



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102405043 B

(45)授权公告日 2017.08.22

(21)申请号 201080007207.1

(22)申请日 2010.01.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102405043 A

(43)申请公布日 2012.04.04

(30)优先权数据

61/143,755 2009.01.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.08.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/020681 2010.01.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/081115 EN 2010.07.15

(73)专利权人 得克萨斯州大学系统董事会

地址 美国得克萨斯州

(72)发明人 史蒂文·L·麦克奈特

安德鲁·A·皮珀

约瑟夫·M·雷迪

热夫·德布拉班德尔

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 顾晋伟 郑斌

(51)Int.Cl.

A61K 31/00(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 01/29028 A1,2001.04.26,

US 6468996 B1,2002.10.22,

审查员 刘军政

权利要求书2页 说明书97页 附图32页

(54)发明名称

前神经原性化合物

(57)摘要

本发明一般涉及刺激神经发生(例如产后神经发生,例如产后海马神经发生)和防止神经元细胞死亡。

1. 化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-甲氧基丙基)-3-甲氧基苯胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基-N-甲基苯胺;
N-(5-(3-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基氨基)苯氧基)戊基)-2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-色烯-4-基)乙酰胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2,2-二氟丙基)-3-甲氧基苯胺。
2. 权利要求1的化合物,其中所述化合物是N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺。
3. 用于在有相应需要的个体中治疗由不充足的神经发生或不需要的神经细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况的药物组合物,所述组合物包含如权利要求1或2所述的化合物或其盐以及可药用载体。
4. 权利要求3的药物组合物,其中所述化合物是N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺。
5. 用于在有相应需要的个体中促进产后哺乳动物神经发生和/或减少神经元细胞死亡的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于促进产后哺乳动物神经发生和/或减少神经元细胞死亡中至少之一,其中所述化合物选自:
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-甲氧基丙基)-3-甲氧基苯胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基-N-甲基苯胺;
N-(5-(3-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基氨基)苯氧基)戊基)-2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-色烯-4-基)乙酰胺;
N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2,2-二氟丙基)-3-甲氧基苯胺。
6. 用于在有相应需要的个体中促进产后哺乳动物神经发生和/或减少神经元细胞死亡的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于促进产后哺乳动物神经发生和/或减少神经元细胞死亡中至少之一,其中所述化合物是N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺或1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(苯氨基)-丙-2-醇。
7. 权利要求5或6的用途,其中所述药物促进海马神经发生。
8. 权利要求5或6的用途,其中所述药物用于治疗由不需要的神经细胞死亡引起的或不充足的神经发生有关的疾病、病症或病况。
9. 权利要求5或6的用途,其中所述药物用于治疗选自以下的神经精神疾病和/或神经退行性疾病:精神分裂症、重度抑郁、双相型障碍、正常老化、癫痫、外伤性脑损伤、创伤后应激障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症和慢性应激。
10. 制造权利要求3所述药物组合物的方法,其特征在于该方法包括采用权利要求1或2所述化合物或其盐,并且将所述化合物或可药用盐与可药用载体混合。
11. 权利要求10的方法,其中所述化合物是N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺。

基)-3-甲氧基苯胺。

前神经原性化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2009年1月9日提交的美国临时申请No.61/143,755的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本项目由美国国立卫生研究院的基金(NIH基金No.5DP10D00027605、NIH基金No.5R37MH05938809以及NIH基金No.1R01MH087986)所资助,因此美国政府持有该发明的某些权利。

发明领域

[0005] 本发明一般涉及能够促进神经发生和/或减少神经元细胞死亡的前神经原性化合物的发现。

[0006] 发明背景

[0007] 目前,人们认为成年脊椎动物的脑促进新形成神经元的产生和功能耦合(Goldman和Nottebohm,1984;Paton和Nottebohm,1984;Burd和Nottebohm,1985)。然而,长期以来,人们认为没有新的神经元可以形成于成年哺乳动物的脑中。该信条在上个世纪60年代受到了质疑,当时发现了成年大鼠的海马齿状回、嗅球以及大脑皮层中的新神经元形成的自动射线照相术证据(Altman,1962,1963;Altman和Das,1965,1966a,b)。现在,人们认为包括人类(Eriksson等,1998)在内的所有哺乳动物都有两个主要的神经干细胞储库:一个定位在海马齿状回颗粒下区(SGZ),另外一个在脑室下区(SVZ)(Gross,2000)。SVZ内的神经干细胞促进了向上迁移以便定位嗅球的新神经元的形成,而SGZ内的神经干细胞则产生了在齿状回的颗粒层(表现出终身结构和功能的可塑性的海马区域)内局部整合的神经元。

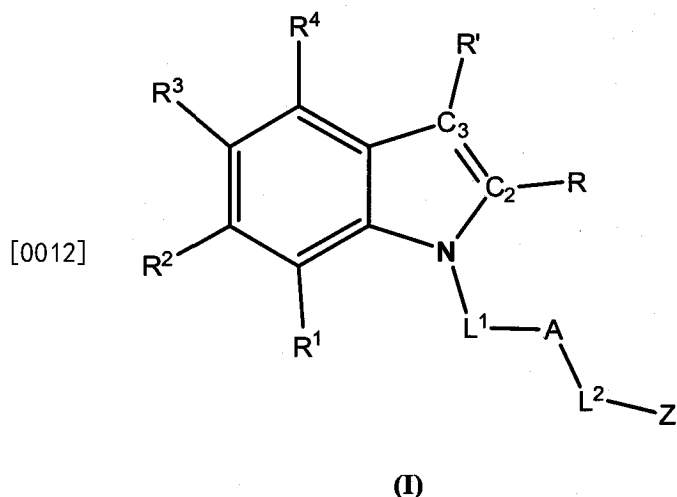
[0008] 成年小鼠脑的新神经元的形成过程可能会受到环境变量、化学变量和基因变量的影响。正如Gage和他的同事所证明的:当动物暴露在丰富的环境(Kempermann等人,1998)下或可以自由地运动(van Praag等人,1999)时,成年小鼠脑中的神经发生就会被加强。最近,抗抑郁药物显示其可以增强动物(包括人)体内成年神经发生的水平(Schmidt和Duman,2007;Boldrini等人,2009)。在许多基因中,报告为影响成年神经发生的是编码神经元PAS域蛋白3(NPAS3)的基因,即与精神分裂症和双相型障碍有关的中枢神经系统(CNS)特异性转录因子(Kamnsasaran等人,2003;Pickard等人,2005、2006和2009;Lavedan等人,2008)。缺失两种NPAS3基因复制的动物会遭受成年海马神经发生的巨大损失,并伴随着严重的行为缺失(Pieper等人,2005)。因为受损的产后神经发生会诱发不利的表型缺失,因此预测前神经原性化合物应该表现出有利的治疗效果。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明一般涉及促进哺乳类动物脑中现有神经元的产生或存活的化合物。简单来说,我们就是指具有前神经原性的这些化合物。在某些实施方案中,该化合物促进产后哺乳动物脑中神经元的产生或存活。在实施方案中,该化合物促进了神经元(特别是CNS、脑、大脑和海马神经元)的存活、生长、发育和/或功能。在某些实施方案中,该化合物刺激了产

后海马神经发生,同时,不期望其受到理论的限制,并据信代表多种神经精神疾病和神经退行性疾病的治疗靶,包括(但不限于):精神分裂症、重度抑郁、双相型障碍、正常老化、癫痫、外伤性脑损伤、创伤后应激障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症、卒中、放射疗法、慢性应激、以及神经活性药物的滥用,诸如:酒精、阿片类药物、甲基苯丙胺、苯环利定和可卡因。本发明的特征还在于包括此类化合物的组合物(例如,药物组合物)以及制备、鉴定以及使用此类化合物的方法。其它特点和优点在其中被描述,或从现有的说明和附图中来看是显而易见的。

[0011] 因此,一方面,特征在于用于在有相应需要的个体中促进产后哺乳动物神经发生的方法。该方法包括向该个体施用有效量的具有式(I)的化合物或其可药用盐:

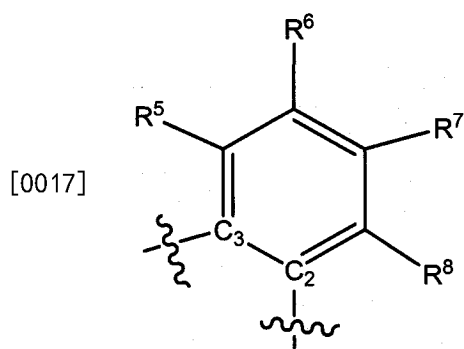


[0013] 其中:

[0014] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-N$ (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC$ (O) (C_1 - C_6 烷基) 和硝基;

[0015] R 和 R' 根据下面(1)、(2)、(3)、(4)或(5)来定义:

[0016] (1) R 和 R' 各自与 C_2 和 C_3 一起形成具有式(II)的稠合苯环:



[0018] (II)

[0019] 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 卤代硫代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC$ (O) (C_1 - C_6 烷基) 和硝基;或

[0020] (2) R 和 R' 中的每一个独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;或

[0021] (3) R 和 R' 各自与 C_2 和 C_3 一起形成含有5-6个环原子的稠合杂环,其中1-2个环原子

独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环任选地被1-3个独立选择的R^a取代;或

[0022] (4) R和R'各自与C₂和C₃一起形成稠合的C₅-C₆环烷基环,所述环烷基环任选被1-4个独立选择的R^a取代;或

[0023] (5) R和R'各自与C₂和C₃一起形成含有5-6个环原子的稠合杂芳环,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳环任选地被1-3个独立选择的R^b取代;

[0024] L¹是:

[0025] (i) C₁-C₃直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的R^c取代;或

[0026] (ii) 直接连接式(I)的5元环中的N与式(I)中的A的键;

[0027] L²是:

[0028] (i) C₁-C₃直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的R^c取代;或

[0029] (ii) 直接连接A式(I)中的A与式(I)中的Z的键;

[0030] A是:

[0031] (i) CR^{A1}R^{A2},其中R^{A1}和R^{A2}中的每一个独立地选自氢、卤素、C₁-C₃烷基或OR⁹;或

[0032] (ii) C=O;或

[0033] (iii) C₃-C₅亚环烷基,其(a)被1个氧取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的R^a取代;或

[0034] (iv) 含有3-5个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述亚杂环烷基(a)被1个氧取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的R^a取代;

[0035] Z是:

[0036] (i) -NR¹⁰R¹¹;或

[0037] (ii) -C(O)NR¹⁰R¹¹;或

[0038] (iii) -OR¹²;或

[0039] (iv) -S(O)_nR¹³,其中n为0、1或2;或

[0040] (v) 含有5-6个环原子的杂环烯基,其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环烯基任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0041] (vi) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个独立选择的R^b取代;或

[0042] (vii) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个独立选择的R^b取代;或

[0043] (viii) C₈-C₁₄芳基环烷基,其中:

[0044] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且

[0045] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0046] 或

[0047] (ix) 含有8-14个环原子的芳基杂环基,其中:

[0048] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且

[0049] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0050] 或

[0051] (x) 含有8-14个环原子的杂芳基杂环基,其中:

[0052] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0053] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0054] 或

[0055] (xi) 含有8-14个环原子的杂芳基环烷基,其中:

[0056] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0057] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0058] R⁹是氢;或任选被羟基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃烷基;

[0059] R¹⁰和R¹¹中的每一个独立地选自下面(a)至(k)中共同所述的取代基:

[0060] (a) 氢;

[0061] (b) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个R^b取代;

[0062] (c) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个R^b取代;

[0063] (d) C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基,其每一个任选地被1-3个R^d取代;

[0064] (e) -C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤烷基)或-C(O)O(C₁-C₆烷基);

[0065] (f) C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0066] (g) C₈-C₁₄芳基环烷基,其中:

[0067] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且

[0068] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0069] (h) 含有8-14个环原子的芳基杂环基,其中:

[0070] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且

[0071] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0072] (i) 含有8-14个环原子的杂芳基杂环基,其中:

[0073] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0074] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0075] (j) 含有8-14个环原子的杂芳基环烷基,其中:

[0076] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0077] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0078] (k) C₃-C₈环烷基或C₃-C₈环烯基,其每一个任选被1-4个独立选择的R^a取代;且

[0079] (l) C₇-C₁₂芳烷基,其中该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,

[0080] R¹²是:

- [0081] (i) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个R^b取代;或
- [0082] (ii) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个R^b取代;或
- [0083] (iii) C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基,其每一个任选地被1-3个R^d取代;或
- [0084] (iv) C₈-C₁₄芳基环烷基,其中:
- [0085] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且
- [0086] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;
- [0087] 或
- [0088] (v) 含有8-14个环原子的芳基杂环基,其中:
- [0089] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且
- [0090] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;
- [0091] 或
- [0092] (vi) 含有8-14个环原子的杂芳基杂环基,其中:
- [0093] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且
- [0094] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;
- [0095] 或
- [0096] (vii) 含有8-14个环原子的杂芳基环烷基,其中:
- [0097] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且
- [0098] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;
- [0099] R¹³是:
- [0100] (i) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个R^b取代;或
- [0101] (ii) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个R^b取代;
- [0102] (iii) C₈-C₁₄芳基环烷基,其中:
- [0103] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且
- [0104] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的R^a取代;
- [0105] 或
- [0106] (iv) 含有8-14个环原子的芳基杂环基,其中:
- [0107] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且
- [0108] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;
- [0109] 或
- [0110] (v) 含有8-14个环原子的杂芳基杂环基,其中:
- [0111] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0112] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0113] 或

[0114] (vi) 含有8-14个环原子的杂芳基环烷基,其中:

[0115] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的R^b取代;且

[0116] (2) 该环烷基部分任选地被1-4个独立选择的R^a取代;

[0117] R^a在每次出现时独立地选自卤素、羟基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫代烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆硫代卤烷氧基、氧代、硫氧代、=NH、=N(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)和氰基;

[0118] R^b在每次出现时独立地选自下面(aa)至(dd)中所述的取代基:

[0119] (aa) C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆卤烷氧基;C₁-C₆硫代烷氧基;C₁-C₆硫代卤烷氧基;C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基),其中每一个的烷基部分任选地被1-3个独立选择的R^e取代;

[0120] (bb) 卤素;羟基;氰基;硝基;-NH₂;叠氮基;巯基;C₂-C₆烯基;C₂-C₆炔基;-C(O)H;-C(O)(C₁-C₆烷基);-C(O)(C₁-C₆卤烷基);C(O)OH;

[0121] -C(O)O(C₁-C₆烷基);-C(O)NH₂;-C(O)NH(C₁-C₆烷基);C(O)N(C₁-C₆烷基)₂;-SO₂(C₁-C₆烷基);-SO₂NH₂;-SO₂NH(C₁-C₆烷基);-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂;

[0122] (cc) 含有5-6个环原子的C₃-C₆环烷基或杂环基,其中杂环基的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述苯基和杂环基中的每一个任选地被1-3个独立选择的R^a取代;且

[0123] (dd) 含有5-6个环原子的苯基或杂芳基,其中杂芳基的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;其中所述苯基或杂芳基中的每一个任选地被1-3个取代基取代,该取代基独立地选自卤素;羟基;氰基;硝基;-NH₂;-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆卤烷氧基;C₁-C₆硫代烷氧基;C₁-C₆硫代卤烷氧基;C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤烷基;

[0124] R^c在每次出现时独立地选自卤素、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫代烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆硫代卤烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)和氰基;

[0125] R^d在每次出现时独立地选自羟基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫代烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆硫代卤烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)和氰基;且

[0126] R^e在每次出现时独立地选自羟基、C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆硫代烷氧基;C₁-C₆卤烷氧基;C₁-C₆硫代卤烷氧基;-NH₂;-NH(C₁-C₆烷基);N(C₁-C₆烷基)₂;-NHC(O)(C₁-C₆烷基);氰基;-C(O)H;-C(O)(C₁-C₆烷基);-C(O)(C₁-C₆卤烷基);C(O)OH;-C(O)O(C₁-C₆烷基);-C(O)NH₂;-C(O)NH(C₁-C₆烷基);C(O)N(C₁-C₆烷基)₂;-SO₂(C₁-C₆烷基);-SO₂NH₂;-SO₂NH(C₁-C₆烷基);-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂;和L³-(C₁-C₆亚烷基)-Cy,其中L³是-O-、-NH-、-NCH₃-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NCH₃-、-NHC(O)-或-NCH₃C(O)-,且Cy是饱和、部分不饱和或芳族碳环或杂环的环系统;

[0127] 或其盐(例如可药用盐)。

[0128] 在一些实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 中的一项或多项适用。

[0129] (A) 假设当R和R' 根据定义 (3) 来定义时, 那么

[0130] (i) L^1 和 L^2 中的每一个必须是 C_1 - C_3 亚烷基, 其当A是 CH_2 时任选被1-2个独立选择的 R^c 取代; 或

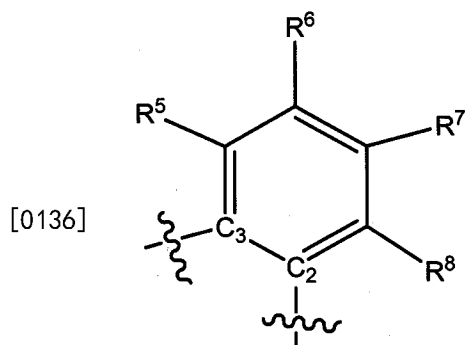
[0131] (ii) Z必须不是含有5-14个(例如, 5-6个或6个) 环原子的杂芳基, 其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N (C_1 - C_3 烷基)、O和S; 并且其中所述杂芳基任选被1-4个独立选择的 R^b 取代; 例如, 不是取代的吡啶, 例如, 不是被 C_1 - C_3 烷基 (例如 CH_3) 取代的吡啶, 例如, 不是2或6-甲基吡啶。

[0132] (B) R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不可能是任选取代的萘基 (例如, R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不可能是未取代的萘基)。在实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不是任选取代的萘基 (例如, 未取代的萘基), 其中R和R' 根据定义 (1)、(2) 和 (4) 来定义; 且A是 $CR^{A1}R^{A2}$ (例如 $CHOR^9$, 例如, $CHOH$), 且 L^1 和 L^2 中的每一个是 C_1 - C_3 亚烷基 (例如, L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2)。

[0133] (C) R^{12} 和/或 R^{13} 不可能是取代的苯基。在实施方案中, R^{12} 和/或 R^{13} 不可能是取代的苯基, 其中R和R' 根据定义 (1) 来定义; 且A是 $CR^{A1}R^{A2}$ (例如 $CHOR^9$, 例如, $CHOH$), 且 L^1 和 L^2 中的每一个是 C_1 - C_3 亚烷基 (例如, L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2)。

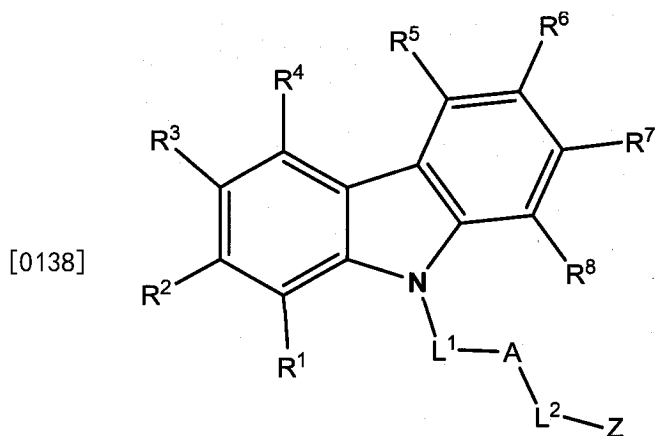
[0134] 在实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。在其它实施方案中, (A) 和 (B); 或 (A) 和 (C); 或 (B) 和 (C) 适用。在另外其它的实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。

[0135] 在另一方面, 特征在于用于在有相应需要的个体中促进产后哺乳动物神经发生的方法。该方法包括向该个体施用有效量的具有式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中R和R' 各自与 C_2 和 C_3 一起形成具有式 (II) 的稠合苯环:



(II).

[0137] 为了清楚的目的, 应理解其中R和R' 各自与 C_2 和 C_3 形成具有式 (II) 的稠合苯环的化合物相当于以下通式的化合物:



(III)

[0139] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、A和Z可如本文任何地方所定义。

[0140] 在实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。在其它实施方案中, (A) 和 (B) ; 或 (A) 和 (C) ; 或 (B) 和 (C) 适用。在另外其它的实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。

[0141] 在另一方面, 特征在于用于在有相应需要的个体中促进产后哺乳动物神经发生的方法。该方法包括向该个体施用有效量的具有式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中:

[0142] L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 ;

[0143] A是 $CR^{A1}R^{A2}$, 其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个是 OR^9 , 另一个是氢;

[0144] Z是 $-NR^{10}R^{11}$; 且

[0145] R^{10} 和 R^{11} 中的每一个独立地选自

[0146] (a) 氢;

[0147] (b) C_6 - C_{10} 芳基, 其任选被1-4个 R^b 取代;

[0148] (d) C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基, 其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;

[0149] (f) C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0150] 在实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。在其它实施方案中, (A) 和 (B) ; 或 (A) 和 (C) ; 或 (B) 和 (C) 适用。在另外其它的实施方案中, (A)、(B) 或 (C) 适用。

[0151] 一方面, 特征在于组合物 (例如, 药物组合物), 其包括本文任何地方所定义的式 (I) 化合物 (和/或本文所述的任意其它式的化合物) 或其盐 (例如可药用盐) 和可药用载体。在一些实施方案中, 组合物可包括有效量的化合物或盐。在一些实施方案中, 组合物可进一步包括一种或多种其它治疗剂。这些治疗剂可包括但不限于抗抑郁药 (包括选择性血清素再摄取抑制剂、三环抗抑郁剂、单胺氧化酶抑制剂和其它抗抑郁药 (包括但不限于文拉法辛、萘发扎酮、安非他酮、米氮平、锂和曲唑酮)) 和乙酰胆碱酯酶抑制剂 (包括但不限于盐酸多奈哌齐 (Aricept)、氢溴酸加兰他敏 (Reminyl) 和重酒石酸卡巴拉汀 (Exelon))。

[0152] 在另一方面, 特征在于剂型, 其包括约0.05毫克至约2,000毫克 (例如, 约0.1毫克至约1,000毫克、约0.1毫克至约500毫克、约0.1毫克至约250毫克、约0.1毫克至约100毫克、约0.1毫克至约50毫克或约0.1毫克至约25毫克) 的本文任何地方所定义的式 (I) 化合物 (和/或本文所述的任意其它式的化合物) 或其盐 (例如可药用盐)。该剂型可进一步包括可药用载体和/或其它治疗剂。

[0153] 一方面, 特征在于本文任何地方所定义的式 (I) 化合物自身 (和/或本文所述的任

意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)。在另一方面,特征在于本文特别描述的任意式(I)化合物。

[0154] 一方面,特征在于式(III)的化合物或其盐(例如可药用盐),其中:

[0155] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基;或

[0156] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基(例如氢);或

[0157] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个为氢;以及

[0158] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义。

[0159] 在实施方案中,(B)和/或(C)适用。

[0160] 一方面,式(III)的化合物的特征在于:

[0161] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是氢或 C_1 - C_3 烷基。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 ,且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个为氢。在实施方案中, R^9 可以是氢;以及

[0162] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。

[0163] 在实施方案中,例如当A是 $CHOH$ 且Z是 $NR^{10}R^{11}$ 时,一种或多种下述适用:

[0164] 第I条 R^3 和 R^6 中的每一个为 CH_3 ;和/或 R^3 和 R^6 中的每一个为溴;和/或 R^3 和 R^6 中的每一个为氯;和/或 R^3 和 R^6 中的每一个为 CH_3 (例如, R^6),且另一个为溴(例如, R^3);

[0165] 第II条 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不是氢;

[0166] 第III条 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个为氢;

[0167] 第IV条 R^{10} 和 R^{11} 中的一个为本文任何地方所定义的杂芳基;

[0168] 第V条 L^1 和/或 L^2 为 C_2 - C_3 亚烷基(任选被取代);

[0169] 第VI条 (B)和/或(C)适用。

[0170] 一方面,式(III)的化合物或其盐(例如可药用盐)的特征在于,其它Z不是 $NR^{10}R^{11}$;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、Z和A可以如本文任何地方所定义。在实施方案中,(B)和/或(C)适用。

[0171] 一方面,式(III)的化合物或其盐(例如可药用盐)的特征在于,其中Z是 $-OR^{12}$ 和/或 $-S(O)_nR^{13}$;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和A可以如本文任何地方所定义。在实施方案中,(B)和/或(C)适用。

[0172] 一方面,式(III)的化合物或其盐(例如可药用盐)的特征在于,其中A是(ii) $C=O$;和/或(iv)含有3-5个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S;并且其中所述亚杂环烷基(a)被1个氧取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义。

[0173] 任何上述化合物可用于本文任何地方所述的任何方法或组合物。

[0174] 本发明一般涉及用本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)刺激神经发生(例如产后神经发生,例如产后海马神经发生)和防止神经元死亡。

[0175] 例如,特征在于促进神经元产生的方法。作为其它实例,促进神经元、特别是CNS、脑、大脑和海马神经元的存活、生长、发育和/或功能的方法。作为进一步的例子,特征在于刺激产后海马神经发生的方法。

[0176] 在一些实施方案中,此类方法可包括体外方法,例如,将样品(例如,细胞或组织)与本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)相接触的方法。在其它实施方案中,该方法可包括将本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)施用于个体(例如,哺乳动物,例如人)。

[0177] 因此,在又一方面,本发明包括且特征在于筛选(由此鉴定)刺激神经发生(例如产后神经发生,例如产后海马神经发生)或防止新生神经元细胞死亡的化合物。例如,例如在实施例部分所述的那些。

[0178] 一方面,特征在于用于在有相应需要的个体中治疗一种或多种由不充足的(例如,异常)神经发生或不需要的神经元细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况(例如控制、缓解、改善、减轻或延缓它们的进展)的方法或用于预防上述疾病、病症或病况(例如,延迟它们发作或减少它们发展的风险)的方法。所述方法向该个体施用有效量的本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)。

[0179] 在另一方面,特征在于本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)在制备下述药剂中的用途或用作下述药剂的用途,所述药剂用于治疗一种或多种由不充足的(例如,异常)神经发生或不需要的神经元细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况(例如控制、缓解、改善、减轻或延缓它们的进展)或预防上述疾病、病症或病况(例如,延迟它们发作或减少它们发展的风险)。

[0180] 在实施方案中,所述一种或多种疾病、病症或病况可包括神经病变、神经外伤和神经退行性疾病。在实施方案中,所述一种或多种疾病、病症或病况可以是由据信在神经精神性疾病中发生的不充足的神经发生(例如,异常海马神经发生)或据信在神经退行性疾病中发生的异常神经细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况。所述一种或多种疾病、病症或病况的实例包括但不限于精神分裂症、重度抑郁、双相型障碍、正常老化、癫痫、外伤性脑损伤、创伤后应激障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症、卒中、放射疗法、慢性应激、以及神经活性药物的滥用,诸如:酒精、阿片类药物、甲基苯丙胺、苯环利定和可卡因。

[0181] 在一些实施方案中,所述个体可以是有相应需要的个体(例如,被鉴定为需要这种治疗的个体,例如患有的一种或多种本文所述的疾病或病况的或处于罹患一种或多种本文所述的疾病或病况的风险的个体)。鉴定需要这种治疗的个体可以在个体或健康护理专业人士的判断之内,并且可以是主观的(例如意见)或客观的(例如可由试验或诊断方法测量)。在一些实施方案中,所述个体可以是哺乳动物。在某些实施方案中,所述个体可以是人。

[0182] 在另一方面,特征在于制备本文所述的化合物的方法。在实施方案中,该方法包括采用本文所述的中间体化合物中的任一种并且将其与一种或多种化学试剂在一种或多种步骤中反应以制备本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)。

[0183] 在一些实施方案中,其中A是CH₂OH且L¹和L²中的每一个是C₁-C₃亚烷基(例如,L¹和L²中的每一个是CH₂)的化合物可被转化成下述化合物:其中A是C(O)且L¹和L²中的每一个是被C₁-C₆硫代烷氧基(例如,-SCH₃)取代的C₁-C₃亚烷基(例如,L¹和L²中的每一个是CH₂)。该方法

包括将原料与氧化剂三氧化硫吡啶复合物相接触(参见,例如,实施例7a和7b)。

[0184] 一方面,特征在于制备本文所述的药物组合物的方法。在实施方案中,该方法包括采用任何一种或多种本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐),并且将所述化合物与一种或多种可药用载体混合。

[0185] 一方面,特征在于用于治疗一种或多种由不充足的(例如,异常)神经发生或不需要的神经元细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况(例如控制、缓解、改善、减轻或延缓它们的进展)或预防上述疾病、病症或病况(例如,延迟它们发作或减少它们发展的风险)的试剂盒。试剂盒包括(i)本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐);和(ii)包括如何向个体(例如,患者)施用所述化合物的指导的说明书。

[0186] 实施方案可以包括,例如以下特征中的任何一种或多种。

[0187] R^3 可选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC$ (O)(C_1 - C_6 烷基)和硝基。例如, R^3 可以是卤素(例如,溴)。在实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以是氢。

[0188] L^1 可以是 C_1 - C_3 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。例如, L^1 可以是 CH_2 。

[0189] L^2 可以是 C_1 - C_3 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。例如, L^2 可以是 CH_2 。

[0190] L^1 和 L^2 中的每一个可以独立地是 C_1 - C_3 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。例如, L^1 和 L^2 中的每一个可以是 CH_2 。

[0191] A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 。

[0192] A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基。

[0193] A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟), R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基(例如氢)。

[0194] A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟), R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个是氢。

[0195] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素或 OR^9 ,另一个是氢。

[0196] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以是氢或 C_1 - C_3 烷基。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 , R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个是氢。在实施方案中, R^9 可以是氢。

[0197] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以是氢、 C_1 - C_3 烷基或卤素。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素(例如氟), R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个是氢。

[0198] 与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳可以具有R构型。

[0199] 与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳可以具有S构型。

[0200] L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。例如, L^1 和 L^2 中的每一个可以是 CH_2 。

[0201] Z可以是 $-NR^{10}R^{11}$ 。

[0202] R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是任选被1-4个 R^b 取代的 C_6 - C_{10} 芳基。

[0203] R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是任选被1-4个 R^b 取代的 C_6 - C_{10} 芳基,另一个是氢或 C_1 - C_6 烷基。

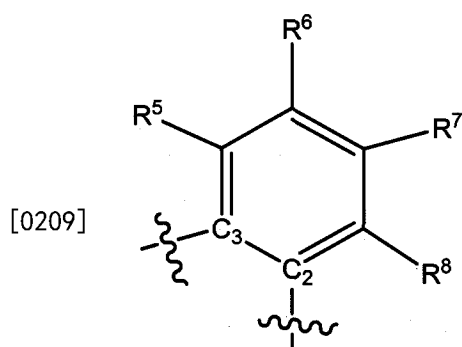
[0204] R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是任选被1-4个 R^b 取代的 C_6-C_{10} 芳基,另一个是氢。例如, R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是未取代的苯基,另一个是氢。作为其它实例, R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是被1个 R^b 取代的苯基,另一个是氢。在实施方案中, R^b 可以是 C_1-C_6 烷氧基(例如, OCH_3)。例如, R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是3-甲氧基苯基,另一个是氢。

[0205] Z 可以是 $-OR^{12}$ 。在实施方案中, R^{12} 可以是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基,其每一个任选地被1-3个 R^c 取代。在其它实施方案中, R^{12} 可以是 C_6-C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代。例如, R^{12} 可以是未取代的苯基。

[0206] Z 可以是 $-S(O)_nR^{13}$,其中 n 可以是0、1或2。在其它实施方案中, R^{13} 可以是 C_6-C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代。例如, R^{13} 可以是未取代的苯基。

[0207] Z 可以是含有5-6个环原子的杂环烯基,其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C_1-C_6 烷基)、NC(O)(C_1-C_6 烷基)、O和S;并且其中所述杂环烯基任选被1-4个独立选择的 R^a 取代。

[0208] R 和 R' 各自与 C_2 和 C_3 一起形成具有式(II)的稠合苯环:



(II).

[0210] R^6 可选自卤素、羟基、巯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷氧基、 C_1-C_6 卤烷氧基、 C_1-C_6 硫代卤烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ 烷基)和硝基。例如, R^6 可以是卤素(例如,溴)。在实施方案中, R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以是氢。本文所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 A 和 Z 实施方案中的任何一种或多种可以与本文所述的 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 实施方案中的任何一种或多种组合。

[0211] L^1 和 L^2 中的每一个可以是 CH_2 ; A 可以是 $CR^{A1}R^{A2}$ 其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个 OR^9 ,另一个是氢; Z 是 $-NR^{10}R^{11}$;且 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个可以独立地选自:(a) 氢;(b) 任选被1-4个 R^b 取代的 C_6-C_{10} 芳基;(d) C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基,其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;且(f) C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0212] R^3 和 R^6 中的每一个可以是卤素(例如,溴);且 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以是氢。 R^9 可以是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是 C_6-C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代,另一个是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是未取代的苯基,另一个是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是被1个 R^b 取代的苯基,另一个是氢。 R^b 可以是 C_1-C_6 烷氧基(例如, OCH_3)。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是3-甲氧基苯基,另一个是氢。

[0213] L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 ; A 是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个 OR^9 ,另一个是氢; Z 是 $-NR^{10}R^{11}$;且 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个独立地选自:(a) 氢;(b) 任选被1-4个 R^b 取代的 C_6-C_{10} 芳基;(d) C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基,其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;和(f) C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。实施方案可包括一种或多种以下特征。

[0214] R^3 和 R^6 中的每一个是卤素(例如,溴);且 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。 R^9 可以是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是 C_6 - C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代,另一个是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是未取代的苯基,另一个是氢。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是被1个 R^b 取代的苯基,另一个是氢。 R^b 可以是 C_1 - C_6 烷氧基(例如, CH_3)。 R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是3-甲氧基苯基,另一个是氢。

[0215] 在实施方案中,(A)、(B)或(C)适用。在其它实施方案中,(A)和(B);或(A)和(C);或(B)和(C)适用。在另外其它的实施方案中,(A)、(B)或(C)适用。

[0216] R 和 R' 中的每一个可以独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。 R 和 R' 中的每一个可以独立地是 C_1 - C_6 烷基(例如, R 和 R' 中的每一个可以是 CH_3)。 R 和 R' 中的每一个可以是氢。

[0217] 具有式(I)的化合物可包括以下的任何一种或多种或选自以下:

[0218] R -1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇;

[0219] S -1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇;

[0220] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(2-亚氨基吡啶-1(2H)-基)丙-2-醇;

[0221] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(苯硫基)丙-2-醇;

[0222] N -(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)- N -(3-甲氧基苯基)乙酰胺;

[0223] 5-((3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)甲基)-3-(3-甲氧基苯基)-噁唑烷-2-酮;

[0224] N -(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺;

[0225] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-酮;

[0226] N -(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-甲氧基丙基)-3-甲氧基苯胺;

[0227] 1-(3,6-二甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;

[0228] 1-(3-溴-6-甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇;

[0229] 1-(3,6-二氯-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;

[0230] 1-(5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;

[0231] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;

[0232] 1-(3-叠氮基苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇;

[0233] 1,3-二(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇;

[0234] 1-(9H-吡啶-9-基)-3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇;

[0235] 3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟基- N -(3-甲氧基苯基)-丙酰胺;

[0236] 5-(2-羟基-3-(3-甲氧基苯氨基)丙基)-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-羧酸乙酯;

[0237] 4-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-1-(苯氨基)丁-2-醇;

[0238] N -(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙基)苯胺;

[0239] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-4-(苯氨基)丁-2-醇;

[0240] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(吡啶-2-基氨基)丙-2-醇;

[0241] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-((3-甲氧基苯基)(甲基)-氨基)丙-2-醇;

[0242] 3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-1-(3-甲氧基苯氨基)-1-(甲硫基)丙-2-酮;

[0243] 3-氨基-1-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)吡啶鎓;

[0244] 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(噻啶-2-基氨基)丙-2-醇;

[0245] N -(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基- N -甲基苯胺;

- [0246] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-甲氧基丙-2-醇;
- [0247] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-4-苯基丁-2-醇;
- [0248] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙-2-醇;
- [0249] 3-(1-(3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-2-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇;
- [0250] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-乙氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0251] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;
- [0252] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(苯基亚磺酰基)丙-2-醇;
- [0253] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(苯基磺酰基)丙-2-醇;
- [0254] 1-(3-溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0255] N-(5-(3-(3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-2-羟丙基氨基)苯氧基)戊基)-2-(7-(2-甲基氨基)-2-氧代-2H-色烯-4-基)乙酰胺;
- [0256] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-苯氧基丙-2-醇;
- [0257] N-(2-(3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-2-羟基丙氧基)乙基)-乙酰胺;
- [0258] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(吡啶-3-基氨基)丙-2-醇;
- [0259] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(吡啶-4-基氨基)丙-2-醇;
- [0260] 1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-5(2H)-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;
- [0261] N-(3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-2,2-二氟丙基)-3-甲氧基苯胺;
- [0262] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-苯氧基丙-2-醇;
- [0263] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;
- [0264] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(邻甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0265] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0266] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(2-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0267] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(萘-1-基氨基)丙-2-醇;
- [0268] 1-(4-溴苯氨基)-3-(3,6-二氯-9H-咪唑-9-基)丙-2-醇;
- [0269] 1-(4-溴苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)丙-2-醇;
- [0270] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(4-乙氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0271] 1-(4-氯苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)丙-2-醇;
- [0272] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(苯乙基氨基)丙-2-醇;
- [0273] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(2-羟基乙基氨基)丙-2-醇;
- [0274] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(2,4-二甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0275] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(2,3-二甲基苯氨基)丙-2-醇;
- [0276] 1-(2-氯苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)丙-2-醇;
- [0277] 1-(叔丁基氨基)-3-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)丙-2-醇;
- [0278] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(异丙基氨基)丙-2-醇;
- [0279] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0280] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0281] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0282] 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3,5-二甲基苯氨基)丙-2-醇;

- [0283] 1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3,4-二甲基苯氨基)丙-2-醇;
- [0284] 1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3,4-二甲基苯氨基)丙-2-醇;
- [0285] 1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(2,5-二甲基苯氨基)丙-2-醇;
- [0286] 1-(4-溴苯氨基)-3-(2,3-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇;
- [0287] 1-(2,3-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0288] 1-(2,3-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-(4-乙氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0289] 1-(2,3-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0290] 1-(2,3-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇草酸盐;
- [0291] 1-(1H-吡唑-1-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇盐酸盐;
- [0292] 1-(1H-吡唑-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇草酸盐;
- [0293] 1-(3,4-二氢-1H-吡唑-9(2H)-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0294] 1-(9H-吡唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;
- [0295] 1-(3,6-二氯-9H-吡唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;
- [0296] 1-(9H-吡唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0297] 1-(3,6-二氯-9H-吡唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0298] 1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇;
- [0299] N-(4-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙氧基)苯基)乙酰胺;
- [0300] 1-(9H-吡唑-9-基)-3-苯氧基丙-2-醇;
- [0301] 1-(9H-吡唑-9-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇;
- [0302] 1-(苄基氨基)-3-(9H-吡唑-9-基)丙-2-醇;
- [0303] 4-(3-(9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙氧基)苯甲酸甲酯;
- [0304] 1-(9H-吡唑-9-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙-2-醇;和
- [0305] 1-氨基-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇;或其盐(例如可药用盐)。
- [0306] 在某些实施方案中,具有式(I)的化合物可以是1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇;或其盐(例如可药用盐)。
- [0307] 在某些实施方案中,具有式(I)的化合物可以是R-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇;或其盐(例如可药用盐)。在实施方案中,R-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇或其盐(例如可药用盐)可以基本上不含(例如,包含小于约5%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%的)S-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇或其盐(例如可药用盐)。
- [0308] 在某些实施方案中,具有式(I)的化合物可以是S-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇;或其盐(例如可药用盐)。在实施方案中,S-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇或其盐(例如可药用盐)可以基本上不含(例如,包含小于约5%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%的)R-1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇或其盐(例如可药用盐)。
- [0309] 在某些实施方案中,具有式(I)的化合物可以是本文所述的1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(+)(右旋)对映体或其盐(例如可药用盐)。参见,例如实施例1a和1b。在实施方案中,本文所述的1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(+)(右旋)对映体或其盐(例如可药用盐)可以基本上不含(例如,

包含小于约5%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%的) 本文所述的1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(-) (左旋) 对映体或其盐 (例如可药用盐)。

[0310] 在某些实施方案中, 具有式(I) 的化合物可以是本文所述的1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(-) (左旋) 对映体或其盐 (例如可药用盐)。参见, 例如实施例1a和1b。在实施方案中, 本文所述的1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(-) (左旋) 对映体或其盐 (例如可药用盐) 可以基本上不含 (例如, 包含小于约5%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%的) 本文所述的1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的(+) (右旋) 对映体或其盐 (例如可药用盐)。

[0311] 该方法可进一步包括检测产生的神经营养性 (例如, 神经发生); 和/或确定该患者具有异常神经营养性、特别是异常神经发生 (特别是异常海马神经发生) 或与这些相关的疾病或病症, 特别是通过检测和/或诊断它们。

[0312] 该方法可进一步包括检测产生的神经营养性。

[0313] 该方法可进一步包括检测确定该个体具有异常神经发生或神经元死亡或与这些相关的疾病或病症, 方式是在所述个体中检测它们。

[0314] 该方法可进一步包括检测所形成的海马神经发生。

[0315] 所述疾病、病症或病状可以是神经精神疾病和神经退行性疾病, 包括 (但不限于) 精神分裂症、重度抑郁、双相型障碍、正常老化、癫痫、外伤性脑损伤、创伤后应激障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症、卒中、放射疗法、慢性应激、以及神经活性药物的滥用, 诸如: 酒精、阿片类药物、甲基苯丙胺、苯环利定和可卡因。

[0316] 在一些实施方案中, 当结合表1在所述的测定中评价时 (即, 在我们的标准体内测定中评价10 μ M浓度时在四只12周龄成年雄性C57/B16小鼠中的前神经原性效力/神经保护), 具有式(I) 的化合物或其盐 (例如可药用盐) 提供至少约27 (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回。

[0317] 在一些实施方案中, 当结合表1在所述的测定中评价时, 具有式(I) 的化合物或其盐 (例如可药用盐) 提供至少约19 (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回。

[0318] 在一些实施方案中, 当结合表1在所述的测定中评价时, 具有式(I) 的化合物或其盐 (例如可药用盐) 提供约18至约30 (例如, 18-27, 19-26, 20-25, 27-30, 27-29) (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回。

[0319] 在一些实施方案中, 当结合表1在所述的测定中评价时, 具有式(I) 的化合物或其盐 (例如可药用盐) 提供约18至约26 (例如, 19-26, 20-25) (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回。

[0320] 在一些实施方案中, 当结合表1在所述的测定中评价时, 具有式(I) 的化合物或其盐 (例如可药用盐) 提供约27至约30 (例如, 27-29) (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回。

[0321] 在实施方案中, 本文所述的任何化合物、组合物或方法还可包括在详细描述和/或权利要求中所述的任何一种或多种其它特征。

[0322] 定义

[0323] 术语“哺乳动物”包括生物体, 其包括小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、兔、山羊、马、猴、狗、猫和人。

[0324] “有效量”是指对所治疗的个体赋予治疗效果 (例如治疗, 例如控制、缓解、改善、减

轻或延缓疾病、病症或病况或其症状的进展;或预防,例如延迟它们发作或减少它们发展的风险)的化合物的量。治疗效果可以是客观的(即,可通过某些试验或标记可测量的)或主观的(即,个体给出效果的指示或感觉到效果)。有效量的上述化合物的范围可为约0.01mg/kg至约1000mg/kg,(例如,约0.1mg/kg至约100mg/kg,约1mg/kg至约100mg/kg)。有效剂量也随施用途径以及用其它试剂共用的可能性而变化。

[0325] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0326] 一般而言,且除另有说明外,取代基(基团)前缀名(i)用后缀“基”、“二基”、“三基”、“四基”等代替母体氢化物的“烷”;或(ii)在母体氢化物后加上后缀“基”、“二基”、“三基”、“四基”等从母体氢化物获得(此时,指出的具有自由价的原子的给定的编号低到与母体氢化物任何建立的编号一致)。约定俗成的名称,例如金刚烷基、萘基、蒽基、菲基、呋喃基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基和哌啶基,以及俗称,例如乙烯基、烯丙基、苯基和噻吩基,也在本文通篇中使用。传统的编号/字母系统也被用于取代基编号和稠合的、二环、二环、多环的命名体系。

[0327] 使用下述定义,除非另有说明。下面对于基团、取代基和范围所列出的特定和一般的值仅用于示例;它们不排除其它确定的值或在基团和取代基的确定范围内的其它值。除另有说明外,烷基、烷氧基、烯基等表示直链和支链基团。

[0328] 术语“烷基”是指可以是直链或支链的饱和烃链,其含有指定数量的碳原子。例如, C_1 - C_6 烷基表示其中可具有1至6(含)个碳原子的基团。任何原子可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0329] 如本文使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“直链 C_n - m 亚烷基”是指具有n至m个碳原子的非支链二价烷基连接基团。任何原子可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。实例包括亚甲基(即, $-CH_2-$)。

[0330] 术语“卤烷基”是指烷基,其中至少一个氢原子被卤素取代。在一些实施方案中,超过一个氢原子(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14)被卤素取代。在这些实施方案中,氢原子可各自被相同卤素(例如氟)替代,或者氢原子可被不同卤素的组合(例如氟和氯)替代。“卤代烷基”还包括其中所有氢都被卤素替代的烷基部分(有时在本文被称为全卤代烷基,例如全氟烷基,例如三氟甲基)。任何原子可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。

[0331] 如本文所提及的,术语“烷氧基”是指式-O(烷基)的基团。烷氧基可以是,例如甲氧基($-OCH_3$)、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基或己氧基。同样地,术语“硫代烷氧基”是指式-S(烷基)的基团。最后,术语“卤代烷氧基”和“硫代烷氧基”分别是指-O(卤代烷基)和-S(卤代烷基)。术语“巯基”是指-SH。如本文使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“羟基”是指式-OH的基团。

[0332] 术语“芳烷基”是指其中烷基氢原子被芳基替代的烷基部分。烷基部分的一个碳用作芳烷基与其它部分连接的点。任何环原子或链原子可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。“芳烷基”的非限制性实例包括苄基、2-苯基乙基和3-苯基丙基。

[0333] 术语“烯基”是指含有指定数量的碳原子且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃链。任何原子可任选地取代,例如被一个或多个取代基取代。烯基可以包括,例如乙烯基、烯丙基、1-丁烯基和2-己烯基。双键碳中的一个可任选是烯基取代基的连接点。

[0334] 术语“炔基”是指含有指定数量的碳原子且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烃链。炔基可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。炔基可以包括,例如乙炔基、丙炔基和3-己炔基。三键碳中的一个可任选是炔基取代基的连接点。

