



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111840294 A

(43) 申请公布日 2020.10.30

(21) 申请号 202010369880.5

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2013.04.11

A61K 31/506 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 43/00 (2006.01)

61/623,003 2012.04.11 US

A61K 31/505 (2006.01)

61/646,842 2012.05.14 US

A61K 45/06 (2006.01)

61/693,061 2012.08.24 US

A61P 21/00 (2006.01)

61/735,809 2012.12.11 US

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201380019567.7 2013.04.11

(71) 申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 F·马利克 J·R·贾斯伯

A·肯尼迪 D·威

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

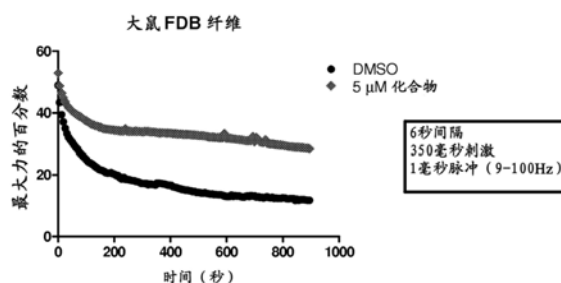
权利要求书3页 说明书72页 附图24页

(54) 发明名称

改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法

(57) 摘要

本发明提供了改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的化合物、组合物和方法,其包括给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。本发明还提供了在受试者中改善对疲劳的抵抗力、改善身体耐力或降低运动不耐的方法,其中所述受试者罹患与肌肉疲劳或无力有关的病症,例如心力衰竭。



1. 在受试者中改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法,所述方法包括对受试者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

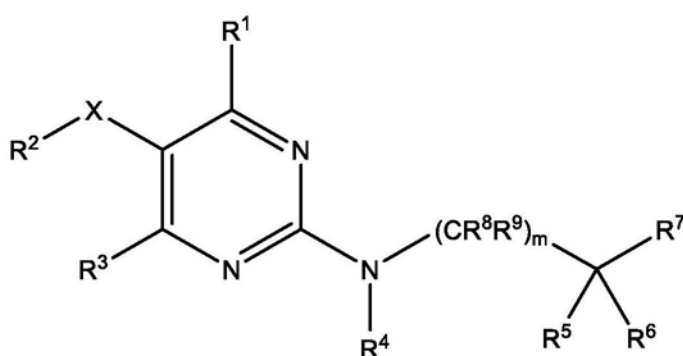
2. 在罹患心力衰竭的患者中治疗运动不耐的方法,包括对患者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

3. 改善罹患心力衰竭患者的身体耐力性能的方法,包括对受试者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

4. 提高罹患心力衰竭患者的骨骼肌的功能、活动性、效率、对钙的敏感性或疲劳前时间的方法,包括对患者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

5. 改善罹患心力衰竭患者的骨骼肌功能的方法,包括对患者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

6. 权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂选自式I化合物或其可药用盐:



式 I

其中:

R¹选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基;

R²选自C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10员杂芳基和NR^bR^c,其中每个C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_nC₆₋₁₀芳基和(CH₂)_n5-10员杂芳基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_nC₆₋₁₀芳基和(CH₂)_n5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基;

R³选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基;

R⁴选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c和SO₂R^a;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

或者可替换地， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基和3-8员杂环烯基的基团，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^7 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10员杂芳基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^8 和 R^9 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基；

X选自键、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ 和 $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$ ；

或者可替换地，X、 R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成5-6员环，所述环任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子，且任选地含有一个或多个双键，且任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^a 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^b 和 R^c 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10员杂芳基， $C(O)R^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 和 SO_2R^g ，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^d 在每次出现时独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；

R^e 在每次出现时独立地选自氢、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^f 在每次出现时独立地选自卤素、CN、 OR^h 、 $OC(O)R^h$ 、 $OC(O)OR^h$ 、 $OC(O)NR^iR^j$ 、 NR^iR^j 、 $NR^dC(O)R^h$ 、 $NR^dC(O)OR^h$ 、 $NR^dC(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(S)R^h$ 、 $NR^dC(S)OR^h$ 、 $NR^dC(S)NR^iR^j$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$ 、 $NR^dS(O)R^h$ 、 $NR^dSO_2R^h$ 、 $NR^dSO_2NR^iR^j$ 、 $C(O)R^h$ 、 $C(O)OR^h$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(S)R^h$ 、 $C(S)OR^h$ 、 $C(S)NR^iR^j$ 、 $C(NR^e)NR^iR^j$ 、 SR^h 、 $S(O)R^h$ 、 SO_2R^h 、 $SO_2NR^iR^j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^k 取

代基；

或者与单一碳原子键合的两个 R^f 取代基与它们所键合的碳原子一起形成选自羰基、 C_{3-8} 环烷基和3-8员杂环烷基的基团；

R^g 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、萘基和 C_{7-11} 芳烷基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^h 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^k 取代基；

R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10员杂芳基、 $C(O)R^g$ 和 $C(O)OR^g$ ，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^k 在每次出现时独立地选自卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(O)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(O)C_{7-11}芳烷基$ 、 $NHC(O)OC_{1-6}烷基$ 、 $NHC(O)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(O)C_{1-6}烷基$ 、 $OC(O)C_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(O)OC_{1-6}烷基$ 、 $OC(O)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C(O)C_{1-6}烷基$ 、 $C(O)C_{7-11}芳烷基$ 、 $C(O)OC_{1-6}烷基$ 、 $C(O)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{7-11} 芳烷基取代基任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基：OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(O)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(O)C_{7-11}芳烷基$ 、 $NHC(O)OC_{1-6}烷基$ 和 $NHC(O)OC_{7-11}芳烷基$ ；

或者与单一碳原子键合的两个 R^k 取代基与它们所键合的碳原子一起形成羰基；

m为0、1或2；

n在每次出现时独立地为0、1或2；

p为0、1或2；且

q为0、1或2。

改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法

本发明申请是基于申请日为2013年04月11日、申请号为 201380019567.7 (国际申请号为PCT/US2013/036114)、名称为“改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0001] 本申请要求下列美国申请的优先权:2012年4月11日提交的 61/623,003、2012年5月14日提交的61/646,842、2012年8月24日提交的 61/693,061和2012年12月11日提交的 61/735,809,将其中的每个全部引入 作为参考。

背景技术

[0002] 肌肉疲劳 (Muscle fatigue) 常被定义为在活动期间力产生的可逆性衰减 (decline)。肌肉疲劳由中枢性和外周性疲劳之间的复杂相互作用 (complex interplay) 组成。外周性肌肉疲劳的程度取决于包括肌纤维类型和刺激频率的若干因素。在肌肉刺激开始不久后,强直性张力 (Tetanic force) 常常少量衰减,然后力缓慢衰减且最终快速衰减到初始力的一小部分。在各种人类研究中,疲劳似乎只部分受肌质网 (SR) 的不适当动作电位或不适当电压感受器活化的影响,但很大程度上由于改变收缩性功能的肌纤维内的代谢性变化。因此,在提高肌肉功能的过程中,肌肉温度升高,细胞内pH下降,由于ATP和磷酸肌酸的分解导致的无机磷酸盐 (Pi) 和ADP浓度上升,以及活性氧簇 (ROS) 的浓度上升。这些因素中的每一种减少快缩 (fast-twitch) 骨骼肌刺激的张力、收缩速度 (contraction velocity) 和力量 (power)。

[0003] 细胞内Pi和质子 (H^+) 直接抑制肌肉横桥力 (cross-bridge force) 且重要的是使力-pCa关系右移。降低的力-pCa关系意指需要更高的游离的细胞内 Ca^{2+} 浓度引起给定的张力。升高的ROS还降低快速骨骼肌肌原纤维的 Ca^{2+} 敏感性且在疲劳现象中发挥作用。在肌肉收缩起始过程中, Ca^{2+} 的浓度保持高浓度且峰力并不通过下降的 (decreased) 钙敏感性而改变。随着肌肉继续收缩, Ca^{2+} 瞬态 (transients) 下降且由于由Pi和 H^+ (以及可能的ROS) 诱导的减少的 (diminished) Ca^{2+} 敏感性,力衰减。这是外周性疲劳的现象。(Allen D.G. et al. *Physiol Rev* 88:287-332,2008; Fitts, J *Appl Physiol* 104:551-558,2008; Allen, *Appl Physiol*.2011 Aug;111 (2):358-66)。

[0004] 除了上述涉及在神经肌肉接头 (neuromuscular junction) 处或在其远端 (distal to) 的变化的外周性疲劳,肌肉疲劳还可受中枢性疲劳影响 (S.C. Gandevia, *Physiol. Rev.*, 81:1726-1788,2001)。中枢性疲劳可被描述为运动过程中肌肉自发活化 (voluntary activation) 的顺行退化 (progressive reduction) 且涉及疲劳的有意识感觉 (conscious sensation) 和力知觉 (perception of effort)。该力知觉与各种躯体感觉信号 (somatosensory signals)、情绪状态、不适、疼痛、热应激和渴感有关 (Noakes et al. *Br J Sports Med*. August;38 (4):511-514, 2004, J.W. Williamson, *Exp Physiol* 95:1043-1048,2010)。所述完整的 (integrated) 机制起作用,从而通过经抑制肌肉募集 (muscle recruitment) 启动肌肉疲劳来保持系统的完整性 (integrity), 且因此最大自发强度 (maximal voluntary strength) 可在真实的最大肌力以下。由于在骨骼肌肌钙蛋白活

化剂 存在下是可能的,知觉力(perceived effort)的改变可减轻(mitigate)疲劳。

[0005] 在某种情况下减少疲劳的方式具有治疗潜力,尤其是在多种疾病环境(settings)中,其包括心力衰竭。通过许多机制,肌肉功能可在疾病中被损伤(compromised)。相应地,需要开发调节骨骼肌收缩性的新化合物和改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的新方法。

发明内容

[0006] 本申请提供了改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,所述方法包括对受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述骨骼肌疲劳选自中枢性疲劳、外周性疲劳及其组合。在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述受试者罹患选自以下的病症:外周性动脉疾病(peripheral artery disease)、跛行(claudication)和肌肉缺血。

[0007] 本申请还提供了在受试者中改善身体耐力(physical endurance)或降低运动不耐(exercise intolerance)的方法,包括对受试者给予治疗有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0008] 本申请还提供了在骨骼肌中改善对疲劳的抵抗力的方法,包括使骨骼肌与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触,其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂提高骨骼肌的次最大张力(submaximal tension)。

[0009] 本申请还提供了在骨骼肌中改善对疲劳的抵抗力的方法,包括使骨骼肌与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触,其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂降低骨骼肌产生肌力所需的细胞内钙。

[0010] 本申请还提供了在罹患心力衰竭的患者中改善对疲劳的抵抗力的方法,包括对患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述方法包括对受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。类似地,本申请所述和/或所公开的化合物、组合物和方法可用于改善运动耐受(exercise tolerance)。

[0011] 本申请还提供了在受试者中治疗与心力衰竭有关的运动不耐的方法,包括对受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0012] 本申请还提供了改善罹患心力衰竭患者的身体耐力(physical endurance)的方法,包括对受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0013] 本申请还提供了提高罹患心力衰竭患者的骨骼肌的功能、活动性(activity)、效率(efficiency)、对钙的敏感性或疲劳前时间(time to fatigue)的方法,包括对所述患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0014] 本申请还提供了改善罹患心力衰竭患者的骨骼肌功能的方法,包括对患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0015] 本申请还提供了在有其需要的受试者中改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法,包括对受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂,其中对受试者疲劳的抵抗力的改善通过双侧提踵测试(bilateral heel-raise test)来确定。在一些实施方案中,所述双侧提

踵测试包括:指导受试者以规律的间隔进行 提踵;和测量一个或选自以下的参数:跛行发作前时间、跛行发作前提踵次数、跛行发作前做功(work)、最大跛行疲劳前时间、最大跛行疲劳前提踵次数和最大跛行疲劳前做功,其中一个或多个所述参数的提高表明对受试者中 疲劳的抵抗力的改善。

[0016] 本申请还提供了在受试者改善对骨骼肌疲劳的抵抗力中确定骨骼肌肌钙蛋白活化剂的效能(efficacy)的方法,包括对受试者给予双侧提踵测试。

[0017] 在本申请所述任一方法的一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述快速骨骼肌活化剂选择性地活化快速骨骼肌。

[0018] 在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为如本申请所定义的式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII的化合物。

[0019] 在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为如本申请所定义的式A或B的化合物。

[0020] 从下列详细描述中,其它方面和实施方案将对本领域技术人员而言是显而易见的。

附图简述

[0021] 图1是显示体外骨骼肌肌钙蛋白活化剂化合物A对大鼠趾短屈肌(flexor digitorum brevis muscle)中次最大力发展(sub-maximal force development)的体外效果的图。

[0022] 图2是显示化合物A对大鼠屈趾短肌的体外效果的图。

[0023] 图3是显示化合物A对大鼠屈趾短肌的松弛时间(relaxation time)的体外效果的图。上部平面图(plot)针对弛豫时间而下部平面图针对力(force)。

[0024] 图4是显示化合物A对大鼠趾长伸肌(extensor digitorum longus muscle)疲劳的原位效果的图。上部线(line)针对化合物A而下部线针对媒介物。

[0025] 图5是显示化合物A对股动脉结扎后大鼠屈趾短肌的疲劳前时间的体外效果的图。下部平面图针对FAL;中部平面图针对针对FAL+ ≤ 0.5 mg/kg化合物A;上部平面图针对FAL+1mg/kg化合物A。

[0026] 图6A是显示化合物A对大鼠趾曲肌(plantorflexor muscle)等长(isometric)力-频率关系的原位效果的图。

[0027] 图6B是显示化合物A对大鼠趾曲肌等速(isokinetic)力-频率关系的原位效果的图。

[0028] 图6C是显示化合物A对大鼠趾曲肌肉力-速度关系的原位效果的图。

[0029] 图6D是显示化合物A对大鼠趾屈肌功率(power)输出的原位效果的图。

[0030] 图6E是显示化合物A对大鼠趾屈肌等速疲劳实验方案(protocol)期间力产生的原位效果的图。上部平面图针对媒介物;下部平面图针对化合物A(3mg/kg)。

[0031] 图7A是显示骨骼肌肌钙蛋白活化剂化合物B对大鼠趾屈肌等长力-频率关系的原位效果的图。在各频率下,左侧条针对媒介物而右侧条针对化合物B。

[0032] 图7B是显示骨骼肌肌钙蛋白活化剂化合物B对大鼠跖屈肌等速 力-频率关系的原位效果的图。在各频率下,左侧条针对媒介物而右侧条针对化合物B。

[0033] 图7C是显示化合物B对大鼠跖屈肌中力-速度关系的原位效果 的图。

[0034] 图7D是显示化合物B对大鼠跖屈肌中功率输出的原位效果的 图。

[0035] 图7E是显示化合物B对大鼠跖屈肌中等速疲劳实验方案期间力 产生的原位效果的图。上部平面图针对化合物B;下部平面图针对媒介物。

[0036] 图7F是显示化合物B在计算以提供50%最大动力学张力的刺激 频率下对大鼠跖屈肌肌肉中等速疲劳实验方案期间力产生的原位效果的图。

[0037] 图8是显示化合物A对健康大鼠中网格滞空时间耐力的影响的 图。

[0038] 图9是显示化合物A对健康大鼠中转棒奔跑耐力的影响的图。

[0039] 图10A是显示化合物A对健康大鼠中踏车奔跑时间的影响的图。

[0040] 图10B是显示化合物A对健康大鼠中踏车奔跑距离的影响的图。

[0041] 图11描述在主腿(dominant leg)上踝关节的侧面装配电子机械角 度计,以评估双侧提踵测试中踝关节角度位置和运动的幅度。

[0042] 图12是显示随时间的人类受试者中化合物A的平均血浆浓度的 图。平均血浆化合物A浓度显示相对剂量成比例增加。上部平面图针对750 mg;中间平面图针对500mg;下部平面图针对375mg。针对0mg的平面 图落入中间和下部平面图之间。

[0043] 图13A显示描述人类受试者中提踵测试的临床终点前时间结果 的图。

[0044] 图13B显示描述人类受试者中提踵测试的临床终点前重复结果 的图。

[0045] 图13C显示描述人类受试者中提踵测试的临床终点前做功结果 的图。

[0046] 图14显示描述人类受试者提踵测试中的药效学测量与血浆化合 物A浓度关系的图。PK/PD分析显示化合物A血浆浓度和结果之间的强关 联。

[0047] 图15A是显示化合物A剂量与安慰剂校正的自基线的变化的6 分钟行走测试的结果的图。

[0048] 图15B是显示化合物A血浆浓度与安慰剂校正的自基线的变化 的6分钟行走测试的结果的图。

[0049] 图16显示化合物C对健康大鼠在疲劳-转棒测试中奔跑时间的 影响。

[0050] 图17显示心力衰竭的大鼠模型(左前降支(LAD)冠状动脉的结扎) 中由超声心动描记术(echocardiography)所确定的百分缩短分数。

[0051] 图18显示化合物C对心力衰竭的LAD大鼠模型在疲劳-转棒测 试中奔跑时间的影响。

[0052] 图19显示化合物C对Sham大鼠(上部区域)和LAD大鼠(底部 区域)中去肌膜比目鱼肌肌肉纤维的力-频率关系的影响。

[0053] 图20显示用化合物C或媒介物处理对sham大鼠(左侧区域)和 LAD大鼠(右侧区域)中去肌膜比目鱼肌肌肉纤维的力-频率关系相比于基线 的影响。

[0054] 图21显示在sham(上部区域)和LAD(底部区域)大鼠中基线和 用化合物C的后续处理之间力-频率响应的变化。

[0055] 图22显示化合物C对来自sham和LAD大鼠的去肌膜趾长伸肌 (EDL)肌纤维力和 Ca^{2+} 浓度之间关系的影响。左侧平面图针对sham+3 μM 化合物C和LAD+3 μM 化合物C。右侧平面图

针对sham和LAD。

[0056] 图23化合物C对来自sham和LAD大鼠的去肌膜膈肌肌纤维力 和 Ca^{2+} 浓度之间关系的影响。左侧平面图针对sham+3 μM 化合物C和LAD +3 μM 化合物C。右侧平面图针对sham和LAD。

[0057] 图24显示来自sham和LAD大鼠的膈肌肌纤维上基线力-频率 关系。

[0058] 图25显示化合物C对来自sham(上部区域)和LAD(底部区域) 大鼠的膈肌肌纤维上力-频率关系的效果。

具体实施方式

[0059] 在本申请各处,除非上下文另有说明,对式化合物的引用包括 本申请所定义的所有亚组(subgroup),其包括本申请所定义的所有亚结构(substructure)、亚属(subgenera)、优选方案(preference)实施方案、实施例和具 体化合物。

[0060] 对式化合物及其亚组的引用包括其离子形式、多晶型物、假多 晶型物(pseudopolymorph)、非结晶形式(amorphous form)、溶剂化物、共晶体(co-crystal)、螯合物(chelate)、异构体、互变异构体、氧化物(例如,N-氧化 物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或保护的形式。除非是指具体的结晶 或非结晶形式,否则“结晶形式”、“多晶型物”和“新颖形式”可在本申请 中互换使用,且意在包括所述化合物的所有结晶和非结晶形式,其 包括例如 多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(其包括水合物)、共晶体、非溶剂化多晶 型物(其包括无水物(anhydrate))、构象性(conformational)多晶型物和非结晶形 式,以及它们的混合物。在一些实施方案中,对式化合物及其亚组的引用包 括其多晶型物、溶剂化物、共晶体、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一 些实施方案中,对化合物的引用包括其多晶型物、溶剂化物和/或共晶体。在 一些实施方案中,对式化合物及其亚组的引用包括其异构体、互变异构体和 /或氧化物。在一些实施方案中,对式化合物及其亚组的引用包括其溶 剂化物。类似地,术语“盐”包括化合物的盐的溶剂化物。

[0061] “任选的”或“任选地”意指其后所述事件(event)或情形 (circumstance)可能发生或可能不发生,且说明书包括其中事件或情形发生的 例子(instance)和其中事件或情形不发生的例子。例如,如本申请所定义,“任 选取代的烷基”包括“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员应当理解 的是,对于含一个或多个取代基的任意基团而言,所述基团并非 意在引入立 体上不实际(sterically impractical)、合成上不可行(synthetically non-feasible) 和/或固有不稳定(inherently unstable)的任何取代或取代模式(pattern)。

[0062] 当给定值的范围(例如, C_{1-6} 烷基)时,包括该范围以及所有介于 中间范围内的各值。例如,“ C_{1-6} 烷基”包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{4-5} 、 C_{1-4} 、 C_{2-4} 、 C_{3-4} 、 C_{1-3} 、 C_{2-3} 和 C_{1-2} 烷基。

[0063] 当部分(moiety)被定义为任选取代的时,其可作为其本身或另一 个部分的一部分(part)被取代。例如,如果 R^x 被定义为“ C_{1-6} 烷基或 OC_{1-6} 烷 基,其中 C_{1-6} 烷基任选地取代有 卤素”,则单独的 C_{1-6} 烷基和组成 OC_{1-6} 烷基 一部分的 C_{1-6} 烷基可取代有卤素。

[0064] “烷基”涵盖具有标示碳原子数的直链和支链,通常为1至20 个碳原子,例如1至8 个碳原子,例如1至6个碳原子。例如 C_{1-6} 烷基包 括1至6个碳原子的直链和支链烷基。当命名具有特定碳数的烷基时,意在 涵盖具有所述碳数的所有支链和直链变体(versions);因

此,例如,“丁基”已在包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有一个至七个碳的烷基。在某些实施方案中,“低级烷基”是指具有一个至六个碳的烷基。烷基的实施例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的子集(subset),其是指与烷基相同的基团,但具有两个连接点。亚烷基通常应具有2至20个碳原子,例如2至8个碳原子,例如2至6个碳原子。例如, C_0 亚烷基表示共价键而 C_1 亚烷基为亚甲基。

[0065] “卤代烷基”包括具有标示碳原子数(例如,1至6个碳原子)的取代有至少一个卤素原子的直链和支链碳链。在其中卤代烷基含有多于一个卤素原子的实例中,所述卤素可以是相同的(例如,二氯甲基)或不同的(例如,氯氟甲基)。卤代烷基的实例包括,但不限于,氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,2-二氯乙基、五氯乙基和五氟乙基。

[0066] “烯基”是指具有至少一个通过从母烷基的相邻碳原子除去一分子氢而衍生的碳-碳双键的不饱和的支链或直链烷基。关于双键,所述基团可呈顺式或者反式构型。典型的烯基包括,但不限于,乙烯基(ethenyl);丙烯基,例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基;丁烯基,例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基;等等。在某些实施方案中,烯基具有2至20个碳原子而在其它实施方案中,具有2至6个碳原子。“低级烯基”是指具有两个至六个碳的烯基。

[0067] “炔基”是指具有至少一个通过从母烷基的相邻碳原子除去两分子氢而衍生的碳-碳三键的不饱和的支链或直链烷基。典型的炔基包括,但不限于,乙炔基;丙炔基例如丙-1-炔-基、丙-2-炔-1-基;丁炔基例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基;等等。在某些实施方案中,炔基具有2至20个碳原子而在其它实施方案中,具有3至6个碳原子。“低级炔基”是指具有两个至六个碳的炔基。

[0068] “环烷基”表示非芳族碳环,其通常具有3至7个环碳原子。所述环可为饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基,以及桥连的(bridged)和笼形的(caged)环基团,例如降莰烷(norbornane)。

[0069] “环烯基(Cycloalkenyl)”表示非芳族碳环,其含有标示碳原子数(例如,3至10个,或3至8个,或3至6个环碳原子)和至少一个通过从相应的环烷基的相邻碳原子除去一分子氢而衍生的碳-碳双键。环烯基可为单环的或多环的(例如,双环的、三环的)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基,以及桥连的和笼形的环基团(例如,双环[2.2.2]辛烯)。除此之外,多环环烯基的一个环可为芳族的,条件是所述多环的烯基经非芳族碳原子键合至母结构。例如,茚-1-基(其中所述部分经非芳族碳原子键合至母结构)被认为是环烯基,而茚-4-基(其中所述部分经芳族碳原子键合至母结构)不被认为是环烯基。由稠合至芳族环的环烯基组成的多环环烯基的实例述于下文。

[0070] 术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,其包括经氧与母结构连接的1至8个碳原子的直链的、支链的、环状的构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环己基氧基等。“低级烷氧基”是指含有一个至六个碳的烷氧基。

[0071] 术语“取代的烷氧基”是指这样的烷氧基：其中所述烷基组分 (constituent) 是取代的 (即，-O- (取代的烷基))，其中“取代的烷基”是指其中一个或多个 (例如多达5个，例如多达3个) 氢原子被独立选自以下的取代基 所替换的烷基：

-R^a、-OR^b、任选取代的氨基 (其包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC (NR^c) NR^bR^c、-NR^bC (NCN) NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤素、氰基、硝基、氧代 (作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基 (例如 -COR^b)、任选取代的烷氧基羰基 (例如-CO₂R^b)、氨基羰基 (例如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP (O) (OR^b) OR^c、硫烷基 (sulfanyl) (例如SR^b)、亚磺酰基 (例如-SOR^a) 和磺酰基 (例如SO₂R^a和 -SO₂NR^bR^c)，

其中R^a选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^b选自H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂 环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

R^c独立地选自氢和任选取代的C₁-C₄烷基；或

R^b和R^c与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基；且

其中每个任选取代的基团为未取代的或独立地取代有一个或多个，例如 一个、两个或三个独立选自以下的取代基：C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳 基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N (C₁-C₄烷基) (C₁-C₄烷基)、-NH (C₁-C₄烷基)、-N (C₁-C₄烷基) (C₁-C₄烷基苯基)、-NH (C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代 (作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C (O) OC₁-C₄烷基、-CON (C₁-C₄烷基) (C₁-C₄烷基)、-CONH (C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC (O) (C₁-C₄烷基)、-NHC (O) (苯基)、-N (C₁-C₄烷基) C (O) (C₁-C₄烷基)、-N (C₁-C₄烷基) C (O) (苯基)、-C (O) C₁-C₄烷基、-C (O) C₁-C₄烷基苯基、-C (O) C₁-C₄卤代烷基、-OC (O) C₁-C₄烷基、-SO₂ (C₁-C₄烷基)、-SO₂ (苯基)、-SO₂ (C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH (C₁-C₄烷基)、-SO₂NH (苯基)、-NHSO₂ (C₁-C₄烷基)、-NHSO₂ (苯基) 和-NHSO₂ (C₁-C₄卤代烷基)。

[0072] 在一些实施方案中，取代的烷氧基为“聚烷氧基 (polyalkoxy)”或-O- (任选取代的亚烷基)- (任选取代的烷氧基)，且包括基团例如-OCH₂CH₂OCH₃，和乙二醇醚的基团例如聚乙二醇，和-O (CH₂CH₂O)_xCH₃，其中x为2-20的整数，例如2-10，且例如2-5。另一个取代的烷氧基为羟基 烷氧基或-OCH₂ (CH₂)_yOH，其中y为1-10的整数，例如1-4。

[0073] 术语“烷氧基羰基”是指经羰基碳连接的式 (烷氧基) (C=O)-的基 团，其中所述烷氧基具有标示的碳原子数。因此C₁-C₆烷氧基羰基为经其氧 与羰基连接子 (linker) 连接的具有1至6碳原子的烷氧基。“低级烷氧基羰基”是指其中烷氧基为低级烷氧基的烷氧基羰基。

[0074] 术语“取代的烷氧基羰基”是指这样的基团 (取代的烷 基)-O-C (O)-：其中所述基团经羰基官能基 (functionality) 连接至母结构，且其中取代的烷基是指其中一个或多个 (例如多达5个，例如多达3个) 氢原子被 独立选自以下的取代基所替换的烷基：

-R^a、-OR^b、任选取代的氨基 (其包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC (NR^c) NR^bR^c、-NR^bC (NCN) NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤素、氰基、硝基、氧代 (作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基 (例如 -COR^b)、任选取代的烷氧基羰基 (例如-CO₂R^b)、氨基羰基 (例如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP (O) (OR^b) OR^c、硫烷基 (例 如

SR^b)、亚磺酰基(例如-SOR^a)和磺酰基(例如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c)，

其中R^a选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^b选自H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；且

R^c独立地选自氢和任选取代的C₁-C₄烷基；或

R^b和R^c与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基；且

其中每个任选取代的基团为未取代的或独立地取代有一个或多个，例如一个、两个或三个独立选自以下的取代基：C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0075] “芳基”包括：

6员碳环芳族环，例如，苯；

双环的环系统，其中至少一个环为碳环和芳族环，例如，茚、茚满(indane)和四氢萘(tetralin)；和

三环的环系统，其中至少一个环为碳环和芳族环，例如，芴(fluorene)。

[0076] 例如，芳基包括稠合至含1或多个选自N、O和S的杂原子的5至7员杂环烷基环的6员碳环芳族环。对于其中只有一个环为碳环芳族环的所述稠合的双环的环系统，连接点可在碳环芳族环或杂环烷基环处。自取代的苯衍生物形成的且在环原子处具有自由价(free valences)的二价基团被命名为取代的亚苯基。通过从具有自由价的碳原子除去一个氢原子而自命名以“-基(-yl)”结尾的一价多环烷基衍生的二价基团，通过向相应的一价基团加入“-亚基(-idene)”来命名，例如，具有两个连接点的萘基(naphthyl)被称为亚萘基(naphthylidene)。然而，芳基并不以任何方式涵盖与下文单独定义的杂芳基重叠。因此，如本申请所定义，如果一个或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合，所得环系统为杂芳基，而非芳基。

[0077] “芳烷氧基”是指基团-O-芳烷基。类似地，“杂芳烷氧基”是指基团-O-杂芳烷基；“芳基氧基”是指-O-芳基；且“杂芳基氧基”是指基团-O-杂芳基。

[0078] “芳烷基”是指其中芳基部分经烷基与母结构连接的基团。实例包括苄基、苄乙基、苄基乙烯基、苄基烯丙基等。“杂芳烷基”是指其中杂芳基部分经烷基与母结构连接的基团。实例包括咪唑基甲基、吡啶基甲基、噻吩基乙基等。

[0079] “卤素(Halogen)”或“卤素(halo)”是指氟、氯、溴或碘。二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指取代有多个卤素、但不必须是多个相同卤素的芳基和烷基；因此4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。

[0080] 杂芳基”涵盖：

5至7员芳族的、单环的环，其含有一个或多个，例如1至4个，或在某些实施方案中，1至3个选自N、O和S的杂原子，而剩余的环原子为碳；

双环的杂环烷基环，其含有一个或多个，例如1至4个，或在某些实施方案中，1至3个选自N、O和S的杂原子，而剩余的环原子为碳且其中至少一个杂原子以芳族环形式存在；和

三环的杂环烷基环，其含有一个或多个，例如1至5个，或在某些实施方案中，1至4个选自N、O和S的杂原子，而剩余的环原子为碳且其中至少一个杂原子以芳族环形式存在。

[0081] 例如，杂芳基包括5至7员杂环烷基、与5至7员环烷基或杂环烷基环稠合的芳族环。对于其中只有一个环含一个或多个杂原子的所述稠合的双环的环系统，连接点可在任一环上。当杂芳基中S和O原子的总数量超过1时，所述杂原子不与彼此相邻。在某些实施方案中，杂芳基中S和O原子的总数量不超过2。在某些实施方案中，芳族杂环中S和O原子的总数量不超过1。杂芳基的实例包括，但不限于，(如从指定优先级1的键合位置编号)，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、二氢吲哚基 (indolyl)、吡嗪基、三唑基、喹啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有自由的原子除去一个氢原子而自命名以“-基”结尾的一价杂芳基衍生的二价基团，通过向相应的一价基团加入“-亚基”来命名，例如，具有两个连接点的吡啶基被称为亚吡啶基 (pyridylidene)。如本申请所定义，杂芳基并不涵盖或与芳基、环烷基或杂环烷基重叠。

[0082] 取代的杂芳基还包括取代有一个或多个氧化物($-O^-$)取代基的环系统，例如吡啶基N-氧化物。

[0083] “杂环烷基”意指单个、非芳族环，其通常具有3至7个环原子，除了1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子之外含有至少2个碳原子，以及包含至少一个前述杂原子的组合。所述环可为饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。适合的杂环烷基包括，例如(如从指定优先级1的键合位置编号)，2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和2,5-哌嗪基 (piperiziny)。本申请还涉及吗啉基，其包括2-吗啉基和3-吗啉基(在其中指定氧为优先级1处编号)。取代的杂环烷基还包括取代有一个或多个氧代($=O$)或氧化物($-O^-$)取代基的环系统，例如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和1,1-二氧化-1-硫吗啉基。

[0084] “杂环烷基”还包括双环的环系统，其中一个非芳族环，通常具有3至7个环原子，除了1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子之外，含有至少2个碳原子，以及包含至少一个前述杂原子的组合；且其它环，通常具有3至7个环原子，任选地含有1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子且为非芳族的。

[0085] “杂环烯基”表示这样的非芳族环，其具有标示的原子数(例如，3至10员或3至7员杂环烷基)，其由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如，1、2、3或4个杂原子)和剩余为碳的环原子，以及至少一个通过从相应的杂环烷基的相邻碳原子、相邻氮原子或相邻碳和氮原子除去一分子氢而衍生的双键组成。杂环烯基可为单环的或多环的(例如，双环的、三环的)。当杂环烯基环中存在氮时，其中若相邻原子和基团的性质容许，其可以氧化态(即， $N^{+-}O^-$)存在。此外，当杂环烯基环中存在硫时，其中若相邻原子和基团的性质容许，其可以氧

