



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711466 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080052800. 8

A61K 31/40 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 23

(30) 优先权数据

61/245, 151 2009. 09. 23 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/050081 2010. 09. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/038164 EN 2011. 03. 31

(71) 申请人 梅迪维新技术公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·P·贾殷 S·查克拉瓦蒂

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51) Int. Cl.

A01N 43/38 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 142 页

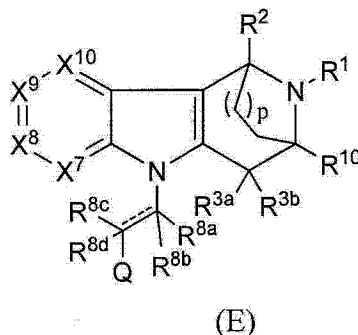
(54) 发明名称

桥连杂环化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及可用于在个体中调节组胺受体的新化合物。本发明描述了新化合物,包括新的桥连杂环 [4, 3-b] 吡啶化合物。还提供了药物组合物。还提供了包含所述化合物的药物组合物,以及在各种治疗应用中使用所述化合物的方法,所述治疗应用包括治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。

1. 式 (E) 的化合物：



其中：

R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

R^2 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

p 是 1 或 2；

R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键，条件是当 $R^{8(a-d)}$ 与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键时，邻位的 $R^{8(a-d)}$ 不是羟基；——代表单键或双键，条件是当——是双键时， R^{8a} 和 R^{8c} 不存在，且 R^{8b} 和 R^{8d} 不是 OH；

R^{10} 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

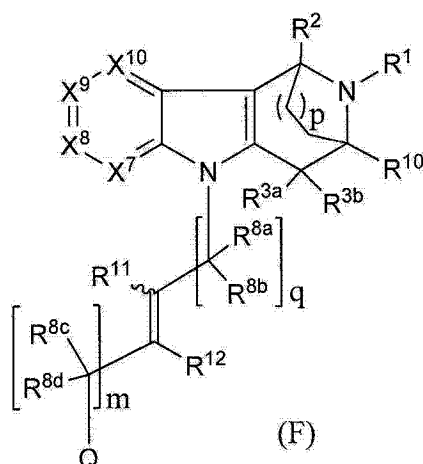
Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代

的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

条件是当 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 、其中 R^4 是 H 且 X^9 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时， $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基和 / 或 Q 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或杂环基；

或其盐或溶剂化物。

2. 化合物是式 (F) 的化合物：



其中：

R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基；

X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

m 和 q 独立地是 0 或 1；

p 是 1 或 2；

R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷

基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基;

R¹⁰ 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基；

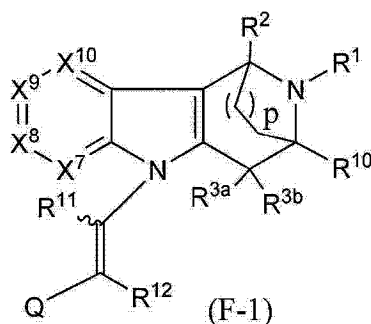
R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是 H、卤素、烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羧基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基且  键表示存在 E 或 Z 双键构型, 或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成价键;

Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羧基烷氧基、氰基、炔基、氨基羧基烷氧基或酰基氨基；

条件是当 X^7-X^{10} 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时, (i) $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基, 和 / 或 (ii) R^{11} 或 R^{12} 中至少一个是烷基或烷氧基, 和 / 或 (iii) Q 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或杂环基;

或其盐或溶剂化物。

3. 式 (F-1) 的化合物：



其中：

R¹ 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

R² 和 R¹⁰ 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基；

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基, 或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基;

p 是 1 或 2;

X^7, X^8, X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

R⁴ 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、C₁-C₈ 全卤代烷基、被取代的或未被取代的

C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、C₁-C₈ 全卤代烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

R¹¹ 和 R¹² 各自独立地是 H、卤素、烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C₁-C₈ 烷基、被取代的或未被取代的 C₂-C₈ 烯基、被取代的或未被取代的 C₃-C₈ 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C₁-C₈ 全卤代烷基，且  键表示存在 E 或 Z 双键构型，或者 R¹¹ 和 R¹² 一起形成价键；且

Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C₃-C₈ 环烷基、被取代的或未被取代的 C₃-C₈ 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；

条件是当 X⁷-X¹⁰ 是 CR⁴ 且 R²、R^{3a}、R^{3b} 和 R¹⁰ 各自是 H 时，(i) R¹¹ 或 R¹² 中至少一个是烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基；

或其盐。

4. 一种化合物，其选自化合物 1 至 7、J-1 至 J-30、K-1 至 K-60 和 L-1 至 L-61，或其药学上可接受的盐。

5. 本文详述的任何一个结构式的化合物。

6. 权利要求 1-5 中任意一项的化合物，其中所述化合物调节以下受体中的至少一种：肾上腺素能受体（例如 α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}、α_{2A}、α_{2B} 和 / 或 α_{2C}）、血清素受体（例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_{5A}、5-HT₆ 和 / 或 5-HT₇）、多巴胺受体（例如 D_{2L}）和组胺受体（例如 H₁、H₂ 和 / 或 H₃）。

7. 治疗个体的认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍或神经元障碍的方法，所述方法包括给需要其的个体施用有效量的权利要求 1-6 中任意一项的化合物。

8. 药物组合物，其包含权利要求 1-6 中任意一项的化合物和药学上可接受的载体。

9. 药盒，其包含权利要求 1-6 中任意一项的化合物和在治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍或神经元障碍中使用的说明书。

桥连杂环化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求了于 2009 年 9 月 23 日提交的美国临时专利申请 No. 61/245, 151 的优先权, 通过引用将其公开内容全部合并入本文。

[0003] 联邦政府资助的研究中所做出的发明的权利的声明不适用。

[0004] 发明背景

[0005] 神经递质如组胺、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素在中枢神经系统 (CNS) 中以及 CNS 外介导大量过程。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关, 其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、注意力缺陷障碍 (attention deficit disorder, ADD)、注意缺陷多动症 (ADHD)、吉 - 巴综合征、轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment)、精神分裂症 (如与精神分裂症相关的认知功能损害 (CIAS)、精神分裂症的阳性症状、混乱症状和阴性症状)、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和各种变应性疾病。调节这些神经递质的化合物可以是有用的治疗剂。

[0006] 组胺受体属于 G 蛋白偶联的 7 次跨膜的蛋白超家族。G 蛋白偶联受体构成真核细胞中主要的信号转导系统之一。在被认为参与激动剂 - 拮抗剂结合位点的那些区域中, 这些受体的编码序列在哺乳动物物种中是高度保守的。在大多数外周组织中及中枢神经系统内发现了组胺受体。能调节组胺受体的化合物可用于治疗中, 例如作为抗组胺药用于治疗中。

[0007] Dimebon 是一种已知的抗组胺药, 还被鉴定为一种神经保护剂, 可用于治疗尤其是神经变性疾病。在阿尔茨海默病和亨廷顿舞蹈病的临床前模型中 Dimebon 已显示出抑制脑细胞 (神经元) 的死亡, 这使得它成为这些疾病和其它神经变性疾病的新的潜在的治疗方法。此外, 在细胞应激情况下 Dimebon 已显示出以非常高的效力改善细胞的线粒体功能。例如, Dimebon 治疗以剂量依赖性方式改善用细胞毒素离子霉素处理后的存活细胞的线粒体功能并增加所述存活细胞的数量。Dimebon 还已显示出促进神经突外生 (neurite outgrowth) 和神经发生、突起 (其在形成新的和 / 或增强的神经元细胞连接中是重要的), 还有 Dimebon 用于另外的疾病或病症的潜能的证据。参见例如美国专利 No. 6, 187, 785 和 7, 071, 206 以及 PCT 专利申请 No. PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623、PCT/US2008/008121 和 PCT/US2009/032065。氢化的吡啶并 [4,3-b] 吡啶及其用途已在 PCT 专利申请 No. PCT/US2008/081390、PCT/US2009/032065 和 PCT/US2009/038142 中公开。氢化的吡啶并 [3,4-b] 吡啶及其用途已经在 PCT/US2009/038138 中被描述。通过引用将本文所公开的所有参考文献如出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的全部内容合并入本文。

[0008] 尽管 Dimebon 很有希望作为药物用于治疗神经变性疾病和 / 或其中在治疗中可能牵涉神经突外生和 / 或神经发生的疾病, 但仍然需要用于治疗此类疾病或病症的新的作为

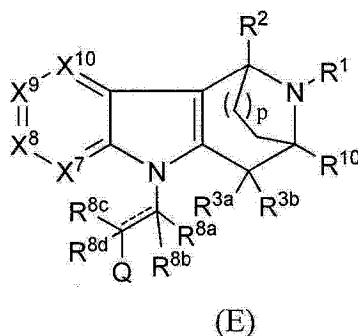
替代选择的治疗剂。此外,仍然需要新的作为替代选择的抗组胺药,优选副作用如嗜睡被减少或消除的那些。相比于 Dimebon 显示出增强的和 / 或更合乎需要的性质 (例如,更好的安全性和有效性) 的化合物可特别用于治疗至少那些被认为 Dimebon 对其有益的适应症。而且,相比于 Dimebon 显示出不同的治疗特性、例如通过体外和 / 或体内测定法显示出不同的治疗特性的化合物可用于另外的疾病和病症。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了氢化的吡啶并 [4,3-b] 咪唑,还提供了包含所述化合物的组合物和药盒以及使用和制备所述化合物的方法。本文所提供的化合物可用于治疗神经变性疾病。本发明的化合物还可用于治疗其中在治疗中可能牵涉调节胺能 G 蛋白偶联受体和 / 或神经突外生的疾病和 / 或病症。本文所公开的化合物可用于本文所公开的方法中,其包括在需要其的个体如人中用于治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展。例如,本文的通式化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5、H-6、(J-1)-(J-11)、(K-1)-K-7) 和 (L-1)-(L-8) 的化合物被描述为新的组胺受体调节剂,且还可用于治疗神经变性疾病。

[0011] 本文详述了式 (E) 的化合物:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0015] R^2 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基;

[0016] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基或羰基;

[0017] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0018] p 是 1 或 2;

[0019] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、

芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0020] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3 - C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3 - C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键，条件是当 $R^{8(a-d)}$ 与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键时，邻位的 $R^{8(a-d)}$ 不是羟基； —— 代表单键或双键，条件是当 ===== 是双键时， R^{8a} 和 R^{8c} 不存在，且 R^{8b} 和 R^{8d} 不是 OH；

[0021] R^{10} 是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基；

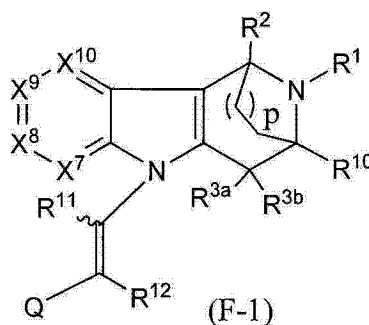
[0022] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0023] 或其盐或溶剂化物。

[0024] 在一个方面，化合物是式 (E) 的化合物，条件是当 X^7 - X^{10} 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时， $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基。在另一个实施方案中，化合物是式 (E) 的化合物，条件是当 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 、其中 R^4 是 H 且 X^9 是 CR^4 时，(i) $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基、烷基或烷氧基，和 / 或 (ii) Q 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或杂环基。

[0025] 还提供了式 (F-1) 的化合物：

[0026]



[0027] 其中：

[0028] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0029] R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

[0030] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0031] p 是 1 或 2；

[0032] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0033] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0034] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是 H、卤素、烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基，且 $\sim$ 键表示存在 E 或 Z 双键构型，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成价键，或与它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基或被取代的或未被取代的杂环基；

[0035] 当 R^{11} 和 R^{12} 独立地是 H 或 C_1-C_8 烷基时， $\sim$ 表示存在 E 或 Z 双键构型；且

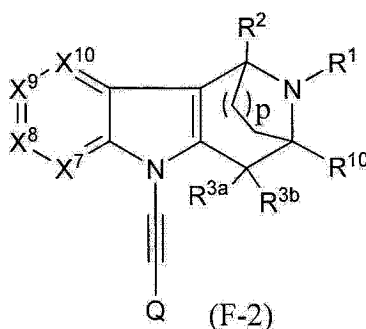
[0036] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0037] 条件是当 X^7-X^{10} 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时， R^{11} 或 R^{12} 中至少一个是烷氧基；

[0038] 或其盐。

[0039] 还描述了式 (F-2) 的化合物：

[0040]



[0041] 其中：

[0042] R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷硫基、被取代的或未被

取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0043] R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基；

[0044] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0045] p 是 1 或 2；

[0046] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0047] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；且

[0048] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基；

[0049] 或其盐。

[0050] 本发明还包括本文所涉及的化合物的所有的盐，如药学上可接受的盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有的立体化学形式，包括任何对映异构或非对映异构形式。除非化学结构或名称中明确给出了立体化学，否则所述结构或名称包括所描绘的化合物的所有可能的立体异构体。本发明还包括化合物的所有形式，如化合物的结晶或非结晶形式。本发明还涉及包含本发明的化合物的组合物，如基本上纯的化合物的组合物，所述化合物包括其特定的立体化学形式。本发明还包括包含任何比例的本发明的化合物的混合物的组合物，所述混合物包括任何比例的本发明的化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物，由此化合物的外消旋混合物、非外消旋混合物、对映体富集 (enantioenriched) 混合物和呈比例 (scalemic) 混合物被包括在本发明内。

[0051] 本发明还涉及包含本发明的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明的化合物和使用说明书的药盒也包括在本发明内。还提供了用于制备用于治疗认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍或神经元障碍的药剂的本发明详述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0052] 在一个方面，本发明的化合物用于在需要其的个体如人中治疗、预防以下情况中的任何一种或多种、延缓其发作和 / 或延缓其发展：认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一个实施方案中，本发明的化合物用于治疗、预防调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对其有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体对其有益的疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其进展。在一个实施方案中，本发明的化合物用于治疗、预防神经突外生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用被认为对其有益或神经突外生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对其有益的任何一种或多种疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展。

在另一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗、预防调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突外生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用被认为对其有益或调节胺能 G 蛋白偶联受体和神经突外生和 / 或神经发生和 / 或神经营养作用对其有益的疾病或病症、延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中,所述疾病或病症是认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。

[0053] 在另一个方面,本发明的化合物用于在个体中改善认知功能和 / 或降低精神病效应 (psychotic effect),其包括向需要其的个体施用对改善认知功能和 / 或降低精神病效应有效的量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0054] 在另一个方面,本发明的化合物用于在个体中刺激神经突外生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用,其包括向需要其的个体施用对刺激神经突外生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。突触损失与多种神经变性疾病和病症相关,所述疾病和病症包括阿尔茨海默病、精神分裂症、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、中风、头创伤和脊髓损伤。刺激神经突外生的本发明的化合物可在这些情况中有益。

[0055] 在另一个方面,本文所述的化合物用于调节胺能 G 蛋白偶联受体,其包括向需要其的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明的化合物调节以下受体中的至少一种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和 / 或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和 / 或 H_3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少两种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和 / 或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和 / 或 H_3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少三种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和 / 或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和 / 或 H_3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的每一种:肾上腺素能受体(例如, α_{1D} 、 α_{2A} 和 / 或 α_{2B})、血清素受体(例如, $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 和 / 或 $5-HT_7$)、多巴胺受体(例如, D_{2L})和组胺受体(例如, H_1 、 H_2 和 / 或 H_3)。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、 D_{2L} 、 H_1 、 H_2 和 H_3 。在另一个实施方案中,调节以下受体中的至少二或三或四或五或六或七或八或九或十或十一种: α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、 D_{2L} 、 H_1 、 H_2 和 H_3 。在一个特定的实施方案中,至少多巴胺受体 D_{2L} 被调节。在另一个特定的实施方案中,至少多巴胺受体 D_{2L} 和血清素受体 $5-HT_{2A}$ 被调节。在又一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 $5-HT_6$ 被调节。在另一个特定的实施方案中,至少肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 $5-HT_6$ 和一种或多种血清素受体 $5-HT_7$ 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 和组胺受体 H_1 和 H_2 被调节。在又一个特定的实施方案中,组胺受体 H_1 被调节。在另一个实施方案中,本发明的化合物表现出本文详述的任何受体调节活性,并且还刺激神经突外生和 / 或神经发生和 / 或增强神经营养作用。

[0056] 本发明还涉及包含本发明的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。包含本发明的化合物和使用说明书的药盒也包括在本发明内。

[0057] 发明详述

[0058] 定义

[0059] 对于在本文中的使用而言,除非另外清楚地说明,否则使用术语的单数“一个”、“一种”等是指一个/种或多个/种。

[0060] 本文中提到“约”某一数值或参数时包括(并描述了)涉及该数值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约 X”的描述包括对“X”的描述。

[0061] 本文所用的术语“胺能 G 蛋白偶联受体”是指一族参与细胞通讯的跨膜蛋白。胺能 G 蛋白偶联受体被生物胺激活,代表 G 蛋白偶联受体超家族的一个子类,它以七个跨膜螺旋为结构特征。胺能 G 蛋白偶联受体包括但不限于肾上腺素能受体、血清素受体、多巴胺受体、组胺受体和咪唑啉受体。

[0062] 本文所用的术语“肾上腺素能受体调节剂”是指和包括与肾上腺素能受体结合或抑制配体与肾上腺素能受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟肾上腺素能受体活性的化合物。因此,“肾上腺素能受体调节剂”包括肾上腺素能受体拮抗剂和肾上腺素能受体激动剂。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂以可逆的或不可逆的方式与 α_1 -肾上腺素能受体(例如, α_{1A} 、 α_{1B} 和 / 或 α_{1D}) 和 / 或 α_2 -肾上腺素能受体(例如, α_{2A} 、 α_{2B} 和 / 或 α_{2C}) 结合或抑制配体与 α_1 -肾上腺素能受体(例如, α_{1A} 、 α_{1B} 和 / 或 α_{1D}) 和 / 或 α_2 -肾上腺素能受体(例如, α_{2A} 、 α_{2B} 和 / 或 α_{2C}) 结合和 / 或降低或消除或增加或增强或模拟 α_1 -肾上腺素能受体(例如, α_{1A} 、 α_{1B} 和 / 或 α_{1D}) 和 / 或 α_2 -肾上腺素能受体(例如, α_{2A} 、 α_{2B} 和 / 或 α_{2C}) 的活性。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂抑制配体结合至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或者抑制配体结合约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%,如在本文所述的测定法中所测定的那样。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂降低肾上腺素能受体的活性至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或者降低肾上腺素能受体的活性约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在一些方面,与在相同个体中用肾上腺素能受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与在没有接受肾上腺素能受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比,肾上腺素能受体调节剂增强肾上腺素能受体的活性至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多或者增强肾上腺素能受体的活性约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在一些方面,肾上腺素能受体调节剂能与肾上腺素能受体的活性位点(例如,配体的结合位点)结合。在一些实施方案中,肾上腺素能受体调节剂能与肾上腺素能受体的别构位点结合。

[0063] 本文所用的术语“多巴胺受体调节剂”是指和包括与多巴胺受体结合或抑制配体与多巴胺受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺受体活性的化合物。因此,“多巴胺受体调节剂”包括多巴胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂。在一些方面,多巴胺受体调节剂以可逆的或不可逆的方式与多巴胺-1(D_1) 和 / 或多巴胺-2(D_2) 受体结合或抑制配体与多巴胺-1(D_1) 和 / 或多巴胺-2(D_2) 受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟多巴胺-1(D_1) 和 / 或多巴胺-2(D_2) 受体的活性。多巴胺 D_2 受体分为两类: D_{2L} 和 D_{2S} ,它们是由单个基因通过差别剪接而形成的。 D_{2L} 受体的胞内域比 D_{2S} 长。在一些实施方案中,多巴胺受体调节剂抑制配体结合至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、

95%或100%或者抑制配体结合约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如在本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比，多巴胺受体调节剂降低多巴胺受体的活性至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或者降低多巴胺受体的活性约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中，与在相同个体中用多巴胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受多巴胺受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比，多巴胺受体调节剂增强多巴胺受体的活性至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多或者增强多巴胺受体的活性约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中，多巴胺受体调节剂能与多巴胺受体的活性位点（例如，配体的结合位点）结合。在一些实施方案中，多巴胺受体调节剂能与多巴胺受体的别构位点结合。

[0064] 本文所用的术语“血清素受体调节剂”是指和包括与血清素受体结合或抑制配体与血清素受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟血清素受体活性的化合物。因此，“血清素受体调节剂”包括血清素受体拮抗剂和血清素受体激动剂。在一些实施方案中，血清素受体调节剂以可逆的或不可逆的方式与5-HT_{1A}和/或5-HT_{1B}和/或5-HT_{2A}和/或5-HT_{2B}和/或5-HT_{2C}和/或5-HT₃和/或5-HT₄和/或5-HT₆和/或5-HT₇受体结合或抑制配体与5-HT_{1A}和/或5-HT_{1B}和/或5-HT_{2A}和/或5-HT_{2B}和/或5-HT_{2C}和/或5-HT₃和/或5-HT₄和/或5-HT₆和/或5-HT₇受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟5-HT_{1A}和/或5-HT_{1B}和/或5-HT_{2A}和/或5-HT_{2B}和/或5-HT_{2C}和/或5-HT₃和/或5-HT₄和/或5-HT₆和/或5-HT₇受体的活性。在一些实施方案中，血清素受体调节剂抑制配体结合至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或者抑制配体结合约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%，如在本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中，与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受血清素受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比，血清素受体调节剂降低血清素受体的活性至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或者降低血清素受体的活性约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%。在一些实施方案中，与在相同个体中用血清素受体调节剂治疗之前的相应的活性相比，或与在没有接受血清素受体调节剂的其它个体中的相应的活性相比，血清素受体调节剂增强血清素受体的活性至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多或者增强血清素受体的活性约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或200%或300%或400%或500%或更多。在一些实施方案中，血清素受体调节剂能与血清素受体的活性位点（例如，配体的结合位点）结合。在一些实施方案中，血清素受体调节剂能与血清素受体的别构位点结合。

[0065] 本文使用的术语“组胺受体调节剂”是指和包括与组胺受体结合或抑制配体与组胺受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟组胺受体活性的化合物。因此，“组胺受体调节剂”包括组胺受体拮抗剂和组胺受体激动剂。在一些实施方案中，组胺受体调节剂以

可逆的或不可逆的方式与组胺 H₁ 和 / 或 H₂ 和 / 或 H₃ 受体结合或抑制配体与组胺 H₁ 和 / 或 H₂ 和 / 或 H₃ 受体结合或者降低或消除或增加或增强或模拟组胺 H₁ 和 / 或 H₂ 和 / 或 H₃ 受体的活性。在一些实施方案中,组胺受体调节剂抑制配体结合至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或者抑制配体结合约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%,如在本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与例如在没有接受组胺受体调节剂的个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂降低组胺受体的活性至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或者降低组胺受体的活性约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100%。在一些实施方案中,与在相同个体中用组胺受体调节剂治疗之前的相应的活性相比,或与例如在没有接受组胺受体调节剂的个体中的相应的活性相比,组胺受体调节剂增强组胺受体的活性至少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多或者增强组胺受体的活性约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 100% 或 200% 或 300% 或 400% 或 500% 或更多。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能与组胺受体的活性位点(例如,配体的结合位点)结合。在一些实施方案中,组胺受体调节剂能与组胺受体的别构位点结合。

[0066] 除非另外清楚地说明,否则本文所用的术语“个体”是指哺乳动物,其包括但不限于人。个体包括但不限于人、牛类动物 (bovine)、灵长类动物、马类动物 (equine)、犬科动物 (canine)、猫科动物 (feline)、猪类动物 (porcine) 和绵羊类动物 (ovine)。因而,本发明用于人医药及兽医药中,包括用于农业动物和家庭宠物。所述个体可以是已被诊断为或疑似患有认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍的人。所述个体可以是表现出与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍相关的一种或多种症状的人。所述个体可以是具有与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍相关的突变基因或异常基因的人。所述个体可以是由于遗传学或其它原因而易于发生认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍的人。

[0067] 本文所用的“治疗”是指一种获得有益的或期望的结果如临床结果的方法。对于本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于缓解与疾病或病症相关的症状和 / 或减小与疾病或病症相关的症状的程度和 / 或预防与疾病或病症相关的症状恶化。在一个实施方案中,有益的或期望的临床结果包括但不限于缓解与认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍相关的症状和 / 或减小所述症状的程度和 / 或预防所述症状恶化。优选地,使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐治疗疾病或病症不伴有与所述疾病或病症的目前可用的治疗法相关的副作用或者伴有比所述疾病或病症的目前可用的治疗法相关的副作用更少的副作用,和 / 或改善个体的生活质量。

[0068] 本文所用的“延缓”疾病或病症的发展是指延迟、阻碍、减慢、阻滞、稳定和 / 或推迟所述疾病或病症的发展。这种延缓可以是改变时间长度,这取决于病史和 / 或接受治疗的个体。对本领域技术人员而言显而易见的是,在未发展为所述疾病或病症的个体中充分的或显著的延缓实际上可以包括预防。例如,“延缓”阿尔茨海默病的发展的方法是与不使用该方法相比,降低在给定时限内疾病发展可能性和 / 或降低在给定时限内疾病的程度的

方法。这种比较通常基于临床研究,使用统计学上具有显著意义的数目的受试者。例如,使用标准的临床技术如常规神经学检查、患者诊视、神经成像、检测血清或脑脊液中特定蛋白(例如淀粉样肽和 Tau)的水平变化、计算机断层摄影术(CT)或核磁共振成像(MRI)可检测到阿尔茨海默病的发展。针对其它疾病和病症的类似的技术在本领域中是已知的。发展还指开始时可能检测不到的疾病进展,且包括出现、复发和发作。

[0069] 本文所用的“有风险”的个体是有发展为能用本发明的化合物治疗的认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和/或神经元障碍的风险的个体。“有风险”的个体在本文所述的治疗方法之前可以具有或不具有可检测到的疾病或病症,可以已经表现出或未表现出可检测到的疾病。“有风险”表示个体具有一种或多种所谓的风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展具有相关性的可测量参数且在本领域中是已知的。具有一种或多种这些风险因素的个体比不具有这些风险因素的个体具有更高的发展为所述疾病或病症的可能性。这些风险因素包括但不限于年龄、性别、种族、饮食、既往病史、前体疾病的存在、基因(即遗传)因素和环境暴露。例如,有阿尔茨海默病风险的个体包括例如其亲属已经经历了该疾病的那些和通过基因或生化标志物分析被确定为有风险的那些。阿尔茨海默病的风险基因标志物包括APP基因突变,特别是分别被称为哈迪(Hardy)突变和瑞典(Swedish)突变的717位突变以及670和671位突变(Hardy, Trends Neurosci., 20:154-9, 1997)。其它风险标志物有早老素基因突变(例如PS1或PS2)、ApoE4等位基因、阿尔茨海默病家族史、高胆固醇血症和/或动脉粥样硬化。针对其它疾病和病症的其它此类因素在本领域中是已知的。

[0070] 本文所用的术语“促-认知(pro-cognitive)”包括但不限于一种或多种心智过程如记忆、注意力、感知和/或思维的改善,其可通过本领域已知的方法评价。

[0071] 本文所用的术语“神经营养”作用包括但不限于增强神经元功能如生长、存活和/或神经递质合成的作用。

[0072] 本文所用的术语“认知障碍”涉及和是指被认为参与或缺失参与神经元的结构和/或功能的进行性损失(包括神经元死亡)或被认为与其有关或确实与其有关的疾病和病症,其中所述障碍的主要特征可以是认知(例如,记忆、注意力、感知和/或思维)的损害。这些障碍包括病原体诱导的认知功能障碍,例如与HIV相关的认知功能障碍和与莱姆病相关的认知功能障碍。认知障碍的实例包括阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、孤独症、ADD、ADHD、轻度认知功能损害(MCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)和与年龄相关的记忆损害(AAMI)。

[0073] 本文所用的术语“精神病性精神障碍”涉及和是指被认为引起或确实引起异常思维和感知的精神疾病或病症。精神病性精神障碍以脱离现实为特征,可伴有妄想、幻觉(在缺乏外部刺激的情况下有意识和清醒状态的感知,其具有真实感知的特性,在这种情况下这些感知生动、实在、位于外部客观空间)、人格改变和/或思维混乱。其它常见症状包括反常或古怪的行为,以及社会交往困难和进行日常活动的的能力受损。举例性的精神病性精神障碍有精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑和抑郁。

[0074] 本文所用的术语“神经递质介导的障碍”涉及和是指被认为参与或确实参与神经递质如组胺、血清素、多巴胺、去甲肾上腺素的水平异常或胺能G蛋白偶联受体功能受损或者被认为与其相关或确实与其相关的疾病或病症。举例性的神经递质介导的障碍包括脊髓

损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病和涉及老化保护 (geroprotective) 活性的疾病如与年龄相关的掉发 (脱发)、与年龄相关的体重减轻和与年龄相关的视觉疾患 (白内障)。异常的神经递质水平与多种疾病和病症相关,其包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、ADD、ADHD、吉-巴综合征、轻度认知功能损害、精神分裂症、焦虑、多发性硬化、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛、双相性精神障碍、精神病、抑郁和各种变应性疾病。

[0075] 本文所用的术语“神经元障碍”涉及和是指被认为参与或确实参与神经元细胞死亡和 / 或神经元功能受损或神经元功能降低或者被认为与其相关或确实与其相关的疾病或病症。举例性的神经元障碍包括神经变性疾病和障碍如阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、帕金森病、犬认知功能障碍综合征 (CCDS)、卢伊体病 (Lewy body disease)、门克斯病 (Menkes disease)、威尔逊病、克-雅病、法尔病 (Fahr disease)、涉及脑循环的急性或慢性障碍如缺血性或出血性中风或其它脑出血性损伤、与年龄相关的记忆损害 (AAMI)、轻度认知功能损害 (MCI)、与损伤有关的轻度认知功能损害 (MCI)、脑震荡后综合征、创伤后应激障碍、辅助化学疗法、创伤性脑损伤 (TBI)、神经元死亡介导的眼部疾病、黄斑变性、与年龄有关的黄斑变性、孤独症 (包括孤独症谱系障碍)、ADD、ADHD、阿斯波哥尔综合征和雷特综合征、撕脱损伤、脊髓损伤、重症肌无力、吉-巴综合征、多发性硬化、糖尿病性神经病、纤维肌痛、与脊髓损伤相关的神经病、精神分裂症、双相性精神障碍、精神病、焦虑或抑郁。

[0076] 本文所用的术语“神经元”表示源于动物神经系统的任何部分的具有外胚层胚胎起源的细胞。神经元表达充分表征的神经元特异性标志物,包括神经丝蛋白、NeuN (神经元核标志物)、MAP2 和 III 类微管蛋白。神经元包括例如海马神经元、皮质神经元、中脑多巴胺能神经元、脊髓运动神经元、感觉神经元、交感神经元、中隔胆碱能神经元和小脑神经元。

[0077] 本文所用的术语“神经突外生”或“神经突活化”是指已存在的神经元突起 (例如,轴突和树突) 的延伸和新的神经元突起 (例如,轴突和树突) 的生长或萌发。神经突外生或神经突活化可改变神经连接性,从而导致新突触的建立或已存在的突触的重塑。

[0078] 本文所用的术语“神经发生”是指从未分化的神经元祖细胞产生新的神经细胞,所述神经元祖细胞也称为全能神经元干细胞。神经发生积极地产生新的神经元、星形细胞、神经胶质、神经膜细胞、少突胶质细胞和 / 或其它神经谱系。虽然神经发生持续至生命后期,但其大量出现在人发育的早期,特别是在成人脑中的某些局限的区域。

[0079] 本文所用的术语“神经连接性”是指有机体中神经元之间的连接 (“突触”) 的数目、类型和质量。突触在神经元之间、在神经元和肌肉之间 (“神经肌肉接头”) 以及在神经元和其它生物结构 (包括内脏器官、内分泌腺等) 之间形成。突触是特殊性的结构,神经元通过其向彼此和非神经元细胞、肌肉、组织和器官传递化学或电学信号。影响神经连接性的化合物通过建立新的突触 (例如,通过神经突外生或神经突活化) 或通过改变或重塑已存在的突触可起到这样的作用。突触的重塑是指在特定突触传递的信号的质量、强度或类型的改变。

[0080] 本文所用的术语“神经病”是指以神经系统的运动、感觉和自主神经元的功能和 / 或结构改变为特征的、由神经系统的原发病灶或其它功能障碍引发或导致的障碍。周围神经病的类型包括多神经病、单神经病、多发性单神经炎和植物神经病。最常见的形式是 (对

称性)周围多神经病,其主要影响脚和腿。神经根病牵涉脊神经根,但是如果还牵涉周围神经,则使用术语神经根神经病。神经病的形式可根据原因或牵涉的主要纤维的大小而进一步细分,例如大纤维或小纤维周围神经病。中枢神经性疼痛可出现于脊髓损伤、多发性硬化和一些中风以及纤维肌痛中。神经病可伴随虚弱、自主性变化和感觉变化的不同组合。也可见肌肉块的损失或肌束震颤(一种特定的细微的肌肉颤搐)。感觉性症状包括感觉和“正性”现象(包括疼痛)的损失。神经病与多种障碍相关,包括糖尿病(例如,糖尿病性神经病)、纤维肌痛、多发性硬化和带状疱疹感染以及脊髓损伤和其它类型的神经损伤。

[0081] 本文所用的术语“阿尔茨海默病”是指一种变性的脑障碍,其临床特征是进行性记忆缺失、精神错乱、行为问题、不能自理、逐步的体质恶化并最终死亡。该疾病在组织学上的特征是神经炎性斑块,其主要发现在皮质联合区(association cortex)、边缘系统和基底神经节。这些斑块的主要组成是淀粉样 β 肽($A\beta$),其是 β 淀粉样前蛋白(β APP或APP)的裂解产物。APP是I型跨膜糖蛋白,其含有一个大的异位N-端结构域、一个跨膜结构域和一个小的细胞质C-端尾部。染色体21上的单个APP基因的转录物的可变剪接产生若干氨基酸数目不同的同工型。 $A\beta$ 显示在阿尔茨海默病的神经病理学中具有重要作用。已证明该疾病的家族型与APP和早老素基因中的突变的联系(Tanzi等,1996, Neurobiol. Dis., 3: 159-168;Hardy,1996,Ann. Med.,28:255-258)。这些基因的与疾病相关的突变导致 $A\beta$ 的42-氨基酸形式的产生增加, $A\beta$ 的42-氨基酸形式是在淀粉样斑块中发现的主要形式。还报道了线粒体功能障碍是阿尔茨海默病的重要组分(Bubber等,阿尔茨海默病脑中的线粒体异常:机理推断(Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain:Mechanistic Implications),Ann Neurol,2005,57(5),695-703;Wang等,对阿尔茨海默病中淀粉样蛋白 β 诱导的线粒体功能障碍的研究(Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease),Free Radical Biology & Medicine,2007,43,1569-1573;Swerdlow等,阿尔茨海默病中的线粒体(Mitochondria in Alzheimer's disease),Int.Rev.Neurobiol.,2002,53,341-385;和Reddy等,线粒体在阿尔茨海默病的发病机理中是关键性的吗?(Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?),Brain Res Rev.2005,49(3),618-32)。已提出线粒体功能障碍是神经元功能(包括神经递质合成和分泌)和活力的原因。因此,稳定线粒体的化合物可对阿尔茨海默病患者具有有益的作用。

[0082] 本文所用的术语“亨廷顿舞蹈病”是指一种致命的神经病学障碍,其临床特征是诸如不自主的运动、认知功能损害或认知功能丧失和宽泛的行为障碍等症状。与亨廷顿舞蹈病相关的常见运动症状包括舞蹈病(非自主的扭动和痉挛)、笨拙以及走路、说话(例如,表现出言语不清)和吞咽能力的进行性损失。亨廷顿舞蹈病的其它症状可包括认知症状如智力速度、注意力和短期记忆的损失和/或行为症状,所述行为症状可包括性格改变、抑郁、易激惹、感情爆发和情感淡漠。典型地,临床症状出现在生命的第四个或第五个十年。亨廷顿舞蹈病是破坏性的且通常是长期的疾病,通常在症状发作后约10-20年死亡。亨廷顿舞蹈病通过编码称为突变亨廷顿蛋白(mutant huntingtin protein)的异常蛋白的突变的或异常的基因而遗传;突变亨廷顿蛋白造成脑的许多不同区域中神经元变性。所述变性集中在位于基底神经节的神经元(其是控制包括协调运动在内的许多重要功能的脑内深部结构)以及脑或皮质外表面上的神经元(其控制思维、感知和记忆)。

[0083] 本文所用的“肌萎缩性侧索硬化”或“ALS”用于表示一种进行性神经变性疾病,其侵袭上位运动神经元(脑中的运动神经元)和/或下位运动神经元(脊髓中的运动神经元)并导致运动神经元死亡。本文所用的术语“ALS”包括本领域中已知的所有类别的ALS,其包括但不限于经典的ALS(典型地侵袭下位和上位运动神经元)、原发性侧索硬化(PLS,典型地仅侵袭上位运动神经元)、进行性延髓麻痹(PBP或延髓发作,其是ALS的一种型式,典型地始于吞咽、咀嚼和说话困难)、进行性肌萎缩(PMA,典型地仅侵袭下位运动神经元)和家族性ALS(一种遗传性的ALS型式)。

[0084] 本文所用的术语“帕金森病”是指其中个体经历一种或多种与帕金森病相关的症状的任何医学病症,所述症状例如(非限制性地)以下一种或多种症状:休息性震颤、齿轮样强直、运动徐缓、姿势反射损害、对1-多巴治疗具有良好响应的症状、不存在显著的动眼神经麻痹(oculomotor palsy)、小脑或锥体体征、肌萎缩、运动障碍和/或言语困难。在一个特定的实施方案中,本发明用于治疗与多巴胺能功能障碍有关的障碍。在一个特定的实施方案中,患有帕金森病的个体在突触核蛋白、parkin或NURR1核酸中具有突变或多态性,其与帕金森病相关。在一个实施方案中,患有帕金森病的个体的核酸的表达有缺陷或降低或者核酸有突变,所述核酸调节多巴胺能神经元的发育和/或存活。

[0085] 本文所用的术语“犬认知功能障碍综合征”或“CCDS”是指与年龄相关的精神功能恶化,其典型特征是影响患病的犬科动物正常发挥功能的能力的多重认知功能损害。与CCDS相关的认知能力的降低不能完全归因于通常的医学病症如瘤形成、感染、感觉损害或器官衰竭。犬科动物如狗的CCDS的诊断通常是排除的诊断,其基于彻底的行为和医疗史以及与其它疾病过程无关的CCDS临床症状的存在。主人对在行为上的与年龄相关的变化的观察是用于发现年老的家养狗中可能的CCDS发作的实用方法。可使用许多实验室的认知任务来帮助诊断CCDS,同时可以使用血细胞计数、化学仪器和尿液分析来排除其它可能与CCDS的临床症状很像的潜在疾病。CCDS的症状包括记忆损失(在家养狗中其可表现为定向障碍和/或精神错乱)、与家庭成员之间的互动和/或问候行为减少或改变、睡醒循环改变、活动水平降低和家庭训练丧失或频繁的、不适当的排泄。患CCDS的犬科动物可表现出一种或多种以下的临床或行为症状:食欲降低、对环境的察觉降低、识别熟悉位置、人或其它动物的能力降低、听力减退、上下楼梯的能力降低、对孤独的耐受性降低、强迫行为或重复行为或习惯的发展、转圈、震颤或摇动、定向障碍、活动水平降低、睡醒循环异常、家庭训练丧失、对家庭成员的反应性降低或改变以及问候行为的降低或改变。CCDS可显著影响患病的犬科动物的健康和幸福。而且,当CCDS的严重性增加和其症状变得更加严重时,由患该疾病的宠物带来的伙伴关系的益处会变得更少。

[0086] 本文所用的术语“与年龄相关的记忆损害”或“AAMI”是指可鉴定为整体衰退量表(GDS)上的GDS第2阶段的病症(Reisberg等.(1982)Am. J. Psychiatry 139:1136-1139), GDS将衰老过程和进行性变性痴呆分为七个主要的阶段。GDS的第一阶段是其中任何年龄的个体既没有认知功能损害的主诉也没有损害的客观证据的阶段。这些GDS第1阶段的个体被认为是正常的。GDS的第二阶段适用于那些通常年龄较大的人,其抱怨记忆和认知功能的困难,例如想不起名字以及其在五年或十年前能,或者想不起他们把东西放在何处以及其在五年或十年前能。这些主诉在其它方面正常的老人中似乎非常常见。AAMI是指处于GDS第2阶段的人,其在神经生理学上可不同于正常的且没有主诉的老人(即GDS第1阶

段)。例如,已发现,AAMI 个体在计算机分析的 EEG 上比 GDS 第 1 阶段的老人在电生理上更慢 (Prichep, John, Ferris, Reisberg 等 (1994) *Neurobiol. Aging* 15 :85-90)。

[0087] 本文所用的术语“轻度认知功能损害”或“MCI”是指一种类型的认知障碍,其特征是认知功能比对于正常的与年龄相关的衰退而言典型显示的那样更加显著的恶化。因此,患 MCI 的老人或年龄大的人在进行复杂的日常工作和学习时比正常情况有更大的困难,但不存在阿尔茨海默病患者中典型的不能进行正常的日常社交和 / 或专业职能,或最终导致痴呆的其它类似的神经变性障碍。MCI 的特征是轻微的、临床上明显的在认知、记忆和发挥功能中的缺陷等损害,其级别不足以符合阿尔茨海默病或其它痴呆的诊断标准。MCI 还包括与损伤相关的 MCI,其在本文被定义为由某些类型的损伤导致的认知功能损害,所述损伤例如神经损伤 (即战场损伤,包括脑震荡后综合征等)、神经毒性治疗 (即,导致“化疗脑”的辅助化学疗法等) 和由于物理性损伤或其它神经变性引起的组织损伤,其独立于且不同于由中风、局部缺血、出血性损伤、钝性力量创伤等导致的轻度认知功能损害。

[0088] 本文所用的术语“创伤性脑损伤”或“TBI”是指由突发性创伤导致的脑损伤,如击打或震摇或穿通性头部损伤,其破坏脑功能或损坏脑。TBI 的症状可以从轻度、中度至重度,且可显著影响许多认知技能 (语言和交流、信息加工、记忆和感知技能的缺陷)、身体技能 (离床活动、平衡、协调、精细运动、力量和忍耐性) 和心理学技能。

[0089] “神经元死亡介导的眼部疾病”是指其中整体上或部分地牵涉神经元死亡的眼部疾病。所述疾病可涉及光感受器的死亡。所述疾病可涉及视网膜细胞的死亡。所述疾病可涉及眼神经通过细胞凋亡而死亡。具体的神经元死亡介导的眼部疾病包括但不限于黄斑变性、青光眼、色素性视网膜炎、先天性静止性夜盲 (小口病)、儿童期发作的严重视网膜营养不良、莱伯先天性黑矇、巴 - 比综合征、厄舍综合征、视神经病导致的失明、莱伯遗传性视神经病、色盲和 Hansen-Larson-Berg 综合征。

[0090] 本文所用的术语“黄斑变性”包括本领域已知的所有形式和分类的黄斑变性,其包括但不限于特征为与布鲁赫膜、脉络膜、神经视网膜和 / 或视网膜色素上皮异常有关的进行性中心视力丧失的疾病。因此该术语包括诸如年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 以及罕见的较早发病的营养不良 (在一些情况下其可在生命的第一个十年中被检测到) 等病症。其它黄斑病变包括北卡罗来纳黄斑营养不良 (North Carolina macular dystrophy)、索斯比眼底营养不良 (Sorsby' s fundus dystrophy)、青年遗传性黄斑变性、图形样营养不良 (pattern dystrophy)、贝斯特病和 Malattia Leventinese。

[0091] 本文所用的术语“孤独症”是指一种脑发育障碍,其损害社会交往和沟通并导致受限的和重复的行为,典型地出现在婴儿期或童年早期。所述认知和行为缺陷被认为是部分由神经连接性改变导致的。孤独症包括有时称为“孤独症谱系障碍”的相关障碍以及阿斯波哥尔综合征和雷特综合征。

[0092] 本文所用的术语“神经损伤”或“神经损害”是指对神经的物理损伤,如撕脱损伤 (即,神经已被撕裂或拉开的情况) 或脊髓损伤 (即,白质或向脑传送感觉和运动信号和从脑传出感觉和运动信号的有髓鞘神经纤维束的损伤)。许多原因可导致脊髓损伤的出现,包括物理创伤 (即,车祸、运动损伤等)、侵犯脊柱的肿瘤、发育障碍,如脊柱裂等。

[0093] 本文所用的术语“重症肌无力”或“MG”是指一种非认知性的神经肌肉障碍,其是由免疫介导的骨骼肌的神经肌肉接头的乙酰胆碱受体的损失导致的。临床上,在约三分之

二的患者中 MG 典型地首先以偶然的肌无力出现,最常见于眼外肌肉。这些最初的症状最终恶化,从而造成眼睑下垂(上睑下垂)和/或重视(复视),常常使得患者去寻求医疗帮助。最后,许多患者发展成全身性肌无力,其可能每周、每日或甚至更频繁地波动。全身性的 MG 常常累及控制面部表情、咀嚼、说话、吞咽和呼吸的肌肉;在最近的治疗进展之前,呼吸衰竭是最常见的死因。

[0094] 本文所用的术语“吉-巴综合征”是指一种非认知障碍,其中身体的免疫系统攻击部分周围神经系统。该病症首先的症状包括腿部不同程度的无力或刺痛感。在许多情况下所述无力和刺痛感扩散至胳膊和上身。这些症状可在强度上增加,直至某些肌肉完全不能使用,且当严重时,患者几乎完全瘫痪。在这些情况下所述病症是威胁生命的——可能干扰呼吸且有时干扰血压或心率,并且所述疾病被认为是医学急症。然而大部分患者从甚至最严重的吉-巴综合征中得到恢复,虽然有些继续具有某种程度的无力。

[0095] 本文所用的术语“多发性硬化”或“MS”是指一种自身免疫病症,其中免疫系统攻击中枢神经系统(CNS),从而导致神经元脱髓鞘。其可导致多种症状,其中许多是非认知性的,且常常进展为身体残疾。MS 侵袭称为白质的脑和脊髓的区域。在加工完成的情况下,白质细胞在灰质区域和身体的其余部分之间传送信号。更具体而言,MS 破坏少突胶质细胞,其是负责创建和维持被称为髓鞘的脂肪层的细胞,髓鞘帮助神经元携带电信号。MS 导致髓磷脂变薄或完全丧失,并且偶尔切断(横断)神经元的延长部分或轴突。当丢失髓磷脂时,神经元不再能有效地传导其电信号。所述疾病可伴有几乎任何神经病学症状。MS 呈现若干种形式,其中新的症状以不连续的发作(复发的形式)出现或随时间慢慢累积(进行性的形式)出现。大部分人首先被诊断具有复发-缓解型 MS,但在数年后发展为继发性进行性 MS(SPMS)。在各次发作之间,症状可能完全消失,但是持久的神经病学问题常常持续存在,尤其当疾病进展时。

[0096] 本文所用的术语“精神分裂症”是指一种慢性的精神障碍,其特征是一种或多种阳性症状(例如,妄想和幻觉)和/或阴性症状(例如,情感迟滞和缺乏兴趣)和/或混乱症状(例如,思维和语言错乱或者感知和行为错乱)。本文所用的精神分裂症包括本领域中已知的所有形式和类别的精神分裂症,其包括但不限于紧张型、青春型、错乱型、偏执型、残留型或未分化型精神分裂症和缺陷综合征和/或在美国精神病协会(American Psychiatric Association):Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版,华盛顿,2000或在 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 中所描述的那些,或本领域技术人员已知的其它类型。

[0097] “与精神分裂症相关的认知功能损害”或“CIAS”包括注意力、工作记忆、语言学习和解决问题方面的神经生理学缺陷。这些缺陷被认为与功能状态(例如社会行为、工作表现和日常生活的活动)的损害相关。

[0098] 本文所用的术语“老化保护活性”或“老化保护剂”意指通过降低并不威胁生命但与老化过程有关且对老人而言是典型的病状或情况的量和/或强度水平来减慢老化和/或延长生命和/或提高或改善生命质量的生物学活性。并不威胁生命但与老化过程有关的病状或情况包括诸如视力损失(白内障)、有皮肤毛发的皮肤(dermatohairy integument)的恶化(脱发)和由于肌肉和/或脂肪细胞的死亡导致的与年龄相关的体重降低等病状或情况。

[0099] 本文所用的注意缺陷多动症 (ADHD) 是学龄儿童中存在的最常见的儿童神经精神病症,其侵袭该人群的约 5-8%。ADHD 是指一种慢性障碍,其最初表现在儿童期,特征为多动、冲动和 / 或注意缺陷。ADHD 特征在于注意缺陷和 / 或冲动 - 多动的持久性模式,该模式与处于相同的发展水平或阶段的个体中观察到的强烈得多。有相当多的来自家庭和双生子研究的证据表明 ADHD 有显著的遗传组分。该病症被认为是由于环境和遗传因素的交互作用造成的。ADHD 包括所有已知类型的 ADHD。例如,Diagnostic & Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV) 鉴定了三种亚类型的 ADHD:(1) ADHD,混合型,其特征为注意缺陷和多动 - 冲动症状;(2) ADHD,注意缺陷为主型,其特征为注意缺陷,但没有多动 - 冲动症状;(3) ADHD,多动 - 冲动为主型,其特征为多动 - 冲动,但没有注意缺陷症状。

[0100] 本文所用的注意力缺陷障碍 (ADD) 是指一种加工神经刺激方面的障碍,其特征为注意力分散和冲动,该注意力分散和冲动可导致不能行为控制,并可损害个体的社会、学术或职业功能和发展。ADD 可由已知的方法诊断,其可包括行为观察和诊断交谈技术。

[0101] 本文所用的术语“变应性疾病”是指免疫系统的障碍,其特征是肥大细胞和嗜碱性粒细胞的过度活化和 IgE 免疫球蛋白的产生,从而导致强烈的炎性应答。其代表了对被称为变应原的环境物质的超敏反应的一种形式,是获得型疾病。常见的变应性反应包括湿疹、荨麻疹、枯草热、哮喘、食物过敏以及对蜇刺昆虫如黄蜂和蜜蜂的毒液的反应。变应性反应伴随着组胺的过度释放,因此可用抗组胺剂来治疗。