[0335] 术语“杂环基”是指完全饱和的单环、二环、三环或其它多环体系,其含有一个或多个独立地选自O、N(应理解的是,可存在一个或两个其它基团以使氮化合价完整和/或形成盐)或S的组成杂原子环原子。杂原子或环碳可以是杂环基取代基与其它部分的连接点。任何原子可任选被取代,例如被一个或多个取代基取代。杂环基可以包括,例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基(哌啶子基)、哌嗪基、吗啉基(吗啉子基)、吡咯啉基和吡咯烷基。举例而言,含有5-6个环原子、其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环任选地被1-3个独立选择的R^a取代的短语“杂环”将包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基(哌啶子基)、哌嗪基、吗啉基(吗啉子基)、吡咯啉基和吡咯烷基。

[0336] 术语“杂环烯基”是指部分不饱和的单环、二环、三环或其它多环烃基,其含有一个或多个(例如1-4个)独立地选自O、N(应理解的是,可存在一个或两个其它基团以使氮化合价完整和/或形成盐)或S的杂原子环原子。环碳(例如,饱和或不饱和的)或杂原子可以是杂环烯基取代基的连接点。任何原子可任选被取代,例如,被一个或多个取代基取代。杂环烯基可以包括,例如二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、1,2,5,6-四氢-嘧啶基和5,6-二氢-2H-[1,3]噁嗪基。

[0337] 术语“环烷基”是指完全饱和的单环、二环、三环或其它多环烃基。任何原子可任选被取代,例如,被一个或多个取代基取代。环碳用作其它部分的环烷基的连接点。环烷基部分可以包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基和降冰片基(二环[2.2.1]庚基)。

[0338] 术语“环烯基”是指部分不饱和的单环、二环、三环或其它多环烃基。环碳(例如饱和或不饱和的)是环烯基取代基的连接点。任何原子可任选被取代,例如,被一个或多个取代基取代。环烯基部分可以包括,例如环己烯基、环己二烯基或降冰片烯基。

[0339] 如本文使用的,术语“亚环烯基”是指具有指定数量的环原子的二价单环环烷基。

[0340] 如本文使用的,术语“亚杂环烯基”是指具有指定数量的环原子的二价单环杂环基。

[0341] 术语“芳基”是指芳族单环、二环(2个稠环)或三环(3个稠环)或多环(>3个稠环)烃环系统。一个或多个环原子可任选被取代,例如,被一个或多个取代基取代。芳基部分包括,例如苯基和萘基。

[0342] 术语“杂芳基”是指单环、二环(2个稠环)或三环(3个稠环)或多环(>3个稠环)烃基,其含有一个或多个独立地选自O、N(应理解的是,可存在一个或两个其它基团以使氮化合价完整和/或形成盐)或S的杂原子环原子。一个或多个环原子可任选被取代,例如,被一个或多个取代基取代。

[0343] 杂芳基的实例包括但不限于2H-吡咯基、3H-吡啶基、4H-喹啉基、吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并三唑基、β-咔啉基、咪唑基、香豆素基、色烯基、噌啉基、二苯并[b,d]呋喃基、呋喃基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、萘啶基、噻唑基、萘嵌间二氮杂苯基、菲啶基、二氮杂菲基、吩吡嗪基

(phenarsaziny1)、吩嗪基、吩噻嗪基、苯并氧硫杂环己二烯基(phenoxathiiny1)、吩噻嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、三唑基和咕吨基。

[0344] 术语“芳基环烷基”和“芳基杂环基”是指二环、三环或其它多环体系,其包括各自与环烷基和杂环基稠合的芳基环。类似地,术语“杂芳基杂环基”和“杂芳基环烷基”是指二环、三环或其它多环体系,其包括各自与杂环基和环烷基稠合的杂芳基环。任何原子可被取代,例如,被一个或多个取代基取代。例如,芳基环烷基可包括茚满基;芳基杂环基可包括2,3-二氢苯并呋喃基、1,2,3,4-四氢异喹啉基和2,2-二甲基色满基。

[0345] 描述符“C=O”或“C(O)”是指与氧原子双键键合的碳原子。

[0346] 术语“氧基”是指取代基在碳上时的双键氧。当氧基是在氮或硫上的取代基时,应理解的是,所生成的基团分别具有结构 $N \rightarrow O^-$ 和 $S(O)$ 和 SO_2 。

[0347] 如本文使用的,单独使用或与其它术语组合使用的术语“氰基”是指式-CN的基团,其中所述碳和氮原子通过三键结合在一起。

[0348] 通常,当特定变量的定义包括可能的氢和非氢(卤素、烷基、芳基等)时,术语“除氢以外的取代基”共同地是指特定变量存在非氢可能性。

[0349] 术语“取代基”是指例如在该基团任何原子的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂环烯基、环烯基、芳基或杂芳基上“取代”的基团。一方面,基团上的取代基独立地是对于该取代基所述的原子的、任何一个单一的可能原子或基团,或者两个或更多个可能原子或基团的任何组合。在另一方面,取代基本身可被上述取代基中的任何一个取代。

[0350] 此外,如本文使用的,短语“任选取代的”是指未取代的(例如被aH取代的)或取代的。如本文使用的,术语“取代的”是指氢原子被去除,且被取代基代替。应理解的是,在给定原子上的取代基受化合价限制。

[0351] 描述符例如“C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个独立选择的R^b取代”(等等)意图包括未取代的C₆-C₁₀芳基和被1-4个独立选择的R^b取代的C₆-C₁₀芳基。取代基(基团)前缀名(例如不含修饰词“任选取代的”或“取代的”的烷基)的使用被理解为意指特定取代基未被取代。然而,不含修饰词“任选取代的”或“取代的”的“卤代烷基”仍被理解为意指烷基,其中至少一个氢原子被卤素替代。

[0352] 在一些实施方案中,R^b可以如(aa)-(dd)中的任何一个、两个、三个或所有中所定义。例如,R^b可以如(aa)和(bb)或其组合中所定义。

[0353] R^e的定义中的短语“Cy是饱和、部分不饱和或芳族碳环或杂环的环系统”应理解包括上文定义的每个环体系(例如Cy可以是香豆素基或如本文任何地方所定义的任选取代的生物素的环组分)。

[0354] 下面说明书中列出了本发明的一种或多种实施方案的细节。本发明的其它特征和优点从说明书和权利要求来看是明显的。

[0355] 附图简述

[0356] 图1:在齿状回的新神经元的出生后、对BrdU标记的经鉴定的强度和细胞死亡的计时的脉冲追踪分析。将12周龄野生型雄性C57/B6小鼠单独关养而不进入转笼,并且在第0天注射BrdU(50mg/kg, i.p.)。随后通过BrdU的免疫组织化学在注射后第1天、第5天、第10天、第15天、第20天和第25天监控齿状回(DG)的颗粒下区(SGZ)和颗粒层(GL)中的神经前体细

胞增殖。在每个时间点评价四只小鼠,并且检查穿过每只小鼠海马的25-30个相邻的冠状切片(随后由锥体上和锥体下片状物连接在嵴区域上的点行进,并且齿状回水平定位于胼胝体之下)。第1和5天,DG内几乎100%的BrdU阳性细胞定位于SGZ中。根据SGZ中凋亡细胞体的出现,在第1天和第5天之间细胞的总数减少约40%。在第10天之前,一些BrdU阳性细胞已迁移至GL中,而DG中的BrdU阳性细胞的总数无显著变化。在第15天之前,当GL中BrdU阳性细胞的数量保持很定时,SGZ中的BrdU阳性细胞下降,表明在第10天与第15天之间迁移出SGZ和迁移至GL的一些细胞经受细胞凋亡。在第20-25天间这种趋势继续。这些结果表明,在连续分子输注的一周内(期间SGZ中40%新生细胞通常死亡)每天注射BrdU,将能够检测增强齿状回中新生细胞的增殖或存活的化合物。

[0357] 图2:插管和泵的手术放置不影响海马神经发生或脑对侧上的新生神经元存活。借助于手术植入的Alzet渗透性微泵用媒介物(人工脑脊液)输注7天的小鼠(媒介物输注,n=5)与除没有经受手术以外相同处理的小鼠(无手术,n=4)相比,表现出在海马神经前体细胞增殖方面没有差异,如通过对于齿状回体积标准化的BrdU结合所测定。然而,当Alzet渗透性微泵装载有成纤维细胞生长因子2(FGF-2;10mg/mL)(n=5)时,海马神经前体细胞增殖大致是其它两组的两倍(*,p<0.001,Student's t检验)。

[0358] 图3:异位结合BrdU用于从进一步考虑剔除分子。海马区中BrdU的免疫组织化学染色通常应局限于齿状回的SGZ,如左图所示。所用的体内神经原性筛选被设计为检测选择性地刺激BrdU结合到SGZ的复制中细胞的小分子。不常见地,一些化合物表现出异位区(例如CA3、CA1、皮质和纹状体)中的非特异性BrdU结合,如右图所示。证明BrdU的异位结合的任何分子从研究中剔除。

[0359] 图4:对10个化合物的100个集合体的筛选鉴定具有前神经原性功效的10个集合体。在用成纤维细胞生长因子2(FGF-2;10mg/mL)输注7天(n=5)后,齿状回颗粒下区(SGZ)中BrdU标记的细胞的总数为用媒介物输注的小鼠(人工脑脊液(aCSF)(n=5))的约两倍。如下测试10个化合物的每个集合体的前神经原性功效:在两只独立的小鼠中将各自单独的化合物以10 μ M浓度施用7天时间。集合体7、14、18、19、41、53、54、61、69和70表现出与FGF-2输注相当的神经前体细胞增殖的刺激。大多数集合体展现出对海马神经前体细胞增殖没有效果。

[0360] 图5:对阳性集合体的再评价证实增强的BrdU结合的统计学显著性。对其初始鉴定之后,对集合体7、14、18、19、41、53、54、61、69和70进行再评价,每个集合体2只另外的小鼠。显示的结果是评价每种化合物的所有4只小鼠的SEM的平均值。相比于媒介物对照,所有集合体显著(*,P<0.001,Student's t检验)刺激海马齿状回SGZ中的神经前体细胞增殖。

[0361] 图6:将前神经原性集合体分解以鉴定单独的前神经原性化合物。(a)体内评价组成集合体#7的10个单独的化合物揭示,化合物#3刺激增殖或SGZ中神经前体细胞的增殖或存活,而集合体#7的剩余的单独组分没有这种效应。在本文中,该分子被称为‘实施例45化合物’。以两种不同的浓度(100 μ M(A和B)和10 μ M(C和D))输注每个化合物,每种浓度两只小鼠。实施例45化合物显示,两种浓度均具有任一前神经原性或神经保护活性。在图的下面是BrdU结合到SGZ中的典型结果,而这种BrdU结合在用集合体#7或实施例45化合物输注的动物中显著更多。(b)单独前神经原性化合物的分子式和重量通过体内筛选来鉴定。(c)以10 μ M浓度评价再次提供的化合物(每个化合物3只小鼠),从而证实对神经干细胞的前神经原性

或神经保护效应不是UTSWMC化合物文库中的贮存条件的假象。通过质谱测定法证实再次提供的化合物纯度为99%纯,并且显示在神经干细胞中体内保留前增殖性或神经保护性。所有化合物较媒介物而言显著性(*, $P < 0.001$, Student's t检验)刺激海马齿状回SGZ中的神经前体细胞增殖。

[0362] 图7:口服施用实施例45化合物的神经原性功效与剂量相关的。左侧的图显示,通过每天经口管饲化合物达连续7天所施用的小鼠脑组织中实施例45化合物的浓度与所施用的实施例45化合物的剂量相关。右侧的图显示,实施例45化合物的前神经原性或神经保护性功效为5至40mg/kg的剂量范围的媒介物对照的大致两倍。随着实施例45化合物的剂量递减,神经发生的量相应降低,直至其在低于1.0mg/kg的化合物剂量时到达不高于媒介物对照的小鼠的化合物。显示的结果由每种剂量对5只成年野生型雄性小鼠的分析获得的平均值。

[0363] 图8:对与实施例45化合物结构相关的分子的分析揭示,可被化学修饰而不损失体内活性的化合物的区域。使用37个实施例45化合物(在图中标记为 P7C3A1-41)的化学类似物进行体内SAR研究,每个化学类似物在4或5只成年C57/B6雄性小鼠中评价。一些类似物揭示与母体化合物相当的活性,而其它类似物显示显著降低的活性或居间在媒介物与FGF对照之间的前神经原性效应的证据。这种实践能鉴定可能易于化学修饰而不丧失活性的母体化合物的区域。举例而言,实施例62化合物保留稳定的活性,其中实施例45化合物的苯胺环被氨基苯甲醚取代。通过将香豆素部分连接至N-苯基环对该衍生物化合物开发,从而收获荧光衍生物。

[0364] 图9:实施例62化合物的活性是对映体特异性的。制备实施例62化合物的(a) (+) 和 (-) 对映体。(b) 对实施例62化合物对映体的评价显示,体内前神经原性或神经保护功效由 (+) 对映体以剂量依赖性方式完全保持,而 (-) 对映体显示活性降低。在3至5只3月龄成年野生型雄性C57/B6小鼠中评价每种剂量的每个对映体。

[0365] 图10:实施例45化合物增强齿状回中新生神经元的存活。(a) 每天通过经口管饲法施用实施例45化合物 (20mg/kg)、连续施用30天的小鼠中新生神经元的双皮质素 (DCX) (一种当增殖性海马神经前体细胞不可逆地致力于神经元分化时在这些细胞中特异性且短暂性表达的抗原) 免疫组织化学染色,与仅接受媒介物的小鼠中观察到的相比显著增加。这些结果是代表10个来自每组的5只小鼠的切片,并且证明实施例45化合物特异性促进海马神经发生。(b) 实施例45化合物通过促进新生神经元存活增强海马神经发生。将3月龄野生型C57/B6雄性小鼠暴露于经口递送的实施例45化合物或媒介物30天 ($n = 5$ 只动物/组),通过IP注射施用单脉冲BrdU (150mg/kg),然后在1小时、1天、5天或30天后处死以用于BrdU结合到定位于齿状回的颗粒下层中的细胞中的免疫组织化学检测。在1小时或1天时间点的组之间没有观察到显著性差异,尽管在1天时实施例45化合物处理的组中的BrdU+细胞有增加的趋势。在5天时间点时 (此时40%新生神经元通常死亡),接受实施例45化合物的动物的BrdU+细胞增加25%,显示与只有媒介物的对照组相比具有统计学显著性(*, $P < 0.001$, Student's t检验)。组之间的差异随时间而变,以使在脉冲施用BrdU后24小时开始接受实施例45化合物的日口服剂量达30天的小鼠显示与只有媒介物的对照相比,齿状回中BrdU+细胞的丰度增加4倍。在这个更长期的试验中,在齿状回的SGZ和颗粒层中都观察到BrdU+细胞。

[0366] 图11:短期(1小时脉冲)BrdU结合和齿状回中的切割的半胱天冬酶3(CCSP3)形成的定量显示,NPAS3缺陷小鼠的齿状回中的新生细胞的增殖速率与同窝野生型(BrdU)相同,但是为编程性细胞死亡(CCSP3)水平的大致两倍(*, $P<0.01$,Student's t检验)。评价每组中三只6周龄雄性小鼠(NPAS3缺陷或同窝野生型)。

[0367] 图12:NPAS3缺陷小鼠的齿状回中的颗粒细胞神经元显示树突状分支和棘密度。(a)齿状回的Golgi-Cox染色表明,npas3^{-/-}小鼠中的齿状回颗粒细胞神经元的树突状分支的发育显著慢于同窝野生型。所示的结果代表15个来自每个基因型的5只12-14周龄成年雄性小鼠的切片。(b)除明显减少的树突状长度和分支以外,npas3^{-/-}小鼠的齿状回中的颗粒神经元也显示较同窝野生型而言显著降低的棘密度(*, $P<0.00001$,Student's t检验)。这些基因型特异性差异由海马的CA1区中的神经元表现。

[0368] 图13:与野生型小鼠的海马薄片相比,在npas3^{-/-}小鼠的海马薄片制品中,齿状回的外分子层(a)和海马的CA1区(b)中的突触传递都增加。用实施例45化合物的延长处理使齿状回(而不是npas3^{-/-}小鼠的CA1区)中的突触响应标准化。用实施例45化合物的延长处理不影响野生型响应。数据表示为平均±SEM。每组包括5只小鼠中的每个小鼠的1或2个薄片制品。

[0369] 图14:实施例45化合物在NPAS3缺陷动物的齿状回中具有前神经原性或神经保护性功效。给6只12周龄npas3^{-/-}小鼠经口施用媒介物或实施例45化合物(20mg/kg/d)达12天,同时还每天注射BrdU(50mg/kg)。在第12天结束时,处死小鼠,对组织进行BrdU和双皮质素(DCX)染色。BrdU染色显示,实施例45化合物使npas3^{-/-}小鼠中神经发生的强度增加约4倍,如上图示(*, $P<0.001$,Student's t检验)。DCX染色显示,实施例45化合物在分化npas3^{-/-}小鼠中成年齿状回的神经元方面促进更广泛的方法形成。

[0370] 图15:齿状回中神经元的Golgi-Cox染色显示,每天用实施例45化合物(20mg/kg/d)处理npas3^{-/-}小鼠的延长增强树突状分支。上图显示高功率显微照片,下图显示图解整个齿状回的低功率显微照片。

[0371] 图16:所测量的从胚胎第14天至3月龄每天用实施例45化合物(20mg/kg/d)或媒介物处理的npas3^{-/-}和同窝野生型小鼠中海马子域的厚度表明,实施例45化合物选择性增加齿状回颗粒细胞层的厚度至临近野生型厚度的水平(*, $P<0.01$,Student's t检验),而不影响CA1或CA3区的锥体细胞层的厚度。

[0372] 图17:切割的半胱天冬酶3(CCSP3)(一种细胞凋亡的标记物)的免疫组织化学检测显示NPAS3缺陷动物的齿状回中编程性细胞死亡的水平增加。NPAS3缺陷动物中的细胞凋亡被用实施例45化合物的处理(20mg/kg/d,p.o.12天)抑制,而用单独媒介物的类似处理没有效果。所示的图像代表10-12个用于评价每只动物的切片,其中每组3-5只8周龄雄性NPAS3缺陷小鼠。

[0373] 图18:在将培养的初代皮质神经元暴露于Aβ₍₂₅₋₃₅₎达48小时后的细胞成活力测定显示,与媒介物处理的(对照)样品相比,实施例45化合物防止神经元细胞死亡。用实施例62化合物的(+)对映体提供所观察到的保护作用,但效果低于(-)对映体。数据表示为平均±SEM。

[0374] 图19:FASDP的化学结构。

[0375] 图20:荧光标记的实施例62化合物(称为FASDP)被暴露于培养的U2OS成骨细胞,并

且观察到该化合物以与Mitotracker染料的分布重叠的分布定位。这种观察表明,实施例45化合物的作用位点定位于线粒体中。

[0376] 图21:实施例45化合物在线粒体中以机械方式起作用。(a) 以如通过TMRM染料的荧光成像鉴定的剂量依赖性方式暴露于钙离子载体A23187后,实施例45化合物保持线粒体膜电位,TMRM是细胞渗透性的、阳离子性橘红色荧光染料,其容易被活性线粒体分离。(b) 实施例62化合物的保护效果是对映体特异性的,其中(+)对映体比(-)对映体保留更多的活性。

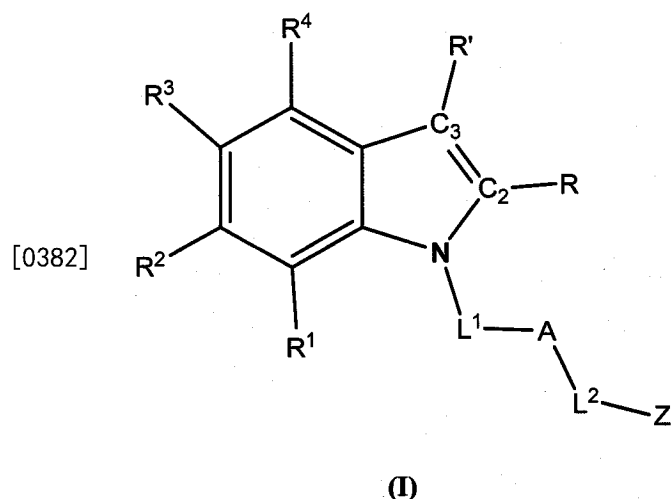
[0377] 图22:与已知药物相比较的实施例45化合物。(a) 实施例45化合物和Dimebon抗组胺都增强海马神经发生(b),均防止培养的皮质神经元 $AB_{(25-35)}$ -介导的细胞死亡(c),并且都在中毒性暴露于钙离子载体A23187后防止线粒体分解(d)。在神经发生的体内测定中,实施例45化合物表现出比Dimebon抗组胺更高的最高功效。在所有三种测定中,实施例45化合物表现出比Dimebon抗组胺更强的相对功效。

[0378] 详述

[0379] 本发明一般涉及刺激神经发生(例如产后神经发生,例如产后海马神经发生)和/或通过减少神经元细胞死亡来促进现有神经元的存活。

[0380] 化合物

[0381] 一方面,本发明特征在于具有通式(I)的化合物:



[0383] 此处和在本说明书中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R 、 R' 、 L^1 、 L^2 、 A 和 Z 可以如本文任何地方所定义。

[0384] 应理解,为了清楚起见在分开的实施方案中描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。相反,为了简短起见在单个实施方案的情况中描述的本发明的各种特征也可分别提供或以任何适合的次组合提供。

[0385] 因此,为了便于解释说明,也应理解,在本说明书中变量(例如, R^1)由“如本文任何地方所定义的”(等等)定义之处,特定变量的定义包括第一次出现且最广泛的一般定义以及在本说明书中任何地方所述的任何下位和具体定义。

[0386] 变量 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4

[0387] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如,一个,如一个 R^3)选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基;其它为氢。

[0388] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如, 一个, 如一个 R^3)选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基; 其它为氢。

[0389] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如, 一个, 如一个 R^3)选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基; 其它为氢。

[0390] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如, 一个, 如一个 R^3)选自卤素和 C_1 - C_6 烷基; 其它为氢。

[0391] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如, 一个, 如一个 R^3)是卤素(例如, 溴或氯)和 C_1 - C_6 烷基; 其它为氢。

[0392] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个或两个(例如, 一个, 如一个 R^3)是溴; 其它为氢。

[0393] 在一些实施方案中, R^3 选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0394] 在某些实施方案中, R^3 选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0395] 在一些实施方案中, R^3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0396] 在某些实施方案中, R^3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0397] 在一些实施方案中, R^3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0398] 在某些实施方案中, R^3 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0399] 在一些实施方案中, R^3 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0400] 在某些实施方案中, R^3 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0401] 在一些实施方案中, R^3 是卤素(例如, 溴或氯); 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0402] 在某些实施方案中, R^3 是卤素(例如, 溴或氯); 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0403] 在一些实施方案中, R^3 是溴; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0404] 在某些实施方案中, R^3 是溴; 且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢。

[0405] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个独立地选自氢、卤素和 C_1 - C_6 烷基。

[0406] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个独立地选自氢和卤素(例如, 溴或氯)。

[0407] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个是氢。

[0408] 在一些实施方案中, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的任何一个或多个可以是除氢以外的取代基, 所述取代基或所述取代基中的每一个不是 C_1 - C_6 烷基(例如, 不是 C_1 - C_3 烷基, 例如, 不是 CH_3)。

[0409] 变量 L^1

[0410] 在一些实施方案中, L^1 是 C_1-C_3 (例如, C_1-C_2) 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0411] 在某些实施方案中, L^1 是亚甲基 (即, $-CH_2-$)。在其它实施方案中, L^1 是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基。在实施方案中, R^c 是 C_1-C_6 烷基 (例如, C_1-C_3 烷基,例如 CH_3)。

[0412] 在某些实施方案中, L^1 是亚乙基 (即, $-CH_2CH_2-$)。在其它实施方案中, L^1 是被1个或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚乙基。在实施方案中, R^c 是 C_1-C_6 烷基 (例如, C_1-C_3 烷基,例如 CH_3)。

[0413] 变量 L^2

[0414] 在一些实施方案中, L^2 是 C_1-C_3 (例如, C_1-C_2) 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0415] 在某些实施方案中, L^2 是亚甲基 (即, $-CH_2-$)。在其它实施方案中, L^2 是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基。在实施方案中, R^c 是 C_1-C_6 烷基 (例如, C_1-C_3 烷基,例如 CH_3)。在实施方案中, R^c 是 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷氧基、 C_1-C_6 卤烷氧基或 C_1-C_6 硫代卤烷氧基。例如, R^c 可以是 C_1-C_6 (例如, C_1-C_3) 硫代烷氧基,例如 $-SCH_3$ 。

[0416] 在某些实施方案中, L^2 是亚乙基 (即, $-CH_2CH_2-$)。在其它实施方案中, L^2 是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚乙基。例如,更接近于式 (I) 中的Z的亚乙基碳可以如前段中所述被取代。

[0417] 在某些实施方案中, L^2 是直接连接式 (I) 中的A与式 (I) 中的Z的键。

[0418] 变量 L^1 和 L^2 的非限定性组合

[0419] 在一些实施方案中, L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1-C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0420] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 。

[0421] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 中的一个为 CH_2 (例如, L^1), 另一个 (例如, L^2) 是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基,其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。

[0422] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 中的每一个是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基,其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。

[0423] 在一些实施方案中, L^1 是 C_1-C_3 (例如, C_1-C_2) 直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代,且 L^2 是直接连接式 (I) 中的A与式 (I) 中的Z的键。在实施方案中, L^1 可以是例如,亚甲基 (即, $-CH_2-$) 或被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c (例如, C_1-C_6 烷基,例如 C_1-C_3 烷基,如 CH_3) 取代的亚甲基。

[0424] 变量A

[0425] [I] 在一些实施方案中,A是:

[0426] (i) $CR^{A1}R^{A2}$, 其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1-C_3 烷基或 OR^9 ; 或

[0427] (ii) $C=O$; 或

[0428] (iv) 含有3-5个环原子的亚杂环烷基, 其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N (C_1-C_3 烷基)、O和S; 并且其中所述亚杂环烷基 (a) 被1个氧取代; 且 (b) 任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代。

[0429] 在一些实施方案中,A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 (例如,氢、卤素或 OR^9)。

[0430] 在某些实施方案中,A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基。

[0431] 在某些实施方案中,A可以是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基(例如氢)。

[0432] 在某些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为氢。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素或 OR^9 ,另一个为氢。

[0433] 在某些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以是氢或 C_1 - C_3 烷基。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 ,且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个为氢。在实施方案中, R^9 可以是氢或 R^9 可以是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0434] 在某些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以是氢、 C_1 - C_3 烷基或卤素。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个为氢。

[0435] 在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素或 OR^9 ,另一个为氢。

[0436] 例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 ,另一个为氢。在实施方案中, R^9 可以是氢。 R^9 可以是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0437] 作为其它例子, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素(例如氟),另一个为氢。

[0438] 在其它实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个是除氢以外的取代基。

[0439] 例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以是卤素(例如氟)。

[0440] 作为其它例子, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 (例如,其中 R^9 是氢),另一个是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0441] 作为进一步的例子, R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0442] 在另外其它的实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个为氢。

[0443] 实施方案可进一步包括下述特征中的任何一种或多种。

[0444] 当与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳被四个不同的取代基取代时,与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳可以具有R构型。

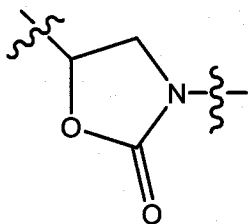
[0445] 当与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳被四个不同的取代基取代时,与 R^{A1} 和 R^{A2} 连接的碳可以具有S构型。

[0446] [II] 在一些实施方案中,A是 $C=O$ 。

[0447] [III] 在一些实施方案中,A是含有3-5个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S;并且其中所述亚杂环烷基(a)被1个氧(例如,环碳上的1个氧)取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代。

[0448] 在某些实施方案中,A是含有5个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S;并且其中所述亚杂环烷基(a)被1个氧取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代。例如,A可以是:

[0449]

[0450] 变量 L^1 、 L^2 和A的非限定性组合

[0451] 在某些实施方案中:

[0452] A是(i) $CR^{A1}R^{A2}$, 其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 ; 或(ii) $C=O$; 且[0453] L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基, 其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0454] 在一些实施方案中:

[0455] A是 $CR^{A1}R^{A2}$, 其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 ; 且[0456] L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基, 且任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0457] 实施方案可包括以下特征中的一种或多种:

[0458] R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以如本文任何地方所定义。[0459] L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 。[0460] L^1 和 L^2 中的一个为 CH_2 (例如, L^1), 另一个 (例如, L^2) 是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基, 其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。例如:[0461] 第VII条 L^1 可以是 CH_2 ; 且[0462] 第VIII条 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为氢; 且[0463] 第IX条 L^2 可以是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c (例如, C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3) 烷基, 例如 CH_3 ; 或 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3) 硫代烷氧基, 例如 $-SCH_3$) 取代的亚甲基;[0464] L^1 和 L^2 中的每一个是被1或2个 (例如1个) 独立选择的 R^c 取代的亚甲基, 其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。例如:[0465] 第X条 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以是除氢以外的取代基 (例如, 它们中的一个为 CH_3), 且[0466] 第XI条 L^1 和 L^2 中的每一个是被 C_1 - C_3 烷基, 例如 CH_3 取代的亚甲基。

[0467] 在一些实施方案中:

[0468] A是含有3-5个 (例如5个) 环原子的亚杂环烷基, 其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S; 并且其中所述亚杂环烷基(a) 被1个氧取代; 且(b) 任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代; 且[0469] L^1 是 C_1 - C_3 (例如 C_1 - C_2) 直链亚烷基, 其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代, 且[0470] L^2 是直接连接式(I) 中的A与式(I) 中的Z的键。[0471] 变量Z

[0472] [I] 在一些实施方案中, Z是:

[0473] (i) $-NR^{10}R^{11}$; 或[0474] (ii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$; 或[0475] (iii) $-OR^{12}$; 或[0476] (iv) $-S(O)_nR^{13}$, 其中n为0、1或2; 或

[0477] (v) 含有5-6个环原子的杂环烯基,其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NHC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环烯基任选被1-4个独立选择的R^a取代;

[0478] (vi) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个独立选择的R^b取代;或

[0479] (vii) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个独立选择的R^b取代。

[0480] 在某些实施方案中,Z如前段中的(i)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)或(vii)所定义。

[0481] 在某些实施方案中,Z如前段中的(i)、(iii)、(iv)、(v)或(vii)所定义。

[0482] 在某些实施方案中,Z如前段中的(i)、(iii)、(v)或(vii)所定义。

[0483] 在某些实施方案中,Z如前段中的(i)、(iii)或(iv)所定义。

[0484] 在某些实施方案中,Z是:

[0485] (i) -NR¹⁰R¹¹;或

[0486] (iii) -OR¹²;或

[0487] (v) 含有5-6个环原子的杂环烯基,其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环烯基任选被1-4个独立选择的R^a取代。

[0488] 在某些实施方案中,Z是:(i) -NR¹⁰R¹¹;或(iii) -OR¹²。

[0489] 在某些实施方案中,Z是:(i) -NR¹⁰R¹¹;或(iv) -S(O)_nR¹³,其中n为0、1或2。

[0490] 在某些实施方案中,Z是:(iii) -OR¹²;或(iv) -S(O)_nR¹³,其中n为0、1或2。

[0491] 在某些实施方案中,Z不包括杂环基(例如含氮杂环基,例如哌嗪基或哌啶基)作为其结构部分(例如,作为稠合环或通过键与其它环连接的)。

[0492] 在某些实施方案中,Z不是含有5-6个环原子的杂环烯基,其中1-3个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环烯基任选被1-4个独立选择的R^a取代。

[0493] 在某些实施方案中,Z不是含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个独立选择的R^b(例如,除吡啶基之外)取代。

[0494] [II] 在一些实施方案中,Z是-NR¹⁰R¹¹。

[0495] [A] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹中的一个为氢,且R¹⁰和R¹¹中的另一个是除氢以外的取代基。

[0496] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹中的一个为氢或除氢以外的取代基,且R¹⁰和R¹¹中的另一个是除氢以外的取代基。

[0497] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹中的每一个是除氢以外的取代基。

[0498] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹中的每一个为氢。

[0499] [B] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹中的一个独立地选自以下(b)、(c)、(g)-(k)和(l)中共同所述的取代基:

[0500] (b) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个R^b取代;

[0501] (c) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个R^b取代;

[0502] (g) C₈-C₁₄芳基环烷基,其中:

[0503] (l) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的R^b取代,且

- [0504] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的 R^a 取代;
- [0505] (h) 含有8-14个环原子的芳基杂环基,其中:
- [0506] (1) 该芳基部分任选被1-4个独立选择的 R^b 取代,且
- [0507] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代;
- [0508] (i) 含有8-14个环原子的杂芳基杂环基,其中:
- [0509] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的 R^b 取代;且
- [0510] (2) 该杂环基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₆烷基)、NC(O)(C₁-C₆烷基)、O和S;并且其中所述杂环基部分任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代;
- [0511] (j) 含有8-14个环原子的杂芳基环烷基,其中:
- [0512] (1) 该杂芳基部分中的1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基部分任选地被1-3个独立选择的 R^b 取代;且
- [0513] (2) 该环烷基部分任选被1-4个独立选择的 R^a 取代;
- [0514] (k) C₃-C₈环烷基或C₃-C₈环烯基,其每一个任选被1-4个独立选择的 R^a 取代;且
- [0515] (l) C₇-C₁₂芳烷基,其中该芳基部分任选被1-4个独立选择的 R^b 取代,
- [0516] 且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。
- [0517] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 不可能是C₃-C₈环烷基或C₃-C₈环烯基,其每一个任选被1-4个独立选择的 R^a 取代。
- [0518] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个独立地选自以下(b)、(c)、(g)-(j)和(1)中共同所述的取代基;且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。
- [0519] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个独立地选自以下(b)、(c)和(g)-(j)中共同所述的取代基;且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。
- [0520] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个独立地选自:
- [0521] (b) C₆-C₁₀芳基,其任选被1-4个 R^b 取代;
- [0522] (c) 含有5-14个环原子的杂芳基,其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳基任选被1-4个 R^b 取代;
- [0523] 且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。
- [0524] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个C₆-C₁₀芳基(例如,C₆),其任选被1-4个(例如,1-3、1-2或1个) R^b 取代;且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。
- [0525] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自卤素;或C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆卤烷氧基;C₁-C₆硫代烷氧基;C₁-C₆硫代卤烷氧基;C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂和-NHC(O)(C₁-C₆烷基),其每一个任选地被1-3个独立选择的 R^e 取代。
- [0526] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆卤烷氧基;C₁-C₆硫代烷氧基;和C₁-C₆硫代卤烷氧基,其每一个任选地被1-3个独立选择的 R^e 取代。在实施方案中, R^b 可进一步包括卤素。
- [0527] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤烷氧基,其每一个任选地被1-3个独立选择的 R^e 取代。在实施方案中, R^b 可进一步包括卤素。
- [0528] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自C₁-C₆烷氧基,其每一个任选地被

1-3个独立选择的 R^e 取代。在实施方案中, R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基(例如, OCH_3)。在实施方案中, R^b 可进一步包括卤素。

[0529] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个未取代的苯基,且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。

[0530] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个被1个 R^b 取代的苯基,且 R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以如本文任何地方所定义。 R^b 可以如本文任何地方所定义(例如, R^b 可以是 C_1 - C_6 烷氧基,例如 OCH_3)。例如, R^{10} 和 R^{11} 中的一个可以是3-甲氧基苯基。在实施方案中, R^b 还可包括卤素。

[0531] [C]在一些实施方案中,当 R^{10} 和 R^{11} 中的一个独立地选自以下(b)、(c)、(g)-(k)和(1)中共同所述的取代基时, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以是:

[0532] (a) 氢;或

[0533] (d) C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;或

[0534] (e) $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$;或

[0535] (f) C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0536] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个是:

[0537] (a) 氢;或

[0538] (d) C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;或

[0539] (e) $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

[0540] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个是:

[0541] (a) 氢;或

[0542] (d) C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基(例如, C_1 - C_6 烷基),其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;或

[0543] (e) $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤烷基})$ 。

[0544] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以是:

[0545] (a) 氢;或

[0546] (d) C_1 - C_6 烷基(例如 C_1 - C_3 烷基,例如 CH_3),其任选地被1-3个 R^d 取代;或

[0547] (e) $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$,例如 C_1 - C_3 烷基,例如 CH_3 。

[0548] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以是:

[0549] (a) 氢;或

[0550] (d) C_1 - C_6 烷基(例如 C_1 - C_3 烷基,例如 CH_3),其任选地被1-3个 R^d 取代。

[0551] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以是氢。

[0552] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个可以是(d)或(e)或其任何子集。

[0553] [E]在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 C_6 - C_{10} (例如, C_6)芳基,其任选被1-4个 R^b 取代,另一个是氢或 C_1 - C_6 烷基(例如 C_1 - C_3 烷基,例如 CH_3)。

[0554] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 C_6 - C_{10} (例如, C_6)芳基,其任选被1-4个 R^b 取代,另一个是氢。

[0555] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个未取代的苯基,另一个是氢。

[0556] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个是被 1 个 R^b 取代的苯基, 另一个是氢。在实施方案中, R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基 (例如 C_1 - C_3 烷氧基, 例如 OCH_3)。例如, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 3-甲氧基苯基, 另一个是氢。

[0557] [F] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不可能是任选取代的萘基 (例如, R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不可能是未取代的萘基)。在实施方案中, 当 R 和 R' 根据定义 (1)、(2) 和 (4) 来定义时, R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不是任选取代的萘基 (例如, 未取代的萘基); 且 A 是 $CR^{A1}R^{A2}$ (例如 $CHOR^9$, 例如 $CHOH$), 并且 L^1 和 L^2 中的每一个是 C_1 - C_3 亚烷基 (例如, L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2)。

[0558] [G] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 是氢, 且另一个是含有 5-14 个环原子的杂芳基, 其中 1-6 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_3 烷基)、 O 和 S ; 并且其中所述杂芳基任选被 1-4 个 R^b 取代。

[0559] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 是氢, 且另一个是含有 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-2 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_3 烷基)、 O 和 S ; 并且其中所述杂芳基任选被 1-2 个 R^b 取代。

[0560] [III] 在一些实施方案中, Z 是 $-OR^{12}$ 。

[0561] 在一些实施方案中, R^{12} 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基, 其每一个任选地被 1-3 个 R^c 取代。

[0562] 在一些实施方案中, R^{12} 是 C_1 - C_6 烷基, 其任选地被 1-3 个 R^c 取代。

[0563] 在某些实施方案中, R^{12} 是 C_1 - C_6 烷基 (例如, C_1 - C_3 烷基, 例如 CH_3)。

[0564] 在某些实施方案中, R^{12} 是 C_1 - C_6 烷基 (例如, C_1 - C_3 烷基, 例如 CH_3), 其任选地被 1-3 个 R^c 取代 (例如, 1 或 2 个, 例如 1 个)。在实施方案中, R^c 的每次出现可以独立地选自 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂ 和 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)。

[0565] 在一些实施方案中, R^{12} 是 C_6 - C_{10} 芳基, 其任选被 1-4 个 (例如 1-3 个、1-2 个或 1 个) R^b 取代。

[0566] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自卤素; 或 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 卤烷氧基; C_1 - C_6 硫代烷氧基; C_1 - C_6 硫代卤烷氧基; C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂ 和 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基), 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0567] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 卤烷氧基; C_1 - C_6 硫代烷氧基; 和 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0568] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0569] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。在实施方案中, R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基 (例如, OCH_3)。

[0570] 在实施方案中, R^b 可进一步包括卤素。

[0571] 在某些实施方案中, R^{12} 是未取代的苯基。

[0572] 在某些实施方案中, R^{12} 是被 1 个 R^b 取代的苯基。 R^b 可以如本文任何地方所定义 (例如, R^b 可以是 C_1 - C_6 烷氧基, 例如 OCH_3)。例如, R^{12} 可以是 3-甲氧基苯基。

[0573] [IV] 在一些实施方案中, Z 是 $-S(O)_nR^{13}$, 其中 n 可以是 0、1 或 2。

[0574] 在一些实施方案中, R^{13} 是 C_6 - C_{10} 芳基, 其任选被 1-4 个 (例如, 1-3 个、1-2 个或 1 个) R^b 取代。

[0575] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自卤素; 或 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 卤烷氧基; C_1 - C_6 硫代烷氧基; C_1 - C_6 硫代卤烷氧基; C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂ 和 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基), 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0576] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 卤烷氧基; C_1 - C_6 硫代烷氧基; 和 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0577] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。

[0578] 在某些实施方案中, R^b 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基, 其每一个任选地被 1-3 个独立选择的 R^e 取代。在实施方案中, R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基 (例如, OCH_3)。

[0579] 在实施方案中, R^b 可进一步包括卤素。

[0580] 在某些实施方案中, R^{13} 是未取代的苯基。

[0581] 在某些实施方案中, R^{13} 是被 1 个 R^b 取代的苯基。 R^b 可以如本文任何地方所定义 (例如, R^b 可以是 C_1 - C_6 烷氧基, 例如 OCH_3)。例如, R^{13} 可以是 3-甲氧基苯基。

[0582] 在实施方案中, R^{12} 和/或 R^{13} 不可能是取代的苯基。在实施方案中, 当 R 和 R' 根据定义 (1) 来定义时, R^{12} 和/或 R^{13} 不可能是取代的苯基; 且 A 是 $CR^{A1}R^{A2}$ (例如, $CHOR^9$, 例如 $CHOH$), 且 L^1 和 L^2 中的每一个是 C_1 - C_3 亚烷基 (例如, L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2)。

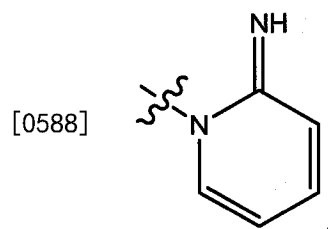
[0583] [V] 在一些实施方案中, Z 是含有 5-6 个环原子的杂环烯基, 其中 1-3 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_6 烷基)、 $NC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)、 O 和 S ; 并且其中所述杂环烯基任选被 1-4 个独立选择的 R^a 取代。

[0584] 在某些实施方案中, Z 是含有 6 个环原子的杂环烯基, 其中 1-3 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_6 烷基)、 $NC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)、 O 和 S ; 并且其中所述杂环烯基任选被 1-4 个独立选择的 R^a 取代。

[0585] 在某些实施方案中, 1-3 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_6 烷基) 和 $NC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)。

[0586] 在某些实施方案中, R^a 在每次出现时独立地选自氧代、硫氧代、 $=NH$ 和 $=N$ (C_1 - C_6 烷基), 例如, $=NH$ 。

[0587] 例如, Z 可以是:

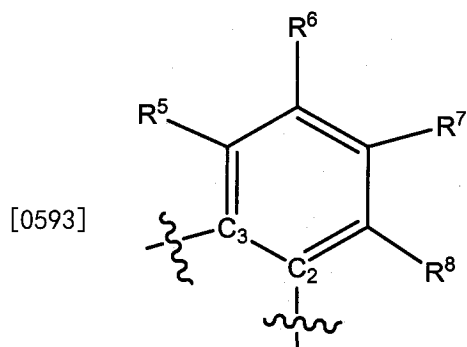


[0589] [V] 在一些实施方案中, Z 是含有 5-14 个环原子的杂芳基, 其中 1-6 个环原子独立地选自 N 、 NH 、 N (C_1 - C_3 烷基)、 O 和 S ; 并且其中所述杂芳基任选被 1-4 个 R^b 取代。

[0590] 在某些实施方案中, Z 是含有 5-10 个环原子的杂芳基, 其中 1-4 个环原子独立地选自 N 、 NH 和 N (C_1 - C_3 烷基); 并且其中所述杂芳基任选被 1-2 个 R^b 取代。

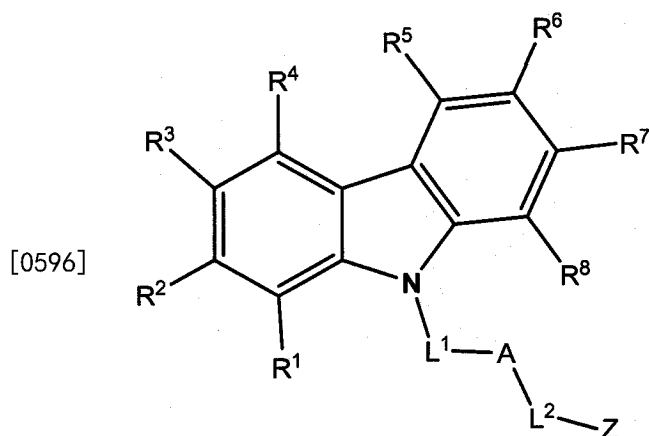
[0591] 变量 R 和 R'

[0592] [I] 在一些实施方案中, R 和 R' 各自与 C_2 和 C_3 一起形成具有式 (II) 的稠合苯环:



[0594] 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 卤代硫代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基) 和硝基。

[0595] 为了清楚的目的,应理解的是,其中 R 和 R' 与 C_2 和 C_3 各自形成稠合具有式(II)的苯环的化合物相当于具有以下通式的化合物:



[0597] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 A 和 Z 可以如本文任何地方所定义。

[0598] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基) 和硝基;其它为氢。

[0599] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基;其它为氢。

[0600] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基;其它为氢。

[0601] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)选自卤素和 C_1 - C_6 烷基;其它为氢。

[0602] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)是卤素(例如,溴或氯)和 C_1 - C_6 烷基;其它为氢。

[0603] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个或两个(例如一个,例如一个 R^6)是溴;其

它为氢。

[0604] 在一些实施方案中, R^6 选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0605] 在某些实施方案中, R^6 选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0606] 在一些实施方案中, R^6 选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基;且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0607] 在某些实施方案中, R^6 选自卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基和硝基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0608] 在一些实施方案中, R^6 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0609] 在某些实施方案中, R^6 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0610] 在一些实施方案中, R^6 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0611] 在某些实施方案中, R^6 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0612] 在一些实施方案中, R^6 是卤素(例如,溴或氯);且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0613] 在某些实施方案中, R^6 是卤素(例如,溴或氯);且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0614] 在一些实施方案中, R^6 是溴;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0615] 在某些实施方案中, R^6 是溴;且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0616] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的每一个独立地选自氢、卤素和 C_1 - C_6 烷基。

[0617] 在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的每一个独立地选自氢和卤素(例如,溴或氯)。

[0618] 在一些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢。

[0619] 在一些实施方案中,当 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的任何一个或多个可以是除氢以外的取代基、所述取代基或所述取代基中的每一个不是 C_1 - C_6 烷基(例如, C_1 - C_3 烷基,例如 CH_3)。

[0620] 实施方案可包括本文任何地方所述的任何一种或多种特征,包括(但不限于)下文所述的那些。

[0621] {A}

[0622] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义。

[0623] R^3 选自卤素、羟基、巯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 硫代烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 硫代卤烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基)₂、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_6 烷基)和硝基;且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢)。

