



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109662961 A

(43)申请公布日 2019.04.23

(21)申请号 201811403097.5

A61K 31/4015(2006.01)

(22)申请日 2012.02.09

A61K 45/06(2006.01)

(30)优先权数据

61/441,251 2011.02.09 US

A61P 25/28(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280014797.X 2012.02.09

A61P 25/18(2006.01)

201280014797.X 2012.02.09

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 约翰斯霍普金斯大学

地址 美国马里兰

A61P 21/00(2006.01)

(72)发明人 M·加拉格尔 R·哈伯曼

M·T·寇

A61P 25/14(2006.01)

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.

A61K 31/20(2006.01)

权利要求书1页 说明书162页 附图25页

(54)发明名称

用于改善认知功能的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及用于治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍的方法和组合物。具体地,涉及单独的或与丙戊酸组合的突触小泡糖蛋白2A(SV2A)抑制剂在治疗受试者中伴认知缺损的中枢神经系统障碍(CNS)中的用途,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍的风险中,包括但不限于,患有与年龄有关的认知缺损、轻度认知缺损(MCI)、遗忘型MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆缺损(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化以及与癌症治疗相关的认知缺损或处于患有前述疾病风险中的受试者。

A

CN 109662961

1. 左乙拉西坦或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物包含200-300mg的左乙拉西坦,用于在有需要或处于患有伴中枢神经系统(CNS)障碍的认知缺损的风险的人受试者中治疗伴中枢神经系统(CNS)障碍的认知缺损、或用于在所述人受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或用于在所述人受试者中降低认知功能减退的速度,其中所述CNS障碍是遗忘型轻度认知缺损、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损,其中将左乙拉西坦或其药学上可接受的盐制剂以用于药物中的延迟释放。

2. 布立西坦或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物包含0.7-180mg的布立西坦,用于在有需要或处于患有伴中枢神经系统(CNS)障碍的认知缺损的风险的人受试者中治疗伴中枢神经系统(CNS)障碍的认知缺损、或用于在所述人受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或用于在所述人受试者中降低认知功能减退的速度,其中所述CNS障碍是遗忘型轻度认知缺损、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损,其中将布立西坦或其药学上可接受的盐制剂以用于药物中的延迟释放。

3. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是遗忘型轻度认知缺损。
4. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是阿尔茨海默病。
5. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是有前驱症状的阿尔茨海默病。
6. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是精神分裂症。
7. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是肌萎缩性侧索硬化。
8. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是创伤后应激障碍。
9. 权利要求1或2所述的用途,其中所述CNS障碍是与癌症治疗相关的认知缺损。

用于改善认知功能的方法和组合物

[0001] 本申请是中国专利申请日2012年2月9日,申请号201280014797.X(PCT/US2012/024556),发明名称为“用于改善认知功能的方法和组合物”的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求享有来自美国临时专利申请61/441,251(提交于2011年2月9日)的优先权和权益,其内容和公开内容通过引用完整地并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍的方法和组合物。具体地,涉及单独的或与丙戊酸组合的突触小泡糖蛋白2A(SV2A)抑制剂在治疗受试者中伴认知缺损的中枢神经系统障碍(CNS)中的用途,所述受试者是有需要的或处于患有所述障碍的风险中,包括但不限于,患有与年龄有关的认知缺损、轻度认知缺损(MCI)、遗忘型MCI(aMCI)、与年龄相关的记忆缺损(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化以及与癌症治疗相关的认知缺损或处于患有前述疾病风险中的受试者。

背景技术

[0005] 作为衰老的正常后果或作为中枢神经系统(CNS)疾病的后果,认知能力可能减退。

[0006] 大部分中老年人经历了超过在正常衰老中典型的认知能力的减退。认知功能的这类与年龄相关的丧失临床表征为进行性的记忆、认知、推理和判断的丧失。轻度认知缺损(MCI)、与年龄相关的记忆缺损(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)或类似的临床分组是与这类与年龄相关的认知功能丧失相关的病症之一。根据某些估计,仅美国就有多于1,600万人患有AAMI(Barker等人,1995),而MCI估计会影响到美国550-700万65岁以上的人(Plassman等人,2008)。

[0007] 例如痴呆、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和与癌症治疗相关的认知缺损的其它中枢神经系统(CNS)障碍也与认知缺损相关。

[0008] 因此,存在对有效治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍和改善诊断为患有与年龄有关的认知缺损、MCI、遗忘型MCI、AAMI、ARCD、痴呆、AD、有前驱症状的AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、与癌症治疗相关的认知缺损和伴认知缺损的类似中枢神经系统(CNS)障碍或处于它们发展的风险中的患者的认知功能的需要。

发明内容

[0009] 依照本发明的第一个方面,提供了用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍或处于患有其风险中的受试者中治疗或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法,该方法包括将治疗有效量的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。在本发明的这个方面的某

些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中改善或治疗认知功能。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中降低认知功能减退的速度。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法预防或减缓在所述受试者中伴认知缺损的CNS障碍的发展。在本发明这个方面的其它实施方案中,本发明的方法减轻、改善或减缓在所述受试者中与伴认知缺损的CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。

[0010] 在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI)、与年龄相关记忆缺损(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明这个方面的一个实施方案中,所述MCI是遗忘型MCI。在本发明的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是痴呆、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损。在本发明这个方面的一个实施方案中,患有CNS障碍或这类认知缺损的受试者是人患者。

[0011] 适用于本发明这个方面的方法和组合物的所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,包括公开于以下中的那些:例如,美国(美国)专利申请12/580,464、国际专利申请PCT/US2009/005647、美国专利申请61/105,847、美国专利申请61/152,631和美国专利申请61/175,536。但是,任何SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型都可用于本发明这个方面的方法和组合物。在其它实施方案中,所述SV2A抑制剂选自国际专利申请W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请公开文本第20090312333;20090018148;20080081832;2006258704号;和英国专利第1,039,113;和1,309,692号中提及的SV2A抑制剂或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,所述SV2A抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,所述SV2A抑制剂是左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[0012] 在本发明这个方面的其它实施方案中,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以如公开于以下中的剂量施用:例如,美国专利申请12/580,464,国际专利申请PCT/US2009/005647,美国专利申请61/105,847,美国专利申请61/152,631,美国专利申请61/175,536和美国专利申请61/441,251。在本发明这个方面的其它实施方案中,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以约0.1至0.2mg/kg、或约0.01至2.5mg/kg、或约0.1至2.5mg/kg、或约0.4至2.5mg/kg、或约0.6至1.8mg/kg、或约0.04至2.5mg/kg、或约0.06至1.8mg/kg、或约2.0至4.0mg/kg、或约2.0至3.0mg/kg、或约3.0至4.0mg/kg、或约0.2至0.4mg/kg、或约0.2至0.3mg/kg、或约0.3至0.4mg/kg、或约0.001-5mg/kg、或约0.001-0.5mg/kg、或约0.01-0.5mg/kg的每日剂量施用。

[0013] 依照本发明的第二方面,提供的是用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)

障碍、或处于患有所述障碍的风险中的受试者中治疗或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的治疗有效量的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中改善或治疗认知功能。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中降低认知功能减退的速度。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中预防或减缓所述伴认知缺损的CNS障碍的发展。在本发明这个方面的其它实施方案中,方法在所述受试者中减轻、改善、或减缓与所述伴认知缺损的CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。

[0014] 在本发明这个方面的某些实施方案中,SV2A抑制剂和/或丙戊酸以亚治疗剂量施用,所述剂量与当不存在另一种而施用时是治疗有效的剂量相比是亚治疗剂量。

[0015] 在本发明这个方面的其它某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI),与年龄相关的记忆损伤(AAMI),与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明这个方面的一个实施方案中,MCI是遗忘型MCI(*amnesticMCI*)。在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是痴呆,阿尔茨海默病(AD),有前驱症状的AD,创伤后应激障碍(PTSD),精神分裂症或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人类患者。

[0016] 本发明这个方面的方法和组合物的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型包括那些在如下文献中公开的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型:例如,美国(美国)专利申请12/580,464,国际专利申请PCT/US2009/005647,美国专利申请61/105,847,美国专利申请61/152,631,美国专利申请61/175,536,和美国专利申请61/441,251。但是,任何SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以用于本发明这个方面的方法和组合物。在其它实施方案中,SV2A抑制剂选自在如下文献中提及的SV2A抑制剂或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型:国际专利申请W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请公开文本第20090312333;20090018148;20080081832;2006258704号;和UK专利第1,039,113;和1,309,692号。在其它实施方案中,SV2A抑制剂选自左乙拉西坦,布立西坦,和塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在某些其它实施方案中,SV2A抑制剂是左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、溶剂化物或多晶型。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[0017] 在本发明这个方面的其它实施方案中,与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合给予的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以以以下文献公开的剂量施用:例如,美国专利申请12/580,464,国际专利申请PCT/US2009/005647,美国专利申请61/105,847,美国专利申请61/152,631,美国专利申请61/

175,536,和美国专利申请61/441,251。在本发明这个方面的其它实施方案中,与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合给予的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以约0.01至1mg/kg,或约0.001至1mg/kg,或约0.1mg/kg至5mg/kg,或约0.05mg/kg至0.5mg/kg的每日剂量施用。

[0018] 在本发明这个方面的某些实施方案中,与SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型组合给予的丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐以使受试者保持0.5至5 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平的每日剂量施用。

[0019] 在本发明这个方面的其它实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐被同时、或依次、或以单一制剂的形式或以包装在一起的分开的制剂的形式施用。在本发明这个方面的其它实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐是通过不同途径施用的。如本文使用的“组合”包括通过这些制剂或施用途径中的任何一个进行的施用。

[0020] 依照本发明的第3方面,提供的是包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物。在本发明这个方面的某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.07-60mg,0.07-350mg,25-60mg,25-125mg,50-250mg,5-140mg,0.7-180mg,125-240mg,3-50mg,或3-60mg的量存在。在本发明这个方面的其它实施方案中,SV2A抑制剂以0.05-35mg的量存在。

[0021] 依照本发明的第4方面,提供的是包含SV2A抑制剂或药学上可接受的盐与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的药物组合物。在本发明这个方面的某些实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐以0.05-35mg,0.07-60mg,0.07-350mg,25-60mg,25-125mg,50-250mg,5-15mg,5-30mg,5-140mg,0.7-180mg,125-240mg,3-50mg,或0.07-50mg,或3-60mg的量存在。在其它实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的量小于350mg,小于250mg,小于200mg,小于150mg,小于100mg,小于50mg,小于35mg,小于10mg,小于5mg,小于1mg,小于0.5mg,小于0.1mg,小于0.07mg,或小于0.05mg。

[0022] 依照本发明的第5方面,提供的是用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、或处于患有所述障碍的风险中的受试者中治疗或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的左乙拉西坦或其药学上可接受的盐施用于所述受试者的步骤。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中改善或治疗认知功能。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中降低认知功能减退的速度。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中预防或减缓所述伴认知缺损的CNS障碍的发展。在本发明这个方面的其它实施方案中,方法在所述受试者中减轻、改善、或减缓与所述伴认知缺损的CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。

[0023] 在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI),与年龄相关的记忆损伤(AAMI),与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明这个方面的一个实施方案中,MCI是遗忘型MCI。在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是痴呆,阿尔茨海默病(AD),有前驱症状的AD,创伤后应

激障碍(PTSD),精神分裂症或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人类患者。

[0024] 在本发明这个方面的某些实施方案中,左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以约1至2mg/kg,或约0.1至2.5mg/kg,或约0.4至2.5mg/kg,或约0.6至1.8mg/kg,或约2.0至3.0mg/kg,或约3.0至4.0mg/kg,或约2.0至4.0mg/kg,或约0.1-5mg/kg,或约70至140mg,或约7至180mg,或约25-180mg,或约40至130mg,或约140至300mg,或约200至300mg,或约140至200mg,或约7-350mg的每日剂量施用。

[0025] 在本发明这个方面的某些实施方案中,左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以根据在表1或表2中列举的以“+”指明的每日剂量范围之一的每日剂量施用。

[0026] 依照本发明的第6方面,提供的是在患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、或处于患有所述障碍的风险中的受试者中用于治疗、或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的布立西坦或其药学上可接受的盐施用于所述受试者的步骤。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中改善或治疗认知功能。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中降低认知功能减退的速度。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中预防或减缓所述伴认知缺损的CNS障碍的发展。在本发明这个方面的其它实施方案中,方法在所述受试者中减轻、改善、或减缓与所述伴认知缺损的CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。

[0027] 在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI),与年龄相关的记忆损伤(AAMI),与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明这一个实施方案中,MCI是遗忘型MCI。在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是痴呆,阿尔茨海默病(AD),有前驱症状的AD,创伤后应激障碍(PTSD),精神分裂症或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人类患者。

[0028] 在本发明这个方面的某些实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以约0.1至0.2mg/kg,或约0.01至2.5mg/kg,或约0.04至2.5mg/kg,或约0.06至1.8mg/kg,或约0.2至0.4mg/kg,或约7至15mg,或约0.7至180mg,或约2.5至180mg,或约4.0至130mg,或约14至30mg的每日剂量施用。

[0029] 在本发明这个方面的某些实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以至少0.1mg,0.5mg,0.75mg,1.0mg,1.5mg,或2.0mg的每日剂量;但不多于2.5mg,5mg,10mg,15mg,20mg,25mg,30mg,或35mg的每日剂量施用。在其它实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以至少0.0015mg/kg,0.0075mg/kg,0.01mg/kg,0.015mg/kg,0.02mg/kg,或0.03mg/kg的每日剂量;但不多于0.5mg/kg,0.4mg/kg,0.3mg/kg,0.2mg/kg,0.15mg/kg,0.1mg/kg,0.05mg/kg,或0.04mg/kg的每日剂量施用。

[0030] 在本发明这个方面的某些实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以根据在表3或表4中列举的以“+”指明的每日剂量范围之

一的每日剂量施用。例如,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以每12或24小时以0.1-35mg,0.5-35mg,0.75-35mg,1.0-35mg,1.5-35mg,2.0-35mg,0.1-30mg,0.1-25mg,0.1-20mg,0.1-15mg,0.1-10mg,0.1-5mg,0.1-2.5mg,0.0015-0.5mg/kg,0.0075-0.5mg/kg,0.01-0.5mg/kg,0.015-0.5mg/kg,0.02-0.5mg/kg,0.03-0.5mg/kg,0.0015-0.4mg/kg,0.0015-0.3mg/kg,0.0015-0.2mg/kg,0.0015-0.15mg/kg,0.0015-0.1mg/kg,0.0015-0.05mg/kg,或0.0015-0.04mg/kg的每日剂量施用。

[0031] 依照本发明的第7个方面,提供的是用于在患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、或处于患有所述障碍的风险中的受试者中治疗或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的塞曲西坦或其药学上可接受的盐施用于所述受试者的步骤。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中改善或治疗认知功能。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中降低认知功能减退的速度。在本发明这个方面的某些实施方案中,本发明的方法在所述受试者中预防或减缓所述伴认知缺损的CNS障碍的发展。在本发明这个方面的其它实施方案中,方法在所述受试者中减轻、改善、或减缓与所述伴认知缺损的CNS障碍相关的一个或多个症状的发展。

[0032] 在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI),与年龄相关的记忆损伤(AAMI),与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明这个方面的一个实施方案中,MCI是遗忘型MCI。在本发明这个方面的某些实施方案中,伴认知缺损的CNS障碍是痴呆,阿尔茨海默病(AD),有前驱症状的AD,创伤后应激障碍(PTSD),精神分裂症或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人类患者。

[0033] 在本发明这个方面的某些实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以至少0.1mg,0.5mg,0.75mg,1.0mg,1.5mg,或2.0mg的每日剂量;但不多于2.5mg,5mg,10mg,15mg,20mg,25mg,30mg,或35mg的每日剂量施用。在某些其它实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以至少0.0015mg/kg,0.0075mg/kg,0.01mg/kg,0.015mg/kg,0.02mg/kg,或0.03mg/kg的每日剂量;但不多于0.5mg/kg,0.4mg/kg,0.3mg/kg,0.2mg/kg,0.15mg/kg,0.1mg/kg,0.05mg/kg,或0.04mg/kg的每日剂量给予。

[0034] 在本发明这个方面的某些实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以根据在表5或表6中列举的以“+”指明的每日剂量范围之一的每日剂量施用。例如,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以每12或24小时以0.1-35mg,0.5-35mg,0.75-35mg,1.0-35mg,1.5-35mg,2.0-35mg,0.1-30mg,0.1-25mg,0.1-20mg,0.1-15mg,0.1-10mg,0.1-5mg,0.1-2.5mg,0.0015-0.5mg/kg,0.0075-0.5mg/kg,0.01-0.5mg/kg,0.015-0.5mg/kg,0.02-0.5mg/kg,0.03-0.5mg/kg,0.0015-0.4mg/kg,0.0015-0.3mg/kg,0.0015-0.2mg/kg,0.0015-0.15mg/kg,0.0015-0.1mg/kg,0.0015-0.05mg/kg,或0.0015-0.04mg/kg的每日剂量施用。

附图说明

[0035] 图1描述了,与年轻大鼠 (Y) 和老龄未受损大鼠 (AU) 相比,老龄受损大鼠 (AI) 的海马齿状回中的基因编码SV2A的mRNA表达增加。标准化Affymetrix基因芯片 (GeneChip) 探针设定信号值 (Y-轴) (作为mRNA表达的测量) 针对不同大鼠的学习指数 (作为认知缺损的测量) 作图。

[0036] 图2描述了,给予左乙拉西坦在莫里斯水迷宫 (MWM) 测试中针对6只老龄受损大鼠 (AI) 的空间记忆保留的效果。采用3个治疗条件:赋形剂对照,左乙拉西坦 (5mg/kg/天) 和左乙拉西坦 (10mg/kg/天)。训练AI大鼠连续两天,在训练试验之前每天进行一次治疗。24小时之后,测试AI大鼠。在采用不同条件治疗和2天的训练之后24小时, AI大鼠在记忆保留试验中在靶标象限或靶标环状部中游泳花费的时间被用作空间记忆保留的测量。靶标象限意指迷宫 (其是环状水池) 的象限,其中在训练试验期间设置有逃避平台。靶标环状部意指逃避平台在训练试验期间的准确位置。

[0037] 图3描述在八臂迷宫 (RAM) 测试中施用左乙拉西坦对10只老龄受损大鼠 (AI) 空间记忆保留的效果。使用六种治疗条件:赋形剂对照、左乙拉西坦 (1.25mg/kg)、左乙拉西坦 (2.5mg/kg)、左乙拉西坦 (5mg/kg)、左乙拉西坦 (10mg/kg) 和左乙拉西坦 (20mg/kg)。在所用的RAM任务中,小组臂 (5个可利用的臂和3个隔断的臂) 的呈现 (presentation) 与八-臂获得转移 (win-shift) 任务 (8个可利用的臂) 的完成之间存在1小时延迟。在每日试验之前30-40分钟,使用一次药物/对照品治疗对大鼠进行预治疗。在延迟后大鼠形成的错误数用作空间记忆保留的量度。将错误定义为当大鼠进入已经在试验的延迟部分前从中取回食物的臂时或大鼠在延迟期后再探访已经探访过的臂时的情况。配对t检验用于比较左乙拉西坦与赋形剂对照的不同剂量之间的错误数。

[0038] 图4描述了,在八臂迷宫 (RAM) 测试中,单独地给予左乙拉西坦或丙戊酸对10只老龄受损大鼠 (AI) 的空间记忆保留的效果。

[0039] 图5描述了,在八臂迷宫 (RAM) 测试中,组合给予左乙拉西坦或丙戊酸对10只老龄受损大鼠 (AI) 的空间记忆保留的效果。

[0040] 图6显示针对左乙拉西坦剂量相对于丙戊酸剂量绘图的等效线图解法。对角线直线是由当单独评价时丙戊酸和左乙拉西坦的最低有效剂量固定在各轴的相加性的线。

[0041] 图7描述对于左乙拉西坦治疗的人试验的实验设计。

[0042] 图8A描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗的aMCI受试者和用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者的左侧CA3中的平均活动。

[0043] 图8B描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗或左乙拉西坦治疗 (一天两次125mg,持续两周) 的aMCI受试者的左侧CA3中的平均活动。

[0044] 图8C是图8A和8B中所示数据的表。

[0045] 图9A描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激物呈现期间用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者和用安慰剂治疗的aMCI受试者的左侧内嗅皮层中的平均活动。

[0046] 图9B描述在受试者正确识别为“类似”的诱饵刺激呈现期间用安慰剂治疗或左乙拉西坦治疗 (一天两次125mg,持续两周) 的相同aMCI受试者的左侧内嗅皮层中的平均活动。

[0047] 图9C是图9A和9B中所示数据的表。

[0048] 图10A描述了在实施例2中所述的外显3选项强迫选择任务中对受试者所示图像序

列的实例。

[0049] 图10B显示类似(“诱饵”)图像的样品对。

[0050] 图11显示在实施例2中所述的外显3选项强迫选择任务的表现上, aMCI(安慰剂)受试者和年龄匹配对照(安慰剂)受试者之间的不同。每个柱表示当呈现诱饵图像时受试者响应(旧的、类似的或新的)的比率。

[0051] 图12显示在实施例2中所述的外显3选项强迫选择任务的表现上, 用安慰剂治疗或用左乙拉西坦治疗(一天两次125mg, 持续两周)的相同aMCI受试者之间的不同。每个柱表示当呈现诱饵图像时受试者响应(旧的、类似的或新的)的比率。

[0052] 图13是图11和12中所示数据的表。

[0053] 图14A显示在Bushke选择性提醒测试-延迟回忆的表现上, 年龄匹配对照(安慰剂)受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦(一天两次125mg, 持续两周)治疗的aMCI受试者之间的不同。

[0054] 图14B是图14A中所示数据的表。

[0055] 图15A显示在Benton视觉保持测试的表现上, 对照(安慰剂)受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦(一天两次125mg, 持续两周)治疗的aMCI受试者之间的不同。

[0056] 图15B是图15A中所示数据的表。

[0057] 图16A显示在口头配对相关测试-识别的表现上, 对照(安慰剂)受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦(一天两次125mg, 持续两周)治疗的aMCI受试者之间的不同。

[0058] 图16B是图16A中所示数据的表。

[0059] 图17A显示在口头配对相关测试-延迟回忆的表现上, 对照(安慰剂)受试者和用安慰剂或用左乙拉西坦(一天两次125mg, 持续两周)治疗的aMCI受试者之间的不同。

[0060] 图17B是图17A中所示数据的表。

[0061] 图18A是显示用于实施例2中所示的人左乙拉西坦试验的受试者选择过程的表。

[0062] 图18B是显示用于实施例2中所示的人左乙拉西坦试验的所选受试者的特征的表。

具体实施方式

[0063] 除非本文另有定义, 否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域技术人员通常所理解的含义。一般而言, 本文所述的用于与细胞和组织培养物、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学和蛋白质和核酸化学的技术和与之关联的命名法是本领域众所周知和常用的。

[0064] 除非另外指明, 否则本发明的方法和技术根据本领域众所周知的常规方法和如本说明书上下文中引述和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述进行。例如, 参见“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish等人, “Molecular Cell Biology, 第4版”, W.H.Freeman&Co., New York (2000); Griffiths等人, “Introduction to Genetic Analysis, 第7版”, W.H.Freeman&Co., N.Y. (1999); Gilbert等人, “Developmental Biology, 第6版”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)。

[0065] 根据本领域的常规应用使用本文所用的化学术语, 以“The McGraw-Hill

Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985) 中为典型。

[0066] 特别将本申请中涉及的所有上述和任意其它公开文献、专利和公布的专利申请引入本文参考。如果出现矛盾的情况，则以本说明书包括其具体定义为准。

[0067] 在本说明书上下文中，措词“包含”或变化形式例如“包括”或“含有”将被理解为意指包含所述整数(或成分)或整数(或成分)组，但不排除任何其它整数(或成分)或整数(或成分)组。

[0068] 除非上下文中另有明确指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0069] 术语“包括”用于指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0070] 本文所用的术语“活性剂”表示化学化合物(例如有机或无机化合物、化合物混合物)、生物大分子(例如核酸、抗体包括其部分和人源化、嵌合和人抗体和单克隆抗体、蛋白质或其部分、例如肽、脂质、碳水化合物)或由生物材料、例如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制备的提取物。活性剂包括，例如就结构而言已知和就结构而言未知的活性剂。这种活性剂的SV2A抑制活性使它们适合于作为本发明方法和组合物中的“治疗剂”。

[0071] “患者”、“受试者”或“个体”可互换使用并且意指人或非人动物。这些术语包括哺乳动物，例如人、灵长类、家畜类动物(包括牛、猪等)、陪伴动物(例如犬、猫等)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。

[0072] “认知功能”或“认知状态”意指相应地涉及学习和/或记忆的任何高级智力脑过程或脑状态，包括但不限于注意、信息采集、信息加工、工作记忆、短期记忆、长期记忆、顺应性记忆、逆行性记忆、记忆恢复、辨别学习、决策制定、抑制响应控制、注意设定-移位、延迟强化学习、逆向学习、自发行为的瞬时整合和对某环境和自我护理表示关注。