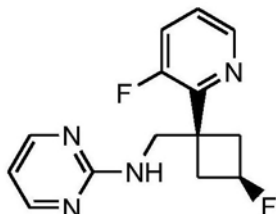
化态(即, S^+O^- 或 SO_2^-)存在。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如,2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如,2,3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如,2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二氢咪唑基(例如,2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如,3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)和二氢吡啶(例如,1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。除此之外,多环杂环烯基的一个环可为芳族的(例如,芳基或杂芳基),条件是所述多环杂环烯基经非芳族的碳或氮原子与母结构键合。例如,1,2-二氢喹啉-1-基(其中所述部分经非芳族的氮原子与母结构键合)被认为是杂环烯基,而1,2-二氢喹啉-8-基(其中所述部分经芳族的碳原子与母结构键合)不被认为是杂环烯基。由稠合至芳族环的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例述于下文。

[0086] 由与非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基)稠合的芳族环(例如,芳基或杂芳基)组成的多环的环的实例包括茛基、2,3-二氢-1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊基(dioxolyl)、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基(dioxinyl)、二氢吡啶基、二氢异吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噁唑基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[d]噻唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、二氢吡啶-2-酮、二氢吡啶-3-酮、二氢异吡啶-1-酮、1,2-二氢吡啶-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氢吡啶并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹啉-2(1H)-酮、喹啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氢吡啶并[3,4-d]噻唑-3-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本申请所述,无论每个环是否被认为是芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,基团由所述部分与母结构键合的原子来决定。

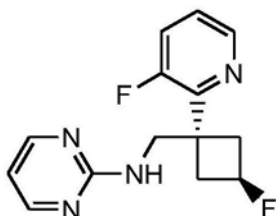
[0087] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子空间排列方式不同的异构体。“对映异构体”是彼此为非重叠(non-superimposable)镜像的一对立体异构。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。适当情况下,术语“(±)”用于指定(designate)外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子、但不互为镜像的立体异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统,详细说明绝对立体化学。当化合物为纯的对映异构体时,每个手性碳处的立体化学可通过R或S来详细说明。取决于其在钠D线波长处的旋转平面偏振光的方向(右旋的或左旋的),绝对构型未知的解析化合物(Resolved compounds)可被指定为(+)或(-)。本申请所述的某些化合物含一个或多个不

对称中心且由此产生对映异构体、非对映异构体和其它可被定义的立体异构形式,就绝对立体化学而言,为(R)-或(S)-。本发明意在包括所有可能的异构体,其包括外消旋的混合物、任选地纯的形式和中间体混合物。任选地活性(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备或者使用常规技术解析。当本申请所述化合物含烯属的双键或其它几何不对称中心时,且除非另有说明,所述化合物意在包括E和Z几何异构体。

[0088] 环状的内消旋化合物的结构中所述的立体化学不是绝对的;相反所述立体化学意在表示取代基相对于彼此的定位(positioning),例如,顺式或反式。例如,

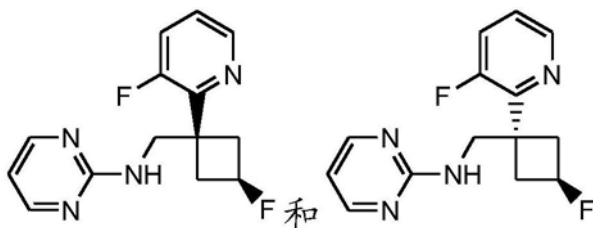


意在指定这样的化合物:其中环丁基环的氟和吡啶基取代基彼此呈顺式构型,而



意在指定这样的化合物:其中环丁基环的氟和吡啶基取代基彼此呈反式构型。

[0089] 当化合物可以一个或多个内消旋异构体存在时,其意在包括所有可能的内消旋异构体。例如,化合物{[3-氟-1-(3-氟(2-吡啶基))环丁基]甲基}吡啶-2-基胺意在包括顺式和反式内消旋异构体及其混合物:



除非另有说明,本申请所述的化合物包括其所有可能的内消旋异构体和混合物。

[0090] “互变异构体”是通过互变异构化互相转化的结构上有区别的(distinct)异构体。“互变异构化”是异构化的形式且包括质子移变(prototropic)或质子转移(proton-shift)互变异构化,其被认为是酸-碱化学的亚类。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”涉及质子迁移,其伴随键级的变化,常常是单键与相邻双键的互换(interchange)。在互变异构化可能时(例如在溶液中),可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的实例为酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的具体实例为戊-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互相转化。互变异构化的另一个实例为酚-酮互变异构化。酚-酮互变异构化的具体实例为吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。所公开式中的某些化合物为互变异构的。

[0091] 离去基团或原子是在反应条件下中的应当自起始原料裂解的任一基团或原子,由此促进在特定位点的反应。除非另有说明,所述基团的合适实例为卤素原子、甲磺酰基

氧基 (mesyloxy)、对硝基苯磺酰基氧基和甲苯磺酰基氧基 (tosyloxy)。

[0092] 保护基团具有通常与其在有机合成中有关的含义,即选择性阻断多官能性 (multifunctional) 化合物中的一个或多个反应性位点,因此可选择性地在另一个未保护的反应性位点进行化学反应,且因此在选择性反应完成后容易地除去所述基团。多种保护基团已被公开,例如,在 T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999) 中。例如,羟基保护形式为用羟基保护基团保护化合物中存在的至少一个羟基。同样地,可类似地保护胺和其它反应性基团。

[0093] 术语“可药用载体”或“可药用赋形剂”包括任意和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂 (isotonic agent) 和吸收延缓剂 (absorption delaying agent) 等。用于药学活性物质的所述介质和试剂是本领域公知的。除了任意常规介质或试剂与所述活性成分不相容的情况外,本申请包括其在治疗性组合物中的用途。还可将补充的 (Supplementary) 活性成分掺入所述组合物中。

[0094] 术语“可药用盐”是指保留 (retain) 本申请所述化合物的生物学有效性 (effectiveness) 和性质的盐,其没有生物学上或其它不良 (undesirable)。在多种情况下,借助于氨基和/或羧基或与其类似的基团,本申请所述的化合物能够形成酸和/或碱盐。可与无机酸和有机酸形成可药用酸加成盐。可从其中衍生盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可从其中衍生盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸 (glycolic acid)、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可与无机碱和有机碱形成可药用碱加成盐。可从其中衍生盐的无机碱包括,例如,钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。可从其中衍生盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺 (其包括天然存在的取代的胺)、环状的胺、碱性离子交换树脂等,具体地例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,所述可药用碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0095] 术语“溶剂化物”是指与一或多分子的可药用溶剂呈物理结合的化合物。应当理解的是,“化合物”涵盖化合物和化合物的溶剂化物,以及它们的混合物。

[0096] “螯合物”通过化合物在两个 (或多个) 点与金属离子配位形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地,“盐”包括盐的螯合物且“溶剂化物”包括溶剂化物的螯合物。

[0097] “非共价复合物 (non-covalent complex)”是通过化合物与另一个分子的相互作用形成的,其中所述化合物与所述分子之间并未形成共价键。例如,络合作用可通过范德华相互作用、氢键和静电相互作用 (也称为离子键) 发生。所述非共价复合物包括在术语“化合物”内。

[0098] 术语“前药”是指以无活性或较低活性形式给药的物质,然后其转化 (例如,通过前药在体内的代谢过程) 成活性化合物。给予前药的原理 (rationale) 是优化药物的吸收、分布、代谢和/或排泄。可通过制备活性化合物的衍生物来获得前药,其在使用条件 (例如,在体内) 下经过转化形成所述活性化合物。前药向所述活性化合物的转化可自发进行 (例如,通过水解反应) 或者其可被另一因素 (agent) (例如,酶、光、酸或碱,和/或温度) 催化或

诱导。所述因素对于使用条件(例如,对其给予前药的细胞中存在的酶或胃的酸性条件)而言可以是内源性的或者所述因素可以是外源性提供的。可通过将所述活性化合物中的一个或多个官能团转化成另一官能团来获得前药,然后在对机体给药时将其转化回至原始的官能团。例如,羟基官能团可被转化为磺酸酯、磷酸酯、酯或碳酸酯基团,其可在体内依次被水解回至羟基。类似地,氨基官能团可被转化成,例如,酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脒、苯膦基(phosphenyl)、磷酰基(phosphoryl)或氧硫基(sulfenyl)官能性基团,其可在体内被水解回至氨基。羧基官能团可被转化成,例如,酯(其包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼官能团,其可在体内被水解回至羧基。前药的实例包括,但不限于,本申请所述化合物中存在的官能团(例如醇或胺基团)的磷酸酯、乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。

[0099] 本申请所述化合物可以是富含(enriched)同位素形式,例如,富含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 。在一些实施方案中,所述化合物含有至少一个氘原子。所述氘代形式可通过例如美国专利编号5,846,514和6,334,997中所述的步骤来制备。所述氘代化合物可改善本申请所述化合物的效能并提高其作用持续时间(duration)。可使用多种方法来合成氘取代的化合物,例如下列文献中所述的方法:Dean,D.,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr.Pharm.Des.,2000;6(10);Kabalka,G.et al.,The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989, 45(21), 6601-21;和Evans,E.,Synthesis of radiolabeled compounds,J. Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0100] 除非另有说明,术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基,分别是指其中一个或多个(例如多达5个,例如多达3个)氢原子被独立选自以下的取代基替换的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:

$-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、任选取代的氨基(其包括 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^c)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(例如 $-\text{COR}^b$)、任选取代的烷氧基羰基(例如 $-\text{CO}_2\text{R}^b$)、氨基羰基(例如 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$)、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$ 、硫烷基(例如 SR^b)、亚磺酰基(例如 $-\text{SOR}^a$)和磺酰基(例如 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$),

其中

R^a 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R^b 选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

R^c 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;或

R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基;且

其中每个任选取代的基团为未取代的或独立地取代有一个或多个,例如一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基苯基、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-OH、 $-\text{OC}_1$ - C_4 卤代烷基、卤素、-OH、- NH_2 、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代

基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{卤代烷基})$ 。

[0101] 术语“硫烷基(sulfanyl)”是指这样的基团： $-\text{S}-$ (任选取代的烷基)、 $-\text{S}-$ (任选取代的环烷基)、 $-\text{S}-$ (任选取代的芳基)、 $-\text{S}-$ (任选取代的杂芳基)和 $-\text{S}-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0102] 术语“亚磺酰基”是指这样的基团： $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的烷基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的环烷基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的氨基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的芳基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的杂芳基)和 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0103] 术语“磺酰基”是指这样的基团： $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的烷基)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的环烷基)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的氨基)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的芳基)、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的杂芳基)和 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ (任选取代的杂环烷基)。

[0104] 术语“活性剂”用于表示具有生物学活性的化合物。在一些实施方案中，“活性剂”是具有治疗效用(utility)的化合物。在一些实施方案中，所述化合物增强至少一方面的骨骼肌功能或活动性，例如功率输出、骨骼肌力、骨骼肌耐力、氧耗(oxygen consumption)、效率和/或钙敏感性。

[0105] 化合物还包括所述化合物的结晶和非结晶形式，其包括，例如，化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型物(其包括无水物)、构象性多晶型物和非结晶形式，以及它们的混合物。除非是指具体的结晶或非结晶形式，“结晶形式”、“多晶型物”和“新颖形式”可在本申请中互换使用，且意在包括所述化合物的所有结晶和非结晶形式，其包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型物(其包括无水物)、构象性多晶型物和非结晶形式，以及它们的混合物。

[0106] 化学实体包括，但不限于，所公开式的化合物及其所有可药用盐。本申请所列举的化合物的可药用形式包括可药用盐、螯合物、非共价复合物、前药及它们的混合物。在某些实施方案中，本申请所述化合物呈可药用盐的形式。因此，术语“化学实体”还涵盖可药用盐、螯合物、非共价复合物、前药及混合物。

[0107] 术语“患者”和“受试者”是指动物，例如哺乳动物、鸟或鱼。在一些实施方案中，所述患者或受试者是哺乳动物。哺乳动物包括，例如，小鼠、大鼠、狗、猫、猪、羊、马、牛和人。在一些实施方案中，所述患者或受试者是人，例如已经是或将会是治疗、观察或实验对象的人。本申请所述化合物、组合物和方法既可用于人类治疗(therapy)又可用于兽医应用(veterinary applications)。

[0108] 如本申请所用，“骨骼肌”包括骨骼肌组织以及其组分，例如本申请所述的骨骼肌纤维、包含骨骼肌纤维的肌原纤维、包含肌原纤维的骨骼肌肌节(sarcomere)和骨骼肌肌节的各种组分，其包括骨骼肌肌球蛋白(myosin)、肌动蛋白(actin)、原肌球蛋白(tropomyosin)、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I、肌钙蛋白T及它们的片段和同工型(isoform)。在一些实施方案中，“骨骼肌”包括快速骨骼肌组织以及其组分，例如本申请所述的快速骨骼肌纤维、包含快速骨骼肌纤维的肌原纤维、包含肌原纤维的快速骨骼肌肌节和快速骨骼

肌肌节的各种组分,其包括快速骨骼肌肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I、肌钙蛋白T及它们的片段和同工型。骨骼肌不包括心肌或心肌中以其整体组合出现的肌节组分的组合。

[0109] 如本申请所述,术语“治疗性(therapeutic)”是指调节快速骨骼肌收缩性的能力。如本申请所述,相对于不存在化合物时快速骨骼肌肌节的活动性,作为对存在本申请所述化合物的直接或间接响应,“调节(modulation)”(和相关术语,例如“调节”(“modulate”、“modulated”、“modulating”))是指快速骨骼肌肌节的一种或多种组分的功能或效率的变化,所述组分包括来自快速骨骼肌的肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I和肌钙蛋白T,其包括它们的片段和同工型。所述变化可以是活动性的提高(增强作用(potentiation))或活动性的降低(抑制作用inhibition),且可以是由于化合物与肌节的直接相互作用,或是由于化合物与一种或多种依次影响肌节或一种或多种其组分的其它因素的相互作用。在一些实施方案中,调节是增强快速骨骼肌肌节的一种或多种组分的功能或效率,所述组分包括来自快速骨骼肌的肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I和肌钙蛋白T,其包括它们的片段和同工型。调节可由任意机制且以任意生理学水平来介导,例如,在较低的 Ca^{2+} 浓度下经快速骨骼肌对收缩的敏化(sensitization)。如本申请所述,“效率”或“肌肉效率”意指机械功输出(mechanical work output)与总体代谢值(total metabolic cost)的比率。

[0110] 术语“肌肉疲劳”或“骨骼肌疲劳”是指重复使用后收缩能力的下降并代表中枢性疲劳(中枢和外周神经系统对持续活动的限制)和外周性疲劳(肌肉功能的内源性损失(intrinsic loss),例如降低的刺激-收缩偶联的有效性)的组合。合起来,在疲劳状况下这些引起肌肉性能(performance)的降低。减弱的对疲劳的抵抗力是具有一系列原因的多重疾病的共同症状。在本申请上下文中,疲劳构成病症中生活质量的主要因素,所述病症例如ALS、COPD、多发性硬化症(multiple sclerosis)、心肌梗塞(myocardial infarction)、跛行、重症肌无力(myasthenia gravis)、贫血(anemia)和慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome)。

[0111] 术语“值(value)”是指数值结果(numerical result)。

[0112] 术语“参数”是指可测量的因素(factor)。从评估参数所获得的测量(measurement)为参数值。参数可包括,例如,跛行发作前时间、跛行发作前提踵次数、跛行发作前做功、最大跛行疲劳前时间、最大跛行疲劳前提踵次数和最大跛行疲劳前做功。

[0113] 术语“跛行发作前做功”或“最大跛行疲劳前做功”是指跛行或最大跛行疲劳发作前所做的功。所述功可定义为下式的值: $\sin\theta \times \text{足长} \times \text{体重}$,其中 θ 等于跖屈(plantar flexion)的角度。跖屈的角度可借助于仪器例如角度计(goniometer)来测量。

[0114] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指当对需要所述治疗的哺乳动物给药时,足以产生如下文所定义的治疗效果的选自所公开式的化合物的量。治疗有效量应当取决于以下因素而改变:所治疗的受试者和疾病情况、受试者的重量和年龄、疾病情况的严重度、选自所公开式的具体化合物、所依从的给药方案(dosing regimen)、给药时机、给药方式等,本领域普通技术人员可容易地确定所有上述因素。

[0115] “治疗(Treatment)”或“处理(treating)”意指患者疾病的任何治疗,其包括:

(a) 预防疾病,即,使得疾病的临床症状不发展:

- (b) 抑制疾病;
- (c) 减缓或阻止 (arresting) 临床症状的发展;和/或
- (d) 缓解 (relieving) 疾病,即引起临床症状的消退 (regression)。

[0116] 如本申请所用,肌肉的“功率输出”意指功/周期时间 (cycle time) 且可从基于肌肉性质的PoLo/周期时间单位按比例放大。功率输出可通过变化例如周期性长度变化期间的活化参数来调节,所述活化参数包括活化时机 (活化阶段) 和活化的周期 (period) (工作循环 (duty cycle))。

[0117] “ATP酶”是指水解ATP的酶。ATP酶包括含分子马达 (molecular motor) 例如肌球蛋白的蛋白质。

[0118] 如本申请所用,“选择性结合”或“选择性地结合”是指相较于 其它类型与一种类型的肌肉或肌肉纤维中的靶蛋白优先结合。例如,与慢速 骨骼肌纤维或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C或心肌肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C相比,如果所述化合物优先地结合快速骨骼肌纤维 或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C,化合物与快速骨骼肌肌钙蛋白C 选择性地结合。

[0119] 本申请所述化合物通过与肌钙蛋白复合物的结合选择性地使快速骨骼肌对钙敏感。通过提高肌钙蛋白-原肌球蛋白调节复合物的钙敏感性, 所述化合物改善肌力产生,所述复合物是调整肌动蛋白-肌球蛋白产生力的 相互作用的肌节中的钙感受器。由于对肌钙蛋白-原肌球蛋白复合物的这一 活性,所述化合物放大 (amplify) 肌肉对神经肌肉输入的响应且还降低了肌肉 的易疲劳性 (fatigability)。因此,所述化合物可改善健康受试者以及罹患神经 肌肉病症或以肌无力 (muscle weakness) 为标志的其它病况的受试者中疲劳下的肌肉强度。

[0120] 骨骼肌疲劳是复杂的现象,概括地说,其可涉及中枢神经系统、运动神经元触发 (motor neuron firing)、肌肉细胞去极化/动作电位传导 (propagation)、肌质网 (SR) 钙的释放、肌钙蛋白对薄丝状体 (thin filament) 的活化和与肌动蛋白相互作用以产生力的肌球蛋白的横桥周期 (cross-bridge cycling)。典型地,认为在人类中疲劳最低限度地涉及中枢神经系统或神经肌肉接头,即“中枢性疲劳”但主要涉及肌细胞 (myocyte) 本身。疲劳常被分为 由于重复强直刺激的低频率疲劳或者由于连续高频率刺激的高频率疲劳。在持续的最大自发收缩 (低频率疲劳) 期间,张力缓慢衰减。

[0121] 在长期的 (prolonged) 骨骼肌收缩中,由于ATP和磷酸肌酸的分解,Pi和ADP浓度上升。在许多研究中,已经证明Pi是降低肌肉功能的重要因素 (N.C.Millar and E.Homsher.J.Biol.Chem.Vol.265,No.33,Issue of November 25,pp.20234-20240,1990; Allen D.G.et al.Physiol Rev;88:287-332. 2008)。因为Pic从与力产生有关的横桥周期中其位置处的从肌动蛋白-肌球蛋白肌横桥 (crossbridge) 中释放,所以推测升高的Pi水平加速该步骤的反向速率 (backward rate) 且由此降低肌力 (Takagi Y.et al.Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.2004 December 29;359(1452):1913-1920;Fitts et al.J Appl Physiol 104:551-558,2008)。除了降低力,Pi降低肌钙蛋白的Ca²⁺敏感性 (H.Westerblad et al.Cellular mechanisms of fatigue in skeletal muscle.Am.J. Physiol.261 (Cell Physiol.30):C195-C209,1991)。例如,在去肌膜的 (skinned) 兔腰肌中,当浴槽 (bath) 中的Pi从0.2mM提高至13.8mM,对张力发展的 Ca²⁺敏感性从pCa=6.81减

少至 $pCa=6.42$ 且Hill斜率(slope)从2.5提高至4.74 (Millar 1990)。与低温($10-20^{\circ}C$)相比,当去肌膜的肌肉纤维在接近生理学温度($\sim 30^{\circ}C$)下做功时,对快速骨骼肌纤维中 Ca^{2+} 敏感性的负效应被放大。因此,在较低的 Ca^{2+} 浓度($pCa>5.8$)下,高水平的Pi似乎可降低每横桥的力且显著地提高半数最大峰力(half-maximal peak force)所需的游离的 Ca^{2+} 水平(较低的 pCa_{50}) (E.P.Debold et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 290:C1041-C1050, 2006.)。此外,在完整的小鼠肌肉中,Allen和同事们探索了收缩的 Ca^{2+} 敏感性中的Pi降低(Allen, DG. et al. *J. Appl Physiol* 111:358-366, 2011)。在所述研究中,不仅Pi随着肌力降低而提高(其通过 ^{31}P -NMR来测量),而且强直肌细胞和肌质网(SR)钙水平下降还与疲劳刺激实验方案期间的力相关。因此,在疲劳期间, Pi还可能通过使SR Ca^{2+} 沉淀来减少 Ca^{2+} 从SR的释放(Allen 2008)并降低SR钙水平(D.G.Allen and H.Westerblad *Journal of Physiology* (2001), 536.3, pp.657-665)。总的来说(Taken together),减少从SR中的 Ca^{2+} 释放、Pi诱导的 pCa -力关系的右移(rightward-shift)和Pi对横桥周期的直接负效应可能组合以协同性地降低肌力和功率输出。Debold和同事们(2006)给出了这样的实例:在生理学温度下且在30mM Pi(疲劳的纤维中的典型浓度)存在下,如果将细胞内 Ca^{2+} 从 pCa 5.0降低至6.0(其为完整肌纤维的延长刺激后可能观察到的游离的细胞内 Ca^{2+} 的典型下降),在II型纤维中力将降低约90%。根据(as a function of)快速肌肉纤维的降低的游离的细胞内 Ca^{2+} 和下降的钙敏感性,肌肉性能的下降提示快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂减轻疲劳的潜在作用。

[0122] 许多研究已经证明受损的SR Ca^{2+} 释放至肌浆对疲劳发展的重要性(D.G.Allen et al. *Journal of Physiology* (1989), 415. pp.433-458; Allen et al. 1995 *Exp. Physiol.* 80, 497-527; Favero 1999 *J. Appl Physiol.* 87:471-483)。 Ca^{2+} 释放调节剂对于理解从SR中 Ca^{2+} 释放的作用已经是重要的。在小鼠EDL肌肉中,20 μ M丹曲林(dantrolene)(抑制 Ca^{2+} 经由RyR受体从SR中释放的肌肉松弛剂)减小早期的强直性张力,还消除了总体的疲劳发展(E.Germinario et al. *J Appl Physiol* 96:645-649, 2004)。相反地,咖啡因(其刺激SR Ca^{2+} 释放并提高游离的细胞内 Ca^{2+} 浓度)提高初始的强直性EDL张力,但加速并突出(accentuate)对历时6分钟的重复60Hz刺激的肌肉疲劳(Germinario 2004)。与丹曲林和咖啡因所得出的对疲劳的变化相比,其中由化合物引起的强直性张力的起始水平与随后的肌肉可疲劳性逆相关,本申请所述的快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂提高了初始(次最大)张力且还增强了疲劳抵抗力。

[0123] Ca^{2+} 从SR释放的另一个重要方面是活化 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性骨骼肌肌球蛋白轻链激酶(skMLCK)的潜能,所述激酶随后磷酸化肌节肌球蛋白的调节性轻链(RLC) (H.L.Sweeney et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 264:C1085-C1095, 1993; J.T.Stull et al. *Arch Biochem Biophys.* 2011 June 15; 510(2):120-128)。肌球蛋白横桥头的磷酸化使肌球蛋白头移动远离厚丝状体(Sweeney 1993)并增强薄丝状体调节的ATP酶活性以提高对力产生和力发展的速率的 Ca^{2+} 敏感性(D.T.Szczesna et al. *J Appl Physiol* 92:1661-1670, 2002)。完整肌肉的重复性刺激和由此的RLC磷酸化增强肌肉做功和功率。当横纹肌最近已被活化时,历史依赖性力输出使肌肉产生“记忆”。和代谢诱导的横桥功能的变化一起,RLC磷酸化机械性地提高了肌节的 Ca^{2+} 敏感性,以增强肌力、做功和功率,具体是在疲劳期间。对肌节功能的研究表明RLC提高了次最大处而非最大 Ca^{2+} 活化的力响应,从而

使力-pCa响应左移(H.L. Sweeney et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 250:C657-C660, 1986;Stull 2011)。RLC似乎提高了能够针对薄丝状体运转的横桥数量,而不是提高了运转期间 每个横桥的力。这样,RLC磷酸化的属性(profile)类似于如本申请所述快速 骨骼肌肌钙蛋白活化剂所定义的属性。也就是说,RLC磷酸化和快速骨骼肌 肌钙蛋白活化剂两者似乎提高了运转横桥的数量、使力-pCa响应左移,提高 了力发展的速率并减缓了去肌膜的骨骼肌纤维的松弛速率。RLC磷酸化可增 强体内次最大收缩期间的力、做功和功率产生(Stull 2011),在当前工作和先 前研究中快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂效应已经被证明的效应(Russell AJ et al., *Nature Medicine*,2011;378:667-75)。RLC磷酸化和快速骨骼肌肌钙蛋白活化 剂各自可增强低频率肌力/功率,从而有助于保持(preserve)疲劳情况下的肌 肉功能。

[0124] 两个ATP依赖性过程、横桥运转和穿过细胞膜的 Ca^{2+} 运转占肌 细胞所利用的能量中的大部分。在静止(resting)情况下,SERCA1负责维持 低的($<100\text{nM}$)胞质游离 Ca^{2+} 浓度。在小鼠EDL肌肉中,通过SERCA的ATP 消耗量负责大约50%的静止的代谢率(S.M.Norris et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 298:C521-C529,2010)。快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂降低了肌肉中张 力产生的 Ca^{2+} 的需要量(requirement),即相同量的力可用更少的 Ca^{2+} 产生(Russell 2011)。快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对产生力的游离胞质 Ca^{2+} 的需求 量减少预示着(portend)肌细胞SERCA ATP消耗量的重大减少(profound diminution),其导致大量的能量节省(substantial energetic savings)和肌肉对疲 劳的抵抗力的改善。由于快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂,所述力产生的 Ca^{2+} 需求量的降低在改善的肌肉对疲劳的抵抗力中可发挥作用。

[0125] 在疲劳中,分子事件的复杂程序(complicated program)经常协同 地起作用,从而减小 Ca^{2+} 活化的肌节收缩(Debold 2006)。因此,重复的肌肉 纤维刺激导致T管系组织(tubular)去极化的受损偶联,从而损害正当的(proper) SR Ca^{2+} 释放;减小的SR Ca^{2+} 含量(可能由于与Pi的沉淀作用);降低的从SR 中的 Ca^{2+} 释放,其由于负代谢效应物例如ADP、Pi、 Mg^{2+} 和 H^+ ;下降的对 Ca^{2+} 的肌钙蛋白敏感度,其由升高水平的Pi、 H^+ 和ROS(Westerblad 1991; Allen 2008)和RyR1的磷酸化(S.Gehlert et al. *PLoS One*.2012;7(11):e49326)引起;以及下降的收缩成分的张力产生能力(Debold 2006)。在人长期或剧烈 的运动后,从分离的SR中的钙离子释放可降低40%(Allen 2008)。快速骨骼 肌肌钙蛋白活化剂所引出的肌节 Ca^{2+} 敏感性的提高处理(address)骨骼肌疲劳 中 Ca^{2+} 操作(handling)的这些重要方面,尤其是由反复收缩引起的降低的 Ca^{2+} 敏感性的那些(Westerblad 1991)。通过使收缩的肌肉中 Ca^{2+} 敏感性正常化,快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂在体外、原位和体内降低了肌肉的易疲劳性。因 此,快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂是增强神经肌肉无力情况下肌肉功能和缓解(alleviate)疲劳的有用治疗方法(approach)。

[0126] 在肌肉收缩期间,力-速率(force-velocity)关系呈双曲线(hyperbolic),其中较大的负荷产生较慢的速度但是产生较大的张力。强度训 练的效果是为了提高肌肉的最大等长张力(P_0)。虽然运动不提高最大非负荷 速率(V_0),但是较强壮的训练过的肌肉可以较大的速率等张力地移动负荷。快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂所得出的属性的另一个方面是与运动训练的相 似性。因此,年长男性中的抵抗力训练导致股外侧肌I型纤维中的 V_0 提高 45%且功率从25.5提高至41.1 $\text{W}\cdot\text{纤维长度}/\text{秒}$ (Trappe et al. *J. Appl. Physiol.* 89:

143-152,2000)。在股外侧肌I型纤维中,运动后的力-速率关系向上移动,其类似于快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂处理后当前大鼠研究中所述的力-速率曲线。同样地,在所述受试者中,运动训练逐步提高功率输出,在某种程度上让人想起以表明(reminiscent of)所述的用快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂处理提高功率输出(Trappe 2000)。运动训练已与骨骼肌中 Ca^{2+} 操作的改善(Ferreira Exp Biol Med 235:497-505,2010)和运动性能(exercise performance)(G.C. Bogdanis.Frontiers in Physiol.May 2012,Vol.3,Article 142, pp.1-15)有关。

[0127] 值得注意的是,使力-pCa曲线左移的条件,例如骨骼肌RLC磷酸化、运动训练或与肌钙蛋白复合物结合的快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂,都改善肌肉易疲劳性。归因于所述三种条件的肌肉性能的相似性强调肌肉性能和疲劳抵抗力中肌节 Ca^{2+} 敏感性的重要性。不同于涉及AMPK活化(例如运动训练或用小分子AICAR处理)的增强肌肉性能的尝试,所述活化需要许多靶标的基因表达的长期改变,快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂,例如本申请所述的活化剂,迅速地(即,在数分钟至数小时内)增强次最大肌力发展和易疲劳性且对快速骨骼肌肌钙蛋白复合物是特异性的。这能够使得选择性药理学疗法增强各种潜在疾病状态的骨骼肌功能,尤其是其中疲劳是主要(cardinal)症状的疾病状态的骨骼肌功能。

[0128] 肌肉疲劳的发展经常被描述为肌肉最大力或功率容量(capacity)的衰减,其暗示肌肉疲劳发作后次最大收缩是可持续的。肌肉疲劳可描述肌力容量的降低、下降的持续活动的终点(endpoint)、收缩功能的耗尽(exhaustion)或可能的心理功能的减弱(waning)(R.M.Enoka and J.Duchateau. J Physiol 586.1(2008) pp 11-23)。疲劳所涉及的机制取决于所进行的任务且必须包括疲劳的知觉和定义肌肉易疲劳性的机制(Enoka et al.J.Biomech. 45:427-433,2012)。不仅有不同的疲劳机制在等长对等张的肌肉收缩中发挥作用,而且等长收缩的不同实验方案能产生不同的疲劳特点。因此,在被要求向上伸出手臂对抗力传感器(transducer)以保持次最大靶力或用肘屈肌进行支持惯性负载完全匹配的(identically-matched)净肌肉力矩(torque)任务的人类志愿者中,疲劳特点是明显不同的(S.K.Hunter et al.J Neurophysiol 88:3087-3096,2002)。在所述研究中,保持力任务的耐力(1402秒)长达位置任务(702秒)的两倍,且与位置任务相比具有较低的兴奋水平和对运动神经元的抑制性输入。因此,运动单元募集中疲劳相关的调整似乎还影响与疲劳性收缩有关的感觉,例如,易疲劳性和用力的知觉之间存在强关联(Enoka and Duchateau,2008)。因此,不仅定义快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对体外或失去知觉的动物模型中肌肉功能的潜在效果是重要的,而且探索对静态和动态运动的失去知觉的动物模型中运动能力和疲劳的效果也是重要的。如本申请所述,可在实验室动物的动态运动模型中评价快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂的效果,例如加速的转棒测定(O.Fanellie.Pharmacology.1976;14(1):52-7;N. Boyadjiev et al.Journal of Sports Science and Medicine(2007)6,423-428)、踏车(treadmill)耐力-类型疲劳测定或笼格滞空时间(cage grid hang time)测定。如本申请所述,还可在动态运动研究中使用人类受试者评价快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂的效果,例如使用双侧提踵测试。

[0129] 本申请提供了在有其需要的受试者中改善对骨骼肌疲劳的抵抗力的方法,所述方法包括对所述受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述受试者罹患

选自以下的病症：外周性动脉 疾病、跛行和肌肉缺血。

[0130] 本申请还提供了在骨骼肌中改善对疲劳的抵抗力的方法，包括 使骨骼肌与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触，其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂提 高骨骼肌的次最大张力。

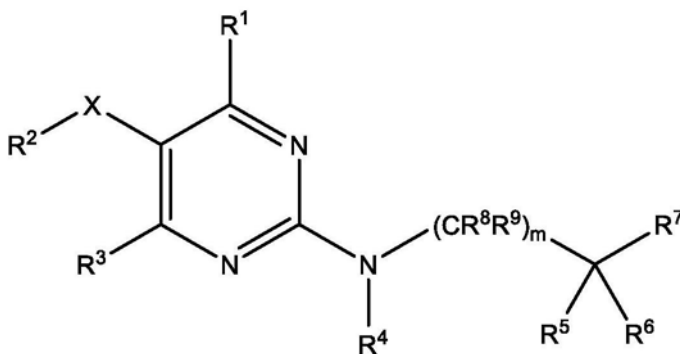
[0131] 本申请还提供了在骨骼肌中改善对疲劳的抵抗力的方法，包括 使骨骼肌与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触，其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂降 低骨骼肌产生力所需的钙。

[0132] 本申请还提供了在骨骼肌中改善对疲劳的抵抗力的方法，包括 使骨骼肌与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触，其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂提 高了骨骼肌中力发展的速率 (rate)。