[0624] R^3 选自卤素和 C_1 - C_6 烷基;且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢)。

[0625] R^3 是卤素(例如,溴或氯);且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢)。

[0626] R^3 是溴;且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢)。

[0627] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个独立地选自氢和卤素(例如,溴或氯)。

[0628] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的每一个是氢。

[0629] {B}

[0630] L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0631] L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 。

[0632] L^1 和 L^2 中的一个 CH_2 (例如, L^1),另一个(例如, L^2)是被1或2个(例如1个)独立选择的 R^c 的亚甲基,其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。

[0633] L^1 和 L^2 中的每一个是被1或2个(例如1个)独立选择的 R^c 取代的亚甲基,其中 R^c 可以如本文任何地方所定义。

[0634] L^1 是 C_1 - C_3 (例如, C_1 - C_2)直链亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代,且 L^2 直接连接式(I)中的A与式(I)中的Z的键。

[0635] {C}

[0636] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个 OR^9 ,另一个是氢。在实施方案中, R^9 可以是氢。 R^9 可以是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0637] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是卤素(例如氟),另一个是氢。

[0638] R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以是除氢以外的取代基。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个可以是卤素(例如氟)。作为其它例子, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 (例如,其中 R^9 是氢),另一个是 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。

[0639] R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个是氢。

[0640] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 ;且 L^1 和 L^2 中的一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0641] {D}

[0642] Z是 $-NR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 和 R^{11} 可以如本文任何地方所定义。

[0643] R^{10} 和 R^{11} 中的一个 C_6 - C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代。在实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的另一个是氢或 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_3)。在实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 CH_3 。

[0644] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 CH_3 是未取代的苯基,另一个是氢。

[0645] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 CH_3 是被1个 R^b 取代的苯基,另一个是氢。在实施方案中, R^b 是 C_1 - C_6 烷氧基(例如, C_1 - C_3 烷氧基,例如 CH_3O)。例如, R^{10} 和 R^{11} 中的一个 CH_3 是3-甲氧基苯基,另一个是氢。

[0646] Z是 $-OR^{12}$ 或 $-S(O)_nR^{13}$,其中 R^{12} 和 R^{13} 可以如本文任何地方所定义。

[0647] 实施方案可包括{A}、{B}、{C}和{D}中的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0648] 在一些实施方案中:

[0649] R^3 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢);以及

[0650] R^6 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢)。

[0651] 在一些实施方案中:

[0652] R^3 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢);以及

[0653] R^6 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢);以及

[0654] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 ;且 L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代。

[0655] 实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征(例如,如在上文{B}和{C}下所述)。

[0656] 在一些实施方案中:

[0657] R^3 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^1 、 R^2 和 R^4 中的每一个是氢);以及

[0658] R^6 是除氢以外的取代基(例如,卤素和 C_1 - C_6 烷基;例如卤素,例如溴);且 R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个可以如本文任何地方所定义(例如, R^5 、 R^7 和 R^8 中的每一个是氢);以及

[0659] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 OR^9 ;且 L^1 和 L^2 中的每一个独立地是 C_1 - C_3 亚烷基,其任选被1-2个独立选择的 R^c 取代;以及

[0660] Z是 $-NR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 和 R^{11} 可以如本文任何地方所定义。

[0661] 实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征(例如,如上文在{B}、{C}和{D}下所述)。

[0662] 在一些实施方案中:

[0663] L^1 和 L^2 中的每一个是 CH_2 ;

[0664] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为 OR^9 ,另一个是氢;

[0665] Z是 $-NR^{10}R^{11}$;以及

[0666] R^{10} 和 R^{11} 中的每一个独立地选自

[0667] (a) 氢;

[0668] (b) C_6 - C_{10} 芳基,其任选被1-4个 R^b 取代;

[0669] (d) C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基,其每一个任选地被1-3个 R^d 取代;

[0670] (f) C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0671] 实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征(例如,如上文在{A}、{C}和{D}下所述)。

[0672] 在一些实施方案中:

[0673] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的每一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基;或

[0674] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个独立地是氢、卤素或 C_1 - C_3 烷基(例如氢);或

[0675] A是 $CR^{A1}R^{A2}$,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个为卤素(例如氟),且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个是氢;以及

[0676] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。

[0677] 实施方案可包括{A}、{B}、{C}和{D}的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0678] 在一些实施方案中:

[0679] R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 。在实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以如本文任何地方所定义;例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个可以是氢或 C_1 - C_3 烷基。例如, R^{A1} 和 R^{A2} 中的一个可以是 OR^9 ,且 R^{A1} 和 R^{A2} 中的另一个是氢。在实施方案中, R^9 可以是氢;以及

[0680] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。

[0681] 在实施方案中,例如当A是 $CHOH$ 且Z是 $NR^{10}R^{11}$ 时,以下的一种或多种适用:

[0682] 第XII条 R^3 和 R^6 中的每一个是 CH_3 ;和/或 R^3 和 R^6 中的每一个是溴;和/或 R^3 和 R^6 中的每一个是氯;和/或 R^3 和 R^6 中的一个 CH_3 (例如, R^6),另一个是溴(例如, R^3);

[0683] 第XIII条 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个不是氢;

[0684] 第XIV条 R^{10} 和 R^{11} 中的每一个是氢;

[0685] 第XV条 R^{10} 和 R^{11} 中的一个如本文任何地方所定义的杂芳基;

[0686] 第XVI条 L^1 和/或 L^2 是 C_2 - C_3 亚烷基(任选被取代);

[0687] 第XVII条 (B)和/或(C)适用。

[0688] 实施方案可包括{A}、{B}、{C}和{D}的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0689] 在一些实施方案中,Z不是 $NR^{10}R^{11}$;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、Z和A可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。在实施方案中,(B)和/或(C)适用。实施方案可包括{A}、{B}、{C}和{D}的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0690] 在一些实施方案中,Z是 $-OR^{12}$ 和/或 $-S(O)_nR^{13}$;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和A可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。在实施方案中,(B)和/或(C)适用。实施方案可包括{A}、{B}、{C}和{D}的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0691] 在一些实施方案中,A是(i i) $C=O$;和/或(i v)含有3-5个环原子的亚杂环烷基,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S;并且其中所述亚杂环烷基(a)被1个氧取代;且(b)任选还被1-4个独立选择的 R^a 取代;且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 和Z可以如本文任何地方所定义;或其盐(例如可药用盐)。实施方案可{A}、{B}、{C}和{D}的任何一个、两个、三个或四个;或其任何组合的特征。

[0692] [II]在一些实施方案中,R和R'中的每一个独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

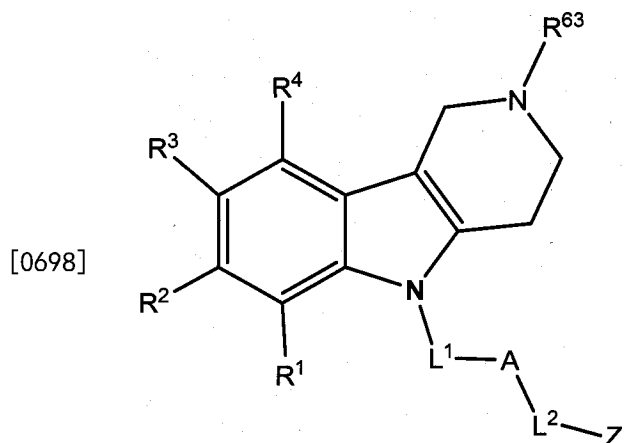
[0693] 在实施方案中,R和R'各自可以相同或不同。

[0694] 在某些实施方案中,R和R'中的每一个独立地是 C_1 - C_6 烷基,例如R和R'中的每一个是 CH_3 。

[0695] 在其它实施方案中,R和R'中的每一个是氢。

[0696] 实施方案可包括本文任何地方所述的任何一种或多种特征,包括(但不限于)结合式(III)所述的那些。

[0697] [III]在一些实施方案中,R和R'各自与 C_2 和 C_3 一起形成含有5-6个环原子的稠合杂环,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_6 烷基)、NC(O)(C_1 - C_6 烷基)、O和S;并且其中所述杂环任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代。为了清楚和说明的目的,下面(式(IV))提供了这些化合物的非限制性实例:



(IV)

[0699] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、A和Z可以如本文任何地方所定义。此处，R和R'各自与 C_2 和 C_3 一起形成含有5-6个环原子的稠合杂环。

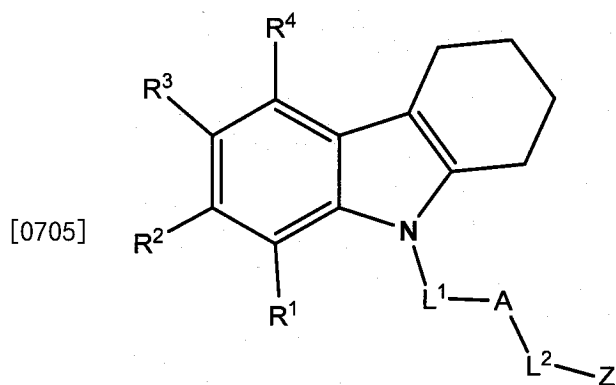
[0700] 实施方案可包括本文任何地方所述的任何一种或多种特征，包括(但不限于)结合式(III)所述的那些。在某些实施方案中， R^{63} 可以是氢或 C_1 - C_3 烷基(例如， CH_3)。

[0701] 在一些实施方案中，提供了：

[0702] (i) L^1 和 L^2 中的每一个必须是 C_1 - C_3 亚烷基，其当A是 CH_2 时任选被1-2个独立选择的 R^c 取代；或

[0703] (ii) Z必须不是含有5-14个(例如，5-6个或6个)环原子的杂芳基，其中1-6个环原子独立地选自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O和S；并且其中所述杂芳基任选被1-4个独立选择的 R^b 取代；例如，不是取代的吡啶，例如，不是被 C_1 - C_3 烷基(例如， CH_3)取代的吡啶，例如，不是2-或6-甲基吡啶基。

[0704] [IV]在一些实施方案中，R和R'各自与 C_2 和 C_3 一起形成稠合的 C_5 - C_6 环烷基环，其任选被1-4个独立选择的 R^a 取代。为了清楚和说明的目的，下面(式(V))提供了此类化合物的非限制性实例：



(V)

[0706] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、A和Z可以如本文任何地方所定义。此处，R和R'各自与 C_2 和 C_3 一起形成稠合的 C_6 环烷基环。实施方案可包括本文任何地方所述的任何一种或多种特征，包括(但不限于)结合式(III)所述的那些。

[0707] [V]在一些实施方案中，R和R'各自与 C_2 和 C_3 一起形成含有5-6个环原子的稠合杂芳

环,其中1-2个环原子独立地选自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O和S;并且其中所述杂芳环任选地被1-3个独立选择的R^b取代。参见例如,实施例13的主题化合物。实施方案可包括本文任何地方所述的任何一种或多种特征,包括(但不限于)结合式(III)所述的那些。

[0708] ● 化合物形式和盐

[0709] 本发明的化合物可包含一种或多种非对称中心并且于是作为外消旋体和外消旋体的混合物、对映体富集的混合物、单一对映体、单独的非对映体和非对映体的混合物。这些化合物的所有这些异构体形式被明确地包括在本发明中。本发明的化合物还可包含其中键旋转限制于具体价键的价键(例如,碳-碳键、碳-氮键,例如酰胺键),例如该限制由环或双键的存在引起的。因此,所有顺式/反式和E/Z异构体与旋转异构体被明确地包括在本发明中。本发明的化合物还可表示为多种互变异构形式,在这些情况下,本发明明确包括本文所述的化合物的所有互变异构形式,即使可以表示仅仅单一互变异构形式。此类化合物的所有这些异构形式被明确地包括在本发明中。

[0710] 旋光异构体可以通过本另一技术人员已知的标准方法以纯形式获得,并且包括但不限于非对映体的盐形成、动力学拆分和不对称合成。参见,例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972), 所述文献的全部内容各自通过引用并入本文。还应理解,本发明包括所有可能的区域异构体及其混合物,其可通过本领域技术人员已知的标准分离方法以纯形式获得,并且包括但不限于柱色谱法、薄层色谱法和高效液相色谱法。

[0711] 本发明的化合物包括化合物自身以及其盐和前药(如果可适用的话)。盐例如可在本文所述的化合物上的阴离子与荷正电的取代基(例如,氨基)之间形成。适合的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根和乙酸根。同样地,盐还可在本文所述的化合物上的阳离子与荷负电的取代基(例如,羧酸根/盐)之间形成。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子例如四甲基铵离子。前药的实例包括羧酸基团的C₁₋₆烷基酯,其在施用于个体后能够提供活性化合物。

[0712] 本发明的化合物的可药用盐包括衍生自可药用的无机和有机酸和碱的那些。如本文使用的,术语“可药用盐”是指通过将可药用酸或碱加至本文所公开的化合物而形成的盐。如本文使用的,短语“可药用的”是指从毒理学前景来说对于在药物应用中的使用可接受的并且不会不利地与活性成分相互作用的物质。

[0713] 适合的盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐 (glucoheptanoate)、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。其它酸(例如草酸),其本身并非药学上可接受的,但是可以在制备盐中用作中间体,以获得本发明化合物及其可药用的酸加成盐。衍生自适当的碱的盐包括碱金属

(例如钠)盐、碱土金属(例如镁盐)、铵盐和N-(烷基)4+盐。本发明也涉及本文中所公开的任何碱性含氮基团的季铵化。通过此类季铵化可以获得水或油溶性或可分散的产物。本文中任何式的化合物的盐形式可以为羧基的氨基酸盐(例如L-精氨酸、-赖氨酸、-组氨酸盐)。

[0714] 适合的盐的列表记载于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页;Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977);和“Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use A Handbook;Wermuth,C.G.和Stahl,P.H.(编辑)Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002[ISBN 3-906390-26-8],其全部内容各自通过引用并入本文。

[0715] 可通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而使化合物的中性形式再生。化合物的母体形式在某些物理性质方面(例如极性溶剂的溶解度)不同于各种盐形式,但是为了本发明的目的,在其它方面盐与化合物的母体形式相等。

[0716] 除盐形式以外,本发明提供呈前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下经受化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明的化合物。例如,当与合适的酶或化学试剂一起放置在透皮贴剂贮库中,前药可缓慢地转化为本发明的化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们比母体药物更容易施用。例如,它们通过口服施用的生物利用度可高于母体药物。与母体药物相比,前药在药理学组合物中还可具有改善的溶解度。多种前药衍生物在本领域中已知,例如依赖于前药的水解性切割或氧化激活的那些。前药的实例(不限于)是作为酯(“前药”)施用但是然后可被代谢水解成羧酸的本发明化合物。另外的实施例包括本发明的化合物的肽基衍生物。

[0717] 本发明还包括化合物的各种水合物和溶剂合物形式。

[0718] 本发明的化合物还可包含一个或多个组成此类化合物的原子中的非天然比例的原子同位素。例如,化合物可用放射性同位素进行放射性标记,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本发明化合物的所有同位素变化,无论是否具有放射性与否,意图包括在本发明的范围之内。

[0719] ●合成

[0720] 本发明的化合物可根据实施例部分中概述的方法、由市售可得的原材料、文献中已知的化合物或者通过使用本领域技术人员已知的标准合成方法和操作、由容易制备的中间体来方便地制备。用于制备有机分子标准合成方法和操作以及官能团转化和处理可由相关科学文献或由本领域的标准文本容易地获得。应理解的是,除另有说明外,在给出典型或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比率、溶剂、压力等)时,也可使用其它方法条件。最适反应条件可随使用的特定反应物或溶剂变化,但是此类条件可由本领域技术人员通过常规优化操作来确定。有机合成领域中的技术人员应认识到,为了优化本文所述的化合物的形成的目的,所示的合成步骤的性质和顺序可变化。

[0721] 用于合成本文所述的化合物的合成化学转化(包括保护基方法学)是本领域已知的并且包括例如,在R.C.Larock,Comprehensive Organic Transformations,第2版,Wiley-VCH Publishers(1999);P.G.M.Wuts和T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,John Wiley and Sons(2007);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和

L.Paquette编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons (1995),以及其随后版本中所述的那些。

[0722] 本文所述的方法可根据本领域已知的任何适合方法来监控。例如,产物形成可通过光谱方法、例如核磁共振光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法(FT-IR)、分光光度法(例如,UV可见的)或质谱测定法(MS)或通过色谱法例如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)来监控。

[0723] 化合物的制备可包括各种化学基团的保护与去保护。保护与去保护的需要以及适当保护基的选择可通过本领域技术人员容易地测定。保护基的化学法可存在于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版,Wiley & Sons,1991中,其全部内容通过引用并入本文。

[0724] 本文所述的方法的反应可在适合的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域技术人员容易地选择。在进行反应的温度,即可以在溶剂冷冻温度至溶剂沸腾温度之间的范围的温度下,适合的溶剂本质上可以不与原材料(反应物)、中间体或产物反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤,可选择适用于特定反应步骤的溶剂。

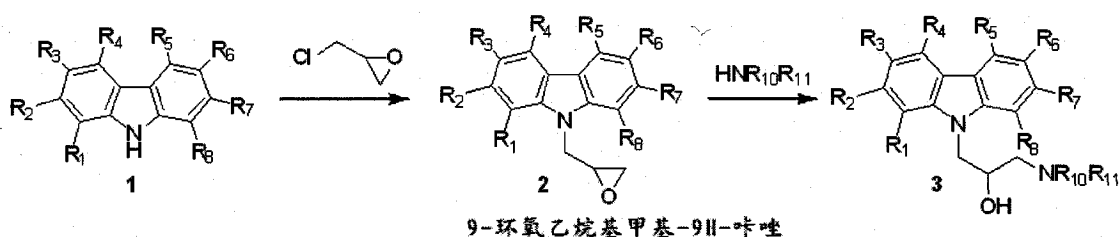
[0725] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过本领域已知的多种方法中的任一种来进行。示例方法包括分别由相应醇或胺制备Mosher酯或酰胺衍生物。酯或酰胺的绝对构型然后通过质子和/或 ^{19}F NMR光谱法来确定。示例方法包括使用“手性拆分酸”(为具有旋光性的成盐有机酸)的分级重结晶。适用于分级重结晶方法的拆分剂为,例如,旋光性酸,例如D型和L型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光性樟脑磺酸。外消旋混合物的拆分也可通过在填充有旋光性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗脱来进行。适合的洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员来确定。

[0726] 本发明的化合物可例如使用如下所述的反应途径和技术来制备。

[0727] 式3的一系列咪唑1,2-氨基醇化合物可通过流程1中所概述的方法来制备。式2的9-环氧乙烷基甲基-9H-咪唑可在存在强碱例如氢化钠下由适当取代的式1的咪唑和表氯醇来制备。

[0728] 流程1

[0729]

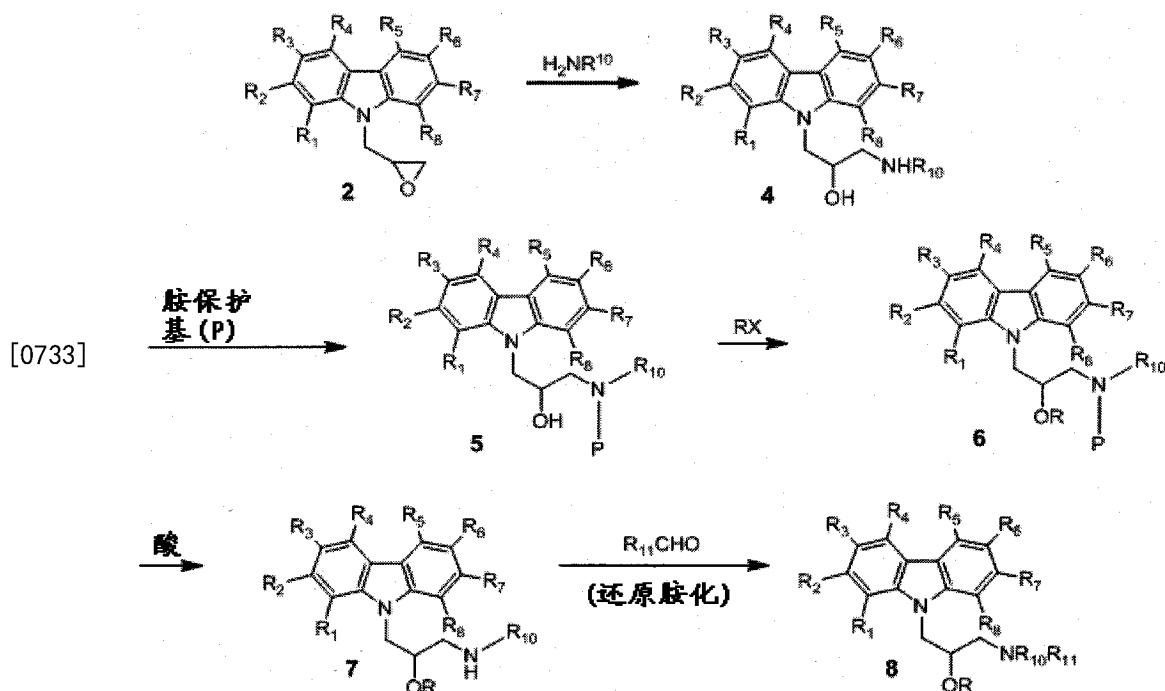


[0730] 式2的环氧乙烷基可在存在伯胺或仲胺下打开以产生式3的1,2-氨基醇。此类反应性伯胺或仲胺可以是(但不限于)苯乙胺、3-苯基烯丙基胺和N-取代的哌嗪类等。

[0731] 可选地,多种式8的咪唑1,2-氨基醇化合物可通过流程2中所概述的方法来制备。式2的9-环氧乙烷基甲基-9H-咪唑的环氧化物可用伯胺 H_2NR^{10} 打开以产生式4的仲氨基醇,然后用胺保护基(P)例如叔丁氧基羰基(Boc)保护以得到受保护的式5的氨基醇。接着,式5的羟基可与强碱例如氢化钠和烷化剂(RX)例如烷基卤、甲苯磺酸酯、三氟甲酸磺酸酯或甲

磺酸酯进行烷基化以产生式6的醚。在存在适合的酸下除去胺保护基可提供所需的式7的OR醚化合物。最后,式7的仲胺的还原性烷基化在存在醛和还原剂例如氰基硼氢化钠(NaCNBH_3)实现,以提供式8的1,2-氨基叔醇。

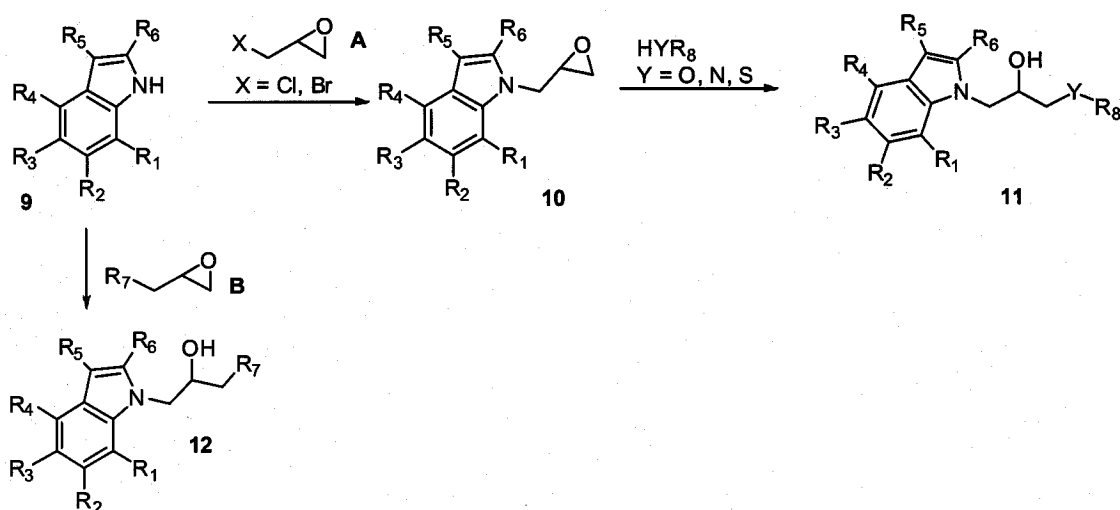
[0732] 流程2



[0734] 式11和12的一系列取代的吲哚化合物可通过流程3中所概述的方法来制备。式11的化合物可通过在存在强碱例如氢氧化钾(KOH)或正丁基锂($n\text{-BuLi}$)下式9的吲哚与环氧化物A(例如与表氯醇或表溴醇)的烷基化来制备,以产生式10的环氧乙烷基吲哚。接着,在存在强碱或弱路易斯酸例如溴化锂(LiBr)或氯化铋(BiCl_3)下用伯胺、取代的醇或硫醇使式10的化合物的环氧化物开环,可提供式11的醇。此外,式12的化合物可通过用式9的吲哚氮使环氧化物B在位阻较小的位置开环来制备。

[0735] 流程3

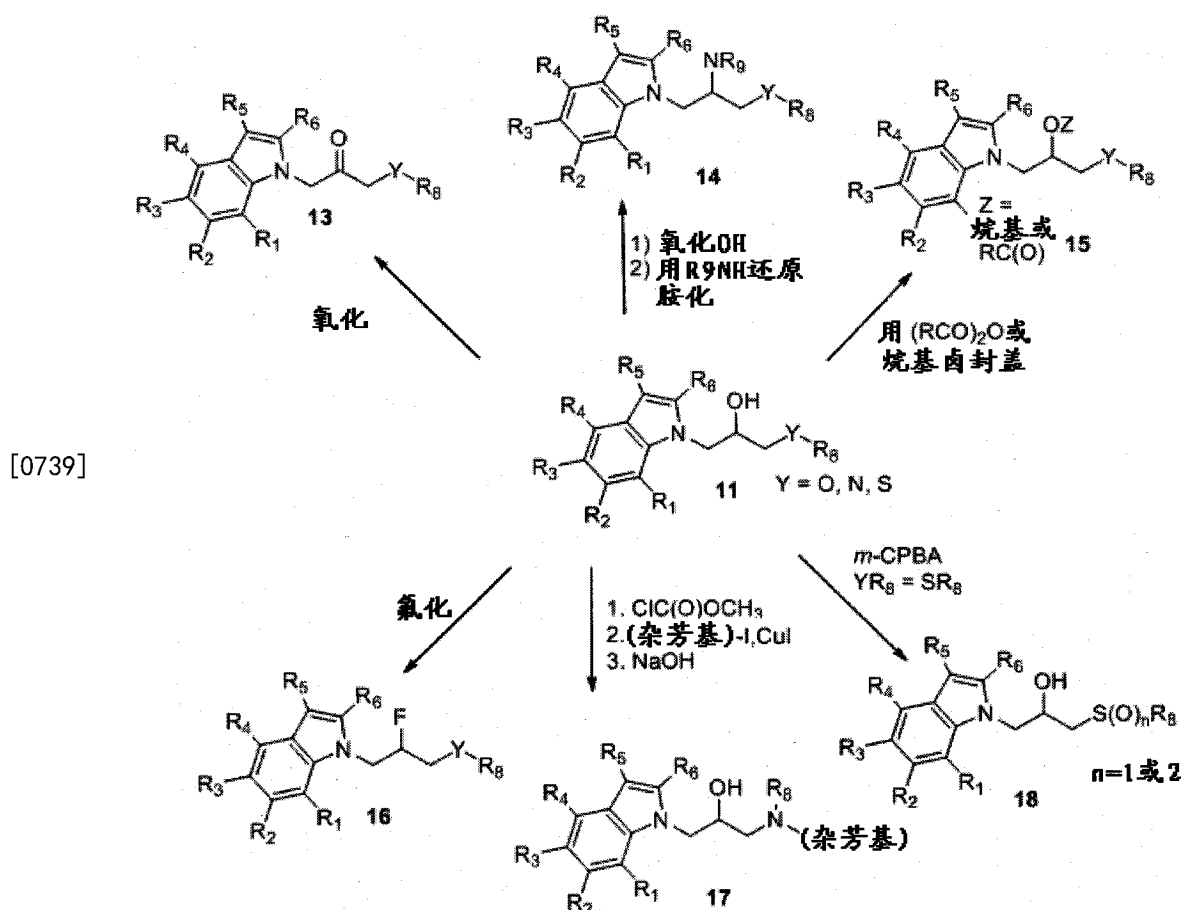
[0736]



[0737] 此外,多种环氧化物衍生物可通过流程4中所概述的方法来制备。可使用氧化剂或

在Swern样氧化条件下对式11的化合物的仲醇进行氧化以提供式13的酮,该酮可进一步经受还原性胺化以提供化合物14的胺化。可选地,可使用羧酸酐(当 $Z=R''C(O)$ 时)或醚(当 $Z=$ 烷基时)在标准烷基化条件下将仲醇转化为酯,以产生式15的化合物。式16的氟化合物可通过将式11的醇与氟化剂例如二乙基氨基三氟化硫(DAST)反应来制备。式17的氮-杂芳基化的化合物可由式11的化合物(当 $Y=N$ 时)开始、在存在催化量的碘化亚铜和杂芳基碘下制备。最后,式18的亚砷和砷可由式11的硫化物(当 $Y=S$ 时)开始、在氧化条件下例如在存在间氯过氧苯甲酸(m -CPBA)下制备。

[0738] 流程4



[0740] 药物组合物

[0741] 术语“可药用载体”是指可与本发明化合物一起施用于个体(例如患者)的载体或佐剂,它们不破坏其药理学活性,并且当所施用的剂量足以递送治疗量的化合物时无毒性。

[0742] 可用于本发明组合物的可药用载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDSS)例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、用于药物剂型的表面活性剂(例如吐温或其它类似的聚合递送基质)、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡类、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精、或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基- β -环糊精,或其它增溶的衍生物,也可被有利地用于增强本文所述的式的化合物的递送。

[0743] 用于施用的组合物可采用散装液体溶液或悬液或散装粉末的形式。然而,更常见的是,组合物以单位剂型呈现,从而便于准确给药。术语“单位剂型”是指适宜作为人个体和其它哺乳动物的单一剂量的物理上分离的单位,每个单位含有经计算可产生所需治疗效果的预定量的活性物质以及适合的药物赋形剂。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充的、预测量的安瓿或注射器,或者固体组合物的丸剂、片剂、胶囊、锭剂等。在此类组合物中,化合物通常为次要组分(约0.1至约50%重量或优选约1至约40%重量),剩余组分是各种媒介物或载体和有助于形成所需给药形式的加工助剂。

[0744] 所施用的量取决于化合物制剂、施用途等,并且通常在常规试验中根据经验来确定,并且必然随靶标、宿主和施用途等发生变化。通常,根据特定应用,活性化合物在制剂的单位剂量中的量可变化或在约1、3、10或30mg至约30、100、300或1000mg之间调整。在特定实施方案中,单位剂型以适用于相继使用的多包装形式包装,例如泡罩包装,包含至少6、9或12个单位剂型的薄板。所用的实际剂量可随患者需求和待治疗条件的严重度而变化。特定情形下适当剂量的确定在本领域技术范围之内。通常,用低于化合物的最佳剂量的较小剂量启动治疗。此后,增加少量剂量,直至在该情况下达到最佳效果。为方便起见,总日剂量可被分开,并且如有需要,在一天内分批施用。

[0745] 下面是胶囊制剂的实例(制剂1-4)。

[0746] 表1. 胶囊制剂

[0747]

胶囊制剂	制剂 1; mg/粒胶囊	制剂 2; mg/粒胶囊	制剂 3; mg/粒胶囊	制剂 4; mg/粒胶囊
唑啉(固体溶液)	100	400	400	200
二氧化硅	0.625	2.5	3.75	1.875
硬脂酸镁 NF2	0.125	0.5	0.125	0.625
交联羧甲基纤维素钠 NF	11.000	44.0	40.0	20.0
普郎尼克 F68 NF	6.250	25.0	50.0	25.0
二氧化硅 NF	0.625	2.5	3.75	1.875
硬脂酸镁 NF	0.125	0.5	1.25	0.625
总计	118.750	475.00	475.00	475.00
胶囊大小	No.4	No.0	No.0	No.2

[0748] 固体溶液的制备

[0749] 将结晶唑啉(80g/批)和聚维酮(NF K29/32,以160g/批)溶于二氯甲烷(5000mL)。使用适合的溶剂喷雾干燥机干燥溶液,通过研磨将残余物制成细颗粒。然后使粉末通过30目筛,并且通过X射线分析确定为无定形。

[0750] 将固体溶液、二氧化硅和硬脂酸镁在适合的混合机中混合10分钟。使用适合的碾压压机压实混合物,并且使用适合的配置有30目筛的碾磨机来碾磨。交联羧将甲基纤维素钠、普郎尼克F68和二氧化硅加至碾磨的混合物,进一步混合10分钟。与硬脂酸镁和等份的混合物一起制备预混物。将预混物加至混合物的剩余部分,混合5分钟,将混合物包囊于硬壳明胶胶囊壳内。

[0751] 应用

[0752] 一方面,特征在于用于在有相应需要的个体中治疗一种或多种由异常(例如,不充足的)神经发生或加速的神经元细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况(例如控制、缓解、改善、减轻或延缓它们的进展)的方法或用于预防上述疾病、病症或病况(例如,延迟它们发作或减少它们发展的风险)的方法。该方法包括向该个体施用有效量的本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)。

[0753] 在另一方面,特征在于本文任何地方所定义的式(I)的化合物(和/或本文所述的任意其它式的化合物)或其盐(例如可药用盐)在制备下述药剂中的用途或用作下述药剂的用途,所述药剂用于治疗一种或多种由不充足的(例如,异常)神经发生或加重的神经元细胞死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况(例如控制、缓解、改善、减轻或延缓它们的进展)或预防上述疾病、病症或病况(例如,延迟它们发作或减少它们发展的风险)。

[0754] 在实施方案中,所述一种或多种疾病、病症或病况可包括神经病变、神经外伤和神经退行性疾病。在实施方案中,所述一种或多种疾病、病症或病况可以是由不充足的神经发生(例如,据信在神经精神性疾病中发生的异常海马神经发生)或加速的现有神经元死亡引起或与这些有关的疾病、病症或病况。所述一种或多种神经精神性疾病和神经退行性疾病的实例包括但不限于精神分裂症、重度抑郁、双相型障碍、正常老化、癫痫、外伤性脑损伤、创伤后应激障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、脊髓小脑性共济失调、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈症、卒中、放射疗法、慢性应激、以及神经活性药物的滥用,诸如:酒精、阿片类药物、甲基苯丙胺、苯环利定和可卡因。可以通过改进或改善一种或多种由异常神经发生或现有神经元存活引起或与这些有关的疾病或病症的症状,来直接、间接或推论地检测产生的神经发生或现有神经元存活的增进(即,产生的神经元存活、生长、发育、功能和/或生殖的增进)。直接或间接检测神经元存活、生长、发育、功能和/或生殖的适合测定法是本领域已知的,包括大鼠模型中的轴突再生(例如Park等人,Science.2008Nov7;322:963-6)、大鼠面神经损伤模型中的神经再生(例如Zhang等人,J Transl Med.2008Nov5;6(1):67);大鼠模型中的坐骨神经再生(例如Sun等人,Cell Mol Neurobiol.2008Nov6);在小鼠中防止运动神经元退化(例如Poesen等人J Neurosci.2008Oct15;28(42):10451-9);阿尔茨海默病的大鼠模型(例如Xuan等人,Neurosci Lett.2008Aug8;440(3):331-5);动物抑郁模型(例如Schmidt等人,例如Behav Pharmacol.2007Sep;18(5-6):391-418;Krishnan等人Nature2008,455,894-902);和/或在其中示例的测定法。

[0755] • 施用

[0756] 本文所述的化合物和组合物可以每4至120小时或根据具体药物的需求、例如口服、胃肠外(例如,皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病损内和通过颅内注射或输注技术)、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或者通过植

入型贮库、通过注射、真皮下、腹膜内施用或以眼用制剂形式施用,剂量范围为约0.01mg/kg至约1000mg/kg(例如,约0.01至约100mg/kg,约0.1至约100mg/kg,约1至约100mg/kg,约1至约10mg/kg)。用于动物和人的剂量(以毫克/平方米体表计)的相互关系由Freireich等人, *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966) 描述。体表面积可以由患者的身高和体重大概确定。参见,例如Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。在某些实施方案中,组合物通过口服施用或通过注射来施用。本文的方法考虑施用有效量的化合物或化合物组合物以实现所需或所述的效果。通常,本发明的药物组合物将每天被施用约1次至约6次或可选地,以连续输注形式施用。此类施用可用作慢性或急性治疗。

[0757] 可以需要比上文所述的那些低或高的剂量。任何具体患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用的特定化合物的活性、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合、疾病、病症或症状的严重度和病程、患者对疾病、病状或症状的处置、以及治疗医生的判断。

[0758] 在改善患者的病状后,如有需要,可以施用本发明的化合物、组合物或组合的维持剂量。随后,当症状已减轻至所需水平时,作为症状函数的施用剂量或施用频率或两者可减至保留改善的病状的水平。然而,在疾病症状的任何复发后,患者可需要长期的间歇疗法。

[0759] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可与一种或多种其它治疗剂共施用。在某些实施方案中,额外的活性剂可作为多个剂量方案的部分、与本发明化合物分开施用(例如相继施用,例如按不同重叠的时间表与一种或多种式(I)化合物(包括其任何亚属或特定化合物)相继施用)。在其它实施方案中,这些活性剂可以是与本发明的化合物一起混合于单一组合物中的单一剂型的一部分。在另外其它实施方案中,这些活性剂可以以大概与施用一种或多种式(I)化合物(包括其任何亚属或特定化合物)相同的时间施用(例如,与式(I)化合物(包括其任何亚属或特定化合物)同时施用)的单独剂量给予。当本发明的组合物包括本文所述的式的化合物和一种或多种额外的治疗剂或预防剂组合时,化合物和额外的活性剂两者可存在的剂量水平在通常单一治疗方案中施用的剂量的约1至100%、更优选约5至95%之间。

[0760] 本发明的组合物可包含任何常规的非毒性可药用的载体、佐剂或媒介物。在某些情况下,制剂的pH可利用可药用酸、碱或缓冲剂来调整,以增强所配制的化合物或其递送形式的稳定性。

[0761] 组合物可以呈可以是无菌的可注射制剂的形式,例如,无菌的可注射水溶液或油质悬浮液。这种悬浮液可按照本领域已知的技术利用合适的分散剂或润湿剂(例如吐温80)和悬浮剂配制。无菌的可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的媒介物和溶剂包括甘露醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的非挥发性油通常作为溶剂或悬浮介质使用。为此,可以使用任何温和的非挥发油,包括合成的甘油单酯或二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物,如同天然的可药用油例如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化形式一样,可用于制备注射液。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,或者羧甲基纤维素或通常用于可药用剂型如乳剂或混悬剂的配制中的类似分散剂。其它常用的表面活性剂例如吐温或司盘以及/或在制造可药用的固体、液体或其它剂型时常用的其它类似的乳化剂或生物利用度增强剂,也可以用于配制。

[0762] 本发明的组合物可以以任何可口服的剂型口服施用,所述剂型包括但不限于,胶囊、片剂、乳剂和水性混悬剂、分散剂和溶液剂。在用于口服的片剂的情形,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服施用,可用的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当水性混悬剂和/或乳剂是口服施用,活性成分可以悬浮在含有乳化剂和/或悬浮剂的油相中。如果需要,可以加入一些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0763] 本发明的组合物还可以以栓剂的形式直肠施用。这些组合物可以通过将本发明化合物与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,该赋形剂在室温下是固体,但在直肠温度是液体,因此在直肠中融化并释放出活性组分。这些物质包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0764] 当所希望的治疗涉及局部施用容易达到的区域或器官时,本发明组合物的局部施用是有用的。为了局部施用于皮肤,药物组合物应当用含有悬浮或溶解在载体中的活性化合物的合适软膏配制。用于本发明化合物局部施用的载体包括但不限于:矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可选地,组合物可以用合适的洗剂或乳膏剂配制,其中含有悬浮或溶解在加有合适乳化剂的载体中的活性化合物。合适的载体包括但不限于:矿物油、失水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。本发明的组合物还可以利用直肠栓剂或合适的灌肠剂局部施加至下肠道。

[0765] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和组合物的局部施用可呈气溶胶形式、半固体药物组合物、粉末或溶液。所谓的术语“半固体组合物”是指适用于涂敷至皮肤的大致类似的稠度的软膏、霜剂、药膏(salve)、胶状物或其它药物组合物。半固体组合物的实例记载于The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman和Kanig,由Lea和Febiger出版(1970)的第17章和Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版(2005),由Mack Publishing Company出版中,其全部内容通过引用并入本文。

[0766] 局部透皮的贴剂还包括在本发明内。属于本发明范围内的还有递送本文的活性治疗剂组合的贴剂。贴剂包括材料层(例如,聚合物、布、纱布、绷带)和本文所述的式的化合物。材料层的一面可以有粘附于其上的保护层以阻止化合物或组合物通过。贴剂中还可包括粘合剂以便将贴剂在个体上固定就位。粘合剂是一种组合物,包括天然来源或合成的粘合剂,当它与个体皮肤接触时,暂时地粘附在皮肤上。它可以是抗水的。贴剂上可以放置粘合剂以使其与个体皮肤保持长时间接触。粘合剂可以制成有一定的粘着性或粘结强度,使其在遭受偶然接触时保持该装置就位,但在有意作用下(例如,撕、剥或其它有意的去除),该粘合剂屈服于置于该装置或粘附剂本身上的外压,并且使粘附接触得以破坏。该粘合剂可以是压敏性的,即,它可通过在粘合剂或装置上施压(例如推压、揉磨)使粘合剂(和要粘结在皮肤上的装置)在皮肤上就位。

[0767] 本发明的组合物可以通过鼻腔气溶胶或吸入法施用。这类组合物根据药物配制领域中众所周知的技术制备,并可使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂,制备成在盐水中的溶液。

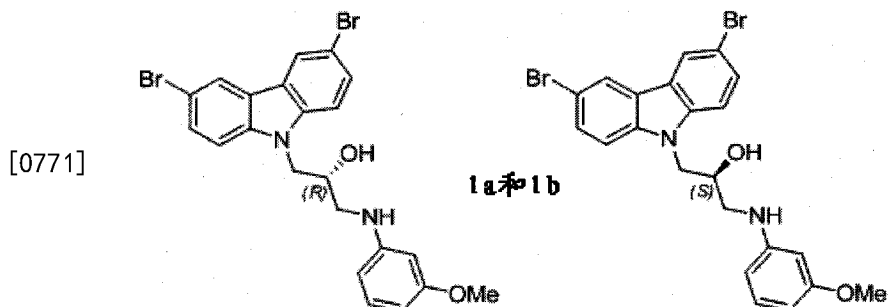
[0768] 含有本文中式的化合物和额外活性剂(例如治疗剂)的组合物可以使用本文所述的任何施用途径来施用。在一些实施方案中,含有本文中式的化合物和额外活性剂(例如治

疗剂)的组合物可使用可植入装置施用。含有本文中式的化合物和额外活性剂(例如治疗剂)的组合物可以使用可植入装置给药。可植入装置和相关技术是本领域已知的,并且可在需要连续或定时释放本文所述的化合物或组合物的情况下作为递送体系使用。另外,可植入装置递送体系可用来将化合物或组合物靶向靶向至特定位点(例如局限的部位、器官)。Negrin等人,Biomaterials,22(6):563(2001)。涉及交替递送法的定时释放技术也可用于本发明。例如,基于聚合物技术、缓释技术和包封技术的定时释放制剂(例如聚合物、脂质体),也可用于本文所述的化合物和组合物的递送。

[0769] 本发明将在以下实施例中作进一步的说明。应理解的是,这些实施例只是用于示例说明,并不被解释为以任何方式限制本发明。

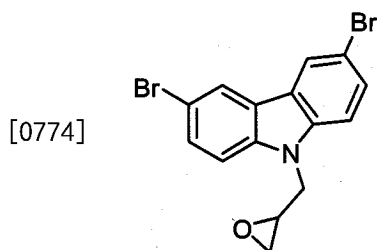
实施例

[0770] 实施例1a和1b.S-和R-1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇



[0772] 代表性操作1.

