的基团:

[2316]



[2317] (其中环 C 为苯环、脂族的环或杂环的环; R<7> 彼此相同或不同, 其各自表示氢原子、卤素原子、羟基、腈基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子

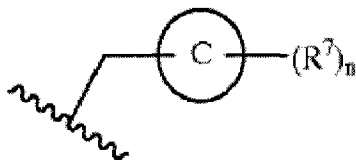
的环烷基、经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、可经取代的 C1-C6 烷氧基-烷氧基、可经取代的芳氧基、可经取代的芳烷氧基等,其中 R<7> 中的两个可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基的环;且 n 为 1 至 5 的整数),其药理学上可接受的盐或它们的水合物;

[2318] 2) 在 1) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<1> 和 R<4> 为氢原子;且 R<2> 和 R<3> 彼此相同或不同,且各自表示氢原子、卤素原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基或可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基,或 R<2> 和 R<3> 可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环;

[2319] 3) 在 1) 或 2) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<6> 为氢原子、卤素原子或具有 1 至 6 个碳原子的烷基;

[2320] 4) 在 1) 至 3) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐其或它们的水合物,其中 R<5> 为下式所示的基团:

[2321]



[2322] 其中环 C、R<7> 和 n 具有与上文所定义的相同的含义;

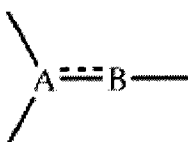
[2323] 5) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中环 C 为苯环或具有 3 至 8 个碳原子的环烷基;

[2324] 6) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<7> 彼此相同或不同,且各自表示氢原子、卤素原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基,或 R<7> 中的两个可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环;

[2325] 7) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 n 为 1 或 2 的整数;

[2326] 8) 在 1) 至 7) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐其或它们的水合物,其中部分结构:

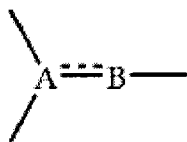
[2327]



[2328] 为 >C(R<6>)-CH(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (其中 m 为 0 或 1 至 5 的整数;且 R<6> 为氢原子) 所示的基团;

[2329] 9) 在 1) 至 7) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐其或它们的水合物,其中部分结构:

[2330]



[2331] 为  $>C(R_{6'})-CH(R_{6'})-(CH_2)_m-$  所示的基团 (其中  $m$  为 0 或 1 至 5 的整数 ; 且  $R_{6'}$  为卤素原子、羟基、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、腈基、具有 1 至 6 个碳原子的卤烷基、具有 1 至 6 个碳原子的羟基烷基、氰基 -C1-C6 烷基、具有 1 至 6 个碳原子氨基烷基、硝基、叠氮基、可经取代的氨基、可经取代的氨基甲酰基、可经取代的羧基、巯基或具有 1 至 6 个碳原子硫代烷氧基) ;

[2332] 10) 在 1) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物, 其中式 (I) 所示的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物为选自以下的化合物 :

[2333] (1) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶,

[2334] (2) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶, 和

[2335] (3) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -2- 氟 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶 ;

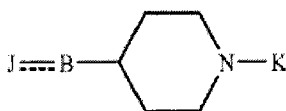
[2336] 也参见, 例如, 在下列文献中提出的那些 AChE 抑制剂 : Brufani 等人, Alzheimer Disease : From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker 等人, pp. 171-177 (1996) ; Schmidt 等人, Alzheimer Disease : From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker 等人, pp. 217-221 (1996) ; Vargas 等人, Alzheimer Disease : From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker 等人, pp. 261-255 (1996) ; Greig 等人, Alzheimer Disease : From Molecular Biology to Therapy, eds. Becker 等人, pp. 231-237 (1996) ; 以及 Giacobini, Alzheimer Disease : From Molecular Biology to Therapy eds. Becker 等人, pp. 187-204 (1996) 。

[2337] viii) 美国专利 7, 378, 425

[2338] 在某些实施方案中, 下列化合物 ((1) 至 (4)) 为具有乙酰胆碱酯酶抑制作用的化合物。

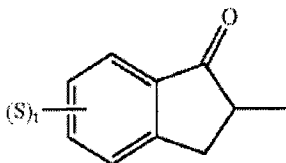
[2339] (1) 下式所示的环胺衍生物、其药理学上可接受的盐其或它们的水合物。

[2340]



[2341] 其中,  $J$  为, 例如, 式 :

[2342]

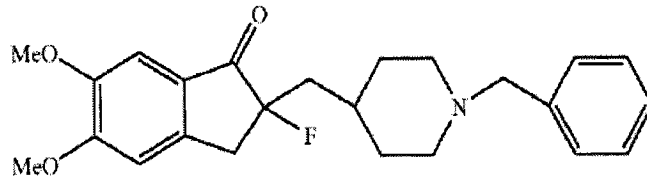


[2343] (其中  $S$  为, 例如, 具有 1 至 6 个碳原子的低级烷氧基 ; 且  $t$  为 0 或 1 至 4 的整数) ;  $B$  为, 例如, 亚甲基链 ;  $K$  为, 例如, 可经取代的苄基 ; 且部分结构 : - 为单键或双键, 条件是排

除其中 J 为 5,6-二甲氧基-1-茛满酮-2-基;B 为 -CH<sub>2</sub>-;且 K 为未经取代的苄基的化合物,其药理学上可接受的盐或它们的水合物(JP-B2 2733203)。

[2344] (2) 下式所示的化合物:

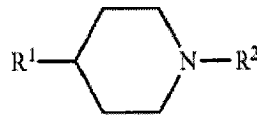
[2345]



[2346] 或其药理学上可接受的盐(JP-A 2000-319257)。

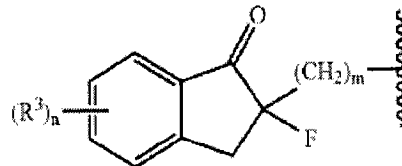
[2347] (3) 下式所示的 4-取代的哌啶衍生的氟化物:

[2348]



[2349] (其中 R<sup>1</sup> 为,例如,下式所示的取代基:

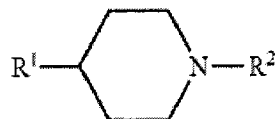
[2350]



[2351] (其中 R<sup>3</sup> 彼此相同或不同,且各自表示,例如,具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基;m 为 0 或 1 至 6 的整数;且 n 为 1 至 4 的整数);且 R<sup>2</sup> 为,例如,可经取代的苄基,条件是排除 1-苄基-4-[5,6-二甲氧基-2-氟-1-茛满酮)-2-基]甲基哌啶或其药理学上可接受的盐),其药理学上可接受的盐或它们的水合物(JP-A 2000-319258)。

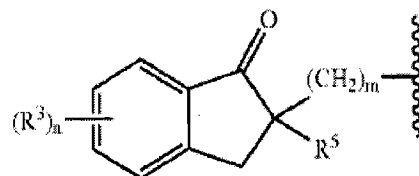
[2352] (4) 下式所示的 4-取代的哌啶衍生物:

[2353]



[2354] (其中 R<sup>1</sup> 为,例如,下式所示的基团:

[2355]



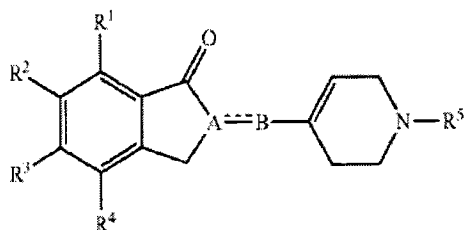
[2356] (其中 R<sup>3</sup> 彼此相同或不同,且各自表示,例如,具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基;R<sup>5</sup> 为,例如,除氟原子之外的卤素原子;m 为 0 或 1 至 6 的整数;且 n 为 1 至 4 的整数);且 R<sup>2</sup> 为,例如,可经取代的苄基),药理学上可接受的盐或它们的水合物(JP-A 2001-139547)。

[2357] 在某些实施方案中,本发明涉及:

[2358] 1) 下式所示的(1-茛满酮)-(1,2,3,6-四氢吡啶)化合物:

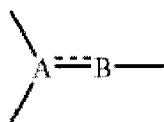


[2359]



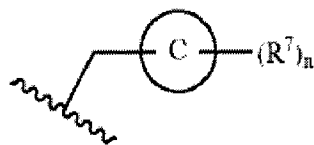
[2360] (在式 (I) 中,  $R<1>$ 、 $R<2>$ 、 $R<3>$  和  $R<4>$  彼此相同或不同, 且各自表示选自下列的基团: 氢原子、卤素原子、羟基、腈基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的酰基、可经取代的 C1-C6 烷氧基-羰基、可经取代的 C1-C6 烷基-氨基羰基氧基、可经取代的二-(C1-C6 烷基)-氨基羰基氧基、硝基、可经取代的氨基、可经取代的酰胺基、巯基和可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基, 其中  $R<1>$  和  $R<2>$ , 或  $R<2>$  和  $R<3>$ , 或  $R<3>$  和  $R<4>$  可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环; 部分结构:

[2361]



[2362] 为  $>C-CH-(CH_2)_m-$  或  $>C(R<6>)-CH(R<6>)-(CH_2)_m-$  所示的基团 (其中  $m$  为 0 或 1 至 5 的整数; 且  $R<6>$  为氢原子、卤素原子、羟基、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、腈基、具有 1 至 6 个碳原子的卤烷基、具有 1 至 6 个碳原子的羟基烷基、氰基-C1-C6 烷基、具有 1 至 6 个碳原子的氨基烷基、硝基、叠氮基、可经取代的氨基、可经取代的氨基甲酰基、可经取代的羧基、巯基或具有 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基); 且  $R<5>$  为氢原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、2,2-(亚烷基二氧基) 乙基或下式所示的基团:

[2363]



[2364] (其中环 C 为苯环、脂族的环或杂环的环;  $R<7>$  彼此相同或不同, 且各自表示氢原子、卤素原子、羟基、腈基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、可经取代的 C1-C6 烷氧基-烷氧基、可经取代的芳氧基、可经取代的芳烷氧基等, 其中  $R<7>$  中的两个可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基的环; 且  $n$  为 1 至 5 的整数), 其药理学上可接受的盐或它们的水合物;

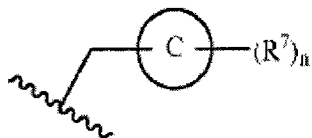
[2365] 2) 在 1) 中所述的 (1-茛满酮)-(1,2,3,6-四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物, 其中  $R<1>$  和  $R<4>$  为氢原子; 且  $R<2>$  和  $R<3>$  彼此相同或不同, 且各

自表示氢原子、卤素原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基或可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷氧基,或 R<2> 和 R<3> 可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环;

[2366] 3) 在 1) 或 2) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<6> 为氢原子、卤素原子或具有 1 至 6 个碳原子的烷基;

[2367] 4) 在 1) 至 3) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<5> 为下式表示的基团:

[2368]



[2369] 其中环 C、R<7> 和 n 具有与上文所定义的相同的含义;

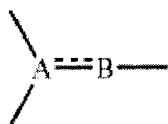
[2370] 5) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中环 C 为苯环或具有 3 至 8 个碳原子的环烷基;

[2371] 6) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物、其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 R<7> 彼此相同或不同,且各自表示氢原子、卤素原子、可经取代的具有 1 至 6 个碳原子的烷基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的烯基、可经取代的具有 2 至 6 个碳原子的炔基、可经取代的具有 3 至 8 个碳原子的环烷基,或 R<7> 中的两个可一起形成脂族的环、芳族的环、杂环的环或亚烷基二氧基环;

[2372] 7) 在 4) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物,其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中 n 为 1 或 2 的整数;

[2373] 8) 在 1) 至 7) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物,其药理学上可接受的盐其或它们的水合物,其中部分结构:

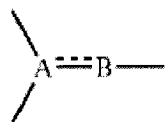
[2374]



[2375] 为  $>C(R<6>)-CH(R<6>)-(CH_2)_m-$  所示的基团 (其中 m 为 0 或 1 至 5 的整数;且 R<6> 为氢原子);

[2376] 9) 在 1) 至 7) 中的任何一个中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物,其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中部分结构:

[2377]



[2378] 为  $>C(R<6>)-CH(R<6>)-(CH_2)_m-$  所示的基团 (其中 m 为 0 或 1 至 5 的整数;且 R<6> 为卤素原子、羟基、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基、腈基、具有 1 至 6 个碳原子的卤烷基、具有 1 至 6 个碳原子的羟基烷基、氰基 -C1-C6 烷基、具有 1 至 6 个碳原子氨基烷基、硝基、叠氨基、可经取代的氨基、可经取代的氨基甲酰基、可经取代的羧

基、巯基或具有 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基)；

[2379] 10) 在 1) 中所述的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物,其药理学上可接受的盐或它们的水合物,其中式 (I) 所示的 (1- 茛满酮)-(1,2,3,6- 四氢吡啶) 化合物为选自以下的化合物：

[2380] (1) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶、

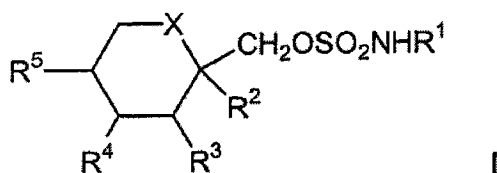
[2381] (2) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶、  
和

[2382] (3) 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -2- 氟 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基 -1,2,3,6- 四氢吡啶。

[2383] ix) 国际专利申请公开文本第 W02003/020289 号

[2384] 本发明的式 I 化合物为下列通式 I 的化合物：

[2385]

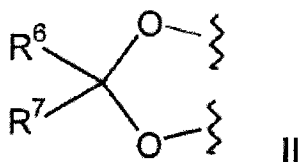


[2386] 其中

[2387] X 为 CH<sub>2</sub> 或氧；

[2388] R<sub>1</sub> 为氢或烷基；且 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立为氢或低级烷基,且当 X 为 CH<sub>2</sub> 时, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 可为连接以形成苯环的烯基,且当 X 为氧时, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 和 / 或 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 可一起为下式 II 的亚甲二氧基：

[2389]



[2390] 其中

[2391] R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 相同或不同且为氢、低级烷基或为烷基,且被连接以形成环戊基或环己基环。

[2392] R<sup>1</sup> 具体为氢或约 1 至 4 个碳的烷基,例如甲基、乙基和异 - 丙基。整个本说明书的烷基包括直链和支链烷基。用于 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 的烷基具有约 1 至 3 个碳且包括甲基、乙基、异 - 丙基和正 - 丙基。

[2393] 当 X 为 CH<sub>2</sub> 时, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 可结合以形成稠合至 6- 元含 X 环的苯环,即 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 由三烯烃基 (alkatrienyl) = C-CH = CH-CH = 定义。

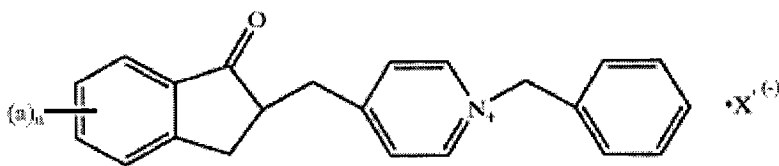
[2394] 具体的一组式 I 化合物为如下化合物,其中 X 为氧,且 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 以及 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 一起为式 II 的亚甲二氧基,其中 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 都为氢,都为烷基或组合以形成螺环戊基或环己基环,具体的是其中 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 都为例如甲基的烷基。第二组化合物为如下化合物,其中 X 为 CH<sub>2</sub>,且将 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 连接以形成苯环。第三组式 I 化合物为如下化合物,其中 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 都为氢。

[2395] x) 美国专利申请公开文本第 2003069289 号

[2396] 鉴于上文所述的情况,本发明的发明人做了广泛的研究,通过该研究他们发现了

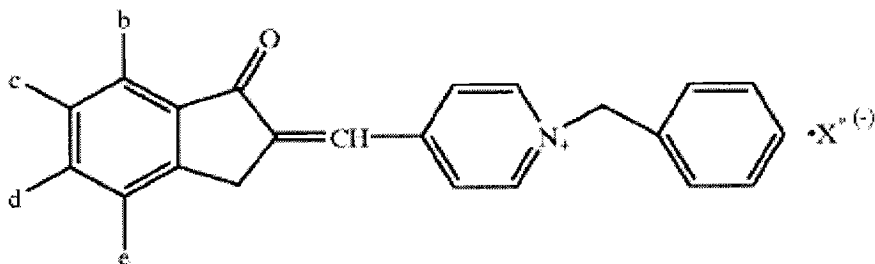
下式所示的化合物：

[2397]



[2398] (其中“a”部分彼此相同或不同,且各自表示氢原子或 C1-6 烷氧基;n 为 1 至 4 的整数;且 X<sup>(-)</sup> 表示卤素离子) 和下式所示的化合物：

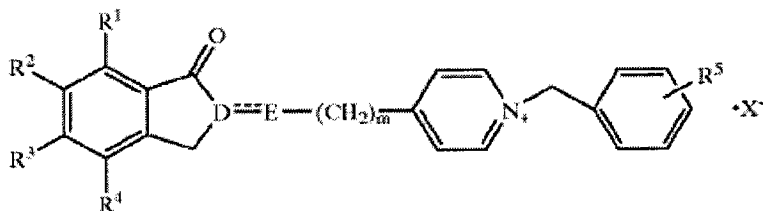
[2399]



[2400] (其中 b、c、d 和 e 彼此相同或不同,且各自表示氢或直链或支链 C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 烷氧基羰基、C1-6 烷基氨基羰基氧基、二 (C1-6 烷基)-氨基羰基氧基或卤素;且 X<sup>(-)</sup> 表示在氯化物、溴化物、碘化物和硫酸盐系列中的阴离子) 表现出对乙酰胆碱酯酶优良的抑制作用。而且,基于这些发现,他们又发现了下式所示的 1- 苄基吡啶鎓盐：

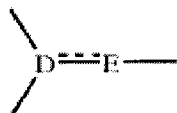
[2401]

(I)



[2402] (其中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 相同或不同,且表示氢原子、卤素原子、羟基、腈基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 烷氧基羰基、C1-6 烷基氨基羰基氧基或二 (C1-6 烷基)-氨基羰基氧基;R<5> 表示氢原子、卤素原子、C1-6 烷基、C2-6 烯基或 C2-6 炔基;部分结构：

[2403]

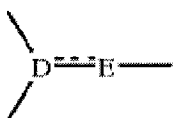


[2404] 为式 >C(R<6>)-CH2- (其中 R<6> 为氢原子或卤素原子) 或 >C-CH- 所示的基团; X<-> 表示卤素离子或有机磺酸离子;且 m 为 0 或 1 至 5 的整数) 表现出对乙酰胆碱酯酶优良的抑制作用,并完成了本发明。

[2405] 也就是说,根据本发明的第一方面为 (1) 包括上式 (I) 所示的 1- 苄基吡啶鎓盐的乙酰胆碱酯酶抑制剂。而且, (2) 在上文的条目 (1) 中,R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 可彼此相同或不同,且各自表示氢原子或 C1-6 烷氧基; (3) 在上文的条目 (1) 中,R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 可彼此相同或不同,且各自表示氢原子或甲氧基; (4) 在上文的条目 (1) 中,R<1> 和 R<4> 可表示氢原子;且 R<2> 和 R<3> 可表示甲氧基; (5) 在上文的条目 (1) 中,R<5> 可为氢

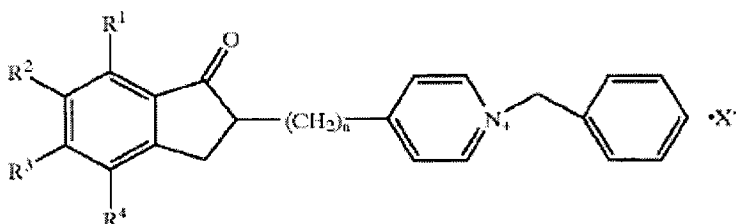
原子；(6) 在上文的条目 (1) 中，部分结构：

[2406]



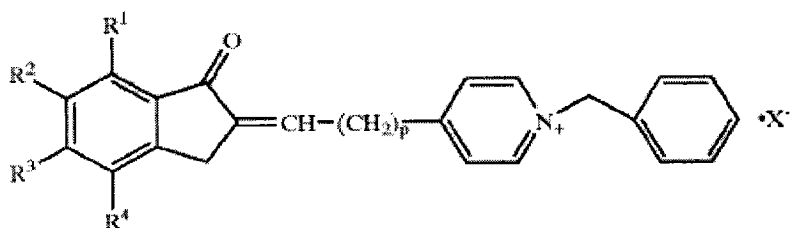
[2407] 可为式  $>C(R<6>)-CH_2-$  (其中  $R<6>$  为氢原子或卤素原子) 所示的基团；(7) 在上文的条目 (1) 中， $m$  可为 0、2 或 4；(8) 在上文的条目 (1) 中， $X<->$  所示的卤素离子可为氯离子、溴离子或碘离子，优选的是氯离子或溴离子；(9) 在上文的条目 (1) 中， $X<->$  所示的有机的磺酸离子可为甲磺酸根离子、三氟甲磺酸根离子、乙磺酸根离子、苯磺酸根离子、甲苯磺酸根离子或樟脑磺酸根离子；(10) 在上文的条目 (1) 中，1- 苄基吡啶鎓盐可为下式所示的化合物：

[2408]



[2409] 其中  $R<1>$ 、 $R<2>$ 、 $R<3>$ 、 $R<4>$  和  $X<->$  具有与上文所定义的相同的含义；且  $n$  为 1 至 6 的整数；(11) 在上文的条目 (1) 中，1- 苄基吡啶鎓盐可为下式所示的化合物：

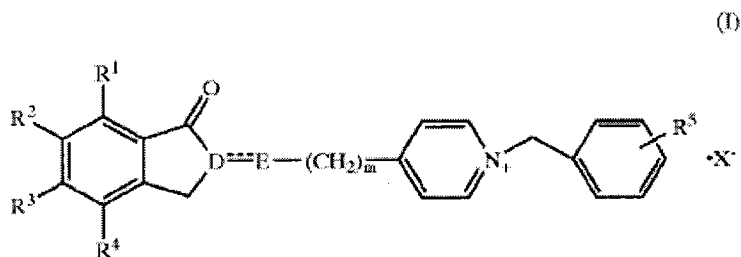
[2410]



[2411] 其中  $R<1>$ 、 $R<2>$ 、 $R<3>$ 、 $R<4>$  和  $X<->$  具有与本文所定义的相同的含义；且  $p$  为 0 或 1 至 5 的整数；(12) 在上文的条目 (1) 中，制剂可为用于治疗、预防或改善老年性痴呆、脑血管性痴呆或注意力缺陷伴多动障碍的活性剂；且 (13) 在上文的条目 (12) 中，老年性痴呆可为阿尔茨海默型老年性痴呆。

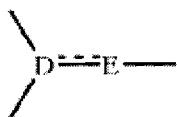
[2412] 根据本发明的第二个方面为 (14) 包含下式所示的 1- 苄基吡啶鎓盐的药物制剂：

[2413]