[0133] 在本申请所公开的一些实施方案中，所述骨骼肌肌钙蛋白活化 剂为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0134] 在一些实施方案中，对受试者中骨骼肌疲劳的抵抗力的改善通 过如本申请所述的双侧提踵测试 (参见本申请的实施例10和11) 来确定。在 一些实施方案中，所述双侧提踵测试包括指导受试者以规律的间隔进行提踵 和测量一个或选自以下的参数的值：(a) 跛行发作前时间、(b) 跛行发作前提踵 次数、(c) 跛行发作前做功、(d) 最大跛行疲劳前时间、(e) 最大跛行疲劳前提 踵次数和 (f) 最大跛行疲劳前做功，其中一个或多个所述参数的提高表明对受 试者中疲劳的抵抗力的改善。

[0135] 在一些实施方案中，所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为式I化合物或 其可药用盐：



式 I

其中：

R^1 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10员杂芳基；

R^2 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10员杂芳基和 NR^bR^c ，其中每个 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ ， C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环

烷基、 $(\text{CH}_2)_{n3-8}$ 员杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_{n6-10}$ 芳基和 $(\text{CH}_2)_{n5-10}$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^3 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10员杂芳基；

R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 SO_2R^a ；

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 环烷基；

或者可替换地， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成选自以下的基团： C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基和3-8员杂环烯基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 NR^bR^c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 SO_2R^a 、 $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^7 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10员杂芳基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 NR^bR^c 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 SO_2R^a 、 $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^8 和 R^9 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基；

X选自键、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^d(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^d(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^d\text{SO}_2(\text{CH}_2)_q-$ 和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NR}^d(\text{CH}_2)_q-$ ；

或者可替换地，X、 R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成5-6员环，其任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子，且任选地含有一个或多个双键，且任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^a 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^b 和 R^c 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10员杂芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 和 SO_2R^g ，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基；

R^d 在每次出现时独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；

R^e 在每次出现时独立地选自氢、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^f 在每次出现时独立地选自卤素、CN、 OR^h 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、

$\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^h$ 、 $\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^h$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^h$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 SR^h 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 SO_2R^h 、 $\text{SO}_2\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^k 取代基;

或者与单一碳原子键合的两个 R^f 取代基与它们所键合的碳原子一起形成选自以下的基团:羰基、 C_{3-8} 环烷基和3-8员杂环烷基;

R^g 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、萘基和 C_{7-11} 芳烷基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

R^h 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^k 取代基;

R^i 和 R^j 在每次出现时各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10员杂芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

R^k 在每次出现时独立地选自卤素、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{7-11} 芳烷基取代基任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基: OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{7-11}\text{芳烷基}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_{7-11}\text{芳烷基}$;

或者与单一碳原子键合的两个 R^k 取代基与它们所键合的碳原子一起形成羰基;

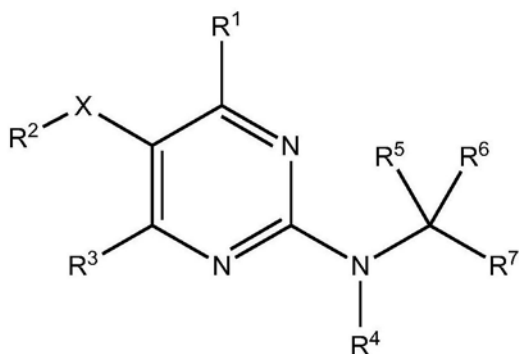
m 为0、1或2;

n 在每次出现时独立地为0、1或2;

p 为0、1或2;且

q 为0、1或2。

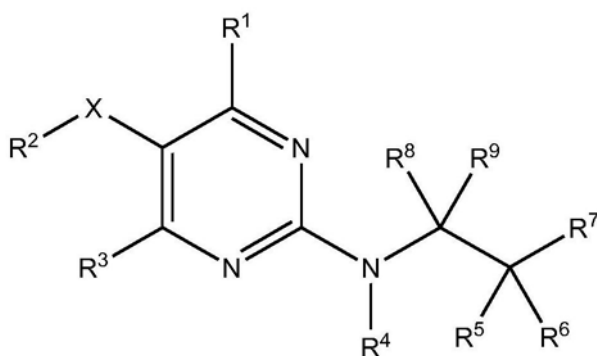
[0136] 在式I化合物的一些实施方案中, m 为0,即,式II化合物或其可药用盐:



式 II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和X如本申请所定义。

[0137] 在式I化合物的一些实施方案中,m为1,即,式III化合物或其可药用盐:



式 III

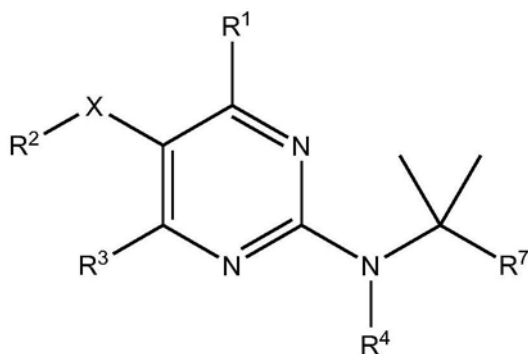
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和X如本申请所定义。

[0138] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 其中一个为氢且另一个为 C_{1-6} 烷基。

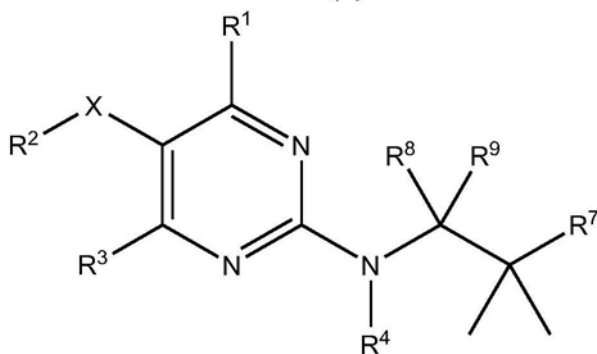
[0139] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0140] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自为甲基。

[0141] 在一些实施方案中,所述化合物为式IV (a) 或IV (b) 化合物或其可药用盐:



式 IV(a)



式 IV(b)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 X 如本申请所定义。

[0142] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基或3-8员杂环烯基、各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0143] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基，其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

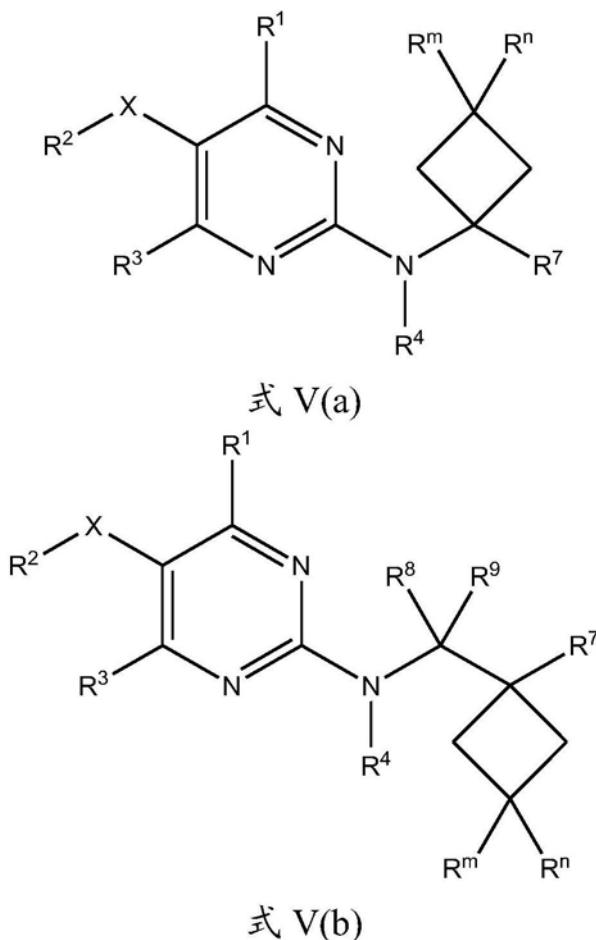
[0144] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0145] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成环丁基，其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0146] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中， R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成环丁基，其取代有一个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，其中环丁基环上的取代基和 R^7 相对于彼此呈反式构型。

[0147] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成环丁基,其取代有一个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基,其中环丁基环上的取代基和 R^7 相对于彼此呈顺式构型。

[0148] 在一些实施方案中,所述化合物为式V(a)或V(b)化合物或其可药用盐:



其中 R^m 和 R^n 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基,且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和X如本申请所定义。

[0149] 在式V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为氢。

[0150] 在式V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为卤素。

[0151] 在式V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为氟。

[0152] 在式V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^m 和 R^n 其中一个为氢且另一个为卤素。在所述化合物的一些实施方案中,环丁基环上的卤素和 R^7 相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中,环丁基环上的卤素和 R^7 相对于彼此呈顺式构型。

[0153] 在式V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^m 和 R^n 其中之一为氢且另一个为氟。在所述化合物的一些实施方案中,环丁基环上的氟和 R^7 相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中,环丁基环上的氟和 R^7 相对于彼此呈顺式构型。

[0154] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所键合的碳原子一起形成3-6员杂环烷基,其各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基

和C₁₋₆卤代烷基。

[0155] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶与它们所键合的碳原子一起形成氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、氧杂环丙烷(oxirane)、氧杂环丁烷(oxetane)或四氢呋喃,其各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0156] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立地为C₁₋₆烷基,或者R⁵和R⁶与它们所键合的碳原子一起形成C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基或3-8员杂环烯基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0157] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶各自为甲基,或者R⁵和R⁶与它们所键合的碳原子一起形成C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基或3-8员杂环烯基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0158] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立地为C₁₋₆烷基,或者R⁵和R⁶与它们所键合的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

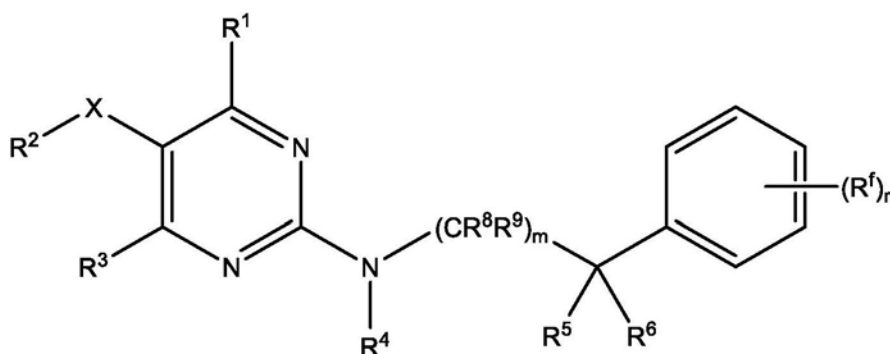
[0159] 在式I、II或III化合物的一些实施方案中,R⁵和R⁶各自为甲基,或者R⁵和R⁶与它们所键合的碳原子一起形成环丁基,其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0160] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中,R⁷选自C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10员杂芳基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

[0161] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中,R⁷为苯基,其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、

C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10员杂芳基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

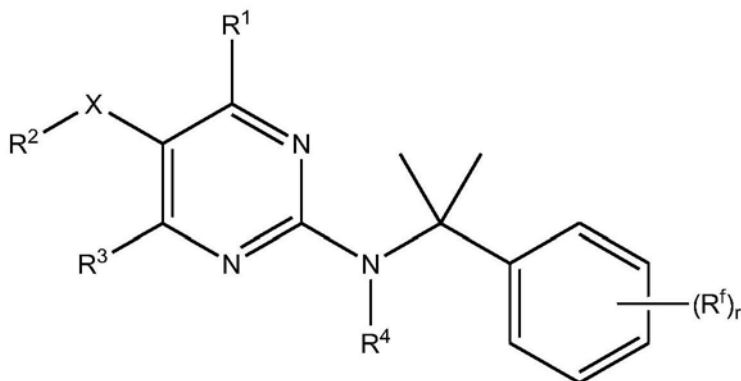
[0162] 在一些实施方案中,所述化合物为式VI化合物或其可药用盐:



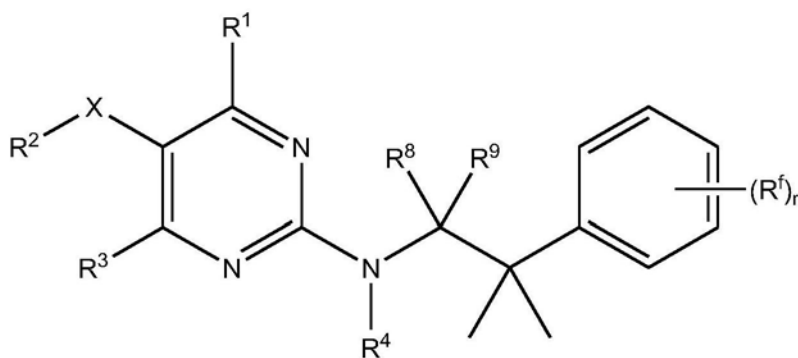
式 VI

其中R为0、1、2、3或4,且R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R^f、X和m如本申请所定义。

[0163] 在一些实施方案中,所述化合物为式VII (a) 或VII (b) 化合物或其可药用盐:



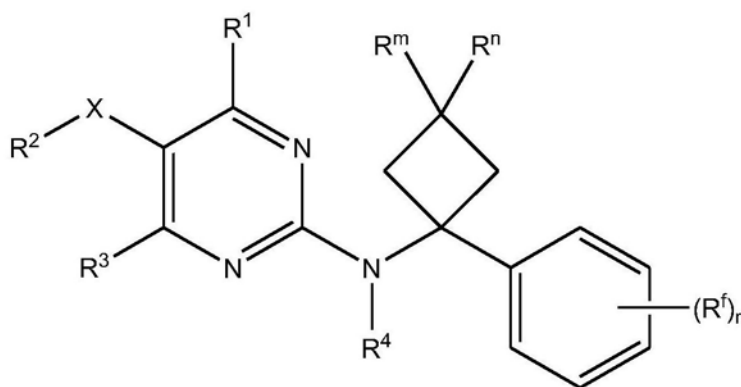
式 VII(a)



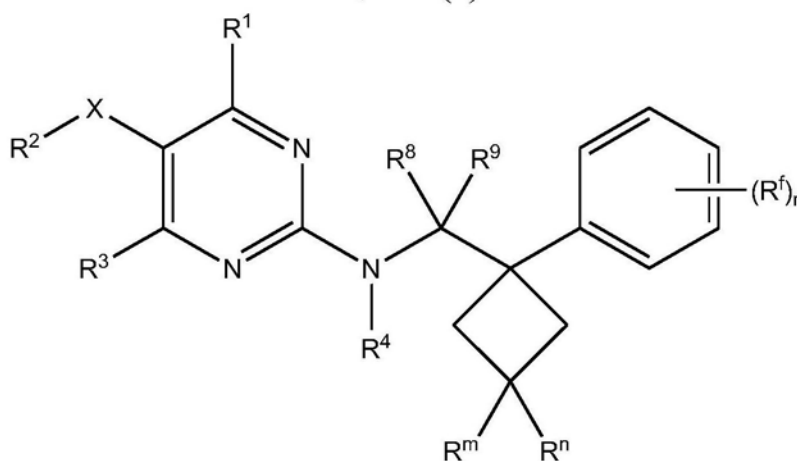
式 VII(b)

其中R为0、1、2、3或4,且R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^f和X如本申请所定义。

[0164] 在一些实施方案中,所述化合物为式VIII (a) 或VIII (b) 化合物或其可药用盐:



式 VIII(a)



式 VIII(b)

其中R^m和Rⁿ各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基；r为0、1、2、3或4；且R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^f和X如本申请所定义。

[0165] 在式VIII (a) 或VIII (b) 化合物的一些实施方案中，R^m和Rⁿ各自为氢。

[0166] 在式VIII (a) 或VIII (b) 化合物的一些实施方案中，R^m和Rⁿ各自为卤素。

[0167] 在式VIII (a) 或VIII (b) 化合物的一些实施方案中，R^m和Rⁿ各自为氟。

[0168] 在式VIII (a) 或VIII (b) 化合物的一些实施方案中，R^m和Rⁿ其中之一为氢且另一个为卤素。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的卤素和苯基环相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的卤素和苯基环相对于彼此呈顺式构型。

[0169] 在式VIII (a) 或VIII (b) 化合物的一些实施方案中，R^m和Rⁿ其中之一为氢且另一个为氟。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的氟和苯基环相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的氟和苯基环相对于彼此呈顺式构型。

[0170] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a) 或V (b) 化合物的一些实施方案中，R⁷选自苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2-(羟基甲基)苯基、3-(羟基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、2-(氨基甲基)苯基、3-(氨基甲基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、2-苯酚、3-苯酚、4-苯酚、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-二氟甲氧基

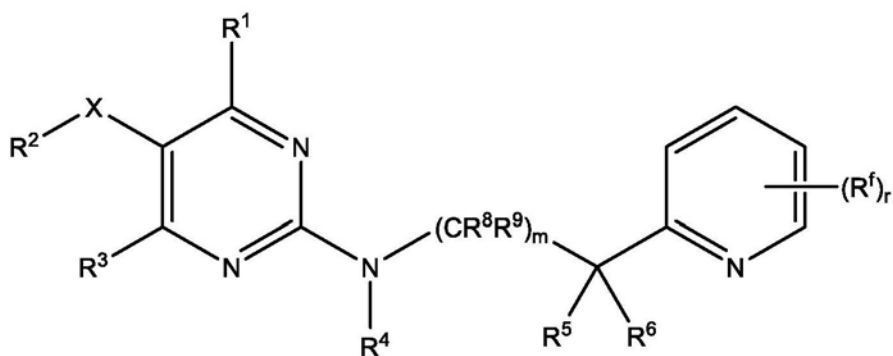
苯基、3-二氟甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-苯扎明 (benzamine)、3-苯甲酰胺、4-苯甲酰胺、N-甲基-2-苯扎明、N-甲基-3-苯甲酰胺、N-甲基-4-苯甲酰胺、N,N-二甲基-2-苯扎明、N,N-二甲基-3-苯甲酰胺和N,N-二甲基-4-苯甲酰胺。

[0171] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a) 或V (b) 化合物的一些实施方案中, R^7 为5-10员杂芳基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^{bR^c}$ 、 NR^{bR^c} 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^{bR^c}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^{bR^c}$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^{bR^c}$ 、 $C(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^{bR^c}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0172] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a) 或V (b) 化合物的一些实施方案中, R^7 为吡啶基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^{bR^c}$ 、 NR^{bR^c} 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^{bR^c}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^{bR^c}$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^{bR^c}$ 、 $C(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^{bR^c}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0173] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a) 或V (b) 化合物的一些实施方案中, R^7 选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基, 各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^{bR^c}$ 、 NR^{bR^c} 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^{bR^c}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^{bR^c}$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^{bR^c}$ 、 $C(NR^e)NR^{bR^c}$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^{bR^c}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、3-6员杂环烷基、3-6员杂环烯基、苯基、萘基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

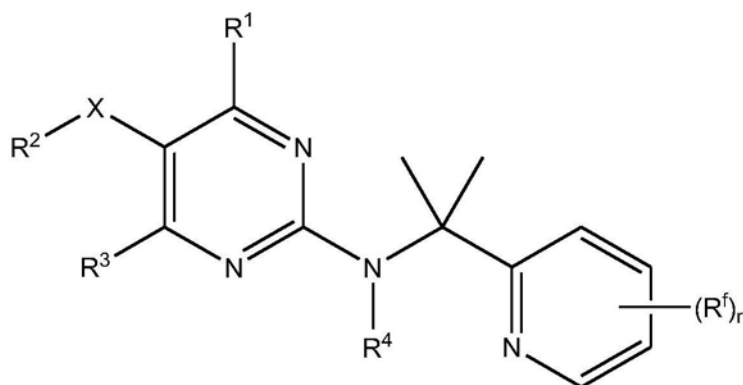
[0174] 在一些实施方案中, 所述化合物为式IX化合物或其可药用盐:



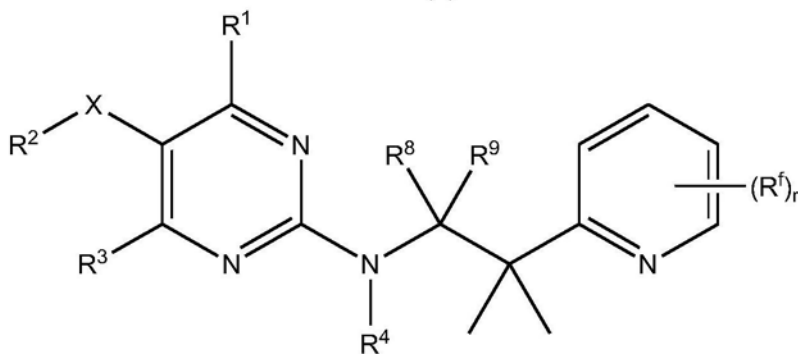
式 IX

其中 r 为0、1、2、3或4,且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^f 、 X 和 m 如本申请所定义。

[0175] 在一些实施方案中,所述化合物为式X (a) 或X (b) 化合物或其可药用盐:



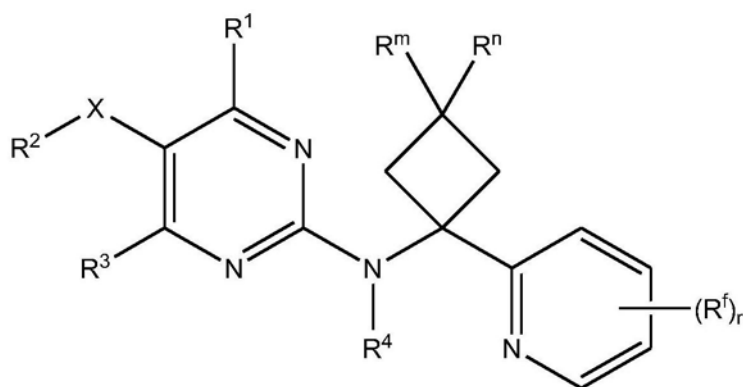
式 X(a)



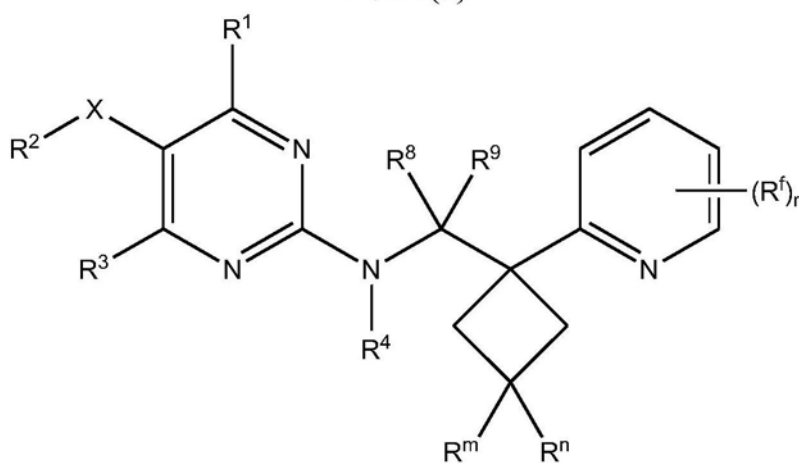
式 X(b)

其中 r 为0、1、2、3或4,且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^f 和 X 如本申请所定义。

[0176] 在一些实施方案中,所述化合物为式XI (a) 或XI (b) 化合物或其可药用盐:



式 XI(a)



式 XI(b)

其中 R^m 和 R^n 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基； r 为0、1、2、3或4；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^f 和 X 如本申请所定义。

[0177] 在式XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中， R^m 和 R^n 各自为氢。

[0178] 在式XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中， R^m 和 R^n 各自为卤素。

[0179] 在式XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中， R^m 和 R^n 各自为氟。

[0180] 在式XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中， R^m 和 R^n 其中之一为氢且另一个为卤素。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的卤素和吡啶环相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的卤素和吡啶环相对于彼此呈顺式构型。

[0181] 在式XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中， R^m 和 R^n 其中之一为氢且另一个为氟。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的氟和吡啶环相对于彼此呈反式构型。在所述化合物的一些实施方案中，环丁基环上的氟和吡啶环相对于彼此呈顺式构型。

[0182] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a) 或V (b) 化合物的一些实施方案中， R^7 选自吡啶-2-基、3-氟-吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、4-氯-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、6-氯-吡啶-2-基、3-氰基-吡啶-2-基、4-氰基-吡啶-2-基、5-氰基-吡啶-2-基、6-氰基-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、3-二氟甲基-吡啶-2-基、4-二氟甲基-吡啶-2-基、5-二氟甲基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-三氟甲

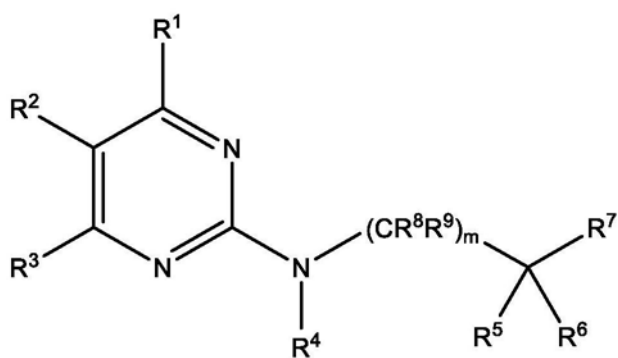
基-吡啶-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、3-羟基甲基-吡啶-2-基、4-羟基甲基-吡啶-2-基、5-羟基甲基-吡啶-2-基、6-羟基甲基-吡啶-2-基、3-氨基甲基-吡啶-2-基、4-氨基甲基-吡啶-2-基、5-氨基甲基-吡啶-2-基、6-氨基甲基-吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、4-羟基-吡啶-2-基、5-羟基-吡啶-2-基、6-羟基-吡啶-2-基、3-甲氧基-吡啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、3-二氟甲氧基-吡啶-2-基、4-二氟甲氧基-吡啶-2-基、5-二氟甲氧基-吡啶-2-基、6-二氟甲氧基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基-吡啶-2-基、4-三氟甲氧基-吡啶-2-基、5-三氟甲氧基-吡啶-2-基、6-三氟甲氧基-吡啶-2-基、3-甲基硫基-吡啶-2-基、4-甲基硫基-吡啶-2-基、5-甲基硫基-吡啶-2-基、6-甲基硫基-吡啶-2-基、3-甲酰胺-吡啶-2-基、4-甲酰胺-吡啶-2-基、5-甲酰胺-吡啶-2-基、6-甲酰胺-吡啶-2-基和3-氟-6-甲基-吡啶-2-基。

[0183] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)或V(b)化合物的一些实施方案中, R^7 选自吡啶-3-基、2-氟-吡啶-3-基、4-氟-吡啶-3-基、5-氟-吡啶-3-基、6-氟-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-3-基、4-氯-吡啶-3-基、5-氯-吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、2-氰基-吡啶-3-基、4-氰基-吡啶-3-基、5-氰基-吡啶-3-基、6-氰基-吡啶-3-基、2-甲基-吡啶-3-基、4-甲基-吡啶-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、2-二氟甲基-吡啶-3-基、4-二氟甲基-吡啶-3-基、5-二氟甲基-吡啶-3-基、6-二氟甲基-吡啶-3-基、2-三氟甲基-吡啶-3-基、4-三氟甲基-吡啶-3-基、5-三氟甲基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-羟基甲基-吡啶-3-基、4-羟基甲基-吡啶-3-基、5-羟基甲基-吡啶-3-基、6-羟基甲基-吡啶-3-基、2-氨基甲基-吡啶-3-基、4-氨基甲基-吡啶-3-基、5-氨基甲基-吡啶-3-基、6-氨基甲基-吡啶-3-基、2-羟基-吡啶-3-基、4-羟基-吡啶-3-基、5-羟基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、2-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、2-二氟甲氧基-吡啶-3-基、4-二氟甲氧基-吡啶-3-基、5-二氟甲氧基-吡啶-3-基、6-二氟甲氧基-吡啶-3-基、2-三氟甲氧基-吡啶-3-基、4-三氟甲氧基-吡啶-3-基、5-三氟甲氧基-吡啶-3-基、6-三氟甲氧基-吡啶-3-基、2-甲基硫基-吡啶-3-基、4-甲基硫基-吡啶-3-基、5-甲基硫基-吡啶-3-基、6-甲基硫基-吡啶-3-基、2-甲酰胺-吡啶-3-基、4-甲酰胺-吡啶-3-基、5-甲酰胺-吡啶-3-基和6-甲酰胺-吡啶-3-基。

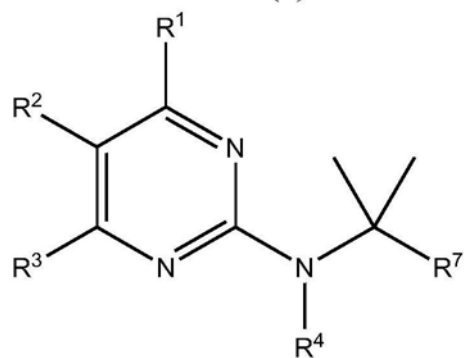
[0184] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中, X选自键、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pO$ 、 $(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ 和 $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$ 。

[0185] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中, X为键。

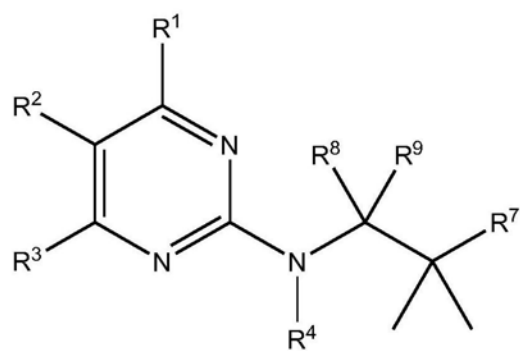
[0186] 在一些实施方案中, 所述化合物为式XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)的化合物或其可药用盐:



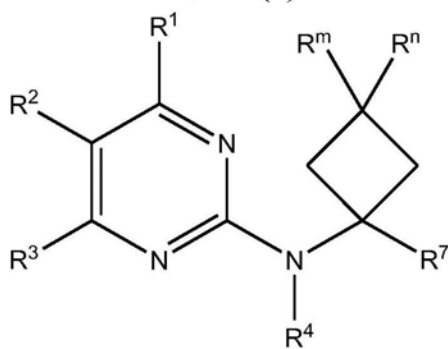
式 XII(a)



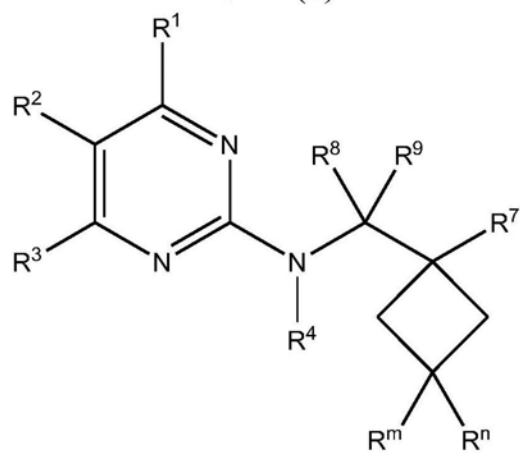
式 XII(b)



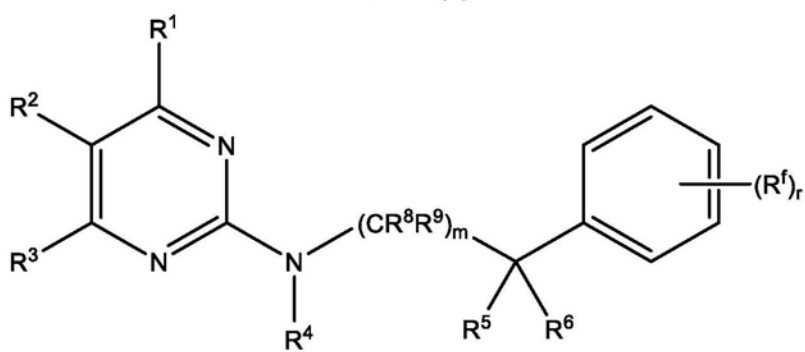
式 XII(c)



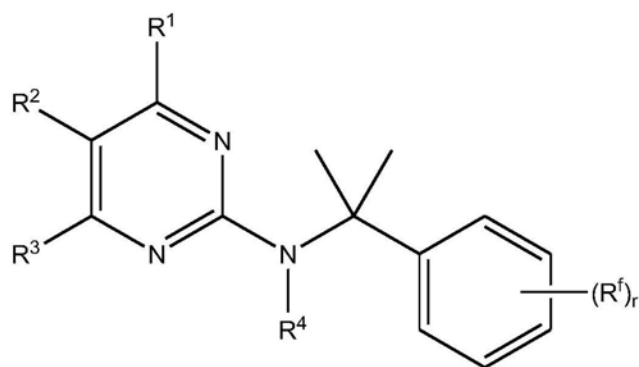
式 XII(d)



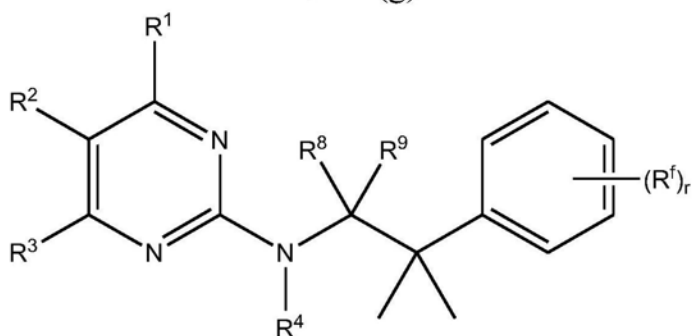
式 XII(e)



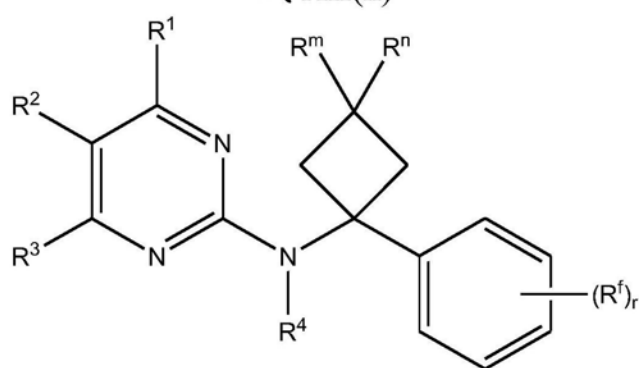
式 XII(f)