[0073] 在人中，可测定认知功能，例如、但不限于临床总体印象的变化量表 (clinical global impression of change scale) (CIBIC-plus scale)；简短精神状态检查 (the Mini Mental State Exam) (MMSE)；神经精神调查 (the Neuropsychiatric Inventory) (NPI)；临床痴呆等级量表 (the Clinical Dementia Rating Scale) (CDR)；剑桥心理测试自动成套测试 (the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) (CANTAB)；老年医学的桑多临床评价 (the Sandoz Clinical Assessment-Geriatric) (SCAG)；Buschke选择性提醒测试 (the Buschke Selective Reminding Test) (Buschke 和 Fuld, 1974)；口头配对相关分测试 (the Verbal Paired Associates subtest)；逻辑记忆分测试 (the Logical Memory subtest)；修订的韦克斯勒记忆量表 (the Wechsler Memory Scale-Revised) (WMS-R) 的视觉复现分测试 (the Visual Reproduction subtest) (Wechsler, 1997)；Benton视觉保持测试 (the Benton Visual Retention Test)，或外显3选项强迫选择任务 (the explicit 3-alternative forced choice task)。参见 Folstein 等人, J Psychiatric Res 12:189-98, (1975)；Robbins 等人, Dementia 5:266-81, (1994)；Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964)；Kluger 等人, J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999)；Marquis 等人, 2002 以及 Masur 等人, 1994。

[0074] 在动物模型系统中，可按照本领域已知的各种常规方式测定认知功能，包括使用其中动物使用空间信息的莫里斯水迷宫 (MWM)、巴恩斯环形迷宫、高架放射臂迷宫、T形迷宫

或任何其它迷宫。本领域已知的其它试验也可用于评价认知功能,例如新目标识别和气味识别任务。

[0075] 还可使用成像技术测定认知功能,例如正电子发射断层摄影术(PET)、功能性磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算体层摄影(SPECT)或任何其它能够测定脑功能的成像技术。在动物中,还可使用电生理技术测定认知功能。

[0076] “促进”认知功能意指影响受损的认知功能,使得它更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。可将认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者相同的熟练水平(level of proficiency)进行每日正常生活的活动。

[0077] 在某些情况下,“促进”在受与年龄相关认知影响的受试者中的认知功能意指影响受损的认知功能,使得它更接近类似于老龄匹配的正常、未受损的受试者的功能或年轻成年受试者的功能。可将该受试者的认知功能促进至任何可检测的程度,但在人中,优选将其促进至足以允许受损受试者以与老龄匹配的正常未受损受试者或年轻成年受试者相同的熟练水平进行每日正常生活的活动。

[0078] “保护”认知功能意指影响正常或受损认知功能,使得它不减退或不降至低于在首次呈现或诊断时在受试者中观察到的水平或延迟这种减退。

[0079] “改善”认知功能包括促进受试者认知功能和/或保护其认知功能。

[0080] “认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不象在正常、未受损受试者中所预期的一样强。在某些情况下,认知功能与在正常、未受损受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、或更多。在某些情况下,在受与年龄相关认知缺损影响的受试者中的“认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不象在老龄匹配的正常、未受损受试者中所预期的或年轻成年受试者(即,在认知测定中对于给定年龄具有平均得分的受试者)中所预期的功能一样强。

[0081] “与年龄有关的认知缺损”意指在老龄受试者中的认知缺损,其中它们的认知功能并不像在年龄匹配的正常的受试者中所预期的或在年轻成年受试者中所预期的一样强。在某些情况下,认知功能与在年龄匹配的正常受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、或更多。在某些情况下,认知功能是如在年龄匹配的正常受试者中所预期的,但与在年轻成年受试者中所预期的认知功能相比减少约5%、约10%、约30%、约50%、或更多。与年龄相关受损的认知功能可能与轻度认知缺损(MCI)(包括遗忘型MCI和非遗忘型MCI)、与年龄相关的记忆损伤(AAMI)和与年龄相关的认知减退(ARCD)相关。

[0082] 与AD相关的或涉及AD或在AD中的“认知缺损”意指在受试者中的认知功能并不像在使用常规方法和标准未诊断出AD的受试者中所预期的一样强。

[0083] “轻度认知缺损”或“MCI”意指特征在于未伴随其它认知异常和相对正常功能的能力的单独的记忆缺陷的病症。MCI的临床表征的一组标准指定了如下特征:(1)记忆抱怨(如患者、填报人或医师报道的);(2)正常日常生活活动(ADLs);(3)正常总体认知功能;(4)年龄记忆异常(定义为低于指定年龄平均值多于1.5标准偏差的得分);和(5)不存在痴呆指示(如根据DSM-IV指导原则定义)。Petersen等人,Srch.Neuro1.56:303-308(1999);Petersen,“Mild cognitive impairment:Aging to Alzheimer's Disease.”Oxford University Press,N.Y.(2003)。

[0084] MCI诊断通常要求客观评价认知缺损,可通过使用充分确立的神经心理学测验获取,包括简短精神状态检查(MMSE)、剑桥心理测试自动成套测试(CANTAB)和个体测试例如Rey听觉言语学习测试(AVLT)、修订的韦克斯勒记忆量表的逻辑记忆分测试(WMS-R)和纽约大学(NYU)段落回忆测试(Paragraph Recall Test)。参见Folstein等人,J Psychiatric Res 12:189-98(1975);Robbins等人,Dementia 5:266-81(1994);Kluger等人,J Geriatric Psychiatry Neurol 12:168-79(1999)。

[0085] “与年龄相关的记忆缺陷(AAMI)”意指因老龄化导致的记忆减退。如果他或她至少为50岁且满足如下全部标准,则可将患者视为具有AAMI:a)患者注意到记忆表现减退;b)与年轻成年人相比患者在记忆标准试验时表现更差;c)除正常老龄化以外的记忆减退的所有其它明显原因被排除(换句话说,记忆减退不能归因于其它原因,例如近期心脏病发作或头部损伤、抑郁症、对药物的不良反应、阿尔茨海默病等)。

[0086] “与年龄相关的认知减退(ARCD)”意指人老龄化正常结果的记忆和认知能力减退(例如Craik&Salthouse,1992)。这种情况实际上在所有哺乳动物种类中也是真实的。与年龄相关的记忆缺陷意指相对于其年轻时代而言具有客观记忆减退,但认知功能相对于其同龄人而言是正常的老年人(Crook等人,1986)。年龄一致性记忆减退是强调这些是正常发育改变的较轻的恶化标记(Crook,1993;Larrabee,1996)、是非病理生理性的(Smith等人,1991)和罕有发展成明显的痴呆(Young John&Crook,1993)。DSM-IV(1994)已经整理成ARCD诊断分类。

[0087] 阿尔茨海默病(AD)表征为在其早期阶段中的记忆缺陷。迟发症状包括受损的判断、定向障碍、意识错乱、行为变化、说话困难和运动缺陷。组织学上,AD表征为 β -淀粉样斑块和缠结的tau蛋白。

[0088] 血管性痴呆由中风引起。症状与AD的那些症状重叠,但是并没有多见于记忆缺损。

[0089] 痴呆伴列维小体(Dementia with Lewy bodies)表征为在脑中神经元内形成的 α -突触核蛋白的异常沉着物。认知缺损可能类似于AD,包括记忆和判断以及行为变化的缺损。

[0090] 额颞痴呆表征为在额皮层和/或前颞叶和皮克小体中神经胶质增生、神经元丧失、浅表海绵状变性。症状包括性格和行为的变化,其包括社会技能和语言表达/理解力的减退。

[0091] “创伤后应激障碍(PTSD)”意指表征为对突变事件立即或延迟反应的焦虑障碍、表征为再次经历创伤、心理麻痹或避免与创伤相关的刺激和增加的觉醒。再次经历现象包括对创伤提醒有侵入性记忆、幻觉重现、梦魇和心理或生理困扰的反应。这类反应产生焦虑,并可对患者的生活质量及身体和情感健康具有慢性和急性的显著影响。PTSD也与受损的认知表现相关,并且患PTSD的老人个体相对于对照患者认知表现有更大的减退。

[0092] “精神分裂症”意指慢性虚弱障碍,表征为精神病理学谱,包括例如异常或歪曲的心理表征(例如,幻觉、妄想)的阳性症状,表征为动机和适当的有意动作减少(例如,兴趣缺失、情感冷淡、无动机)和认知缺损的阴性症状。尽管建议将脑的异常作为在精神分裂症中精神病理学的全谱基础,但目前可利用的抗精神病药大多对治疗患者认知缺损无效。

[0093] “肌萎缩性侧索硬化”也称为ALS,意指表征为运动神经元(该神经细胞在中枢神经系统中控制随意肌运动)变性的进行性、致死性、神经变性疾病。ALS也表征为在内嗅皮层和海马中神经元变性、记忆缺陷以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0094] “与癌症治疗相关的认知缺损”意指在用例如化学治疗和辐射的癌症治疗治疗的受试者中发展的认知缺损。癌症治疗对脑的的细胞毒性和其它不良副作用导致如记忆、学习和注意力的这类功能的认知缺损。

[0095] “治疗”病症或患者意指采取措施以得到有益的或所需的结果,包括临床结果。有益的或所需的结果包括但不限于,改善认知功能,延迟或减缓认知缺损的发展,降低认知功能减退的速度,预防或减缓疾病或障碍的发展,或减轻、改善或减缓与伴认知缺损的CNS障碍(例如与年龄有关的认知缺损、轻度认知缺损(MCI)、遗忘型MCI、痴呆、阿尔茨海默病(AD)、有前驱症状的AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)或与癌症治疗相关的认知缺损)相关的一个或多个症状的发展。治疗与年龄有关的认知缺损还包括减缓与年龄有关的认知缺损(包括,但不限于MCI、ARCD和AAMI)转化为痴呆(例如,AD)。

[0096] “治疗认知缺损”意指采取措施以改善在患认知缺损的受试者中的认知功能,以使一个或多个认知测试中受试者的表表现改善至任何可检测的程度,或预防进一步减退。优选地,在治疗认知缺损之后,受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。治疗在人中的认知缺损可将认知功能改善至任何可检测的程度,但是优选改善至足以允许受损受试者以与正常未受损的受试者相同的熟练水平进行每日正常生活的活动。在某些情况下,“治疗认知缺损”意指采取措施以改善在患认知缺损的受试者中的认知功能,以使一个或多个认知测试中受试者的表表现改善至任何可检测的程度,或预防进一步减退。优选地,在治疗认知缺损之后,受试者的认知功能更接近类似于正常、未受损的受试者的功能。在某些情况下,在受到与年龄有关的认知缺损影响的受试者中“治疗认知缺损”意指采取措施以改善该受试者中的认知功能,以使在治疗认知缺损之后受试者的认知功能更接近类似于年龄匹配的正常、未受损受试者的功能,或年轻成年受试者的功能。在某些情况下,在受试者中“治疗认知缺损”意指采取措施以在患有认知缺损的受试者中延迟或减缓认知缺损的发展。在某些情况下,在受试者中“治疗认知缺损”意指采取措施以在患有认知缺损的受试者中降低认知功能减退的速度。

[0097] 物质、化合物或活性剂对受试者的“施用(Administering)”或“施用(administration)”可使用本领域技术人员已知的各种方法进行。例如,可通过静脉内、动脉、皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、眼部、舌下、口服(通过摄入(ingestion))、鼻内(通过吸入)、脊柱内、脑内和透皮(通过吸收,例如通过皮肤输送管)施用化合物或活性剂。还可通过可再加入或可生物降解的聚合物装置或其它装置例如贴剂和泵或制剂适当导入化合物或活性剂,这提供延长、减缓或受控的化合物或活性剂释放。施用还可进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长期限内进行。在一些方面中,施用包括直接施用,包括自身施用;和间接施用,包括为药物开处方行为。例如,作为本文使用的,指导患者自身施用或由另一个人施用药物和/或给患者提供药物处方的临床医师对患者施用药物。

[0098] 物质、化合物或活性剂对受试者的适合的施用方法还取决于例如受试者年龄,无论该受试者在施用时是活动的还是不活动的,无论受试者在施用时是否是认识受损的;缺损程度和化合物或活性剂的化学和生物特性(例如溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性和毒性)。在某些实施方案中,通过口服(例如通过摄入)或静脉内(例如,通过注射)对受试者施用化合物或活性剂。在某些实施方案中,口服施用的化合物或活性剂是延长释放或减缓释放制剂的形式或使用用于这种减缓或延长释放的装置施用。

[0099] 如本文使用的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或晶型物与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的“组合”或“一起”施用,包括同时施用和/或在不同时间施用,例如依次施用。它也包括以单一制剂或以包装在一起的分开的制剂施用。

[0100] 如本文使用的术语“同时施用”意指将SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐以不多于约15分钟、和在某些实施方案中不多于约10分钟的时间间隔施用。当同时施用药物时,可将SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐包含在相同剂量中(例如,包含SV2A抑制剂和丙戊酸的单位剂型)或离散的剂量(discrete dosages)中(例如,将SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型包含在一个剂型中,而将丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐包含在另一个剂型中)。

[0101] 如本文使用的术语“依次施用”意指将SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐以多于约15分钟、和在某些实施方案中多于约1小时、或至多12小时的时间间隔施用。可将SV2A抑制剂或丙戊酸首先施用。对于依次施用,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐可包含在离散的剂型中,任选地包含在相同的容器或包装中。

[0102] 药物或活性剂的“治疗有效量”是在对受试者施用时具有指定治疗效果(例如在受试者中改善认知功能,或延迟或减缓认知缺损的发展,或降低认知功能减退的速度)的药物或活性剂用量,所述受试者例如为患有伴认知缺损的CNS障碍的患者。完全的治疗效果不一定通过施用一次剂量出现且可能在施用一系列剂量之后出现。因此,可以以一次或多次施用来施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者体型、健康状况和年龄、认知缺损的性质和程度以及为施用和施用方式选择的治疗剂或治疗剂组合。本领域技术人员易于通过常规实验确定用于指定情况的有效量。

[0103] “亚治疗量”意指本发明的活性剂或化合物施用的量小于治疗量,即,小于当所述活性剂或化合物单独施用时(即,单独和在不存在其它治疗剂或化合物的情况下)以治疗涉及认知功能障碍的障碍通常使用的量。

[0104] 本文所用的“类似物”意指功能上类似于另一个化学实体,但是并没有共有相同化学结构的化合物。例如,类似物十分类似于基础或母体化合物,以至于尽管结构上稍有不同,它也可在治疗应用中替代基础化合物。

[0105] 本文所用的“衍生物”意指化合物的化学修饰。化合物的化学修饰可包括,例如,用烷基、酰基或氨基取代氢。许多其它修饰也是可能的。

[0106] 术语“前药”是本领域公认的,并意欲包括在生理条件下转化为SV2A抑制剂或丙戊酸的化合物或活性剂。用于制备前药的常见方法是选择在生理条件下被水解或代谢的部分以提供所需的化合物或活性剂。在其它实施方案中,将该前药通过宿主动物的酶活性转化为SV2A的抑制剂或丙戊酸。

[0107] 本文所用的“药学上可接受的盐”意指化合物的治疗活性的、非毒性碱和酸盐形式的本发明的活性剂或化合物。作为碱的以其游离形式存在的化合物的酸加成盐形式可以

通过采用适当的酸处理所述游离碱形式而得到,所述酸例如为无机酸,例如,氢卤酸例如盐酸或氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等;或有机酸,例如,乙酸,羟基乙酸,丙酸,乳酸,丙酮酸,丙二酸,琥珀酸,马来酸,富马酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,甲烷磺酸,乙烷磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,环酸(cyclic),水杨酸,对氨基水杨酸,双羟萘酸等。参见,例如,WO 01/062726。

[0108] 本发明方法的说明

[0109] 本发明方法包括施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐。本发明方法还包括组合施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐与丙戊酸或其药学上可接受的盐。所述SV2A抑制剂或所述丙戊酸和它们的药学上可接受的盐的活性剂或化合物还包括这些活性剂、化合物和盐的水合物、溶剂化物、多晶型和前药。

[0110] 评价认知缺损的方法

[0111] 动物模型用作发展和评价伴认知缺损的CNS障碍的治疗的重要资源。在动物模型中表征认知缺损的特征通常扩展至人中的认知缺损。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。用于CNS障碍的动物模型中认知缺损的程度和用于所述CNS障碍治疗方法的功效可用多种认知试验进行测试并证实。

[0112] 放射臂迷宫(RAM)行为任务是认知测定(具体的是测试空间记忆)的一个实例(Chappe11等人.Neuropharmacology 37:481-487,1998)。RAM设备由例如8个等距隔开的臂组成。迷宫臂从中心平台每个面伸出。食槽位于每个臂末端。食物用作奖赏。放置隔断以阻止进入任何臂中。也可提供环绕该设备的很多特别的迷宫线索。在熟习和训练阶段之后,在对照或受试化合物治疗的条件下可在RAM中测试受试者的空间记忆。作为该测试的一部分,在试验之前将受试者用赋形剂对照或一系列剂量之一的受试化合物进行预治疗。在每个试验开始时,将八臂迷宫的一小组臂隔断。在该试验的最初“信息阶段”期间,允许受试者在允许进入的未隔断的臂上得到食物。随后在信息阶段和接下来的“保留测试”之间的延迟期(例如,60秒延迟、15分钟延迟,1小时延迟、2小时延迟、6小时延迟、24小时延迟、或更长)将受试者从该迷宫移除,在此期间移除该迷宫上的屏障,因此允许进入所有八个臂。在延迟期之后,在该试验的保留测试阶段期间将受试者放回中心平台上(移除先前隔断臂的屏障)并允许得到剩下的食物奖赏。隔断臂的特性和配置在试验中变化。跟踪受试者在保留测试阶段形成的“错误”数。如果受试者进入已经在试验的延迟部分前从中取回食物的臂,或如果它在延迟期后再探访已经探访过的臂,那么错误就在试验中出现。错误数越少表明空间记忆越好。在各种受试化合物治疗方案下,可将由受试者形成的错误数随后用于比较受试化合物在治疗伴认知缺损的CNS障碍中的功效。

[0113] 可用于评价受试化合物对CNS障碍模型动物的认知缺损效果的另一个认知测试是莫里斯水迷宫。水迷宫是环绕着相对于迷宫的一组新奇图案的水池。用于水迷宫的训练方案可基于已显示是海马-依赖性的改良水迷宫任务(de Hoz等人,Eur.J.Neurosci.,22:745-54,2005;Steele和Morris,Hippocampus 9:118-36,1999)。训练受试者找到隐藏在水池表面下在水中的逃避平台的位置。在训练试验期间,将受试者从该水池周界周围的随机起点放入迷宫(水池)中。起点在每次试验中都有所变化。如果受试者在规定的时间内未找到逃避平台的位置,那么试验者就将受试者引导至并放在平台上以“教导”它们找到平台的位置。在最后一次训练试验后的延迟期之后,不存在逃避平台的保留测试用于评价空间记忆。如通过例如由小鼠做出的在该位置花费的时间或穿过该位置的次数所测量的,受试者

对(现在不存在的)逃避平台位置优选的水平表明空间记忆较好,即,认知缺损的治疗。然后可将在不同治疗条件下对逃避平台位置的优选用于比较受试化合物在治疗伴认知缺损的CNS障碍中的功效。

[0114] 有用于评价在人中的认知功能的本领域已知的多种测试,例如但不限于,临床总体印象的变化量表(CIBIC-plus scale);简短精神状态检查(MMSE);神经精神调查(NPI);临床痴呆等级量表(CDR);剑桥心理测试自动成套测试(CANTAB);老年医学的桑多临床评价(SCAG),Buschke选择性提醒测试(Buschke和Fuld,1974);口头配对相关分测试;逻辑记忆分测试;修订的韦克斯勒记忆量表的视觉复现分测试(WMS-R)(Wechsler,1997);或Benton视觉保持测试。参见Folstein等人,J PsychiatriCRes 12:189-98,(1975);Robbins等人,Dementia 5:266-81,(1994);Rey,L'examen clinique en psychologie,(1964);Kluger等人,J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79,(1999);Marquis等人,2002以及Masur等人,1994。在人中认知测试的另一个实例是外显3选项强迫选择任务。在该测试中,向受试者呈现常见物体的彩色照片,该照片由以下3种类型的图像对的混合物组成:类似对、相同对和无关衬托(foils)。类似物体对的第二个称为“诱饵”。这些图像对是完全随机的,并作为系列图像单独呈现。受试者被指示做出关于所看到的物体是否是新的、旧的或类似的判断。对呈现诱饵刺激物的“类似”反应表明受试者记忆提取成功。相比之下,称诱饵刺激物为“旧的”或“新的”则表明正确的记忆提取未出现。

[0115] 除了评价认知表现外,还可将与年龄有关的认知缺损和痴呆的发展以及与年龄有关的认知缺损向痴呆的转化通过评价替代物在受试者脑中的变化来监测。替代物变化包括但不限于,局部脑容量的变化、穿通通路退化和通过静息态fMRI(R-fMRI)和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层摄影术(FDG-PET)所见的脑功能变化。局部脑容量适用于监测与年龄有关的认知缺损和痴呆的发展的实例包括海马体积的减少和内嗅皮层的体积或厚度的减少。这些体积可在受试者中通过例如MRI来测量。Aisen等人,Alzheimer's & Dementia 6:239-246(2010)。已经显示穿通通路退化与年龄和降低的认知功能相关。例如,穿通通路越退化的老年成人在海马-依赖性记忆测试中倾向于表现越差。可通过超高分辨率弥散张量成像(DTI)监测在受试者中穿通通路退化。Yassa等人,PNAS 107:12687-12691(2010)。静息态fMRI(R-fMRI)涉及在静息期间成像脑,并记录在跨越功能上相关区域的暂时相关的fMRI信号中大振幅自发的低频率(<0.1Hz)波动。将基于种子(Seed-based)的功能连接性、独立成分分析和/或信号的频域分析用于揭示在脑区之间的功能连接性,具体的是其连接性随年龄以及认知缺损和/或痴呆的程度增加或减少的那些区域。FDG-PET使用FDG的摄取作为在脑中局部代谢活性的测量值。在例如后扣带皮层、颞顶皮层和前额叶联络皮层的区域中FDG摄取的减退已经显示涉及认知减退和痴呆的程度。Aisen等人,Alzheimer's & Dementia 6:239-246(2010),Herholz等人,NeuroImage 17:302-316(2002)。

[0116] 与年龄有关的认知缺损

[0117] 使用单独的与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明提供了用于治疗与年龄有关的认知缺损或其风险的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有年龄-相关的认知缺损的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟年龄有关的认知缺损的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低认知功能减退的速度,所述认知功能减退与年

龄有关的认知缺损相关。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓与年龄有关的认知缺损的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与年龄有关的认知缺损相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,与年龄有关的认知缺损的治疗包括减缓与年龄有关的认知缺损(包括,但不限于MCI、ARCD和AAMI)转化为痴呆(例如,AD)。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗在例如MCI、ARCD和AAMI的病症中的与年龄有关的认知缺损或用于处于患有所述疾病风险中的患者。如本文所述的用于所述方法的组合物的剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0118] 在某些实施方案中,待通过本发明的方法和组合物治疗的受试者显示与年龄有关的认知缺损或处于患有这类缺损的风险中。在某些实施方案中,所述与年龄有关的认知缺损包括但不限于,与年龄相关的记忆损伤(AAMI)、轻度认知缺损(MCI)和与年龄相关的认知减退(ARCD)。

[0119] 动物模型用作发展和评价这类与年龄有关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与年龄有关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与年龄有关的认知缺损。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。

[0120] 与年龄有关的认知缺损的多种动物模型为本领域已知。例如,大量的行为特征已鉴定了在远交系老龄Long-Evans大鼠中认知损害的自然发生形式(Charles River Laboratories; Gallagher等人, Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993))。在用莫里斯水迷宫(MWM)进行的行为评价中,大鼠学习和记忆由该迷宫周围的空间线索配置引导的逃避平台的位置。使用动物在搜寻所述逃避平台的位置中空间偏好的测量值,在探查试验中测试表现的认知基础。在该研究群体中老龄大鼠游至可见的平台并无困难,但是当将该平台伪装,需要利用空间信息时,就检测到了年龄依赖性缺损。在远交Long-Evans系中的个别老龄大鼠的表现有很大不同。例如,部分那些大鼠与年轻成年大鼠有同样表现。但是,约40-50%超出了年轻大鼠表现的范围。在老龄大鼠中的这种可变性反映了可靠的个体差异。因此,在老龄群体中某些动物是认知受损的,并称为老龄受损(AI),而其它动物是未受损的,并称为老龄未受损(AU)。参见,例如,Colombo等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14195-14199, (1997); Gallagher和Burwell, Neurobiol. Aging 10:691-708, (1989); Gallagher等人. Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993); Rapp和Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, (1996); Nicolle等人, Neuroscience 74:741-756, (1996); Nicolle等人, J. Neurosci. 19:9604-9610, (1999); 国际专利公开文本W02007/019312和国际专利公开文本W0 2004/048551。与年龄有关的认知缺损的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗与年龄有关的认知缺损中的有效性。

[0121] 本发明的方法和组合物在治疗与年龄有关的认知缺损中的功效可使用多种认知测试,包括如上所讨论的莫里斯水迷宫和放射臂迷宫进行评价。

[0122] 痴呆

[0123] 使用单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明还提供了用于治疗痴呆的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有痴呆的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟痴呆的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低与痴呆相关的认知功能减退的速度。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓痴呆的发展。在某些实施方

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

[0124] 动物模型用作发展和评价痴呆的治疗的重要资源。在动物模型中表征痴呆的特征通常扩展至人中的痴呆。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。痴呆的各种动物模型为本领域已知,例如PDAPP、Tg2576、APP23、TgCRND8、J20、hPS2Tg和APP+PS1转基因小鼠。Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6:609-627, 2006; Kobayashi等人 Genes Brain Behav. 4:173-196. 2005; Ashe和Zahns, Neuron. 66:631-45, 2010。痴呆的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗痴呆中的有效性。

[0125] 本发明的方法和组合物在治疗痴呆或与痴呆相关的认知缺损中的功效可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试,在痴呆的动物模型以及患痴呆的人受试者中进行评价。