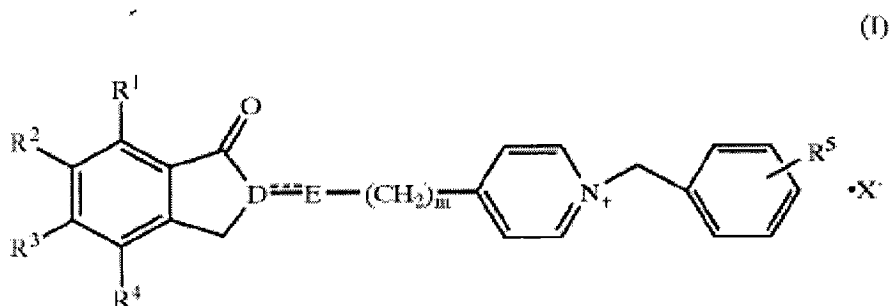
[2414] 其中  $R<1>$ 、 $R<2>$ 、 $R<3>$ 、 $R<4>$ 、 $R<5>$ ，部分结构：

[2415]



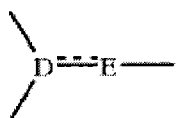
[2416] X<-> 和 m 具有与上文所定义的相同的含义。而且,根据本发明的第三个方面为 (15) 下式所示的 1- 苄基吡啶鎓盐用于制备乙酰胆碱酯酶抑制剂的应用:

[2417]



[2418] (其中 R<1>、R<2>、R<3>、R<4>、R<5>、部分结构:

[2419]



[2420] 、X<-> 和 m 具有与上文所定义的相同的含义)。

[2421] 通过向患者施用药理学有效剂量的上式 (I) 所示的 1- 苄基吡啶鎓盐,本发明提供了预防、治疗或改善疾病的方法,针对所述疾病对乙酰胆碱酯酶的抑制作用在预防、治疗或改善上是有效的。

[2422] 在本发明中,乙酰胆碱酯酶的抑制作用有效预防、治疗或改善的疾病包括老年性痴呆,例如阿尔茨海默型老年性痴呆和脑血管性痴呆,和注意力缺陷伴多动障碍。

[2423] 在下文中,描述了用于本说明书的符号、术语等的含义,并详细描述了本发明。

[2424] 在本说明书中,为了方便起见,化合物的结构式可表示某一异构体,但本发明包括可出现在化合物结构中的所有可能的异构体,例如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体和互变异构体,及这类异构体的混合物,因此根据本发明的化合物可为任何异构体或其混合物而限于为了方便起见所示的式子。因此,根据本发明的化合物可具有分子内不对称的碳,因此作为光学活性异构体或外消旋变体存在,且将这类化合物中的任何一者不限制地纳入本发明中。当有晶体的多晶型现象时,根据本发明的化合物可不限制地为单晶形式或混晶形式。化合物 (I) 或其盐可为酞或水合物,它们中的任何一个都归入本说明书的权利要求中。而且,化合物 (I) 在体内分解形成的代谢产物,和化合物 (I) 的前药或其盐,也归入本说明书的权利要求中。

[2425] 用于本说明书的“卤素原子”意指例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子的原子,优选的是氟原子、氯原子或溴原子。

[2426] 在本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 所示的“C1-6 烷基”意指具有 1 至 6 个碳原子的烷基,且其实例包括甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正-己基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、

1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等,优选的是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基和叔-丁基。

[2427] 在本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 所示的“C1-6 烷氧基”意指具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基,且其实例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、仲-丙氧基、正-丁氧基、异-丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、正-戊氧基、异-戊氧基、仲-戊氧基、正-己氧基、异-己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等,优选的是甲氧基、乙氧基、正-丙氧基和异-丙氧基。

[2428] 在本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 所示的“C1-6 烷氧羰基”意指其中具有与上文所定义的相同的含义的 C1-6 烷氧基与羰基结合的基团。例如,甲氧羰基、乙氧羰基、正-丙氧羰基、异-丙氧羰基、正-丁氧羰基、异-丁氧羰基、叔-丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等,优选的是甲氧羰基、乙氧羰基、正-丙氧羰基和异-丙氧羰基。

[2429] 在本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 所示的“C1-6 烷基氨基羰基氧基”意指它的氮原子已经被具有与上文所定义的相同的含义的 C1-6 烷基取代的氨基羰基氧基,且其实例包括甲基氨基羰基氧基、乙基氨基羰基氧基、正-丙基氨基羰基氧基、异-丙基氨基羰基氧基、正-丁基氨基羰基氧基、异-丁基氨基羰基氧基、叔-丁基氨基羰基氧基、正-戊基氨基羰基氧基、异-戊基氨基羰基氧基、新戊基氨基羰基氧基、己基氨基羰基氧基、1-甲基丙基氨基羰基氧基、1-甲基丁基氨基羰基氧基、2-甲基丁基氨基羰基氧基等。

[2430] 在本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 所示的“二(C1-6 烷基)-氨基羰基氧基”意指它的氮原子已经被两个 C1-6 烷基取代的氨基羰基氧基,且其实例包括二甲基氨基羰基氧基、二乙基氨基羰基氧基、二(正-丙基)-氨基羰基氧基、二(异-丙基)-氨基羰基氧基、二(正-丁基)-氨基羰基氧基、二(异-丁基)-氨基羰基氧基、二(叔-丁基)-氨基羰基氧基、二(正-戊基)-氨基羰基氧基、二(异-戊基)-氨基羰基氧基、二(新戊基)-氨基羰基氧基、二(正-己基)-氨基羰基氧基、二(1-甲基丙基)-氨基羰基氧基、二(1-甲基丁基)-氨基羰基氧基、二(2-甲基丁基)-氨基羰基氧基等。

[2431] 如本说明书中 R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 的优选模式, R<1>、R<2>、R<3> 和 R<4> 彼此相同或不同,且各自表示氢原子、卤素原子、羟基、腈基、C1-6 烷基或 C1-6 烷氧基;更优选的是,它们彼此相同或不同,且各自表示氢原子、卤素原子、羟基、腈基或 C1-6 烷氧基;进一步优选的是,它们彼此相同或不同,且各自表示氢原子或 C1-6 烷氧基;且最优选的是, R<1> 和 R<4> 表示氢原子,而 R<2> 和 R<3> 彼此相同或不同,且各自表示 C1-6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基等)。

[2432] 在本说明书中 R<5> 所示的“卤素原子”和“C1-6 烷基”意指各自具有与如上文所定义的相同的含义的卤素原子和 C1-6 烷基。

[2433] 在本说明书中 R<5> 所示的“C2-6 烯基”意指具有 2 至 6 个碳原子的烯基,且其实例包括具直链或支链 C2-6 烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基和 2-丁烯-2-基,优选的是乙烯基、烯丙基和

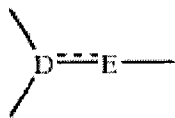
异丙烯基。

[2434] 在本说明书中 R<5> 所示的“C2-6 炔基”意指具有 2 至 6 个碳原子的炔基，且其实例包括直链或支链 C2-6 炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[2435] 在本说明书中 R<5> 优选的实例包括氢原子和卤素原子（例如氟原子、氯原子、溴原子等）。

[2436] 部分结构：

[2437]

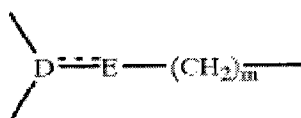


[2438] 可为式 >C(R<6>)-CH<sub>2</sub>- (其中 R<6> 为氢原子或卤素原子) 或 >C-CH- 所示的任一基团，优选的是式 >C(R<6>)-CH<sub>2</sub>- 所示的基团，其中 R<6> 为氢原子或卤素原子。本文中，R<6> 所示的“卤素原子”指具有与在上文定义的卤素原子含义相同的原子，且 R<6> 优选的是氢原子、氟原子、氯原子或溴原子，更优选的是氢原子或氟原子。就是，可由部分结构所示的基团更优选的是式 >CH-CH<sub>2</sub>-、>C(F)-CH<sub>2</sub>-、>C(Cl)-CH<sub>2</sub>- 或 >C(Br)-CH<sub>2</sub>-，进一步优选的是式 >CH-CH<sub>2</sub>- 或 >C(F)-CH<sub>2</sub>-。

[2439] 本说明书中 X<-> 所示的“卤素离子”意指氟离子、氯离子、溴离子、碘离子等，优选地氯离子、溴离子和碘离子，更优选的是氯离子和溴离子，最优选的是氯离子。X<-> 所示的“有机磺酸离子”意指甲磺酸根离子、三氟甲磺酸根离子、乙磺酸根离子、苯磺酸根离子、甲苯磺酸根离子和樟脑磺酸根离子等。

[2440] 在本说明书中，m 为 0 或 1 至 5 的整数，其中部分结构：

[2441]



[2442] 分别表示如下 (1) 当 m 为 0 时，所述结构部分表示式 >C(R<6>)-CH<sub>2</sub>- 或 >C-CH-，(2) 当 m 为 1 时，式 >C(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 或 >C=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-，(3) 当 m 为 2 时，式 >C(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- 或 >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-，(4) 当 m 为 3 时，式 >C(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- 或 >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-，(5) 当 m 为 4 时，式 >C(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- 或 >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-，和 (6) 当 m 为 5 时，式 >C(R<6>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- 或 >C-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- (在式中，R<6> 具有如与上文所定义的相同的含义)。m 优选的是 0、2 或 4，更优选的是 0 或 2。

[2443] 在本发明中乙酰胆碱酯酶抑制剂的一个实施方案包括，例如包含下列化合物的那些乙酰胆碱酯酶抑制剂。但是，不言而喻，本发明的实施方案并不限于包含下列化合物的那些乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[2444] 所述乙酰胆碱酯酶抑制剂包含选自下列的任何一个或两个或多个 1-苄基吡啶鎓盐：

[2445] 1-苄基-4-(1-茛满酮-2-基)甲基吡啶鎓氯化物；

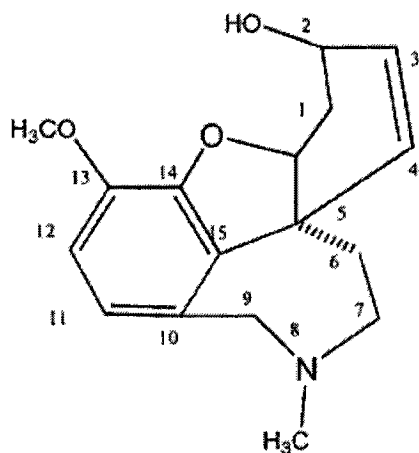
[2446] 1-苄基-4-[(4-甲氧基-1-茛满酮)-2-基]甲基吡啶鎓氯化物；

[2447] 1-苄基-4-[(5-甲氧基-1-茛满酮)-2-基]甲基吡啶鎓氯化物；

[2448] 1-苄基-4-[(6-甲氧基-1-茛满酮)-2-基]甲基吡啶鎓氯化物；

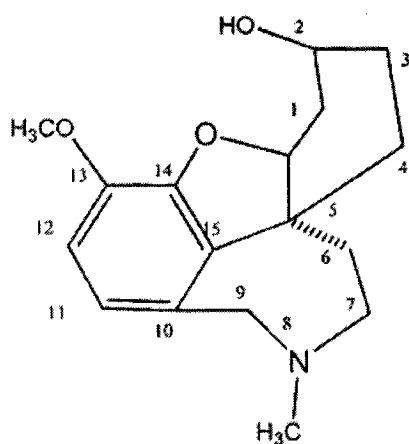


- [2449] 1- 苄基 -4-[(7- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2450] 1- 苄基 -4-[(5,6- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2451] 1- 苄基 -4-[(5,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2452] 1- 苄基 -4-[(4,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2453] 1- 苄基 -4-[(4,5- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2454] 1- 苄基 -4-[(6,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2455] 1- 苄基 -4-[(5,6,7- 三甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2456] 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶鎓氯化物；
- [2457] 1- 苄基 -4-(1- 茛满酮 -2- 基) 甲基吡啶溴化物；
- [2458] 1- 苄基 -4-[(4- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2459] 1- 苄基 -4-[(5- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2460] 1- 苄基 -4-[(6- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2461] 1- 苄基 -4-[(7- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2462] 1- 苄基 -4-[(5,6- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2463] 1- 苄基 -4-[(5,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2464] 1- 苄基 -4-[(4,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2465] 1- 苄基 -4-[(4,5- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2466] 1- 苄基 -4-[(6,7- 二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；
- [2467] 1- 苄基 -4-[(5,6,7- 三甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物；和
- [2468] 1- 苄基 -4-[(5,6- 二乙氧基 -1- 茛满酮)-2- 基] 甲基吡啶溴化物。
- [2469] xi) 国际专利申请公开文本第 W02000/033840 号
- [2470] 在某些实施方案中化合物包括多奈哌齐、里斯的明、加兰他敏、石蒜胺及加兰他敏和石蒜胺的类似物。适合的化合物为加兰他敏、石蒜胺及它们的类似物，其中加兰他敏或石蒜胺的甲氧基、羟基或甲基中的至少一个被替代如下：
- [2471] 甲氧基被 1 至 6 个碳原子的另一个烷氧基、羟基、氢、烷酰氧基、苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基或三烷基甲硅氧基替代；
- [2472] 羟基被 1 至 6 个碳原子的烷氧基、氢、烷酰氧基、苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基替代；
- [2473] N- 甲基被氢、烷基、苄基、环丙基甲基或经取代的或未经取代的苯甲酰氧基替代。
- [2474] 加兰他敏或石蒜胺的甲氧基、羟基和甲基的一个或多个可被上文注明的基团替代。
- [2475] 当引用取代基时，所述基团可选自 1 至 6 个碳原子的烷基或烷氧基、卤代基团和例如三氟甲基的卤代烷基。当引用烷基时，在上下文允许的情况下，该术语也包括是或含有环烷基（包括金刚烷基）的基团。芳基典型的为苯基或萘基，但可包括例如吗啉代的杂芳基。
- [2476] 加兰他敏和石蒜胺具有下列式：
- [2477] 加兰他敏
- [2478]



[2479] 石蒜胺

[2480]



[2481] 例如在国际专利公开文本 W088/08708 和 Bores 和 Kosley 在 *Drugs of the Future* 21 :621-631 (1996) 的文章中描述了适合的类似物。

[2482] 用于这类制备的其它有用的药理学活性剂包括利斯的明和具有 1-11 小时半衰期的其它药理学活性剂。

[2483] 用于本发明的加兰他敏和石蒜胺的具体有用的类似物包括其类似物,其中这类化合物的甲氧基被氢、羟基或 2 至 6 个碳原子的烷氧基或酰氧基(例如 1 至 7 个碳原子的烷酰氧基)或苯甲酰基替代,或其中甲氧基被单或二烷基氨基甲酸酯基或单或二烷基碳酸酯基替代,其中烷基含有 1 至 8 个碳原子,优选的是 4 至 8 个碳原子,或其中其甲氧基被芳基氨基甲酸酯或碳酸酯基替代,其中所述芳基选自苯基、萘基、经取代的苯基和经取代的萘基,其中所述取代基选自 1 至 6 个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基和卤代基团。

[2484] 其它有用的类似物包括如下化合物,其中无论是否甲氧基已被替代,羟基被如下取代基代替:1 至 6 个碳原子的烷氧基、氢、例如烷酰氧基(典型地具有 1 至 7 个碳原子)的酰氧基,苯甲酰氧基或经取代的苯甲酰氧基、其中所述取代基选自 1 至 6 个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基和卤代基团、可为单或二烷基的碳酸酯基或氨基甲酸酯基,或芳基氨基甲酸酯或碳酸酯,其中烷基含有 1 至 8 个碳原子,优选的是 4 至 6 个碳原子或所述芳基选自苯基、萘基、经取代的苯基和经取代的萘基,其中所述取代基选自 1 至 6 个碳原子的烷基和烷氧基、三氟甲基和卤代基团。

[2485] xii) 国际专利申请公开文本第 W01999/007359 号

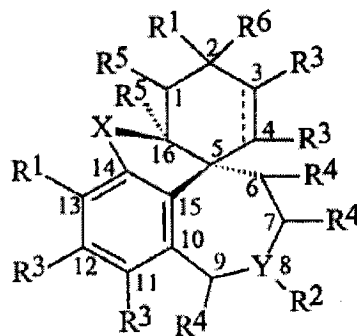
[2486] 在某些实施方案中,胆碱酯酶抑制剂可包括,但不限于,毒扁豆碱、他克林及他克林类似物、肌束震颤素 (fasiculin)、美曲膦酯、庚基-毒扁豆碱、去甲吡啶斯的明、去甲新斯的明、石杉碱、多奈哌齐和任何这些的前药,其中抑制剂依照本领域已知的前药构建原理进行修饰。这类修饰的实例包括引入亲水或亲脂性基团以分别增强溶解性或细胞膜穿透。

[2487] 在某些实施方案中,胆碱酯酶抑制剂为乙酰胆碱酯酶抑制剂,具体的是能够通过血脑屏障的那些。

[2488] 用于本发明的具体优选的胆碱酯酶抑制剂包括加兰他敏、表加兰他敏和去甲加兰他敏,及任何这些的类似物、盐和衍生物。加兰他敏以前被称为雪花胺 (galanthamine)。它为叔生物碱,该叔生物碱可从各种雪花莲球茎例如高加索雪花莲雪花莲属雪滴花 (Caucasian snowdrop galanthus woronowii) (石蒜科) 及相关物种和水仙花球茎提取或通过化学合成制备。它对乙酰胆碱酯酶而不是丁酰胆碱酯酶具有高选择性。它基本上选择性作用于烟碱性受体部位,而对毒蕈碱性受体部位基本上没有作用。

[2489] 用于本发明的具体优选的胆碱酯酶抑制剂为式 (I) 的加兰他敏及它的衍生物:

[2490]



[2491] 其中虚线表示在碳原子 3 和 4 之间任选存在的双键,每个 R1 独立地选自氢、羟基、直链或支链烷基、羟基烷基、羧基烷基氨基、烷基氨基、酰基、低级烷酰基、氰基、氢硫基、C16 烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、R3 经取代的芳氧基、R3- 经取代的芳硫基、芳烷氧基、任性地 R3- 经取代的脂族的或芳基氨基甲酰基、芳烷基硫基、R3- 经取代的芳烷氧基、R3 经取代的芳烷基硫基、芳氧基甲基、R3- 经取代的芳氧基甲基、烷酰氧基、羟基-经取代的烷酰氧基、苯甲酰氧基、R3- 经取代的苯甲酰氧基、芳氧基羰基和 R3- 经取代的芳氧基羰基。

[2492] R2 选自氢、任性地经卤素原子取代的直链或支链 C16 烷基、烯基或烷芳基或环烷基、羟基、烷氧基、硝基、氨基、氨基烷基、酰氨基、杂芳基、杂芳基-烷基、芳基、芳基烷基、氰基、戊基、芳酰基、环烷基甲基、烯丙基、苯基、R3- 经取代的苯基、烷基苯基、R3- 经取代的烷基苯基、选自 a- 或 ss- 咪喃基、a- 或 ss- 噻吩基、噻吩甲基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基的杂环基、烷基-杂环基或 R<sup>1</sup>- 经取代的杂环基,其中 R<sup>1</sup> 为烷基或烷氧基,

[2493] 每个 R3 独立地选自氢、羟基、氢硫基、烷基、羟基烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、巯基烷基、芳氧基、硫代芳氧基、烷芳基氧基、巯基烷芳基、硝基、氨基、N- 烷基氨基、N- 芳氨基、N- 烷芳基氨基、氟、氯、溴、碘和三氟甲基,

[2494] 每个 R4 独立选自氢、卤代、三氟甲基或 C14- 烷基,

[2495] 每个 R5 独立选自氢或羟甲基,

[2496] R6 为氢或 C16 烷基,或当在碳原子 2 处的 R1 为羟基时,R6 可为式 I 的一部分,其中 R6 为氢且 R1 为连接键;或

[2497] 在碳原子 2 处的 R1 和 R6 可连接地形成半卡巴腓，

[2498] X 为氧或 NR<sub>3</sub>；

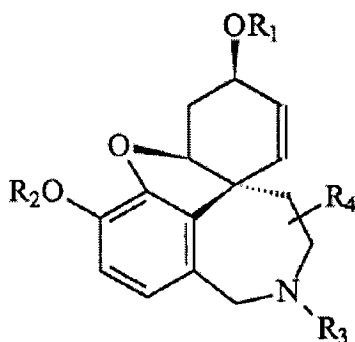
[2499] Y 为氮或磷，

[2500] 和其亚甲二氧基衍生物及其药学上可接受的酸加成盐。

[2501] 可用于本发明方法的式 I 化合物的某些化合物为如下的那些：其中烷基部分含有 1 至 8 个碳原子，卤素原子优选为氟、溴、氯，芳基部分优选为苯基，环烷基优选为 3- 至 7- 元环，特别是环丙基或环丁基，酰基优选为低级烷酰基且杂芳基部分优选为 5- 至 8- 元环，例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、或吡嗪基 (pyrizanyl)。

[2502] 在某些实施方案中，式 I 化合物为式 II 化合物

[2503]



[2504] 其中可为相同或不同的 R1 和 R2 各自表示氢原子或酰基，例如低级烷酰基，例如乙酰基或直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基或异丙基；

[2505] R3 为经卤素原子或环烷基任选地取代的直链或支链烷基、烯基或烷芳基、羟基、烷氧基、硝基、氨基、氨基烷基、酰氨基、杂芳基、杂芳基烷基、芳酰基、芳酰基烷基或氰基；且

[2506] R4 表示与四环骨架环碳中的至少一个连接的氢或卤素原子，

[2507] 及其药学上可接受的盐，例如氢溴酸盐、盐酸盐、甲基硫酸盐或碘甲烷盐。

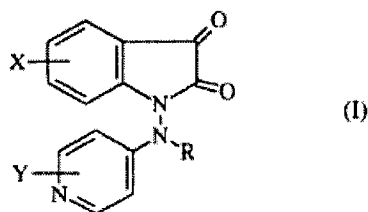
[2508] 式 II 包括加兰他敏自身。

[2509] 在某些实施方案中，化合物为加兰他敏自身，及其盐例如卤化物，例如加兰他敏氢溴酸盐。

[2510] xiii) 国际专利申请公开文本第 W01997/038993 号

[2511] 本申请涉及下式化合物

[2512]



[2513] 其中

[2514] R 为氢、(C1-C6) 烷基或羟基 (C-C6) 烷基；

[2515] X 为氢、羟基、(C1-C6) 烷氧基、苯基 (C1-C6) 烷氧基，或

[2516] -O(C=O)NRR；且

[2517] Y 为氢或卤素；

[2518] 其中 R 为 (C1-C6) 烷基、苯基或苯基 (C1-C6) 烷基, 其中苯基经 (C1-C6) 烷基、(C1-C6) 烷氧基、卤素或三氟甲基任选地取代;

[2519] R2 为氢或 (C1-C6) 烷基; 或

[2520] R 和 R2 连同连接它们的氮一起形成四氢异喹啉基; 及它的药学上可接受的酸加成盐。

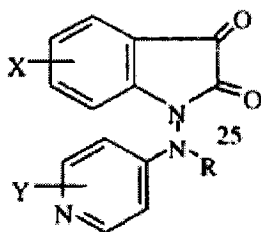
[2521] 术语“烷基”应指规定碳原子数的直链或支链烷基。实例包括, 但不限于甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基, 及直链和支链戊基和己基。