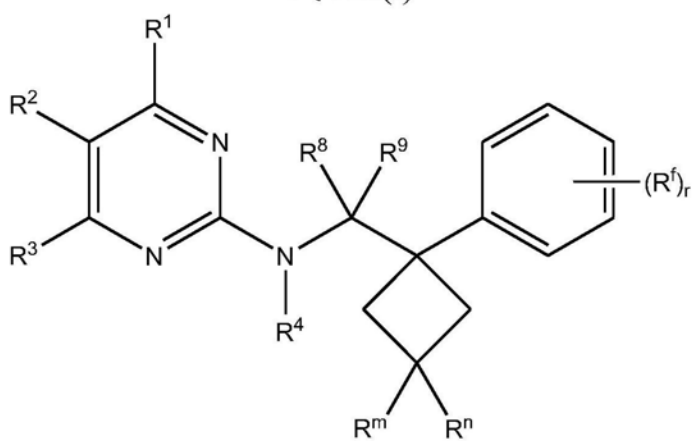
式 XII(g)



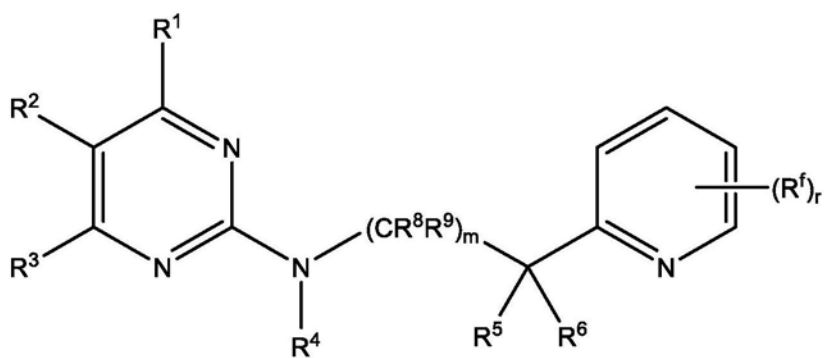
式 XII(h)



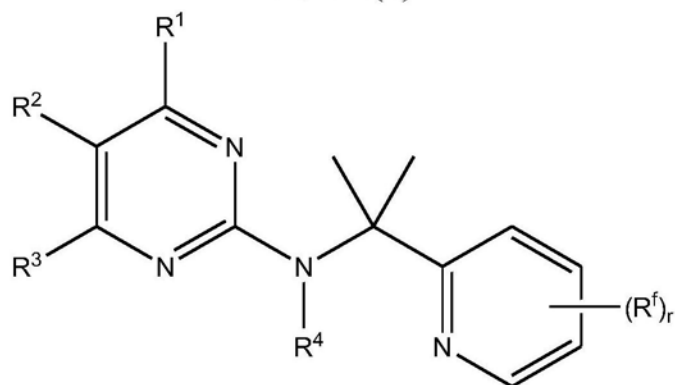
式 XII(i)



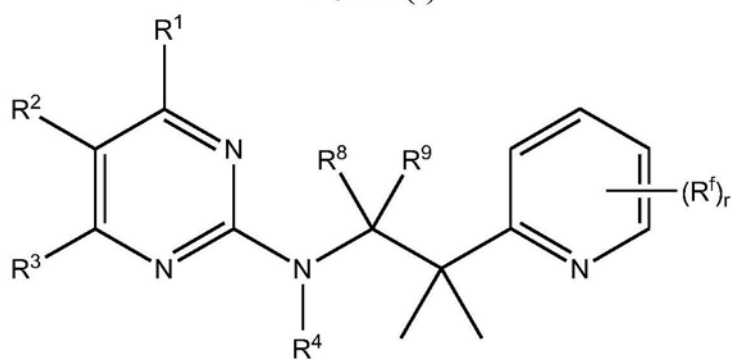
式 XII(j)



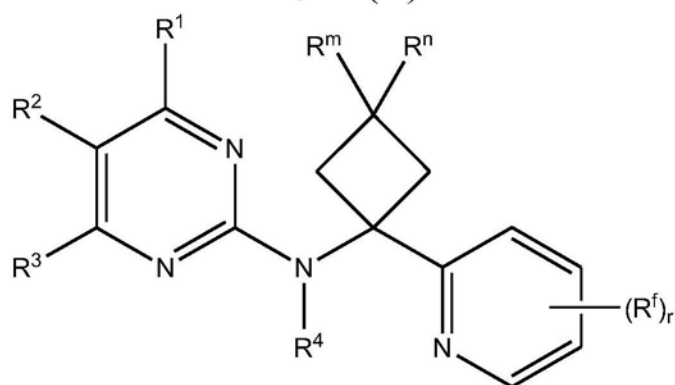
式 XII(k)



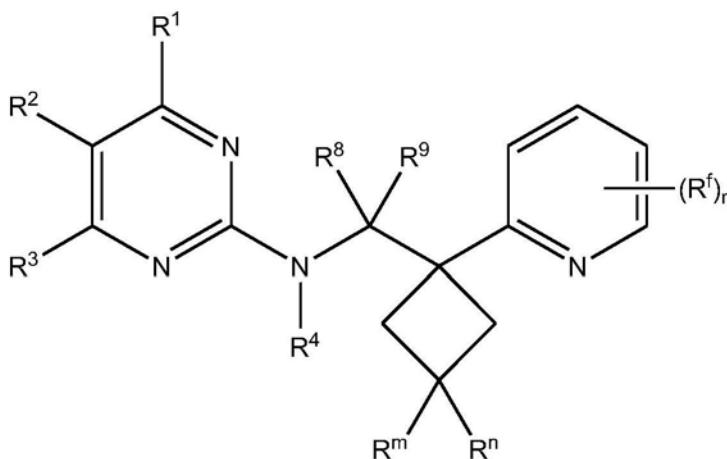
式 XII(l)



式 XII(m)



式 XII(n)



式 XII(o)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^f 、 R^m 、 R^n 、 m 和 r 如本申请所定义。

[0187] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X为-O-。

[0188] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X选自-CH₂O-和-OCH₂-。

[0189] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X为-NR^d-。

[0190] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X选自-CH₂NR^d-和-NR^dCH₂-。

[0191] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X选自-NR^dC(O)-和-C(O)NR^d-。

[0192] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中，X选自-CH₂NR^dC(O)-和-C(O)NR^dCH₂-。

[0193] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8员杂环烷基、3-8员杂环烯基、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基，各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10员杂芳基，其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

[0194] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0195] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其取代有1、2、3、4 或5个选自以下的取代基: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基; 其中至少一个取代基在间位键合。

[0196] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其取代有选自以下的 取代基: $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; 且任选地取代有1、2或3个 另外的选自以下的取代基: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取

代基。

[0197] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其取代有选自以下的取代基: $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$; 且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基: 卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0198] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其在间位取代有选自以下的取代基: $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$; 且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基: 卤素、CN、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0199] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其在间位取代有选自以下的取代基: $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$, 且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0200] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其在间位取代有选自以下的取代基: $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$; 且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0201] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其取代有 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$, 其中 R^a 为 C_{1-6} 烷基或3-8员杂环烷基, 各自任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)$

NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10员杂芳基；且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基：卤素、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10员杂芳基，其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8员杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

[0202] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 为苯基, 其取代有 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, 其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH 和 C_{1-6} 烷基-NH₂ 各自任选地取代有 1、2 或 3 个选自以下的取代基: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基和 $(CH_2)_nC_{5-10}$ 员杂芳基; 且任选地取代有 1、2 或 3 个另外的选自以下的取代基: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_nC_{5-10}$ 员杂芳基, 其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_nC_{5-10}$ 员杂芳基任选地取代有 1、2、3、4 或 5 个 R^f 取代基。

[0203] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R²为3-苯甲酰胺、N-甲基-3-苯甲酰胺、N,N-二甲基-3-苯甲酰胺、4-氟-3-苯甲酰胺、N-甲基-4-氟-3-苯甲酰胺、N,N-二甲基-4-氟-3-苯甲酰胺、3-苯甲酸、3-苯甲酸甲酯

(methyl-3-benzoate)、4-氟-3-苯甲酸和4-氟-3-苯甲酸甲酯(methyl-4-fluoro-3-benzoate)。

[0204] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^2 为5-10员杂芳基,其任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0205] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基,各自任选地取代有1、2、3或4个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0206] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基,各自任选地取代有选自以下的取代基: $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$;且任选地取代有1、2或3个另外的选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)$

$\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dS}}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ 员杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ 员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ 员杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^{f} 取代基。

[0207] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基，各自任选地取代有 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 。

[0208] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基，各自任选地取代有 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 。

[0209] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基、各自任选地取代有 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0210] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基，各自任选地取代有 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0211] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中， R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基，各自任选地取代有 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ ，其中 R^{a} 为 C_{1-6} 烷基或3-8员杂环烷基，各自任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基：卤素、CN、氧代、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dC}}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{dS}}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ 员杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ 员杂芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8}$ 员杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10}$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^{f} 取代基。

[0212] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基,各自任选地取代有 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH和 C_{1-6} 烷基-NH₂,各自任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基:卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基。

[0213] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 选自咪唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基,各自任选地取代有 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH和 C_{1-6} 烷基-NH₂,各自任选地取代有1、2或3个选自以下的取代基:卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基。

[0214] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基和苯并异噁唑基,各自任选地取代有1、2、3或4个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0215] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a)、XI (b)、XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o) 化合物的一些实施方案中, R^2 选自1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-4-基、3-氨基(1H-吡唑-5-基)、3-氨基

(1H-吡啶-6-基)、3-氨基(1H-吡啶-7-基)、1-甲基(1H-吡啶-6-基)、3-甲基(1H-吡啶-6-基)、3-氨基-1-甲基(1H-吡啶-5-基)、3-氰基(1H-吡啶-5-基)、3-甲酰胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲脒基(1H-吡啶-5-基)、3-乙烯基(1H-吡啶-5-基)、3-乙基(1H-吡啶-5-基)、3-乙酰胺基(1H-吡啶-5-基)、3-甲基磺酰基胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲氧基甲酰胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-二甲基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-乙基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-(2-氨基乙基)氨基(1H-吡啶-5-基)、3-(2-羟基乙基)氨基(1H-吡啶-5-基)、3-[(甲基乙基)氨基](1H-吡啶-5-基)、6-苯并咪唑-5-基、6-(2-甲基苯并咪唑-5-基)、2-氨基苯并咪唑-5-基、2-羟基苯并咪唑-5-基、2-乙酰胺苯并咪唑-5-基、3-氨基苯并[3,4-d]异噁唑-5-基、3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基、3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基、2-甲基苯并噁唑-5-基和2-甲基苯并噁唑-6-基。

[0216] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^2 选自3-6员杂环烷基和3-6员杂环烯基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0217] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^2 选自氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基,各自任选地取代有1、2、3、4或5个选自以下的取代基:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n$ 3-8员杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n$ 5-10员杂芳基任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0218] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)或XI(b)化合物的一些实施方案中, R^2 为 NR^bR^c ,其中 R^b 和 R^c 如本申请所

定义。

[0219] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中, R^2 为 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 其中之一为氢且另一个为 C_{1-6} 烷基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0220] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中, X为 $-C(O)-$ 且 R^2 为 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 如本申请所定义。

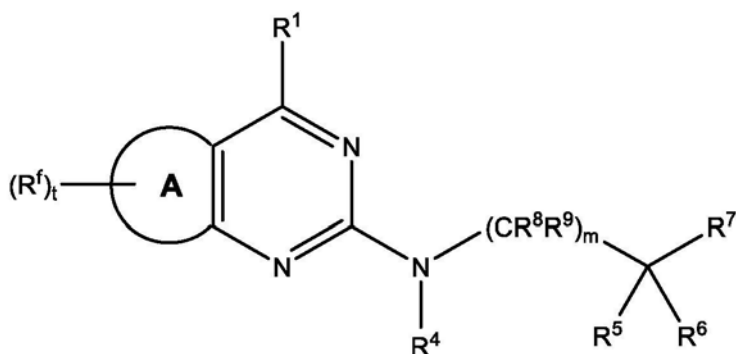
[0221] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中, X为 $-C(O)-$ 且 R^2 为 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 其中之一为氢且另一个为 C_{1-6} 烷基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0222] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中, X为 $-(CH_2)_p-$ 且 R^2 为 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 如本申请所定义。

[0223] 在式I、II、III、IV (a)、IV (b)、V (a)、V (b)、VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 化合物的一些实施方案中, X为 $-(CH_2)_p-$ 且 R^2 为 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 其中之一为氢且另一个为 C_{1-6} 烷基, 其任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0224] 在一些实施方案中, X、 R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成5-6员环, 其任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子, 且任选地含有一个或多个双键, 且任选地取代有1、2、3、4或5个 R^f 取代基。

[0225] 在一些实施方案中, 所述化合物为式XIII化合物或其可药用盐:



式 XIII

其中A为5或6员环, 其任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子, 且其任选地含有一个或多个双键; t为0、1、2、3或4; 且 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^f 和 m 如本申请所定义。

[0226] 在式XIII化合物的一些实施方案中, 环A与其所键合的嘧啶环一起形成选自以下的基团: 喹唑啉、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、吡啶并[3,2-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢喹唑啉、5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶、噻吩并[3,2-d]嘧啶、噻唑并[4,5-d]嘧啶、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶、7H-嘌呤、噻吩并[2,3-d]嘧啶、噻唑并[5,4-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、9H-嘌呤、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-

吡咯并[3,2-d]嘧啶和6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶,各自任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

[0227] 在式XIII化合物的一些实施方案中,环A与其所键合的嘧啶环一起形成选自以下的基团:喹唑啉、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、噻吩并[2,3-d]嘧啶和噻唑并[5,4-d]嘧啶,各自任选地取代有1、2、3、4或5个R^f取代基。

[0228] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中,R¹选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基。

[0229] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中,R¹选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、NH₂、NHC₁₋₆烷基和N(C₁₋₆烷基)₂。

[0230] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中,R¹选自氢、卤素、CN、CF₃和甲基。

[0231] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中,R¹为氢。

[0232] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中,R³选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基和5-10员杂芳基。

[0233] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中,R³选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、NH₂、NHC₁₋₆烷基和N(C₁₋₆烷基)₂。

[0234] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中,R³选自氢、卤素、CN、CF₃和甲基。

[0235] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、

IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^3 为氢。

[0236] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^3 各自为氢。

[0237] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中, R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 和 SO_2R^a 。

[0238] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中, R^4 为氢。

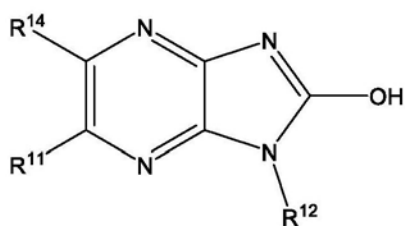
[0239] 在式I、II、III、IV(a)、IV(b)、V(a)、V(b)、VI、VII(a)、VII(b)、VIII(a)、VIII(b)、IX、X(a)、X(b)、XI(a)、XI(b)、XII(a)、XII(b)、XII(c)、XII(d)、XII(e)、XII(f)、XII(g)、XII(h)、XII(i)、XII(j)、XII(k)、XII(l)、XII(m)、XII(n)或XII(o)化合物的一些实施方案中, R^1 、 R^3 和 R^4 各自为氢。

[0240] 在式I、III、IV(b)、V(b)、VI、VII(b)、VIII(b)、IX、X(b)、XI(b)、XII(a)、XII(c)、XII(e)、XII(f)、XII(h)、XII(j)、XII(k)、XII(m)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中, R^8 和 R^9 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。

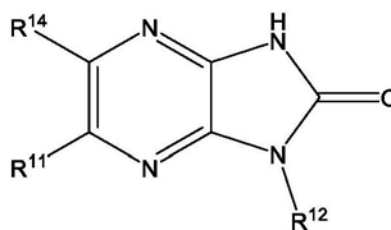
[0241] 在式I、III、IV(b)、V(b)、VI、VII(b)、VIII(b)、IX、X(b)、XI(b)、XII(a)、XII(c)、XII(e)、XII(f)、XII(h)、XII(j)、XII(k)、XII(m)、XII(o)或XIII化合物的一些实施方案中, R^8 和 R^9 在每次出现时各自为氢。

[0242] 在一些实施方案中,式I化合物为1-(2-((3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺或其可药用盐。在一些实施方案中,式I化合物为1-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物C)或其可药用盐。在一些实施方案中,式I化合物为3-(2-((-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺或其可药用盐。在一些实施方案中,式I化合物为3-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺或其可药用盐。

[0243] 在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂为选自式A化合物和式B化合物的化学实体(chemical entity)及其可药用盐:



式 A



式 B

其中

R^{11} 和 R^{14} 独立地选自氢、卤素、羟基、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的氨基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、羧基、任选取代的烷氧基羰基和氰基；且在替代方案中， R^{14} 和 R^{11} 与任何插入的(intervening)原子一起形成选自以下的稠合环系统：任选取代的稠合芳基、任选取代的稠合杂芳基、任选取代的稠合环烷基和任选取代的稠合杂环烷基；且

R^{12} 选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基；

条件是

R^{11} 不是己-1-烯基；且进一步条件是

式XIV化合物或式XV化合物不是以下化合物

(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1,5,6-三甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

6-溴-1-(3-硝基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；

5-(羟基甲基)-1,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮；或

1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0244] 在一些实施方案中， R^{12} 选自任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的杂环烷基。

[0245] 在一些实施方案中， R^{12} 选自杂环烷基、环烷基、低级烷基和取代有任选取代的苯基、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基和任选取代的杂环烷基的低级烷基。

[0246] 在一些实施方案中， R^{12} 选自1-(R)-苯基乙基、1-(S)-苯基乙基、苄基、3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基。

[0247] 在一些实施方案中， R^{11} 选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、任选取代的氨基、任选取代的吡唑基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的低级烷氧基和-S- (任选取代的低级烷基)。

[0248] 在一些实施方案中， R^{11} 选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、二烷基氨基、取代有烷基且取代有选自酰基、氨基羰基、烷氧基羰基和磺酰基的氨基；任选取代的吡唑基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的低级烷氧基和-S- (任选取代的低级烷基)。

[0249] 在一些实施方案中， R^{11} 选自氢、卤素、酰基、烯基、炔基、低级烷氧基、任选取代的氨基、取代有低级烷基的吡唑基、-S- (任选取代的低级烷基)、低级烷基和取代有卤素的低

级烷基。

[0250] 在一些实施方案中, R^{11} 选自氢、卤素、酰基、烯基、炔基、低级烷氧基、二烷基氨基、取代有烷基且取代有选自酰基、氨基羰基、烷氧基羰基和磺酰基的氨基; 取代有低级烷基的吡唑基、-S- (任选取代的低级烷基)、低级烷基和取代有卤素的低级烷基。

[0251] 在一些实施方案中, R^{11} 选自氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、丙基、己烯基、丁烯基、丙烯基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲基硫烷基、二甲基氨基和取代有至多三个氟的甲基。

[0252] 在一些实施方案中, R^{11} 选自氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二甲基氨基、异丁烯-1-基、(Z)-丙烯-1-基、(E)-丙烯-1-基、丙烯-2-基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲基硫烷基和三氟甲基。

[0253] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、烯基、任选取代的环烷基、任选取代的氨基羰基、硫烷基、任选取代的氨基和任选取代的烷氧基羰基。

[0254] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、低级烯基、任选取代的环烷基、任选取代的氨基羰基、硫烷基、任选取代的氨基和任选取代的低级烷氧基羰基。

[0255] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、卤素、酰基、低级烷基、低级烯基、环烷基、任选取代的氨基羰基、硫烷基和低级烷氧基羰基。

[0256] 在一些实施方案中, R^{14} 选自氢、溴、氯、氟、乙酰基、甲基、乙基、乙烯基、环己烯-1-基、甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、甲基硫烷基和甲氧基羰基。

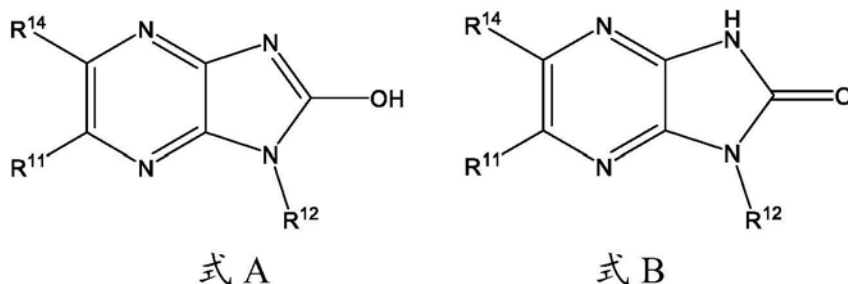
[0257] 在一些实施方案中, R^{14} 为氢。

[0258] 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{11} 与任何插入的原子一起形成选自以下的稠合环系统: 任选取代的稠合芳基、任选取代的稠合环烷基和任选取代的稠合杂环烷基。

[0259] 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{11} 一起形成任选取代的苯并基团。

[0260] 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{11} 一起形成苯并基团。

在一些实施方案中, 所述骨骼肌钙蛋白活化剂为选自式A化合物和式B化合物的化学实体或其可药用盐:



其中:

R^{11} 为烯基或炔基;

R^{14} 为氢; 且

R^{12} 选自 3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和 1-吗啉代丁-2-基;

条件是 R^{11} 不是己-1-烯基。

[0261] 在一些实施方案中,式A化合物选自以下化合物或其可药用盐:

- 1-((1R)-1-甲基-2-吗啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-(乙基丙基)-6-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-(乙基丙基)-6-(三氟甲基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-[(1R)-1-(吗啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 1-(乙基丙基)-6-{2-[1-(乙基丙基)-2-羟基咪唑并[4,5-e]吡嗪-6-基]乙炔基}咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 6-(二甲基氨基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- 6-乙基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (R)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;
- (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(吗啉代)甲酮;
- (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(哌啶-1-基)甲酮;
- (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2-醇;
- (S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- (S)-1-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)乙酮;
- (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲腈;
- (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸;
- (S)-2-羟基-N,N-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- (S)-2-羟基-N-甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- (S)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

(S)-6-((二甲基氨基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-(甲基磺酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-(吗啉代甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-环己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-环己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-异丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸甲酯;
(S)-N,N-二乙基-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
(S)-N-苄基-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(1-氨基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)乙酮;
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2,6-二醇;
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2-醇;
1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-苄基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

1-苄基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-环己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-环丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-异丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-1-吗啉代丁-1-酮;
2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁酸;
2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丙-1,3-二醇;
2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-腈;
2-羟基-N,N-二甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
2-羟基-N-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-(甲基亚硫酰基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-(甲基硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(1-(二甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(1-(甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-环己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-叔丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-环丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
4-(2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁基)哌嗪-5-甲酸甲酯;
1-(乙基丙基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-溴-1-(丙基丁基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-[(1R)-3-甲基-1-(吗啉-4-基甲基)丁基]-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙炔基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
1-(乙基丙基)-6-(甲基乙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
6-氯-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;和
6-(二甲基氨基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇。

[0262] 在一些实施方案中,式B化合物选自下列式A化合物的互变异构体或其可药用盐:

(R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-乙炔基-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-((2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)乙炔基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-(二甲基氨基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(R)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-羰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙炔基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-腈;
(S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
(S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
(S)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

(S)-6-((二甲基氨基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(甲基磺酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(吗啉-4-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-(吗啉代甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-乙酰基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-环己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-环己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-异丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
(S)-N,N-二乙基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
(S)-N,N-二甲基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
(S)-N-苄基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
(S)-N-甲基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
(Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(1-氨基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

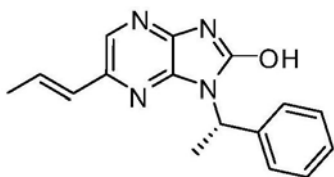
1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-苄基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-苄基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-环己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-环丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
1-异丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
2-(6-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁酸;
2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
2-氧代-3-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-腈;
5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
5-乙酰基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-(甲基亚硫酰基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-(甲基硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-
酮;
6-溴-1-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1-(二甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1-(甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1,3-二羟基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(1-吗啉代-1-氧代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-环己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-溴-1-叔丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-环丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
 4-(2-(6-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁基)哌嗪-5-甲酸甲酯;

N,N-二甲基-2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
 N-甲基-2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 6-溴-1-(庚-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 (R)-6-溴-1-(4-甲基-1-吗啉代戊-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 1-(戊-3-基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 6-异丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
 6-氯-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;和
 6-(二甲基氨基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

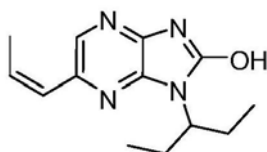
[0263] 在一些实施方案中,式A化合物为6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇或其可药用盐。在一些实施方案中,式A化合物为6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇(化合物A)或其可药用盐。

[0264] 如下文所述,可对式A化合物进行命名和编号(例如,使用可从 Cheminnovation 获得的NamExpert™或可从Cambridge Soft Corporation获得的ChemDraw Ultra version 10.0的自动命名特征)。例如,化合物:



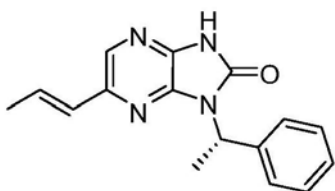
即,其中R¹¹为(E)-丙烯-1-基,R¹²为(S)-仲苯乙基,且R¹⁴为H的式A的化合物,可被命名为(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇。

[0265] 同样地,化合物:



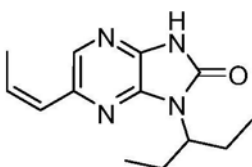
即,其中R¹¹为(Z)-丙烯-1-基,R¹²为3-戊基,且R¹⁴为H的式A的化合物,可被命名为(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇。

[0266] 类似地,如下文所述,可对式B化合物进行命名和编号(例如,使用可从 Cheminnovation 获得的NamExpert™或可从Cambridge Soft Corporation获得的ChemDraw Ultra version 10.0的自动命名特征)。例如,化合物:



即,其中 R^{11} 为(E)-丙烯-1-基, R^{12} 为(S)-仲苯乙基,且 R^{14} 为H的式B的化合物,可被命名为(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0267] 同样地,化合物:



即,其中 R^{11} 为(Z)-丙烯-1-基, R^{12} 为3-戊基,且 R^{14} 为H的式B的化合物,可被命名为(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0268] 制备本申请化合物的方法是本领域中容易得到。WO 2011/133888提供了式I-XIII的合成方法。例如,美国专利编号7,956,056公开了制备式A和式B化合物的方法。

[0269] 还可预见的是,适合于本申请方法的骨骼肌肌钙蛋白活化剂可为以下专利所公开的化合物:美国专利编号8,227,603、8,063,082、7,989,469、7,956,056、7,851,484和7,598,248以及PCT公开编号WO/2013/010015、WO/2011/0133922、WO/2011/0133920、WO/2011/133888、WO/2011/133882、WO/2009/099594和WO/2008/016648。将这些专利和专利申请的内容全部引入本申请作为参考。

[0270] 本申请所述化学实体可用于在有其需要的受试者中改善对肌肉疲劳的抵抗力。对受试者中骨骼肌疲劳的抵抗力的改善可通过双侧提踵测试来确定,其中所述双侧提踵测试包括:以规律的间隔进行提踵;监测跛行症状;确定一个或选自以下的参数的值:跛行发作、跛行发作前提踵次数、跛行发作前做功、最大跛行疲劳前时间、最大跛行疲劳前提踵次数和最大跛行疲劳前做功;且其中一个或多个所述参数的提高表明对受试者中疲劳的抵抗力的改善。所述双侧提踵测试可在给予骨骼肌肌钙蛋白活化剂后的任意时间进行,例如,在给予化学实体后约1、3、6、12、24或48或更多小时。

[0271] 在某些实施方案中,所述参数为跛行发作前时间。在某些实施方案中,所述参数为跛行发作前提踵次数、跛行发作前做功、最大跛行疲劳前时间、最大跛行疲劳前提踵次数或最大跛行疲劳前做功。

[0272] 本申请所述化学实体可用于治疗患有增加肌肉疲劳的病症的受试者。所述病症可包括,例如,外周性动脉疾病、跛行和肌肉缺血。

[0273] 在外周性血管疾病中,血管功能不全(vascular insufficiency)引起导致跛行的障碍(obstruction)的组织下游的血流量减少(在活动例如行走或爬楼梯期间的肌肉疼痛)。由于跛行是动脉血液递送不足以满足引起肌肉缺血和疲劳的做功肌肉的代谢性需求的结果,快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂可用于改善(ameliorate)由所述血管功能不全所诱导的疲劳。因此,在一些实施方案中,所述方法包括对罹患外周性血管疾病或跛行的受试者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂在罹患外周性血管疾病或跛行的受试者中改善对骨骼肌疲劳的抵抗力。

[0274] 本申请还提供了在罹患心力衰竭的患者中增强快速骨骼肌效率的方法,包括对所述患者给予本申请所述有效量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂,其可选择性地结合快速骨骼肌纤维或肌节的肌钙蛋白复合物。在一些实施方案中,本申请所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂活化快速骨骼肌纤维或肌节。在一些实施方案中,给予本申请所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂导致快速骨骼肌功率输出的增加。在一些实施方案中,与未用所述化合物处理的快速骨骼肌纤维或肌节相比,给予本申请所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂导致快速骨骼肌纤维或肌节对钙离子的敏感性提高。在一些实施方案中,给予本申请所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂导致使快速骨骼肌肌球蛋白与肌动蛋白结合的较低浓度的钙离子。在一些实施方案中,给予本申请所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂导致快速骨骼肌纤维在次最大水平的肌肉活化下较大幅度地产生力。在任意所述实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂可为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0275] 本申请还提供了在罹患心力衰竭的患者中提高快速骨骼肌疲劳前时间的方法,包括使快速骨骼肌纤维与骨骼肌肌钙蛋白活化剂接触,其中所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂选择性地与快速骨骼肌纤维的肌钙蛋白复合物结合。在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂结合形成活化快速骨骼肌纤维的配体-肌钙蛋白-钙离子复合物。在一些实施方案中,与以类似的钙离子浓度接触的未处理快速骨骼肌纤维相比,快速骨骼肌纤维的复合物的形成和/或活化导致力增强和/或疲劳前时间增加。在任一所述方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白活化剂可为快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂。

[0276] 以治疗有效剂量给药本申请所述化学实体,例如,足以提供治疗前述疾病状态的剂量。尽管本申请所述化学实体的人类剂量水平仍需要优化,日剂量通常为约0.05至100mg/kg体重;在某些实施方案中,为约0.10至10.0mg/kg体重,且在某些实施方案中,为约0.15至1.0mg/kg体重。因此,对于向70kg的人给药,在某些实施方案中,所述剂量将为约3.5至7000 mg/天;在某些实施方案中,为约7.0至750.0mg/天,且在某些实施方案中,为约10.0至100.0mg/天。所给药的化学实体的量理应取决于所治疗的受试者和疾病状态、痛苦 (affliction) 的严重度、给药的方式和时间表以及处方医师 (prescribing physician) 的判断;例如,取决于化合物药物动力学,对于口服给药,可能的剂量范围将为约70至700mg/天,而对于静脉内给药,可能的剂量范围将为约70至750mg/天。在某些实施方案中,所述剂量范围为约200-750mg/天或约300-600mg/天。具体的剂量包括250、300、350、400、450、500、550、600和750mg/天。在再一个实施方案中,以这样的量给予化学实体:所述量足以保持平均血浆浓度为至少约5 μ g/ml达24小时,或者10 μ g/ml、12 μ g/ml、14 μ g/ml、16 μ g/ml或20 μ g/ml达24小时。

[0277] 本申请所述化学实体的给药可经由任意可接受的提供 (serve) 类似效用的药剂给药模式进行,其包括,但不限于,口服、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部 (topically)、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道内、直肠或眼内给药。在一些实施方案中,使用口服或肠胃外给药。

[0278] 可药用组合物包括固体、半固体、液体和气雾剂 (aerosol) 剂型,例如,片剂、胶囊剂、散剂、液体剂、混悬剂、栓剂、气雾剂等。所述化学实体还可以缓释或控释剂型给药,其包括贮存注射 (depot injections)、渗透泵、丸剂、经皮 (其包括电转运 (electrotransport)) 贴剂 (patch) 等,用于以预设速率延长 (prolonged) 和/或定时

(timed) 脉冲 (pulsed) 给药。在某些实施方案中,所述 组合物可以适于精确剂量单一给药的单位剂型来提供。

[0279] 本申请所述化学实体可单独或者更典型与常规药用载体、赋形 剂等(例如,甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交 联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)组合给药。如果需要, 所述药物组合物还可含有少量的无毒性辅助物质 (auxiliary substances), 例如 润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等(例如,乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精 衍生物、单月桂酸失水山梨醇酯(sorbitan monolaurate)、乙酸三乙醇胺、油酸 三乙醇胺等)。通常,取决于预期的给药模式,所述药物组合物将含约0.005% 至95%; 在某些实施方案中,约0.5%至50%重量的化学实体。制备所述剂 型的实际方法是本领域技术人员已知的或显而易见的;例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

[0280] 在某些实施方案中,所述组合物将采用丸剂或片剂的形式,且 因此与所述活性成分一起,所述组合物将含有稀释剂,例如乳糖、蔗糖、磷 酸二钙等;润滑剂,例如硬脂酸镁等;以及粘合剂,例如淀粉、阿拉伯胶、聚乙 烯基吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一固体剂型中, 将粉末、marume、溶液或混悬液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三 酯 中)包囊在明胶胶囊中。