[0102] 本文所用的术语“组合治疗”是指包括两种或更多种不同的化合物的治疗。因而,一方面,提供了包含本文详述的化合物和另一种化合物的组合治疗。在一些实施方案中,组合治疗任选地包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂、非药物活性化合物和 / 或惰性物质。在各种实施方案中,与施用单独的本发明的单个化合物相比采用组合治疗的治疗方案可产生相加的或甚至是协同的(例如,大于相加的)结果。在一些实施方案中,与各化合物单独治疗通常使用的量相比,作为组合治疗的一部分每一个化合物的使用的量更低。优选地,使用组合治疗与单独使用各化合物中的任何一个相比获得相同的或更大的治疗益处。在一些实施方案中,与单独的化合物或单独治疗通常使用的量相比,在组合治疗中使用更小的量(例如,更低的剂量或更小频率的给药方案)的化合物达到了相同的或更大治疗益处。优选地,使用少量的化合物导致与该化合物相关的一种或多种副作用的数量、严重性、频率和 / 或持续时间降低。

[0103] 本文所用的术语“有效量”是指结合其功效和毒性参数以及根据执业专业知识判断在给定的治疗形式中应该是有效的本发明的化合物的量。如本领域中所理解的那样,有效量可以是一个或多个剂量,即,获得期望的治疗终点可能需要单剂量或多剂量。有效量可以在施用一种或多种治疗剂的情况中考虑,如果与一种或多种其它活性剂联合可能获得或实现合乎需要的或有益的结果,则可认为单个治疗剂被以有效量给予。由于各化合物之间的组合作用(例如,相加作用或协同作用),共同施用的化合物中的任意一个的合适剂量可任选地被降低。

[0104] 本文所用的“单位剂型”是指适合作为单位剂量的物理上分离的单位,每个单位含有计算出的用来产生需要的治疗作用的预定量的活性成分以及所需的药物载体。单位剂型可含有单个或组合治疗。

[0105] 本文所用的术语“控释”是指其中药物的释放不是立即的含有药物的制剂或其部

分,即,使用“控释”制剂,施用不会导致药物立即释放至吸收池中。该术语包括设计用来在延长的时间段内逐步释放药物化合物的储库制剂。控释制剂能包括众多药物递送系统,通常涉及将药物化合物与具有所需释放特性(例如,pH-依赖性或非-pH-依赖溶解、不同程度的水溶性等)的载体、聚合物或其它化合物混合,并依据所需的递送途径配制该混合物(例如,包衣胶囊、可植入贮库、含有生物可降解胶囊的注射溶液等)。

[0106] 本文所用的“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指在生物学上或在其它方面没有不希望的性质的材料,例如所述材料可以掺入施用于患者的药物组合物中,但不会引起任何显著的不期望的生物学作用或与其被包含于其中的组合物中的任何其它组分以有害的方式相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂优选已满足毒理学检测和制药检测要求的标准,和/或收录于美国食品和药物管理局编撰的《非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)》中。

[0107] “药学上可接受的盐”是那些保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物学活性且能作为药物或药物配制物施用于个体的盐。药学上可接受的盐是指离子相互作用而不是共价键。因此,认为N-氧化物不是盐。所述盐例如包括:(1)与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机酸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等形成的酸加成盐;(2)当母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子代替时或与有机碱配位时所形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。药学上可接受的盐的进一步的实例包括Berge等在Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. (1977), 66(1):1-19中列出的那些。药学上可接受的盐能在制备过程中原位制备,或通过单独地将纯化的游离酸或游离碱形式的本发明的化合物分别与合适的有机或无机碱或酸反应并在接下来的纯化步骤中分离出由此形成的盐来制备。应当理解的是,提及的药学上可接受的盐包括溶剂加成形式或其结晶形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,且其经常在结晶过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇是形成醇化物。多晶型物包括一个化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。多种因素如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可引起单个晶形占优势。

[0108] 本文所用的术语“赋形剂”是指可用于生产药物或药物配制物(如含有作为活性成分的本发明的化合物的片剂)的惰性或非活性物质。术语赋形剂可包括各种物质,非限制性地包括用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/包囊助剂、乳膏剂或洗剂、润滑剂、用于胃肠外施用的溶液、用于咀嚼片的材料、甜味剂或矫味剂、助悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣包括例如醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶(gellan gum)、麦芽糖糊精、肠溶衣等;压缩/包囊助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc=“直接可压缩”)、蜂蜜dc、乳糖(无水物或一水合物;任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等;乳膏剂或洗剂包括例如麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠等;用于咀嚼片的材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,任选地与阿司帕坦或纤维素组合)等;助悬剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸

钠、黄原胶等；甜味剂包括例如阿司帕坦、右旋糖、果糖 dc、山梨醇、蔗糖 dc 等；湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0109] “烷基”是指以及包括饱和的直链、支链或环状的一价烃结构及其组合。具体的烷基是具有 1 至 20 个碳原子的那些烷基（“ C_1 - C_{20} 烷基”）。更具体的烷基是具有 1 至 8 个碳原子的那些烷基（“ C_1 - C_8 烷基”）。当提及具有特定数目的碳的烷基时，意在包括和描述具有该数目的碳的所有几何异构体；因而，例如，“丁基”意在包括正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基和环丁基；“丙基”包括正-丙基、异-丙基和环丙基。该术语的实例有诸如甲基、叔-丁基、正-庚基、辛基、环己基甲基、环丙基等基团。环烷基是烷基的一个亚组，可由一个环构成，如环己基，或由多个环构成，如金刚烷基。包含超过一个环的环烷基可以是稠合的、螺接的或桥连的或是其组合。优选的环烷基是具有 3 至 13 个环碳原子的饱和环烃。更优选的环烷基是具有 3 至 8 个环碳原子的饱和环烃（“ C_3 - C_8 环烷基”）。环烷基的实例包括金刚烷基、十氢萘基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0110] “亚烷基”是指与烷基相同的基团，但是是二价的。亚烷基的实例包括亚甲基（ $-\text{CH}_2-$ ）、亚乙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、亚丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、亚丁基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）等。

[0111] “烯基”是指具有至少一个烯不饱和位点（即，具有至少一个式 $\text{C}=\text{C}$ 的基团）且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 2 至 8 个碳原子的不饱和烃基团。烯基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 环己烯基，其中后一个实例中的乙基能在环上的任何可用的位置上连接于环己烯基。环烯基是烯基的一个亚组，可由一个环构成，如环己基，或由多个环构成，如降冰片烯基。更优选的环烯基是具有 3 至 8 个环碳原子的不饱和环烃（“ C_3 - C_8 环烯基”）。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。

[0112] “炔基”是指具有至少一个炔不饱和位点（即，具有至少一个式 $\text{C}\equiv\text{C}$ 的基团）且优选具有 2 至 10 个碳原子、更优选具有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃基团。

[0113] “被取代的烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的烷基，所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等取代基。

[0114] “被取代的烯基”是指具有 1 至 5 个取代基的烯基，所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等取代基。

[0115] “被取代的炔基”是指具有 1 至 5 个取代基的炔基，所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等取代基。

被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等基团。

[0116] “酰基”是指基团 H-C(O)- 、烷基 -C(O)- 、被取代的烷基 -C(O)- 、烯基 -C(O)- 、被取代的烯基 -C(O)- 、炔基 -C(O)- 、被取代的炔基 -C(O)- 、芳基 -C(O)- 、被取代的芳基 -C(O)- 、杂芳基 -C(O)- 、被取代的杂芳基 -C(O)- 、杂环基 -C(O)- 和被取代的杂环基 -C(O)- ，其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基和被取代的杂环基如本文所定义。

[0117] “酰氧基”是指基团 H-C(O)O- 、烷基 -C(O)O- 、被取代的烷基 -C(O)O- 、烯基 -C(O)O- 、被取代的烯基 -C(O)O- 、炔基 -C(O)O- 、被取代的炔基 -C(O)O- 、芳基 -C(O)O- 、被取代的芳基 -C(O)O- 、杂芳基 -C(O)O- 、被取代的杂芳基 -C(O)O- 、杂环基 -C(O)O- 和被取代的杂环基 -C(O)O- ，其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基和被取代的杂环基如本文所定义。

[0118] “杂环”、“杂环的”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合的环且具有 1 至 10 个环碳原子和 1 至 4 个环杂原子如氮、硫或氧的饱和的或不饱和的非芳族基团。包含超过一个环的杂环可以是稠合的、螺接的或桥连的或是其任何组合。在稠合环系统中，一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有超过一个环且其中至少一个环是芳族环的杂环可在非芳族环位置上或在芳族环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是芳族环的杂环在非芳族环位置上连接于母体结构。

[0119] “被取代的杂环”或“被取代的杂环基”是指被 1 至 3 个取代基取代的杂环基团，所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等取代基。在一个实施方案中，被取代的杂环是被另外的环取代的杂环，其中所述另外的环可以是芳族的或非芳族的。

[0120] “芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如，苯基）或多个稠合的环（例如，萘基或蒽基）的不饱和的芳族碳环基团，其中稠合的环可以是或可以不是芳族的。在一个实施方案中，芳基含有 6 至 14 个环碳原子。具有超过一个环且其中至少一个环是非芳族环的芳基可在芳族环位置上或在非芳族环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳族环的芳基在芳族环位置上连接于母体结构。

[0121] “杂芳基”或“HetAr”是指具有 2 至 10 个环碳原子和至少一个环杂原子的不饱和的芳族碳环基团，所述杂原子包括但不限于诸如氮、氧和硫等杂原子。杂芳基可具有单个环（例如，吡啶基、呋喃基）或多个稠合的环（例如，中氮茚基、苯并噻吩基），其中稠合的环可以是或可以不是芳族的。具有超过一个环且其中至少一个是非芳族环的杂芳基可在芳族环位置上或在非芳族环位置上连接于母体结构。在一个实施方案中，具有超过一个环且其中至少一个环是非芳族环的杂芳基在芳族环位置上连接于母体结构。

[0122] “被取代的芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的芳基，所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨

基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、杂芳基、被取代的杂芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等基团。

[0123] “被取代的杂芳基”是指具有 1 至 5 个取代基的杂芳基,所述取代基包括但不限于诸如烷氧基、被取代的烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、被取代的或未被取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、被取代的芳基、芳氧基、被取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代、羰基亚烷基烷氧基等基团。

[0124] “芳烷基”是指其中芳基部分连接于烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。优选地,芳烷基经烷基连接于母体结构。“被取代的芳烷基”是指其中芳基部分连接于被取代的烷基上的基团,且其中芳烷基可在芳基或烷基上连接于母体结构。当芳烷基通过烷基连接于母体结构时,其也可被称为“烷芳基”。更特定的烷芳基是那些烷基中具有 1 至 3 个碳原子的烷芳基 (“ C_1 - C_3 烷芳基”)。

[0125] “烷氧基”是指基团烷基-O-,其包括例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、叔-丁氧基、仲-丁氧基、正-戊氧基、正-己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。类似地,烯氧基是指基团“烯基-O-”,炔氧基是指基团“炔基-O-”。“被取代的烷氧基”是指基团被取代的烷基-O-。

[0126] “未被取代的氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0127] “被取代的氨基”是指基团 $-NR_aR_b$,其中 (a) R_a 和 R_b 基团各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基、被取代的杂环基,条件是 R_a 和 R_b 基团不都是 H;或 (b) R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0128] “酰基氨基”是指基团 $-C(O)NR_aR_b$,其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基、被取代的杂环基,或者 R_a 和 R_b 基团能与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0129] “氨基羰基烷氧基”是指基团 $-NR_aC(O)OR_b$,其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基和被取代的杂环基。

[0130] “氨基酰基”是指基团 $-NR_aC(O)R_b$,其中 R_a 和 R_b 基团各自独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基或被取代的杂环基。优选地, R_a 是 H 或烷基。

[0131] “氨基磺酰基”是指基团 $-NRSO_2$ - 烷基、 $-NRSO_2$ - 被取代的烷基、 $-NRSO_2$ - 烯基、 $-NRSO_2$ - 被取代的烯基、 $-NRSO_2$ - 炔基、 $-NRSO_2$ - 被取代的炔基、 $-NRSO_2$ - 芳基、 $-NRSO_2$ - 被取代的芳基、 $-NRSO_2$ - 杂芳基、 $-NRSO_2$ - 被取代的杂芳基、 $-NRSO_2$ - 杂环基和 $-NRSO_2$ - 被取代的杂环基,其中 R 是 H 或烷基,且其中烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、环烷基、被取代的环烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基和被取代的杂环基如本文所定义。

[0132] “磺酰基氨基”是指基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 烯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的烯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 炔基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的炔基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 杂环基和 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 被取代的杂环基,其中 R 是 H 或烷基,或者 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,其中两个 R 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或被取代的杂环。

[0133] “磺酰基”是指基团 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的烷基、 $-\text{SO}_2-$ 烯基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的烯基、 $-\text{SO}_2-$ 炔基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的炔基、 $-\text{SO}_2-$ 芳基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂环基和 $-\text{SO}_2-$ 被取代的杂环基。

[0134] “羰基亚烷基烷氧基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$,其中 R 是被取代的或未被取代的烷基,且 n 是 1 至 100 的整数,更优选 n 是 1 至 10 或 1 至 5 的整数。

[0135] “卤代”或“卤素”是指原子序数为 9 至 85 的第 17 族的元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴和碘基团。当基团被超过一个卤素取代时,可使用相应于所连接的卤素数目的前缀来描述所述基团,例如,二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团取代的芳基和烷基,其可以是但不必须是相同的卤素;因此 4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。其中每个 H 均被卤素替代的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基($-\text{CF}_3$)。类似地,“全卤代烷氧基”是指其中构成烷氧基的烷基部分的烃中的每个 H 均被卤素代替的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基($-\text{OCF}_3$)。

[0136] “羰基”是指基团 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0137] “氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0138] “氧代”是指基团 $=\text{O}$ 。

[0139] “硝基”是指基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0140] “烷硫基”是指基团 $-\text{S}-$ 烷基。

[0141] “烷基磺酰基氨基”是指基团 $-\text{R}^1\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$,其中 R_a 和 R_b 独立地选自 H、烷基、被取代的烷基、烯基、被取代的烯基、炔基、被取代的炔基、芳基、被取代的芳基、杂芳基、被取代的杂芳基、杂环基、被取代的杂环基,或者 R_a 和 R_b 与氮原子一起形成杂环或被取代的杂环,且 R^1 是烷基。

[0142] 本文所用的“羰基烷氧基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 被取代的杂环基。

[0143] “孪位”是指连接于同一原子的两个基团之间的关系。例如,在基团 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 中, R^1 和 R^2 是孪位的且 R^1 可被称为 R^2 的孪位 R 基团。

[0144] “邻位”是指连接于相邻的原子上两个基团之间的关系。例如,在基团 $-\text{CHR}^1-\text{CH}_2\text{R}^2$ 中, R^1 和 R^2 是邻位的且 R^1 可被称为 R^2 的邻位 R 基团。

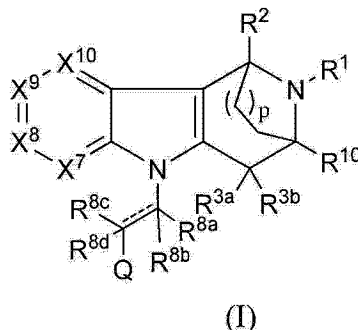
[0145] “基本上纯的”化合物的组合物意指该组合物含有不超过 15%或优选不超过 10%或更优选不超过 5%或甚至更优选不超过 3%和最优选不超过 1%的杂质,所述杂质可以是不同立体化学形式的该化合物。例如,基本上纯的 S 化合物的组合物意指该组合物含有不超过 15%或不超过 10%或不超过 5%或不超过 3%或不超过 1%的 R 形式的该化合物。

[0146] 本发明的化合物

[0147] 在本文（包括发明概述和所附权利要求）中详细描述了化合物。本发明包括本文详述的所有化合物的应用，所述化合物包括被描述为组胺受体调节剂的化合物的任何和所有的立体异构体、盐和溶剂化物。

[0148] 本发明包括式 (I) 的化合物：

[0149]



[0150] 其中：

[0151] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0152] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基；

[0153] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳一起形成环烷基或羰基；

[0154] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0155] p 是 1 或 2；

[0156] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0157] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键，条件是当 $R^{8(a-d)}$ 与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键时，邻位的 $R^{8(a-d)}$ 不是羟基； ----- 代表单键或双键，条件是当

——是双键时, R^{8a} 和 R^{8c} 不存在, 且 R^{8b} 和 R^{8d} 不是 OH;

[0158] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或烷氧基;

[0159] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羧基烷氧基、氰基、炔基、氨基羧基烷氧基或酰基氨基,

[0160] 或其药学上可接受的盐。

[0161] 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物, 条件是当 X^{7-10} 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时, $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基。

[0162] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物具有一种或多种下面的结构特征: (1) X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N; (2) 存在的 R^8 基团中至少一个不是 H (例如当 R^8 基团中至少一个是烷基、烷氧基或羟基时); (3) 和 (3) R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基 (如甲基) 或酰基。

[0163] 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物, 条件是当 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 、其中 R^4 是 H 且 X^9 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时, $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基和 / 或 Q 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或杂环基。

[0164] 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物, 其中 $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是被取代的 C_1-C_8 烷基, 其中所述 C_1-C_8 烷基被羧基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0165] 在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是芳基。在式 (I) 的一个特定的实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是苯基。

[0166] 通式 (I) 的化合物被描述为新的组胺受体调节剂。还发现本发明的化合物可用于治疗神经变性疾病。

[0167] 在一个实施方案中, 化合物是式 (I) 的化合物, 其中 R^4 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、芳氧基或芳烷基。在一个实施方案中, 化合物是式 (I) 的化合物, 其中 R^4 不是被取代的或未被取代的芳基。在式 (I) 的一个方面, R^4 是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。

[0168] 在一个实施方案中, 本发明的化合物是式 (I) 的化合物, 其中: R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、酰基、酰氧基、羧基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基或者被取代的或未被取代的芳基; R^2 是 H、甲基或氟; R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或氟; 且 R^{10} 是 H、卤素、羟基或甲基。在一个此类实施方案中, 化合物被进一步定义为 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自是 CR^4 。

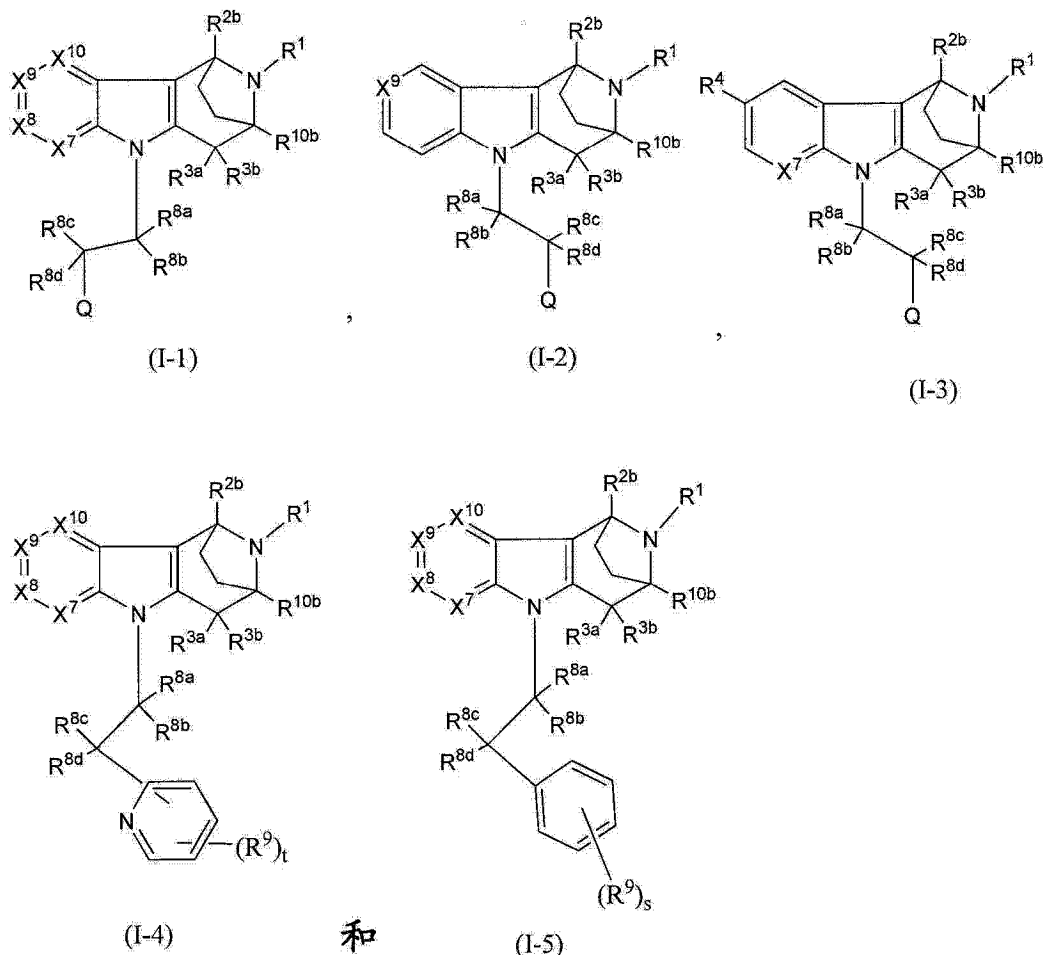
[0169] 在一个特定的实施方案中, 化合物是式 (I) 的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自是 CR^4 。在另一个实施方案中, 化合物是式 (I) 的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少两个是 N。另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 N, 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 CR^4 。本发明还包括式 (I) 的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中一个是 N, 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中三个是 CR^4 。

[0170] 应当理解的是, 本文针对一个结构式描述的、但是适用于另一个结构式的实施方案和方面同样地适用于该另一个结构式, 就如同每一个实施方案和方面被具体地、逐一地列出一样。例如, 如果对于一个结构式提供了基团 Q 的具体描述, 应当理解的是, 在适用的

情况下,对于Q的相同的描述可以适用于本文提供的其它结构式(例如,在其它结构式允许所述Q基团存在的情况下)。例如,在适用的情况下,涉及式(I)的所有实施方案可同样地适用于本文所提供的任何结构式,如式(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5和H-6中的任何一个,就如同每一个实施方案被具体地、逐一地列出一样。此外,在适用的情况下,针对一个结构式描述的每一个条件或选项也可适用于另一个结构式。

[0171] 在另一个实施方案中,提供了式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)和(I-5)的化合物:

[0172]



[0173] 其中:在适用的情况下,Q、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R⁴、R¹、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}如针对式(I)或(E)或其任何一个实施方案所定义的那样;

[0174] R⁹各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₈烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₈烯基、被取代的或未被取代的C₂-C₈炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的杂环基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基;

[0175] s是0至5的整数;且

[0176] t是0至4的整数,

[0177] 或其药学上可接受的盐。

[0178] 在一个方面,本发明包括式(I-1)的化合物,其中X⁷、X⁸和X¹⁰各自是CR⁴,其中R⁴是H。在另一个方面,本发明包括式(I-1)的化合物,其中X⁷、X⁸和X¹⁰各自是CR⁴,其中R⁴是H;X⁹是CR⁴,其中R⁴如针对式(I)所定义的那样;且Q是被取代的或未被取代的芳基或杂芳

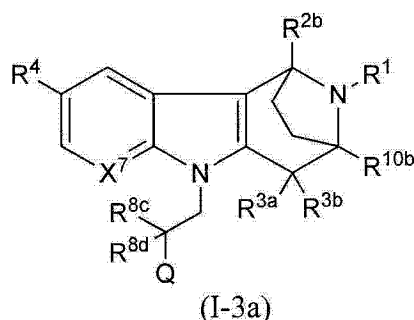
基。在另一个方面,本发明包括式 (I-1) 的化合物,其中 X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如,氯)或烷基(例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基); R^{8a} 是 OH; R^{8b} 是 H 或 CH_3 ; R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H;且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。在另一个方面,

[0179] 在另一个方面,本发明包括式 (I-1) 的化合物,其中 X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如,氯)或烷基(例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基); R^{8a} 是 OH; R^{8b} 是 H 或 CH_3 ; R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H;且 Q 是被取代的或未被取代的吡啶基。在式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4) 和 (I-5) 中任意一个的一个实施方案中, R^1 是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基(如甲基)。

[0180] 在一个方面,本发明包括式 (I-1) 的化合物,其中 X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H, X^9 是 CR^4 ,且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。在另一个方面,本发明包括式 (I-1) 的化合物,其中 X^7 如针对式 (I) 或 (E) 或其任何一个实施方案所定义的那样; X^8 和 X^{10} 各自是 CR^4 ,其中 R^4 是 H; X^9 是 CR^4 ,其中 R^4 是卤素(例如,氯)或烷基(例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基); R^{8a} 和 R^{8b} 独立地是 H、OH 或 CH_3 ; R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H;且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基;条件是:(i) 当 X^7 是 N 时, R^{8a} 和 R^{8b} 是 H;和(ii) 当 X^7 是 CR^4 、其中 R^4 是 H 时, R^{8a} 是 OH 且 R^{8b} 是 H 或 CH_3 。在一个实施方案中,Q 是被取代的或未被取代的吡啶基。

[0181] 在一个实施方案中,本发明包括式 (I-3a) 的化合物:

[0182]



[0183] 其中:

[0184] X^7 、 R^1 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 如针对式 (I) 或 (E) 或其任何一个实施方案所定义的那样;

[0185] R^4 是卤素(例如,氯)或烷基(例如, CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基);

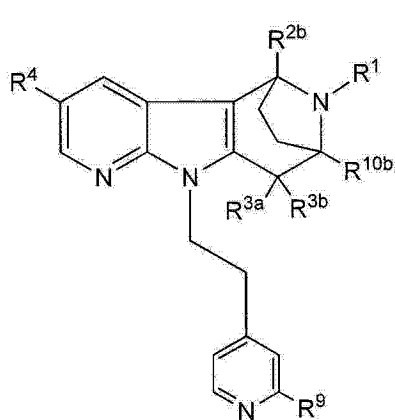
[0186] R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是 H、OH 或 CH_3 ;且

[0187] Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基;

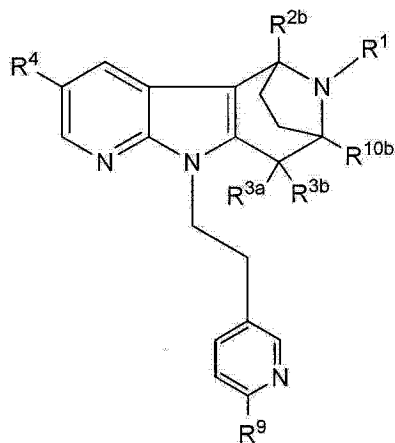
[0188] 条件是:(i) 当 X^7 是 N 时, R^{8c} 和 R^{8d} 是 H;和(ii) 当 X^7 是 CH 时, R^{8c} 是 OH 且 R^{8d} 是 H 或 CH_3 。在一个实施方案中,Q 是被取代的或未被取代的吡啶基。在另一个实施方案中, R^1 是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0189] 在一个实施方案中,本发明包括式 (I-3b)、(I-3c)、(I-3d)、(I-3e)、(I-3f) 和 (I-3g) 的化合物:

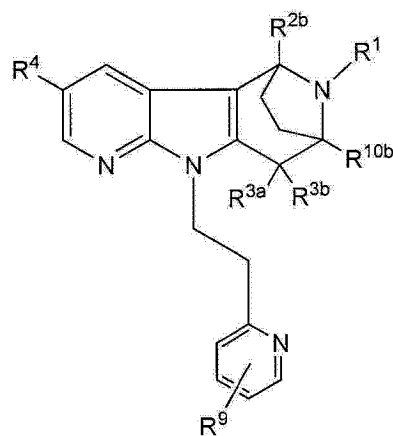
[0190]



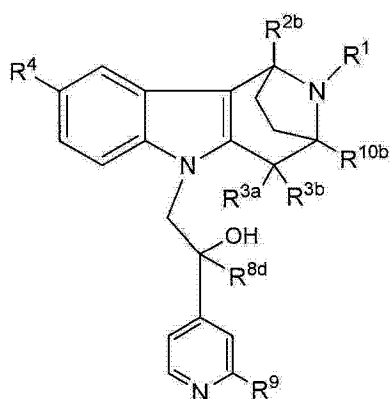
(I-3b)



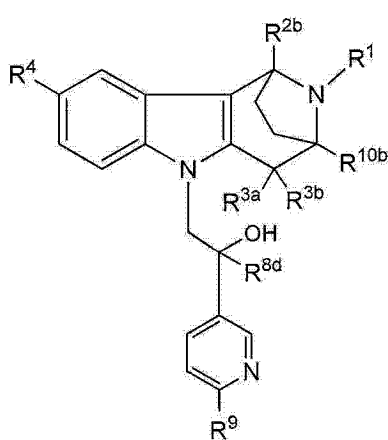
(I-3c)



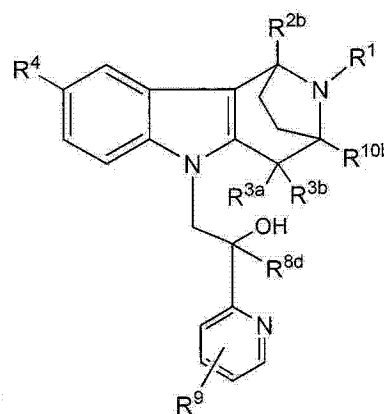
(I-3d)



(I-3e)



(I-3f)



(I-3g)

[0191] 其中 R^1 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10b} 如针对式 (I) 或 (E) 或其任何一个实施方案所定义的那样；

[0192] R^4 是卤素（例如，氯）或烷基（例如， CH_3 、乙基、异丙基或叔丁基）；

[0193] R^9 是 H 或 CH_3 ；且

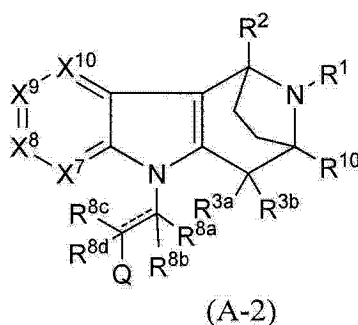
[0194] R^{8d} 是 H 或 CH_3 。

[0195] 尽管式 (I-3b)、(I-3c)、(I-3e) 和 (I-3f) 中的 R^9 与吡啶基的特定位置相连接，但是在另一些实施方案中，提供了类似的结构，其中 R^9 在任意可用的碳原子上与吡啶基环相连接。同样地，尽管式 (I-3d) 和 (I-3g) 中的 R^9 可以在吡啶基环的任意可用的位置连接，但是在另一个实施方案中，提供了类似的独立的结构，其中 R^9 逐一与每一个所述的可用的位置连接。

[0196] 在式 (I-3b)、(I-3c)、(I-3e) 和 (I-3f) 中任意一个的一个实施方案中， R^1 是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基（如甲基）。

[0197] 在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物：

[0198]



[0199] 其中：

[0200] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C₃-C₈ 环烷基、被取代的或未被取代的 C₃-C₈ 环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羧基、羰基烷氧基、氰基、炔基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基；且

[0201] R¹、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、R²、R¹⁰、R^{3a}、R^{3b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} 和 R^{8d} 在一个实施方案中如针对式 (I) 所定义的那样，在另一个实施方案中如针对式 (E) 所定义的那样。

[0202] 在一个实施方案中，提供了式 (A-2) 的化合物，其中 R^{8a-d} 中至少一个是被取代的 C₁-C₈ 烷基，其中所述 C₁-C₈ 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0203] 在式 (A-2) 的另一个实施方案中，R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是芳基。在式 (A-2) 的一个特定的实施方案中，R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是苯基。

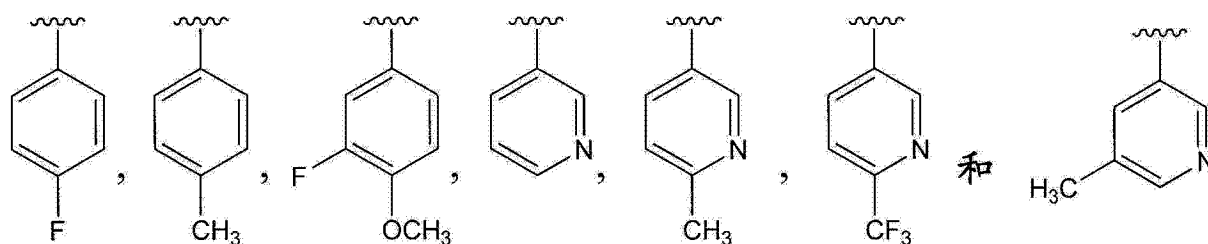
[0204] 在另一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中至少一个是 N。在还有另一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 X⁷、X⁸、X⁹ 和 X¹⁰ 中两个是 N。在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 X⁹ 是 N。在另一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 X⁷ 和 X¹⁰ 各自是 N。在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 X⁸ 和 X⁹ 各自独立地是 CR⁴，其中 R⁴ 是 H、卤素或甲基。在一个此类实施方案中，X⁷ 和 X¹⁰ 各自是 CH。在另一个此类实施方案中，R¹ 是甲基。

[0205] 在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的杂环基。在另一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 Q 是氨基酰基。在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 Q 是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在一个实施方案中， 是单键且 R^{8a} 和 R^{8b} 都是 H。在另一个实施方案中， 是双键，R^{8b} 是 H 且 R^{8d} 是甲基。在另一个此类实施方案中，R¹ 是甲基。

[0206] 在另一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 Q 是被取代的苯基或者被取代的或未被取代的杂芳基，所述杂芳基在环中包含至少一个氮原子。在一个此类实施方案中，Q 是被取代的或未被取代的杂芳基，所述杂芳基在环中包含两个氮原子。在另一个此类实施方案中，Q 是被一个或多个卤素、甲基和甲氧基取代的被取代的苯基。在另一个此类实施方案中，Q 是未被取代的吡啶基、被取代的吡啶基或被取代的嘧啶基。

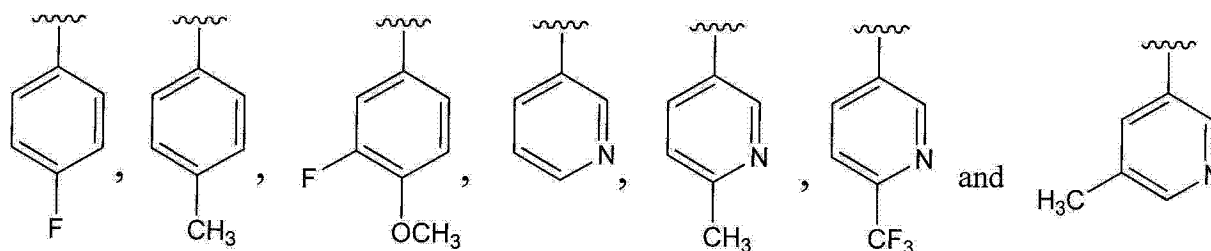
[0207] 在一个实施方案中，化合物是式 (A-2) 的化合物，其中 Q 选自：

[0208]

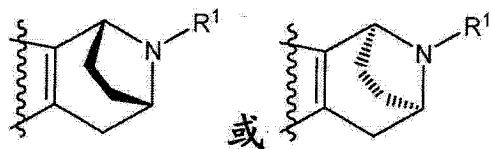


[0209] 在另一个实施方案中,化合物是式 (A-2) 的化合物,其中 X^8 和 X^9 各自独立地是 CR^4 , 其中 R^4 是 H、卤素或甲基, X^7 和 X^{10} 各自是 CH, R^1 是甲基,当存在时 R^{8a} 和 R^{8b} 各自是 H, R^{8c} 和 R^{8d} 各自是 H, R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H、羟基或甲基,且 Q 是被取代的苯基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在一个此类实施方案中, Q 选自:

[0210]



[0211] 在本文的各结构式的化合物的实施方案的任意一个中,在适用的情况下,包括所有立体异构体。例如,在式 (A-2) 中化合物的带有 R^1 基团的环可以是

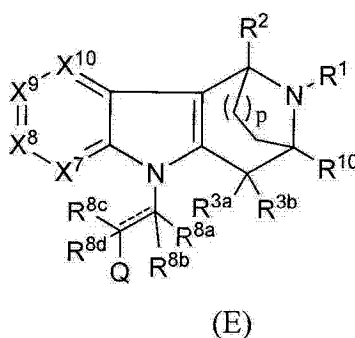


还包括超过一种的立体异构体的混合物,如外消旋混

合物。

[0212] 在一个实施方案中,化合物是式 (E) 的化合物:

[0213]



(E)

[0214] 其中:

[0215] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基;

[0216] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基;

[0217] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基,或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基;

[0218] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ;

[0219] p 是 1 或 2;

[0220] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基;

[0221] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基,或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与孪位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基,或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基,或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成价键,条件是当 $R^{8(a-d)}$ 与邻位的 $R_{8(a-d)}$ 一起形成价键时,孪位的 $R^{8(a-d)}$ 不是羟基;====代表单键或双键,条件是当====是双键时, R^{8a} 和 R^{8c} 不存在且 R^{8b} 和 R^{8d} 不是 OH;

[0222] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基;

[0223] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基,

[0224] 或其盐。在一个方面,所述盐是药学上可接受的盐。

[0225] 在一个实施方案中,提供了式 (E) 的化合物,条件是当 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 、其中 R 是 H 且 X^9 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时, $R^{8(a-d)}$ 中至少一个是羟基或烷氧基。在另一个实施方案中,提供了式 (E) 的化合物,其中 Q 不是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基或杂环基。在式 (E) 的一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。在式 (E) 的一个特定的实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N 且 $R^{8a}-R^{8d}$ 中至少一个不是 H(例如,甲基或羟基)。

[0226] 在一个实施方案中,提供了式 (E) 的化合物,其中 R^{8a-d} 中至少一个是被取代的 C_1-C_8 烷基,其中所述 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0227] 在式 (E) 的另一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是芳基。在式 (E) 的一个特定的实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是苯基。

[0228] 在式 (E) 的一个实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、卤素、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 p 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如针对式 (E) 所定义的那样。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被

取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、卤素或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自是 H。在适用的情况下, 在另外的实施方案中, 本文详述的式 (E) 的任何一个实施方案可以被进一步定义为所提供的 R^2 和 R^{10} 基团例如如本段中所详述的那样。

[0229] 在式 (E) 的另一个实施方案中, R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在一个此类实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、不是被苯基取代的烷基的被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、不是被苯基取代的烷基的被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是 H、酰基、未被取代的 C_1-C_8 烷基或不是被苯基取代的烷基的被取代的 C_1-C_8 烷基。在另一个此类实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在一个特定的此类实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 (例如甲基)。在适用的情况下, 在另外的实施方案中, 本文所详述的式 (E) 的任何一个实施方案可以用本段的 R^1 基团进一步定义。

[0230] 在式 (E) 的另一个实施方案中, R^1 是 H、羟基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、

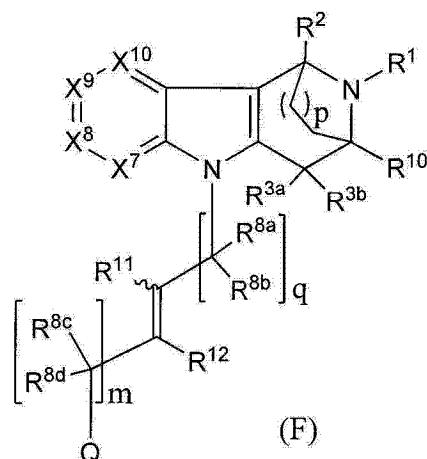
磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基、 R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 p 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如针对式 (E) 所定义的那样。在一个此类实施方案中, R^1 是 H、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个此类实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在另一个此类实施方案中, R^2 和 R^{10} 各自独立地是 H 或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。

[0231] 在式 (E) 的另一个实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基和氰基。在另一个此类实施方案中, Q 是被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基和氰基。在适用的情况下, 在另外的实施方案中, 本文详述的式 (E) 的任何一个实施方案可以用所提供的 Q 基团、例如本段所详述的 Q 基团进一步定义。

[0232] 在一个实施方案中, 提供了本文详述的各结构式的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个实施方案中, 提供了本文详述的各结构式的化合物, 其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。在一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少两个是 N。在另一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 CR^4 。在另一个实施方案中, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中一个是 N 且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中三个是 CR^4 。在一个特定的实施方案中, X^9 是 N 且 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个特定的实施方案中, X^7 和 X^{10} 是 N 且 X^8 和 X^9 是 CR^4 。

[0233] 在一个实施方案中, 化合物是式 (F) 的化合物:

[0234]



[0235] 其中:

[0236] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的

杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0237] R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、羟基、烷氧基或硝基；

[0238] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、酰基氨基或酰氧基，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环烷基或羰基；

[0239] X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CR^4 ；

[0240] m 和 q 独立地是 0 或 1；

[0241] p 是 1 或 2；

[0242] R^4 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0243] R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 各自独立地是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 一起形成被取代的或未被取代的亚甲基或式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或者与邻位的 $R^{8(a-d)}$ 及它们所连接的碳一起形成羰基或环烷基；

[0244] R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基、氰基或硝基；

[0245] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是 H、卤素、烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、羧基、羰基烷氧基或 C_1-C_8 全卤代烷基且  键表示存在 E 或 Z 双键构型，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成价键或与它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或被取代的或未被取代的杂环基；

[0246] Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基、酰基氨基、羧基、炔基或氰基，

[0247] 或其药学上可接受的盐。

[0248] 在一个实施方案中，提供了式 (F) 的化合物，条件是当 X^7 、 X^8 和 X^{10} 是 CR^4 、其中 R 是 H 且 X^9 是 CR^4 且 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H 时， R^{11} 或 R^{12} 中至少一个不是 H（例如，羟基、烷基或烷氧基）和 / 或 Q 不是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。在式 F 的一个实施方案中， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。

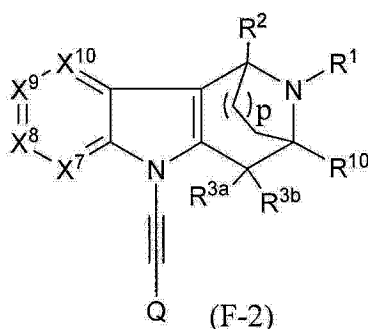
[0249] 在一个实施方案中，提供了式 (F) 的化合物，其中 R^{8a-d} 中至少一个是被取代的 C_1-C_8 烷基，其中所述 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0250] 在式 (F) 的另一个实施方案中， R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是芳基。在式 (F) 的一个特

或杂芳基,例如,被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。在式 (F-1) 的一个更特定的实施方案中, R^{11} 是 H, R^{12} 是 H 或甲基且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。被取代的或未被取代的苯基或吡啶基 Q 基团的实例包括但不限于 3- 吡啶基、4- 吡啶基、4- 甲氧基苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基、3,4- 二氯苯基、3,4- 二氟苯基、4- 甲基 -3- 吡啶基、4- 氟苯基和 2- 甲基 -5- 噻吩基。在另一个特定的实施方案中,化合物是式 (F-1) 的化合物,其中 R^1 是甲基, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, R^{11} 是 H, R^{12} 是 H 或甲基, 且 Q 是被取代的苯基。在另一个特定的实施方案中,化合物是式 (F-1) 的化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH, R^{11} 是 H, R^{12} 是甲基, 且 Q 是被取代的苯基, 例如 4- 氟苯基和 3- 氟 -4- 甲氧基苯基。

[0259] 在式 (F) 的另一个实施方案中, q 和 n 是 0, R^{11} 和 R^{12} 一起形成价键, 并且化合物是式 (F-2) 的化合物:

[0260]



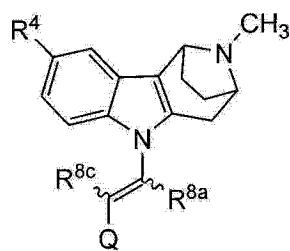
[0261] 或其盐,

[0262] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、p、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 和 Q 如针对式 (F) 所定义的那样。在式 (F-2) 的一个实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基或者被取代的或未被取代的杂环基。

[0263] 在式 (F-2) 的一个特定的实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基, 例如, 被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。Q 的实例包括但不限于 4- 甲氧基苯基、4- 氯苯基、4- 氟苯基、3- 氟 -4- 甲氧基苯基、3,4- 二氯苯基、3,4- 二氟苯基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、4- 三氟甲基 -3- 吡啶基和 4- 甲基 -3- 吡啶基。在另一个特定的实施方案中, 化合物是式 (F-2) 的化合物, 其中 R^1 是甲基, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, 且 Q 是被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。在另一个特定的实施方案中, 化合物是式 (F-2) 的化合物, 其中 R^1 是甲基, R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{10} 各自是 H, p 是 1, X^9 是 CR^4 , 其中 R^4 是卤素或甲基, X^7 、 X^8 和 X^{10} 各自是 CH, 且 Q 是被取代的吡啶基, 例如 6- 甲基 -3- 吡啶基。

[0264] 在另一个实施方案中, 提供了式 (H-5) 的化合物:

[0265]

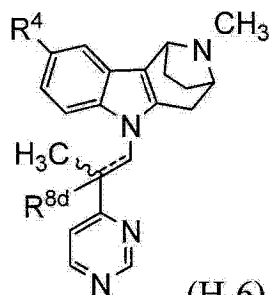


(H-5)

[0266] 其中 R^4 如针对式 (F) 所定义的那样； R^{8a} 是 H、羟基、烷氧基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_8 环烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、 C_1-C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，且 R^{8c} 和 Q 独立地是被取代的或未被取代的芳基或者被取代的或未被取代的杂芳基。在式 (H-5) 的一个实施方案中， R^{8c} 和 Q 是相同的被取代的或未被取代的芳基或杂芳基，例如当 R^{8c} 和 Q 都是苯基时。在式 (H-5) 的另一个实施方案中， R^4 是卤素、 C_1-C_8 烷基或 H。在式 (H-5) 的另一个实施方案中， R^4 是卤素、 C_1-C_8 烷基或 H，且 R^{8c} 和 Q 是相同的被取代的或未被取代的芳基或杂芳基。在一个实施方案中，提供了式 (H-5) 的化合物，其中 R^{8a} 和 R^{8c} 中至少一个是被取代的 C_1-C_8 烷基，其中所述 C_1-C_8 烷基被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代。

[0267] 在另一个实施方案中，提供了式 (H-6) 的化合物：

[0268]



(H-6)

[0269] 其中 R^4 如针对式 (F) 所定义的那样； Q 是单键或双键；且当 Q 是单键时， R^{8d} 是 H、OH、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基，当 Q 是双键时， R^{8d} 不存在。在式 (H-6) 的另一个实施方案中， R^4 是卤素、 C_1-C_8 烷基或 H，且 Q 是双键。在式 (H-6) 的另一个实施方案中， R^4 是卤素、 C_1-C_8 烷基或 H，且 Q 是单键。

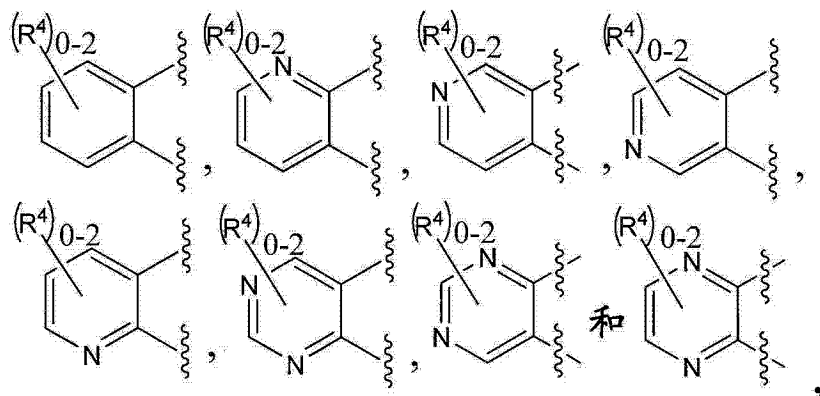
[0270] 在一个实施方案中，化合物是本文所提供的任意一个结构式的化合物，其中 R^1 是 H、羟基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基。在另一个实施方案中，化合物是本文所提供的任意一个结构式的化合物，其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基或酰基。在另一个实施方案中，化合物是本文所

提供的任意一个结构式的化合物,其中 R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在适用的情况下,在另外的实施方案中,本文详述的结构式的任何一个实施方案可以用本段中的 R^1 基团进一步定义。

[0271] 在一个特定的实施方案中,化合物是上述结构式中任意一个的化合物,如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 。在另一个实施方案中,化合物是上述结构式中任意一个的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 N。另一个实施方案提供了上述结构式中任意一个的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少两个是 N。另一个实施方案提供了上述结构式中任意一个的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 N,且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中两个是 CR^4 。提供了上述结构式中任意一个的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中一个是 N,且 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中三个是 CR^4 。

[0272] 在另一个实施方案中,提供了上述结构式中任意一个的化合物,如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

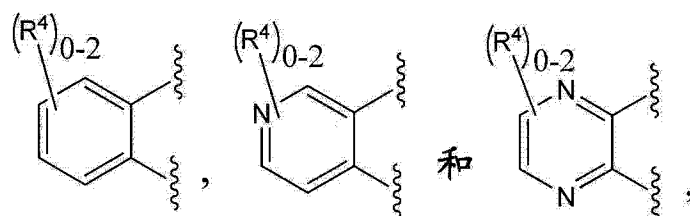
[0273]



[0274] 其中 R^4 各自如针对各结构式所定义的那样;或者在一个特定的实施方案中,其中 R^4 各自独立地是羟基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基;或者在又一个实施方案中,其中 R^4 独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 全卤代烷基。在另一个实施方案中, R^4 各自独立地是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个实施方案中,上述各环被 $(R^4)_1$ 取代基取代,以便该芳族基团被单个 R^4 基团取代,在一个实施方案中,所述单个 R^4 基团是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个特定的实施方案中, R^4 不是 H。在一个此类实施方案中,上述各环具有 $(R^4)_0$ 取代基,以便该芳族基团是未被取代的并且不含有 R^4 基团。

[0275] 在另一个实施方案中,提供了上述结构式中任意一个的化合物,如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物,其中如果适用, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