[2522] 术语“卤代”应指氯、氟、溴或碘。

[2523] 术语“苯基”应指具有独立地选自 (C1-C6) 烷基、(C1-C6) 烷氧基、卤代或三氟甲基的具有 0、1、2 或 3 个取代基的苯基。

[2524] 在本发明的具体实施方案中为如下式 (I) 化合物

[2525]



[2526] 其中

[2527] R 为氢、(C1-C6) 烷基或羟基 (C1-C6) 烷基;

[2528] X 为氢、羟基、(C1-C6) 烷氧基、苄氧基, 或

[2529]  $-O(C=O)NR_1R_2$ ; 且

[2530] Y 为氢或卤素;

[2531] 其中 R1 为 (C1-C6) 烷基、苄基或苄基, 其中苯基经 (C1-C6) 烷基、(C1-C6) 烷氧基、卤素或三氟甲基任选取代; 且

[2532] R2 为氢或 (C1-C6) 烷基; 及它的药学上可接受的酸加成盐。

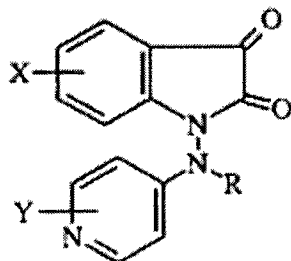
[2533] 在一个实施方案中, 当 R1 为 (C1-C6) 烷基时, R2 为氢。

[2534] 在一个实施方案中为式 I 化合物, 其中 R 为 (C1-C6) 烷基。

[2535] 在一个实施方案中, X 为氢, Y 为氢, 且 R 为氢、甲基、乙基或丙基。

[2536] 在另一个实施方案中为如下式 I 化合物

[2537]



(I)

[2538] 其中

[2539] R 为氢、(C1-C6) 烷基或羟基 (C1-C6) 烷基;

[2540] X 为氢、羟基、(C1-C6) 烷氧基、苄氧基, 或

[2541]  $-O(C=O)NR_1R_2$ ; 且

[2542] Y 为氢或卤素 ;其中

[2543] R 和 R<sub>2</sub> 连同连接它们的氮一起形成四氢异喹啉基 ;及它的药学上可接受的酸加成盐。

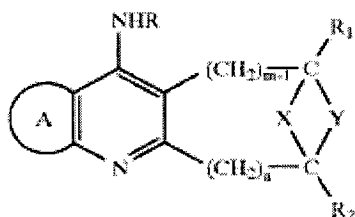
[2544] 在一个实施方案中, X 为 -O(C=O)NR' R<sub>2</sub> 且 Y 为氢。

[2545] xiv) 美国专利 5, 965, 569

[2546] 为本发明主题的新氨基吡啶化合物对应于如下通式 (I) :

[2547]

(I)



[2548] 其中 R 可为氢、烷基、芳烷基或酰基 ;

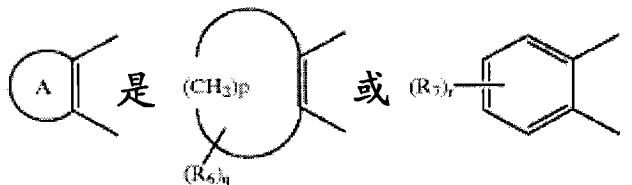
[2549] R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 可独立地为氢、烷基、芳烷基、烷氧基、烷氧羰基、氨基或经一个或两个烷基、芳烷基或酰基取代的氨基。

[2550] m 和 n 可采用值 1、2 或 3 ;

[2551] X 和 Y 可独立地为两个碳之间的键、氧或硫原子、基团 N-R<sub>3</sub> 或含有 1 至 5 个碳原子的亚烷基或亚烯基桥且其可含有一个或多个取代基 R<sub>4</sub>。当 X 为亚烯基时, 后者可与饱和的或不饱和的碳环或杂环系统稠合, 该环有可能经一个或多个基团 R<sub>5</sub> 取代 ;例如 X 可为邻 - 亚苯基 ;

[2552] 和

[2553]



[2554] p、q 和 r 具有等于或大于 1 的值, 且 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 是可单独为氢、卤素 (优选的是氟或氯)、低级烷氧基或低级烷基的取代基。

[2555] 在上文的定义中 :

[2556] 术语“烷基”表示直链的、支链的、经取代的环或环烷基链的, 具有 1 至 6 个碳原子的烃残基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲 - 丁基、戊基、环戊基、环戊基甲基、环己基等。

[2557] 术语“芳烷基”指苯基烷基或在苯基上经取代的苯基烷基, 含有 7 至 12 个碳原子。在“苯基烷基”或“在苯基上经取代的苯基烷基”中的术语烷基指具有含有 1 至 4 个碳原子的直链亚烷基, 例如亚甲基、亚乙基、三亚甲基或四亚甲基。在“在苯基上经取代的苯基烷基”中所述的经取代的苯基为含有选自以下的一个或多个取代基的苯基 : 卤素, 例如氟、氯、溴和碘, 包括具有直链或支链、含有 1 至 4 个碳原子的烷基的低级烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲 - 丁基和叔 - 丁基, 和包括具有直链或支链、含有 1 至 4 个碳原子的烷

氧基的低级烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和仲-丁氧基。

[2558] 这类芳烷基的实例包括苄基、苯乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、2-(4-甲氧苯基)乙基、2-(2-甲苯基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基和4-(4-氯苯基)丁基。

[2559] 术语“酰基”指烷基羰基或芳烷基羰基,其中烷基和芳烷基残基可采用之前所定义的含义。

[2560] 在上下文的 R1 和 R2 中,术语烷基和芳烷基具有上文给出的用于 R 的含义。烷氧基取代基和烷氧羰基取代基的烷氧基可采用上文给出的用于低级烷氧基的含义。氨基的烷基、芳烷基和酰基取代基也可采用上下文的 R 中给出的含义。

[2561] N—R3 的基团 R3 可采用上文所定义的用于 R 的含义。

[2562] 连接至亚烷基或亚烯基桥的基团 R4 可独立地为氢、直链或支链的具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、烯基或亚烷基、苯基、经具有 1 至 4 个碳原子的一个或多个低级烷基取代的苯基、具有 1 至 4 个碳原子或卤素(氟、氯、溴或碘)的低级烷氧基、在 R 的上下文中如上文所定义的芳烷基、含有 1 至 4 个碳的低级烷氧基和羟基。

[2563] 基团 R5(其为稠合至 X 或 Y 的环的取代基)可为氢、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基或低级烷氧基或卤素(氟、氯、溴和碘)。

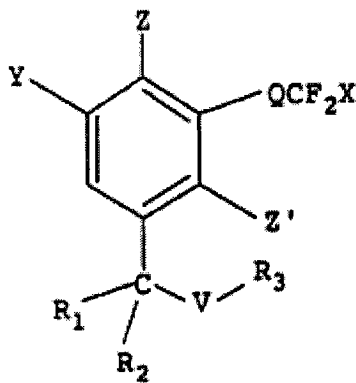
[2564] 由于通式(I)的化合物具有至少两个手性中心,就是能产生旋光异构的两个不对称的碳,本发明涉及外消旋的化合物,和涉及这些化合物的所有可能的对映异构体,或涉及不同比例的其混合物。

[2565] 药学上可接受的加成盐可由有机酸或无机酸形成,例如无机酸中的盐酸、氢溴酸、硫酸和硝酸,以及有机酸中的酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸和柠檬酸。

[2566] xv) 美国专利 5,663,448

[2567] 本发明的化合物具有下列式 I

[2568]



[2569] 立体异构体和其药学上可接受的盐,其中 Z 和 Z' 中的每一个独立地为 H 或 F;

[2570] Q 为  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$ ,  $\text{CH(OH)}$ ,  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CHO} \end{matrix}$   $\text{CR}_4$ ;

[2571] X 为 H、Br、Cl、F 或 CF<sub>3</sub>; Y 为 H、Br、Cl、F、OH、OR<sub>5</sub>、OC(O)R<sub>4</sub>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、NH<sub>2</sub>、NHR<sub>9</sub>、NR<sub>9</sub>R'<sub>9</sub>、C(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>)(V'<sub>8</sub>) 或 C(O)R<sub>7</sub>, 条件是当 Z 和 Z' 都为 F 时,那么 Y 为 H 或 F;

[2572] V 和 V' 各自独立地为 CH<sub>2</sub> 或 O;

[2573] R1 为 H 或 CH<sub>3</sub> ;

[2574] R<sub>2</sub>、R<sub>9</sub> 和 R' 各自独立地为 (C1-6) 烷基, 或 R<sub>2</sub> 和 V--R<sub>3</sub> 连同连接它们的碳原子一起形成 3-6 元环 ;

[2575] R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 各自独立地为 H、(C1-6) 烷基或 (C3-6) 环烷基 ;

[2576] R<sub>4</sub> 为 H、(C1-10) 烷基、(C0-4) 亚烷基芳基或 (C3-8) 环烷基 ; 且

[2577] R<sub>5</sub> 为 (C1-10) 烷基、苄基、苯乙基或 (C3-6) 环烷基。

[2578] 术语“(C1-6) 烷基”和“(C1-10) 烷基”指分别含有 1 至 6 个碳原子和 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基残基, 包括, 但不限于, 甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、正-己基等。同样地, 术语“(C0-4) 亚烷基芳基”可指至多 4 个碳原子的直链或支链亚烷基, 例如乙基亚乙基、2-甲基三亚甲基等。C0 当然指没有连接至芳基的亚烷基部分。

[2579] “羟基 (C1-6) 烷基”指在其上具有 1 至 3 个羟基取代基的 (C1-6) 烷基。优选的是, 在  $\alpha$  位仅有一个羟基取代基 (连接至直接连接苯基的碳原子)。

[2580] “Ts”或“甲苯磺酰基”指 ##STR5##, 甲苯磺酰基衍生物意指 ##STR6##, 其中 R 为 C1-6 烷基。

[2581] “芳基”包括碳环和杂环部分, 其中苯基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基和噻吩基是最感兴趣的 ; 这些部分包括它们的位置异构体例如, 2-、3- 或 4- 吡啶基、2- 或 3- 呋喃基和噻吩基、1-、2- 或 3- 吡咯基或 1- 和 3- 吡唑基, 以及呋喃基和噻吩基部分的二氢和四氢类似物。也纳入术语“芳基”之内的为下列稠合的碳环部分 : 例如并环戊二烯基、茛基、萘基、环戊并环庚五烯基、庚搭烯基、茚基、茚基、菲基、蒽基、醋菲烯基、醋蒽烯基、三亚苯基 (triphenylenyl)、芘基、草屈基和并四苯基。也纳入术语“芳基”之内的为如下的其它杂环残基 : 2- 或 3- 苯并 [b] 噻吩基、2- 或 3- 萘并 [2,3-b] 噻吩基、2- 或 3- 噻蒽基、2H- 吡喃 -3-( 或 4- 或 5- ) 基、1- 异苯并呋喃基、2H- 色烯基 -3- 基、2- 或 3- 二苯并氧硫杂环己二烯基 (phenoxathiinyl)、2- 或 3- 吡咯基、4- 或 3- 吡唑基、2- 吡嗪基、2- 嘧啶基、3- 哒嗪基、2- 吡嗪基、1- 异吡啶基、4H- 喹啉 -2- 基、3- 异喹啉基、2- 喹啉基、1- 酞嗪基、1,8- 萘啶基、2- 喹啉基、2- 喹啉基、3- 噌啉基、2- 蝶啶基、4aH- 咪唑 -2- 基、2- 咪唑基、 $\beta$ - 咪唑 -3- 基、3- 菲啶基、2- 吡啶基、2- 萘嵌二氮杂苯基、1- 吩嗪基、3- 异噻唑基、2- 吩噻唑基、3- 异噻唑基、2- 吩噻唑基、3- 异- 色满基、7- 色满基、2- 吡咯啉 -3- 基、2- 咪唑烷基、2- 咪唑啉 -4- 基、2- 吡唑烷基、3- 吡唑啉 -3- 基、2- 哌啶基、2- 哌嗪基、1- 吡啶基、1- 异吡啶基、3- 吗啉基、苯并 [h] 异喹啉基和苯并 [b] 呋喃基, 包括其位置异构体, 除了不可将杂环部分通过它们的氮原子直接连接之外。芳基可经独立地选自下列的一个、两个或三个取代基取代或未经取代 : C1-6 烷基、卤代烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤代、巯基、硝基、甲醛 (carboxaldehyde)、羧基、烷氧羰基和羧酰胺。

[2582] 当将 R<sub>2</sub> 和 V--R<sub>3</sub> 连在一起时, 它们可形成包括连接 R<sub>2</sub> 和 V 的碳原子的 3 元环 (当 R<sub>3</sub> 为 H 时)。形成的其它环可为 4、5 和 6 元环。术语 3-6 元环意指包含在环结构的碳原子和氧原子数 (当 V 为 0 时)。

[2583] 式 I 化合物的“立体异构体”为用于单个分子的所有异构体 (仅它们的原子在空间中方向不同) 的一般术语。它包括镜像异构体 (对映异构体)、几何异构体 (顺式 / 反式)

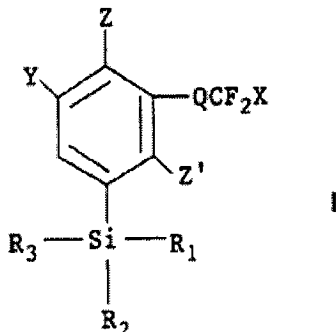


和具有多于一个手性中心（彼此不为镜像）的化合物的异构体（非对映异构体），无论哪个形式都可应用于本发明化合物。

[2584] xvi) 欧洲专利申请第 EP0611769 号

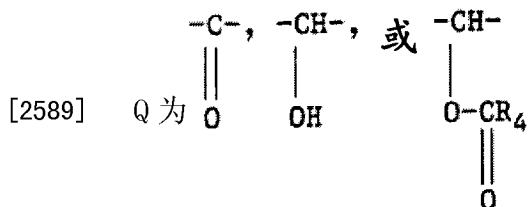
[2585] 本发明的化合物具有下列式 I：

[2586]



[2587] 其立体异构体或其混合物，及其药学上可接受的盐，其中

[2588] Z 和 Z' 中的每个独立地为 H 或 F，条件是 Z 或 Z' 中至少一个为 F；



[2590] X 为 H、Br、Cl、F 或 CF<sub>3</sub>。

[2591] Y 为 H、OH、(C1-6) 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>5</sub>、羟基 (C1-6) 烷基、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>'、叠氮基、CN、CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、COR<sub>6</sub>、SO<sub>3</sub>H、Br、Cl、F、NO<sub>2</sub> 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> SiR<sub>1</sub>' R<sub>2</sub>' R<sub>3</sub>'，条件是当 Z 和 Z' 都为 F 时，那么 Y 为 H 或 F；

[2592] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>' 和 R<sub>3</sub>' 各自独立地为 C1-10 烷基或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 芳基；

[2593] R<sub>4</sub> 为 H、(C1-10) 烷基、苯基、苄基或苯乙基；

[2594] R<sub>5</sub> 为 H、(C1-10) 烷基、苄基或苯乙基；

[2595] R<sub>6</sub> 和 R<sub>6</sub>' 独立地为氢或 C1-10 烷基；

[2596] m 为 0、1、2、3 或 4 的整数；且

[2597] n 为 0、1 或 2 的整数。

[2598] 术语“(C1-6) 烷基”和“(C1-10) 烷基”指分别含有 1 至 6 个碳原子和 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基残基，包括，但不限于，甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、正-己基等。同样地，术语“(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>”或“(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>”可表示可为支链或支链的亚烷基链。

[2599] “羟基 (C1-6) 烷基”指在其上具有 1 至 3 个羟基取代基的 (C1-6) 烷基。优选的是，在 α 位仅有一个羟基取代基（连接至直接连接苯基的碳原子）。

[2600] “Ts”或“甲苯磺酰基”指 EMI3.1，甲苯磺酰基衍生物指 EMI3.2，其中 R 为 C1-6 亚烷基。

[2601] “芳基”包括碳环和杂环部分，其中的苯基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、呋喃基和噻

吩基是最感兴趣的；这些部分包括它们的位置异构体例如，2-、3- 或 4- 吡啶基、2- 或 3- 呋喃基和噻吩基、1-、2- 或 3- 咪唑基或 1- 和 3- 吡唑基，也包括呋喃基和噻吩基部分的二氢和四氢类似物。也纳入术语“芳基”之内的为下列稠合的碳环部分：例如并环戊二烯基、茛萘基、萘基、环戊并环庚五烯基、庚搭烯基、茈萘基、茈萘基、菲基、蒽基、醋菲烯基、醋蒽烯基、三苯基 (triphenylenyl)、茈萘基、屈基和并四苯基。也纳入术语“芳基”之内的为如下的其它杂环残基：2- 或 3- 苯并 [b] 噻吩基、2- 或 3- 萘并 [2,3-b] 噻吩基、2- 或 3- 噻蒽基、2H- 吡喃 -3- (或 4- 或 5-) 基、1- 异苯并呋喃基、2H- 色烯基 -3- 基、2- 或 3- 二苯并氧硫杂环己二烯基、2- 或 3- 吡咯基、4- 或 3- 吡唑基、2- 吡嗪基、2- 嘧啶基、3- 哒嗪基、2- 咪唑基、1- 异咪唑基、4H- 喹啉 -2- 基、3- 异喹啉基、2- 喹啉基、1- 酞嗪基、1,8- 萘啶基、2- 喹喔啉基、2- 喹唑啉基、3- 噌啉基、2- 蝶啶基、4aH- 咪唑 -2- 基、2- 咪唑基、 $\beta$ - 咪唑 -3- 基、3- 菲啶基、2- 吡啶基、2- 萘嵌二氮杂苯基、1- 吩嗪基、3- 异噻唑基、2- 吩噻嗪基、3- 异噁唑基、2- 吩噁唑基、3- 异色满基、7- 色满基、2- 吡咯啉 -3- 基、2- 咪唑烷基、2- 咪唑啉 -4- 基、2- 吡唑烷基、3- 吡唑啉 -3- 基、2- 哌啶基、2- 哌嗪基、1- 咪唑啉基、1- 异咪唑啉基、3- 吗啉基、苯并 [h] 异喹啉基和苯并 [b] 呋喃基，包括其位置异构体，除了不可将杂环部分通过它们的氮原子直接连接之外。芳基可经独立地选自下列的一个、两个或三个取代基取代或未经取代：C1-6 烷基、卤代烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基烷基氨基、二烷基氨基、羟基、卤代、巯基、硝基、甲醛、羧基、烷氧羰基和羧酰胺。

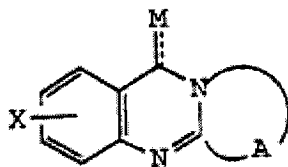
[2602] R1、R2、R3、R1'、R2' 和 R3' 各自独立地选自 C1-10 烷基或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 芳基，其指，例如，R1 可为苯基，而 R2 为甲基。换句话说，R1、R2、R3、R1'、R2' 或 R3' 为不相同的部分，尽管可能情况允许。

[2603] 式 I 化合物的“立体异构体”为用于单个分子的所有异构体（仅它们的原子在空间中方向不同）的一般术语。它包括镜像异构体（对映异构体）、几何异构体（顺式 / 反式）和具有多于一个手性中心（彼此不为镜像）的化合物的异构体（非对映异构体），无论哪个形式都可应用于该化合物。

[2604] xvii) 国际专利申请公开文本第 W01993/03034 号

[2605] 本发明也包括下式的新化合物

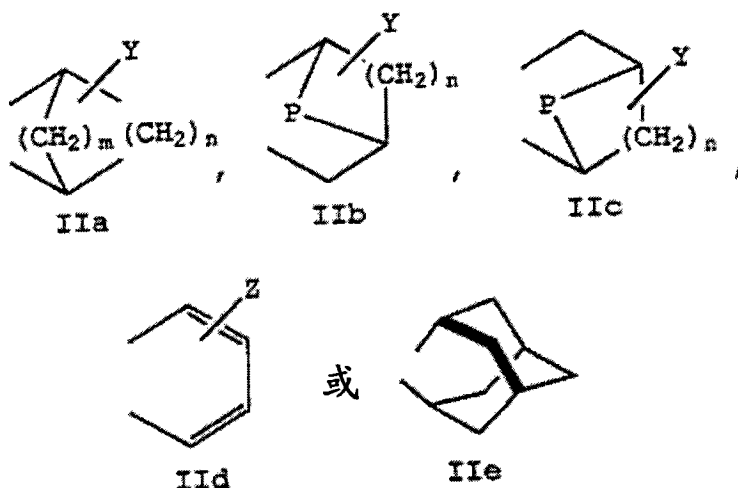
[2606]



I

[2607] 其中 A 表示

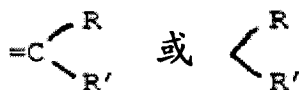
[2608]



[2609] 其中  $n$  为 1-10,  $P$  为键或  $(CH_2)_m$ , 其中  $m$  为 0-10, 其中氮、氧或硫原子可替代在环 A 中的亚甲基, 该亚甲基未邻近唑啉部分, 且连接环 A 中碳原子的为  $Y$ , 其中  $Y$  为氢、羟基、卤素、羧基、低级烷氧基、低级烷基、芳基、杂芳基、酮基、低级烷氧基羰基或低级烷酰基。

[2610]  $M$  为  $=S$ 、 $=NR$ ,

[2611]



[2612] 其中  $R$  和  $R'$  独立地为氢、羟基、低级烷基、

[2613] 低级烷氧基、低级烯基、低级炔基、芳基、芳氧基、芳基低级烷基 (aryllower alkyl)、杂芳基或

[2614] 杂芳基低级烷基 (heteroaryl lower alkyl), 并当连在一起时, 可形成任选地含有选自氮、氧和硫的 1 至 3 个杂原子的 3- 至 6- 元环; 且

[2615]  $X$  为不存在或为选自下列的 1 至 4 个取代基: 卤素、直链或支链饱和的烷基 ( $C_1 \sim 22$ ) 或烯基或炔基,

[2616] 如果适当尺寸的烷基可形成: 饱和的或不饱和的、含有 (或不含) 一个或多个杂原子, 例如 O、S、N、Se、P 等的环,

[2617] 或芳族的或杂芳族的环, 其含有 (或不含) 一个或多个杂原子 (例如 O、S、N、Se 等)、伯、仲或叔氨基硝基 - 低级烷硫基、

[2618] 或芳基 (或杂芳基) 硫基、巯基、羟基、羧基、低级烷氧基或芳基 (或

[2619] 杂芳基) 氧基、烷基 ( $C_1-22$ ) 或芳基 (或杂芳基) 亚磺酰基、烷基 ( $C_1-22$ ) 或芳基 (或

[2620] 杂芳基) 磺酰基、例如三氟甲基的全氟烷基 ( $C_1-22$ )、例如三氟甲氧基的全氟烷氧基 ( $C_1-22$ )<sub>r</sub>、例如三氟甲基硫基的全氟烷基硫基 ( $C_1-22$ )、

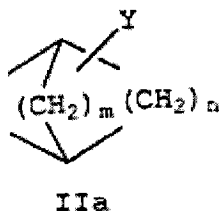
[2621] 例如三氟甲基亚磺酰基的全氟烷基亚磺酰基 ( $C_1-22$ )、