[0126] 创伤后应激障碍

[0127] 使用单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明还提供了用于治疗创伤后应激障碍(PTSD)的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有PTSD的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟PTSD的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低与PTSD相关的认知功能减退的速度。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓PTSD的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与PTSD相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗PTSD。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0128] 患PTSD的患者(和暴露于较小程度创伤、未患PTSD的患者)有更小的海马体积(Woon等人, Prog. Neuro-Psychopharmac. & Biological Psych. 34, 1181-1188; Wang等人, Arch. Gen. Psychiatry 67:296-303, 2010)。PTSD也是与受损认知表现相关的。患PTSD的老年人个体相对于对照患者,认知表现有更大减退(Yehuda等人, Bio. Psych. 60:714-721, 2006)并具有发展痴呆的更大可能性(Yaffe等人, Arch. Gen. Psych. 67:608-613, 2010)。

[0129] 动物模型用作发展和评价PTSD的治疗的重要资源。在动物模型中表征PTSD的特征通常扩展至人中的PTSD。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。PTSD的各种动物模型为本领域已知。

[0130] PTSD的一个大鼠模型是时间依赖性致敏作用(time-dependent sensitization) (TDS) 模型。TDS涉及使动物暴露于强烈应激事件,之后进行先前应激的处境提醒。下列是TDS的实例。将大鼠置于制动器中,然后置于泳池中并使其游泳一段时间,例如,20分钟。随后,立即将每个大鼠暴露于气态麻醉剂中直到意识丧失,并最终干燥。使动物不受打扰持续许多天,例如,一周。然后将大鼠暴露于包括初始应激源的“再次应激”期,例如,在泳池中游泳期(Liberzon等人, Psychoneuroendocrinology 22:443-453, 1997; Harvery等人, Psychopharmacology 175:494-502, 2004)。TDS引起大鼠增强的听觉惊恐反应(ASR),其可与夸张的听觉惊恐(为PTSD的显著症状)相比(Khan和Liberzon, Psychopharmacology 172:

225–229, 2004)。PTSD的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗PTSD中的有效性。

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

[0132] 精神分裂症

[0133] 使用单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明还提供了用于治疗精神分裂症的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有精神分裂症的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟精神分裂症的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低与精神分裂症相关的认知功能减退的速度。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓精神分裂症的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与精神分裂症相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗精神分裂症。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0134] 认知缺损也与精神分裂症相关。它们先于精神病的发作,并且在未受影响的亲属(relatives)中存在。与精神分裂症相关的认知缺损构成功能后果的良好预报器,并且是该障碍的核心特征。精神分裂症中的认知特征反映在额皮层和海马回路中的功能障碍。患精神分裂症的患者也存在例如海马体积减少、神经元尺寸减少和功能障碍性活动过强的海马病状。也已在精神分裂症的患者中记录到这些脑区中兴奋和抑制的失衡,其暗示药物靶向抑制的机制可能是有效的。参见,例如,Guidotti等人,Psychopharmacology 180:191–205, 2005; Zierhut, Psych. Res. Neuroimag. 183:187–194, 2010; Wood等人, NeuroImage 52: 62–63, 2010; Vinkers等人, Expert Opin. Investig. Drugs 19:1217–1233, 2009; Young等人, Pharmacol. Ther. 122:150–202, 2009。

[0135] 动物模型用作发展和评价精神分裂症的治疗的重要资源。在动物模型中表征精神分裂症的特征通常扩展至人中的精神分裂症。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。精神分裂症的各种动物模型为本领域已知。

[0136] 精神分裂症的一个动物模型是用蛋氨酸长久治疗。蛋氨酸治疗的小鼠显示在额皮层和海马中缺乏GAD67的表达,类似于在精神分裂症患者死后脑中所报道的情况。它们也显示惊恐和社交缺陷的前冲动抑制(Tremonlizzo等人,PNAS,99:17095–17100,2002)。精神分裂症的另一个动物模型为在大鼠中用甲基氧化偶氮甲醇乙酸盐(MAM)治疗。在妊娠第17天向怀孕雌性大鼠施用MAM(20mg/kg,腹膜内)。MAM-治疗概括了在后代中精神分裂症-样表型的病理发展过程,包括解剖学变化、行为缺陷和改变的神经元信息处理。更具体的是,MAM治疗的大鼠显示小白蛋白-阳性GABA能中间神经元在前额皮层和海马部分中密度降低。在行为测试中,MAM治疗的大鼠显示减小的潜伏抑制。潜伏抑制是一种行为现象,其中减少了对刺激物的学习,对于该刺激物存在具有任何结果的先前暴露。忽视先前良性刺激和减少与这类刺激相关的信息的倾向被认为防止了感觉超负荷。潜伏抑制低表明精神病。潜伏抑制可在大鼠中以下列方式测试。将大鼠分成两组。将一组在多次试验中预暴露于一个声调下。另一组不呈现声调。然后将两组暴露于听觉恐惧条件反射程序中,其中相同的声调与伤害

性刺激,例如电击足同时呈现。随后,向两组呈现该声调,并在声调呈现期间监测大鼠运动行为的变化。在恐惧条件反射之后,大鼠通过极力减少运动行为对声调呈现做出反应。但是,在条件反射期之前已暴露于该声调中的组显示强烈的潜伏抑制:响应声调呈现的运动行为抑制减少了。MAM治疗的大鼠,相比之下显示受损潜伏抑制。也就是,在恐惧条件反射程序之前暴露于该声调,在抑制恐惧条件反射中并不具有显著作用。(参见Lodge等人, *J.Neurosci.*, 29:2344-2354, 2009)。精神分裂症的这类动物模型可用于测试本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症中的有效性。

[0137] 本发明的方法和组合物在治疗精神分裂症或与精神分裂症相关的认知缺损中的功效也可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试,在精神分裂症的动物模型以及患精神分裂症的人受试者中进行评价。

[0138] 肌萎缩性侧索硬化 (ALS)

[0139] 使用单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明还提供了用于治疗ALS的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有ALS的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟ALS的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低与ALS相关的认知功能减退的速度。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓ALS的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与ALS相关的一个或多个症状的发展。在某些实施方案中,待治疗的症状是认知缺损。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗ALS。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0140] 除了运动神经元变性外,ALS表征为在内嗅皮层和海马中神经元变性、记忆缺陷以及在例如皮层的不同脑区中神经元兴奋性过高。

[0141] 本发明的方法和组合物在治疗ALS或与ALS相关的认知缺损中的功效也可使用如上所讨论的本领域已知的多种认知测试,在ALS的动物模型以及患ALS的人受试者中进行评价。

[0142] 与癌症治疗相关的认知缺损

[0143] 使用单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,本发明还提供了用于治疗与癌症治疗相关的认知缺损的方法和组合物。在某些实施方案中,治疗包括在患有与癌症治疗相关的认知缺损的患者中改善认知功能。在某些实施方案中,治疗包括减缓或延迟与癌症治疗相关的认知缺损的发展。在某些实施方案中,治疗包括降低与癌症治疗相关的认知缺损相关的认知功能减退的速度。在某些实施方案中,治疗包括预防或减缓与癌症治疗相关的认知缺损的发展。在某些实施方案中,治疗包括减轻、改善或减缓与癌症治疗相关的认知缺损相关的一个或多个症状的发展。该方法和组合物可在临床应用中用于人患者以治疗与癌症治疗相关的认知缺损。如本文所述的用于所述方法的组合物剂量和剂量间隔,在那些应用中是安全的和有效的。

[0144] 用于癌症治疗(包括化学治疗、辐射,或其组合)的治疗可引起患者在如记忆、学习和注意力的这类功能中的认知缺损。对癌症治疗的脑的细胞毒性和其它不良副作用以这种形式的认知缺损为基础,该认知缺损可持续十年。(Dietrich等人, *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain等人, *Lancet* 374:1639-51, 2009)。

[0145] 癌症治疗之后的认知缺损反映了正常认知所必需的额皮层和海马回路功能障碍。在动物模型中,暴露于化学治疗或辐射对认知特异性依赖于这些脑系统特别是海马的测试表现有不利的影响 (Kim等人, *J.Radiat.Res.* 49: 517-526, 2008; Yang等人, *Neurobiol.Learning and Mem.* 93: 487-494, 2010)。因此,靶向这些皮层和海马系统的药物在接受癌症治疗患者中可以是神经保护的,并且在治疗认知缺损的症状中是有效的,可持续超过用作癌症治疗的干预。

[0146] 动物模型用作发展和评价与癌症治疗相关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与癌症治疗相关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与癌症治疗相关的认知缺损。因此,在这类动物模型中的功效期望预测在人中的功效。与癌症治疗相关的认知缺损的各种动物模型为本领域已知。

[0147] 与癌症治疗相关的认知缺损的动物模型的实例包括用例如环磷酰胺 (CYP) 的抗肿瘤剂或用辐射,例如,⁶⁰Co γ 射线治疗动物。(Kim等人, *J.Radiat.Res.* 49: 517-526, 2008; Yang等人, *Neurobiol.Learning and Mem.* 93: 487-494, 2010)。然后可用认知测试来测试与癌症治疗相关的认知缺损的动物模型的认知功能,以测试本发明的方法和组合物在治疗与癌症治疗相关的认知缺损中的有效性。本发明的方法和组合物在治疗与癌症治疗相关的认知缺损以及患与癌症治疗相关的认知缺损的人受试者中的功效,使用了如上所讨论的本领域已知的多种认知测试。

[0148] SV2A抑制剂

[0149] “突触小泡蛋白-2 (SV2)”是突触小泡蛋白家族,其由三个成员组成,命名为SV2A、SV2B和SV2C。SV2A是最广泛分布的家族成员,其遍在脑内表达。这些蛋白质是结合膜蛋白质类并且与转运糖、柠檬酸和异生物质的细菌和真菌转运蛋白的12个跨膜家族具有低水平同源性 (20-30%) (Bajjalieh等人, *Science*. 257: 1271-1273. (1992))。SV2家族蛋白存在于脑和内分泌细胞中并且进一步存在于所有突触和内分泌小泡中。据报道SV2蛋白在正常突触功能中起作用并且在将小泡转化成Ca⁽²⁺⁾-和突触结合蛋白-响应状态的已接触抗原的小泡成熟步骤中起作用 (Sudhof等人, 2009)。在功能上,据报道SV2蛋白加强突触电流和通过维持易于释放的小泡群 (pool) 的大小增加递质释放的可能性 (Custer等人, 2006)。

[0150] “SV2A抑制剂”意指结合SV2A和通过减少突触前小泡释放而降低突触功能的任何的活性剂、物质或化合物 (例如, 参见Noyer等人1995; Fuks等人2003; Lynch等人2004; Gillard等人2006; Custer等人, 2006; Smedt等人, 2007; Yang等人, 2007; Meehan, “Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission,” *Epilepsia*, 2012 Jan 31和WO 2001/62726的实施例8, 特别将所有这些文献引入本文参考)。尽管物质或化合物或活性剂不结合SV2A, 只要所述物质或化合物或活性剂产生或影响另一种化合物或活性剂结合SV2A或通过减少突触前小泡释放降低突触功能的能力, 那么所述物质或化合物或活性剂是SV2A抑制剂。本文所用的SV2A抑制剂包括其抑制剂的药学可接受的盐。它们也包括这些抑制剂的水合物、多晶型, 前药、盐和溶剂化物。

[0151] 适用于本发明的方法和组合物的所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型, 包括例如, 美国(美国)专利申请12/580,464、国际专利申请PCT/US2009/005647、美国专利申请61/105,847、美国专利申请61/152,631和美国专利申请61/175,536公开的那些。但是,任何SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多

晶型都可用于本发明的方法和组合物。在某些实施方案中,所述SV2A抑制剂选自在国际专利申请W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请公开文本第20090312333;20090018148;20080081832;2006258704号;和英国专利第1,039,113;和1,309,692号中提及的SV2A抑制剂或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。其它SV2A抑制剂也可用于本发明。申请人也意指制备上文引用的文件中找到的这些化合物的方法。其它合成方法也可使用。这些方法为本领域技术人员熟知。

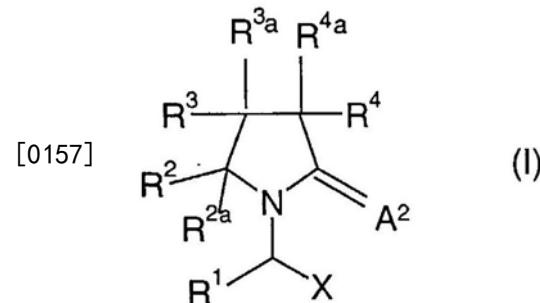
[0152] 在本发明的某些实施方案中,所述SV2A抑制剂选自左乙拉西坦、布立西坦和塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型或前药。

[0153] 在本发明的某些实施方案中,所述SV2A抑制剂是左乙拉西坦或其盐、溶剂化物、水合物、多晶型或前药。左乙拉西坦意指化合物(2S)-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)丁酰胺的国际理论和应用化学联合会(the International Union of Pure and Applied Chemistry)(IUPAC)命。左乙拉西坦为广泛使用的抗癫痫药。左乙拉西坦与CNS中特异位点:突触小泡蛋白2A(SV2A)结合(参见,例如,Noyer等人.1995;Fuks等人.2003;Lynch等人.2004;Gillard等人.2006)并进一步显示通过抑制突触前神经递质释放直接抑制突触活性和神经传递(Yang等人,2007)。

[0154] 用于本发明方法和组合物的SV2A抑制剂包括如下:

[0155] i) 国际专利申请WO 2001/062726;

[0156] 式I的化合物或其药学可接受的盐,



[0158] 其中X是-CA¹NR⁵R⁶或-CA¹OR⁷或-CA¹-R⁸或CN;

[0159] A¹和A²独立地是氧、硫或-NR⁹;

[0160] R¹是氢、烷基、芳基或-CH₂-R^{1a},其中R^{1a}是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0161] R²、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢、卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、硝基氨基、氰基、叠氮基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、氨基衍生物、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;

[0162] R^{2a}、R^{3a}和R^{4a}相同或不同且各自独立地是氢、卤素、烷基、烯基、炔基或芳基;

[0163] R⁵、R⁶、R⁷和R⁹相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物;且

[0164] R⁸是氢、羟基、硫氢基(巯基)、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[0165] 条件是R²、R³、R⁴、R^{2a}、R^{3a}和R^{4a}中至少一个不是氢,且当化合物是所有可能异构体的

混合物, X是 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, A^2 是氧, R^1 是氢、甲基、乙基或丙基时, 吡咯烷环上的取代不是一-、二-或三-甲基或一-乙基; 且当 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 各自是氢, A^2 是氧, X是 CONR^5R^6 时, R^3 不是羧基、酯、酰氨基、取代的氧代-吡咯烷、羟基、氧基衍生物、氨基、氨基衍生物、甲基、萘基、任选被氧基衍生物或在对位被卤素原子取代的苯基。

[0166] 在如下举出的定义中, 除非另作陈述, 否则 R^{11} 和 R^{12} 相同或不同且各自独立地是酰氨基、烷基、烯基、炔基、酰基、酯、醚、芳基、芳烷基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、酰基衍生物、氨基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物, 其各自任选被任意适合的基团取代, 所述基团包括、但不限于一个或多个部分, 所述部分选自低级烷基或如下对烷基取代基所述的其他基团。

[0167] 本文所用的术语“氧基衍生物”定义为包括 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 基团, 其中 R^{11} 如上述所定义, 除了“氧基衍生物”。非限制性实例是烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、酰基氧基、氧基酯、氧基酰氨基、烷基磺酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、芳基亚磺酰基氧基、芳基氧基、芳烷氧基或杂环氧基, 例如戊基氧基、烯丙基氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄基氧基、2-萘基氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[0168] 本文所用的术语“硫代衍生物”定义为包括 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 基团, 其中 R^{11} 如上述所定义, 除了“硫代衍生物”。非限制性实例是烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[0169] 本文所用的术语“氨基衍生物”定义为包括 $-\text{NHR}^{11}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基团, 其中 R^{11} 和 R^{12} 如上述所定义。非限制性实例是一-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合氨基。

[0170] 本文所用的术语“酰基衍生物”表示衍生自羧酸的基团且由此定义为包括式 $\text{R}^{11}-\text{CO}-$ 的基团, 其中, R^{11} 如上述所定义且还可以是氢。非限制性实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、戊酰基、月桂酰基、庚二酰基、环己烷羰基、巴豆酰基、富马酰基、丙烯酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、糠酰基、烟酰基、4-羧基丁酰基、草酰基、乙草酰基、半胱氨酰基、草氨酰基。

[0171] 本文所用的术语“磺酰基衍生物”定义为包括式 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 的基团, 其中 R^{11} 如上述所定义, 除了“磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[0172] 本文所用的术语“亚磺酰基衍生物”定义为包括式 $-\text{SO}-\text{R}^{11}$ 的基团, 其中 R^{11} 如上述所定义, 除了“亚磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[0173] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基, 其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1-20个碳原子、优选1-6个碳原子且就环烷基而言包含3-6个碳原子(在这两种优选的情况下, 除非另有指定, 否则是“低级烷基”)。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、硫氰酸根(thiocyanato)、酰基、酰基氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、环烷基、磺酸、磺酰胺、硫代衍生物、氧基酯、氧基酰氨基、杂环、乙烯基、C1-5-烷氧基、C6-10-芳基氧基和C6-10-芳基。

[0174] 优选的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基和2,2,2-三甲基乙基, 其各自任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基和氰基, 例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0175] 本文所用的术语“烯基”定义为包括支链和无支链不饱和烃基,其具有至少一个双键例如乙烯基(=乙烯基)、1-甲基-1-乙烯基、2,2-二甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、芳基和杂环,例如一-和二-卤代乙烯基,其中卤素是氟、氯或溴。

[0176] 本文所用的术语“炔基”定义为包括一价支链或无支链烃基,其包含至少一个碳-碳三键,例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等且任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、芳基和杂环,例如卤代乙炔基。

[0177] 当作为桥连基团时,烷基、烯基和炔基分别表示直链-或支链C1-12、优选C1-4-亚烷基或C2-12-、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基部分。

[0178] 除非另做陈述,否则其中支链衍生物通常被前缀例如“正”、“仲”、“异”等修饰的基团(例如“正-丙基”、“仲-丁基”)是正-形式。

[0179] 本文所用的术语“芳基”定义为包括由1-3个环组成并且包含6-30个碳原子的芳香烃通过除去一个氢衍生的有机基团,例如苯基和萘基,其各自任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰基氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、磺酸、磺酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷氧基、C6-10-芳基氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基。芳基优选为包含6-10只碳原子的单环。优选的芳基是苯基和萘基,其各自任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氨基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基和苯基。

[0180] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0181] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0182] 本文所用的术语“硫氢基”表示式-SH的基团。

[0183] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0184] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0185] 本文所用的术语“硝基氧基”表示式-ONO₂的基团。

[0186] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0187] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N₃的基团。

[0188] 本文所用的术语“羧基”表示式-COOH的基团。

[0189] 本文所用的术语“磺酸”表示式-SO₃H的基团。

[0190] 本文所用的术语“磺酰胺”表示式-SO₂NH₂的基团。

[0191] 本文所用的术语“酯”定义为包括式-COO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了氧基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物。

[0192] 术语“醚”定义为包括选自C1-50-直链或支链烷基或C2-50-直链或支链烯基或炔基或其组合的基团,其被一个或多个氧原子间隔。

[0193] 术语“酰氨基”定义为包括式-CONH₂或-CONHR¹¹或-CONR¹¹R¹²的基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。

[0194] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基、烯基或炔基部分,具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子,且任选碳环结构的碳原子之一可

以被羰基替代。芳族杂环的非限制性实例是吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、异吲哚基、咔唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、呋喃并吡喃基、苯并呋喃基、苯并氧杂环庚三烯基(benzoxepinyl)、异噁唑基、噁唑基、噻蒽基、苯并噁唑基或苯并噁唑基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基、菲啶基、吖啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩噻嗪基、呋咱基、异苯并二氢吡喃基、二氢吲哚基、咕吨基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基和吡唑并嘧啶基,其任选被烷基取代或如上述对烷基所述被取代。芳族杂环的非限制性实例是四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉代、吗啉基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、糖部分(即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖、果糖,其也可以被取代)或可以任选被任意适合的基团取代的相同部分,所述适合的基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自低级烷基或其他如上述对烷基所述的基团。术语“杂环”还包括双环、三环和四环、螺基团,其中任意上述杂环与一个或两个环稠合,所述环独立地选自芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连,例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基、8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。

[0195] 在上述定义中,应理解当取代基、例如R²、R³、R⁴、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸通过杂原子或羰基与分子的其余部分连接时,直链-或支链C1-12-、优选C1-4-亚烷基或C2-12、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基桥可以任选插于杂原子或羰基与分子其余部分连接点之间。

[0196] 优选的X实例是-COO R⁷或-CONR⁵R⁶,其中R⁵、R⁶和R⁷优选为氢、C1-4-烷基、苯基或烷基苯基。

[0197] 优选X是羧基或-CONR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶优选为氢、C1-4-烷基、苯基或烷基苯基、尤其是-CONH₂。

[0198] 优选A¹和A²各自是氧。

[0199] 优选R¹基团是氢、烷基,尤其是C1-12烷基,特别是低级烷基或芳基,尤其是苯基。

[0200] R¹的优选实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异-或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基,其各自任选通过亚甲基桥连接或被至少一个卤素原子取代的相同部分,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0201] 尤其优选R¹为乙基。

[0202] 优选R²和R^{2a}基团独立地是氢、卤素或烷基,尤其是低级烷基。

[0203] R²和R^{2a}的优选实例独立地是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤素原子取代的相同部分,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0204] 尤其是R²和R^{2a}至少一个且最优选两个是氢。

[0205] 优选R^{3a}、R⁴和R^{4a}基团独立地是氢、烷基,尤其是甲基或乙基或芳基,尤其是苯基或芳烷基,尤其是苄基。

[0206] 优选R^{3a}、R⁴和R^{4a}的实例独立地是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤素原子取代的相同基团,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0207] 尤其是R⁴和R^{4a}至少一个且最优先两个是氢。

[0208] R^{3a}特别是氢或烷基,尤其是低级烷基且最优先是氢。

[0209] 优先R³是氢、C1-12-烷基、尤其是C1-6-烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根或烷氧基且直接或通过硫代、亚磺酰基、磺酰基、羰基或氨基羰基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接;C2-6-烯基或-炔基,尤其是C2-3-烯基或-炔基,其各自任选被一个或多个卤素取代;叠氮基;氰基;酰氨基;羧基;三唑基,四唑基,吡咯烷基,吡啶基,1-氧化(1-oxido)吡啶基,硫吗啉基,苯并间二氧杂环戊烯基,呋喃基,噁唑基,嘧啶基,吡咯基,噻二唑基,噻唑基,噻吩基或哌嗪基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-6-烷基和苯基且直接或通过羰基或C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接;萘基;或苯基、苯基烷基或苯基烯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过硫代、亚磺酰基、磺酰基、羰基或氨基羰基和任选附加的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接。

[0210] 此外,优先R³是C1-6-烷基,任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、硫氰酸根、叠氮基、烷氧基、烷硫基、苯基磺酰基;硝基氧基;C2-3-烯基或-炔基,其各自任选被一个或多个卤素或乙酰基取代;四唑基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基或噻吩基;或苯基或苯基烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过磺酰基氧基和任选附加的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接。

[0211] 优先的R³基团的其他实例是氢、卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基或被至少一个卤素原子取代的相同基团,例如三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

[0212] R³尤其是C1-4-烷基,其任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、硫氰酸根或叠氮基;C2-5-烯基或-炔基,其各自任选被一个或多个卤素取代;噻吩基;或苯基,其任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基或叠氮基。

[0213] 优先的R³的其他实例是C1-6烷基和C2-6卤代烯基。

[0214] 优先R⁵和R⁶独立地是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基,尤其是氢或甲基。

[0215] 尤其是R⁵和R⁶至少一个且最优先两个是氢。

[0216] 优先R⁷是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、苄基或被至少一个卤素原子取代的相同基团,例如三氟甲基、氯苯基。

[0217] 优先R⁷是氢、甲基或乙基,尤其是氢。

[0218] 优先R⁸是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异或叔-丁基、2,2,2-三甲基乙基、苯基、苄基或被至少一个卤素原子取代的相同基团,例如三氟甲基、氯苄基。

[0219] 优先R⁸是氢或甲基。

[0220] 尤其优先这些优先的化合物基团的一个或多个组合。

[0221] 一组具体的式I化合物(化合物1A)包含这样的化合物,其中

[0222] A²是氧;