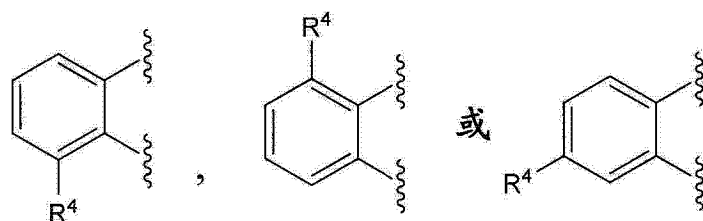
[0276]



[0277] 其中 R^4 各自如针对各结构式所定义的那样；或者在一个特定的实施方案中，其中 R^4 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素，或者在一个甚至更特定的实施方案中，其中 R^4 各自独立地是甲基、三氟甲基、氯或氟。在一个实施方案中，上述各环被 $(R^4)_1$ 取代基取代，以便该芳族基团被单个 R^4 基团取代，在一个实施方案中，所述单个 R^4 基团是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个特定的实施方案中， R^4 不是 H。在一个此类实施方案中，上述各环具有 $(R^4)_0$ 取代基，以便该芳族基团是未被取代的并且不含有 R^4 基团。

[0278] 在另一个实施方案中，提供了上述结构式中任意一个的化合物，如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物，其中如果适用， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供了下式的结构，其中 R^4 可以如本文任意一个实施方案中所定义。

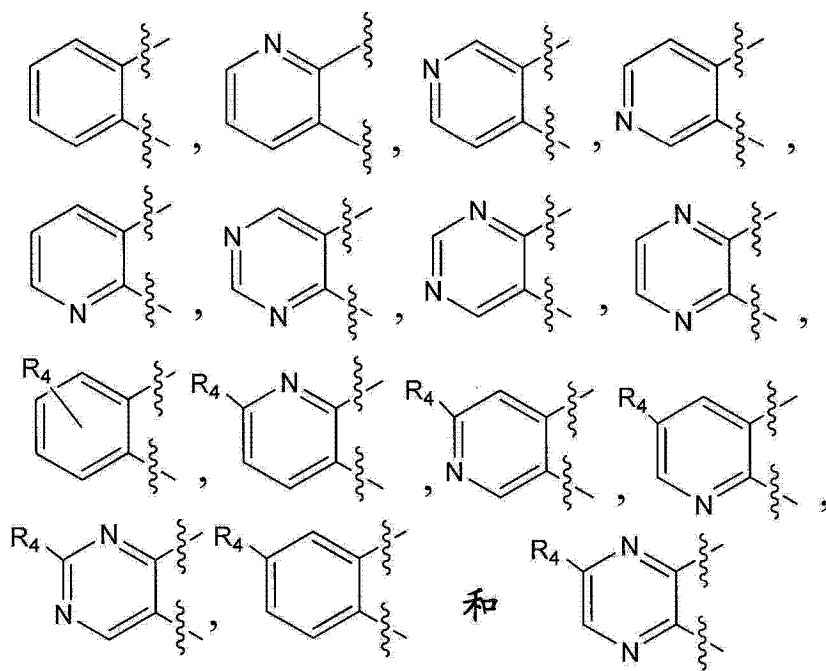
[0279]



[0280] 在一个此类实施方案中， R^4 是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。

[0281] 在又一个实施方案中，提供了上述结构式中任意一个的化合物，其中如果适用， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团：

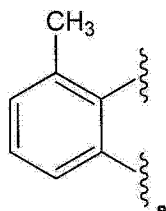
[0282]



[0283] 其中 R^4 如各结构式中所定义；或者在一个特定的实施方案中，其中 R^4 是羟基、卤

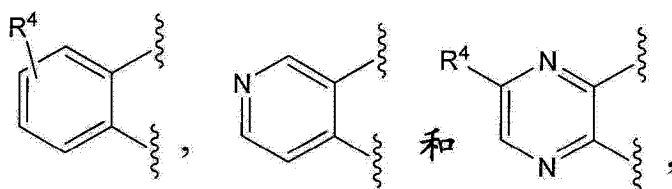
素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、烷基磺酰基氨基或酰基；或者在又一个实施方案中，其中 R^4 各自独立地是卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 全卤代烷基。在另一个实施方案中， R^4 是卤素或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在还有另一个实施方案中，提供了上述结构式中任意一个的化合物，其中如果适用， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供下式的结构：

[0284]



[0285] 在又一个实施方案中，提供了上述结构式中任意一个的化合物，其中如果适用， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团：

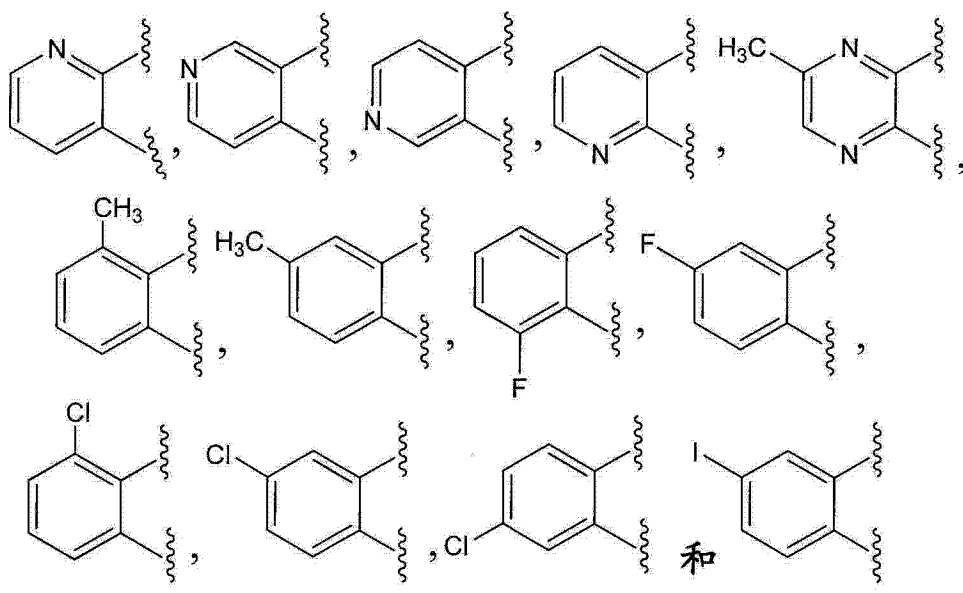
[0286]



[0287] 其中 R^4 如各结构式中或本文任意一个特定的实施方案中所定义，例如其中 R^4 各自独立地是烷基或卤素，或者在一个甚至更特定的实施方案中，其中 R^4 各自独立地是甲基、氯、碘或氟。

[0288] 在还有另一个实施方案中，提供了上述结构式中任意一个的化合物，其中如果适用， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团：

[0289]



[0290] 在一个实施方案中，本文详述的任意一个结构式如式 (I)、(I-1)-(I-5)、

(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物在适用的情况下可以所具有的 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供上文详述的芳族基团。应当理解的是，“在适用的情况下”是指在一个实施方案中， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供上文所述的基团，条件是所述结构式包括此类结构。例如，如果给出的结构式不包括其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供吡啶基的结构，则上文详述的吡啶基不适用于该特定的结构式，但其仍适用于确实包括其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 基团一起提供吡啶基的结构的结构式。

[0291] 在另一个实施方案中，提供了各结构式的化合物，其中 R^1 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基。在一个另外的实施方案中，提供了本文详述的各结构式的化合物，其中 R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基或者被取代的或未被取代的芳基。在一个特定的实施方案中，提供了各结构式的化合物，其中如果适用， R^1 是甲基、乙基、环丙基、丙醇基 (propylate)、三氟甲基、异丙基、叔-丁基、仲-丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、被取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

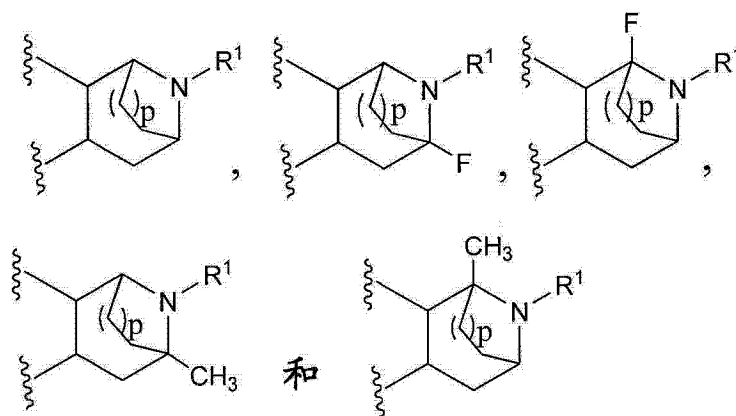
[0292] 在另一个实施方案中，提供了各结构式的化合物，如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物，其中如果适用， X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基或硝基，且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基或硝基。在另一个实施方案中，提供了化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素，且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。在又一个实施方案中，提供了式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素；且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。本发明还包括式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 是 H、甲基或卤素，且 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H、甲基、卤素，或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成羰基。本发明还包括式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是 H。在一个实施方案中，提供了式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基，或者与邻位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在另一个实施方案中，提供了式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少两个是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、硝基，或者与邻位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在还有另一个实施方案中，化合物是式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样，其中 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 中至少一个是氟或甲基，或者与邻位的 R^2 或 R^3 一起形成羰基。在又一个实施方案中，本发明的化合物是式 (I) 的化合物，其中 X^7 - X^{10} 和 R^1 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方

案中所详述的那样,其中 R^2 或 R^{3a} 和 R^{3b} 各自是甲基或氟(例如, R^{3a} 和 R^{3b} 都是甲基,或一个是氟且一个是甲基)或者一起形成羰基。在另一个实施方案中, R^2 是羟基或烷氧基。在一个特定的实施方案中, R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基或硝基。

[0293] 本发明还包括式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是 H、卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或羟基。还包括式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 各自是 H、卤素、未被取代的 C_1-C_4 烷基或羟基。在另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是 H、溴、甲基或羟基。在还有另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基或卤素。在又一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是甲基、溴或羟基。在另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是甲基。在另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义。在另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是 H 或甲基。在另一个实施方案中,本发明的化合物是式 (I) 的化合物,其中 X^7-X^{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 如式 (I) 中所定义或如本文任意一个实施方案中所详述的那样,其中 R^{10} 是 H 或溴。当式 (I) 的带有 R^{10} 的碳具有旋光活性时,其可以是 S 或 R 构型,且本发明包括以任何量包含基本上纯的 R 或 S 化合物或其混合物的组合物。

[0294] 在一个特定的实施方案中,提供了上述结构式中任意一个的化合物,如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物,其中如果适用, R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成选自以下结构的环:

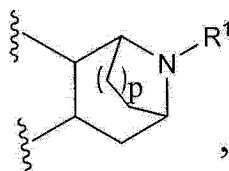
[0295]



[0296] 其中以上结构中的 R^1 如针对式 (I) 或本文详述的任意一个特定实施方案所定义的那样。在一个该方面, p 是 1。

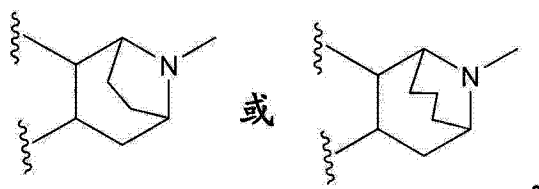
[0297] 在另一个实施方案中,提供了本文详述的结构式的化合物,且在适用的情况下, R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0298]



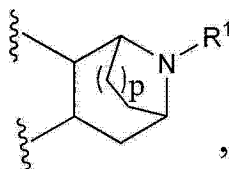
[0299] 其中 p 是 1 或 2, 且 R^1 如各结构式中所定义。在一个此类实施方案中, R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0300]



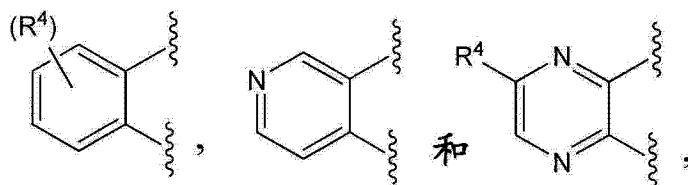
[0301] 在还有另一个实施方案中, 提供了本文详述的各结构式的化合物, 且在使用的情况下, R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成下式的环:

[0302]



[0303] 且其中 X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 一起提供选自以下结构的芳族基团:

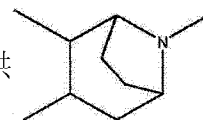
[0304]



[0305] 其中 R^1 和 R^4 如各结构式中所定义, 且 R^4 如结构式中或本文的任意一个特点的实施方案中所定义, 例如其中 R^4 各自独立地是烷基或卤素, 或者在甚至更特定的实施方案中, 其中 R^4 各自独立地是甲基、氯、碘或氟, 或另外地, 其中 R^1 是甲基且 R^4 独立地是甲基、氯、碘或氟。

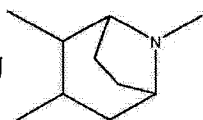
[0306] 在适用的情况下, 在一个实施方案中, 本文详述的任何结构式所具有的 R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供上文详述的基团。应当理解的是, “在适用的情况下” 或 “如果适用” 是指在一个实施方案中, 所述 R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 基团一起提供上文所述的基团, 条件是该式包括所

述结构。例如, 如果给出的结构式不包括其中 R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供



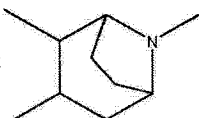
基团

的结构, 则上文详述的



基团不适用于该特定的结构式, 但其仍适用于确实包

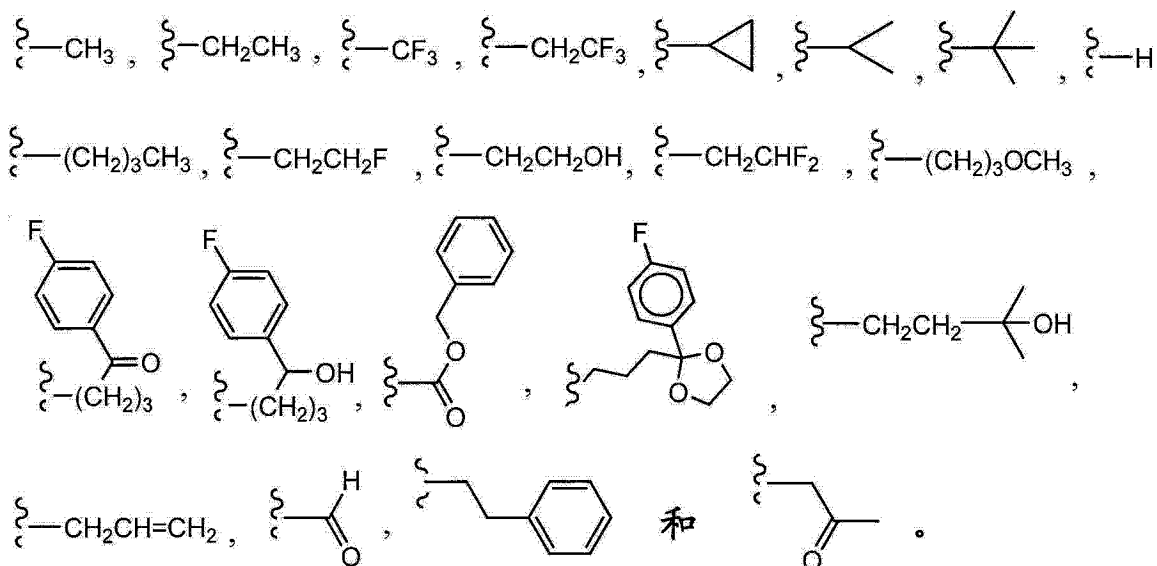
括其中 R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 一起提供



基团的结构的结构式。

[0307] 在某些实施方案中,提供了本文详述的各结构式的化合物,如式(I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5和H-6的化合物,其中 R^1 选自以下基团:

[0308]



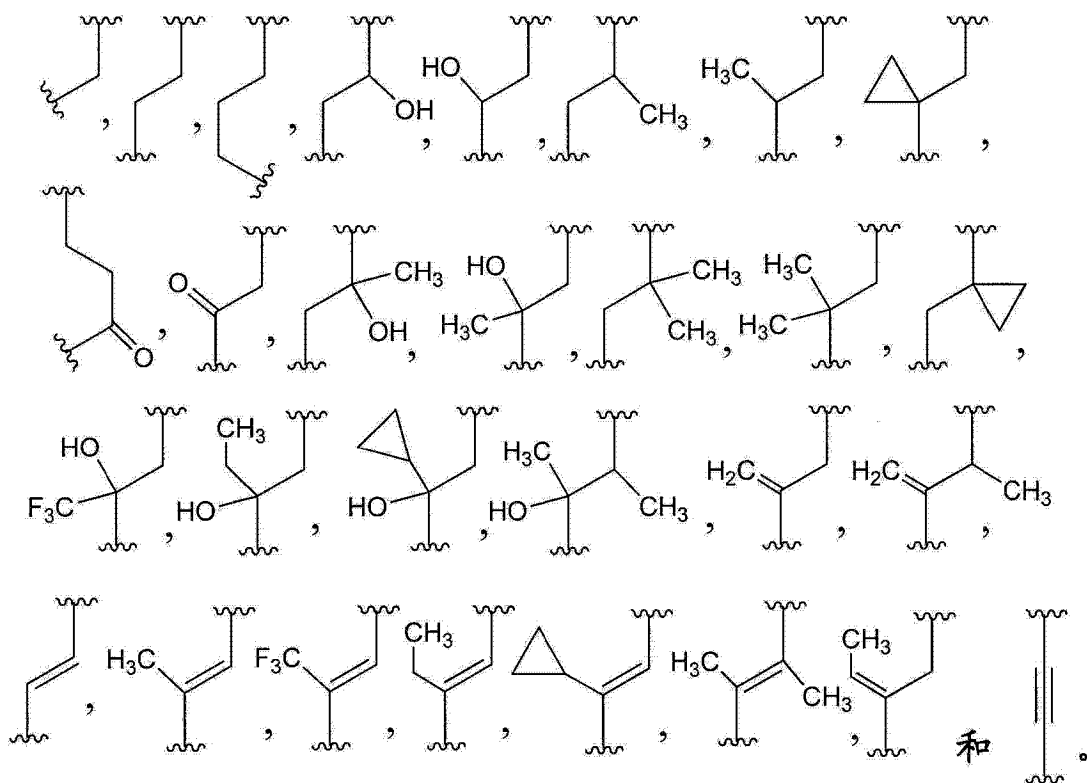
[0309] 在一个实施方案中,提供了本文详述的各结构式的化合物如式(I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5和H-6的化合物或其中的任何一个实施方案,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是H、羟基、未被取代的 C_1 - C_4 烷基,或者与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环烷基。在一个实施方案中,提供了本文的结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成羰基。在另一个实施方案中,提供了本文的结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是H、羟基、甲基,或者与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环丙基。在还有另一个实施方案中,提供了本文的结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q是0且m是1。本发明还包括其中q和m都是0的化合物。本发明还包括本文提供的结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q、m、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自以下的基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ 。

[0310] 本发明包括本文的各结构式的化合物如式(I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5和H-6的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 当存在时各自独立地是H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基、羰基烷氧基,与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环烷基或羰基,与季位的 R^8 一起形成亚甲基或被取代的亚甲基,与邻位的 R^8 及它们所连接的碳原子一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或被取代的或未被取代的杂环基,或者与邻位的 R^8 一起形成价键,条件是当 R^8 与邻位的 R^8 一起形成价键时,季位的 R^8 不是羟基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 当存在时各自独立地是H、羟基、未被取代的 C_1 - C_4 烷基,或者与其所连接的碳及季位的 R^8 一起形成环烷基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其

任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成羰基。在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是H、羟基、甲基,或者与其所连接的碳及邻位的 R^8 一起形成环丙基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 R^8 一起形成亚甲基($CH_2 =$)或被取代的亚甲基如 $CH_3CH =$ 等。在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 R^8 一起形成价键,其中所形成的双键是E-或Z-构型。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 R^8 及它们所连接的碳一起形成被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基、被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烯基或被取代的或未被取代的杂环基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 中至少一个与邻位的 R^8 及它们所连接的碳一起形成 C_{3-8} 环烷基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8c} 、 R^{8d} 及它们所连接的碳与两个其它的彼此为邻位的 R^8 基团及它们所连接的碳一起形成 C_{3-8} 环烯基。在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或任何一个实施方案,其中如果适用,q是0且m是1。本发明还包括所提供的本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q和m都是0。

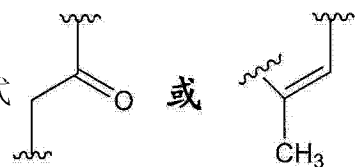
[0311] 本发明还包括本文的各结构式的化合物如式(I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5和H-6的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q、m、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自以下结构的基团:

[0312]



[0313] 在另一个实施方案中并且在适用的情况下,提供了本文详述的各结构式的化合

物,其中如果适用, q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成式



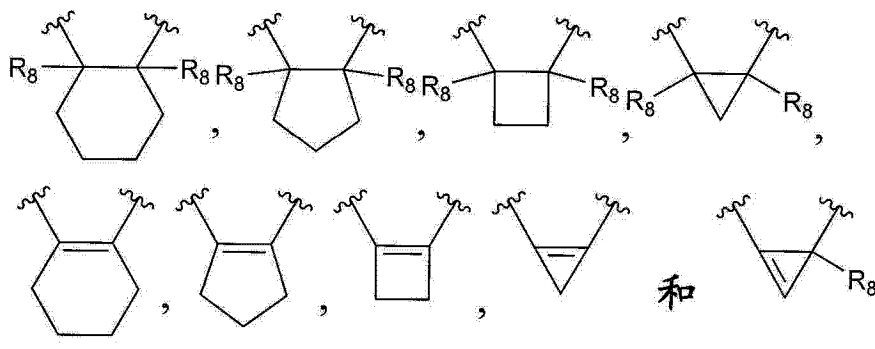
的基

团

[0314] 当上面的结构应用于式 (E) 或其任何一个实施方案时,应当理解的是,在适用的情况下, q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成该段的结构。同样地,在适用的情况下,本文详述的任何结构式在一个实施方案中所具有的 q 、 m 、 n 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成选自该段中前述结构的基团。

[0315] 本发明还包括本文的各结构式的化合物或本文详述的其任何一个实施方案,其中如果适用, R^{8c} 、 R^{8d} 及它们所连接的碳与 R^{8e} 、 R^{8f} 及它们所连接的碳或者 R^{8a} 、 R^{8b} 及它们所连接的碳一起形成选自以下结构的基团,其各自可以被任选被取代,其中 R^8 各自独立地是 H、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、羧基或羧基烷氧基:

[0316]



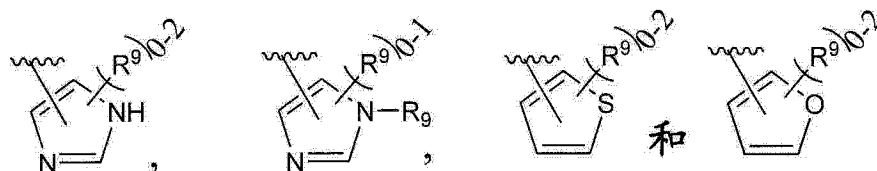
[0317] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^4 各自独立地是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的杂环基或被取代的或未被取代的芳基。在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^4 各自独立地是 H 或被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在又一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^4 各自是 H。本发明还包括本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^4 各自独立地是 H、卤素、未被取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 全卤代烷基或被取代的或未被取代的芳基。本发明还包括本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, R^4 各自独立地是 H、卤素、甲基、全氟代甲基或环丙基。

[0318] 本发明还包括本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, Q 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基,其可以是但不限于被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, Q 是被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。在一个特定的实施方案中, Q 是被至少一个甲基取代的苯基或吡啶基。在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用, Q 是被至少一个被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或全卤代烷基取代

的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在又一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是被取代的或未被取代的 C_{3-8} 环烷基或被取代的或未被取代的杂环基。在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯烷基或硫吗啉基。在一个特定的实施方案中,Q 是被至少一个甲基或卤素基团取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯烷基或硫吗啉基。在一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是未被取代的 C_{3-8} 环烷基或未被取代的杂环基。在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是被取代的或未被取代的环己基、吗啉基、嘧啶基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基。在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基取代的环己基、吗啉基、嘧啶基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基。

[0319] 在又一个实施方案中,本发明的化合物是本文在上文详述的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中 Q 是选自以下结构的基团:

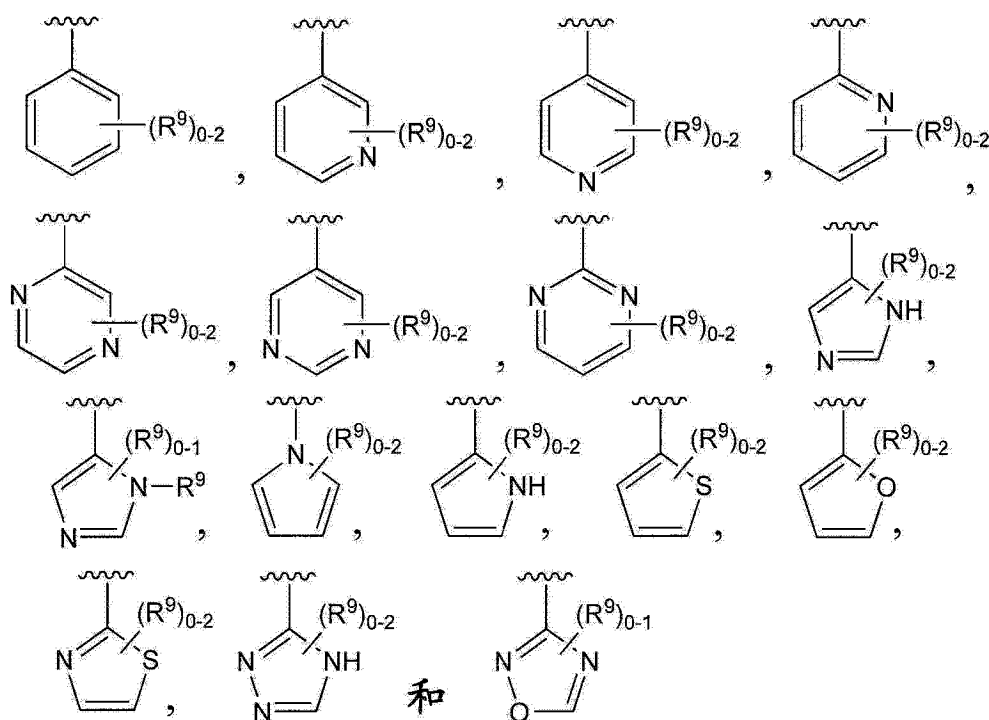
[0320]



[0321] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的杂环基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个实施方案中,Q 被不超过一个 R^9 基团取代。在另一个实施方案中,Q 仅被一个 R^9 基团取代。在一个实施方案中,Q 被两个 R^9 基团取代。在另一个实施方案中,Q 选自所详述的芳族结构,其中所述基团具有 $(R^9)_0$,以便 Q 不含有 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 的基团。

[0322] 在又一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是选自以下结构的基团:

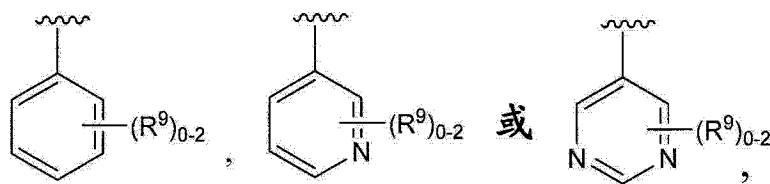
[0323]



[0324] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、被取代的或未被取代的杂环基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个实施方案中，Q 被不超过一个 R^9 基团取代。在另一个实施方案中，Q 仅被一个 R^9 基团取代。在一个实施方案中，Q 被两个 R^9 基团取代。在另一个实施方案中，Q 选自所详述的芳族结构，其中所述基团具有 $(R^9)_0$ ，以便 Q 不含有 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 的基团。

[0325] 在又一个实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用，Q 是选自以下结构的基团：

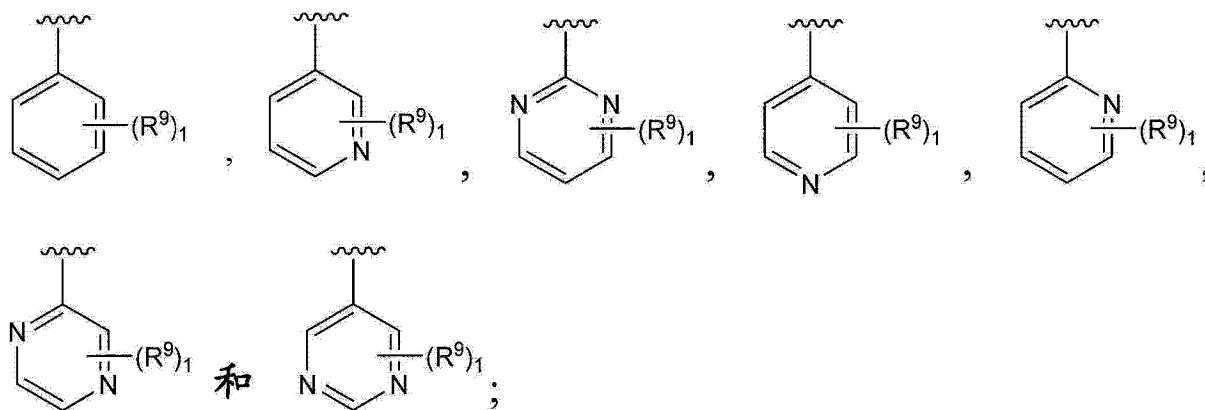
[0326]



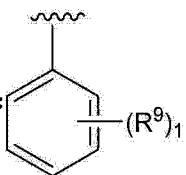
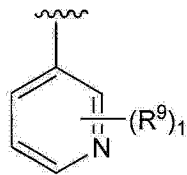
[0327] 其中 R^9 各自独立地是烷基、全卤代烷基或卤素。

[0328] 在另一个实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用，Q 是选自以下结构的基团：

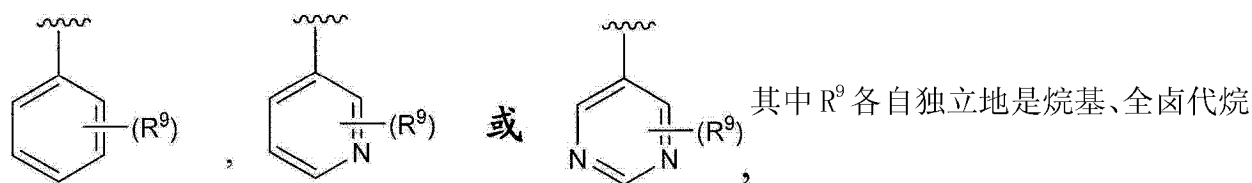
[0329]



[0330] 且其中 R^9 在 Q 与带有 R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的邻位或对位与 Q 连接。在一个

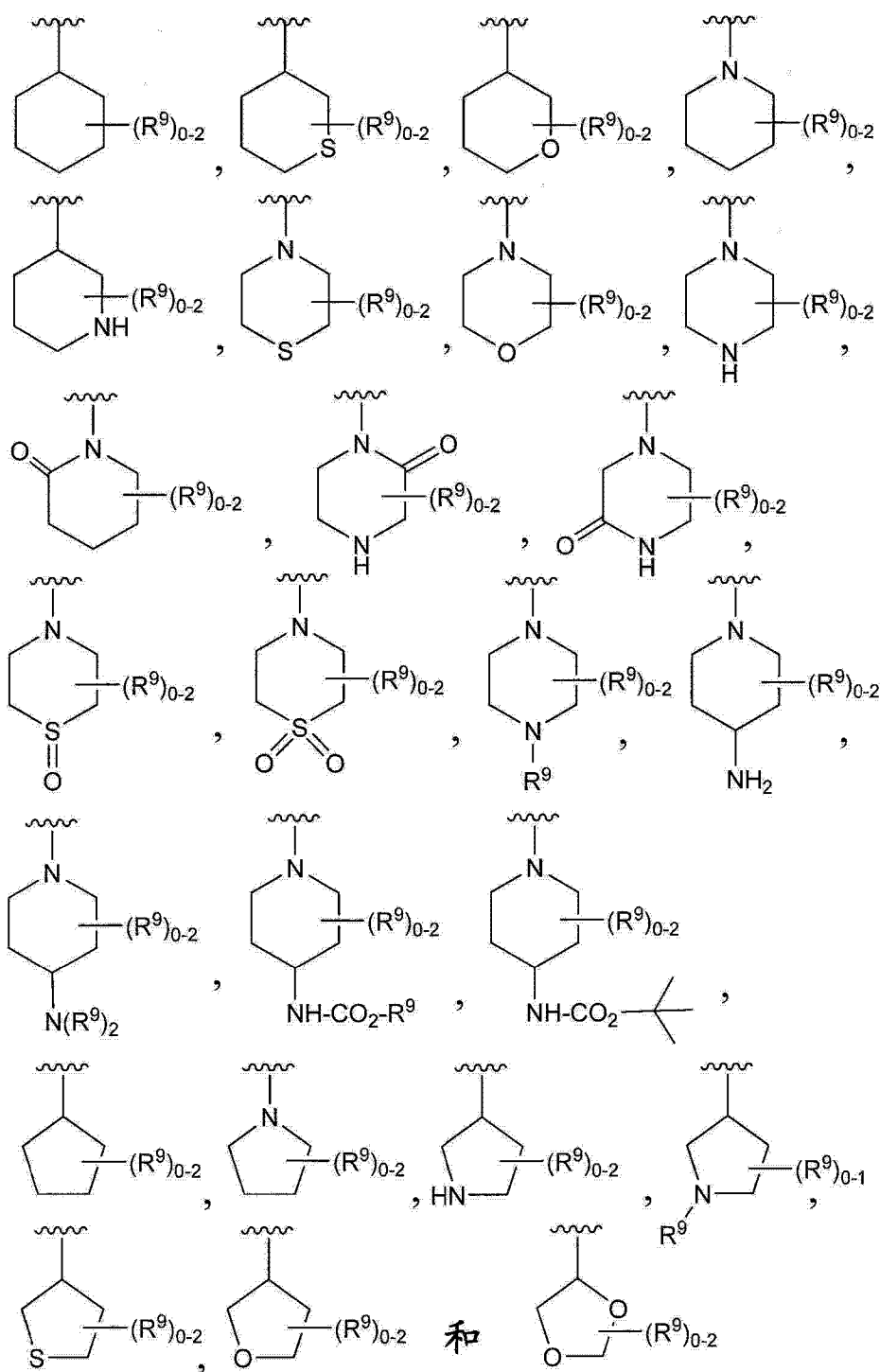
特定的实施方案中, Q 是下式的结构:  或  且 R^9 在 Q 与带有

R^{8e} 和 R^{8f} 的碳连接的位置的对位与 Q 连接。在另一个特定的实施方案中, Q 是下式的结构:



[0331] 在另一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是选自以下结构的基团:

[0332]



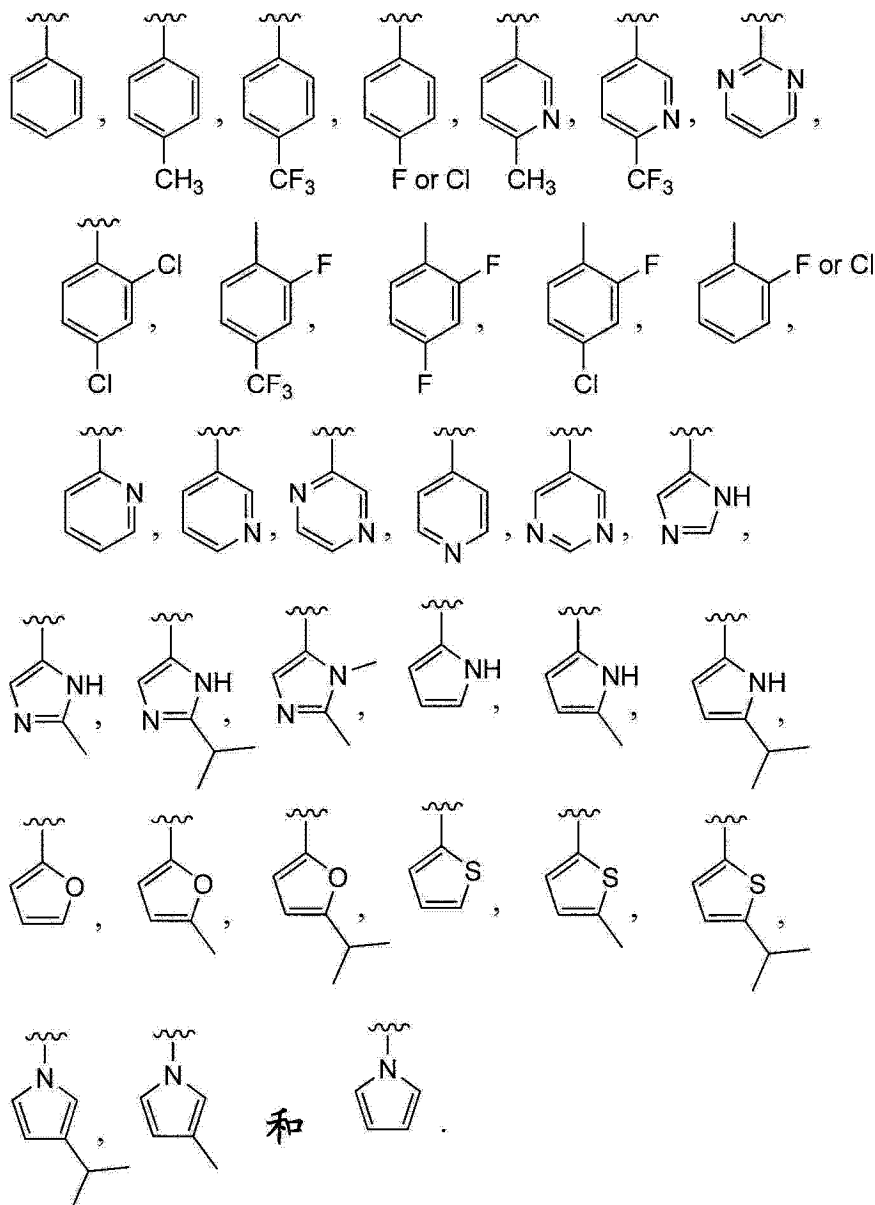
[0333] 其中 R^9 各自独立地是卤素、氰基、硝基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、烷硫基、烷氧基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基、氨基酰基或氨基羰基氨基。在一个实施方案中, Q 被不超过一个 R^9 基团取代。在另一个实施方案中, Q 仅被一个 R^9 基团取代。在还有另一个实施方案中, Q 仅被两个 R^9 基团取代。在一个特定的实施方案中, Q 选自所详述的碳环和杂环结构, 其中所述基团具有 $(R^9)_0$, 以便 Q 不含有 R^9 官能团或式 $N-R^9$ 的基团。

[0334] 在本文详述的任何一个含有 R^9 基团的结构或实施方案中, 在一个实施方案中, R^9 各自独立地是被取代的或未被取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、三氟甲基或羟基。在另一个实施方

案中, R^9 各自独立地是甲基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、异丙基、卤素、三氟甲基或羟基。

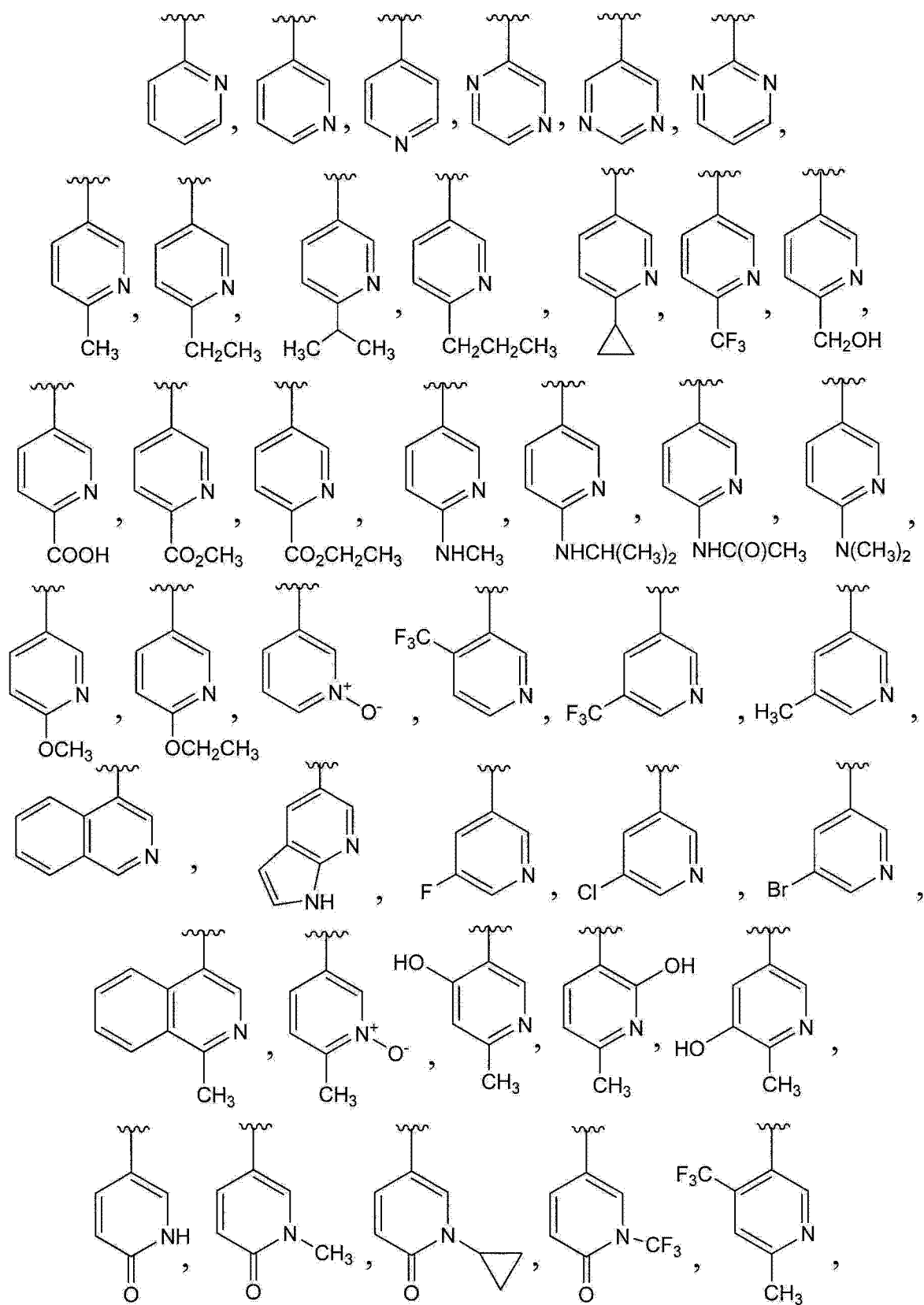
[0335] 在另一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是选自以下结构的基团:

[0336]

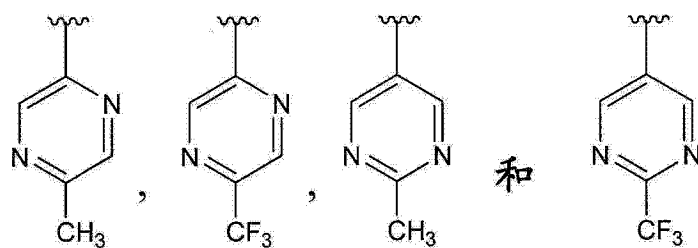


[0337] 在另一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是 6-元环杂芳基或被取代的杂芳基, 其选自以下结构:

[0338]

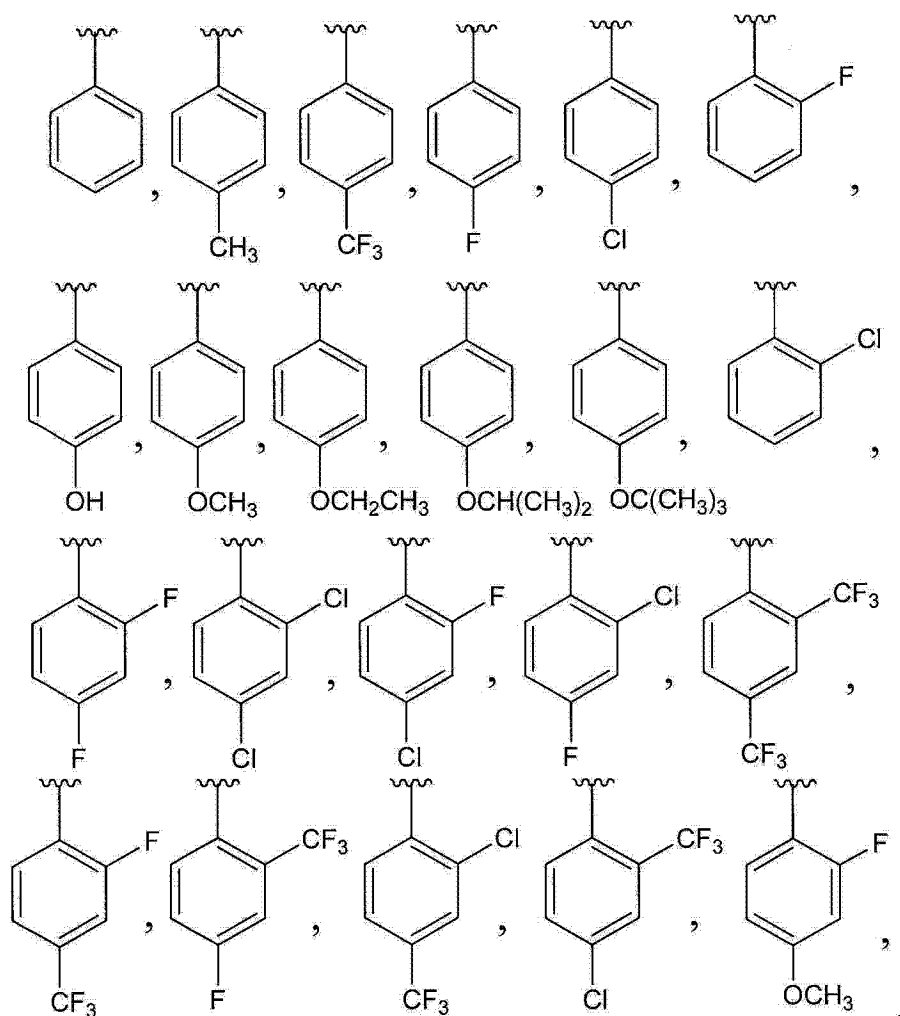


[0339]

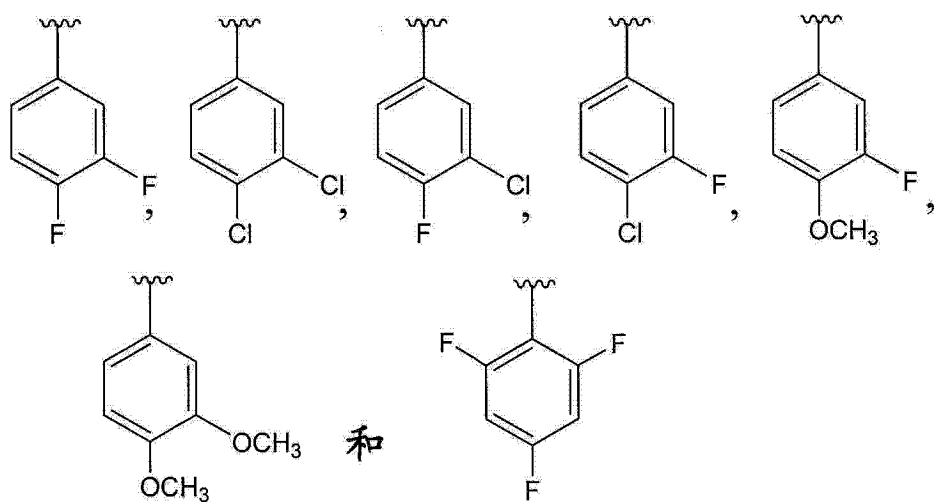


[0340] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,其中 Q 是苯基或被取代的苯基,其选自以下结构:

[0341]

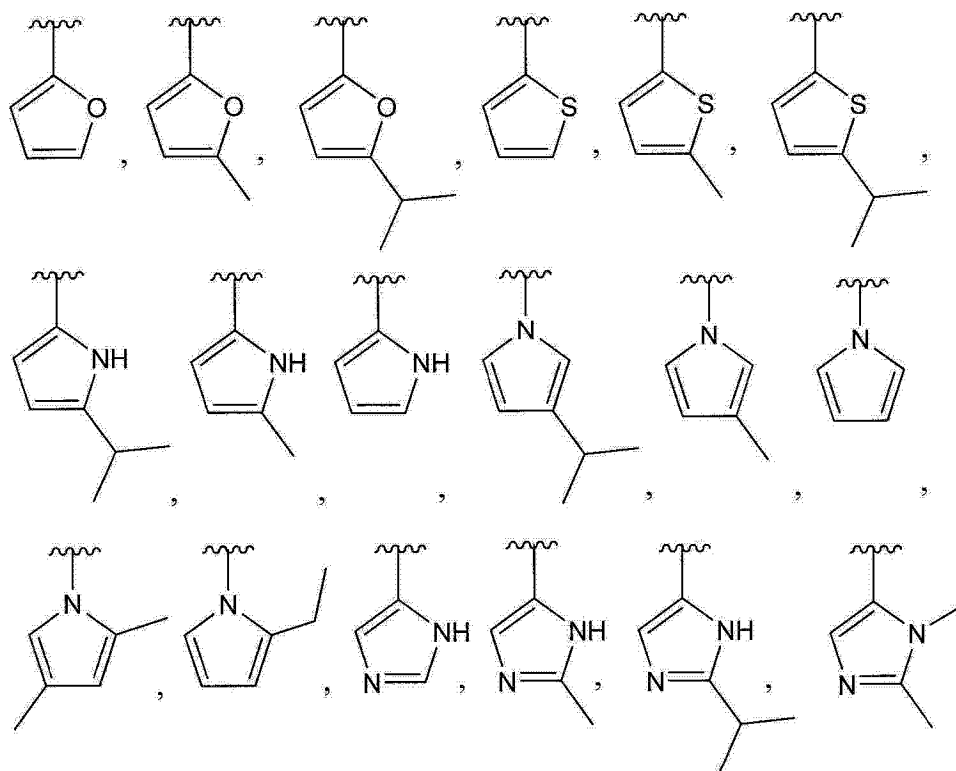


[0342]