[2622] 例如三氟甲基磺酰基的全氟烷基磺酰基 ( $C_1-22$ )<sub>r</sub>、烷基 ( $C_1-22$ ) 或芳基 (或杂芳基) 氨基甲酰基, 或二酰氨基, 包括环酰亚胺基 (例如琥珀酰亚胺基)、烷基 ( $C_1 \sim 22$ ) 或芳基 (或杂芳基) 亚磺酰基酰氨基、

[2623] 烷基 ( $C_1-22$ ) 或芳基 (或杂芳基) 磺酰基酰氨基、例如三氟甲基亚磺酰基酰氨基的全氟烷基 ( $C_1-22$ ) 亚磺酰基酰氨基、例如上文三氟甲基磺酰基酰氨基的全氟烷基 ( $C_1-22$ )

磺酰基酰氨基、例如三甲基硅烷基或三乙基硅烷基的三烷基硅烷基、例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、氯化肉桂酰基等的酰基、例如三氟乙酰基、七氟丁酰基等的全氟酰基、例如乙酰基甲基、苯甲酰基甲基、苯乙酰基甲基、氯化肉桂酰基甲基等的酰基-低级烷基、例如三氟乙酰基甲基、七氟丁酰基甲基等的全氟酰基-低级烷基、烷基 (C1-22) 或芳基 (或杂芳基) 氨基甲酰氧基、二烷基 (C122) 或二芳基 (或二杂芳基) 氨基甲酰氧基、烷基 (C1-22) 或芳基 (或杂芳基) 氨基甲酰硫基、烷基 (C1-22)r 或芳基 (或杂芳基) 氨基甲酰基烷基, 或二酰氨基烷基, 包括环酰亚胺基烷基, 例如乙酰氨基甲基、辛酰氨基甲基或琥珀酰亚胺基甲基, 芳基或芳基低级烷基 (包括被例如卤素和上文所述的基团的基团取代的芳基), 杂芳基或杂芳基低级烷基, 例如呋喃、噻吩、吡咯、吡啶等, 包括经例如卤素和上文所述的基团的基团取代的衍生物; Z 为氢、卤素、直链或支链, 饱和的烷基 (C1-12)r 或烯基或炔基, 如果适当尺寸的烷基可形成: 饱和的或不饱和的, 含有或不含选自 O、S 和 N 的一个或多个杂原子的环, 也可形成芳族或杂芳族的环, 其含有或不含一个或多个杂原子 (选自 O、S 和 N)、伯、仲或叔氨基低级烷基硫基-、芳基-、杂芳硫基、硫基、羟基、羧基、烷氧羰基 (其中烷基为 C1-C22)、低级烷氧基、芳基或杂芳氧基、全氟烷基 (其中烷基为 C1-C22)、全氟烷氧基 (其中烷基部分为 C1-C22)、烷基 (C1-22)、芳基或杂芳基氨基甲酰基、二酰氨基、环酰亚胺基, 或酰基, 或其药学上可接受的酸加成盐; 条件是当 A 为

[2624]



[2625] 其中 n 为 1-3, m 为 0, Y 为氢, 且 M

[2626] 为 RR', 其中 R 和 R' 都为氢, X 不可

[2627] 不存在或不可是单个羟基或甲氧基;

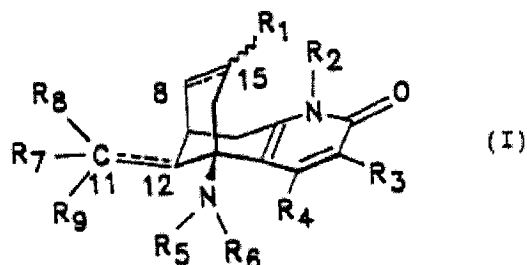
[2628] 且当如果 A 为式 II d 时, X 为

[2629] 1,3-二卤代或 2,4-二卤代。

[2630] xviii) 国际专利申请公开文本第 W01992/019238 号

[2631] 本发明提供了通式 (I) 的许多化合物, 其形式上为石杉碱甲的衍生物:

[2632]



[2633] 其中 R1 为 H、(C1-C8) 烷基或卤代; R2 为 H 或 (C1-C8) 烷基; R3 和 R4 独立地为 H、(C1-C8) 烷基、NO2、羟基或卤代; R5 和 R6 独立地为 H、(C1-C8) 烷基、芳基或芳烷基; R7 为 H、卤代或 (C1-C8) 烷基, R8 为卤代或 (C1-C8) 烷基, R9 为不存在或为 H; 且 -- 所示的键独立地为不存在或连同邻近的键一起, 形成单元 C. dbd. C, 条件是如果 -- 所示的键都存在, 那

么 R3 和 R4 不可都为 H, 除非 R7 或 R8 为卤代; 及其药学上可接受的盐。

[2634] 因此, 式 I 化合物的种类不包括石杉碱甲自身或其简单的 N-烷基化的衍生物。优选的是, R1 为 H、卤代 (Cl、Br、I 或 F, 最优选的是 F) 或甲基。优选的是 R2 为 H, 优选的是 R3 为硝基或卤代, 优选的是 R4 为 (C1-C4) 烷基或 OH, 且优选的是 R5. dbd. R6. dbd. H。优选的是 R7 和 R9 为 H 且 R8 为 (C1-C4) 烷基。优选的是, -- 所示的键中的至少一个为不存在。因此, 优选的式 I 化合物为石杉碱甲的二氢或双 (二 - 氢) 类似物 (其也可包含在吡啶酮环上的取代基), 或为吡啶酮环 - 取代的石杉碱甲的类似物。

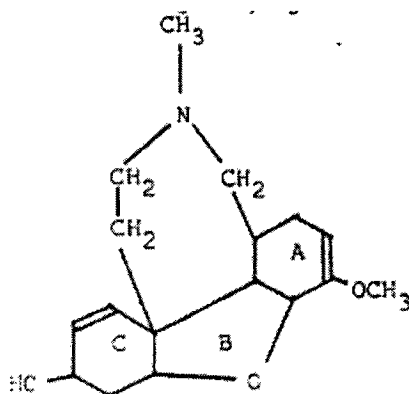
[2635] 通式 I 或 II 的化合物可以以旋光异构体的形式存在, 且这些异构体, 与外消旋的 (. +.) 混合物都被纳入本发明之内。本发明也包括本发明化合物的 12R 和 12S 以及 15R 和 15S 的对映异构体, 及其未拆分或部分拆分的混合物。术语“烷基”包括直链或支链烷基。术语“芳基”和“芳烷基”完全为上下文所定义的。在某些实施方案中, 芳基包括苯基、甲基苯基、二甲苯基、甲氧苯基等。在某些实施方案中, 芳烷基包括芳氧基 - 和芳基 - (C1-C3) 烷基部分。

[2636] 将 C15--R1 键画成波浪形以表示 R1 取代基, 当存在时可为平伏的或直立的, 或其组合。尽管为了方便, 使 C11-C12 键处于平伏位置, 但它可为平伏的、直立的或其组合。

[2637] xix) 欧洲专利申请第 EP0236684 号

[2638] 通常认为加兰他敏具有以下结构:

[2639]

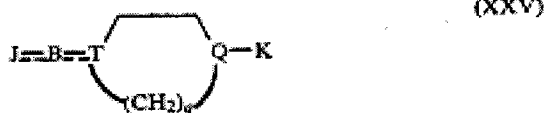


[2640] 类似结构的化合物 (其中羟基被甲氧基、乙氧基、例如乙酰氧基的低级烷酰基氧基或氧基替代, 甲氧基被氢、甲氧基、乙氧基、或例如乙酰氧基的低级烷酰氧基替代, 且取代在氮原子上的甲基被例如下列的其它直链或支链低级烷基替代: 乙基、环丙基甲基或环丁基甲基、烯丙基、低级烷基苯基或经取代的低级烷基苯基, 其中取代基是氟、氯、溴、低级烷氧基、羟基、硝基、氨基低级烷基或 1 至 5 个碳原子的酰氨基, 杂芳基低级烷基, 其中杂芳基为噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基或吡嗪基, 或氰基残基; 或未经取代的和经卤素取代的苯甲酰基低级烷基, 其中取代基在苯基上, 和化合物 (其中在“核”结构中的氢原子已被氟或氯替代, 或在 B 和 C 环共用碳之间的碳 - 碳单键被双键替代) 可能具有与加兰他敏相似的性质。

[2641] 和 xx) 美国专利 4, 895, 841

[2642] 本发明提供了具有下列式 (XXV) 的环胺化合物和其药理学上可接受的盐:

[2643]



[2644] 其中 J 为

[2645] (a) 经取代的或未经取代的基团,选自 (1) 苯基、(2) 吡啶基、(3) 吡嗪基、(4) 喹啉基、(5) 环己基、(6) 喹喔啉基和 (7) 呋喃基;

[2646] (b) 单价或二价基团,其中苯基可具有取代基,其选自 (1) 茛满基、(2) 茛满酮基、(3) 茛基、(4) 二氢茛酮基、(5) 茛满二酮基、(6) 萘满酮基、(7) 苯并环庚酮基、(8) 茛满醇基 (indanolyl) 和 (9)  $C_6H_5-CO-CH(CH_3)-$ ;

[2647] (c) 衍生自环酰胺化合物的单价基团;

[2648] (d) 低级烷基或

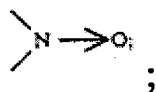
[2649] (e)  $R_{21}-CH$ 、 $dbd. CH-$  基团,其中  $R_{21}$  为氢或低级烷氧羰基 ( $dbd$  代表双键);

[2650] B 为  $-(CHR_{22})_r-$ 、 $-CO-(CHR_{22})_r-$ 、 $-NR_4-(CHR_{22})_r-$ ,  $R_4$  为氢、低级烷基、酰基、低级烷基磺酰基、苯基、经取代的苯基、苄基或经取代的苄基、 $-CO-NR_5-(CHR_{22})_r-$ ,  $R_5$  为氢、低级烷基或苯基、 $-CH$ 、 $dbd. CH-(CHR_{22})_r-$ 、 $-OCOO-(CHR_{22})_r-$ 、 $-OOC-NH-(CHR_{22})_r-$ 、 $-NH-CO-(CHR_{22})_r-$ 、 $-CH_2-CO-NH-(CHR_{22})_r-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-(CHR_{22})_r-$ 、 $-CH(OH)-(CHR_{22})_r-$ ,  $r$  为 0 或 1 至 10 的整数,  $R_{22}$  为氢或甲基,以便一个亚烷基可没有甲基支链或具有一个或多个甲基支链,  $. dbd. (CH-CH) b-$ ,  $b$  为 1 至 3 的整数,  $. dbd. CH-(CH_2)_c-$ ,  $c$  为 0 或 1 至 9 的整数,  $. dbd. (CH-CH) d$ 、 $dbd.$ ,  $d$  为 0 或 1 至 5 的整数;  $-CO-CH$ 、 $dbd. CH-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CH$ 、 $dbd. CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、二烷基氨基烷基羰基或低级烷氧羰基;

[2651] T 为氮或碳;

[2652] Q 为氮、碳或

[2653]



[2654] 且

[2655]  $q$  为 1 至 3 的整数;

[2656] K 为氢、苯基、经取代的苯基、芳基烷基,其中苯基可具有取代基,肉桂基、低级烷基、吡啶基甲基、环烷基烷基、金刚烷甲基、呋喃基甲基、环烷基、低级烷氧羰基或酰基;且

[2657]

[2658] 显示单键或双键。

[2659] 在具有式 (XXV) 的化合物中,优选的是 J 为 (a) 或 (b)。在定义 (b) 中,(2)、(3) 和 (5) 的单价基团及 (2) 的二价基团为优选的。在 B 的定义中, $-(CHR_{22})_r-$ 、 $. dbd. (CH-CH) b-$ 、 $. dbd. CH-(CH_2)_c-$  和  $. dbd. (CH-CH) d$ 、 $dbd.$  为优选的。(B) 的这些优选的基团可与 J 的 (b),具体的是 (b) 的 (2) 连接。

[2660] 在式 (XXV) 中优选的是 Q 为氮, T 为碳和  $q$  为 1 或 3;且 Q 为碳, T 为氮和  $q$  为 2。

最优选的是 Q 为氮, T 为碳且 q 为 2。

[2661] 优选的是, K 为苯基烷基或在苯基上具有取代基的苯基烷基。

[2662] 本发明优选的化合物包括:

[2663] 1- 苄基 -4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2664] 1- 苄基 -4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基茛基) 甲基哌啶、

[2665] 1- 苄基 -4-((5- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2666] 1- 苄基 -4-((5,6-二乙氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2667] 1- 苄基 -4-((5,6-亚甲二氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2668] 1-( 间 - 硝基苄基) -4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2669] 1- 环己基甲基 1-4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

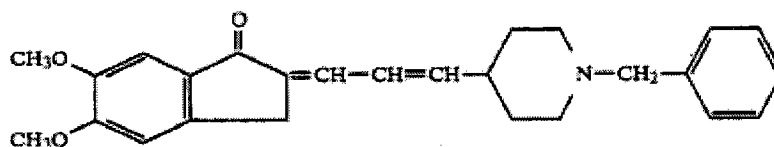
[2670] 1-( 间 - 氟苄基) -4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶、

[2671] 1- 苄基 -4-((5,6-二甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 丙基哌啶、

[2672] 1- 苄基 -4-((5- 异丙氧基 -6- 甲氧基 -1- 茛满酮)-2- 基) 甲基哌啶和

[2673] 1- 苄基 -4-((5,6-二甲氧基 -1- 氧代茛满酮)-2- 基) 丙烯基哌啶, 具有下列所示的式的化合物。

[2674]



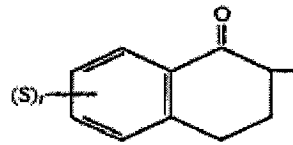
[2675] 此外, 本发明提供了包含药理学有效量的具有式 (XXV) 的环胺化合物或其药理学上可接受的盐和药理学上可接受的载体的治疗组合物, 以及通过向人患者施用具有式 (XXV) 的环胺化合物或其药理学上可接受的盐, 用于预防和治疗归因于乙酰胆碱酯酶活性的疾病的方法。

[2676] 优选的化合物具有上文所示的通式, 其中 J 为 (b)。基团 (b) 包括分别具有下列所示通式的 10 个基团。S 为氢或例如具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基和具有 1 至 6 个碳原子的低级烷氧基的取代基。在该取代基之中, 甲氧基为最优选的。t 为 1 至 4 的整数。最优选的苯基是在其上具有 1 至 3 个甲氧基。(S)<sub>t</sub> 可在苯基的两个邻近的碳原子上形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。

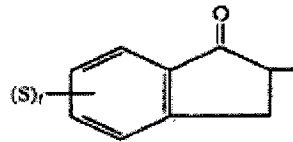
[2677]



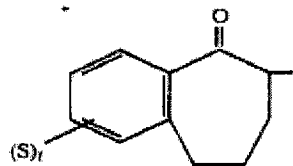
茚满基



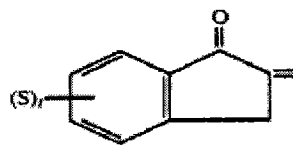
茚满酮基



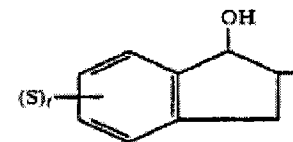
茚满酮基



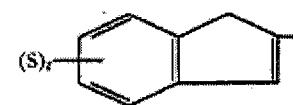
茚并环庚酮基



茚满酮基叉基



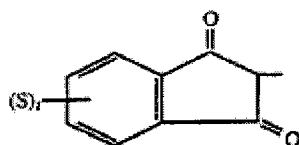
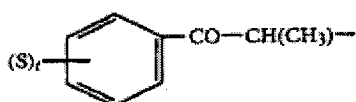
茚满醇基



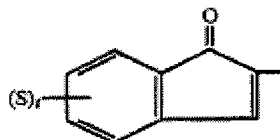
茚基

[2678]





茛满二酮基



二氢茛满酮基

[2679] B 优选的定义包括,  $-(CHR_{22})_r-$ 、 $-CO-(CHR_{22})_r-$ 、. dbd.  $(CH-CH)$ . dbd.  $CH$  b--、. dbd.  $CH-(CH_2)_c-$  和 . dbd.  $(CH-CH)$  d. dbd. 。  $-(CHR_{22})_r-$  基团, 其中  $R_{22}$  为氢且  $r$  为 1 至 3 的整数, 且 . dbd.  $CH-(CH_2)_c-$  基团为最优选的。

[2680] 在本发明上文定义的环胺化合物中, 优选的是在式中的  $J$  为 (b) 单价或二价基团。在定义 (b) 中, 茛满酮基、茛满二酮基和茛基为最优选的, 任选地在苯基上具有取代基。

[2681] 在定义 B 中,  $-(CHR_{22})_r-$  和 . dbd.  $CH-(CH_2)_c-$  为优选的。

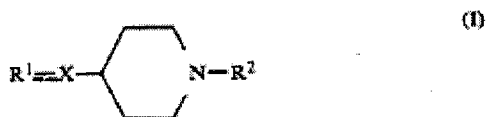
[2682] 在包含 T 和 Q 的环中, 该环可为 5-、6- 或 7- 元环。优选的是 Q 为氮, T 为碳或氮且  $n$  为 2; Q 为氮, T 为碳且  $n$  为 1 或 3; 且 Q 为碳, T 为氮且  $n$  为 2。

[2683] 在定义 K 中, 苯基、芳基烷基和肉桂基为优选的, 任选的是在苯基上具有取代基。

[2684] 将从落入上文所定义环胺化合物范围内的哌啶化合物的角度对本发明进行详细解释。该解释适用于整个发明的环胺化合物。

[2685] 由式 (I) 定义哌啶化合物:

[2686]



[2687] 其中  $R_1$  为下列经取代或未经取代的基团: . 环 . 1 苯基、. 环 . 2 吡啶基、. 环 . 3 咪唑基、. 环 . 4 喹啉基、. 环 . 5 茛满基、. 环 . 6 环己基、. 环 . 7 喹喔啉基, 或 11. 环 . 8 咪喃基; 衍生自茛满酮的具有未经取代的或经取代的苯环的单价或二价基团; 衍生自环酰胺化合物的单价基团; 低级烷基或式  $R_3-CH$ . dbd.  $C-$  (其中  $R_3$  为氢原子或低级烷氧羰基) 所示的基团,

[2688] X 为由式  $-(CH_2)_n-$  所示的基团, 式

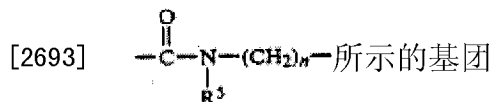
[2689]  $-\overset{O}{\parallel}{C}-(CH_2)_n-$  所示的基团,

[2690] 式

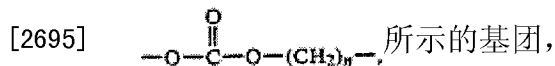
[2691]  $-\overset{R^4}{\parallel}{N}-(CH_2)_n-$  所示的基团

[2692] (其中  $R_4$  为氢原子、低级烷基、酰基、低级烷基磺酰基或经取代的或未经取代的苯

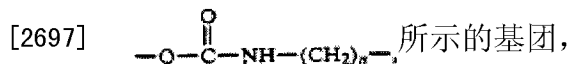
基或苄基)式



[2694] (其中 R5 为氢原子、低级烷基或苄基), 式  $\text{--CH--dbd. CH--}(\text{CH}_2)_n\text{--}$  所示的基团, 由式



[2696] 式



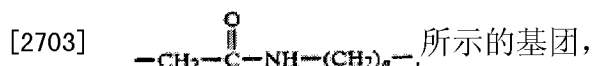
[2698] 式



[2700] 式



[2702] 式



[2704] 式



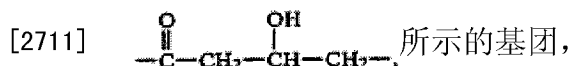
[2706] 式



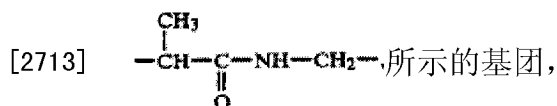
[2708] 式



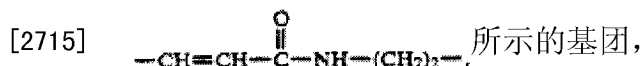
[2710] 式



[2712] 式



[2714] 式



[2716] 二烷基氨基烷基羰基或低级烷氧羰基,

[2717] 条件是在上文 X 的定义中的 n 各自独立地为 0 至 6 的整数,

[2718] R2 为经取代的或未经取代的苄基、经取代的或未经取代的芳基烷基、肉桂基、低级烷基、吡啶基甲基、环烷基烷基、金刚烷甲基或糠酰甲基, 且在上文通式中的符号  $\text{---}$  指单键或双键。

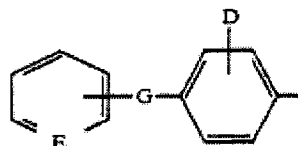
[2719] 用于上文关于本发明的化合物 (I) 的 R1、R2、R4 和 R5 的定义的术语“低级烷基”旨

在指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的烷基,且其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基 (pentyl) (戊基 (amyl))、异戊基、新戊基、叔-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基。在它们之中,甲基、乙基、丙基、异丙基等为优选的。甲基为最优选的。

[2720] 涉及在 R1 的定义中表达“下列经取代的或未经取代的基团:(1) 苯基、(2) 吡啶基、(3) 吡嗪基、(4) 喹啉基、(5) 茚满基、(6) 环己基、(7) 喹喔啉基或 (8) 呋喃基”的取代基的实例包括,具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基,例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基和叔-丁基;与上述低级烷基相应的低级烷氧基,例如甲氧基和乙氧基;硝基;例如氯、溴、氟的卤素原子;羧基;与上述低级烷氧基相应的低级烷氧羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基、正-丙氧羰基和正-丁氧羰基;氨基;低级单烷基氨基;低级二烷基氨基、氨基甲酰基;衍生自具有 1 至 6 个碳原子的脂族饱和一元羧酸的酰氨基,例如乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、戊酰氨基和特戊酰氨基;例如环己氧基羰基的环烷氧基羰基;例如甲基氨基羰基和乙基氨基羰基的低级烷基氨基羰基;与上文所定义的低级烷基相应的低级烷基羰基氧基,例如甲基羰基氧基、乙基羰基氧基和正-丙基羰基氧基;包括三氟甲基的卤代低级烷基;羟基;甲酰基;和例如乙氧基甲基、甲氧基甲基和甲氧基乙基的低级烷氧基低级烷基。在取代基的上述描述中的“低级烷基”和“低级烷氧基”包括衍生自上文提及的基团的所有基团。该取代基可为它们的 1 至 3 个,其可相同或不同。

[2721] 而且,当取代基为苯基时,下列基团在经取代的苯基的范围内:

[2722]



[2723] 其中 G 为式

[2724]  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$  所示的基团,

[2725] 式

[2726]  $\text{—}\text{O—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$  所示的基团,

[2727] 由式  $\text{—}\text{O—}$  所示的基团,式

[2728]  $\text{—}\text{CH}_2\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$  所示的基团,