- [0223] X是 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{COOR}^7$ 或 $-\text{CO}-\text{R}^8$ 或 CN ；
- [0224] R^1 是氢或烷基、芳基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基；
- [0225] R^2 、 R^3 、 R^4 相同或不同且各自独立地是氢或卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氨基、碘酰基衍生物、亚碘酰基衍生物、氨基衍生物、羧基、酯、醚、酰氨基、碘酸、碘酰胺、烷氧羰基、硫代衍生物、烷基、烷氧基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、氧基衍生物、杂环、乙烯基， R^3 还可以表示C2-5烯基、C2-5炔基或叠氮基，其各自任选被一个或多个卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、环丙基、酰基和/或苯基取代；或苯基碘酰基氧基，其中任意的苯基部分可以被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、氨基和/或苯基取代；最优先选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。
- [0226] R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 是氢；
- [0227] R^5 、 R^6 、 R^7 相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物；且
- [0228] R^8 是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环、烷硫基或硫代衍生物。
- [0229] 在这些化合物1A中， R^1 优先为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基；最优先选甲基、乙基或正-丙基。
- [0230] R^2 和 R^4 优先独立地为氢或卤素或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基；最优先各自是氢。
- [0231] R^3 优先是C1-5烷基、C2-5烯基、C2-C5炔基、环丙基、叠氮基，其各自任选被一个或多个卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和/或苯基取代；苯基；苯基碘酰基；苯基碘酰基氧基、四唑、噻唑、噻吩基、呋喃基、吡咯、吡啶，其中任意苯基部分可以被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、氨基和/或苯基取代；最优先选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。
- [0232] X优先是 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOMe}$ 或 $-\text{COOEt}$ 或 $-\text{CONH}_2$ ；最优先选 $-\text{CONH}_2$ 。
- [0233] 另一特定组的式I化合物(化合物1B)包含这样的化合物，其中
- [0234] X是 $-\text{CA}^1\text{NH}_2$ 、 $-\text{CA}^1\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CA}^1\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；
- [0235] R^1 是烷基或苯基；
- [0236] R^3 是烷基、烯基、炔基、氰基、硫氰酸根、醚、羧基、酰氨基、芳基、杂环；或
- [0237] R^3 是 CH_2R^{10} ，其中 R^{10} 是氢、环烷基、氧基酯，氧基烷基碘酰基、氧基芳基碘酰基、氨基烷基碘酰基、氨基芳基碘酰基、硝基氧基、氰基、硫氰酸根，叠氮基、烷硫基、芳硫基、烷基亚碘酰基、烷基碘酰基、杂环、芳基氧基、烷氧基或三氟乙基；
- [0238] R^{3a} 是氢、烷基或芳基(尤其是条件是当 R^{3a} 是氢时， R^3 不是甲基)；
- [0239] 或 R^3R^{3a} 形成环烷基；
- [0240] 且 R^2 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{4a} 各自是氢。
- [0241] 在式I化合物中，
- [0242] R^1 优先是烷基，尤其是C1-12-，更具体地说是C1-6-烷基且最优先选乙基；
- [0243] R^2 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 优先为氢；
- [0244] R^3 优先自氢；C1-12-烷基、尤其是C1-6-烷基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根或烷氧基且各自直接或通过硫代、亚碘酰基、碘酰基、羧基或氧基羧基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；C2-6-烯基或-炔基，尤其是C2-3-烯基或-炔基，其各自任选被一个或多个卤素取代；叠氮基；氰基；酰

氨基；羧基；三唑基，四唑基，吡咯烷基，吡啶基，1-氧代吡啶基，硫吗啉基，苯并间二氧杂环戊烯基，呋喃基，噁唑基，嘧啶基，吡咯基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基或哌嗪基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基和苯基且直接或通过羰基或C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；萘基；或苯基、苯基烷基或苯基烯基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、氨基、叠氮基、苯基和硝基且各自直接或通过氧基、磺酰基、磺酰基氧基、羰基或氨基羰基和任选的C1-4-亚烷基桥(特别是亚甲基)与环连接；

[0245] R^{3a}基团优选是氢或C1-4-烷基；

[0246] R⁴和R^{4a}优选独立地为氢、C1-4-烷基、苯基或苄基。

[0247] 另一组的式I化合物(化合物1C)包含这样的外消旋形式的化合物，其中当X是-CONR⁵R⁶，R¹是氢、甲基、乙基或丙基时，吡咯烷环上的取代不是一-、二-或三-甲基或一-乙基。

[0248] 另一组的式I化合物(化合物1D)包含这样的外消旋形式的化合物，其中当X是-CONR⁵R⁶，R¹是氢或各自未被取代的C1-6-烷基、C2-6-烯基或-炔基或环烷基时，环上的取代不采用各自未被取代的烷基、烯基或炔基。

[0249] 另一特定组的式I化合物(化合物1E)包含这样的化合物，其中

[0250] X是-CA¹NH₂；

[0251] R¹是H；

[0252] R³是叠氮基甲基、碘甲基、任选被1-5个卤素原子取代的乙基、任选被1-5个卤素原子取代的正-丙基、任选被1或2个甲基和/或1-3个卤素原子取代的乙烯基、任选被C1-4-烷基、苯基或卤素取代的乙炔基(acetylene)；

[0253] R^{3a}是氢或卤素，优选氟；

[0254] R²、R^{2a}、R⁴和R^{4a}各自是氢；

[0255] 其为其外消旋体或富含对映体的形式，优选纯对映体。

[0256] 另一特定组的式I化合物(化合物1F)包含这样的化合物，其中

[0257] X是-CA¹NH₂；

[0258] R¹是H；

[0259] R³是C1-6-烷基、C2-6-烯基或C2-6-炔基，其任选被叠氮基、氨基硝基、1-6个卤素原子取代；

[0260] R^{3a}是氢或卤素、优选氟；

[0261] R²、R^{2a}、R⁴和R^{4a}各自是氢；其为其外消旋体或富含对映体的形式，优选纯对映体。

[0262] 在所有上述举出的范围中，当R¹所连接的碳原子是不对称时，它优选是“S”-构型形式。

[0263] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：

[0264] (2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0265] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；

[0266] (2S)-2-(2-氧代-4-苯基-1-吡咯烷基)丁酰胺；

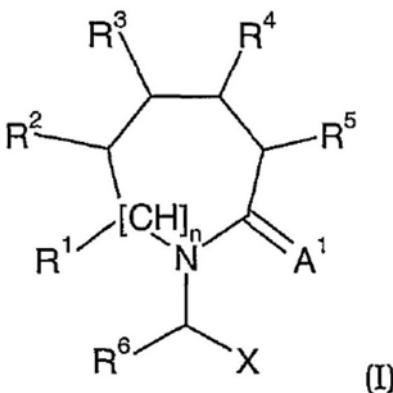
[0267] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

[0268] (2S)-2-[4-(氯甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

- [0269] 4-甲基苯磺酸{1-[(1S)-1-(氨基羰基)丙基]-5-氧代-3-吡咯烷基}甲酯；
[0270] (2S)-2-[(4R)-4-(叠氮基甲基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0271] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0272] 硝酸{1-[(1S)-1-(氨基羰基)丙基]-5-氧代-3-吡咯烷基}甲酯
[0273] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0274] 2-(2-氧代-4-乙烯基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0275] 2-{2-氧代-4-[(苯基磺酰基)甲基]-1-吡咯烷基}丁酰胺；
[0276] (2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0277] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0278] (2S)-2-[4-(硫氰酸根甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0279] 2-[2-氧代-4-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0280] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0281] (2S)-2-[4-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0282] (2S)-2-[4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0283] (2S)-2-[4-(4-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0284] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0285] (2S)-2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0286] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0287] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-乙烯基吡咯烷基]丁酰胺；
[0288] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙烯基吡咯烷基]丁酰胺；
[0289] 2-[4-(2-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0290] 2-[2-氧代-4-(3-吡啶基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0291] (2S)-2-(4-[1,1'-联苯基]-4-基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0292] (2S)-2-{4-[(甲硫基(sulfanyl))甲基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
[0293] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0294] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]戊酰胺；
[0295] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]丙酰胺；
[0296] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺；
[0297] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0298] 2-(2-氧代-4-戊基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0299] (2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧代吡咯烷基]-N-甲基丁酰胺；
[0300] (2S)-2-(4-新戊基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0301] (2S)-2-(4-乙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0302] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0303] 2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0304] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；
[0305] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；
[0306] 2-{4-[(Z)-2-氟乙烯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
[0307] 2-[4-(2-甲基-1-丙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；

- [0308] 2-(4-丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0309] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0310] 2-(4-异丁基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0311] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0312] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0313] 2-{2-氧代-4-[2-(三氟甲基)苯基]-1-吡咯烷基}丁酰胺；
[0314] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0315] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0316] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0317] (2S)-2-[4-(3-溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0318] 2-{4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基}丁酰胺；
[0319] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0320] 2-[4-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0321] 2-[4-(2-呋喃基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0322] (2S)-2-[2-氧代-4-(3-苯基丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0323] (2S)-2-[4-(3,5-二溴苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0324] 2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0325] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0326] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0327] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0328] 2-[4-(2-氟苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0329] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0330] (2S)-2-[4-(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0331] (2S)-2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0332] 2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0333] (2S)-2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0334] (2S)-2-[4-(4R)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0335] (2S)-2-[2-氧代-4-(1H-吡咯-1-基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0336] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0337] (2S)-2-[4-(2-碘丙基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0338] (2S)-2-(4-烯丙基-2-氧代-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0339] (2S)-2-[2-氧代-4-(2-氧代丙基)-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0340] (2S)-2-[4-(2-溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0341] (2S)-2-(4-甲基-2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丁酰胺；
[0342] (2R)-2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0343] 2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0344] 2-[4-(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
[0345] (2S)-2-[4-(溴乙炔基)-2-氧代-1-吡咯烷基]丁酰胺；
[0346] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)戊酰胺；

- [0347] 3-环丙基-2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)丙酰胺；
 [0348] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰胺；
 [0349] 2-(2-氧代-4-丙基-1-吡咯烷基)-4-戊酰胺；
 [0350] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-乙烯基吡咯烷基]丁酰胺；
 [0351] 包括所有的异构体形式和其混合物或其药学可接受的盐。
 [0352] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自：
 [0353] (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷基]丁酰胺；
 [0354] (2S)-2-[(4S)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺；
 [0355] (2S)-2-[(4R)-2-氧代-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺。
 [0356] ii) 国际专利申请WO 2002/094787：
 [0357] 式I的化合物



- [0359] 其中n表示0或1,其中当n=0时,R¹不存在;当n=1时,R¹存在;
 [0360] A¹表示氧或硫原子;
 [0361] X是-CONR⁷R⁸、-COOR⁹、-CO-R¹⁰或CN;
 [0362] R¹(存在时)、R²、R³、R⁴和R⁵相同或不同且各自独立地是氢、卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、硝基氧基、氰基、叠氮基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、氨基衍生物、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;
 [0363] 条件是至少一个选自R¹(存在时)、R²、R³、R⁴或R⁵的取代基R不是氢;
 [0364] R⁶是氢、烷基、芳基或-CH₂-R⁶a,其中R⁶a是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;
 [0365] R⁷、R⁸和R⁹相同或不同且各自独立地是氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物;且
 [0366] R¹⁰是氢、羟基、硫氢基、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;
 [0367] 其药学可接受的盐、几何异构体(包括顺式和反式、Z和E异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)。
 [0368] 在上述式中,取代基R¹-R⁵至少一个不是氢。一些未取代的化合物是美国专利US5,468,733和5,516,759所涉及的。美国专利US5,468,733涉及无环取代的2-氧代-1-吡咯烷基和2-氧代-1-哌啶基衍生物作为癌基因Ras蛋白的抑制剂。特别地,这些化合物阻断Ras将正常细胞转化成癌细胞的能力且由此可以包括在治疗癌症的几种化疗组合物中。
 [0369] 美国专利US5,516,759涉及无环取代的存在于具有LHRH(促黄体激素-释放激素)

拮抗剂活性的十二肽N端上的2-氧代-1-吡咯烷基、2-氧代-1-哌啶基和氮杂庚环基衍生物。这种LHRH拮抗剂用于治疗各种病症,其中性类固醇的抑制起关键作用,包括避孕、青春期延迟、良性前列腺增生症a.o.治疗。

[0370] 在如下举出的定义中,除非另做陈述,否则R¹¹和R¹²相同或不同且各自独立地是酰氨基、烷基、烯基、炔基、酰基、酯、醚、芳基、芳烷基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、酰基衍生物、氨基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物,其各自被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自低级烷基或如下对烷基取代基所述的其他基团。

[0371] 本文所用的术语“氧基衍生物”定义为包括-O-R¹¹基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“氧基衍生物”。非限制性实例是烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、酰基氧基、氧基酯、氧基酰氨基、烷基磺酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、芳基亚磺酰基氧基、芳基氧基、芳烷氧基或杂环氧基,例如戊基氧基、烯丙基氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄基氧基、2-萘基氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[0372] 本文所用的术语“硫代衍生物”定义为包括-S-R¹¹基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“硫代衍生物”。非限制性实例是烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[0373] 本文所用的术语“氨基衍生物”定义为包括-NHR¹¹或-NR¹¹R¹²基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。非限制性实例是一-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合氨基。

[0374] 本文所用的术语“酰基衍生物”表示衍生自羧酸的基团且由此定义为包括式R¹¹-CO-的基团,其中R¹¹如上述所定义且还可以是氢。优选式-COR¹¹的酰基衍生物,其中R¹¹选自氢、C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、杂环和芳基。非限制性实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、戊酰基、月桂酰基、庚二酰基、环己烷羧基、巴豆酰基、富马酰基、丙烯酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、糠酰基、烟酰基、4-羧基丁酰基、草酰基、乙草酰基、半胱氨酰基、草氨酰基。

[0375] 本文所用的术语“磺酰基衍生物”定义为包括式-SO₂-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[0376] 本文所用的术语“亚磺酰基衍生物”定义为包括式-SO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了“亚磺酰基衍生物”。非限制性实例是烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[0377] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基,其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1-20个碳原子、大部分通常1-12个碳原子、优选1-7个碳原子且就环烷基而言包含3-7个碳原子(在这两种优选的情况下,除非另做陈述,否则是“低级烷基”),其各自任选被优选1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、硫氰酸根、酰基、酰基氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、环烷基、磺酸、磺酰胺、硫代衍生物、烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、杂环、乙烯基、烷氧基(优选C1-5)、芳基氧基(优选C6-10)和芳基(优选C6-10)。

[0378] 优选包含1-7个碳原子的烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基。最优选C1-4烷基和C3-7环烷基,其各自任选被一个或多个羟基、卤素、低级烷基或/和叠氮基取代。

[0379] 最优选的烷基是羟基甲基、丙基、丁基、2,2,2-三氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2,2-二氟丙基、2-碘-2,2-二氟乙基。

[0380] 本文所用的术语“低级烷基”，除非另作陈述，否则意指C₁—C₇饱和直链、支链或环状烃。非限制性实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环丙基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基，其任选被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，所述部分选自如上述对烷基所述的基团。优选低级烷基是甲基。

[0381] 本文所用的术语“烯基”定义为包括支链和无支链不饱和烃基，其具有至少一个双键且任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、硝基、氰基、芳基和杂环。

[0382] 优选的烯基是C₂—C₁₂烯基，尤其是C₂—6烯基，例如乙烯基(=乙烯基)、1-甲基-1-乙烯基、2,2-二甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基。最优选是乙烯基，其任选被一个或多个卤素或/和低级烷基取代，尤其是2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基和2,2-二氯乙烯基。

[0383] 本文所用的术语“炔基”定义为包括包含至少一个碳-碳三键的一价支链或无支链烃基，例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等且任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、芳基、杂环、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基和酰基。

[0384] 优选的炔基是C₂—12炔基，尤其是C₂—6炔基，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、酰基、芳基，例如苯基和烷基，优选环烷基。

[0385] 最优选乙炔基、丙炔基和丁炔基，其任选被低级烷基或/和卤素取代，尤其是1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基和3,3,3-三氟-1-丙炔基。

[0386] 当作为桥连基团存在时，烷基、烯基和炔基分别表示直链或支链C₁—12、优选C₁—4—亚烷基或C₂—12—、优选C₂—4—亚烯基或—亚炔基部分。

[0387] 除非另作陈述，否则其中支链衍生物通常被前缀例如“正”、“仲”、“异”等修饰的基团(例如“正-丙基”、“仲-丁基”)是正-形式。

[0388] 本文所用的术语“芳基”定义为包括通过除去一个氢衍生自由至少一个环、最通常1—3个环且一般包含6—30个碳原子的芳香烃的有机基团，例如苯基和萘基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰基氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、磺酸、磺酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、C₁—6—烷硫基、氧基酯、氧基酰氨基、芳基、C₁—6—烷氧基、C₆—10—芳基氧基、C₁—6—烷基、C₁—6—卤代烷基。芳基优选为包含6—10只碳原子的单环或双环。优选的芳基是苯基和萘基，其各自任选被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、硝基、氨基、叠氮基、C₁—6—烷氧基、C₁—6—烷基、C₁—6—卤代烷基、磺酰基和苯基。

[0389] 优选的芳基是苯基，其任选被一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基或硝基取代，例如3-氯苯基和3-叠氮基苯基。

- [0390] 本文所用的术语"卤素"包括Cl、Br、F、I的原子。
- [0391] 本文所用的术语"羟基"表示式-OH的基团。
- [0392] 本文所用的术语"硫氢基"表示式-SH的基团。
- [0393] 本文所用的术语"氰基"表示式-CN的基团。
- [0394] 本文所用的术语"硝基"表示式-NO₂的基团。
- [0395] 本文所用的术语"硝基氧基"表示式-NO₂O的基团。
- [0396] 本文所用的术语"氨基"表示式-NH₂的基团。
- [0397] 本文所用的术语"叠氮基"表示式-N₃的基团。
- [0398] 本文所用的术语"羧基"表示式-COOH的基团。
- [0399] 本文所用的术语"磺酸"表示式-SO₃H的基团。
- [0400] 本文所用的术语"磺酰胺"表示式-SO₂NH₂的基团。
- [0401] 本文所用的术语"酯"定义为包括式-COO-R¹¹的基团,其中R¹¹如上述所定义,除了氧基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物。优选式-COOR¹¹的酯类,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基和芳基。最优先选酯类,其中R¹¹是低级烷基,尤其是甲基。
- [0402] 术语"醚"定义为包括选自C1-50-直链或支链烷基或C2-50-直链或支链烯基或炔基或其组合的基团,其被一个或多个氧原子间隔。
- [0403] 本文所用的术语"酰氨基"定义为包括式-CONH₂或-CONHR¹¹或-CONR¹¹R¹²的基团,其中R¹¹和R¹²如上述所定义。
- [0404] 本文所用的术语"杂环"定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基、烯基或炔基部分,其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代且任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,所述部分选自低级烷基或如上对烷基所述的其他基团。杂环的非限制性实例是吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、异吲哚基、咔唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、硫吗啉基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、呋喃并吡喃基、苯并呋喃基、苯并氧杂环庚三烯基、异噁唑基、噁唑基、噻蒽基、苯并噻唑基或苯并噁唑基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基、1-氧代吡啶基、菲啶基、吖啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩噻嗪基、呋咱基、苯并间二氧杂环戊烯基、异苯并二氢吡喃基、二氢吲哚基、咕吨基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞苷基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉代、吗啉基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、糖部分(即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖、果糖,其也可以被取代),其任选被烷基或如上述对烷基所述取代。术语"杂环"还包括双环、三环和四环、螺基团,其中任意上述杂环与一个或两个环稠合,所述环独立地选自芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连,例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基、8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。
- [0405] 杂环优选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧代吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、硝

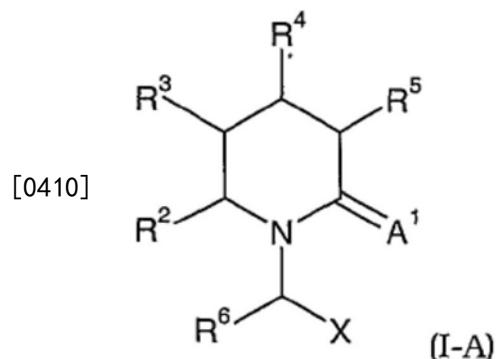
基、氨基、酰基和苯基。

[0406] 更优选杂环选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基, 其各自任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、烷基、卤代烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基, 尤其选自2-和3-噻吩基, 其任选被一个或多个卤素、酰基(例如甲酰基)、氰基和/或低级烷基(例如甲基)取代。

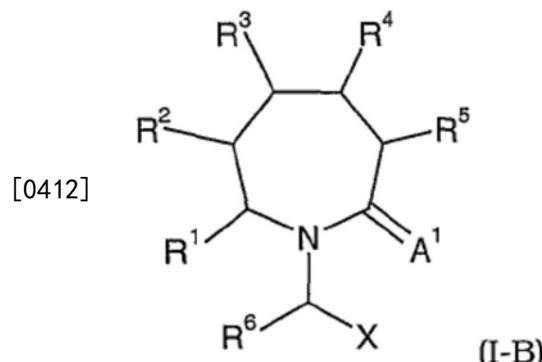
[0407] 在上述定义中, 应理解当取代基例如R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰通过杂原子或羰基与分子的其余部分连接时, 直链-或支链C1-12-、优选C1-4-亚烷基或C2-12、优选C2-4-亚烯基或-亚炔基桥可以任选插于杂原子或羰基与分子其余部分连接点之间。

[0408] 术语“R取代基”独立地意指R¹、R²、R³、R⁴或R⁵。

[0409] 根据优选的实施方案, 式I化合物的如上述所定义, 其中n表示0。化合物是6-环结构(2-硫代-或2-氧代-哌啶基衍生物), 其中R¹不存在, 因为n=0, 且描述为式(I-A)。



[0411] 根据如下的实施方案, 式I的化合物如上述所定义, 其中n表示1。化合物是7-环结构(2-硫代-或2-氧代-氮杂庚环基衍生物), 其中R¹存在, 因为n=1且描述为式(I-B)。



[0413] 根据一个更优选的实施方案, 所述化合物如上文所定义, 其中n=0, R³和/或R⁴不是氢, R²和R⁵表示氢。

[0414] 根据另一个更优选的实施方案, 所述化合物如上文所定义, 其中n=1, R²、R³和/或R⁴不是氢, 其中R¹和R⁵表示氢。

[0415] 根据另一个更优选的实施方案, 所述化合物如上文所定义, 其中仅一个R取代基选自R³或R⁴, 此时n=0, 或选自R²、R³或R⁴, 此时n=1, 该取代基不是氢, 其余R取代基是氢。我们特此意指单-取代的2-硫代-或2-氧代-哌啶基或2-硫代-或2-氧代-氮杂庚环基衍生物。

[0416] 根据另一个优选的实施方案, 式I的化合物如上文所定义, 其中A¹表示氧原子。我们在本文意指2-氧代-哌啶基或2-氧代-氮杂庚环基衍生物。

[0417] 根据另一个优选的实施方案, 式I的化合物如上文所定义, 其中X是CONR⁷R⁸, 尤其是

CONH₂。我们特此意指2-氧代(或硫代)-哌啶基或2-氧代(或硫代)-氮杂庚环基的酰氨基衍生物。

[0418] 根据另一个优选的实施方案,式I的化合物如上文所定义,其中R⁶表示氢、C1-4烷基或CH₂-R^{6a}基团,其中R^{6a}表示杂环。最优先R⁶是C1-4烷基,尤其是乙基。当R⁶是乙基时,我们意指2-(2-氧代(或硫代)-1-哌啶基)丁酰胺或2-(2-氧代(或硫代)-1-氮杂庚环基)丁酰胺衍生物。

[0419] 根据另一个优选的实施方案,式I的化合物如上文所定义,其中R⁶所连接的碳原子是S构型。就R⁶是乙基、A是氧、X是CONR⁷R⁸的情况而言,我们意指(2S)-2-(2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺或(2S)-2-(2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺衍生物。

[0420] 根据一个优选的实施方案,化合物如本上所定义,其中R²(当n=1时)、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢、卤素、硝基、硝基氨基、氨基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物;

[0421] R¹(存在时)、R²(当n=0时)和R⁵是氢;

[0422] R⁶是氢、烷基、芳基或-CH₂-R^{6a},其中R^{6a}是芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[0423] 根据这种优选的实施方案,化合物一般使得在R⁶是苄基,X是-COOCH₃和n=1的情况下,当R³和R⁴均为氢时,R²不是甲基,而当R²和R³均为氢时,R⁴不是甲基。

[0424] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R²(当n=1时)、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢;氰基;羧基;酰氨基;

[0425] C1-12烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、芳基和杂环;

[0426] C2-12烯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基;

[0427] C2-12炔基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基;式-CO-R¹¹的酰基衍生物,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、杂环和芳基;

[0428] 式-CO-O-R¹¹的酯,其中R¹¹选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基和芳基;

[0429] 杂环选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧代吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基;

[0430] 芳基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自C1-6烷基、C1-6卤代烷基、C1-6烷氧基、C1-6烷硫基、氨基、叠氮基、磺酰基、芳基和硝基。

[0431] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R²(当n=1时)、R³和R⁴相同或不同且各自独立地是氢;

[0432] C1-7烷基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基;

[0433] C2-6烯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基;

[0434] C2-6炔基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基;

[0435] 选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基的杂环,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、卤素取代的烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基;

[0436] 苯基,其各自任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自C1-6烷基、卤素取代的烷基、卤素、烷氧基、氨基、叠氮基、磺酰基、苯基和硝基。

[0437] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R²、R³和R⁴,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团独立地表示C1-4-烷基或C3-7-环烷基,其任选被一个或多个卤素、羟基、低级烷基和/或叠氮基取代。

[0438] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R²、R³和R⁴,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团独立地表示乙烯基,其任选被一个或多个卤素或/和低级烷基取代。

[0439] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R²、R³和R⁴,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团独立地表示乙炔基、丙炔基或丁炔基,其任选被一个或多个卤素和/或低级烷基取代。

[0440] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R²、R³和R⁴,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团独立地表示苯基,其任选被一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基和/或硝基取代。

[0441] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R²、R³和R⁴,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团独立地表示2-或3-噻吩基,其任选被一个或多个卤素、酰基、氰基或/和低级烷基取代。

[0442] 根据一个具体的优选实施方案,化合物如上文所定义,其中至少一个R取代基选自基团R³、R⁴和R²,此时n=1,或选自基团R³和R⁴,此时n=0,该基团是羟基甲基、丙基、丁基、3,3,3-三氟丙基、2,2,2-三氟乙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2-噻吩基、3-噻吩基、苯基、3-氯苯基、3-叠氮基苯基、2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基、2,2-二氯乙烯基、2-乙炔基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲酰基-2-乙炔基、5-氰基-2-噻吩基、3-溴-2-噻吩基、4-甲基-2-噻吩基、3,3,3-三氟-1-丙炔基、1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-丁炔基、2,2-二氟丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基和2-碘-2,2-二氟乙基。