[0773] ●步骤1.3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶的合成



[0775] 按照文献的操作(Asso,V.;Ghilardi,E.;Bertini,S.;Digiacomo,M.;Granchi,C.;Minutolo,F.;Rapposelli,S.;Bortolato,A.;Moro,S.Macchia,M.ChemMedChem,2008,3,1530-1534),在室温下将KOH(0.103g,1.85mmol)粉末加至3,6-二溴吡啶(0.500g,1.54mmol)的DMF(1.5mL)溶液,搅拌30分钟直至溶解。经由注射器加入表溴醇(0.32mL,3.8mmol),将反应在室温下搅拌过夜。结束后,将溶液在EtOAc和H₂O之间分配。水层用EtOAc洗涤3次,将合并的有机物用NaCl饱和和水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。将粗残余物从EtOAc/己烷重结晶,得到所需产物(389mg,66%)。

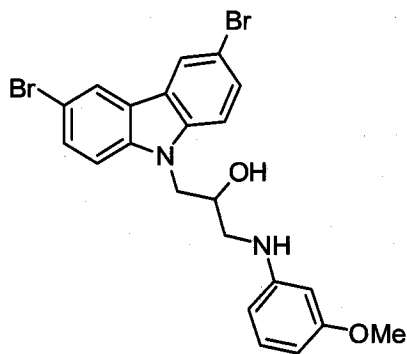
[0776] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz) δ8.10(d,2H,J=2.0Hz),7.54(dd,2H,J=2.0,8.5Hz),7.31(d,2H,J=8.5Hz),4.62(dd,1H,J=2.5,16.0Hz),4.25(dd,1H,J=5.5,16.0Hz),3.29(m,1H),2.79(dd,1H,J=4.0,4.5Hz),2.46(dd,1H,J=2.5,5.0Hz)。

[0777] ESI m/z 381.0([M+H]⁺,C₁₅H₁₂Br₂N₂O要求379.9)

[0778] 代表性操作2

[0779] ●步骤2.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇的合成

[0780]



[0781] 按照文献的操作 (Asso, V.; Ghilardi, E.; Bertini, S.; Digiacomo, M.; Granchi, C.; Minutolo, F.; Rapposelli, S.; Bortolato, A.; Moro, S. Macchia, M. ChemMedChem, 2008, 3, 1530-1534), 将间氨基苯甲醚 (1.0 mL, 8.95 mmol) 加至环氧化物 (3.02 g, 7.92 mmol) 在环己烷 (73 mL) 中的悬液。加入 BiCl_3 (0.657 g, 2.08 mmol), 将混合物加热回流过夜。结束后, 将反应在 EtOAc 与 H_2O 之间分配。水层用 EtOAc 洗涤 3 次, 将合并的有机物用 NaCl 饱和水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。将粗残余物通过色谱法 (SiO_2 , 0-50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到所需醇, 为不透明黄色固体 (998 mg, 25%)。

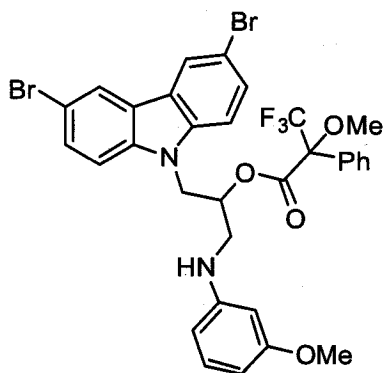
[0782] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.12 (d, 2H, $J=1.6$ Hz), 7.52 (dd, 2H, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.31 (dd, 1H, $J=2.4, 8.0$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 2.4$ Hz), 4.34-4.39 (m, 3H), 4.00 (br s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J=3.6, 13.2$ Hz), 3.16 (dd, 1H, $J=6.4, 13.2$ Hz), 2.16 (br s, 1H)。

[0783] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.0, 149.2, 139.9 (2C), 130.4 (2C), 129.5 (2C), 123.8 (2C), 123.5 (2C), 112.8, 111.0 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.5, 55.3, 48.0, 47.4

[0784] ESI m/z 502.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 要求 503.0)

[0785] ●步骤3.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-基 3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-苯基丙酸酯的合成

[0786]



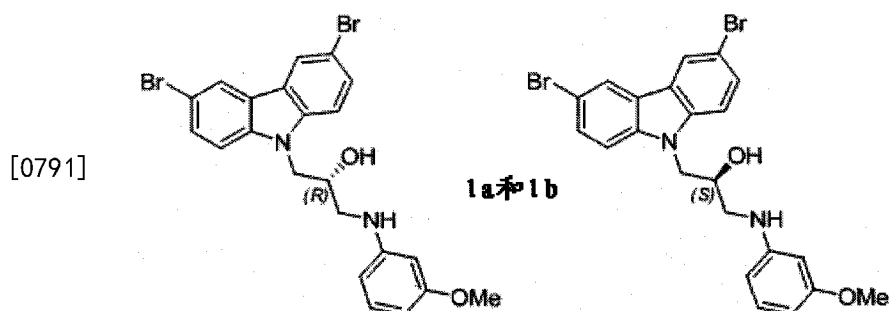
[0787] 将 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇 (0.150 g, 0.298 mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 冷却至 0°C 。加入吡啶 (0.053 mL, 0.655 mmol), 然后加入 S-(+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯基乙酰氯 (S-Mosher's 酰氯, 0.083 mL, 0.446 mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.004 g, 0.030 mmol)。将反应升至室温达 4 小时, 之后通过加入 NaHCO_3 饱和水溶液终止反应。将混合物用 EtOAc 萃取 3 次, 将合并的有机物用 NaCl 饱和水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。将粗残余物通过色谱法 (SiO_2 , 0-50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到

两种可能的酯与两种可能的酰胺的混合物(用 ^1H NMR测得 $\sim 5:1$ 酯:酰胺比率,132mg,64%)。使用HPLC(Phenomenex SiO_2 Luna, $21 \times 250\text{mm}$, 15% EtOAc/ 己烷, 16mL/min; HPLC保留时间)实现混合物的分离:25.6分钟(酯1)和41.2分钟(酯2)。

[0788] 酯1: ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.11 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45 (dd, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.05 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.32 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.05 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{Hz}$), 5.59 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.71 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.29 (ddd, 1H, $J=5.5, 13.5\text{Hz}$), 3.19 (s, 3H)。

[0789] 酯2: ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.08 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.42 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.31 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 6.11 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.01 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{Hz}$), 5.63 (m, 1H), 4.49 (d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.82 (dd, 1H, $J=5.5, 6.0\text{Hz}$), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J=5.0, 13.5\text{Hz}$)

[0790] ●步骤4. S-和R-1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的合成

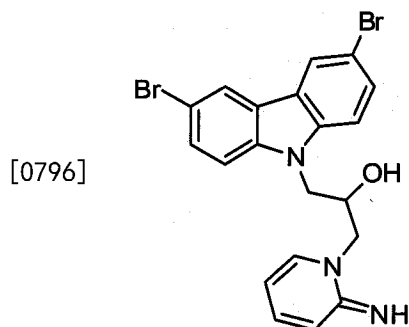


[0792] 按照文献的操作(Abad, J-L.; Casas, J.; Sanchez-Baeza, F.; Messegue, A. J. Org. Chem. 1995, 60, 3648-3656),将实施例3的酯1(0.011g, 0.015mmol)溶解于经脱气的 Et_2O (0.150mL)中,冷却至 0°C 。经由注射器加入氢化铝锂(1M的THF溶液, 0.018mL, 0.018mmol),将反应搅拌20分钟。结束后(通过TLC确定),通过加入MeOH终止反应,搅拌45分钟。将混合物在EtOAc和 H_2O 之间分配。将水层用EtOAc萃取3次,将合并的有机物用NaCl饱和和水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。将粗残余物通过色谱法(SiO_2 , 0-30% EtOAc/己烷)纯化,得到所需醇(4.7mg, 64%)。

[0793] (得自酯1): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10^\circ$ ($c=0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

[0794] (得自酯2): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14^\circ$ ($c=0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

[0795] 实施例2.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(2-亚氨基吡啶-1(2H)-基)丙-2-醇



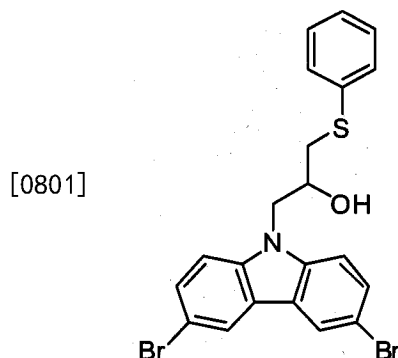
[0797] 除了在 80°C 反应2天以外,按照代表性操作2制备实施例2。使用粗产物而不经进一

步纯化。

[0798] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (2H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.55 (dd, 2H, $J=1.9, 8.8\text{Hz}$), 7.35 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.83 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.37 (d, 1H, $J=6.8$), 6.32 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 5.65 (t, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 4.39 (dm, 5H), 3.54 (d, 1H, $J=13.9\text{Hz}$)

[0799] MS (ESI), m/z : 实测值 473.9 ($\text{M}+1$)⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$) 的 $[\text{M}+1]$ ⁺ 要求 474.0

[0800] 实施例 3a.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(苯硫基)丙-2-醇

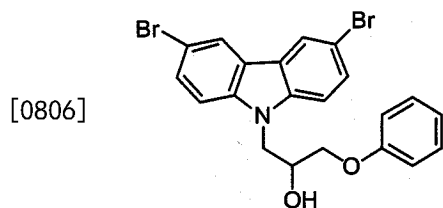


[0802] 在室温、将苯硫酚 (30 μ l, 0.29mmol) 加至 3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡唑 (101.6mg, 0.27mmol) 的 5.0mL MeOH 的溶液。将反应混合物加热至 80 $^{\circ}\text{C}$, 在相同温度下搅拌过夜。通过 1c/ms 监控反应的 SM 消耗。冷却反应, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。

[0803] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.03 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.48 (dd, 2H, $J=2.0, 8.7\text{Hz}$), 7.33-7.20 (m, 7H), 4.33 (dd, 1H, $J=4.3, 14.9\text{Hz}$), 4.20 (dd, 1H, $J=6.9, 14.9\text{Hz}$), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, $J=5.3, 13.9\text{Hz}$), 2.93 (dd, 1H, $J=7.2, 13.9\text{Hz}$), 2.51 (bs, 1H)

[0804] MS (ESI), m/z : 实测值: 505.9 $[\text{M}+0-1]$ ⁻ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$) 的 $[\text{M}+0-1]$ ⁻ 要求 504.9; (在 MS 条件下发生氧化; NMR 与亚砷不一致)

[0805] 实施例 3b.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-苯氧基丙-2-醇



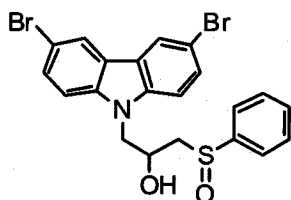
[0807] 按照代表性操作 1, 由二溴吡唑和苯氧基甲基环氧乙烷制备 JN-131-168, 收率为 61%。

[0808] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (d, 2H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.51 (dd, 2H, $J=1.9, 8.7\text{Hz}$), 7.36 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.127-7.32 (m, 2H), 7.00 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 6.87 (dd, 2H, $J=0.8, 8.9\text{Hz}$), 4.58 (dd, 1H, $J=7.9, 16.7\text{Hz}$), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.00 (dd, 1H, $J=4.4, 9.6\text{Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=4.5, 9.5\text{Hz}$), 2.38 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$)

[0809] MS (ESI), m/z : 517.9 $[\text{M}+\text{HCOO}]$ ⁻ ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 的 $[\text{M}+\text{HCOO}]$ ⁻ 要求 518.0

[0810] 实施例 3c.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(苯基亚磺酰基)丙-2-醇

[0811]



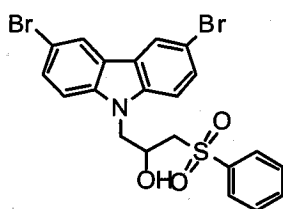
[0812] 将NaIO₄ (5.14g)的水溶液加至硅胶(20g),振摇,直至获得自由流动的固体。将硫醚(1-(3,6-二溴-9H-咔唑-9-基)-3-(苯磺基)丙-2-醇(0.0120g,0.0244mmol)和NaIO₄/硅胶(0.1018g NaIO₄,0.122mmol)悬于CH₂Cl₂(1mL)中。将白色悬液在密闭小瓶中加热至50℃达4小时,直至TLC显示原材料完全消失。使反应混合物进行使用己烷/EtOAc(1:9)的硅胶色谱法,得到0.0081g白色固体产物,收率为65.4%,是非对映体的1:1混合物。

[0813] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm=2.39(dd,J=13.7,1.7Hz,1H非对映体A) 2.83(dd,J=13.2,2.9Hz,1H Dias.B) 2.97(dd,J=13.2,8.6Hz,1H非对映体B) 3.15(dd,J=13.7,9.3Hz,1H非对映体A) 3.90(d,J=1.7Hz,1H非对映体B) 3.96(d,J=2.6Hz,1H非对映体A), 4.24(dd,J=15.0,6.3Hz,1H Dias A), 4.30(dd,J=15.2,6.7,1H非对映体B), 4.35(dd,J=15.2,6.0Hz,1H非对映体B), 4.45(dd,J=15.1,6.4Hz,1H非对映体B), 4.65-4.55(m,1H非对映体A) 4.87-4.76(m,1H非对映体B) 7.16(d,J=8.7Hz,2H非对映体A) 7.34(d,J=8.8Hz,2H非对映体B) 7.60-7.30(m,7H非对映体A+7H非对映体B) 8.08(d,J=1.9Hz,2H非对映体A) 8.13(d,J=1.9Hz,2H非对映体B)

[0814] MS(ESI) m/z:549.9[M+HCOO]⁻(C₂₁H₁₇Br₂NO₂S的[M+CHOO]⁻要求549.9)。

[0815] 实施例3d.1-(3,6-二溴-9H-咔唑-9-基)-3-(苯基磺酰基)丙-2-醇

[0816]



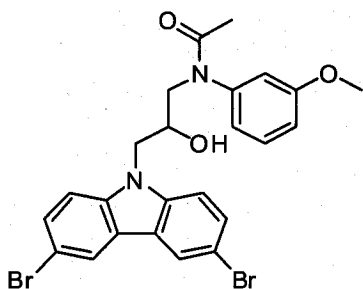
[0817] 向硫醚(1-(3,6-二溴-9H-咔唑-9-基)-3-(苯磺基)丙-2-醇(0.0113g,0.0230mmol)的0.5mL CH₂Cl₂溶液逐滴加入mCPBA(约77%纯,0.0129g,0.0575mmol)的0.5mL CH₂Cl₂溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。通过9mL Et₃N中和粗反应混合物,搅拌30分钟,然后用30mL EtOAc稀释,用NaHCO₃饱和水溶液洗涤(3×30mL),用盐水洗涤(1×30mL)。有机层经无水Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用己烷/EtOAc(3:7)的硅胶色谱法,得到白色固体产物(0.0120g,收率99.7%)。

[0818] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 3.15(dd,J=14.2,3.0Hz,1H) 3.21-3.31(m,2H) 4.38(d,J=6.3Hz,2H) 4.60-4.76(m,1H) 7.25-7.31(m,2H) 7.47-7.56(m,4H) 7.60-7.70(m,1H) 7.79(dd,J=8.4,1.2Hz,2H) 8.11(d,J=1.9Hz,2H)

[0819] MS(ESI) m/z:565.9[M+HCOO]⁻;543.7[M+Na]⁺(C₂₁H₁₇Br₂NO₃S的[M+HCOO]⁻要求595.9;[M+Na]⁺要求543.9)。

[0820] 实施例4.N-(3-(3,6-二溴-9H-咔唑-9-基)-2-羟丙基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺

[0821]



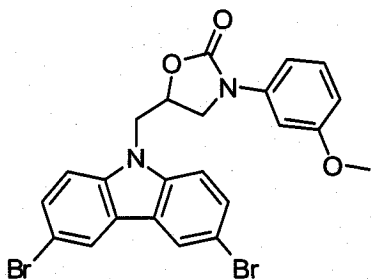
[0822] 按照文献的操作 (Morcuende, A.; Ors, M.; Valverde, S.; Herradón, B. J. Org. Chem. 1996, 5264-5270), 将三乙胺 (14 Tl, 0.10mmol) 和乙酰氯 (8Tl, 0.11mmol) 加至 1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基) 丙-2-醇 (53mg, 0.11mmol) 和氧化二丁基锡 (5.5mg, 0.022mmol) 在无水甲苯 (1.5mL) 中的异质混合物。用氮清洁反应容器, 密封, 在微波辐射下加热至 150℃ 达 9 分钟。通过 lc/ms 监控反应, 所有 SM 已被消耗。在真空下过滤异质溶液, 得到白色固体。使用粗产物而不经纯化。

[0823] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.09 (2H, J=1.6Hz), 7.52 (dd, 2H, J=1.8, 8.7Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.26 (t, 1H, J=8.2Hz), 6.86 (dd, 1H, J=2.5, 8.4Hz), 6.68 (dd, 1H, J=1.3, 7.7Hz), 6.62 (s, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 2H, J=2.6, 6.0Hz), 3.94 (d, 1H, J=4.1Hz), 3.76 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=2.3, 14.0Hz), 1.9 (s, 3H)

[0824] MS (ESI), m/z: 544.9 (M+1)⁺ (C₂₄H₂₂Br₂N₂O₃的 [M+1]⁺ 要求 545.0)

[0825] 实施例 5.5-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基) 甲基)-3-(3-甲氧基苯基)-噁唑烷-2-酮

[0826]



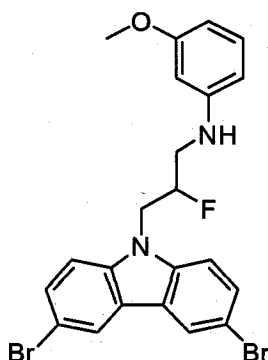
[0827] 将氯甲酸甲酯 (10Tl, 0.13mmol) 加至搅拌的 jn-128-186 (55.0mg, 0.11mmol) 和钼粉末 (3.5mg, 0.030mmol) 的乙腈 (3.0mL) 溶液, 将反应混合物在室温搅拌过夜。加入额外的 3.1mg (0.027mmol) 钼和 20Tl (2.6当量) 氯甲酸甲酯。数小时后, 用乙酸乙酯稀释反应, 用水、然后用盐水洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由 20-40% 乙酸乙酯/己烷中的快速色谱法纯化碳酸二甲酯。将甲醇钠 (3.0mL) 加至碳酸酯 (21.3mg, 0.038mmol) 和甲醇 (1.0mL) 的溶液。在室温下 1 小时后, 用水稀释溶液, 用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机层, 浓缩。

[0828] ¹H NMR (CD₃COCD₃, 500MHz) δ 8.40 (s, 2H), 7.78 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.70 (d, 1H, J=8.3Hz), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H, J=7.9, 15.7Hz), 4.91 (dd, 1H, J=3.2, 15.8Hz), 4.38 (t, 1H, J=9.3Hz), 4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

[0829] MS (ESI), m/z: 528.9 (M+1)⁺ (C₂₃H₁₉Br₂N₂O₃的 [M+1]⁺ 计算值 529.0)

[0830] 实施例 6a. N-(3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基苯胺

[0831]



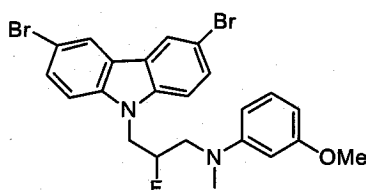
[0832] 在 -78°C 、将DAST[(Et_2NSF_3) 0.12mL, 0.916mmol]逐滴加至1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇(0.102g, 0.203mmol)的6.0mL无水DCM溶液。将反应混合物在 -78°C 搅拌1小时,之后经5小时缓慢升温至 0°C 。通过加入磷酸缓冲液($\text{pH}=8$)终止反应,用DCM萃取。水相用10mL DCM萃取两次。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。将粗反应材料通过 SiO_2 快速色谱法(20%EtOAc/己烷/0.2%TEA)纯化。含有所需氟化产物的馏分用40%EtOAc/己烷(+0.1%TEA)进一步纯化。分离出5.7mg所需产物。

[0833] ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ 8.16 (2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.56 (dd, 2H, $J=1.9, 8.7\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.36 (dd, 1H, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 6.23 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.15 (t, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 5.11 (dddd, 1H, $J=4.6, 5.8, 10.4, 47.7\text{Hz}$), 4.60 (m, 2H), 4.39 (dm, 2H), 3.95 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.75 (s, 3H)

[0834] MS (ESI), m/z : 504.9 ($\text{M}+1$) $^+$. ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{FN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+1]^+$ 计算值505.0)

[0835] 实施例6b. N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-氟丙基)-3-甲氧基-N-甲基苯胺

[0836]



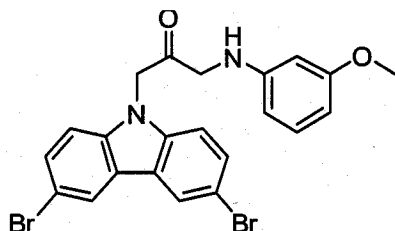
[0837] 使用与实施例6a使用操作类似的操作,合成实施例6b,收率为71%。

[0838] ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ 8.13 (d, 2H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.54 (dd, 2H, $J=1.9, 8.8\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.12 (t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.32 (dd, 1H, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 6.26 (dd, 1H, $J=2.3, 8.0\text{Hz}$), 6.17 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 5.10 (dddd, 1H, $J=4.6, 6.4, 10.7, 48.5\text{Hz}$), 4.37-4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.53 (td, 1H, $J=6.9, 15.9\text{Hz}$), 2.99 (s, 3H)。

[0839] MS (ESI), m/z : 518.9 ($[\text{M}+1]^+$) ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{FN}_2\text{O}$ 的 $[\text{M}+1]^+$ 要求519.0)

[0840] 实施例7a. 1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-酮

[0841]



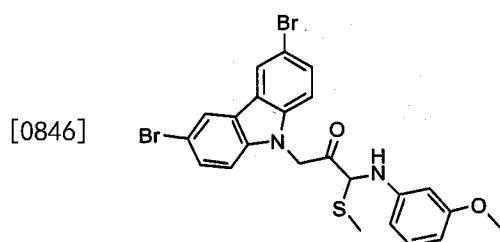
[0842] 将三乙胺(1.65mL, 11.8mmol)加至搅拌的1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇(1.02g, 2.02mmol)的DMSO(21mL)溶液。将溶液搅拌30分钟,之后加入三氧化硫吡啶复合物(0.659g, 4.14mmol)。搅拌过夜后,加入额外的三乙胺(1.0mL,

7.17mmol), 然后1小时后加入三氧化硫吡啶复合物(0.663mg, 4.17mmol)。搅拌1小时后, 有机溶液用~150mL乙酸乙酯稀释, 用水、然后用盐水洗涤数次。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到褐色泡沫。SiO₂快速色谱法100% (CH₂Cl₂+0.2% TEA) 提供较高的R_f酮(硫醚, 18%) 和较低的R_f酮(收率=40%)。

[0843] 主要产物: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (2H, J=1.9Hz), 7.56 (dd, 2H, J=1.9, 8.7Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.06 (t, 1H, J=8.1Hz), 6.30 (dd, 1H, J=2.3, 8.2Hz), 6.07 (dd, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 6.11 (t, 1H, J=2.2Hz), 5.08 (s, 2H,), 4.41 (t, 1H, J=4.8Hz), 3.90 (d, 2H, J=5.1Hz), 3.72 (s, 3H)

[0844] MS (ESI), m/z: 500.9 (M+1)⁺ (C₂₂H₁₈Br₂N₂O₂的[M+1]⁺要求501.0)

[0845] 实施例7b. 3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-1-(3-甲氧基苯氨基)-1-(甲硫基)丙-2-酮

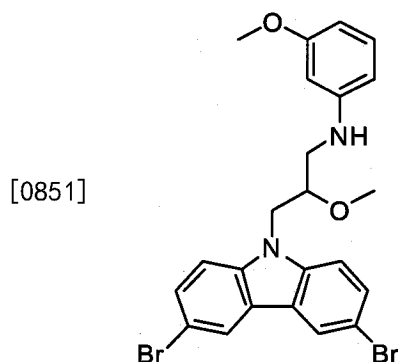


[0847] 按照实施例7a所述的操作, 分离出7b, 为次要产物。次要产物(7b): ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.16 (d, 2H, J=2.0Hz), 7.55 (dd, 2H, J=1.7, 8.8Hz), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.12 (t, 1H, J=8.4Hz), 6.39 (dd, 1H, J=2.2, 8.2Hz), 6.33 (dd, 1H, J=2.2, 8.0Hz), 6.29 (t, 1H, J=2.2Hz), 5.50 (d, 1H, J=18.0Hz), 5.22 (d, 1H, J=18.4Hz), 5.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.50 (d, J=8.0Hz, 1H, 可交换的), 3.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)

[0848] ESI m/z 498.9 [M-SMe+H]⁺ ([M-SMe+H]⁺ for C₂₃H₂₀Br₂N₂O₂S要求499.0.

[0849] HRMS m/z: 546.9675 [M+H]⁺ ([M+H]⁺ for C₂₃H₂₀Br₂N₂O₂S要求545.9612.

[0850] 实施例8. N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-甲氧基丙基)-3-甲氧基苯胺

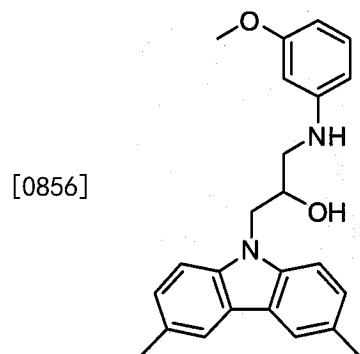


[0852] 将氢化钠(9.0mg, 0.23mmol)加至搅拌的1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇(99.3mg, 0.20mmol)的DMF(0.5mL, 0.39M)溶液中。将溶液在室温搅拌约70分钟, 之后逐滴加入甲基碘(14mL, 0.22mol)的DMF(1.0mL)溶液。通过LC/MS监控反应的SM消耗, 出现O-和N-甲基产物。在室温搅拌2.5小时后, 约30%转化, 已形成约5%N-甲基产物。当观察到N-Me与O-Me的比率增加时, 终止反应, 此时约50%转化。褐色溶液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤数次, 最后用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。通过制备型TLC 30% EtOAc/己烷纯化混合物。

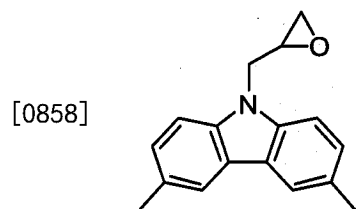
[0853] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.13 (s, 2H), 7.51 (dd, 2H, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.09 (t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.33 (dd, 1H, $J=2.3, 8.3\text{Hz}$), 6.21 (dd, 1H, $J=2.1, 8.0\text{Hz}$), 6.12 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.09 (m, 2H)

[0854] MS (ESI), m/z : 516.9 ($\text{M}+1$) $^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 的 $[\text{M}+1]^+$ 要求517.0)

[0855] 实施例9.1-(3,6-二甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇



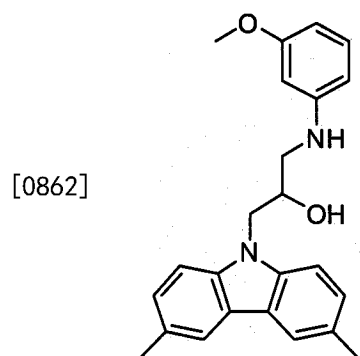
[0857] ●步骤1.3,6-二甲基-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶的合成



[0859] 按照代表性操作1,将3,6-二甲基吡啶 (Beyer, M.; Fritscher, J.; Feresin, E.; Schiemann, O. J. Org. Chem. 2003, 68, 2209-215) 加至表氯醇, 收率69%。

[0860] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 (dd, 2H, $J=1.0, 8.5\text{Hz}$), 4.54 (dd, 1H, $J=3.5, 16.0\text{Hz}$), 4.35 (dd, 1H, $J=4.5, 16.0\text{Hz}$), 3.30 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J=4.0, 5.0\text{Hz}$), 2.52 (s, 6H), 2.51 (m, 1H)

[0861] ●步骤2.1-(3,6-二甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇的合成



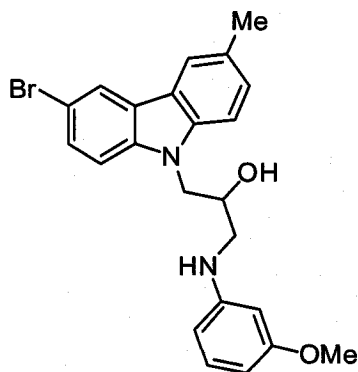
[0863] 按照代表性操作2,由3,6-二甲基-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶制备1-(3,6-二甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇,通过制备型TLC纯化后收率为22%。

[0864] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.84 (d, 2H, $J=0.5\text{Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.28 (dd, 1H, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$), 6.21 (dd, 1H, $J=2.5, 8.0\text{Hz}$), 6.12 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{Hz}$), 4.39 (m, 3H), 4.01 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, $J=3.0, 11.5\text{Hz}$), 3.17 (dd, 1H, $J=6.5, 13.0\text{Hz}$), 2.51 (s, 6H), 2.13 (br s, 1H)

[0865] ESI m/z 375.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求375.2)

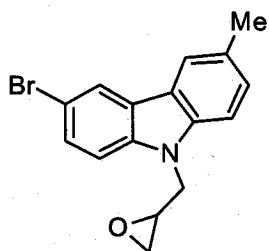
[0866] 实施例10.1-(3-溴-6-甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇

[0867]



[0868] ●步骤1.3-溴-6-甲基-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶的合成

[0869]

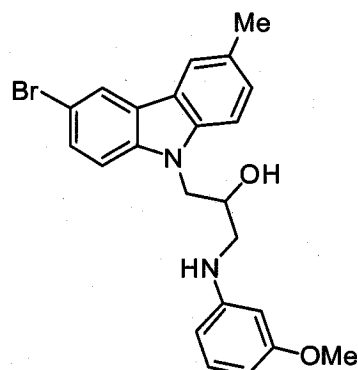


[0870] 按照代表性操作2,制备实施例14,收率为74%。

[0871] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.13 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.50 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.33-7.28 (m, 3H), 4.57 (dd, 1H, $J=3.0, 15.5\text{Hz}$), 4.29 (dd, 1H, $J=5.0, 15.5\text{Hz}$), 3.29 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, $J=4.0, 4.5\text{Hz}$), 2.51 (s, 3H), 2.48 (dd, 1H, $J=2.5, 4.5\text{Hz}$)

[0872] ●步骤2.1-(3-溴-6-甲基-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的合成

[0873]



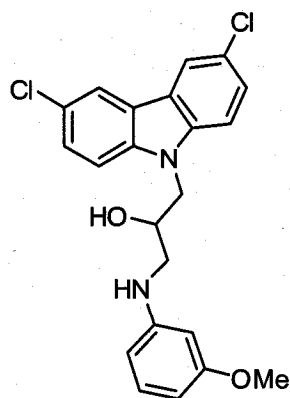
[0874] 按照代表性操作2,由3-溴-6-甲基-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶制备实施例15,收率为41%。

[0875] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.14 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.29 (br s, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.29 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.11 (t, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 4.37 (m, 3H), 3.99 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H, $J=3.5, 13.5\text{Hz}$), 3.16 (dd, 1H, $J=6.5, 13.5\text{Hz}$), 2.51 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H)

[0876] ESI m/z 439.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 要求439.1)

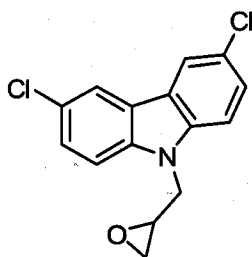
[0877] 实施例11.1-(3,6-二氯-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

[0878]



[0879] ●步骤1.3,6-二氯-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶的合成

[0880]

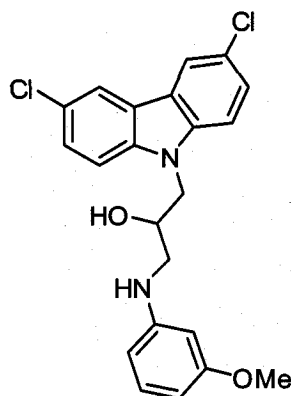


[0881] 按照代表性操作1,制备3,6-二氯-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶,收率为23%。

[0882] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 7.92 (d, 2H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.40 (dd, 2H, $J=1.8, 9.0\text{Hz}$), 7.32 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.59 (dd, 1H, $J=3.0, 16.2\text{Hz}$), 4.22 (dd, 1H, $J=5.4, 16.2\text{Hz}$), 3.27 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, $J=4.2, 4.8\text{Hz}$), 2.46 (dd, 1H, $J=2.4, 4.8\text{Hz}$)

[0883] ●步骤2.1-(3,6-二氯-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇的合成

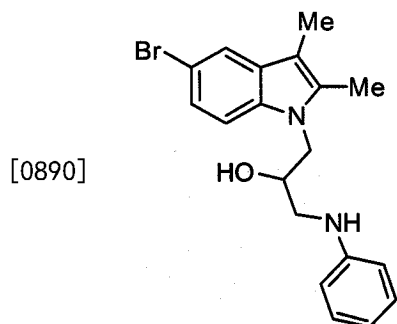
[0884]



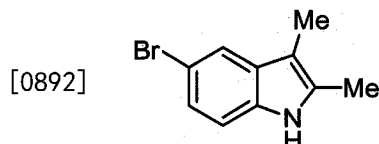
[0885] 按照代表性操作2,由3,6-二氯-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶制备1-(3,6-二氯-9H-吡啶-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇,收率为37%。

[0886] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.95 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38 (dd, 2H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.33 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.06 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.30 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.20 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.11 (dd, 1H, $J=2.0, 2.5\text{Hz}$), 4.30-4.35 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J=3.5, 13.0\text{Hz}$), 3.13 (dd, 1H, $J=6.5, 13.0\text{Hz}$)[0887] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ 161.0, 149.3, 139.7, 130.4 (2C), 126.9 (2C), 125.5 (2C), 123.4 (2C), 120.4 (2C), 110.5 (2C), 106.7, 103.8, 99.8, 69.6, 55.3, 48.0, 47.5.[0888] ESI m/z 415.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 要求 415.1)

[0889] 实施例12.1-(5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇



[0891] ●步骤1.5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶的合成

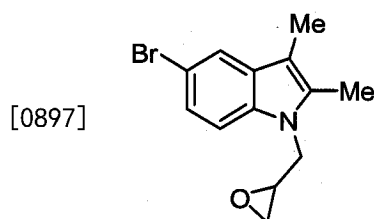


[0893] 按照公布的操作 (Gundersen, E.G.U.S. 专利申请公布US 2005/070592), 将2-丁酮 (0.11mL, 1.278mmol) 加至4-溴苯基胍盐酸盐 (0.300g, 1.342mmol) 的EtOH (3.8mL) 溶液。将混合物加热回流22小时, 真空浓缩, 在EtOAc与1N HCl 之间分配。有机层用H₂O和NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。粗残余物通过色谱法 (SiO₂, 0-20% EtOAc/己烷) 纯化, 得到为粉红色粉末的所需吡啶 (200mg, 67%)。

[0894] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.69 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.15 (dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 7.09 (dd, 1H, J=0.5, 8.5Hz), 2.34 (s, 3H), 2.15 (d, 3H, J=0.5Hz)

[0895] ESI m/z 224.0 ([M+H]⁺, C₁₀H₁₁BrN要求224.0)

[0896] ●步骤2.5-溴-2,3-二甲基-1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶的合成



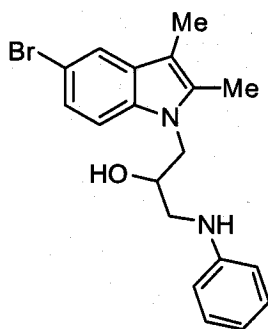
[0898] 按照代表性操作1, 由5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶制备5-溴-2,3-二甲基-1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶, 收率为48%。

[0899] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.58 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.20 (dd, 1H, J=2.0, 8.5Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.5Hz), 4.35 (dd, 1H, J=3.0, 16.0Hz), 4.09 (dd, 1H, J=4.5, 16.0Hz), 3.17 (m, 1H), 2.72 (t, 1H, J=4.5Hz), 2.35 (dd, 1H, J=3.0, 5.0Hz), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[0900] ESI m/z 280.0 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₅BrNO要求280.0)

[0901] ●步骤3.1-(5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇的合成

[0902]



[0903] 按照代表性操作2,由5-溴-2,3-二甲基-1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶制备1-(5-溴-2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇,收率为39%。

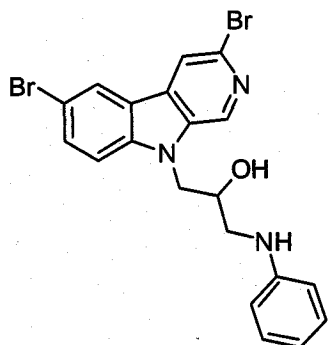
[0904] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.58 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.17 (dd, 2H, $J=7.0, 8.5\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.75 (t, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.60 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, $J=3.0, 8.5\text{Hz}$), 3.12 (dd, 1H, $J=7.0, 13.0\text{Hz}$), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

[0905] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 147.9, 135.1, 134.3, 130.6, 129.6 (2C), 123.6, 120.9, 118.6, 113.7 (2C), 112.5, 110.5, 107.1, 69.9, 47.7, 47.4, 10.7, 9.0

[0906] ESI m/z 373.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}$ 要求373.1)。

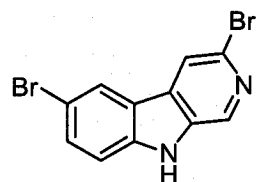
[0907] 实施例13.1-(3,6-二溴-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇

[0908]



[0909] ●步骤1.3,6-二溴- β -吡啶的合成

[0910]



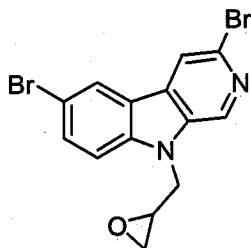
[0911] 按照文献的操作 (Ponce, M.A.; Erra-Balsells, R.J. Heterocyclic Chem. 2001, 38, 1087), 将 β -吡啶 (0.100g, 0.595mmol) 和 SiO_2 (1.00g) 悬于 CH_2Cl_2 (15mL) 中。将N-溴酰亚胺 (0.212g, 1.189mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 在避光下经由注射器将溶液缓慢加至吡啶混合物。将反应在室温下搅拌2.5小时, 之后将硅胶滤掉, 用 $3 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤。将合并的有机层用0.1M NaOH和NaCl饱和水溶液萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物通过色谱法 (SiO_2 , 0-100% EtOAc/己烷) 纯化, 得到所需3,6-二溴化吡啶 (25mg, 13%) 和6,8-二溴化吡啶 (15mg, 8%) 和三溴化吡啶 (36mg, 19%)。

[0912] ^1H NMR (d_6 -DMSO, 500MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 8.48 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, $J=1.5, 9.0\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$)。

[0913] ESI m/z 326.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_2$ 要求326.9)。

[0914] ●步骤2.3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉的合成

[0915]



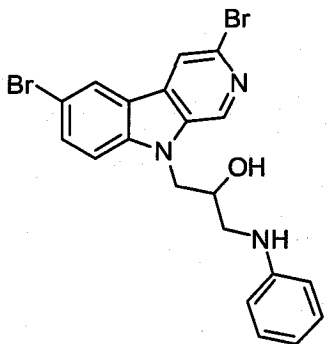
[0916] 按照代表性操作1,由3,6-二溴-β-咔啉制备3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉,收率为73%。

[0917] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.62 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.69 (dd, 1H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.34 (br s, 1H), 4.73 (dd, 1H, $J=2.4, 16.0\text{Hz}$), 4.27 (dd, 1H, $J=5.2, 16.0\text{Hz}$), 3.32 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, $J=4.0, 4.4\text{Hz}$), 2.49 (dd, 1H, $J=2.4, 4.4\text{Hz}$)。

[0918] ESI m/z 382.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ 要求 382.9)。

[0919] ●步骤3.1-(3,6-二溴-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇的合成

[0920]



[0921] 按照代表性操作2,由3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉制备1-(3,6-二溴-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇,通过制备型TLC纯化收率为14%。

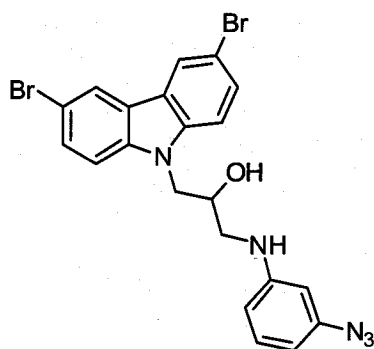
[0922] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.99 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J=1.5, 9.0\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (dd, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.76 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.63 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.33 (br s, 1H), 4.38-4.49 (m, 3H), 3.37 (dd, 1H, $J=4.0, 13.0\text{Hz}$), 3.21 (dd, 1H, $J=7.0, 13.0\text{Hz}$)

[0923] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 147.7, 141.2, 137.0, 132.6, 132.5, 130.9, 130.1, 129.7 (2C), 125.0, 122.0, 119.0, 118.6, 113.8 (2C), 113.4, 111.9, 69.6, 48.1, 47.9

[0924] ESI m/z 475.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ 要求 476.0)

[0925] 实施例14.1-(3-叠氮基苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡啶并[3,4-b]呋啉-9-基)丙-2-醇

[0926]



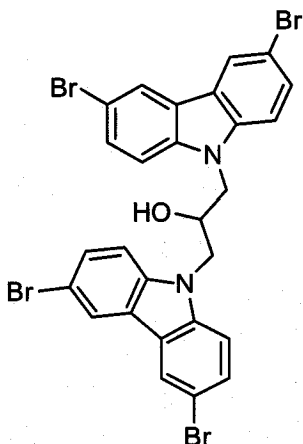
[0927] 按照代表性操作2,制备实施例14,收率为14%。

[0928] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.13 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.53 (dd, 2H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.44 (dd, 1H, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$), 6.36 (dd, 1H, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$), 6.20 (dd, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 4.35-4.41 (m, 3H), 4.10 (br s, 1H), 3.31 (dd, 1H, $J=3.0, 13.0\text{Hz}$), 3.17 (dd, 1H, $J=6.5, 13.0\text{Hz}$), 2.11 (br s, 1H)

[0929] ESI m/z 513.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$ 要求 514.0)

[0930] 实施例15.1, 3-二(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇

[0931]



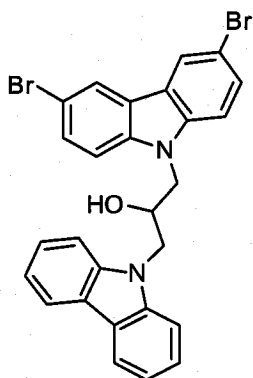
[0932] 将3,6-二溴吡唑(0.050g, 0.154mmol)溶于DMF (1.5mL)中,冷却至0℃。加入NaH(矿物油中的60%分散液, 0.007g, 0.169mmol),将反应在0℃搅拌45分钟。加入3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡唑(0.059g, 0.154mmol),将反应在室温下搅拌24小时。在原材料消耗完后(通过TLC),将反应在EtOAc和 H_2O 之间分配。水层用EtOAc洗涤3次,将合并的有机物用NaCl饱和水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗残余物通过色谱法(SiO_2 , 0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到所需产物(37mg, 34%)。

[0933] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400MHz) δ 8.36 (d, 4H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.64 (d, 4H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (dd, 4H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 4.72 (m, 5H), 2.78 (br s, 1H)

[0934] ESI m/z 747.0 ($[\text{M}+\text{CO}_2\text{H}]^-$, $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_3$ 要求 746.8)

[0935] 实施例16.1-(9H-吡唑-9-基)-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇

[0936]



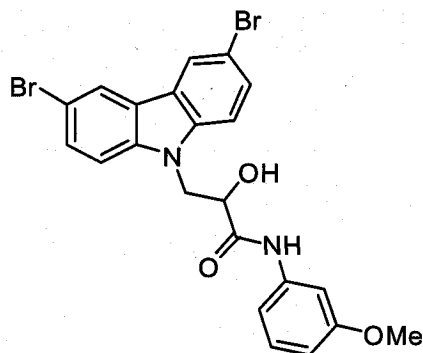
[0937] 按照与用于制备实施例15的操作类似的操作,制备实施例16,收率为48%。

[0938] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400MHz) δ 8.36 (m, 2H), 8.14 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55 (s, 2H), 7.42 (dt, 2H, $J=1.2, 7.2\text{Hz}$), 7.20 (dt, 2H, $J=0.8, 7.2\text{Hz}$), 4.76 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 4H), 2.77 (br s, 1H)。

[0939] ESI m/z 591.0 ($[\text{M}+\text{CO}_2\text{H}]^-$, $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 要求 591.0)。

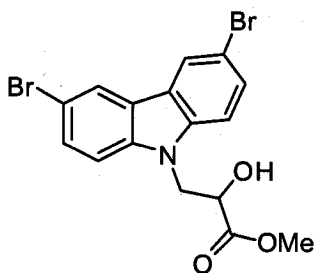
[0940] 实施例17.3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-丙酰胺

[0941]



[0942] ●步骤1.3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙酸甲酯的合成

[0943]



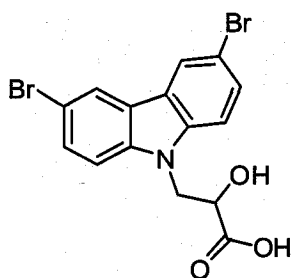
[0944] 将3,6-二溴吡唑 (0.300g, 0.923mmol) 溶于DMF (1.2mL) 中,冷却至0℃。加入NaH (矿物油中的60%分散液, 0.074g, 1.846mmol), 将反应在0℃搅拌1小时。加入缩水甘油酸甲酯 (0.471g, 4.615mmol), 将反应搅拌,经3.5小时加热至室温。结束后(通过TLC),将反应混合物在EtOAc和 H_2O 之间分配。水层用EtOAc萃取3次,将合并的有机物用NaCl饱和水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗残余物通过色谱法(SiO_2 , 0-30% EtOAc/己烷)纯化,得到所需产物 (125mg, 32%)。

[0945] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.10 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.53 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$), 7.36 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.63-4.55 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$)。

[0946] ESI m/z 425.8 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{NO}_3$ 要求 425.9)

[0947] ●步骤2.3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙酸的合成

[0948]



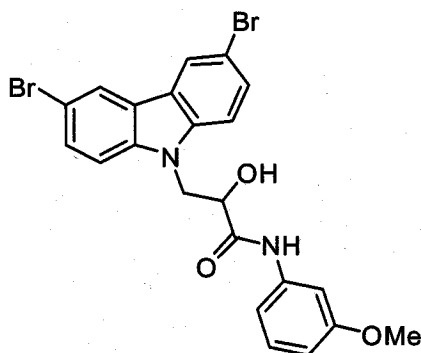
[0949] 将NaOH (0.64mL, 1M的H₂O溶液) 加至3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙酸甲酯 (0.055g, 0.129mmol) 的EtOH (2.6mL) 溶液, 将反应在室温下搅拌2.5小时。真空浓缩反应, 用1N HCl酸化残余物。将混合物用EtOAc萃取 (3×), 将合并的有机物用NaCl饱和水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到所需产物, 为白色固体 (53mg, 99%)。

[0950] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.10 (d, 2H, J=1.5Hz), 7.52 (dd, 2H, J=1.5, 8.5Hz), 7.40 (d, 2H, J=9.0Hz), 4.68 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H, J=6.5, 15.5Hz)。

[0951] ESI m/z 411.9 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂Br₂NO₃要求411.9)

[0952] 步骤3.3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基-N-(3-甲氧基苯基)-丙酰胺的合成

[0953]



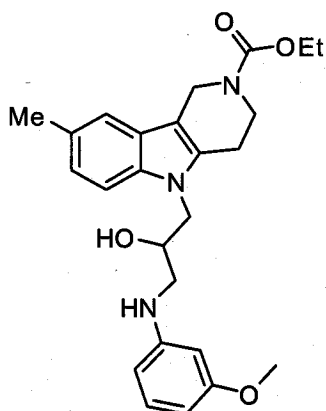
[0954] 将3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙酸 (0.025g, 0.061mmol) 悬于无水CH₂Cl₂中, 冷却至0℃。逐滴加入亚硫酰氯 (0.005mL, 0.073mmol), 将反应在0℃搅拌1小时。加入间氨基苯甲醚 (0.008mL, 0.073mmol) 和Et₃N (0.010mL, 0.073mmol), 使反应经2.5小时升温至环境温度。结束后, 将溶液在EtOAc和 H₂O之间分配。水层用EtOAc洗涤3次, 将合并的有机物用NaCl饱和水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩。粗残余物通过色谱法 (SiO₂, 0-30% EtOAc/己烷) 纯化, 得到所需产物 (15mg, 48%)。

[0955] ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz) δ 9.22 (br s, 1H), 8.34 (d, 2H, J=1.5Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.59 (dd, 2H, J=4.0, 8.5Hz), 7.42 (dd, 1H, J=2.0Hz), 7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H, J=8.0Hz), 6.67 (dd, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 5.56 (br s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H)

[0956] ESI m/z 514.9 ([M-H]⁻, C₂₂H₁₇Br₂N₂O₃要求515.0)

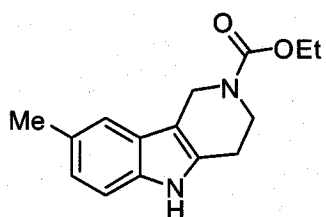
[0957] 实施例18.5-(2-羟基-3-(3-甲氧基苯氨基)丙基)-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2(5H)-羧酸乙酯

[0958]



[0959] ●步骤1.8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(5H)-羧酸乙酯的合成

[0960]

