



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102292338 B

(45)授权公告日 2016.09.28

(21)申请号 200980150091.4

C07D 417/12(2006.01)

(22)申请日 2009.12.08

C07D 403/14(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102292338 A

(43)申请公布日 2011.12.21

(30)优先权数据

61/120,827 2008.12.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.06.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/067197 2009.12.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/077680 EN 2010.07.08

(73)专利权人 萌蒂制药国际有限公司

地址 百慕大汉密尔顿

(72)发明人 J·J-Q·吴 L·王

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 朱黎明

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2005020897 A2,2005.03.10,

WO 2006007864 A1,2006.01.26,

CN 101223175 A,2008.07.16,

Munikumar Reddy Doddareddy,等.3D

pharmacophore based virtual screening of
T-type calcium channel blockers.

《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2006,
第15卷(第2期),第1094页化合物VH01,第1091页
右栏最后一句话.

Yunosova, O. N.等.Selective
alkylation of 3,5-dihalo-6H-anthr[1,
9-cd]isoxazol-6-ones.《Tekhnologiya》.2004,
第47卷(第8期),第125页表格化合物IIID.

L. M. Gornostaev,等.Amination of
anthra[1,9-c,d]isoxazol-6-ones.《Khimiya
Geterotsiklicheskikh Soedinenii》.1980,(第
7期),第706页化合物IIIc、IIIi.

审查员 杨森

权利要求书2页 说明书59页

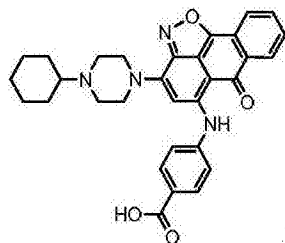
(54)发明名称

酪氨酸激酶蛋白受体拮抗剂

(57)摘要

本发明涉及具有下列功能的取代杂环化合物的合成和含有这些化合物的药物组合:都能够抑制或拮抗一个酪氨酸激酶的受体家族,原肌球蛋白相关的激酶(Trk),特别是神经生长因子(NGF)的受体-TrkA.这项发明还涉及这些化合物在治疗和/或预防下列症状中的应用:疼痛,癌症,血管再狭窄,动脉粥样硬化,牛皮癣,血栓形成,与髓鞘形成障碍型或脱髓鞘病有关的疾病,失调或损伤,又或者与神经生长因子TrkA异常活性有关的疾病或失调。

1. 一种用于治疗疼痛的药物组合物, 它包括药学有效量的下式化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体:



2. 如权利要求1所述的药物组合物, 它的剂型选自: 溶液剂, 乳化液剂, 片剂, 丸剂, 颗粒剂, 胶囊剂, 粉剂, 缓释制剂, 栓剂, 气雾剂, 喷雾剂, 或悬浮液剂。

3. 如权利要求2所述的药物组合物, 它的剂型选自: 片剂或胶囊。

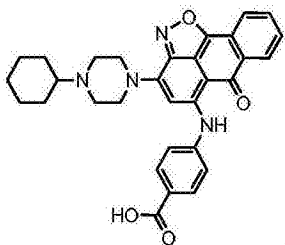
4. 如权利要求1所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物是选自以下的剂型: 皮内剂型、肌肉内剂型、腹膜内剂型、静脉内剂型、皮下剂型、鼻内剂型、硬脑膜外剂型、口服剂型、舌下剂型、大脑内剂型、阴道内剂型、透皮剂型、直肠给药剂型、吸入给药剂型、局部剂型。

5. 如权利要求4所述的药物组合物, 它是口服剂型。

6. 如权利要求5所述的药物组合物, 其特征在于, 所述口服剂型选自: 片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉末剂、乳剂、胶囊剂、糖浆剂和酏剂。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的药物组合物, 它还包括一种或多种选自以下的试剂: 甜味剂、调味剂、着色剂、保护剂、时间延迟材料、赋形剂或稀释剂, 所述时间延迟材料选自丙三醇单硬脂酸酯或者丙三醇硬脂酸酯。

8. 下式化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或抑制疼痛的药物中的用途:



9. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述疼痛是广义疼痛症。

10. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述疼痛是急性疼痛。

11. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述疼痛是慢性疼痛。

12. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述疼痛是神经性疼痛。

13. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述疼痛是炎症疼痛。

14. 如权利要求8-13中任一项所述的用途, 其特征在于, 所述药物以选自以下的剂型给药: 皮内剂型、肌肉内剂型、腹膜内剂型、静脉内剂型、皮下剂型、鼻内剂型、硬脑膜外剂型、口服剂型、舌下剂型、大脑内剂型、阴道内剂型、透皮剂型、直肠给药剂型、吸入给药剂型、局部剂型。

15. 如权利要求8所述的用途, 其特征在于, 所述药物以化合物的口服剂型给药, 给药量为每公斤体重0.001mg化合物至200mg化合物。

16. 如权利要求15所述的用途, 其特征在于, 所述药物配制成以口服剂型给药, 所述剂

型选自：片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉末剂、乳剂、胶囊、糖浆剂和酏剂。

17. 如权利要求16所述的用途，其特征在于，所述药物配制成以剂型给药，该剂型是片剂或胶囊。

18. 如权利要求15所述的用途，其特征在于，所述药物配制成以选自溶液剂、悬浮液或乳剂的剂型给药。

19. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述药物配制成以静脉内单位剂型给药，给药量为每公斤体重0.01-100mg所述化合物。

20. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述药物配制成以鼻内单位剂型给药，给药量为每公斤体重0.01-1mg所述化合物。

21. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述药物配制成以栓剂单位剂型给药，给药量为每公斤体重0.01-50mg所述化合物。

22. 如权利要求8所述的用途，其特征在于，所述药物以单位剂型给药，给药量为每公斤体重0.001-200mg，所述剂型选自皮内单位剂型、肌肉内单位剂型、腹膜内单位剂型、皮下单位剂型、硬脑膜外单位剂型、舌下单位剂型、大脑内单位剂型。

酪氨酸激酶蛋白受体拮抗剂

[0001] 相互参照相关申请

[0002] 本申请要求2008年12月8号提交的美国专利临时申请(61/120827)题为“酪氨酸激酶蛋白受体拮抗剂”的优先权。该文将作为本发明的一部分以引用方式全文插入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及具有下列功能的取代杂环化合物的合成和含有这些化合物的药物组合：都能够抑制或拮抗一个酪氨酸激酶的受体家族，原肌球蛋白相关的激酶(Trk)，特别是神经生长因子(NGF)的受体-TrkA。这项发明还涉及这些化合物在治疗和/或预防下列症状中的应用：疼痛，癌症，血管再狭窄，动脉粥样硬化，牛皮癣，血栓形成，与髓鞘形成障碍型或脱髓鞘病有关的疾病，失调或损伤，又或者与神经生长因子TrkA异常活性有关的疾病或失调。

[0004] 发明背景

[0005] 酪氨酸激酶的受体蛋白家族(Trk)有三名家庭成员：TrkA, TrkB和TrkC。他们对神经营养因子配体具有高亲和结合力，并且调解由其引起信号的转导。这些配体的原型成员为神经生长因子(NGF)，脑源性神经营养因子(BDNF)和神经营养素3-5(NT 3-5)。此外，一个缺乏酶活性辅助受体，p75，已被确定以低亲和力结合所有神经营养因子(NTs)以及调节神经营养因子信号。Trks以及它们的配体在中央和周围神经系统生长中的关键作用已由小鼠基因中断研究确定。特别需要指出是，TrkA-NGF的相互作用被证明是某些周围神经元参与疼痛信号调解的必要条件。据显示，TrkA表达的增加也与胰腺癌的疼痛水平的增加密切相关(朱等，临床肿瘤学杂志，17:2419-2428(1999))。在人类骨关节炎软骨细胞中也发现了神经生长因子和TrkA的表达增加(扬诺内等人，风湿杂志41:1413-1418(2002))。

[0006] TrkA(原肌球蛋白-受体激酶A)是一个细胞表面的受体激酶。它含有一个细胞外的，一个跨膜的，以及一个胞质激酶区。一个神经营养因子的结合引起受体齐聚，在激酶结构域的酪氨酸残基磷酸化，并且激活细胞间信号传导通路，包括：Ras蛋白-丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)的级联，磷酸酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路的激活，以及IP3依赖性的Ca²⁺的释放。酪氨酸激酶的活性是通过这类受体的信号转导的绝对必要条件。在神经系统以外的多种细胞中也已发现了神经生长因子的受体。例如，在人体单核细胞，T-和B-淋巴细胞，以及肥大细胞中都发现了TrkA。

[0007] 有几个本领域里已知的anti-TrkA抗体或anti-NGF抗体的例子。例如，PCT出版号W02006/131952，W02005/061540和EP 1181318中披露：在炎症和神经性疼痛的动物模型中使用anti-TrkA抗体作为有效止痛剂。PCT申请号W001/78698，W02004/058184和W02005/019266披露一种NGF的拮抗剂可以预防或治疗疼痛。PCT申请W02004/096122描述了一种使用anti-NGF抗体和类鸦片止痛剂共同给药来治疗或预防的疼痛的方法。PCT申请W02006/137106披露一种使用anti-TrkA抗体和类鸦片止痛剂共同给药来治疗或预防的疼痛的方法。此外，使用anti-NGF抗体可以明显减轻骨疼痛(塞维克，马等，疼痛杂志115:128-141(2005))。

[0008] 然而,除抗体以外只有少量已知的TrkA抑制剂,并且只有非常少的(若有)抑制剂对TrkA激酶显示高选择性(包括类似十字孢碱的TrkA抑制剂,CEP-751和CEP-701)。这个专业领域里,很少有合成的有机分子或化合物可作为TrkA或NGF的直接抑制剂或者拮抗剂,特别是在治疗或预防疼痛方面。尽管NGF与TrkA受体的复合晶体结构已经被确定(自然杂志401:184-188(1996)和254:411(1991)),确认有效又有特殊选择性的anti-TrkA或anti-NGF的小分子有机化合物仍是很困难的。

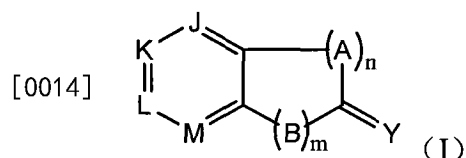
[0009] 一个有效的Trk抑制剂的临床应用很可能不止是疼痛治疗。该受体的破坏性及其在某些恶性肿瘤中的信号通路都被记录在案。Trk酪氨酸激酶的活跃被认为可以促进细胞增殖的机能不受约束的激活。据认为,单独或组合的TrkA,TrkB,或TrkC激酶的抑制剂,已对一些最常见的癌症,如脑癌,黑色素瘤,多发性骨髓瘤,鳞状细胞癌,膀胱癌,胃癌,胰腺癌,乳腺癌,头部癌,颈部癌,食道癌,前列腺癌,结肠直肠癌,肺癌,肾癌,卵巢癌,妇科癌,甲状腺癌,以及一些血液肿瘤。来他替尼(CEP-701,Cephalon公司)是几个酪氨酸激酶的吡啶并咪唑抑制剂,包括受体Flt-3和TrkA。CEP-701和一个泛Trk抑制剂CEP-751都已经进入了急性髓系白血病治疗(AML),胰腺癌和多发性骨髓瘤(MM)和/或前列腺癌的第二期临床试验。

[0010] 特别值得注意的是有报告显示以下情形与神经生长因子和TrkA受体激酶的表达异常有关:人类前列腺癌和胰管腺癌的进展,并且在急性髓系白血病(AML),甲状腺和乳癌中激活Trks染色体重排;以及在结肠肿瘤中受体点突变被预测组成性激活。除了这些激活机制,有文献报告Trk受体和配体在多种肿瘤中被提升,包括多发性骨髓瘤,黑色素瘤,神经母细胞瘤,胰腺癌和卵巢癌。神经营养因子及其相应的Trk受体亚型已被证明在恶性肿瘤细胞中发挥的多效性反应,包括加强肿瘤侵袭和趋药性,激活细胞凋亡,刺激克隆生长,以及改变细胞形态。在以下癌症中都观察到这些效应:前列腺癌,乳腺癌,甲状腺癌,结肠癌,恶性黑色素瘤,肺癌,胶质母细胞瘤,胰腺类癌以及多种儿科和神经外胚层来源的肿瘤,包括母细胞瘤,神经母细胞瘤和髓母细胞瘤。神经营养因子及其受体亚型通过自分泌或旁分泌机制涉及细胞和周围的实质和间质组织与上述癌症有牵连。总的来说,Trk在多种类型的肿瘤中的致癌特性使调节Trk受体信号成为在不同的肿瘤治疗有潜在吸引力的介入点。

[0011] 由于治疗的希望与抑制TrkA有关,而且相对缺乏有效的及有选择性的抑制剂,市场非常需要发现有效的和有特殊亚型选择性TrkA的抑制剂。特别是可能治疗或预防与TrkA的活动有关的疾病或失调的有口服活性的小合成分子。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明的对象是一个系列小合成分子作为NGF受体TrkA抑制剂和/或拮抗剂的使用。可以为药剂治疗和/或防止与抑制TrkA相关的疾病,包括疼痛,癌症,再狭窄,动脉粥样硬化,牛皮癣,血栓形成,或某种与髓鞘形成障碍型或脱髓鞘有关的疾病,失调或损伤。一方面,本发明提供具有结构式(I)的化合物,或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物:



[0015] 其中n是1,2,或3;m是0,1,或2;

[0016] A是C,N,O,S,NR¹,C=CR¹(E和Z异构体),C=NR¹(E和Z异构体),C(R¹R²),CR¹=CR²-

CR^1R^2 (E和Z异构体), 或 $CR^1=CR^2-NR^1$ (E和Z异构体);

[0017] B是C, N, O, S, NR^3 , 或 $C(R^3R^4)$;

[0018] J, K, L, 和M各自独立是N或 CR^5 ;

[0019] Y是O, S, NR^6 , 或 $C(R^6R^7)$;

[0020] $R^1, R^2, R^1', R^2', R^3, R^4, R^5, R^6$, 和 R^7 各自独立是氢, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧基羰基, 取代烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 取代芳氧基羰基, $-CONR^8R^9$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 取代芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基;

[0021] R^8 和 R^9 各自独立选自于氢, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基; 又或者当 R^8 和 R^9 都不是氢时, R^8 和 R^9 与其连接的氮原子一起形成一个4元, 5元, 6元, 或7元的杂烷环或取代杂烷环。

[0022] 在另一个方面, 本发明包括提供上述的一个或多个化合物的药物组合物, 或其盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 以及药学上可接受的载体。

[0023] 在另一个方面, 本发明提供了选择性抑制或拮抗神经生长因子受体TrkA的方法。使用这种化合物, 或其盐, 溶剂化物, 或其生理功能衍生物, 的治疗有效剂量可以治疗和/或预防疼痛, 癌症, 再狭窄, 动脉粥样硬化, 牛皮癣, 血栓形成, 或与髓鞘形成障碍或脱髓鞘有关的疾病, 失调或损伤。

[0024] 在另一个方面, 本发明提供了治疗和/或预防疼痛, 癌症, 再狭窄, 动脉粥样硬化, 牛皮癣, 血栓形成, 或某种与髓鞘形成障碍或脱髓鞘有关的疾病, 失调或损伤的方法。使用(a)上述化合物, 或其盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 的治疗有效剂量, 和(b)一个阿片止痛剂或者至少一个机制与TrkA拮抗剂不同的止痛剂。

具体实施方式

[0025] 本发明涉及到新合成的小分子作为Trk蛋白激酶家族抑制剂和/或拮抗剂, 特别是神经生长因子受体TrkA。

[0026] 术语定义

[0027] 除非另有说明, 在权利要求和规范中使用的术语定义如下。

[0028] 术语“本发明中的一个化合物”, “本发明中的这个化合物”, “本发明中的化合物”或“展示的化合物”是指一个或多个结构包含在本发明所披露的结构式和/或任何由其衍生的子结构式者中的化合物, 也包括那些特意单独披露的化合物。本发明中的化合物也许包含一个或多个手性中心和/或双键, 以及因此存在的立体异构体, 如双键异构体(即几何异构体), 外消旋混合物, 对映体或非对映(异构)体。因此, 这里描述的化学结构涵盖本发明的化合物的所有可能的对映体和立体异构体, 包括立体异构体的纯粹形式(如几何纯, 光学纯或非对映异构体纯)以及对映体的立体异构体混合物。本发明的化合物也可能有几个互变异构形式。因此, 本发明的化学结构涵盖所有可能的互变异构形式。化合物还包括有同位素标记的化合物。其中一个或多个原子的质量与在自然界中发现的传统的原子质量不同。对可能被纳入到化合物的同位素例子包括但不限于: $^2H, ^3H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O$ 等。化合物可能存在于未溶剂化和溶剂化的形式, 包括水合物和N-氧化物。一般来说, 化合物的盐, 水合物,

溶剂化物和N-氧化物的形式,都是包含在本发明的范围内。本发明的某些化合物可能存在多个结晶形式或无定形的形式。一般来说,所有化合物的物理形式在所设想的用途上是等价的。因此都包含在本发明的范围之内。

[0029] 此处使用的术语“生理功能衍生物”是指本发明化合物的任何可生理容忍的衍生物。举例来说,一个酯或前体药物,在给哺乳动物(例如,人)给药时,直接或间接的转变成一个具有结构式(I)到(VI)的化合物或其活性代谢产物。生理功能衍生物包括本发明中的化合物的前体药物。前体药物的例子在参考“冈田等,化学药品公告1994年,42,57-61”中有详细说明。这样的前体药物可在体内代谢成本发明中的化合物。这些前体药物本身可能有活性,也可能没有。

[0030] “烷基”在本文中单独使用或用做取代基的一部分,特指一条中间含有0条或1至多个饱和或不饱和键的,直链的,支链的或者单键环的自由基。这些自由基可以通过从下列基团中碳原子上移走一个氢原子而得到:单键烷基,烯基或炔基。代表性的烷基基团包括但不限于甲基;乙基,例如乙烷基,乙烯基,和乙炔基;丙基,例如丙烷-1-基,丙烷-2-基,环丙烷-1-基,1-丙烯-2-基,1-丙烯-2-基,2-丙烯-1-基(烯丙基),1-环丙烯-1-基,1-环丙烯-2-基,2-环丙烯-1-基,1-丙炔-1-基,2-丙炔-1-基等;丁基,例如丁烷-1-基,丁烷-2-基,2-甲基丙烷-1-基,2-甲基丙烷-2-基,环丁烷-1-基,1-丁烯-1-基,1-丁烯-2-基,2-甲基-1-丙烯-1-基,2-丁烯-1-基,2-丁烯-2-基,1,3-二丁烯-1-基,1,3-二丁烯-2-基,1-环丁烯-1-基,1-环丁烯-3-基,1,3-环丁二烯-1-基,1-丁炔-1-基,1-丁炔-3-基,3-丁炔-1-基,等等);及其他类似的碳链。

[0031] 在这里,术语“烷基”特指有任何饱和度的基团。例如,只含单键的碳链,含有1个或多个碳-碳双键的基团,含有1个或多个碳-碳叁键的基团,混有1个或多个碳-碳单键,双键,和三键的基团。当具体饱和度确定的时候,会使用术语:单键烷基,烯基,和炔基。在一些具体表达中,烷基链长有1到20个碳原子(C_1 - C_{20} 烷基)。在另一些具体表达中,烷基链长有1到10个碳原子(C_1 - C_{10} 烷基)。还有一些具体表达中,烷基链长有1到6个碳原子(C_1 - C_6 烷基)。

[0032] “单键烷基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指饱和的有支链,直链,或环的烷基自由基。这些自由基可以通过从烷烃基团中碳原子上移走一个氢原子而得到。具体例子有但不限于,甲基;乙(烷)基;丙(烷)基,例如1-丙烷基,2-丙烷基(异丙基),1-环丙基,等等;丁(烷)基,例如1-丁基,2-丁基(仲丁基),2-甲基-1-丙基(异丁基),2-甲基-2-丙基(叔丁基),1-环丁基,等等;以及其他类似的单键烷基长链。

[0033] “烯基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指含有至少一个碳-碳双键的不饱和的,支链,直链或环的烷基自由基。这些自由基可以通过从烯烃基团中的碳原子上移走一个氢原子而得到。这些基团的双键可以是顺式或反式构象。具体例子包括,但不限于,乙烯基;丙烯基,例如1-丙烯-1-基,1-丙烯-2-基,2-丙烯-1-基(烯丙基),1-环丙烯-1-基,2-环丙烯-1-基,等;丁烯基,例如1-丁烯-1-基,1-丁烯-2-基,2-甲基-1-丙烯-1-基,2-丁烯-1-基,2-丁烯-2-基,1,3-二丁烯-1-基,1,3-二丁烯-2-基,1-环丁烯-1-基,1-环丁烯-3-基,1,3-环丁二烯-1-基,等等),及其他类似的不饱和烷基长链。

[0034] “炔基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指含有至少一个碳-碳三键的不饱和的,支链,直链或单键环的烷基自由基。这些自由基可以通过从炔烃基团中的碳原子上移走一个氢原子而得到。具体例子,有但不限于,乙炔基;丙炔基,例如1-丙炔-1-基,

2-丙炔-1-基等;丁炔基,例如1-丁炔-1-基,1-丁炔-3-基,3-丁炔-1-基等;以及其他类似的不饱和烷基长链。

[0035] “双烷基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指饱和或不饱和的,支链,直链或单键环的二价碳氢化合物基团。这个基团可以由以下集团的两个原子上各取消一个氢原子来形成:烷烃,烯烃或炔烃;或由从前述碳链的同一个原子上移走两个氢原子。这两个单价自由基或二价自由基的每个化合价可与相同或不同的原子形成键。典型双烷基团包括但不限于甲烷双基;乙烷双基如乙烷-1,1-双基,乙烷-1,2-双基,乙烯-1,1-双基,乙烯-1,2-双基;丙烷双基如丙烷-1,1-双基,丙烷-1,2-双基,丙烷-2,2-双基,丙烷-1,3-双基,环丙烷-1,1-双基,环丙烷-1,2-双基,1-丙烯-1,1-双基,1-丙烯-1,2-双基,2-丙烯-1,2-双基,1-丙烯-1,3-双基,1-环丙烯-1,2-双基,2-环丙烯-1,2-双基,2-环丙烯-1,1-双基,1-丙炔-1,3-双基等;丁烷双基如丁烷-1,1-双基,丁烷-1,2-双基,丁烷-1,3-双基,丁烷-1,4-双基,丁烷-2,2-双基,2-甲基丙烷-1,1-双基,2-甲基丙烷-1,2-双基,环丁烷-1,1-双基,环丁烷-1,2-双基,环丁烷-1,3-双基,1-丁烯-1,1-双基,1-丁烯-1,2-双基,1-丁烯-1,3-双基,1-丁烯-1,4-双基,2-甲基-1-丙烯-1,1-双基,2-甲烯基-丙烷-1,1-双基,1,3-丁二烯-1,1-双基,1,3-丁二烯-1,2-双基,1,3-丁二烯-1,3-双基,1,3-丁二烯-1,4-双基,1-环丁烯-1,2-双基,1-环丁烯-1,3-双基,2-环丁烯-1,2-双基,1,3-环丁二烯-1,2-双基,1,3-环丁二烯-1,3-双基,1-丁炔-1,3-双基,1-丁炔-1,4-双基,1,3-丁二炔-1,4-双基等;等等。当饱和度明确时,下列名称会被使用:单键烷基双基,烯基双基和/或炔基双基。在一些具体体现中,单键烷基双基是C1-C20的链长,更好是C1-C10的链长,最好是C1-C6的链长。

[0036] “亚烃基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,指的是直链烷基双基上有两个终端单价自由基。它可以从下列基团中的两个终端原子上各移走一个氢原子而得到:直链烷烃,烯烃或炔烃。典型亚烃基团包括但不限于:亚甲基;亚乙基如亚乙烷基,亚乙烯基,亚乙炔基;亚丙基如亚丙基,[1]亚丙烷基,[1,2]亚丙烷二基,[1]亚丙炔基等;如亚丁基,[1]亚丁烷基,[2]亚丁烷基,[1,3]亚丁烷二基,[1]亚丁炔基,[2]亚丁炔基,[1,3]亚丁炔二基等。当饱和度确定时,会使用术语单键亚烷基,亚烯基和/或亚炔基。

[0037] “酰基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个自由基-C(O)R²⁰⁰,其中R²⁰⁰代表氢原子,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,取代芳烷基,杂链烷基,取代杂链烷基,杂芳烷基,或取代杂芳烷基(详见本文其他定义)。有代表性的例子有但不限于甲酸基,乙酰基,环己基羰基,环己基甲基羰基,苯(甲)酰,苄基碳酰,以及类似的取代基。

[0038] “氨基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个自由基-NR^aR^b,在R^a和R^b独立是氢,烷基,取代烷基,芳基,取代芳,芳基烷,取代芳基烷,杂烷基,取代杂烷基,杂芳烷基或取代杂芳烷基(详见本文其他定义),又或者R^a和R^b,与它们相连的其它原子一起形成一个杂烷环。代表性的例子包括,但不仅限于,氨基,-NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-phenyl, -NH-CH₂-phenyl,吡咯,等等。

[0039] “芳基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个单价的芳香碳氢化合物基团。芳基可以通过去除相对应的芳香环的一个氢而得到。有代表性的取代基可以通过去除以下芳香基团的一个氢而得到,但不限于,醋蒽烯,萘(蔡嵌戊烷),醋菲烯,蒽,甘菊环,苯,柯啉,薹,萤蒽,芴,并六苯,己芬,己搭烯,不对称引达省,对称引达省,茚满,茚,蔡,并八苯,辛搭烯,辛芬,卵苯,2,4-戊二烯,并五苯,戊搭烯,戊芬,花,非那烯,菲,苈,七曜