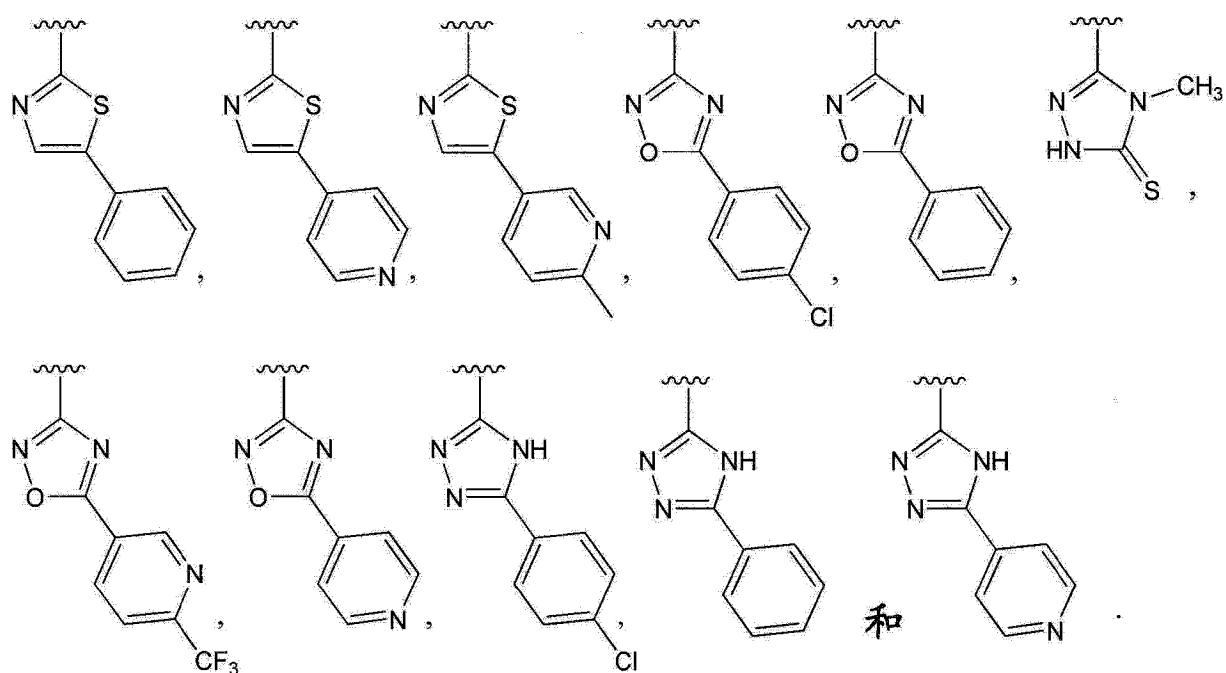


[0343] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是 5-元环杂芳基或被取代的杂芳基,其选自以下结构:

[0344]

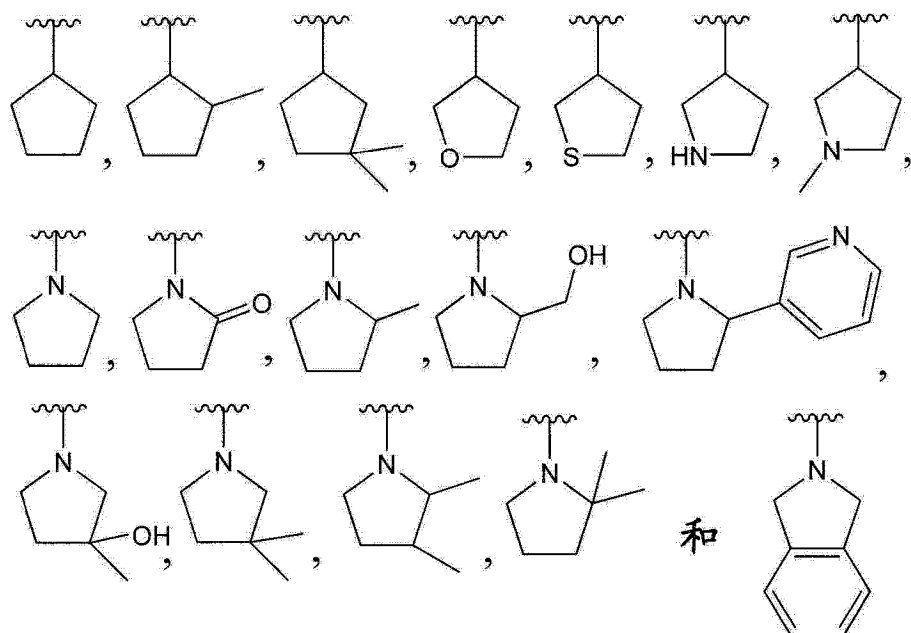


[0345]



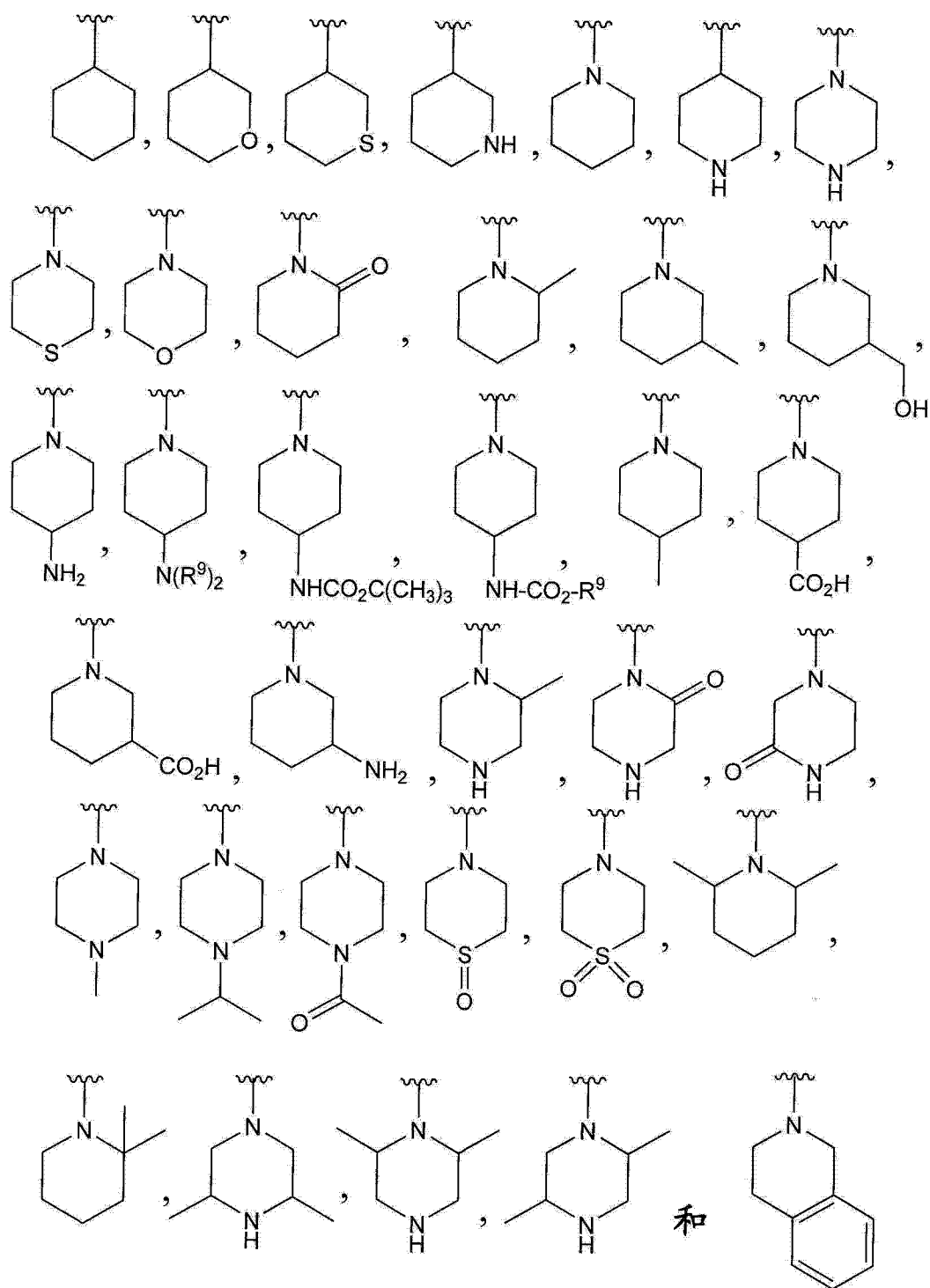
[0346] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是 5-元环的被取代的或未被取代的环烷基或杂环基,其选自以下结构:

[0347]



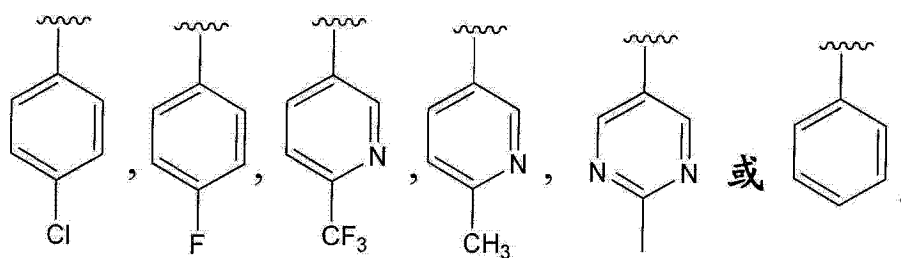
[0348] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是 6-元环的被取代的或未被取代的环烷基或杂环基,其选自以下结构:

[0349]



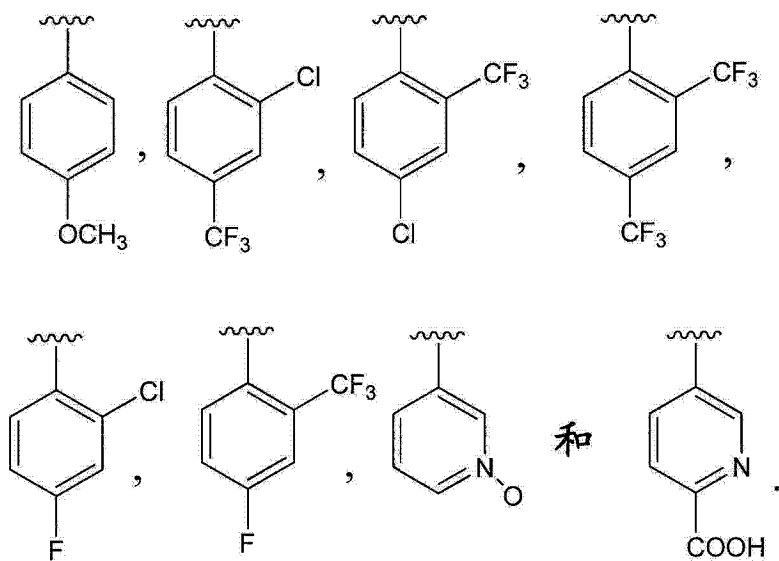
[0350] 在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是以下结构的基团:

[0351]



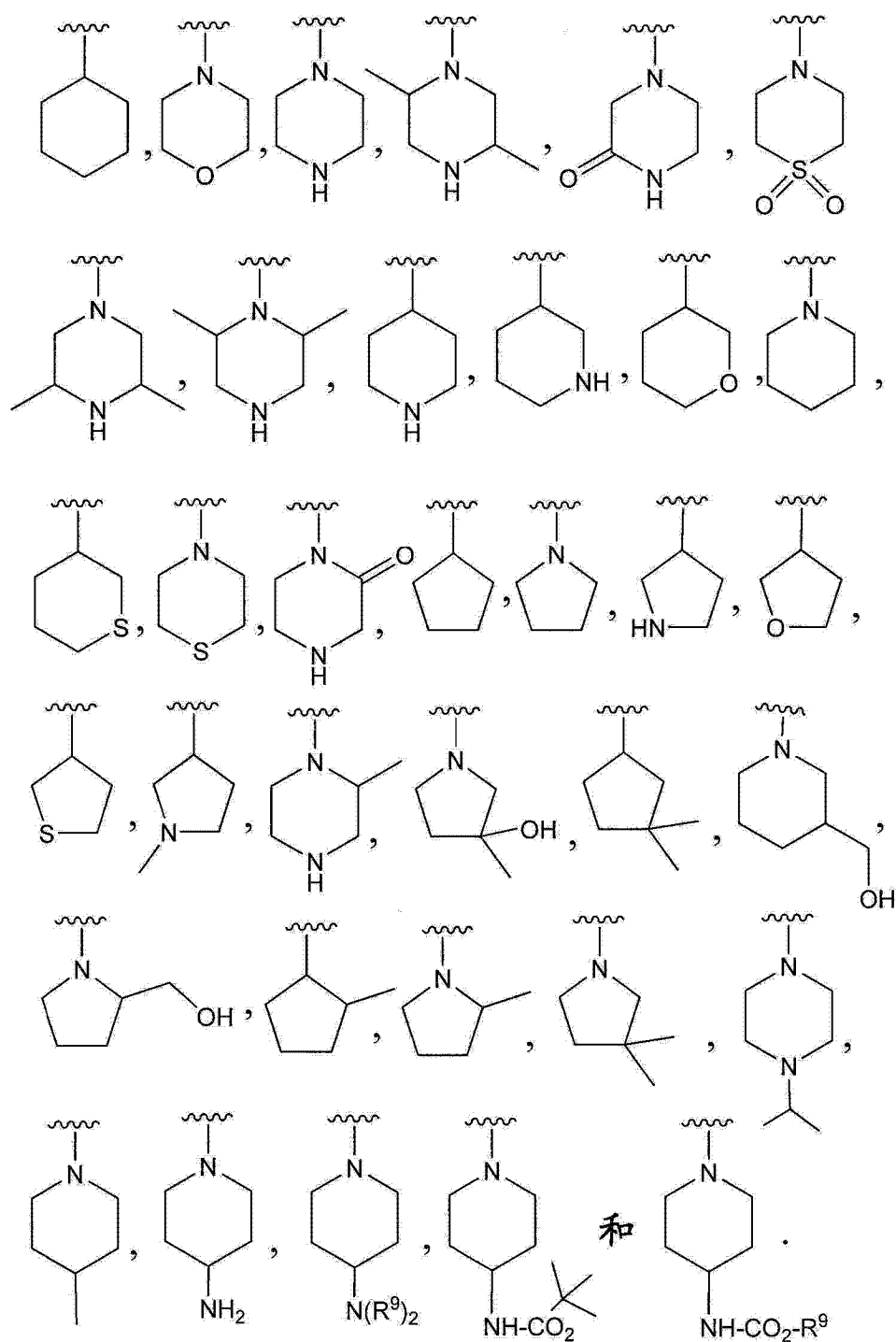
[0352] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是选自以下结构的基团:

[0353]



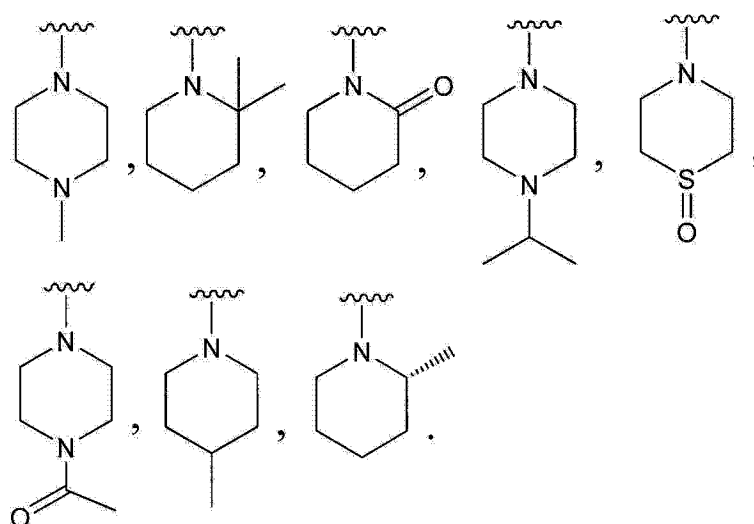
[0354] 在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是选自以下结构的基团:

[0355]



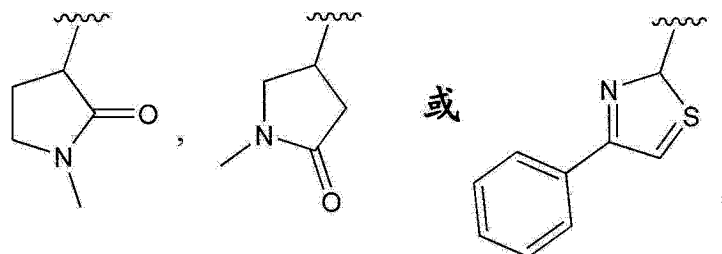
[0356] 在还有另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,Q 是选自以下结构的基团:

[0357]



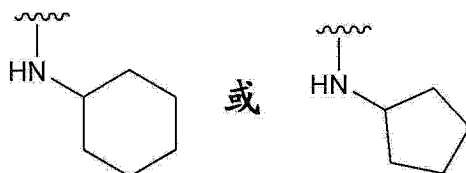
[0358] 在本文详述的各结构式的另一个实施方案中, Q 是下式基团:

[0359]

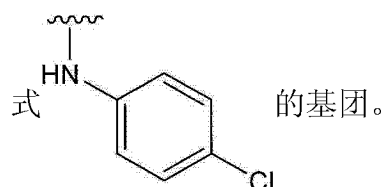


[0360] 在另一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是被取代的或未被取代的氨基、烷氧基、氨基酰基、酰氧基、羰基烷氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个特定的实施方案中, Q 是未被取代的氨基。在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 的被取代的氨基, 如 $-N(\text{Me})_2$ 、 $-N(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(\text{H})$ (环烷基或被取代的环烷基) 的被取代的氨基, 如下式的基团:

[0361]



[0362] 在另一个实施方案中, Q 是式 $-N(\text{H})$ (芳基或被取代的芳基) 的被取代的氨基, 如



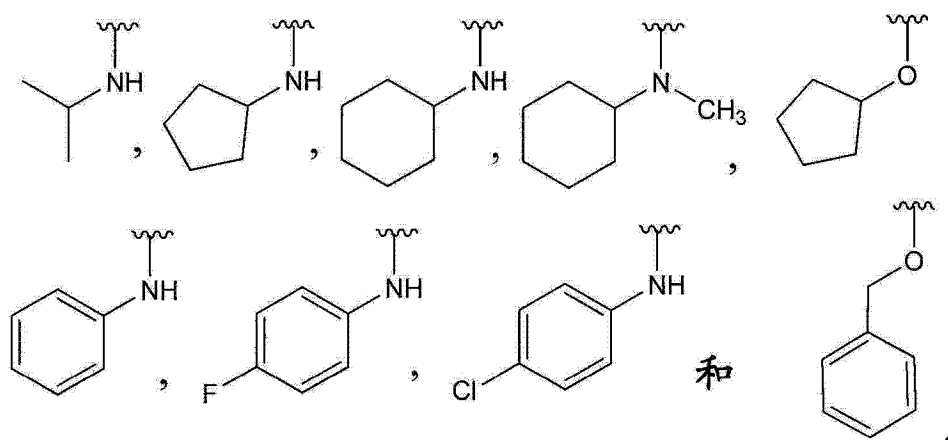
[0363] 在一个特定的实施方案中, Q 是被取代的或未被取代的氨基, 且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基。在还有另一个实施方案中, Q 是酰基氨基。在又一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0364] 在另一个实施方案中, Q 是式 $-O-C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 的烷氧基, 如 $-O-CH_2CH_3$ 。在还有另一个实施方案中, Q 是烷氧基且 R^{8e} 和 R^{8f} 一起形成羰基。在又一个实施方案中, Q 是羰基烷氧基。在还有另一个实施方案中, Q 是羰基烷氧基且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

[0365] 在又一个实施方案中, Q 是酰氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基。在一个实施方案中, Q 是酰氧基、氨基羰基烷氧基或酰基氨基且 R^{8e} 和 R^{8f} 都是氢。

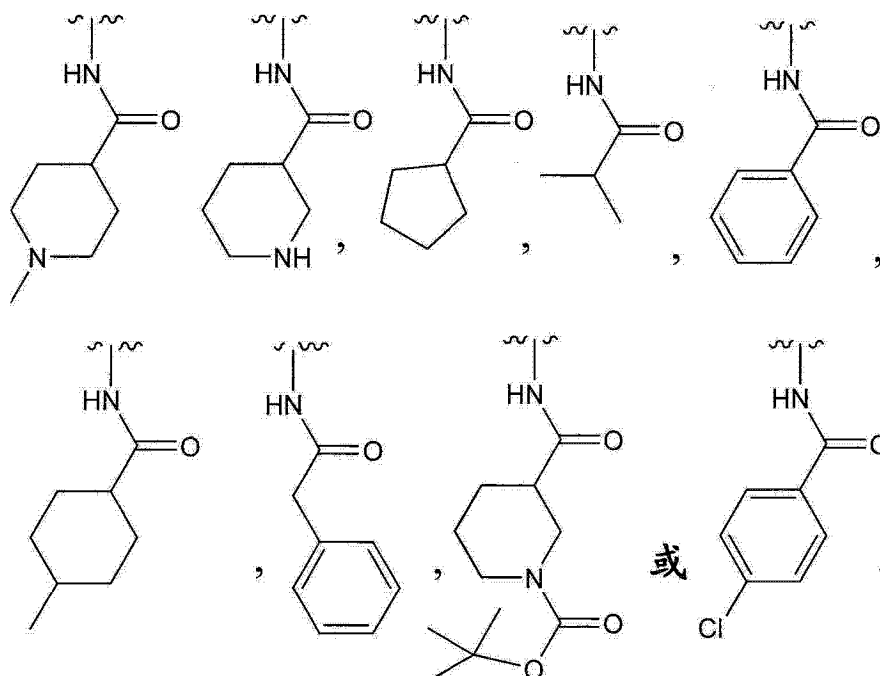
[0366] 在一个实施方案中, Q 是选自以下结构的基团:

[0367]



[0368] 本发明还包括本文的各结构式的化合物或本文详述的其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是氨基酰基。在一个实施方案中, Q 是氨基酰基, 其中 R_a 和 R_b 中至少一个是 H, 例如当 Q 是式 $-NHC(O)R_b$ 时。在一个实施方案中, Q 是选自以下的氨基酰基: $-NHC(O)$ -杂环基、 $-NHC(O)$ -被取代的杂环基、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -环烷基、 $-NHC(O)$ -烷芳基和 $-NHC(O)$ -被取代的芳基。在另一个实施方案中, Q 是选自以下的氨基酰基: $-NHC(O)$ - C_5 - C_7 杂环基、 $-NHC(O)$ - C_1 - C_6 烷基、 $-NHC(O)$ - C_3 - C_7 环烷基、 $-NHC(O)$ - C_1 - C_3 烷芳基和 $-NHC(O)$ -被取代的苯基。在一个特定的实施方案中, Q 是下式的基团:

[0369]



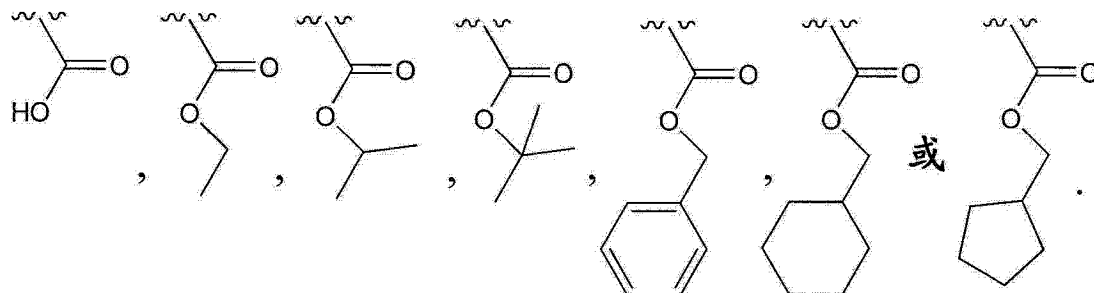
[0370] 在一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是酰氧基。

[0371] 在一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-R$ 的羰基烷氧基, 其中 R

是 H、烷基、被取代的烷基或烷芳基。

[0372] 在一个实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基的羰基烷氧基。在一个特定的实施方案中, Q 是式 $-C(O)-O-C_2H_5$ 的羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是选自以下的羰基烷氧基: $-C(O)-O-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ 烷芳基、 $-C(O)-O-C_1-C_3$ 被取代的烷基和 $-C(O)-OH$ 。在另一个实施方案中, Q 是 $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基。在一个特定的实施方案中, Q 是下式的基团:

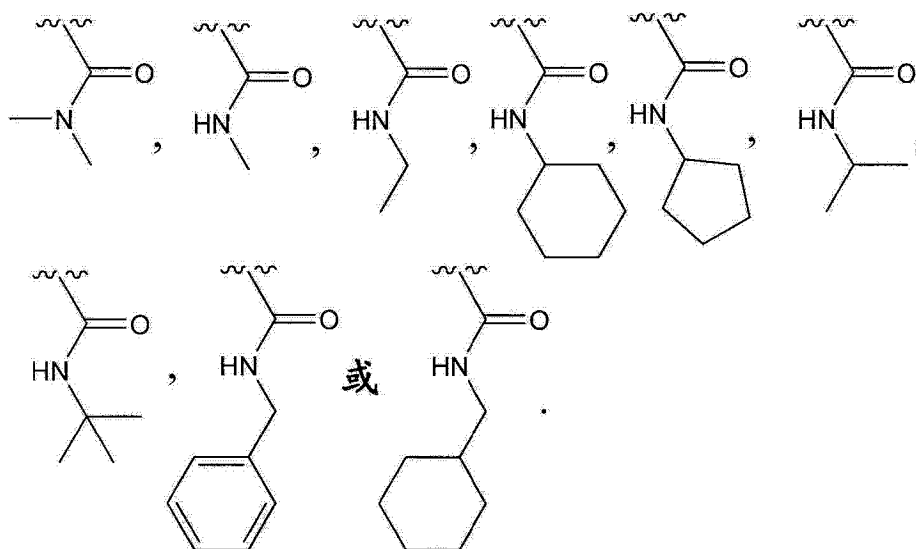
[0373]



[0374] 在另一个实施方案中, 提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是氨基羰基烷氧基。在一个实施方案中, Q 是式 $-NHC(O)-O-R_b$ 的氨基羰基烷氧基。在另一个实施方案中, Q 是式 $-NHC(O)-O-R_b$ 的氨基羰基烷氧基, 其中 R_b 是被取代的烷基。在一个特定的实施方案中, Q 是式 $-NH-C(O)-O-CH_2-C(Cl)_3$ 的基团。

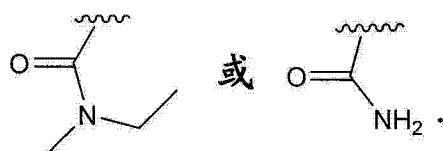
[0375] 本发明还包括本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案, 其中如果适用, Q 是酰基氨基。在一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 其中 R_a 和 R_b 中至少一个是 H, 例如当 Q 是式 $-C(O)N(H)(R_b)$ 时。在另一个实施方案中, Q 是酰基氨基, 其中 R_a 和 R_b 都是烷基。在一个实施方案中, Q 是选自以下的酰基氨基: $-C(O)-N(H)$ (烷基)、 $-C(O)-N$ (烷基)₂、 $-C(O)-N(H)$ (烷芳基) 和 $-C(O)-N(H)$ (芳基)。在另一个实施方案中, Q 是选自以下的酰基氨基: $-C(O)-N(H)_2$ 、 $-C(O)-N(H)(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 和 $-C(O)-N(H)(C_1-C_3 \text{ 烷芳基})$ 。在一个特定的实施方案中, Q 是下式的基团:

[0376]



[0377] 在本文详述的各结构式的另一个实施方案中, Q 是下式的基团:

[0378]



[0379] 在本文详述的各结构式的又一个实施方案中，Q 是氰基。在式 (E) 的一个实施方案或本文详述的任何一个实施方案中，Q 不是羧基或炔基。

[0380] 在适用的情况下，本文详述的任何结构式在一个实施方案中具有上文详述的基团作为 Q。应当理解的是，“在适用的情况下”是指这类 Q 基团是一个实施方案，条件是所述结构式包括这类结构。例如，如果给出的结构式不包括其中 Q 是苯基的结构，则苯基不适用于该特定的结构式，但仍适用于确实包括其中 Q 是苯基的结构的结构式。

[0381] 在另一个实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用， R^1 是未被取代的烷基， R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 是 H， X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自独立地是 N 或 CH， R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自独立地是 H 或羟基，且 Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其包括但不限于被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。当 Q 是被取代的苯基或吡啶基时，在一个实施方案中，其被至少一个甲基取代。

[0382] 在还有另一个实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用， R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基； R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素； R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或卤素； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 各自是 CR^4 ，其中 R^4 如在式 (I) 中或在特定的实施方案中所定义， R^4 是 H、卤素、吡啶基、甲基或三氟甲基； R^{10} 是 H，且 Q 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基，其包括但不限于被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基。在一个特定的实施方案中，Q 是吡啶基、苯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、吡咯基或噻吩基，其被至少一个被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、卤素或全卤代烷基取代。在一个实施方案中，提供了本文详述的实施方案的化合物，其中 R^1 是丙醇基、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、仲丁基、2-甲基丁基、丙醛、1-甲基-2-羟基乙基、2-羟基乙醛、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基-2-甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、被取代的苯基、哌啶-4-基、羟基环戊-3-基、羟基环戊-2-基、羟基环丙-2-基、1-羟基-1-甲基环丙-2-基或 1-羟基-1,2,2-三甲基-环丙-3-基。

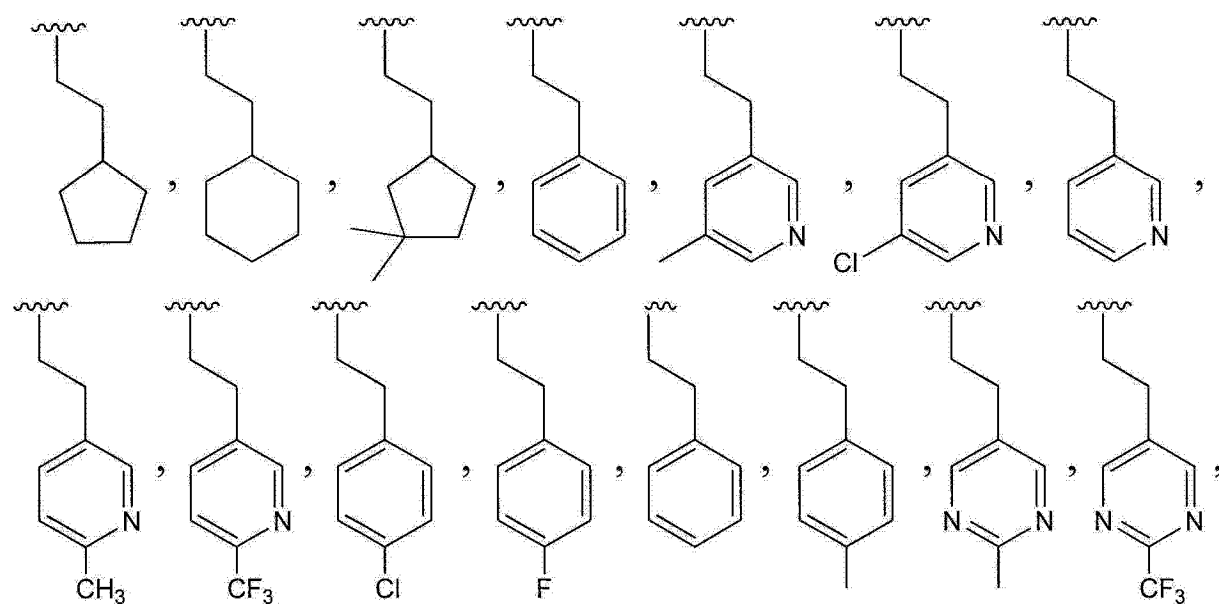
[0383] 在又一个实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用， R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基； R^2 、 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是 H 或卤素； R^4 各自独立地是 H、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基； R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H；且 Q 是被取代的或未被取代的环己基、吗啉基、哌嗪基、硫吗啉基、环戊基或吡咯烷基。本发明还包括本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案，其中如果适用， R^1 是甲基； X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 中至少一个是 CR^4 ，且 R^4 各自独立地是 H、卤素、甲基或三氟甲基。本发明包括其中 Q 在详述的任何一个实施方案中被至少一个羰基、羟基甲基、甲基或羟基取代的化合物。

[0384] 在一个特定的实施方案中，提供了本文的各结构式的化合物如式 (I)、(I-1)-(I-5)、(I-3a)-(I-3g)、A-2、E、F、F-1、F-2、H-5 和 H-6 的化合物或其任何一个实施

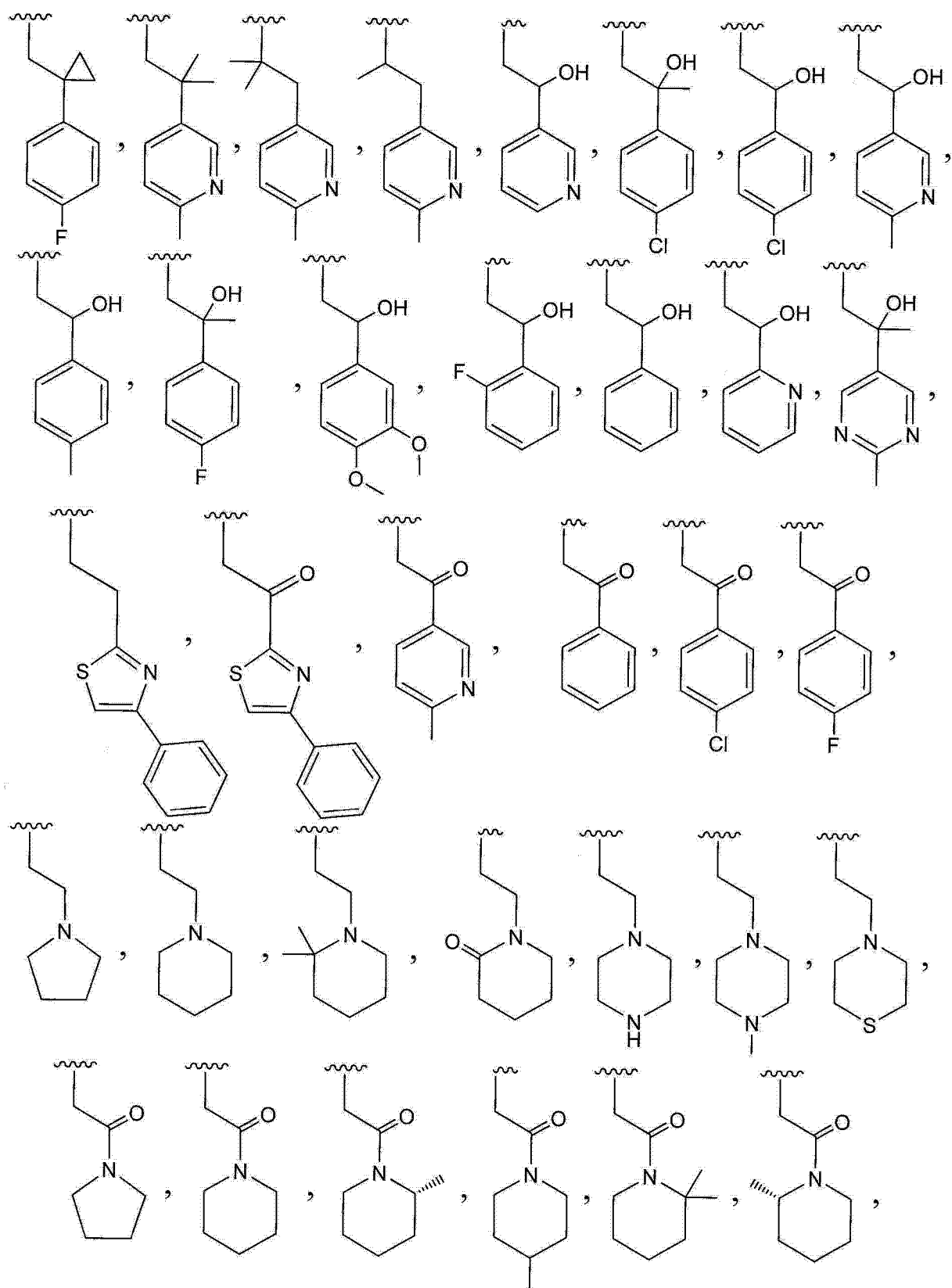
方案,其中如果适用, R^1 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是 H、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^{3a} 和 R^{3b} 都是 H; R^4 各自独立地是 H、卤素或者被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 各自是 H; R^{10} 是 H、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、羟基、烷氧基。在该实施方案的一个方面,Q 可以是被取代的或未被取代的吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉基。在该实施方案的另一个方面,Q 是吡啶基、苯基、吡嗪基、哌嗪基、吡咯烷基或硫吗啉基,其被至少一个甲基或卤素取代。在该实施方案的又一个方面, X^7 、 X^8 、 X^9 和 X^{10} 是 CR^4 ,且 R^4 各自独立地是 H、卤素或甲基。

[0385] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q、m、Q 和 $R^{8a}-R^{8f}$ 一起形成具有以下结构的基团:

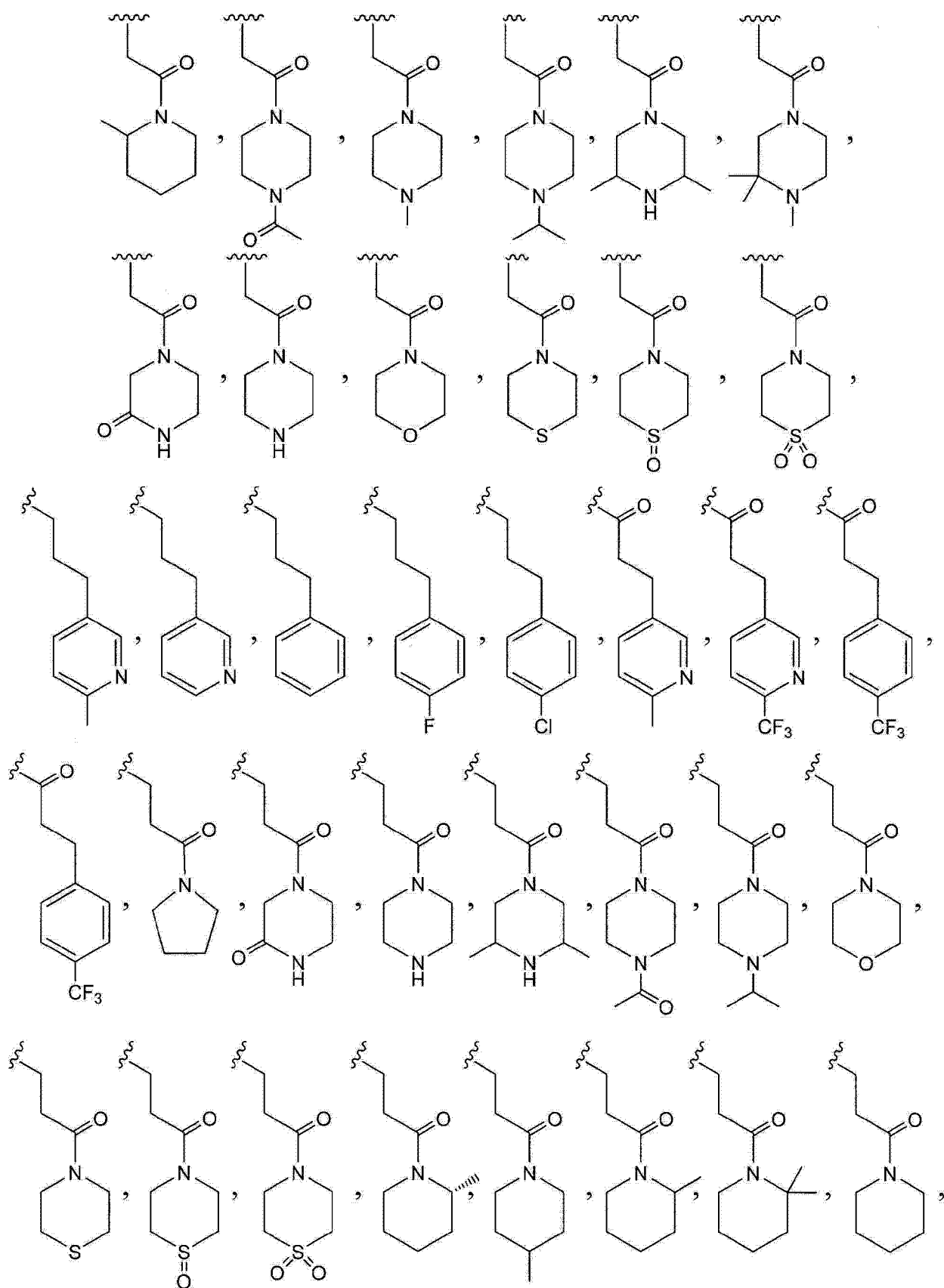
[0386]



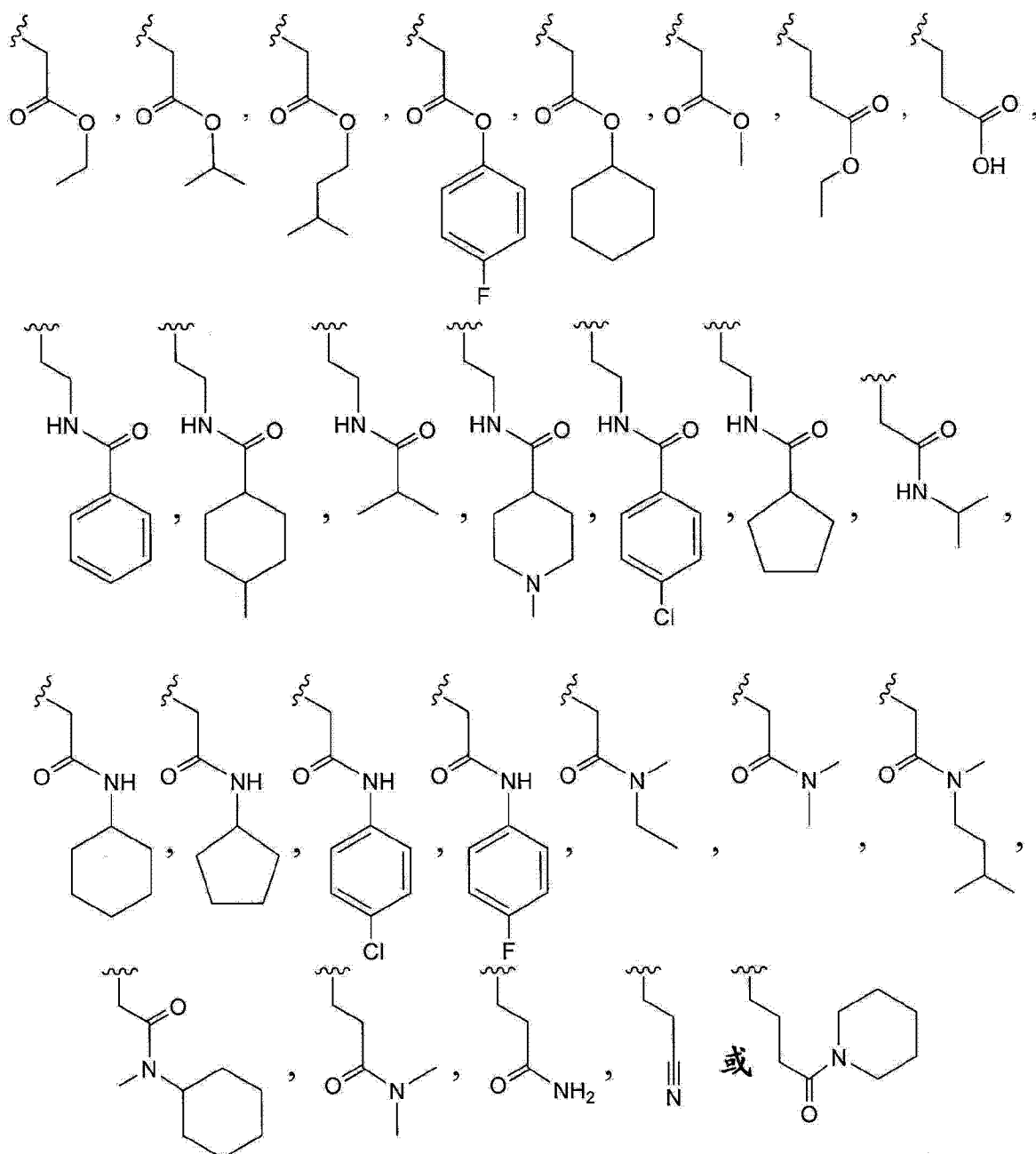
[0387]



[0388]

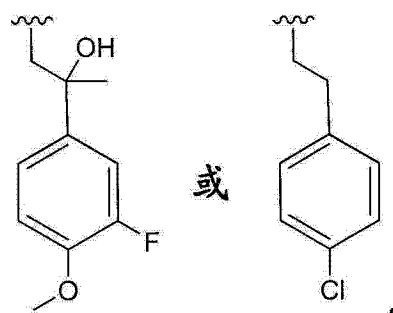


[0389]



[0390] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q、m、Q和 R^{8a} - R^{8f} 一起形成本文所列的基团中的任何一个或以下结构的基团:

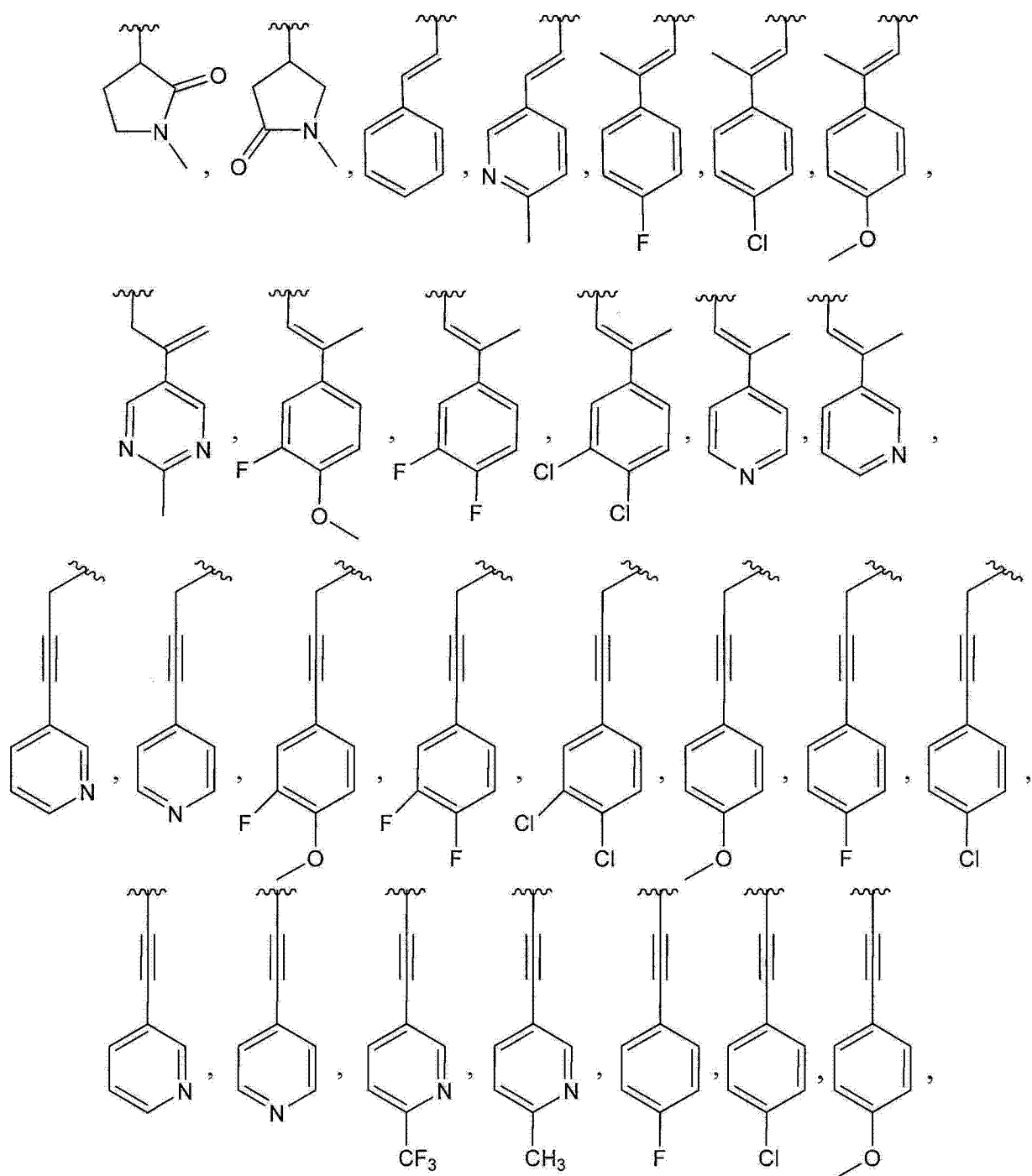
[0391]



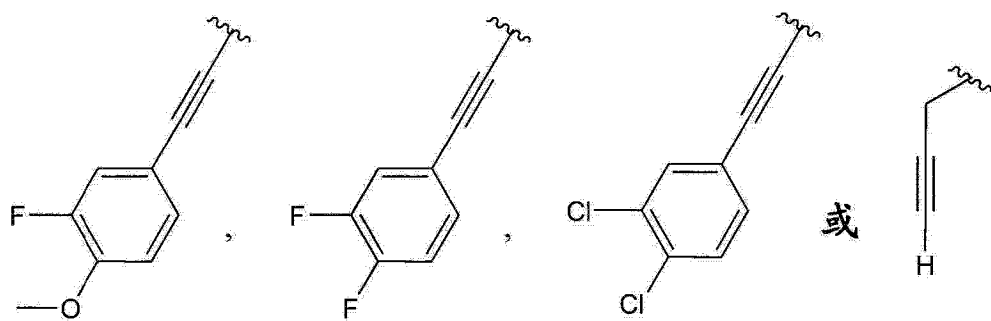
[0392] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,

其中如果适用, q、m、n、Q、R^{8a}-R^{8f}、R¹¹ 和 R¹² 在适用的情况下一起形成以下结构的基团:

[0393]

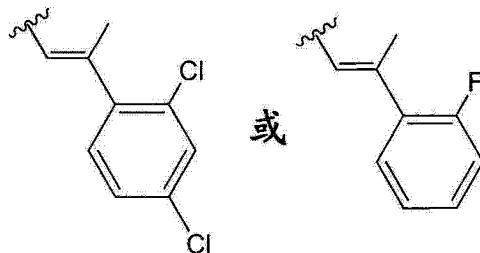


[0394]



[0395] 在另一个实施方案中,提供了本文的各结构式的化合物或其任何一个实施方案,其中如果适用,q、m、n、Q、 R^{8a} - R^{8f} 、 R^{11} 和 R^{12} 在适用的情况下一起形成本文所列的基团中的任何一个或以下结构的基团:

[0396]



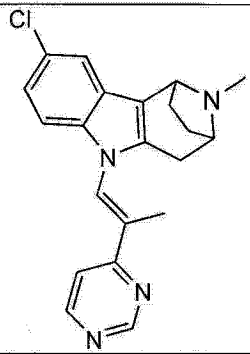
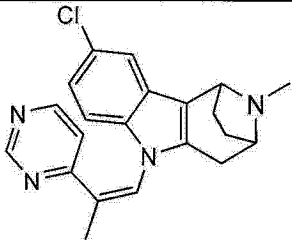
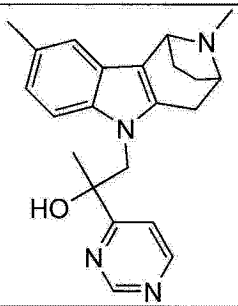
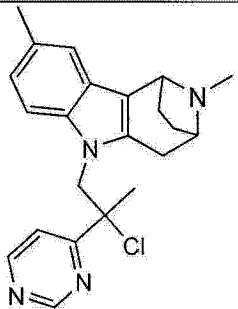
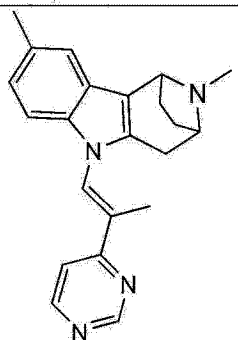
[0397] 本发明的化合物的实例在表 1 中描述。即使没有描述盐,所描述的化合物也可以以盐的形式存在,并且应当理解的是,本发明包括此处所描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所完全理解的那样。

[0398] 表 1. 代表性化合物

化合物编号	结构
1	
2	

[0399]

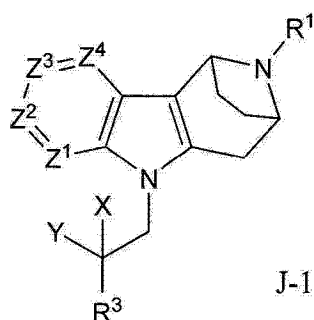
[0400]

化合物编号	结构
3	
4	
5	
6	
7	

[0401] 本发明的另一些化合物由下文详述的式 (J-1)-(J-11) 提供。

[0402] 提供了式 (J-1) 的化合物：

[0403]



[0404] 其中：

[0405] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0406] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地是 N 或 CR^2 ；

[0407] R^2 各自独立地是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0408] X 是 H、OH、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基，或与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或与 Y 及它们所连接的碳一起形成环丙基；

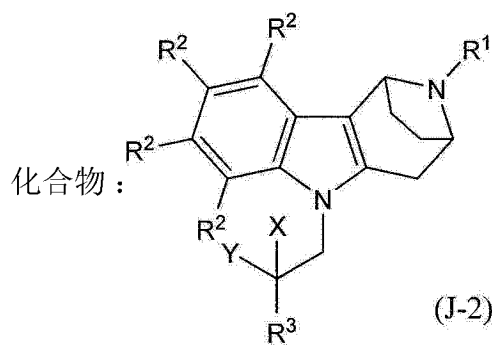
[0409] Y 是卤素、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基，或与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基；且

[0410] R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基，条件是如果 R^3 是羰基烷氧基，Y 是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基，或与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团，或与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基；

[0411] 或其盐或溶剂化物。

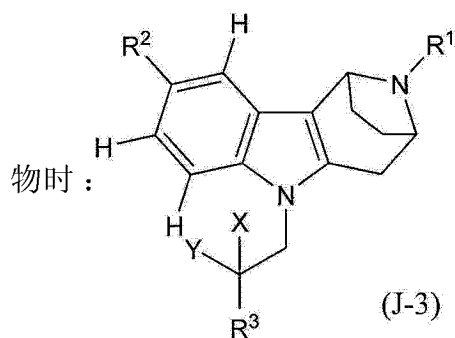
[0412] 在一个实施方案中，式 (J-1) 的盐是药学上可接受的盐。

[0413] 在式 (J-1) 的一个实施方案中， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自是 CR^2 且化合物是式 (J-2) 的



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 和 Y 如针对式 (J-1) 所定义的那样。

在式 (J-2) 的一个方面, R^2 基团中至少一个是 H。在式 (J-2) 的另一个方面, 至少两个 R^2 基团是 H。在式 (J-2) 的另一个方面, 至少三个 R^2 基团是 H, 例如当 (J-2) 是式 (J-3) 的化合物时：



在式 (J-3) 的一个实施方案中, R^2 是卤素或未被取代的

C_1 - C_8 烷基, 例如当 R^2 是氯或甲基时。在一个方面, 提供了式 (J-3) 的化合物, 其中所述化合物另外具有一个或多个以下结构特征: (i) R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基; (ii) R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基或氨基酰基; (iii) X 是 H、OH、未被取代的 C_1 - C_8 烷基, 或与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或与 Y 及它们所连接的碳一起形成环丙基, (iv) Y 是卤素、未被取代的芳基、未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3 - C_6 环烷基, 或与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基, 和 (v) R^2 是卤素或未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在一个特定的实施方案中, 提供了式 (J-3) 的化合物, 其中选项 (i)-(v) 中至少两个适用。在一个特定的实施方案中, 提供了式 (J-3) 的化合物, 其中选项 (i)-(v) 中至少三个适用。在式 (J-3) 的一个特定的实施方案中, X 和 Y 如选项 (iii) 和 (iv) 中所定义。在另一个此类实施方案中, X 和 Y 如选项 (iii) 和 (iv) 中所定义且选项 (i)、(ii) 和 (v) 中至少一个也适用。

[0414] 本发明还包括式 (J-1) 的化合物, 其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中至少一个是 N。在一个方面, Z^1 是 N。在另一个方面, Z^2 是 N。在另一个方面, Z^3 是 N。在还有另一个方面, Z^4 是 N。当 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中超过一个是 N 时, N 原子位于任何可用的环上的任意。例如, 当 Z^1 是 N 时, Z^2 、 Z^3 或 Z^4 中的任意一个也可以是 N。

[0415] 在式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的另一个实施方案中, R^1 是被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基如甲基。

[0416] 在式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的又一个实施方案中, R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基或氨基酰基。在式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的一个方面, 当 R^3 是酰基氨基时, R^3 是非环状酰基氨基, 例如当 R^3 是式 $-C(O)NR_aR_b$ 的非环状酰基氨基时, 其中 R_a 是 H 或 C_1 - C_8 被取代的或未被取代的烷基且 R_b 是 H、 C_1 - C_8 被取代的或未被取代的烷基 (例如, 甲基、乙基、异丙基或苄

基)或杂环。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的另一个方面,当 R^3 是酰基氨基时, R^3 是非环状酰基氨基,例如当 R^3 是式 $-C(O)NR_aR_b$ 的化合物时,其中 R_a 与 R_b 及它们所连接的氮一起形成3-8元杂环(例如, $-C(O)(1\text{-} \text{哌啶基})$)。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个方面,当 R^3 是羰基烷氧基时, R^3 是式 $-C(O)O-$ 烷基(例如,甲基、乙基、环戊基)或 $-C(O)O-$ 被取代的烷基,且Y是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基,或者与X一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与X及它们所连接的碳一起形成环丙基。例如,在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个实施方案中, R^3 是式 $-C(O)OR$ 的羰基烷氧基,其中R是 C_1-C_8 被取代的或未被取代的烷基,其中在一个实施方案中, C_1-C_8 被取代的烷基上的取代基是一个或多个卤素基团,如被全卤代烷基取代的烷基。提供了式(J-1)、(J-2)或(J-3)的化合物,其中 R^3 是式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基,其中 R_a 是H且 R_b 是未被取代的或被取代的烷基、未被取代的或被取代的芳基、未被取代的或被取代的杂芳基或被取代的或未被取代的杂环基。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个方面, R^3 是式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基,其中 R_a 是H且 R_b 是 C_1-C_8 未被取代的或被取代的烷基;在另一个此类方面, R_a 是H且 R_b 是未被取代的 C_1-C_4 烷基。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的另一个方面, R^3 是式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基,其中 R_a 是H且 R_b 是未被取代的或被取代的单环芳基、未被取代的或被取代的单环杂芳基或被取代的或未被取代的单环杂环基,其中所述杂芳基或杂环基在一个实施方案中带有氮杂原子(例如,吡啶基、哌啶基)。

[0417] 还提供了式(J-1)、(J-2)或(J-3)的化合物,其中X是H、OH、未被取代的 C_1-C_8 烷基,或者与Y一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与Y及它们所连接的碳一起形成环丙基,且Y是卤素、未被取代的芳基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基,或者与X一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与X及它们所连接的碳一起形成环丙基。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个实施方案中,X是H、OH或未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基)且Y是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基、异丙基、正丁基或环丁基)或未被取代的单环芳基(例如,苯基)。在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个实施方案中,X是OH且Y是未被取代的芳基。在一个方面,Y是苯基。在另一个实施方案中,X是H且Y是被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基。在一个方面,Y是被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的亚甲基。在一个特定的方面,

Y是选自以下结构的基团:

$$\text{OH} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^*, \quad \text{R}^4\text{---O---} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^* \quad \text{和} \quad \text{R}^5\text{---NH---} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^*,$$

其中 R^4 和 R^5 各自独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在一个实施方案中,Y是选自以下结构的基团:

OH

$$\text{OH} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^*, \quad \text{R}^4\text{---O---} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^* \quad \text{和} \quad \text{R}^5\text{---NH---} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{S}^*,$$

其中 R^4 和 R^5 各自独立地是未被取

代的 C_1-C_8 烷基且X是H。在另一个实施方案中,X是未被取代的 C_1-C_8 烷基且Y是卤素。在一个特定的方面,Y是氟。

[0418] 在式(J-1)、(J-2)或(J-3)的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_4 烷基;X是H、OH、未被取代的 C_1-C_8 烷基,或者与Y一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团,或者与Y及它们所连接的碳一起形成环丙基;Y是卤素、未被取代的芳基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羰

基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基, 或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基; 且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基或氨基酰基, 条件是当 R^3 是羧基烷氧基时, Y 是卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羧基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基, 或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基。在式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_4 烷基; X 是 H、OH、未被取代的 C_1-C_8 烷基, 或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 Y 及它们所连接的碳一起形成环丙基; Y 是卤素、未被取代的芳基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羧基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基, 或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基; 且 R^3 是酰基氨基或氨基酰基。应当理解的是, 当 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基或氨基酰基时, R^3 可以是本文详述的任何此类基团, 包括但不限于上文提供的基团。因此, 应当理解的是, 在一个方面, 提供了式 (J-1)、(J-2) 或 (J-3) 的化合物, 其中 R^1 是未被取代的 C_1-C_4 烷基; X 是 H、OH、未被取代的 C_1-C_8 烷基, 或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 Y 及它们所连接的碳一起形成环丙基; Y 是卤素、未被取代的芳基、未被取代的 C_1-C_8 烷基、被羧基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_3-C_6 环烷基, 或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的基团, 或者与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基; 且 R^3 是本文所详述的非环状或环状的酰基氨基或式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基, 其中 R_a 是 H 且 R_b 是未被取代的或被取代的烷基、未被取代的或被取代的芳基、未被取代的或被取代的杂芳基或被取代的或未被取代的杂环基。

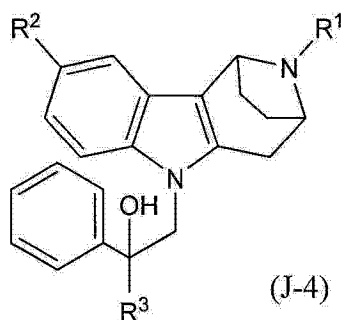
[0419] 在式 (J-3) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或被全卤代烷基取代的 C_1-C_8 烷基; 且 R^2 独立地是 H、卤素、未被取代的 C_1-C_8 烷基或未被取代的 C_1-C_8 烷氧基。在式 (J-3) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基、H 或卤素, 且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羧基烷氧基。

[0420] 在式 (J-3) 的一个实施方案中, X 是 OH 且 Y 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基。在 (J-3) 的另一个实施方案中, X 是 OH 且化合物被一个或多个以下结构特征进一步定义: (i) Y 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基 (在一个方面, 其是甲基、丁基或异丙基); (ii) R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基 (在一个方面, R^1 和 R^2 都是甲基); (iii) R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羧基烷氧基。在式 (J-3) 一个特定的实施方案中, X 是 OH, Y 是被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羧基烷氧基。

[0421] 在式 (J-3) 的一个实施方案中, X 是 OH 且 Y 是 H。在式 (J-3) 的一个实施方案中, X 是 OH; Y 是 H; 且 R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (J-3) 的一个特定的实施方案中, X 是 OH; Y 是 H; R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基; 且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羧基烷氧基。在式 (J-3) 的一个实施方案中, X 是 OH; Y 是 H; R^1 和 R^2 各自是甲基; 且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羧基烷氧基。在式 (J-3) 的一个特定的实施方案中, X 是 OH; Y 是 H; R^1 和 R^2 各自是甲基; 且 R^3 是酰基氨基、羧基烷氧基或氨基酰基。

[0422] 本文详述了式 (J-4) 的化合物:

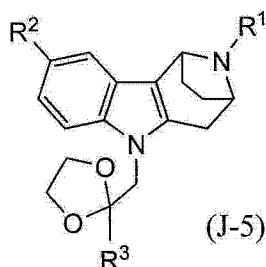
[0423]



[0424] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所定义的那样。在式 (J-4) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 v 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-4) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是卤素或未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是氨基酰基。在式 (J-4) 的一个此类实施方案中, R^1 是甲基; R^2 是卤素或 C_1 - C_4 未被取代的烷基; 且 R^3 是式 $-NR_aC(O)R_b$ 的氨基酰基, 其中 R_a 是 H 且 R_b 是未被取代的或被取代的烷基、未被取代的或被取代的芳基、未被取代的或被取代的杂芳基或被取代的或未被取代的杂环基。

[0425] 本文还详述了式 (J-5) 的化合物:

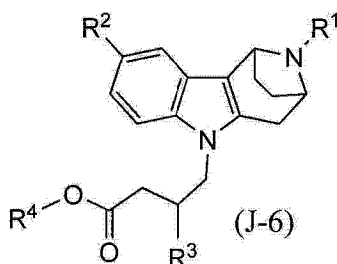
[0426]



[0427] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所定义的那样。在式 (J-5) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基)。在式 (J-5) 的另一个实施方案中, R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯)。在式 (J-5) 的一个方面, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-5) 的另一个实施方案中, R_2 是卤素或未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^1 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-5) 的一个特定的实施方案中, R^1 是甲基且 R^2 是 H、甲基或氯。在式 (J-5) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基如甲基。在式 (J-5) 另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在一个特定的实施方案中, 提供了式 (J-5) 的化合物, 其中 R^1 是甲基, R^2 是 H、甲基或氯且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-5) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是卤素或未被取代的 C_1 - C_8 烷基; 且 R^3 是式 $-C(O)NR_aR_b$ 的酰基氨基, 其中 R_a 是 H 且 R_b 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0428] 本文还详述了式 (J-6) 的化合物:

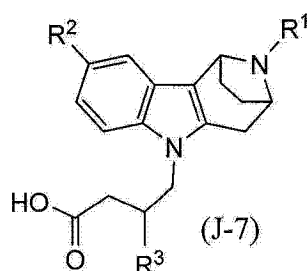
[0429]



[0430] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所详述的那样,且 R^4 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-6) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-6) 的一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-6) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如,甲基或乙基)。在式 (J-6) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如,甲基或乙基) 且 R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-6) 的一个特定的实施方案中, R^4 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-6) 的另一个实施方案中, R^4 是甲基、乙基、丙基或丁基。在一个方面, R^4 是异丙基。在另一个方面, R^4 是叔丁基。在式 (J-6) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^4 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-6) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素; R^4 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在一个特定的实施方案中, 提供了式 (J-6) 的化合物,其中 R^1 是甲基或乙基, R^2 是甲基或氯; R^4 是甲基、乙基、异丙基或叔丁基,且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-6) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基; R^2 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基或卤素; R^4 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基;且 R^3 是酰基氨基或氨基酰基。在式 (J-6) 的又一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基; R^2 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基或卤素; R^4 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基;且 R^3 是式 $-C(O)NR_aR_b$ 的酰基氨基,其中 R_a 和 R_b 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基,或者 R_a 和 R_b 与它们所连接的氮一起形成杂环基或氨基酰基。

[0431] 本文还详述了式 (J-7) 的化合物:

[0432]

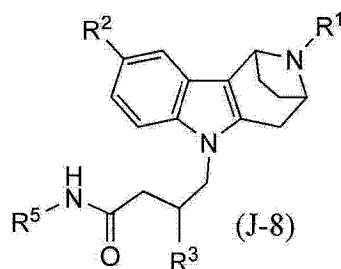


[0433] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所详述的那样。在式 (J-7) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如,甲基)。在式 (J-7) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如,甲基) 或卤素 (例如,氯)。在式 (J-7) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-7) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如,甲基)。在式 (J-7) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-7) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基

基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-7) 的一个实施方案中, R^3 是酰基氨基。

[0434] 本文还详述了式 (J-8) 的化合物:

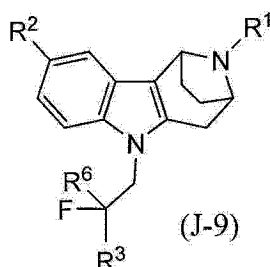
[0435]



[0436] 或其盐或溶剂化物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所详述的那样, 且 R^5 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-8) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基或乙基)。在式 (J-8) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯)。在式 (J-8) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-8) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-8) 的一个特定的实施方案中, R^5 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-8) 的另一个实施方案中, R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基。在一个方面, R^5 是异丙基。在另一个方面, R^5 是叔丁基。在式 (J-8) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-8) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基或氨基酰基。

[0437] 本文还详述了式 (J-9) 的化合物:

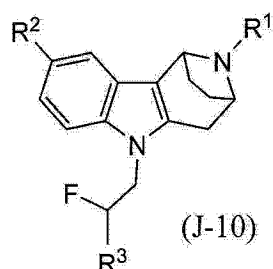
[0438]



[0439] 或其盐或溶剂化物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所定义的那样且 R^6 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-9) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基、乙基或异丙基)。在式 (J-9) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯)。在式 (J-9) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (J-9) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-9) 的一个特定的实施方案中, R^6 是未被取代的 C_1 - C_4 烷基。在式 (J-9) 的另一个实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基或丁基。在一个方面, R^6 是异丙基。在另一个方面, R^6 是叔丁基。在式 (J-9) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。

[0440] 本文还详述了式 (J-10) 的化合物:

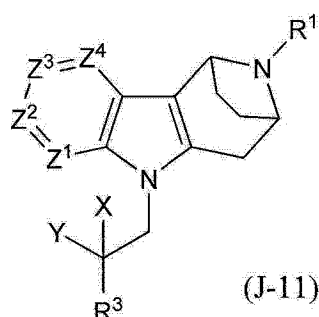
[0441]



[0442] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (J-1) 所定义的那样。在式 (J-10) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-10) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-10) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素且 R^3 是酰基氨基或氨基酰基。

[0443] 本文还详述了式 (J-11) 的化合物:

[0444]



[0445] 其中:

[0446] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地是 N 或 CR^2

[0447] R^2 各自独立地是 H、卤素、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或未被取代的 C_1 - C_8 烷氧基;

[0448] R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或被全卤代烷基取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0449] X 是 OH、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基,或者与 Y 及它们所连接的碳一起形成环丙基;

[0450] Y 是 H、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基,或者与 X 及它们所连接的碳一起形成环丙基;且

[0451] R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基;

[0452] 或其盐或溶剂化物

[0453] 在一个实施方案中,式 (J-11) 的盐是药学上可接受的盐。

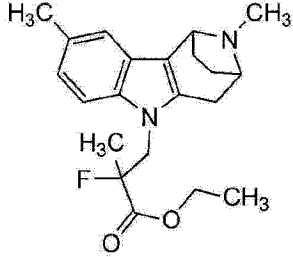
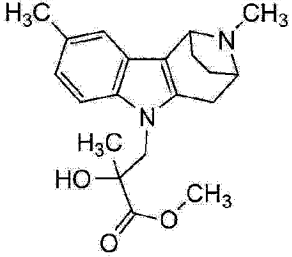
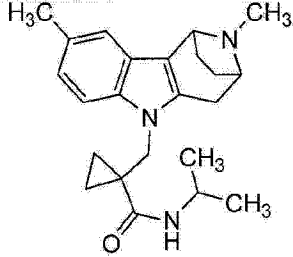
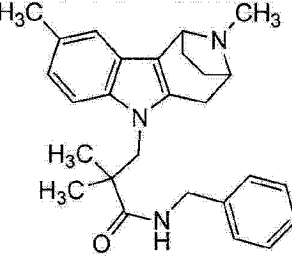
[0454] 在式 (J-11) 的一个实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自是 CR^2 。在式 (J-11) 的另一个实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中至少一个是 N,其可以位于 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的任何一个。当 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中超过一个是 N 时,氮环原子可以位于任何可用的位置。

[0455] 在式 (J-11) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (J-11) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。在式 (J-11) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是酰基氨基、羰基烷氧基、酰氧基、氨基酰基或氨基羰基烷氧基。

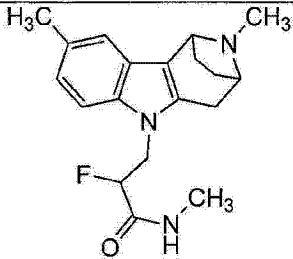
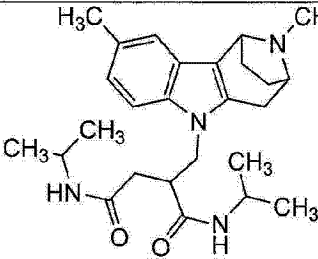
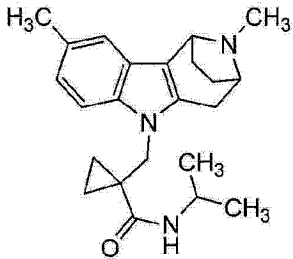
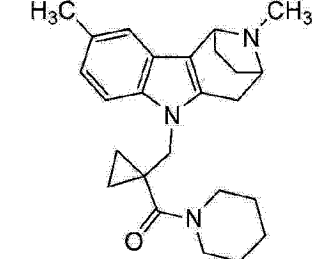
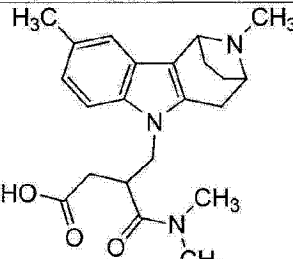
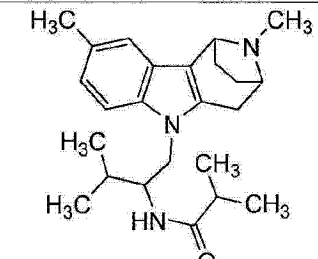
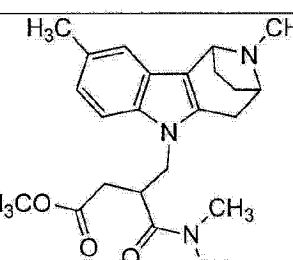
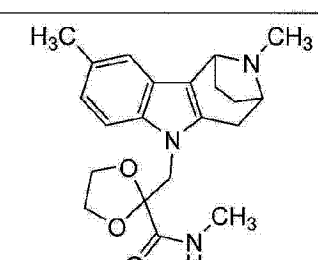
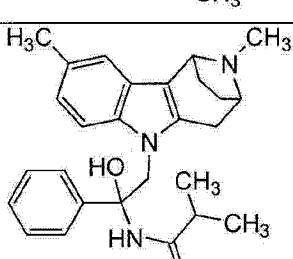
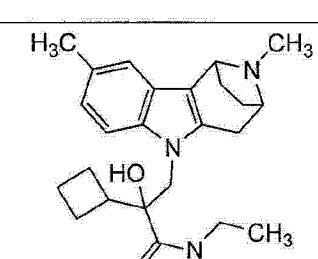
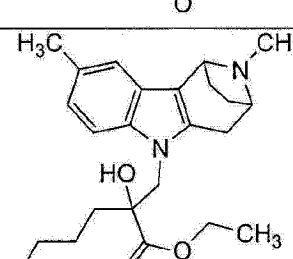
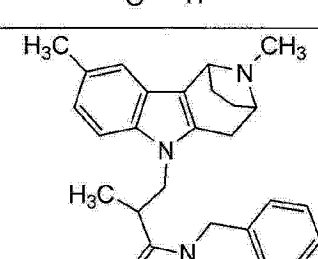
[0456] 本发明的化合物的实例在表 2 中描述。即使没有描述盐,所描述的化合物也可以以盐的形式存在,且应当理解的是,本发明包括此处所描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所完全理解的那样。

[0457] 表 2. 代表性化合物

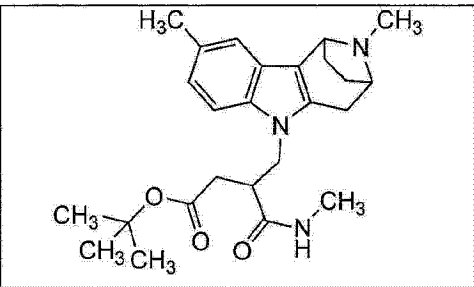
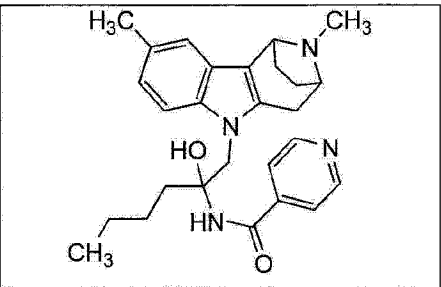
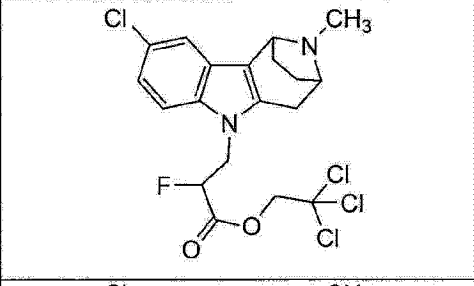
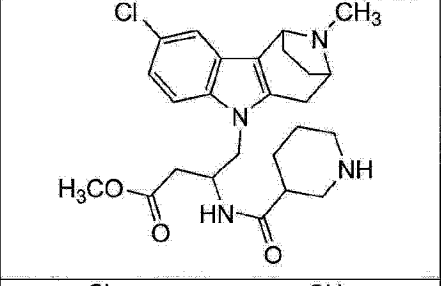
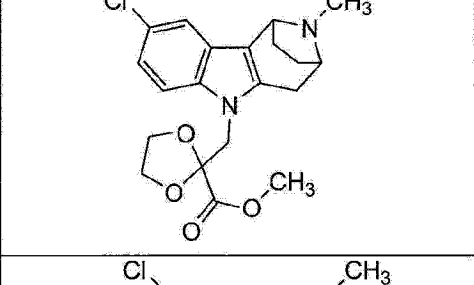
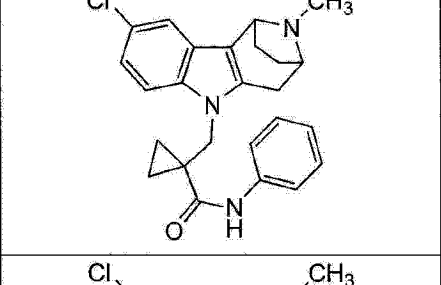
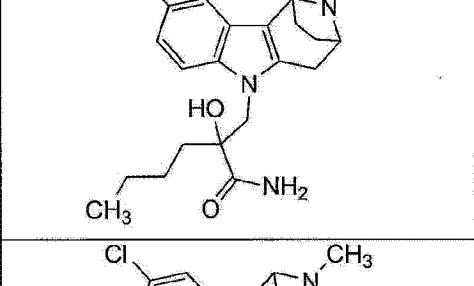
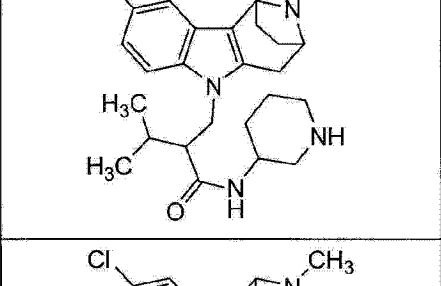
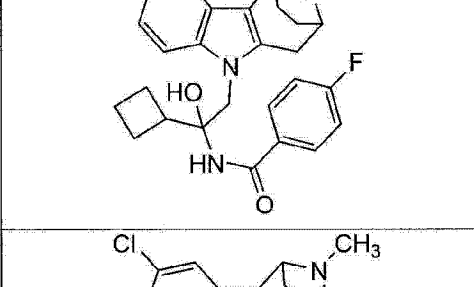
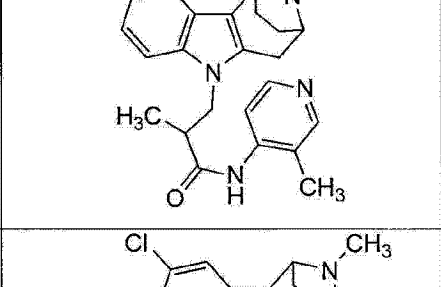
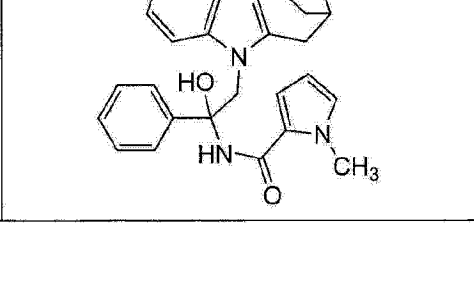
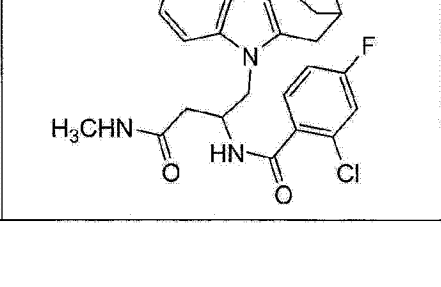
[0458]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
J-1		J-2	
J-3		J-4	

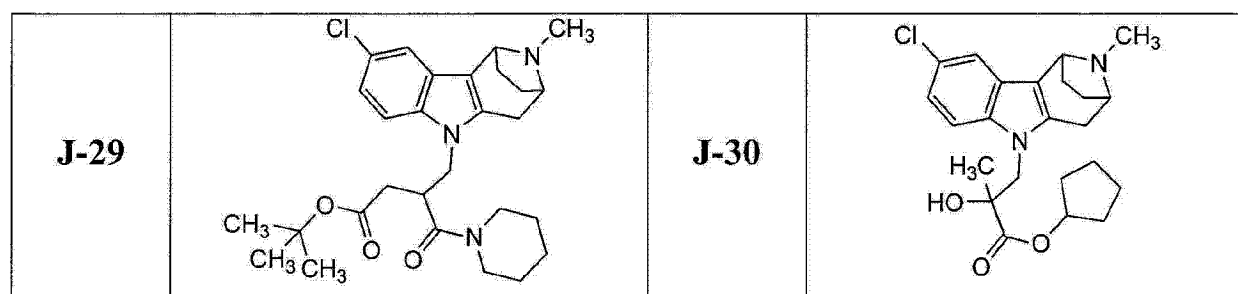
[0459]

J-5		J-6	
J-7		J-8	
J-9		J-10	
J-11		J-12	
J-13		J-14	
J-15		J-16	

[0460]

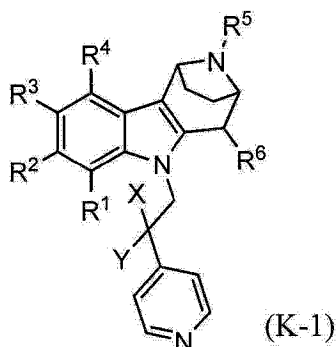
J-17		J-18	
J-19		J-20	
J-21		J-22	
J-23		J-24	
J-25		J-26	
J-27		J-28	

[0461]



[0462] 本文还详述了式 (K-1) 的化合物：

[0463]



[0464] 其中：

[0465] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地是 H、卤素、 C_1 - C_8 未被取代的烷基或 C_1 - C_8 未被取代的烷氧基，条件是当 R^1 、 R^2 和 R^3 各自是 H 且 X 是 OH 且 Y 是甲基时， R^3 不是甲基或氯；

[0466] R^5 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或被全卤代烷基取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0467] R^6 是 H 或未被取代的 C_1 - C_8 烷基；

[0468] X 是 OH、 C_1 - C_8 烷基或与 Y 一起形成环丙基；

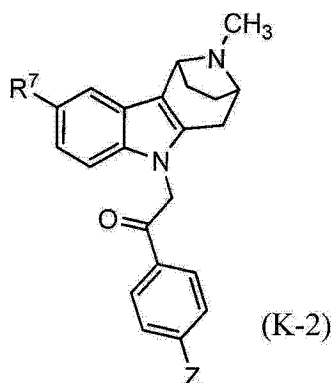
[0469] Y 是 H、 C_1 - C_8 烷基或与 X 一起形成环丙基，

[0470] 或其盐，例如其药学上可接受的盐，或它们的溶剂化物。

[0471] 在式 (K-1) 的一个实施方案中， R^1 是 H、卤素或 C_1 - C_8 未被取代的烷氧基； R^2 是 H； R^3 是 H、卤素、 C_1 - C_8 未被取代的烷基或 C_1 - C_8 未被取代的烷氧基，条件是当 R^1 、 R^2 和 R^3 各自是 H 且 X 是 OH 且 Y 是甲基时， R^3 不是甲基或氯； R^4 是 H 或卤素； R^5 是甲基； R^6 是 H 或甲基；X 是 OH、 C_1 - C_8 烷基或与 Y 一起形成环丙基且 Y 是 H、 C_1 - C_8 烷基或与 X 一起形成环丙基。在式 (K-1) 的另一个实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中至少两个是卤素（例如，当 R^2 和 R^3 是氯时）。在式 (K-1) 的另一个实施方案中，X 是 OH 且 Y 是 H、甲基、乙基或异丙基。在式 (K-1) 的另一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 是 H。在式 (K-1) 的另一个实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中三个是 H 且一个是甲基、甲氧基、异丙基、氯或氟。

[0472] 还提供了式 (K-2) 的化合物：

[0473]



[0474] 其中：

[0475] R^7 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1-C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1-C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2-C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1-C_8 全卤代烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；且

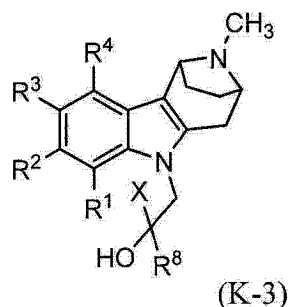
[0476] Z 是 H、卤素或 C_1-C_8 烷基，

[0477] 或其盐，例如其药学上可接受的盐，或它们的溶剂化物。

[0478] 在式 (K-2) 的一个实施方案中， R^7 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式 (K-2) 的另一个实施方案中， Z 是 H 或卤素。在式 (K-2) 的另一个实施方案中， R^7 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 Z 是 H 或卤素。在一个特定的实施方案中， R^7 是甲基或氯且 Z 是 H、氯或氟。

[0479] 还包括式 (K-3) 的化合物：

[0480]



[0481] 其中：

[0482] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如针对式 (K-1) 所定义的那样；

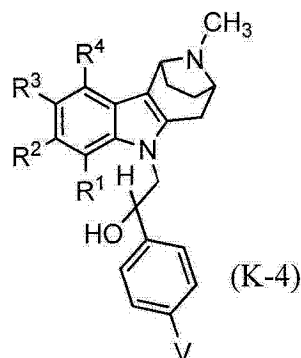
[0483] R^8 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基；且 X 是 C_4-C_6 未被取代的正烷基或环烷基或 C_3-C_6 未被取代的支链烷基，或其盐，例如其药学上可接受的盐，或它们的溶剂化物。

[0484] 在式 (K-3) 的一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H 且 R^3 是未被取代的 C_1-C_8 烷基（例如，甲基）或卤素（例如，氯）。在式 (K-3) 的另一个实施方案中， X 是环己基、环丁基、正丁基或异丙基。在式 (K-3) 的一个特定的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H； R^3 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 X 是环己基、环丁基、正丁基或异丙基。在式 (K-3) 的另一个实施方案中， R^8 是被取代的芳基或未被取代的杂芳基。在一个方面，式 (K-3) 的 R^8 是被取代的

苯基或未被取代的吡啶基。在一个特定的方面,式 (K-3) 的 R^8 是 4- 卤代 - 苯基或 4- 吡啶基。在式 (K-3) 的另一个实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H; R^3 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素; X 是环己基、环丁基、正丁基且 R^8 是被取代的苯基。在式 (K-3) 的另一个实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H; R^3 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素; X 是异丙基且 R^8 是未被取代的吡啶基。

[0485] 还提供了式 (K-4) 的化合物:

[0486]



[0487] 其中:

[0488] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如针对式 (K-1) 所定义的那样;且

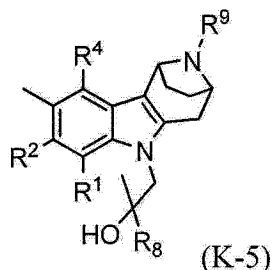
[0489] V 是卤素,

[0490] 或其盐,例如其药学上可接受的盐,或它们的溶剂化物。

[0491] 在式 (K-4) 的一个实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 是 H 且 R^3 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基如甲基。在式 (K-4) 的另一个实施方案中, V 是氟。

[0492] 本文还详述了式 (K-5) 的化合物:

[0493]



[0494] 其中:

[0495] R^1 、 R^2 和 R^4 如针对式 (K-1) 所定义的那样;且

[0496] R^8 是 6- 嘧啶基、3- 甲基 -4- 吡啶基或者被 (i) 至少一个烷氧基或羟基或 (ii) 至少两个卤素基团取代的苯基;

[0497] R^9 是未被取代的 C_1 - C_3 烷基;

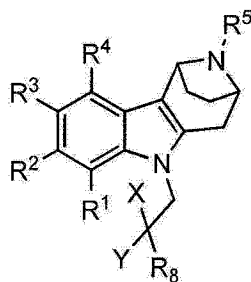
[0498] 或其盐,例如其药学上可接受的盐,或它们的溶剂化物。

[0499] 在式 (K-5) 的一个实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H。在式 (K-5) 的另一个实施方案中, R^9 是甲基。在式 (K-5) 的另一个实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H 且 R^9 是甲基。在式 (K-5) 的另一个实施方案中, R^8 是被至少一个未被取代的 C_1 - C_8 烷氧基如甲氧基取代的苯基。在式 (K-5) 的一个方面, R^1 、 R^2 和 R^4 各自 H 且 R^8 是被甲氧基取代的苯基。在式 (K-5) 的另一个方面, R^9 是甲基且 R^8 是被甲氧基或羟基取代的苯基。在另一个实施方案中, R^8 是

被至少两个卤素基团取代的苯基且 R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H。

[0500] 还提供了式 (K-6) 的化合物：

[0501]



(K-6)

[0502] 其中：

[0503] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如针对式 (K-1) 所定义的那样；

[0504] R^5 是 ---CF_3 ， ---CN 或 $\text{---(CH}_2\text{)}_T\text{OH}$ ，其中 T 是 3 或 4；

[0505] X 是 H 或 OH；

[0506] Y 是 H 或 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基；且

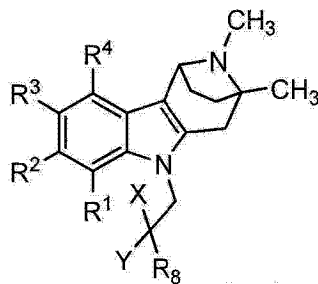
[0507] R^8 是被取代的或未被取代的杂芳基，

[0508] 或其盐，例如其药学上可接受的盐，或它们的溶剂化物。

[0509] 在式 (K-6) 的一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 是 H。在式 (K-6) 的另一个实施方案中， R^3 是未被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基。在式 (K-6) 的另一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 是 H 且 R^3 是未被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基。在式 (K-6) 的另一个实施方案中， R^8 是被取代的或未被取代的吡啶基。当 R^8 是未被取代的吡啶基时，其可以在任何可用的位置与母体结构连接，例如，4-吡啶基。当 R^8 是被取代的吡啶基，在一个方面，所述吡啶基被未被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基如甲基取代。当 R^8 是被取代的吡啶基时，其可以在任何可用的环位置与母体结构连接，例如，6-甲基-3-吡啶基。在式 (K-6) 的一个特定的实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 是 H； R^3 是未被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基且 R^8 是被取代的或未被取代的吡啶基。在式 (K-6) 的另一个实施方案中，X 和 Y 都是 H。例如，在一个方面，化合物是式 (K-6) 的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^4 是 H； R^3 是未被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 烷基且 R^8 是被取代的或未被取代的吡啶基且 X 和 Y 都是 H。

[0510] 本文还详述了式 (K-7) 的化合物：

[0511]



(K-7)

[0512] 其中：

[0513] R^1 、 R^2 和 R^4 如针对式 (K-1) 所定义的那样；

[0514] R^3 是甲基或氯,条件是当 R^8 是被取代的杂芳基时, R^3 是甲基;

[0515] X 是 H 或 OH;

[0516] Y 是 H 或 C_1-C_8 烷基;且

[0517] R^8 是被取代的或未被取代的杂芳基,

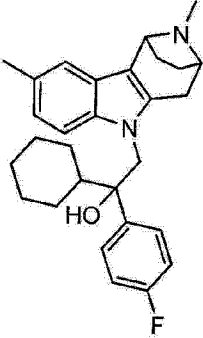
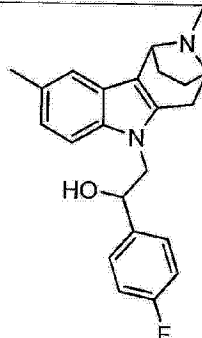
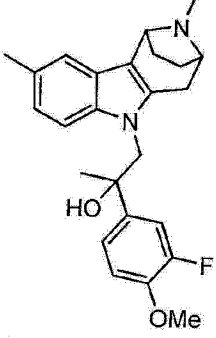
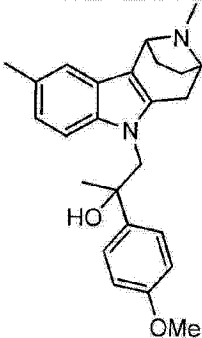
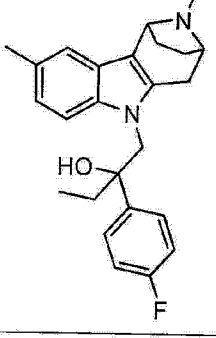
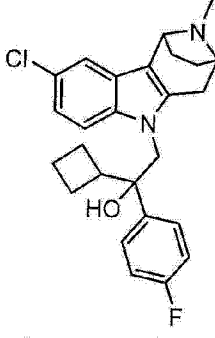
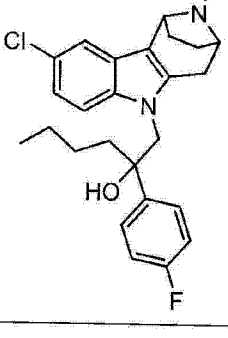
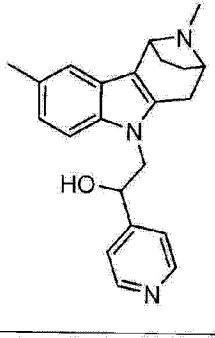
[0518] 或其盐,例如其药学上可接受的盐,或它们的溶剂化物。

[0519] 在式 (K-7) 的一个方面, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H。在式 (K-7) 的另一个方面、X 是 H 且 Y 是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (K-7) 的另一个方面, Y 和 Y 都是 H。在式 (K-7) 的一个特定的实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 各自是 H 且 (i)X 和 Y 都是 H 或 (ii)X 是 H 且 Y 是未被取代的 C_1-C_8 烷基如甲基。在一个特定的实施方案中, R^8 是被取代的或未被取代的吡啶基。在式 (K-7) 的一个特定的实施方案中, R^8 是被取代的或未被取代的吡啶基且 (i)X 和 Y 都是 H 或 (ii)X 是 H 且 Y 是未被取代的 C_1-C_8 烷基。

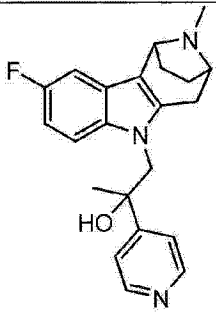
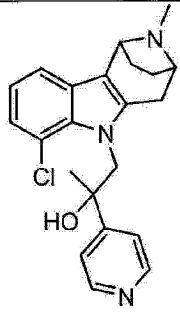
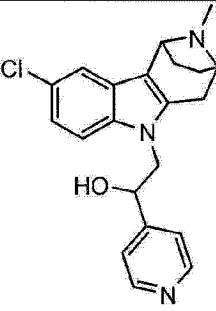
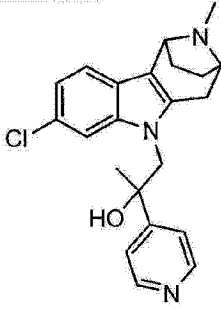
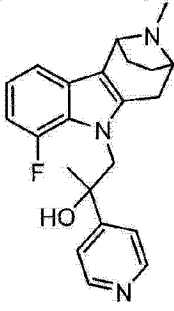
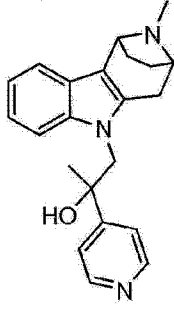
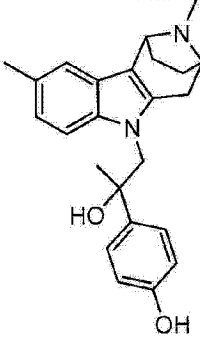
[0520] 本发明的化合物的实例在表 3 中描述。即使没有描述盐,所描述的化合物也可以以盐的形式存在,且应当理解的是,本发明包括此处所描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所完全理解的那样。

[0521] 表 3. 本发明的代表性化合物

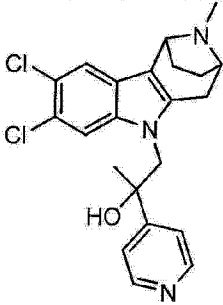
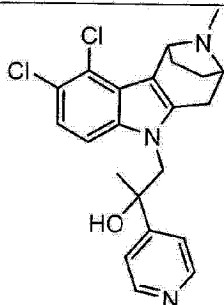
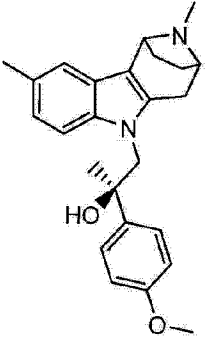
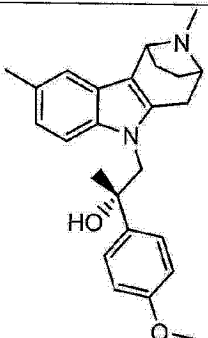
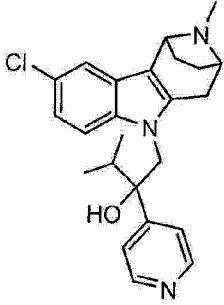
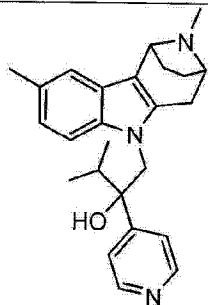
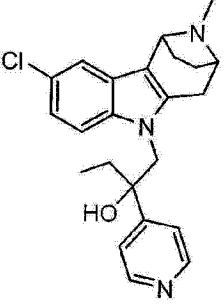
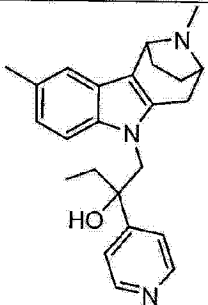
[0522]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-1		K-2	
K-3		K-4	
K-5		K-6	
K-7		K-8	

[0523]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-9		K-10	
K-11		K-12	
K-13		K-14	
K-15		K-16	

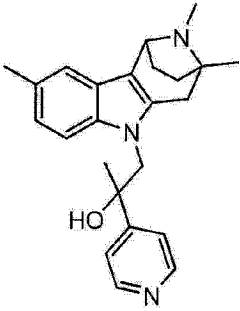
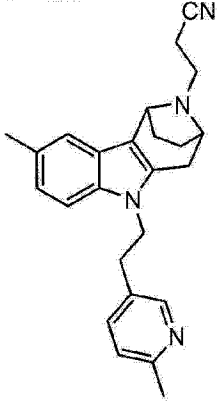
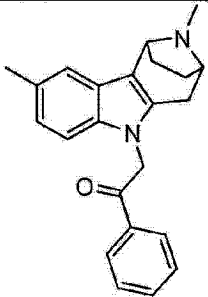
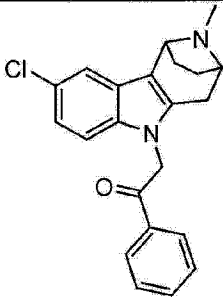
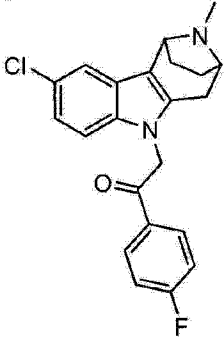
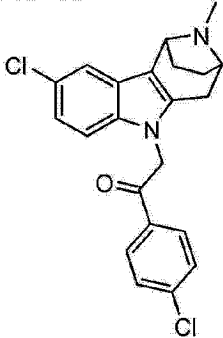
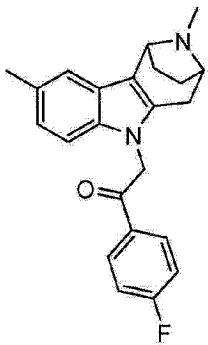
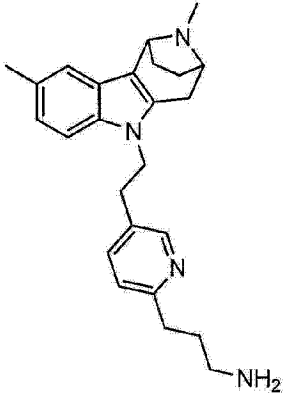
[0524]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-17		K-18	
K-19		K-20	
K-21		K-22	
K-23		K-24	