[0281] 液体可药用给药的组合物可通过以下方法来制备:例如,使至 少一种化学实体和任选的药用佐剂(pharmaceutical adjuvant)溶解、分散以及 其它方式在载体(例如,水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、甘醇(glycols)、乙 醇等)中,从而形成溶液或混悬液。注射液可以常规形式制备如液体溶液或 混悬液、乳液,或者以适于在注射前溶解或混悬在液体中的 固体形式来制备。所述肠胃外组合物中所含化学实体的百分比高度取决于其具体性质,以 及化 学实体的活性和受试者的需要。然而,可使用活性成分的百分比为0.01%至 10%的 溶液,且如果所述组合物为固体,其随后将被稀释至上述百分比,活 性成分的百分比将会更高。在某些实施方案中,所述组合物将包含约0.2至 2%的活性剂的溶液。

[0282] 本申请所述化学实体的药物组合物还可以下列方式单独或与惰 性载体如乳糖组合对呼吸道给药:对于雾化器(nebulizer),可作为气雾剂或 溶液;对于吸入法(insufflation),可作为微细粉末。在所述情况下,药物组合 物颗粒的直径小于50微米,在 某些实施方案中,小于10微米。

[0283] 本申请中所述和/或所公开的化合物和组合物可单独或与用于治 疗疾病或病症的其它疗法和/或治疗剂组合给药。

[0284] 本申请中所述和/或所公开的化合物和组合物可与一种或多种治 疗心力衰竭的 其它疗法组合。适合的另外的治疗剂包括地高辛(digoxin)、omecantiv mecarbil、抗血小 板药物疗法,例如阿司匹林(aspirin)、噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel); β 阻滞剂疗法,例如美托洛尔(metoprolol)或卡维地洛(carvedilol);ACE 抑制剂,即血管紧张素转化酶抑制剂,例如培 哌普利(perindopril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、赖诺普利(lisinopril)和雷米普利(ramipril);利尿药,例如依他尼酸(ethacrynic acid)、托 塞米(torsemide)、布美他尼(bumetanide)、氢 氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、乙 酰唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、 螺内酯(spironolactone)、potassium canreonate、阿米洛利(amiloride)和氨苯喋呤

(triamterene); 钙通道 阻滞剂例如氨氯地平 (amlodipine)、阿雷地平 (aranidipine)、阿折地平 (azelnidipine)、巴尼地平 (barnidipine)、贝尼地平 (benidipine)、西尼地平 (cilnidipine)、氯维地平 (clevidipine)、伊拉地平 (isradipine)、依福地平 (efonidipine)、非洛地平 (felodipine)、拉西地平 (lacidipine)、乐卡地平 (lercanidipine)、马尼地平 (manidipine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平 (nifedipine)、尼伐地平 (nilvadipine)、尼莫地平 (nimodipine)、尼索地平 (nisoldipine)、尼群地平 (nitrendipine)、普拉地平 (pranidipine)、维拉帕米 (verapamil)、地尔硫草 (diltiazem)、米贝拉地尔 (mibefradil)、苜普地尔 (bepridil)、氟司必林 (fluspirilene) 和芬地林 (fendiline); 他汀类, 例如阿托伐他汀 (atorvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、美伐他汀 (mevastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、罗苏伐他汀 (rosuvastatin) 和辛伐他汀 (simvastatin); 醛固酮拮抗 剂, 例如依普利酮 (eplerenone)、坎利酮 (canrenone)、孕烯醇酮 (prorenone) 和 mexrenone; 以及血管紧张素II受体拮抗剂, 例如氯沙坦 (losartan)、坎地沙 坦 (candesartan)、缬沙坦 (valsartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、替米沙坦 (telmisartan)、(perosartan)、奥美沙坦 (olmesartan) 和阿齐沙坦 (azilsartan)。其 它适合的另外疗法包括血管成形术 (angioplasty)、支架术 (stenting) 或外科手术 (例如, 搭桥手术 (bypass surgery) 或除去粥样硬化斑块的手术)。

[0285] 当与本申请所公开和/或所述化合物和组合物组合使用时, 上述 治疗剂可例如以 Physicians' Desk Reference (PDR) 中标示的量或本领域普通 技术人员以其它方式确定的量来使用。

[0286] 当与本申请所公开和/或所述化合物和组合物组合使用时, 上述 治疗剂可先后、同时或以各种组合给药。例如, 本申请组合物的给药为“A” 且另外治疗剂的给药为“B”, 示 例性组合包括A/B/A、B/A/B、B/B/A、A/A/B、 A/B/B、B/A/A、A/B/B/B、B/A/B/B、B/B/B/A、B/B/ A/B、A/A/B/B、A/B/A/B、 A/B/B/A、B/B/A/A、B/A/B/A、B/A/A/B、A/A/A/B、B/A/A/A、A/B/A/A、 A/A/B/A等。

[0287] 下列实施例用于更完全地描述所公开的组合物和方法。应当理 解的是, 这些实施 例绝非用于限制本发明的真实范围, 而是存在用于说明。

实施例1: 快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠FDB肌肉活纤维中等长 张力的影响

[0288] 通过与肌节的肌钙蛋白复合物结合并减慢肌钙蛋白C的 Ca^{2+} 释 放速率, 快速骨骼 肌肌钙蛋白活化剂6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b] 吡嗪-2-醇(化合物A) 选择性地使快速骨骼肌对钙离子敏感。在生物化学水平 下, 向快速骨骼肌肌原纤维中加入化合物A导致肌球蛋白ATP酶与 Ca^{2+} 浓 度的关系左移。在来自慢速骨骼肌和心肌的肌原纤维中化合物A具有很小的 效果或没有效果, 这说明化合物A对快速骨骼肌的选择性特点。等温滴定量 热法(Isothermal titration calorimetry)进一步证实了化合物A与快速骨骼肌肌 钙蛋白的直接相互作用($K_D=40\text{nM}$)。在来自肌肉活组织检查(biopsies)的化学 上‘去肌膜的’人股外侧肌纤维(使得对于 Ca^{2+} 可随意地穿透血浆膜)中, 用 化合物A处理使快速纤维使力-钙关系的平面图大幅(dramatically)左移, 而没 有提高最大力或曲线的形状。来自兔腰肌的去肌膜的快速骨骼肌纤维显示类 似的纤维-类型选择性和力-钙关系的左移。原位 肌肉纤维的力-钙关系的左移 和神经-肌肉对的力-频率关系中相应的移动证明化合物A在

次最大神经刺激速率下提高了肌力并使快速骨骼肌对 Ca^{2+} 敏感(A.J.Russell et al.Nature Medicine,2011;378:667-75)。

[0289] 用异氟烷(isoflurane)气体和氧气的混合物将250至300g之间的成年雄性Sprague-Dawley大鼠(Charles River)麻醉并通过心肌切除术(cardiac excision)迅速使其安乐死(euthanized)。在踝关节处迅速除去后足(Hind feet)并在4℃下将其置于充氧的(oxygenated)Krebs溶液(组合物:1mM NaH_2PO_4 、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgSO_4 、137mM NaCl、11mM葡萄糖和1mM NaHCO_3)中。然后在室温下将足钉在新制的充氧的Krebs缓冲液中,并用剪刀从足底除去皮肤。在大鼠中,主要趾短屈肌(FDB)肌肉的小分支从足踵延伸至小趾。用小剪刀将其游离(free)解剖并剪断肌肉各端的肌腱。将肌肉钉在Krebs溶液中并除去周围的筋膜。用小圈将丝线系住,然后在各肌腱末端上打结,在肌肉各端创造出丝圈。然后将其钩挂在801A体外分析系统(Aurora Scientific,Ontario,Canada)的固定水平臂和力传感器上并在30℃下用Krebs溶液灌注。

[0290] 测量10 μM 化合物A对力/频率关系的效果。如图1所示,化合物A增加了体外大鼠FDB肌肉的次最大力发展(平均具体张力 \pm S.D.;* $p < 0.05$ vs. 基线; $n = 6$)。

实施例2:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠FDB肌肉活纤维中等长张力的疲劳的影响

[0291] 等长疲劳实验方案基于已公布的研究(Germinario et al,2004)。将分离的大鼠FDB肌肉在4℃下用0.1%DMSO Krebs缓冲液或含5 μM 化合物A的缓冲液孵育30分钟。然后在30℃下将组织转移至具有相同DMSO或化合物A浓度的等长力传感器中。每分钟用直至强直(tetanus)的超最大电压经由场电极刺激肌肉(120Hz刺激,1ms脉冲,350ms持续时间)并将长度调整至所记录的最大张力发展(L_0)。调整刺激频率达到对各组织的50%最大力:对于0.1%DMSO,达到FMax 50%需要的平均刺激频率(平均值 \pm sd)为:32.4 \pm 3.3Hz,而对于5 μM 化合物A,其为20.5 \pm 4.9Hz。然后每六秒用场电极刺激肌肉15分钟(1ms刺激,350ms串(trains)),对于对照纤维和化合物A纤维,其在发展的力中在900秒过程中发生的快速下降,其中对照组显示比化合物A组更大和更快的张力下降。图2显示在900秒时对照纤维的平均最大力(Fmax)降至初始张力的24.38 \pm 4.3%(fMax的11.8 \pm 1.9%)(下部平面图)而化合物A仅降至初始张力的53.9 \pm 2.1%(28.4 \pm 1.2%fMax)(上部平面图)。

实施例3:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对原位大鼠EDL肌肉中等长张力松弛时间的影响

[0292] 如同体外FDB肌肉研究,在失去知觉的大鼠中原位将另一种主要的快速肌肉纤维类型—趾长伸肌(EDL)刺激至收缩。在这些等长肌肉研究(在固定长度下测量力)中,测定力、峰收缩前时间、刺激中止(cessation)后半数松弛前时间($\text{RT}_{1/2}$)和基线张力。这些研究具有以下优势:神经和肌肉对是完整的且在研究(investigation)中具有典型的向肌肉的血流。

[0293] 使用异氟烷使大鼠处于麻醉下并除去实验腿周围的皮肤。然后分离出EDL肌肉的远端及其相关的肌腱。然后将大鼠置于Aurora原位分析试验台(806C)的平台上,经由循环水系统维持在体温。将膝盖固定在两个锋利的螺钉之间的夹(clamp)中并切断远端肌腱并使用丝缝线系在力传感器(Aurora Scientific,Ontario,Canada)的臂上。直接经由腓神经刺激肌肉。对于神经的分离,在大腿上部做1cm切口并切断上覆的腓肠肌以暴露大约5mm

伸展的腓神经。然后将其解剖游离于周围的结缔组织并将一对不锈钢针电极 (0.10mm) 钩挂在暴露的神经附近。通过经由伺服发动机 (servomotor) 向神经 施加电流并记录肌肉所产生的力来评价肌肉收缩性质。调整肌肉长度以产生 次最大刺激 (30Hz, 1ms 脉冲, 350ms 串持续时间) 后的最大等长力 (L_0)。一 经建立 L_0 , 在实验过程中每2分钟用30Hz串 (1ms 刺激, 350ms 持续时间) 刺激神经。将所述制备物 (preparation) 稳定平衡4-6小时。

一经调整肌肉长度并达到稳定的 (steady) 基线力, 则历时2分钟经由股 动脉导管单次慢速推注化合物A的溶液 (50% PEG300/10% EtOH/40% cavitron 制剂)。剂量增加 (escalation) 通常用5ml/Kg的最大剂量体积来实施, 直至10mg/Kg。用化合物A处理导致次最大力的提高而不提高最大力, 其 类似于体外FDB肌肉中观察到的力发展的变化。tirasemtiv 动脉输注后原位 松弛时间揭示 (revealed) 直至10mg/kg 剂量, 松弛时间与力的成比例变化 (图 3)。这些研究证实骨骼肌肌钙蛋白活化剂化合物A用与体外FDB肌肉纤维研究类似的活动模式原位活化次最大骨骼肌力并证明在10mg/kg 剂量下松 弛时间的相应增加大约3.5倍。

实施例4: 快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对原位大鼠EDL肌肉中疲劳的 影响

[0294] 用实施例3所述的大鼠原位EDL肌肉制备物 (preparation), 利用 其中将肌肉刺激600秒的疲劳实验方案。在媒介物处理的大鼠中, 在30Hz 下经由腓神经电刺激EDL肌肉。由于化合物A降低了达到相同等长张力的 必要刺激频率, 在化合物A处理的 (1mg/kg) 大鼠中降低腓神经刺激频率以确 保与服药前 (pre-dose) 水平类似的力产生 (对于化合物A处理的大鼠采用大约 26Hz 的平均刺激频率)。经由十二指肠插管递送化合物A或媒介物。为了引起 (elicit) 肌肉疲劳, 在产生初始力等于50% 最大力 (F_{Max50}) 的频率 (通过各只动 物力-频率关系所确定) 下, 每3秒用359毫秒电串刺激EDL肌肉十分钟。如 图4中所概述, 所述结果表明化合物A降低了原位大鼠EDL肌肉疲劳。

实施例5: 快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对股动脉结扎后大鼠EDL肌肉 中疲劳的影响

[0295] 用实施例3所述的大鼠原位EDL肌肉制备物, 利用其中将肌肉 刺激600秒的疲劳实验方案。在股动脉结扎之前, 在30Hz 下电刺激媒介物 处理的肌肉而在化合物A处理的大鼠中降低刺激频率以确保与服药前水平 类似的力产生 (对于0.5mg/kg 和1mg/kg 化合物A, 分别为29和26Hz 的平 均刺激频率)。在股动脉结扎后的EDL肌肉中, 该实验方案产生有效的 (robust) 且可重现的疲劳, 其中历时第一个90-100秒短暂提高至初始力的 $136.0 \pm 6.8\%$, 然后在稳定在初始力的大约40% 处前力迅速下降。张力的初始 上升被认为是由于 P_i 诱导的游离的细胞内 Ca^{2+} 增加, 其归因于泵入SR的肌 (内) 质网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCAs) 的抑制 (Allen, Physiol Rev 88:287-332, 2008)。在股动脉结扎后 (R.A. Challiss et al. Biochem J. 1986 Dec 1; 240 (2): 395-401), 历时2分钟以溶液 (50% PEG300/10% EtOH/40% Cavitron 制剂) 形式经由颈静 脉导管单次慢速推注化合物A。

[0296] 如图5所示, 在FAL大鼠中, 与媒介物处理的动物相比, 用化 合物A处理引起疲劳前时间和张力产生能力的剂量依赖性提高。因此, 与媒 介物处理的动物相比, 在化合物A处理的大鼠中, 历时160-170秒, 疲劳实 验方案导致更长更大的力的初始提高, 至初始力的 $156.3 \pm 10.4\%$ 。力下降至 初始力的50% 的时间从 259 ± 30 秒延长至 752 ± 64 秒 ($P < 0.0001$, T 检验)。

实施例6: 快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对原位大鼠趾屈肌和功率的影响

[0297] 使用异氟烷使大鼠处于麻醉下并暴露实验腿的坐骨神经。然后将大鼠置于Aurora原位分析试验台(806C)的平台上,经由循环水系统维持在体温。将膝盖固定在两个锋利的螺钉之间的夹中并使用实验室胶带将足牢固地固定在肌力传感器(Aurora Scientific, Ontario, Canada)的踏板上。直接经由坐骨神经刺激肌肉。对于神经的分离,在大腿上部做1cm切口并解剖上覆的肌肉以暴露大约5mm伸展的坐骨神经。然后将其解剖游离于周围的结缔组织并将一对不锈钢针电极(0.10mm)钩挂在暴露的神经附近。切断腓侧分支以除去跖伸肌肌肉组的神经分布(innervation)。通过经由伺服发动机向神经施加电流并记录肌肉所产生的肌力来评价肌肉收缩性质。根据在踏板的预定程序动作前的期间产生的力,评价等速收缩性质。踏板动作大小为0.7弧度(40°)。

[0298] 历时2分钟,经由股静脉导管单次慢速推注化合物A的溶液(50% PEG300/10% EtOH/40% cavitron制剂),最大剂量体积为5ml/Kg。在实验期间,通过尾静脉抽血用于化合物浓度分析。在各测定末期,记录肌肉的长度和重量,并将测量的肌力对肌肉的质量归一化(N/g)。

[0299] 所述结果概述在图6A-6D中。如图6A所示,在给予化合物A后,大鼠跖屈肌(plantarflexor)肌肉的等长力频率关系以剂量依赖性方式在次最大范围内增加。如图6B所示,在给予化合物A后,等速力频率关系(在3.1弧度/秒下)以剂量依赖性方式在次最大范围内增加。如图6C所示,在30Hz下力-速度关系以剂量和速度依赖性方式横跨所有速度增加。如图6D所示,对应于图6C中力速度的功率输出展现出剂量依赖性增加,同时保持类似的最大功率特性。图6E显示在3.1弧度/秒下用0.7弧度置换(displacement)和30Hz刺激频率下在每秒1次屈曲的等速疲劳实验方案中的力产生。历时300秒,化合物A在整个曲线中增加了力产生,从而产生总共多55%的功,同时保持与媒介物的特点类似的特点。

[0300] 用第二骨骼肌肌钙蛋白活化剂1-((1R)-1-甲基丙基)-6-氯-7-吡唑基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇(化合物B)重复相同的实验方案。美国专利编号7,989,469公开了化合物B和类似的骨骼肌肌钙蛋白活化剂。所述结果概述在图7A-7F中。如图7A所述,在给予化合物B后,大鼠跖屈肌肌肉的等长力频率关系以剂量依赖性方式在次最大范围内增加。如图7B所示,在给予化合物B后,等速力频率关系(在3.1弧度/秒下)以剂量依赖性方式在次最大范围内增加。如图7C所示,在30Hz下力-速度关系以剂量和电压依赖性方式横跨所有速度增加。如图7D所示,对应于图7C中力速度的功率输出展现出剂量依赖性增加,同时保持类似的最大功率特性。图7E显示在3.1弧度/秒下用0.7弧度置换和30Hz刺激频率在每秒1次屈曲的等速疲劳实验方案中的力产生。历时300秒,化合物B在整个曲线中增加了肌力产生,从而产生总共多105%的功,同时保持与媒介物的特点类似的特点。图7F显示在3.1弧度/秒下用0.7弧度置换和经计算可提供50%最大等速张力的刺激频率在每秒1次屈曲的等速疲劳实验方案中的力产生。历时300秒,化合物B在整个曲线中以几乎媒介物刺激频率的50%保持了力产生,从而产生相同的总功,同时保持与媒介物的特点类似的特点。

实施例7:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对健康大鼠中笼格滞空时间的影响

[0301] 通过测量健康雌性大鼠从笼格倒挂的时间长度,评估有意识大鼠中的静态疲劳。训练大鼠从笼格倒挂并记录下落至下面软垫的时间。记录每只动物(n=24)两周的基线滞空时间。然后用在食物中化合物A(200ppm)处理大鼠两周,同时每天监测滞空时间。最后,从大鼠食物中撤出化合物A五天,同时每天记录滞空时间。

[0302] 在基线期内,大鼠中的平均挂笼表现显示它们倒挂能力的显著改善。因此,当对比个体表现(对于对照大鼠,基线测试的最后三天产生直至基线性能的 $116 \pm 4\%$ 平均值 \pm 标准误(sem)的增加; 618 ± 65 秒)时,基线期末期的滞空时间表现明显大于基线期初始时的。如图8所示,与基线(配对T检验 $p < 0.02$; 899 ± 157 秒)相比,对于化合物A剂量的平均最后三天,大鼠喂食含化合物A (200ppm)的食物两周使它们的格滞空时间从116%提高至 $160 \pm 18\%$ 。如通过归一化性能(五日期的平均最后三天= $124 \pm 12\%$,配对T检验 $p < 0.001$; 698 ± 122 秒)所测量的,撤回化合物A五天导致多数动物中滞空时间性能的下降。

实施例8:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对健康大鼠中转棒奔跑测定的影响

[0303] 雌性Sprague Dawley大鼠(210–260g)从Charles River Laboratories 获得并在研究开始之前在测试设备(test facility)中适应至少六天。在给药化合物之日前训练全部大鼠。训练由将大鼠置于转鼓(棒)上、在低恒定速度(10 RPM)下启动组成。使大鼠适应在鼓上行走5分钟,然后休整。在实验组中的全部大鼠完成第一训练段后,开始从14–16RPM提高速度的第二训练段。将训练过程中未能奔跑的那些大鼠从实验中移除。在实验日,在测试启动前三十分钟使动物服药。以5分钟入门段(primer session)开始测试,其中动物在从14–16RPM提高的速度下奔跑5分钟。然后大鼠在从12RPM至25RPM的恒定加速速率下奔跑10分钟。一经到达25RPM,再维持25RPM的恒定速度5分钟。记录下落前时间,其中测试在900秒终止。

[0304] 在评估前30分钟,经灌胃(oral gavage)给予化合物A。将每个剂量配制为含0.2%Tween 80、0.5%HPMC和水的混悬液。剂量体积为5mL/kg。类似地给予媒介物(0.2%Tween 80、0.5%HPMC和水)。基于改善中枢性疲劳(咖啡因,Davis 2003)、肌肉疲劳(肌酸,Boyadjiev,2007)和双重中枢性/肌肉疲劳(磷酸丝氨酸,Fanelli 1976)的关联选择对照处理方法。在测试前60分钟、30分钟和24小时通过灌胃分别在水中给予肌氨酸酐(Creatinine) (300mg/kg)、咖啡因(10mg/kg)和磷酸丝氨酸(1000mg/kg)。

[0305] 如图9和下表1所示,给予化合物A的大鼠显示在缓慢加速的转棒上的奔跑时间的剂量依赖性提高,其中3mg/kg剂量显示超过在最大测试剂量下奔跑时间的双倍。给予肌酸、咖啡因和磷酸丝氨酸(先前在其它运动测试中显示改善性能的化合物)的大鼠不显示显著的差异。

表1

剂量(mg/kg)	运行时间(s) 平均值 \pm SEM	P 值
媒介物	169 ± 28	N/A
0.3	301 ± 36	NS
1	334 ± 29 ()	$p < 0.05$
3	389 ± 65 ()	$p < 0.01$

实施例9:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对健康大鼠中踏车奔跑测定的影响

[0306] 雄性Sprague Dawley大鼠(Charles River),10–12周龄,250–400g。使大鼠适应至少2天并每周测量重量。如前述使用进行性运动测试评估大鼠的耐受能力(A.Aaker et

al. J Cardiovasc Pharmacol 28:353-362, 1996; B. Helwig et al. J Appl Physiol. 2003 Jun; 94 (6): 2225-36)。熟悉踏车装置后, 大鼠以5%坡度在30米/分钟(m/min)的踏车速度下奔跑。每15分钟, 踏车速度增加5米/分钟而大鼠继续运动直至它们达到疲劳点且不能继续运动(图10A)。以分钟为单位测量运动时间, 同时以米为单位记录运动距离。在评估前2小时经由灌胃给予化合物A。将每个剂量配制为含1%羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、0.2% Tween 80和微粒化的化合物A的混悬液, 且剂量体积为5 ml/kg。类似地给予媒介物(0.2% Tween 80、1% HPMC和水)。

[0307] 化合物A的10和20mg/kg剂量导致相比于基线踏车奔跑时间增加20%而相比于媒介物对照增加50%(图10A)。可见奔跑距离的等量增加(图10B)。这些结果在下表2中制成表格。

表2

	距离(m)			时间(Min)		
	平均值 ± SEM			平均值 ± SEM		
	化合物 A	媒介物	P 值	化合物 A	媒介物	P 值
预剂量	1527 ± 127	1330 ± 134	NS	49.3 ± 3.2	44.2 ± 3.6	NS
10 mg/kg	1972 ± 176	1140 ± 129	<0.01	60.7 ± 4.2	38.9 ± 3.6	<0.01
20 mg/kg	1943 ± 205	1281 ± 101	<0.05	59.4 ± 4.7	42.9 ± 2.8	<0.05

实施例10: 双侧同轴提踵测试

[0308] 在行走运动期间, 具有外周性动脉疾病(PAD)和跛行的患者经历可重现的腿部疼痛的症状。跛行的症状归因于腿部肌肉的运动诱导的缺血灌注错配。跛行疼痛是小腿肌肉中最常经历的, 其限制了行走距离和功能性运动能力。如在标准化等级踏车测试期间的最大行走时间所测量, 峰运动性能是用于评估PAD功能性运动能力的金标准(gold standard)且常用作临床试验的主要终点(primary endpoint)。由于具有跛行的患者中的局部代谢和血液动力学摄动(perturbation), 预计重复性双侧提踵测试将: 1) 引出腿部跛行疼痛症状和2) 提供对于症状限制的肌肉强度和疲劳的功能性评估。在具有PAD和跛行的患者中, 该实验证明了肌肉功能和跛行限制的运动性能中新型提踵测试的效用和可重现性。

[0309] 研究的目的是: 1) 确定基线特性和具有PAD的患者中双侧提踵测试的方差(variance); 和2) 确定三次重复性基线测量中提踵测试参数的方差和组内相关系数。

[0310] 作为多中心试验的部分, 在相隔1周的三次随访时, 使用双侧提踵试验来评估症状限制的肌肉强度和疲劳。测试仪器由电子机械角度计、手持(handheld)数据处理器、个人电脑和自动数据收集软件组成。在主腿踝关节的侧面装配电子机械角度计, 以评估踝关节角度位置和运动的幅度(Noraxon U.S.A., Inc., Scottsdale, AZ)(图11)。使用与基于PC的数据收集系统连接的角度计手持处理器监测和记录踝关节跖屈。使患者在诊所门口(position)呈站姿并指导其以计量的音响信号(audible cue)所指挥的频率进行提踵(每隔一秒提踵1次~0.5Hz)。受试者报告跛行症状的发作, 并将测试进行至不能忍受的/最大跛行疼痛和疲劳。从测试开始至跛行发作和最大运动评估提踵的总次数、时间和所做功的计算指数。所做功的指数计算如下: 提踵做功指数(HRWI) = (sinθ * 足长度) * 体重。将提踵

次数定义为实现或超过 20 度踝关节跖屈的提踵次数。使用混合效应模型 (患者随访的固定效应和随机截距 (random intercepts)) 确定组内系数 (ICC) 并评价重复性提踵测试的处理前平均值之间的潜在差异。

[0311] 研究的人口统计数据 and 组内相关系数示于下表中。

人口统计数据	
N = 61	
除非有说明 *平均值 \pm SD	
年龄(Yrs)	67.3 \pm 9.2
重量(Kg)	76.96 \pm 17.30
当前吸烟(Currently smoking)(%)	39.3%
男性(%)	85.2%

组内相关系数	
跛行发作前时间	79.2%
跛行发作前重复次数	78.4%
跛行发作前所做功	72.2%
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前时间	78.7%
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前重复次数	76.3%
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前所做功	75.2%

[0312] 提踵测试的结果制成下表。

经随访的提踵测试参数				
最小二乘法平均值 \pm SE	随访 1	随访 2	随访 3	P 值*
跛行发作前时间(s)	44.2 \pm 2.3	41.3 \pm 2.3	44.2 \pm 2.3	0.0972
跛行发作前重复次数(#)	20.8 \pm 1.1	20.7 \pm 1.1	22.5 \pm 1.1	0.0527
跛行发作前所做功(kg-m)	86.7 \pm 5.0	85.9 \pm 5.0	96.8 \pm 5.2	0.0155
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前时间(s)	78.4 \pm 6.0	70.9 \pm 6.1	75.3 \pm 6.2	0.1806
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前重复次数(#)	36.0 \pm 2.9	34.5 \pm 2.9	36.9 \pm 3.0	0.3361
不能忍受的跛行或小腿肌肉疲劳前时间所做功(kg-m)	146.01 \pm 9.68	142.39 \pm 9.74	153.09 \pm 9.95	0.5261

*通过随访问差异的混合效应模型计算的最小二乘法平均值的比较。

[0313] 该研究显示根据具体方案进行的双侧提踵试验引出受试者跛行 疼痛,并在具有 PAD 的患者中提供功能上相关的、便于开展的 (easy-to-deploy) 且具有成本效益的 (cost effective) 小腿肌肉耐力和疲劳。在具有 PAD 和跛行 的患者中,由单次双侧同轴提踵测试评估的参数证明了横跨3周的基线测量 值之间的可靠性。因此,双侧同轴提踵测试可用作罹患血管疾病 (例如 PAD 和/或跛行) 的患者的诊断工具并确定治疗疾病症状的药物 (例如,骨骼肌肌 钙蛋白活化剂) 的效能,所述疾病包括骨骼肌疲劳。

实施例11:用于在具有跛行的患者中评价骨骼肌肌钙蛋白活化剂影响 的双侧提踵试验的用途

[0314] 该研究为在具有外周性动脉疾病和跛行的患者中的双盲的、随 机化的、安慰剂对照的、三周期交叉的、产生假说的 (hypothesis generating) II 期研究。研究的主要目的是为了证明单一剂量的骨骼肌肌钙蛋白活化剂 (化 合物A) 对骨骼肌功能和易疲劳性测量的影响。次要目的包括 (a) 如果有,评 价和表征化合物A的剂量和血浆浓度与其药效学效果之间关系,和 (b) 评价 作为单一剂量给药的化合物A的安全性和耐受性 (tolerability)。

[0315] 研究的关键纳入标准 (inclusion criteria) 包括:1) 最近6个月至少 一块小腿肌肉中稳定的跛行 (方丹阶段 (Fontaine Stage) II); 2) 外周性动脉疾 病:在患者经历跛行的至少一条腿中,静止时踝臂指数 (ankle-brachial index) <0.90; 3) 在每隔一秒收缩频率下对跛行限制的最大肌肉性能进行双侧提踵 测试的能力; 4) 完成6分钟行走测试的能力。

[0316] 研究的关键排除标准包括:1) 方丹阶段 III-IV 腿部缺血 (静止疼、组织坏死或坏疽); 2) 随机化选择前6个月内腿部、臀部或膝盖手术; 3) 随机 化前3个月内: a) 任意的再血管化操作 (冠状动脉的或外周的); b) 威胁生命的 室性心律失常 (ventricular arrhythmias)、不稳定性心绞痛 (unstable angina)、卒 中 (stroke) 和/或心肌梗死 (myocardial infarction); 和 c) NYHA III 或 IV 类心力 衰竭; 和 4) 筛选不受跛行所限制的提踵测试和6分钟行走测试。

[0317] 在每个剂量之间有6至10天的冲洗期 (wash out), 以随机次序分 别给予单一剂量的 375mg 化合物A、750mg 化合物A 和安慰剂。在33位 患者之后由于两位患者在750mg 下的不良反应修改了实验方案; 剩余人员 接受500mg 化合物A 而不是750mg。评估包括1) 在服药后3 和6小时使用 电子角度计的双侧提踵测试 (如下所述), 和2) 服药4小时后的6分钟行走测试。在模型中使用重复性测量 ANCOVA 与处理、顺序、周期、基线和患者 分析结果。在违反模型假设的事件中,利用非参数的方法。

[0318] 在双侧提踵测试中,在主腿踝关节的侧面装配连接基于PC的 数据收集系统的电子机械角度计,以评估和记录踝关节角度位置和运动的幅 度 (Noraxon U.S.A., Inc., Scottsdale, AZ)。指导患者以计量的音响信号所指挥 的频率进行提踵 (每隔一秒提踵1次 ~0.5Hz)。患者报告跛行症状的发作, 并将测试进行至不能忍受的/最大跛行疼痛和疲劳。从测试开始至跛行发作和 最大运动评估提踵的总次数、时间和所做功的计算指数。所做功的指数计算 如下: 提踵做功指数 (HRWI) = $(\sin\theta * \text{足长度}) * \text{体重}$ 。

[0319] 参与研究的患者人群述于下表中。

人口统计学特征 (Demographic Characteristics)

	平均值(SD)或 N (总体的百分比)
总计的 N	61 (100%)
年龄(年)	67.3 (9.2)
性别: 女性	9 (14.8%)
男性	52 (85.2%)
BMI (kg/m ²)	26.4 (3.6)
吸烟状态	
现在吸烟	24 (39.3%)
以前吸烟	35 (57.4%)
从不吸烟	2 (3.3%)
烟草使用(单位/天)	14.7 (11.0)
种族(race):	
亚裔	1 (1.6%)
黑人	7 (11.5%)
白人	52 (85.2%)
其它	1 (1.6%)
族群(Ethnicity):	
西班牙裔	7 (11.5%)
非西班牙裔	54 (88.5%)

对药效学结果测量的基线性能

	平均值 (SD)
跛行发作前时间(秒)	43.7 (17.9)
至测试末期的时间(秒)	78.4 (48.1)
跛行发作前全部重复的次数	20.6 (8.6)
至测试末期所完成的全部重复的次数	36 (23.1)
跛行发作前做功指数(kg-m)	87.0 (39.1)
至测试末期的总做功指数(kg-m)	145.8 (74.3)
6 分钟行走总距离	1078.8 (204.0)

[0320] 药动力学研究的结果述于图12中,其显示随时间的平均值(\pm SD) 化合物A血浆浓度。平均血浆化合物A浓度显示相对地剂量成比例的增加。在24小时观察期内,甚至在375mg剂量下,平均血浆浓度仍在药理学活性 范围内。

[0321] 双侧提踵测试的结果示于图13A-13C中。图13A显示在服药后 3和6小时化合物A的三种剂量的每一种的跛行发作或测试结束前时间(即, 衰竭(failure)或不能忍受的跛行疼痛)。图13B显示在服药后3和6小时化合物A的三种剂量的每一种的跛行发作前或测试结束前完成提踵重复的次数。图13C显示在服药后3和6小时化合物A的三种剂量的每一种的跛行发作 前和测试结束前所做的功。全部值均表示为中值 \pm 四分位数间距(interquartile range) (符号:@ $p<0.10$;# $p<0.05$;* $p<0.01$;+ $p<0.002$)。

[0322] PK/PD分析显示化合物A血浆浓度和结果之间的强关联(图14)。在每次提踵测试时获得药动力学样本。将全部测量的血浆化合物A浓度分成四分位数(quartiles)。在各浓度仓(concentration bin)的中点处,将安慰剂校正的 自基线 \pm SEM的LS平均值变化对同时获得的各结果测量的值作图。化合物 A血浆浓度和提踵测试中的全部结果之间存在强的正性关联。与安慰剂的个别对照的显著性水平标示在右下区域(panel)的表上。在化合物A中各图表 上,水平条以上的符号标示浓度/响应关系的斜率的p值。