烯,茈,吡蒽,玉红省,三亚苯,三亚萘,及类似化合物。在一些具体表达中,芳基链长有6到20个碳原子。在另一些具体表达中,芳基链长有6到15个碳原子。还有一些具体表达中,芳基链长有6到10个碳原子。

[0040] “芳烷基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个有芳香取代基团的烷基。有代表性的取代基有但不限于苯甲基,2-苯-1-乙基,2-苯-1-亚乙基,萘甲基,2-萘-1-乙基,2-萘-1-亚乙基,萘并苯甲基,2-萘并-1-苯乙基,及类似取代基。当具体的烷基确定时,以下术语:芳代单键烷基,芳烯基,芳炔基会被使用。在一些具体表达中,芳烷基链长有6到30个碳原子。举例来说,芳烷基中烷基部分(单键烷基,烯基,或炔基)占1到10个碳原子而芳基占6到20个碳原子。在另一些具体表达中,芳基链长有6到20个碳原子。例如,芳烷基中烷基部分(单键烷基,烯基,或炔基)占1到8个碳原子而芳基占6到20个碳原子。还有一些具体表达中,芳基链长有6到12个碳原子。例如,芳烷基中烷基部分(单键烷基,烯基,或炔基)占1到5个碳原子而芳基占6到10个碳原子。

[0041] “芳氧基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指符合分子式 $-O-R^{201}$ 的自由基, R^{201} 是在芳基,取代芳基,芳烷基,或取代芳烷基。

[0042] “芳氧基羰基”,做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个自由基 $-C(O)-O-R^{203}$,其中 R^{203} 代表芳基,取代芳基,芳烷基,取代芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,杂芳烷基,或取代杂芳烷基。

[0043] “环烷基”或“碳环基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个饱和或不饱和的成环烷基。当饱和度确定的时候,会使用以下术语:单键环烷基,环烯基,或环炔基。具体例子有但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基,和类似取代基。在一些具体表达中,环烷基链长有3到10个碳原子。在另一些具体表达中,环烷基链长有3到7个碳原子。

[0044] “杂环烷基”或“杂环基”做为一个单独术语来用或取代基的一部分,都是指一个饱和或不饱和的成环烷基。经常使用的杂原子有但不限于:氮,磷,氧,硫,硅等。当饱和度确定的时候,会使用以下术语:单键杂环烷基,杂环烯基。具体例子有但不限于环氧化物,环氮化物,环硫化物,咪唑,吗啉,哌嗪,哌啶,吡啶烷,吡咯啉,奎宁环和类似取代基。在一些具体表达中,杂环基链长有3到10个碳原子。在另一些具体表达中,杂环基链长有5到7个碳原子。

[0045] 杂环基可能连接在一个杂原子上,例如一个链长1到6个碳的烷基接在氮上。具体例子包括:氮代甲基咪唑基,氮代甲基吗啉基,氮代甲基基,氮代甲基基,氮代甲基基,氮代甲基基,氮代甲基吡咯烷基。

[0046] “杂烷基”,“单键杂烷基”,“杂烯基”,和“杂炔基”,单独做为术语来用或取代基的一部分,都是指一个含有杂原子或杂原子基团的烷基链,单键烷基链,烯基链,炔基链。有代表性的取代基有但不限于O,S,N,Si,-NH-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$ 及类似基团或组合。杂原子或杂原子基团可以在连接在链中的烷基,烯基,或炔基。经常出现的杂原子基团有但不限于 $-O-$, $-S-$, $-O-O-$, $-S-S-$, $-O-S-$, $-NR^{35}R^{36}$, $=N-N=$, $-N=N-$, $-N=N-NR^{37}R^{38}$, $-PR^{39}$, $-P(O)_2-$, $-POR^{40}$, $-O-P(O)_2-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SnR^{41}R^{42}$ 及其类似基团,其中 R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} 和 R^{42} 各自任选以下一种:氢原子,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,取代芳烷基,环烷基,取代环烷基,杂环烷基,取代杂环烷基,杂烷基,取代杂烷基,杂芳基,取代杂芳基,杂芳烷基,或取代杂芳烷基。

[0047] “杂芳基”单独做为术语来用或取代基的一部分,都是指一个含有杂原子或杂原子

基团的芳香基团中的一个氢原子被去掉而形成的取代基。经常出现的杂芳基基团有但不限于吡啶, 呋喃, 苯并二氢吡喃, 苯并吡喃, 噻吩, 咪唑, 吡唑, 二氢呋喃, 中氮茚, 异苯并呋喃, 异苯并吡喃, 异吡唑, 异氮(杂)茚, 异吡唑啉, 异哇啉, 异噻唑, 异噁唑, 萘啶, 噁二唑, 噁唑, 萘嵌间二氮(杂)苯, 菲啶, 邻菲罗啉, 吩嗪, 酞嗪, 蝶啶, 嘌呤, 吡喃, 吡嗪, 吡唑, 哒嗪, 吡啶, 嘧啶, 吡咯, 吡啶, 喹啉, 喹啉, 喹诺里西啶, 喹啉, 四氮唑, 噻二唑, 噻唑, 噻吩, 三氮唑, 氧杂蒽及类似化合物。在一些具体表达中, 杂芳基有5到20个成环原子。在另一些具体表达中, 杂芳基有5到10个成环原子。实例包括由呋喃, 噻吩, 吡咯, 噻吩, 咪唑, 苯并咪唑, 吡啶, 吡唑, 喹啉, 咪唑, 恶唑, 异恶唑和吡嗪衍生的取代基。

[0048] “杂芳烷基”单独做为术语来用或取代基的一部分, 都是指一个不成环的烷基基团中的一个氢原子, 通常连在链末或 sp^3 碳原子上, 被一个杂芳基取代。当烷基部分确定的时候, 会使用以下术语: 杂芳单键烷基, 杂芳烯基, 以及杂芳炔基。在一些具体表达中, 全链有6到21个重原子。例如, 单基烷基, 烯基或炔基部分链长1到6个碳, 杂芳基部分有5至15个原子。在另一些具体表达中, 杂芳烷基含有6到13个原子。例如, 单基烷基, 烯基或炔基部分链长1到3个碳, 杂芳基部分有5至10个原子。

[0049] “杂芳氧基”单独做为术语来用或取代基的一部分, 都是指符合结构式 $-O-R^{201}$ 的自由基, 其中 R^{201} 是杂芳基, 取代杂芳烷基, 杂芳烷基, 或取代杂芳烷基。

[0050] “杂芳氧基羰基”, 无论单独做为术语来用或取代基的一部分, 都是指符合结构式 $-C(O)-O-R^{201}$ 的自由基, 其中 R^{201} 是杂芳基, 取代杂芳烷基, 杂芳烷基, 或取代杂芳烷基。

[0051] “调节”或“调制”的意思是调整, 改变, 使多样化。在这里使用时, 钙离子通道的调制包括拮抗, 刺激, 或局部拮抗。也就是说, 在本专利中的化合物可以用作钙离子通道的拮抗剂, 刺激剂或局部拮抗剂。

[0052] “总芳香环系统”是指一个含有共轭 π 电子的不饱和(多)环系统。特别指出是芳香父环系统包括稠合环系统。稠合环系统是指一或多个芳香环或者一或多个饱和或不饱和环。例如, 茛, 茛满, 茛, 茛, 茛等。由代表性的总芳香环系统有但不限于醋蒽烯, 茛(萘嵌戊烷), 醋菲烯, 茛, 甘菊环, 茛, 柯啶, 茛, 萤蒽, 茛, 并六苯, 己芬, 己搭烯, 不对称引达省, 对称引达省, 茛满, 茛, 茛, 并八苯, 辛搭烯, 辛芬, 卵苯, 2,4-戊二烯, 并五苯, 戊搭烯, 戊芬, 茛, 非那烯, 茛, 茛, 七曜烯, 茛, 吡蒽, 玉红省, 三亚苯, 三亚萘, 及类似化合物。

[0053] “总杂芳环系统”指一个总芳香环系统中一或多个碳(及其所带氢)被相同或不同的杂原子取代。经常出现的杂原子有但不限于N, P, O, S, Si等。特别指出是总杂芳环系统包括稠合环系统。稠合环系统是指一或多个芳香环或者一或多个饱和或不饱和环。例如, 苯并二氧六环, 苯并呋喃, 苯并二氢吡喃, 苯并吡喃, 吡啶, 二氢呋喃, 氧杂蒽等。有代表性的总杂芳环系统有但不限于砷杂吡啶, 呋喃, -呋喃, 苯并二氢吡喃, 苯并吡喃, 噻吩, 呋喃, 咪唑, 吡唑, 吡啶, 二氢呋喃, 中氮茚, 异苯并呋喃, 异苯并吡喃, 异吡唑, 异氮(杂)茛, 异吡唑啉, 异哇啉, 异噻唑, 异噁唑, 萘啶, 噁二唑, 噁唑, 萘嵌间二氮(杂)苯, 菲啶, 邻菲罗啉, 吩嗪, 酞嗪, 蝶啶, 嘌呤, 吡喃, 吡嗪, 吡唑, 哒嗪, 吡啶, 嘧啶, 吡咯, 吡啶, 喹啉, 喹啉, 喹诺里西啶, 喹啉, 四氮唑, 噻二唑, 噻唑, 噻吩, 三氮唑, 氧杂蒽及类似化合物。

[0054] “患者”或(治疗)“目标”包括但不限于动物, 例如哺乳动物, 更倾向于是人类。

[0055] “预防”, 在动词和名词时都是指降低得病或失调的风险(即至少造成这种疾病的临床症状之一不继续恶化, 即使患者可能已接触到或易患疾病, 但还没有体验或显示疾病

症状)。

[0056] “保护基”指的是一个惰性分子基团连接到一个活性官能团上用于减少或防止此活性官能团发生进一步的反应。保护基的例子中可以从以下文献中找到:格林等人,“有机化学中的保护基团”(威利出版,第二版1991年)和哈里森等人。“有机合成方法汇编”,第一卷1-8(约翰.威利父子出版,1971年至1996年)。代表性的氨基保护基包括但不限于酰基,乙酰基,三氟乙酰基,苄基,苄氧羰基(CBZ),叔丁氧羰基(Boc),三甲基硅基(TMS),2-三乙基硅基-乙烷磺酰基(SES),三苯甲氧基和取代三苯甲氧基,烯丙氧羰基,9-芴甲氧羰基(FMOC),硝代3,4-二甲氧苄甲氧羰基(NVOC)等。代表性的羟基保护基包括但不限于,基团使羟基酰化或烷基化。例如,苯甲醚和三苯甲基醚,以及烷基醚,四氢吡喃醚,三烷基硅醚和烯丙基醚。

[0057] “盐”指一个化合物的盐且具有与其化合物本身同样所需的药理活性。这样的盐有:(1)加酸盐,由加盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等无机酸形成;或加有机酸形成,如乙酸,丙酸,己酸,环戊烷丙酸,羟基乙酸,丙酮酸,乳酸,丙二酸,丁二酸,苹果酸,马来酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,1,2-乙烷二磺酸,2-羟乙基磺酸,苯磺酸,4-氯苯磺酸,二萘磺酸,4-对甲苯磺酸,樟脑磺酸,4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸,葡庚糖酸,3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,十二烷基硫酸,葡萄糖酸,谷氨酸,羟基萘酸,水杨酸,硬脂酸,己二烯二酸等;或者(2)化合物的酸性质子被金属离子所取代而形成的盐,如碱金属离子,一碱土离子,或铝离子;或者与有机碱作用而形成的盐,如乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,N-甲基葡萄糖胺等。

[0058] “溶剂化物”指溶剂化后的化合物(溶剂分子或溶质分子或离子的组合物,其中溶质分子是指本发明中的化合物)或一个包含溶质离子或分子(本发明中的化合物)与一种以上的溶剂分子的总合。

[0059] “药学上可接受”是指适合直接使用在人类和动物组织上,而不发生过分的毒性,刺激性,过敏性反应,等等。或者说,在目标应用范围内进行完全医疗判断时,是有效的,以及有一个合理的长期疗效/风险比率。

[0060] “前体药物”或“软性药物”指一个药理活性化合物的前体。前体本身可能有也可能没有药理活性。但在有效监督下,前体可通过代谢或其他方式被转换成有药理活性的化合物,组合物或药物。例如,前体药物或软性药物是一个药物的酯或醚。不少前体药物已经被不同的制药公司发现并合成。例如H. 宾德高和J. 莫斯,药物科学杂志78:122-126(1989)。因此,一个具有普通技能的行业中人就可知道如何利用常用的有机合成技术准备这些前体,前体药物或软性药物。

[0061] “取代”,当用来修改指定的基团或自由基时,是指一个或多个指定的基团或自由基相互独立的被相同或不同的取代基取代。可以在指定的基团或自由基中取代饱和碳原子的取代基有但不限于 $-R^a$,卤素, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$,三卤甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,其中 R^a 是选自一下基团:烷基,

环烷基,杂烷基,杂烷环基,芳基,芳烷基,杂芳基和杂芳烷基;每个 R^b 独立选择是氢原子或 R^a ;每个 R^c 独立选择是 R^b 又或其他,两个 R^c 和氮原子一起形成4,5,6或7元杂环烷基。杂环烷基可能包括1至4个相同的或不同的杂原子:氧,氮和硫。举个具体事例, $-NR^cR^c$ 包括:氨基,氮烷基,N-吡咯烷基和N-吗啉基。

[0062] 同样,可以在指定的团体或自由基中取代不饱和碳原子的取代基有但不仅限于: $-R^a$,卤素, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$,三卤甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,其中 R^a , R^b 和 R^c 如前所定义。

[0063] 可以在杂烷基和杂烷环基中取代氮原子的取代基有但不仅限于: $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$,三卤甲基, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$,其中 R^a , R^b 和 R^c 如前所定义。

[0064] 可以取代其他原子的取代基在业内是一般常识,不做特殊说明。

[0065] 取代基中可以含有取代基。

[0066] 疾病或失调的“处理”或“治疗”,在一些具体表达中,指以期减轻或预防疾病或失调(即抑制或减轻疾病的发展或至少在其临床症状之一)。在其他具体表达中,处理或治疗是指改善至少一个物理指标,也许在病人身上并不明显。还有一些具体表达中,处理或治疗是指从身体(例如,一个明显症状的稳定)或者生理(例如,一个物理参数的稳定)方面下手抑制疾病或失调,又或两者兼而有之。还有在一些具体表达中,处理或治疗是指延缓疾病或失调的发生。

[0067] “治疗有效剂量”是指使用药物的数量足以在有监管的治疗中影响对这类疾病的治疗。治疗有效剂量由以下因素决定:药物,疾病,药物其严重程度和患者的年龄,体重等等。

[0068] “载体”是指稀释剂,辅药,赋形剂,或给药时的运输工具。

[0069] 一些参考实例及文献将在本发明中有选择性的在一些具体实例中体现并详细指出。虽然本发明将有选择性地描述某些具体实例和具体体现,但是,应该理解的是,选择性的描述不是为了限制发明于这些具体体现。相反,本发明应该包括在本发明所体现的精神和所确定或要求的范围内的任何替代品,修改物,和等效物。

[0070] 术语“受体”是指一个分子或分子复合物(通常,但不一定,是一个蛋白)可与特定的一个或多个配基结合在一起。受体可以说是这种配体的受体。在很多情况下,配体受体的结合诱使一个或更多的生物反应。一个多肽的“调节器”要么是一种抑制剂,或者是多肽功能或作用的增强剂。同样,信号通路的“调节器”是一种抑制剂或是信号通路至少一个功能介导的增强剂。多肽调制器的各方面的定义如下;对本领域的工作者来讲,这些定义也适用于信号通路的调节器。

[0071] 一个“非选择性的”多肽调制器是一种调节剂。在一个浓度上,这种调节剂调制特定多肽的同时也调制其它家庭多肽成员。

[0072] 在一个浓度上,“选择性”的多肽调制器明显调节特定的多肽而同一家族的其他多肽成员并无显著调制。

[0073] 当调制器与多肽直接相互作用而起到调节作用时,调制器被称为“直接作用于”多肽。

[0074] 当调制器与其它分子直接相互作用而产生的结果对多肽起到调节作用时,调制器被称为“间接作用于”多肽。

[0075] 一个多肽的“抑制剂”或“拮抗剂”是一个作用剂,由任何机制减少多肽的活动或功能(相对于没有观察到或存在的数量较小的作用剂)。一个多肽抑制剂可以影响:(1)多肽的表达,mRNA的稳定性,蛋白质运输,修改(如磷酸化),或多肽降解,或(2)多肽的一个或多个正常操作或功能。一个多肽的抑制剂可以是非选择性或选择性。首选抑制剂(拮抗剂)一般是选择性直接作用于目标多肽的小分子。

[0076] “可逆”抑制剂是一个抑制剂而其影响是可以逆转的(即,不会不可逆地失活目标多肽)。

[0077] “竞争性”的多肽抑制剂在与多肽结合时是与另一个多肽功能所需的组件竞争。例如,TrkA的功能需要ATP和酶作用物结合。据此,TrkA的竞争性抑制剂可以,举例来说,在ATP或酶作用物结合位点与TrkA结合。这通常是可逆的抑制作用,可以增加ATP或酶作用物在反应混合物内的浓度来调节。这种抑制剂被称为分别与ATP或酶作用物竞争来抑制TrkA。

[0078] 一个“非竞争性”的多肽抑制剂一般结合在一个不同于多肽功能所需的结合位点。这种抑制不能通过增加多肽功能所需的组分浓度来扭转。

[0079] 本文提到的多肽“别构调节物”,通常是酶或受体,是一个调制器。这个调制器在多肽的一个非活性位点结合从而诱导目标多肽的形状变构变化。

[0080] 本文提及的术语“多肽”和“蛋白质”是氨基酸聚合物,除非另外设限,包括与天然氨基酸有类似方式功能的非典型氨基酸。

[0081] 所称的术语“特定结合”是指结合对象之间在特定位点的优先结合(例如两个多肽,多肽和核酸分子,或两个核酸分子之间)。术语“特别结合”表示与偏好目标分子/序列的结合(例如,亲和力)为至少2倍,最好至少多5倍,大多数最好至少10-20倍多相对于非特定目标分子(例如,一个随机生成的不具备特征位点的分子)。

[0082] 短语“有效量”和“足量”是指一种生物活性剂可以产生预期的生物活性的数量。

[0083] 在提到Trk(即TrkA)拮抗剂和其他作用剂给药使用时,术语“共同给药”或“一起给药”是指拮抗剂和其他作用剂的给药使它们至少有一段生理活性时间是重叠的。因此,TrkA拮抗剂可同时给药和/或与另一作用剂顺序给药。在顺序给药中,甚至在给第二剂之前可以出现一些实质性的延迟(例如,几分钟甚至数小时或数天)。只要当第二剂给药或在患者体内体现活性时,第一剂仍有生理活性。

[0084] 本文中所使用的术语“减少疼痛”是指减少患者疼痛的感知水平(相对于不干预情况下)。如果患者是一个人,感觉到的疼痛程度可以通过要求他或她来描述疼痛或其它疼痛的经历比较来评估。另外,疼痛程度可以通过测量对象对疼痛的物理反应而得到,如应力释放有关的因素或在周围神经系统或中枢神经系统神经中的疼痛转导神经的活动。疼痛程

度也可以通过止痛剂的剂量来测量。止痛剂的剂量由患者回馈疼痛消失或疼痛症状消失来确定。减少疼痛另一个衡量办法是经历疼痛刺激的观察对象的阈值增加。在某些体现中,可以通过减少“过敏”,对有害的刺激的高度警觉来减少疼痛。这种抑制作用可以在不损害“伤害感受”,对“有害”刺激的正常敏感性,的情形下实现。

[0085] 在减少疼痛参考中,“需要的对象”是指预计其在不久的会有疼痛的动物或人,最好是一个人。这种动物或人可能有持续的状况造成当前的疼痛,并可能继续引起疼痛。或者,这种动物或人已经,正在或将经历一个通常有疼痛的过程或事件。慢性疼痛如糖尿病神经过敏和胶原血管疾病属于第一类的例子;牙科工作,尤其伴随有炎症或神经损伤,和毒素暴露(包括接触化疗药物)属于后一类的例子。

[0086] “炎症性疼痛”是指由炎症引起的疼痛。炎性疼痛往往表现为对机械刺激(机械性痛或压痛)越来越敏感。举例来说,炎症性疼痛是由下列状况引起:烧伤,晒伤,关节炎,结肠炎,心肌炎,皮炎,肌炎,神经炎,粘膜炎,尿道炎,膀胱炎,胃炎,肺炎,以及胶原血管疾病。

[0087] “神经性疼痛”是指导致神经损伤的状况或事件引起的疼痛。“神经(系)病”是指疾病过程中造成神经损害。“灼性神经痛”代表神经损伤后的慢性疼痛状态。“痛觉超敏”是指一个人对正常无痛刺激,如一个温柔的触摸,感到疼痛。举例来说,神经性疼痛是由下列状况引起:灼痛,糖尿病,胶原血管疾病,三叉神经痛,脊髓损伤,脑干损伤,丘脑疼痛综合征,复杂区域疼痛综合征I型/反射性交感神经萎缩症组选定的条件,法布里氏综合征,小纤维病变,癌症,癌症化疗,慢性酒精中毒,中风,脓肿,脱髓鞘疾病,病毒感染,抗病毒治疗,艾滋病,和艾滋病治疗。神经性疼痛也可来自:创伤,外科手术,截肢,毒素,和化疗。

[0088] 本文中所使用的术语“广义的疼痛障碍”是一种特发性疼痛综合征组(例如,纤维肌痛,肠易激综合症,及颞下颌关节紊乱)。为此,致病机制目前未知的,分散的或普遍的痛苦,和表征其中一对为炎症或病变作为疼痛的直接原因诊断排除在外。

[0089] 一个“止痛剂”是指减少疼痛的一个分子或分子组合。

[0090] “急性”和“慢性”疼痛之间的区别就是时间差:在导致这种疼痛的事件发生(如炎症或神经损伤)后,很快会感觉急性疼痛(例如,通常在大约48小时,更典型的24小时之内,大多数一般在12小时)。与此相反,在导致这种疼痛的事件发生相当长的之后,才会感觉到慢性疼痛。这种时间上的延迟至少约48小时,更典型,至少约96小时后,最通常至少约一星期后。

[0091] 短语“药物有关的效应”是指针对服药后的体内效果。典型效应包括兴奋剂,镇静,催眠和共济失调的影响。“镇静效应”指的是目标主体活动和/或兴奋减少。“催眠效应”包括增加睡意和/或方便的发生和/或维持睡眠。“共济失调效应”指的是运动协调性减少。

[0092] 术语“不良物质的使用”是指任何物质的使用对用户不利影响超过该物质产生的任何利益。不良的方式使用的物质一般任何给药途径对身体给药(通常自我给药)或被消耗以产生对用户愉快的人体效应。该物质可以是一个单一的物质(例如,可卡因)或一种物质(如普通食品)。不利后果可能包括,例如,对健康,照顾自己的能力,形成和保持人与人之间的关系,和/或工作能力的不利影响。药物的不良后果明显到一般用户想控制,减少或结束使用这种药物;或者,用户的家庭成员和/或朋友希望看到用户控制,减少或结束使用。不良物质使用可包括对药物的无法控制的渴求;药物依赖,包括心理和/或身体依赖性;和不良药物使用;以及下述的对物质依赖和个人的任何症状/或滥用。

[0093] “物质滥用”包括物质不当方式的使用导致临床重大损害或困扰。正如下述一个(或多个)的显示,在12个月期间里:(一)周期性的物质使用因而未能履行在工作,学校或家庭中的主要义务(如,不断缺勤或药物使用有关的工作表现欠佳;药物相关的缺席,停工,或被学校开除;对子女或家庭的忽视);(二)对身体有害的周期性的物质使用(例如,有物质损害时驾驶汽车或操作机械);(三)周期性使用违禁物质(例如,由于药物有关的行为不检而被逮捕);和(四)无视物质造成或加剧的持续或经常性社会或人际关系问题,继续使用物质(例如,与配偶争吵中毒后果,甚至打架)。(见美国精神病学协会,DSM-IV诊断标准,华盛顿特区,1994。)

[0094] “药物滥用”包括任何物质的过度消耗或给药。根据以上定义或者美国精神病学协会颁布的或同等标准,可诊断为物质依赖或滥用。滥用的药物包括但不限于:鸦片,精神兴奋药,大麻,神入感激发剂,一个游离药物,和酒精。因此,例如,海洛因,可卡因,甲基苯丙胺,大麻,3-4亚甲二氧基甲基苯丙胺(摇头丸),巴比妥,苯环利定(PCP),氯胺酮,以及乙醇是所有滥用药物。

[0095] “安定药”指的是一类镇静类药物。其即能调节中枢神经系统的神经递质活动的需求,也可以通过调节乙酰胆碱,多巴胺,去甲肾上腺素,血清素,或 γ -氨基丁酸(GABA)传输,来治疗精神状态。

[0096] 术语“神经甾体”指的是类固醇类。其中自然形式是由中央或周围神经系统的细胞产生,独立于类固醇的内分泌腺的活动。神经甾体来源于胆固醇。神经甾体的例子包括 $3\alpha,5\alpha$ -四氢黄体酮, $3\alpha,5\beta$ -四氢黄体酮和 $3\alpha,5\alpha$ -四氢脱氧皮质酮。举例来说,加奈索酮和阿法沙龙。