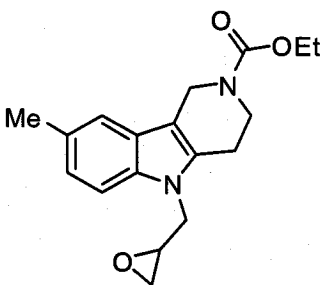


[0961] 按照文献的操作(Harbert,C.A.;Plattner,J.J.;Welch,W.M.;Weissman,A.;Koe,B.K.J.Med.Chem.1980,23,635-643),将对甲苯基胍盐酸盐(0.500g,3.15mmol)和1-乙氧甲酰基-4-哌啶酮(0.18mL,1.17mmol)悬于EtOH(0.880mL)中,将加热回流2小时。从加热中除去反应混合物,在室温下静置过夜。将所得混合物过滤,用50%EtOH水溶液洗涤,得到为米色粉末状的所需产物(259mg,86%)。

[0962] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.73 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.64 (br s, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.85 (m, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0963] ●步骤2.8-甲基-5-(环氧乙烷-2-基甲基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(5H)-羧酸乙酯的合成

[0964]

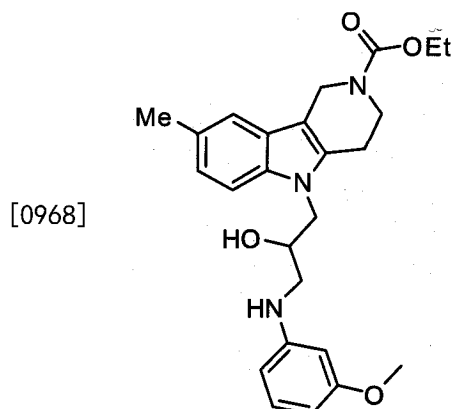


[0965] 将8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2(5H)-羧酸乙酯(0.025g, 0.097mmol)溶于无水脱气THF中,冷却至 -78°C 。逐滴加入n-BuLi(0.082mL, 1.78M的己烷溶液),将反应在 -78°C 搅拌30分钟。加入表溴醇(0.016mL, 0.194mmol),使反应缓慢升温至室温。3.5小时后,加入表溴醇(0.008mL, 0.097mmol),将反应在室温下搅拌过夜。结束后,加入 NH_4Cl 饱和水溶液终止反应,将混合物用EtOAc萃取(3 $\times$)。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗残余物通过色谱法(SiO_2 , 0-50% EtOAc/己烷)纯化,得到所需产物(15mg, 49%)。

[0966] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.19 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.65 (brs, 2H), 4.32

(dd, 1H, J=3.0, 15.5Hz), 4.18 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.08 (dd, 1H, J=5.0, 15.5Hz), 3.85 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.81 (br s, 2H), 2.73 (dd, 1H, J=4.0, 4.5Hz), 2.44 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 1.29 (t, 3H, J=7.0Hz)

[0967] ●步骤3.5-(2-羟基-3-(3-甲氧基苯氨基)丙基)-8-甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]呋喃-2(5H)-羧酸乙酯的合成

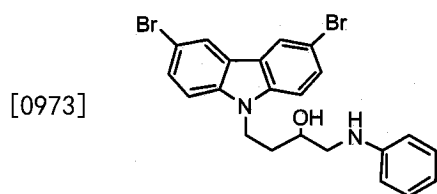


[0969] 按照文献的操作 (Chakraborti, A.K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A. Eur. J. Org. Chem. 2004, 3597-3600), 将LiBr (0.001g, 0.010mmol) 和间氨基苯甲醚 (0.011mL, 0.102mmol) 加至8-甲基-5-(环氧乙烷-2-基甲基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]呋喃-2(5H)-羧酸乙酯 (0.032g, 0.102mmol), 在室温下剧烈搅拌过夜。结束后, 将反应在EtOAc/H₂O之间分配, 将有机层浓缩至橘色油。粗残余物通过色谱法 (SiO₂, 0-50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到所需产物 (30mg, 67%)。

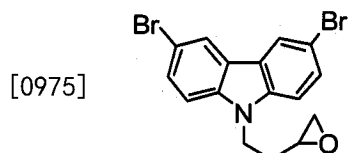
[0970] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.23 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.05 (dd, 1H, J=8.0Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.5Hz), 6.28 (dd, 1H, J=1.5, 8.0Hz), 6.19 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.11 (br s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, J=7.5Hz), 4.12 (m, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, J=3.5, 13.0Hz), 3.07 (dd, 1H, J=7.5, 13.0Hz), 2.83 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J=7.0Hz)。

[0971] ESI m/z 438.2 ([M+H]⁺, C₂₅H₃₂N₃O₄要求438.2)。

[0972] 实施例19.4-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-1-(苯氨基)丁-2-醇



[0974] ●步骤1.3,6-二溴-9-(2-环氧乙烷-2-基)乙基)-9H-吡啶的合成

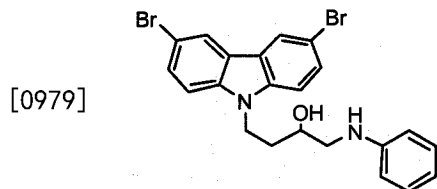


[0976] 将粉碎的KOH (0.0054g, 0.0954mmol, 1.2当量) 加至3,6-二溴吡啶 (0.0258g, 0.0795mmol, 1当量) 在0.5mL DMF中的溶液, 将混合物搅拌30分钟。将1-溴-3,4-环氧丁烷 (0.0300g, 0.199mmol) 在0.5mL DMF中的溶液逐滴加入到混合物中, 将其在室温下搅拌过

夜。用20mL EtOAc稀释反应粗品,用水(5×10mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,蒸发,得到31.2mg白色固体产物,收率为97.9%。

[0977] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 1.65-1.81 (m, 1H) 2.13-2.27 (m, 1H) 2.34 (dd, J=4.88, 2.64Hz, 1H) 2.64 (dd, J=4.78, 4.05Hz, 1H) 2.69-2.80 (m, 1H) 4.26-4.54 (m, 2H) 7.27 (d, J=8.69Hz, 2H) 7.50 (dd, J=8.69, 1.90Hz, 2H) 8.08 (d, J=1.90Hz, 2H)

[0978] ●步骤2.4-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-1-(苯氨基)丁-2-醇的合成

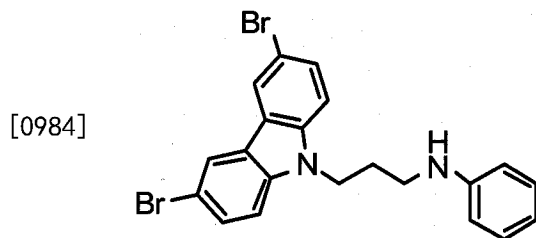


[0980] 根据代表性操作2,分离出实施例19,为白色固体,收率为31%。

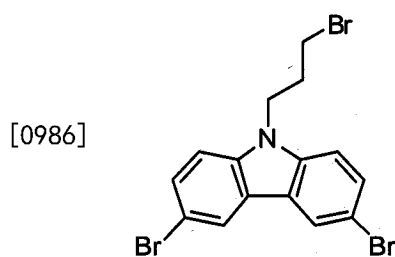
[0981] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 1.87-1.98 (m, 1H) 2.05-2.14 (m, 1H) 2.99-3.07 (dd, J=13.24, 3.43Hz, 1H) 3.09-3.17 (dd, J=13.24, 8.27Hz, 1H) 3.60-3.74 (m, 1H) 4.39-4.48 (m, 1H) 4.51-4.60 (m, 1H) 6.57 (d, J=7.71Hz, 2H) 6.74 (t, J=7.34Hz, 1H) 7.15 (dd, J=8.27, 7.59Hz, 2H) 7.38 (d, J=8.69Hz, 2H) 7.56 (dd, J=8.69, 1.90Hz, 2H) 8.14 (d, J=1.85Hz, 2H)

[0982] m/z (ESI): 486.9 (M+H⁺) (C₂₂H₂₀Br₂N₂O的[M+1]要求467.0)

[0983] 实施例20.N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙基)苯胺



[0985] ●步骤1.3,6-二溴-9-(3-溴丙基)-9H-吡啶的合成

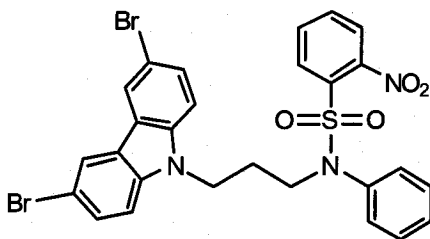


[0987] 将粉碎的KOH(0.0673g, 1.20mmol, 1.2当量)加至3,6-二溴吡啶(0.3250g, 1.00mmol)在2mL DMF中的溶液,将混合物搅拌30分钟。将1,3-二溴丙烷(0.5047g, 2.50mmol, 2.5当量)在3mL DMF中的溶液逐滴加入到混合物中,将其在室温搅拌过夜。将粗反应混合物用30mL EtOAc稀释,用1M HCl(2×10mL)和水(3×10mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法,得到0.1275g无色油产物,收率为28.6%。

[0988] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 2.24-2.44 (m, 2H) 3.29 (t, J=6.05Hz, 2H) 4.33 (t, J=6.59Hz, 2H) 7.26 (d, J=8.83Hz, 2H) 7.51 (dd, J=8.69, 1.95Hz, 2H) 8.02 (d, J=1.71Hz, 2H)

[0989] ●步骤2.N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙基)-2-硝基-N-苯基苯磺酰胺的合成

[0990]

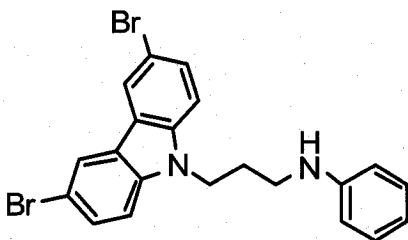


[0991] 将粉碎的KOH(0.0024g,0.0431mmol)加至2-硝基-N-苯基苯磺酰胺(0.0100g,0.0359mmol)在0.2mL DMF中的溶液,将混合物搅拌30分钟。将3,6-二溴-9-(3-溴丙基)-9H-吡唑(实施例35,0.0240g,0.0538mmol)在0.3mL DMF中的溶液逐滴加入到混合物中,将其在室温搅拌过夜。将粗反应混合物用20mL EtOAc稀释,用水(5×10mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法,得到0.0082g白色固体,为不纯产物,纯度为66.9%(杂质为起始Ns-苯胺;不经额外的纯化即可使用),收率为35.5%。

[0992] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 1.89-2.01(m,2H) 3.95(t,J=6.61Hz,2H) 4.32-4.38(m,2H) 7.15(s,1H) 7.17(s,1H) 7.18-7.25(m,3H) 7.32(d,J=3.66Hz,2H) 7.41-7.44(m,2H) 7.51(dd,J=8.69,1.95Hz,2H) 7.59-7.71(m,2H) 8.09(d,J=1.90Hz,2H)

[0993] ●步骤3.N-(3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙基)苯胺的合成

[0994]



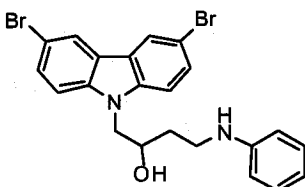
[0995] 将N-(3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙基)-2-硝基-N-苯基苯磺酰胺(0.0378g,0.0588mmol,1当量)、碳酸铯(0.0574g,0.176mmol,3当量)和苯硫酚(0.0194g,0.176mmol)混合于1mL无水THF中。将混合物在室温搅拌3小时。在真空下除去THF,将残余物通过使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法纯化,得到0.0164g无色油产物,收率为60.9%。

[0996] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 2.08-2.29(m,2H) 3.09(t,J=6.56Hz,2H) 3.55(br.s.,1H) 4.37(t,J=6.69Hz,2H) 6.53(dd,J=8.56,0.95Hz,2H) 6.73(t,J=7.32Hz,1H) 7.16(dd,J=8.49,7.37Hz,2H) 7.25(d,J=8.69Hz,2H) 7.51(dd,J=8.69,1.95Hz,2H) 8.12(d,J=1.85Hz,2H)

[0997] MS(ESI), m/z: 456.9[M+H]⁺(C₂₁H₁₈Br₂N₂的[M+H]⁺要求457.0)

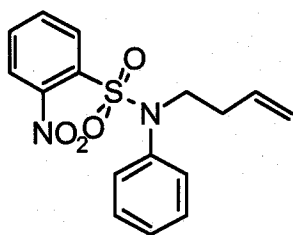
[0998] 实施例21.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-4-(苯氨基)丁-2-醇

[0999]



[1000] ●步骤1.N-(丁-3-烯基)-2-硝基-N-苯基苯磺酰胺的合成

[1001]

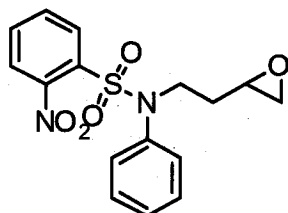


[1002] 将粉碎的KOH (0.0484g, 0.862mmol, 1.2当量) 加至2-硝基-N-苯基苯磺酰胺 (0.200g, 0.719mmol) 的1mL DMF溶液, 将混合物搅拌30分钟。将4-溴-1-丁烯 (0.2426g, 1.80mmol) 的2mL DMF溶液逐滴加入到混合物中, 将其在室温搅拌过夜。将粗反应混合物用30mL EtOAc稀释, 用1M HCl (2×10mL) 和水 (3×10mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 蒸发, 得到粗产物, 将其进行使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法, 得到0.1546g白色固体, 收率为63.5%。

[1003] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 2.20 (q, J=6.90Hz, 2H) 3.83 (t, J=7.15Hz, 2H) 5.00 (d, J=4.39Hz, 1H) 5.03 (s, 1H) 5.64-5.83 (m, 1H) 7.14-7.21 (m, 3H) 7.30 (d, J=1.85Hz, 2H) 7.42-7.46 (m, 2H) 7.52-7.58 (m, 1H) 7.60-7.66 (m, 1H)

[1004] ●步骤2.2-硝基-N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)-N-苯基苯磺酰胺的合成

[1005]



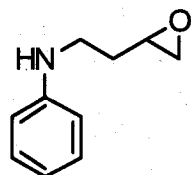
[1006] 在0℃、将mCPBA (77%, 0.0550g, 0.246mmol) 加至N-(丁-3-烯基)-2-硝基-N-苯基苯磺酰胺 (0.0653g, 0.196mmol) 的1mL CHCl₃溶液中。将混合物在0℃搅拌30分钟, 然后逐渐升温至室温, 继续搅拌18小时。TLC显示原材料消失后, 用水与饱和NaHCO₃的1:1混合物 (2×10mL) 和水 (10mL) 稀释反应混合物搅拌。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 蒸发, 得到粗产物, 将其进行使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法, 得到0.0662g无色固体, 收率为96.9%。

[1007] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 1.66-1.79 (m, 2H) 2.46 (dd, J=4.95, 2.66Hz, 1H) 2.70-2.80 (m, 1H) 2.93-3.03 (m, 1H) 3.87-4.07 (m, 2H) 7.19-7.23 (m, 2H) 7.28-7.34 (m, 3H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.57-7.66 (m, 2H)。

[1008] MS (ESI) m/z: 371.0 (M+Na⁺) (C₁₆H₁₆N₂O₅S的[M+Na]⁺要求371.1)

[1009] ●步骤3.N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)苯胺的合成

[1010]

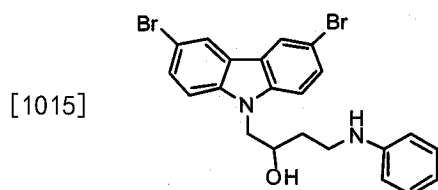


[1011] 使用与用于制备实施例20的化合物的操作类似的操作, 由2-硝基-N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)-N-苯基苯磺酰胺制备。

[1012] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 1.64-1.79 (m, 1H) 1.98-2.15 (m, 1H) 2.55 (dd, J=4.90, 2.71Hz, 1H) 2.79 (t, J=4.44Hz, 1H) 3.00-3.10 (m, 1H) 3.31 (t, J=6.64Hz, 2H) 3.87 (br.s., 1H) 6.62 (d, J=7.71Hz, 2H) 6.71 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.18 (dd, J=8.49, 7.37Hz, 2H)

[1013] MS (ESI) m/z : 164.1 ($M+H^+$) ($C_{10}H_{13}NO$ 的 $[M+1]^+$ 要求164.1)

[1014] ●步骤4.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-4-(苯氨基)丁-2-醇的合成

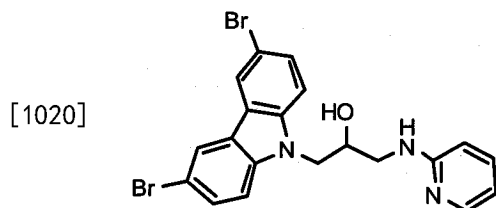


[1016] 将NaH(矿物油中的60%分散液, 0.0018g, 0.0452mmol)加至3,6-二溴吡啶(0.0147g, 0.0452mmol)的0.5mL无水THF溶液,将混合物搅拌15分钟。逐滴加入N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)苯胺(0.0067g, 0.0410mmol)的1.5mL无水THF溶液,将所得混合物在60℃搅拌过夜。在真空下除去THF,将残余物溶于10mLEtOAc中,用水洗涤(2×5mL)。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用己烷/EtOAc的硅胶色谱法,得到0.0115g无色油;收率为57.5%。

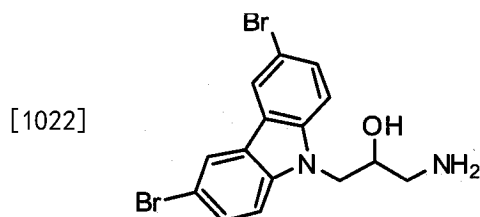
[1017] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 1.76-1.95 (m, 2H) 3.22-3.41 (m, 2H) 4.20-4.38 (m, 3H) 6.63 (d, $J=8.49$ Hz, 2H) 6.76 (t, $J=7.32$ Hz, 1H) 7.18 (t, $J=7.95$ Hz, 2H) 7.31 (d, $J=8.74$ Hz, 2H) 7.54 (dd, $J=8.69, 1.95$ Hz, 2H) 8.12 (d, $J=1.95$ Hz, 2H)

[1018] MS (ESI) m/z : 531.0 $[M+HCOO]^-$ 486.9 $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{20}Br_2N_2O$ 的 $[M+H]^+$ 要求487.0)

[1019] 实施例22.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(吡啶-2-基氨基)丙-2-醇



[1021] ●步骤1.1-氨基-3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇的合成



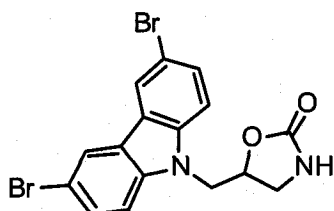
[1023] 将 NH_3 (9.4mL, 7M的MeOH溶液, 65.6mmol)加至3,6-二溴-9-(环氧乙烷-2-基甲基)-9H-吡啶(0.500g, 1.31mmol)。将小瓶紧紧密封,将反应混合物加热至100℃,搅拌1小时。在真空下除去挥发性组分。将残余物悬于 CH_2Cl_2 中,过滤白色沉淀。贮存滤液,在真空下除去 CH_2Cl_2 ,得到0.3413g白色固体,为粗产物,其含有约50%未被鉴定的副产物。将该粗产物不经进一步纯化原样用于下一步骤。通过硅胶快速色谱法纯化得到纯物质。

[1024] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 2.61 (dd, $J=12.66, 7.78$ Hz, 1H) 2.90 (dd, $J=12.52, 4.03$ Hz, 1H) 3.96-4.06 (m, 1H) 4.32 (d, $J=5.81$ Hz, 2H) 7.36 (d, $J=8.74$ Hz, 2H) 7.55 (dd, $J=8.69, 1.95$ Hz, 2H) 8.13 (d, $J=1.90$ Hz, 2H)

[1025] MS (ESI) m/z : 396.9 ($M+H^+$) ($C_{15}H_{14}Br_2N_2O$ 的 $[M+H]^+$ 要求397.0)

[1026] ●步骤2.5-((3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)甲基)噁唑烷-2-酮的合成

[1027]

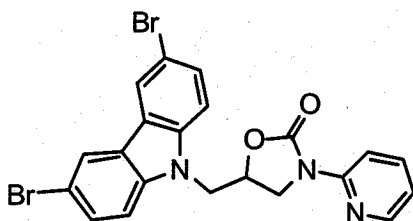


[1028] 在 N_2 和 $4^\circ C$ 下、将三磷酸(0.0890g, 0.300mmol, 0.35当量)的2mL无水 CH_2Cl_2 溶液逐滴加至1-氨基-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇(0.3413g, 0.857mmol)和 Et_3N (0.1909g, 1.886mmol)在1mL CH_2Cl_2 中的溶液。将反应混合物在 $4^\circ C$ 搅拌15分钟,然后升温至室温,搅拌1小时。在真空下除去 CH_2Cl_2 。将 NH_4Cl 饱和水溶液(5mL)和10mL $EtOAc$ 加至残余物,搅拌20分钟。然后分离水层,用水洗涤有机层($2 \times 10mL$)。将合并的水层用 $EtOAc$ 萃取,经无水 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用 $CH_2Cl_2/EtOAc$ 的硅胶色谱法,得到0.1173g白色固体,收率为20.0%(经2个步骤)。

[1029] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 3.37 (dd, $J=8.98, 6.34Hz$, 1H) 3.67 (t, $J=8.49Hz$, 1H) 4.54 (dd, $J=5.22, 1.81Hz$, 2H) 5.02 (br. s., 1H) 5.05-5.14 (m, 1H) 7.31 (d, $J=8.69Hz$, 2H) 7.58 (dd, $J=8.69, 1.85Hz$, 2H) 8.14 (d, $J=1.85Hz$, 2H) MS (ESI) m/z : 466.9 $[M+HCOO]^-$ ($C_{16}H_{12}Br_2N_2O_2$ 的 $[M+HCOO]^-$ -要求466.9)。

[1030] ●步骤3.5-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)甲基)-3-(吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮的合成

[1031]



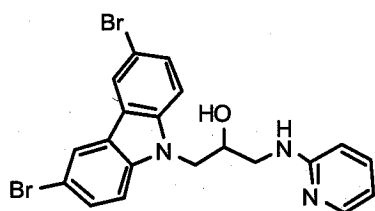
[1032] 将5-((3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)甲基)噁唑烷-2-酮(0.0195g, 0.0460mmol)、2-碘吡啶(0.0209g, 0.102mmol)、 CuI (0.0009g, 0.00460mmol)和 K_2CO_3 (0.0058g, 0.0418mmol)在0.5mL DMSO中的混合物紧紧密封于小瓶中,在 $130^\circ C$ 加热12小时。冷却反应混合物,用20mL $EtOAc$ 稀释,用水洗涤($5 \times 10mL$)。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到粗产物,将其进行使用 $CH_2Cl_2/EtOAc$ 作为洗脱剂的硅胶色谱法,得到0.0183g白色固体产物,收率为79.4%。

[1033] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 4.04 (dd, $J=10.79, 7.08Hz$, 1H) 4.36 (dd, $J=10.69, 8.74Hz$, 1H) 4.60 (d, $J=5.03Hz$, 2H) 5.02-5.16 (m, 1H) 7.02 (t, $J=6.08Hz$, 1H) 7.35 (d, $J=8.69Hz$, 2H) 7.59 (dd, $J=8.66, 1.73Hz$, 2H) 7.68 (t, $J=7.88Hz$, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.13 (d, $J=1.32Hz$, 2H) 8.25 (d, $J=4.93Hz$, 1H)

[1034] MS (ESI) m/z : 543.9 $[M+HCOO]^-$ ($C_{21}H_{15}Br_2N_3O_2$ 的 $[M+HCOO]^-$ -要求544.0)

[1035] ●步骤4.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(吡啶-2-基氨基)丙-2-醇的合成

[1036]



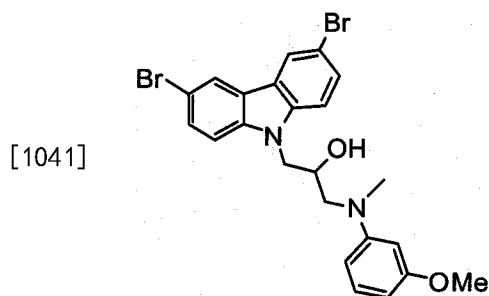
[1037] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (0.0076g, 0.182mmol, 10当量)加至208 μL THF和23 $\mu L H_2O$ (v/v=9:1)

的混合物中的5-((3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)甲基)-3-(吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮(0.0091g, 0.0182mmol)。将混合物在室温搅拌7天。通过使用CH₂Cl₂/EtOAc作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化反应混合物,得到0.0071g白色固体产物,收率为41.0%。

[1038] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 2.27-2.44 (m, 1H) 3.15-3.32 (m, 1H) 3.44 (dd, J=15.23, 5.03Hz, 1H) 4.26-4.41 (m, 3H) 4.52 (t, J=5.00Hz, 1H) 6.46 (d, J=8.00Hz, 1H) 6.66 (t, J=6.20Hz, 1H) 7.37 (d, J=8.74Hz, 2H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.56 (dd, J=8.69, 1.90Hz, 2H) 8.04 (d, J=4.49Hz, 1H) 8.14 (d, J=1.85Hz, 2H)

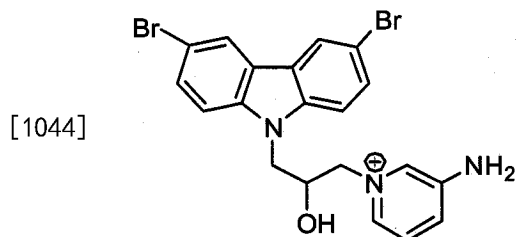
[1039] MS (ESI) m/z: 518.0 [M+HCOO]⁻ (C₂₀H₁₇Br₂N₃O) [M+HCOO]⁻要求518.0。

[1040] 实施例23.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-((3-甲氧基苯基)(甲基)-氨基)丙-2-醇



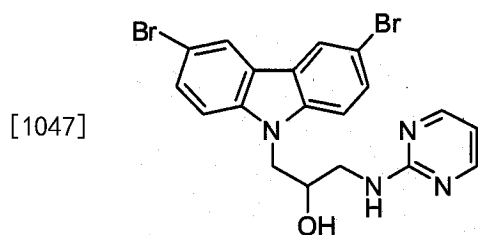
[1042] 使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1043] 实施例25.3-氨基-1-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)吡啶鎓



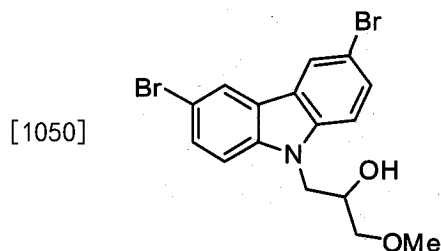
[1045] 实施例25使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1046] 实施例26.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(噻啶-2-基氨基)丙-2-醇



[1048] 使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

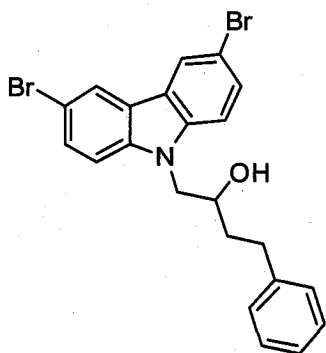
[1049] 实施例28.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-甲氧基丙-2-醇



[1051] 按照代表性操作1,实施例28由二溴吡啶和甲氧基甲基环氧乙烷来制备。实施例

29.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-4-苯基丁-2-醇

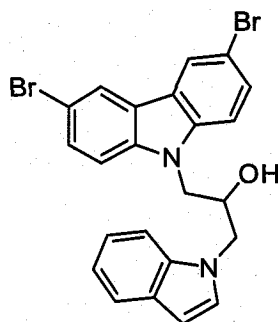
[1052]



[1053] 按照代表性操作1,实施例29由二溴吡啶和2-苯乙基环氧乙烷来制备。

[1054] 实施例30.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙-2-醇

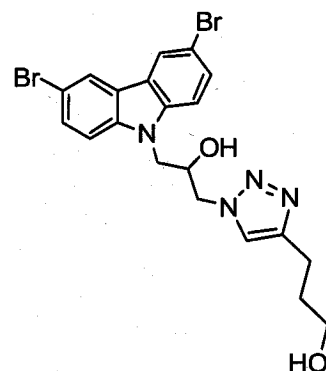
[1055]



[1056] 按照代表性操作1,实施例30由二溴吡啶和1-(环氧乙烷-2-基甲基)-1H-吡啶来制备。

[1057] 实施例31.3-(1-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇

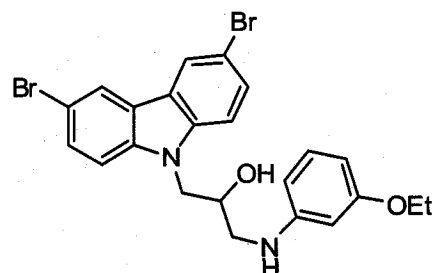
[1058]



[1059] 实施例31使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1060] 实施例32.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3-乙氧基苯氨基)丙-2-醇

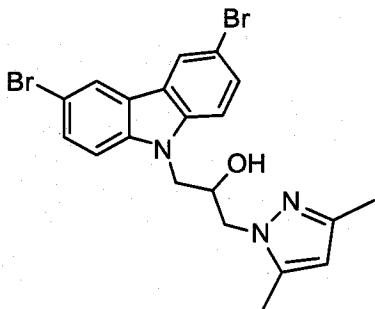
[1061]



[1062] 实施例32使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1063] 实施例33.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

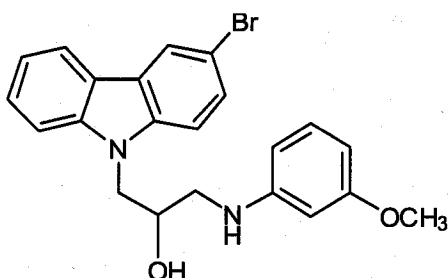
[1064]



[1065] 实施例33使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1066] 实施例36.1-(3-溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

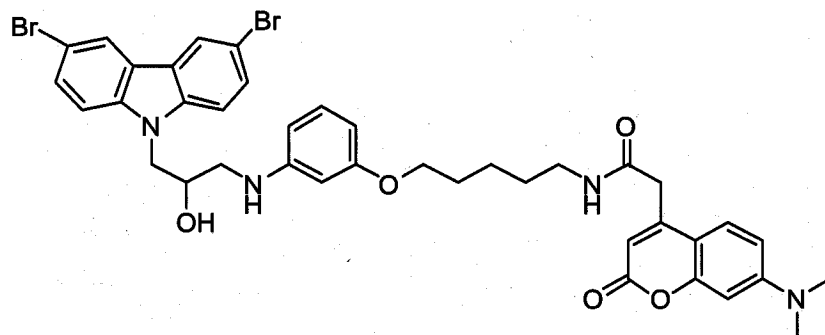
[1067]



[1068] 实施例36使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1069] 实施例37.N-(5-(3-(3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙基氨基)苯氧基)戊基)-2-(7-(二甲基氨基)-2-氧代-2H-色烯-4-基)乙酰胺

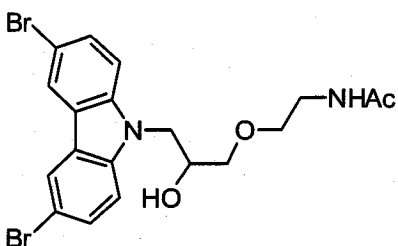
[1070]



[1071] 使用已知方法将香豆素与实施例62化合物连接 (Alexander, M.D., Burkart, M.D., Leonard, M.S., Portonovo, P., Liang, B., Ding, X., Joullie, M.M., Gullledge, B.M., Aggen, J.B., Chamberlin, A.R., Sandler, J., Fenical, W., Cui, J., Gharpure, S.J., Polosukhin, A., Zhang, H-R., Evans, P.A., Richardson, A.D., Harper, M.K., Ireland, C.M., Vong, B.G., Brady, T.P., Theodorakis, E.A., and La Clair, J.J. ChemBioChem, 2006, 7, 409-416.

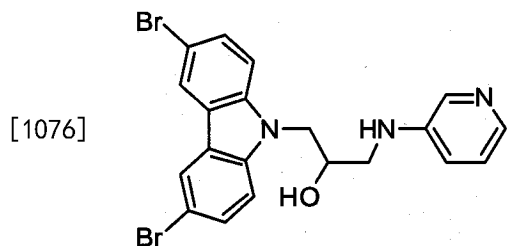
[1072] 实施例39.N-(2-(3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-2-羟基丙氧基)乙基)-乙酰胺

[1073]



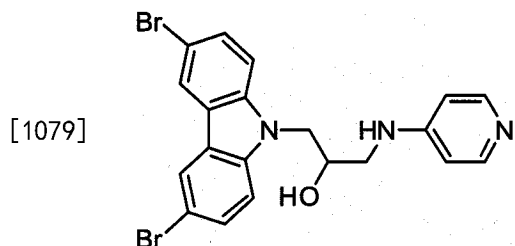
[1074] 实施例39按照代表性操作1和实施例3b来合成。

[1075] 实施例40.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(吡啶-3-基氨基)丙-2-醇



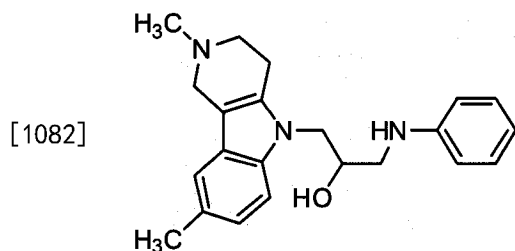
[1077] 实施例40使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1078] 实施例41.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(吡啶-4-基氨基)丙-2-醇



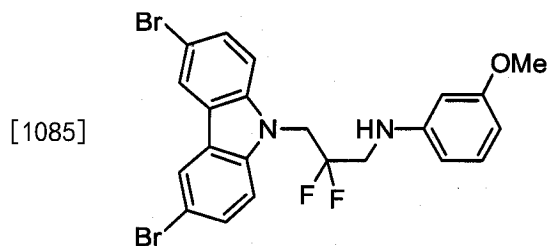
[1080] 实施例41使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1081] 实施例42.1-(2,8-二甲基-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5(2H)-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇



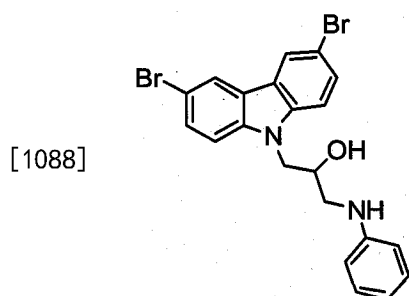
[1083] 实施例42使用与代表性操作2类似的合成操作来合成。

[1084] 实施例43.N-(3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-2,2-二氟丙基)-3-甲氧基苯胺



[1086] 实施例43使用与代表性操作2和实施例6a类似的合成操作来合成。

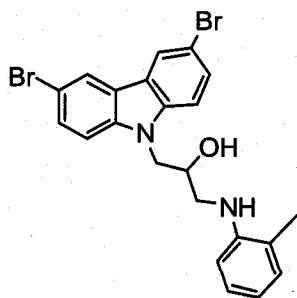
[1087] 实施例45.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇



[1089] 购自ChemBridge Corporation

[1090] 实施例46.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(邻甲苯基氨基)丙-2-醇

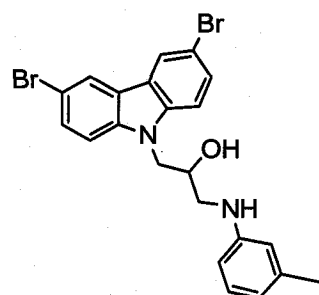
[1091]



[1092] 购自ChemBridge Corporation

[1093] 实施例47.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇

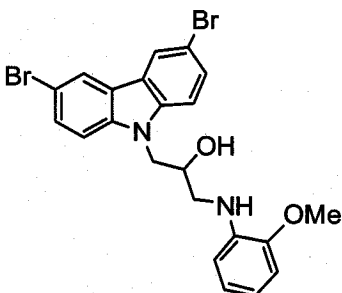
[1094]



[1095] 购自ChemBridge Corporation

[1096] 实施例48.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(2-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

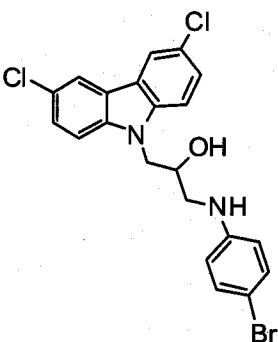
[1097]



[1098] 购自ChemBridge Corporation

[1099] 实施例50.1-(4-溴苯氨基)-3-(3,6-二氯-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇

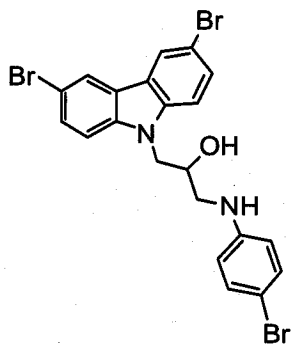
[1100]



[1101] 购自ChemBridge Corporation

[1102] 实施例51.1-(4-溴苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇

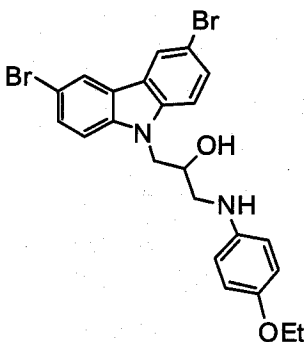
[1103]



[1104] 购自ChemBridge Corporation

[1105] 实施例52.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(4-乙氧基苯氨基)丙-2-醇

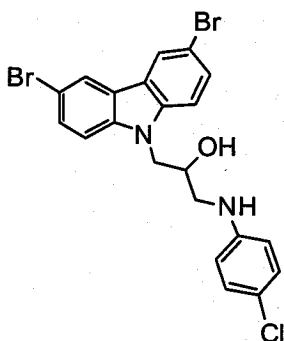
[1106]



[1107] 购自ChemBridge Corporation

[1108] 实施例53.1-(4-氯苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇

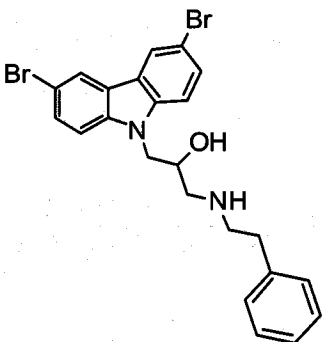
[1109]



[1110] 购自ChemBridge Corporation

[1111] 实施例54.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(苯乙基氨基)丙-2-醇

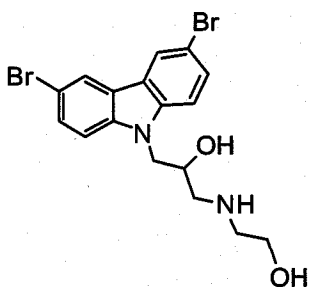
[1112]



[1113] 购自ChemBridge Corporation

[1114] 实施例55.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(2-羟基乙基氨基)丙-2-醇

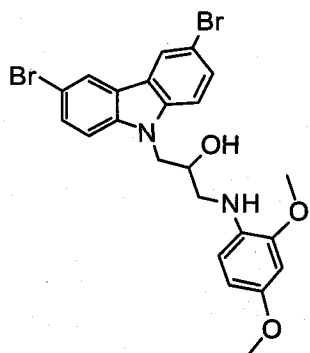
[1115]



[1116] 购自ChemBridge Corporation

[1117] 实施例56.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(2,4-二甲氧基苯氨基)丙-2-醇

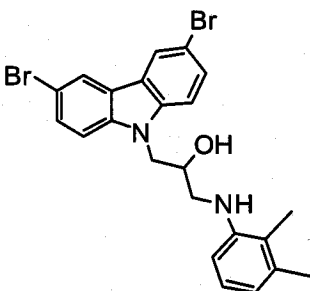
[1118]



[1119] 购自ChemBridge Corporation

[1120] 实施例57.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(2,3-二甲基苯氨基)丙-2-醇

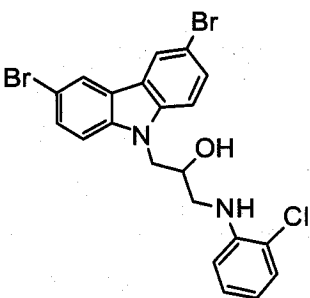
[1121]



[1122] 购自ChemDiv, Inc.

[1123] 实施例58.1-(2-氯苯氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇

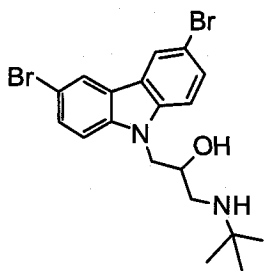
[1124]



[1125] 购自ChemDiv, Inc.

[1126] 实施例59.1-(叔丁基氨基)-3-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)丙-2-醇

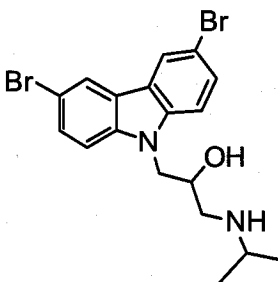
[1127]



[1128] 购自ChemDiv, Inc.

[1129] 实施例60.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(异丙基氨基)丙-2-醇

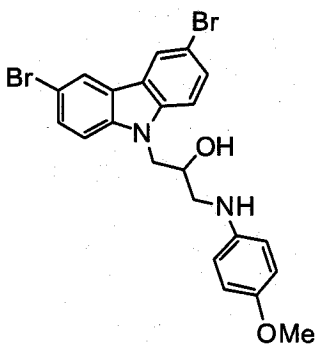
[1130]



[1131] 购自ChemDiv, Inc.

[1132] 实施例61.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

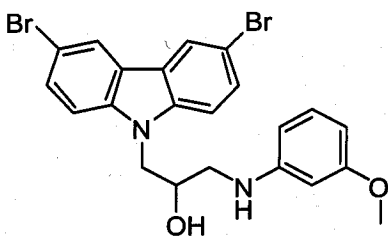
[1133]



[1134] 购自ChemDiv, Inc.

[1135] 实施例62.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

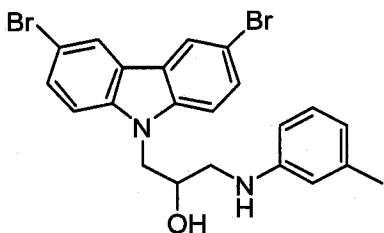
[1136]



[1137] 购自ChemDiv, Inc.

[1138] 实施例63.1-(3,6-二溴-9H-吡唑-9-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇

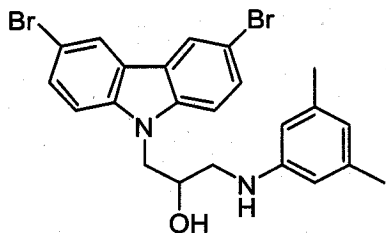
[1139]



[1140] 购自ChemDiv, Inc.

[1141] 实施例64.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3,5-二甲基苯氨基)丙-2-醇

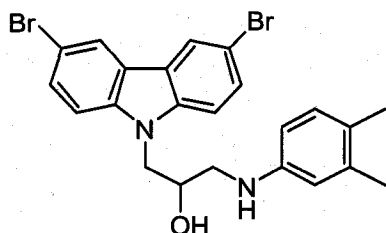
[1142]



[1143] 购自ChemDiv, Inc.

[1144] 实施例65.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3,4-二甲基苯氨基)丙-2-醇

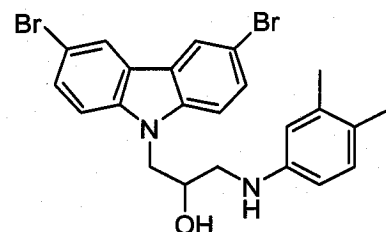
[1145]



[1146] 购自ChemDiv, Inc.

[1147] 实施例66.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(3,4-二甲基苯氨基)丙-2-醇

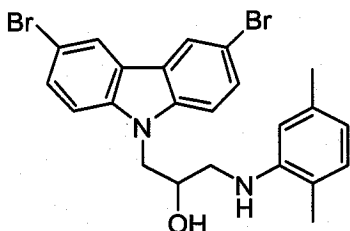
[1148]



[1149] 购自ChemDiv, Inc.

[1150] 实施例67.1-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)-3-(2,5-二甲基苯氨基)丙-2-醇

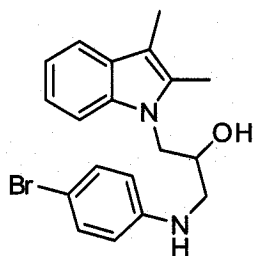
[1151]



[1152] 购自ChemDiv, Inc.