[2729] 式  $\text{—}\text{CH}_2\text{—O—}$  所示的基团,式  $\text{—}\text{CH}_2\text{—S(=O)}_2\text{—}$  所示的基团,式

[2730]  $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}\text{—}$  所示的基团,

[2731] 和式

[2732]  $\text{—}\text{CH}_2\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}\text{—}$  所示的基团,

[2733] 且 E 为碳或氮原子。

[2734] 在它们之中用于苯基的取代基优选的实例包括低级烷基、低级烷氧基、硝基、卤代低级烷基、低级烷氧羰基、甲酰基、羟基和低级烷氧基低级烷基、卤素原子和苯甲酰基和苄基磺酰基。取代基可为它们中的 2 或更多个,其可相同或不同。

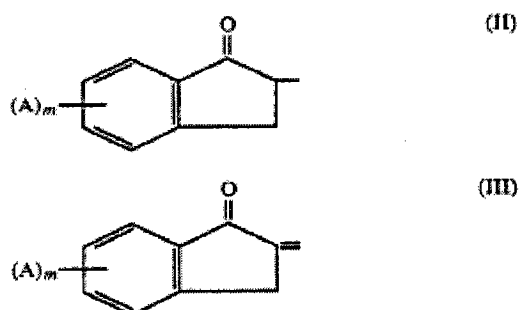
[2735] 用于吡啶基的取代基优选的实例包括低级烷基和氨基及卤素原子。

[2736] 用于吡嗪基的取代基的优选的实例包括低级烷氧羰基、羧基、酰氨基、氨基甲酰基和环烷氧基羰基。

[2737] 关于 R1,吡啶基优选为 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基;吡嗪基优选为 2-吡嗪基;喹啉基优选为 2-喹啉基或 3-喹啉基;喹喔啉基优选为 2-喹喔啉基或 3-喹喔啉基;且呋喃基优选为 2-呋喃基。

[2738] 具有未经取代的或经取代的苯基环、衍生自茛满酮的、优选的单价或二价基团的具体实例包括下列式 (II) 和 (III) 所示的那些:

[2739]

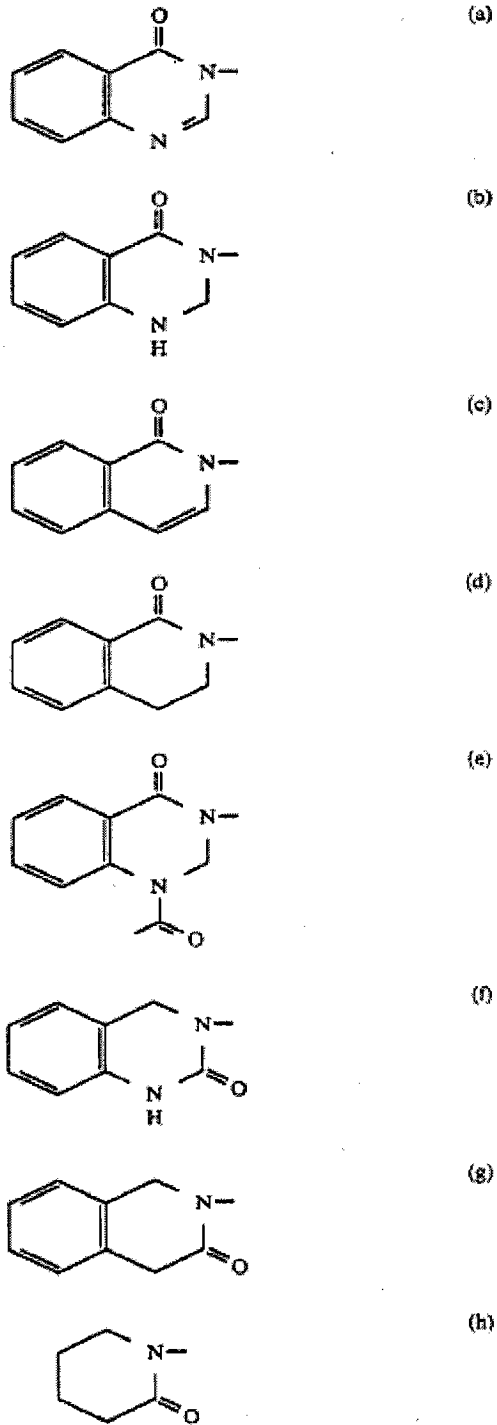


[2740] 其中 m 各自为 1 至 4 的整数,且可为相同或不同的 A 为在 R1 定义的上文条目 (1) 至 (8) 中所述的取代基的每一个或氢原子,优选的是氢原子(即未经取代的)、低级烷基或低级烷氧基,且最优选的是茛满酮为未经取代的或经 1 至 3 个甲氧基取代。

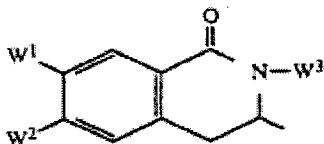
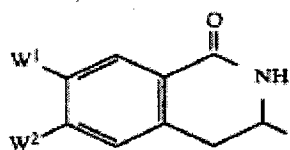
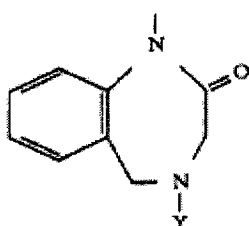
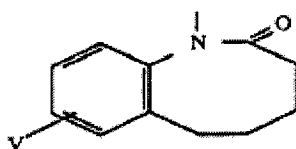
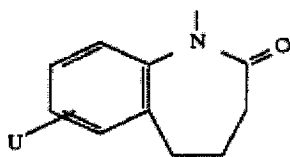
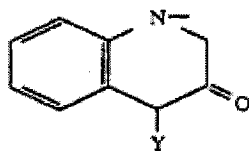
[2741] 衍生自环酰胺化合物的单价基团的实例包括喹唑啉酮、四氢异喹啉酮、四氢苯并二氮杂**草**酮(tetrahydrobenzodiazepinone)和六氢苯并氮杂环辛酮(hexahydrobenzazocinone)。但是,单价基团可为在其结构中具有环酰胺基团的任何一个并不仅限于上述具体实例。环酰胺基团可为衍生自单环或稠合杂环的基团。该稠合的杂环优选地为与苯环稠合形成的环。在这种情况下,苯环可经具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基(优选为甲基)或具有 1 至 6 个碳原子的低级烷氧基(优选为甲氧基)取代。

[2742] 单价基团的优选实例包括下列基团:

[2743]



[2744]



[2745] 在上式中,在式 (i) 和 (l) 中的 Y 各自为氢原子或低级烷基,在式 (k) 中的 V 为氢原子或低级烷氧基,在式 (m) 和 (n) 中的 W1 和 W2 各自为氢原子、低级烷基或低级烷氧基,且 W3 为氢原子或低级烷基。

[2746] 在每个式 (j) 和 (l) 中的右侧环为 7-元环,然而在式 (k) 中的右侧的环为 8-元环。

[2747] 上文所定义的 R1 的某些实例包括衍生自具有未经取代的或经取代的苯基的茚满酮的单价基团和衍生自环酰胺化合物的单价基团。

[2748] 上文所定义的 X 的某些实例包括式  $-(CH_2)_n-$  所示的基团,具有酰胺基的基团和通过上式所示的基团,其中 n 为 2。因此,最优选的是式

[2749]  $R^1 \text{---} X \text{---}$  所示基团的任何部分

[2750] ,其具有羰基或酰氨基。

[2751] 在上文 R2 的定义中涉及表达“经取代的或未经取代的苯基”和“经取代的或未经取代的芳基烷基”的取代基与 R1 的上述定义中的上述条目 (1) 至 (8) 中所述的那些相同。

[2752] 术语“芳基烷基”旨在指未经取代的苄基或苯乙基等。

[2753] 吡啶基甲基的具体的实例包括 2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基和 4-吡啶基甲基。

[2754] R2 优选的实例包括苄基和苯乙基。符号

[2755]

[2756] 指单或双键。该键仅当 R1 为具有未经取代的或经取代的苯环、衍生自茛满酮的上述二价基团 (III) 时为双键,而在其它情况下为单键。

[2757] 根据取代基的种类,本发明的化合物可具有不对称的碳原子,并因此具有立体异构体。它们当然在本发明的范围之内。

[2758] 现在描述其一个具体的实施例。当 R1 具有茛满酮骨架时,本发明化合物具有不对称的碳原子,并因此可具有立体异构体、旋光异构体、非对映异构体等。所有这些异构体都在本发明的范围内。

[2759] 用施用 SV2A 抑制剂和 AChEI 或其药学上可接受的盐治疗伴认知缺损的 CNS 障碍的方法

[2760] 在一个方面,本发明通过在有需要的受试者中组合施用 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,提供了用于在受试者中治疗、或改善认知功能的方法和组合物,所述受试者患有伴认知缺损的中枢神经系统 (CNS) 障碍 (例如,与年龄相关的认知缺损、MCI、遗忘 MCI (amnesic MCI)、痴呆、AD、前驱 AD、PTSD、精神分裂症、ALS,以及与癌症治疗相关的认知缺损),或处于患有所述障碍风险中。在某些实施方案中,该 SV2A 抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在其它实施方案中,该 SV2A 抑制剂是左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在某些实施方案中,该 AChEI 是多奈哌齐、他克林、里斯的明、毒扁豆碱、加兰他敏、或美曲膦酯或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在其它实施方案中,该 AChEI 是多奈哌齐或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在某些实施方案中,该伴认知缺损的 CNS 障碍是与年龄相关的认知缺损,例如轻度认知缺损 (MCI)、与年龄相关记忆缺损 (AAMI)、与年龄相关的认知减退 (ARCD)。在本发明的一个实施方案中,该 MCI 是遗忘 MCI。在本发明的某些实施方案中,该伴认知缺损的 CNS 障碍是痴呆、创伤后精神紧张性障碍 (PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人患者。该受试者可是人或例如非人灵长类、或啮齿类 (例如,大鼠) 的其它哺乳动物。在某些实施方案中,该受试者是人患者。

[2761] 当在临床上使用时,多奈哌齐显示出“胆碱能”副作用特征,且施用于患者的剂量受到这类副作用的限制。该 SV2A 抑制剂及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型与多奈哌齐或其它 AChEI 和它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型组合使用减少了治疗涉及认知功能障碍和其它情感障碍的 CNS 障碍 (包括 MCI、遗忘 MCI、AAMI、ARCE、痴呆、AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损) 所需的多奈哌齐或其它 AChEI 的量。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人患者,并因此减少了由多奈哌齐或其它 AChEI 引起的副作用而不降低功效。而且,该 SV2A 抑制剂和多奈哌齐或其它 AChEI 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和晶型的组

合的功效超过任一药物以其最佳剂量单独施用的功效,并因此是用于伴认知缺损的 CNS 障碍的改良治疗。

[2762] 可以理解,用于本发明的组合物和化合物的化合物和活性剂当在外周施用优选应易于穿透血脑屏障。但是,不能穿透血脑屏障的化合物,仍然可有效地直接施用于中枢神经系统中,例如,通过心室内或其它神经相容的途径 (neuro-compatible route)。

[2763] 如本文使用的,“组合”施用 SV2A 抑制剂和 AChEI 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型,包括同时施用和 / 或在不同时间施用,例如依次施用。同时施用该 SV2A 抑制剂和该 AChEI 或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型可任选地与补充剂量的该 SV2A 抑制剂和 / 或该 AChEI 以及它们的盐、水合物、溶剂化物和晶型组合。同时施用药物包括以共 - 制剂 (co-formulation) 形式或,可选的为分开的组合物的形式施用。

[2764] 依照本发明,可将该 SV2A 抑制剂和该 AChEI,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、晶型,经任何适合的途径施用于受试者。在某些实施方案中,将该药物口服施用;但是,也考虑了静脉内、皮下、动脉内、肌内、脊柱内、直肠、胸腔内、腹膜内、脑室内 (intracentricularly),或经皮、局部,或通过吸入施用。该活性剂可口服施用,例如,以通过本领域公认的程序制备的片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂 (wafers),等的形式。在某些实施方案中,可将该 SV2A 抑制剂和该 AChEI,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、晶型,经不同的途径施用于受试者。例如,将该 SV2A 抑制剂或其盐、溶剂化物、水合物、或多晶型静脉内施用,而将该 AChEI 或其盐、溶剂化物、水合物、或多晶型口服施用。

[2765] 在某些实施方案中,所述施用是减缓或延长释放。术语“延长释放”为药学领域公认,并被本文用于意指在延长的时期 (自始至终或在该期间),例如大于或等于 1 小时内,活性化合物或活性剂从剂型至环境的受控释放。延长释放剂型将以基本上恒定的速率在延长的时期内释放药物,或将基本上恒定量的药物在延长的时期内递增地释放。本文使用的术语“延长释放”包括术语“受控释放”、“持久释放”、“持续释放”、“延迟释放”或“减缓释放”,因为这些术语会用于药学。在某些实施方案中,所述延长释放剂量以贴剂或泵的形式施用。

[2766] 当将固体载体用于施用,该制剂可以是片剂,以粉剂或丸粒的形式置于硬胶囊中,或它可以是锭剂或糖锭的形式。如果使用液体载体,那么该制剂可以是糖浆剂、乳剂、软胶囊、或例如水性或非水性液体悬浮液或溶液的无菌注射液。

[2767] 根据本发明方法的活性剂和组合物的剂量安排将会根据所选的具体化合物或组合物、施用途径、待治疗的病症的本质、患者的年龄和状况、疗程或治疗阶段而变化,并且最终将由主治医师裁定。应当理解,施用的所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 和它们的药学上可接受的盐、其水合物、溶剂化物及晶型的量将是有效产生所需的生物学作用的量,例如有益的结果,包括临床结果 (例如,增加 GABA 能活性、减少兴奋性神经传递,以及阻断、抑制或减少乙酰胆碱酯酶活性的量,和 / 或引起认知功能改善的组合量)。应当理解,可将有效量以多于一个剂量并在疗程内施用。

[2768] 施用所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 和它们的药学上可接受的盐、其水合物、溶剂化物及晶型所需的持续时间可通过本领域的技术人员常规试验来确定。例如,可将所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 和它们的药学上可接受的盐、其水合物、溶剂化物及晶型施用



持续 1-4 周、1-3 个月、3-6 个月、6-12 个月、1-2 年、或更久,至多患者一生的时期。

[2769] 本领域已知的是,规范化体表面积是用于推断物种间剂量的适当方法。用于该剂量的人等效剂量 (HED) 可使用说明体表面积差异的下列公式来估计 (参见 Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research) :

[2770]  $HED = \text{动物剂量} \times (K_m \text{动物} / K_m \text{人})$

[2771] 其中  $K_m$  因子是体重除以体表面积 ( $K_m$  大鼠已确定为 6, 且  $K_m$  人为 37; 参见 Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007)。因此,大鼠 10mg/kg 的剂量与人 1.6mg/kg 等价 ( $10\text{mg}/\text{kg} \times (6/37) = 1.6\text{mg}/\text{kg}$ )。对于人受试者,为了从以 mg/kg 计的剂量计算出以 mg 计的剂量,将以 mg/kg 计的剂量乘以 70kg 典型的成人体重。

[2772] 在本发明的某些实施方案中,可将所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型以根据下列的剂量施用:例如,美国专利申请 12/580,464、国际专利申请 PCT/US2009/005647、美国专利申请 61/105,847、美国专利申请 61/152,631 和美国专利申请 61/175,536。在本发明的某些实施方案中,将所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型每 12 或 24 小时以约 0.001mg/kg 至 5mg/kg 的日剂量施用。

[2773] 在某些实施方案中,将所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型每 12 或 24 小时以约 0.1 至 5mg/kg、或约 1 至 2mg/kg、或约 0.1 至 0.2mg/kg、或约 0.01 至 2.5mg/kg、或约 0.1 至 2.5mg/kg、或约 0.4 至 2.5mg/kg、或约 0.6 至 1.8mg/kg、或约 0.04 至 2.5mg/kg、或约 0.06 至 1.8mg/kg、或约 0.01 至 1mg/kg、或约 0.001 至 1mg/kg、或约 0.5 至 5mg/kg、或约 0.05 至 0.5mg/kg 的日剂量施用。

[2774] 对于在若干天或周或更长时间内的重复施用,要根据所针对病症,将该治疗持续直到获得足够水平的认知功能。

[2775] 当与 AChEI 或它的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型组合提供时,由于 AChEI- 依赖性增加所述 SV2A 抑制剂的治疗指数,可将所述 SV2A 抑制剂或它的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型以亚治疗剂量水平施用。在某些实施方案中,由于与 AChEI 组合,所述 SV2A 抑制剂的治疗指数的增加大于在不存在所述 AChEI 下施用的所述 SV2A 抑制剂的治疗指数的至少约 1.5 倍或 2.0 倍或 2.5 倍或 3.0 倍或 3.5 倍或 4.0 倍或 4.5 倍或 5.0 倍或 5.5 倍或 6.0 倍或 6.5 倍或 7.0 倍或 7.5 倍或 8.0 倍或 8.5 倍或 9.0 倍或 9.5 倍或 10 倍、或大于约 10 倍。在某些实施方案中,SV2A 抑制剂与 AChEI 组合减少了所述 SV2A 抑制剂发挥其治疗作用所需的剂量。在某些实施方案中,与所述 AChEI 组合施用的所述 SV2A 抑制剂的量是亚治疗量。在某些实施方案中,将所述 SV2A 抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型每 12 或 24 小时以小于 5mg/kg、小于 2.5mg/kg、小于 2mg/kg、小于 1.5mg/kg、小于 1mg/kg、小于 0.5mg/kg、小于 0.1mg/kg、小于 0.05mg/kg、小于 0.01mg/kg、小于 0.005mg/kg、或小于 0.001mg/kg 的日剂量施用。

[2776] 所述 AChEI 或它的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型可以以至多为常规剂量水平的剂量水平施用。适合的剂量水平将取决于所选的具体 AChEI。可将所述 AChEI 按至多为每日 2 次、每日 1 次的方案施用,或它可以更少的频率施用。对于 ARICEPT<sup>®</sup>,当单独施用典型的每日剂量是约 5 至 10mg。在本发明的某些实施方案中,与 SV2A 抑制剂组合施用的 ARICEPT<sup>®</sup>的量是约 0.1 至 10mg。在某些实施方案中,与所述 SV2A 抑制剂组

合施用的 ARICEPT® 的量是亚治疗量。在某些实施方案中,与所述 SV2A 抑制剂组合施用的 ARICEPT® 的量小于 10mg 每日、小于 5mg 每日、小于 1mg 每日、小于 0.5mg 每日、或小于 0.1mg 每日。

[2777] 当与 SV2A 抑制剂组合提供时,由于 SV2A 抑制剂 - 依赖性增加所述 AChEI 的治疗指数,可将所述 AChEI 或其盐、水合物、溶剂化物或多晶型以与常规水平不同的剂量水平施用。在某些实施方案中,由于与其 SV2A 抑制剂组合,所述 AChEI 的治疗指数的增加大于在不存在 SV2A 抑制剂下施用的所述 AChEI 的治疗指数的至少约 1.5 倍或 2.0 倍或 2.5 倍或 3.0 倍或 3.5 倍或 4.0 倍或 4.5 倍或 5.0 倍或 5.5 倍或 6.0 倍或 6.5 倍或 7.0 倍或 7.5 倍或 8.0 倍或 8.5 倍或 9.0 倍或 9.5 倍或 10 倍、或大于约 10 倍。在某些实施方案中,AChEI 与 SV2A 抑制剂组合减少了所述 AChEI 发挥其治疗作用所需的剂量。在某些实施方案中,与其 SV2A 抑制剂组合施用的所述 AChEI 的量是约 0.1 至 10mg。在某些实施方案中,与所述 SV2A 抑制剂组合施用的所述 AChEI 的量是亚治疗量。在某些实施方案中,与所述 SV2A 抑制剂组合施用的所述 AChEI 的量是小于 10mg 每日、小于 5mg 每日、小于 1mg 每日、小于 0.5mg 每日、或小于 0.1mg 每日。

[2778] 基于施用医师的判断,可将施用本发明组合物的频率在疗程内进行调整。应明确,可将所述 SV2A 抑制剂和所述 AChEI 和它们的盐、水合物、溶剂化物和晶型以不同的给药频率或间隔施用。例如,可将 SV2A 抑制剂每日(包括每日多次剂量)或以更低频率施用。可将 AChEI 每日(包括每日多次剂量)或以更低频率施用。在某些实施方案中,SV2A 抑制剂和 AChEI 的持续连续释放制剂可能是所需的。用于获得持续释放的各种制剂和装置是本领域已知的。

[2779] 如上所述,某些 AChEI(例如多奈哌齐)和它们的盐、水合物、溶剂化物和晶型可引起胆碱能副作用。使用 SV2A 抑制剂和 AChEI 组合可减少治疗伴认知缺损的 CNS 障碍所必需的 AChEI 的量,并且可因此减少由所述 AChEI 引起的副作用。具体的是,SV2A 抑制剂与 AChEI 减少量的组合可减少胆碱能副作用,而不会对功效有负面影响。因此,在某些实施方案中,施用亚治疗量的 AChEI。

[2780] 在某些实施方案中,施用适合量的所述 SV2A 抑制剂,以便减少所述 AChEI 的剂量(例如,影响认知功能改善的程度或治疗与年龄相关的认知缺损所需要的剂量),所述减少为单独(即,单独且不与其它治疗活性剂或化合物组合)施用正常使用的 AChEI 剂量的至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、或至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90% 或更多。该减少可反映在给定施用的施用量和 / 或在给定的时期内的施用量(减少的频率)上。

[2781] 在本发明的某些实施方案中,组合施用 SV2A 抑制剂或其盐、水合物、溶剂化物及晶型及 AChEI 或其盐、水合物、溶剂化物及晶型可在受试者中获得更长或改善的治疗作用,其比通过仅仅施用所述 AChEI 或仅仅所述 SV2A 抑制剂获得的治疗作用长或改善至少约 1.5 倍、或 2.0 倍、或 2.5 倍、或 3.0 倍、或 3.5 倍、或 4.0 倍、或 4.5 倍、或 5.0 倍、或 5.5 倍、或 6.0 倍、或 6.5 倍、或 7.0 倍、或 7.5 倍、或 8.0 倍、或 8.5 倍、或 9.0 倍、或 9.5 倍、或 10 倍、或大于约 10 倍。

[2782] 本发明的组合物

[2783] 在一个方面,本发明提供包含 SV2A 抑制剂和 AChEI 以及它们的盐、水合物、溶剂化

物和多晶型的组合物。在某些实施方案中,SV2A 抑制剂和 AChEI 可存在于单一剂量单位中(例如,一起组合于一粒胶囊、一片片剂、一份粉剂、或一份液体等中)。在某些实施方案中,在所述组合物中的 AChEI 是多奈哌齐。在某些实施方案中,所述组合物包含作为 SV2A 抑制剂的左乙拉西坦、或塞曲西坦、或布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型,并且包含作为 AChEI 的多奈哌齐或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型。在某些实施方案中,所述组合物包含左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型,以及多奈哌齐或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和晶型。本文所述的组合物可含有多于一种 SV2A 抑制剂和 / 或多于一种 AChEI。在某些实施方案中,SV2A 抑制剂和 AChEI 是在包装在一起的分开制剂中。