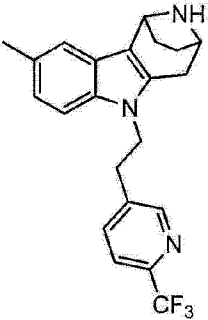
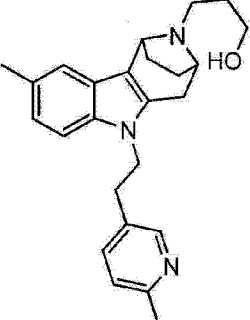
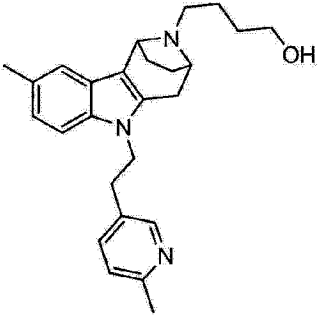
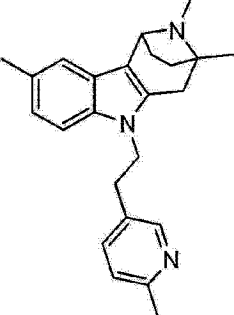
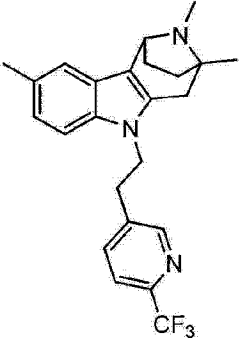
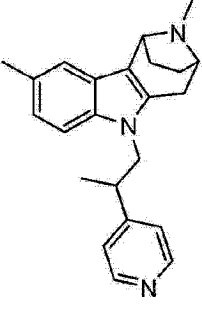
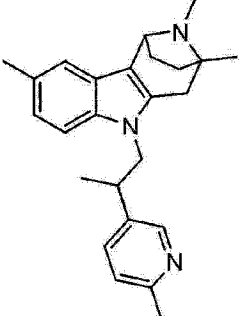
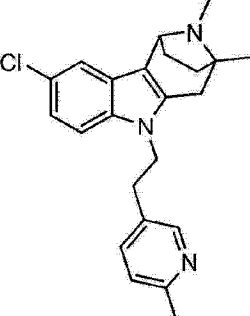
[0525]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-25		K-26	
K-27		K-28	
K-29		K-30	
K-31		K-32	

[0526]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-33		K-34	
K-35		K-36	
K-37		K-38	
K-39		K-40	

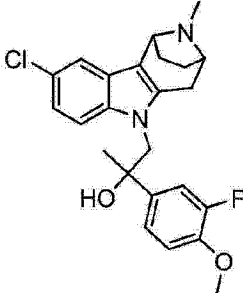
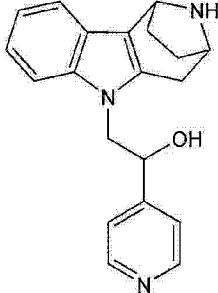
[0527]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-41		K-42	
K-43		K-44	
K-45		K-46	
K-47		K-48	

[0528]

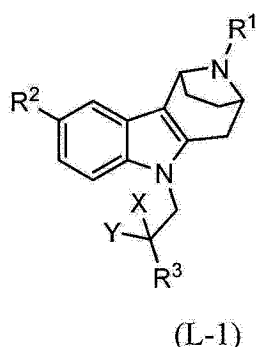
化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-49		K-50	
K-51		K-52	
K-53		K-54	
K-55		K-56	
K-57		K-58	

[0529]

化合物 编号	化合物结构	化合物 编号	化合物结构
K-59		K-60	

[0530] 还提供了式 (L-1) 的化合物：

[0531]



[0532] 其中：

[0533] R^1 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、全卤代烷基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的芳烷基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、硫羟基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基或羰基亚烷基烷氧基；

[0534] R^2 是 H、羟基、硝基、氰基、卤素、 C_1 - C_8 全卤代烷基、被取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基、被取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、 C_1 - C_8 全卤代烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳氧基、羧基、羰基烷氧基、硫羟基、被取代的或未被取代的杂环基、被取代的或未被取代的芳烷基、烷硫基、被取代的或未被取代的氨基、酰基氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、羰基亚烷基烷氧基、烷基磺酰基氨基或酰基；

[0535] X 是 OH、H、 C_1 - C_8 未被取代的烷基或者与 Y 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的环状基团；

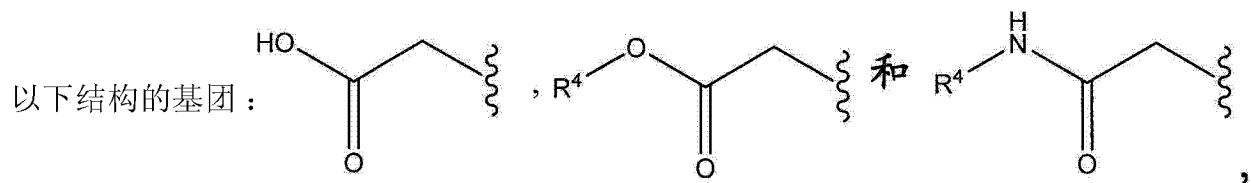
[0536] Y 是卤素、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1 - C_8 烷基，或者与 X 一起形成式 $-OCH_2CH_2O-$ 的环状基团；且

[0537] R^3 是被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的环烯基或被取代的或未被取代的杂环基；

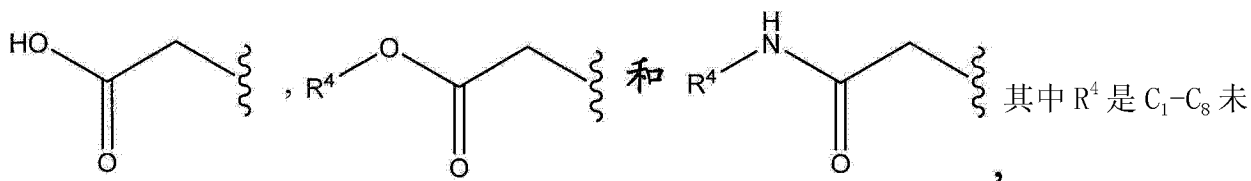
[0538] 或其盐或溶剂化物。

[0539] 在式 (L-1) 的一个实施方案中, R^1 是 C_1-C_8 未被取代的烷基; R^2 是 C_1-C_8 未被取代的烷基、H 或卤素且 R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。在式 (L-1) 的一个特定的实施方案中, R^1 是甲基、乙基或异丙基; R^2 是甲基、H 或氯且 R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基。当 R^3 在一个实施方案中是未被取代的芳基时, 其是苯基。当 R^3 在一个方面是被取代的芳基时, 其是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时, 所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如, 在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基, 其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二取代的苯基, 取代基是两个卤素基团, 该卤素基团可以相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是 4-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧基苯基或 2,4-二氟苯基。当 R^3 在一个实施方案中是未被取代的杂芳基时, 其是含有氮环原子的杂芳基。在一个方面, 当 R^3 是未被取代的杂芳基时, 所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基, 且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如, 在一个实施方案中, R^3 是 4-吡啶基、3-吡啶基或 6-嘧啶基。当 R^3 在一个方面是被取代的杂芳基时, 其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基时, 所述吡啶基可以被一个或超过一个的取代基取代, 且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如, 在一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基, 其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基 (例如, 甲基)。在特定的实施方案中, R^3 是 2-甲基-4-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基或 3-甲基-4-吡啶基。

[0540] 在式 (L-1) 的一个实施方案中, X 是 OH 且 Y 是未被取代的芳基。在一个方面, Y 是苯基。在另一个实施方案中, X 是 H 且 Y 是被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的 C_1-C_8 烷基。在一个方面, Y 是被羰基烷氧基、羧基或酰基氨基取代的亚甲基。在一个特定的方面, Y 是选自



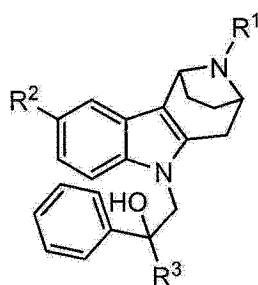
其中 R^4 是 C_1-C_8 未被取代的烷基。在一个实施方案中, Y 是选自以下结构的基团:



被取代的烷基且 X 是 H。在另一个实施方案中, X 是未被取代的 C_1-C_8 烷基且 Y 是卤素。在一个特定的方面, Y 是氟。

[0541] 本发明还包括式 (L-2) 的化合物:

[0542]

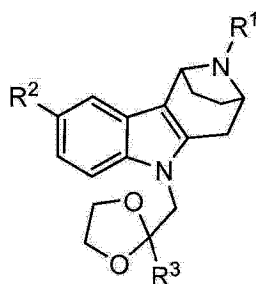


(L-2)

[0543] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所定义的那样。在式 (L-2) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基。在式 (L-2) 的另一个实施方案中, R^3 是被取代的芳基如被取代的苯基或未被取代的杂芳基如吡啶基。在一个方面, R^3 是被卤素取代的苯基或吡啶基。当 R^3 在一个特定的实施方案中是被卤素取代的苯基时,所述苯基可以在苯环上的任何位置被氟取代。当 R^3 是吡啶基时,其可以在任何可用的环位置上与母体结构连接。在一个特定的方面, R^3 是 4-吡啶基。在式 (L-2) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^3 是被取代的芳基或未被取代的杂芳基。在一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是被取代的芳基或未被取代的杂芳基。在式 (L-2) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基且 R^3 是被氟取代的苯基或吡啶基。

[0544] 本发明还包括式 (L-3) 的化合物:

[0545]



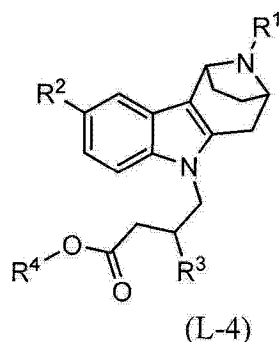
(L-3)

[0546] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所定义的那样。在式 (L-3) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基)。在式 (L-3) 的另一个实施方案中, R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯)。在式 (L-3) 的一个方面, R^1 是未被取代的 C_1 - C_8 烷基且 R^2 是 H、未被取代的 C_1 - C_8 烷基或卤素。在式 (L-3) 的一个特定的实施方案中, R^1 是甲基且 R^2 是 H、甲基或氯。在式 (L-3) 的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1 - C_8 烷基如甲基。在式 (L-3) 的一个实施方案中, R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基,例如本文针对式 (L-1) 所列出的那些。例如,本发明包括式 (L-3) 的化合物,其中 R^3 是未被取代的芳基,其在一个实施方案中是苯基。还包括式 (L-3) 的化合物,其中 R^3 是被取代的芳基,其在一个方面是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时,所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如,在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基,其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二取代的苯基,取代基是两个卤素基团,所述卤素基团可以是相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是 4-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧基苯基或 2,4-二氟苯基。提供了式 (L-3) 的化合物,其中 R^3 是未被取代的杂芳基,其在一个实施方案中是含有氮

环原子的杂芳基。在一个方面,当 R^3 是未被取代的杂芳基时,所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在式(L-3)的一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基,且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式(L-3)的一个实施方案中, R^3 是4-吡啶基、3-吡啶基或6-嘧啶基。当 R^3 是被取代的杂芳基时,在一个方面其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基,所述吡啶基可以被一个或超过一个的取代基取代,且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式(L-3)的一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基,其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基(例如,甲基)。在式(L-3)的一个特定的实施方案中, R^3 是2-甲基-4-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基或3-甲基-4-吡啶基。在式(L-3)的另一个实施方案中, R^3 是被取代的芳基,如被取代的苯基。在一个方面, R^3 是被卤素取代的苯基。当 R^3 是被卤素取代的苯基时,在一个特定的实施方案中所述苯基可以在苯环上的任何位置被氟或氯取代。在式(L-3)的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是H、未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 R^3 是被取代的或未被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。在一个特定的实施方案中,提供了式(L-3)的化合物,其中 R^1 是甲基, R^2 是H、甲基或氯且 R^3 是被取代的或未被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。

[0547] 还提供了式(L-4)的化合物:

[0548]

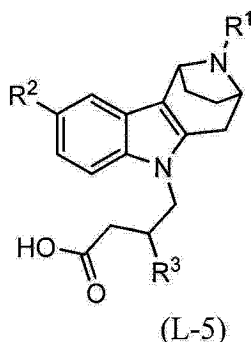


[0549] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式(L-1)所详述的那样,且 R^4 是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式(L-4)的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式(L-4)的一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式(L-4)的一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基或乙基)。在式(L-4)的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基或乙基)且 R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式(L-4)的一个特定的实施方案中, R^4 是 C_1-C_4 未被取代的烷基。在式(L-4)的另一个实施方案中, R^4 是甲基、乙基、丙基或丁基。在一个方面, R^4 是异丙基。在另一个方面, R^4 是叔丁基。在式(L-4)的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 R^4 是 C_1-C_4 未被取代的烷基。在式(L-4)的另一个实施方案中, R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基,如本文针对式(L-1)所列出的那些。例如,本发明包括式(L-4)的化合物,其中 R^3 是被取代的芳基,其在一个方面是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时,所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如,在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基,其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二卤素取代的苯基,其中卤素基团可以相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氟苯基或4-甲氧基苯基。还提供了式(L-4)的化合物,其中

R^3 是未被取代的杂芳基,其在一个实施方案中是含有氮环原子的杂芳基。在一个方面,当 R^3 是未被取代的杂芳基时,所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在式 (L-4) 的一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基,且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式 (L-4) 的一个实施方案中, R^3 是 4-吡啶基、3-吡啶基或 6-嘧啶基。当 R^3 是被取代的杂芳基时,在一个方面其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基时,所述吡啶基可以被一个或超过一个的取代基取代,且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置上与母体结构连接。例如,在式 (L-4) 的一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基,其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基(例如,甲基)。在式 (L-4) 的一个特定的实施方案中, R^3 是 2-甲基-4-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基或 3-甲基-4-吡啶基。在式 (L-4) 的另一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基; R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素; R^4 是 C_1-C_4 未被取代的烷基且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。在一个特定的实施方案中,提供了式 (L-4) 的化合物,其中 R^1 是甲基或乙基, R^2 是甲基或氯; R^4 是甲基、乙基、异丙基或叔丁基且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。

[0550] 本文还提供了式 (L-5) 的化合物:

[0551]

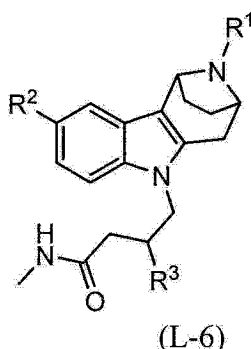


[0552] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所详述的那样。在式 (L-5) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基)。在式 (L-5) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基)或卤素(例如,氯)。在式 (L-5) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式 (L-5) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基)。在式 (L-5) 的一个实施方案中, R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基,例如本文针对式 (L-1) 所列出的那些。例如,本发明包括式 (L-5) 的化合物,其中 R^3 是被取代的芳基,其在一个方面是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时,所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如,在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基,其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二取代的苯基,取代基是两个卤素基团,所述卤素基团可以相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是 4-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 2,4-二氟苯基。还提供了式 (L-5) 的化合物,其中 R^3 是未被取代的杂芳基,其在一个实施方案中是含有氮环原子的杂芳基。在一个方面,当 R^3 是未被取代的杂芳基时,所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在式 (L-5) 的一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式 (L-5) 的一个实施方案中, R^3 是 4-吡啶基、3-吡啶基或 6-嘧啶基。当 R^3

是被取代的杂芳基时,在一个方面其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基时,所述吡啶基可以是被一个或超过一个的取代基取代且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式 (L-5) 的一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基,其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基(例如,甲基)。在式 (L-5) 的一个特定的实施方案中, R^3 是 2-甲基-4-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基或 3-甲基-4-吡啶基。在式 (L-5) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。在式 (L-5) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。

[0553] 本文详述的另外的化合物是式 (L-6) 的化合物:

[0554]

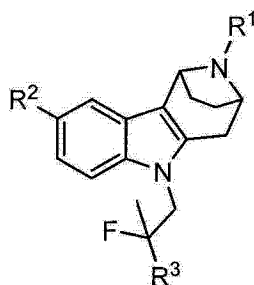


[0555] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所详述的那样。在式 (L-6) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基或乙基)。在式 (L-6) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基(例如,甲基)或卤素(例如,氯)。在式 (L-6) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式 (L-6) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (L-6) 的一个实施方案中, R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基,例如本文针对式 (L-1) 所列出的那些。例如,本发明包括式 (L-6) 的化合物,其中 R^3 是被取代的芳基,其在一个方面是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时,所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如,在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基,其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二取代的苯基,取代基是两个卤素基团,所述卤素基团可以相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是 4-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 2,4-二氟苯基。还提供了式 (L-6) 的化合物,其中 R^3 是未被取代的杂芳基,其在一个实施方案中是含有氮环原子的杂芳基。在一个方面,当 R^3 是未被取代的杂芳基时,所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在式 (L-6) 的一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式 (L-6) 的一个实施方案中, R^3 是 4-吡啶基、3-吡啶基或 6-嘧啶基。当 R^3 是被取代的杂芳基时,在一个方面其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基时,所述吡啶基可以被一个或超过一个的取代基取代且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如,在式 (L-6) 的一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基,其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基(例如,甲基)。在式 (L-6) 的一个特定的实施方案中, R^3 是 2-甲基-4-吡啶基、6-甲基-3-吡啶基或 3-甲基-4-吡啶基。在式 (L-6) 的一个实施方案中,

R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。

[0556] 本文还详述了式 (L-7) 的化合物:

[0557]

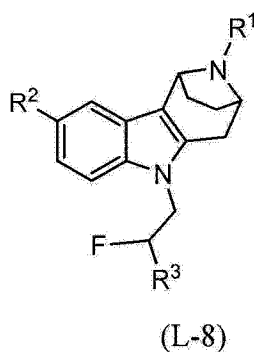


(L-7)

[0558] 或其盐或溶剂化物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所定义的那样。在式 (L-7) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 (例如, 甲基、乙基或异丙基)。在式 (L-7) 的另一个实施方案中, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基 (例如, 甲基) 或卤素 (例如, 氯)。在式 (L-7) 的一个特定的实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基且 R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素。在式 (L-7) 的另一个实施方案中, R^1 和 R^2 独立地是未被取代的 C_1-C_8 烷基。在式 (L-7) 的一个实施方案中, R^3 是被取代的或未被取代的芳基或被取代的或未被取代的杂芳基, 例如本文针对式 (L-1) 所列出的那些。例如, 本发明包括式 (L-7) 的化合物, 其中 R^3 是被取代的芳基, 其在一个方面是被取代的苯基。当 R^3 是被取代的苯基时, 所述苯基可以被一个或超过一个的取代基取代。例如, 在一个实施方案中, R^3 是被单取代的苯基, 其中取代基是卤素基团。在另一个实施方案中, R^3 是被二取代的苯基, 取代基是两个卤素基团, 所述卤素基团可以相同或不同。在一个特定的实施方案中, R^3 是 4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 2,4-二氟苯基。还提供了式 (L-7) 的化合物, 其中 R^3 是未被取代的杂芳基, 其在一个实施方案中是含有氮环原子的杂芳基。在一个方面, 当 R^3 是未被取代的杂芳基时, 所述杂芳基仅含有氮和碳环原子。在式 (L-7) 的一个特定的实施方案中, R^3 是选自吡啶基或嘧啶基的未被取代的杂芳基且其中此类基团可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-7) 的一个实施方案中, R^3 是 4-吡啶基、3-吡啶基或 6-嘧啶基。当 R^3 是被取代的杂芳基时, 在一个方面其是被取代的吡啶基。当 R^3 是被取代的吡啶基时, 所述吡啶基可以被一个或超过一个的取代基取代且所述被取代的吡啶基可以在任何可用的环位置与母体结构连接。例如, 在式 (L-7) 的一个实施方案中, R^3 是被单取代的吡啶基, 其中取代基是 C_1-C_8 未被取代的烷基 (例如, 甲基)。在式 (L-7) 的一个特定的实施方案中, R^3 是 6-甲基-3-吡啶基或 3-甲基-4-吡啶基。在式 (L-7) 的一个实施方案中, R^1 是未被取代的 C_1-C_8 烷基, R^2 是未被取代的 C_1-C_8 烷基或卤素且 R^3 是被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基或未被取代的嘧啶基。

[0559] 还提供了式 (L-8) 的化合物:

[0560]



[0561] 或其盐或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如针对式 (L-1) 所定义的那样。在式 (L-8) 一个实施方案中, R^1 和 R^2 各自是 C_1 - C_8 未被取代的烷基。在式 (L-8) 的另一个实施方案中, R^3 是未被取代的杂芳基,如吡啶基。在式 (L-8) 的一个特定的实施方案中, R^1 和 R^2 各自是 C_1 - C_8 未被取代的烷基且 R^3 是未被取代的杂芳基。

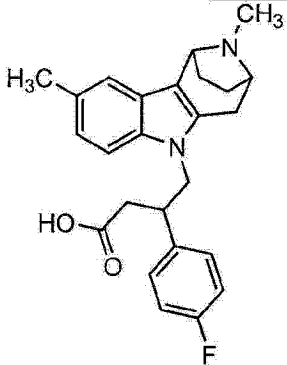
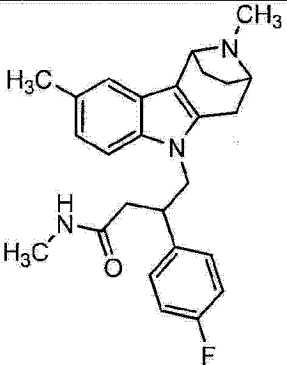
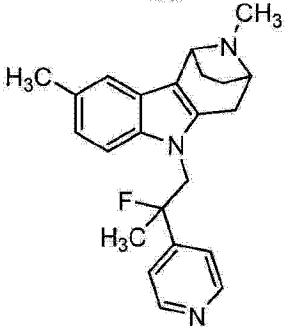
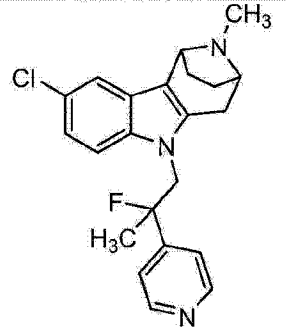
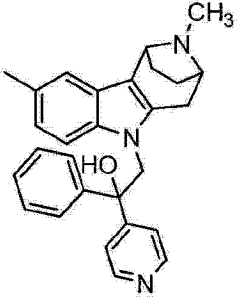
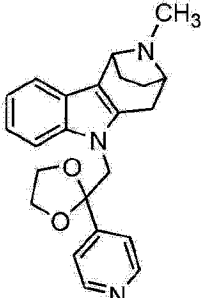
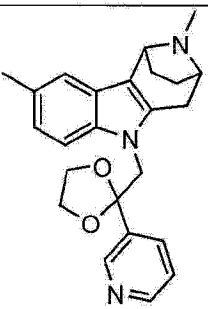
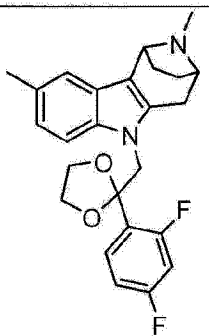
[0562] 本发明的化合物的实例在表 4 中描述。即使没有描述盐,所描述的化合物也可以以盐的形式存在,并且应当理解的是,本发明包括此处所描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所完全理解的那样。

[0563] 表 4. 本发明的代表性化合物。

[0564]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-1		L-2	
L-3		L-4	
L-5		L-6	

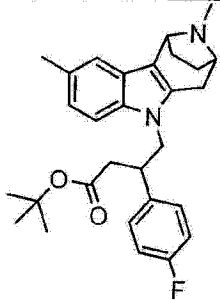
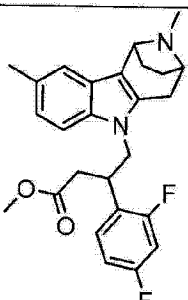
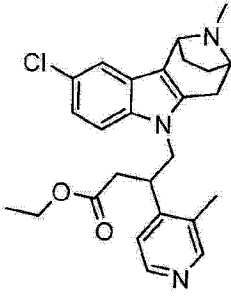
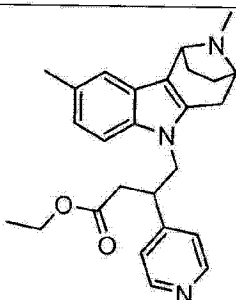
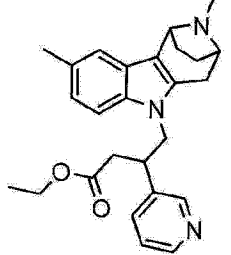
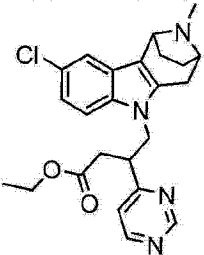
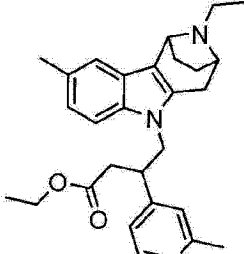
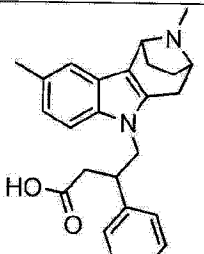
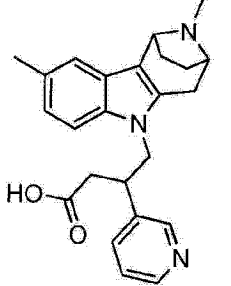
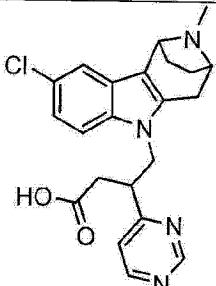
[0565]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-7		L-8	
L-9		L-10	
L-11		L-12	
L-13		L-14	

[0566]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-15		L-16	
L-17		L-18	
L-19		L-20	
L-21		L-22	
L-23		L-24	

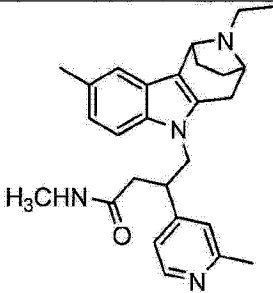
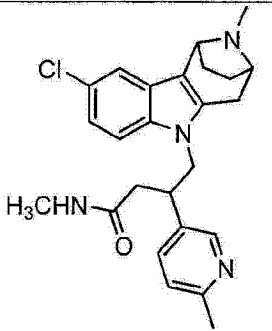
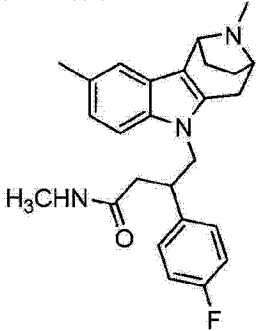
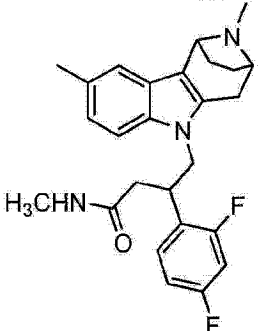
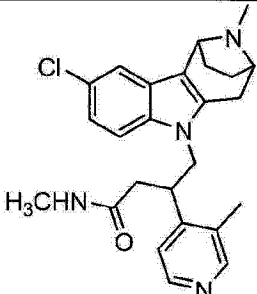
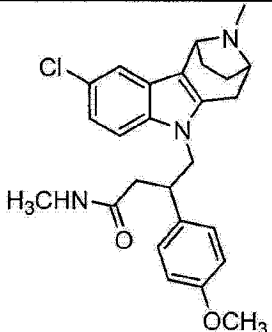
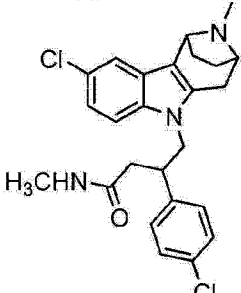
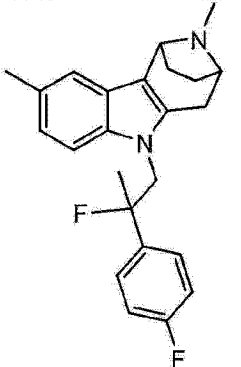
[0567]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-25		L-26	
L-27		L-28	
L-29		L-30	
L-31		L-32	
L-33		L-34	

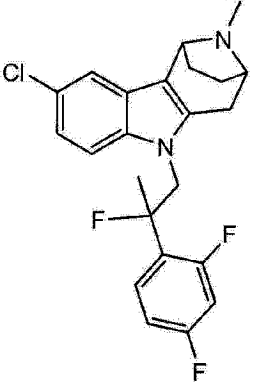
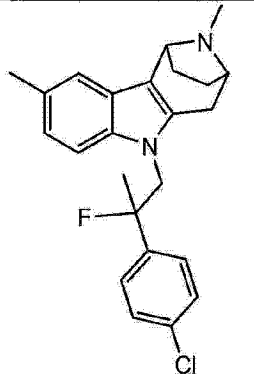
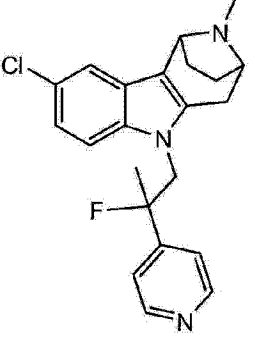
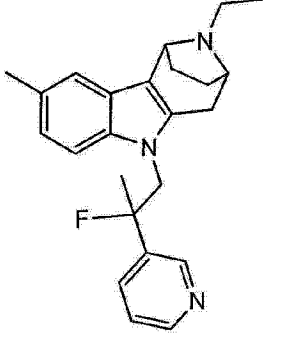
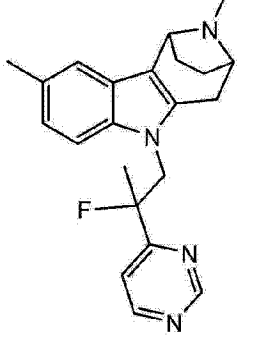
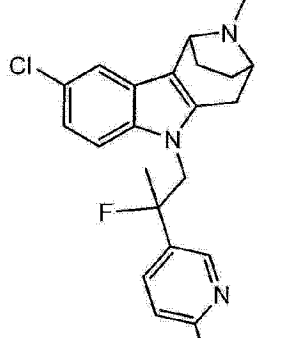
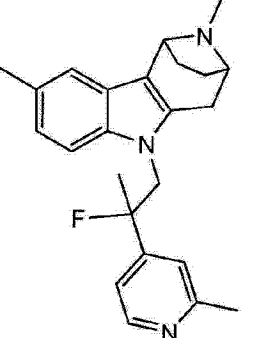
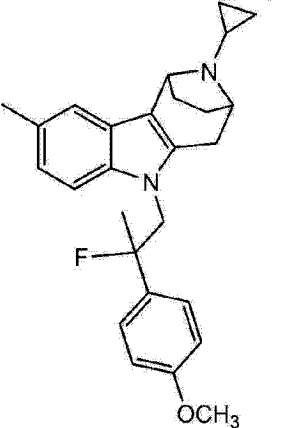
[0568]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-35		L-36	
L-37		L-38	
L-39		L-40	
L-41		L-42	
L-43		L-44	

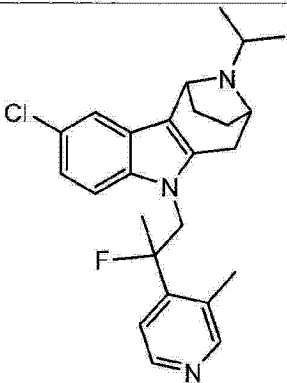
[0569]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-45		L-46	
L-47		L-48	
L-49		L-50	
L-51		L-52	

[0570]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-53		L-54	
L-55		L-56	
L-57		L-58	
L-59		L-60	

[0571]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
L-61			

[0572] 本文详述的任何化合物的药物组合物包括在本发明内。因此,本发明包括包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在一个方面,药学上可接受的盐是酸加成盐,如与无机或有机酸形成的盐。本发明的药物组合物可以采取适用于口服、口含、胃肠外、鼻、局部或直肠施用的形式,或者适于通过吸入施用的形式。

[0573] 本文详述的化合物在一个方面可以是纯化的形式,并且本文详述了包含纯化形式的化合物的组合物。提供了包含本文详述的化合物或其盐的组合物,如基本上纯的化合物的组合物。在一些实施方案中,包含本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。除非另有说明,否则“基本上纯的”是指含有不超过 35% 杂质的组合物,其中所述杂质表示不是占组合物大部分的化合物或其盐的化合物。以化合物 1 为例,基本上纯的化合物 1 的组合物是指含有不超过 35% 杂质的组合物,其中所述杂质表示不是化合物 1 或其盐的化合物。在一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有不超过 25% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 20% 或不超过 20% 的杂质。在又一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 10% 或不超过 10% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 5% 或不超过 5% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 3% 或不超过 3% 的杂质。在又一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 1% 或不超过 1% 的杂质。在另一个实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中组合物含有 0.5% 或不超过 0.5% 的杂质。

[0574] 在一个实施方案中,本文的化合物是为施用于个体而制备的合成的化合物。在另一个实施方案中,提供了含有基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个实施方案中,本发明包括包含本文详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一个实施方案中,提供了施用化合物的方法。纯化的形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0575] 本发明的化合物可用于调节组胺受体的方法中。

[0576] 生物学测定法的通用描述

[0577] 可以测定本文公开的化合物与一组胺能 G 蛋白偶联受体的结合性质,所述胺能 G 蛋白偶联受体包括肾上腺素能受体、多巴胺受体、血清素受体、组胺受体和咪唑啉受体。结合性质可以通过本领域已知的方法评价,例如竞争性结合测定法。在一个实施方案中,通过本文详述的结合测定法评价了化合物。还可以在以细胞为基础的测定法或在体内模型中测定本文公开的化合物以进一步表征。在一个方面,本文公开的化合物是本文详述的任何一个结构式的化合物,并且还显示出一种或多种以下特性:抑制配体与肾上腺素能受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 和 α_{2B}) 结合、抑制配体与血清素受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 和 5-HT₇) 结合、抑制配体与多巴胺受体(例如 D_{2L}) 结合以及抑制配体与组胺受体(例如 H₁、H₂ 和 H₃) 结合;对血清素受体(例如 5-HT_{2A}、5-HT₆) 的激动剂/拮抗剂活性;对多巴胺受体(例如 D_{2L}、D_{2S}) 的激动剂/拮抗剂活性;对组胺受体(例如 H₁) 的激动剂/拮抗剂活性;在神经突外生测定法中的活性;在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中的功效;在注意力/冲动和执行功能的临床前模型中的功效以及在精神分裂症的临床前模型中的功效。

[0578] 在一个实施方案中,在本文所述的测定法中测定对配体与受体结合的抑制。在另一个实施方案中,在本领域已知的测定法中测定对配体结合的抑制。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制大于约以下数值中的任何一个:80%、85%、90%、95%、100%,或者被抑制约 85-95%或约 90-100%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制至少约 80% ± 20%,如在本领域已知的测定法中所测定的那样。

[0579] 在一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂、H₃) 结合。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体(例如 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂、H₃) 结合。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,并且还对一种或多种本文详述的受体(例如血清素受体 5-HT_{2A}、血清素受体 5-HT₆、多巴胺受体 D_{2L} 和多巴胺受体 D_{2S}、组胺受体 H₁) 显示出激动剂或拮抗剂活性,如在本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制血清素受体 5-HT_{2A} 的激动剂响应至少约以下各值中的任何一个:50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。

[0580] 在一个实施方案中,本发明的化合物显示出以上所述的神经递质受体结合特性,即抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,并且还刺激神经突外生,例如,如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,本发明的化合物在使用在培养物中的原代神经元的神经突外生测定法中显示出活性。在另一个实施方案中,本发明的化合物具有与天然存在的原型的神经营养蛋白如脑源神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)的活性大小相当的活性。值得注意的是,神经突外生是新的突触发生的关键部分,这对神经元障碍的治疗而言是有益的。在一个实施方案中,神经元障碍包括 ADHD。在一个实施方案中,以约 1 μ M 的效价观察到神经突外生,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在另一个实施方案中,以约 500nM 的效价观察到神经

突外生。在另一个实施方案中,以约 50nM 的效价观察到神经突外生。在另一个实施方案中,以约 5nM 的效价观察到神经突外生。

[0581] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性,并且还刺激神经突外生。

[0582] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合和 / 或显示出以上所述的神经递质受体结合特性,并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效,即在记忆功能障碍的临床前模型中显示出促 - 认知作用。在一个实施方案中,本发明的化合物在与胆碱能功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中是有效的。由于 H_1 拮抗作用可以引起镇静、体重增加和认知降低,对该受体的低亲和力 (在本文所述的测定法中,在 $1 \mu M$ 下抑制美吡拉敏的结合小于约 80%) 可能与促 - 认知作用和更合乎需要的副作用特性相关。另外,具有增强的作为 5-HT₂ 拮抗剂的效力的本发明的化合物可具有认知增强作用,因为通过该受体起作用的血清素可损害记忆。

[0583] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中显示出功效,即在记忆功能障碍的临床前模型中以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出促 - 认知作用,并且还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性。

[0584] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中显示出功效,即在记忆功能障碍的临床前模型中以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出促 - 认知作用,并且还刺激神经突外生。

[0585] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中显示出功效,即在记忆功能障碍的临床前模型中以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出促 - 认知作用,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性,并且还刺激神经突外生。

[0586] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,并且还具有抗 - 精神病作用,如在精神分裂症的临床前模型中所测定的那样,即在精神分裂症的临床前模型中显示出功效。

[0587] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性。

[0588] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,并且还刺激神经突外生。

[0589] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中 (例如增强记忆力和减少记忆损害) 以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效,并

且还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效。

[0590] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性,并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。

[0591] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,还刺激神经突外生,并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。

[0592] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种本文详述的受体结合,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性,还刺激神经突外生,并且还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效。

[0593] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与至少一种以及多达 11 种受体结合,还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,还对一种或多种本文详述的受体显示出激动剂或拮抗剂活性,还刺激神经突外生并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。

[0594] 在另一个实施方案中,本发明的化合物刺激神经突外生。在另一个实施方案中,本发明的化合物在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,并且还刺激神经突外生。在另一个实施方案中,本发明的化合物刺激神经突外生,并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。在另一个实施方案中,本发明的化合物在精神分裂症的临床前模型中显示出功效,还刺激神经突外生并且还在与胆碱能功能障碍 / 功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力 / 冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。

[0595] 在一个方面,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 结合,并且抑制配体与血清素受体 5-HT₆ 结合。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、与血清素受体 5-HT₆ 结合以及与任何一种或多种下列受体结合:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C}。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、与血清素受体 5-HT₆ 以及与任何一种或多种下列受体结合:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C},并且还显示出弱的对配体与组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂ 结合的抑制作用。在一个实施方案中,特别需要还显示强烈抑制配体与血清素受体 5-HT₇ 结合的本发明的化合物。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、与血清素受体 5-HT₆ 结合,并且还显示出弱的对配体与组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂ 结合的抑制作用。弱的对配体与组胺 H₁ 受体结合的抑制作用是允许的,因为已知该受体的激动剂与刺激记忆以及体重增加有关。在一个实施方案中,与组胺受体 H₁ 的结合被抑制小于约 80%。在另一个实施方案中,配体与组胺受体 H₁ 的结合被抑制小于约以下各值中的任何一个:75%、70%、65%、60%、55%或 50%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述

的测定法中所测定的那样。

[0596] 在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与多巴胺受体 D_2 结合。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与多巴胺受体 D_{2L} 结合。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与多巴胺受体 D_2 以及与血清素受体 $5-HT_{2A}$ 结合。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与多巴胺受体 D_{2L} 以及与血清素受体 $5-HT_{2A}$ 结合。在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制配体与组胺受体 H_1 结合。在某些方面,本发明的化合物还显示出一种或多种下列性质:强烈抑制配体与血清素 $5-HT_7$ 受体结合、强烈抑制配体与血清素 $5-HT_{2A}$ 受体结合、强烈抑制配体与血清素 $5-HT_{2C}$ 受体结合、弱抑制配体与组胺 H_1 受体结合、弱抑制配体与组胺 H_2 受体结合,以及对血清素受体 $5-HT_{2A}$ 的拮抗剂活性。

[0597] 在一个实施方案中,本发明的化合物显示出本文详述的任何受体结合方面,并且还对一种或多种下列受体显示出激动剂/拮抗剂活性:血清素受体 $5-HT_{2A}$ 、血清素受体 $5-HT_6$ 、多巴胺受体 D_{2L} 、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H_1 。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出本文详述的任何受体结合方面,并且还刺激神经突外生。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出本文详述的任何受体结合方面,并且还在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型中(例如增强记忆力和减少记忆损害)以及在注意力/冲动和执行功能的临床前模型中显示出功效。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出本文详述的任何受体结合方面,并且还在精神分裂症的临床前模型中显示出功效。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出本文详述的任何受体结合方面,并且还在任何一个或多个下列方面显示出功效:在激动剂/拮抗剂测定法中(例如对血清素受体 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ 、多巴胺受体 D_{2L} 、多巴胺受体 D_{2S} 和组胺受体 H_1)、神经突外生、在与胆碱能功能障碍/功能减退相关的记忆功能障碍的临床前模型以及精神分裂症的临床前模型中。

[0598] 在某些方面,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 $5-HT_6$ 和多巴胺受体 D_2 结合至少约 80%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在某些方面,本发明的化合物抑制配体与肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 $5-HT_6$ 和多巴胺受体 D_{2L} 结合至少约 80%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,结合被抑制至少约 80%,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一个实施方案中,配体与受体的结合被抑制大于约以下数值中的任何一个:80%、85%、90%、95%、100%,或者约 85%至约 95%,或者约 90%至约 100%,如在本领域已知的合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。

[0599] 在某些方面,本发明的化合物显示出以上所述的神经递质受体结合特性,并且还显示出抗精神病作用。在一个实施方案中,本发明的化合物具有与有抗精神病活性的化合物相似的结合特性。在另一个实施方案中,本发明的化合物在精神分裂症的临床前模型中是有效的。另外,本发明的化合物可具有 dimebon 的认知增强性质,并且因此增加这些抗精神病分子的有益的药理学特性。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出以上所述的神经递质受体结合特性,并且还在记忆功能障碍的临床前模型中显示出促-认知作用,例如在临床前动物模型中增强记忆力和减少由于胆碱能功能减退引起的记忆损害。在另一个实施方案中,本发明的化合物显示出以上所述的神经递质受体结合特性,并且在记忆功能障

碍的临床前模型、学习和记忆中显示出促 - 认知作用。

[0600] 在一个实施方案中,本发明的化合物在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中证明有促 - 认知作用。在另一个实施方案中,本发明的化合物在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病作用。在另一个实施方案中,本发明的化合物在记忆功能障碍的临床前模型、学习和记忆中证明有促 - 认知作用,并且还在精神分裂症的临床前模型中具有抗精神病作用。

[0601] 方法综述

[0602] 本文所述的化合物可用于在个体、例如人中治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防认知障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中,本文所用的认知障碍包括以及是指含有认知组分的障碍,例如含有认知组分 (例如 CIAS) 的精神病性精神障碍 (例如精神分裂症)。在一个实施方案中,认知障碍包括 ADHD。在另一个方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防精神病性精神障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个实施方案中,本文所用的精神病性精神障碍包括以及是指含有精神病组分的障碍,例如含有精神病组分 (例如阿尔茨海默病或痴呆中的精神病) 的认知障碍 (例如阿尔茨海默病)。在一个实施方案中,提供了改善至少一种与精神分裂症相关的认知和 / 或精神病症状的方法。在一个方面,提供了在具有或疑似具有 CIAS 的个体中改善认知的方法。在一个特定的方面,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该治疗提供了精神分裂症的一种或多种阴性症状和 / 或一种或多种阳性症状和 / 或一种或多种错乱症状的改善。在一个方面,神经递质介导的障碍包括 ADHD。在一个实施方案中,神经递质介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、变应性疾病 (包括食物过敏) 和涉及老化保护活性的疾病如与年龄相关的脱发 (脱发)、与年龄相关的体重减轻和与年龄相关的视觉疾患 (白内障)。在另一个实施方案中,神经递质介导的障碍包括脊髓损伤、糖尿病性神经病、纤维肌痛和变应性疾病 (包括食物过敏)。在又一个实施方案中,神经递质介导的障碍包括阿尔茨海默病、帕金森病、ADD、ADHD、孤独症、吉 - 巴综合征、轻度认知功能损害、多发性硬化、中风和创伤性脑损伤。在还有另一个实施方案中,神经递质介导的障碍包括精神分裂症、焦虑、双相性精神障碍、精神病、抑郁和 ADHD。在一个实施方案中,本文所用的抑郁包括以及是指难治性抑郁 (treatment-resistant depression)、与精神病性精神障碍相关的抑郁或与双相性精神障碍相关的抑郁。在另一个方面,本文所述的化合物可用于治疗、预防神经元障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展。在一个方面,本文所述的化合物还可用于治疗、预防以下情况、延缓其发作和 / 或延缓其发展: 认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对所述情况有益或者调节胺能 G 蛋白偶联受体对所述情况有益。

[0603] 本发明还提供了改善认知功能和 / 或减轻精神病效应的方法,该方法包括向需要其的个体施用对改善认知功能和 / 或减轻精神病效应有效的量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一个特定的实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该治疗提供至少一种认知功能的改善,例如在具有或疑似具有 CIAS 的个体中提供认知功能的改善。在另一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法减轻与精神分裂症相关的精神病效应。在一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法在其中需

要其的个体中改善精神分裂症的阴性症状。在一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法在需要其的个体中改善精神分裂症的阳性症状。在另一个实施方案中,提供了治疗精神分裂症的方法,其中该方法在需要其的个体中改善认知功能并减轻精神病效应。还提供了改善精神分裂症的一种或多种阴性、阳性和错乱症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种阳性症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。在还有一个实施方案中,也提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状和至少一种错乱症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,也提供了改善精神分裂症的至少一种阳性症状和至少一种错乱症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中,也提供了改善精神分裂症的至少一种阴性症状、至少一种阳性症状和至少一种错乱症状的方法,其中该方法需要向需要这类改善的个体施用本文详述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0604] 本发明还提供了在个体中刺激神经突外生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,该方法包括向需要其的个体施用对刺激神经突外生和 / 或促进神经发生和 / 或增强神经营养作用有效的量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0605] 本发明进一步包括调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法,该方法包括向需要其的个体施用对调节胺能 G 蛋白偶联受体有效的量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0606] 应当理解的是,本文所述的方法也包括施用包含本发明的化合物的组合物的方法。

[0607] 治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍、延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法

[0608] 在一个方面,本发明提供了用于治疗、预防以下情况、延缓其发作和 / 或延缓其发展的方法:认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍,其中调节胺能 G 蛋白偶联受体被认为对所述情况有益或者调节胺能 G 蛋白偶联受体对其有益,该方法包括向需要其的个体施用本发明的化合物。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5HT₇、组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂ 被预期有益于或者有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 5-HT₆ 受体被预期有益于或有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 和血清素受体 5-HT₆ 受体以及调节一种或多种以下受体:血清素 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和组胺 H₁ 和 H₂ 被预期有益于或者有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一些实施方案中,调节多巴胺受体 D₂ 被预期有益于或者有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一些实施方案中,调节多巴胺受体 D_{2L} 被预期有益于或者有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在某些实施方案中,调节多巴

胺 D_{2L}受体和血清素受体 5-HT_{2A} 被预期有益于或者有益于认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍。在一些实施方案中,通过施用本发明的化合物治疗、预防认知障碍、精神病性精神障碍、神经递质介导的障碍和 / 或神经元障碍和 / 或延缓它们的发作或发展。

[0609] 改善认知功能和 / 或减轻精神病效应的方法

[0610] 本发明提供了通过向需要其的个体施用本发明的化合物来改善认知功能的方法。在一些实施方案中,调节肾上腺素能受体 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、血清素受体 5-HT_{2A}、5-HT₆、5-HT₇、组胺受体 H₁ 和 / 或 H₂ 中的一种或多种对改善认知功能而言是合乎需要的或者被预期是合乎需要的。在一些实施方案中,调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆ 受体对改善认知功能而言是合乎需要的或者被预期是合乎需要的。在一些实施方案中,调节 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素受体 5-HT₆ 和调节一种或多种以下受体:血清素受体 5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和组胺受体 H₁ 和 H₂ 对改善认知功能而言是合乎需要的或者被预期是合乎需要的。在另一个方面,本发明包括通过向需要其的个体施用本发明的化合物来减轻精神病效应的方法。在一些实施方案中,调节多巴胺 D₂ 受体对降低精神病效应而言被预期是合乎需要的或者是合乎需要的。在一些实施方案中,调节多巴胺 D₂ 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体对降低精神病效应而言被预期是合乎需要的或者是合乎需要的。在一些实施方案中,调节多巴胺 D_{2L} 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体对降低精神病效应而言被预期是合乎需要的或者是合乎需要的。在一些实施方案中,向需要其的个体施用本发明的化合物。

[0611] 刺激神经突外生、促进神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法

[0612] 在另一个方面,本发明提供了刺激神经突外生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的方法,该方法包括在足以刺激神经突外生和 / 或增强神经发生和 / 或增强神经营养作用的条件下向需要其的个体施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明的化合物在约 1 μ M 的效价下刺激神经突外生,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明的化合物在约 500nM 的效价下刺激神经突外生,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明的化合物在约 50nM 的效价下刺激神经突外生,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。在一些实施方案中,本发明的化合物在约 5nM 的效价下刺激神经突外生,如在合适的测定法、例如本文所述的测定法中所测定的那样。