[0097] 一个“苯二氮类”选自于:阿普唑仑,氯氮,氯氮盐,氯美唑酮,氯巴占,氯硝西泮,二钾氯氮卓,地西泮,氟哌啶,舒乐安定,枸橼酸芬太尼,盐酸氟西泮,哈拉西泮,劳拉西泮,咪达唑仑盐酸盐组成的小组选择一个代理,去甲羟基安定,普拉西泮,夸西泮,替马西泮和三唑仑。

[0098] “巴比妥”选自于:异戊巴比妥,异戊巴比妥钠,阿普比妥,布塔巴比妥钠,环己烯巴比妥钠,甲芬巴比妥,美沙比妥,美索比妥钠,戊巴比妥,戊巴比妥钠,苯巴比妥,苯巴比妥钠,速可眠,司可巴比妥钠,他布比妥,硫戊巴比妥钠,和硫喷妥钠。

[0099] 本文中所使用的术语“组合”目的是涵盖产品包括指定成分含指定的量,以及任何产品,直接或间接地合用指定成分含指定的量。药物组合是一套涵盖的产品包括:有效成分和惰性成分(相结合的载体),以及任何直接或间接从组合中得到的产品,任何两个或两个以上的成分的络合或聚合物,或一个或更多的成分的分解物,或一个或更多的成分的反应物或互动物。因此,本发明的药物组合包括任何含有一个本发明的化合物和药学上可接受的载体的混合物。所谓“药学上可接受”的意思是指载体,稀释剂或赋形剂必须与其它成分兼容,而且不对受体有害。

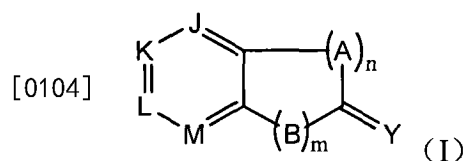
[0100] 术语“癌症”是指或描述在哺乳动物的无管制细胞生长的生理状况。癌症的例子包括,例如,白血病,淋巴瘤,母细胞瘤,癌和肉瘤。这类癌症更具体的例子包括:慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病,费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(ph+ALL)中,鳞状细胞癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,神经胶质瘤,胃肠癌,肾癌,卵巢癌,肝癌,大肠癌,子宫内膜癌,肾癌,前列腺癌,甲状腺癌,神经母细胞瘤,胰腺癌,胶质母细胞瘤,宫颈癌,胃癌,膀胱

癌,肝癌,乳腺癌,结肠癌,头颈部癌,胃癌,生殖细胞肿瘤,小儿肉瘤,鼻窦自然杀伤,多发性骨髓瘤,急性髓细胞白血病(AML)和慢性淋巴细胞白血病(CML)。

[0101] 应该理解的是,这项发明不限于特定的方法,试剂,化合物,成分,或生物系统。它们都可以变化。也应该理解的是,此处使用的术语只是为描述特殊方面,而不是起限制作用。由于使用本规范的附加要求,单数形式的“一”,“1”和“这个”除非另有明确说明,包括复数的指涉内容。因此,例如,提到的“一个化合物”包括两个或两个以上的化合物或分子,等等。

[0102] 本发明涉及的化合物和及其使用

[0103] 一方面,本发明提供化合物具有结构式(I),或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物:



[0105] 其中n等于1,2,或3;m等于0,1,或2;

[0106] A是C,N,O,S,NR¹,C=CR¹(E和Z异构体),C=NR¹(E和Z异构体),C(R¹R²),CR¹=CR²-CR^{1'}R^{2'}(E和Z异构体),或CR¹=CR²-NR^{1'}(E和Z异构体);

[0107] B是C,N,O,S,NR³,或C(R³R⁴);

[0108] J,K,L,和M各自独立是N或CR⁵;

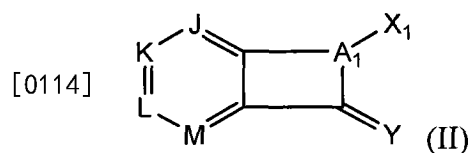
[0109] Y is O,S,NR⁶,或C(R⁶R⁷);

[0110] R¹,R²,R^{1'},R^{2'},R³,R⁴,R⁵,R⁶,和R⁷各自独立是氢原子,卤素,酰基,取代酰基,烷氧基羰基,取代烷氧基羰基,芳氧基羰基,取代芳氧基羰基,-CONR⁸R⁹,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,取代芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;

[0111] R⁸和R⁹各自独立选自于氢原子,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,取代芳烷基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;又或者,当R⁸和R⁹都不是氢,R⁸和R⁹与其连接的氮原子一起形成一个4元,5元,6元,或7元杂环烷环。

[0112] 在结构式(I)的一个具体体现中,其中m=0,n=1,和A=A₁-X₁。

[0113] 在结构式(I)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(II):



[0115] 其中A₁-X₁是NR¹,C=CR¹(E和Z异构体),C=NR¹(E和Z异构体),或C(R¹R²)。

[0116] 在一个具体体现中,符合结构式(II)的化合物的例子有:

[0117] 表1.1

[0118]

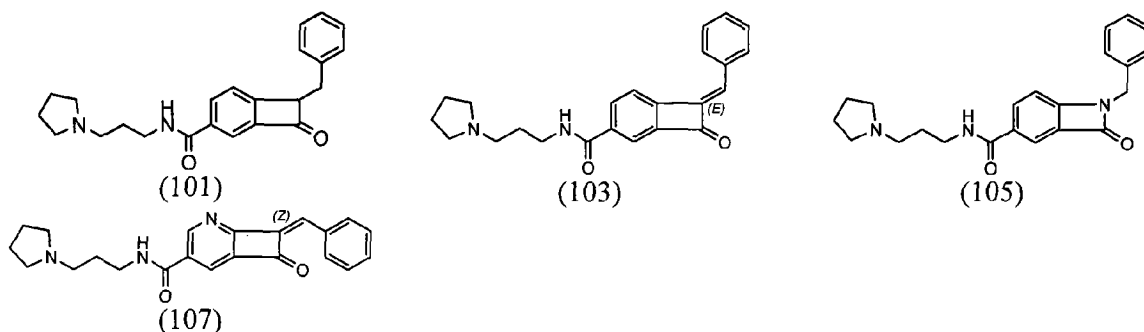


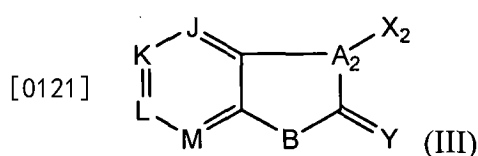
表 1.1 中的化合物的名称如下:

编号 IUPAC 命名

- 101 7-苄基-8-氧代-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-甲酰胺
 103 (7E)-7-苄基-8-氧代-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-甲酰胺
 105 7-苄基-8-氧代-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]-7-氮杂双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-甲酰胺
 107 (8Z)-8-苄基-7-氧代-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]-2-氮杂双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-4-甲酰胺

[0119] 在结构式(I)的一个具体体现中,其中 $m=1$, $n=1$, 和 $A=A_2-X_2$ 。

[0120] 在结构式(I)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(III):



[0122] 其中 A_2-X_2 是 NR^1 , $C=CR^1$ (E和Z异构体), $C=NR^1$ (E和Z异构体), 或 $C(R^1R^2)$ 。

[0123] 在一个具体体现中,符合结构式(III)的化合物的例子有:

[0124] 表1.2

[0125]

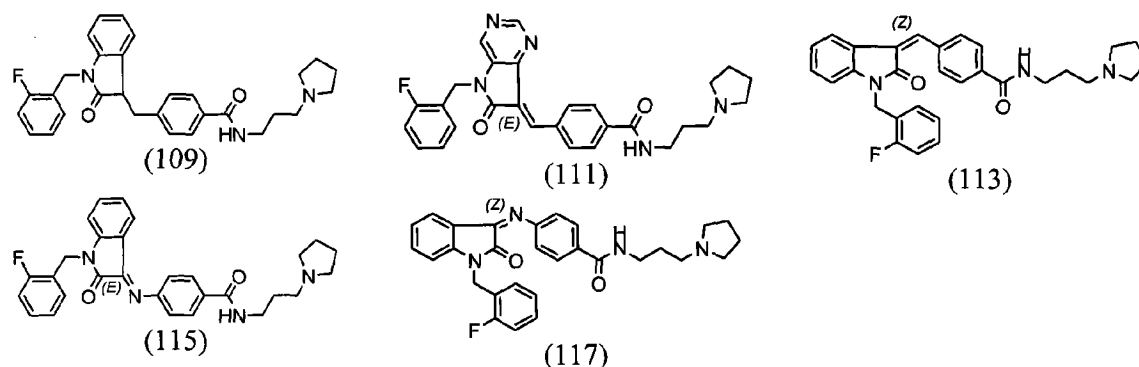


表 1.2 中的化合物的名称如下:

编号 IUPAC 命名

- 109 4-[[1-(2-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-3-基]甲基}-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]苯甲酰胺

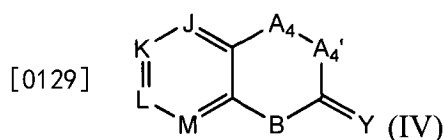
[0126]

编号 IUPAC 命名

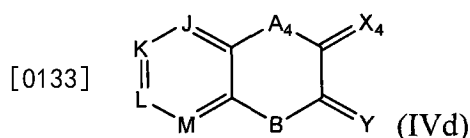
胺

111 4- $\{(E)-[5-(2\text{-氟苄基})-6\text{-氧代}-5,6\text{-二氢}-7H\text{-吡咯并}[3,2-d]\text{嘧啶}-7\text{-亚基}]甲基\}$ - N -[3-(吡咯-1-基)丙基] 苯甲酰胺113 4- $\{(Z)-[1-(2\text{-氟苄基})-2\text{-氧代}-1,2\text{-二氢}-3H\text{-吡啶}-3\text{-亚基}]甲基\}$ - N -[3-(吡咯-1-基)丙基] 苯甲酰胺115 4- $\{[(3E)-1-(2\text{-氟苄基})-2\text{-氧代}-1,2\text{-二氢}-3H\text{-吡啶}-3\text{-亚基}]氨基\}$ - N -[3-(吡咯-1-基)丙基] 苯甲酰胺117 4- $\{[(3Z)-1-(2\text{-氟苄基})-2\text{-氧代}-1,2\text{-二氢}-3H\text{-吡啶}-3\text{-亚基}]氨基\}$ - N -[3-(吡咯-1-基)丙基] 苯甲酰胺[0127] 在结构式(I)的一个具体体现中,其中 $m=1$, $n=2$,和 $A=A_4-A_4'$ 。

[0128] 在结构式(I)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(IV):

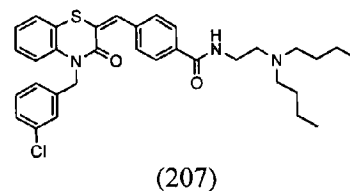
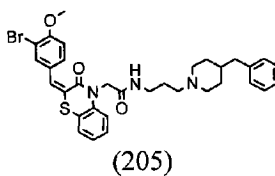
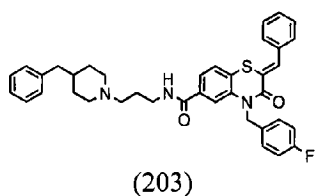
[0130] 其中 A_4 和 A_4' 各自独立是 NR^1 , $C=CR^1$ (E和Z异构体), $C=NR^1$ (E和Z异构体), 或 $C(R^1R^2)$; 以及 A_4 和 A_4' 之间的键可以是单键或者双键。[0131] 在结构式(IV)的一个具体体现中,其中 A_4' 是 $C=CX_4$ 以及 A_4 和 A_4' 之间是单键。

[0132] 在结构式(IV)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(IVd):

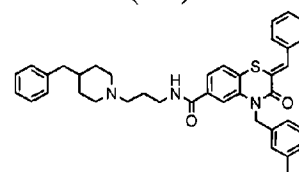
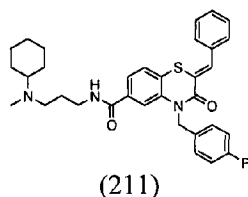
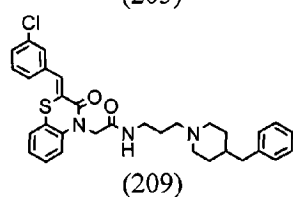
[0134] 其中 A_4 和 X_4 各自独立是 NR^{11} 或 $C(R^{11}R^{12})$;[0135] $C=X_4$ 可以是E或Z异构体; 和[0136] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自于氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0137] 在一个具体体现中,符合结构式(IVd)的化合物的例子有:

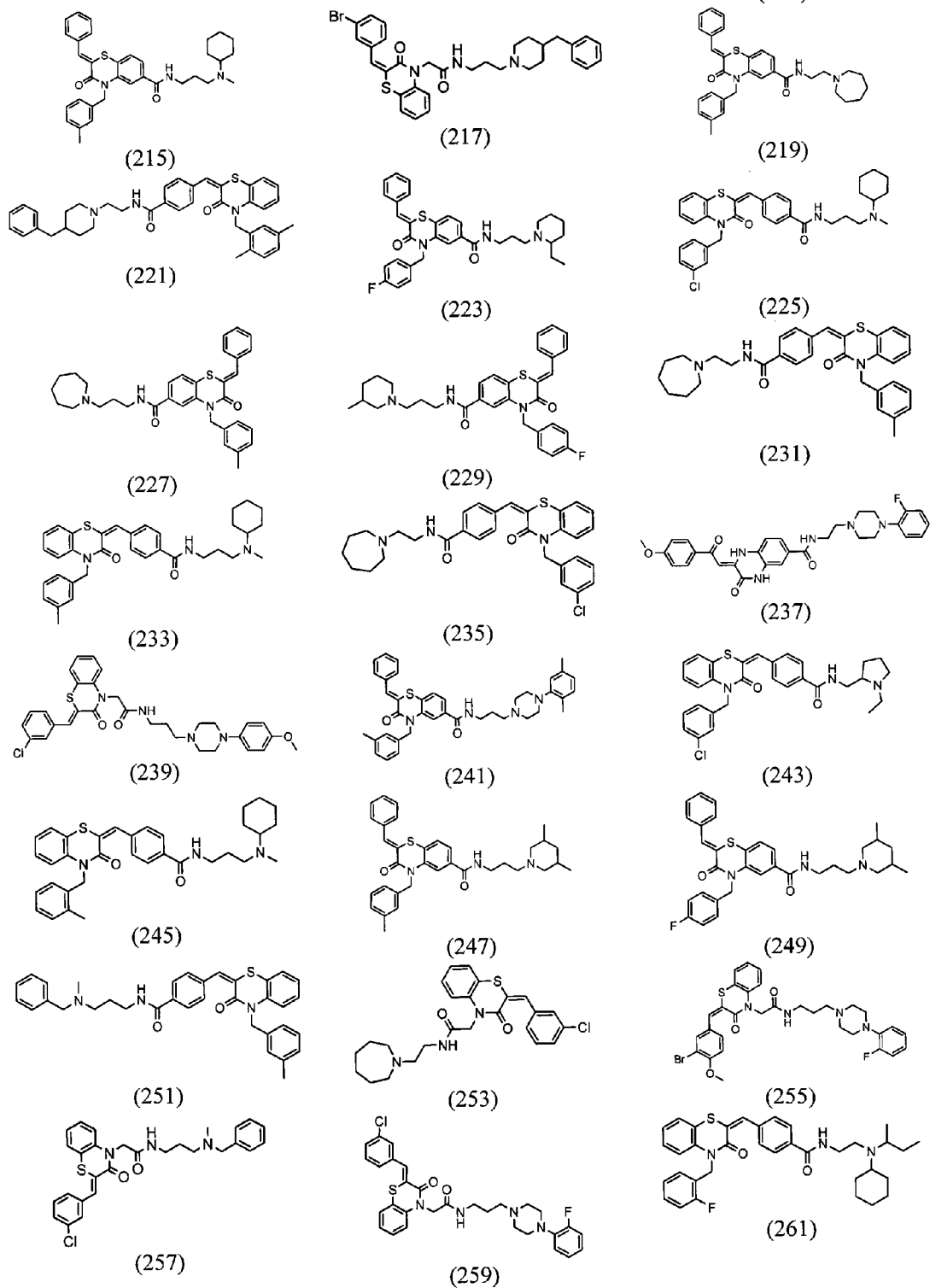
[0138] 表1.3

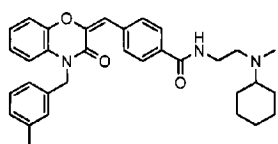


[0139]

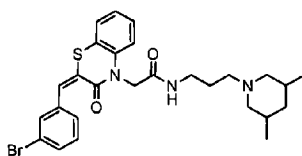


[0140]

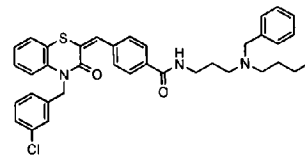




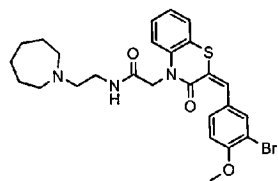
(263)



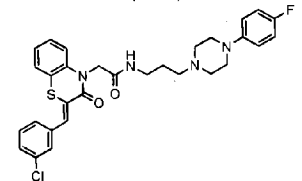
(265)



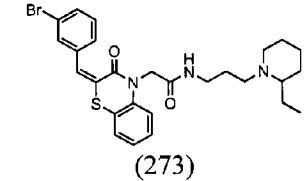
(267)



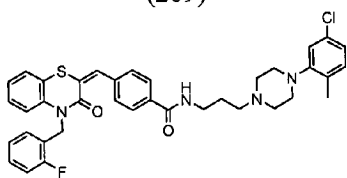
(269)



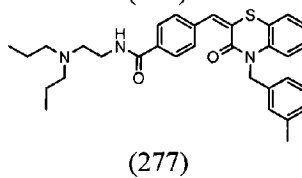
(271)



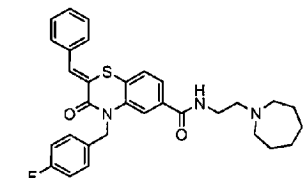
(273)



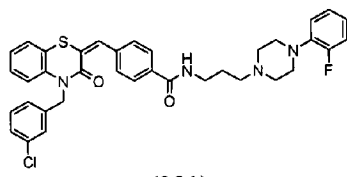
(275)



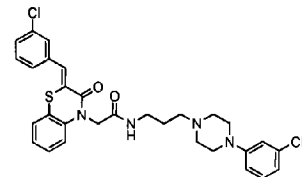
(277)



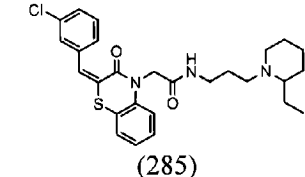
(279)



(281)

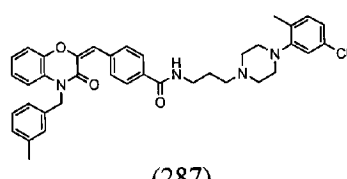


(283)

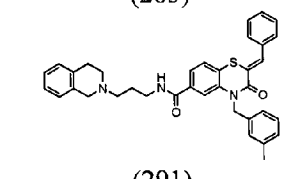


(285)

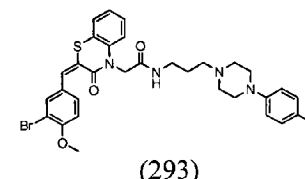
[0141]



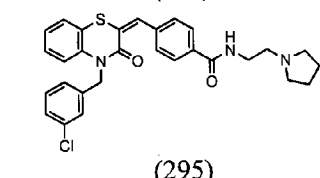
(287)



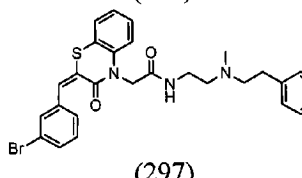
(291)



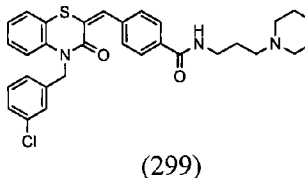
(293)



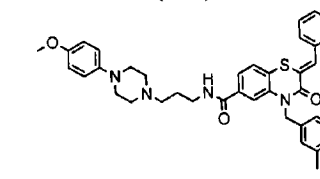
(295)



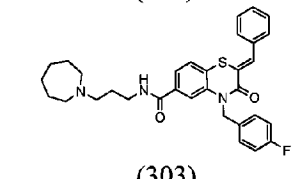
(297)



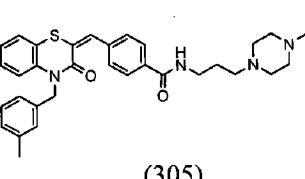
(299)



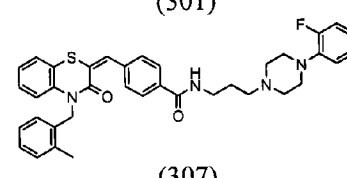
(301)



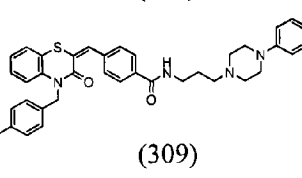
(303)



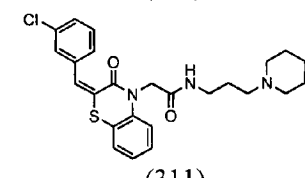
(305)



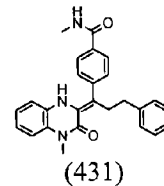
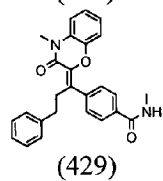
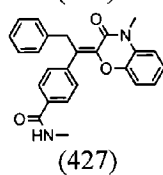
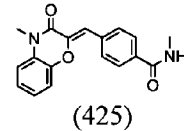
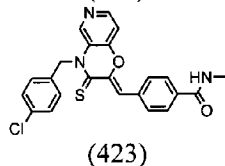
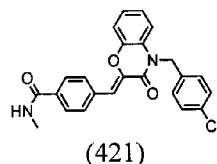
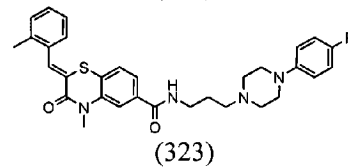
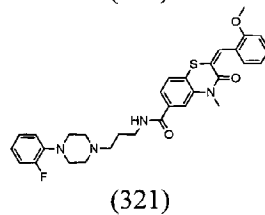
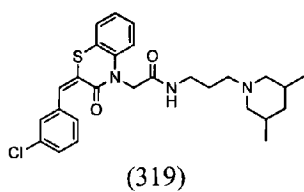
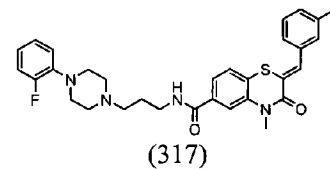
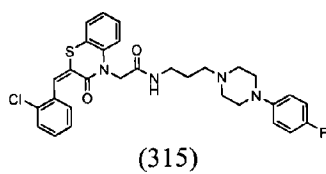
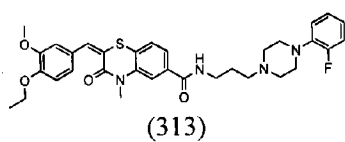
(307)



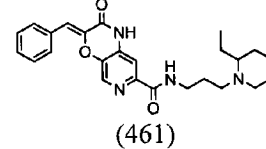
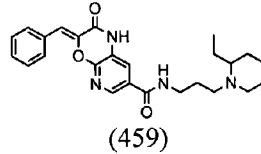
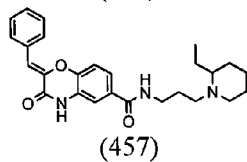
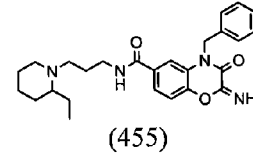
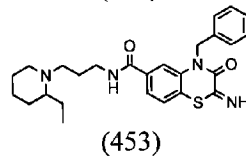
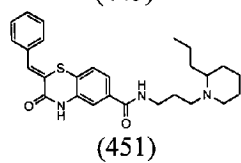
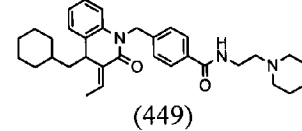
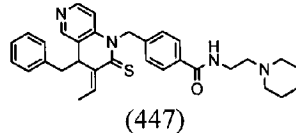
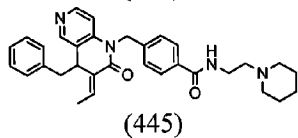
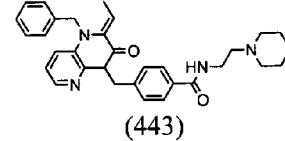
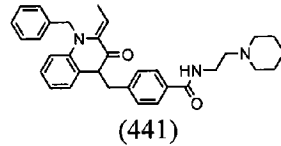
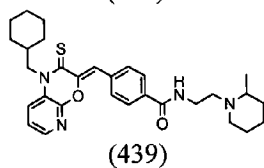
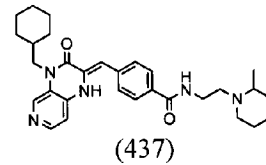
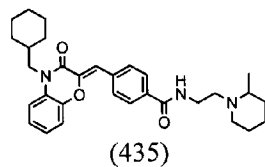
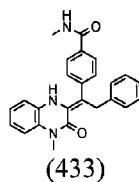
(309)