[0443] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R¹、R²、R⁴和R⁵是氢。

[0444] 根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中R¹、R²、R³和R⁵是氢。

[0445] 甚至根据另一个优选的实施方案,化合物如上文所定义,其中n=1且R¹、R³、R⁴和R⁵是氢。

[0446] 在所有上述举出的范围内,当R⁶所连接的碳原子是不对称时,它优选是"S"-构型。

[0447] 如上述所定义的用于本发明方法和组合物的有代表性的化合物选自

[0448] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

[0449] 2-(2-氧代-5-丙基-1-哌啶基)丁酰胺;

[0450] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺;

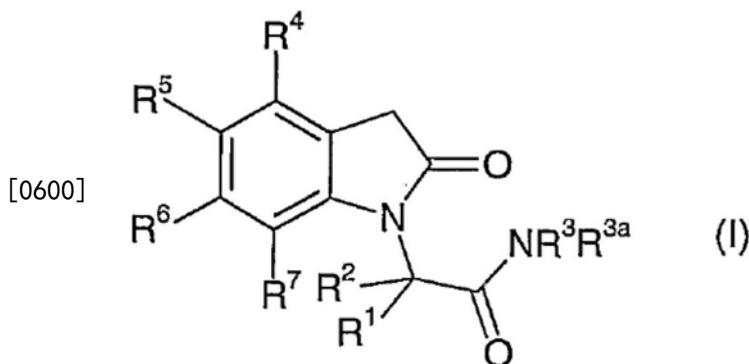
[0451] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺;

- [0452] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0453] 2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
[0454] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
[0455] 2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0456] 2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0457] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0458] 2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0459] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
[0460] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0461] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0462] 2-(5-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺，
[0463] 2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0464] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
[0465] 2-[5-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0466] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0467] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0468] 2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0469] 2-[2-氧代-5-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0470] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
[0471] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0472] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0473] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0474] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0475] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0476] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0477] 2-(2-氧代-4-丙基-1-哌啶基)丁酰胺；
[0478] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0479] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0480] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0481] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0482] 2-(2-氧代-4-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
[0483] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0484] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0485] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0486] 2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
[0487] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0488] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0489] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
[0490] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺；

- [0491] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0492] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0493] 2-[4-(5-氯基-2-噻吩基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0494] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0495] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0496] 2-[2-氧化-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0497] 2-[2-氧化-4-(1-丙炔基)-1-哌啶基]丁酰胺；
[0498] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0499] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0500] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0501] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0502] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0503] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺，
[0504] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺；
[0505] 2-[5-(羟基甲基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0506] 2-(2-氧化-5-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0507] 2-[2-氧化-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0508] 2-[5-(环丙基甲基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0509] 2-[5-(碘甲基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0510] 2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0511] 2-(2-氧化-5-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0512] 2-[2-氧化-5-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺，
[0513] 2-[2-氧化-5-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0514] 2-[5-(3-氯苯基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0515] 2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0516] 2-[5-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0517] 2-[5-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0518] 2-[5-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0519] 2-(5-乙炔基-2-氧化-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0520] 2-[5-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0521] 2-[5-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0522] 2-[5-(5-氯基-2-噻吩基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0523] 2-[5-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0524] 2-[5-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0525] 2-[2-氧化-5-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0526] 2-[2-氧化-5-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0527] 2-[5-(环丙基乙炔基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0528] 2-[5-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0529] 2-[5-(1-丁炔基)-2-氧化-1-氮杂庚环基]丁酰胺；

- [0530] 2-[5-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0531] 2-[5-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0532] 2-[5-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0533] 2-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0534] 2-[6-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0535] 2-(2-氧代-6-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0536] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0537] 2-[6-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0538] 2-[6-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0539] 2-[6-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0540] 2-(2-氧代-6-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0541] 2-[2-氧代-6-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0542] 2-[2-氧代-6-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0543] 2-[6-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0544] 2-[6-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0545] 2-[6-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0546] 2-[6-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0547] 2-[6-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0548] 2-(6-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0549] 2-[6-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0550] 2-[6-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0551] 2-[6-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0552] 2-[6-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0553] 2-[6-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0554] 2-[2-氧代-6-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0555] 2-[2-氧代-6-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0556] 2-[6-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0557] 2-[6-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0558] 2-[6-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0559] 2-[6-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0560] 2-[6-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0561] 2-[6-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0562] 2-[6-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0563] 2-[4-(羟基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0564] 2-(2-氧代-4-丙基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
[0565] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0566] 2-[4-(环丙基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0567] 2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
[0568] 2-[4-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；

- [0569] 2-(2-氧代-4-苯基-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
 [0570] 2-[2-氧代-4-(2-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0571] 2-[2-氧代-4-(3-噻吩基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0572] 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0573] 2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0574] 2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0575] 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0576] 2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0577] 2-(4-乙炔基-2-氧代-1-氮杂庚环基)丁酰胺；
 [0578] 2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0579] 2-[4-(5-甲酰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0580] 2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0581] 2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0582] 2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0583] 2-[2-氧代-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0584] 2-[2-氧代-4-(1-丙炔基)-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0585] 2-[4-(环丙基乙炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺，
 [0586] 2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0587] 2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0588] 2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0589] 2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0590] 2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺；
 [0591] 2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
 [0592] 在一些实施方案中，用于本发明方法和组合物的化合物选自：
 [0593] (2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0594] (2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0595] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺；
 [0596] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺；
 [0597] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂庚环基]丁酰胺。
 [0598] iii) 国际专利申请WO 2004/087658：
 [0599] 具有式I的化合物或其药学可接受的盐或其立体异构体形式，

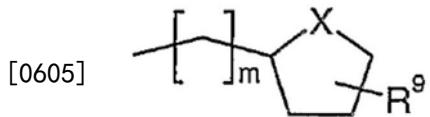


[0601] 其中

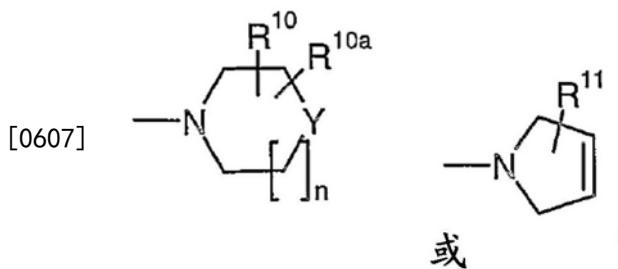
[0602] R^1 是氢；

[0603] R^2 是氢或C1-20-烷基；

[0604] R^3 是氢、C1-20-烷基、C4-8-环烷基、C5-8-环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、C1-20-烷氧基或式-W-R⁸的基团, R^{3a} 是氢、C1-20-烷基或下式的基团：



[0606] 或NR³R^{3a}是下式的基团：



[0608] R^4 是氢；

[0609] R^5 是氢；硝基；卤素；叠氮基；氰基；-S-C1-4-烷基；-SO-C1-4-烷基；-SO₂-C1-4-烷基；-SONH₂；未取代的或被卤素取代的C1-20-烷基；或未取代的或被卤素取代的C1-20-烷氧基；

[0610] R^6 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0611] R^7 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0612] W是C1-12-亚烷基、-NH-或-NHC(=O)-；

[0613] X是O、S或NH；

[0614] Y是O、S、-CR¹²R¹³-、-NR¹⁴-或-C(=O)-；

[0615] R⁸是芳基或杂环；

[0616] R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 和 R^{11} 独立地选自氢、C1-4-烷基、卤素、羟基或甲氧基羰基；

[0617] 或 R^{10} 和 R^{10a} 一起形成C3-6-亚烷基；

[0618] R^{12} 是氢、C1-4-烷基、卤素或羟基；

[0619] R^{13} 是氢；

[0620] 或CR¹²R¹³是二氧戊环基；

[0621] R^{14} 是芳基、杂环或式-V-R¹⁵的基团；

[0622] V是C₁₋₁₂-亚烷基；

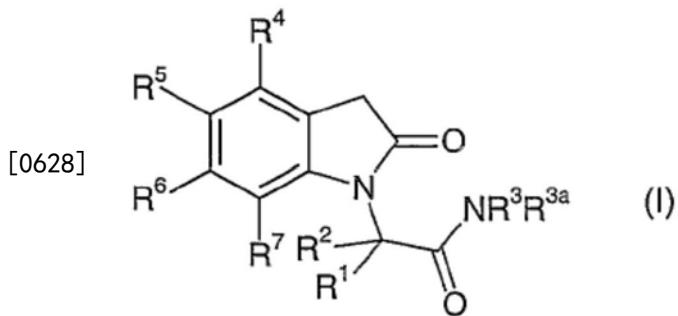
[0623] R^{15} 是芳基或杂环；

[0624] m是1-4；

[0625] n是0或1；

[0626] 且至少一个 R^5 、 R^6 或 R^7 不是氢, 此时 R^2 是氢, R^3 是H或2,6-二异丙基苯基, R^{3a} 是H。

[0627] 在另一个方面中, 化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构体形式,



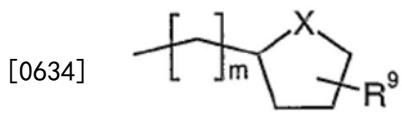
[0629] 其中

[0630] R¹是氢；

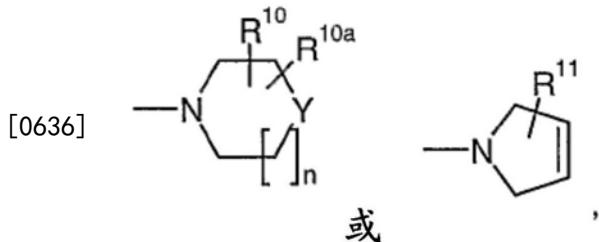
[0631] R²是氢或C1-20-烷基；

[0632] R^3 是氢、C1-20-烷基、C4-8-环烷基、C5-8-环烯基、芳基、芳族或非芳族杂环、C1-20-烷氧基或式-W-R⁸的基团；

[0633] R^{3a} 是氢、C1-20-烷基或下式的基团：



[0635] 或NR³R^{3a}是下式的基团:



[0637] R⁴是氢；

[0638] R^5 是氢;硝基;卤素;未取代的或被卤素取代的C1-20-烷基;或未取代的或被卤素取代的C1-20-烷氧基;

[0639] R^6 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0640] R^7 是氢、C1-20-烷基或卤素；

[0641] W是C1-12-亚烷基、-NH-或-NHC(=O)-；

[0642] X是O、S或NH：

[0643] $\text{Y} \equiv 0, S, -CR^{12}R^{13} - , -NR^{14} - \text{或} -C (\equiv 0) -$

[0644] R^8 是芳基或杂环。

[0645] R^9 , R^{10} , R^{10a} 和 R^{11} 独立地选自氢, C1-4-烷基, 卤素, 羟基或甲氨基羰基。

〔0646〕 或R¹⁰和R^{10a}一起形成C3-6-亚烷基：

〔0647〕 R^{12} 是氯、 $\text{Cl}-\text{I}$ 、烷基、卤素或羟基。

[0648] P^{13} 是氢

[0649] 或 $CR^{12}R^{13}$ 是二氯戊环基。

[0650] R^{14} 是芳基、杂环或式- $V-R^{15}$ 的基团。

[0651] V是C1-12-亚烷基。

[0652] R^{15} 是芳基或杂环；

[0653] m 是1—4；

[0654] n 是0或1；

[0655] 且至少一个 R^5 、 R^6 或 R^7 不是氢，此时 R^2 是氢， R^3 是H或2,6-二异丙基苯基， R^{3a} 是H。

[0656] 本文所用的术语“烷基”定义为包括饱和一价烃基，其具有直链、支链或环状部分或其组合并且就非环烷基而言包含1—20个碳原子、优选1—6个碳原子且更优选1—4个碳原子且就环烷基而言包含3—8个碳原子。烯丙基部分可以任选被1—5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基、酯或烷基氨基。优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异丙基、三氟甲基、正-丁基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基甲基)丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧化乙基和3-(二甲氨基)丙基。

[0657] 本文所用的术语“环烷基”意指3—18个碳原子、优选4—8个碳原子的一价基团，其衍生自饱和环状或多环烃，其可以被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烷基是环庚基。

[0658] 本文所用的术语“亚烷基”表示二价烷基，其具有直链或支链部分，包含1—12个碳原子、优选1—6个碳原子且任选被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，其选自如上述对烷基所述的基团。优选的亚烷基是亚甲基、亚乙基、羟基亚乙基、三亚甲基或亚丙基。

[0659] 本文所用的术语“环烯基”定义为环状不饱和烃基，其具有至少一个双键，包含4—20个碳原子、优选5—8个碳原子且任选被任意适合的基团取代，所述基团包括、但不限于一个或多个部分，其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烯基是6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基。

[0660] 本文所用的术语“芳基”定义为包括通过除去一个氢衍生自由1—3个环组成且包含6—30个碳原子的芳香烃的有机基团，例如苯基和萘基，其各自任选被1—5个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、羟基、硝基、C1—6-烷基、C1—6-烷氧基、C1—6-烷基磺酰基、三氟甲硫基或吡啶基烷基。芳基优选为苯基。优选的芳基是苯基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-羟基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、4-甲基磺酰基苯基、2-硝基苯基、2-氯-6-氟苯基、2-[(三氟甲基)硫代]苯基、2-氯苯基或4-溴苯基。

[0661] 本文所用的术语“卤素”包括Cl、Br、F、I的原子。

[0662] 本文所用的术语“硝基”表示式- NO_2 的基团。

[0663] 本文所用的术语“羟基”表示式- OH 的基团。

[0664] 本文所用的术语“烷氧基”表示式- OR^b 的基团，其中 R^b 是如上文所定义的烷基。

[0665] 本文所用的术语“酯”表示式- COOR^c 的基团，其中 R^c 是如上文所定义的烷基或芳基。

[0666] 本文所用的术语“烷氧羰基”表示式- COOR^d 的基团，其中 R^d 是如上文所定义的烷基。

[0667] 本文所用的术语“氨基”表示式- NH_2 的基团。

[0668] 本文所用的术语“烷基氨基”表示式- NHR^e 或- NR^eR^f 的基团，其中 R^e 和 R^f 是如上文所定义的烷基。

[0669] 本文所用的术语烷基磺酰基定义为表示式- SO_2R^g 的基团，其中 R^g 是C1—4-烷基。

[0670] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上文所定义的芳族或非芳族环烷基或环烯基部分,其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子,且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代。

[0671] 芳族杂环的非限制性实例是吡唑基、呋喃基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、苯并咪唑基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、噁二唑、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、异吲哚基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、喹啉基、异喹啉基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、咔唑基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、噻蒽基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噌啉基、喹喔啉基、吩噻嗪基、异苯并二氢吡喃基和咕吨基,其任选被1—5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、甲酰基或酯。更优选的芳族杂环是吡唑基、呋喃基、咪唑基、三唑基、噁唑基和吡啶基。

[0672] 非芳族杂环的非限制性实例四氢呋喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、吡咯烷基、噻唑烷基、二氢吲哚基、四氢苯并吖辛因基、二氢异色烯基、四氢吡喃基、氧代八氢喹啉基、二氧戊环基、1-氧杂螺(4.5)癸-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、8-硫杂双环[3.2.1]环辛烷基、1,4-二噻庚环基、四氢-2H-硫代吡喃基、氮杂庚环基和氮杂环辛烷基,其任选被1—5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氨基、硝基、氰基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷硫基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、甲酰基或酯。更优选的非芳族杂环是四氢呋喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、吡咯烷基、噻唑烷基、二氢吲哚基、四氢-1-苯并吖辛因-1(2H)-基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基、四氢吡喃基、氧代八氢喹啉基和二氧戊环基。术语“杂环”还包括双环、三环和四环、螺基团,其中任意上述杂环与一个或两个环稠合,所述环独立地选自芳基环、环烷基环、环烯基环或另一种单环杂环或其中单环杂环基通过亚烷基桥连,例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基和8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。

[0673] 本文所用的术语“吡啶基烷基”表示式-R^h-吡啶基的基团,其中R^h是C1-4-亚烷基。

[0674] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N₃的基团。

[0675] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0676] 一般而言,R²是氢或C1-4-烷基。

[0677] 优选R²是氢、甲基或乙基。更优选R²是氢或甲基。

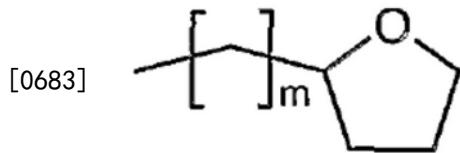
[0678] 一般而言,R³是氢;C1-6-烷基,其未取代或被1—5个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基或烷基氨基;C5-7-环烷基;(羟基甲基)环己烯基;苯基,其未取代或被1—5个取代基取代,所述取代基选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基、三氟甲硫基或吡啶基烷基;吡啶基,其未取代或被甲氧基取代;三唑基;C1-4-烷氧基;或式-W-R⁸的基团,其中

[0679] 一般而言,W是未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基或烷氧基取代的C1-4-亚烷基;—NH-;或—NHC(=O)-;且

[0680] R⁸是未取代的或被1—5个选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基或三氟甲硫基的取代基取代的苯基;未取代的或被甲基取代的呋喃基;吡唑基;吡啶基;吗啉基;四氢苯并吖辛因基;未取代的或被甲基取代的哌啶基;二氢异色烯基或二氢咪唑基。

[0681] 优选R³是氢、正-丁基、环庚基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基甲基)丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、3-(二甲氨基)丙基、6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、苄基、4-羟基-3-甲氧基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、2-氯-6-氟苄基、2-[(三氟甲基)硫代]苄基、2-羟基-2-苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-氯苯基)乙基、2-(4-甲基苯基)乙基、(4-溴苯基)氨基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、吡啶-4-基甲基、(5-甲基-2-呋喃基)甲基、3-(1H-吡唑-1-基)丙基、2-吗啉-4-基乙基、2-((3,4,5,6-四氢-1-苯并四辛因-1(2H)-基)丙基、2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基、甲氧基、(4-吡啶基羰基)氨基或4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基。更优选R³是氢。

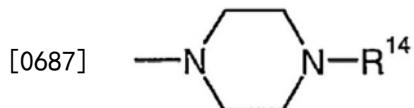
[0682] 一般而言,R^{3a}是氢、C1-4-烷基或下式的基团:



[0684] 其中m是1—4。

[0685] 优选R^{3a}是氢、甲基或四氢呋喃-2-基甲基。更优选R^{3a}是氢。

[0686] 在另一个实施方案中, NR³R^{3a}是未取代的或被羟基取代的哌啶基; 硫吗啉基; 未取代的或被C1-4-烷氧羰基取代的噻唑烷基; 2,5-二氢-1H-吡咯-1-基; 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基; 4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基或下式的基团:



[0688] 其中R¹⁴是吡啶基; 未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基取代的苯基或式-V-R¹⁵的基团, 其中V是未取代的C1-4-亚烷基, R¹⁵是苯基或吗啉基。

[0689] 在一个优选的实施方案中, NR³R^{3a}是4-吡啶-2-基哌嗪-1-基、4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基、4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基、4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基、3-羟基哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、4-甲氧基羰基-1,3-噻唑烷-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基或4-氧代八氢-1(2H)-喹啉基。

[0690] 一般而言, R⁵是氢、硝基、卤素、未取代的或被卤素取代的C1-4-烷基或未取代的或被卤素取代的C1-4-烷氧基。

[0691] 优选R⁵是氢、甲基、乙基、三氟甲基、三氟甲氧基、正-丙基、异丙基、硝基或卤素。更优选R⁵是卤素或三氟甲基。

[0692] 一般而言, R⁶是氢、C1-6-烷基或卤素。

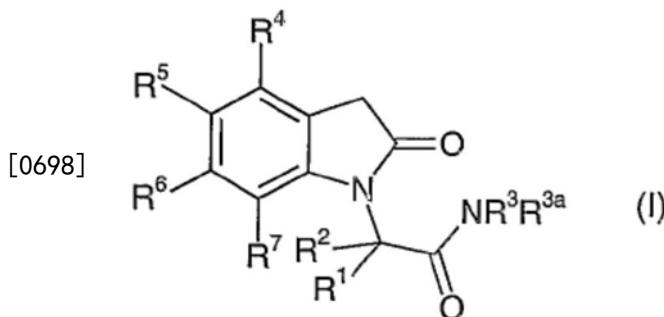
[0693] 优选R⁶是氢、甲基或C1。更优选R⁶是氢。

[0694] 一般而言, R⁷是氢、甲基或卤素。

[0695] 优选R⁷是氢、甲基、Br、F或C1。更优选R⁷是氢、Br或F。

[0696] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0697] 在一个优选的实施方案中, 化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构体形式,

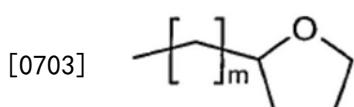


[0699] 其中R¹是氢；

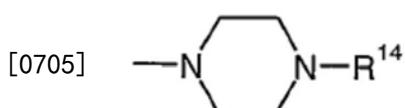
[0700] R²是氢或C1-4-烷基；

[0701] R³是氢；未取代的或被1-5个选自卤素、羟基、烷氧基、烷氧羰基或烷基氨基的取代基取代的C1-6-烷基；C5-7-环烷基；(羟基甲基)环己烯基；未取代的或被1-5个选自选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基、三氟甲硫基或吡啶基烷基的取代基取代的苯基；未取代的或被甲氧基取代的吡啶基；三唑基；C1-4-烷氧基；或式-W-R⁸的基团，

[0702] R^{3a}是氢、C1-4-烷基或下式的基团



[0704] 或NR³R^{3a}是未取代的或被羟基取代的哌啶基；硫吗啉基；未取代的或被C1-4-烷氧羰基取代的噻唑烷基；2,5-二氢-1H-吡咯-1-基；1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基；4-氧化八氢-1(2H)-喹啉基；或下式的基团：



[0706] R⁴是氢；

[0707] R⁵是氢；硝基；卤素；未取代的或被卤素取代的C1-4-烷基；或未取代的或被卤素取代的C1-4-烷氧基；

[0708] R⁶是氢、C1-6-烯丙基或卤素；

[0709] R⁷是氢、甲基或卤素；

[0710] W是未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基或烷氧基取代的C1-4-亚烷基；-NH-；或-NHC(=O)-；

[0711] R⁸是未取代的或被1-5个选自卤素、C1-4-烷基、羟基、甲氧基、硝基、甲基磺酰基或三氟甲硫基的取代基取代的苯基；未取代的或被甲基取代的呋喃基；吡唑基；吡啶基；吗啉基；四氢苯并吖辛因基；未取代的或被甲基取代的哌啶基；二氢异色烯基或二氢咪唑基；

[0712] R¹⁴是吡啶基；未取代的或被卤素、羟基、C1-4-烷基取代的苯基；或式-V-R¹⁵的基团；

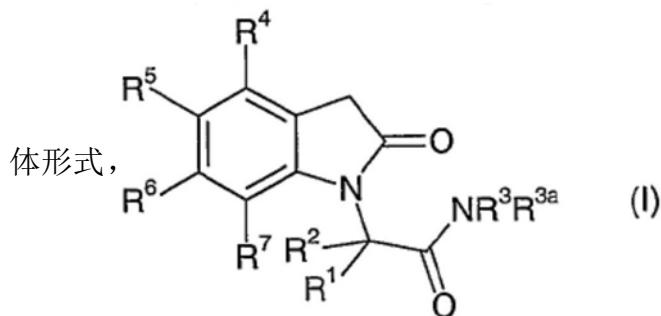
[0713] V是未取代的C1-4-亚烷基；

[0714] R¹⁵是苯基或吗啉基；

[0715] m是1-4；

[0716] 且至少一个R⁵、R⁶或R⁷不是氢，此时R²是氢，R³是H或2,6-二异丙基苯基，R^{3a}是H。

[0717] 在一个更优选的实施方案中，化合物具有式I或其药学可接受的盐或其立体异构



[0718] 其中

[0719] R¹是氢;

[0720] R²是氢、甲基或乙基;

[0721] R³是氢、正-丁基、环庚基、2-氟乙基、3-羟基丙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、1-(羟基甲基)丙基、3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基-2-氧化乙基、3-(二甲氨基)丙基、6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基、3,4-二甲基苯基、4-叔-丁基苯基、苄基、4-羟基-3-甲氧基苄基、4-甲基磺酰基苄基、2-硝基苄基、2-氯-6-氟苄基、2-[(三氟甲基) 硫代] 苄基、2-羟基-2-苯基乙基、2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基、2-(2-氯苯基)乙基、2-(4-甲基苯基)乙基、(4-溴苯基)氨基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、4H-1,2,4-三唑-3-基、吡啶-4-基甲基、(5-甲基-2-呋喃基)甲基、3-(1H-吡唑-1-基)丙基、2-吗啉-4-基乙基、2-((3,4,5,6-四氢-1-苯并吖辛因-1 (2H)-基)丙基、2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基、3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基、甲氧基、(4-吡啶基羰基)氨基或4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基、

[0722] R^{3a}是氢、甲基或四氢呋喃-2-基甲基或NR³R^{3a} 4-吡啶-2-基哌嗪-1-基、4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基、4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基、4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基、3-羟基哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、4-甲氧基羰基-1,3-噻唑烷-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基或4-氧化八氢-1 (2H)-噁唑基;

[0723] R⁴是氢;

[0724] R⁵是氢、甲基、乙基、三氟甲基、三氟甲氧基、正丙基、异丙基、硝基或卤素;

[0725] R⁶是氢、甲基或Cl;

[0726] R⁷是氢、甲基、Br、F或C;