[0323] 在6分钟行走测试期间,化合物A给药与患者走过距离中的剂 量和浓度依赖性下降有关(图15A-15B)。在图15A中,所示值为安慰剂校正 的自基线 \pm SEM的LS平均值变化;**对于总体剂量响应(通过图上面的水 平条来标示)和750mg剂量与安慰剂的对照, $p<0.0001$ 。在图15B中,将全 部测量的血浆化合物A浓度分成四分位数。在各浓度范围的中点处,将安 慰剂校正的自基线 \pm SEM的LS平均值变化对同时获得的各结果测量的值作 图。**对于总体浓度响应(通过图上面的水平条来标示)和最高浓度范围与安 慰剂的对照, $p<0.0001$;#对于第二最高范围与安慰剂的对照, $p<0.05$ 。需 要注意的是,所示安慰剂校正的变化与筛选随访时所走过的1079英尺(feet) 的平均距离相关性小。

[0324] 如提踵测试所证实,这些研究的结果表明快速骨骼肌肌钙蛋白 活化剂化合物A在具有小腿跛行的患者中提高了小腿肌肉性能。肌肉性能的 提高和不良事件似乎与提高剂量和血浆化合物A浓度有关。6分钟行走测试 上的表现与剂量和化合物A血浆浓度呈负相关。剂量相关的不良事件,具体 地是头晕和与行走有关的其它不良反应,可解释对6分钟行

走的所述负效应。

实施例12:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对健康大鼠中肌肉疲劳的影响

[0325] 快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂1-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基) 环丁基) 甲基氨基) 嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物C)对健康大鼠中肌肉 疲劳的影响通过转棒奔跑时间测试来确定。以0.3mg/kg至100mg/kg (~70 nM-28 μ M) 的剂量对测试大鼠给予化合物C。在评估当日,动物在14-16RPM 的渐增速度下奔跑5分钟。然后在12RPM至25RPM的恒定加速速率下奔 跑10分钟。记录下落前时间,其中测试在600秒终止。在实验末期(不是在 C_{max} 下) 确定血浆浓度。标示剂量的血浆水平确定如下:

剂量 (mg/kg)	[血浆] (μ M)
0.01	0.003
0.03	0.007
0.1	0.024
0.3	0.083
1	0.204
3	0.478
10	1.95
30	3.64
100	28.0

[0326] 如图16所示,对于0.3mg/kg至100mg/kg化合物A处理的大 鼠vs.媒介物对照,在该疲劳模型中观察到奔跑时间的显著增加。因此,在 健康大鼠中化合物A增加疲劳-转棒测试中的奔跑时间。

实施例13:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠心力衰竭模型的影响

[0327] 为了确定化合物C对具有心力衰竭的患者中骨骼肌功能的影响,使用大鼠心力衰竭模型。雌性Sprague Dawley大鼠(<250g)从Charles River Laboratories获得,在运输之前其左前降支冠状动脉被结扎(LAD-HF大鼠)。Sham手术对照(Sham operated controls)也从相同的外科准备中获得(sham对 照)。适应三天后全部大鼠都经受心脏功能评估以提供基线水平。在第4、7 和10周评估动物以观察在超声心动描记术后至少3天时运动不耐的进展。使用实施例11中所述疲劳转棒实验方案(5分钟14-16RPM变速奔跑,然后 在10分钟从12至25RPM变速期间的奔跑时间评估)评估运动表现。基于与 sham对照相比左室缩短分数<25%和奔跑时间降低,选择LAD-HF大鼠。如 图17所示,手术后几周LAD-HF大鼠的心力衰竭表型发展。缩短分数的下 降(由超声心动描记术所测定)是显而易见的。

[0328] 以交叉方式分派动物,其中在第1天转棒评估之前30分钟经由 灌胃,一半动物接受化合物C(10mg/kg P0)而一半接受媒介物(19.3%PEG: 80%(15%) captisol,pH3,0.2%吐温(tween),0.5%HPMC),然后在第2天接 受相反的处理。

[0329] 如图18所示,媒介物处理的sham大鼠比媒介物处理的LAD-HF 大鼠奔跑得更久(198 ± 26 秒vs. 111 ± 32 秒, $p=0.042$,平均值 \pm S.E.)。图 18还显示与媒介物处理相比,用化合物C处理的LAD-HF大鼠使它们的转 棒奔跑时间提高了大约2.5倍(277 ± 32 秒vs. 111 ± 32 秒,来自基线、大鼠队 列组(cohort)、处理天数和顺序的ANCOVA模型对照, $p=0.0004$)。因此,给 予化合物C提高了大鼠心力衰竭模型中的疲劳抵抗力。

实施例14:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂在大鼠心力衰竭模型中的体内 影响

[0330] 在研究末期进行来自实施例12的所选动物的原位评估,以评估 Sham和LAD动物中趾长伸肌(EDL)肌肉的功能性特性。评估用和不用化合物C(3mg/kg IV)的影响。

[0331] 使大鼠处于麻醉下并除去实验腿周围的皮肤。然后分离出趾长 伸肌(EDL)肌肉的远端及其相关的肌腱。然后将大鼠置于Aurora原位分析试 验台的平台上,其中将膝盖固定并切断远端肌腱并系在力传感器的臂上。直 接经由不锈钢针电极接触腓神经来刺激肌肉。通过经由伺服发动机向神经施 加电流并记录肌肉所产生的力来评价肌肉收缩性质。调整肌肉长度以在次最 大刺激(30Hz,1ms脉冲,350ms训练耐力)后产生最大等长力(L_0)。一经建 立 L_0 ,则在实验过程中每2分钟用30Hz串(1ms刺激,350ms耐力)刺激神 经。

[0332] 一旦所述准备稳定,就评价力频率关系,然后注射化合物C (3mg/kg IV)或媒介物并评价第二力频率。将刺激频率设定在产生50%最大力 处并将每秒1串的5分钟疲劳刺激实验方案进行5分钟。

[0333] 该实验的结果显示通常LAD-HF与sham动物之间几乎无差异。在两组中,化合物C提高了对低频率刺激的响应,尽管LAD-HF组中提高 稍大(图19和图20)。当在媒介物存在下从第二张力测量值中扣除基线张力 时,显然第二力-频率关系大大降低,可能是由于肌肉的疲劳(图21)。然而, 在化合物C存在下,sham手术EDL肌肉和LAD-HF EDL肌肉中的第二力-频率曲线升高(图21)。与sham相比,在LAD-HF大鼠肌肉中对化合物C的 响应较大。

实施例15:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠心力衰竭模型中去肌膜 肌肉纤维的体外影响

去肌膜的纤维研究的通用操作:

[0334] 使用基于Lynch和Faulkner的适合实验方案(Am J Physiol 275:C1548-54 (1998))制备用于体外去肌膜纤维研究的肌肉组织。简言之,将 来自sham和HF动物的大鼠肌肉迅速解剖,在生理盐水中冲洗,然后在4℃ 下在补充有0.5% TritonX-100 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO)的去肌膜溶液(125mM丙酸钾,20mM咪唑,5mM EGTA,2mM $MgCl_2$, 2mM ATP, pH 7.0)中孵育30分钟。然后将缓冲液换成储备溶液(125mM丙酸钾、20mM咪 唑, 5mM EGTA, 2mM $MgCl_2$, 2mM ATP, 50%甘油, pH 7.0)并在-20℃ 下储存供后来使用。

[0335] 为了去肌膜纤维分析,在4℃下,在严格(rigor)缓冲液(20 μ M MOPS, 5 μ M $MgCl_2$, 120 μ M乙酸钾, 1 μ M EGTA, pH 7.0)中,将单个肌纤 维从组织的较大节段中解剖。然后将它们悬挂在400A力传感器(Aurora Scientific, Ontario, Canada)和固定杆之间,并用2-4 μ l 5%甲基纤维素在丙酮 中的溶液来保护。然后在10℃下将纤维在松弛缓冲液(20 μ M MOPS, 5.5 μ M $MgCl_2$, 132 μ M乙酸钾, 4.4 μ M ATP, 22 μ M磷酸肌酸, 1mg/ml肌酸激酶, 1mM DTT, 44ppm 消泡剂, pH 7.0)中孵育并调整基线张力。通过使纤维缓 冲液变化至补充有1mM EGTA和15mM氯化钙溶液的松弛缓冲液在各纤维 中产生张力并使用网络资源(www.stanford.edu/~cpatton/webmaxc/webmaxcS.htm)来计算。将化合物A加 入到来自DMSO溶液的这些缓冲

液(最终DMSO浓度=1%)中。

[0336] 如上所述,从sham和HF动物中收获EDL肌肉。如图22所示,SHAM和HF EDL纤维之间的力-pCA关系没有差异。然而,3 μ M化合物C显著地造成sham和HF EDL肌肉中力-Ca²⁺关系的左移。

实施例16:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠心力衰竭模型中去肌膜的膈肌肌纤维的体外影响

[0337] 如实施例14所述,从sham和LAD-HF大鼠中收获膈肌肌肉。与sham膈肌相比,LAD-HF膈肌纤维具有显著较低的Ca²⁺敏感性。3 μ M化合物C显著地提高了sham和LAD-HF膈肌纤维中的Ca²⁺敏感性(图23)。

实施例17:快速骨骼肌肌钙蛋白活化剂对大鼠心力衰竭模型中膈肌力-频率关系的体外影响

[0338] 在基于改编自Treat NMD网站 (http://www.treat-nmd.eu./downloads/file/sops/dmd/MDX/DMD_M.1.2.002.pdf) 的标准操作实验方案的器官浴槽系统中通过电场刺激测量膈肌收缩肌力。将来自sham和HF动物的膈肌和最后的浮肋切除,在生理盐水中冲洗,并置于含Krebs-Henseleit缓冲液(118mM NaCl,10mM葡萄糖,4.6mM KCl, 1.2mM KH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄*7H₂O,24.8mM NaHCO₃,2.5mM CaCl₂, 50mg/L筒箭毒碱,50U/L胰岛素,pH:7.4)的控温水套室(water-jacketed chamber) (26-27°C)中,其可用95%O₂/5%O₂连续不断地充气。在平衡10 分钟后,从膈肌剪断使浮肋缚住中心肌腱的垂直条带(strips)。在中心肌腱和浮肋处系上编织丝缝线并连接到两个铂电极之间力传感器。将膈肌条带设定为产生最大颤搐(twitch)张力(L_o)的长度。肌肉的力-频率特点通过在10-150 Hz的频率(Grass Stimulator,800ms串持续时间,0.6ms脉冲宽度)下刺激肌肉来获得。将化合物C混悬在DMSO中并直接加入到浴槽中。

[0339] 如图24所示,与sham膈肌相比,LAD-HF膈肌肌肉产生显著较低的肌力。在次最大频率的电刺激下,30 μ M化合物C显著地提高sham(图25,上部区域)和LAD-HF(图25,下部区域)膈肌的力。因此,这些研究表明通过给予肌钙蛋白活化剂例如化合物C提高膈肌肌肉Ca²⁺敏感性改善了无力膈肌中的张力输出。

[0340] 虽然已经显示并描述了一些实施方案,但可在不偏离本发明的精神和范围下对其进行多种修饰和替代。例如,对于权力要求构建目的,意在使下文所述权利要求不以任何比文字语言更窄方式解读,且由此意在使来自说明书的示例性实施方案不被理解成权利要求。相应地,应当理解的是,已通过举例说明而非限制权利要求范围的方式描述了本发明。

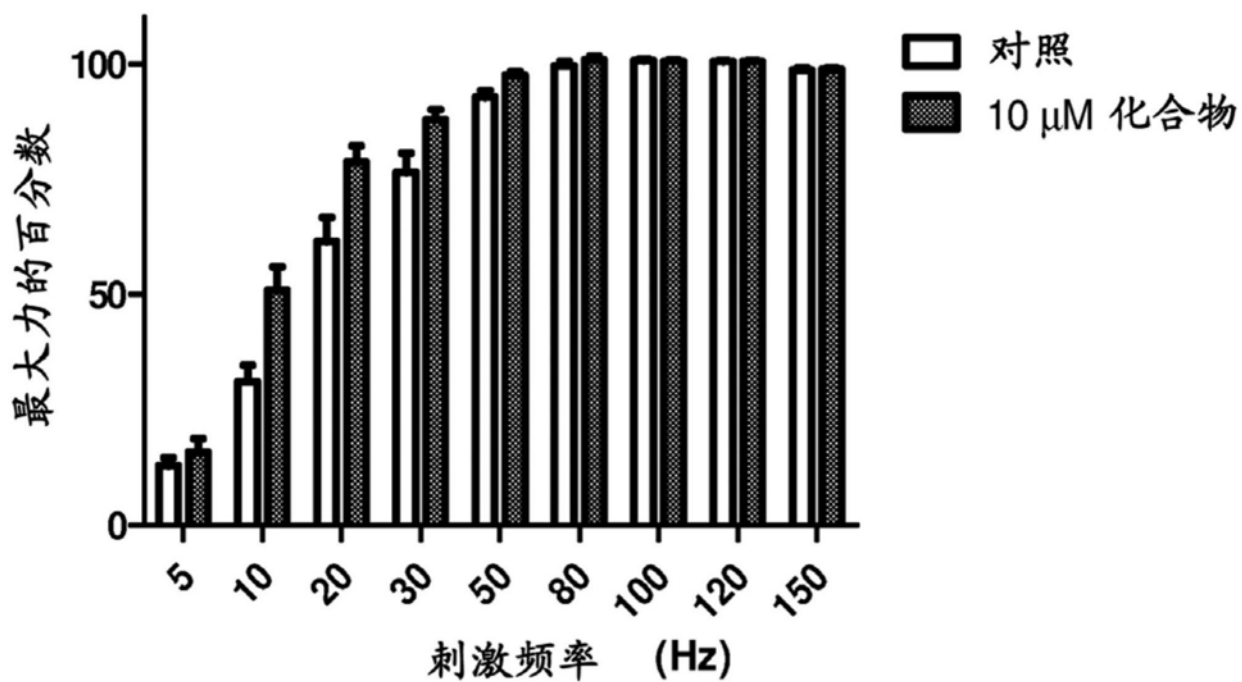


图1

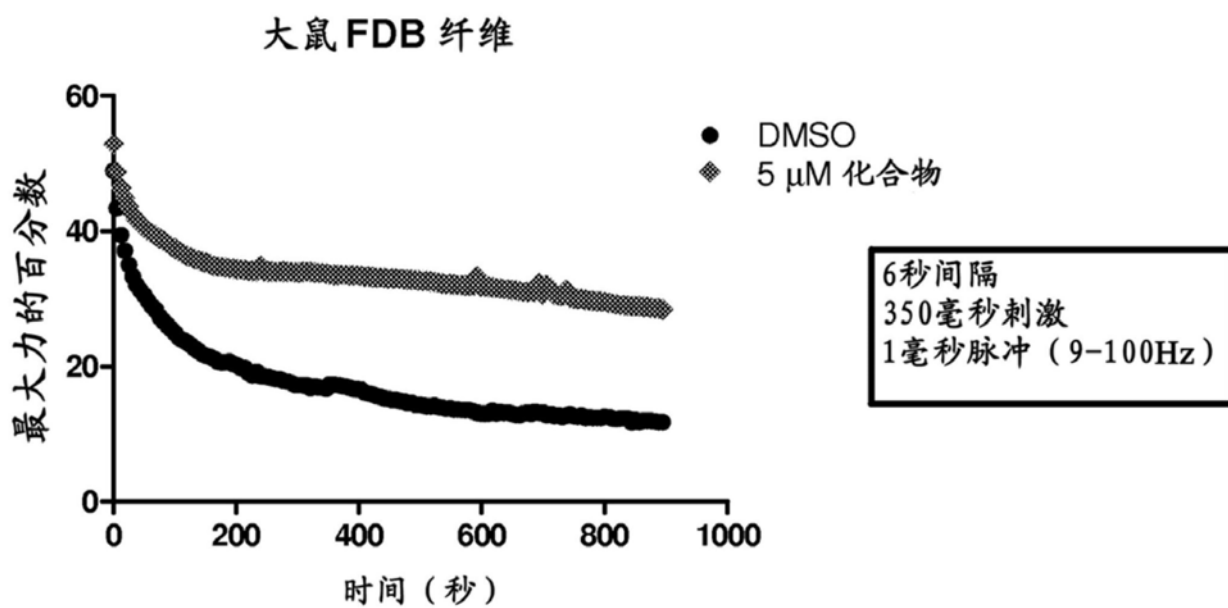


图2

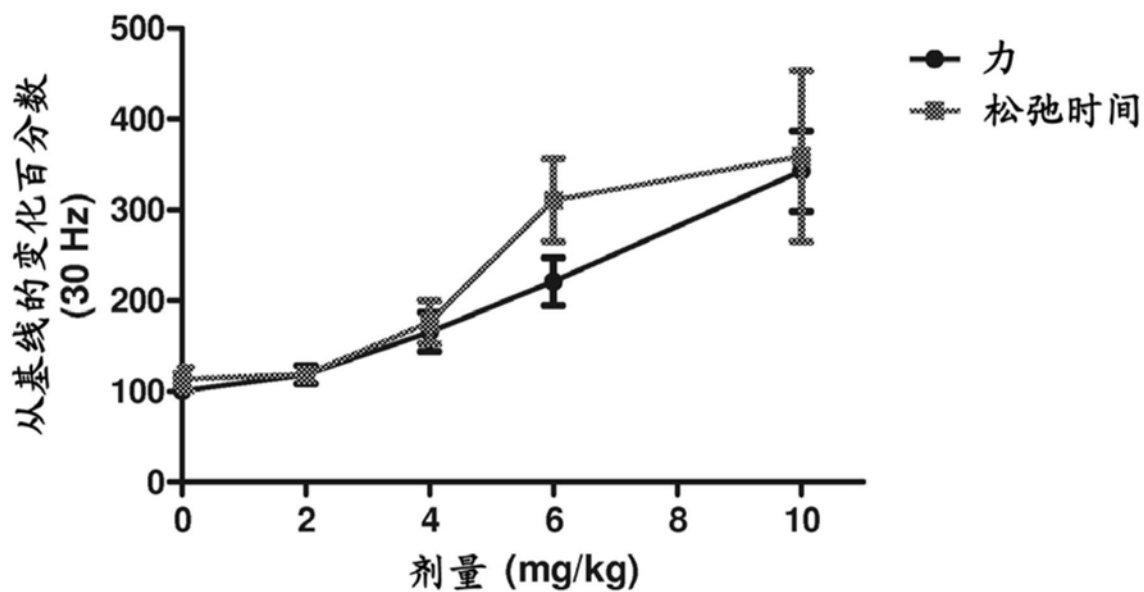


图3

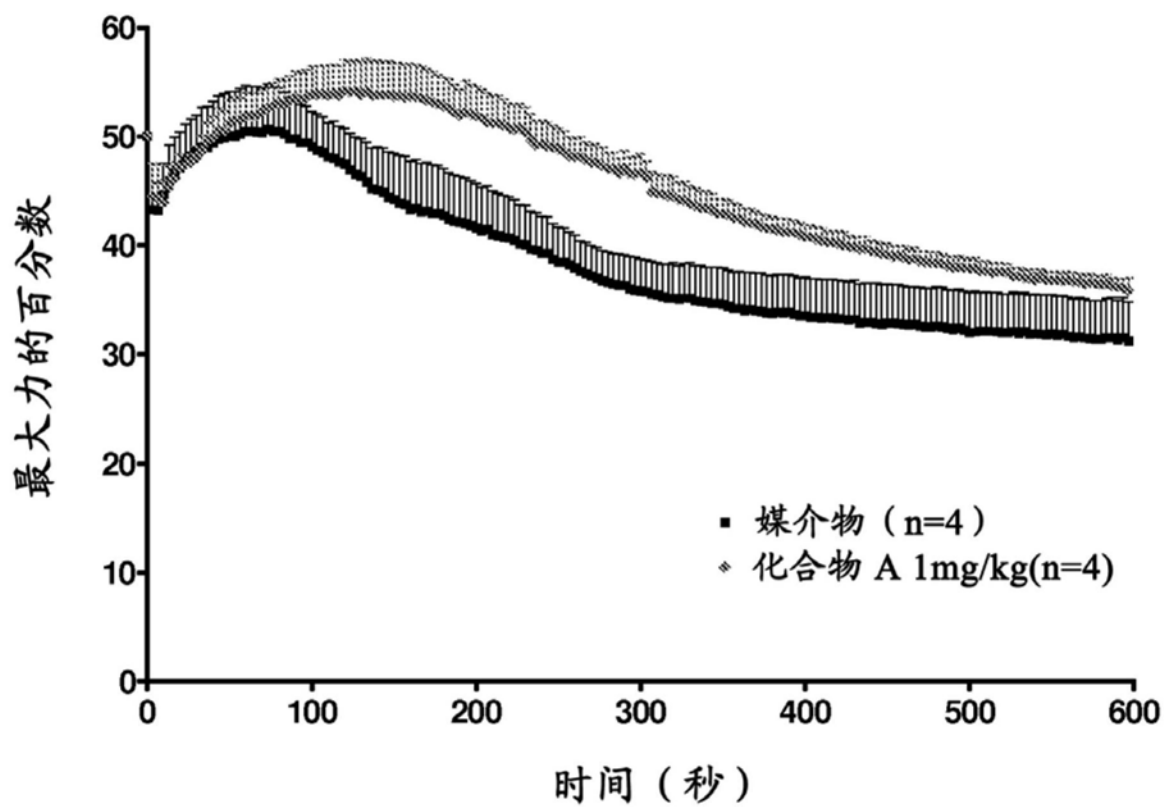


图4

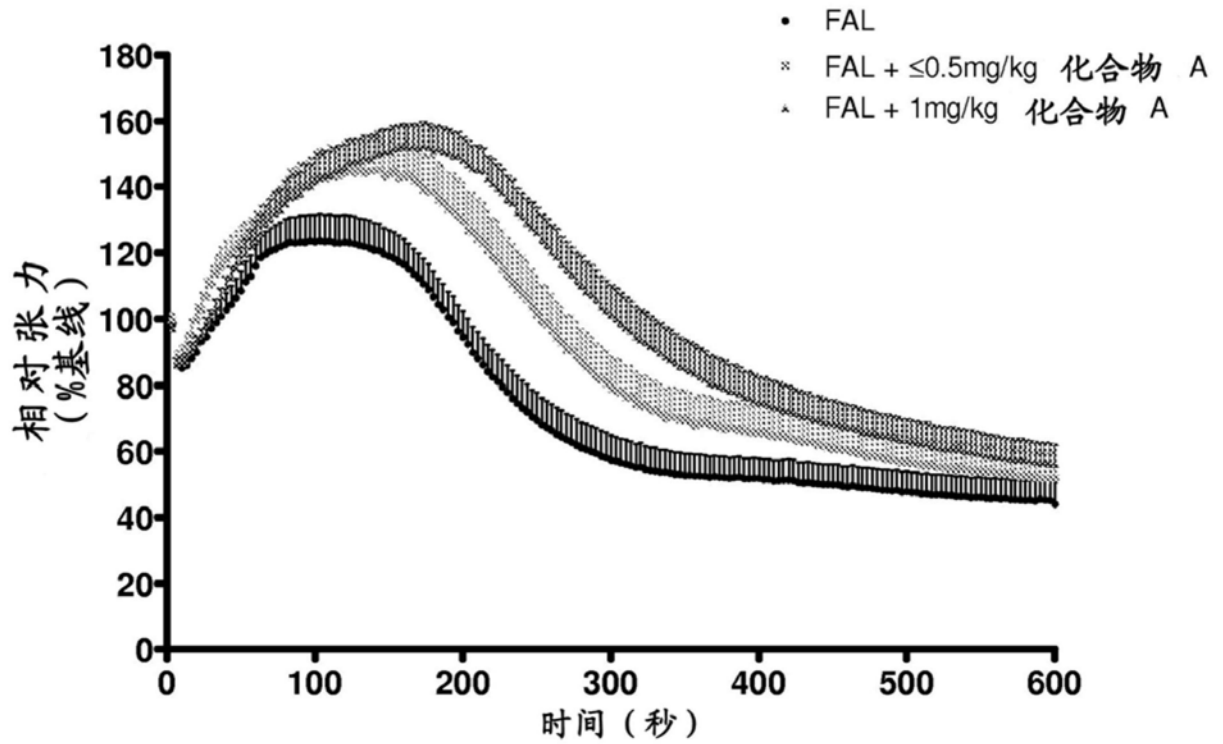


图5

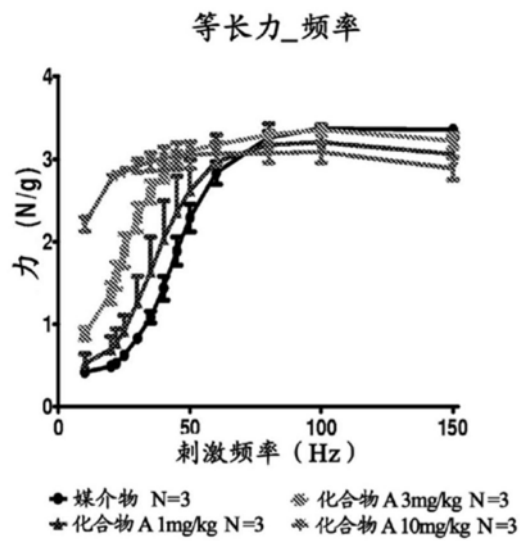


图6A

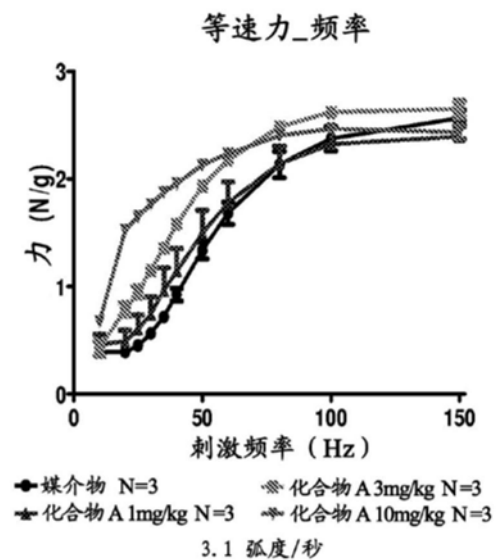


图6B

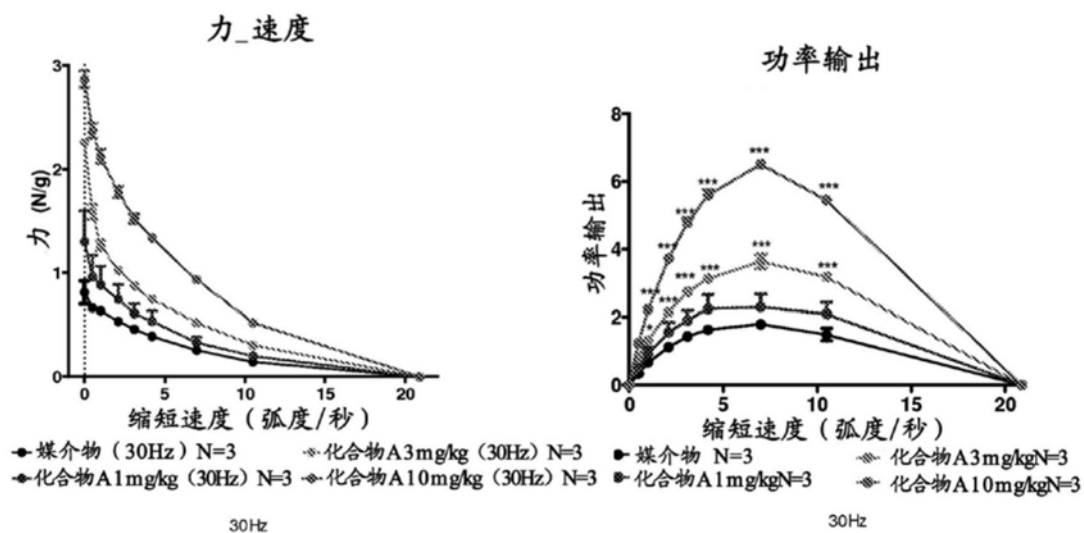
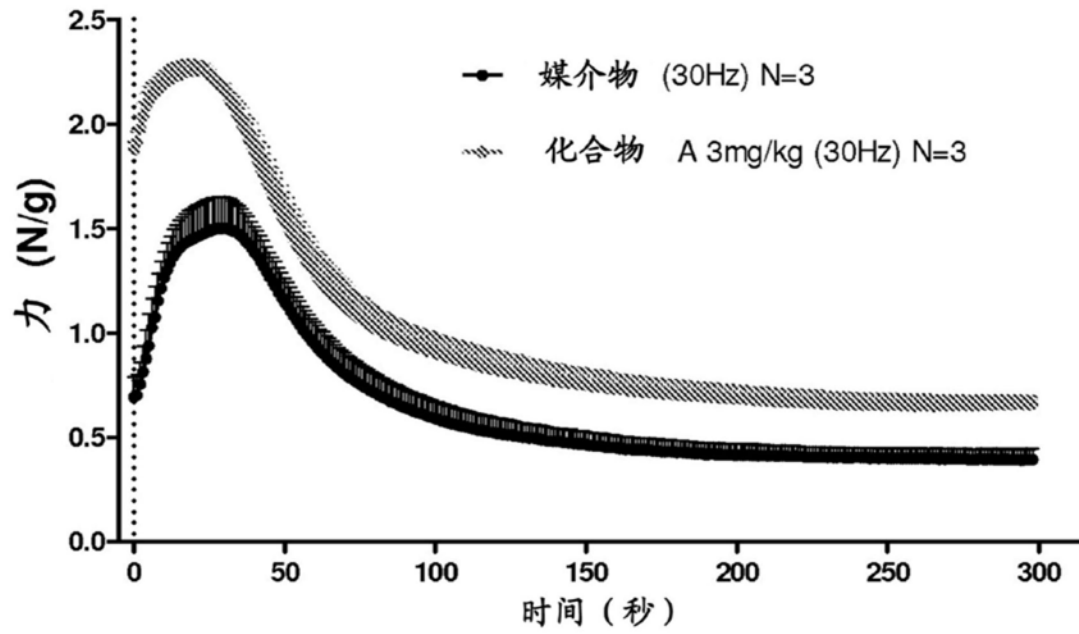