[0613] 调节胺能 G 蛋白偶联受体的方法

[0614] 本发明还涉及用于调节胺能 G 蛋白偶联受体活性的方法,该方法包括在足以调节胺能 G 蛋白偶联受体的活性的条件下施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆ 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体和血清素 5-HT₆ 和 5-HT₇ 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 肾上腺素能受体、血清素 5-HT₆ 和一种或多种以下受体:血清素 5-HT₇、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 和组胺 H₁ 和 H₂ 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D₂ 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D₂ 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体是多巴胺 D_{2L} 受体和血清素 5-HT_{2A} 受体。在一些实施方案中,所述胺能 G 蛋白偶联受体

是组胺 H₁ 受体。

[0615] 通用合成方法

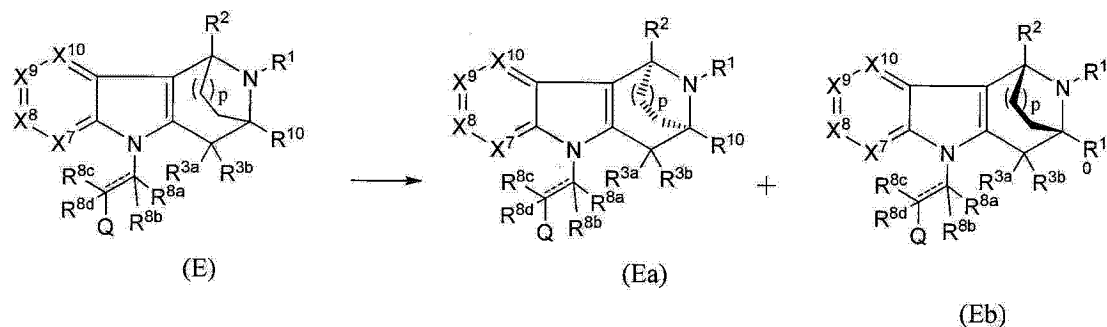
[0616] 本发明的化合物可以通过许多方法制备,这些方法在下文中进行了概述并且在下文的实施例中更具体地描述。除非另有指明,否则在以下的方法描述中,当用于所述的结构式中时,各符号应理解为表示上文所述的与式 (I) 或其实施方案相关的那些基团。

[0617] 当需要得到化合物的特定对映体时,可以使用任何合适的常规的用于分离或拆分对映异构体的方法由相应的对映体的混合物获得。因此,例如,可以通过将对映异构体的混合物、例如外消旋物与适宜的手性化合物反应来制备非对映异构的衍生物。然后可以通过任何方便的方法、例如通过结晶来分离非对映异构体,并且回收需要的对映异构体。在另一个拆分方法中,外消旋物可以使用手性高效液相色谱法分离。作为替代选择,如果需要,可以通过在所述方法之一中使用适合的手性中间体来获得特定的对映异构体。

[0618] 当需要得到化合物的特定的异构体或需要纯化反应产物时,还可以对中间体或最终产物应用色谱法、重结晶以及其它常规的分离操作。

[0619] 仅作为举例,使用合适的方法、如本文详述的那些方法可将式 (E) 的化合物拆分,从而得到式 (Ea) 和 (Eb) 的化合物:

[0620]



[0621] 本文使用了以下缩略语:薄层色谱 (TLC);小时 (h);分钟 (min);秒 (sec);乙醇 (EtOH);乙酸乙酯 (EtOAc);二甲亚砜 (DMSO);N,N-二甲基甲酰胺 (DMF);室温 (RT);三氟乙酸 (TFA);四氢呋喃 (THF);当量浓度 (N);含水的 (aq.);甲醇 (MeOH);二氯甲烷 (DCM);保留因子 (Rf)。

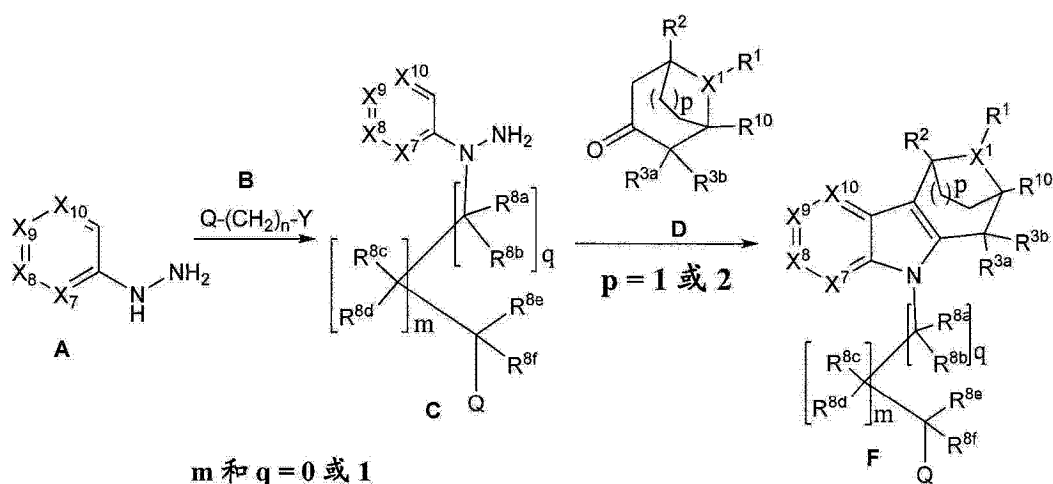
[0622] 通用方法 1-12 给出了本发明的化合物的合成中所用的中间体的合成方法。通过通用方法 2 和 12 制备的化合物还可用作合成本发明的其它化合物的中间体。

[0623] 制备 γ -咔啉化合物的方法可以在美国临时专利申请 No. 61/181,262、61/181,259 和 61/229,638 中找到,其可被调整以用于提供本文详述的化合物。

[0624] 通用合成方法 1

[0625] 流程 1-A

[0626]



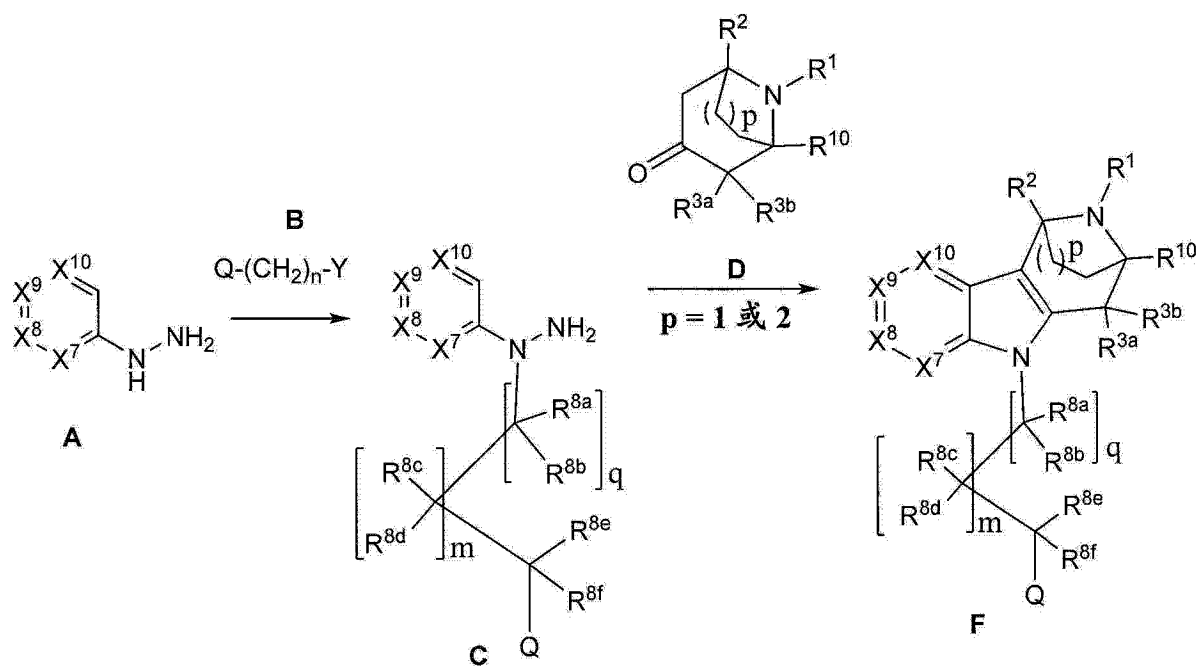
m 和 q = 0 或 1

Y = Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf, OH

[0627] 一般而言,可将被适当取代的肼A与被适当取代的试剂B反应,生成被取代的肼C,其中肼上的内部氮被取代,如上所示。中间体C与被适当取代的 4- 二烷基氨基环己酮 D 的反应会生成结构 F 所概括描述的类型结构。

[0628] 流程 1-B

[0629]



m 和 q = 0 或 1

Y = Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf, OH

[0630] 可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节。

[0631] 流程 1-C

[0632] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 Q 是芳基、被取代的芳基、杂芳基 (5 和 6 元的) 和被取代的杂芳基 (5 和 6 元的)。

[0633] 流程 1-D

[0634] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制

备化合物所述的类似的合成细节,其中 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基(thio)、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0635] 流程 1-E

[0636] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 q 和 $m = 0$,且 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0637] 流程 1-F

[0638] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 $m = 0$, $q = 1$, R^{8a} 和 R^{8b} 与其所连接的碳一起形成羰基, R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0639] 流程 1-G

[0640] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 $m = 0$, $q = 1$, R^{8e} 和 R^{8f} 与其所连接的碳一起形成羰基, R^{8a} 和 R^{8b} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0641] 流程 1-H

[0642] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 m 和 $q = 1$, R^{8a} 和 R^{8b} 与其所连接的碳一起形成羰基, R^{8c} 、 R^{8a} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0643] 流程 1-I

[0644] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 m 和 $q = 1$, R^{8e} 和 R^{8f} 与其所连接的碳一起形成羰基, R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 R^{8d} 独立地是 H、羟基或 C_1-C_8 烷基;且 Q 是烷基、被取代的烷基、被取代的或未被取代的氨基、硫基、被取代的硫基、烷氧基、环烷基和杂环基(包括 4、5、6 和 7-元环)。

[0645] 流程 1-J

[0646] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 q 和 $m = 0$,且 Q 是 COOR。

[0647] 流程 1-K

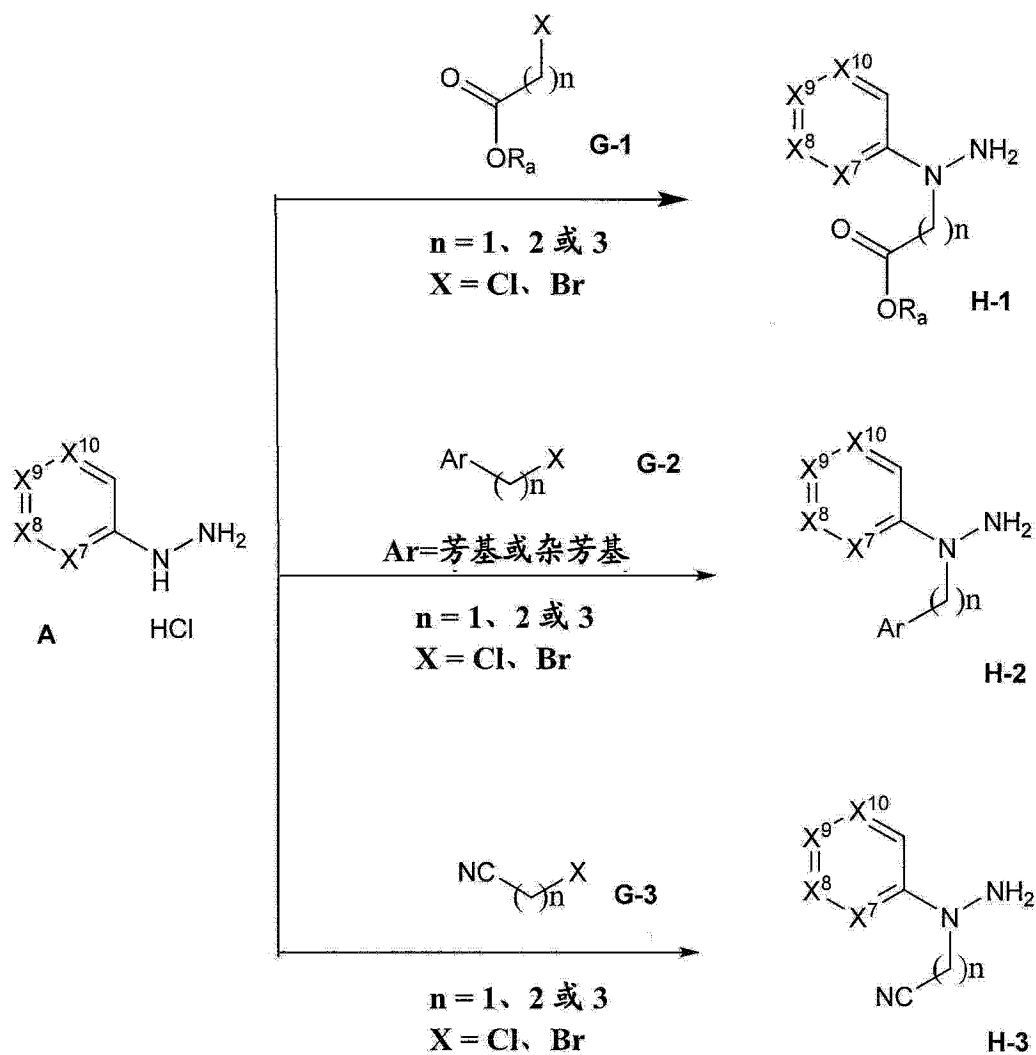
[0648] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 $m = 0$, $q = 1$,且 Q 是 COOR。

[0649] 流程 1-L

[0650] 在合成结构 F 所概括描述的类型结构的通用方法中,可使用与按照流程 1-A 制备化合物所述的类似的合成细节,其中 m 和 $q = 1$,且 Q 是 COOR。

[0651] 通用方法 2

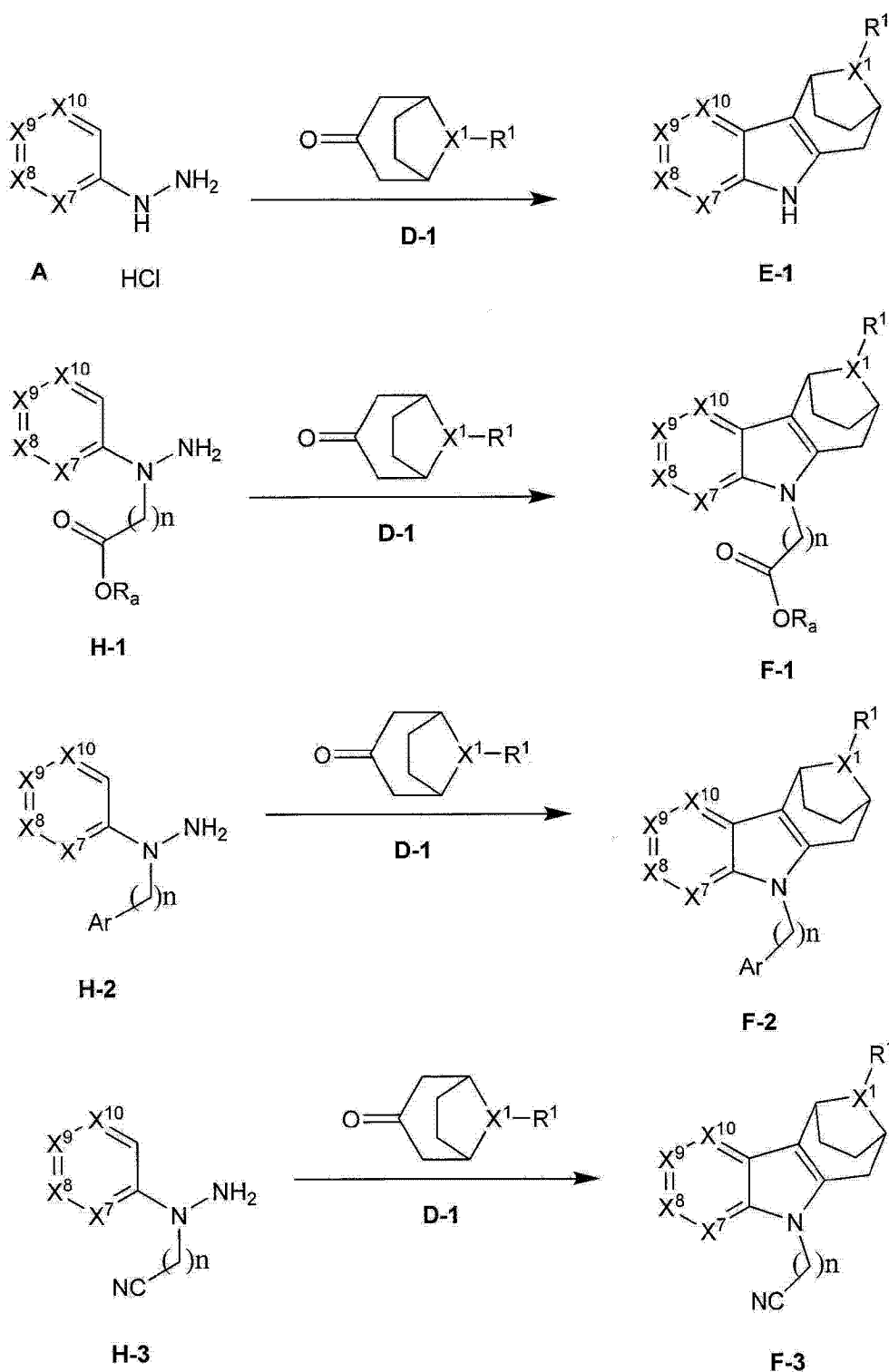
[0652]



[0653] 于 25℃将芳基胍盐酸盐 (1 当量) 与三乙胺 (3 当量) 和烷基卤 (1 当量) 混合。将该反应混合物于室温搅拌 1 小时,随后于 90℃加热直至通过 TLC 和 LC-MS 确定反应完成 (约 16 小时)。将反应混合物减压浓缩,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱 (硅胶, 100-200 目, 梯度洗脱: 乙酸乙酯-己烷) 纯化。

[0654] 通用方法 3

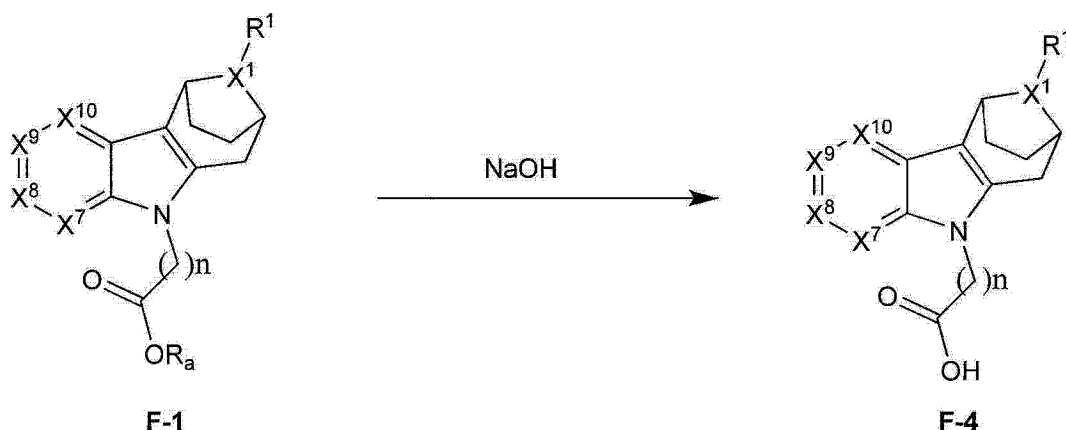
[0655]



[0656] 将芳基胍或被取代的芳基胍盐酸盐 (1 当量) 和适合的托品酮的盐酸盐 (1 当量) 在合适的溶剂如 EtOH 中混合, 并在 80-100℃ 加热 16 小时 (过夜), 随后在真空下除去溶剂。将剩余的残余物碱化, 例如用 NaHCO₃ 饱和水溶液碱化。用 DCM 或乙酸乙酯萃取水层, 并用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层, 在真空下浓缩。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0657] 通用方法 4

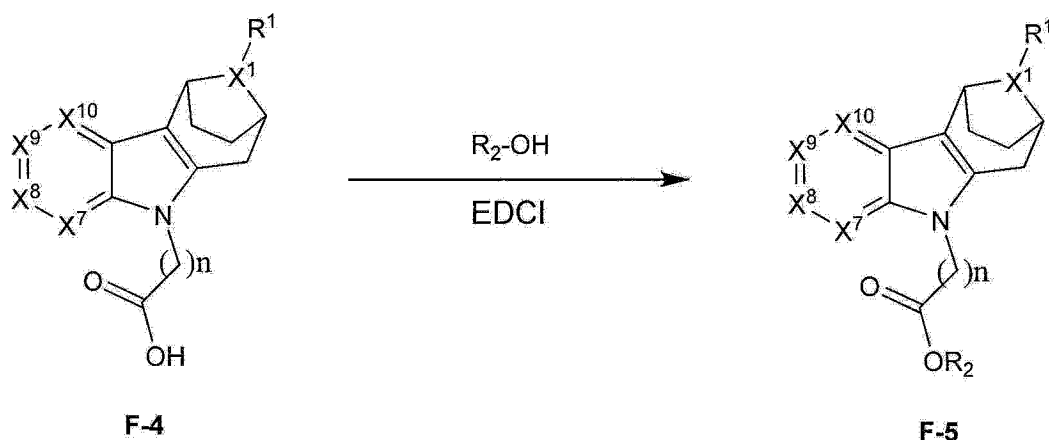
[0658]



[0659] 将适合的具有侧链羧酸酯的咪唑衍生物 (1 当量) 和 NaOH (3N, 5 倍 w/v) 在乙醇 (5 倍 w/v) 中的混合物在 50°C 搅拌 3 小时, 随后将其冷却至室温, 并用浓 HCl 中和。减压除去溶剂, 得到相应的羧酸粗品。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0660] 通用方法 5

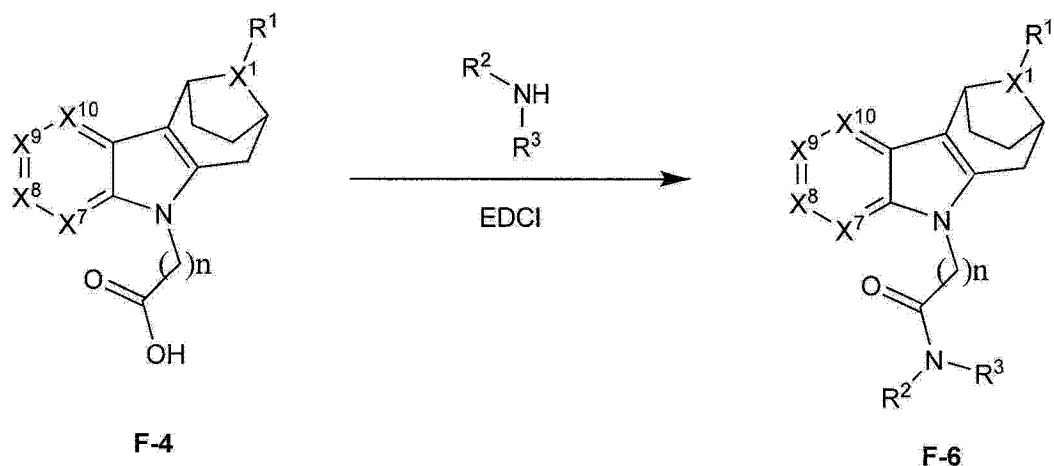
[0661]



[0662] 将适合的具有侧链羧酸的咪唑衍生物 (1 当量) 的混合物与适合的醇 (1 当量)、EDCI-HCl (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在 DCM 中搅拌 12-16 小时。将该反应混合物在真空中蒸发, 得到酯粗品, 将其通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0663] 通用方法 6A

[0664]



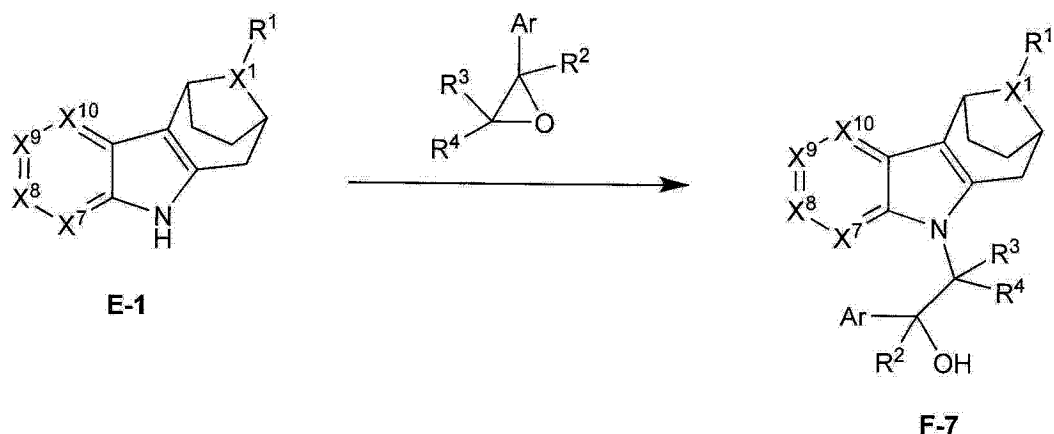
[0665] 将适合的具有侧链羧酸的咪啉衍生物 (1 当量) 的混合物与适合的胺 (1 当量)、EDCI (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在 DCM 中搅拌 12-16 小时。将该反应混合物在真空下蒸发, 得到粗品酰胺, 将其通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0666] 通用方法 6B

[0667] 将适合的羧酸 (1 当量, 0.150g, 0.472mmol) 溶于 DCM 中, 并冷却至 0℃。滴加草酰氯 (1.5 当量), 随后加入催化量的二甲基-甲酰胺, 并将该反应混合物在室温搅拌 1 小时。减压蒸馏掉过量的草酰氯; 在氮气下于室温将适合的胺 (1.1 当量) 在 DCM 中的溶液和 4-(N, N-二甲基氨基) 吡啶 (1.2 当量) 加入该残余物中, 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物用水淬灭, 用 10% NaHCO₃ 中和, 用乙酸乙酯 (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱和 / 或反相 HPLC 纯化。

[0668] 通用方法 7

[0669]

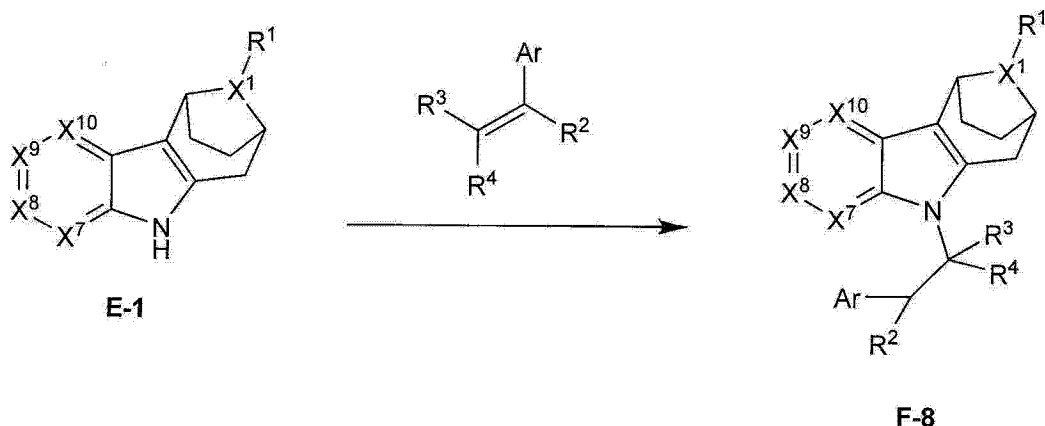


[0670] 将咪啉衍生物 (1 当量)、环氧化物衍生物 (4-7.5 当量) 和 NaH (3 当量) 在 DMF (3mL/mmol) 中于 120℃ 加热 16 小时。用甲醇将该混合物淬灭, 并蒸发至干。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B,

进样体积 5mL) 纯化。

[0671] 通用方法 8

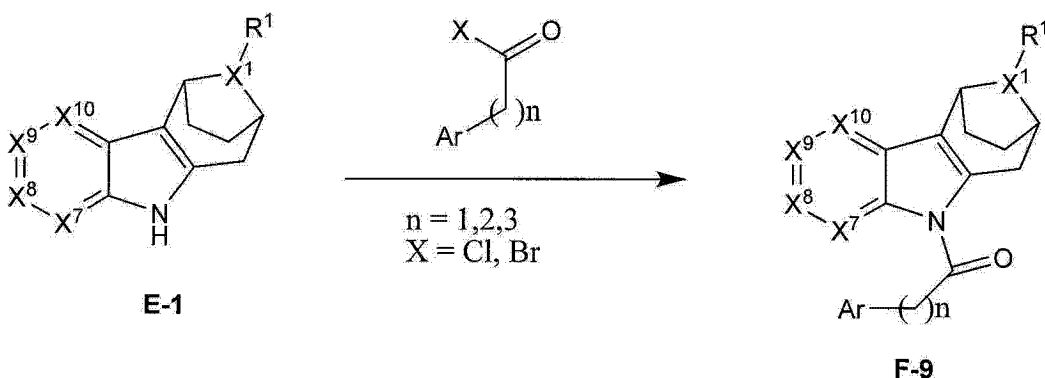
[0672]



[0673] 将适合的咪唑 (1 当量) 溶于 NMP (0.6mL/mmol) 中。将粉状 KOH (3.5 当量) 加入该溶液中, 将该反应混合物在 25℃ 搅拌 10 分钟。加入适合的乙烯基吡啶衍生物 (1.1 当量), 将反应混合物在密封管中于 45℃ 加热 30 分钟。通过 LCMS 监测反应。这段时间后, 将反应混合物冷却至 25℃ 并用饱和 NaCl 水溶液 (5mL) 稀释。用乙酸乙酯萃取产物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸发。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0674] 通用方法 9

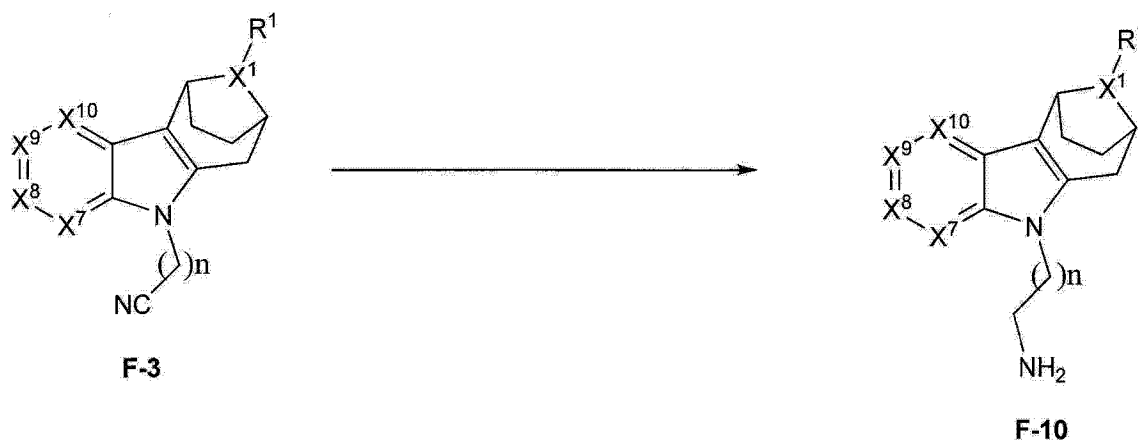
[0675]



[0676] 将适合的咪唑 (1 当量) 溶于 DCM (3mL/mmol) 中并冷却至 0℃。加入三乙胺 (1 当量), 随后加入适合的酰氯。将反应混合物缓慢温热至 25℃, 在 25℃ 搅拌 24 小时。将反应混合物通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 并用 DCM 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0677] 通用方法 10

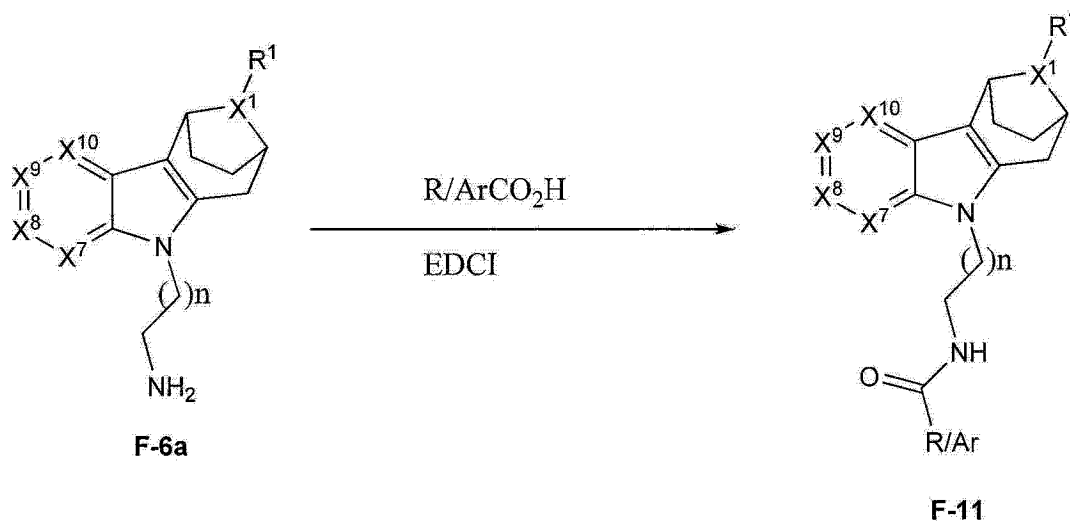
[0678]



[0679] 在 80℃ 将适合的具有侧链腈的咪唑衍生物 (1 当量) 用在甲苯 (5ml/mmol) 中的二异丁基氢化铝 (3 当量) 处理 1-2 小时。将反应混合物冷却至 25℃, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0680] 通用方法 11

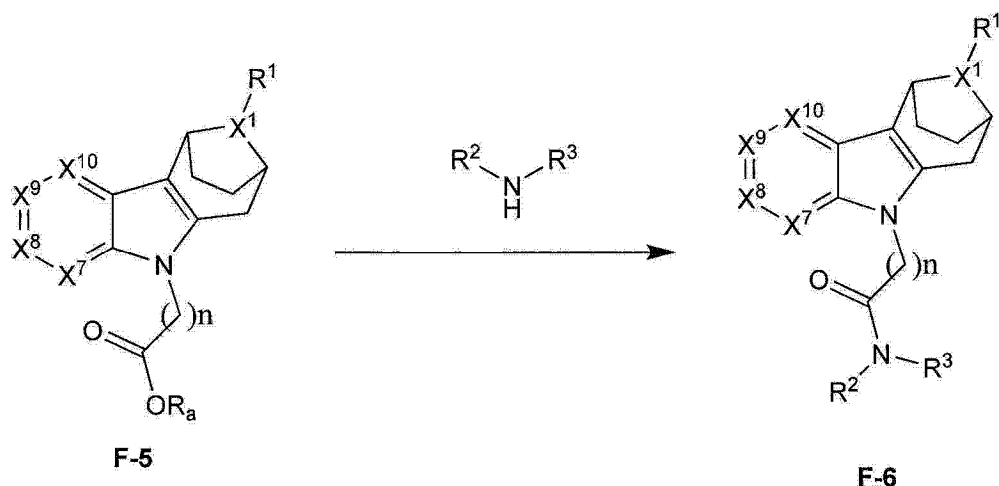
[0681]



[0682] 将适合的具有侧链胺的咪唑衍生物 (1 当量) 的混合物与适合的羧酸 (1 当量)、EDCI (1 当量) 和三乙胺 (1 当量) 在 DCM 中搅拌 12-16 小时。将反应混合物在真空下蒸发, 得到粗品酰胺, 将其通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0683] 通用方法 12

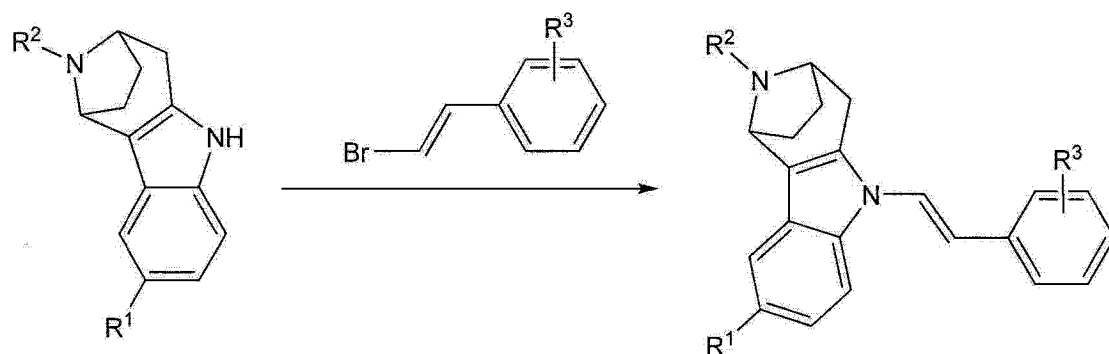
[0684]



[0685] 将适合的具有侧链羧酸酯的咪啉衍生物 (1 当量) 和适合的胺 (10 倍 w/v) 的混合物在 120℃ 加热 12-18 小时, 随后将反应混合物蒸发至干, 将得到的粗产物通过使用 MeOH-DCM 梯度的硅胶色谱 (100-200 目或 230-400 目)、通过使用乙酸乙酯-己烷梯度的中性氧化铝和 / 或通过反相色谱 (C-18, 500mm×50mm, 流动相 A = 0.05% TFA 在水中的溶液, B = 0.05% TFA 在乙腈中的溶液, 梯度: 在 30 分钟内 10% B 至 80% B, 进样体积 5mL) 纯化。

[0686] 通用方法 13

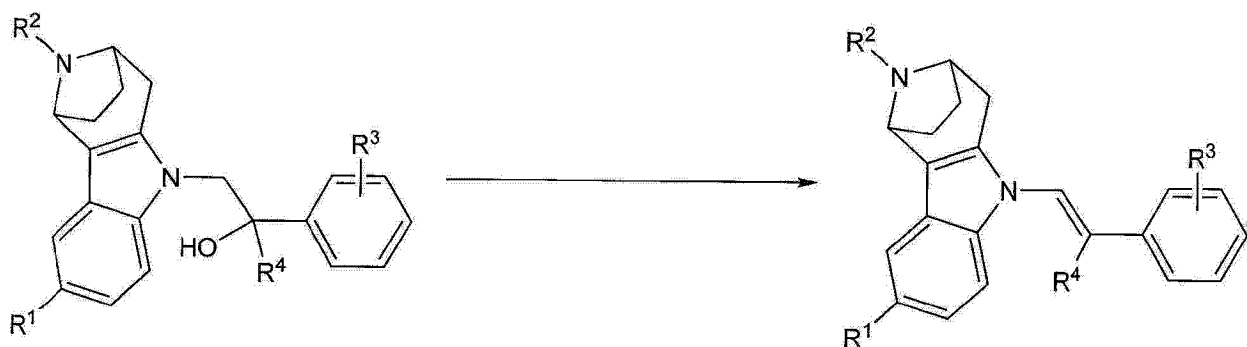
[0687]



[0688] 将被适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吲哚 (0.36mmol) 溶于 DMF 中。向该溶液中加入 CuI (1 当量)、L- 脯氨酸 (0.02 当量)、K₃PO₄ (2 当量), 将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。随后滴加 (2- 溴乙烯基) 芳烃 (100mg, 1.2 当量)。将反应混合物于 80℃ 加热过夜。减压蒸发 DMF, 用乙酸乙酯萃取产物, 用盐水洗涤有机层。将有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。将由此得到的粗品化合物通过硅胶柱色谱纯化, 得到产物。可修改该通用方法以得到类似的产物, 例如, 用类似的化合物替代 (2- 溴乙烯基) 芳烃。

[0689] 通用方法 14

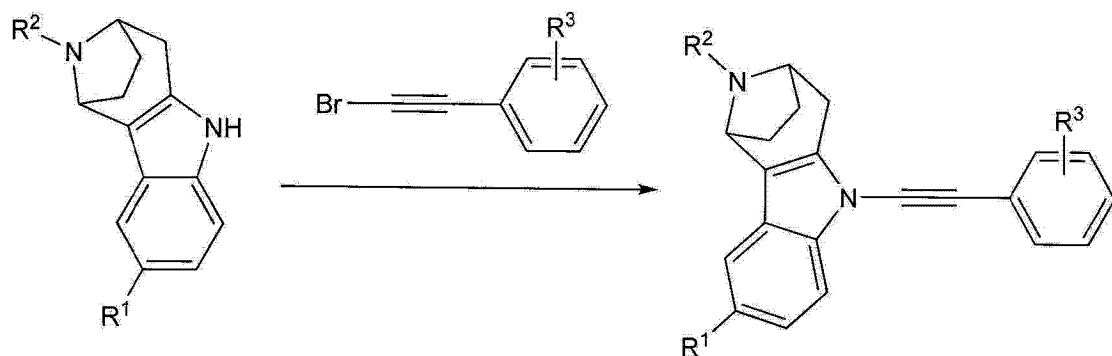
[0690]



[0691] 将被适当取代的 (5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚-5-基) 乙醇衍生物 (1 当量) 与 25% 硫酸水溶液一起回流 2 小时。用冰-水浴将反应混合物冷却至 5℃。将 KOH (15% 水溶液) 滴加至反应混合物中, 直至 pH 9-10。用乙酸乙酯萃取反应混合物。将合并的有机层用水 (10ml) 洗涤, 随后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 在真空下蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱 (100-200 目) 纯化。

[0692] 通用方法 15A

[0693]



[0694] 向搅拌着的被适当取代的 5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (1 当量) 和硫酸铜 (0.01 当量) 在甲苯中的溶液中加入碳酸钾 (2 当量) 和 1,10 菲咯啉 (0.05 当量), 将反应混合物在室温搅拌 5 分钟。将 1-溴乙炔基芳烃 (1 当量) 在甲苯中的溶液中加入反应混合物中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 将得到的粗产物通过硅胶柱色谱纯化。可修改该通用方法以得到类似的产物, 例如, 用类似的化合物替代 1-溴乙炔基芳烃。

[0695] 通用方法 15B

[0696] 在 0℃ 将被适当取代的 5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (1 当量) 加入氢化钠 (5 当量) 在 THF 中的溶液中, 将反应物在 0℃ 搅拌 30 分钟。将被适当取代的烷基卤 (2 当量) 在 THF 中的溶液滴加至反应混合物中, 在室温搅拌 3 小时。反应完成后, 将反应混合物用冰冷的水淬灭, 用乙酸乙酯萃取产物, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗品化合物。将粗产物纯化, 得到所需产物。可修改该通用方法以得到类似的产物, 例如, 用类似的化合物替代氯乙酰胺。

[0697] 通用方法 15C

[0698] I. 将四丁基氯化铵 (0.5 当量) 溶于 50% NaOH 中, 随后加入被适当取代的 5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-亚氨基环庚三烯并[b]吲哚 (1 当量)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟, 加入适合的烷基卤 (1 当量), 在 100℃ 搅拌 12 小时。将反应用水淬灭, 在 DCM 中萃

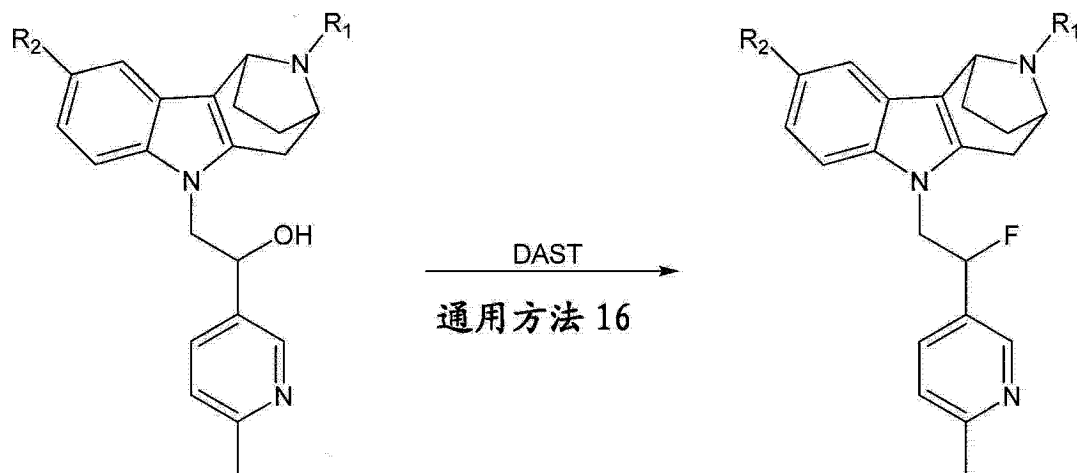
取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,在真空下浓缩,得到粗产物,将其用反相色谱纯化。

[0699] II. 将被适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (1 当量) 和适合的烷基卤 (1 当量) 加入剧烈搅拌着的四正丁基氯化铵 (0.5 当量) 在 50% NaOH 水溶液中的混合物中,将得到的混合物加热至 60℃ 达 6 小时。一旦反应完成 (通过 LCMS 监测反应),就将反应淬灭并用 DCM 萃取,分离合并的有机层,用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩,用反相色谱纯化得到的粗品。

[0700] III. 将被适当取代的 5,6,7,8,9,10- 六氢 -7,10- 亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (1 当量) 加入四正丁基氯化铵 (0.5 当量) 在 50% NaOH 水溶液中的溶液中并搅拌 30 分钟。加入适合的烷基卤 (1 当量),将反应混合物在 60℃ 加热 15 小时。通过 LCMS、TLC 监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层并减压浓缩,将得到的粗产物用色谱纯化。

[0701] 通用方法 16

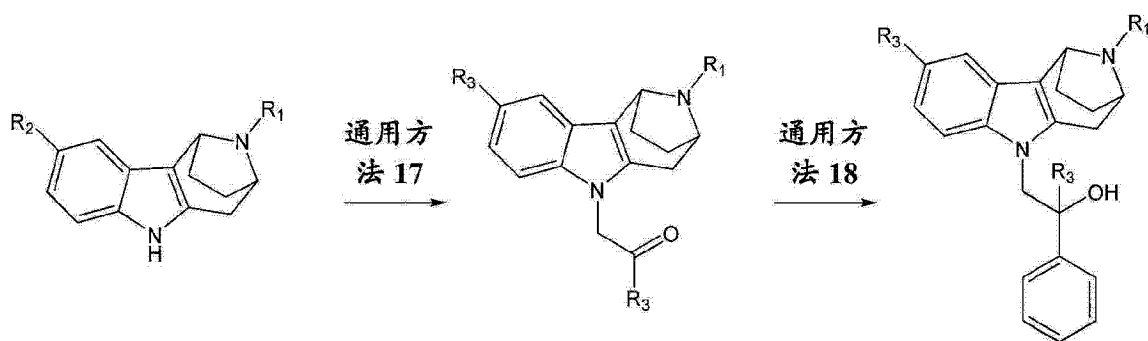
[0702]



[0703] 将适当的吡啶 (1 当量) 溶解在 DCM 中,将溶液冷却至 0℃。滴加二乙氨基三氟化硫 (DAST) (1.5 当量) 并将反应混合物于室温搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释并分离有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将残余物通过中性氧化铝色谱纯化,得到纯产物。

[0704] 通用方法 17

[0705]



[0706] 向适合的吡啶 (1 当量) 在 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中的溶液中加入 KOH (7 当量)。将反应混合物于室温搅拌 20 分钟。滴加适合的 2- 溴 -1-(芳基) 乙酮 (1 当量) 在 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中的溶液并持续搅拌另外 2-4 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应。将反应

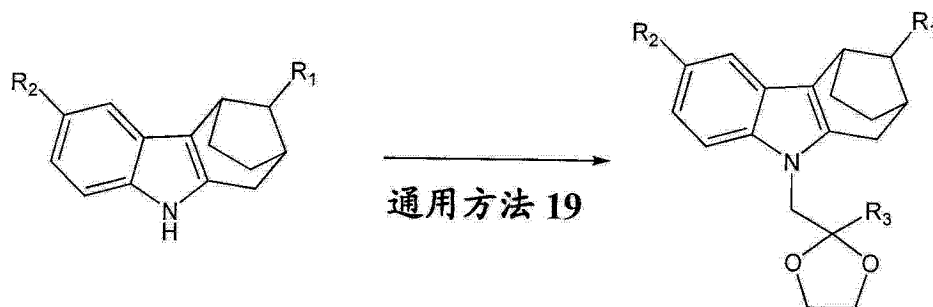
混合物通过加入水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,得到纯的酮产物。

[0707] 通用方法 18

[0708] 将通用方法 17 的酮产物 (1 当量) 溶于无水 THF 中。于室温在氮气氛下滴加格氏试剂 (3 当量), 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将水加入反应混合物并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过 HPLC 纯化, 得到纯的醇产物。

[0709] 通用方法 19

[0710]



[0711] 将被适当取代的咪啉 (1 当量) 溶于 DMF (2mL/mmol) 并在氮气氛下向其中加入氢化钠 (2 当量)。加入适当的 2-(溴甲基)-1,3-二氧戊环 (1 当量) 并将反应混合物于 100℃ 加热过夜。将反应混合物通过加入水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到纯的产物。

[0712] 用于 HPLC 分析的通用方法

[0713] 方法 -1

[0714] 柱: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ, ID: E-AC-1/06/COL/013

[0715] 流动相: A: 0.05% TFA 在水中的溶液 / B: 0.05% TFA 在乙腈中的溶液

[0716] 进样体积: 10 μL, 柱温: 30℃, 流速: 1.2mL/分钟

[0717] 梯度: 在 5 分钟内 10% B 至 80% B, 保持 2 分钟, 在 7.01-10 分钟 10% B

[0718] 方法 -2

[0719] 柱: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ, ID: E-AC-1/06/COL/013

[0720] 流动相: A: 0.05% TFA 在水中的溶液 / B: 0.05% TFA 在乙腈中的溶液

[0721] 进样体积: 10 μL, 柱温: 30℃, 流速: 1.2mL/分钟

[0722] 梯度: 在 5 分钟内 50% B 至 100% B, 保持 2 分钟, 在 7.01-10 分钟 50% B

[0723] 方法 -3

[0724] 柱: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ, ID: E-AC-1/06/COL/013