[0727] 且至少一个R⁵、R⁶或R⁷不是氢, 此时R²是氢, R³是H或2,6-二异丙基苯基, R^{3a}是H。

[0728] 更优选R²是氢或甲基、R³是氢、R^{3a}是氢、R⁵是卤素或三氟甲基、R⁶是氢且R⁷是氢、Br或F。

[0729] 在所有上述举出的范围内, 当R²是C1-20-烷基时, R²所连接的碳原子优选是"S"-构型。

[0730] 在一些实施方案中, 用于本发明方法和组合物的化合物选自: 2-(5-碘-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺; 2-(5-氯-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺; 2-(5,7-二溴-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺; 2-(5-硝基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺; 2-(5-甲基-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺; 2-(5-氯-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺; (2R)-2-(5-氯-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺; (2S)-2-(5-氯-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺; 2-[2-氧化-5-(三氟甲氧基)-2,

3-二氢-1H-吲哚-1-基]乙酰胺;2-(5-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5,7-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(2-氧代-5-丙基-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-[2-氧代-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基]乙酰胺;2-(5,6-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(6-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丁酰胺;(+)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丁酰胺;(-)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丁酰胺;2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;(+)-2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;(-)-2-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;(-)-2-(5-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;2-(5-氯-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3-羟基苯基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[3-(2-吡啶-2-基乙基)苯基乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[6-(羟基甲基)环己-3-烯-1-基]乙酰胺;5-氯-1-[2-氧代-2-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)乙基]3-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-氯-1-{2-[4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺;5-氯-1-[2-(3-羟基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N'-异烟酰基乙酰肼;5-氯-1-(2-氧代-2-硫吗啉-4-基乙基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[4-(甲基磺酰基)苄基]乙酰胺;1-[5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基]乙酰基]八氢喹啉-4(1H)-酮;N'--(4-溴苯基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰肼;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺;N-丁基-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[3-(二甲氨基)丙基]乙酰胺;5-氯-1-{2-氧代-2[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]乙基}-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;{[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰基]氨基}乙酸乙酯;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3-乙氧基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(2-氟乙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3,4-二甲基苯基)乙酰胺;N-(4-叔-丁基苯基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[1-(羟基甲基)丙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(2-羟基-2-苯基乙基)乙酰胺;5-氯-1-{2-[4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧

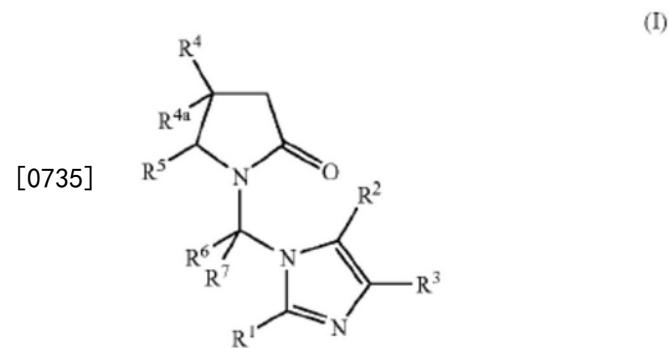
代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基) 甲基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[3-(1H-吡唑-1-基) 丙基]乙酰胺;3-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 乙酰基]-1,3-二唑烷-4-甲酸甲酯;5-氯-1-[2-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N'-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙酰肼;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[2-(2-氯苯基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[2-(4-甲基苯基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(2-吗啉-4-基乙基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[2-(3,4,5,6-四氢-1-苯并吖辛因-1(2H)-基)丙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙基]乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(2-硝基苄基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-(3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基(inethyl))乙酰胺;N-(2-氯-6-氟苄基)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;N-苄基-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-甲基乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-{2-[(三氟甲基) 硫代] 苄基}乙酰胺;5-氯-1-[2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氧代乙基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-环庚基乙酰胺;5-氯-1-{2-[4-(2-吗啉-4-基乙基) 哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;和2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-N-吡啶-3-基乙酰胺。

[0731] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-(5-碘-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;2-(5,7-二溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺;(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺;2-[2-氧代-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基]乙酰胺和2-(5-氯-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺。

[0732] 在另一个实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酰胺和(2S)-2-(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)丙酰胺。

[0733] iv) 美国专利US7,244,747:

[0734] 具有式I的化合物或其药学可接受的盐,



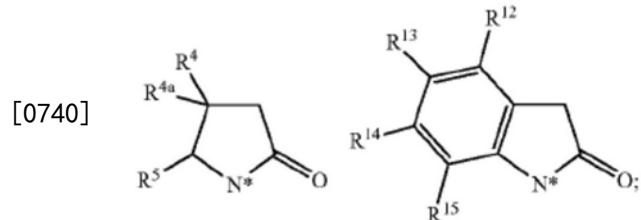
[0736] 其中R¹是氢、C₁₋₂₀烷基、C₃₋₈环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、

芳基亚磺酰基、芳基或杂环；

[0737] R^2 是氢、C₁₋₂₀烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基；

[0738] R^3 是氢、C₁₋₂₀烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基；

[0739] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环：



[0741] R^4 是氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、芳基、叠氮基、烷氧羰基氨基、芳基磺酰基氨基或杂环；

[0742] R^{4a} 是氢或C₁₋₂₀烷基；

[0743] 或 R^4 和 R^{4a} 可以一起形成C₃₋₈环烷基；

[0744] R^5 是氢；

[0745] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧化-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环；

[0746] R^6 是氢或C₁₋₂₀烷基；

[0747] R^7 是氢；

[0748] 或 R^6 和 R^7 连接在一起形成C₃₋₆环烷基；

[0749] R^8 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀烷基或烷氧基；

[0750] R^9 是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氨基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

[0751] R^{10} 是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳基氨基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

[0752] R^{11} 是氢、卤素、硝基、氰基、C₁₋₂₀烷基或烷氧基；

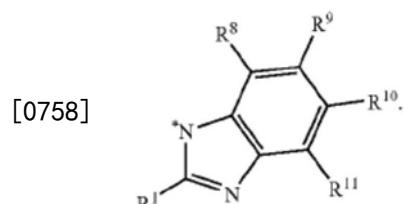
[0753] R^{12} 是氢或卤素；

[0754] R^{13} 是氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、未取代的或被卤素取代的C₁₋₂₀烷基或未取代的或被卤素取代的烷氧基；

[0755] R^{14} 是氢、C₁₋₂₀烷基或卤素；

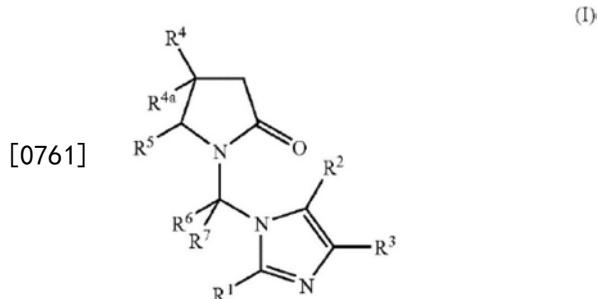
[0756] R^{15} 是氢、C₁₋₂₀烷基或卤素；

[0757] 条件是 R^4 不是氢，此时表示下式的基团：



[0759] 星号*表示取代基的连接点。

[0760] 在一个优选的实施方案中,化合物具有式I,其互变体、几何异构体(包括顺式和反式,Z和E异构体)、对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,

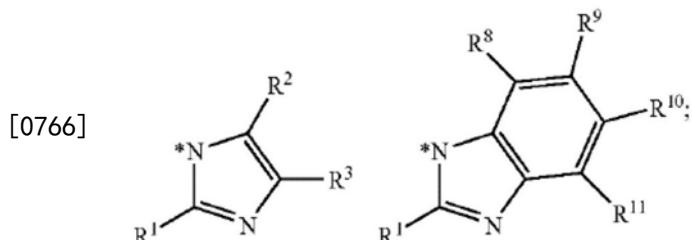


[0762] 其中R¹是氢、C₁₋₂₀烷基、C₃₋₈环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基或杂环;

[0763] R²是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基;

[0764] R³是氢、氰基、C₁₋₂₀烷基、卤素或酯;

[0765] 或R²和R³可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:

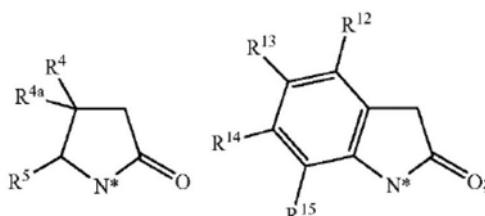


[0767] R⁴是氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₁₂烯基或芳基;

[0768] R^{4a}是氢;

[0769] R⁵是氢;

[0770] 或R⁴、R^{4a}和R⁵可以与2-氧化-1-吡咯烷环一起形成1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



[0771] R⁶是氢或C₁₋₂₀烷基;

[0772] R⁷是氢;或R⁶和R⁷一起形成C₃₋₆环烷基;

[0773] R⁸是氢;

[0774] R⁹是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素或烷氧基;

[0775] R¹⁰是氢、C₁₋₂₀烷基、卤素或氰基;

[0776] R¹¹是氢;

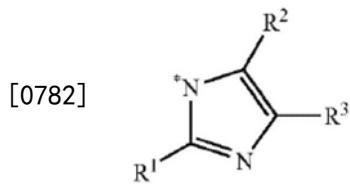
[0777] R¹²是氢或卤素;

[0778] R¹³是氢、卤素、杂环或C₁₋₂₀烷基;

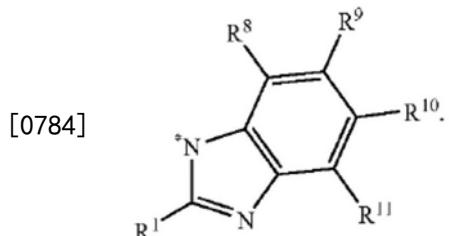
[0779] R¹⁴是氢;

[0780] R¹⁵是氢;

[0781] 条件是当



[0783] 表示表示下式的基团时, R⁴不是氢,



[0785] 本文所用的术语“烷基”表示饱和一价烃基,其为直链(无支链)或支链或环状或其组合并且包含1-20个碳原子、优选1-10只碳原子,更优选具有1-3个碳原子的烷基。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、氰基、叠氮基、芳基氨基、烷氧基、烷硫基、烷酰氨基、芳基羰基氨基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲氨基羰基或芳基。在目前的情况下,烷基通常是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、正-庚基、2,4,4-三甲基戊基、正-癸基、氯甲基、三氟甲基、2-溴-2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羟基甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰基氨基)甲基、(丙酰基氨基)甲基、(苯甲酰基氨基)甲基、(4-氯苯氧基)甲基、苄基、2-苯基乙基或2-(甲硫基)乙基。优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、2,4,4-三甲基戊基、氯甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟基甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰基氨基)甲基、(丙酰基氨基)甲基、(苯甲酰基氨基)甲基或2-(甲硫基)乙基。更优选的烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叠氮基甲基或三氟甲基。最优选的烷基是甲基或正-丙基。

[0786] 本文所用的术语“环烷基”表示3-8个碳原子、通常是3-6个碳原子的一价基团,其衍生自饱和环烃,可以被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烷基是环丙基和环己基。

[0787] 本文所用的术语“烯基”表示直链、支链或环状不饱和烃基或其组合,其具有至少一个碳-碳双键、包含2-12个碳原子、优选通常包含2-4个碳原子。烯基任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。烯基通常是任选被1-3个卤素取代的乙烯基(乙烯基)。在目前的情况下,优选的烯基是2,2-二氟乙烯基。

[0788] 本文所用的术语“炔基”表示直链、支链或环状烃基或其组合,其具有至少一个碳-碳三键、包含2-12个碳原子、优选2-6个碳原子且任选被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选炔基是卤代炔基(卤代炔基)。

[0789] 前缀例如“仲”、“异”、“叔”等修饰的基团(例如“异-丙基”、“仲-丁基”)是支链衍生物。

[0790] 本文所用的术语“芳基”定义为任选被1-4个取代基取代的苯基,所述取代基独立

地选自卤素、氰基、烷氧基、烷硫基、C₁₋₃烷基或叠氮基，优选卤素或叠氮基。在目前的情况下，芳基通常是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。优选芳基是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。最优选的芳基是苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[0791] 本文所用的术语“杂环”定义为包括如上述所定义的芳族或非芳族环烷基部分，其具有至少一个间隔碳环结构的O、S和/或N原子。杂环部分可以任选被烷基或卤素取代，且任选碳环结构的碳之一可以被羰基替代。杂环通常是2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-四氢呋喃基、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,2,3-噻二唑-4-基、3,5-二甲基-4-异噻唑基(isothiazyl)、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-1H-咪唑-5-基或2-甲基-1,3-噻唑-4-基。优选的杂环是1H-咪唑-2-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

[0792] 本文所用的术语“卤素”包括氯、溴、氟、碘的原子。卤素通常是氯、溴和氟。优选的卤素是氟、溴和氯。

[0793] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0794] 本文所用的术语“烷氧基”表示式-OR^a的基团。

[0795] 其中R^a是如上述所定义的烷基。优选的烷氧基是甲氧基。

[0796] 本文所用的术语“芳基氧基”表示式-OR^b的基团，其中R^b是如上述所定义的芳基。优选的芳基氧基是苯氧基。

[0797] 本文所用的术语“酯”表示式-COOR^c的基团，其中R^c是如上述所定义的烷基或芳基。优选的酯基团是甲氧基羰基。

[0798] 本文所用的术语“酰氨基”表示式-CONH₂的基团。

[0799] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0800] 本文所用的术语“氨基衍生物”表示烷基氨基或芳基氨基，其中术语“烷基”和“芳基”如上述所定义。

[0801] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0802] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0803] 本文所用的术语“叠氮基”表示式-N₃的基团。

[0804] 本文所用的术语“胍”表示式-NHC(=NH)NH₂的基团。

[0805] 本文所用的术语“烷硫基”表示式-SR^d的基团。其中R^d是如上述所定义的烷基。优选的烷硫基是甲硫基。

[0806] 本文所用的术语“烷基磺酰基”表示式-S(=O)₂R^e的基团，其中R^e是如上述所定义的烷基。优选的烷基磺酰基是甲基磺酰基。

[0807] 本文所用的术语“烷基亚磺酰基”表示式-S(=O)R^f的基团，其中R^f是如上述所定义

的烷基。优选的烷基亚磺酰基是甲基亚磺酰基。

[0808] 本文所用的术语“芳硫基”表示式-SR^g的基团,其中R^g是如上述所定义的芳基。

[0809] 本文所用的术语“芳基磺酰基”表示式-S(=O)₂R^h的基团,其中R^h是如上述所定义的芳基。

[0810] 本文所用的术语“芳基亚磺酰基”表示式-S(=O)Rⁱ的基团,其中Rⁱ是如上述所定义的芳基。

[0811] 本文所用的术语“氨基甲酸酯”表示式-N(H)C(0)OR^j的基团,其中R^j是如上述所定义的烷基或芳基。氨基甲酸酯基团通常是(丙氧羰基)氨基或(苄氧羰基)氨基。优选的氨基甲酸酯基团是(苄氧羰基)氨基。

[0812] 本文所用的术语“烷酰氨基”表示式-NHC(=O)R^k的基团,其中R^k是如上述所定义的烷基。

[0813] 本文所用的术语“(芳基羰基)氨基”表示式-NHC(=O)R^m的基团,其中R^m是如上述所定义的芳基。优选的(芳基羰基)氨基是苯甲酰基氨基。

[0814] R¹通常是氢;未取代的或被卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的C₁₋₁₀烷基;羟基;C₃₋₆环烷基;卤素;酯;酰氨基;硝基;氰基;氨基;苯基;烷硫基;烷基磺酰基;烷基亚磺酰基;未取代的或被烷基取代的杂环;或胍。优选R¹是氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;环丙基;正-丁基;异-丁基;叔-丁基;1-乙基丙基;2,4,4-三甲基戊基;羟基甲基;氯甲基;三氟甲基;2,2,2-三氟乙基;氰基甲基;2-(甲硫基)乙基;氯;溴;硝基;氰基;氨基;氨基羰基;甲氧基羰基;甲硫基;甲基亚磺酰基;甲基磺酰基;苯基;2-呋喃基;3-呋喃基;1H-吡咯-2-基;1-甲基-1H-吡咯-2-基;2-噻吩基;1H-吡唑-3-基;1,2,3-噻二唑-4-基或1H-咪唑-2-基。更优选R¹是氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;正-丁基;甲硫基;硝基;氰基;氨基;氯或1H-吡咯-2-基。最优选R¹是氢;甲基;甲硫基;硝基;氰基;氨基或氯。

[0815] R²通常是氢;未取代的或被羟基、烷酰氨基或苯甲酰基氨基取代的C₁₋₄烷基;卤素;酯;氰基;烷基氨基甲酸酯;[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。优选R²是氢;甲基;羟基甲基;(乙酰基氨基)甲基;(丙酰基氨基)甲基;(苯甲酰基氨基)甲基;[(苄基氧基)羰基]氨基;氯或氰基。更优选R²是氢;氯或氰基。

[0816] R³通常是氢;未取代的或被羟基取代的C₁₋₄烷基;卤素;酯或氰基。优选R³是氢;羟基甲基;氯;氰基。更优选R³是氢或氰基。最优选的R³是氢。

[0817] R⁴通常是氢;未取代的或被卤素取代的C₁₋₄烷基;未取代的或被卤素取代的C₂₋₄烯基或未取代的或被叠氮基或/和卤素取代的苯基。优选R⁴是氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。更优选R⁴是氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。最优选R⁴是正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;3,5-二氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[0818] R^{4a}通常是氢。

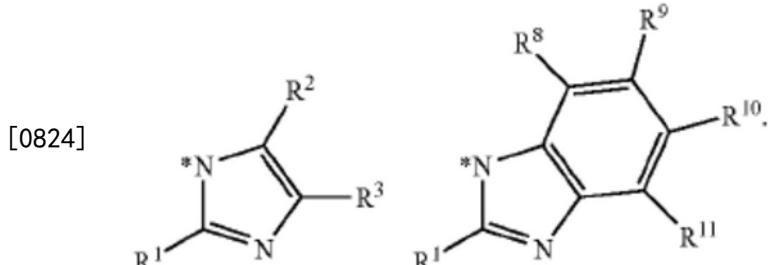
[0819] R^5 通常是氢。

[0820] R^6 通常是氢或未取代的或被羟基或叠氮基取代的C₁₋₁₀烷基。优选 R^6 是氢或叠氮基甲基。更优选 R^6 是氢。

[0821] R^7 通常是氢。

[0822] 在其他优选的实施方案中, R^6 和 R^7 连接形成环丙基。

[0823] 在其他优选的实施方案中, R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:



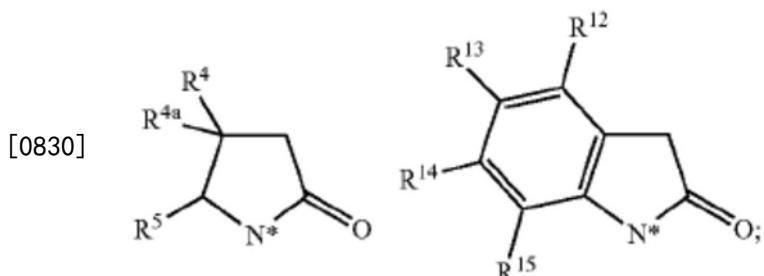
[0825] R^8 通常是氢。

[0826] R^9 通常是氢; 卤素; C₁₋₃烷基或烷氧基。优选 R^9 是氢; 甲基; 氯或甲氧基。更优选的 R^9 是氢。

[0827] R^{10} 通常是氢; 卤素; 氟基; 未取代的或被卤素取代的C₁₋₃烷基; 或烷氧基。优选 R^{10} 是甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氟基或甲氧基。更优选的 R^{10} 是氢; 三氟甲基; 氟或氟基。

[0828] R^{11} 通常是氢。

[0829] 在其他优选的实施方案中, R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环:



[0831] R^{12} 通常是氢或卤素。优选 R^{12} 是氢; 氯或氟。更优选的 R^{12} 是氢。

[0832] R^{13} 通常是氢; C₁₋₃烷基; 卤素或未取代的或被烷基取代的噻唑基, 例如甲基噻唑基。优选 R^{13} 是氢; 氯; 溴或甲基。最优选的 R^{13} 是氯; 溴或甲基。

[0833] R^{14} 通常是氢。

[0834] R^{15} 通常是氢。

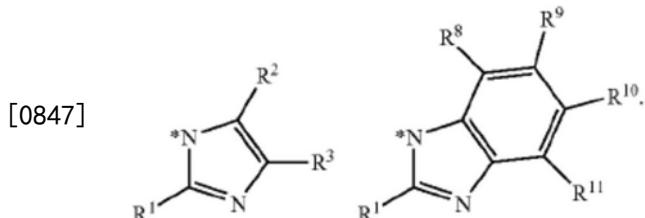
[0835] 尤其优选这些优选化合物基团的一个或多个的组合。

[0836] 一般而言, 在所述的实施方案中, 式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物, 其中:

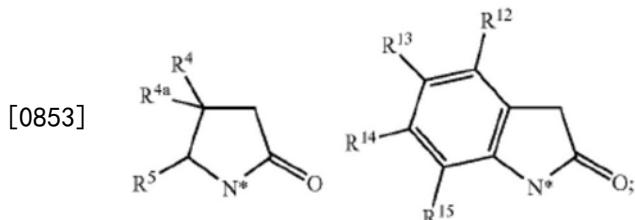
[0837] R^1 选自氢; 未取代的或被卤素、羟基、氟基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的C₁₋₁₀烷基; C₃₋₆环烷基; 卤素; 酯; 酰氨基; 硝基; 氟基; 氨基; 苯基; 烷硫基; 烷基磺酰基; 烷基亚磺酰基; 未取代的或被烷基取代的杂环; 或胍;

[0838] R^2 选自氢; 未取代的或被羟基、烷酰氨基或苯甲酰基氨基取代的C₁₋₄烷基; 卤素; 酯; 氟基; 烷基氨基甲酸酯或[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羧基。

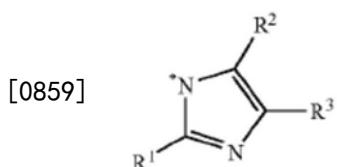
- [0839] R^3 选自氢;未取代的或被羟基取代的C₁₋₄烷基;卤素;酯或氰基;
- [0840] R^4 选自氢;取未代的或被卤素取代的C₁₋₄烷基;被卤素取代的C₂₋₄烯基或未取代的或被叠氮基或/和卤素取代的苯基;
- [0841] R^{4a} 是氢;
- [0842] R^5 是氢;
- [0843] R^6 选自氢或未取代的或被羟基或叠氮基取代的C₁₋₁₀烷基;
- [0844] R^7 是氢;
- [0845] 或 R^6 和 R^7 可以连接在一起形成环丙基;
- [0846] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下1H-苯并咪唑环:



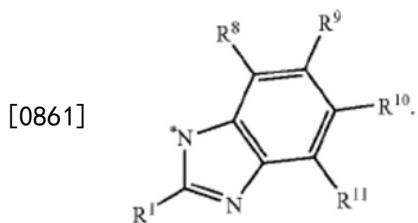
- [0848] R^8 是氢;
- [0849] R^9 选自氢;卤素;C₁₋₃烷基;烷氧基;
- [0850] R^{10} 选自氢;卤素;氰基或未取代的或被卤素取代的C₁₋₃烷基;或烷氧基;
- [0851] R^{11} 是氢;
- [0852] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-𫫇唑-2-酮环:



- [0854] R^{12} 选自氢或卤素;
- [0855] R^{13} 选自氢;C₁₋₃烷基;卤素;未取代的或被烷基取代的𫫇唑基,例如甲基𫫇唑基;
- [0856] R^{14} 是氢;
- [0857] R^{15} 是氢;
- [0858] 条件是当



- [0860] 表示下式的基团时, R^4 不是氢:



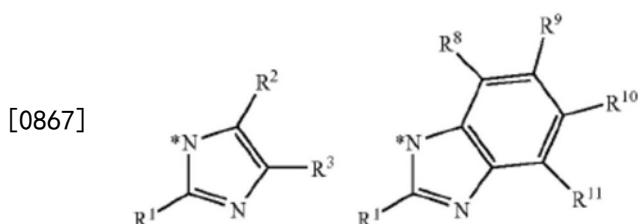
[0862] 在一个优选的实施方案中,式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物,其中:

[0863] R^1 选自氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;环丙基;正-丁基;异-丁基;叔-丁基;1-乙基丙基;2,4,4-三甲基戊基;三氟甲基;2,2,2-三氟乙基;羟基甲基;氯甲基;氰基甲基;2-(甲硫基)乙基;氯;溴;硝基;氰基;氨基;氨基羰基;甲氨基羰基;甲硫基;甲基亚磺酰基;甲基磺酰基;苯基;2-呋喃基;3-呋喃基;1H-吡咯-2-基;1-甲基-1H-吡咯-2-基;2-噻吩基;1H-吡唑-3-基;1,2,3-噻二唑-4-基;或1H-咪唑-2-基;

[0864] R^2 选自氢;甲基;羟基甲基;(乙酰基氨基)甲基;(丙酰基氨基)甲基;(苯甲酰基氨基)甲基;(苄基氨基)氨基;氯;或氰基;

[0865] R^3 选自氢;羟基甲基;氯;氰基;

[0866] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下的1H-苯并咪唑环:



[0868] R^8 是氢;

[0869] R^9 选自氢;甲基;氯;甲氧基;

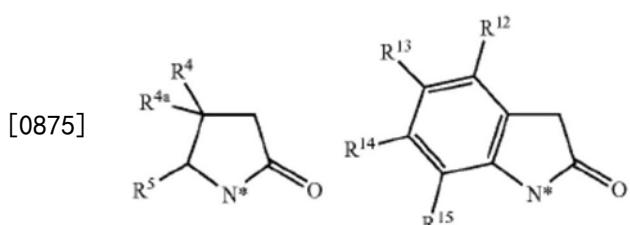
[0870] R^{10} 选自甲基;氢;三氟甲基;氟;氰基;或甲氧基;