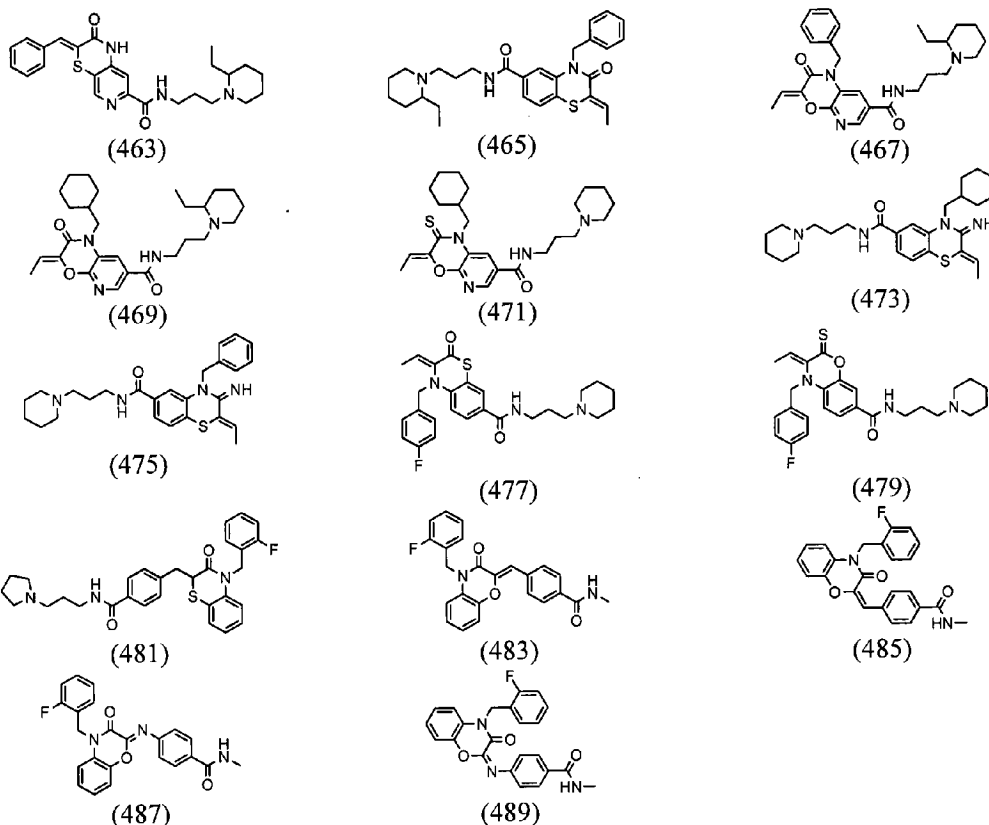


(311)



[0142]





[0143]

表 1.3 中的化合物的化学名称如下:

编号 IUPAC 命名

- 203 (2Z)-2-亚苄基-N-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
- 205 N-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-2-[(2E)-2-(3-溴-4-甲氧基亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺
- 207 4-{(E)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}-N-[2-(二丁基氨基)乙基]苯甲酰胺
- 209 N-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-2-[(2Z)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺
- 211 (2Z)-2-亚苄基-N-{3-[环己基(甲基)氨基]丙基}-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
- 213 (2Z)-2-亚苄基-N-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
- 215 (2Z)-2-亚苄基-N-[3-(环己基甲基氨基)丙基]-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
- 217 N-[3-(4-苄基哌啶-1-基)丙基]-2-[(2E)-2-(3-溴亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺

编号	IUPAC 命名
219	(2Z)-N-[2-(氮杂-1-基)乙基]-2-亚苄基-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
221	N-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-4-((E)-[4-(2,5-二甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基)苯甲酰胺
223	(2Z)-2-亚苄基-N-[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
225	4-{(E)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}-N-{3-[环己基(甲基)氨基]丙基}苯甲酰胺
227	(2Z)-N-[3-(氮杂-1-基)丙基]-2-亚苄基-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
229	(2Z)-2-亚苄基-4-(4-氟苄基)-N-[3-(3-甲基哌啶-1-基)丙基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
231	N-[2-(氮杂-1-基)乙基]-4-{(E)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
233	N-{3-[环己基(甲基)氨基]丙基}-4-{(E)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
235	N-[2-(氮杂-1-基)乙基]-4-{(E)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
[0144]	237 (2Z)-N-(2-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]乙基)-2-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代亚乙基]-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-酰胺
239	2-[(2Z)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]-N-{3-[4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
241	(2Z)-2-亚苄基-N-[3-[4-(2,5-二甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基]-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
243	4-{(E)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}-N-[1-乙基吡咯-2-基]甲基}苯甲酰胺
245	N-{3-[环己基(甲基)氨基]丙基}-4-{(E)-[4-(2-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
247	(2Z)-2-亚苄基-N-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙基]-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
249	(2Z)-2-亚苄基-N-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙基]-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
251	N-[3-[苄基(甲基)氨基]丙基]-4-{(E)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
253	N-[2-(氮杂-1-基)乙基]-2-[(2E)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺
255	2-[(2E)-2-(3-溴-4-甲氧基亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-基]-N-{3-

编号	IUPAC 命名
	[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
257	<i>N</i> -{3-[苄基(甲基)氨基]丙基}-2-[(2 <i>Z</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺
259	2-[(2 <i>Z</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
261	<i>N</i> -(2-[丁-2-基(环己基)氨基]乙基)-4-{(<i>E</i>)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
263	<i>N</i> -(2-[环己基(甲基)氨基]乙基)-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
265	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-溴亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[3,5-二甲基哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
267	<i>N</i> -(3-[苄基(丁基)氨基]丙基)-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
269	<i>N</i> -[2-(氮杂-1-基)乙基]-2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-溴-4-甲氧基亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]乙酰胺
271	2-[(2 <i>Z</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
[0145] 273	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-溴亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[2-乙基哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
275	<i>N</i> -(3-[4-(5-氯-2-甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基)-4-{(<i>E</i>)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
277	<i>N</i> -[2-(二丙基氨基)乙基]-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
279	(2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -[2-(氮杂-1-基)乙基]-2-亚苄基-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
281	4-{(<i>E</i>)-(4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基)甲基}- <i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}苯甲酰胺
283	2-[(2 <i>Z</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
285	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -(3-[2-乙基哌嗪-1-基]丙基)乙酰胺
287	<i>N</i> -{3-[4-(5-氯-2-甲基苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
291	(2 <i>Z</i>)-2-亚苄基- <i>N</i> -(3-[3,4-二氢异喹啉-2(1 <i>H</i>)-基]丙基)-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
293	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-溴-4-甲氧基亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -(3-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基)乙酰胺

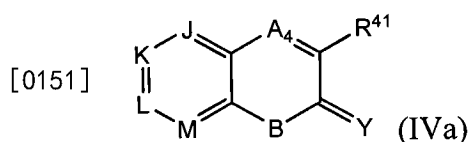
编号	IUPAC 命名
295	4-((<i>E</i>)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基)- <i>N</i> -[2-(吡咯-1-基)乙基]苯甲酰胺
297	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-溴亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{2-[甲基(2-苯乙基)氨基]乙基}乙酰胺
299	4-{(<i>E</i>)-[4-(3-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}- <i>N</i> -{2-[3-(3-甲基哌啶-1-基)氨基]丙基}苯甲酰胺
301	(2 <i>Z</i>)-2-亚苄基- <i>N</i> -(3-[4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]丙基)-4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
303	(2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -[3-(氮杂-1-基)丙基]-2-苄基-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
305	<i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
307	<i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-{(<i>E</i>)-[4-(3-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
309	<i>N</i> -(3-[4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]丙基)-4-{(<i>E</i>)-[4-(4-甲基苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酰胺
311	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -[2-(3-甲基哌啶-1-基)丙基]乙酰胺
[0146] 313	(2 <i>E</i>)-2-(4-乙氧基-3-甲氧基亚苄基)- <i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
315	2-[(2 <i>E</i>)-2-(2-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -{3-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}乙酰胺
317	(2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-甲基-2-(3-甲基亚苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
319	2-[(2 <i>E</i>)-2-(3-氯亚苄基)-3-氧代-2,3-二氢-4 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-4-基]- <i>N</i> -[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙基]乙酰胺
321	(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -{3-[4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-2-(2-甲氧基亚苄基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
323	(2 <i>Z</i>)- <i>N</i> -{3-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]丙基}-4-甲基-2-(2-甲基亚苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
421	4-{(<i>Z</i>)-[4-(4-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-2-亚基]甲基}- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
423	4-{(<i>Z</i>)-[4-(4-氯苄基)-3-硫代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-吡啶并[4,3- <i>b</i>][1,4]噁嗪-2-亚基]甲基}- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
425	<i>N</i> -甲基-4-[(<i>Z</i>)-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-2-亚基)甲基]苯甲酰胺
427	<i>N</i> -甲基-4-[(1 <i>Z</i>)-1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-2-亚基)-2-苯乙基]苯甲酰胺

编号	IUPAC 命名
429	<i>N</i> -甲基-4-[(1 <i>Z</i>)-1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-2-亚基)-3-苯丙基]苯甲酰胺
431	<i>N</i> -甲基-4-[(1 <i>Z</i>)-1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2(1 <i>H</i>)-亚基)-3-苯丙基]苯甲酰胺
433	<i>N</i> -甲基-4-[(1 <i>Z</i>)-1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2(1 <i>H</i>)-亚基)-2-苯乙基]苯甲酰胺
435	4-{(Z)-[4-(环己基甲基)-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-2-亚基]甲基}- <i>N</i> -[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
437	4-{(Z)-[4-(环己基甲基)-3-氧代-3,4-二氢-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡嗪-2(1 <i>H</i>)-亚基]甲基}- <i>N</i> -[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
439	4-{(Z)-[1-(环己基甲基)-2-硫代-1,2-二氢-3 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>b</i>][1,4]噁嗪-3-亚基]甲基}- <i>N</i> -[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
441	4-{[(2 <i>Z</i>)-1-苄基-2-乙叉-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基]甲基}- <i>N</i> -[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
443	4-{[(2 <i>Z</i>)-1-苄基-2-乙叉-3-氧代-1,2,3,4-四氢 1,5-二氮杂萘-4-基]甲基}- <i>N</i> -[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
445	4-{[(3 <i>E</i>)-4-苄基-4-乙叉-2-氧代-3,4-二氢 1,6-二氮杂萘-1(2 <i>H</i>)-基]甲基}- <i>N</i> -[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
[0147] 447	4-{[(3 <i>E</i>)-4-苄基-3-乙叉-2-硫代-3,4-二氢 1,6-二氮杂萘-1(2 <i>H</i>)-基]甲基}- <i>N</i> -[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
449	4-{[(3 <i>E</i>)-4-(环己基甲基)-3-乙叉-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2 <i>H</i>)-基]甲基}- <i>N</i> -[2-(哌啶-1-基)乙基]苯甲酰胺
451	(2 <i>Z</i>)-2-亚苄基-3-氧代- <i>N</i> -[3-(2-丙基哌啶-1-基)丙基]-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-6-酰胺
453	4-苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-亚胺基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
455	4-苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-亚胺基-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-6-酰胺
457	(2 <i>Z</i>)-2-亚苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并恶嗪-6-酰胺
459	(3 <i>Z</i>)-3-亚苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>b</i>][1,4]噁嗪-7-酰胺
461	(3 <i>Z</i>)-3-亚苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>][1,4]噁嗪-7-酰胺
463	(3 <i>Z</i>)-3-亚苄基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>][1,4]噻嗪-7-酰胺
465	(2 <i>Z</i>)-4-苄基-2-亚乙基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-3-氧代-3,4-二氢-2 <i>H</i> -1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
467	(3 <i>Z</i>)-1-苄基-2-亚乙基- <i>N</i> -[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>b</i>][1,4]噁嗪-7-酰胺

编号	IUPAC 命名
469	(3Z)-1-(环己基甲基)-3-亚乙基-N-[3-(2-乙基哌啶-1-基)丙基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4] 噁嗪-7-酰胺
471	(3Z)-1-(环己基甲基)-3-亚乙基-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]-2-硫代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4] 噁嗪-7-酰胺
473	(2Z)-4-(环己基甲基)-2-亚乙基-3-亚氨基-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
475	(2Z)-4-苄基-2-亚乙基-3-亚氨基-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-酰胺
477	(3Z)-3-亚苄基-4-(3-氟苄基)-2-氧代-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-7-酰胺
[0148] 479	(3Z)-3-亚苄基-4-(4-氟苄基)-N-[3-(哌啶-1-基)丙基]-2-硫代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-7-酰胺
481	4-{{[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-基]甲基}-N-[3-(吡咯-1-基)丙基]酰胺
483	4-{{(Z)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}-N-甲基苯甲酰胺
485	4-{{(E)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]甲基}-N-甲基苯甲酰胺
487	4-{{(2Z)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]氨基}}-N-甲基苯甲酰胺
489	4-{{(2E)-[4-(2-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-2-亚基]氨基}}-N-甲基苯甲酰胺

[0149] 在结构式(IV)的一个具体体现中, A_4-A_4' 中间是双键以及 A_4' 是 CR^{41} 。

[0150] 在结构式(IV)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVa):



[0152] 其中 R^{41} 是氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{42}R^{43}$, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂环烷基, 取代杂环烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0153] R^{42} 和 R^{43} 各自独立选自于氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基; 或者 R^{42} 和 R^{43} 与其相连的氮原子一起, 形成一个4, 5, 6, 或7元的杂烷环。

[0154] 在一个具体体现中, 符合结构式(IVa)的化合物的例子有:

[0155] 表1.4

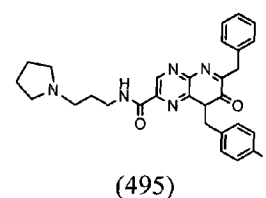
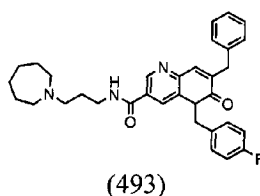
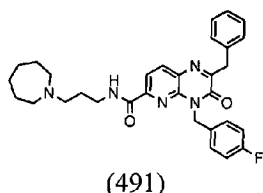


表 1.4 所列化合物的化学名如下:

[0156]

编号 IUPAC 命名

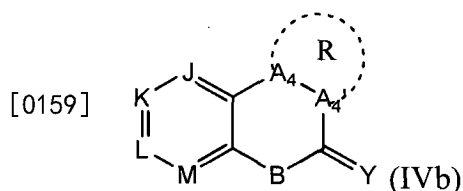
491 *N*-[3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基]-2-苄基-4-(4-氟苄基)-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-6-酰胺

493 *N*-[3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基]-7-苄基-5-(4-氟苄基)-6-氧代-5,6-二氢喹啉-3-酰胺

495 6-苄基-8-(4-氟苄基)-7-氧代-*N*-[3-(吡咯烷-1-基)丙基]-7,8-二氢吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-2-酰胺

[0157] 结构式(IV)的一个具体体现中, A_4 和 A_4' 与其他原子一起形成一个5,6或7元环。

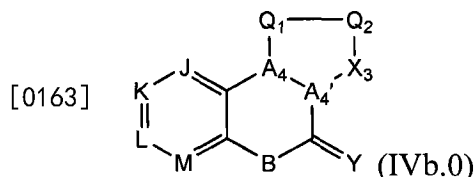
[0158] 在结构式(IV)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVb):



[0160] 其中R环是芳香环, 取代芳香环, 单键碳环, 取代碳环, 杂烷环, 取代杂烷环, 杂芳香环, 或取代杂芳香环。

[0161] 在结构式(IVb)的一个具体体现中, R环是一个5元环。

[0162] 在结构式(IVb)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVb.0):

[0164] 其中 A_4-Q_1 , Q_1-Q_2 , Q_2-X_3 , $A_4'-X_3$, A_4-A_4' 各自选择是单键或双键;[0165] Q_1 , Q_2 , 和 X_3 各自选择是S, O, N, $N(R^{15})$, $C(R^{15})$, 或 $C(R^{15}R^{16})$;[0166] A_4 和 A_4' 各自选择是N, C, 或 CR^{17} ; 和[0167] R^{15} , R^{16} 和 R^{17} 各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0168] 在一个具体体现中, 符合结构式(IVb.0)的化合物的例子有:

[0169] 表1.5

[0170]

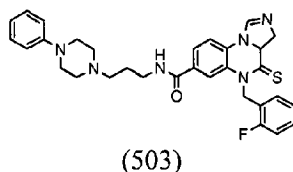
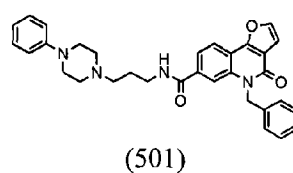
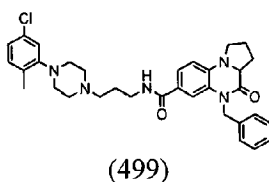
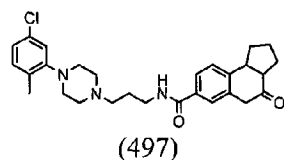
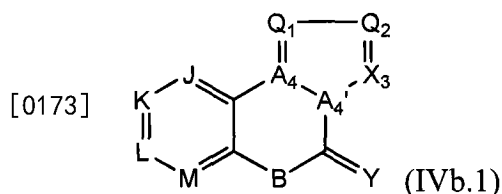


表 1.5 所列化合物的化学名如下:

编号	IUPAC 命名
497	<i>N</i> -{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-4-氧代-2,3,3a,4,5,9b-六氢-1 <i>H</i> -环戊烯并[<i>a</i>]萘-7-甲酰胺
499	5-苄基- <i>N</i> -{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-4-氧代-1,2,3,3a,4,5-六氢吡咯[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-7-甲酰胺
501	5-苄基-4-氧代- <i>N</i> -[3-(4-苯基哌嗪-1-基)]丙基]-4,5-二氢呋喃[3,2- <i>c</i>]喹啉-7-甲酰胺
503	5-(2-氟苄基)- <i>N</i> -[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-4-硫代-3,3a,4,5-四氢咪唑并[1,5- <i>a</i>]喹喔啉-7-甲酰胺

[0171] 在结构式(IVb.0)的一个具体体现中, A_4-Q_1 和 Q_2-X_3 都是双键, 以及 Q_1-Q_2 , $A_4'-XX$, 和 A_4-A_4' 都是单键。

[0172] 在结构式(IVb.0)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVb.1):



[0174] 其中 A_4 是 C; A_4 是 N 或 CR^{18} ;

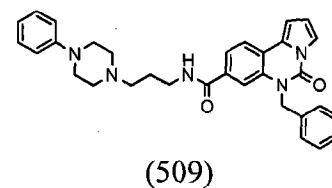
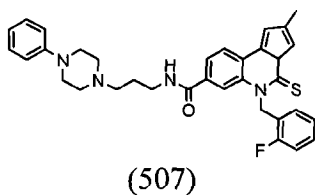
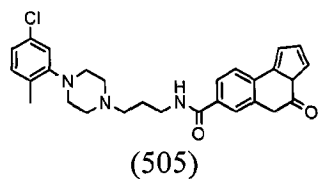
[0175] Q_1 , Q_2 , 和 X_3 各自选择是 N 或 CR^{19} ;

[0176] R^{18} 和 R^{19} 各自独立选自于氢原子, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

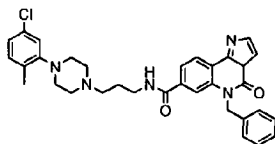
[0177] 在一个具体体现中, 符合结构式(IVb.1)的化合物的例子有:

[0178] 表 1.6

[0179]



[0180]



(511)

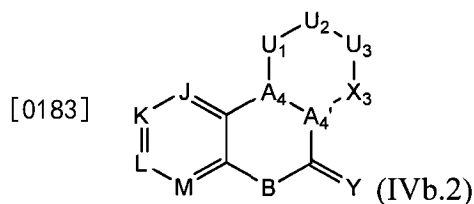
表 1.6 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

- 505 *N*-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-4-氧代-4,5-二氢-3a*H*-环戊烯并[*a*]萘-7-甲酰胺
- 507 5-(2-氟苄基)-2-甲基-*N*-[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-4-硫代-4,5-二氢-3a*H*-环戊烯并[*c*]喹啉-7-甲酰胺
- 509 6-苄基-5-氧代-*N*-[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-*c*]喹啉-8-酰胺
- 511 5-苄基-*N*-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-4-氧代-4,5-二氢-3a*H*-吡咯并[3,2-*c*]喹啉-7-酰胺

[0181] 在结构式(IVb)的一个具体体现中,R环是一个6元环。

[0182] 在结构式(IVb)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(IVb.2):



[0184] 其中A₄-U₁, U₁-U₂, U₂-U₃, U₃-X₃, A₄'-X₃, 和A₄-A₄'各自选择是单键或双键;

[0185] U₁, U₂, U₃, 和X₃各自选择是S, O, N, N(R²⁰), C(R²⁰), 或C(R²⁰R²¹);

[0186] A₄和A₄'各自选择是N, C, 或CR²²; 和

[0187] R²⁰, R²¹和R²²各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0188] 在一个具体体现中,符合结构式(IVb.2)的化合物的例子有:

[0189] 表1.7

[0190]

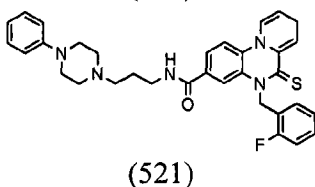
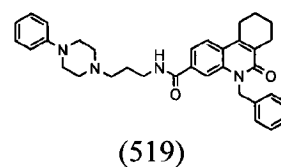
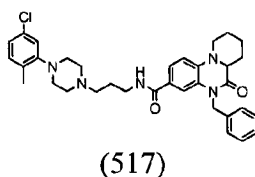
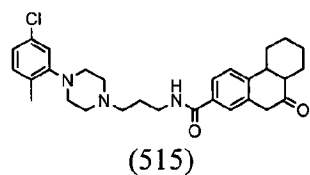


表 1.7 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

[0191]

编号 IUPAC 命名

515 *N*-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-9-氧代-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氢菲-2-甲酰胺

517 5-苄基-*N*-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5*H*-吡啶并[1,2-*a*]喹喔啉-3-甲酰胺

519 5-苄基-6-氧代-*N*-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-5,6,7,8,9,10-六氢菲啶-3-甲酰胺

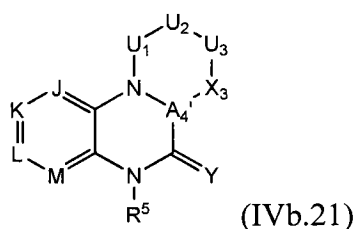
521 5-(2-氟苄基)-*N*-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-6-硫代-6,8-二氢-5*H*-吡啶并[1,2-*a*]喹喔啉-3-甲酰胺

[0192] 在结构式(IVb.2)的一个具体体现中, U_1, U_2, U_3, X_3, A_4' , 和 A_4 形成一个6元杂烷环。

[0193] 在结构式(IVb.2)的一个具体体现中, A_4 是N以及B是 NR^5 。

[0194] 在结构式(IVb.2)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVb.21):

[0195]



[0196] 在一个具体体现中, 符合结构式(IVb.21)的化合物的例子有:

[0197] 表1.8

[0198]

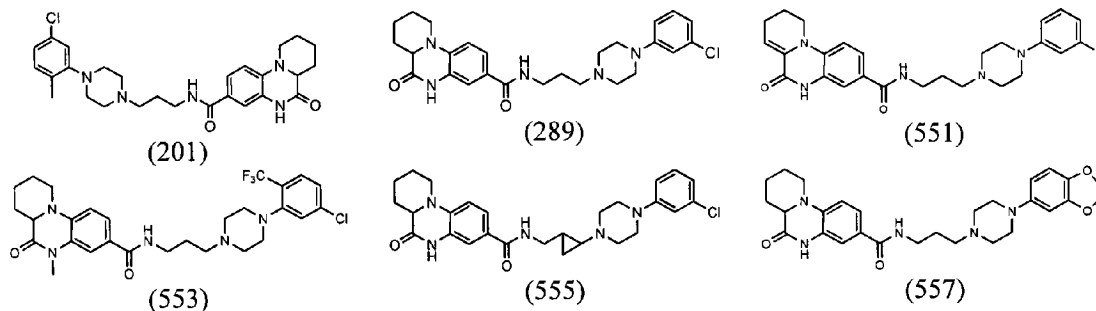


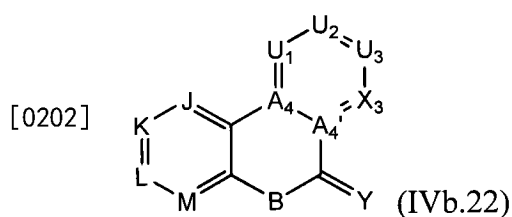
表 1.8 所列化合物的化学名如下:

编号	IUPAC 命名
201	<i>N</i> -{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺
289	<i>N</i> -{3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺
551	<i>N</i> -{3-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-6,8,9,10-四氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺
553	<i>N</i> -{3-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-5-甲基-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺
555	<i>N</i> -[(2-[4-(3-氯苯基)哌嗪-1-基]环丙基)甲基]-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺
557	<i>N</i> -{3-[4-(1,3-苯并二恶英-5-基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>]喹喔啉-3-甲酰胺

[0199]

[0200] 在结构式(IVb.2)的一个具体体现中, U_1, U_2, U_3, X_3, A_4' 和 A_4 形成一个芳香环。

[0201] 在结构式(IVb.2)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(IVb.22):



[0203] 在一个具体体现中, 符合结构式(IVb.22)的化合物的例子有:

[0204] 表1.9

[0205]