[0725] 流动相: A: 0.05% TFA 在水中的溶液 / B: 0.05% TFA 在乙腈中的溶液

[0726] 进样体积: 10 μL, 柱温: 30℃, 流速: 1.4mL/分钟

[0727] 梯度: 在 8 分钟内 5% B 至 95% B, 保持 1.5 分钟, 在 9.51-12 分钟 5% B

[0728] 如本领域技术人员已知的, 可修改上文详述的方法。下文的实施例中提供了每个通用方法的具体实例。可以对其修改以得到本文详述的化合物的另外的合成方法在美国申请 No. 12/259, 234 和 PCT 申请 No. PCT/US2008/081390 (两者均于 2008 年 10 月 27 日提交)

中找到。

[0729] 以下实施例用于阐明本发明,但不限制本发明。

[0730] 通过引用将本文所公开的所有参考文献的全部内容合并入本文。

实施例

[0731] 实施例 1. 化合物 No. K-8 的制备:

[0732] 在氮气下,于室温,向搅拌着的 2-甲基-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-桥亚氨基环庚三烯并 [b] 吡啶 (1g, 4.4mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加热氢化钠 (528mg, 13.2mmol)。搅拌 5 分钟后,将 4-环氧乙烷基-吡啶 (803mg, 6.6mmol) 在 DMF 中的溶液滴加到反应混合物中,将反应混合物于室温搅拌 16 小时。通过 LCMS 和 TLC 监测反应进展。将反应物料倒入冰水中并用 EtOAc (3×40mL) 萃取。将合并的有机层用水 (6×30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将得到的残余物在乙醇-乙醚中重结晶吗,得到标题化合物。

[0733] ^1H NMR(CDCl_3 , 游离碱) d(ppm): 8.59(d, 1H), 8.58(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.0(d, 1H), 5.0(m, 1H), 4.62(dd, 2H), 4.18(m, 2H), 4.0(m, 1H), 2.70(m, 2H), 2.58(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.10(m, 1H), 1.70(m, 1H)。

[0734] 实施例 2. 化合物 No. K-11 的制备:

[0735] 向搅拌着的 2-氯-11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-桥亚胺环庚三烯并 [b] 吡啶 (1.0g, 4.03mmol) 在 DMF (20mL) 的溶液中加入氢化钠 (483mg, 12.09mmol)。于室温搅拌混悬液 10 分钟后,将 4-(环氧乙烷-2-基)吡啶 (1.0g, 8.0mmol) 在 DMF (5mL) 的溶液缓慢加入到反应混合物中,将反应混合物于室温搅拌过夜。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进展。将反应物料倒入冰冷的水 (200mL) 中并用 EtOAc (3×200mL) 萃取。将有机层用水洗涤 (4×300mL),用无水硫酸钠干燥并浓缩。将获得的残余物用己烷洗涤 (4×30mL) 并用乙醚 (200mL) 研磨,得到标题化合物。

[0736] ^1H NMR(CDCl_3 , 游离碱) d(ppm): 8.55(d, 2H), 7.35(m, 2H), 7.15-7.10(m, 3H), 4.70(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.0-3.90(m, 2H), 3.5(m, 1H), 2.80(d, 1H), 2.25-2.15(m, 5H), 1.80(m, 1H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.40(m, 1H)。

[0737] 实施例 3. 化合物 No. K-60 的制备:

[0738] 于 0°C,在氮气氛下,向 11-甲基-5,6,7,8,9,10-六氢-7,10-桥亚胺环庚三烯并 [b] 吡啶 (1g, 5.05mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入氢化钠 (607mg, 15.17mmol)。搅拌溶液 10 分钟后,在氮气下将 4-环氧乙烷基-吡啶 (1.1g, 9.09mmol) 滴加到反应混合物中,将反应混合物于室温搅拌 12 小时。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进展。将反应物料倒入冰冷的水中并用 EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并的有机层用水洗涤 (5×50mL),用无水硫酸钠干燥、浓缩并通过反相色谱纯化,得到标题化合物。

[0739] ^1H NMR(CD_3OD , 游离碱) d(ppm): 8.42(d, 1H), 8.36(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.16(d, 1H), 7.04(m, 2H), 5.05(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.80(d, 1H), 2.10-2.0(m, 3H)。

[0740] 实施例 B1: 本发明的化合物与组胺受体结合的能力的测定

[0741] 组胺 H1

[0742] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的

Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 2mM MgCl₂, 100mM NaCl, 250mM 蔗糖) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组组胺 H1 受体 (De Backer M. D. 等, Biochem. Biophys. Res. Comm. 197(3):1601, 1993)。将本发明的化合物与 1.2nM [³H] 美吡拉敏一起于 25℃ 孵育 180 分钟。在 1 μM 美吡拉敏的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] 美吡拉敏。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0743] 组胺 H2

[0744] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组组胺 H2 受体 (Ruat M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87(5):1658, 1990)。将本发明的化合物与 0.1nM [¹²⁵I] Aminopotentidine 一起于 25℃ 孵育 120 分钟。在 3 μM 硫替丁的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [¹²⁵I] Aminopotentidine。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0745] 组胺 H3

[0746] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 5mM MgCl₂, 0.04% BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组组胺 H3 受体 (Yanai K 等, Jpn J Pharmacol. 65(2):107, 1994; Zhu Y 等, Mol Pharmacol. 59(3):434, 2001)。将本发明的化合物与 3nM [³H] R(-)-α-甲基组胺一起于 25℃ 孵育 90 分钟。在 1 μM R(-)-α-甲基组胺的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] R(-)-α-甲基组胺。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0747] 实施例 B2: 本发明的化合物与咪唑啉 I₂ 受体结合的能力的测定

[0748] 中枢咪唑啉 I₂

[0749] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠大脑皮质的大鼠中枢咪唑啉 I₂ 受体 (Brown, C. M. 等, Br. J. Pharmacol. 99:803, 1990)。将本发明的化合物与 2nM [³H] 亚达唑散一起于 25℃ 孵育 30 分钟。在 1 μM 亚达唑散的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] 亚达唑散。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0750] 实施例 B3: 本发明的化合物与肾上腺素能受体结合的能力的测定肾上腺素能 α_{1A}

[0751] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠下颌腺的大鼠肾上腺素能 α_{1A} 受体 (Michel, A. D. 等, Br. J. Pharmacol. 98:883, 1989)。将本发明的化合物与 0.25nM [³H] Prozosin 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM 酚妥拉明的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的

[³H]Prozosin。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0752] 肾上腺素能 α_{1B}

[0753] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4, 0.5mM EDTA) 中的取自 Wistar 大鼠肝的大鼠肾上腺素能 α_{1B} 受体 (Garcia-S' ainz, J. A. 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 186 : 760, 1992 ; Michel A. D. 等, Br. J. Pharmacol. 98 : 883, 1989)。将本发明的化合物与 0.25nM [³H]Prozosin 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM 酚妥拉明的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H]Prozosin。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0754] 肾上腺素能 α_{1D}

[0755] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{1D} 受体 (Kenny, B. A. 等, Br. J. Pharmacol. 115 (6) : 981, 1995)。将本发明的化合物与 0.6nM [³H]Prozosin 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM 酚妥拉明的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H]Prozosin。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0756] 肾上腺素能 α_{2A}

[0757] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 2mMEDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2A} 受体 (Uhlen S 等, J Pharmacol Exp Ther. 271 : 1558, 1994)。将本发明的化合物与 1nM [³H]MK-912 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。MK912 是 (2S- 反式)-1,3,4,5',6,6',7,12b- 八氢 -1',3'- 二甲基 - 螺 [2H- 苯并呋喃并 [2,3-a] 喹啉 -2,4' (1'H) - 嘧啶]-2' (3'H) - 酮盐酸盐。在 10 μM WB-4101 (2-(2,6- 二甲氧基苯氧基乙基) 氨基甲基 -1,4- 苯并二噁烷盐酸盐) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H]MK-912。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0758] 肾上腺素能 α_{2B}

[0759] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM MgCl₂, 1mMEDTA, 0.2 % BSA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2B} 受体 (Uhlen S 等, Eur J Pharmacol. 343 (1) : 93, 1998)。将本发明的化合物与 2.5nM [³H] 罗莫辛一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM Prozosin 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] 罗莫辛。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0760] 肾上腺素能 α_{2C}

[0761] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5mM $MgCl_2$, 2mM EDTA) 中的在昆虫 Sf9 细胞中表达的人重组肾上腺素能 α_{2C} 受体 (Uhlen S 等, J Pharmacol Exp Ther. 271 :1558, 1994)。将本发明的化合物与 1nM [3H]MK-912 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M WB-4101 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3H]MK-912。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0762] 实施例 B4 :本发明的化合物与多巴胺受体结合的能力的测定

[0763] 多巴胺 D_{2L}

[0764] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1.4mM 抗坏血酸, 0.001% BSA, 150mM NaCl) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组多巴胺 D_{2L} 受体 (Grandy, D. K. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86 :9762, 1989 ;Hayes, G. 等, Mol. Endocrinol. 6 :920, 1992)。将本发明的化合物与 0.16nM [3H] 螺哌隆一起于 25℃ 孵育 120 分钟。在 10 μ M 氟哌啶醇的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3H] 螺哌隆。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0765] 实施例 B5 :本发明的化合物与血清素受体结合的能力的测定

[0766] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1A}

[0767] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% 抗坏血酸, 0.5mMEDTA, 10mM $MgSO_4$) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1A} 受体 (Martin GR 和 Humphrey PPA. Neuropharmacol. 33 :261, 1994 ;May JA 等, J Pharmacol Exp Ther. 306(1) :301, 2003)。将本发明的化合物与 1.5nM [3H]8-OH-DPAT 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μ M 甲麦角林的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3H]8-OH-DPAT。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0768] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1B}

[0769] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 154mM NaCl, 10 μ M 帕吉林, 30 μ M 异丙肾上腺素) 中的来自 Wistar 大鼠大脑皮质的血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{1B} 受体 (Hoyer 等, Eur J Pharmacol. 118 :1, 1985 ;Pazos 等, Eur J Pharmacol. 106 :531, 1985)。将本发明的化合物与 10pM [^{125}I]Cyanopindolol 一起于 37℃ 孵育 90 分钟。在 10 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [^{125}I]Cyanopindolol。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0770] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A}

[0771] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 受体 (Bonhaus, D. W. 等, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995 ;Saucier, C. 和 Albert, P. R. , J. Neurochem. 68 :1998, 1997)。将本发明的化合物与 0.5nM [³H] 酮色林一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] 酮色林。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0772] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B}

[0773] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 4mM CaCl₂, 0.1% 抗坏血酸) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2B} 受体 (Bonhaus, D. W. 等, Br. J. Pharmacol. 115 :622, 1995)。将本发明的化合物与 1.2nM [³H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 一起于 37℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] LSD。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0774] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C}

[0775] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1% 抗坏血酸, 10 μM 帕吉林) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2C} 受体 (Wolf, W. A. 和 Schutz, J. S. , J. Neurochem. 69 :1449, 1997)。将本发明的化合物与 1nM [³H] 美舒麦角一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 1 μM 米安色林的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] 美舒麦角。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0776] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃

[0777] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1mM EDTA, 5mM MgCl₂) 中的在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₃ 受体 (Miller K 等, Synapse. 11 :58, 1992 ;Boess FG 等, Neuropharmacology. 36 :637, 1997)。将本发明的化合物与 0.69nM [³H] GR-65630 一起于 25℃ 孵育 60 分钟。在 10 μM MDL-72222 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤,然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [³H] GR-65630。在 1 μM 或更低的浓度下筛选化合物,使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物,并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0778] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄

[0779] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性,使用在 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中的来自 Duncan Hartley 源豚鼠纹状体的血清素 (5-羟色胺) 5-HT₄ 受体 (Grossman CJ 等, Br J Pharmacol. 109 :618, 1993)。将本发明的化合物与 0.7nM [³H]

GR-113808 一起于 25℃ 孵育 30 分钟。在 30 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3 H]GR-113808。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0780] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A}

[0781] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.5mMEDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO-K1) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{5A} 受体 (Rees, S. 等, FEBS Lett. 355 :242, 1994)。将本发明的化合物与 1.7nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 一起于 37℃ 孵育 60 分钟。在 100 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3 H]LSD。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0782] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆

[0783] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 150mM NaCl, 2mM 抗坏血酸, 0.001% BSA) 中的在人 HeLa 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₆ 受体 (Monsma, F.J. Jr. 等, Mol. Pharmacol. 43 :320, 1993)。将本发明的化合物与 1.5nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 一起于 37℃ 孵育 120 分钟。在 5 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3 H]LSD。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0784] 血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇

[0785] 为了在放射性配体结合测定法中评价本发明的化合物的活性, 使用在改良的 Tris-HCl 缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.5mMEDTA) 中的在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达的人重组血清素 (5-羟色胺) 5-HT₇ 受体 (Roth, B. L. 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 268 :1403, 1994 ;Shen, Y. 等, J. Biol. Chem. 268 :18200, 1993)。将本发明的化合物与 5.5nM [3 H] 麦角酰二乙胺 (LSD) 一起于 25℃ 孵育 2 小时。在 10 μ M 血清素 (5-HT) 的存在下评估非特异性结合。将受体蛋白质过滤并洗涤, 然后对过滤器计数以测定特异性结合的 [3 H]LSD。在 1 μ M 或更低的浓度下筛选化合物, 使用 1% DMSO 作为溶媒。在该生物化学测定法中测试了本发明的化合物, 并且测定了特异性结合的抑制百分比。

[0786] 实施例 B6 :本发明的化合物的血清素 (5-羟色胺) 5-HT_{2A} 激动剂 / 拮抗剂活性的测定

[0787] 为了在功能性测定法中测定本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性, 使用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组血清素 5-HT_{2A} 受体 (Jerman JC, Brough SJ, Gager T, Wood M, Coldwell MC, Smart D 和 Middlemiss DN. Eur J Pharmacol, 414 :23-30, 2001)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中, 并且分配在微量培养板中。将胞质钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca²⁺ 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes 的 HBSS 缓冲液 (pH 7.4) 中的丙磺舒 (probenicid) 混合, 加入每个孔中, 并且在 37℃ 与细胞一起平衡 30 分钟, 随后在 22℃ 平衡

30 分钟。

[0788] 为了测定激动剂作用,将本发明的化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液(基底对照)加入细胞中,使用微量培养板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照的测定而言,将 100nM 的 5-HT 加入单独的测定法孔中。

[0789] 将结果表示为对 100nM 5-HT 的对照响应的百分比。标准参比激动剂是 5-HT,在每个实验中在多个浓度下进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算出其 EC_{50} 值。

[0790] 为了测定拮抗剂作用,加入本发明的化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 3nM 5-HT 或 HBSS 缓冲液(基底对照),然后进行荧光测定。将结果表示为对 3nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个实验中在多种浓度下进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算出其 IC_{50} 值。在 $3\mu\text{M}$ 或更低的浓度下筛选化合物,使用 DMSO 作为溶媒。

[0791] 实施例 B7:本发明的化合物的血清素(5-羟色胺)5-HT₆激动剂/拮抗剂活性的测定

[0792] 为了在功能性测定法中测定本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性,在 CHO 细胞中人转染重组 5-HT₆ 受体(Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. 和 Hamblin, M. W. 人 5-HT₆ 血清素受体的克隆、表征和染色体定位(Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT₆serotonin receptor), J. Neurochem., 66 :47, 1996),通过使用均相时间分辨荧光(HTRF)检测方法测定本发明的化合物对 cAMP 产生的作用来测定本发明的化合物的活性。将细胞混悬于补充有 20mM HEPES(pH 7.4)和 500 μM MIBMX 的 HBSS 缓冲液中,然后分配于微量培养板中,在不存在(对照)或存在本发明的化合物或参比激动剂或拮抗剂的情况下在 37°C 孵育 45 分钟。

[0793] 对于激动剂测定,在刺激的对照测定中,单独的测定孔含有 10 μM 5-HT。孵育后,将细胞裂解并且加入荧光受体(D2-标记的 cAMP)和荧光供体(用钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。在室温下 60 分钟后,使用微量培养板读板器在 $\lambda_{\text{ex}} = 337\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 620$ 和 665nm 下测定荧光转移。通过用在 665nm 测定的信号除以在 620nm 测定的信号(比率)测定 cAMP 浓度。

[0794] 将结果表示为对 10 μM 5-HT 的对照响应的百分比。标准的参比激动剂是 5-HT,在每个实验中在多种浓度下进行测试,以得到浓度-响应曲线,从该曲线计算其 EC_{50} 值。

[0795] 对于拮抗剂测定,以 100nM 的最终浓度加入参比激动剂 5-HT。对于基底对照测定,单独的测定孔不含有 5-HT。在 37°C 孵育 45 分钟后,将细胞裂解,并且加入荧光受体(D2-标记的 cAMP)和荧光供体(用钨穴状化合物标记的抗-cAMP 抗体)。

[0796] 在室温下 60 分钟后,如以上所述测定荧光转移。将结果表示为对 100nM 5-HT 的对照响应的抑制百分比。标准的参比拮抗剂是美赛西平。

[0797] 实施例 B8:化合物的多巴胺 D_{2L}拮抗剂活性的测定

[0798] 为了在功能性试验中测定本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性,使用在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中稳定表达的人重组多巴胺 D_{2L} 受体(Senogles SE 等, J Biol Chem. 265(8):4507, 1990)。将本发明的化合物与在改良的 HEPES 缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM EDTA)中的膜(0.1mg/mL)和 10mM GDP 一起预孵

育 20 分钟,加入闪烁亲近测定 (SPA) 小珠,在 30℃再孵育 60 分钟。用 0.3nM [³⁵S]GTP γ S 开始反应,再孵育 15 分钟。相对于 1mM 多巴胺的响应,本发明的化合物增加 [³⁵S]GTP γ S 结合达 50%或更多 (350%),表明其具有可能的多巴胺 D_{2L} 受体激动剂活性。本发明的化合物抑制对 10 μ M 多巴胺 - 诱导的 [³⁵S]GTP γ S 结合响应的增加达 50%或更多 (350%),表明了其受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 0.4% DMSO 作为溶媒。测定结果以特异性结合的响应的百分比表示。

[0799] 实施例 B9 :本发明的化合物的多巴胺 D_{2S} 拮抗剂活性的测定

[0800] 为了在功能性试验中测定本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性,使用在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中稳定表达的人重组多巴胺 D_{2S} 受体 (Gilliland SL 和 Alper RH. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 361 :498,2000)。将本发明的化合物与在改良的 HEPES 缓冲液 (20mM HEPES,pH 7.4,100mM NaCl,10mM MgCl₂,1mM DTT,1mM EDTA) 中的膜 (0.05mg/mL) 和 3 μ M GDP 一起预孵育 20 分钟,然后加入闪烁亲近测定 (SPA) 小珠,在 30℃下再孵育 60 分钟。用 0.3nM [³⁵S]GTP γ S 开始反应,再孵育 30 分钟。相对于 100 μ M 多巴胺的响应,本发明的化合物增加 [³⁵S]GTP γ S 结合达 50%或更多 (350%),表明其具有可能的多巴胺 D_{2S} 受体激动剂活性。本发明的化合物抑制对 3 μ M 多巴胺 - 诱导的 [³⁵S]GTP γ S 结合响应的增加达 50%或更多 (350%),表明了其受体拮抗剂活性。在 3 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 0.4% DMSO 作为溶媒。测定结果以特异性结合的响应的百分比表示。

[0801] 实施例 B10 :在组胺 H₁ 功能性测定法中本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性的测定

[0802] 为了在功能性试验中测定本发明的化合物的激动剂或拮抗剂活性,使用在人胚肾 (HEK-293) 细胞中表达的人重组组胺 H₁ 受体 (Miller, T. R., Witte, D. G., Ireland, L. M., Kang, C. H., Roch, J. M., Masters, J. N., Esbenshade, T. A 和 Hancock, A. A. J. Biomol. Screen. , 4 :249-258,1999)。将细胞混悬于 DMEM 缓冲液中,然后分配于微量培养板中。将胞质钙荧光指示剂 (随游离胞质 Ca²⁺ 离子浓度成比例变化) 与在补充有 20mM Hepes 的 HBSS 缓冲液 (pH 7.4) 中的丙磺舒混合,然后加入每个孔中,并且在 37℃与细胞一起平衡 30 分钟,随后在 22℃再平衡 30 分钟。为测定激动剂作用,将本发明的化合物、参比激动剂或 HBSS 缓冲液 (基底对照) 加入细胞中,使用微量培养板读板器测定荧光强度的变化。对于刺激的对照测定而言,将 10 μ M 的组胺加入单独的测定孔中。

[0803] 将结果表示为对 10 μ M 组胺的对照响应的百分比。标准参比激动剂是组胺,在每个试验中在多种浓度下进行测试,以得到浓度 - 响应曲线,从该曲线计算出其 EC₅₀ 值。

[0804] 为了测定拮抗剂作用,加入本发明的化合物、参比拮抗剂或 HBSS 缓冲液,随后加入 300nM 组胺或 HBSS 缓冲液 (基底对照),然后进行荧光测定。将结果表示为对 300nM 组胺的对照响应的抑制百分比。标准的参比拮抗剂是酮色林,在每个实验中在多种浓度下进行测试,以得到浓度 - 响应曲线,从该曲线计算出其 IC₅₀ 值。在 3 μ M 或更低的浓度下筛选化合物,使用 DMSO 作为溶媒。

[0805] 实施例 B11 :增加神经突外生

[0806] 皮质神经元的神经突外生

[0807] 测试化合物以测定其刺激皮质神经元的神经突外生的能力。使用标准方法分离皮

质神经元。为分离原代大鼠皮质神经元,在Leibovitz培养基(L15;Gibco)中制备来自怀孕期第17天的怀孕大鼠的胚胎脑。解剖出皮质,并且去除脑脊膜。使用胰蛋白酶(Gibco)离解具有DNA酶I的皮质C。用吸管在含有10%胎牛血清(“FBS”) (Gibco)的Dulbecco改良Eagle培养基(“DMEM”;Gibco)中研磨细胞30分钟,在室温下以 $350\times g$ 离心10分钟。将细胞混悬于补充有2% B27(Gibco)和0.5mM L-谷氨酰胺(Gibco)的Neurobasal培养基中。在 37°C 、5% CO_2 -95%空气气氛下,将细胞以30,000个细胞/孔在包被有聚-L-赖氨酸的板上供养。贴壁后,在培养基中加入溶媒对照或不同浓度的本发明的化合物。将BDNF(50ng/mL)用作神经突生长的阳性对照。处理后,将培养物在磷酸盐缓冲盐水(“PBS”;Gibco)中洗涤,并且在2.5%在PBS中的戊二醛中固定。生长3天后细胞被固定。用照相机拍摄每种情况的带有神经突的细胞的若干图片(~ 80)。使用来自Image-Pro Plus(法国)的软件分析所述图片以测定长度。结果以平均值(s. e. m.)表示。使用单因素方差分析(ANOVA)进行数据的统计学分析。

[0808] 在大鼠混合皮质培养物中的神经突外生

[0809] 由E18Wistar大鼠胚胎制备了皮质混合培养物。解剖出皮质,并且将组织切分为小份。通过与DNA酶和木瓜蛋白酶一起孵育15分钟将细胞分离。通过离心(1500rpm,5分钟)收集细胞。用吸管研磨组织,使用micro-islet方案(在 $25\mu\text{L}$ 介质中的20,000个细胞)将细胞在聚-L-赖氨酸包被的48孔板中铺板在补充有2mM谷氨酰胺、 $0.1\mu\text{g/mL}$ 庆大霉素、10%热灭活的胎牛血清(FBS-HI)和10%热灭活的马血清(HS-HI)的MEM中。细胞附着于孔后,在各孔中加入 $250\mu\text{L}$ 培养基。铺板4小时后,将培养基换为包含0.5、5和50nM浓度的测试化合物的新鲜的培养基(含有补充物和5% HS-HI的MEM)。使用BDNF(50、100和/或150ng/mL)和/或NGF(50ng/mL和/或100ng/mL)作为阳性对照。在体外2天后,从板中收集细胞的条件培养基,然后将细胞固定。将培养基样品在13000rpm离心3分钟以除去细胞碎片。将样品在 -20°C 储存以用于之后的分析。用甲醛固定细胞,并且为免疫细胞化学进行操作。使用制造商(Promega, BDNF **Emax**[®] ImmunoAssay System, 目录号:G7610)说明书用BDNF ELISA测定条件培养基中的BDNF水平。

[0810] 将培养物用4%在0.01M PBS中的甲醛固定30分钟,用PBS洗涤一次。首先使固定的细胞透化,使用含在PBS中的1%牛血清白蛋白和0.3% Triton X-100的封闭缓冲液通过30分钟的孵育阻断非特异结合。将兔抗-MAP-2(稀释1:1000, AB5622, Chemicon, 在封闭缓冲液中)用作第一抗体。将细胞与第一抗体一起在 $+4^{\circ}\text{C}$ 孵育48小时,用PBS洗涤,与第二抗体——缀合于Alexa Fluor568(1:200, A11036, 分子探针)的羊抗-兔IgG在室温孵育2小时。通过配有适合的滤板系统的荧光显微镜目测检验免疫阳性细胞,并且通过高分辨率图像捕获来记录。对每个区域(每孔4个区域)的细胞数量进行计数,使用Image Pro Plus软件定量测定神经突外生。

[0811] 每个化合物浓度所使用的孔的数目是6($n=6$)。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差(SD)或均值标准误差(SEM)表示,在 $p<0.05$ 水平时差异被认为是统计学上显著的。使用StatsDirect统计软件进行统计学分析。通过使用单因素ANOVA、随后使用Dunnet检验(与介质处理组对比)分析组平均值之间的差异。

[0812] 实施例B12:使用体内模型在东莨菪碱处理的大鼠中评价化合物增强认知、学习和记忆的能力

[0813] 用 Ennaceur 与 Delacour 开发的在大鼠中的双试验物体识别模型作为情景 / 短期记忆的模型 (Ennaceur, A. 和 Delacour, J. (1988), Behav. Brain Res. 31 :47-59)。该示例基于啮齿类动物的自发的探究活动, 并且不涉及规则学习或强化。新的物体识别示例对老化和胆碱能功能障碍的作用敏感。参见例如 Scali, C, 等, (1994), Neurosci. Letts. 170 : 117-120 ; 和 Bartolini, L., 等, (1996), Biochem. Behav. 53 :277-283。

[0814] 6 至 7 周龄、重 220-300 克的雄性 Sprague-Dawley 大鼠例如来自 Centre d' Elevage (Rue Janvier, B.P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940, 法国)。将动物分为 2-4 只每组在以下标准条件下置于聚丙烯笼 (地面面积 1032cm²) 中 : 在室温下 (22±2℃), 在 12 小时亮 /12 小时暗的循环中, 自由接近所提供的食物和水。在实验开始前允许动物适应环境条件至少 5 天, 并且在它们的尾部用不能擦除的标记进行编号。

[0815] 实验场地是染为深蓝色的方形的木箱 (60cm×60cm×40cm), 在透明的有机玻璃地面下有 15cm×15cm 的黑色方形部分。每次试验之间用水清洁所述场地和放置在场地的物体以除去任何大鼠留下的嗅迹。将场地置于暗室中, 只用卤素灯泡朝向天花板照明, 以在箱内获得均匀的大约 60lux 的暗光。测试前一天, 在两个物体的存在下让动物自由探究实验场地 3 分钟 (习惯化)。测试前将待测试动物放置于实验房间中至少 30 分钟。

[0816] 新的物体识别测试包括以 120 分钟或 24 小时的间隔分开的两个试验。当使用破坏记忆的试剂、例如胆碱能拮抗剂东莨菪碱时, 优选试验间的间隔为 120 分钟。作为替代选自, 当研究新的物体识别任务的自然遗忘效应时, 使用 24 小时的试验间间隔。在第一次或获知试验 (T₁) 期间, 将大鼠置于所述场地, 有两个相同的物体预先被置于其中。测定每个动物完成 15 秒物体探究所需要的时间, 停止时间为 4 分钟。鼻子距离物体的距离小于 2 厘米 (“cm”) 和 / 或接触物体被认为是探究。在第二次试验或测试试验 (T₂) 期间, 将第一次试验中存在的物体中的一个替换为未知的或新的物体, 而第二个熟悉的物体放在原地。将大鼠放回场地 3 分钟, 并且测定对两个物体的探究。T₁ 和 T₂ 期间对大鼠的运动行为 (大鼠穿过透明有机玻璃地面下面可见的网格线的次数) 评分。在实验的最后, 通过腹膜内给予过量的戊巴比妥处死大鼠。

[0817] 测定以下参数, 作为新的物体识别任务的一部分 : (1) T₁ 期间完成 15 秒物体探究所需的时间 ; (2) T₁ 期间的运动行为 (穿线次数) ; (3) T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间 (T_{熟悉}) ; (4) T₂ 期间积极探究新物体所花费的时间 (T_新) ; 和 (5) T₂ 期间的运动行为 (穿线次数)。评估 T₂ 期间积极探究新物体所花费的时间与 T₂ 期间积极探究熟悉的物体所花费的时间的差 (Δ T_新-T_{熟悉})。还得出每个组中 T_新-T_{熟悉} 大于或等于 5 秒的动物的百分比 ; 描述为优秀学习者的百分比。

[0818] 没有达到物体探究最低水平的动物由于其具有天然低的自发探究水平

[0819] 而被排除在研究之外。因而, 该研究只包括对物体探究了至少 5 秒 (T_新+T_{熟悉}> 5 秒) 的大鼠。

[0820] 将动物随机分配至 14 个组中。将本发明的化合物和对照品如下所述施用于动物组 : 每天使用纯化水或盐水作为溶媒以 0.25mg/mL 的浓度新鲜配制化合物的溶液。用多奈哌齐作为阳性对照, 同时施用每天新鲜配制的在单个盐水溶液 (5mL/kg) 中的东莨菪碱。将购自 Sigma 化学公司 (目录号 S-1875 ; St. Quentin Fallavier, 法国) 的东莨菪碱以 0.06mg/mL 的浓度溶于盐水中。

[0821] 在获知试验 (T_1) 之前 40 分钟经腹膜内施用多奈哌齐或其溶媒和东莨菪碱。获知试验 (T_1) 之前 25 分钟通过管饲法施用化合物或它们的溶媒,即施用东莨菪碱后 5 分钟。就腹膜内施用的化合物而言,施用的体积是 5mL/kg 体重,就口服施用而言是 10mL/kg。测定化合物的识别得分和优秀学习者的百分比。

[0822] 实施例 B13:使用体内模型在 PCP 处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[0823] 精神分裂症的体内模型可用于测定本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力。

[0824] 用于测试一种或多种本文所述的化合物治疗和 / 或预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力的一种举例性的模型使用苯环利定 (PCP), 将其施用于动物 (例如非灵长类动物 (大鼠) 或灵长类动物 (猴)), 导致类似于在患有精神分裂症的人中所发现的那些的功能障碍。参见 Jentsch 等, 1997, Science 277 :953-955 和 Piercey 等, 1988, Life Sci. 43(4) :375-385)。在这种动物模型或其它动物模型中可以使用标准的实验方案。一种方案涉及 PCP- 诱导的活动过度。

[0825] 使用来自适合的供应商 (例如 Jackson Laboratories, (Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品系, 例如 C57B1/6J)。在 6 周龄时接收小鼠。接收后, 给小鼠分配唯一的识别号码 (尾部标记), 并且在 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在剩余研究期间所有的动物保持每组 4 只分组饲养。测试前使所有小鼠适应移居房间至少两周, 接下来在平均 8 周龄时进行测试。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12 小时 / 12 小时的亮 / 暗循环中。室温保持在 20-23°C, 相对湿度保持在 30% -70%。研究期间动物自由接近所提供的食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[0826] 旷场 (OF) 测试评价运动行为, 即测量小鼠的基线运动活动和对药理学试剂响应的运动活动。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束 (16×16×16) 以测定水平和垂直活动。该分析的配置是将旷场分为中心和周围区域, 以便红外光束能测量中心和周围区域中的活动。当小鼠移动时, 由水平光束中断测量所行进的距离, 同时, 由垂直光束中断测量站立活动。

[0827] 在测试前, 将小鼠 (每个治疗组 10 至 12 只动物) 置于活动实验房间中适应至少 1 小时。在每次测试时, 测试 8 只动物。对小鼠施用溶媒 (10% DMSO 或 5% PEG200 和 1% 吐温 80)、本发明的化合物、氯氮平 (阳性对照, 腹膜内施用 1mg/kg), 并且放置于 OF 箱中 30 分钟, 随后对它们注射水或 PCP, 放回 OF 箱中 60 分钟。在每次 OF 测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。

[0828] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[0829] 将所需剂量的测试化合物溶于适合的溶媒中, 例如 5% PEG200、1% 吐温 80, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (1mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 在 PCP 注射之前 30 分钟腹膜内施用。将 PCP (5mg/kg) 溶于无菌注射用盐水溶液中, 并且腹膜内施用。

[0830] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较 (post-hoc comparison)。在 PCP 注射之前测试的最初 30 分钟期间测定基线活动。在 PCP 注射之后的 60 分钟期间测定 PCP- 诱导的活动。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标

准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为作用是显著的。比较用化合物处理的组与用溶媒和阳性对照氯氮平处理的组之间 PCP 施用后行进的总距离和总站立。

[0831] 精神分裂症的 PCP 活动过度小鼠模型

[0832] 除了如下的治疗组之外方案如上文所述: 所有注射的剂量体积为 10mL/kg。将所需剂量的测试化合物溶于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中, 并且在 PCP 注射之前 30 分钟口服施用。将氯氮平 (0.5 和 1.0mg/kg) 溶于 10% DMSO 中, 并且在苯环利定 (PCP) 注射之前 30 分钟腹膜内施用。将 PCP (5.0mg/kg) 溶于无菌注射用盐水中, 并且腹膜内施用。测定行进的总路程。

[0833] 实施例 B14: 使用体内模型在苯丙胺处理的动物中测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[0834] 使用来自适合的供应商 (例如 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品系, 例如 C57B1/6J)。典型地在 6 周龄时接收小鼠。测试前使所有小鼠适应移居房间至少两周。在适应期间, 有规律地检查小鼠, 对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性, 将其保持在 12 小时 / 12 小时的亮 / 暗循环中。室温保持在 20-23°C, 相对湿度保持在 30% -70%。研究期间动物自由接近所提供的食物和水。在每个测试中, 动物在治疗组之间随机分配。

[0835] 使用旷场 (OF) 测试评价运动行为。旷场箱是有机玻璃的方形的空间 (例如 27.3×27.3×20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT), 环绕有红外光束源 (16×16×16)。该环绕物被配置为将旷场分为中心和周围区域, 红外光束被设定用以测量 OF 箱的中心和周围区域中的活动。由连续的光束的中断测量水平活动 (行进的总距离) 和垂直活动 (站立)。

[0836] 在测试当天, 在处理开始前将动物置于实验房间中适应至少 1 小时。对动物施用溶媒、氟哌啶醇 (阳性对照, 腹膜内施用 0.1mg/kg) 或测试化合物, 并且放置于 OF 中。记录将待测化合物施用于每只动物的时间。记录基线活动 30 分钟, 之后小鼠接受苯丙胺 (4mg/kg) 或水, 并且放回 OF 箱中达 60 分钟。在每次旷场测试期的最后, 将 OF 箱彻底清洁。典型地每组中测试 10 至 12 只小鼠。测试化合物剂量典型地在 0.01mg/kg 至 60mg/kg 范围内。

[0837] 通过方差分析 (ANOVA) 分析数据, 随后酌情用 Fisher 检验进行事后比较。在苯丙胺注射之前测试的最初 30 分钟测定基线活性。在苯丙胺注射之后的 60 分钟期间测定苯丙胺 - 诱导的活性。从最终分析中除去落于距离平均值 2 个标准差以上或以下的统计异常值。如果 $p < 0.05$, 则认为效应是显著的。比较用化合物处理的组与用溶媒和阳性对照氟哌啶醇处理的组之间苯丙胺施用后行进的总距离和总站立。

[0838] 实施例 B15: 使用体内条件性回避反应 (CAR) 模型测定化合物治疗、预防精神分裂症和 / 或延缓其发作和 / 或发展的能力

[0839] 已知所有目前批准的抗精神病药 (典型的和非典型的) 具有选择性抑制大鼠条件性回避反应 (CAR) 行为的能力。该现象使得 CAR 成为用于评价新化合物的抗精神病活性的初步试验之一。

[0840] 将大鼠 (不同品系, 2 月龄) 在计算机辅助、双向活动回避装置 (穿梭箱) 中饲养并且测试。该箱包括两个相同大小的隔室, 由包含一个 7×7cm 开口的不锈钢隔板分开。每个隔室装有由 1cm 间隔的不锈钢杆制成的电气化网格地板。将受训以回避足电击的大鼠每

天置于穿梭箱中达 4 分钟的习惯期,随后进行 30 个试验,每次试验被试验间间隔分开,所述间隔为 20 至 30 秒不等。每次试验包括 10 秒光刺激(条件性刺激,CS),随后在大鼠所处的隔室中在光存在下进行 10 秒足电击(非条件性刺激,US)。如果动物在进行足电击之前离开隔室,该反应被认为是回避反应。如果大鼠在 10 秒光刺激期间和在 10 秒电击 + 光刺激期间不改变隔室,则记录逃跑失败。该测试需要动物受训 5 天/周。在每个受训日,将大鼠进行 30 个试验的一个训练期。仅当大鼠在至少两个连续训练期达到至少 80% 的回避表现时,开始用化合物进行处理。将测试化合物以不同剂量和不同预处理时间(取决于具体的药物动力学性质)进行口服施用。

[0841] 具有抗精神病特性的化合物抑制条件性回避反应,伴有或不伴有逃跑失败增加。使用 Friedman 双因素秩 ANOVA 进行统计学分析,随后用 Wilcoxon 配对符号秩检验来检验所施用的测试化合物的每个剂量,对比于溶媒对照处理的大鼠。以多个浓度评价本发明的化合物结合上文详述的受体的能力。

[0842] 实施例 B16 :使用 5- 选择连续反应任务测定化合物增强注意力 / 警惕性及降低冲动性的能力

[0843] 注意力和冲动性是多种疾病状态的特征。在人中使用的持续性操作测验 (CPT) 能检测多种病症的注意力缺陷,包括注意缺陷多动症 [Riccio 等, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci (2001), 13 (3) :326-335]、精神分裂症 [Lee 等, Schizophr. Res. (2006), 81 (2-3) :191-197] 和轻度认知功能损害 [Levinoff 等, Neuropsychology (2006), 20 (1) : 123-132]。CPT 的临床前类似物是 5- 选择连续反应时间任务 [“5-CSRTT”;Robbins, T., Psychopharmacology (2002), 3-4 :362-380]。在该基于操作的测试中,当大鼠监视 5 个孔隙时,它们需要是注意的并抑制响应,因为在这些孔隙的其中一个会出现短暂的光刺激。在 5-CSRTT 中光刺激的短暂照明类似于在人 CPT 中出现“正确的”字母。当观察到光刺激时,大鼠必须鼻触相应的孔隙以获得食物奖赏。5-CSRTT 允许测量与 CPT 类似的行为响应,包括精确度、响应速度、冲动和强迫响应。在本研究中,药物测试在改变的测试参数下执行,该参数导致过早响应的增加。该过早响应被推测为表示冲动性(即不能抑制不适当的响应),并且已经证明其对阿托西汀敏感 [Navarra 等, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry (2008), 32 (1) :34-41]。

[0844] 从 Harlan Laboratories, Indianapolis, IN. 获得至少 12 只雄性 Long-Evans 大鼠 (275-300g)。在测试时,大鼠约 16-18 月龄。到达后,大鼠被分配唯一的识别号码(尾部标记)。大鼠在 OptiRAT 笼中单独饲养,并在开始食物限制方案前适应 7 天:大鼠保持在体重是年龄匹配、自由进食的对照体重的 85%,每天获得约 10-20g 鼠粮。除在测试期间外自由进水。动物保持在 12/12 小时的亮/暗循环中(于 0700EST 开灯),室温保持在 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度保持在约 50%。在研究开始前检查大鼠、对其进行处理和称重以确保足够的健康和适合性并最小化与测试相关的非特异性应激。在动物的亮周期阶段执行 5-CSRTT。所有实验和操作由 PsychoGenics Inc. 的实验动物管理与使用委员会批准。

[0845] 设备:该设备包括具有网格地板的铝和有机玻璃箱(宽 31.5cm,深 25.0cm,高 33.0cm),位于声音衰减的柜子中。每一个柜子配备低噪音排风扇,其也有助于屏蔽外部噪音。每个箱的左侧壁是凹型弯曲的,具有均匀分布的 5 个孔隙,位于离地板约 2.5cm 处。每个孔隙含有一个标准的 3W LED 作为光刺激。对侧壁含有一个食物盒,位于离地板约 3.0cm

处。每个箱用位于天花板中心的 3W 房间灯照明。每个测试期后用 70% EtOH 清洁设备。

[0846] 实验操作 : 训练 : 训练动物监视光刺激照明的五个孔隙。每一个期间由房间灯照明以及向食物盒中传递食物奖赏引发。当大鼠打开食物盒以获得食物颗粒时, 第一次试验开始。试验间间隔 (ITI) 之后, 光刺激之一照明 500 毫秒。大鼠必须在光刺激发光期间或光刺激发光的 5 秒内鼻触发光孔隙。这样的响应被定义为正确的响应, 通过传递食物颗粒进行奖赏。颗粒的收集启动下一次试验。在非发光孔隙鼻触响应 (不正确的响应) 或在所限定的 5 秒之后鼻触 (错过试验) 导致试验的终止, 此时房间灯的熄灭并设置暂停期。测试 : 获得高水平精确度 (至少 75% 正确, 每一个期间完成至少 50 个试验) 的 5-CSRTT 后, 开始药物测试。用测试化合物 (各种剂量, 合适的溶媒)、溶媒和阳性对照 (阿托西汀 1mg/kg 腹膜内施用) 处理动物。在药物测试期间, ITI 的持续时间在 10、7、5 或 4 秒之间变化, 存在于 4 个试验组 (每组在每一个 ITI 持续时间中按照随机的顺序含有 1 个试验)。当已经过去 60 分钟时该测试期间结束。所有大鼠按照随机化顺序的个体内设计接受所有药物处理。只有当大鼠在之前的测试期间中在至少 50 次试验中已经表现出至少 75% 的正确试验时, 药物测试在每周的周三和周五执行。

[0847] 测试期间中获得的测量是 : (1) 正确百分比, 定义为正确试验的数目 $\times 100$, 除以正确和不正确的试验总数, (2) 错过的试验, 定义为在所限定的 5 秒之外响应或未能响应, (3) 正确潜伏期, 定义为光照刺激后做出正确响应所用的时间, (4) 食物盒潜伏期, 定义为做出正确响应后进入食物盒收集食物颗粒所用的时间, (5) 过早响应, 定义为在 ITI 期间做出鼻触响应的总数, 以及 (6) 坚持的响应 (perseverative responding), 定义为初始鼻触后发出的额外响应的总数。

[0848] 统计学分析

[0849] 数据表示为正确百分比 ; 错过的试验、初始的和坚持的响应的数目 ; 以及做出正确响应的潜伏期 (秒) 和正确响应后收集食物颗粒的潜伏期 (秒)。通过方差分析 (ANOVA) 分析数据。在所有情况下, 认为 $p < 0.05$ 是显著的。酌情用 Fisher LSD 事后检测进行事后比较。

[0850] 实施例 B17 : 精神分裂症的阴性症状的动物模型 : 亚慢性 PCP- 诱导的社会交往缺陷

[0851] 对人以及实验动物施用的苯环利定 (PCP) 诱导全部精神分裂症症状, 包括阴性症状和认知缺陷。认为精神分裂症的一个主要症状是社会隔绝 / 回避, 其是阴性症状群的一部分。在大鼠中用 PCP 进行的亚慢性处理导致发展明显的社会回避征象, 如通过与笼内入侵大鼠的交往时间缺陷所测量的那样。本研究中使用雄性 Sprague Dawley 大鼠 (约 150g, 从不同供应商处获得, 例如 Harlan, Indiana)。接收后, 将大鼠分组饲养于 OPTI 大鼠通风笼中。在剩余研究期间以 2-3 只大鼠 / 笼分组饲养。在适应期期间, 有规律地检查大鼠、对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将大鼠保持在 12 小时 / 12 小时的亮 / 暗循环 (于 7:00a.m 开灯)。室温保持在 20-23°C, 相对湿度保持在 30-70%。研究期间自由接近所提供的食物和水。动物在治疗组之间随机分配并按照年龄平衡。

[0852] 测试前 5 天, 大鼠每天注射两次 PCP (2mg/kg ; 皮下施用) 或盐水 (皮下施用)。在第 6 天以及用溶媒、作为阳性对照的氯氮平 (2.5mg/kg 腹膜内施用, 溶于 5% PEG : 5% 吐温 80) 和所需剂量的溶解于适合的溶媒的测试化合物预处理 30 分钟后, 将一对彼此不熟悉、

接受相同处理的大鼠置于白色有机玻璃旷场场地 (24"×17"×8") 中并允许互相交往 6 分钟。社会交往 (‘SI’) 包括:嗅另一只大鼠;为另一只大鼠理毛;爬到另一只大鼠上面或下面或周围;跟随另一只大鼠;或探索另一只大鼠的肛门-生殖器区域。被动接触或攻击性接触不被认为是社会交往的量度。受过训练的观察者记录 6 分钟测试期间大鼠用于互相交往的时间。在不同大鼠之间彻底清洁社会交往箱。通过方差分析 (ANOVA) 分析数据,随后酌情进行事后分析 (例如 Fischer, Dummett)。如果 $p < 0.05$, 则认为作用是显著的。

[0853] 实施例 B18:锥体外系综合征 (EPS) 的动物模型:在小鼠杆试验 (mouse bar test) 中测量僵住

[0854] 已知在动物和人中抗精神病药诱导锥体外系综合征 (EPS)。一种被认为能预测 EPS 的动物模型是小鼠杆试验,其测量对药理学试剂的僵住响应。使用来自合适的供应商 (例如, Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) 的雄性小鼠 (多个品系)。在 6 周龄时接收小鼠。接收后,给小鼠分配唯一的识别号码 (尾部标记),并且在 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在剩余研究期间所有的动物保持每组 4 只分组饲养。测试前使所有小鼠适应移居房间至少两周,接下来在平均 8 周龄时进行测试。在适应期间,有规律地检查小鼠,对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12 小时 /12 小时的亮 / 暗循环中。室温保持在 20-23°C,相对湿度保持在 30-70%。研究期间动物自由接近所提供的食物和水。在每个测试中,动物在治疗组之间随机分配。

[0855] 在小鼠杆试验中,将小鼠的前爪置于比有机玻璃平台升高 2" 的水平杆上,每个试验记录最多 30 秒的时间。当动物的前爪回到平台时或 30 秒以后,试验结束。试验重复 3 次,记录 3 个试验的平均值作为僵住的指标。在这些研究中,典型的抗精神病试剂氟哌啶醇 (2mg/kg 腹膜内施用,溶于 10% DMSO) 用作阳性对照并诱导强直和僵住,如通过保持在杆上所花费的时间所测量的那样。试验前 30 分钟,口服使用所需剂量的溶于合适的溶媒的测试化合物,将溶媒和阳性对照氟哌啶醇 (2mg/kg 腹膜内施用) 施用于独立的小鼠组。处理后 30 分钟、1 小时和 3 小时测量僵住响应。受过训练的观察者测量在 30 秒的试验期间保持在杆上所花费的时间。将数据用方差分析 (ANOVA)、随后酌情用事后分析 (例如 Fischer, Dummett) 分析。如果 $p < 0.05$, 则认为作用是显著的。

[0856] 实施例 B19:使用高架十字迷宫 (EPM) 试验测试化合物的抗焦虑作用的动物模型

[0857] 本研究可以用于在 C57Bl/6J 小鼠中使用高架十字迷宫 (EPM) 试验测试本文详述的化合物的抗焦虑性质。

[0858] 使用来自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 的雄性 C57Bl/6J 小鼠进行旷场研究。在 6 周龄时接收小鼠。接收后,给小鼠分配唯一的识别号码 (尾部标记),并且在 OPTI 小鼠通风笼中以 4 只小鼠 / 笼分组饲养。在剩余研究期间所有的动物保持每组 4 只分组饲养。测试前使所有小鼠适应移居房间约两周,接下来在平均 8 周龄时进行测试。在适应期间,有规律地检查小鼠和大鼠,对其进行处理并且称重以确保足够的健康和适合性。将动物保持在 12 小时 /12 小时的亮 / 暗循环中。室温保持在 20-23°C,相对湿度保持在 30% -70%。研究期间动物自由接近所提供的鼠料和水。在每个测试中,动物在治疗组之间随机分配。在完成研究后所有动物被安乐死。

[0859] 化合物可被溶解于 5% PEG200/H₂O 并且在测试前 30 分钟以 10mL/kg 的剂量体积口服施用;2) 地西洋 (2.5mg/kg) 溶解于 45% 羟丙基-β-环糊精并在测试前 30 分钟以 10mL/

kg 的剂量体积口服施用。

[0860] 高架十字迷宫试验评价焦虑。迷宫 (Hamilton Kinder) 由两条闭合臂 (14.5h×5w×35cm 长) 和两条开放臂 (6w×35lcm) 组成, 从而形成一个“十”字交叉, 具有一个正方形中心平台 (6×6cm)。所有可视表面均由黑色丙烯酸树脂制成。迷宫的每个臂都置于高于地面 56cm 的支持柱上。抗静电的黑色乙烯帘 (7' 高) 环绕 EPM 以形成一个 5'×5' 的环绕物。在测试前至少 1 小时将动物置于实验房间进行适应。将小鼠面向闭合臂置于高架十字迷宫的中心, 进行 5 分钟测试。所有动物测试一次。用计算机自动记录在各条臂中所花费的时间、行进的距离和进入次数。每只小鼠之后彻底清洁 EPM。

[0861] 使用方差分析 (ANOVA)、随后酌情使用 Fisher LSD 事后分析对数据进行分析。如果 $p < 0.05$, 则认为作用是显著的。

[0862] 尽管为了清楚理解的目的已经以阐述和实例的方式颇为详细地描述了上述发明, 但对本领域技术人员显而易见的是, 可以进行某些小的变化和调整。因此, 所述说明和实例不应当被认为是对本发明范围的限制。

[0863] 通过引用将全文的所有参考文献 (例如公开物、专利、专利申请和已公开的专利申请) 的全部内容合并入本文。