[0871] R^{11} 是氢;

[0872] R^4 选自氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;3-叠氮基-2,4-二氟苯基;或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

[0873] R^{4a} 是氢; R^5 是氢;

[0874] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环:

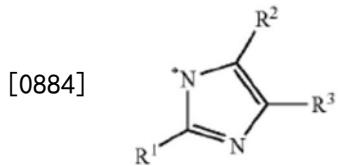


[0876] R^{12} 选自氢;氯;氟;

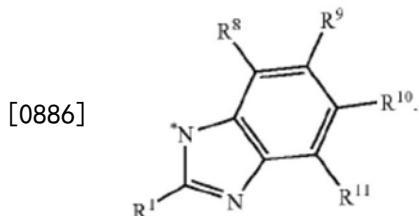
[0877] R^{13} 选自氢;氯;溴;甲基;

[0878] R^{14} 是氢;

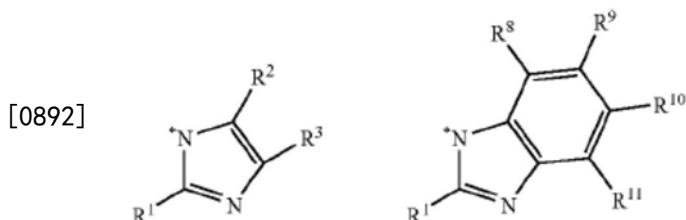
- [0879] R^{15} 是氢；
 [0880] R^6 选自氢；叠氮基甲基；
 [0881] R^7 是氢；
 [0882] 或 R^6 和 R^7 可以连接在一起形成环丙基；
 [0883] 条件是当



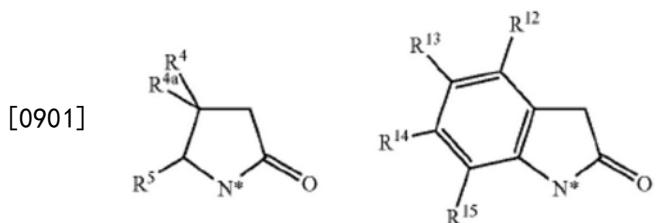
- [0885] 表示下式的基团时, R^4 不是氢:



- [0887] 在一个更优选的实施方案中, 式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物, 其中
 [0888] R^1 选自氢; 甲基; 乙基; 异-丙基; 正-丙基; 正-丁基; 甲硫基; 硝基; 氰基; 氨基; 氯; 或1H-吡咯-2-基;
 [0889] R^2 选自氢; 氯; 氟基;
 [0890] R^3 选自氢; 氟基;
 [0891] 或 R^2 和 R^3 可以与咪唑环一起形成如下的1H-苯并咪唑环:



- [0893] R^8 是氢;
 [0894] R^9 是氢;
 [0895] R^{10} 选自氢; 三氟甲基; 氟; 氟基;
 [0896] R^{11} 是氢;
 [0897] R^4 选自氢; 正-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 4-氯苯基; 4-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 3,4-二氟苯基; 3-氯-4-氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 或3-叠氮基-2,4-二氟苯基;
 [0898] R^{4a} 是氢;
 [0899] R^5 是氢;
 [0900] 或 R^4 、 R^{4a} 和 R^5 可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环:



[0902] 其中

[0903] R¹²是氢；

[0904] R¹³选自甲基；氯；溴；

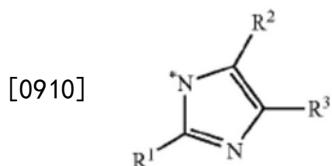
[0905] R¹⁴是氢；

[0906] R¹⁵是氢；

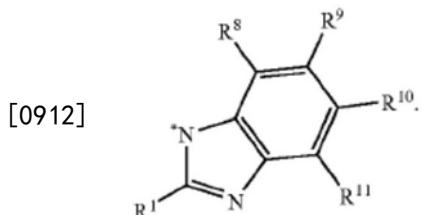
[0907] R⁶是氢；

[0908] R⁷是氢；

[0909] 条件是当



[0911] 表示下式的基团时，R⁴不是氢：



[0913] 在一个最优选的实施方案中，式I的化合物或其药学可接受的盐是这样的化合物，其中：

[0914] R¹选自氢；甲基；甲硫基；硝基；氰基；氨基；氯；

[0915] R²选自氢；氯；氰基；

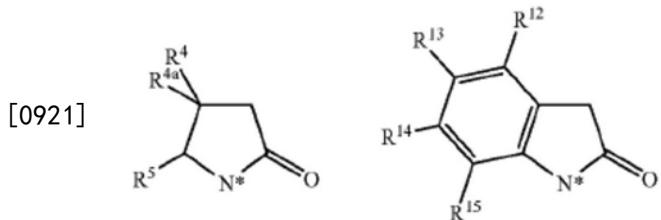
[0916] R³是氢；

[0917] R⁴选自正-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；3,5-二氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基；

[0918] R^{4a}是氢；

[0919] R⁵是氢；

[0920] 或R⁴、R^{4a}和R⁵可以与2-氧代-1-吡咯烷环一起形成如下1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环：



[0922] R^{12} 是氢；

[0923] R^{13} 选自氯；溴；甲基；

[0924] R^{14} 是氢；

[0925] R^{15} 是氢；

[0926] R^6 是氢；

[0927] R^7 是氢。

[0928] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-叔-丁基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺;4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酸甲酯;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-

5-腈；(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；1-{[2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(+)-1-{[2-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；(-)-1-{[2-氧代-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈；1-[5-甲基-2-苯基-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[5-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-乙基-5-甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[4-氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；1-[2-溴-4,5-二氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-氯-1H-咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；(+)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈；1-{[5-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基]甲基]-1H-咪唑-5-基氨基甲酸苄酯；N-[1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基]乙酰胺；N-[1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基]苯甲酰胺；N-[1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-基]丙酰胺；1-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-[2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-{[2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-(氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]乙腈；1-[5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[6-氯-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基]甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈；1-{[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-

2-酮;1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-丁基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-{[2-[2-(甲硫基) 乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-环丙基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[2-(3-呋喃基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈;1-{[2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-{[2-(2-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基-吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-{[2-噻吩-2-基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-吡咯烷-2-酮;1-{[2-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基-吡咯烷-2-酮;1-{[2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈;和1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0929] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(4-氯

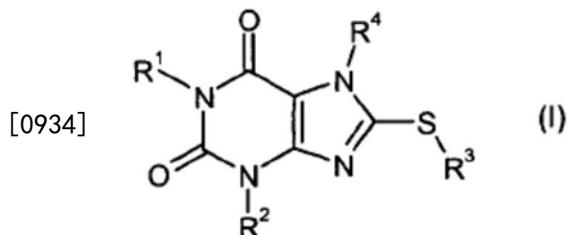
苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-4-腈;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-5-腈;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;(+);1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-4-腈;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基) 乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-5-腈;1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈;1-{[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基} 吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-丁基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0930] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-{[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-5-腈;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[0931] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自: (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮。

[0932] v) 国际专利申请WO 2007/065595:

[0933] 具有式I的化合物、其对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,



[0935] 其中

[0936] R¹是氢或C₁₋₆烷基;

[0937] R²是氢或C₁₋₄烷基;

[0938] R³是式-CHR⁵R⁶的基团或苄基基团;

[0939] R⁴是C₁₋₈烷基,其任选被烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代;

[0940] R⁵是C₂₋₄烷基;

[0941] R⁶是C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷;

[0942] R⁷是C₁₋₄烷基;

[0943] 通常当R³是苄基基团时,R⁴是任选被烷氧羰基取代的C₁₋₈烷基。

[0944] 通常当R³是式-CHR⁵R⁶的基团时,R⁴是任选被C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代的C₁₋₈烷基。

[0945] 本文所用的术语“烷基”是表示饱和一价烃基的基团,其具有直链(无支链)或支链部分或其组合并且包含1-8个碳原子、优选1-6个碳原子;更优选具有1-4个碳原子的烷基。烷基部分可以任选被1-5个取代基取代,所述的取代基独立地选自羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基、酰基、芳基或杂环。烷基部分可以任选被如下文所定义的环烷基取代。优选的烷基是甲基、氰基甲基、乙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-丁基、异-丁基、正-戊基、3-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。更优选的烷基是甲基、乙基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-丁基、3-戊基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。最优选的烷基是甲基、乙基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[0946] 本文所用的术语“环烷基”表示3-8个、优选3-6个碳原子的一价基团,其衍生自饱和环烃,可以被任意适合的基团取代,所述基团包括、但不限于一个或多个部分,其选自如上述对烷基所述的基团。优选的环烷基是环己基。

[0947] 本文所用的术语“芳基”定义为任选被1-4个取代基取代的苯基,所述的取代基独

立地选自卤素、氨基、硝基、烷氧基或氨基磺酰基。优选的芳基是苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基或4-(氨基磺酰基)苯基。

[0948] 本文所用的术语“苯基”表示式-C₆H₅的芳香烃基。

[0949] 本文所用的术语“苄基基团”表示式-CH₂-芳基的基团。优选的苄基基团是苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基或4-(氨基磺酰基)苄基。更优选的苄基基团是苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或3-氨基苄基。最优选的烷基基团是3-甲氧基苄基或3-硝基苄基。

[0950] 本文所用的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘的原子。优选的卤素是溴。

[0951] 本文所用的术语“羟基”表示式-OH的基团。

[0952] 本文所用的术语“氰基”表示式-CN的基团。

[0953] 本文所用的术语“氨基”表示式-NH₂的基团。

[0954] 本文所用的术语“乙炔基”表示式-C≡CH的基团。

[0955] 本文所用的术语“烷氧基”表示式-OR^a的基团,其中R^a是如上述所定义的烷基。优选的烷氧基是甲氧基。

[0956] 本文所用的术语“硝基”表示式-NO₂的基团。

[0957] 本文所用的术语“酰氨基”表示式-C(=O)NH₂的基团。

[0958] 本文所用的术语“酰基”表示式-C(=O)R^b的基团,其中R^b是如上述所定义的烷基。优选的酰基是乙酰基(-C(=O)Me)。

[0959] 本文所用的术语“烷氧羰基(或酯)”表示式-COOR^c的基团,其中R^c是烷基;条件是R^c不表示被羟基α-取代的烷基。优选的烷氧羰基是乙氧羰基。

[0960] 本文所用的术语“杂环”表示包含一个或两个选自O或N的杂原子的5-元环环。该杂环可以被一个或两个C₁₋₄烷基或硝基取代。优选的杂环是(3,5-二甲基异噁唑-4-基)或(5-硝基-2-呋喃基)。最优选的杂环是(5-硝基-2-呋喃基)。

[0961] 一般而言,R¹是氢或C₁₋₆烷基。R¹通常是氢或任选被羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基取代的C₁₋₆烷基。优选R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基。更优选R¹是氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基或2-丙炔基。最优选R¹是氢。

[0962] 一般而言,R²是氢或C₁₋₄烷基。R²通常是氢或未取代的C₁₋₄烷基。优选R²是氢、甲基或正-丁基。更优选R²是甲基。

[0963] 一般而言,R³是式-CHR⁵R⁶的基团或苄基基团。优选R³是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基。最优选R³是1-(乙氧羰基)丙基。

[0964] 一般而言,R⁴是任选被烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环取代的C₁₋₈烷基。R⁴通常是任选被环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧基苯基、硝基苯基、氨基磺酰基苯基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基取代的C₁₋₈烷基。优选R⁴是正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。更优选R⁴是正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。最优选R⁴是3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或

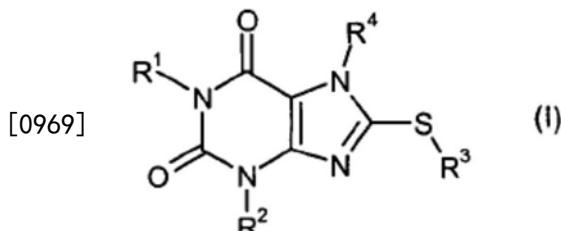
(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[0965] 一般而言, R^5 是 C_{2-4} 烷基。 R^5 通常是未取代的 C_{2-4} 烷基。优选 R^5 是乙基。

[0966] 一般而言, R^6 是 C_{2-4} 烷基、酰氨基或 $-COOR^7$ 。 R^6 通常是未取代的 C_{2-4} 烷基、酰氨基或 $-COOR^7$ 。优选 R^6 是乙基、酰氨基或乙氧羰基。最优选 R^6 是乙氧羰基。

[0967] 一般而言, R^7 是 C_{1-4} 烷基。 R^7 通常是未取代的 C_{1-4} 烷基。优选 R^7 是乙基。

[0968] 在一些实施方案中, 化合物是具有式I的那些化合物及其对映体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)或其药学可接受的盐,



[0970] 其中

[0971] R^1 是氢、任选被羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0972] R^2 是氢或未取代的 C_{1-4} 烷基;

[0973] R^3 是式 $-CHR^5R^6$ 的基团或苄基基团;

[0974] R^4 是任选被环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧基苯基、硝基苯基、氨基磺酰基苯基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基取代的 C_{1-8} 烷基;

[0975] R^5 是未取代的 C_{2-4} 烷基;

[0976] R^6 是未取代的 C_{2-4} 烷基、酰氨基或 $-COOR^7$;

[0977] R^7 是未取代的 C_{1-4} 烷基;

[0978] 条件是当 R^1 是氢、 R^2 是甲基、 R^3 是 $-CHR^5R^6$ 、 R^6 是乙氧羰基、 R^5 是乙基时, R^4 不是正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基、4-氯苄基、4-甲基苄基或2-苯基乙基。

[0979] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是苄基基团时, R^4 是任选被烷氧羰基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0980] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是式 $-CHR^5R^6$ 的基团时, R^4 是任选被 C_{3-6} 环烷基、芳基或杂环取代的 C_{1-8} 烷基。

[0981] 在一个优选的实施方案中,

[0982] R^1 是氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟基丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基;

[0983] R^2 是氢、甲基或正-丁基;

[0984] R^3 是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基;

[0985] R^4 是正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基;

[0986] 条件是当 R^1 是氢、 R^2 是甲基、 R^3 是1-(乙氧羰基)丙基时, R^4 不是正-戊基、3-溴苄基或2-苯基乙基。

[0987] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是3-溴苄基时, R^4 是任选被烷氧羰基取代的 C_{1-8} 烷基。

[0988] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或1-(乙氧羰基)丙基

时, R^4 不是 1-(乙氧羰基)丙基。

[0989] 在一个更优选的实施方案中,

[0990] R^1 是氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧基乙基、正-丙基、3-羟基丙基或2-丙炔基;

[0991] R^2 是甲基;

[0992] R^3 是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或 3-溴苄基;

[0993] R^4 是正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧基苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或 1-(乙氧羰基)丙基;

[0994] 条件是当 R^1 是氢、 R^2 是甲基、 R^3 是 1-(乙氧羰基)丙基时, R^4 不是 3-溴苄基。

[0995] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是 3-溴苄基时, R^4 是 1-(乙氧羰基)丙基;

[0996] 在上述实施方案中, 优选当 R^3 是 3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或 1-(乙氧羰基)丙基时, R^4 不是 1-(乙氧羰基)丙基;

[0997] 在一个最优选的实施方案中, R^1 是氢; R^2 是甲基; R^3 是 1-(乙氧羰基)丙基; 和 R^4 是 3-甲氧基苄基、3-硝基苄基或 (5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[0998] 另一个实施方案在于化合物, 其中 R^2 是甲基、 R^3 是式- CHR^5R^6 的基团, 其中 R^5 是 C_{2-4} 烷基, R^6 是酰氨基或-COOR⁷, R^7 是甲基或乙基。

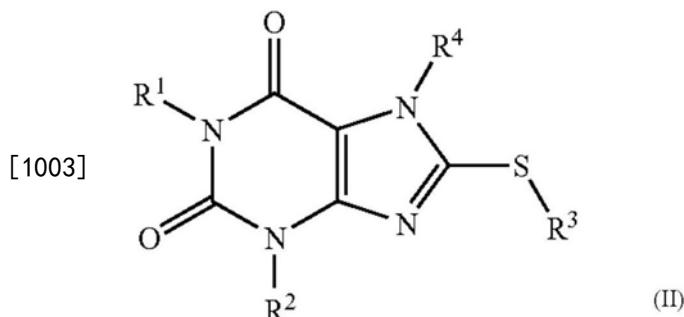
[0999] 在一些实施方案中, 用于本发明方法和组合物的化合物选自: 2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫代] 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(2-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-氧代丙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- ({7-[4-(氨基磺酰基)苄基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫代) 丁酸乙酯; 2- {[7-(4-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[7-(环己基甲基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(1-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(2-苯基乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫代} 丁酸乙酯; 2- ({7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基) 甲基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫代) 丁酸乙酯; 2- ({3-甲基-7-[(5-硝基-2-呋喃基) 甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基} 硫代) 丁酸乙酯; 2- [(7-丁基-3-甲基-2,

6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代]丁酸乙酯;2-[(1,7-二己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(3-甲基-2,6-二氧代-1,7-二戊基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酰胺;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基)硫代]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-酮;2-{8-[(3-溴苄基)硫代]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基}丁酸乙酯;和2-[(7-异丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯。

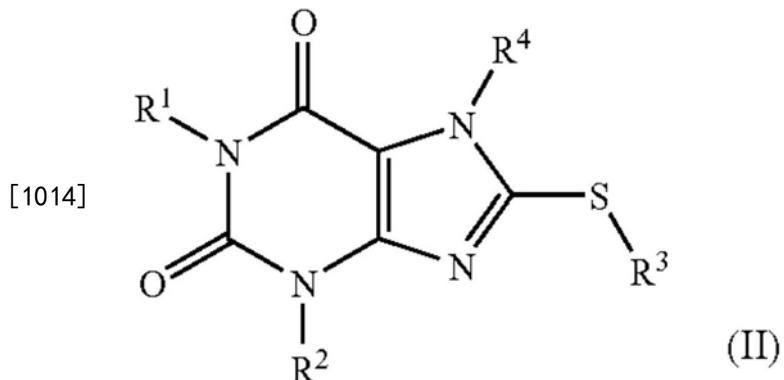
[1000] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-丙炔基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[7-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[3-甲基-7-(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫代]丁酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基)硫代]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-酮;和2-{8-[(3-溴苄基)硫代]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基}丁酸乙酯。

[1001] 在一些实施方案中,用于本发明方法和组合物的化合物选自:2-{[7-(3-甲氧基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;2-{[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯;和2-{[3-甲基-7-(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫代}丁酸乙酯。

[1002] 在某些实施方案中,所述化合物为具有式II的那些、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或药学上可接受的盐:



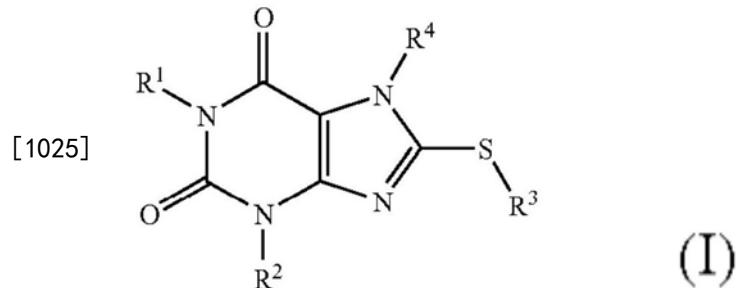
- [1004] 其中R¹为氢或C₁₋₆烷基；
 [1005] R²为氢或C₁₋₄烷基；
 [1006] R³为式-CHR⁵R⁶基团或苄基；
 [1007] R⁴为经烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环任选地取代的C₁₋₈烷基；
 [1008] R⁵为氢或C₁₋₄烷基；
 [1009] R⁶为C₁₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷；
 [1010] R⁷为C₁₋₄烷基；
 [1011] 在上述实施方案中,在某些情况下,当R³为苄基时,那么R⁴为经烷氧羰基任选地取代的C₁₋₈烷基。
 [1012] 在上述实施方案中,在某些情况下,当R³为式-CHR⁵R⁶基团时,那么R⁴为经C₃₋₆环烷基、芳基或杂环任选地取代的C₁₋₈烷基。
 [1013] 在某些实施方案中,所述化合物为式II的那些化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或药学上可接受的盐:



- [1015] 其中
 [1016] R¹为氢或C₁₋₆烷基；
 [1017] R²为氢或C₁₋₄烷基；
 [1018] R³为式-CHR⁵R⁶基团或苄基；
 [1019] R⁴为经烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环任选地取代的C₁₋₈烷基；
 [1020] R⁵为氢或C₁₋₄烷基；
 [1021] R⁶为C₁₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷；
 [1022] R⁷为C₁₋₄烷基。
 [1023] 在某些实施方案中,所述化合物为选自以下的式II化合物:2-[(7-庚基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基]丁-酸乙酯;7-(3-溴苄基)-3-甲基-8-(丙硫基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,-6-二酮;2-[(3-甲基-2,6-二氧代-7-戊基-2,3,6,7-四氢-

1H-嘌呤-8-基)硫基]丁-酸乙酯;2-{[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基-]硫基}丁酸乙酯;2-[(3-甲基-2,6-二氧代-7-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)硫基]丁-酸乙酯;7-(3-溴苄基)-8-[(3-氯-2-羟丙基)硫基]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;和2-{[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基-]硫基}丙酸乙酯。

[1024] 在某些实施方案中,所述化合物为式I化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)、或药学上可接受的盐



[1026] 其中

[1027] R¹为氢或C₁₋₆烷基;

[1028] R²为氢或C₁₋₄烷基;

[1029] R³为式-CHR⁵R⁶基团或苄基;

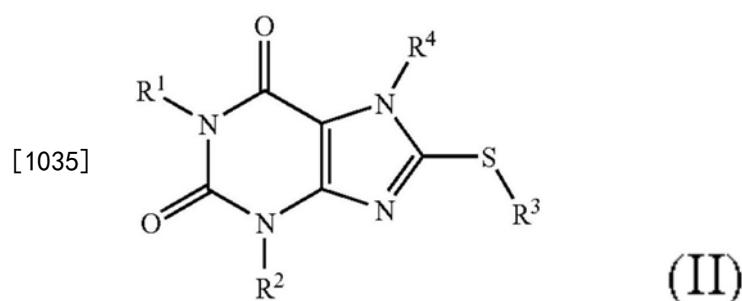
[1030] R⁴为经烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环任选地取代的C₁₋₈烷基;

[1031] R⁵为氢或C₂₋₄烷基;

[1032] R⁶为C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷;

[1033] R⁷为C₁₋₄烷基;

[1034] 在另一实施方案中,所述化合物为具有式II的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)、或其药学上可接受的盐,



[1036] 其中

[1037] R¹为氢或C₁₋₆烷基;

[1038] R²为氢或C₁₋₄烷基;

[1039] R³为式-CHR⁵R⁶基团或苄基;

[1040] R⁴为经烷氧羰基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂环任选地取代的C₁₋₈烷基;

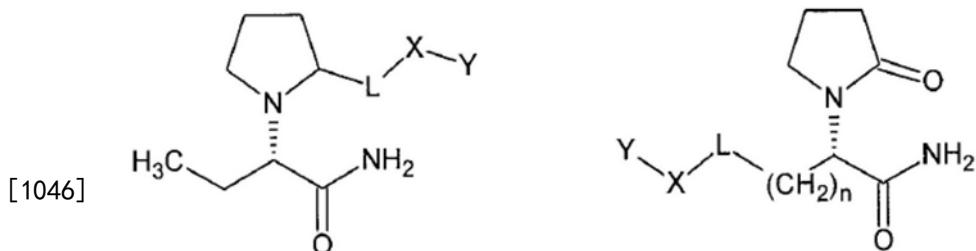
[1041] R⁵为氢或C₁₋₄烷基;

[1042] R⁶为C₂₋₄烷基、酰氨基或-COOR⁷;

[1043] R⁷为C₁₋₄烷基;

[1044] vi) 国际专利申请公开文本第W02010/144712号

[1045] 在一个实施方案中,公开了包含式1或式2的LEV衍生物的化学组合物。

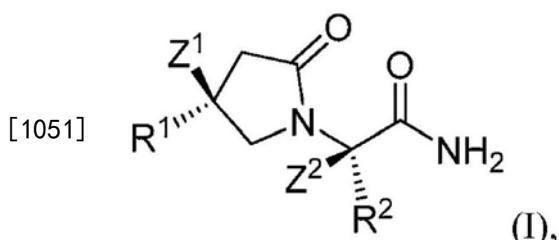


[1047] 将式2的n及式1和2的L、X和Y定义如下:a) n是值为0至8的整数;b) L为CH₂、CO、NHCO、NHC₀、CONH、NH、O或S及其组合之一;c) X为端基、芳族基团、芳基,或具有1至10只碳和/或杂链原子的饱和的、不饱和的、经取代的、未被取代的直链或支链脂族基,该杂链原子选自氧、氮、硫或磷,及其组合;和d) Y为任选的,且如果存在则为选自醇胺、酰胺、羧酸、醛、酯、亚氨酸酯、异氨酸酯、异硫氨酸酯、酐、巯基、硫代丙酮(thiolacetone)、重氮正离子、NHS、CO-NHS、O-NHS、马来酰亚胺基团的官能团之一;或e) Y为Y_i-Z,其中Y_i选自CO₀、CO、O、CONH、NHCO,或NH且Z为操作基团(operative group)。

[1048] 在所述方法的一个实施方案中,Z的操作基团选自可检测标记、抗原载体、偶联剂、端基、蛋白质、脂蛋白、糖蛋白、多肽、多糖、核苷酸、聚核苷酸、磷壁酸、放射性同位素、酶、酶片段、酶供体片段、酶受体片段、酶底物、酶抑制剂、辅酶、荧光部分、磷光部分、反斯托克斯(anti-stokes)正调节部分、化学发光部分、发冷光部分、染料、感光剂、颗粒、微粒、磁性颗粒、固体载体、脂质体、配体、受体、半抗原放射性同位素及其组合。

[1049] vii) 国际专利申请公开文本第W02010/002869号

[1050] 本发明提供了式I的化合物:



[1052] 或其药学上可接受的盐,其中:每个Z独立选自氢和氘;R1为具有0至7个氘原子的正-丙基;R2为具有0至5个氘原子的乙基,并且当每个R具有0个氘原子时,至少一个Z为氘。

[1053] 本发明的一个实施方案提供了式I化合物,其中R1选自CD₃CH₂CH₂-、CD₃CD₂CH₂-、CD₃CH₂CD₂-、CH₃CH₂CD₂-、CH₃CD₂CD₂-、CD₃CD₂CD₂-或CH₃CH₂CH₂-。在更具体的实施方案中,R1为CD₃CD₂CD₂-或

[1054] CD₃CD₂CH₂-。在这些实施方案的一个方面,Z₁和Z₂都为氢。在这些实施方案的另一个方面,Z₁和Z₂都为氘。

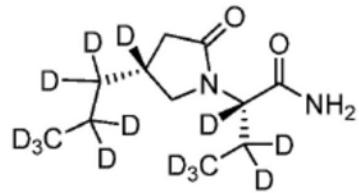
[1055] 在另一个实施方案中,R2选自CH₃CH₂-、CD₃CH₂-、CH₃CD₂-、或CD₃CD₂-。在一个更具体的实施方案中,R2选自CH₃CH₂-或CD₃CD₂-。在这些实施方案的一个方面,Z₁和Z₂都为氢。在这些实施方案的另一个方面,Z₁和Z₂都为氘。

[1056] 可选择如上所述的R和Z变量,并将其合在一起以提供本发明更具体的实施方案。

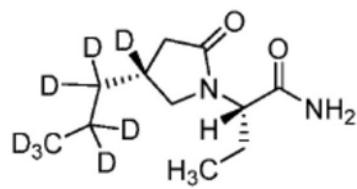
例如,在一个实施方案中,R1为CD₃CH₂CH₂-、CD₃CD₂CH₂-、CD₃CH₂CD₂-、CH₃CH₂CD₂-、CH₃CD₂CD₂-、CD₃CD₂CD₂-或CH₃CH₂CH₂-;且R2选自CH₃CH₂-、CD₃CH₂-、CH₃CD₂-或CD₃CD₂-。[0039]在另一个实施方案中,R1为CD₃CD₂CD₂-或CD₃CD₂CH₂-;且R2选自CH₃CH₂-、CD₃CH₂-、CH₃CD₂-或CD₃CD₂-。在该实施方案的一个方面,R2为CH₃CH₂-或CD₃CD₂-。

[1057] 本发明具体化合物的实例包括下列:

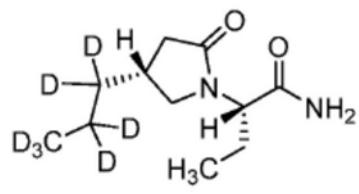
[1058]



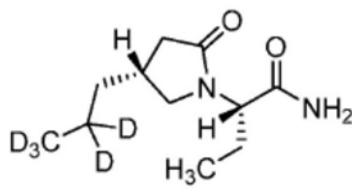
化合物 100;



化合物 101;



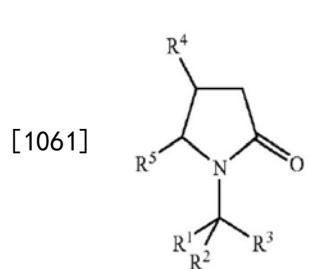
化合物 102; 和



化合物 103.