图. 6C

图. 6D



3.1 弧度/秒

图6E

等长力_频率

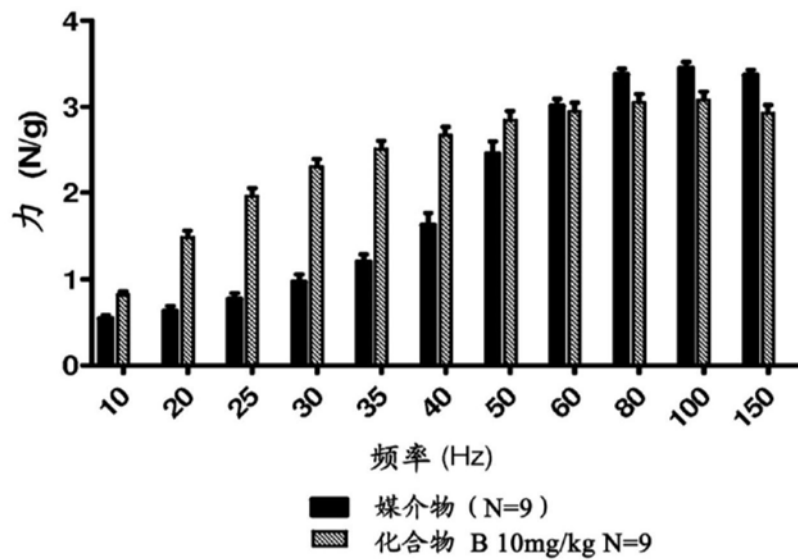


图7A

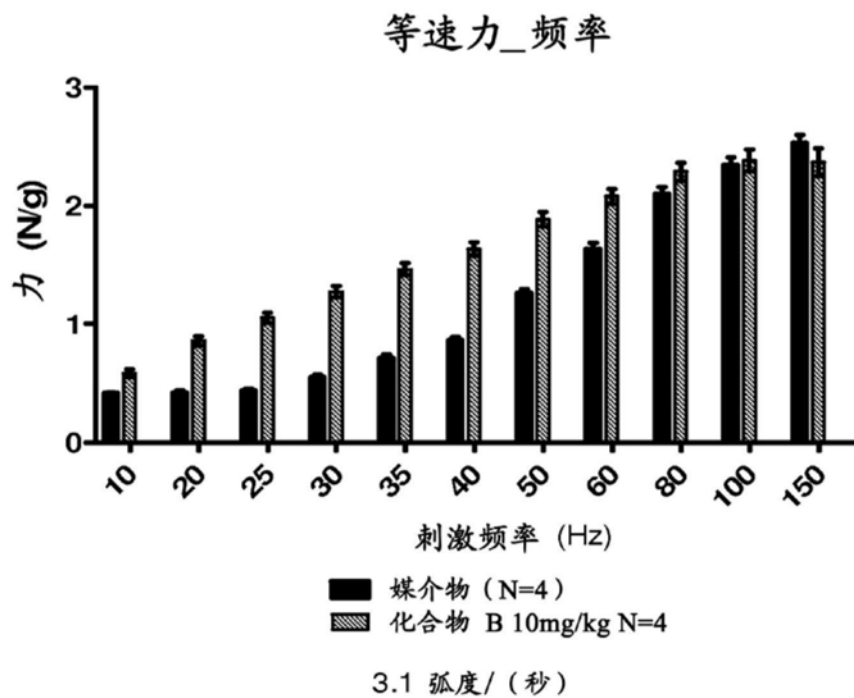


图7B

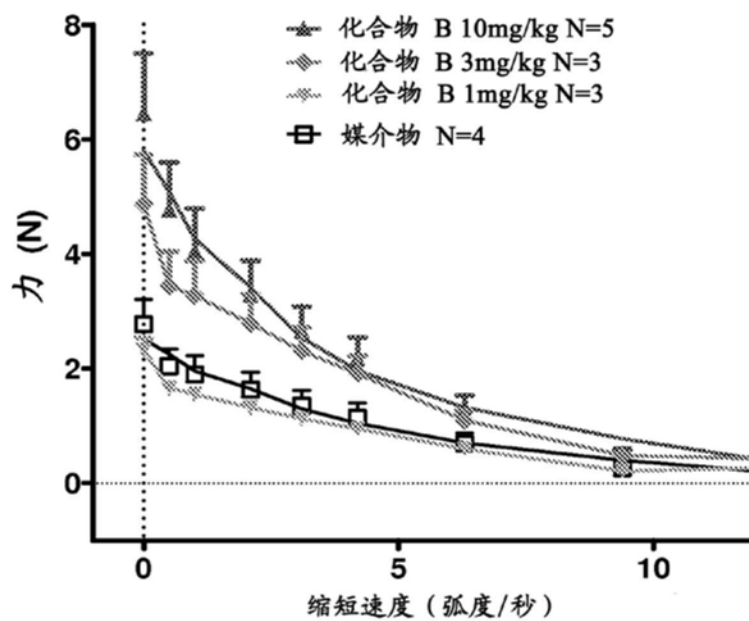


图7C

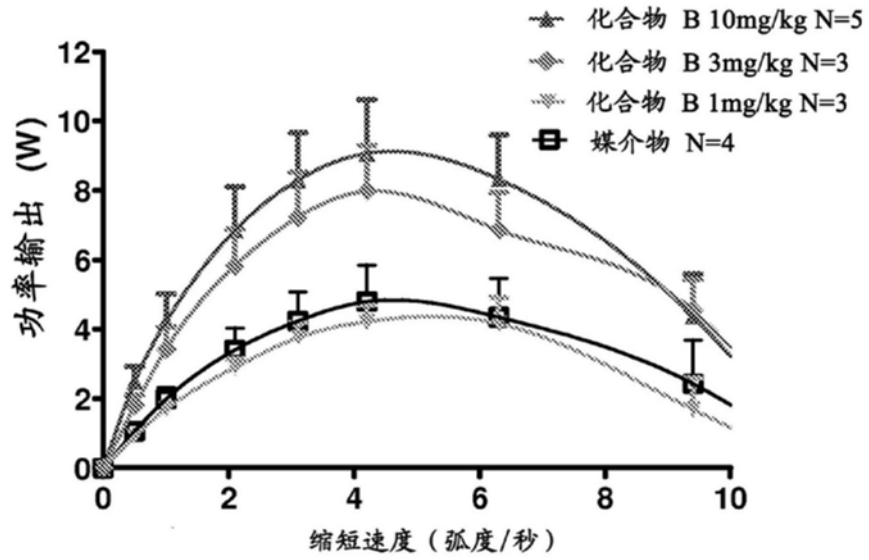


图7D

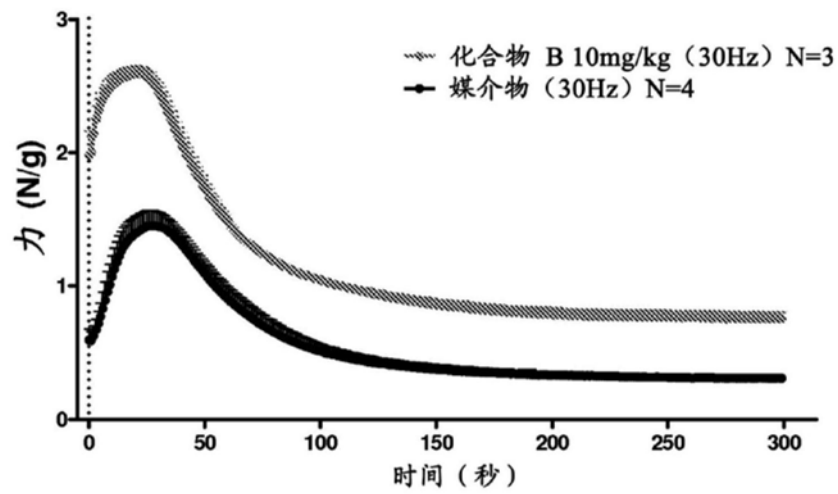
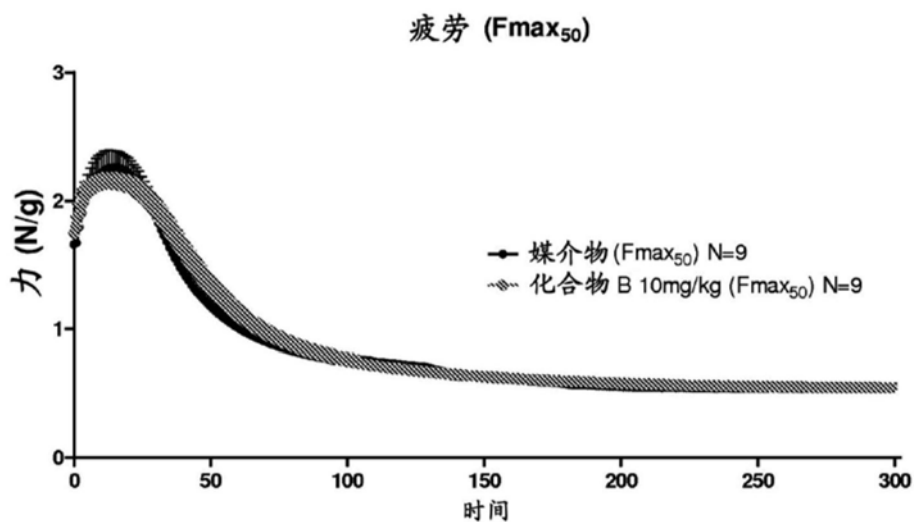


图7E



媒介物	AVG
计算的频率 (Hz)	41.7777778
所使用的频率 (Hz)	42.7777778

化合物 B	AVG
计算的频率 (Hz)	23
所使用的频率 (Hz)	25

图7F

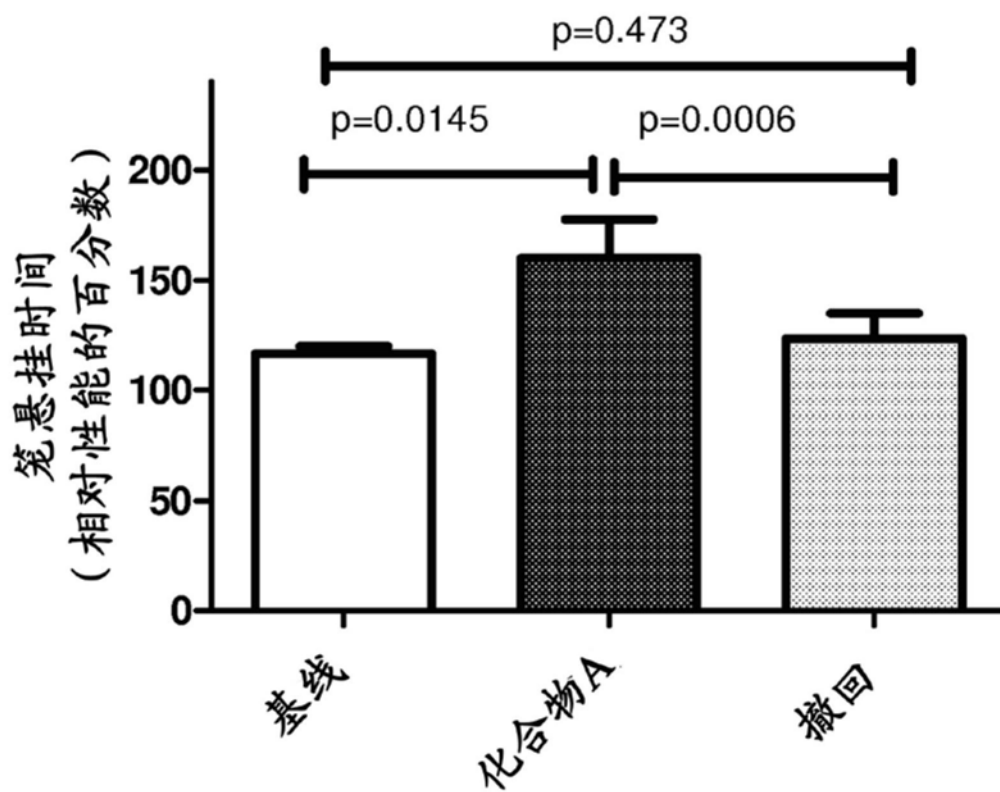


图8

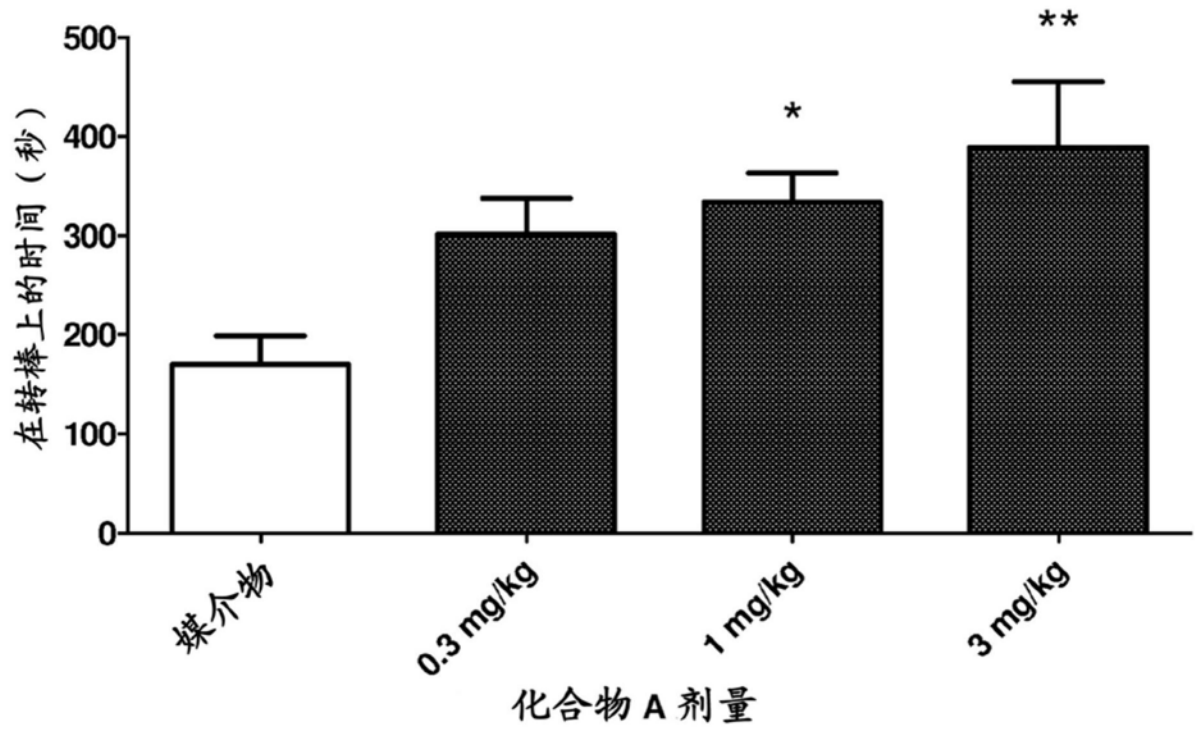


图9

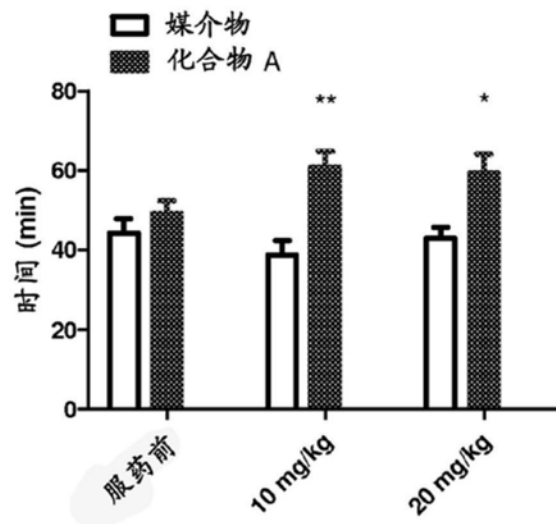


图10A

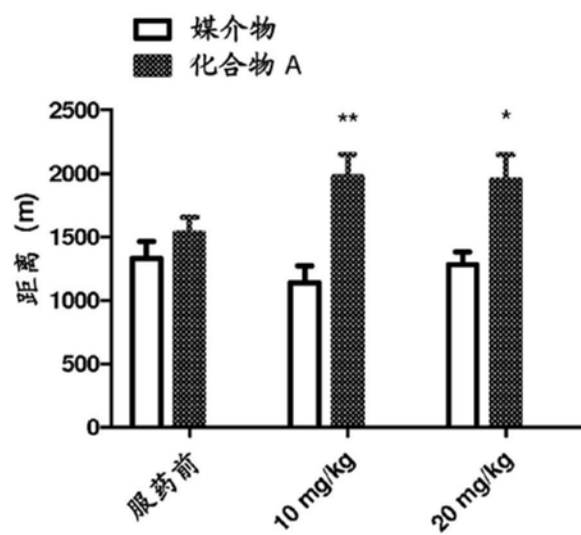


图10B

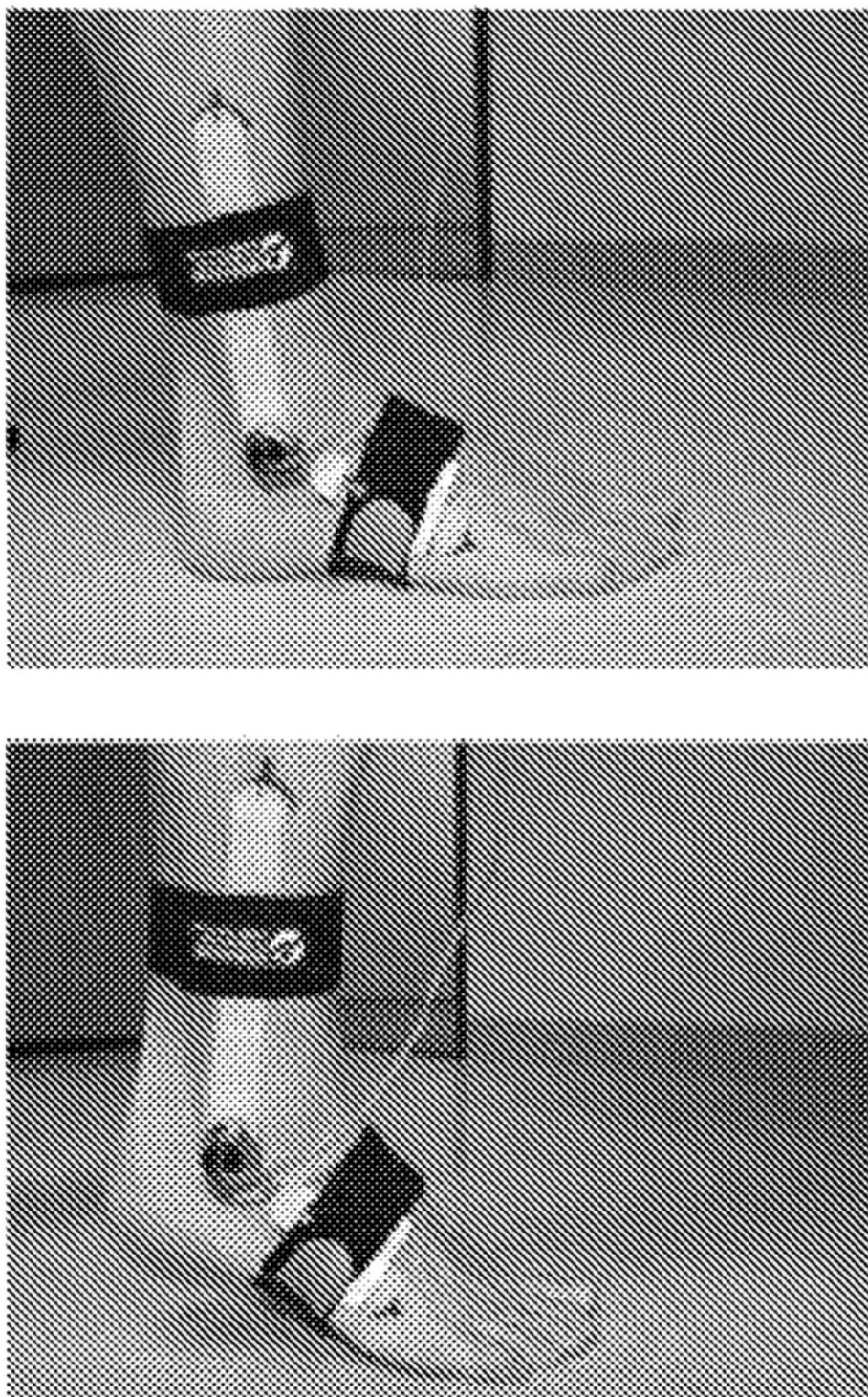


图11

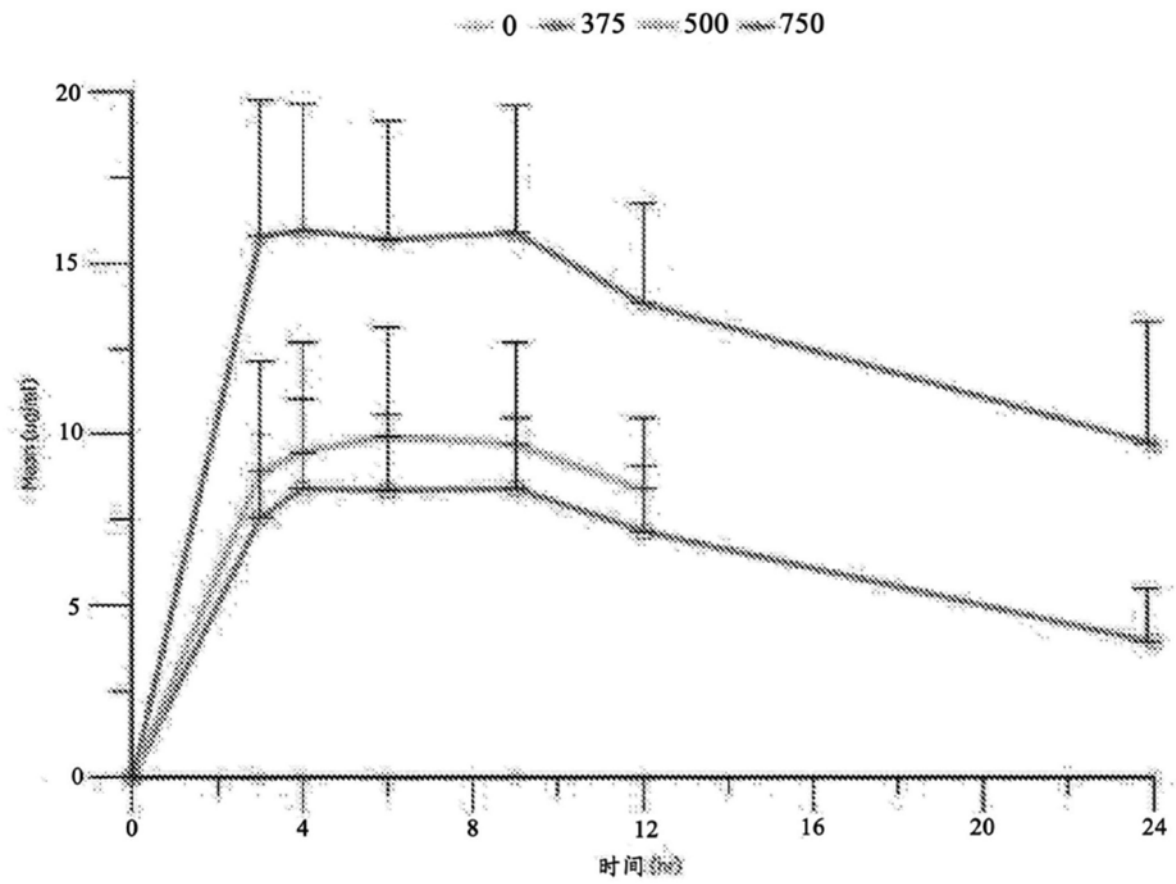


图12

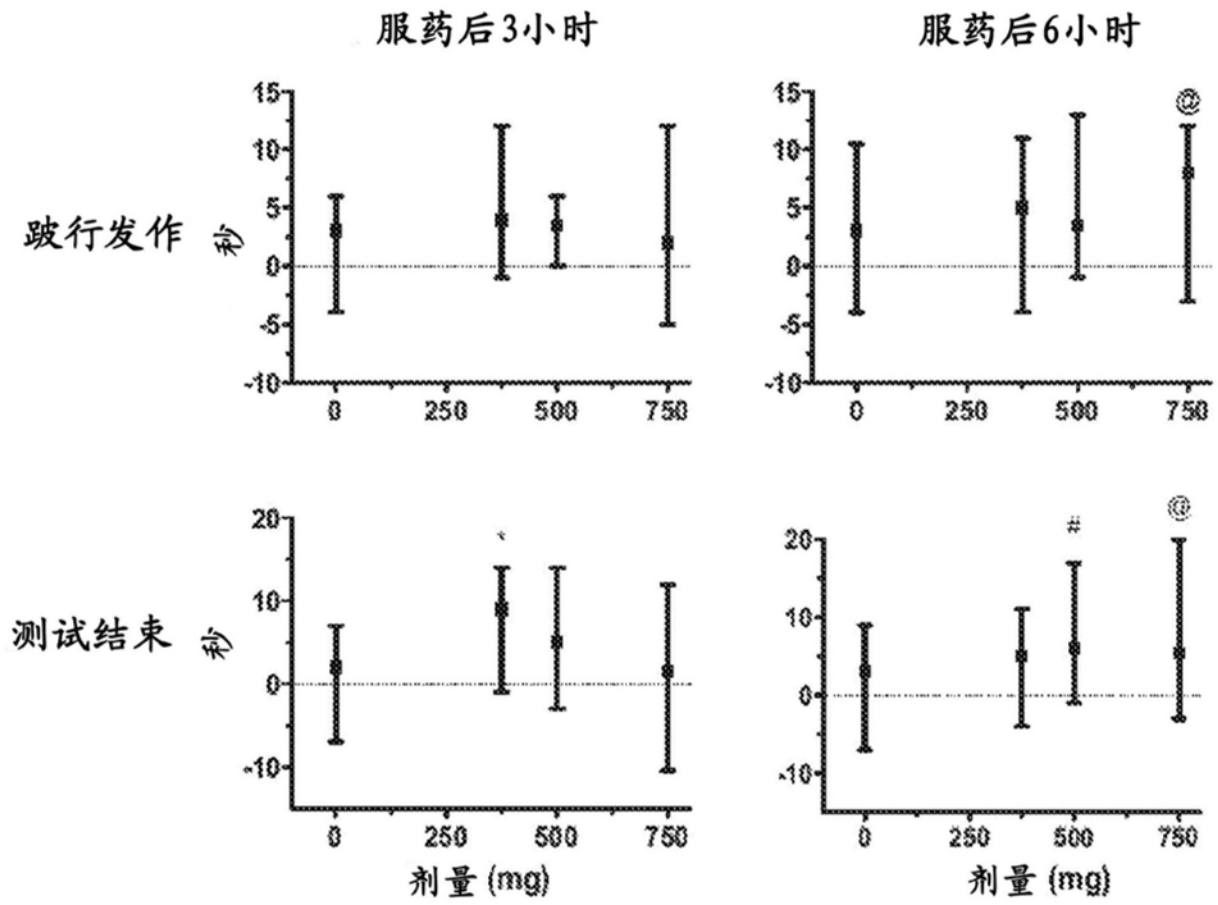


图13A

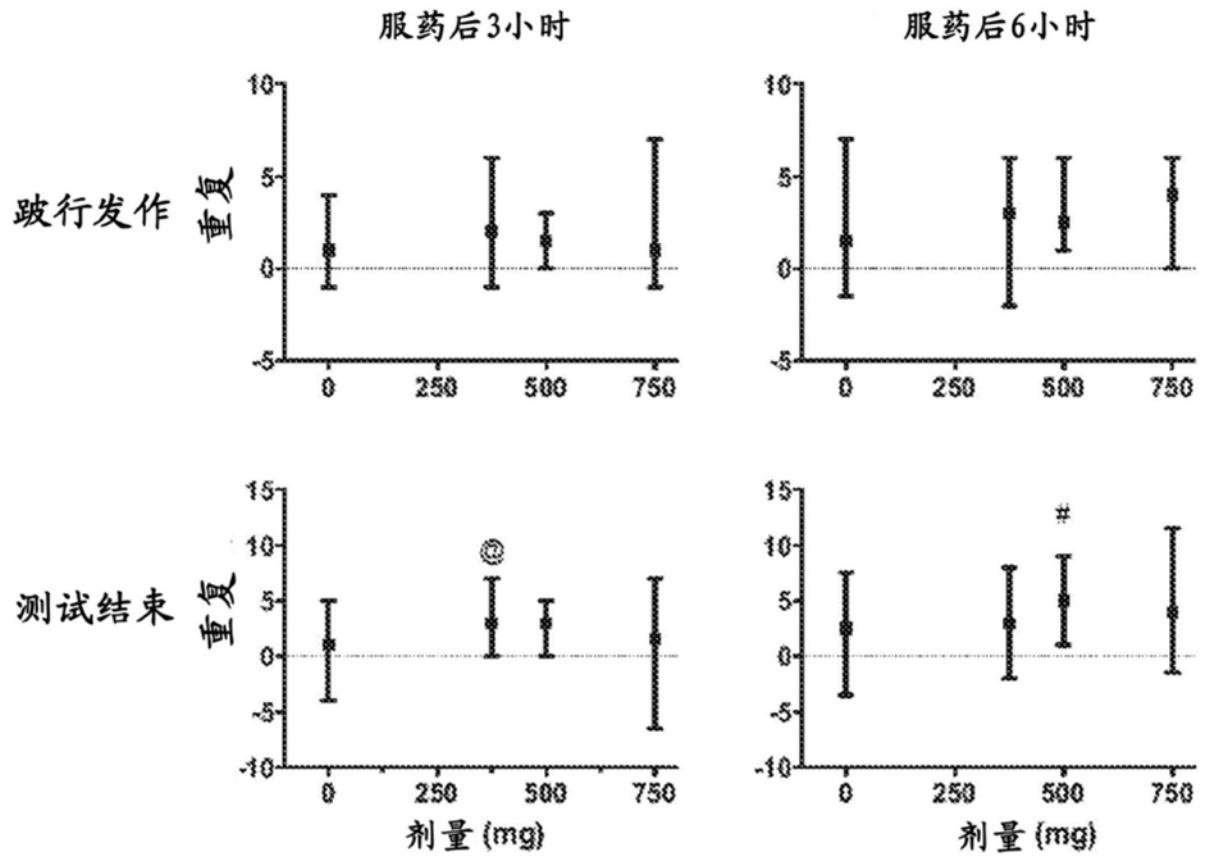


图13B

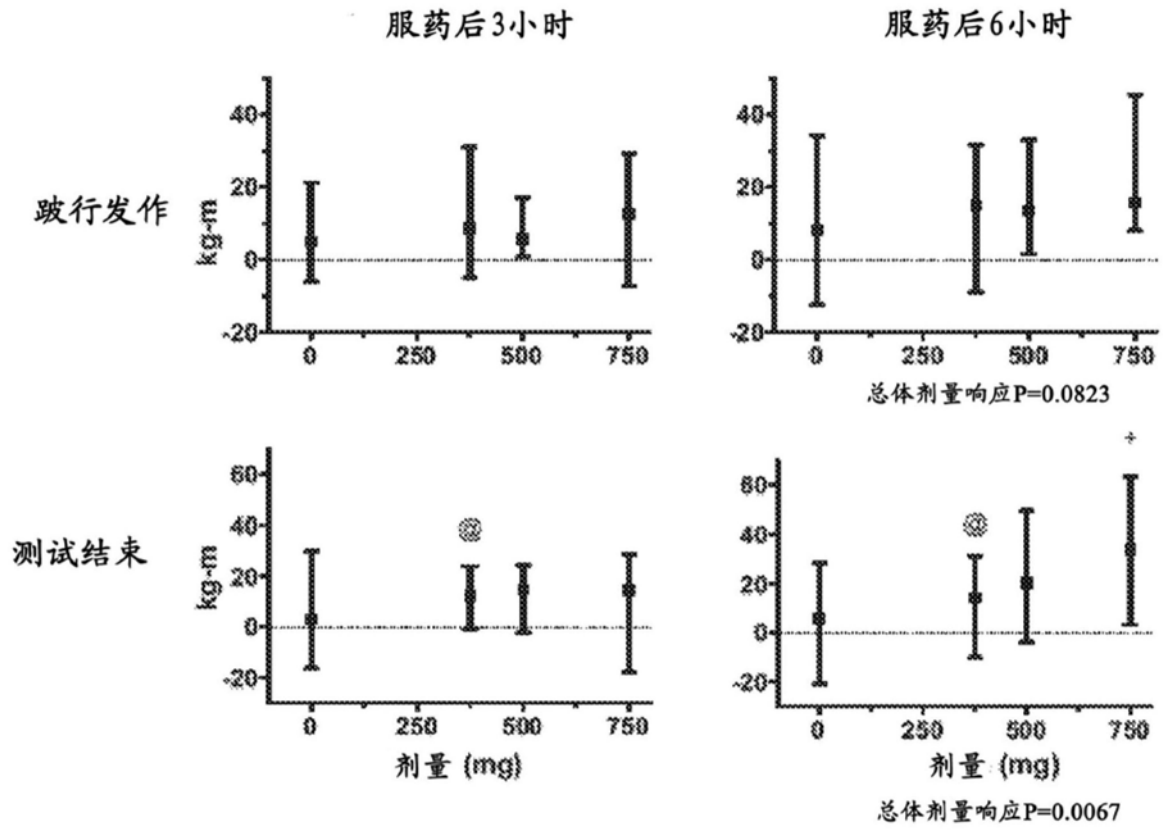


图13C

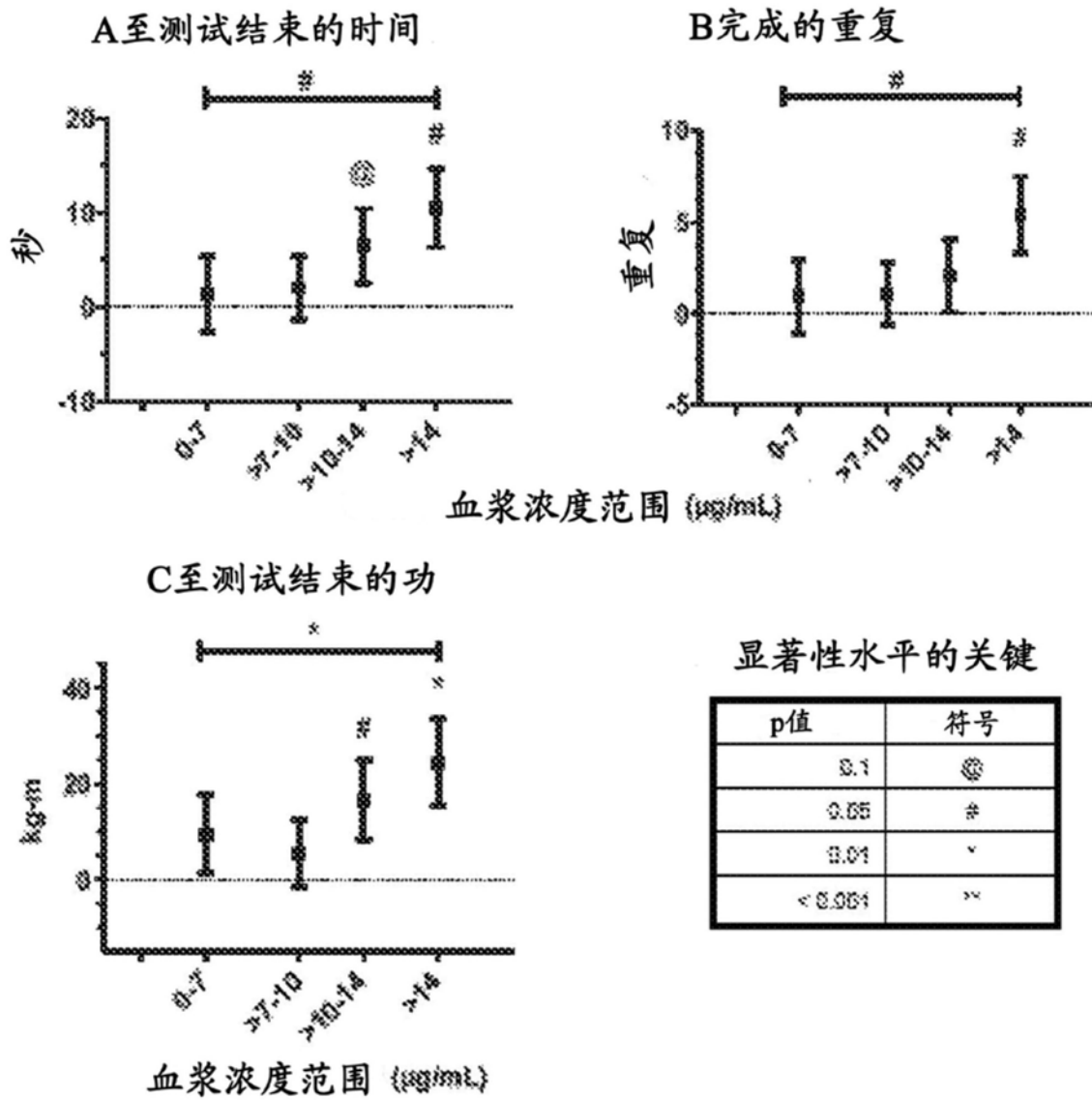


图14

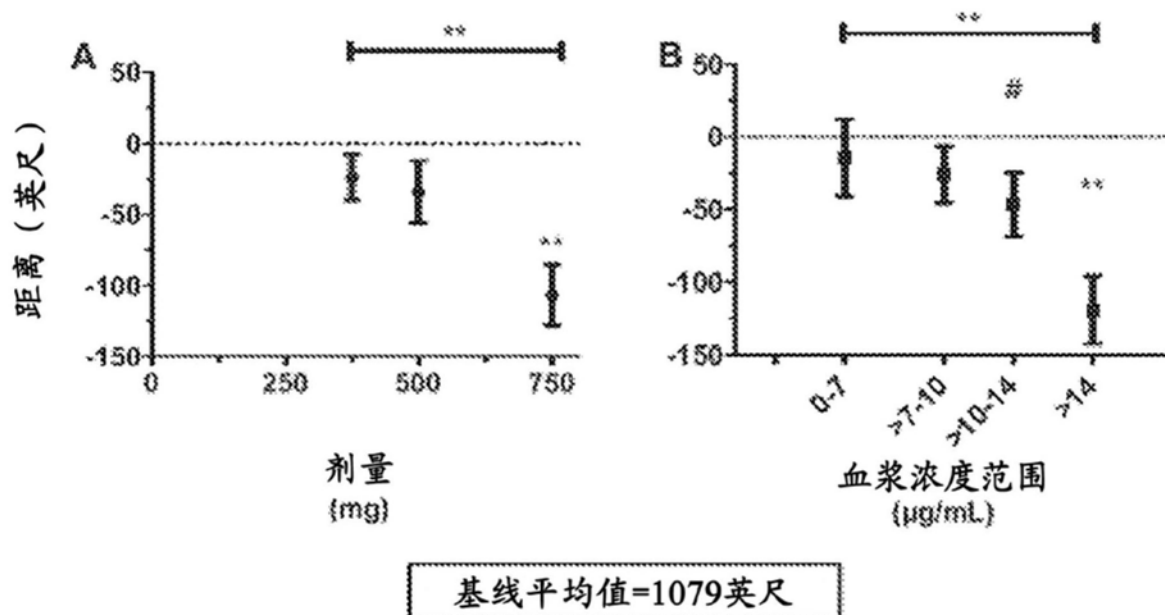
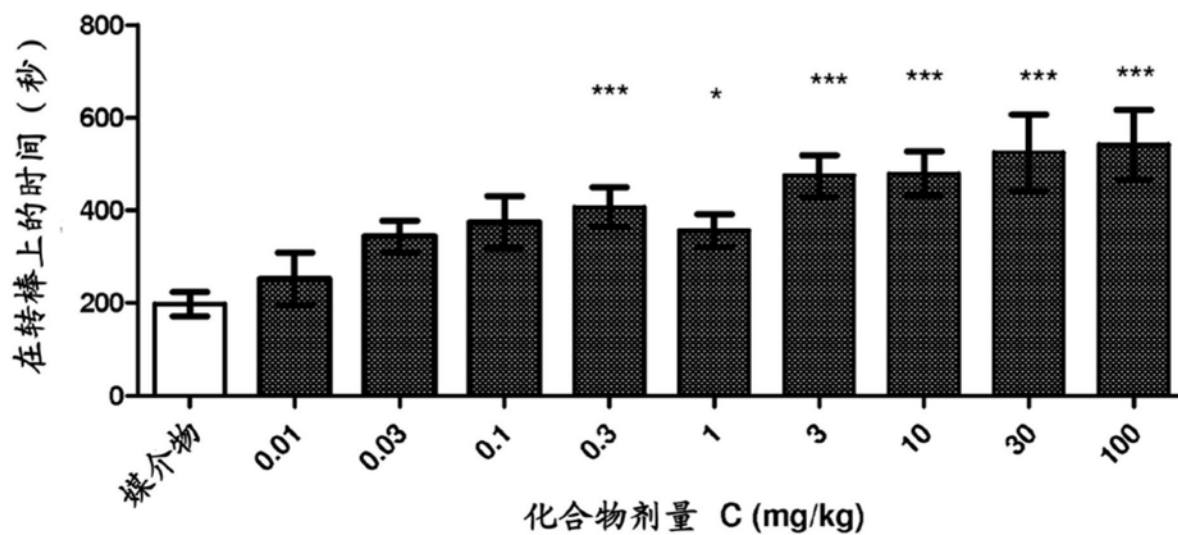