[2784] 本文所述的组合物还可含有药学上可接受的赋形剂,且可含有起到增强和 / 或辅助所述 SV2A 抑制剂和 / 或所述 AChEI 效应的其它活性剂。该组合物还可含有已知用于治疗认知功能障碍的另外的活性剂。

[2785] 在本发明中所述组合物可以是例如胶囊、片剂、糖衣片 (dragrees)、丸剂、锭剂、粉剂和粒剂的固体剂型。在适当的情况下,可将它们用例如肠溶衣的包衣制备,或可将它们配制以便提供一个或多个活性成分的受控释放,例如根据本领域熟知方法的持续或持久释放。在某些实施方案中,所述组合物为减缓、受控、或延长释放的形式。术语“延长释放”为药学领域公认,并被本文用于意指在延长的时期(自始至终或在该期间),例如大于或等于 1 小时内,活性化合物或活性剂从剂型至环境的受控释放。延长释放剂型将以基本上恒定速率在延长的时期内释放药物,或将基本上恒定量的药物在延长的时期内递增地释放。本文使用的术语“延长释放”包括术语“受控释放”、“持久释放”、“持续释放”或“减缓释放”,正如这些术语用于药学的情况。在某些实施方案中,所述延长释放剂量以贴剂或泵的形式施用。所述组合物还可以是包括溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂的液体剂型。

[2786] 可将该组合物通过如本文所述和本领域已知的任何适合途径为施用而具体地配制。用于胃肠外 (parental) 施用的组合物包括无菌水性和非水性可注射溶液、分散剂、混悬剂或乳剂以及临用前在无菌可注射溶液或分散剂中重构的无菌粉剂。用于口内和口服递送的组合物(包括舌下和口腔的施用,例如, Danckwerts 等人,和口服)包括但不限于生物粘附聚合物、片剂、贴剂、液体和半固体(参见例如, Smart 等人)。用于呼吸递送(肺和鼻递送)的组合物包括但不限于各种压力型定量吸入器 (pressurized metered dose inhalers)、干粉吸入器、喷雾器、水雾吸入器 (aqueous mist inhalers)、滴剂、溶液、混悬剂、喷雾剂、粉剂、凝胶剂、乳膏剂,以及例如脂质体和微球的专用系统(参见例如 Owens 等人,“Alternative Routes of Insulin Delivery”和 Martini 等人)。用于透皮递送的组合物包括但不限于胶剂、贴剂和微乳剂。用于上述和其它的其它适合的施用形式包括贮库型可注射制剂、栓剂、喷雾剂、乳膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴剂、埋植剂等。

[2787] 所述组合物还可含有助剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。预防微生物的作用可通过纳入各种抗菌和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯,三氯叔丁醇,苯酚山梨酸,等来确保。还期望将等渗剂,例如糖、氯化钠等纳入组合物中。此外,持久吸收的可注射药物形式可通过纳入延缓吸收的活性剂,例如单硬脂酸铝和明胶提供。

[2788] 可将治疗制剂通过药学领域熟知的方法来制备,参见,例如, Goodman 等人, 2001 ;

Ansel, 等人, 2004 ;Stoklosa 等人, 2001 ;以及 Bustamante, 等人, 1993。

[2789] 在本发明的某些实施方案中, 含有 SV2A 抑制剂和 AChEI 以及它们的盐、水合物、溶剂化物和晶型的组合物包含 0.07-350mg、或 50-200mg、或 3-50mg 的量的所述 SV2A 抑制剂。在某些实施方案中, 所述 SV2A 抑制剂的量小于 350mg、小于 250mg、小于 200mg、小于 150mg、小于 100mg、小于 50mg、小于 10mg、小于 5mg、小于 1mg、小于 0.5mg、小于 0.1mg、或小于 0.07mg。在某些实施方案中, 在该组合物中所述 AChEI 的量为约 0.1 至 10mg。在某些实施方案中, 在该组合物中所述 AChEI 的量为小于 10mg、小于 5mg、小于 2mg、小于 1mg、小于 0.5mg、或小于 0.1mg。

[2790] 本领域的普通技术人员应理解, 本文所述的组合物和方法可修改和修饰以适于所针对的应用, 并且本文所述的组合物和方法可用于其它适合的应用, 而且这类其它的增加物和修饰并不偏离其范围。

[2791] 从随后的实验细节将会更好地理解本发明。但是, 本领域的技术人员将易于理解, 讨论的具体方法和结果仅仅是对如在下文实施方案中更完全描述的本发明进行说明。

## 具体实施方式

[2792] 认知缺损的介绍和模型

[2793] 表征为认知缺损的各种病症, 例如, 与年龄相关的记忆缺损 (AAMI)、轻度认知缺损 (MCI) 以及与年龄相关的认知减退 (ARCD) 被认为与衰老有关。其它的有关疾病为, 例如, AD。动物模型用作发展和评价这类与年龄相关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与年龄相关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与年龄相关的认知缺损。因此, 在这类动物模型中的功效预测了在人中的功效。

[2794] 可利用的模型中, 认知缺损的 Long-Evans 大鼠模型特别适合于区别与疾病相关的认知缺损和与衰老相关的认知缺损间的不同。实际上, 大量的行为特征描述已鉴定了在远交系老龄 Long-Evans 大鼠中认知缺损的自然发生形式 (Charles River Laboratories ; Gallagher 等人, Behav. Neurosci. 107 :618-626, (1993))。在用莫里斯水迷宫 (MWM) 进行的行为评价中, 大鼠学习和记忆由该迷宫周围的空间线索配置引导的逃避平台的位置。表现的认知基础在探查试验中进行测试, 所述探查试验使用了动物在搜寻所述逃避平台的位置中的空间偏好的量度。在该研究群体中的老龄大鼠游至可见的平台并无困难, 但是当将该平台伪装, 需要利用空间信息时, 就检测到了年龄依赖性缺损。在远交 Long-Evans 系中的个体老龄大鼠的表现有很大不同。例如, 部分那些大鼠与年轻成年大鼠有同样表现。但是, 约 40-50% 超出了年轻大鼠表现的范围。在老龄大鼠中的这种可变性反映了可靠的个体差异。因此, 在老龄群体中某些动物是认知受损的, 并称为老龄受损 (AI), 而其它动物是未受损的, 并称为老龄未受损 (AU)。参见, 例如, 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)。

[2795] 我们使用上述大鼠模型以鉴定个体 AI 和 AU 大鼠。我们随后在施用各种药理学治疗时对 AI 大鼠进行行为评价。

[2796] 实施例 1 :在放射臂迷宫任务中左乙拉西坦、多奈哌齐和联合治疗的行为评价

[2797] 老龄、雄性 Long-Evans 大鼠在 8 至 9 月龄时从 Charles River 实验室 (Raleigh, NC) 得到, 并饲养于动物饲养所直至 24 至 26 月龄。所有大鼠在 25°C 下单独饲养, 并维持 12 小时光照 / 黑暗循环。除非另外指明, 否则随意摄食和饮水。对大鼠在整个实验中的健康和无病原体状态进行检查, 并在处死时进行尸检。

[2798] 将所有大鼠以空间认知的标准化评价进行筛选。该背景评价使用了上述充分确立的 MWM 方案。证明在空间认知的标准化评价中记忆表现受损的老龄大鼠, 即, AI 大鼠, 被选用于药物干预研究。在以下不同的药物 / 对照治疗的条件下, 测试所选 AI 大鼠在放射臂迷宫 (RAM) 任务中它们对新空间信息的记忆: 媒介物对照、仅仅多奈哌齐、仅仅左乙拉西坦, 以及多奈哌齐和左乙拉西坦组合。使用食欲动机该 RAM 任务也将行为评价扩展到了空间记忆。我们使用了对不同剂量和组合的药物进行受试者内评价的方案 (Koh 等人, *Neuropsychopharmacology*, epub. 1-10, (2009))。

[2799] 放射臂迷宫任务

[2800] 该放射臂迷宫由从八边形的中心平台的每个侧面伸出的八个臂组成, 食槽位于每个臂末端。放置树脂玻璃™ 隔断以阻止进入任何臂中。在迷宫周围的房间中提供迷宫外的线索, 并通过顶灯提供照明。如在 Chappell 等人, *Neuropharmacology* 37:481-487(1998) 中详细描述的预训练由熟习、标准的得到-转移 (win-shift) 训练, 以及介于信息和记忆测试阶段间有延迟的得到-转移训练组成。在预训练完成后 2 天开始药物治疗。三个臂在每个试验 (信息阶段) 开始时被隔断。隔断臂的特性和配置在每次试验中变化。允许禁食的大鼠从 5 个未隔断臂重新取回食物奖赏 (Kellogg's Froot Loops™ cereal)。随后将大鼠从该迷宫中移除 60 分钟 (保留间隔), 在此期间, 将在隔断臂上的屏障移除, 允许进入所有的八个臂。随后将大鼠放回中心平台上, 并允许重新取回剩下的食物奖赏 (记忆测试阶段)。

[2801] 追踪 AI 大鼠在保留测试阶段形成的“错误”数。错误由回到早已从中得到食物的臂 (所有四只爪都在臂上) 组成。例如, 如果大鼠进入已经在试验的延迟部分前从中取回食物的臂或如果它在延迟期后再探访已探访过的臂, 错误就在试验中出现。

[2802] 左乙拉西坦治疗

[2803] 独立的 AI 大鼠组 (n = 10) 首先用左乙拉西坦 (Tecoland, Edison, NJ) 测试。在每日试验之前 30-40 分钟, 同时用下列六个条件对 AI 大鼠进行预处理: 1) 媒介物对照 (0.9% 盐溶液); 2) 左乙拉西坦 (1.25mg/kg/日); 3) 左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日); 4) 左乙拉西坦 (5mg/kg/日); 5) 左乙拉西坦 (10mg/kg/日); 6) 左乙拉西坦 (20mg/kg/日); 通过腹膜内 (i. p.) 注射。每隔一日 (介入清除日) 给予注射。为了等衡任何潜在的偏倚, 药物作用使用递升-递减剂量系列进行评价, 即, 该剂量系列首先以递升次序提供, 随后以递减次序重复。因此, 每个剂量有两项测定。

[2804] 将参数统计 (配对 t 检验) 用于比较在 RAM 任务的 1 小时延迟期 AI 大鼠在不同剂量的左乙拉西坦和媒介物对照的环境中保留测试表现 (参见图 1)。用左乙拉西坦 5mg/kg/日 (错误的平均数 ± 平均值的标准误 (SEM) = 0.75 ± 0.32) 和 10mg/kg/日 (错误的平均数 ± SEM = 0.80 ± 0.27) 治疗在该试验中错误的平均数比使用媒介物对照 (错误的平均数 ± SEM = 2.00 ± 0.42) 显著更少。相对于媒介物对照治疗, 左乙拉西坦在 5mg/kg/日 (t(9) = 2.18, p = 0.057) 和 10mg/kg/日 (t(9) = 2.37, p = 0.042) 下显著改善记忆表现。

### [2805] 多奈哌齐治疗

[2806] 在左乙拉西坦评价完成之后,将一组新的 AI 大鼠 ( $n = 8$ ) 用多奈哌齐测试。在每日试验之前 30-40 分钟,同时用下列三个条件对 AI 大鼠进行预处理:1) 媒介物对照 (0.9% 盐溶液);2) 多奈哌齐 (1mg/kg/日);3) 多奈哌齐 (2mg/kg/日);通过腹膜内 (i. p.) 注射。每天给予注射。为了等衡任何潜在的偏倚,药物作用使用递升-递减剂量系列进行评价,即,该剂量系列首先以递升次序提供,随后以递减次序重复。因此,每个剂量有两项测定。

[2807] 将参数统计 (配对 t 检验) 用于比较在 RAM 任务的 2 小时延迟期 AI 大鼠在不同剂量的多奈哌齐和媒介物对照的环境中保留测试表现 (参见图 2)。使用多奈哌齐 1mg/kg/日 (错误的平均数  $\pm$  平均值的标准误 (SEM) =  $2.88 \pm 0.46$ ) 和 2mg/kg/日 (错误的平均数  $\pm$  SEM =  $2.81 \pm 0.43$ ) 治疗在该试验中出现错误的平均数与使用媒介物对照 (错误的平均数  $\pm$  SEM =  $2.88 \pm 0.67$ ) 并无显著差异。相对于媒介物对照治疗,多奈哌齐在 1mg/kg/日 ( $t(7) = 0, p = 1.00$ ) 或 2mg/kg/日 ( $t(7) = 0.91, p = 0.930$ ) 下并没有显著改善记忆表现。

### [2808] 左乙拉西坦和多奈哌齐的组合

[2809] 我们使用相同的 AI 大鼠 ( $n = 8$ ),测试左乙拉西坦和多奈哌齐组合在亚治疗剂量下施用时的记忆改善效果。在这项实验中,亚治疗剂量是 2.5mg/kg/日用于左乙拉西坦和 1mg/kg/日用于多奈哌齐。如上所述,当不存在多奈哌齐的情况下将左乙拉西坦以 2.5mg/kg/日的剂量单独施用,它并不会显著地改善 AI 大鼠的记忆表现 (参见图 1)。当不存在左乙拉西坦的情况下将多奈哌齐以 1mg/kg/日的剂量单独施用,它并不会显著地改善 AI 大鼠的记忆表现 (参见图 2)。

[2810] 在每日试验之前 30-40 分钟,同时用下列两个条件对 AI 大鼠进行预处理:1) 媒介物对照 (0.9% 盐溶液);2) 多奈哌齐 (1mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日);通过腹膜内 (i. p.) 注射。每天给予注射。为了等衡任何潜在的偏倚,药物作用使用递升-递减剂量系列进行评价,即,该剂量系列首先以递升次序提供,随后以递减次序重复。因此,每个剂量有两项测定。

[2811] 将参数统计 (配对 t 检验) 用于比较在 RAM 任务的 2 小时延迟期 AI 大鼠在左乙拉西坦和多奈哌齐的组合和媒介物对照的环境中保留测试表现 (参见图 2)。多奈哌齐 (1mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日) 组合施用 (错误的平均数  $\pm$  平均值的标准误 (SEM) =  $1.69 \pm 0.53$ ) 在该试验中出现错误的平均数比使用媒介物对照 (错误的平均数  $\pm$  SEM =  $2.88 \pm 0.67$ ) 显著更少。相对于媒介物对照治疗,多奈哌齐 (1mg/kg/日) 和左乙拉西坦 (2.5mg/kg/日) 的组合显著地改善记忆表现 ( $t(7) = 2.16, p = 0.034$ )。

[2812] 多奈哌齐或左乙拉西坦,当在缺少另一个药物的情况下以如在这项实验中所测试的亚治疗剂量施用时,并不会显著地改善 AI 大鼠的记忆表现 (参见图 1 和 2)。但是,以亚治疗剂量施用的多奈哌齐和左乙拉西坦组合却显著改善了 AI 大鼠的记忆表现。我们的结果暗示当一起施用时多奈哌齐和左乙拉西坦间的超加 (super-additive) 或协同相互作用。

### [2813] 实施例 2:左乙拉西坦在人中的治疗

[2814] 进行为期 8 周的受试者内试验,涉及用左乙拉西坦低剂量治疗的 17 名遗忘 MCI (aMCI) 受试者和 17 名年龄匹配对照。在该研究期间,每个 aMCI 受试者在每个两周的两

个周期中都分别接受药物和安慰剂治疗,使治疗次序在不同的 aMCI 受试者中等衡(参见图 3)。用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者用作另一对照。在每个两周周期的药物/安慰剂治疗之后从受试者得到认知测试和 fMRI 成像数据。

[2815] 参与者和临床特征

[2816] 从在 Johns Hopkins 医院的阿尔茨海默氏病研究中心 (Alzheimer's Disease Research Center) (ADRC) 和其它转诊机构 (referrals) 招募 17 名惯用右手的 aMCI 患者。从 ADRC 和其它转诊机构的对照参与者库中招募另外 17 名惯用右手的健康志愿者。对所有参与者实施认知状态的电话会诊,以确定他们是否有可能通过该研究的入围标准(包括用于 MRI 扫描的标准)。所有参与者还接受使用标准化仪器和方法的神经学、精神病学以及神经心理学检查。精神病学的评估包括实施用于 DSM-IV 轴 I 障碍的组织临床会诊 (the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) 和临床痴呆等级评定 (the Clinical Dementia Rating) (CDR) 量表。所有 aMCI 患者的 CDR 评分为 0.5。aMCI 的诊断基于由 Petersen 等人(例如,“Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease,” Oxford University Press, N. Y. (2003)) 提议的标准,其包括记忆抱怨(由填报人确证的)、在测试时受损的记忆功能(基准之下 1.5 个标准偏差)、在其它方面保留的认知功能(基准的 1 个标准偏差之内)、功能能力没有减退和无痴呆。通过临床共识达到最终的 aMCI 诊断。淘汰标准包括主要的神经学或精神病学障碍、伴意识丧失的头部损伤、药物滥用或依赖史,以及 MRI 检查的一般禁忌症(例如心脏起搏器、动脉瘤线圈、幽闭恐怖症)。每个 aMCI 受试者需要有可提供关于受试者每日功能的信息并确保适当用药的研究搭档(即,填报人)。参见图 14A 和 14B。

[2817] 研究访视:该研究由 8 周程内的 4 项访视组成(参见图 3)。基线访视是为了进行医学、神经学、精神病学和神经认知的评价。访视 1 和 2 与基线访视是相同的,但包括 fMRI 期。在 4 周清除期结束时的清除访视,是为了简短的临床评价和开始第二次药物/安慰剂阶段。

[2818] 基线访视:在筛查访视时,从受试者(和 MCI 受试者的填报人)得到知情同意。该受试者和填报人参与基于临床痴呆等级评定 (CDR) 量表的用于测定受试者在日常生活中功能性缺损的程度的标准化临床会诊。得到受试者的医学、神经学和精神病学史(包括当前药物的回顾),以及痴呆的家族史。进行简短的医学、神经学和精神病学检查(包括生命体征)。抽血以便进行标准的实验室测试,该测试是确定受试者是否符合入围标准所需的。使用在 Kirby 成像中心采用的标准形式,对受试者再筛查对 MRI 扫描的禁忌症。进行简短的认知测试(描述于下面的神经心理学评价部分中)。这些评价用于确定受试者是否符合入围标准。使用标准化形式完成所有前述事项。如果受试者符合该研究的入围标准,那么给予该受试者该研究的药物(随机选择的药物或安慰剂),和关于如何服用它的说明。对潜在有自杀念头的受试者进行劝导,并且如果发生这样的事,就劝导该受试者停止服用该药物并直接与该研究的医师联系。

[2819] 访视 1:在基线访视之后第一次药物/安慰剂期 2 周结束时,重复医学、神经学和精神病学的评价和认知测试。还对受试者的自杀念头进行临床评价。再次抽血以重复标准测试并确定是否有与药物治疗相关的任何变化;还得到了受试者的血液左乙拉西坦水平。收集在基线访视时配制的所有药物(药物或安慰剂),并评价受试者对药物方案的顺应性。

在同一天（临床评价的前一刻或后一刻）进行第一个 fMRI 期（具有认知测试）。在该访视时受试者中断第一期治疗。

[2820] 清除访视：在访视 1 之后清除期（4 周）结束时，受试者接受了简短的医学筛查，包括医学和精神病学的评价。抽血以得到血液左乙拉西坦水平（以证实清除）。提供给受试者用于该研究最终阶段的新药物（对先前的治疗期中所指定的药物或安慰剂进行替换的药物或安慰剂）和关于应如何服用它的说明。

[2821] 访视 2：在清除访视之后约 2 周时（即，在开始第二治疗期之后 2 周），重复医学、神经学和精神病学的评价和认知测试。对受试者的自杀念头进行临床评价。再次抽血以重复标准测试并确定是否有与药物治疗相关的任何变化；还得到了受试者的血液左乙拉西坦水平。收集在清除访视时配制的所有药物，并评价受试者对药物方案的顺应性。在同一天（临床评价的前一刻或后一刻）重复第二个 fMRI 期（具有认知测试）。

[2822] 神经心理学的评价

[2823] 所有参与者在治疗功效评价时（访视 1 和 2）以及在基线访视时接受神经心理学的评价。评价在扫描之后进行，并包括 Buschke 选择联想测试 (Buschke 和 Fuld, 1974) 和口头配对相关分测试、逻辑记忆分测试、修订的韦克斯勒记忆量表 (WMS-R) 的视力复现分测试 (Wechsler, 1997)，以及 Benton 视觉保留测试，因为这些任务对中颞叶功能和早期记忆问题特别敏感 (Marquis 等人, 2002 以及 Masur 等人, 1994)。此外，受试者被要求完成更一般的认知功能测试，例如测试以评价一般的精神状态、执行功能、注意力和一般的呼名能力。所有神经心理学的测试通过受训助理研究员在 60- 分钟期间实施。因为该研究中的三项神经心理学的评价在 8 周时期内进行，所以不同版本的神经心理学的测试用于使测试特异性实践效果最小化。按需要向该受试者提供中断。

[2824] 药物施用

[2825] 如上所述，药物治疗期是在访视 1 或 2 之前的两周（在其它访视之前的两周期间是安慰剂阶段）。对于接受药物治疗的受试者，半片刻痕 250mg 的左乙拉西坦片剂用于一日两次获得 125mg/kg 剂量，其约为 3.6mg/kg/ 日（假定平均成人人体重为 70kg）。

[2826] 所有药物和安慰剂制剂都按 1 : 1 配置制备。按患者的登记配药随机化，并遵循药物分配表。

[2827] 在口服施用之后左乙拉西坦被快速且几乎完全地吸收，而且它的生物利用度并未受到食物影响。左乙拉西坦的血浆半衰期约为  $7 \pm 1$  小时（考虑在老人中由于降低的肾功能是 9-10 小时）。吸收是快速的，血浆浓度峰值在口服施用后约 1 小时出现。稳态可在每日两次的多次给药 2 天后获得。

[2828] 左乙拉西坦在治疗人癫痫中典型的起始剂量是一日两次 500mg，其约为 14.3mg/kg/ 日。随后将该剂量增加直至最佳功效，至多 50mg/kg/ 日。因此，用于该实验的剂量是用于治疗癫痫的最低人剂量的四分之一。

[2829] 基于先前指明低剂量功效的动物研究结果，甚至考虑了更低的剂量，例如，一日两次 25-60mg。用于动物模型的左乙拉西坦最高有效剂量是 5-10mg/kg（急性给予）。用于治疗人中年齡依赖性认知缺损的剂量的人等效剂量 (HED)（如上所述计算的）等于 0.8-1.6mg/kg/ 日（或一天两次 28-56mg）。