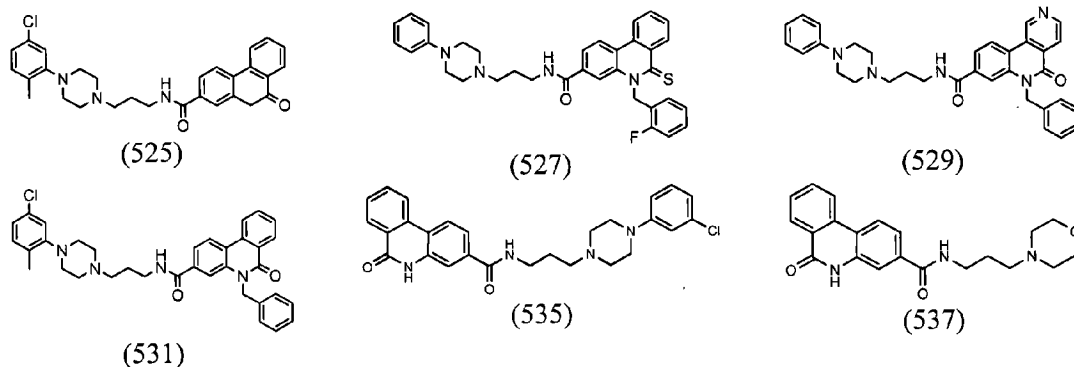


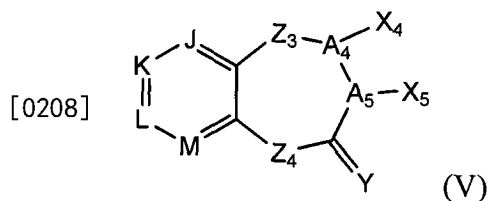
表 1.9 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

- 525 *N*-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-9-氧代-9,10-二氢化菲-2-甲酰胺
- 527 5-(2-氟苄基)-*N*-[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-6-硫代-5,6-二氢化菲啶-3-甲酰胺
- 529 6-苄基-5-氧代-*N*-[3-(4-苯基哌嗪-1-基)丙基]-5,6-二氢苯并[*c*][2,6] 蔡啶-8-甲酰胺
- 531 5-苄基-*N*-[3-(4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基)丙基]-6-氧代-5,6-二氢化菲啶-3-甲酰胺
- 535 *N*-{3-[4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基]丙基}-6-氧代-5,6-二氢化菲啶-3-甲酰胺
- 537 *N*-[3-(吗啉-4-基)丙基]-6-羰基-5,6-二氢化菲啶-3-甲酰胺

[0206] 在结构式(I)的一个具体体现中, $m=1$, $n=3$, A是“ Z_3, A_4-X_4, A_5-X_5 ”, B是 Z_4 。

[0207] 在结构式(I)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(V):



[0209] 其中 A_4-X_4, A_5-X_5 各自选择是 NR^1 , $C=CR^1$ (E和Z异构体), $C=NR^1$, $C=O$ 或 $C(R^1R^2)$;

[0210] Z_3 和 Z_4 各自选择是O, S, NR^3 , 或 $C(R^3R^4)$ 。

[0211] 在一个具体体现中, 符合结构式(V)的化合物的例子有:

[0212] 表2.0

[0213]

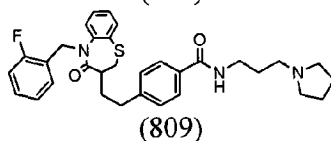
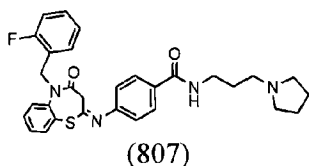
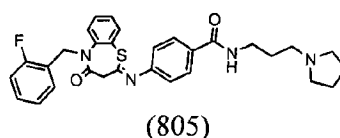
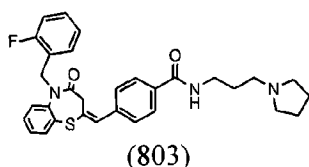
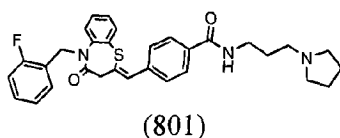


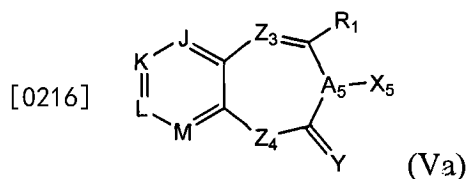
表 2.0 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

- 801 4-{ (Z) -[5- (2-氟苄基) -4-氧代-4,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂卓-2 (3H) -亚基]甲基}-N-[3- (吡咯烷-1-基) 丙基]苯甲酰胺
- 803 4-{ (E) -[5- (2-氟苄基) -4-氧代-4,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂卓-2 (3H) -亚基]甲基}-N-[3- (吡咯烷-1-基) 丙基]苯甲酰胺
- 805 4-{ (2Z) -[5- (2-氟苄基) -4-氧代-4,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂卓-2 (3H) -亚基]氨基}-N-[3- (吡咯烷-1-基) 丙基]苯甲酰胺
- 807 4-{ (2E) -[5- (2-氟苄基) -4-氧代-4,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂卓-2 (3H) -亚基]氨基}-N-[3- (吡咯烷-1-基) 丙基]苯甲酰胺
- 809 4-{2-[5- (2-氟苄基) -4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂卓-3-基]乙基}-N-[3- (吡咯烷-1-基) 丙基]苯甲酰胺

[0214] 在结构式(V)的一个具体体现中, Z_3-A_4 是双键, A_4-X_4 是 CR^1 , A_5-X_5 是 $C(R^1R^2)$, NR^1 , $C=CR^1$ (E和Z异构体),或 $C=NR^1$ (E和Z异构体)。

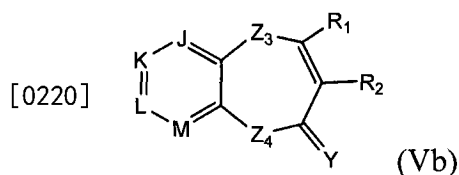
[0215] 在结构式(V)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(Va):



[0217] 其中 Z_3 和 Z_4 各自选择是O,S, NR^3 ,或 $C(R^3R^4)$ 。

[0218] 在结构式(V)的一个具体体现中, A_4-A_5 是双键, $A_4(X_4)$ 是 CR^1 , $A_5(X_5)$ 是 CR^2 。

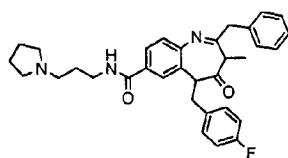
[0219] 在结构式(V)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(Vb):



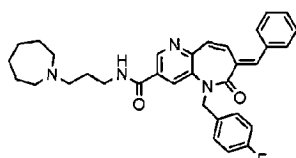
[0221] 在一个具体体现中,符合结构式(Va)和(Vb)的化合物的例子有:

[0222] 表2.1

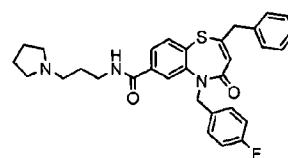
[0223]



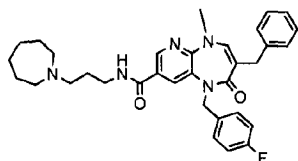
(811)



(813)



(815)



(817)

表 2.1 所列化合物的化学名如下:

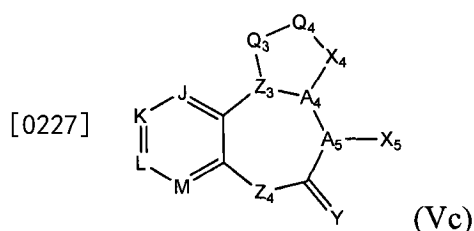
编号 IUPAC 命名

- 811 2-苄基-5-(4-氟苄基)-3-甲基-4-氧代-N-[3-(吡咯烷-1-基)丙基]-4,5-二氢-3H-1-苯并氮杂卓-7-酰胺
- 813 (7E)-N-[3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基]-7-苄基-5-(4-氟苄基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]氮杂卓-3-甲酰胺
- 815 2-苄基-5-(4-氟苄基)-4-氧代-N-[3-(吡咯烷-1-基)丙基]-4,5-二氢-1,5-苯并氮杂卓-7-酰胺
- 817 N-[3-(氮杂环庚烷-1-基)丙基]-3-苄基-1-(4-氟苄基)-5-甲基-6-氧代-2,5-二氢-1H-吡啶并[3,2-b][1,4]二氮杂卓-8-甲酰胺

[0224] 在结构式(V)的一个具体体现中, Z_3 是 NR^3 或 $C(R^3R^4)$ 。

[0225] 在结构式(V)的一个具体体现中, R^3 是与 A_4-X_4 一起形成一个5元环。

[0226] 在结构式(V)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Vc):



[0228] 其中 Z_3-Q_3 , Q_3-Q_4 , Q_4-X_4 , A_4-X_4 , 和 Z_3-A_4 各自分别是双键或单键;

[0229] Q_3 , Q_4 , 和 X_4 各自分别是 S, O, N, $N(R^{16})$, $C(R^{16})$, $C(R^{16}R^{17})$;

[0230] Z_3 和 A_4 各自选择是 N, C 或 CR^{18} ;

[0231] R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0232] 在一个具体体现中, 符合结构式(Vc)的化合物的例子有:

[0233] 表 2.2

[0234]

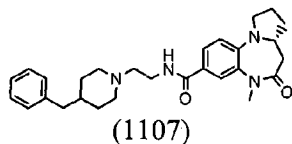
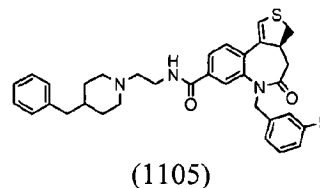
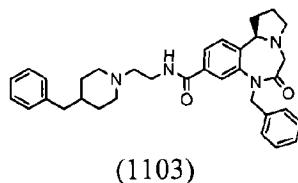
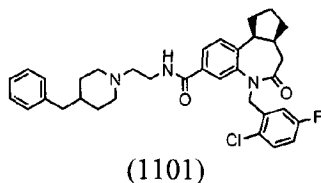


表 2.2 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

1101 (7a*S*,10a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-6-氧代-5,6,7,7a,8,9,10,10a-八氢苯并[*b*]环戊二烯并[*d*]氮杂卓-3-甲酰胺

1103 (11*bR*) -7-苄基-*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-6-氧代-2,3,5,6,7,11*b*-六氢-1*H*-吡咯[1,2-*d*][1,4]苯并二氮杂卓-9-甲酰胺

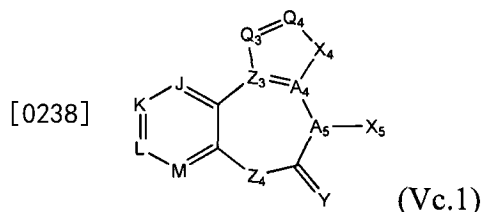
1105 (3a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-6-(3-氟苄基)-5-氧代-3a,4,5,6-四氢-3*H*-噻吩[3,4-*d*][1]苯并氮杂卓-8-甲酰胺

1107 (7a*R*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-甲基-6-氧代-6,7,7a,8,9,10-六氢-5*H*-吡咯[1,2-*a*][1,5]苯并二氮杂卓-3-甲酰胺

[0235] 在结构式(Vc)的一个具体体现中, Z_3-Q_3 和 Q_4-X_4 都是双键。

[0236] 在结构式(Vc)的一个具体体现中, Z_3-A_4 , Q_3-Q_4 , 和 A_4-X_4 都是单键。

[0237] 在结构式(Vc)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Vc.1):



[0239] 其中 Z_3 是C;

[0240] A_4 是N或 CR^{18} ; 和

[0241] X_4 , Q_3 和 Q_4 各自选择是N或 CR^{16} 。

[0242] 在一个具体体现中, 符合结构式(Vc.1)的化合物的例子有:

[0243] 表2.3

[0244]

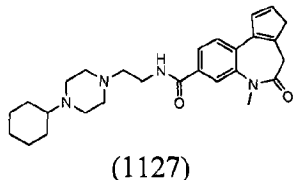
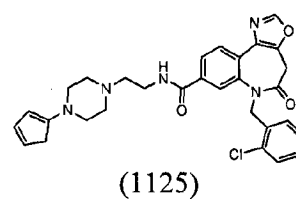
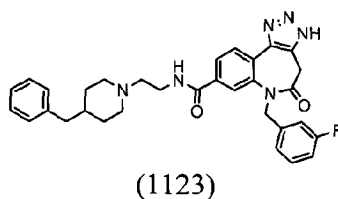
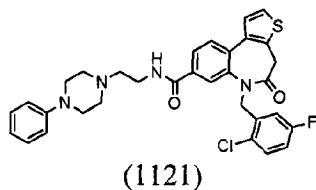
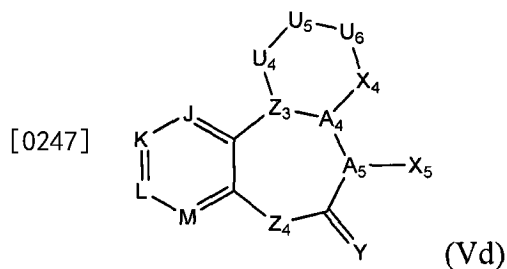


表 2.3 所列化合物的化学名如下:

编号	IUPAC 命名
1121	6-(2-氯-5-氟苄基)-5-氧代-N-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-d][1]苯并氮杂卓母-8-甲酰胺
1123	N-[2-(4-苯基哌啶-1-基)乙基] 6-(3-氟苄基)-5-氧代-3,4,5,6-四氢[1,2,3]三噻吩并[4,5-d][1]苯并氮杂卓母-8-甲酰胺
1125	6-(2-氯苄基)-N-[2-(4-(环戊-1,3-二烯-1-基)哌嗪-1-基)乙基]-5-氧代-5,6-二氢-4H-[1,3]恶唑[5,4-d][1]苯并氮杂卓母-8-甲酰胺
1127	N-[2-(4-环己基哌嗪-1-基)乙基]-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢苯并[b]环戊二烯并[d]氮杂-3-甲酰胺

[0245] 在结构式(V)的一个具体体现中, R^3 与 A_4-X_4 一起形成一个六元环。

[0246] 在结构式(V)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(Vd):

[0248] 其中 Z_3-U_4 , U_4-U_5 , U_5-U_6 , U_6-X_4 , A_4-X_4 , 和 Z_3-A_4 各自选择是双键或单键;[0249] U_4 , U_5 , U_6 , 和 X_4 是S, O, N, $N(R^{19})$, $C(R^{19})$, $C(R^{19}R^{20})$;[0250] Z_3 和 A_4 各自选择是N, C或 CR^{21} ;[0251] R^{19} , R^{20} 和 R^{21} 各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0252] 在一个具体体现中,符合结构式(Vd)的化合物的例子有:

[0253] 表2.4

[0254]

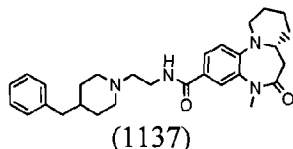
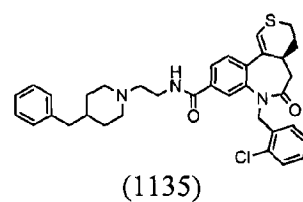
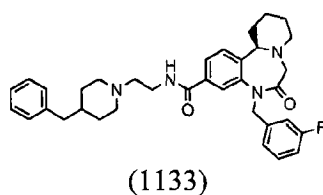
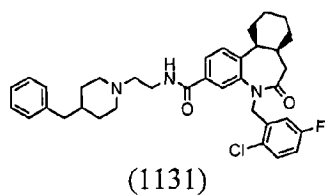
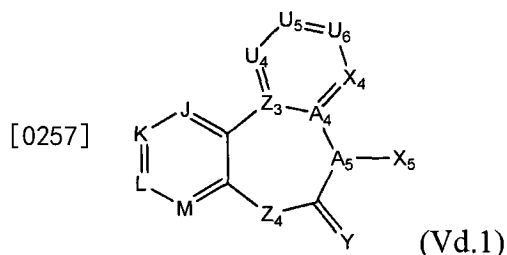


表 2.4 所列化合物的化学名如下:

编号	IUPAC 命名
1131	(7a <i>S</i> ,11a <i>S</i>) - <i>N</i> -[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-6-氧代-6,7,7a,8,9,10,11,11a-八氢-5 <i>H</i> -二苯并[<i>b,d</i>]氮杂卓-3-甲酰胺
1133	(12a <i>R</i>) - <i>N</i> -[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-(3-氟苄基)-6-氧代-5,6,7,9,10,11,12,12a-八氢吡咯并[1,2- <i>d</i>][1,4]苯并二氮杂卓-3-甲酰胺
1135	(4a <i>R</i>) - <i>N</i> -[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-7-(2-氯苄基)-6-氧代-3,4,4a,5,6,7-六氢噻喃[4,3- <i>d</i>][1]苯并氮杂卓-9-甲酰胺
1137	(7a <i>R</i>) - <i>N</i> -[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,9,10,11-八氢吡咯[1,2- <i>a</i>][1,5]苯并二氮杂卓-3-甲酰胺

[0255] 在结构式(Vd)的一个具体体现中, Z₃-U₄, U₄-U₅, U₅-U₆, U₆-X₄, A₄-X₄, 和 Z₃-A₄ 一起形成一个芳香环。

[0256] 在结构式(Vd)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Vd.1):

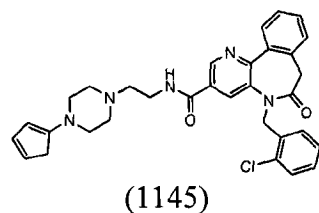
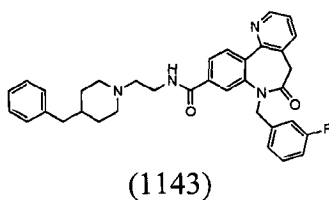
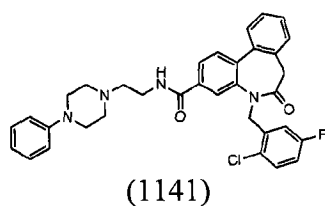


[0258] 其中 Z₃ 和 A₄ 是 C; U₄, U₅, U₆, 和 X₄ 各自选择是 N 或 CR¹⁹。

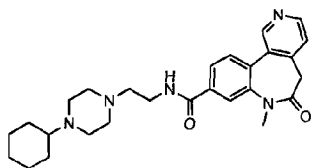
[0259] 在一个具体体现中, 符合结构式(Vd.1)的化合物的例子有:

[0260] 表 2.5

[0261]



[0262]



(1147)

表 2.5 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

1141 5-(2-氯-5-氟苄基)-6-氧代-N-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂卓-3-甲酰胺

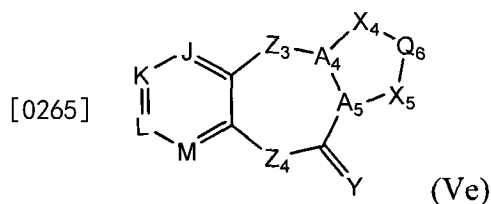
1143 N-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-7-(3-氟苄基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-d][1]苯并氮杂卓-9-甲酰胺

1145 5-(2-氯苄基)-N-[2-(4-(环戊-1,3-二烯-1-基)哌嗪-1-基)乙基]-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[2,3-a][3]苯并氮杂卓-3-甲酰胺

1147 N-[2-(4-环己基)哌嗪-1-基)乙基]-7-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[4,3-d][1]苯并氮杂卓-9-甲酰胺

[0263] 在结构式(V)的一个具体体现中, A_5-X_5 与 A_4-X_4 一起形成一个六元环。

[0264] 在结构式(V)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Ve):



[0266] 其中 A_4-X_4 , X_4-Q_6 , Q_6-X_5 , A_5-X_5 , A_4-A_5 各自独立是双键或单键;

[0267] X_4 , X_5 , 和 Q_6 各自独立是 S, O, N, $N(R^{22})$, $C(R^{22})$, 或 $C(R^{22}R^{23})$;

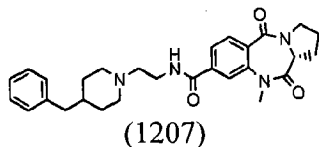
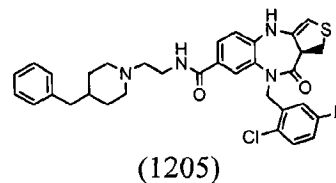
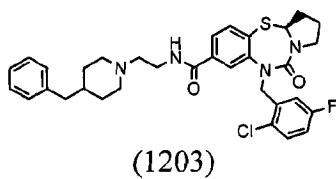
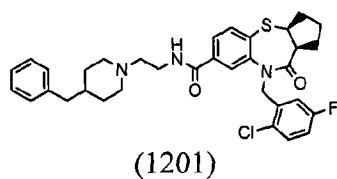
[0268] A_4 和 A_5 各自独立是 N, C 或 CR^{24} ;

[0269] R^{22} , R^{23} 和 R^{24} 各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0270] 在一个具体体现中, 符合结构式(Ve)的化合物的例子有:

[0271] 表2.6

[0272]



[0273]

表 2.6 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

1201 (3a*S*,10a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-9-(2-氯-5-氟苄基)-10-氧代-2,3,3a,9,10,10a-六氢-1*H*-苯并[*b*]环戊烷[*η*][1,4]硫氮杂卓-7-甲酰胺

1203 (11a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-6-(2-氯-5-氟苄基)-5-氧代-1,2,3,5,6,11a-六氢吡咯并[2,1-*b*][1,3,5]苯并硫二氮杂卓-8-甲酰胺

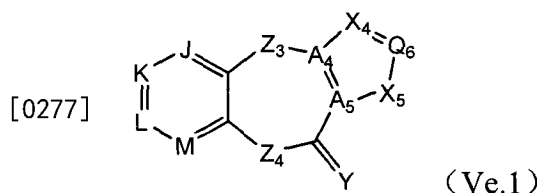
1205 (10a*R*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-9-(2-氯-5-氟苄基)-10-氧代-4,9,10,10a-四氢-1*H*-噻吩[3,4-*b*][1,5]苯并二氮杂卓-7-甲酰胺

1207 (11a*R*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-10-甲基-5,11-二氧代-2,3,5,10,11,11a-六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并二氮杂卓-8-甲酰胺

[0274] 在结构式(Ve)的一个具体体现中, Q_6-X_5 与 A_4-X_4 都是双键。

[0275] 在结构式(Ve)的一个具体体现中, A_4-A_5 , X_4-Q_6 与 A_5-X_5 都是单键。

[0276] 在结构式(Ve)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Ve.1):



[0278] 其中 A_4 和 A_5 都是C;

[0279] X_5 是S, O, N, NR^{24} , 或 CR^{24} ; 和

[0280] X_4 和 Q_6 各自选择是N或 CR^{20} 。

[0281] 在一个具体体现中, 符合结构式(Ve.1)的化合物的例子有:

[0282] 表2.7

[0283]

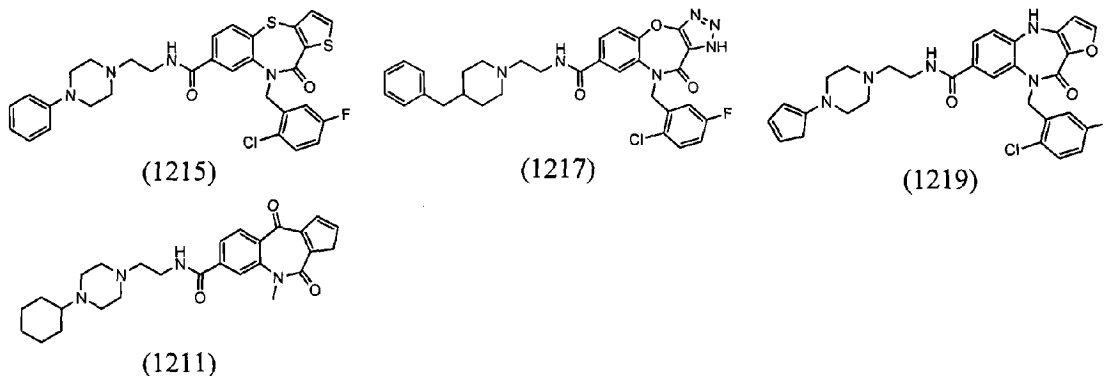


表 2.7 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

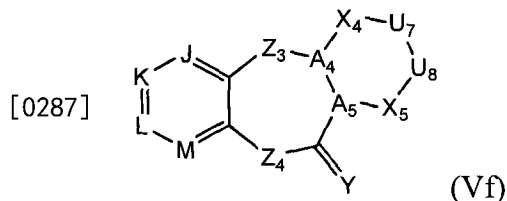
1215 9-(2-氯-5-氟苄基)-10-氧代-N-[2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-9,10-二氢噻吩[3,2-

[0284]

编号 IUPAC 命名

b][1,5]苯并硫氮杂卓-7-甲酰胺1217 *N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-9-(3-氯-5-氟苄基)-10-氧代-9,10-二氢-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*][1,5]苯并氧氮杂-7-甲酰胺1219 9-(2-氯-5-氟苄基)-*N*-[2-(4-(环戊-1,3-二烯-1-基)哌嗪-1-基)乙基]-10-氧代-9,10-二氢-4*H*-呋喃并[3,2-*b*][1,5]苯并二氮杂-7-甲酰胺1221 *N*-[2-(4-环己基哌嗪-1-基)乙基]-5-甲基-4,10-二氧代-3,4,5,10-四氢苯并[*b*]环戊烷[*e*]氮杂-7-甲酰胺[0285] 在结构式(V)的一个具体体现中, A₄-X₄与A₅-X₅一起形成一个六元环。

[0286] 在结构式(V)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Vf):