[1153] 实施例68.1-(4-溴苯氨基)-3-(2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)丙-2-醇

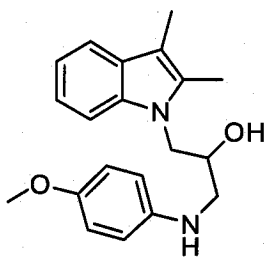
[1154]



[1155] 购自ChemBridge Corporation

[1156] 实施例69.1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

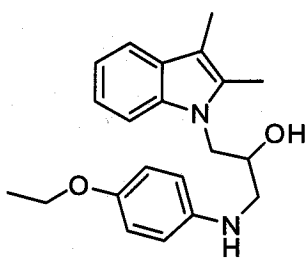
[1157]



[1158] 购自ChemBridge Corporation

[1159] 实施例70.1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(4-乙氧基苯氨基)丙-2-醇

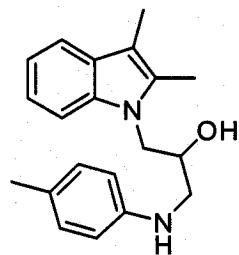
[1160]



[1161] 购自ChemBridge Corporation

[1162] 实施例71.1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇

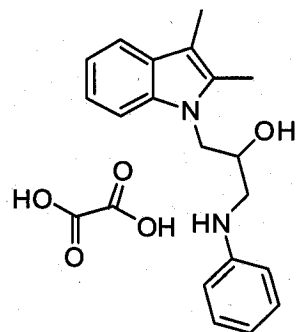
[1163]



[1164] 购自ChemBridge Corporation

[1165] 实施例72.1-(2,3-二甲基-1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇草酸盐

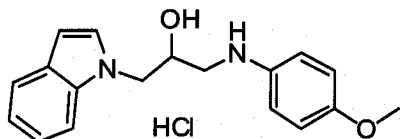
[1166]



[1167] 购自ChemBridge Corporation

[1168] 实施例73.1-(1H-吡啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇盐酸盐

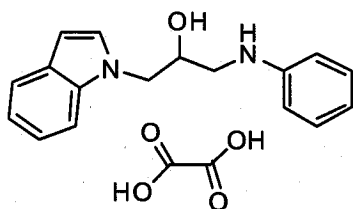
[1169]



[1170] 购自ChemBridge Corporation

[1171] 实施例74.1-(1H-吡啶-1-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇草酸盐

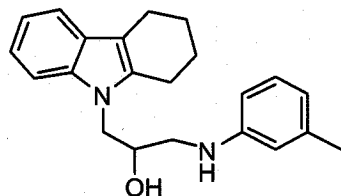
[1172]



[1173] 购自ChemBridge Corporation

[1174] 实施例75.1-(3,4-二氢-1H-咪唑-9(2H)-基)-3-(间甲苯基氨基)丙-2-醇

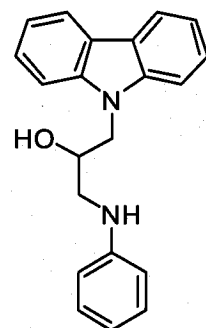
[1175]



[1176] 购自ChemBridge Corporation

[1177] 实施例76.1-(9H-咪唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇

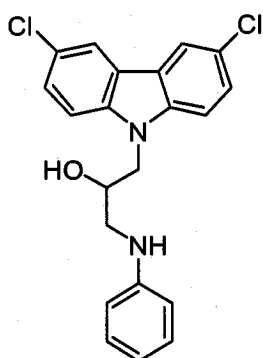
[1178]



[1179] 购自ChemBridge Corporation

[1180] 实施例77.1-(3,6-二氯-9H-咪唑-9-基)-3-(苯氨基)丙-2-醇

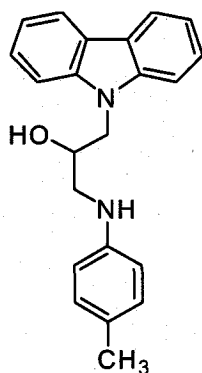
[1181]



[1182] 购自ChemBridge Corporation

[1183] 实施例78.1-(9H-咪唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇

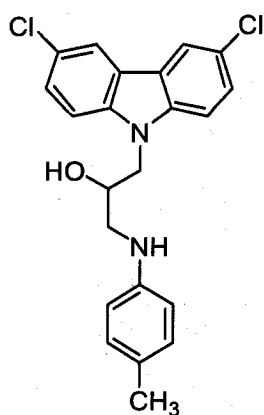
[1184]



[1185] 购自ChemBridge Corporation

[1186] 实施例79.1-(3,6-二氯-9H-咔唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇

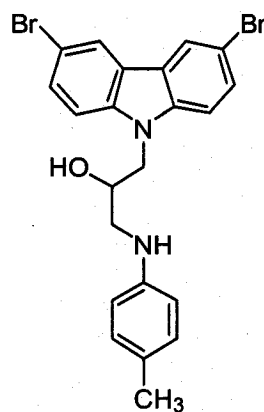
[1187]



[1188] 购自ChemBridge Corporation

[1189] 实施例80.1-(3,6-二溴-9H-咔唑-9-基)-3-(对甲苯基氨基)丙-2-醇

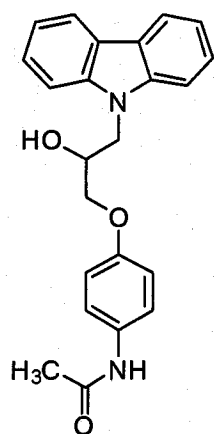
[1190]



[1191] 购自ChemBridge Corporation

[1192] 实施例81.N-(4-(3-(9H-咔唑-9-基)-2-羟基丙氧基)苯基)乙酰胺

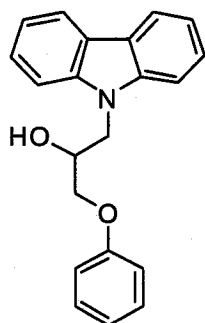
[1193]



[1194] 购自ChemBridge Corporation

[1195] 实施例82.1-(9H-呋唑-9-基)-3-苯氧基丙-2-醇

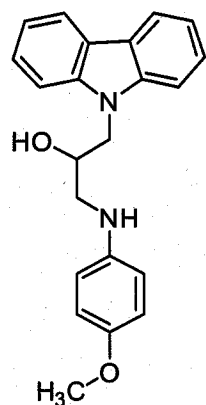
[1196]



[1197] 购自ChemBridge Corporation

[1198] 实施例83.1-(9H-呋唑-9-基)-3-(4-甲氧基苯氨基)丙-2-醇

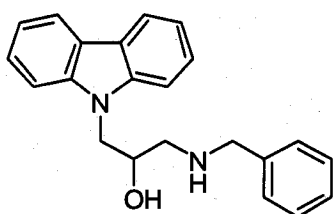
[1199]



[1200] 购自ChemBridge Corporation

[1201] 实施例84.1-(苄基氨基)-3-(9H-呋唑-9-基)丙-2-醇

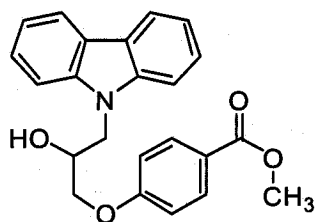
[1202]



[1203] 购自ChemBridge Corporation

[1204] 实施例85.4-(3-(9H-呋唑-9-基)-2-羟基丙氧基)苯甲酸甲酯

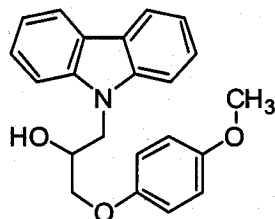
[1205]



[1206] 购自ChemBridge Corporation

[1207] 实施例86.1-(9H-吡啶-9-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙-2-醇

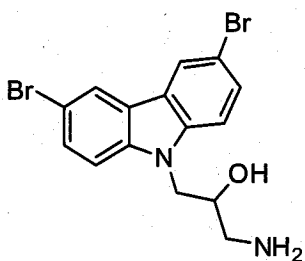
[1208]



[1209] 购自ChemBridge Corporation

[1210] 实施例87.1-氨基-3-(3,6-二溴-9H-吡啶-9-基)丙-2-醇

[1211]



[1212] 购自ChemBridge Corporation

[1213] 体内测试化合物的剂量-响应性神经营养效应。结果示于表1中。

[1214] 表1. 体内活性

[1215]	实施例 体内活性	
	23	中等
	9	低
	7b	中等
	2	中等
	25	低
	3a	高
	26	低
	4	中等
	6a	高
	5	中等
	8	中等
	10	高
	11	低
	1a	高
	1b	低
	12	中等
	28	中等
	29	低
	30	低

	31	低
	32	低
	33	低
	19	低
	3d	高
[1216]	13	高
	17	中等
	21	高
	20	中等
	15	低
	16	低
	14	低

[1217] ‘高活性’ 大于或等于 27 (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回

[1218] “中等活性” 在 26 至 19 (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回之间

[1219] ‘低活性’ 小于或等于 18 (SEM) (X10E-06) BrdU+细胞/mm³齿状回

[1220] 在我们的标准体内测定中评价 10 μ M 浓度的化合物在四只 12 周龄成年雄性 C57/B16 小鼠中的前神经原性效力/神经保护。

[1221] 本文所述的 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的 (+) (右旋) 对映体表现出高活性。

[1222] 本文所述的 1-(3,6-二溴-9H-咪唑-9-基)-3-(3-甲氧基苯氨基)-丙-2-醇的 (-) (左旋) 对映体表现出低活性。

[1223] 前神经原性或神经保护性化合物的鉴定：

[1224] 在鉴定可能刺激新神经元产生或防止新生神经元细胞死亡的化合物的努力中，使用体内测定体内筛选 1,000 个化合物文库。在筛选初期，随机将化合物集合到 10 个组中，并且经由 Alzet 渗透微型渗透泵以恒定速率脑室内施用到活小鼠的左侧脑室中，如此施用 7 天。以每个分子 10 μ M 的浓度施用化合物，使总溶质浓度为 100 μ M。以 0.5 μ L/小时的恒定速率输注 7 天，总共 84 μ L 体积将留在泵中 (0.00084 μ M) 并进入脑脊液中。在我们研究中 12 周龄雄性 C57/B6 小鼠 的脑的平均体积为 500mm³。评估可能在脑中存在的药物的最大量，采取药物 100% 吸收进入脑组织中且在 7 天输注期中清除 0% 的极端且不可能的情形。在这些条件下，在输注一周结束时各自化合物将以 1.7 μ M 浓度存在。由于化合物在脑中的实际量可能仅仅是此预期水平的一部分，因此合理评价以中至低纳摩尔浓度施用化合物。

[1225] 在化合物输注期间，每天用胸苷类似物溴脱氧尿苷 (BrdU) 腹膜内 (IP) 注射动物，作为对海马中增殖性神经前体细胞的出生和存活进行评分的手段。因为已知社交互动和自愿锻炼两者可刺激海马神经发生，因此将小鼠单独关养而在筛选期间无法进入转笼。在为期一周的化合物施用后，对动物进行灌注，并将其处死。固定切开的脑组织，包埋，切片，用抗体对 BrdU 染色，并且通过光显微术作为定量定位于与微泵插管术侧对侧的脑半球上的齿

状回颗粒下层神经发生和新生神经前体细胞存活的手段来评价。对海马的整个吻-尾范围的每5个区进行分析,并且针对所测的齿状回体积将BrdU+细胞的总数标准化。因为增加的新生神经元的增殖和存活都是重要的筛选参数,因此进行7天筛选以便广泛撒网来检测可能增大任一过程的分子。筛选参数的选择是基于在与我们筛选中使用的相同的条件下单一注射BrdU的脉冲追踪实验,这揭示齿状回中的40%新生细胞死于它们出生的前5天(图1)。经由相同的为期一周的方案颅内输注成纤维细胞生长因子2 (FGF-2) 或人工脑脊液 (aCSF) 媒介物的任一种用作阳性和阴性对照。经受手术泵植入和输注媒介物的小鼠与未经过手术的小鼠之间的齿状回中BrdU标记的细胞的数目没有差异(图2)。这确认了评价脑室内输注的化合物增强对侧半球中的海马神经发生的能力的体内方法的有效性。

[1226] 由任何化合物引发的神经发生的刺激定位于已知响应于健康活动(例如跑轮运动)、进入富集的环境或进入社交互动而产生增强水平的新神经元的精确脑区,我们认为上述发现是重要的。为此,单独集中注意力于仅在齿状回的颗粒下区中刺激BrdU结合的化合物集合体。BrdU在异位区域(例如CA3、CA1、皮质或纹状体)中显著的非特异性结合被假定为反应病理学炎症(因为增殖性细胞在DNA合成中结合BrdU),或者被假定为指示其它毒性形式(因为细胞也在DNA修复期间结合BrdU)。从筛选中剔除收获异位BrdU结合的任何化合物集合体。例如,参见图3。

[1227] 在两只独立的小鼠上对100个集合体中的每一个进行测试。如图4所示,观察100个测试集合体中的10个以增强齿状回特异性神经发生,以达到大致与FGF-2相等的程度。在初始两只动物中评分阳性的每个集合体随后在两只另外的小鼠中进行再评价,并且发现所有10个集合体产生的前神经原性效应具有统计学显著性(图5)。为了鉴定单一前神经原性化合物,将阳性集合体分解为它们的10个组成分子,单独输注两种浓度(10 μ M和100 μ M)的每个分子,每种浓度两只小鼠。图6A显示集合体#7分解测定的结果,其中发现该集合体的组成化学试剂(化合物#3)选择性刺激神经发生,而该集合体中的化学试剂表明没有效果。我们将该分子命名为实施例45化合物。在分解10个阳性集合体中,8个集合体收获单一前神经原性化合物(图6B)。为了确保对神经元干细胞的前增殖性或神经保护性效应不是UTSWMC化合物文库中的贮存条件的假象,通过质谱测定法证实再次提供的化合物纯度为99%纯,该化合物各自以10 μ M浓度在4只小鼠中评价,并且显示在神经干细胞中保留前增殖性或神经保护性(图6C)。

[1228] 在单一IV、IP和经口管饲施用之后进行实施例45化合物在血浆和整个脑组织中的药动学分析。注意到实施例45化合物具有口服生物利用度,能容易跨越血脑屏障以及在IP递送后赋予的血浆终末半衰期为6.7小时。这些有利的药理学性质便于剂量响应实验,其中监控成年小鼠每天口服施用实施例45化合物后的化学试剂的脑水平以及前神经原性功效(图7)。在5mg/kg和以上的口服剂量时观察到最大的前神经原性功效,并且以2.5和1mg/kg的剂量观察到功效的分级减少。对1、2.5和5mg/kg的剂量范围时实施例45化合物的脑水平的液相色谱法-质谱测定法分析揭示,给药后5小时的相应的化合物浓度为213nM(101ng/g脑组织)、1.13 μ M(534ng/g脑组织)和1.35 μ M(640ng/g脑组织)。

[1229] 实施例45化合物衍生物62的对映体选择性活性:

[1230] 为了进一步研究实施例45化合物,使用前神经原性活性化合物的37个化学衍生物、通过利用Alzet微泵直接施用至成年小鼠的脑中进行体内结构活性关系(SAR)研究。以

10 μ M施用化合物一周,每个化合物4只小鼠,伴有每天IP注射BrdU。在施用化合物后,灌注动物,处死并进行切片,染色,进行光显微术,以便监控定位于齿状回的颗粒下层的海马神经发生。大约10%的变体化合物保留前神经原性活性,不可与母体化合物区分。约相等数量的化合物收获略微减少的活性,然而大多数变体具有显著减少的活性(图8)。通过利用Alzet微泵直接施用至成年小鼠的脑中对苯胺环上具有甲氧基取代的实施例45化合物的变体(实施例62化合物)的前神经原性活性重新测试。对4只小鼠施用10 μ M的化合物一周,那些小鼠每天接受BrdU的注射。在施用化合物后,灌注动物,处死并进行切片,染色,进行光显微术,以便监控定位于齿状回的颗粒下层的海马神经发生。甲氧基衍生物显示与实施例45化合物相当的活性。随后,制备实施例62化合物的(+)和(-)对映体(图9A)。在体内神经发生测定中评价两个对映体。实施例62化合物的(+)-对映体保留有效的前神经原性活性,并且(-)对映体显示减少的活性(图9B)。

[1231] 实施例45化合物增强新生神经元的存活:

[1232] 当如下述施用实施例45化合物时,研究在齿状回的颗粒下区中生成的细胞的性质。将动物暴露于实施例45化合物的口服施用达30天。然后用双皮质素(DCX)抗体准备脑组织的免疫组织化学染色,DCX是一种由于在新形成的神经元(而不是在神经胶质细胞)中在它们出生至最后成熟期间的短暂表达而用作齿状回中神经发生的标记的微管相关蛋白(Brown等人,2003)。如图10A所示,双皮质素阳性的神经元的相对丰度作为延长施用实施例45化合物的暴露的函数急剧增加。尽管这种观察并未排除化合物也可能增强神经胶质细胞的形成的可能性,但是清楚地显示实施例45化合物增强注定变成神经元的细胞的形成。

[1233] 接着研究实施例45化合物介导的神经发生,以观察是否其有助于增加细胞增殖或防止新生细胞在它们出生至最终结合到齿状回的颗粒层中的期间内细胞死亡。这通过比较实施例45化合物增强BrdU在齿状回中的结合量的短期或长期增加的能力来实现(图10B)。通过IP注射向暴露于经口递送的实施例45化合物或媒介物达30天的动物单脉冲施用BrdU。通过BrdU注射后1小时处死动物、然后固定组织、切片并且免疫组织化学检测BrdU结合至定位于齿状回颗粒下层中的细胞的量,以监控对神经元出生的短期效果。与短期测定中的媒介物相比,实施例45化合物施用未使BrdU阳性细胞的水平得到提高。BrdU施用后1天的两个组仍显示,齿状回中BrdU+细胞的数量没有统计学显著性差异。相比之下,在第5天、即此时我们测定法中40%新生细胞正常死亡(图1),接受实施例45化合物的动物显示统计学显著性,即与只有媒介物的对照组相比,BrdU+细胞增加25%。组间差异随时间而变,以使在脉冲治疗BrdU后24小时开始接受实施例45化合物的日口服剂量达30天的小鼠显示与只有媒介物的对照相比,齿状回中BrdU阳性细胞的丰度增加为5倍。特别地,在更长期试验中,不仅沿着齿状回的颗粒下层(已知新神经元在此出生)观察到BrdU阳性细胞,而且在颗粒层本身内也观察到BrdU阳性细胞。我们假定这些细胞代表已迁移至颗粒层中、完成分化过程并且结合自身到齿状回中作为适当带线神经元的成熟神经元。支持这种解释的观察将在本文的随后部分中示出。概括来说,这些实验给出实施例45化合物增强成熟海马中神经元的形成的证据,并且该化合物的作用方式将在它们出生之后的某个点发生。

[1234] 实施例45化合物标准化细胞凋亡并且改善NPAS3缺陷小鼠的齿状回中的形态学和电生理缺陷

[1235] 缺失编码神经元PAS结构域蛋白3(NPAS3)的基因的两个拷贝的小鼠在成年神经发

生中遭受极大的损害(Pieper等人,2005)。通过BrdU脉冲后1小时处死动物来评价神经发生的短期测定中的BrdU结合,观察到NPAS3缺陷动物在齿状回颗粒下层的神经元的出生中没有可检测的缺陷(图11)。相反,当施用BrdU达更长的时间(12天)时,我们早期观察到NPAS3缺陷动物的齿状回中的BrdU标记大幅减少(Pieper等人,2005)。由于已知在海马中需要NPAS3转录因子来适当表达成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)(Pieper等人,2005),所以生长因子信号转导的阻碍可能将损害对齿状回中新生神经元的存活至关重要的营养环境。作为这种假设的初期试验,由于存在齿状回颗粒下层中的切割的半胱天冬酶3(CCSP3)阳性细胞,将由NPAS3缺陷动物制得的脑组织与同窝野生型的脑组织。在NPAS3缺陷动物的齿状回中观察到CCSP3阳性(细胞凋亡的)细胞增至2倍,具有统计学显著性(图11)。编程性细胞死亡的速率的增加有可能归因于,至少部分归因于缺失NPAS3转录因子的小鼠中的成年神经发生几乎完全消除(Pieper等人,2005)。

[1236] 除成年神经发生中的定量缺陷之外,我们已观察到NPAS3缺陷动物的齿状回的颗粒神经元的形态学和电生理学均异常。与野生型动物相比,Golgi-Cox染色揭示,NPAS3缺陷动物的齿状回颗粒神经元的树突状分支和树突棘密度严重衰减(图12a和12b)。相比之下,在海马的CA1区的锥体细胞中观察到这些测量的基因型依赖性差异。与同窝野生型相比,通过NPAS3缺陷动物的电生理学记录观察到特异性缺陷与之相等(图13a和13b)。刺激性突触后电位(fEPSP)的全场记录揭示,NPAS3缺陷动物与同窝野生型相比具有显著性缺陷。在齿状回中,刺激和记录电极放置在外分子层中,其受源自内嗅皮层的穿质通路的轴突神经支配。在海马的CA1区域中,刺激和记录电极放置在辐射层中,其受CA3锥体细胞的Schaffer轴突侧支神经支配。以5 μ A增量增加刺激强度,测量场电位的渐减部分的斜率,并且相对于纤维群峰的幅值定量fEPSP,其代表突触前轴突的动作电位的熔结。这项分析揭示,npas3^{-/-}小鼠中的齿状回的外分子层以及CA1区的突触传递均具有异常的超兴奋性(图13a和13b)。

[1237] 由于神经元形态学和电生理学活性中具有这些基因型-和区域-特异性缺陷,所以我们开始测试延长施用实施例45化合物是否可能有利地修复NPAS3缺陷动物中的任意缺陷。在开始这方面尝试前,我们通过证明实施例45化合物增强BrdU结合以及双皮质素在npas3^{-/-}小鼠齿状回的新生神经元中的表达,首先确认实施例45化合物能够增强NPAS3缺陷小鼠中的海马神经发生(图14)。由于已知齿状回的形成在产前小鼠胚胎晚期、胚胎第14天左右时启动(Stanfield和Cowan,1988),我们试图将动物暴露于实施例45化合物达尽可能长的时间,以便给予化合物展示有利效果的最合理机会。在经口管饲妊娠雌性小鼠后,回收第14天胚胎,切片,并用乙腈:水萃取进行处理,以使可测量胚胎脑中的实施例45化合物水平。每天施用20mg/kg实施例45化合物至妊娠雌性收获可预见的发育中的胚胎的脑组织的化合物水平。类似地观察到,口服施用化合物哺乳雌性导致将实施例45化合物递送至刚断奶的小狗的脑组织。在这两种情况下,基于LC/MS的实施例45化合物的定量揭示,化合物蓄积的水平在支持成年神经发生所需的1.35 μ M限度或以上(图7)。最后,观察到,每天IP施用20mg/kg的实施例45化合物至已断奶的小狗足以使实施例45化合物的脑水平在支持成年神经发生所需的水平或以上。

[1238] 将在NPAS3基因座杂合的雌性小鼠与杂合的雌性配对。配对后两周,对雌性每天经口管饲20mg/kg实施例45化合物或只有媒介物的配方。在妊娠后三个月以及两周产后哺乳期内继续给药。断奶后,对小狗每天IP给药20mg/kg实施例45化合物或媒介物对照。在约7周

龄时,将小鼠换成经口管饲递送相同剂量的实施例45化合物。当小鼠3周龄时,处死它们,将脑组织切片,进行Golgi-Cox染色或电生理记录。如图15所示,延长暴露于实施例45化合物稳定地修复NPAS3缺陷小鼠中齿状回的颗粒神经元的树突状分支的形态学缺陷。而且,如图13A所示,在将小鼠延长暴露于实施例45化合物后也校正了NPAS3缺陷小鼠的齿状回中的电生理缺陷。然而,海马的CA1区中相应的电生理缺陷未受影响(图13B),强调了实施例45化合物改善动物模型中的齿状回的功能的特异性。

[1239] 也值得注意的是,与只有媒介物对照相比,施用实施例45化合物不影响母体、胚胎、刚断奶或幼小成年小鼠的健康任何方面。脑组织的总组织学在化合物处理的和媒介物处理的动物中都是正常的,并且没有迹象表明神经元细胞消亡或退行性变化(细胞质嗜酸性粒细胞增多、空泡形成或核固缩)。仅仅形态学的变化(而不是齿状回的颗粒神经元的树突状分枝的标准化)是齿状回本身的颗粒层的厚度的化合物依赖性增加(图16)。NPAS3缺陷动物中齿状回的颗粒层的厚度比同窝野生型大致薄40%。延长施用实施例45化合物至胚胎发育晚期、产后发育早期和断奶后两月显著校正这种缺陷而不影响NPAS3缺陷小鼠中其它海马层的厚度(图16)。

[1240] 由于认识到NPAS3缺陷动物中齿状回的颗粒层的厚度的下降可归因于新生海马神经前体细胞的细胞凋亡的水平增加,所以我们通过对断裂的半胱天冬酶3(CCSP3)免疫组织化学染色,检查实施例45化合物处理对NPAS3缺陷动物的海马中的细胞凋亡的影响。如图17所示,通过向成年NPAS3缺陷动物经口递送实施例45化合物(20mg/kg)的12天处理使齿状回中的CCSP3染色显著减少,而媒介物处理没有起效。因此我们认为,实施例45化合物通过改善编程性细胞死亡的基因型特异性恶化来促进NPAS3缺陷小鼠的齿状回的颗粒层的修复。

[1241] 实施例45化合物保护培养皮质神经元免遭 β -淀粉状蛋白毒性:

[1242] 细胞凋亡牵涉多种神经退行性病症,并且我们在想实施例45化合物是否可能防止成熟神经元编程性细胞死亡。已经显示,在暴露于 β -淀粉状蛋白肽后,培养的初代皮质神经元经受细胞凋亡(Loo等人,1993)。因此,我们研究实施例45化合物是否可能保护培养神经元免遭这种细胞死亡示范。使来自胚胎第18天大鼠的皮质神经元成熟1周,暴露于25 μ M A β ₍₂₅₋₃₅₎肽片段达48小时,然后通过光显微术可视化以及Cell titer blue成活力测定(Promega)来测定细胞成活力,其利用指示剂染料刃天青来测量培养细胞的代谢活性。如图18所示,实施例45化合物保护培养的初代皮质神经元免遭A β ₍₂₅₋₃₅₎-介导的毒性。剂量响应试验揭示,实施例45化合物未丧失最大神经保护活性,即使当被稀释至低纳摩尔水平时。重要的是,当对实施例45化合物的甲氧基衍生物的(+)和(-)对映体(实施例62化合物)测试时,观察到如下神经保护活性:实施例62化合物的同一(+)对映体也在活小鼠中保留前神经原性活性,而(-)对映体再次展示减少的活性。实施例45化合物在线粒体中起作用以保护线粒体完整性:

[1243] 为了研究实施例62化合物的细胞作用位点,根据确定的方法通过连接香豆素部分至N-苯基环对实施例62化合物继续修饰(Alexander等人,2006),收获荧光衍生物指定的FASDP(荧光,氨基苯甲醚取代的实施例45化合物的衍生物)(图19)。在我们标准测定中确认FASDP在成年小鼠中保留前神经原性活性,并且将培养的造骨细胞暴露于FASDP,并且通过光显微术中的荧光光学可视。如图20所示,点状方式的FASDP标记的细胞与线粒体重叠,如

通过Mitotracker染料可视。这些观察符合实施例45化合物的活性和分子靶标可位于线粒体内的假设。

[1244] 由Xiaodong Wang实验室首创的广泛证据已显示,导致编程性细胞死亡的内在通路源自线粒体(Liu等人,1996;Yang等人,1997)。在Wang实验室的帮助下,建立测定法以测试实施例45化合物是否可能防止线粒体钙引导的分解(Distelmaier等人,2008)。四甲基若丹明甲酯(TMRM)是细胞渗透性的、阳离子性橘红色荧光染料,其容易被活性线粒体分离。当用TMRM染料装载时,只有媒介物处理的细胞在暴露于钙离子载体A23187的15分钟内释放染料。相比之下,在暴露于至少10ng实施例45化合物的细胞中防止染料释放(图21A)。与体内神经发生测定以及体外保护培养的皮质神经元免遭 $A\beta_{(25-35)}$ -介导的毒性一样,观察到只有实施例62化合物的(+)对映体在该测定中保持线粒体膜电位(图21B)。

[1245] 实施例45化合物与Dimebon的比较:

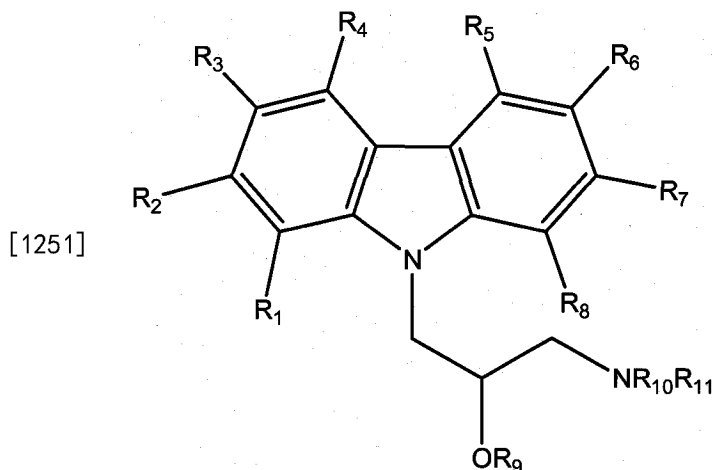
[1246] 与实施例45化合物共享结构类似性的化合物是2,3,4,5-四氢-2,8-二甲基-5-(2-(6-甲基-3-吡啶基)乙基)-1H-吡啶并(4,3-b)吡啶(图22A)。几十年来,据信抗组胺(商标名Dimebon)可改善痴呆的症状(O'Brien,2008;Burns和Jacoby 2008)。近来,American生物技术公司指定的Medivation启动临床试验来正式地测试Dimebon是否可能改善患有阿尔茨海默病的患者的症状。最近公布了FDA发起的阿尔茨海默病的2期临床试验的结果,报道有利的反应率(Doody等人,2008)。在三个功能测定中比较实施例45化合物和Dimebon。测试对海马神经发生的效应的体内试验揭示两种化合物的活性,其中与抗组胺药物相比,实施例45化合物展示的效能水平高10至30倍,最高功效高约40%(图22b)。先前已有报道,Dimebon保护皮质神经元免遭 $A\beta_{(25-35)}$ -介导的毒性(Bachurin等人,2001)。如图22C所示,Dimebon仅在3 μ M的剂量时提供保护作用。实施例45化合物未丧失神经保护活性,即使当被稀释至低纳摩尔水平时。Dimebon也参与保护线粒体(Bachurin等人,2003)。因此,我们在钙诱导的线粒体分解测定中比较Dimebon与实施例45化合物。观察到两种化合物具有活性,并且还观察到实施例45化合物的相对效能优于Dimebon(图22D)。10至1nM剂量之间的实施例45化合物对线粒体膜渗透性的保护作用消失,而10至1 μ M之间的Dimebon的保护作用消失。

[1247] 测试实施例45化合物和Dimebon与H1组胺受体的结合。尽管Dimebon表现出对该受体具有高亲和性($IC_{50} < 100$ nM),但是实施例45化合物的两种对映体表现出低H1亲和性($IC_{50} > 10\mu$ M)。

[1248] 其它实施方案

[1249] 本申请要求美国临时申请No.61/143,755的利益,该申请的全部内容通过引用并入本文。美国临时申请No.61/143,755的公开内容包括但不限于:

[1250] 用于在被确定有需要的患者中促进产后哺乳动物神经营养性的方法,所述方法给所述患者施用有效量的式1的神经营养性咪唑化合物



[1252] 其中：

[1253] R₁-R₈各自是独立选择的氢、杂原子、杂原子官能团和任选取代的、任选杂原子取代的低级 (C1-C6) 烷基；

[1254] R₉是氢或任选取代的、任选杂原子取代的低级 (C1-C6) 烷基；且

[1255] R₁₀和R₁₁各自是独立选择的氢，任选取代的、任选杂原子取代的C1-C6烷基，任选取代的、任选杂原子取代的C2-C6烯基，任选取代的、任选杂原子取代的C2-C6炔基和任选取代的、任选杂原子取代的C6-C14芳基，包括互变异构体、立体异构体和其可药用盐。

[1256] 除非另有说明，本文所述的所有结构包括可转化的互变异构体，如同单独地描述各个互变异构体。

[1257] 本发明包括特定实施方案的所有备选组合：

[1258] -其中R₁-R₈各自是独立选择的氢和卤素；

[1259] -其中R₁、R₂、R₄、R₅、R₇和R₈是氢，且R₃和R₆是卤素，例如Cl、Br、I和F；

[1260] -其中R₉是氢；

[1261] -其中R₁₀是氢且R₁₁是任选取代的、任选杂原子取代的C6-C14芳基；

[1262] -其中R₁₀和R₁₁连在一起形成5-7元、任选取代的杂环；

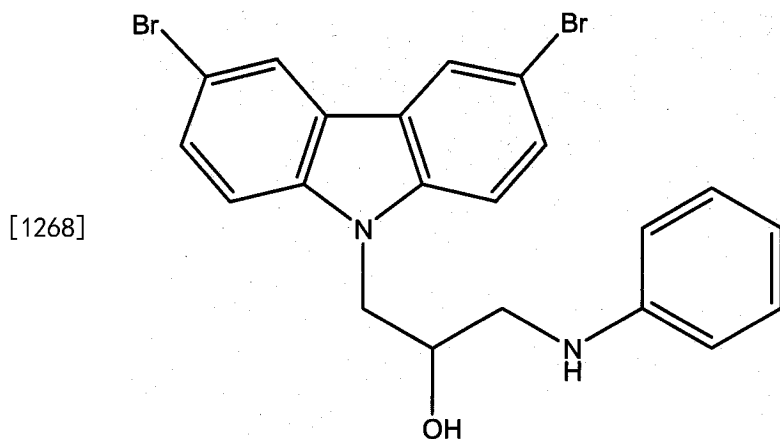
[1263] -其中R₁₀和R₁₁连在一起形成任选取代的吡咯烷或哌啶；

[1264] -其中R₁₀是氢且R₁₁是取代的苯基，例如卤素-或C1-C6烷氧基-苯基，包括对位、间位或邻位；

[1265] -其中R₁₀是氢且R₁₁是萘基；

[1266] -其中该化合物具有表1 (本文) 或表2 (本文) 的式；

[1267] -其中该化合物具有式2：



[1269] -其中 (a) R_1 - R_8 的至少一个杂原子、任选取代的或任选杂原子取代的低级 (C1-C6) 烷基和 R_1 - R_4 中的至少一个或 R_5 - R_8 中的至少一个是不同的; 或 (b) R_9 是任选取代的、任选杂原子取代的低级 (C1-C6) 烷基;

[1270] -还包括检测产生的神经营养性、特别是神经发生的步骤; 和/或

[1271] -还包括确定该患者具有异常神经营养性、特别是异常神经发生 (特别是异常海马神经发生) 或与这些相关的疾病或病症 (特别是通过检测和/或诊断它们) 的在先步骤。

[1272] 本发明还提供新型药物, 特别是包含先前未知或显示提供药理学 (特别是神经原性) 活性的、公开的神经营养性咪唑、单位剂量的新型神经原性组合物和可药用赋形剂。

[1273] 本发明还提供公开的新型神经营养性咪唑和其可药用盐。

[1274] 美国临时申请 No. 61/143,755 还公开了:

[1275] 本文使用的术语“杂原子”通常是指除了碳、氢、氧以外的任何原子。优选为氧 (O)、磷 (P)、硫 (S)、氮 (N)、硅 (Si)、砷 (As)、硒 (Se) 原子和卤素。优选的杂环基团包括卤甲酰基、羟基、醛、胺、偶氮、羧基、氰基 (cyanyl)、硫代氰基 (thiocyanyl)、羰基、卤素、过氧羟基、亚胺、醛亚胺、异氰、异氰酸酯 (isocyanate)、硝酸盐、腈、亚硝酸盐、硝基、亚硝基、磷酸酯、磷酰基、硫化物、磺酰基、磺基和巯基。

[1276] 除另有说明外, 不论指其本身或作为其它取代基的一部分, 术语“烷基”指完全饱和的、具有指定碳原子数目 (即 C1-C8 指含 1 至 8 个碳原子) 的直链或支链或环状烃基或其组合。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基甲基) 甲基、环丙基甲基及其同系物或异构体, 如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[1277] 不论指其本身或作为其它取代基的一部分, 术语“烯基”指不饱和或多不饱和的、具有指定碳原子数目 (即 C2-C8 指含 2 至 8 个碳原子) 和一个或多个双键的直链或支链或环状烃基或其组合。烯基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯) 基、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯) 基及其高级同系物或异构体。

[1278] 不论指其本身或作为其它取代基的一部分, 术语“炔基”指不饱和或多不饱和的、具有指定碳原子数目 (即 C2-C8 指含 2 至 8 个碳原子) 和一个或多个三键的直链或支链烃基或其组合。炔基的实例包括乙炔基、1-或 3-丙炔基、3-丁炔基及其高级同系物或异构体。

[1279] 不论指其本身或作为其它取代基的一部分, 术语“亚烷基”指源自烷基的二价基团, 其实例有 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。通常, 本发明中烷基 (或亚烷基) 具有 1 至 24 个碳原子, 优选为具有 10 个或更少的碳原子。“低级烷基”或“低级亚”指短链的烷基或亚烷基, 通常含有 8 个

或更少的碳原子。

[1280] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基(硫代烷氧基)”以其常规含义使用,并且指分别通过氧原子、氨基或硫原子与分子的其它部分连接的那些烷基。

[1281] 除另有说明外,不论指其本身或作为其它术语的一部分,术语“杂烷基”指直链或支链或环状烃基或其组合,其中含有指定数目的碳原子和1至3个选自O、N、Si和S的杂原子。其中氮和硫原子可任选被氧化,氮原子可以被任选季铵化。杂原子O、N、S可以位于杂烷基内部的任何位置。杂原子Si可位于杂烷基的任何位置,包括烷基与分子的其它部分连接的位置。其实例包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 以及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以相邻,如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[1282] 类似地,不论指其本身或作为其它取代基的一部分,术语“杂亚烷基”指源自杂烷基的二价基团,如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可占据链的一端或两端(如亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷氨基、亚烷二氨基等)。此外,作为连接基团的亚烷基和杂亚烷基是没有取向性的。

[1283] 除另有说明外,不论指其本身或与其它术语组合,术语“环烷基”和“杂环烷基”分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。因此,环烷基含有指定数目的碳原子(即C3-C8指3至8个碳原子),且也可以含有一个或二个双键。杂环烷基含有指定数目的碳原子和1至3个选自O、N、Si和S的杂原子。其中氮和硫原子可任选被氧化,且氮原子可以被任选季铵化。此外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子其它部分连接的位置。环烷基的实例有环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例有1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[1284] 除另有说明外,不论指其本身或作为其它取代基的一部分,术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。此外,术语例如“卤代烷基”指被卤素原子取代的烷基,卤素原子可以相同或不同,数目为1至 $(2m'+1)$ 个,其中 m' 为烷基中碳原子的总数。例如,“卤代(C1-C4)烷基”包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。因此,术语“卤代烷基”包括单卤代烷基(被一个卤素原子取代的烷基)和多卤代烷基(被2至 $(2m'+1)$ 个卤素原子取代的烷基,其中 m' 为烷基中碳原子的总数)。除另有说明外,术语“全卤代烷基”是指被 $(2m'+1)$ 个卤素原子取代的烷基,其中 m' 为烷基中碳原子的总数。例如,术语“全卤代(C1-C4)烷基”包括三氟甲基、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基等。

[1285] 术语“酰基”指将有机酸中的羟基部分除去所衍生的基团。因此,酰基意指包括例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、癸酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

[1286] 除另有说明外,术语“芳基”指多不饱和的、通常为芳香族的烃取代基,其可以是单环或多环(至多三个环),环之间是稠合的或共价连接的。芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基和1,2,3,4-四氢萘基。

[1287] 术语“杂芳基”指含有0至4个选自N、O和S的杂原子的芳基(或芳环),其中氮和硫原子可任选被氧化,且氮原子可任选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的其他部分相连接。杂芳基的非限制性实例包括1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑

基、5-异噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。

[1288] 为简明起见,术语“芳基”当与其它术语联合使用时(如芳氧基、硫代芳氧基、芳烷基),包括以上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意指包括其中芳基与烷基连接的基团(如苄基、苯乙基、吡啶甲基等)的那些基团,包括其中碳原子(如亚甲基)已被例如氧原子取代的那些烷基(如苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

[1289] 以上术语(如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)中的每一个意指包括指定基团的取代和未取代的形式。每种基团类型的优选取代基列举如下。

[1290] 烷基和杂烷基(以及被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自以下的各种基团: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,取代基的数目为0至3个,其中特别优选具有0、1或2个取代基的那些基团。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地指氢、未取代的C1-C8烷基和杂烷基、未取代的芳基、被1至3个卤素原子取代的芳基、未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳基-(C1-C4)烷基。当 R' 和 R'' 与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子联合形成5元、6元或7元环。例如, $-NR'R''$ 意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。通常,烷基或杂烷基将具有0至3个取代基,而本发明中优选为具有2个或更少的取代基的那些基团。更优选地,烷基或杂烷基未被取代或被单取代。最优选地,烷基或杂烷基未被取代。根据以上关于取代基的讨论,本领域技术人员应理解,“烷基”意指包括基团,如三卤代烷基(如 $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)。

[1291] 优选的烷基或杂烷基的取代基选自 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,其中 R' 和 R'' 如上所述。进一步优选的取代基选自 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 。

[1292] 类似地,优选的芳基或杂芳基的取代基种类多样,并且选自卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、全氟代(C1-C4)烷氧基和全氟代(C1-C4)烷基,取代基的数目为0至芳环体系中未成键化合价的总数, R' 、 R'' 和 R''' 独立地选自氢原子、C1-C8烷基和杂烷基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)-C1-C4烷基和(未取代的芳基)氧基-C1-C4烷基。当该芳基为1,2,3,4-四氢萘时,它可以被取代或未取代的(C3-C7)螺环烷基取代。(C3-C7)螺环烷基可以被取代,其取代方式与本文对“环烷基”所定义的相同。通常,芳基或杂芳基将具有0至3个取代基,而本发明中优选具有2个或更少的取代基的那些基团。在本发明的一个实施方案中,芳基或杂芳基未被取代或被单取代。在另一个实施方案中,芳基或杂芳基未被取代。

[1293] 优选的芳基或杂芳基的取代基选自卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-$

CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、全氟代(C1-C4)烷氧基和全氟代(C1-C4)烷基,其中 R' 和 R'' 如上所述。更优选的取代基选自卤素、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}$ 、全氟代(C1-C4)烷氧基和全氟代(C1-C4)烷基。

[1294] 本文使用的取代基 $-\text{CO}_2\text{H}$ 包括其生物电子等排取代,例如参见:The Practice of Medicinal Chemistry;Wermuth,C.G.编辑;Academic Press;New York,1996;第203页。

[1295] 芳基或芳杂基环中相邻原子上的两个取代基可任选被式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$ 的取代基取代,其中T和U独立地为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或单键,q为选自0至2的整数。可选地,芳基或杂芳基环中相邻原子上的两个取代基可任选被式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代,其中A和B独立地为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 或单键,其中r为1至3的整数。所形成的新环中的一个单键可任选被双键取代。可选地,芳基或杂芳基环中相邻原子上的两个取代基可任选被式 $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$ 的取代基取代,其中s和t独立地为选自0至3的整数,且X为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 。 $-\text{NR}'-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 中的取代基 R' 选自氢或未取代的(C1-C6)烷基。