图. 15A

图. 15B



*=P<0.05, ***=P<0.001 经1因素ANOVA和事后Dunnett检验

图16

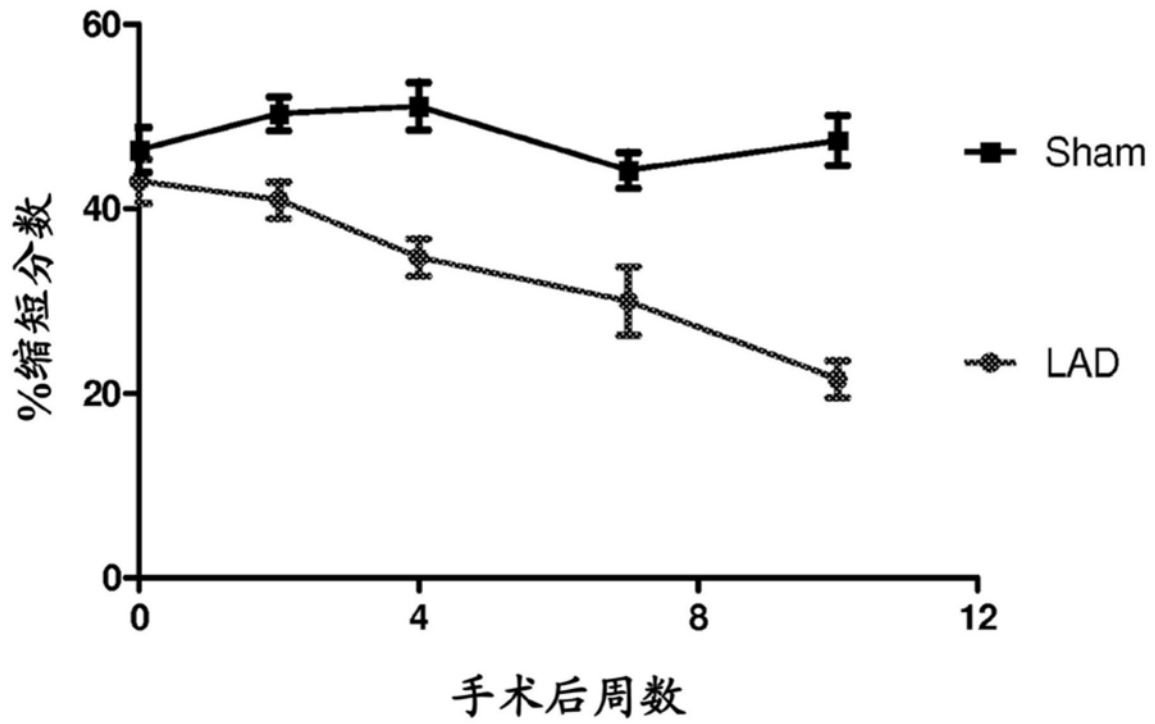


图17

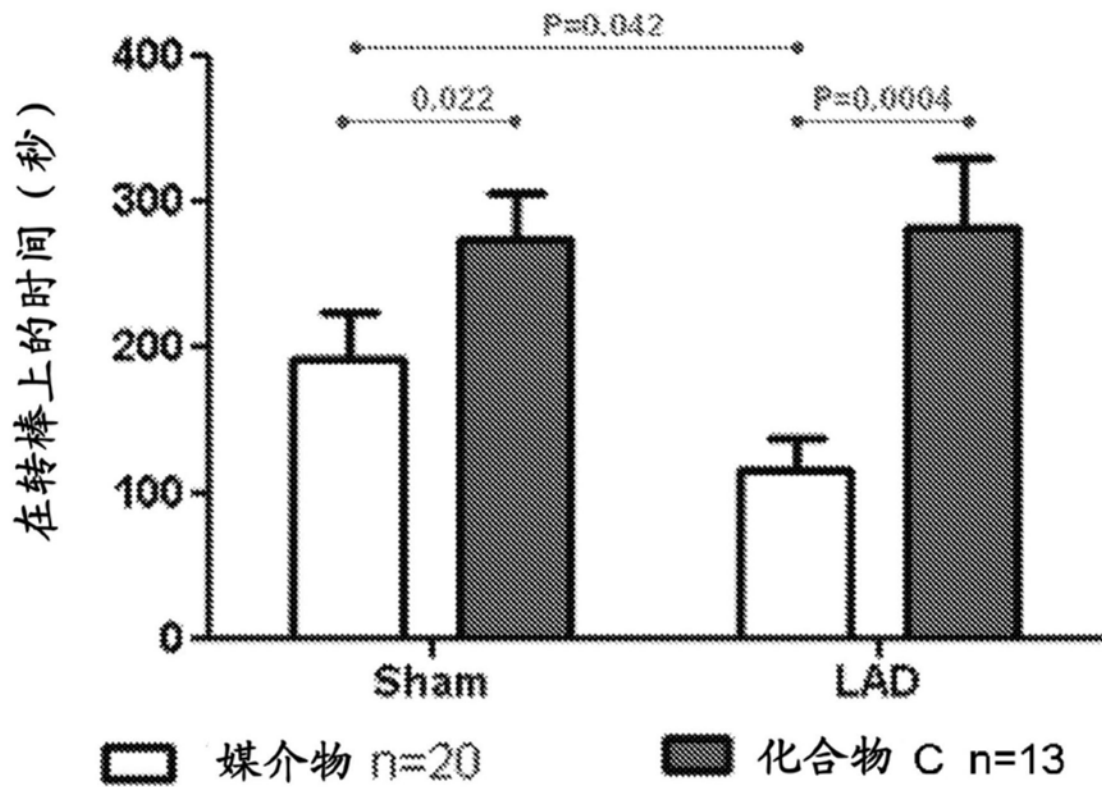


图18

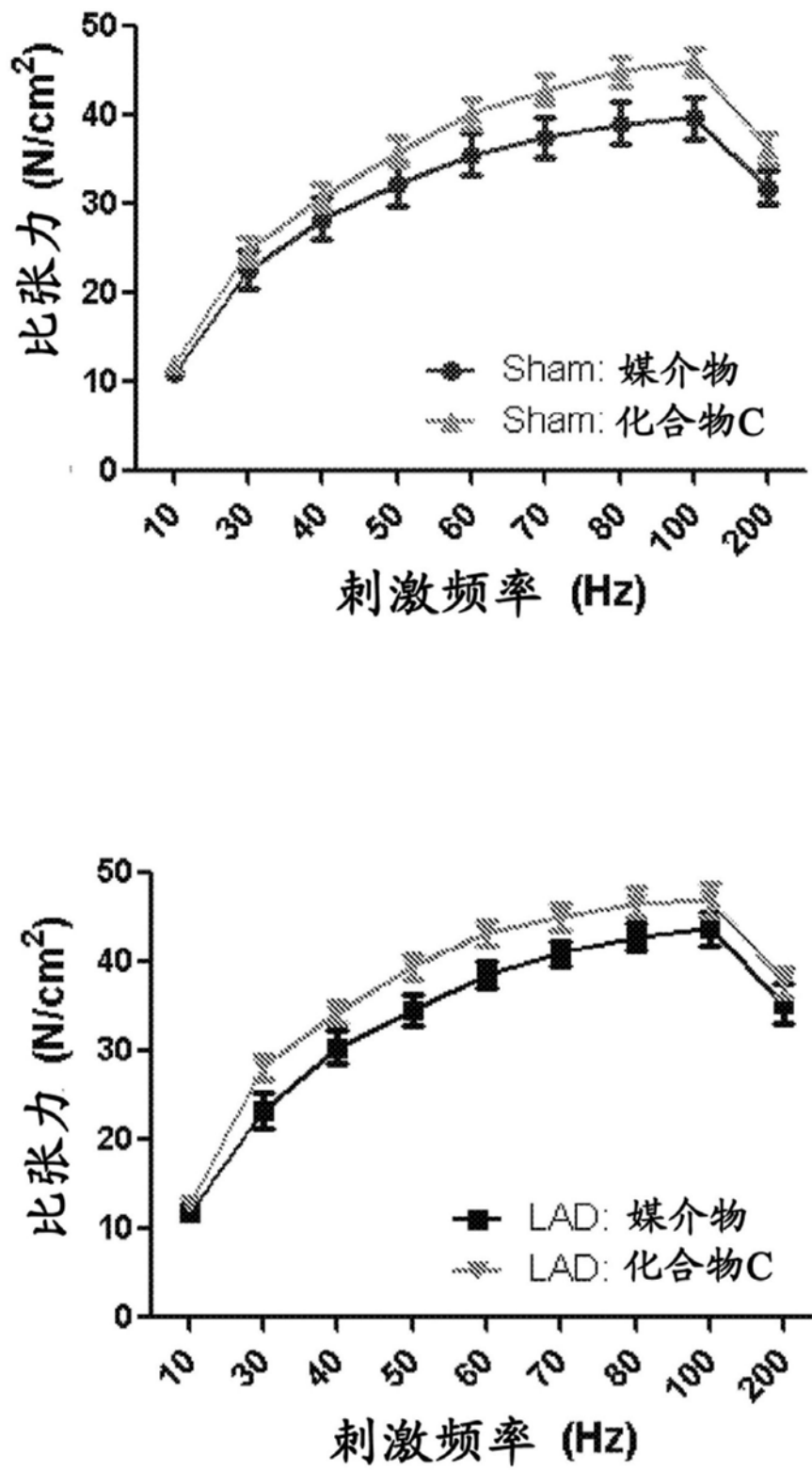


图19

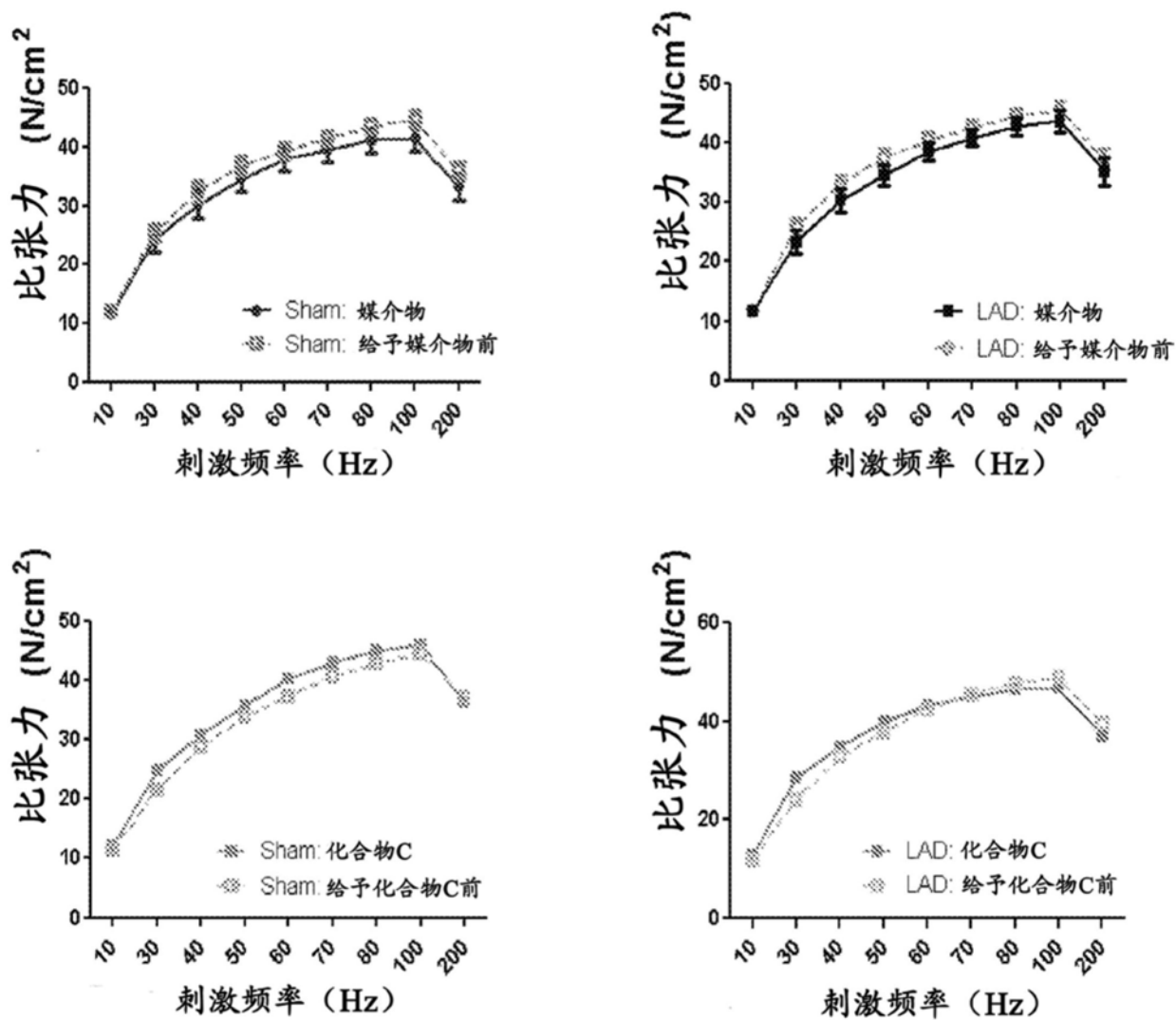


图20

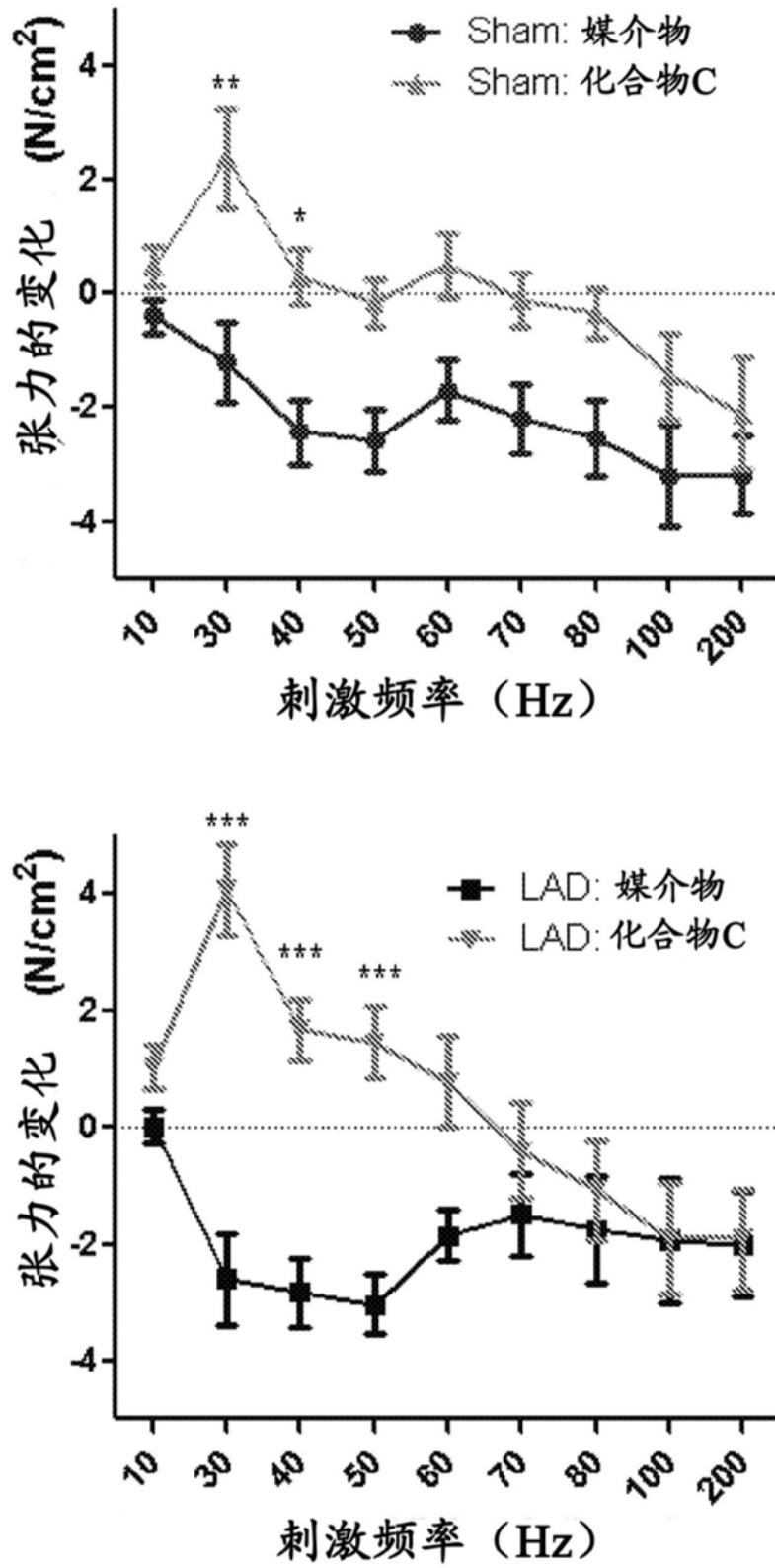


图21

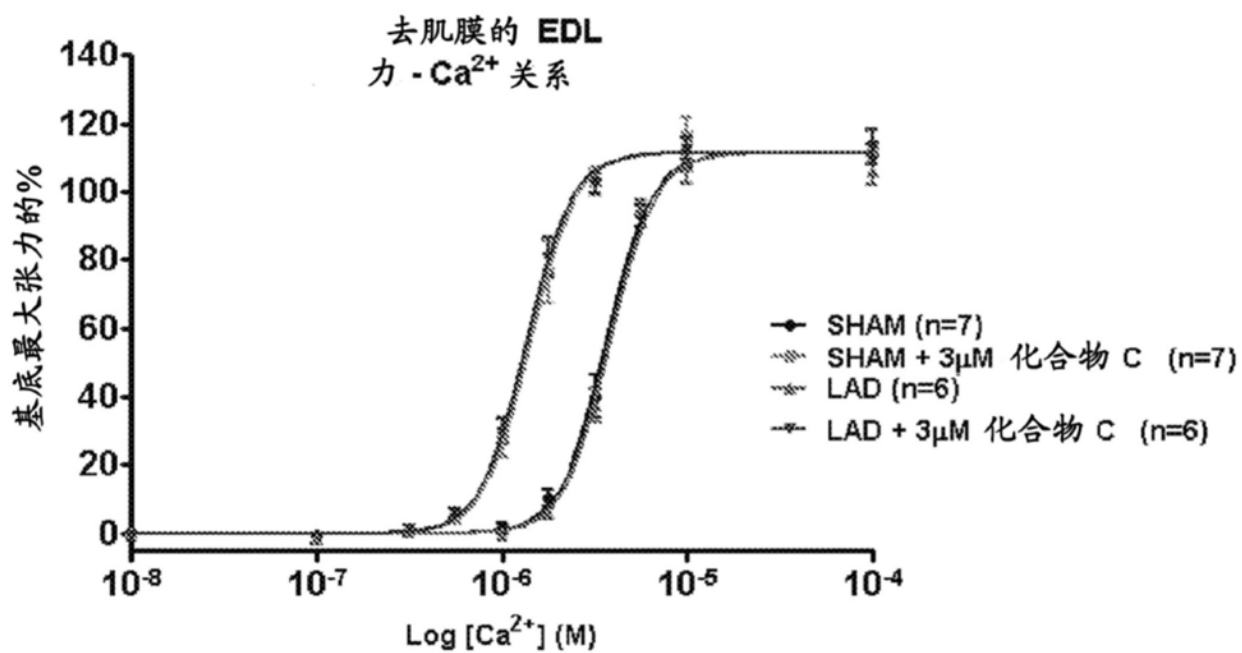


图22

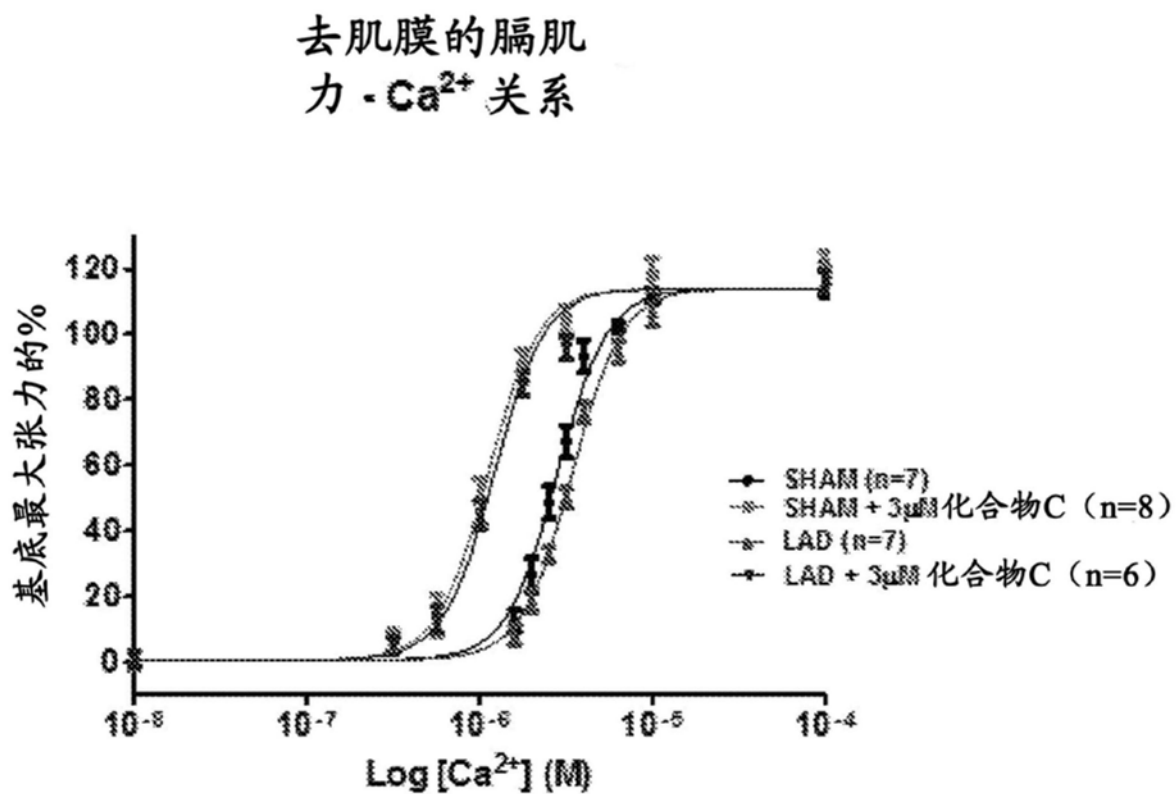


图23

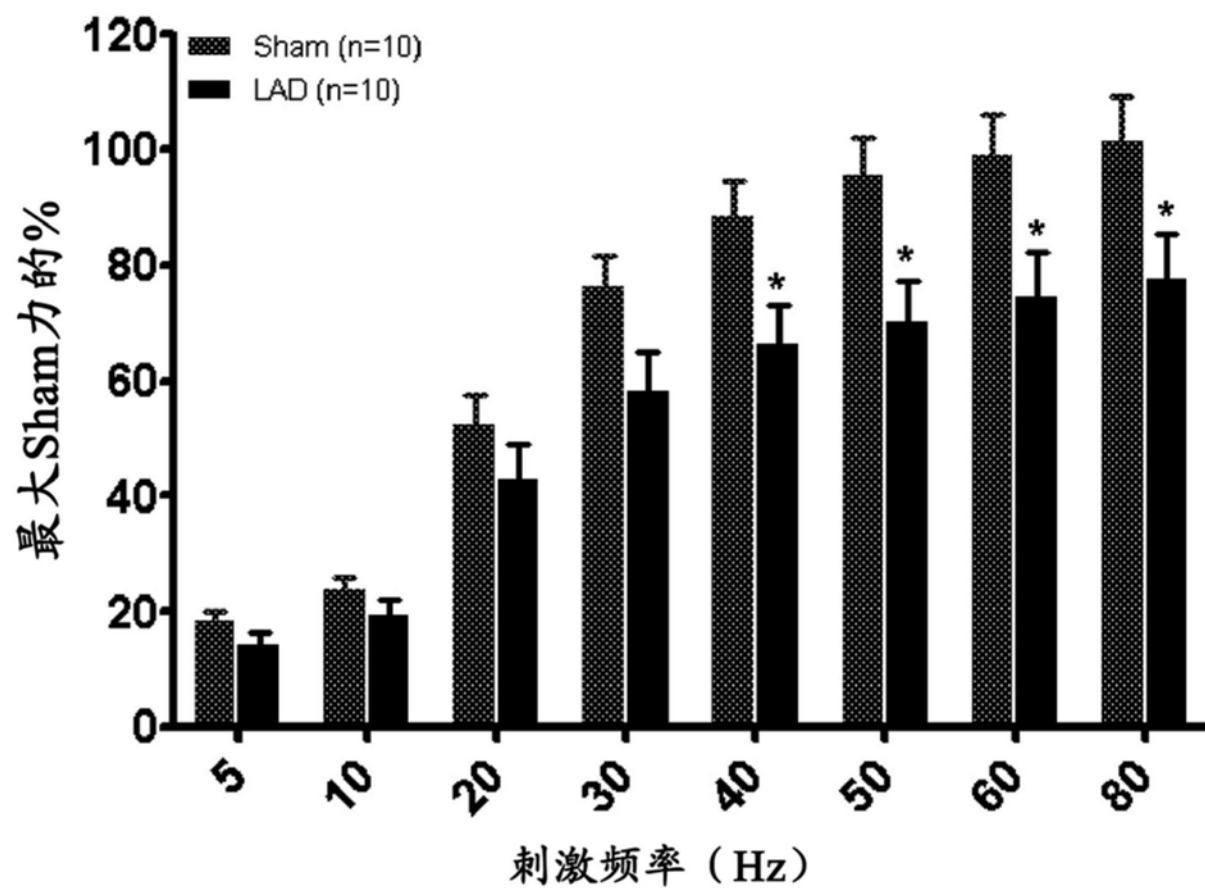


图24

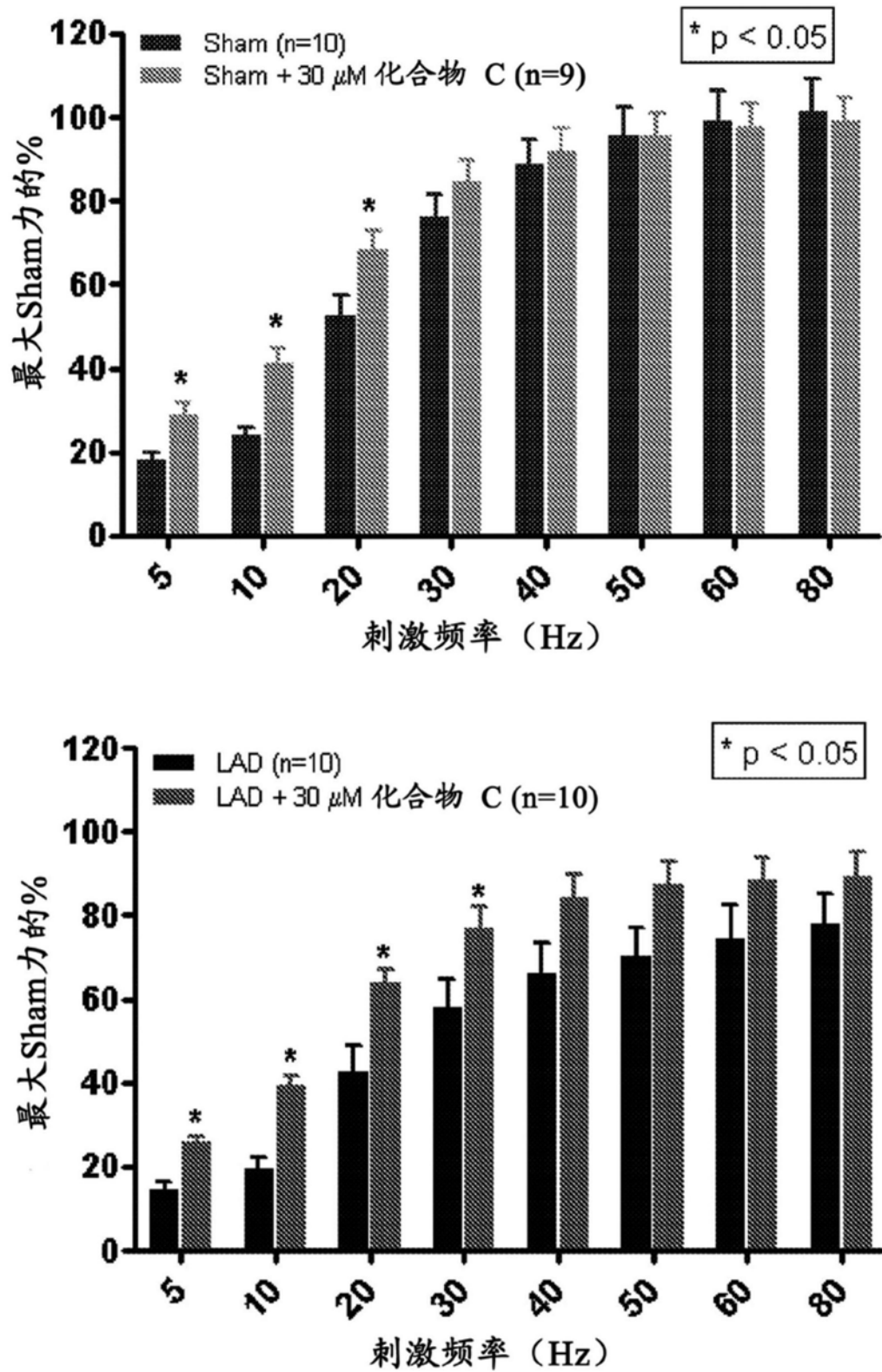


图25