[0288] 其中A₄-X₄, X₄-Q₆, Q₆-X₅, A₅-X₅, A₄-A₅各自独立是双键或单键;[0289] X₄, X₅, U₇, 和U₈各自独立是S, O, N, N(R²⁵), C(R²⁵), 或C(R²⁵R²⁶);[0290] A₄和A₅各自选择是N, C或CR²⁷;[0291] R²⁵, R²⁶和R²⁷各自独立选自于氢原子, 卤素, 酰基, 取代酰基, 烷氧羰基, 取代烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基, 烷基, 取代烷基, 芳基, 取代芳基, 芳烷基, 杂芳基, 取代杂芳基, 取代芳烷基, 杂芳烷基, 取代杂芳烷基, 杂烷基或取代杂烷基。

[0292] 在一个具体体现中, 符合结构式(Vf)的化合物的例子有:

[0293] 表2.8

[0294]

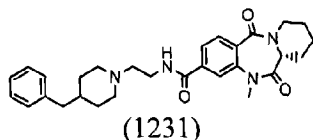
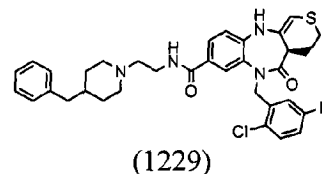
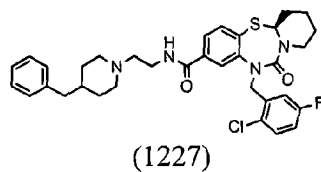
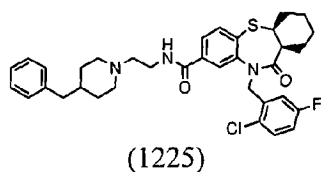


表 2.8 所列化合物的化学名如下:

编号 IUPAC 命名

1225 (4a*S*,11a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-10-(2-氯-5-氟苄基)-11-氧代-1,2,3,4,4a,10,11,11a-八氢二苯并[*b,f*][1,4]硫氮杂卓-8-甲酰胺

1227 (11a*S*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-6-氧代-5,6,9,10,11,11a-六氢-8*H*-吡咯并[2,1-*b*][1,3,5]苯并硫二氮杂卓-3-甲酰胺

[0295]

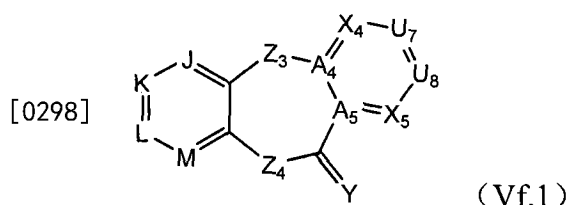
编号 IUPAC 命名

1229 (4a*R*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-6-(2-氯-5-氟苄基)-5-氧代-3,4,4a,5,6,11-六氢噻喃[3,4-*b*][1,5]苯并二氮杂卓-8-甲酰胺

1231 (6a*R*) -*N*-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-5-甲基-6,12-二氧代-5,6,6a,7,8,9,10,12-八氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并二氮杂卓-3-甲酰胺

[0296] 在结构式(Vf)的一个具体体现中, A₅-X₅与A₄-X₄一起形成一个芳香环。

[0297] 在结构式(Vf)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(Vf.1):



[0299] 其中A₄和A₅都是C; 以及X₄, X₅, U₇, 和U₈各自独立是N或CR²⁵。

[0300] 在一个具体体现中, 符合结构式(Vf.1)的化合物的例子有:

[0301] 表2.9

[0302]

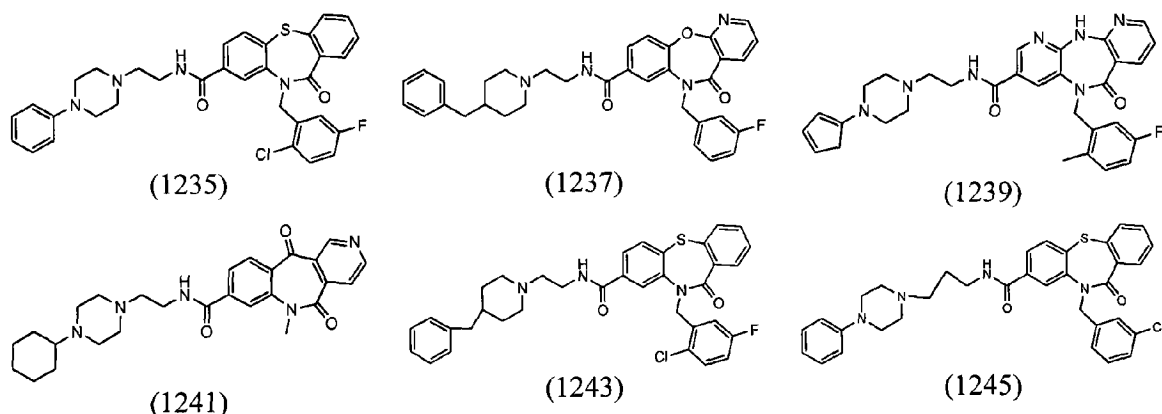


表 2.9 所列化合物的化学名如下:

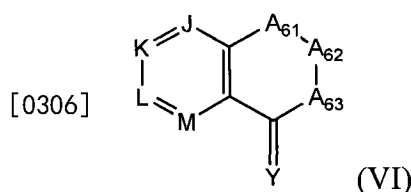
编号	IUPAC 命名
1235	10-(2-氯-5-氟苄基)-11-氧代-N-[2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基]-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-8-甲酰胺
1237	N-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-6-(3-氟苄基)-5-氧代-5,6-二氢吡咯[2,3-b][1,5]苯并氧氮杂卓-8-甲酰胺
1239	N-[2-(4-(环戊-1,3-二烯-1-基)哌嗪-1-基)乙基]-5-(5-氟-2-甲基苄基)-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡咯[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂-3-甲酰胺
1241	N-[2-(4-环己基哌嗪-1-基)乙基]-6-甲基-5,11-二氧代-6,11-二氢-5H-吡咯[4,3-c][1]苯并氮杂-8-甲酰胺
1243	N-[2-(4-苄基哌啶-1-基)乙基]-10-(2-氯-5-氟苄基)-11-氧代-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-8-甲酰胺

[0303]

编号	IUPAC 命名
1245	10-(3-氯苄基)-11-氧代-N-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-8-甲酰胺

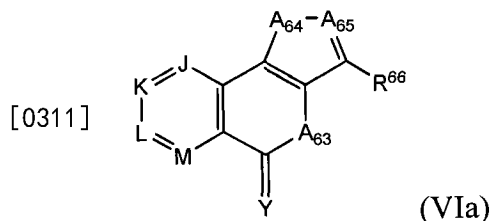
[0304] 在结构式(I)的一个具体体现中, $n=3$, $m=0$ 以及A是“A₆₁-A₆₂-A₆₃”。

[0305] 在结构式(I)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生理功能衍生物, 具有结构式(VI):

[0307] 其中A₆₁, A₆₂和A₆₃各自独立是C, N, O, S, NR¹, C=CR¹(E和Z异构体), C=NR¹(E和Z异构体), 或C(R¹R²);[0308] A₆₁-A₆₂和A₆₂-A₆₃各自独立是单键或双键。[0309] 在结构式(VI)的一个具体体现中, A₆₁和A₆₂都是C, 并且与其它三个原子一起形成一个五元环。

[0310] 在结构式(VI)的一个具体体现中, 化合物或其制药上可接受的盐, 溶剂化物, 或生

理功能衍生物,具有结构式(VIa):

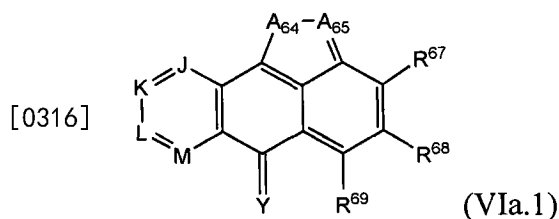


[0312] 其中A₆₄是O或S;A₆₅是N或CR²⁵;

[0313] R⁶⁶是氢,烷基,或取代烷基。

[0314] 在结构式(VIa)的一个具体体现中,A₆₃是C,A₆₃和R⁶⁶与其它四个原子一起形成一个取代六元芳香环。

[0315] 在结构式(VIa)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(VIa.1):

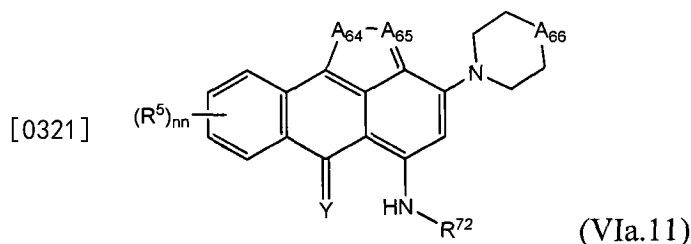


[0317] 其中R⁶⁷,R⁶⁸和R⁶⁹各自独立选自于氢原子,卤素,酰基,取代酰基,烷氧羰基,取代烷氧羰基,芳氧羰基,取代芳氧羰基,-CONR⁷⁰R⁷¹,-NR⁷⁰R⁷¹,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,取代芳烷基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;

[0318] R⁷⁰和R⁷¹各自独立选自于氢原子,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,取代芳烷基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;又或者,R⁷⁰和R⁷¹与相连的氮原子一起形成一个4元,5元,6元,或7元杂烷环。

[0319] 在结构式(VIa.1)的一个具体体现中,J,K,L和M都是CR⁵,R⁶⁸是H,R⁶⁷是一个取代六元杂烷环,以及R⁶⁹是-NHR⁷⁰。

[0320] 在结构式(VIa.1)的一个具体体现中,化合物或其制药上可接受的盐,溶剂化物,或生理功能衍生物,具有结构式(VIa.11):



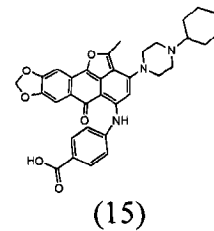
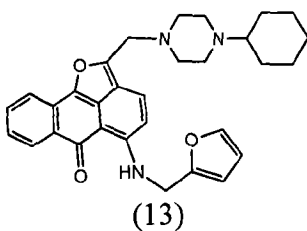
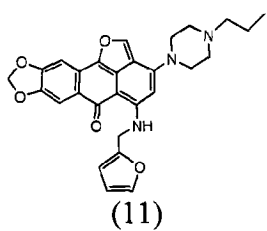
[0322] 其中nn是一个从0到4的整数;A₆₆是NR⁷³或CR⁷³R⁷⁴;

[0323] R⁷²,R⁷³和R⁷⁴各自独立选自于氢,卤素,酰基,取代酰基,烷氧羰基,取代烷氧羰基,芳氧羰基,取代芳氧羰基,-CONR⁷⁵R⁷⁶,S(O)₂NR⁷⁵R⁷⁶,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,取代芳烷基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;

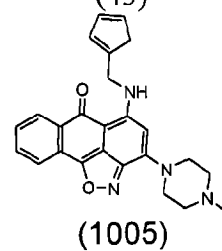
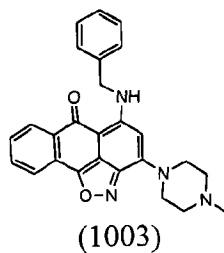
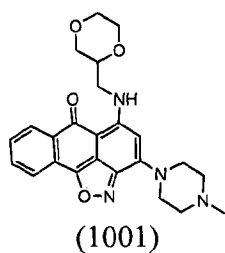
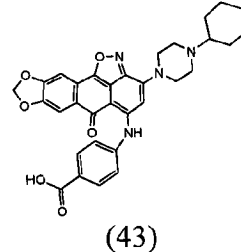
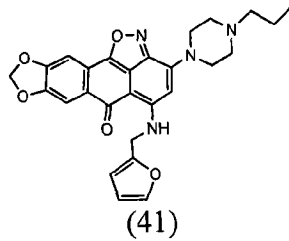
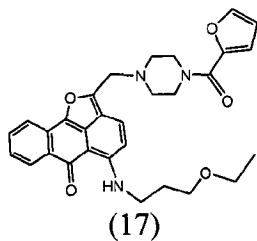
[0324] R⁷⁵和R⁷⁶各自独立选自于氢,烷基,取代烷基,芳基,取代芳基,芳烷基,杂芳基,取代杂芳基,取代芳烷基,杂芳烷基,取代杂芳烷基,杂烷基或取代杂烷基;又或者,R⁷⁵和R⁷⁶与相连的氮原子一起形成一个4元,5元,6元,或7元杂烷环。

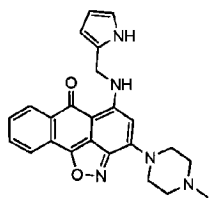
[0325] 在一个具体体现中,符合结构式(VIa.11)的化合物的例子有:

[0326] 表3.0

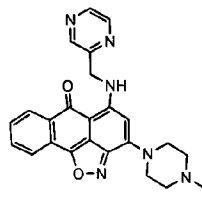


[0327]

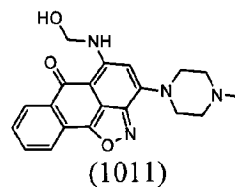




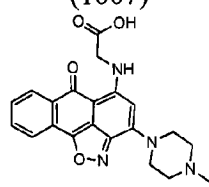
(1007)



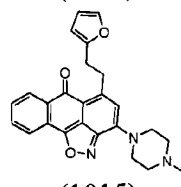
(1009)



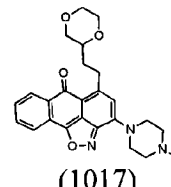
(1011)



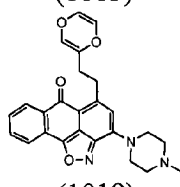
(1013)



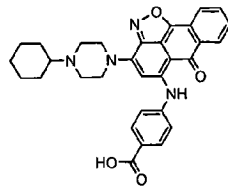
(1015)



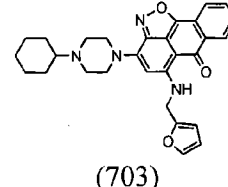
(1017)



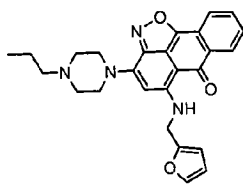
(1019)



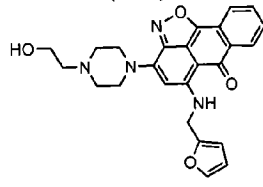
(701)



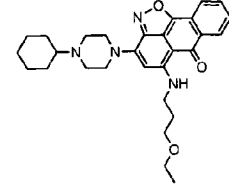
(703)



(705)

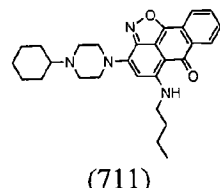


(707)

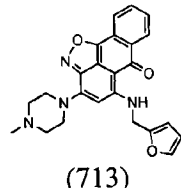


(709)

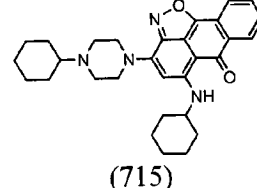
[0328]



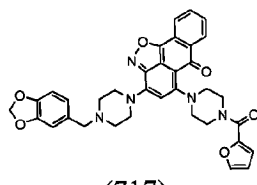
(711)



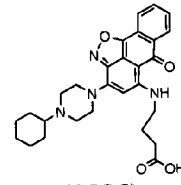
(713)



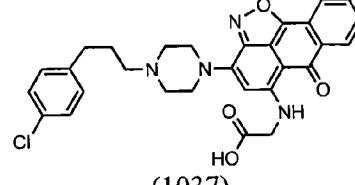
(715)



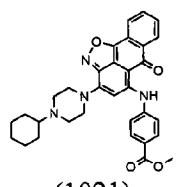
(717)



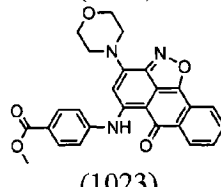
(1035)



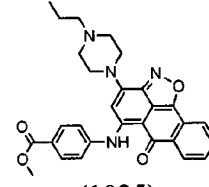
(1037)



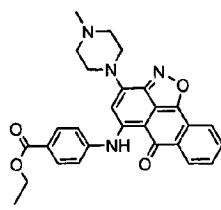
(1021)



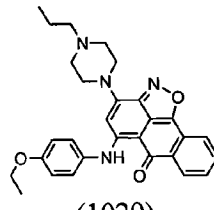
(1023)



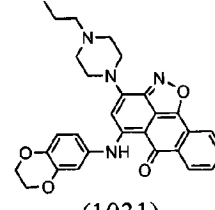
(1025)



(1027)



(1029)



(1031)

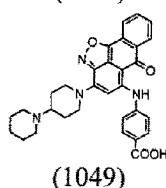
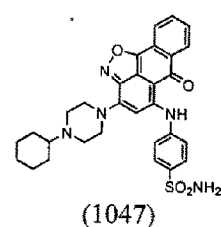
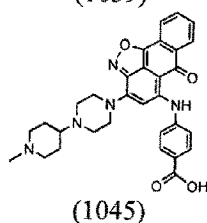
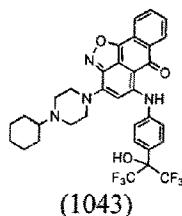
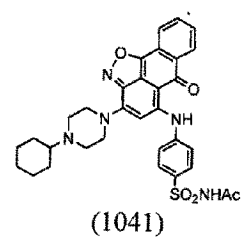
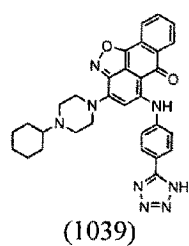
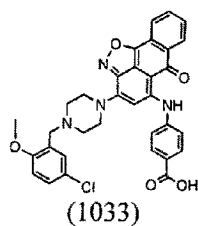


表 3.0 所列化合物的化学名如下:

编号	IUPAC 命名
[0329] 11	5-[(呋喃-2-基甲基)氨基]-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6H-呋喃并[4',3':2',5,10]蒽[2,3-d][1,3]二恶代-6-酮
13	2-[(4-环己基哌嗪-1-基)甲基]-5-[(呋喃-2-基甲基)氨基]-6H-蒽[9,1-bc]呋喃-6-酮
15	4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-2-甲基-6-羰基-6H-呋喃并[4',3':2',5,10]蒽[2,3-d][1,3]二恶唑-5-基]氨基}苯甲酸
17	5-[(3-乙氧基丙基)氨基]-2-{[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]甲基}-6H-蒽[9,1-bc]呋喃-6-酮
41	5-[(呋喃-2-基甲基)氨基]-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6H-[1,3]二恶唑并[6,7]蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
43	4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6H-[1,3]二恶唑并[6,7]蒽[1,9-cd]异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸
1001	5-[(1,4-二恶烷-2-基甲基)氨基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
1003	5-(苄基氨基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
1005	5-[(环戊-1,3-二烯-1-基甲基)氨基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
1007	3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(1H-吡咯-2-基甲基)氨基]-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
1009	3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(吡嗪-2-基甲基)氨基]-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮
1011	5-[(羟基甲基)氨基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6H-蒽[1,9-cd]异噁唑-6-酮

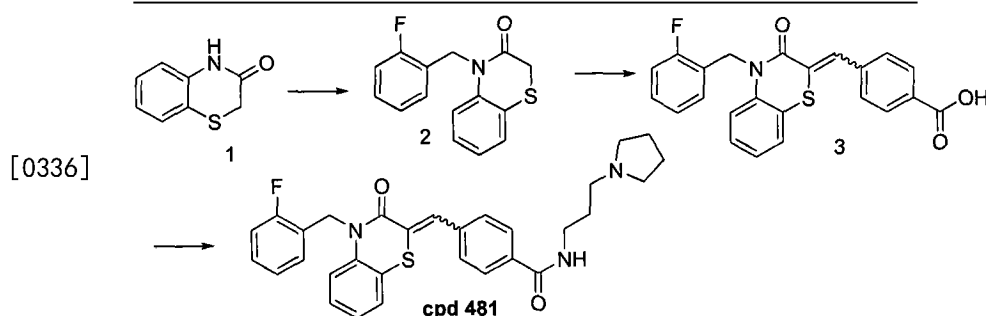
编号	IUPAC 命名
1013	<i>N</i> -[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]甘氨酸
1015	5-[2-(呋喃-2-基)乙基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
1017	5-[2-(1,4-二恶烷-2-基)乙基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
1019	5-[2-(1,4-二恶英-2-基)乙基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
701	4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸
703	3-(4-环己基哌嗪-1-基)-5-[(呋喃-2-基甲基) 氨基]-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
705	5-[(呋喃-2-基甲基) 氨基]-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
707	5-[(呋喃-2-基甲基) 氨基]-3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
709	3-(4-环己基哌嗪-1-基)-5-[(3-乙氧基丙基) 氨基]-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
711	5-(丁基氨基)-3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
713	5-[(呋喃-2-基甲基) 氨基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
715	5-(环己基氨基)-3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
717	3-[4-(1,3-苯并二恶唑-5-基甲基)哌嗪-1-基]-5-[4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
[0330]	1021 甲基 4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸酯
	1023 甲基 4-{[3-(吗啉-4-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸酯
	1025 甲基 4-{[6-羰基-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸酯
	1027 乙基 4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸酯
	1029 5-[(4-乙氧基苄基)氨基]-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
	1031 5-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基氨基)-3-(4-丙基哌嗪-1-基)-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
	1033 4-{[3-(4-(5-氯-2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸
	1035 4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}丁酸
	1037 <i>N</i> -(3-{4-[3-(4-氯苄基)丙基]哌嗪-1-基}-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基)甘氨酸
	1039 3-(4-环己基哌嗪-1-基)-5-{[4-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)苄基]氨基}-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
[0331]	1041 <i>N</i> -[4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苄基]磺酰基乙酰胺
	1043 3-(4-环己基哌嗪-1-基)-5-{[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基]氨基}-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-6-酮
	1045 4-({[3-[4-(1-甲基吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯基)苯甲酸
	1047 4-{[3-(4-环己基哌嗪-1-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯磺酰胺
	1049 4-{[3-(1,4'-二哌啶-1'-基)-6-羰基-6 <i>H</i> -蒽[1,9- <i>cd</i>] 异噁唑-5-基]氨基}苯甲酸

[0332] 合成说明

[0333] 本发明的化合物的几种合成方法在以下线路图和实例中说明。对有机化学家来讲,起始原料都是已知的或如特别说明。本文所用简称如下:Me:甲基;Et:乙基;t-Bu:叔丁基;Ar:芳;Ph:苯;Bn:苄基,BuLi:丁基锂;Piv:特戊;Ac:乙酰;THF:四氢呋喃;DMSO:二甲基亚砜;CCl₄:四氯化碳;EDC:N-(3-二甲基胺丙基)N'-乙基碳化二亚胺;Boc:叔丁氧羰基;Et₃N:三乙胺;DCM:二氯甲烷;DCE:二氯乙烷;DME:二甲氧基乙烷;DBA:二乙胺;DAST:三氟化二乙氨基硫;EtMgBr:乙烷基溴化锰;BSA:牛血清白蛋白;TFA:三氟乙酸;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;SOCl₂:亚硫酰氯;CDI:羰基二咪唑;rt:室温;HPLC:高效液相色谱法;TLC:薄层色谱法。本发明中的化合物可以用多种方法制备。

[0334] 下文所述的关于本发明的化合物的合成步骤可以包括一个或多个保护及去保护步骤(例如,形成和消除乙缩醛基团)。此外,下面描述的合成步骤包括各种纯化,如柱层析,闪光色谱法,薄层色谱法,重结晶,蒸馏法,高效液相色谱法等;也包括各种已知的对化学反应产品的鉴定和定量方法,如质子和碳-13核磁共振(¹H和¹³C NMR),红外线和紫外线光谱(IR和UV),X射线晶体学,元素分析(EA)高效液相色谱法和质谱(MS)。保护和去保护的方法,纯化和鉴定,以及量化方法都是在化学合成领域中众所周知的。

[0335] 线路图1.符合结构式IVd的化合物合成范例(化合物481):



[0337] 4-(2-氟苄基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(2):

[0338] 在0℃,加入0.75g的t-BuOK到1.0克(6.1毫摩尔)的4-(2-氟苄基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮和0.76毫升(1.05当量)的1-(溴甲基)-2-氟苯的DMF(10毫升)混合物。反应混合物加热至室温及搅拌过夜。加入水以及过滤所需的固体,并用清水冲洗。真空干燥而得到4-(2-氟苄基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(1.51克,91%)。4-((Z)-[4-(2-氟苄基)-3,4-二氢-3-羰基苯并[b][1,4]噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酸(3):

[0339] 4-(2-氟苄基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3-(4H)-酮(1克,3.66毫摩尔)和甲基4甲酰苯甲酸酯(1.2克)溶解于四氢呋喃(20毫升)中,然后加入NaOEt(1克)。维持反应溶液70℃过夜,然后加入盐酸溶液(5%,10毫升)猝灭反应。用乙酸乙酯(50毫升)萃取得到的混合物两次。保留的有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后,在真空状态下去除溶剂,得到4-((Z)-[4-(2-氟苄基)-3,4-二氢-3-羰基苯并[b][1,4]噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酸(1.13克,71%)。