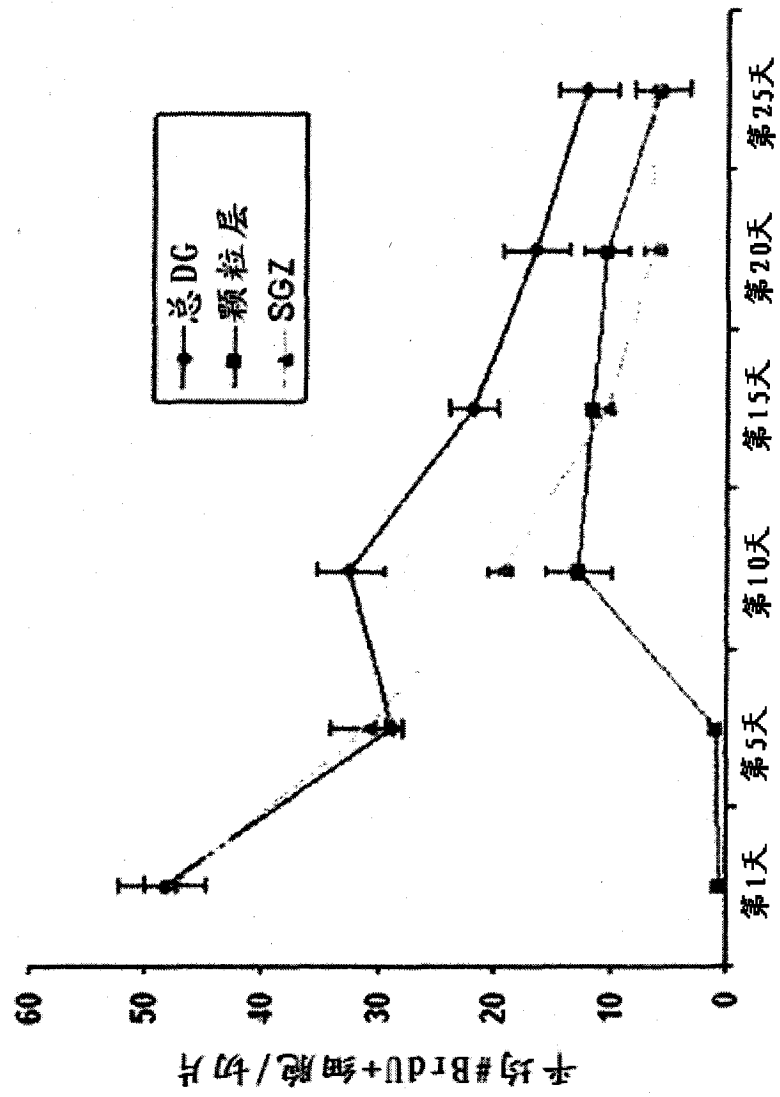


图1

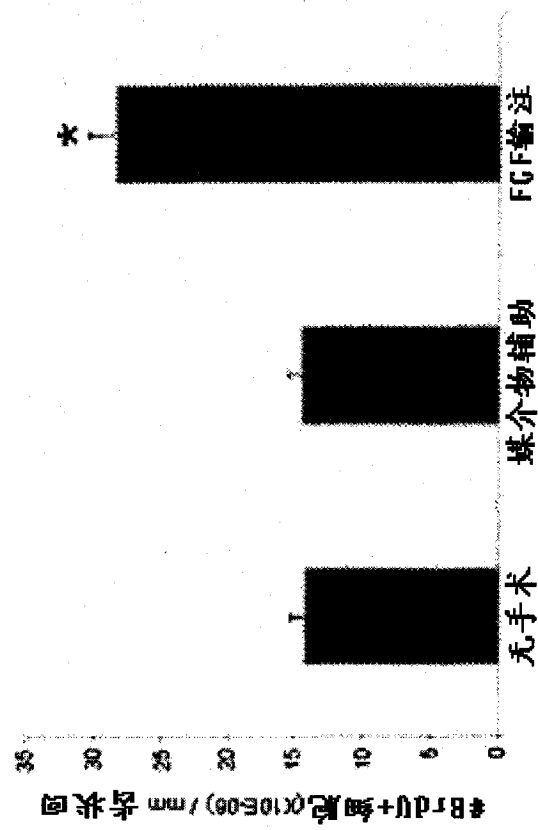


图2

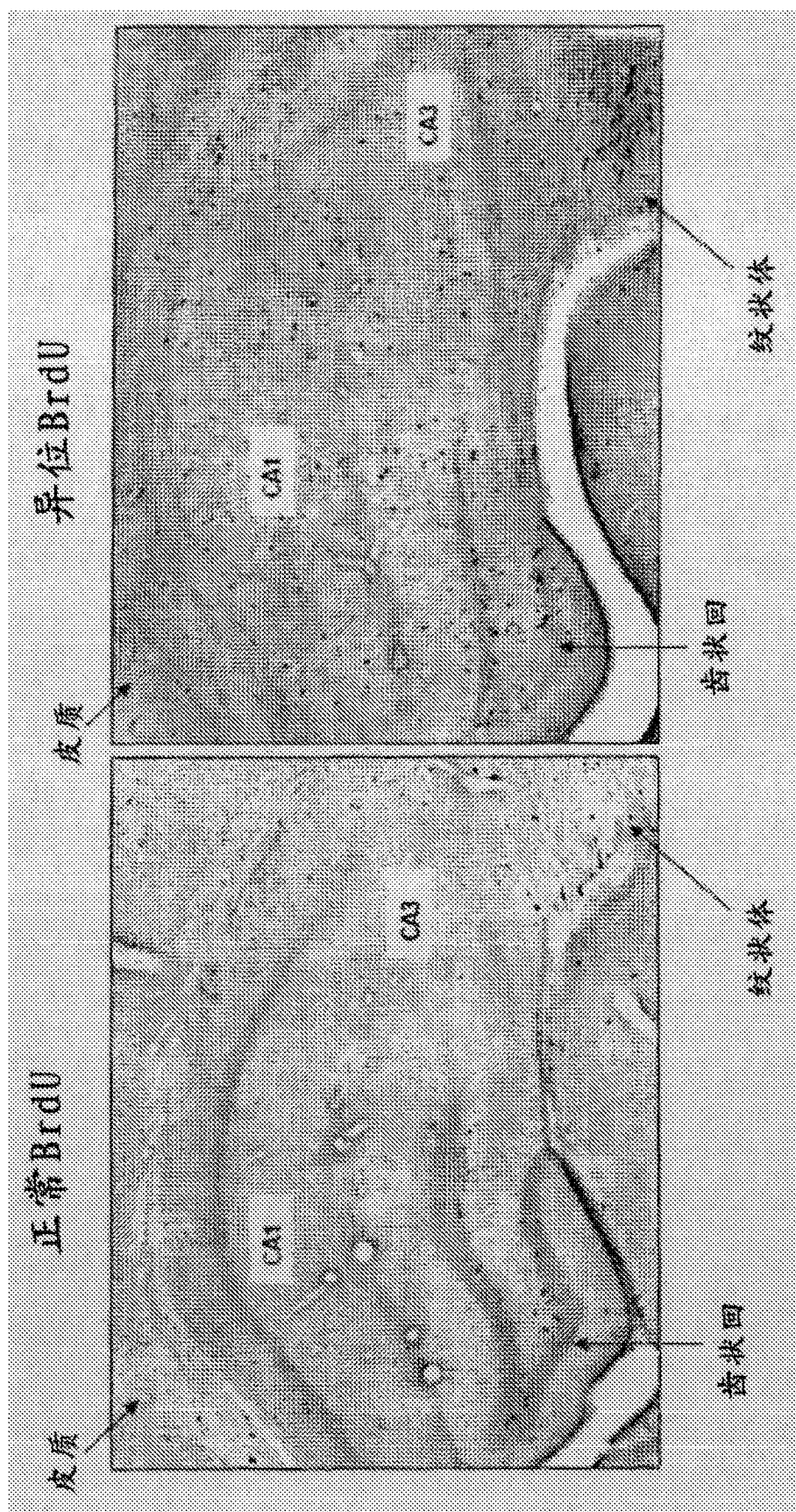


图3

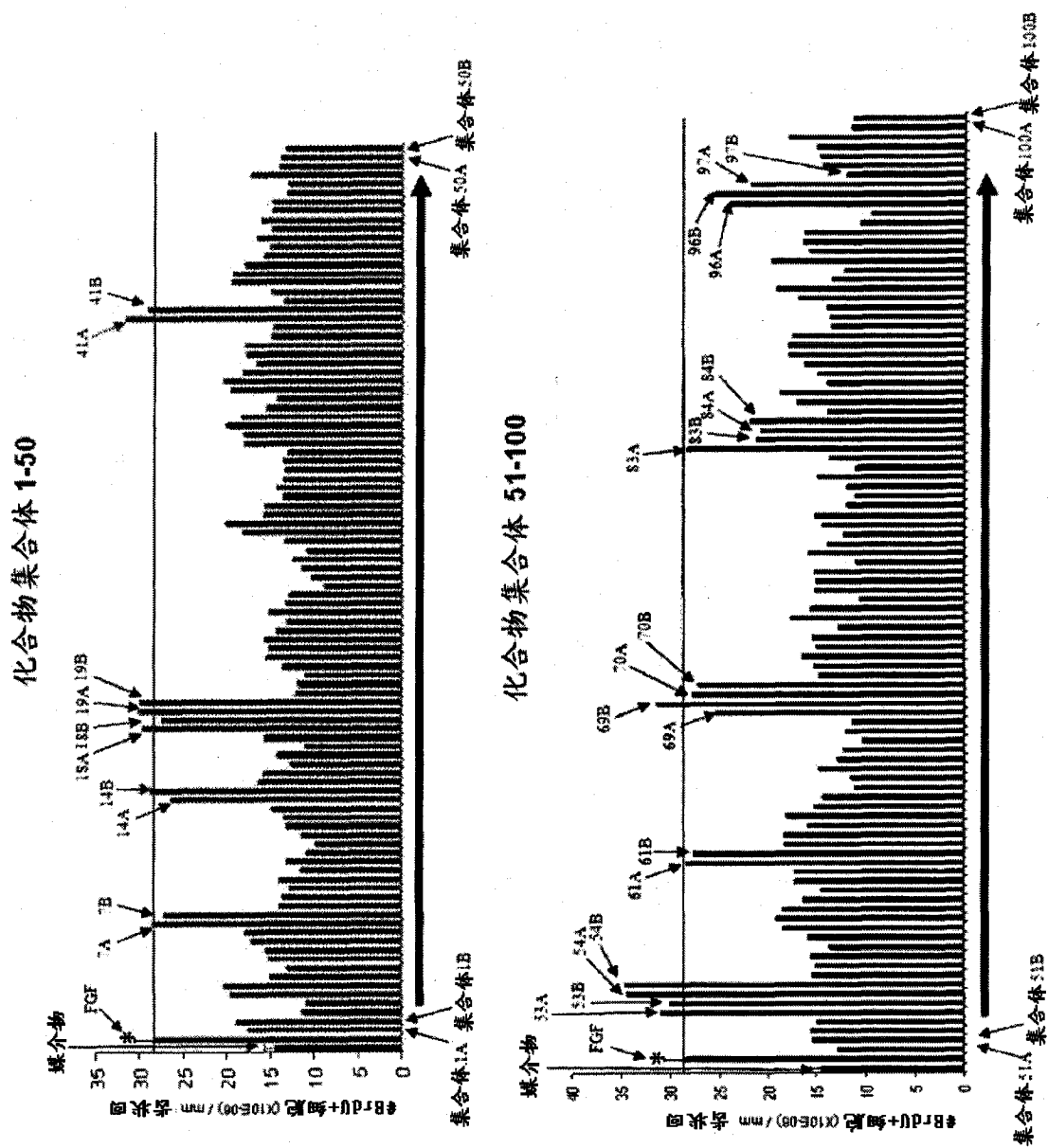


图4

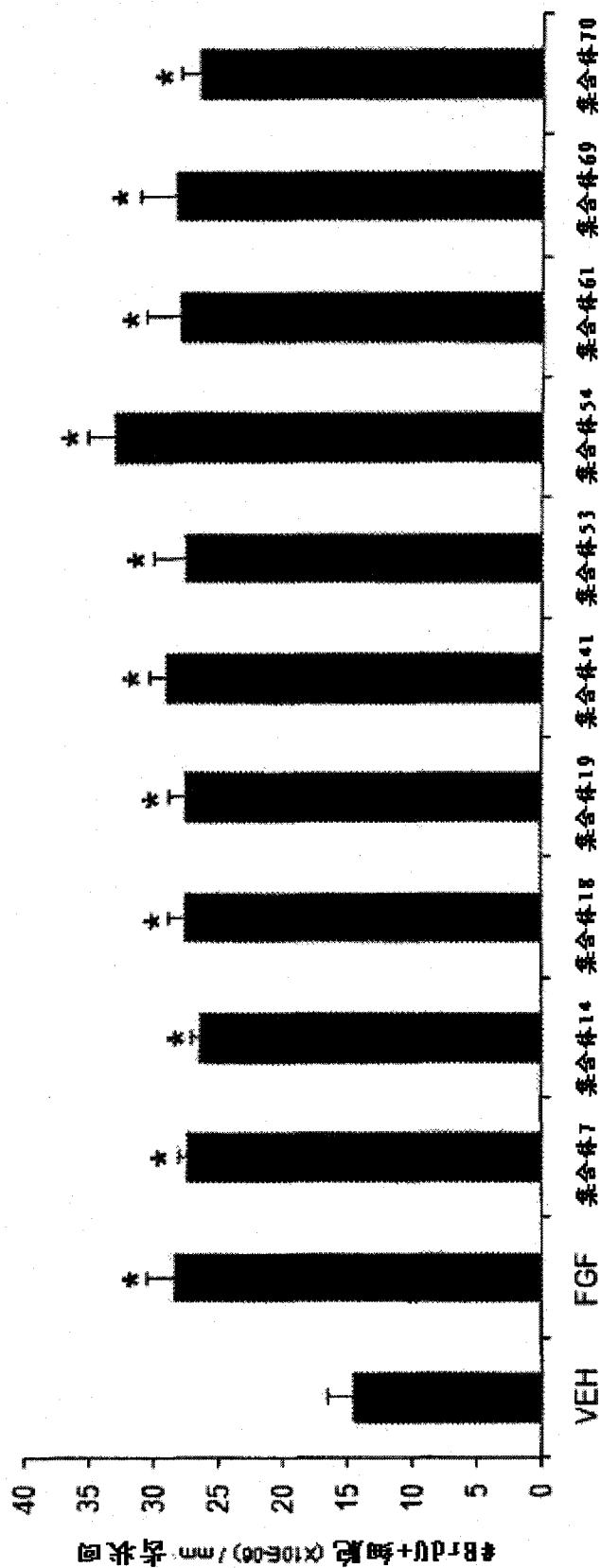


图5

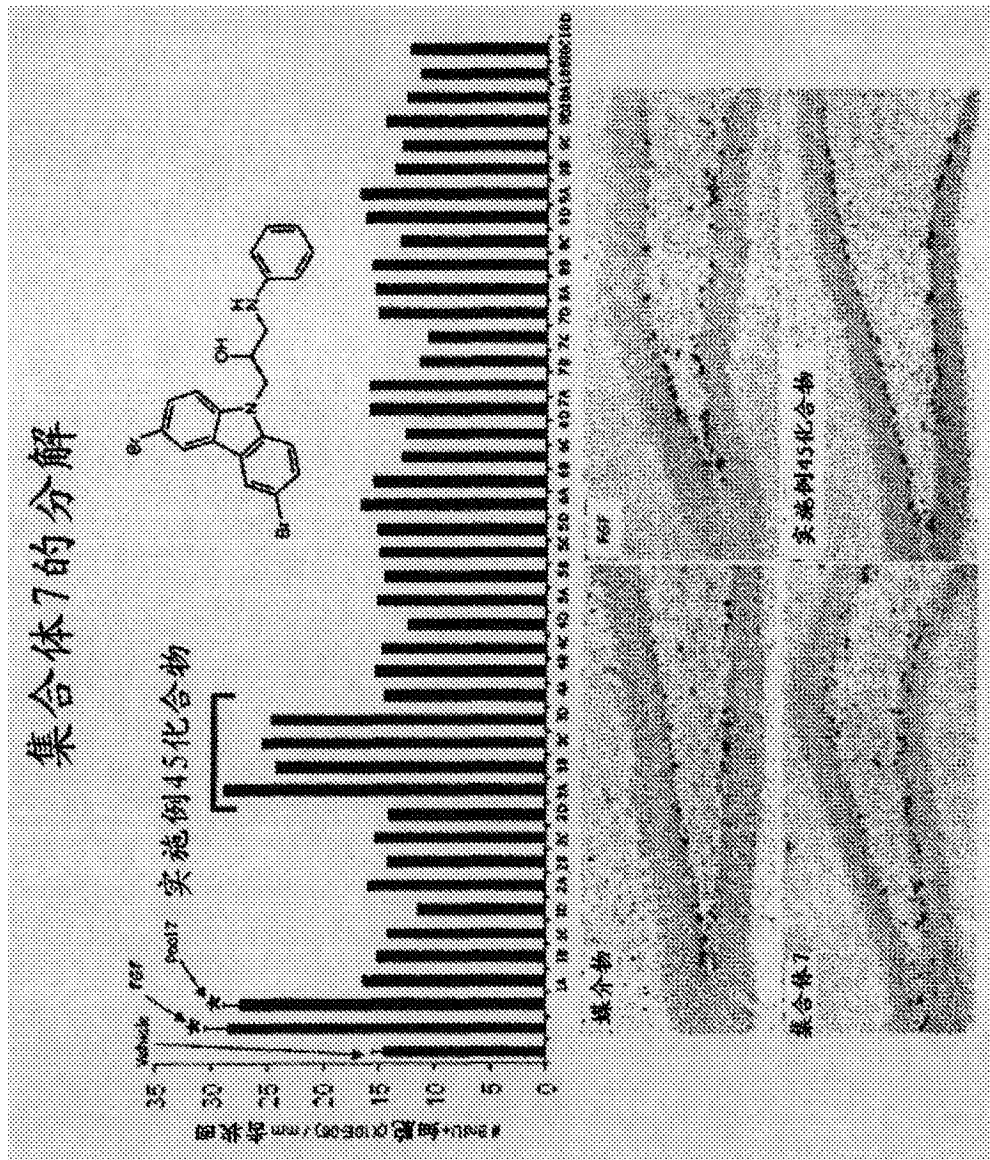


图6a

前神经原性或神经保护性分子

集合体 7	→	$C_{21}H_{18}Br_2N_2O$ (MW = 474.19)
集合体 14	→	未发现
集合体 18	→	$C_{21}H_{18}F_3N_3OS$ (MW = 417.45)
集合体 19	→	$C_{16}H_{19}N_5O_2S_2$ (MW = 377.49)
集合体 41	→	$C_{15}H_{18}N_4O_4S$ (MW = 350.40)
集合体 53	→	$C_{14}H_{18}IN_5O_2$ (MW=415.23)
集合体 54	→	$C_{11}H_{14}BrN_3O_2S_2$ (MW = 364.29)
集合体 61	→	$C_{21}H_{22}N_4O_5$ (MW = 410.43)
集合体 69	→	未发现
集合体 70	→	$C_{20}H_{18}ClFN_6O$ (MW = 412.85)

图6b

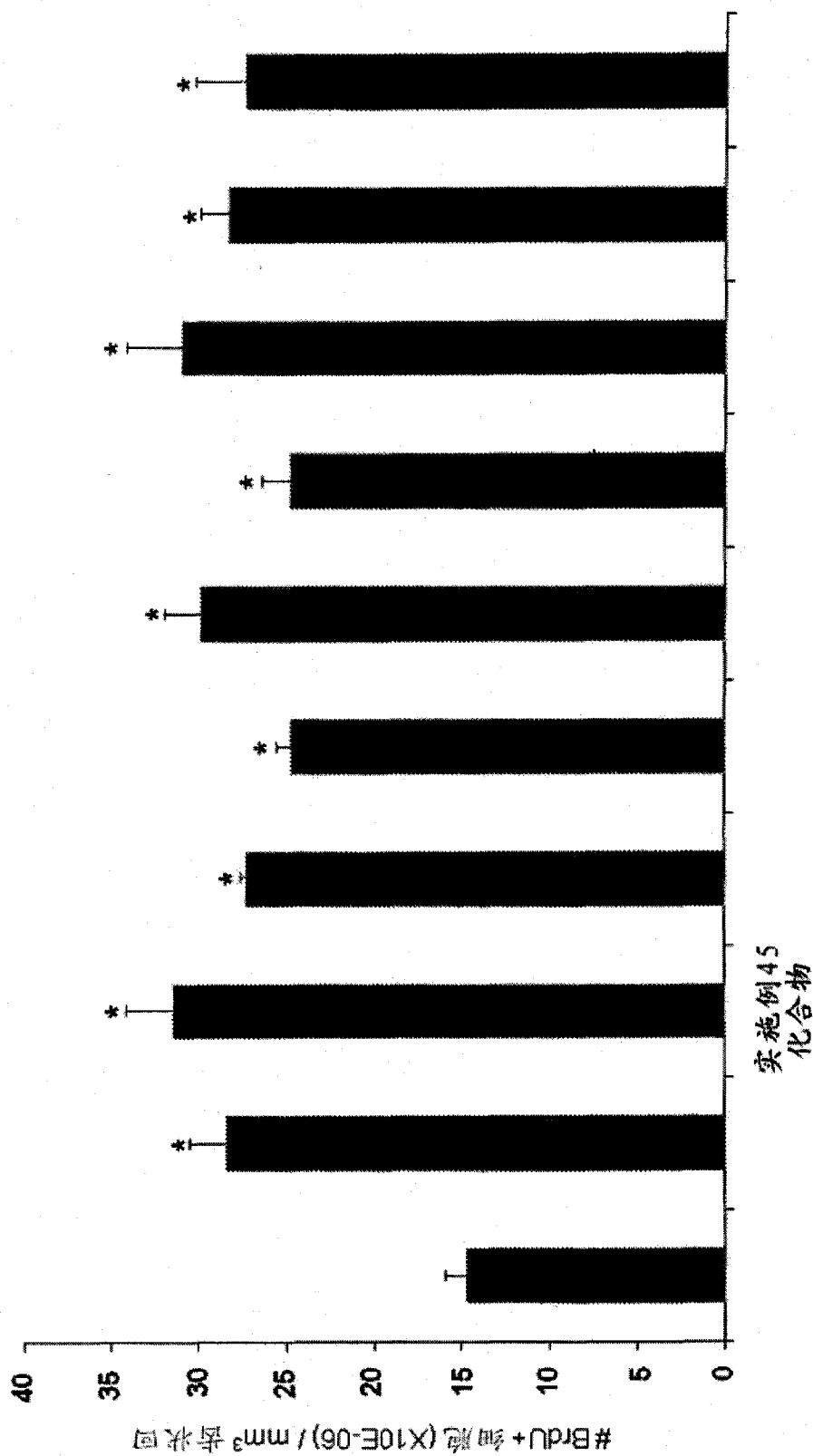
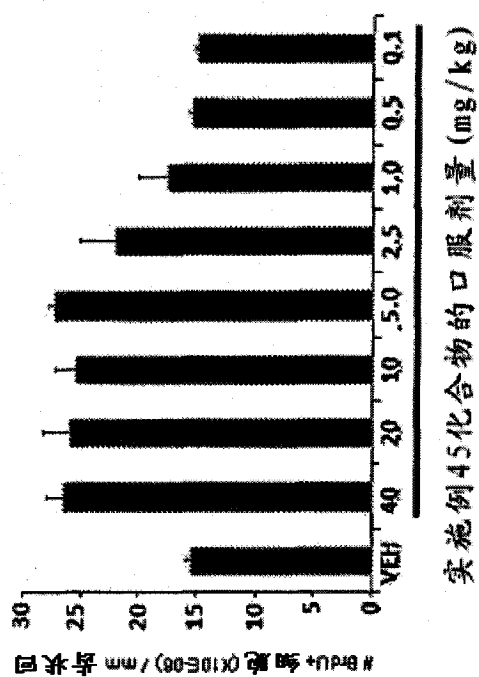