[2830] MRI 数据采集



[2831] 成像数据通过在 Stark 实验室发展的高分辨率方法得到。在位于 Kennedy Krieger 研究所 (Baltimore, MD) 的功能性脑成像 F.M. Kirby 研究中心 (the F.M. Kirby Research Center for Functional Brain Imaging) 装配 8-通道 SENSE (敏感度编码) 头部线圈的 Phillips 3Tesla 扫描仪上 (Eindhoven, The Netherlands) 收集数据。高分辨率平面回波图像使用采集矩阵  $64 \times 64$ , 重复时间 1500 毫秒, 回波时间 30 毫秒, 翻转角 70 度, SENSE 因子 2, 无间隙的各向同性分辨率  $1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm}$  来收集。平行于海马的主要纵轴并覆盖整个中颞叶区双侧获取 19 张斜切片 (Nineteen oblique slices)。除了功能性运行外, 还获取了全脑 MPRAGE 结构扫描 (参数: 150 张斜切片,  $1\text{mm}$  各向同性分辨率)。

[2832] 图像分析

[2833] 使用功能性神经成像分析 (AFNI, 发行于 2008\_07\_18\_1710) 软件进行数据分析。首先将图像融合 (co-registered) 以纠正内部 - 和交叉 - 扫描头部运动。在其中发生显著的运动事件 (相对于先前采集, 在任何方向上超过 3 度的旋转或 2mm 的平移) 的采集, 加减一次 1.5 秒的重复, 被排除在该分析之外。将结构的解剖数据融合入标准立体定向空间 (Talairach & Tournoux, 1988), 并将相同的参数随后应用于功能性数据。行为向量产生出模式不同的试验类型。

[2834] ROI-LDDMM (感兴趣区的大变形微分同胚尺度映射 (large deformation diffeomorphic metric mapping)) 方法, 用于穿过受试者校准的技术, 通过集中校准功率 (具体的是对仅在脑内的 ROI (感兴趣区) 而非其他) 增加了多受试者部位 fMRI 研究功率。首先, 使用 AFNI 将所有受试者的解剖和功能性扫描标准化至 Talairach 坐标系。将中颞叶和海马的亚区域 (双侧内嗅皮层、鼻周皮层、海马旁皮层、CA3/ 齿状区、CA1 区和下托) 在三维 MPRAGE 扫描上分割。将用于 CA3 区和齿状回 (DG) 的标识组合。使用基于测试为靶标的整个样品工具的专门的模版, 随后将解剖上定义的 ROI 用于为每个受试者计算 ROI-LDDMM 3D 向量场转换。随后将用于每个个体受试者 ROI 的 ROI-LDDMM 转换应用于拟合系数图。

[2835] 使用试验类型和组作为固定因素和受试者作为嵌入组内的随机因素的双因素方差分析 (ANOVA) 来分析组数据。  $p < 0.05$  的宽峰阈 (liberal peak threshold), 连同 10 体素的空间范围阈 (spatial extent threshold) 用于定义在整个 F 统计值上的功能性 ROI。该方法 (而不是使用直接配对对照) 减少了体素选择偏倚, 因为各种条件中的任何差异都考虑到了待选的体素。随后将该阈与解剖分割组合, 以仅仅包含感兴趣区内的体素。这帮助排除不随任何模式因素变化的体素, 有效地将该分析限制于显示任何随任务条件或组改变的体素。为进一步分析而将在每个功能性 ROI 内的体素解体。

[2836] 在访视 1 和 2 时 fMRI 扫描期间的认知测试

[2837] 受试者中颞叶的活动在受试者参与外显 3 选项强迫选择任务 (其中使参与者观察新的、重复的和类似的 (“诱饵”) 刺激物) 期间通过功能性 MRI 来测量。将 Psychophysics Toolbox extensions in Matlab 7.0 (The MathWorks, Natick, MA) 用于刺激呈现和行为数据收集。刺激物是常见物体的彩色照片。每个参与者在功能性成像期期间接受一系列测试运行, 每个运行由以下三种类型的图像对混合物组成: 类似对、相同对和无关衬托 (foils)。这些图像对在运行中完全随机化并随一系列的图像单独呈现 (参见图 6A)。参与者被指示做出关于所看到的每个物体是否是新的、旧的或类似的判断。当类似物体对的第二个 (所述 “诱饵”; 参见图 6B) 呈现时, 极为感兴趣的是参与者的反应。受试者正确识别诱

饵刺激物为“类似的”提供了图案分离的行为证据,即将类似的体验分离为不同的无重叠的表示。但是,不正确识别诱饵刺激物为“旧的”或“新的”指明图案分离失败。识别诱饵刺激物为“旧的”指明受试者集中于诱饵刺激物和早期显示的搭档图像之间的类似处。识别诱饵刺激物为“新的”指明受试者未能完全回忆起早期显示的搭档图像。每个运行还包含若干基线试验,该基线试验使用已知的挑战性的知觉辨认任务以提供对中颞叶中基线活动较低和更稳定的估计 (Stark&Squire, 2001PNAS ;Law 等人, 2005)。

[2838] 如 fMRI 所测量的在认知测试期间中颞叶中不同亚区的活动水平的调查,显示 aMCI 受试者在记忆任务的表现期间与年龄匹配对照受试者相比具有活动过强的 DG/CA3 区和活动减退的内嗅皮层。

[2839] 我们在对照和 aMCI 受试者中评价了在成功的记忆判断期间 DG/CA3 中活动的水平。在显示诱饵刺激物被受试者正确地识别为“类似”也就是对基线活动加以校准期间,平均活动从如 fMRI 所测量的平均活动计算。图 4A 显示当做出这些判断时 aMCI 患者显示 DG/CA3 活动过强 ( $p = 0.013$ )。但是,图 4B 显示用左乙拉西坦治疗减少了 aMCI 受试者中 DG/CA3 过度的活动 ( $p = 0.037$ )。实际上,用药物治疗的 aMCI 受试者中的活动水平被正常化到了与用安慰剂治疗的对照受试者的活动无统计上差异的程度。参见图 4C,其为图 4A 和 4B 中所示的平均活动值。

[2840] 在成功的记忆判断期间,与对照相比 EC 中活动水平在安慰剂治疗的 aMCI 受试者中显著更低 ( $p = 0.003$ )。参见图 5A。但是,左乙拉西坦治疗同样使 aMCI 受试者 EC 中的活动正常化。左乙拉西坦治疗在记忆判断期间增加了 aMCI 受试者的 EC 活动,以至于与安慰剂治疗的对照受试者无统计上的差异。参见图 5C,其为图 5A 和 5B 中所示的用于平均活动值。

[2841] 在记忆判断期间通过左乙拉西坦治疗正常化的 DG/CA3 和 EC 活动反映在 aMCI 受试者在认知任务中的表现所见到的变化上。用安慰剂治疗, aMCI 患者比对照受试者表现更差,更少正确识别为“类似的”诱饵物品,且更经常不正确识别它们为“旧的” ( $p = 0.009$ )。参见图 7。但是, aMCI 受试者的表现在左乙拉西坦治疗下显著改善。参见图 8。在药物治疗下更多正确的“类似的”识别与更少不正确“旧的”识别的相互作用导致该记忆任务的表现显著改善 ( $p = 0.039$ )。参见图 9,其为图 7 和 8 中所示数据的表。

[2842] 还在其它常见的认知测试中将对照 - 安慰剂受试者和用药物或安慰剂治疗的 aMCI 受试者的表现进行比较,例如 Buschke 选择联想测试 - 延迟回忆 (图 10A 和 10B)、Benton 视力保持测试 (图 11A 和 11B)、口头配对相关测试 - 识别 (图 12A 和 12B) 和口头配对相关测试 - 延迟回忆 (图 13A 和 13B)。在所有这些测试中,用安慰剂治疗的 aMCI 受试者比安慰剂治疗的对照受试者表现更差,并且左乙拉西坦治疗未能改善 aMCI 受试者的表现。

[2843] 为什么在这些其它认知测试中左乙拉西坦治疗对 aMCI 受试者的表现毫无帮助,存在有许多可能的原因。在 fMRI 研究中所完成的外显 3 选项强迫选择任务是对 DG/CA3 功能特别敏感的任务。照这样,受试者在该任务中的表现可能特别适应由左乙拉西坦治疗产生的 DG/CA3 活动的变化。而且, aMCI 受试者在实施认知测试之前用左乙拉西坦仅治疗 2 周。预计,比 2 周更长的治疗持续时间 (例如, 16 周或 8 个月) 用药物治疗将会产生改善的功效。最终,对比的动物研究 (参见实施例 1) 指明剂量甚至越低越有效。一天两次 125mg 的人剂量等效于 22.3mg/kg/日的大鼠剂量。如在实施例 1 和图 1 中所示,在大鼠中 20mg/kg

左乙拉西坦的剂量太高,而它不能改善 AI 大鼠在放射迷宫任务中的表现。用于该动物模型的左乙拉西坦的有效剂量是 5-10mg/kg。最佳大鼠剂量的人等效剂量 (HED) 是 0.8-1.6mg/kg/日。这样的剂量会导致一天两次 28-56mg 的施用 (其基本上低于用于该研究的一天两次 125mg)。因此,如果他们使用等效于大鼠中的有效剂量的较低剂量 (例如,左乙拉西坦每天两次 25-60mg) 治疗,预计 aMCI 受试者将显示进一步正常化的 DG/CA3 和 EC 活动,以及在认知测试中进一步改善的表现。

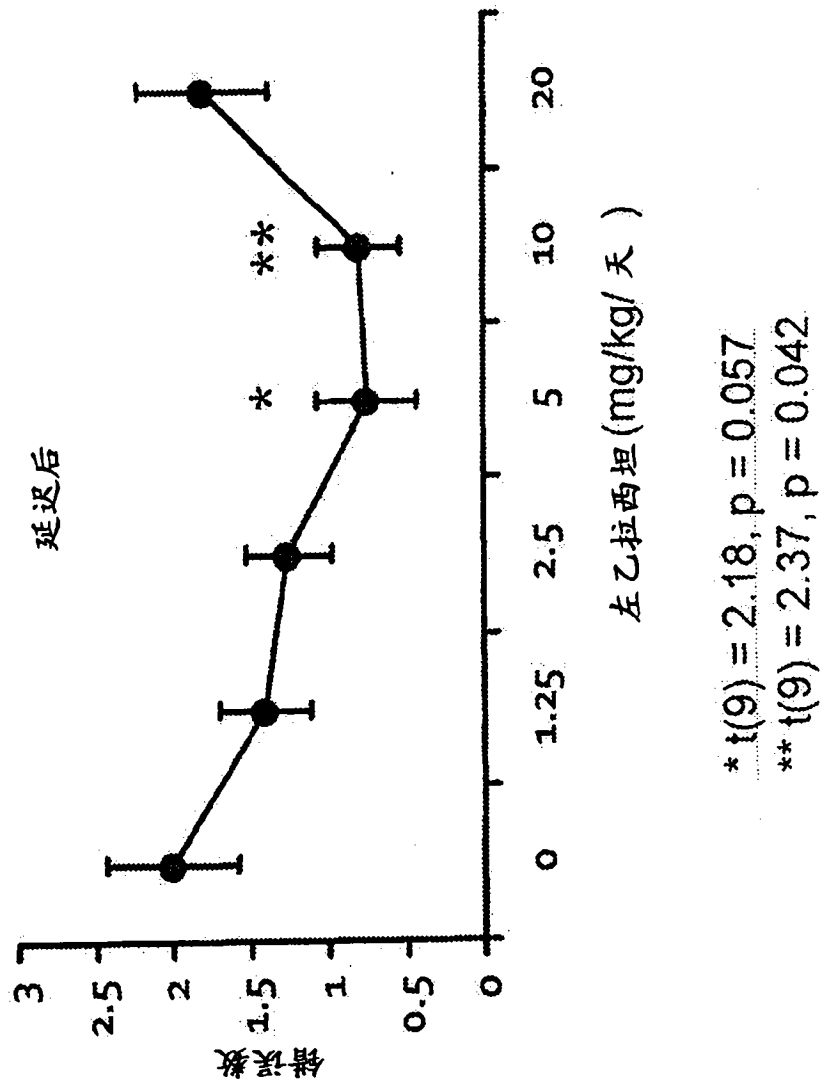


图 1

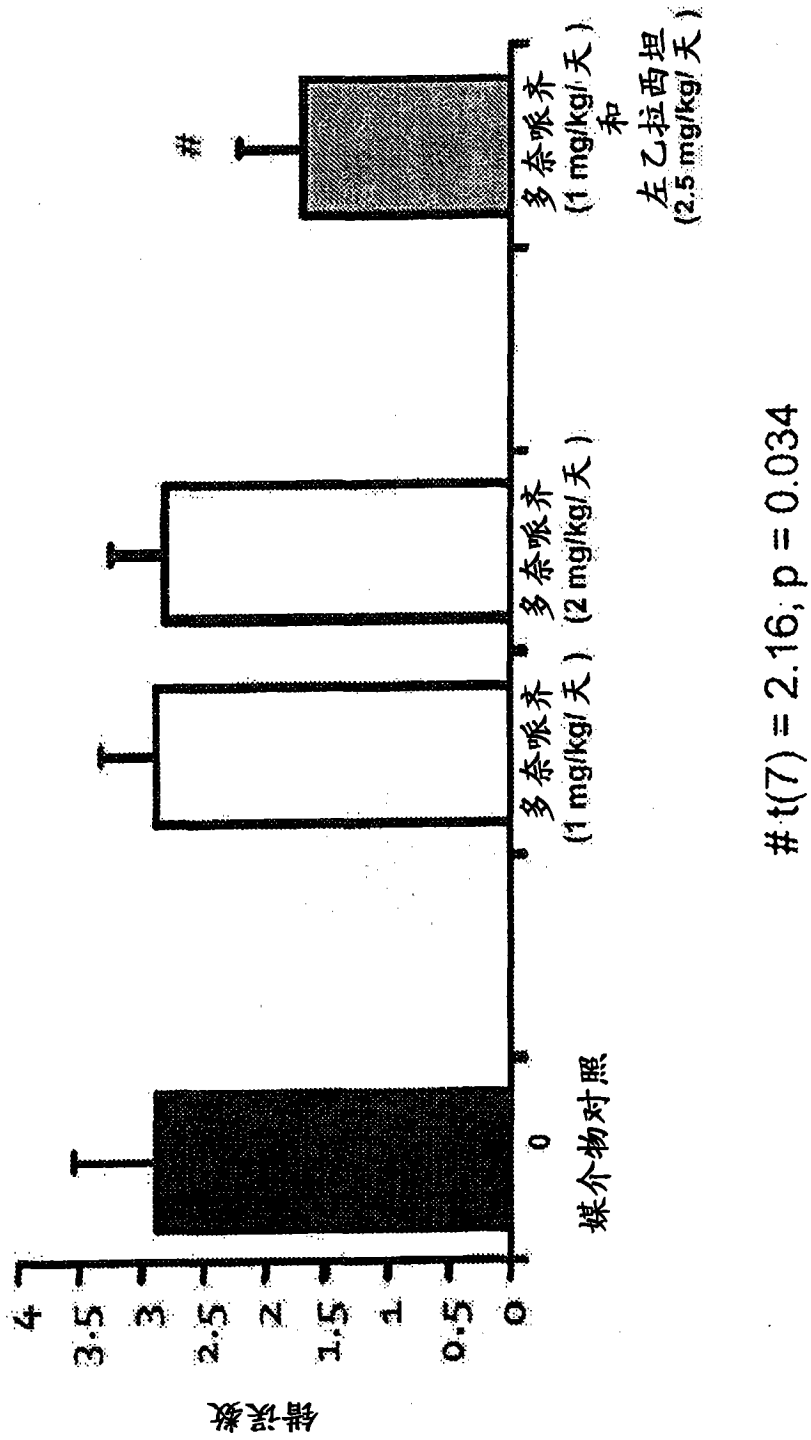


图 2

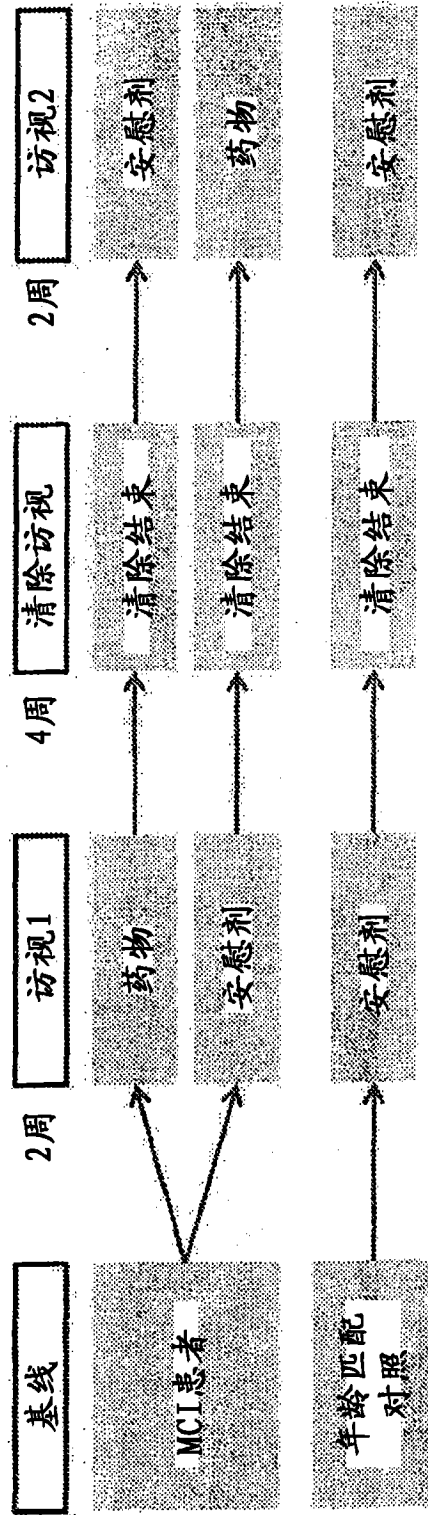
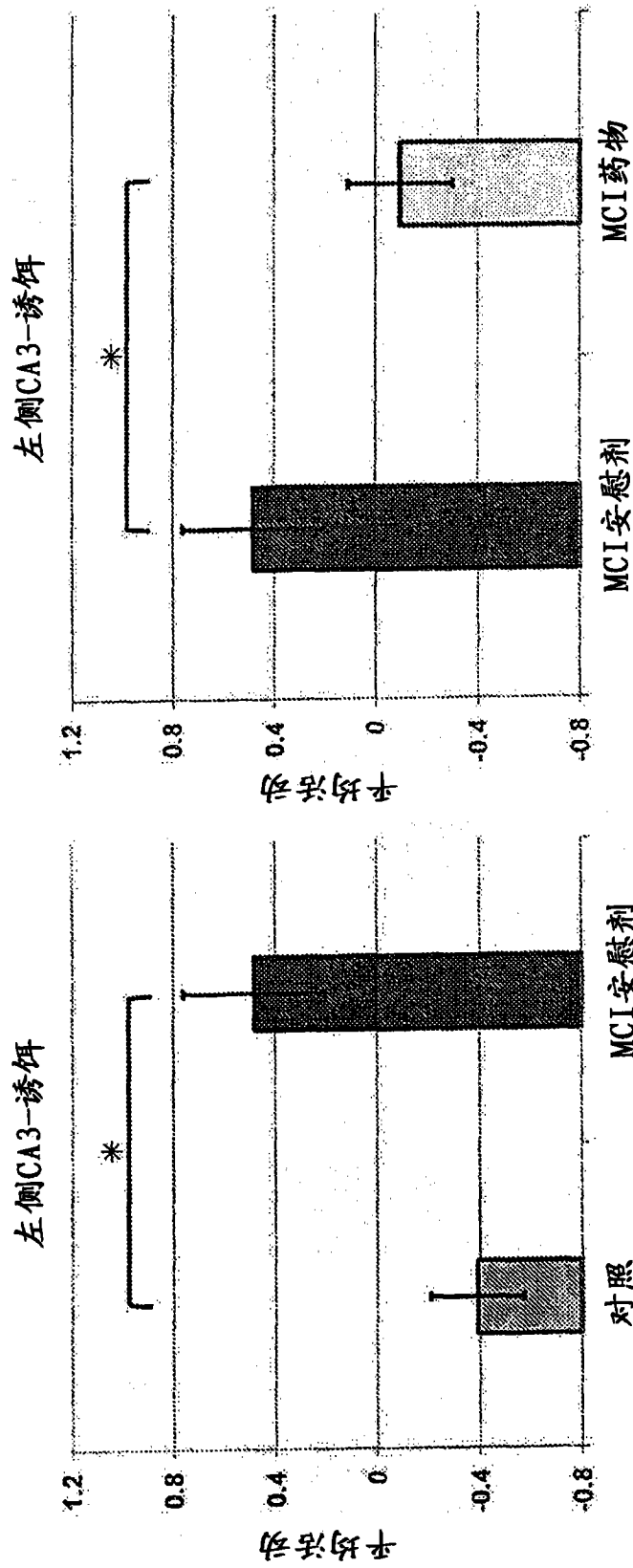


图 3



\* 配对样本t-检验:  $t = 2.276, p = 0.037$

\* 独立样本t-检验:  $t = -2.636, p = 0.013$

图4B

图4A

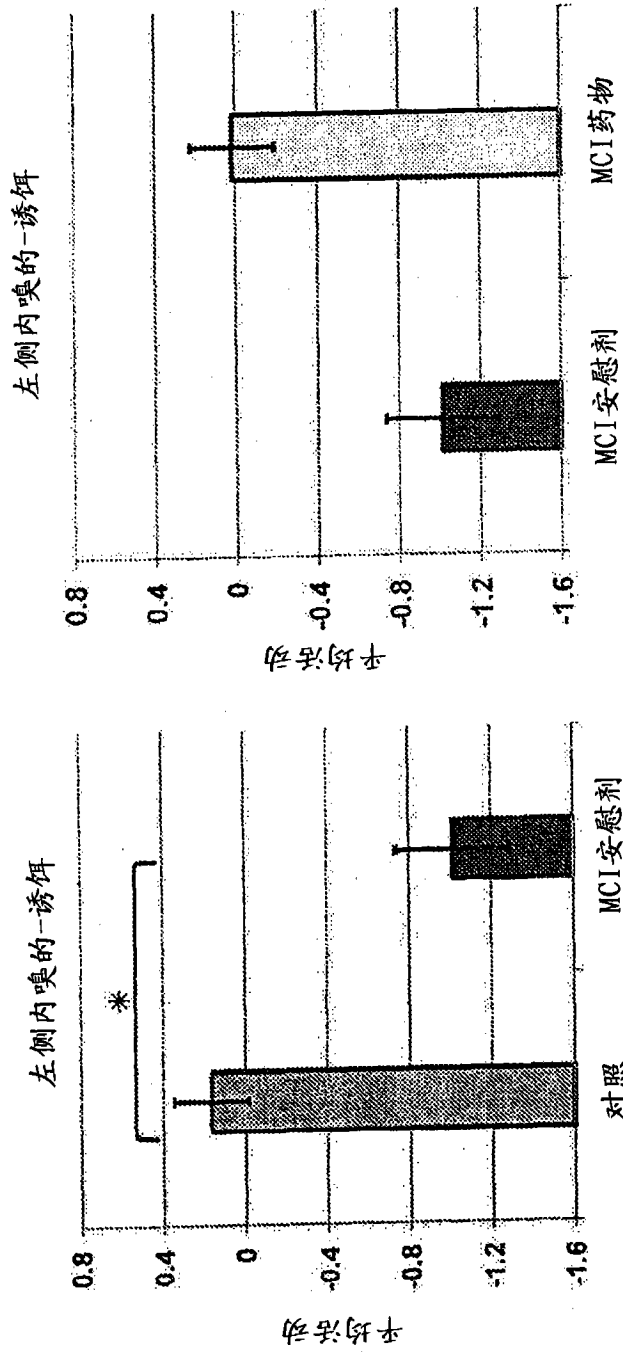
左侧CA3诱饵

组别	平均活动	标准误差
对照	-0.39129	0.182628
MCI安慰剂	0.48440	0.277487
MCI药物	-0.09653	0.205892