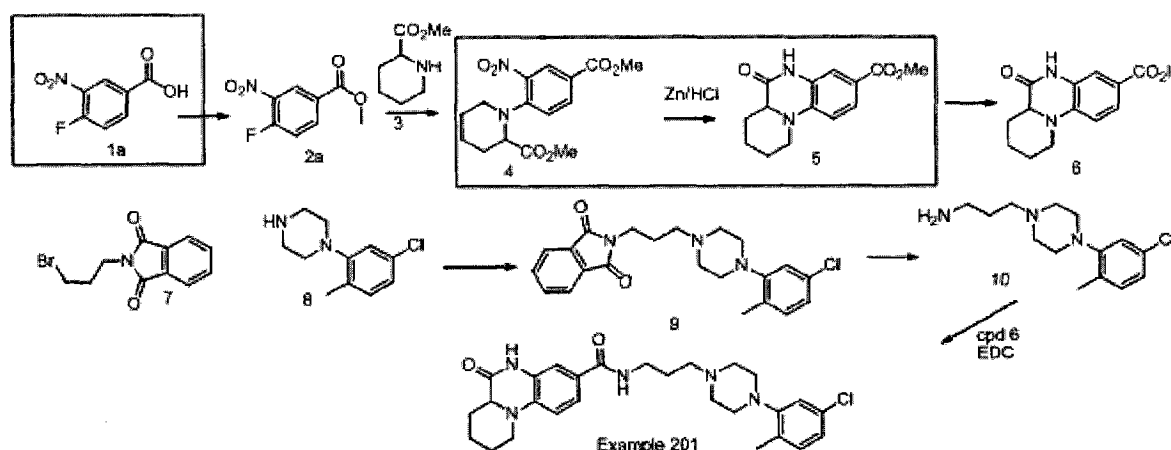
[0340] 4-((Z)-[4-(2-氟苄基)-3,4-二氢-3-羰基苯并[b][1,4]噻嗪-2-亚基]甲基}-N-[3-(吡咯烷-1-基)丙基]苯甲酰胺(化合物481):

[0341] 滴加0.23毫升的(COCl)₂到4-((Z)-[4-(2-氟苄基)-3,4-二氢-3-羰基苯并[b][1,4]噻嗪-2-亚基]甲基}苯甲酸(704毫克,1.74毫摩尔)和二甲基甲酰胺(2滴)的二氯甲烷(10毫升)溶液。反应液在室温搅拌1小时后蒸发溶剂而得到酸性氯化物。这个酸性氯化物溶解

在二氯甲烷(10毫升),然后加入到3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1-胺(267毫克)和DIPEA(0.3毫升)的二氯甲烷(10毫升)溶液中。该混合物在室温下搅拌6小时。溶液以饱和碳酸氢钠(50毫升)和水(50毫升)清洗后,用无水硫酸镁干燥。过滤后的残留物通过层析纯化(5:1的二氯甲烷:甲醇)而得到4-[(Z)-[4-(2-氟苄基)-3,4-二氢-3-羰基苯并[b][1,4]噻嗪-2-亚基]甲基]-N-[3-(吡咯烷-1-基)丙基]苯甲酰胺(797毫克,89%)。核磁共振(300兆赫,CD₃OD)数据:7.94(d,2H),7.89(s,1H),7.77(d,2H),7.36-7.25(m,2H),7.16(m,2H),7.12-7.02(m,4H),5.44(s,2H),3.52(t,2H),3.30(m,4H),3.14(t,2H),2.15-1.98(m,6H)。LCMS(ESI+)m/z:516(M+H)

[0342] 线路图2.符合结构式IVb的化合物合成范例(化合物201):

[0343]



[0344] 甲基1-[4-(甲氧羰基)-2-硝基苯基]哌啶-2-羧酸酯(4):

[0345] 加入碳酸铯(12.7克)到甲基4-氟-3-硝基苯甲酸酯(6.46克,32.5毫摩尔)和甲基哌啶-2-羧酸酯(5.57克,1.2当量)的DMF(80毫升)溶液。反应混合物在55℃搅拌过夜。过滤及滤液蒸发而得固体。乙酸乙酯/正己烷重结晶得到甲基1-[4-(甲氧羰基)-2-硝基苯基]哌啶-2-羧酸酯(9.4克,90%)。

[0346] 甲基6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸酯(5):

[0347] 甲基1-[4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基]哌啶-2-羧酸酯(1.3克,4.0毫摩尔)溶于乙酸乙酯(20毫升)和1N的盐酸(20毫升)以及锌(0.80克)。反应混合物回流过夜,然后冷却至室温。有机层用清水洗净,再用无水硫酸镁干燥。过滤后,去除溶剂而得到甲基6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸酯(0.92克,88%)。

[0348] 6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸(6):

[0349] 用甲醇(5毫升),四氢呋喃(5毫升)和水(2毫升)混合甲基6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸酯(0.762克,0.29毫摩尔)和LiOH(0.25克)。该混合物在室温下搅拌过夜。该反应混合物会浓缩至近干。加入2N盐酸调节PH值至大约2。过滤及干燥得到白色固体6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸(0.72克,100%)。

[0350] 2-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}异吲哚啉-1,3-二酮(9):

[0351] 2-(3-溴丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.68克,10毫摩尔)和碘化钠(20毫摩尔)的丙酮溶液回流5小时后,添加1-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪(2.11克,10.0毫摩尔)。回流再持续12

小时,然后冷却至室温。通过硅藻土过滤,浓缩及粗产物重结晶得到白色固体(标题化合物9,3.21克,81%)。

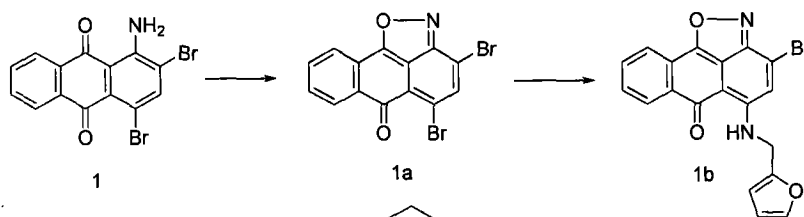
[0352] 3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙烷-1-胺(10):

[0353] 加热2-(3-(4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(397毫克,1.0毫摩尔)和胍一水(52毫克,1.04毫摩尔)的乙醇(5毫升)溶液至70℃。12小时后冷却到室温,过滤固体及滤液蒸发得到标题化合物。无须纯化。

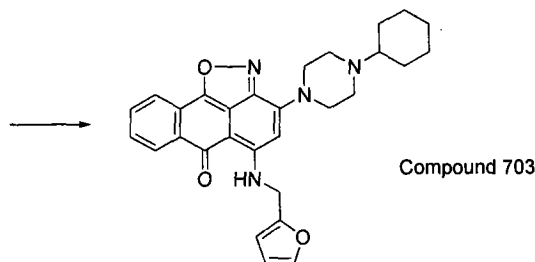
[0354] (6aS/R)N-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-羰基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-甲酰胺(化合物201):

[0355] 加入EDC(0.377克,2.0毫摩尔)到6,6a,7,8,9,10-六氢-6-羰基-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-羧酸(200毫克,0.80毫摩尔),3-(4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基)丙烷-1-胺(1.0毫摩尔),DMAP(10毫克)和DIPEA(0.30毫升)的DMF(5毫升)溶液中。反应液在室温下搅拌过夜。去除溶剂后加入乙酸乙酯(60毫升)。用饱和碳酸氢钠(10毫升)和水(10毫升)洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。经过滤和浓缩,用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液和层析柱纯化得到白色固体N-{3-[4-(5-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1-基]丙基}-6-羰基-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-吡啶并[1,2-a]喹啉-3-甲酰胺(6.28克,78%)。核磁共振(300兆赫,二甲基亚砜-D₆),ppm:10.48(s,1H),8.27(t,1H),7.41(dd,1H),7.29(d,1H),7.15(d,1H),6.97(d,1H),6.96(s,1H),6.83(d,1H),3.83(d,1H),3.57(dd,1H),3.26(q,2H),2.84(m,4H),2.73(dt,1H),2.40(t,2H),2.20(s,3H),2.00(m,1H),1.83(m,1H),1.69(m,3H),1.52-1.33(m,3H)。质谱(ESI+)M/z:496,498(M+H)。

[0356] 线路图3:符合结构式VI的化合物合成范例(化合物703):



[0357]



[0358] 化合物703的合成:缓慢加入(超过20分钟)亚硝酸钠(0.57克,8.3毫摩尔)到5.2毫升的浓硫酸(30-40℃)。搅拌该混合物30分钟。然后添加2.9克的化合物1。继续搅拌4小时(50-55℃)后,把反应液倒入冰(50克)。过滤黄色沉淀物,并用50毫升冰水和150毫升1:1的乙醇/乙醚冲洗。湿滤饼加入到叠氮化钠(0.78克,12毫摩尔)的100毫升水溶液中,并搅拌30分钟。过滤产品,用100毫升清水和50毫升9:1的丙酮/水清洗。混合产品在30毫升的甲苯中,加热到70℃并持续8小时。然后过滤悬液,用50毫升的甲醇洗涤,干燥,得到黄色固体。核磁共振(400兆赫,四氯化碳和DMSO-d₆),ppm:10.31(br t,1H),8.45(d,1H),8.06(d,1H),7.63(m,1H),7.54(m,1H),7.46(s,1H),6.41(d,1H),6.36(d,1H),6.08(s,1H),4.75(d,2H),3.94(m,4H),2.59(m,4H),2.38(m,2H),1.60(m,2H),0.89(t,3H)。

[0359] 本发明的其它化合物可根据上述计划同样合成。一些合成的化合物的光谱数据作为例子列出如下：

[0360] 化合物205：¹HNMR(400MHz,CCl₄and DMSO-d₆),ppm:7.87(d,1H),7.69(s,1H),7.66(dd,1H),7.28(d,1H),7.20(m,3H),7.13-6.96(m,7H),4.50(s,2H)3.94(s,3H),3.18(q,2H),2.83(m,2H),2.49(t,2H),2.26(m,2H),1.80-1.11(m,9H).

[0361] 化合物207：¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:8.00(br s,1H),7.91(d,2H),7.89(s,1H),7.32-6.94(m,8H),5.32(s,2H),3.33(q,2H),2.55(t,2H),2.43(m,4H),1.45-1.25(m,8H),0.82(t,6H).

[0362] 化合物209：¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:77.95(br s,1H),7.73(s,1H),7.62(s,1H),7.55(d,1H)7.43(t,1H),7.33(d,1H),7.26(d,1H),7.22-7.14(m,3H),7.10-6.95(m,5H),4.52(s,2H),3.14(q,2H),2.80(m,2H),2.47(m,2H),2.45(m,2H),1.77(m,2H),1.55(m,4H),1.43(m,1H),1.18(m,2H).

[0363] 化合物211：¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:8.23(t,1H),7.84(s,1H),7.62(m,3H),7.42(m,3H),7.34(m,3H),7.26(d,1H),7.01(t,2H),5.40(s,2H),3.23(q,2H),2.40(m,2H),2.28(m,1H),2.15(s,3H),1.75-1.50(m,7H),1.20-1.00(m,5H).

[0364] 化合物213：¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:8.31(br s,1H),7.85(s,1H),7.62(m,2H),7.55(s,1H),7.50-7.25(m,5H),7.21-6.95(m,9H),5.37(s,2H),3.10(m,2H),2.79(m,2H),2.48(m,2H),2.30(s,3H),2.25(m,2H),1.78(m,2H),1.70-1.35(m,5H),1.19(m,2H).

[0365] 化合物215：¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:8.29(br s,1H),7.87(s,1H),7.62(m,2H),7.52(s,1H),7.42(m,3H),7.30(m,7.33(m,1H),7.26(m,1H),7.13(m,1H),7.10-6.93(m,3H),5.33(s,2H),3.18(m,2H),2.40(m,2H),2.26(s,3H),2.22(m,1H),2.10(s,3H),1.69(m,4H),1.57(m,3H),1.20-1.00(m,5H).

[0366] 化合物217：¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:7.95(t,1H),7.78(s,1H),7.74(s,1H),7.61(d,1H),7.49(d,1H),7.37(t,1H),7.27(d,1H),7.24-7.14(m,3H),7.12-6.98(m,5H),4.54(s,2H),3.17(q,2H),2.81(m,2H),2.47(m,2H),2.26(m,2H),1.77(m,2H),1.55(m,4H),1.45(m,1H),1.20(m,2H).

[0367] 化合物219：¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:8.06(br s,1H),7.58(s,1H),7.63(d,2H),7.58(s,1H),7.44(m,3H),7.35(m,1H),7.27(d,1H),7.17(t,1H),7.11(s,1H),7.08(d,1H),7.00(d,1H),5.38(s,2H),3.32(m,2H),2.65(m,6H),2.31(s,3H),1.55(m,8H).

[0368] 化合物701：¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:10.16(br s,1H),8.42(d,1H),8.06(d,1H),7.63(m,1H),7.52(m,1H),5.96(s,1H),3.79(m,4H),3.54(m,6H),2.69(m,4H),2.31(m,1H),1.95(m,2H),1.61(m,4H),1.62(m,1H),1.20(m,8H).

[0369] 化合物705：¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:10.31(br t,1H),8.45(d,1H),8.06(d,1H),7.63(m,1H),7.54(m,1H),7.46(s,1H),6.41(d,1H),6.36(d,1H),6.06(s,1H),4.78(d,2H),3.94(m,4H),3.84(M,1H),3.57(m,2H),2.67(m,4H),2.52(m,2H).

[0370] 化合物707：¹HNMR(400MHz,CDCl₃),ppm:11.92(s,1H),8.58(d,1H),8.14(m,3H),7.76(t,1H),7.66(t,1H),7.47(d,2H),6.40(s,1H),3.94(m,7H),2.78(m,4H),2.32(m,1H),1.90(m,4H),1.69(m,1H),1.23(m,5H).

[0371] 化合物709:¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:10.31(br t,1H),8.45(d,1H),8.06(d,1H),7.63(m,1H),7.54(m,1H),7.46(s,1H),6.41(d,1H),6.36(d,1H),6.08(s,1H),4.74(d,2H),3.94(m,4H),2.73(m,4H),2.31(m,1H),1.81(m,4H),1.62(m,1H),1.15(m,5H).

[0372] 化合物711:¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:10.14(t,1H),8.42(d,1H),8.07(d,1H),7.89(t,1H),7.83(t,1H),6.09(s,1H),3.95(m,4H),3.56(m,2H),2.70(m,4H),2.31(m,1H),2.85-2.40(m,9H),1.24(m,4H),1.10(m,1H),0.97(t,3H).

[0373] 化合物1021:¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:11.70(br s,1H),10.38(d,1H),9.98(s,1H),8.64(m,1H),8.32(d,1H),8.27(d,1H),7.95(m,2H),7.85(d,1H),7.51(t,1H),7.38(t,1H),6.97(m,1H),6.82(s,1H),6.75(d,1H),3.71(m,2H),3.49(m,2H),3.38(m,2H),3.11(m,6H),2.28(s,3H),2.20(s,3H),2.14(m,2H).

[0374] 化合物1033:¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:11.85(s,1H),8.42(d,1H),8.10(d,1H),8.02(d,2H),7.79(t,1H),7.64(t,1H),7.50(d,2H),7.31(s,1H)7.17(d,1H),6.91(d,1H),6.42(s,1H),3.92(m,4H),3.79(s,3H),3.52(s,2H),2.62(m,4H).

[0375] 化合物1035:¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆),ppm:10.16(s,1H),8.42(m,1H),8.06(m,1H),7.63(m,1H),7.52(m,1H),6.10(s,1H),4.01(m,4H),3.58(m,2H),2.79(m,5H),2.37(m,2H),2.00-1.80(m,6H),1.63(m,1H)1.28(m,4H),1.10(m,1H).

[0376] 化合物1039:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:11.8(s,1H),8.50(m,1H),8.28(m,1H),8.15(m,2H),8.0(m,1H),7.95(m,1H),7.86(m,2H),6.50(m,1H),4.2(m,1H),3.5(m,9H),2.05(m,2H),1.80(m,2H),1.6(m,1H),1.3(m,5H).

[0377] 化合物1041:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:11.82(s,1H),8.50(m,1H),8.20(m,1H),8.0(m,2H),7.92(m,1H),7.7(m,2H),7.0(m,2H),6.60(s,1H),4.86(m,1H),3.75(m,9H),2.15(m,2H),2.0(s,3H),1.86(m,2H),1.6(m,1H),1.36(m,5H).

[0378] 化合物1043:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:12.28(s,1H),8.70(s,1H),8.26(m,2H),7.88(m,2H),7.70(m,2H),7.52(m,2H),7.18(s,1H),3.75(m,9H),2.16(m,2H),1.86(m,2H),1.6(m,1H),1.40(m,5H).

[0379] 化合物1045:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:11.8(s,1H),8.52(m,1H),8.20(m,1H),7.98(m,2H),7.8(m,1H),7.70(m,1H),7.36(m,2H),6.38(m,1H),3.98(m,1H),3.5(m,8H),2.85(s,3H),2.1(s,3H),1.76(m,2H),1.4(m,2H).

[0380] 化合物1047:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:11.8(s,1H),8.50(m,1H),8.20(m,1H),7.90(m,2H),7.70(m,2H),7.42(m,2H),6.50(m,1H),4.82(m,1H),3.75(m,9H),2.15(m,2H),1.86(m,2H),1.6(m,1H),1.36(m,5H).

[0381] 化合物1049:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆),ppm:11.8(s,1H),8.52(m,1H),8.20(m,1H),7.98(m,2H),7.8(m,1H),7.78(m,1H),7.4(m,2H),6.4(m,1H),4.60(m,1H),2.5(m,5H),1.9(m,4H),1.4(m,10H).

[0382] 化合物1243:¹HNMR(400MHz,CCl₄ and DMSO-d₆),ppm:8.11(br s,1H),8.01(s,1H),7.64(m,2H),7.57(m,2H),7.41(m,1H),7.32(m,2H),7.17(m,2H),7.10-7.02(m,4H),6.94(dt,1H),5.72(d,1H),5.00(d,1H),3.31(q,2H),2.82(m,2H),2.45(m,2H),2.35(t,2H),1.90(m,2H),1.51(m,2H),1.47(m,1H),1.20(m,2H).

[0383] 生物活性说明

[0384] 胶团试验法放射性测量化合物抑制作用:最后反应体积为25微升的TrkA(h)(3纳摩尔)与激酶反应缓冲液(20毫摩尔的肝素钠(pH值7.5),10毫摩尔的氯化镁,1毫摩尔的EGTA,0.02%布里杰-35,0.02毫克/毫升牛血清白蛋白,0.1毫摩尔的正钒酸钠,2毫摩尔的二硫苏糖醇,1%的二甲基亚砷),0.2毫克/毫升酶解物PolyEY(4:1)和2毫摩尔的氯化锰,以及[33P-ATP](具体活性约500cpm/pmol,满足所需浓度)一起培养。加入MgATP组合引起反应。经过至少40分钟室温下培养,加入5微升3%的磷酸溶液中止反应。然后,使用P30连续过滤机过滤10微升的反应液。用75毫摩尔的磷酸5分钟洗3次,用甲醇洗一次,然后干燥和闪烁计数。TrkA:重组人类细胞内胞浆区段(氨基酸441-796),组氨酸标签,在昆虫细胞中表达。通过体外激活自动磷酸化。分子量=42.8kDa。激酶的酶解物:TrkK的poly(EY);poly(EY)(4:1)与2毫摩尔的氯化锰,平均分子量为16kDa(标准条件,除非另有说明):30纳摩尔的TrKA,0.2毫克/毫升poly(EY)+2毫摩尔的氯化锰,和10微摩尔的(γ -³³P)ATP。利用细胞质与重组人蛋白激酶域的其他类似的实验条件,也可以测量其它激酶的活性。

[0385] 可在本发明应用的这些化合物TrkA激酶的拮抗活性可用以上试验检测确定。特别是,本发明中举例的化合物,包括表1.1至3.0,已经在上述实验中证明了TrkA激酶的拮抗作用(一般IC₅₀小于25微摩尔)。本发明中的首选化合物在在在上述实验中表现的对抗TrkA激酶活性的IC₅₀是小于2.5微摩尔。本发明中的进一步首选化合物在在在上述实验中表现的对抗TrkA激酶活性的IC₅₀是小于0.25微摩尔。本发明中的更远的首选化合物在在在上述实验中表现的对抗TrkA激酶活性的IC₅₀是小于0.1微摩尔。举例来说,本发明中的化合物A的IC₅₀是0.085微摩尔;本发明中的化合物B的IC₅₀是0.007微摩尔但拮抗下列类似结构的蛋白激酶的IC₅₀超过10微摩尔:TrkB,TrkC,ABL1,AKT1,ALK5/TGFB-R1,ARAF,AXL,BMX,BTK,CDK1/cyclinB,CDK2/cyclinA,CDK2/cyclinE,c-蛋氨酸,c-Src,EPHA1,FES/FPS,FGFR1,FGR,FLT1,FLT3(CD),FMS,FYN,IGF-1R,IR,ITK,JAK3,JNK3,LCK,LYN,MEK1,MEK2,MLK1/MAP3K9,MUSK,P38a/MAPK14,P38b/MAPK11,PDGFRA,PDGFRb,PKA,PKCalpha,PKCbetaI,PKCbetaII,PKCdelta,PKCepsilon,PKCeta,PKCgamma,PKCiota,PKCmu/PKD1,PKCtheta,PKCzeta,PKD2/PRKD2,PKG1a,PKG1b,RAF1,RET,TEC,TGFbR2,Tie2/TEK,VEGFR2/KDR,VEGFR3/FLT4(多次试验,泛激酶抑制剂,十字孢碱或K-252a作为阳性对照物)。这样的结果证明是化合物的内在活性,并可作为TrkA激酶活性亚型选择性拮抗剂使用。

[0386] 基于整个活细胞的功能测定化合物的抑制作用:有几种方法来衡量整个长度的TrkA的活性。这种活性可被天然配体或激动剂神经生长因子在活细胞中激活。例如,由DiscoverX(弗里蒙特,加利福尼亚州)提供的“PathHunter剖析”服务。该PathHunter技术是酶片段互补,提供用于检测蛋白质与蛋白质相互作用的一种新的,通用的功能细胞的检测格式适应。在这种细胞为基础的检测方法,在U2OS细胞的背景下,一个小肽抗原决定簇(峰)为表达对细胞内的C-TrkA的(人类的全长蛋白)。这是与更大的序列一起表达,称为酶受体(EA)。EA是连接到一个会在细胞内与TrkA互动的细胞质蛋白SHC1。神经生长因子受体诱导激活TrkA导致同质或异质的TrkA在交叉磷酸化的二聚体。该SHC1-EA融合与磷酸化TrkA受体的结合强迫PK和EA片段互补。这种相互作用产生一个积极的β-半乳糖苷酶,它是用化学发光底物检测。

[0387] 在这种基于细胞的功能分析,本发明的化合物C在低纳摩尔时抑制NGF导致的TrkA

的活性(细胞 $IC_{50}=0.047$ 微摩尔,三次测量的平均值)。同时实际上对BDNF刺激TrkB或NT3刺激TrkC的过程没有作用(这两种情况下, IC_{50} 都大于10微摩尔,试验重复三次,泛激酶抑制剂,十字孢碱或内部激动剂K-252a作为阳性对照物以及一个阴性对照化合物)。另一个例子是本发明中的化合物E的 $EC_{50}=0.22\mu M$ 。

[0388] 抑制模式对于ATP的影响。TrkA激酶的检测是在室温下进行的。使用声学技术加入四个浓度的化合物(0,0.037,0.11和0.33微摩尔)到酶/底物混合料,并培养40分钟以确保所有化合物达到平衡并且与酶结合。然后,不同浓度的ATP(10,100,200,350和500微摩尔的三磷酸腺苷以及0.2毫克/毫升poly(EY))添加到以上混合物以启动反应。每5-15分钟监测活性。这样的动力学分析表明,例如,化合物D对ATP非竞争的抑制TrkA:莱恩威弗-比尔克双倒数图中显示了 V_{max} 的差异,但在4个条件下, k_m 却没有。

[0389] 抑制模式对于基板的影响。激酶检测的方式类似于ATP的研究。使用声学技术加入不同浓度的化合物(0,0.037,0.11和0.33微摩尔)到酶/底物混合料,并培养40分钟以确保所有化合物达到平衡并且与酶结合。然后,添加10微摩尔的ATP和不同浓度的底物(0.02,0.05,0.1,0.2和0.5毫克/毫升poly(EY))以启动反应。每5-15分钟监测活性。这样的动力学分析表明,例如,化合物D对底物非竞争的抑制TrkA:在4个条件下莱恩威弗-比尔克双倒数图中显示 V_{max} 有差异,但 k_m 却没有。

[0390] 大鼠的慢性挤压伤(CCI)的神经性疼痛模型。CCI模型是最常用的单神经性疼痛模型之一。它是由本内特和谢首先详细描述(本内特GJ,谢YK,疼痛杂志,1988;33(1):87-107)。它模仿象机械痛敏和热痛觉过敏等重要的临床慢性疼痛症状。根据本内特和谢的方法,慢性坐骨神经挤压伤是左侧坐骨神经松捆绑四道结扎线而产生的。此过程导致左后肢的触觉异常性疼痛。校准冯弗雷丝被用来确定最低机械(触觉)阈值可以唤起大鼠后爪的一个活跃爪子的反射退缩。在冯弗雷测试前,大鼠被允许在网笼里适应15-20分钟。使用冯弗雷丝的退缩爪的阈值(PWTs)在CCI手术前(预手术0天基线)进行了评估。在第14天服用药物前,每只老鼠服药前的基准线都被记录下来。只有不表现出运动功能障碍(如爪拖动或下降)以及PWTs在4克以下的大鼠才会被列入研究。只使用没有用过药CCI-大鼠(每组4-6只)。口服载体为0.5%羧甲基纤维素钠/0.1%吐温80的蒸馏水。阳性对照物加巴喷丁溶于载体;其口服剂量为100毫克/公斤(口服灌胃)。测试化合物悬浮于载体;其口服剂量为50毫克/公斤和100毫克/公斤。每个CCI鼠都是在PWT评估2个小时前单剂量口服给药:测试化合物,加巴喷丁或载体控制。