图6C

实施例45化合物诱导的神经发生脑水平的剂量响应



实施例45化合物的脑水平的剂量响应

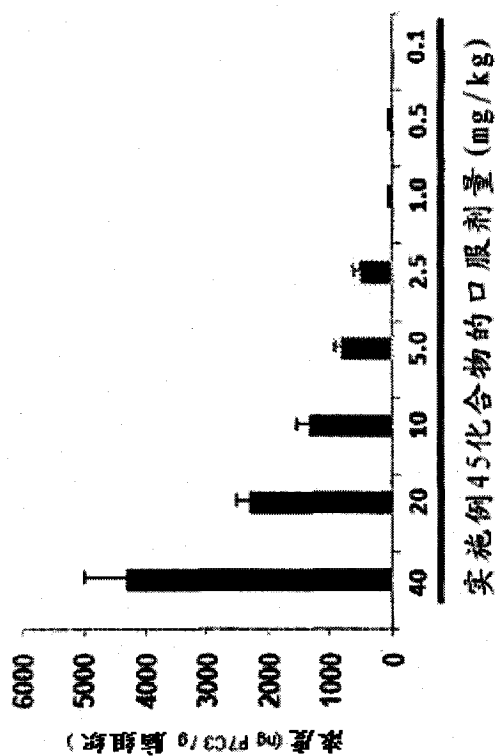


图7

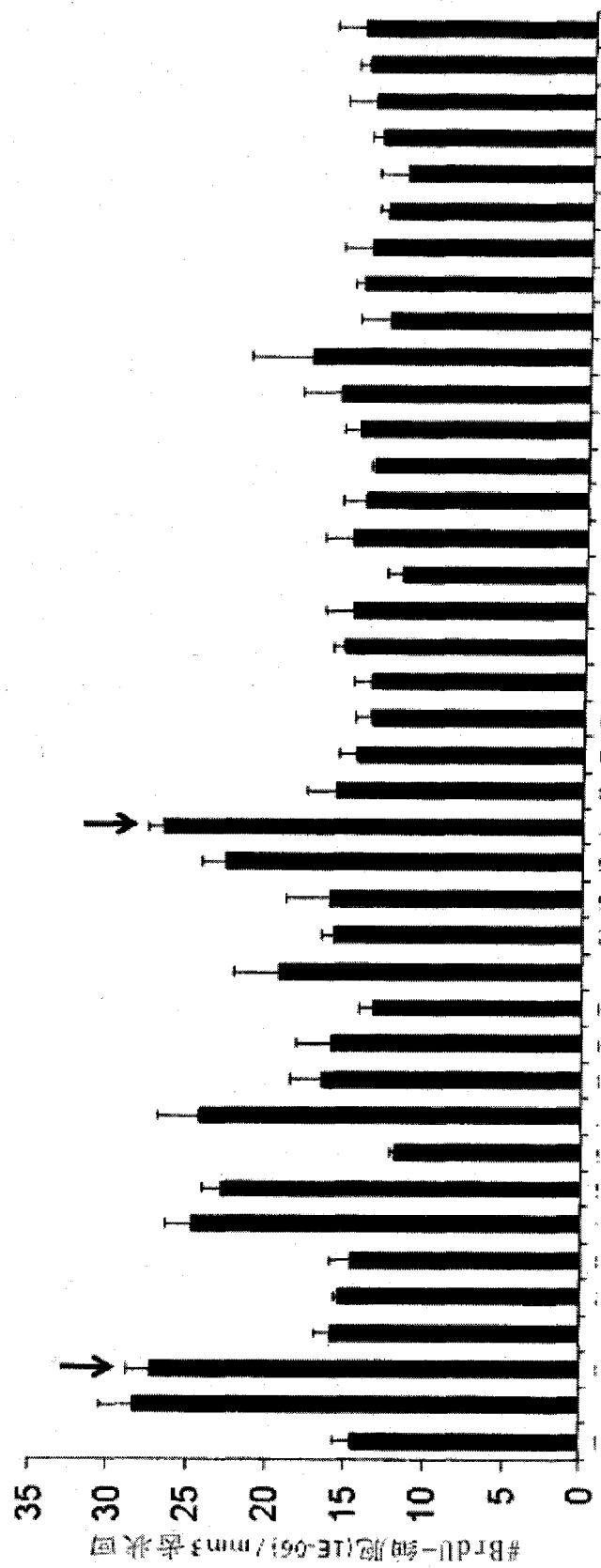


图8

实施例62化合物对映体

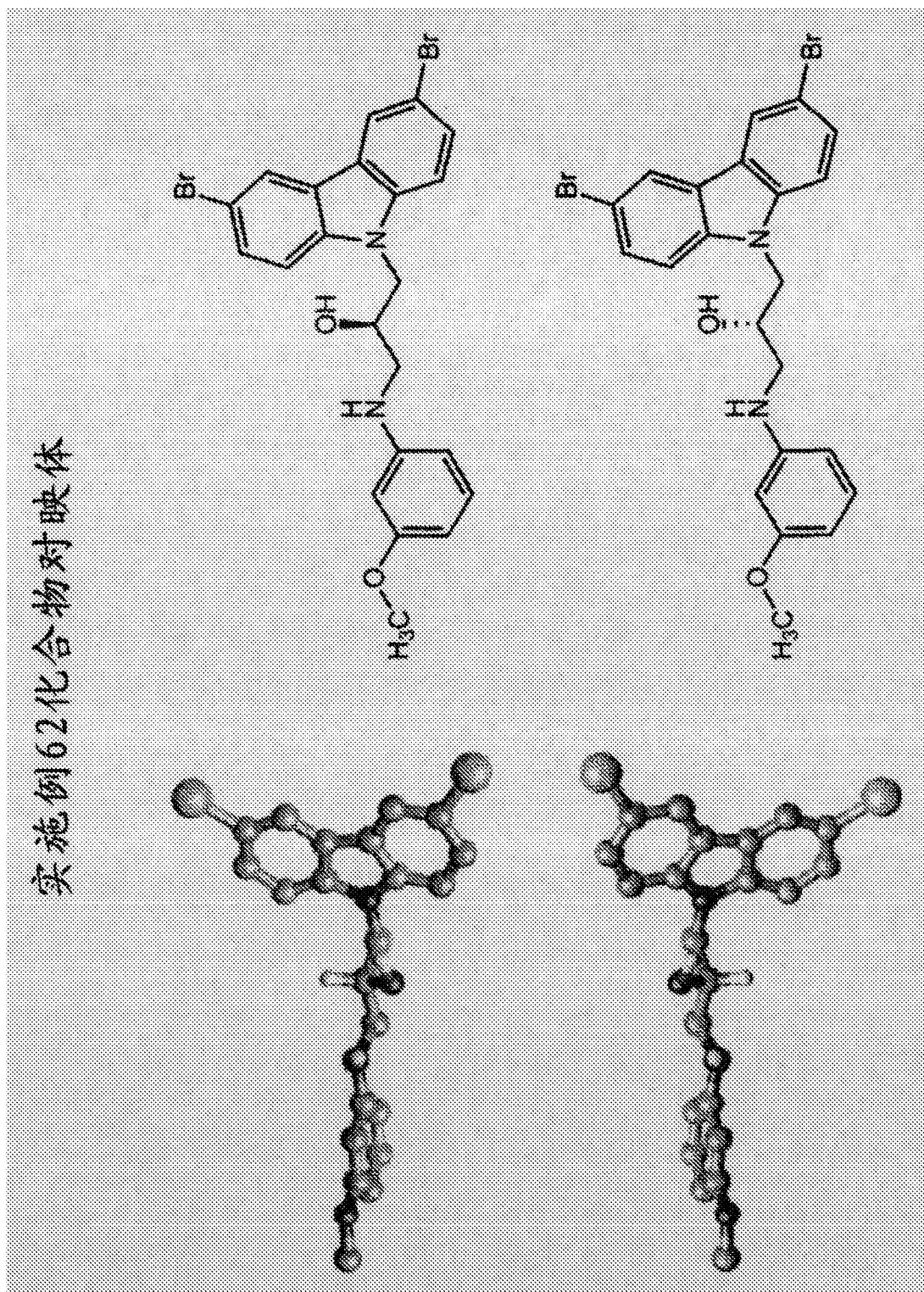


图9A

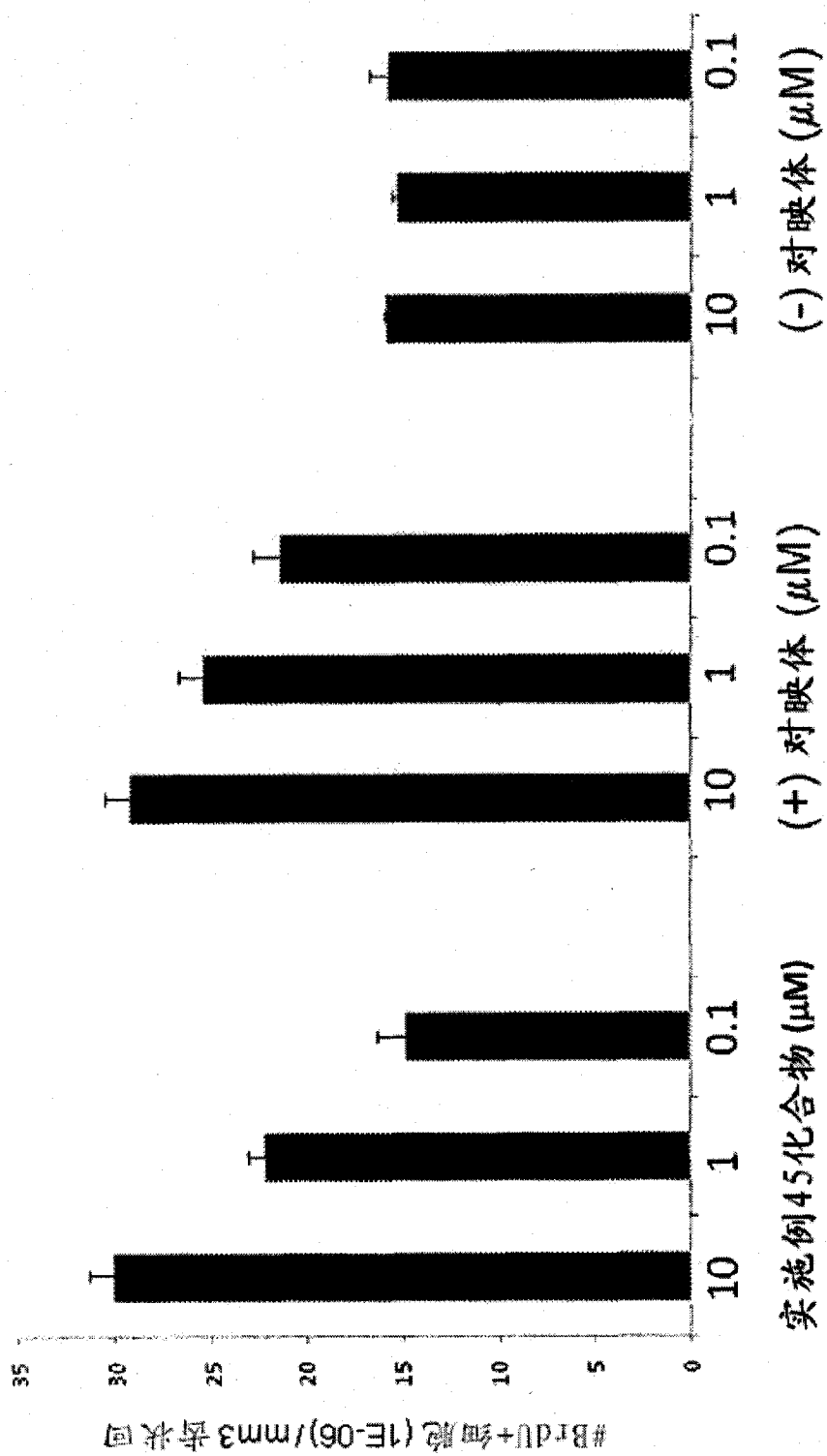


图9B

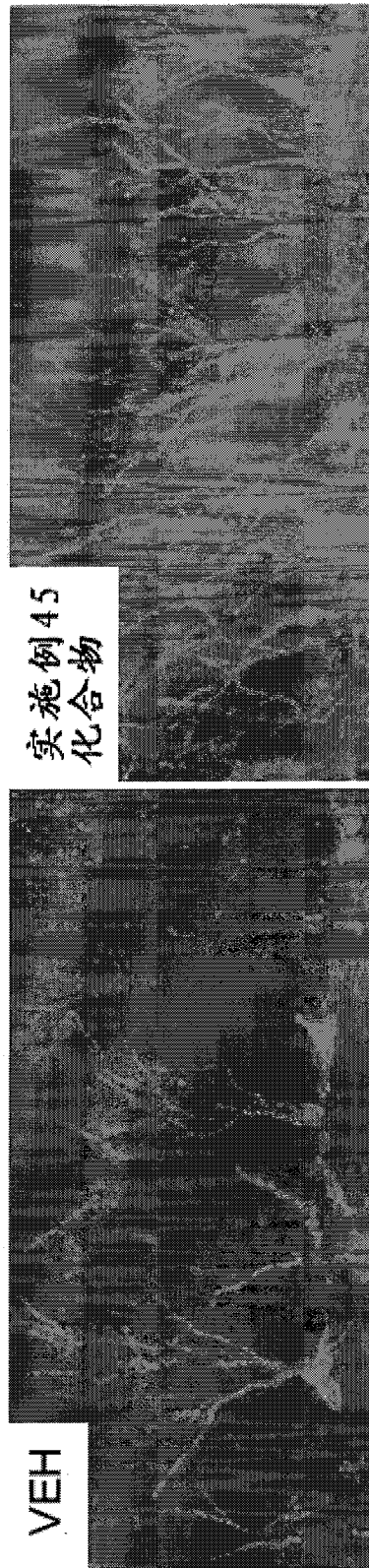


图10A

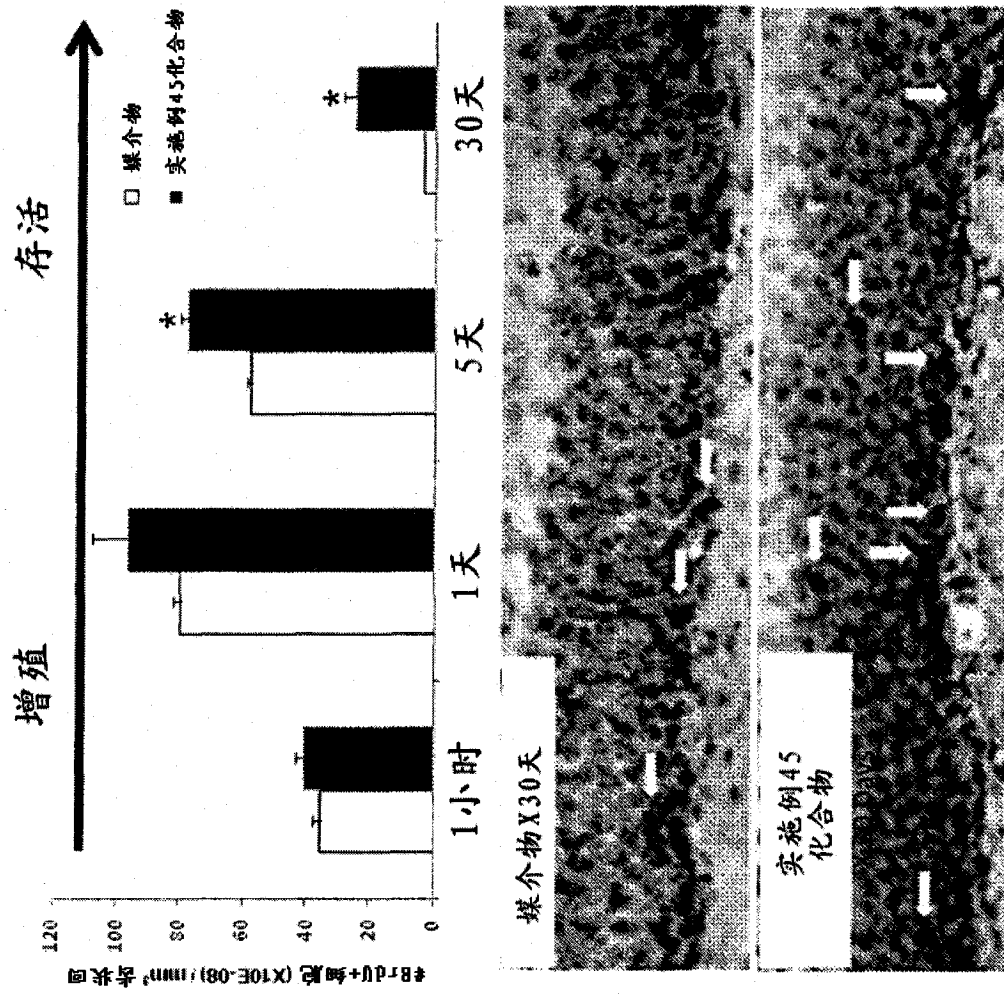


图10B

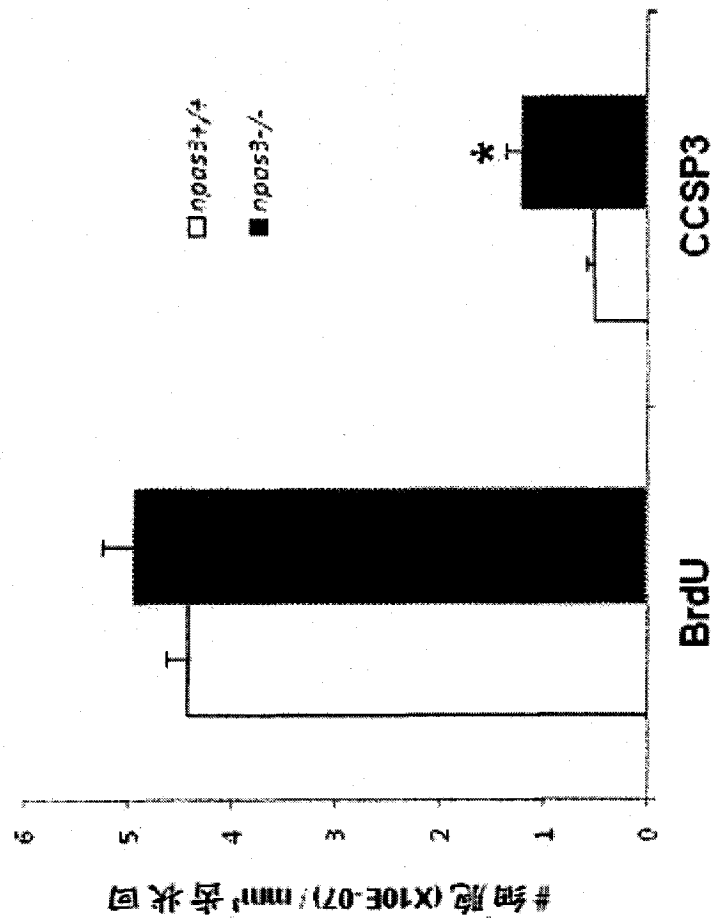


图11

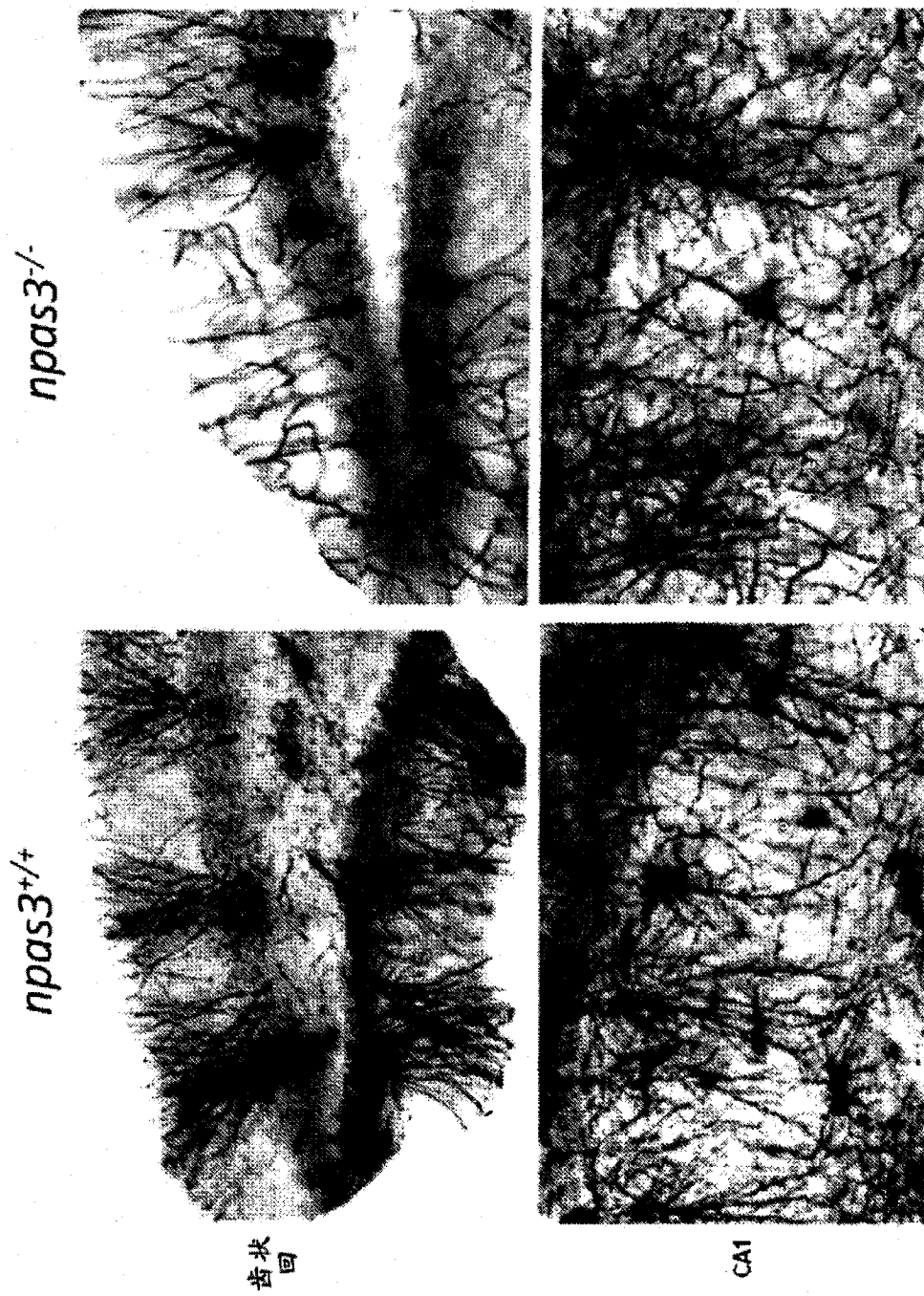


图12A

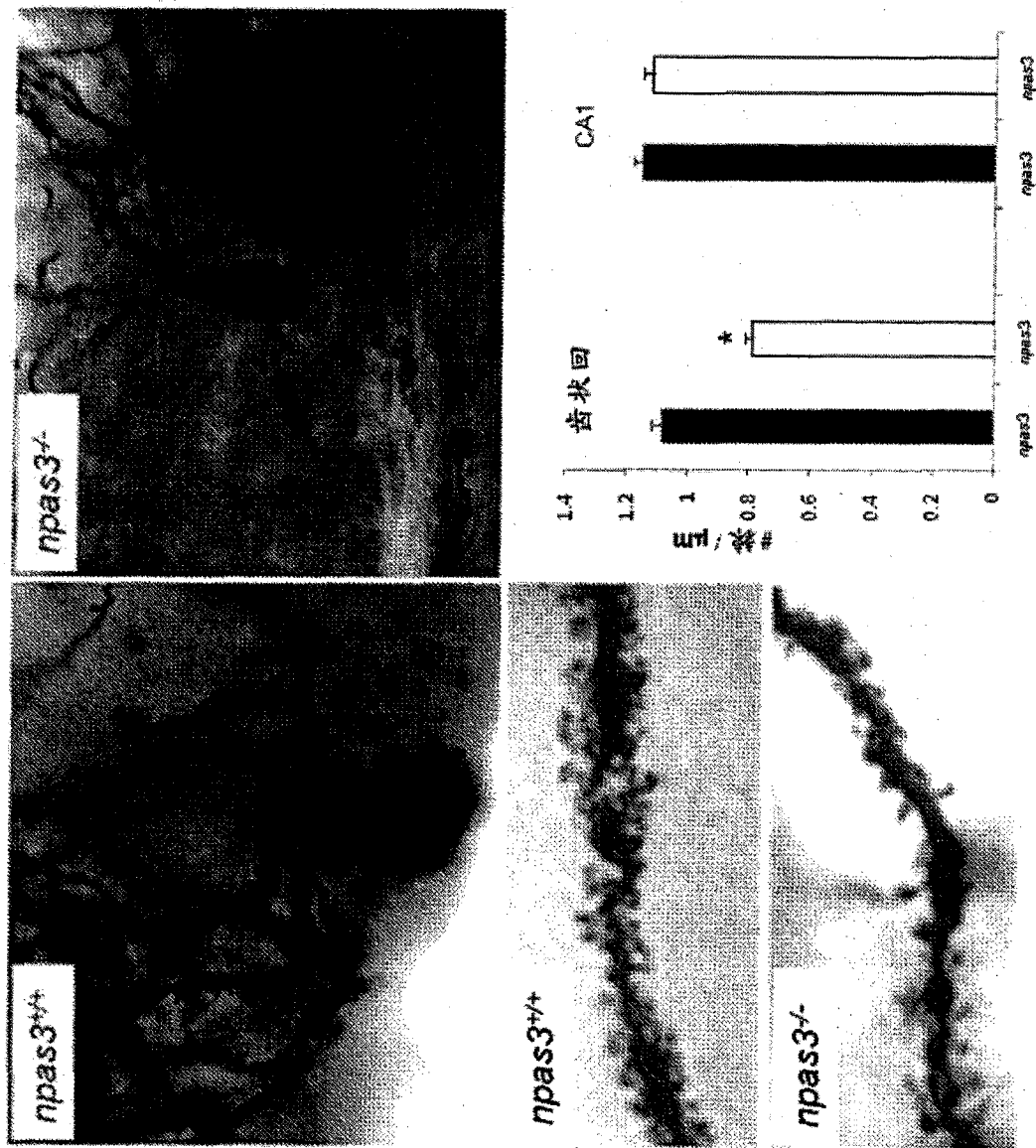


图12B

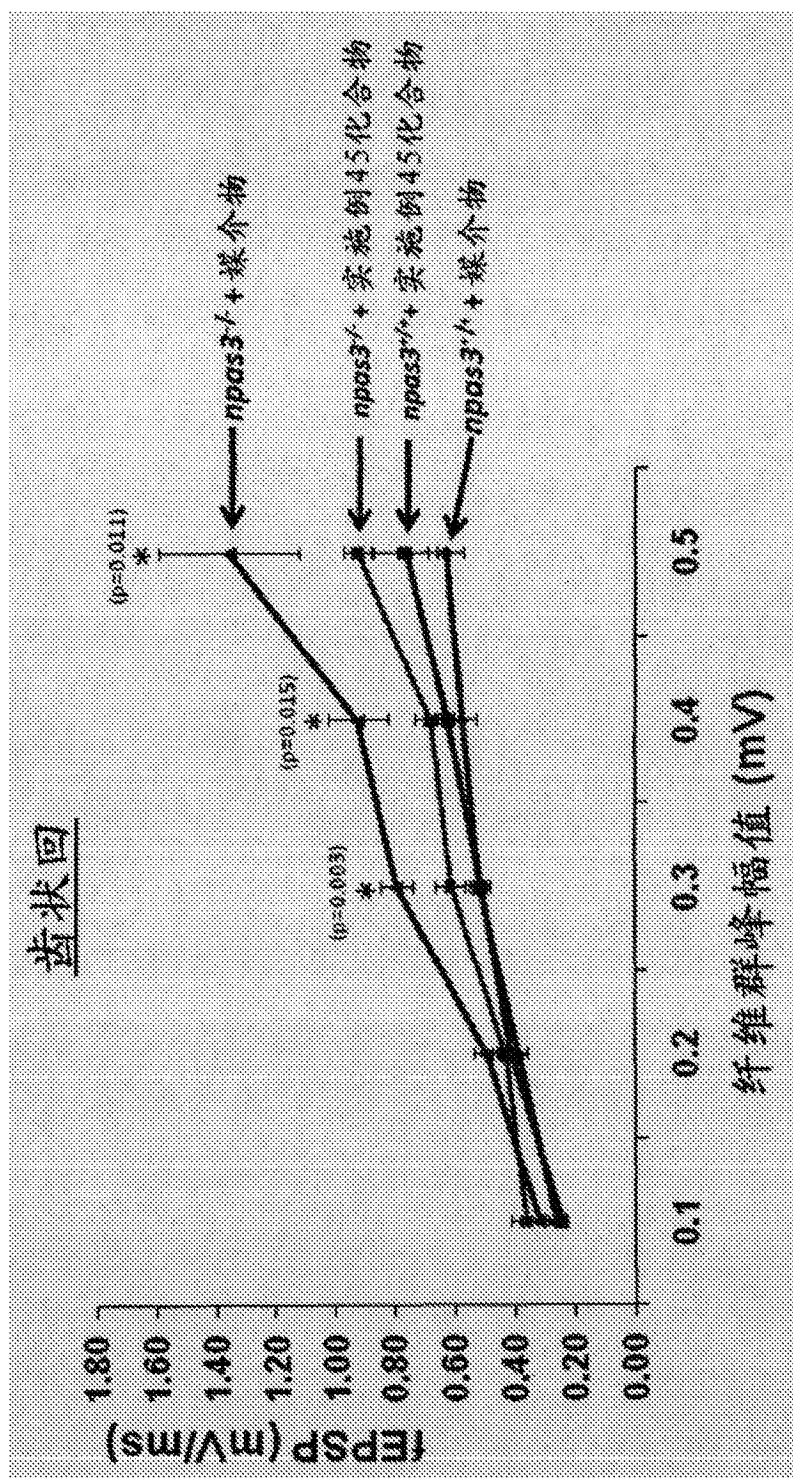


图13A

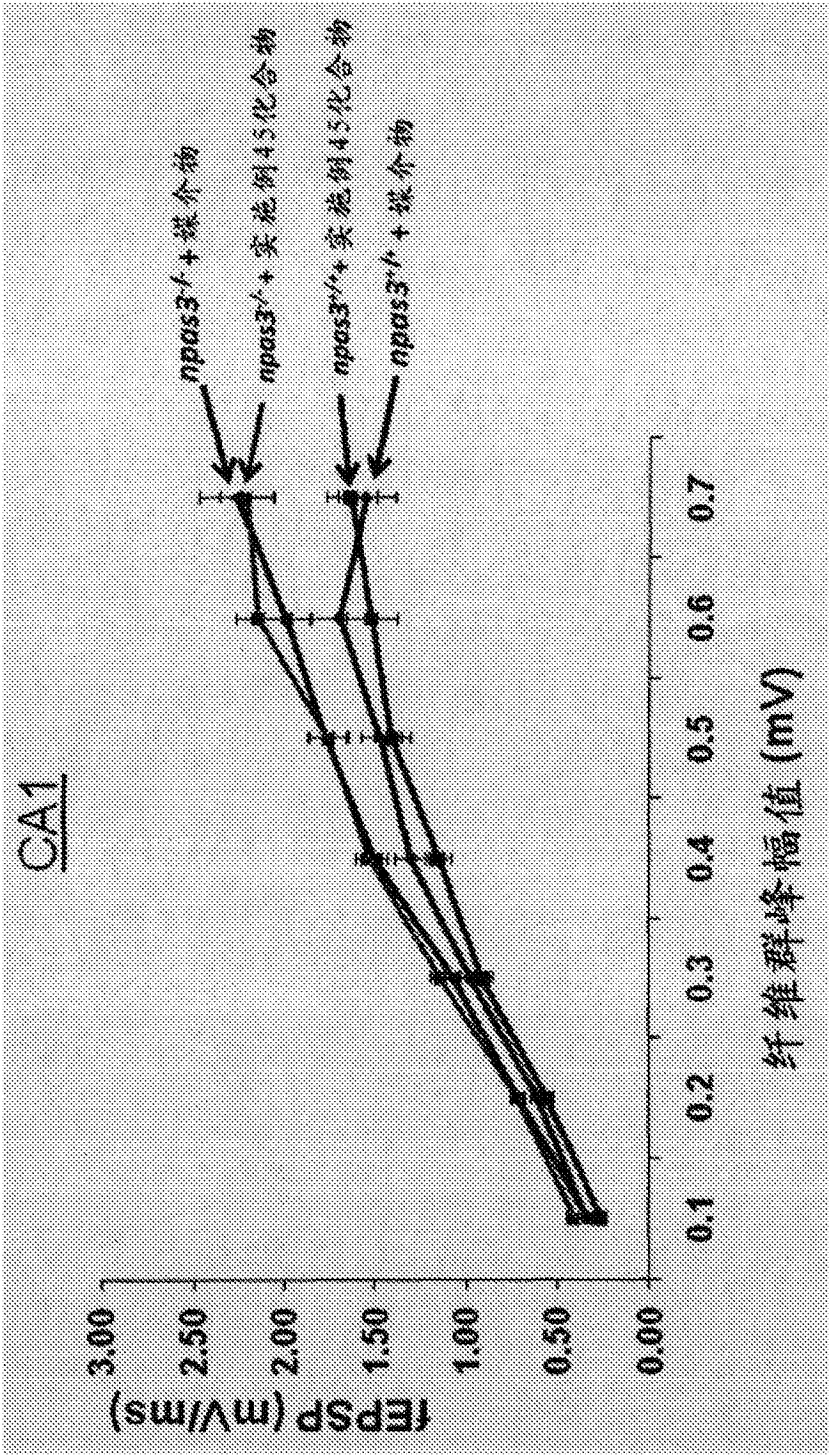


图13B

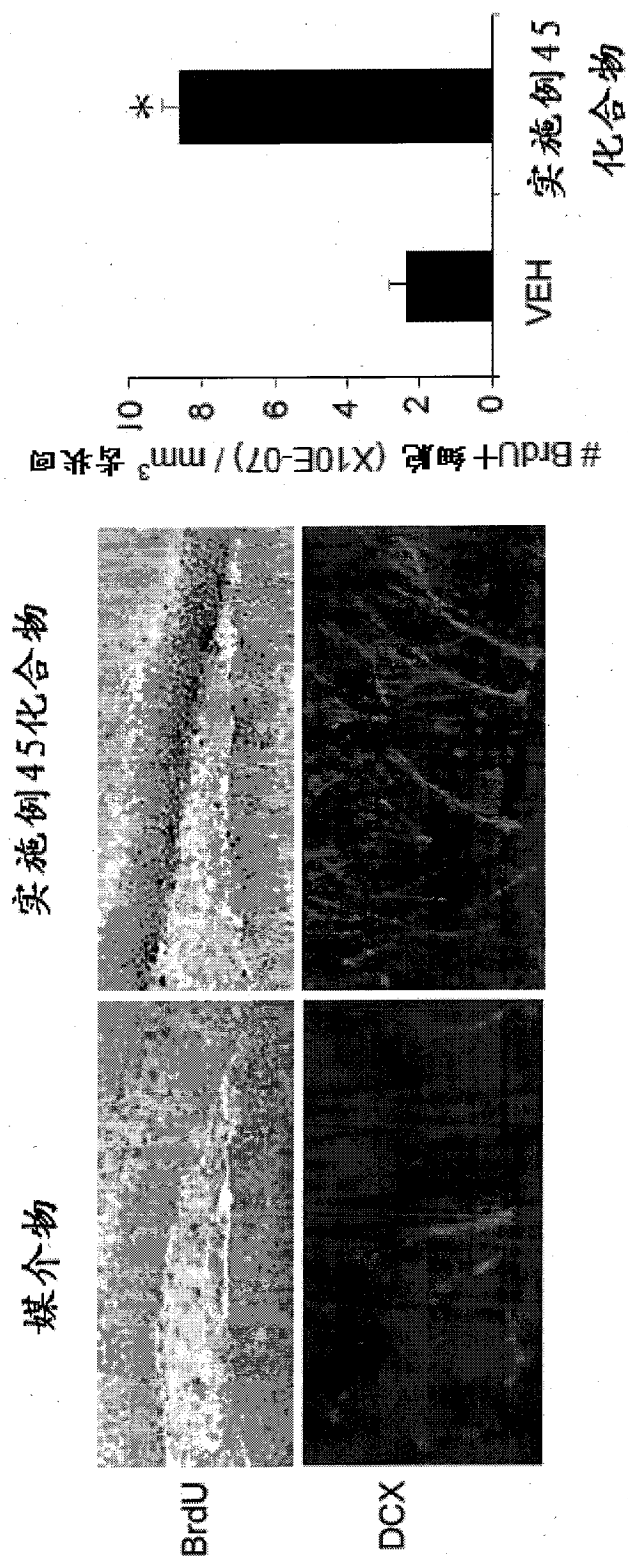


图14

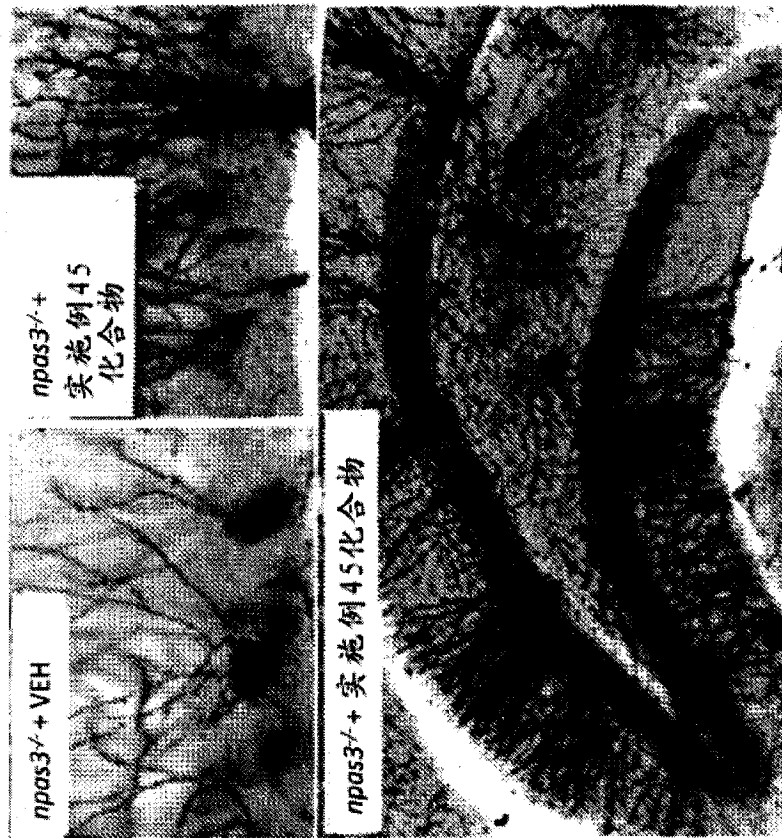


图15

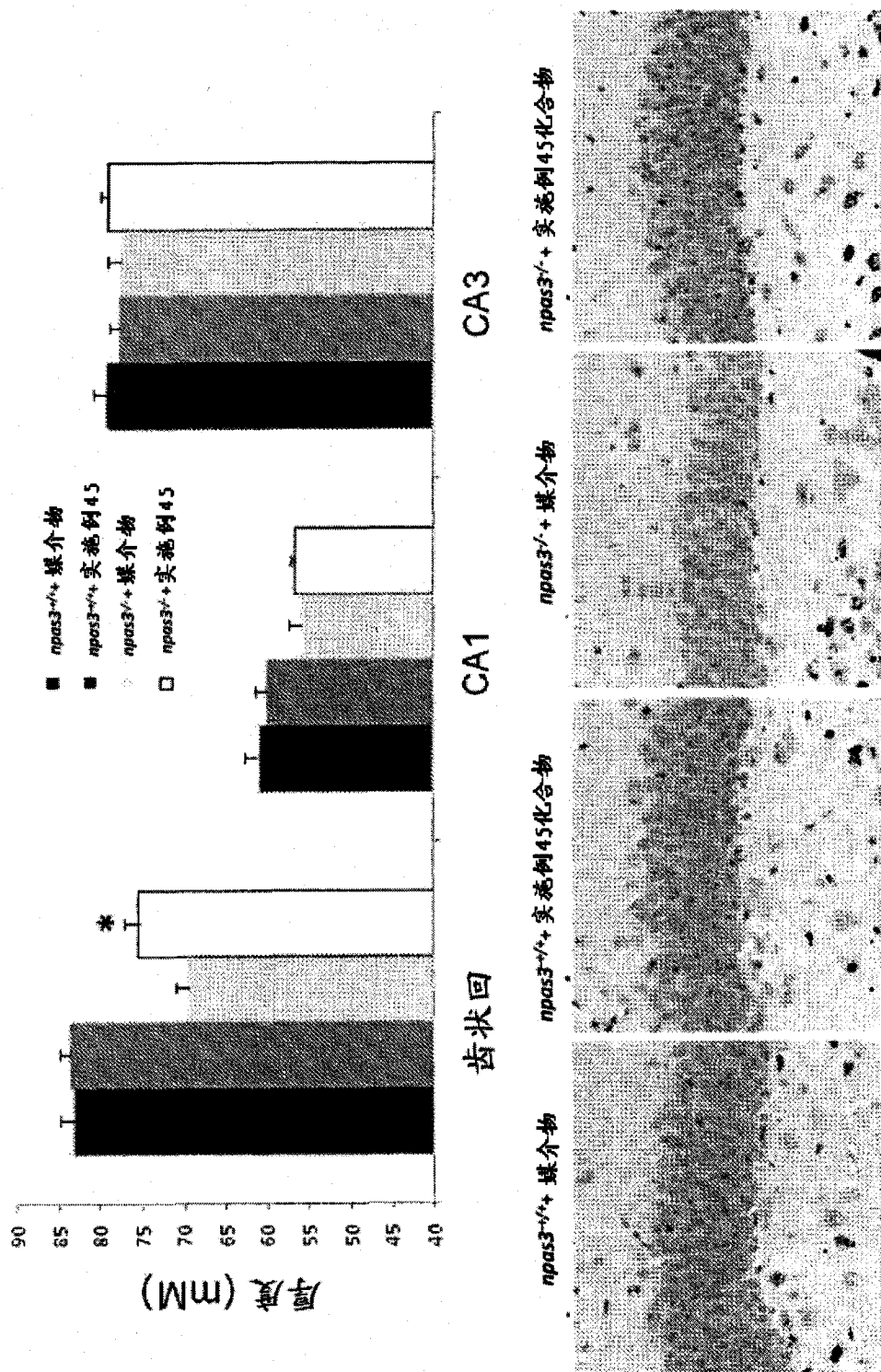


图16

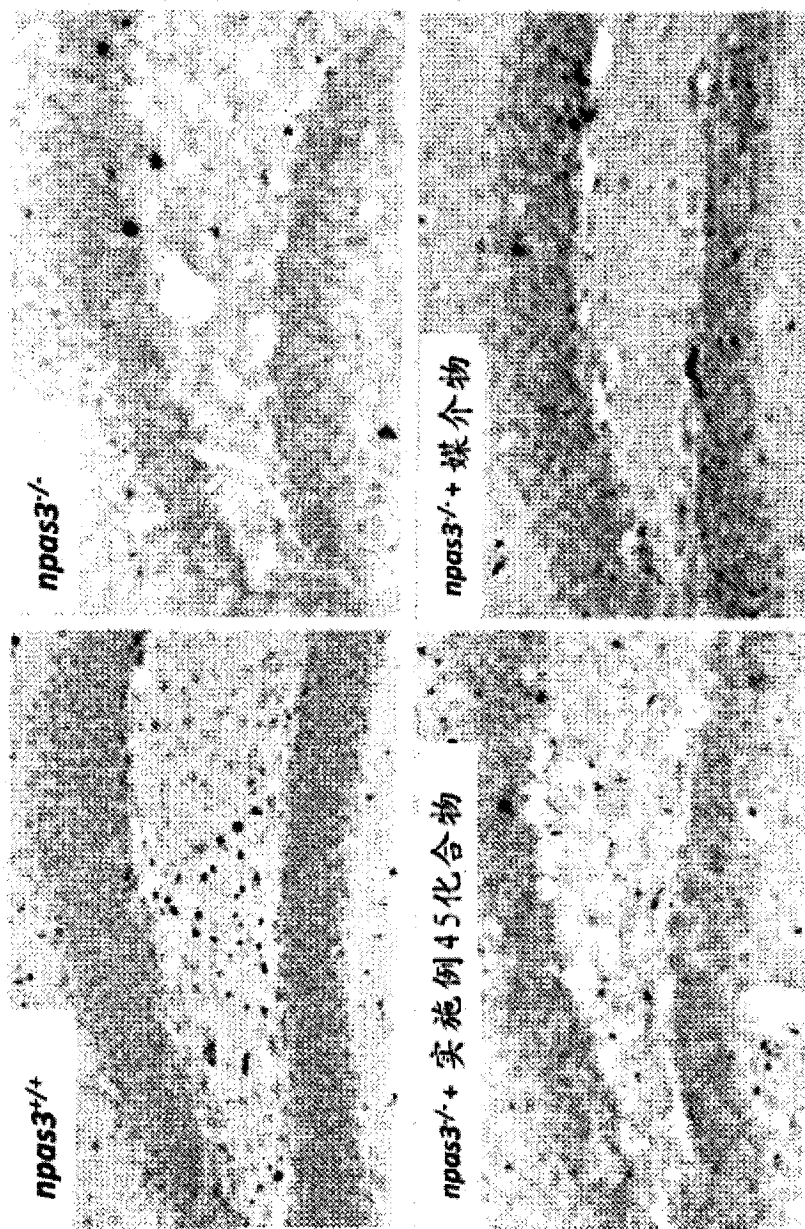


图17

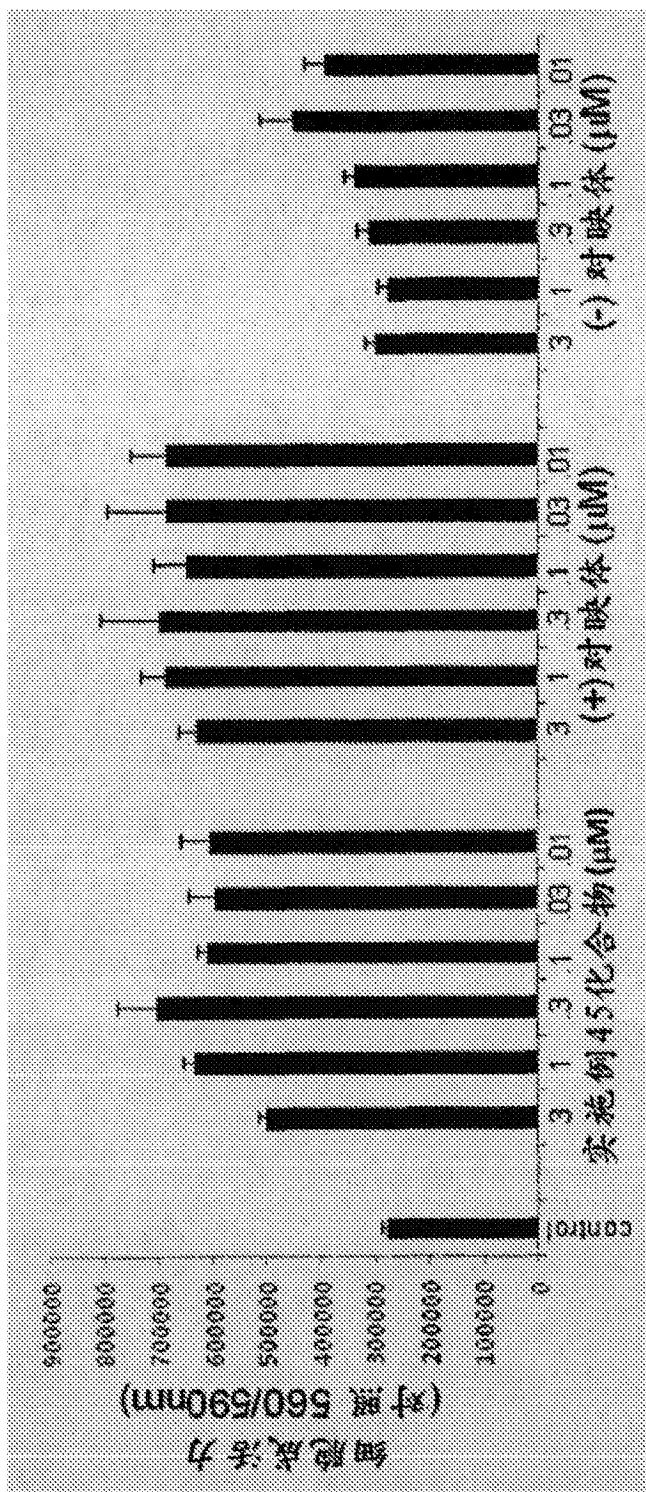


图18

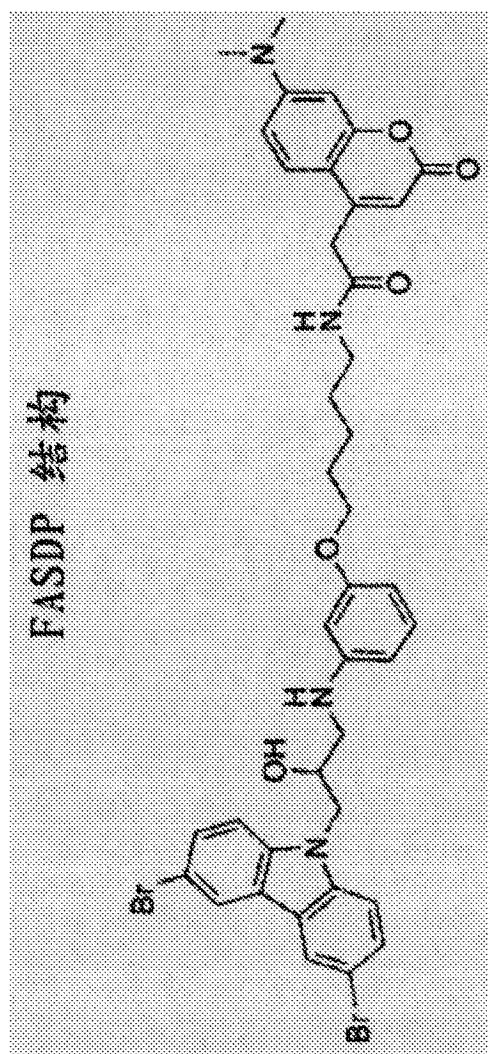


图19

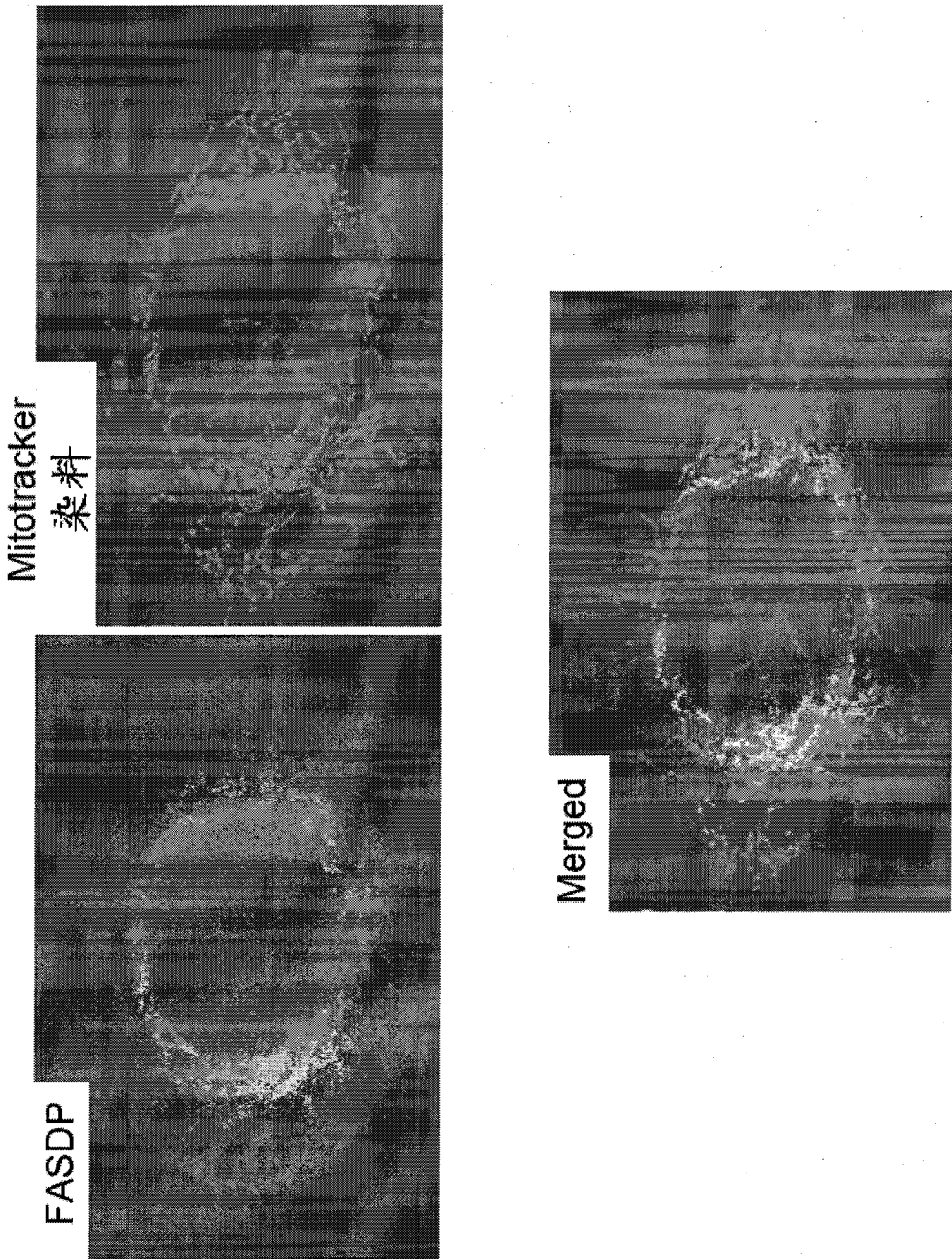


图20

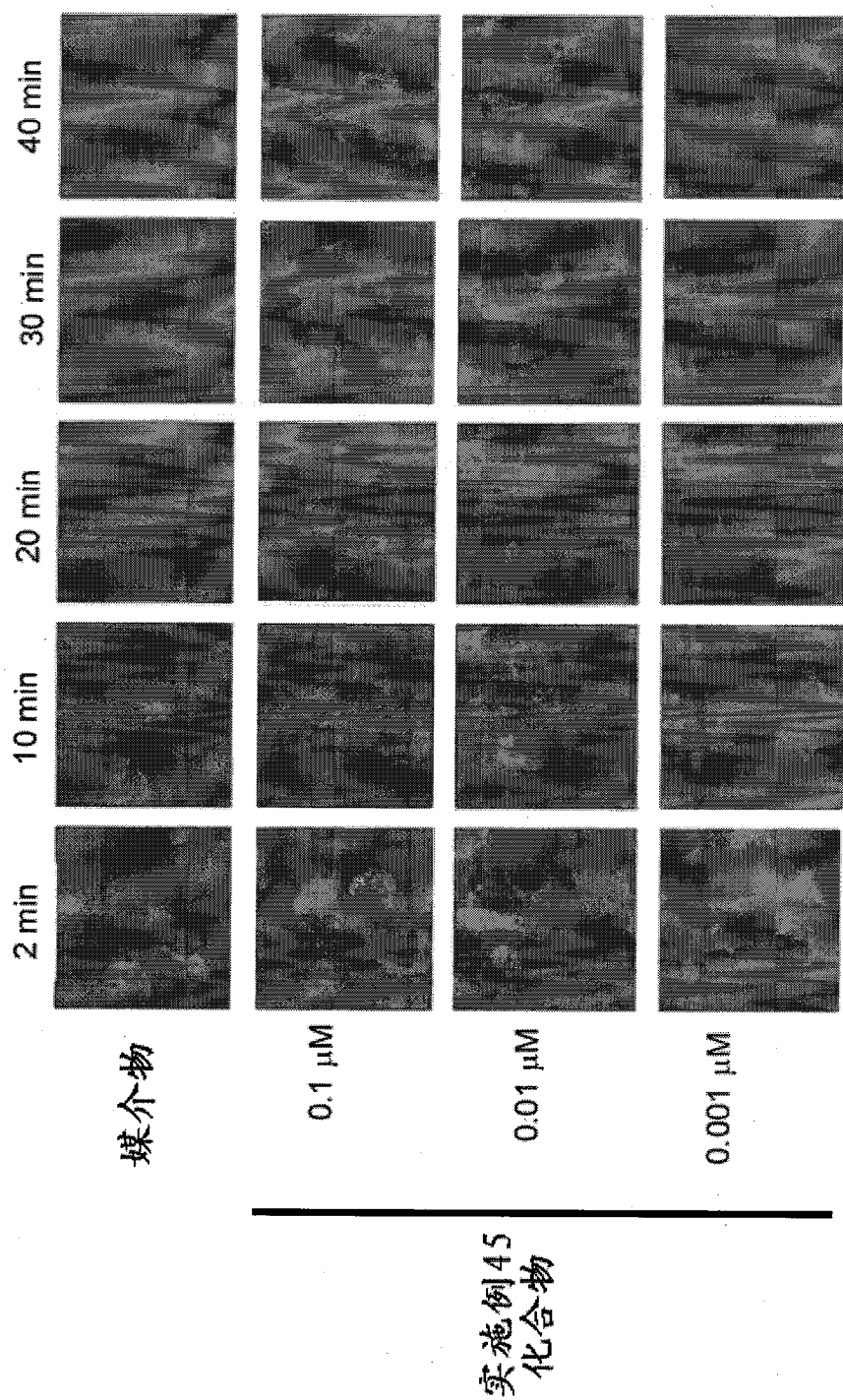


图21A

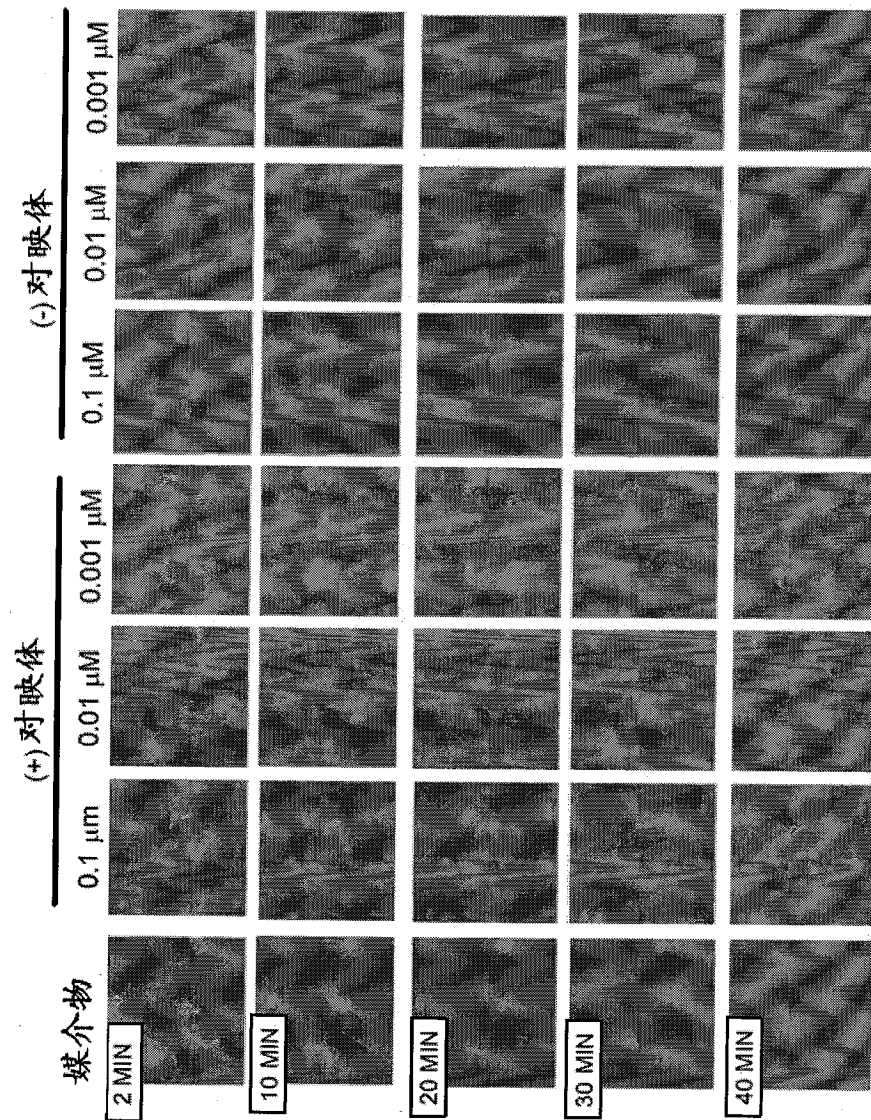


图21B

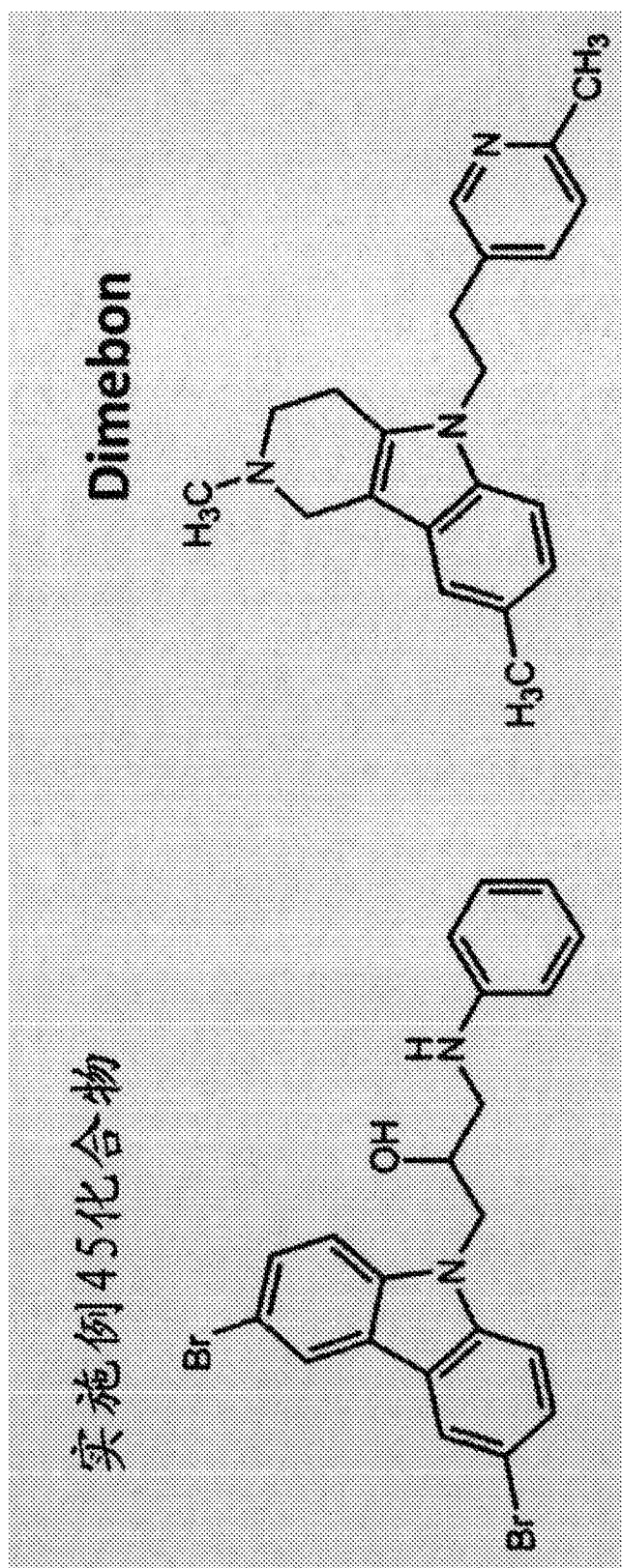


图22A

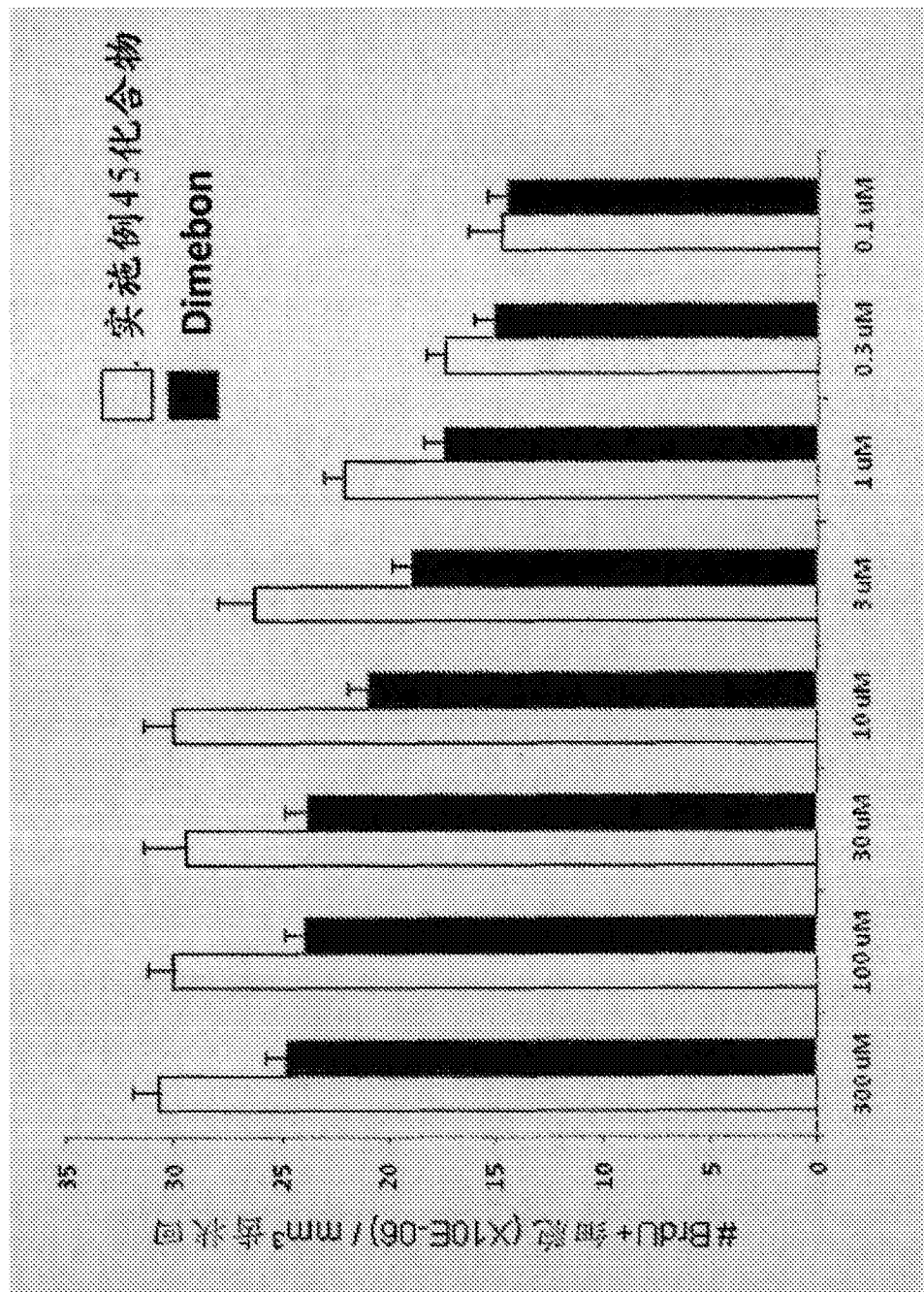


图22B

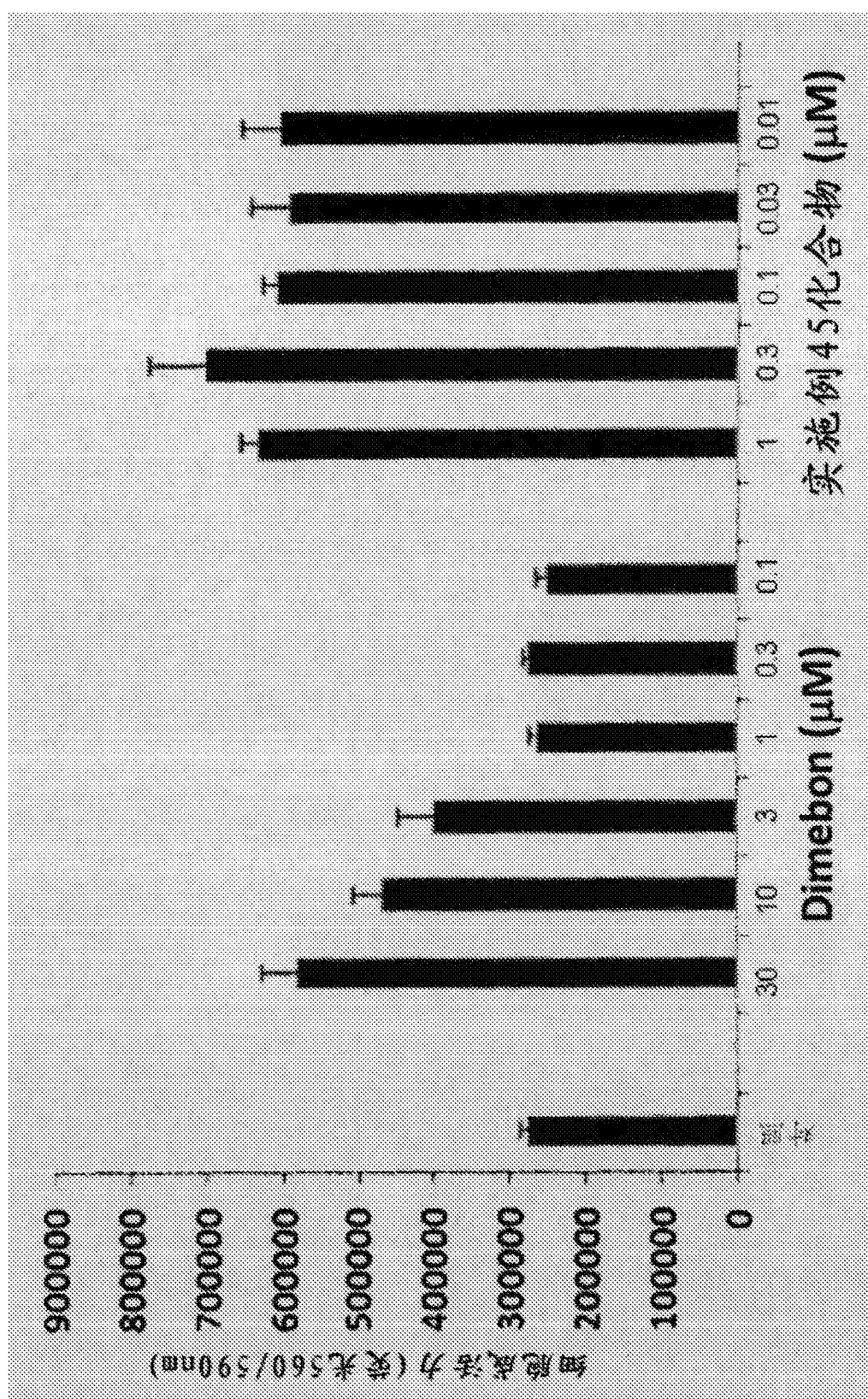


图22C

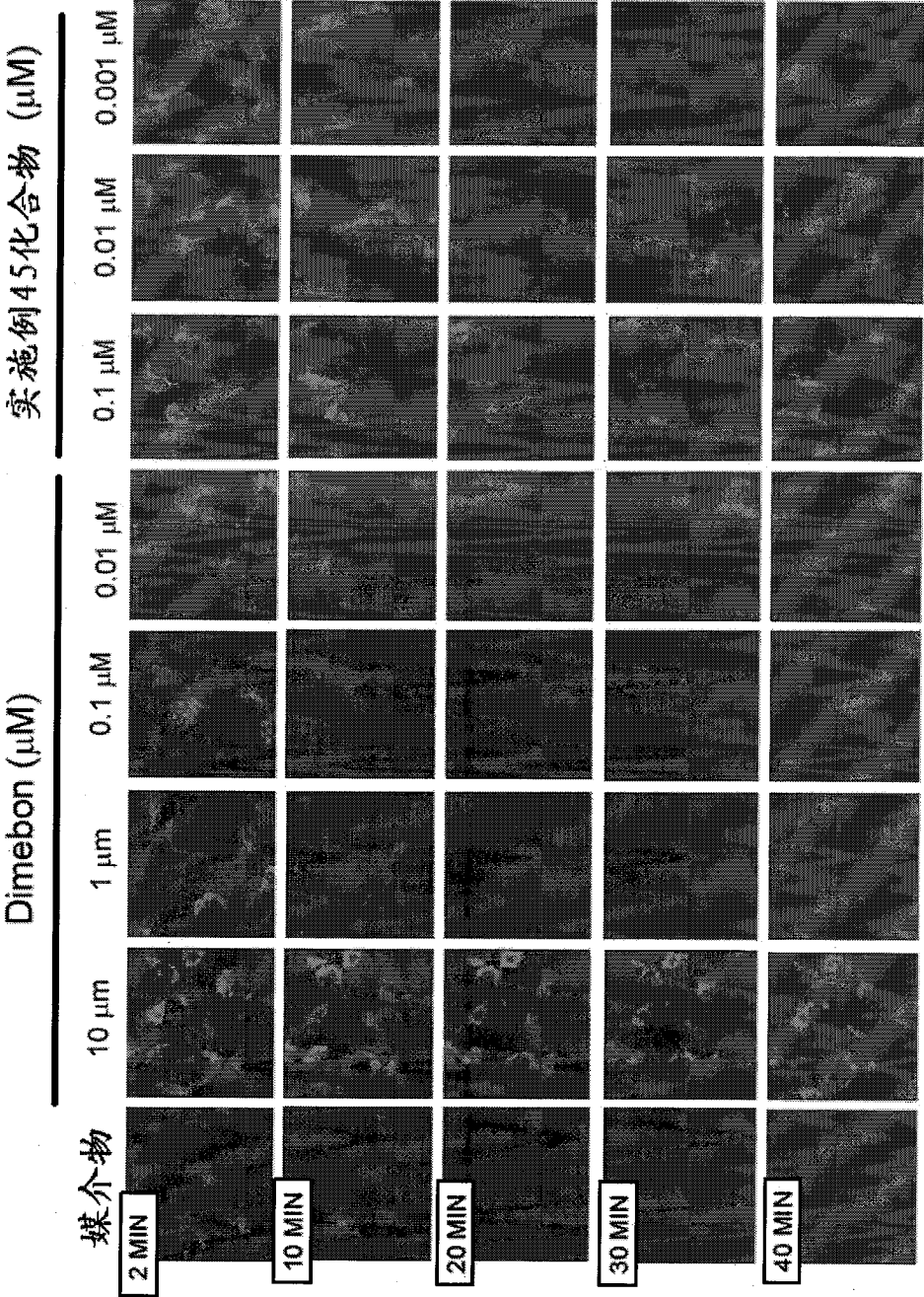


图 22D