图 4C



通过药物治疗使在遗忘MCI中的fMRI内嗅的活化正常化



配对样本t-检验:  $t = -1.600, p = 0.129$

独立样本t-检验:  $t\text{-test: } t = 3.278, p = 0.003$

图 5B

图 5A

左侧内嗅的诱饵

组别	平均活动	标准误差
对照	0.16444	0.143864
MCI安慰剂	-1.01273	0.329062
MCI药物	0.016291	0.411762

图 5C

在评定图案分离任务中降低的记忆

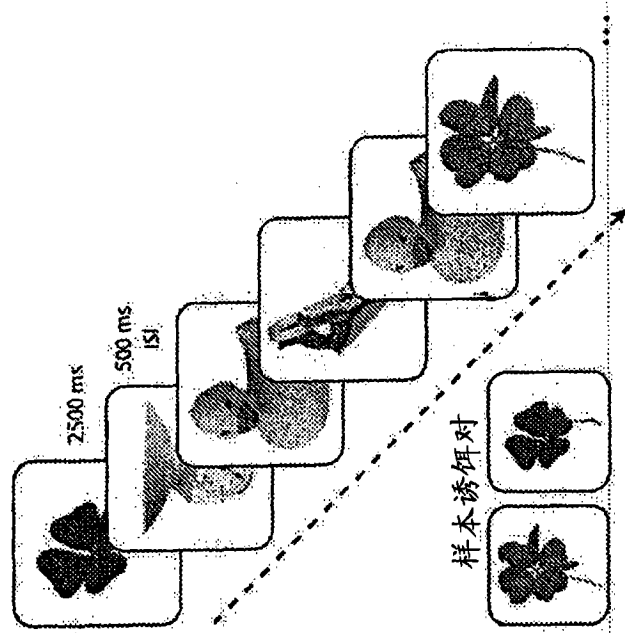


图6A

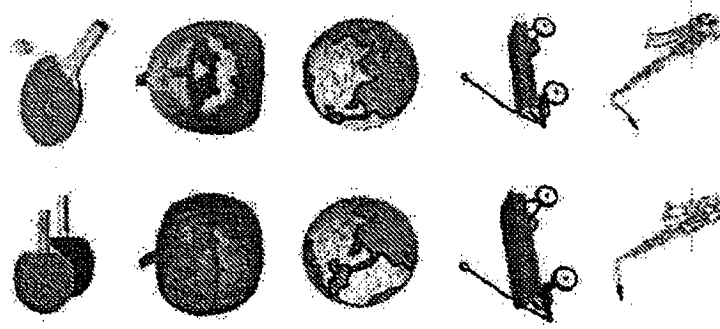
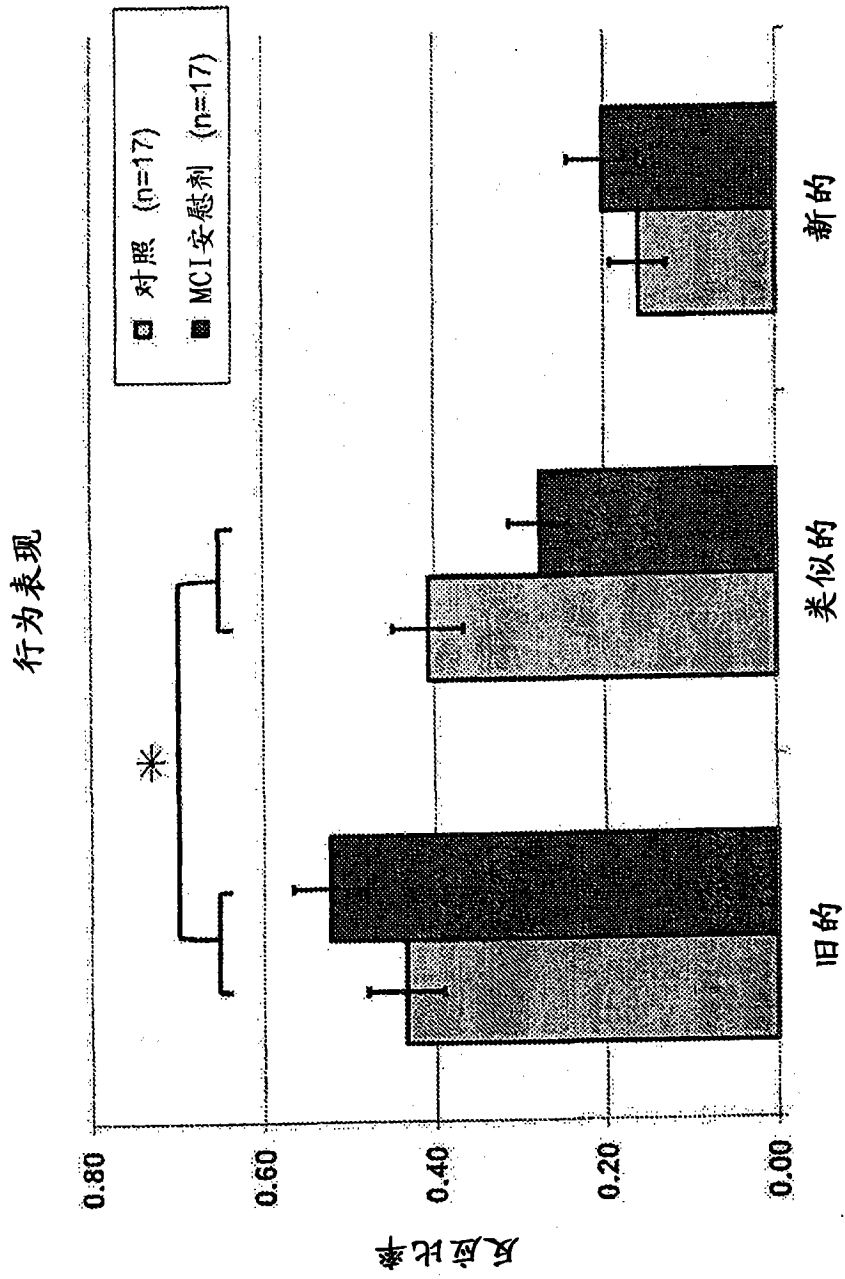
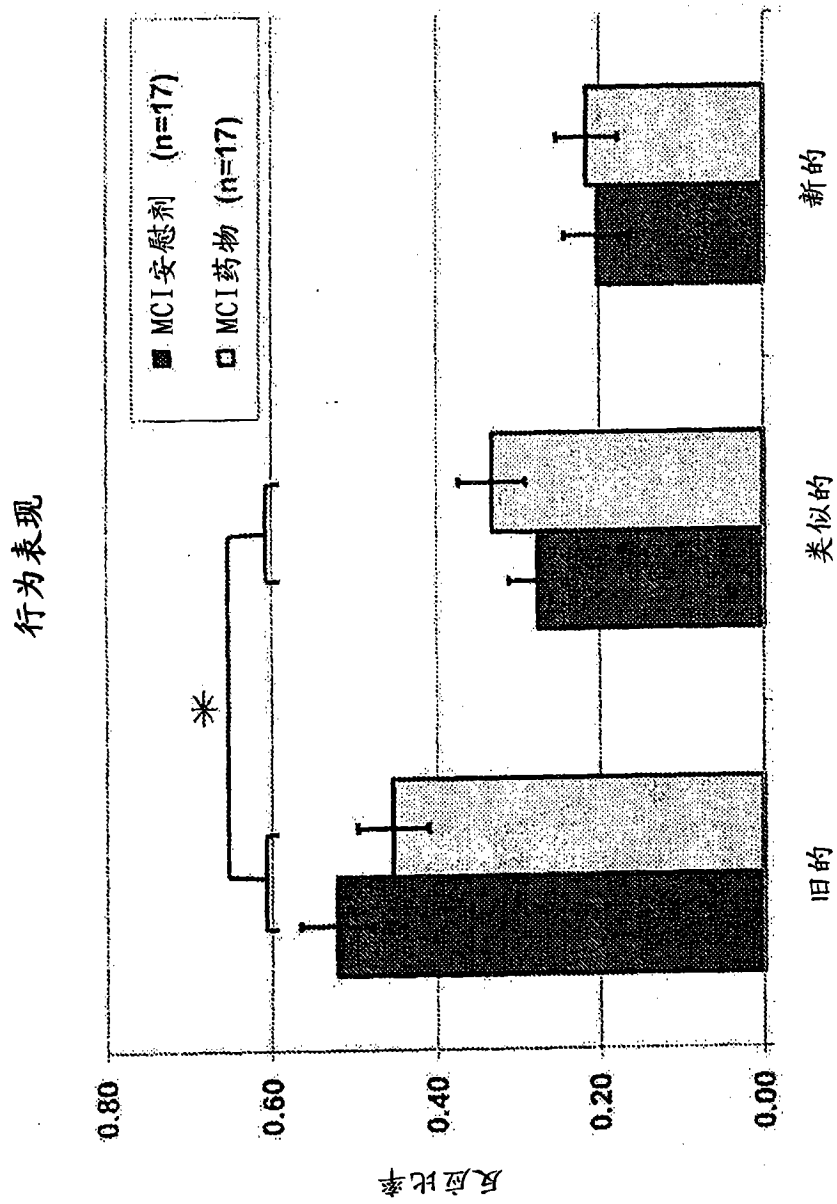


图6B



对照与MCI安慰剂的旧的与类似的相比:  $F=7.6687, p=0.009$

图 7



MCI 药物与MCI安慰剂的旧的与类似的相比:  $F=5.028, p=0.039$

图 8

行为表现

对照受试者	反应比率	标准误差
旧的	0.433676	0.04426
类似的	0.406771	0.04135
新的	0.159553	0.03312
MCI安慰剂受试者	反应比率	标准误差
旧的	0.52262	0.04871
类似的	0.27549	0.03956
新的	0.20188	0.04528
MCI药物受试者	反应比率	标准误差
旧的	0.45361	0.04825
类似的	0.33144	0.04592
新的	0.21494	0.04202

图 9

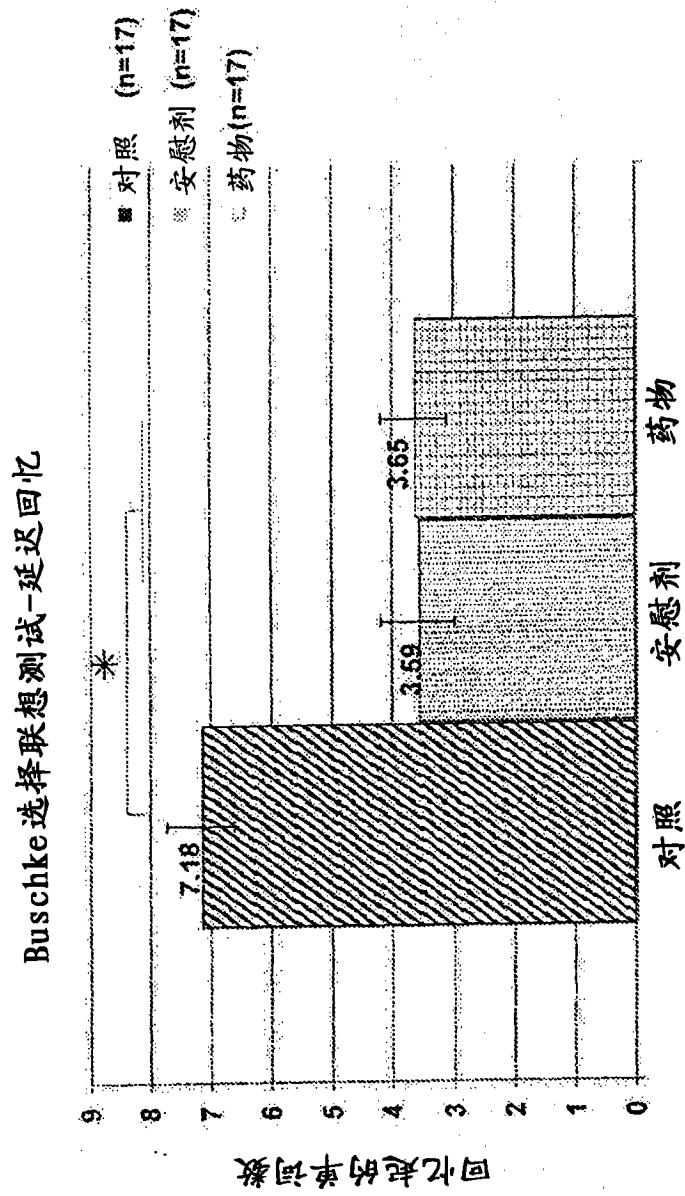


图 10A

组别	平均值	标准误差	延迟的 (p-值)
对照	7.18	0.56	对照与安慰剂相比:<0.001
MCI安慰剂	3.59	0.59	对照与药物相比:<0.001
MCI药物	3.65	0.53	安慰剂与药物相比:0.887

图 10B



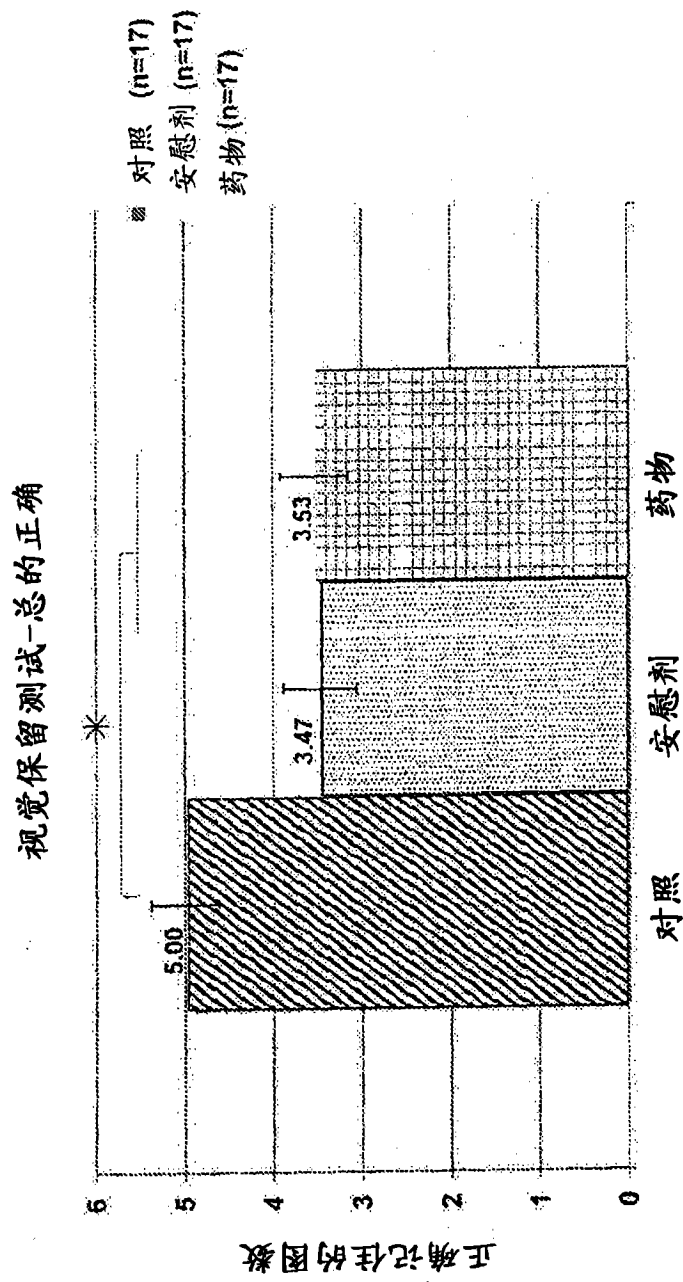


图 11A

组别	平均值	标准误差	总的正确 (p-值)
对照	5.00	0.38	对照与安慰剂相比: 0.011
MCI安慰剂	3.47	0.41	对照与药物相比: 0.011
MCI药物	3.53	0.38	安慰剂与药物相比: 0.805

图 11B

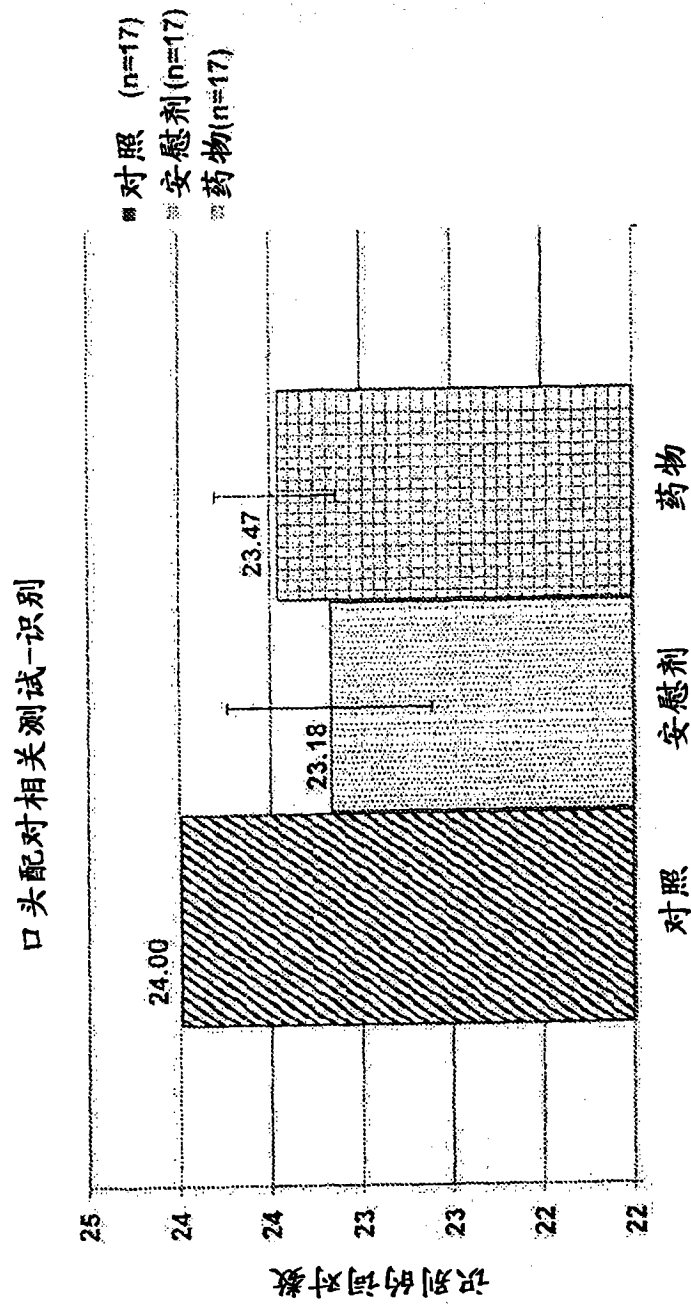


图 12A

组别	平均值	标准误差	识别 (p-值)
对照	24.00	0.00	对照与安慰剂相比:0.154
MCI安慰剂	23.18	0.56	对照与药物相比:0.122
MCI药物	23.47	0.33	安慰剂与药物相比: 0.428

图 12B

口头配对相关测试-延时回忆

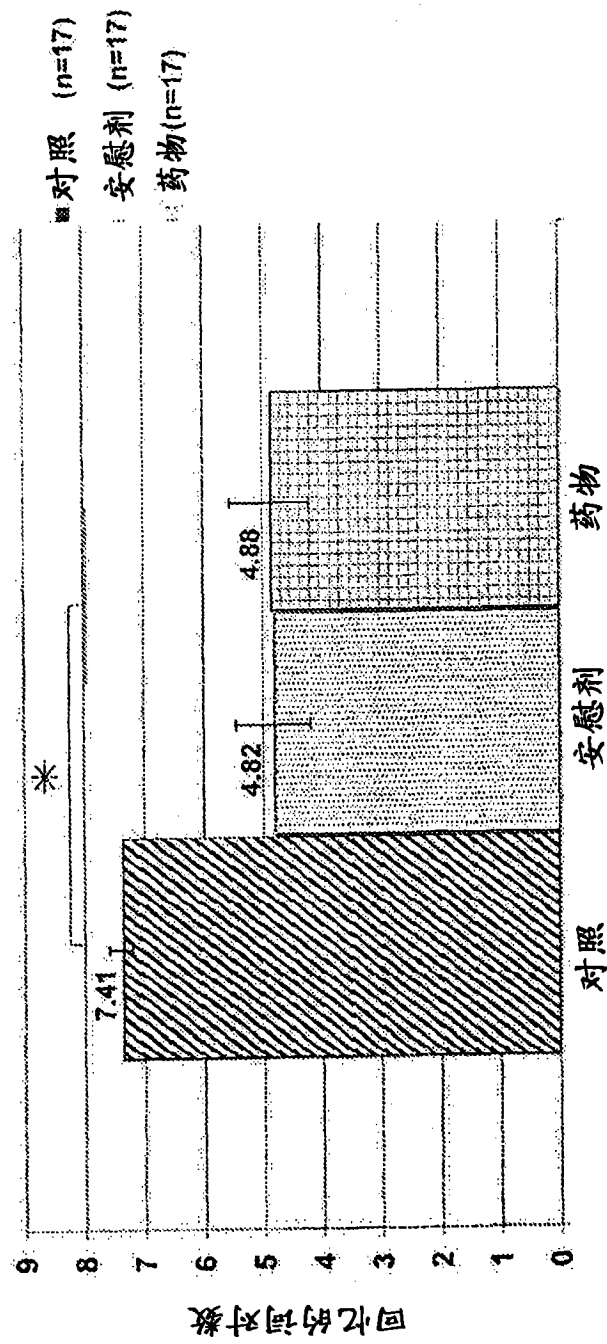


图 13A

组别	平均值	标准误差	延迟回忆 (p-值)
对照	7.41	0.19	对照与安慰剂相比:<0.001
MCI安慰剂	4.82	0.63	对照与药物相比:0.001
MCI药物	4.88	0.67	安慰剂与药物相比:0.848

图 13B

研究状况

	对照受试者	MCI受试者	总受试者
参与筛查	26	32	58
筛查失败	4	9	13
登记的	22	23	45
离开或退出研究	5	6	11
用于分析的总的受试者	17	17	34

图 14A

研究样本的特征

	对照受试者	MCI受试者	P
N	17	17	
性别 (男/女)	9/8	6/11	0.307
年龄 (岁)	69.3 (7.0)	72.9 (8.9)	0.201
教育 (年)	15.9 (2.6)	15.8 (2.9)	0.951
人种 (高加索人/美国黑人)	17/0	14/3	0.074
西班牙人或拉丁美洲人 (是/否)	0/17	1/16	0.317

图 14B