[0391] 结果表明,例如,本发明中的化合物D的口服给药能够在CCI大鼠神经性疼痛模型中显著减少机械性触诱发痛,且呈剂量依赖性。此外,在相同的100毫克/公斤口服剂量时,化合物D比加巴喷丁(目前治疗神经性疼痛的金标准药物)在宫颈炎抑制神经性疼痛的机械性疼痛约98%以上更有效。甚至连50毫克/公斤口服化合物D都比100毫克/公斤口服加巴喷丁约28%以上有效。值得注意的是,喂食加巴喷丁的CCI大鼠显示有嗜睡或动作不协调。这与已知的加巴喷丁的副作用是一致的。然而,喂食化合物D的CCI大鼠没有这样的或其他异常效果。

[0392] 此外,100毫克/公斤单剂量口服喂食化合物D的CCI鼠还显示,同一组大鼠在第14天和第20天的抗痛敏作用没有统计学上的显著差异。这表明化合物D没有耐受力问题。

[0393] 脊神经结扎(SNL)的单神经病理性疼痛大鼠模型。手术步骤按照金和钟所描述的

(金SH,钟JM,疼痛杂志,1992,50(3):355-63)。此过程将导致(大鼠)左后肢的触觉异常性疼痛。只有不表现出运动功能障碍(如爪拖动或下降)和PWT为4.0克以下的大鼠才会被列入研究。试验化合物抗痛敏测试的剂量反应:在手术后14天,大鼠会被灌胃喂食测试化合物的四个剂量中之一,载体或阳性对照组。PWT由校准冯弗雷丝在时间点0(在马上给药前,前剂量基线),0.5,1,2,4和6小时确定。忍耐力的影响:第14天的测试6天后,即术后第20天,对同一组老鼠重复第14天的同一步骤和相同的(有效)剂量。将测试化合物的第14天和第20天的抗痛敏效应结果进行比较,看看是否有任何动物对测试化合物有忍耐效果。试验化合物重复给药的反痛敏影响:试验化合物的给药将在手术后第7天开始,每日一次,持续7天。PWT将由校准冯弗雷丝每天一次,服药后2小时后确定。经过7天给药后,测量将继续进行7天,每隔一天测量一次(没有再服药)。PWT将取决于在上述特定时间点。热痛觉过敏的效果。热痛觉过敏可通过在上述时间点对SNL大鼠(试验化合物,一次给药)进行脚底试验测试化合物在上述时间点单剂量足底测试来评估。

[0394] 链脲佐菌素诱发糖尿病多神经性疼痛模型^a。糖尿病周围神经病变是由于糖尿病的长期并发症。大鼠腹腔将注射链脲佐菌素(链脲佐菌素,50毫克/公斤,注射前溶于pH值4.5的柠檬酸缓冲液)来诱导胰岛素依赖型糖尿病,并产生触觉异常性疼痛。一个星期后,从尾静脉抽取血样使用标准测试条和色度检测血糖水平。只有血糖水平>350毫克/分升的动物将被视为有糖尿病并包括在测试内。在STZ注射后大约2至3周,将开始在后爪有神经性疼痛(触觉异常性疼痛)。4周后,通常会达成异常性疼痛的一个稳定水平。在这一点上,低于4.5克PWT的老鼠将参加测试化合物。在痛觉超敏状态将保持不变,直到STZ注射8周后。在研究期间内所有的动物将被观察和每天定期称重。这种神经性疼痛模型模拟糖尿病患者神经病变的症状(林奇JJ,三世,等,欧洲药理学杂志。1999;364(2-3):141-6;卡尔卡特NA,神经学科技期刊。2004;220(1-2):137-9)。测试化合物抗痛敏的剂量反应:在STZ注射后28天,老鼠将被口服灌胃喂食测试化合物的四个剂量之一,或控制(载体和阳极对照),和PWT将使用校准冯弗雷丝在时间点0(在马上给药之前,前剂量基线),0.5,1,2,4和6小时确定。忍耐力的影响:第28天的测试6天后,即注射STZ第34天后,对同一组老鼠重复第28天同样的程序和一样具有相同的(有效)剂量。测试化合物的抗痛敏效应就是对第28天及第34天的结果进行比较,看看是否有任何化合物在动物忍耐的影响。测试化合物反复给药的反异常疼痛的影响:测试化合物的给药(腹腔注射)将注射STZ后第21天开始,每日一次,连续7天。PWT由校准冯弗雷丝每天一次,服药后1小时确定。经过7天给药,测量将继续进行,每隔一天,连续7天(没有再服药)。PWT在上述时间点决定。热痛觉过敏可通过在上述时间点对STZ老鼠(试验化合物,一次给药)进行脚底试验测试化合物在上述时间点单剂量足底测试来评估。PWL将在上面给出的时间点确定。

[0395] 治疗用途

[0396] 按照本发明,本发明的一个化合物,或其盐,溶剂化物,酯和/或及前体药物,或含有化合物成分的药物组合,或其盐,溶剂化物,酯和/或前体药物,可以对一个有各种疾病痛苦的患者,最好是一个人,给药。这些疾病包括癌症,焦虑,广义疼痛症,急性疼痛,慢性疼痛,炎症疼痛和神经性疼痛。

[0397] 虽然本发明在一些优先体现中进行了描述和说明,本领域的专业人员应该认识到:在本发明的精神和范围内,可以(对化合物)进行各种变化,修改和替换。

[0398] 治疗/预防性给药

[0399] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,或含有目前的化合物或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物的药物组合物,可能很方便地在人类医药中使用。正如前节(“治疗用途”)所述,展示的化合物可用于治疗或预防多种疾病。

[0400] 当用于治疗或预防上述疾病或失调,展示的化合物可以单独或与其他活性剂(例如,其它止痛剂)一起给药。

[0401] 本发明提供了使用一个或多个本发明的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物给予所需患者的治疗和预防方法以及这种治疗有效剂量。患者可以是一种动物,更优选是哺乳动物,最优选是人。

[0402] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物可以口服。展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,也可由任何其他方便途径给药,例如:通过注射或静脉注射,或通过皮肤黏膜上皮衬(如口腔黏膜,直肠与肠黏膜等)吸收。给药可以是全身或局部。已知有不同的传递系统(例如,在脂质体胶囊,微粒,微胶囊,胶囊等)可用于传递化合物和/或药物组合物。给药方法包括但不限于皮下,肌肉,腹腔,静脉注射,皮下,鼻腔,硬膜外,口服,舌下,鼻腔,脑内,阴道内,透皮,直肠吸入,肺吸入,或局部,特别是耳朵,鼻子,眼睛或皮肤。首选的给药模式留给医生酌情决定,将部分取决于当时的医疗条件。在大多数情况下,给药将导致本化合物,或盐,溶剂化物,酯和/或其前体药物释放进入病人的血液。

[0403] 在具体具体说明中,有可能需要给予一个或多个化合物,或其盐,溶剂化物,酯和/或前体药物到需要治疗的局部区域。这可以通过以下方式实现而不受其限制,例如,在手术过程中局部注入,局部应用例如和手术后的伤口敷料同用,通过导管注射,栓剂,或植入多孔的,无孔,或凝胶状物质,其中包括硅橡胶膜或纤维膜。在一些具体说明中,药可以直接注射到癌症或关节炎的病发点(或原发点)。

[0404] 在某些具体说明中,可能需要引入一个或多个展示的化合物,或盐,溶剂化物,酯和/或其前体药物进入病人的中枢神经系统,通过以下任何合适的途径,包括脑室内,鞘内和硬膜外注射。脑室注射可借助脑室导管,例如,附加在脑室储液囊。

[0405] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,也可以通过吸入直接向肺部给药。对于吸入给药,展示的化合物,或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物,可经不同的设置方便地送到肺。例如,计量吸入器(“MDI”),它采用小罐装有适当的低沸点推进剂,(例如,二氯二氟甲烷,三氯氟甲烷,二氯四氟己烷,二氧化碳或任何其他合适的气体),来运载化合物直接到肺部。

[0406] 又或者,可以用干粉吸入器(“DPI”)装置来给予本化合物,(或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物)到肺。干粉吸入器装置通常使用诸如气体爆裂的一种机制在容器内创造一种云雾似的干粉,然后可由患者吸入肺。干粉吸入器装置也为该领域熟知。一个流行的改进是用多剂量干粉吸入器装置(“MDDPI”)来给予一个以上的治疗剂量。例如,在吸入或气腹使用的胶囊和明胶墨盒可配制成载有发明化合物和适合粉基,如乳糖或淀粉的干粉混合物。

[0407] 另一种类型可用于传递展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物到肺的设备是一种液体喷涂装置,供给商如阿拉迪姆公司,海沃德,加利福尼亚。液体喷涂系统使用非常小的喷嘴洞气雾化液体药物,然后可以直接吸入肺部。

[0408] 一些具体说明中,雾化器用于传递本化合物,或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物到肺。雾化器利用例如超声波能量来形成容易可吸入的微小颗粒使液态药物制剂雾化(例如,弗斯科伊尔等,英国癌症杂志,1999,80,补编,2,96)。雾化器可从商家购买,如谢菲尔德/系统性肺部给药公司和安万特和巴特利肺治疗公司。

[0409] 在其他具体说明中,一个电流体动力学的(“弹流”)雾化设备用于传递本化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物到肺。弹流喷雾装置使用电能雾化液体药物或悬浮液(见例如,诺克斯等,美国专利号4765539)。在传递展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物到肺时,这种制剂的电化学性能是可优化的重要参数。这种优化可由本领域熟练技术人员来进行。弹流喷雾装置可能会比其他类似装置更有效地进行肺部传递。

[0410] 在其他具体说明中,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,可用小囊特别是脂质体来运载(见兰格,1990年,科学杂志,249:1527-1533;催特等,“在感染性疾病和癌症的脂质体”,洛佩兹-白瑞斯坦和菲德勒(编辑),利斯,纽约,353-365页(1989年))。

[0411] 在其他具体说明中,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,可通过缓释系统传递。在另一些具体说明中,缓释系统是一种口服缓释系统。还在其他具体说明中,可在缓释系统中使用泵(见,兰格,如上;塞夫顿,1987年,生物医学工程的关键评论,14:201;绍德克等。1989年,新英格兰医学杂志321:574)。

[0412] 在另一些具体说明中,高分子材料可用于含本化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物成分的药物组合物。(聚合物材料的范例,见“控释的医疗应用”,兰格和威斯(编辑),CRC出版社,佛罗里达州博卡拉顿(1974);“控制药物生物利用度”,药物产品设计和性能,什莫伦和波(编辑),威利,纽约(1984年);阮志和皮帕斯,1983年,大分子科学杂志-高分子化学与物理评论,23:61;又见利维等,1985年,科学杂志,228:190;丢润等人。1989年,神经年报,25:351;霍华德等人,1989,神经外科杂志,71:105)。再在其他具体说明中,高分子材料可用于口服药物缓释制剂成分。样品聚合物包括但不限于羧甲基纤维素钠,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素(首选羟丙基甲基纤维素)。其他纤维素醚已有描述(阿尔德曼,国际药剂杂志,1984,5(3)1-9)。影响药物释放的因素是本领域熟知的(邦巴等,国际药剂杂志,1979,2,307)。

[0413] 其他具体说明中,肠溶制剂可用于口服缓释给药。涂层材料包括但不限于溶解度随pH变化的聚合物(即pH依赖性控释),缓慢或pH依赖性膨胀,解散或侵蚀的聚合物(即时间控释),可被酶降解的聚合物(即酶控释),和形成硬层而由压力增加破坏的聚合物(即压力控制释放)。

[0414] 还有其他具体说明中,渗透运载系统用于口服缓释给药(维尔马等,药物开发和工业药剂,2000,26:695-708)。再有其他具体说明中,OROS™渗透设备被用于口服缓释装置(瑟维斯等。美国专利号3845770;瑟维斯等,美国专利3,916,899)。

[0415] 还有其他具体说明中,一个控释系统可以放置在本化合物,或其盐,溶剂化物,酯和/或前体药物,的靶位附近,因此只需要全身给药剂量的一小部分(见,例如,古德森,“控释的医疗应用”,卷2,115-138页(1984))。其他在兰格(1990,科学249:1527-1533)讨论的释放系统中也可以使用。

[0416] 本发明的药物组合物

[0417] 一方面,本发明提供了包含一个或多个本发明的化合物的药物组合,包括有符合

结构式(I)至(VI)的化合物和它们的亚属基团,以及“本发明涉及的化合物和及其使用”部分所述的任何具体体现。

[0418] 展示的药物组合物包含治疗有效量的一个或多个本发明的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,(最好是纯净形式);连同一定量药学上可接受的载体;和一个适合给予病人的剂型。当用在患者身上时,展示的化合物和药学上可接受的载体最好是无菌的。水是静注给药的首选载体。生理盐水,葡萄糖液和甘油可以作为液体载体,尤其是注射液的载体。适用的药剂载体还包括如淀粉,葡萄糖,乳糖,蔗糖,明胶,麦芽,大米,面粉,垚,硅胶,硬脂酸钠,单硬脂酸甘油酯,滑石粉,氯化钠,干脱脂牛奶,甘油,丙二醇,乙二醇,水,乙醇等。如果需要,展示的药物组合物还可以包含少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。此外,助剂,稳定剂,增稠剂,润滑剂和着色剂也可能使用。

[0419] 药物组合物可按常规方法制造:混合,溶解,制粒,球糖制,磨光,乳化,成囊,包埋或冷冻干燥。药物组合物可按常规方式使用一个或多生理上可以接受载体,稀释剂,辅料和助剂制成剂型,以更好将本发明的化合物制成为可用的药剂。正确的剂型取决于给药途径的选择。

[0420] 目前的药物组合物可以是以下形式:溶液,悬浮液,乳化液,片剂,丸剂,颗粒,胶囊,含有液体的胶囊,粉末,缓释制剂,栓剂,乳剂,气雾剂,喷雾剂,悬浮液,或任何其他适合形式。在一些具体说明中,药学上可接受的载体是胶囊(见例如,格里斯沃尔德等。美国专利号5698155)。其他合适的药物载体的例子已被描述(见雷明顿,药剂的科学与实践,费城药剂及科学学院,第20版,2000)。

[0421] 局部给药时,化合物制剂可以是本领域熟知的溶液,凝胶,膏,面霜,悬浮液等。

[0422] 全身给药剂型包括注射给药,如皮下注射,静脉注射,肌肉注射,鞘内注射或腹腔注射,以及透皮,透粘膜,口腔或肺部给药。全身给药剂型也可与另一个活性药物如另一抗癌剂结合使用。

[0423] 一些具体说明中,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,是按照例行程序制定适应人静脉注射药剂。通常情况下,用与静脉注射的化合物溶与无菌等渗缓冲液水溶液。用与注射,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物可制成水溶液,最好在如汉克斯液,林格氏液,或生理盐水缓冲液。该溶液中可能包括赋型剂如悬浮稳定和/或分散剂。必要时,药物组合物可能还包括溶解剂。用于静脉注射药物组合物可以选择包括如利多卡因的局部麻醉,以减轻在注射部位疼痛。一般来说,药物成分可单独或混合剂型为一单位,例如,作为冻干粉或无水浓缩物装在密封的容器,如安瓿或小瓶标明活性剂的数量。当展示的化合物,或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物,是由输注给药,可用装有无菌输液药品级水或生理盐水输注瓶。当展示的化合物,或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物,是由注射给药,一安瓿无菌注射用水或生理盐水可以用来混合药物。

[0424] 对于透粘膜给药,制剂可用适当的障碍渗透剂。这样的渗透剂在业内很普通。

[0425] 口服给药的药物组合物可是例如片剂,锭剂,水性或油性悬浮液,颗粒,粉末,乳剂,胶囊,糖浆,或酏剂的形式。口服药物组合物可包含一个或多个可选物,例如,甜味剂,如果糖,阿斯巴甜或糖精,调味剂,如薄荷,冬青油,或樱桃着色剂和保护剂,以提供药学上可口的制剂。此外,药片或药丸可涂外层以延迟药物成分在胃肠道的解体和吸收,从而提供了一个长时间持续的药效。选择性渗透膜包上渗透压推动药物释放机制也适用于该发明化合

物口服。在这些后来的平台,胶囊周围环境的液体由推动剂吸收而膨胀,从而将药品成分从小口释放。这些传递平台可以提供一个是零级释放,而不是立即释放制剂的峰值特征。也可使用时间延迟材料如甘油单硬脂酸酯或甘油硬脂酸。口服剂型可包括标准的载体如甘露醇,乳糖,淀粉,硬脂酸镁,糖精钠,纤维素,碳酸镁等。这些载体最好是制药级标准。

[0426] 用于口服液体制剂,例如悬浮液,酏剂和溶液,适合的载体,赋形剂或稀释剂包括水,盐水,烷基乙二醇(例如,丙二醇),聚乙二醇(如聚乙二醇)油,醇,pH4-6的微酸缓冲剂(例如,醋酸,柠檬酸,抗坏血酸,大约5.0至50.0毫摩尔)等。此外,也可加入调味剂,防腐剂,着色剂,胆盐,酰基肉碱等。

[0427] 对于口腔粘膜给药,药物组合物可制成片,菱形等传统剂型。

[0428] 适用于喷雾器和液体喷涂设置和弹流喷雾装置的液体药物制剂通常包括本发明的化合物和药学上可接受的载体。在一些具体说明中,在药学上可接受的载体是液体,如酒精,水,聚乙二醇或全氟化碳。或者,另一种材料可添加以改变该化合物溶液或悬浮气溶胶特性。这种材料优选液体,如酒精,乙二醇,聚乙二醇或脂肪酸。其他适合气溶胶装置制备液体药物溶液或悬浮液的方法已是本领域熟知(见例如,比萨尔斯基,美国专利号5112598;比萨尔斯基,美国专利号5556611)。

[0429] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物也可制成直肠或阴道药物组合物。举例来说,栓剂或保留灌肠剂,如含有诸如可可脂或其他甘油酯等传统栓剂基料。

[0430] 除了如前所述剂型,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物也可以作为植入剂。这种长效制剂,可经植入(例如,皮下或肌肉注射)或肌肉注射给药。因此,举例来说,展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物,可由适当的聚合物或疏水材料(例如,作为一个可以接受的油乳剂)或离子交换树脂,或作为难溶性衍生物,例如,作为难溶性盐来制成植入剂。

[0431] 治疗剂量

[0432] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物,的剂量一般会是可以达到预期目的化合物有效量。在治疗或预防疾病或具细胞凋亡降低特征的紊乱时,会使用化合物和/或药物组合物的治疗有效剂量。

[0433] 展示的化合物,或其盐,溶剂化物,酯和/或前体药物,可以治疗本文披露的某一特定疾病或状况的有效剂量将取决于本领域熟知的标准临床技术确定的疾病或状况的性质。此外,可用体外或体内实验来帮助确定最佳剂量范围。除其他因素外,本化合物或盐,溶剂化物,酯和/或其前体药物,的给药剂量当然要取决于接受治疗的患者:患者的体重,病情严重性,给药方式及处方医生的判断。

[0434] 例如,药物组合物的剂量给药可以一次,多次或控制释放传递给药。在一些具体说明中,展示的化合物或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物由口服缓释传递。只要是有效治疗所需,给药可以是重复间歇性,可以是单独与其他药物联合应用,可以持续。

[0435] 适合的口服剂量范围取决于本化合物的效力,但一般在大约每公斤体重0.001毫克到200毫克本发明的化合物。本领域所熟知的普通技能可很容易地确定剂量范围。

[0436] 适合的静注剂量范围约每公斤体重0.01毫克到100毫克。鼻腔给药的合适剂量范围一般是大约每公斤体重0.01毫克到约1毫克。栓剂通常包含每公斤体重约0.01毫克到大约50毫克本发明化合物,包括约重量的0.5%到10%范围内的有效成分。推荐的皮内,肌肉

注射,腹腔,皮下,硬膜外,舌下或脑内给药剂量范围在每公斤体重约0.001到约200毫克。有效剂量可以从体外和动物模型试验的剂量反应曲线推断。这种动物模型和系统是为本领域熟知。

[0437] 最好是,本化合物或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物的治疗有效剂量将是有疗效的而不会导致实质性的毒性。展示的化合物或其盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物的毒性可由本领域熟练技术员按标准的制药程序确定。毒性和疗效的剂量比例是治疗指数。展示的化合物或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物在治疗细胞凋亡疾病一般表现有相当高的治疗指数。本化合物或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物的剂量最好是其循环浓度范围包括有效而很少或根本没有毒性。

[0438] 联合治疗

[0439] 在本发明的某些具体说明中,展示的化合物或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物可与至少另一个活性或治疗剂联合治疗。展示的化合物,或盐,溶剂化物,酯,和/或其前体药物与至少另一个活性或治疗剂可有相加或更好是协同作用。在一些具体说明中,展示的化合物或其盐,溶剂化物,酯,和/或前体药物可与另一治疗剂同时,按顺序,或分别给药。有活性的或化疗药物包括但不限于与以下例子:醋葡醛内酯,阿柔比星,六甲蜜胺,氨鲁米特,5-氨基乙酰丙酸,安吡啶,阿那曲唑,盐酸安西他滨,17-1A型抗体,抗淋巴细胞免疫球蛋白, a10抗癌剂,天冬酰胺酶,培门冬酶,阿扎胞苷,硫唑嘌呤,巴马司,苯并卟啉衍生物,比卡鲁胺,盐酸比生群,硫酸博莱霉素,布喹那钠,溴尿苷,马利兰,坎帕斯,中转,卡醋胺,卡贝替姆,卡铂,卡波醌,卡莫氟,卡莫司汀,丁酸氮芥,氯乙链脲菌素,色霉素,顺铂,克拉屈滨,短棒状杆菌,环磷酰胺,环孢素,阿糖胞苷,达卡巴嗪,更生霉素,盐酸柔红霉素,地西他滨,地吡啶,二氯二乙基硫化物,膜海鞘素,多西紫杉醇,去氧氟尿苷,盐酸阿霉素,屈洛昔芬,棘霉素,依达曲沙,依利醋铵,依莫司汀,恩洛铂,依诺他滨,盐酸表柔比星,雌莫司汀钠磷酸盐,依他硝唑,依托格鲁,依托泊苷,法倔唑,盐酸法扎拉滨,芬维A胺,氟脲,磷酸氟达拉滨,氟脲嘧啶,氟他胺,福美坦,福美司汀,硝酸镓,吉西他滨,胍立莫司,尖杉酯碱,羟基脲,盐酸伊达比星,异环磷酰胺,伊莫福新,英丙舒凡苯磺酸,伊诺莫单抗,白细胞介素-2,依立替康, jm-216,来曲唑,加莫酯锂,洛铂,洛莫司汀,氯尼达明,马磷酰胺,美法仑,美诺立尔,巯基嘌呤,甲氨蝶呤,甲氨蝶呤钠,米帕,米替福新,米索硝唑,二溴甘露醇,双盐酸米托胍脲,二溴卫矛醇,丝裂霉素,米托坦,盐酸咪唑立宾,莫哌达醇,莫特莱切尔多肽(muitlaichilpeptide),莫罗单抗-CD3,盐酸氮芥,霉酚酸,霉酚酸酯,奈达,尼鲁米特,盐酸尼莫司汀,奥沙利铂,紫杉醇,PCNU(1-(2-氯乙基)-3-(2,6-二羰基-3-哌啶基)-1-亚硝基脲-N-(2-氯乙基)-N'-(2,6-二羰基-3-哌啶基)-N-亚硝基脲),皮诺斯塔啉(penostatin),硫酸培洛霉素,哌泊溴烷,吡柔比星,吡曲克辛脒,盐酸吡罗蒽醌,普卡霉素,吡吩姆钠,泼尼莫司汀,卡巴肼盐酸曲塞,雷莫司汀,丙亚胺,罗谷亚胺,罗喹美克,司铂,司莫司,西罗莫司,西佐喃,索布佐生,色他巴,膦门冬酸,磷乙酰天冬氨酸钠,链脲霉素,磺氯苯脲,他克莫司,他莫昔芬,替加氟,替洛蒽醌,盐酸替莫唑胺,替尼泊苷,睾内酯,磷酸钠卟啉磺酸,鸟嘌呤,硫肌苷,噻替哌,拓扑替康,托瑞米芬,曲奥舒凡,三甲曲,曲洛磷胺,肿瘤坏死因子,乌苯美司,乌拉莫司汀,长春碱硫酸,硫酸长春新碱,硫酸长春地辛,酒石酸长春瑞滨,伏氯唑,净司他丁,阿佐莫单抗和盐酸佐柔比星等,单独或任意组合。蛋白质激酶A(PKA)抑制剂, cAMP信号通路抑制剂,非类固醇消炎药物,前列腺素合成抑制剂,局部麻醉,抗惊厥药,抗忧郁药,

阿片受体激动剂,抗精神病药,一苯二氮卓,巴比妥酸盐,神经甾体和吸入麻醉药,麻醉剂和其他止痛药。

[0440] 所有出版物和专利申请均为纳入参照程度相同,就像每一个专利申请被特别和单独参考一样。上述详细的描述是说明性质的而没有不必要的限制。相应的修改在本领域是显而易见的。这不是一个承认:此处所提供的任何信息是已有技术或目前要求的发明有关,或者任何出版物的专门或含蓄的引用是已有技术。

[0441] 这里描述的本发明中的体现包括实施该发明的发明人已知的最佳模式。首选体现的变化对阅读描述的本领域的专家来说是显而易见的。发明者希望本领域的专家们在阅读时包含这些适当的变化。发明者发明的目的是为了实行并非作为专门介绍。因此,本发明包括所有的修改和适用法律所允许的在权利要求特指目标的等值物。此外,任何包含上述元素的所有可能的变化的组合也在本发明涵盖范围内,除非另有说明或由其他方面明确反驳。