[1059] viii) 20090312333

[1060] 本发明的化合物是式(I)涵盖的那些、它们的非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐。



[1062] R1为氢、经取代的或未被取代的C1-12烷基、经取代的或未被取代的芳基或经取代的或未被取代的3-8元杂环。

[1063] R2为氢。或者,可将R1和R2以这类方式连接在一起以形成C3-6环烷基。

[1064] R3为下列任一:

[1065] (a)经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环,所述的杂环选自:

[1066] 1H-苯并咪唑-6-基;

[1067] 1H-苯并咪唑-7-基;

[1068] 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基;

[1069] 咪唑并[1,2-a]噁唑-3-基;

[1070] 咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基;

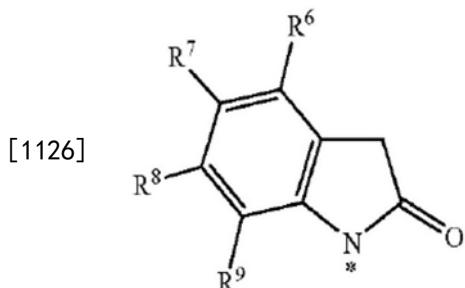
[1071] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基;

[1072] 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基;

[1073] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基;

- [1074] 吡唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基;
- [1075] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基;
- [1076] 1H-咪唑-4-基;
- [1077] 1H-咪唑-5-基;
- [1078] 1H-吲哚-2-基;
- [1079] 1H-吲哚-3-基;
- [1080] 1H-吲哚-4-基;
- [1081] 1H-吲哚-7-基;
- [1082] 异噁唑-4-基;
- [1083] 1H-吡唑-4-基;
- [1084] 1H-吡唑-5-基;
- [1085] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基;
- [1086] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基;
- [1087] 哒嗪-4-基;
- [1088] 吡啶-2-基;
- [1089] 吡啶-3-基;
- [1090] 吡啶-4-基;
- [1091] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基;
- [1092] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基;
- [1093] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基;
- [1094] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基;
- [1095] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基;
- [1096] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基;
- [1097] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基;
- [1098] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基;
- [1099] 1,3,4-噻二唑-2-基;
- [1100] 1,3-噻唑-5-基;
- [1101] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基;
- [1102] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基;
- [1103] 中氮茚-3-基;
- [1104] 或R3为
- [1105] (b) 经它的N原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环,所述的杂环选自:
 - [1106] 1H-1,2,3-苯并三唑-1-基;
 - [1107] 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基;
 - [1108] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基;
 - [1109] 7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基;
 - [1110] 1H-吲哚-1-基;
 - [1111] 2,3-二氢-1H-吲哚-1-基;

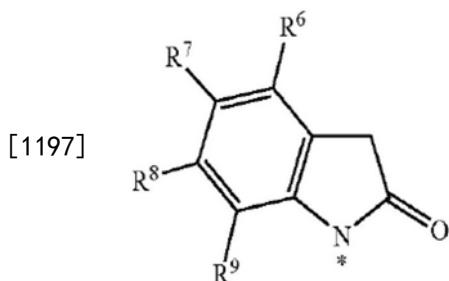
- [1112] 9H-嘌呤-9-基；
- [1113] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基；
- [1114] 2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基；
- [1115] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基；
- [1116] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基；
- [1117] 3,4-二氢喹啉-1(2H)-基；
- [1118] 8H-异噻唑并[5,4-b]吲哚-8-基；
- [1119] 1H-1,2,4-三唑-1-基；
- [1120] 1H-吡咯-1-基；
- [1121] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基。
- [1122] 在式(I)中的R4选自氢；经卤素、C1-4烷氧基、C1-4烷硫基、叠氮基、硝基氧基或芳基任选地取代的C1-12烷基；经卤素任选地取代的C2-12烯基；经卤素任选地取代的C2-12炔基；叠氮基；烷氧基羰基氨基；芳基磺酰基氧基；经取代的或未被取代的芳基；或3-8元经取代的或未被取代的杂环；
- [1123] 在具体的实施方案中R4为氢；或R4为经卤素、C1-4烷氧基、C1-4烷硫基、叠氮基或硝基氧基任选地取代的C1-12烷基或C1-6烷基；或R4为经卤素任选地取代的C2-12烯基或C1-6烯基；或R4为经卤素任选地取代的C2-12炔基或C1-6炔基；或R4为烷氧基羰基氨基。
- [1124] R5为氢；
- [1125] 或者R4可连同R5和2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列结构的1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环：



- [1127] 星号*表示取代基的连接点；
- [1128] R6为氢或卤素。
- [1129] 在式(I)中的R7选自氢；硝基；卤素；杂环；氨基；芳基；经至少一个卤素任选地取代的C1-12烷基；或经至少一个卤素任选地取代的C1-12烷氧基。
- [1130] 在式(I)中的R8选自氢，经卤素任选地取代的C1-12烷基，或卤素。
- [1131] 在式(I)中的R9选自氢，经卤素任选地取代的C1-12烷基，或卤素。
- [1132] 本发明的另一个方面在于式(I)的化合物，其中
- [1133] R1和R2都为氢。
- [1134] R3为：
- [1135] (a) 经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环，该杂环选自：
- [1136] 1H-苯并咪唑-6-基；
- [1137] 1H-苯并咪唑-7-基；

- [1138] 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基；
- [1139] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基；
- [1140] 咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基；
- [1141] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1142] 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1143] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基；
- [1144] 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基；
- [1145] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基；
- [1146] 1H-咪唑-4-基；
- [1147] 1H-咪唑-5-基；
- [1148] 1H-吲哚-2-基；
- [1149] 1H-吲哚-3-基；
- [1150] 1H-吲哚-4-基；
- [1151] 1H-吲哚-7-基；
- [1152] 异噁唑-4-基；
- [1153] 1H-吡唑-4-基；
- [1154] 1H-吡唑-5-基；
- [1155] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基；
- [1156] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基；
- [1157] 哒嗪-4-基；
- [1158] 吡啶-2-基；
- [1159] 吡啶-3-基；
- [1160] 吡啶-4-基；
- [1161] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；
- [1162] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基；
- [1163] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；
- [1164] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基；
- [1165] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基；
- [1166] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基；
- [1167] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基；
- [1168] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基；
- [1169] 1,3,4-噻二唑-2-基；
- [1170] 1,3-噻唑-5-基；
- [1171] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基；
- [1172] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基；
- [1173] 中氮茚-3-基。
- [1174] 或者R3为：
- [1175] (b) 经它的N原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环，该杂环选自：

- [1176] 1H-1,2,3-苯并三唑-1-基；
- [1177] 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基；
- [1178] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基；
- [1179] 7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基；
- [1180] 1H-吲哚-1-基；
- [1181] 2,3-二氢-1H-吲哚-1-基；
- [1182] 9H-嘌呤-9-基；
- [1183] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基；
- [1184] 2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基；
- [1185] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基；
- [1186] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基；
- [1187] 3,4-二氢喹啉-1(2H)-基；
- [1188] 8H-异噻唑并[5,4-b]吲哚-8-基；
- [1189] 1H-1,2,4-三唑-1-基；
- [1190] 1H-吡咯-1-基；
- [1191] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基。
- [1192] 在式(I)中的R4选自氢；经卤素或C1-4烷氧基任选地取代的C1-12烷基；经卤素任选地取代的C2-12烯基；经卤素任选地取代的C2-12炔基。
- [1193] 在另一个具体实施方案中R4为正-丙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基、2,2-二氟乙烯基。
- [1194] 在另一个具体实施方案中R4为苯基、2,3,5-三氟苯基或3-氯-4-氟苯基。
- [1195] R5为氢；
- [1196] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物，其中R4连同R5一起形成1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



- [1198] 星号*表示杂芳基亚烷基取代基的连接点，并且其中
- [1199] R6为氢；
- [1200] R7为氯；
- [1201] R8为氢；
- [1202] R9为氢。
- [1203] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物，其中R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代的或未被取代的杂环，并且选自：
- [1204] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基；
- [1205] 咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基；

- [1206] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1207] 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1208] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基；
- [1209] 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基；
- [1210] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基；
- [1211] 1H-咪唑-4-基；
- [1212] 1H-咪唑-5-基；
- [1213] 异噁唑-4-基；
- [1214] 1H-吡唑-4-基；
- [1215] 1H-吡唑-5-基；
- [1216] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基；
- [1217] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基；
- [1218] 吡啶-3-基；
- [1219] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；
- [1220] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基；
- [1221] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；
- [1222] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基；
- [1223] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基；
- [1224] 1,3-噻唑-5-基；
- [1225] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基；
- [1226] 中氮茚-3-基。

[1227] 在另一个具体的实施方案中, R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环, 并且选自:

- [1228] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1229] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基；
- [1230] 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基；
- [1231] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基；
- [1232] 1H-咪唑-4-基；
- [1233] 1H-咪唑-5-基；
- [1234] 1H-吡唑-4-基；
- [1235] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基；
- [1236] 吡啶-3-基；
- [1237] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；
- [1238] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基；
- [1239] 1,3-噻唑-5-基；

[1240] 所述杂环经例如甲基、正-丙基、三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、氨基、甲氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、1-吡咯烷基、氰基、苯基、苄基或3-噻吩基任选地取代。

[1241] 在另一个具体的实施方案中, R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代

或未被取代的杂环,并且选自:6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基、6-(环丙基氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基、6-丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基、6-氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基、2,6-二氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基、5-氯-1H-咪唑-4-基、5-溴-1H-咪唑-4-基、4-溴-1H-咪唑-5-基、4-氯-1H-咪唑-5-基、1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基。

[1242] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物,其中R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的杂环,并且为经取代的或未被取代的咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[1243] 所述咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基经例如甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘任选地取代。

[1244] 在另一个具体的实施方案中,R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环,并且选自:咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基、2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[1245] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物,其中R3为经它的N原子之一连接分子其余部分的经取代的或未被取代的杂环,并且选自:

[1246] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基;

[1247] 1H-吲哚-1-基;

[1248] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基;

[1249] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基;

[1250] 1H-吡咯-1-基;

[1251] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基。

[1252] 本发明具体的另一个实施方案在于式(I)的化合物,其中R3为经它的N原子之一连接分子其余部分的杂环,并且选自:

[1253] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基;

[1254] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基;

[1255] 1H-吡咯-1-基;

[1256] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基;

[1257] 所述杂环可经三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、甲氧基或氰基任选地取代。

[1258] 在另一个具体的实施方案中,R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的杂环,并且选自6-溴-2-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基、6-溴-2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基、2,5-二氯-1H-吡咯-1-基、2-氯-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基、5-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基或2,5-二氯-1H-苯并咪唑-1-基。

[1259] 本发明另一个实施方案在于式(I)的化合物,其中R1、R2和R5为氢。

[1260] R4为经卤素任选地取代的C1-6烷基、经卤素任选地取代的C2-6烯基或经卤素任选地取代的C2-12炔基。

[1261] R3选自:

[1262] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基;

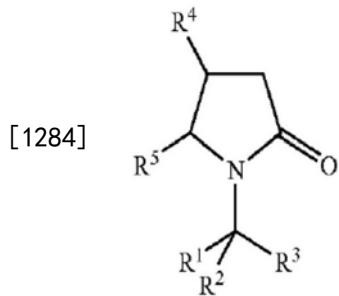
[1263] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基;

[1264] 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基;

[1265] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基;

- [1266] 1H-咪唑-4-基；
- [1267] 1H-咪唑-5-基；
- [1268] 1H-吡唑-4-基；
- [1269] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基；
- [1270] 吡啶-3-基；
- [1271] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；
- [1272] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基；
- [1273] 1,3-噻唑-5-基；
- [1274] 并且经下列基团任选地取代：甲基、正-丙基、三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、氨基、甲氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、1-吡咯烷基、氰基、苯基、苄基或3-噻吩基。
- [1275] 本发明另一个实施方案在于式(I)的化合物，其中R1、R2和R5为氢。
- [1276] R4为经卤素任选地取代的C1-6烷基、经卤素任选地取代的C2-6烯基或经卤素任选地取代的C2-12炔基。
- [1277] R3选自
- [1278] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基；
- [1279] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基；
- [1280] 1H-吡咯-1-基；
- [1281] 2-氯-1H-苯并咪唑-1-基；
- [1282] 经三氟甲基、环丙基、溴、氯、氟、甲氧基或氰基任选地取代。
- [1283] 本发明的另一个实施方案在于式(I)的化合物、它们的非对映异构体及混合物，或其药学上可接受的盐。

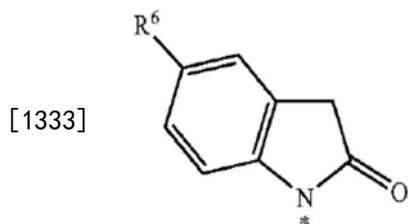
(I)



- [1285] R1、R2和R5为氢；
- [1286] R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的经取代或未被取代的杂环，所述的杂环选自：
- [1287] 1H-苯并咪唑-6-基；
- [1288] 1H-苯并咪唑-7-基；
- [1289] 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基；
- [1290] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基；
- [1291] 咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基；
- [1292] 咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；
- [1293] 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；

- [1294] 吡唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基；
- [1295] 吡唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基；
- [1296] 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基；
- [1297] 1H-咪唑-4-基；
- [1298] 1H-咪唑-5-基；
- [1299] 1H-吲哚-2-基；
- [1300] 1H-吲哚-3-基；
- [1301] 1H-吲哚-4-基；
- [1302] 1H-吲哚-7-基；
- [1303] 异噁唑-4-基；
- [1304] 1H-吡唑-4-基；
- [1305] 1H-吡唑-5-基；
- [1306] 1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基；
- [1307] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基；
- [1308] 哌嗪-4-基；
- [1309] 吡啶-2-基；
- [1310] 吡啶-3-基；
- [1311] 吡啶-4-基；
- [1312] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基；
- [1313] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基；
- [1314] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基；
- [1315] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基；
- [1316] 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基；
- [1317] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基；
- [1318] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基；
- [1319] 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基；
- [1320] 1,3,4-噻二唑-2-基；
- [1321] 1,3-噻唑-5-基；
- [1322] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基；
- [1323] [1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基；
- [1324] 中氮茚-3-基；
- [1325] 具体优选的是咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基；咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基；咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基；1H-咪唑-4-基；1H-咪唑-5-基。
- [1326] R4为经取代的或未被取代的苯基部分；
- [1327] 本发明另一个实施方案在于式(I)的化合物，其中R1为氢或C1-12烷基；
- [1328] R2为氢；
- [1329] R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的芳族5-元杂环；
- [1330] R4为氢、C1-12烷基或芳基；
- [1331] R5为氢；

[1332] 或者, R4可连同R5和2-氧化-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环。



[1334] 其中星号*表示取代基的连接点;

[1335] R6为氢或卤素;

[1336] 在该实施方案中,当R3是经取代的1H-吡唑-5-基时R4不可为氢。而且该实施方案并不包括公开于A.Padwa等人J.Org.Chem.2000,65,5223-5232中却没有任何生物活性的5-(2'-氧化-1'-吡咯烷基)甲基-1,3,4-三羰基甲氧基-吡唑。

[1337] 在该实施方案中,其中R3为经它的C原子之一连接分子其余部分的芳族5-元杂环,具体部分R3可选自1,3-噻唑-5-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、2-氧化-2,3-二氢-1,3-噻唑-5-基、它们中的每个经1至3个独立地选自下列基团的取代基任选地取代:甲基、氯、溴、氨基、甲氨基、二甲氨基、(2-氧化-4-丙基-吡咯烷-1-基)甲基、1-吡咯烷基,酰氨基、氰基、甲氧基、苯基、4-甲基苯基-磺酰基、苄基或2-(苄基氨基)-2-氧化乙基。

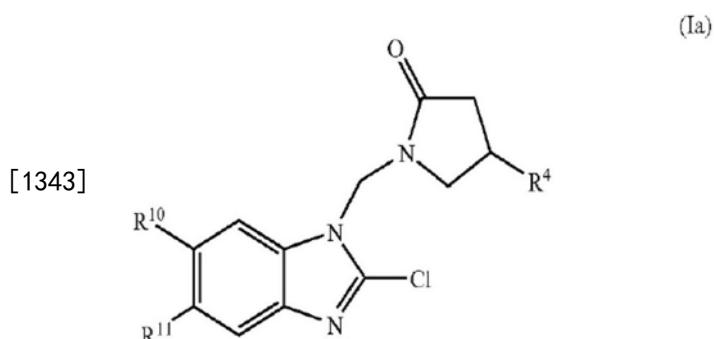
[1338] 在该实施方案中,更具体部分R3选自2-(甲氨基)-1,3-噻唑-5-基;2-吡咯烷-1-基-1,3-噻唑-5-基;5-溴-1H-咪唑-4-基;5-氯-1H-咪唑-4-基;1H-咪唑-5-基;1-甲基-1H-咪唑-5-基;4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基;4-氯-1H-咪唑-5-基;4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基;4-氰基-1-甲基-1H-咪唑-5-基;1H-吡唑-4-基;3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基;3-甲基-1H-吡唑-4-基。

[1339] 在该实施方案中,最具体部分R3选自5-溴-1H-咪唑-4-基;5-氯-1H-咪唑-4-基;1H-咪唑-5-基;4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基;4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基;1H-吡唑-4-基。

[1340] 仍然在该实施方案中,具体部分R1选自氢或乙基。

[1341] 仍然在该实施方案中,具体部分R4选自氢、正-丙基、2,3,5-三氟苯基或苯基。

[1342] 本发明的另一个实施方案在于具有具体的式(Ia)的化合物。



[1344] 在式(Ia)中,取代基R10为氢;卤素;经至少一个卤素任选地取代的C1-4烷基;C1-4烷氧基;甲氧羰基;硝基;氨基;烷基氨基;酰氨基;或烷酰基-氨基。优选的是R10为氢。

[1345] R11为氢;卤素;经至少一个卤素任选地取代的C1-4烷基;C1-4烷氧基;甲氧羰基;硝基;氨基;烷基氨基;酰氨基;或烷酰氨基。优选的是R11为氢。

[1346] R4为经至少一个卤素任选地取代的C1-4烷基;或经至少一个卤素任选地取代的C2-4烯基。优选的是R4为正-丙基。

[1347] 仍然在本发明的该方面,具体的实施方案涉及其中R10选自氢;甲基;氟;氯;溴;甲氨基;甲氧羰基;硝基;或三氟甲基;而R11选自氢;甲基;氟;氯;溴;甲氨基;甲氧羰基;硝基;或三氟甲基;且R3为正-丙基的实施方案。

[1348] 本发明具体的化合物为选自下列的那些:

- [1349] 1-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1350] 1-(1H-苯并咪唑-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1351] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1352] 1-{[6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1353] 1-{[2-(4-氯苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1354] 1-[(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1355] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1356] 1-[(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1357] 1-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1358] 1-[(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1359] 1-[(6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1360] 1-{[8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1361] 1-[(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1362] 1-[(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1363] 1-[(6,8-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1364] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1365] 1-[(2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1366] 1-[(2-环丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮;
- [1367] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮;
- [1368] 1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1369] 1-{[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1370] 1-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;
- [1371] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1372] 1-{[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1373] 1-[(6-苯基咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-7-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1374] 1-{[6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1375] 1-{[6-氯-2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;
- [1376] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;

- [1377] 1-[(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；
[1378] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1379] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
[1380] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
[1381] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1382] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-苯基吡咯烷-2-酮；
[1383] 5-氯-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
[1384] 1-{{6-甲氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1385] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1386] 1-{{6-异丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1387] 1-{{6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1388] 1-{{6-环丙基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1389] 1-{{6-(二甲氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1390] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{6-甲氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
[1391] 4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
[1392] 1-{{6-(甲氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1393] 1-{{6-羟基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1394] 1-{{6-(甲硫基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1395] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
[1396] 1-{{6-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1397] 1-{{6-(甲基亚磺酰基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1398] 1-{{6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}甲基}-4-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮；

- [1399] 1-[(6-氯-2-环丁基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1400] 1-{{[6-氯-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1401] 1-{{[6-氨基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1402] 1-{{[6-(乙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1403] 4-丙基-1-{{[6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1404] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{[6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1405] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{[6-(丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1406] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{[6-甲氨基-2-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1407] 4-丙基-1-{{[6-吡咯烷-1-基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1408] 4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-1-{{[6-甲氨基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1409] 1-{{[6-(环丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1410] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1411] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{[6-(异丙基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1412] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1413] 1-{{[2-环丙基-6-(丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1414] 1-{{[2-环丙基-6-[(2-氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1415] 1-{{[2-环丙基-6-[(2,2-二氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1416] 1-{{[2-环丙基-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1417] 4-(2,2-二氟乙基)-1-{{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1418] 1-{{[2-环丙基-6-(环丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；

- [1419] 1-[(6-氯-2-环丁基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1420] 1-[(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(3-氯-4-氟苯基)吡咯烷-2-酮；
- [1421] 1-{[6-(丁基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1422] 1-{[6-(环丁基氨基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1423] 1-[(2-环丙基-6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1424] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-乙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1425] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-异丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1426] 1-{[6-(环丙基甲氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1427] 1-{[6-(环丁基甲氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1428] 1-{[6-(环丙基氧基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
- [1429] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-丙氧基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1430] 3-{[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧代吡咯烷-1-基]甲基}-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-腈；
- [1431] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-噻吩-3-基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1432] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-苯基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1433] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1434] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-{[6-吡啶-3-基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1435] 4-丙基-1-{[2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}吡咯烷-2-酮；
- [1436] 1-[(6-甲基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1437] 1-{[6-(4-甲基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1438] 1-[(2-环丙基-6-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

- [1439] 1-[(6-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1440] 1-[(6-氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1441] 1-[(2,6-二氯咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1442] 1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1443] 1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1444] 4-苯基-1-[(5-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1445] 4-苯基-1-[(5-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1446] 1-[(6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1447] 1-[(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1448] 1-[(5-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1449] 1-[(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1450] 4-丙基-1-[(5-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1451] 1-[(6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1452] 1-[(6-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1453] 1-[1-(1H-咪唑-4-基)丙基]吡咯烷-2-酮；
 [1454] 1-[(5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1455] 1-[(2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1456] 1-(1H-咪唑-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1457] 1-({1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-基}甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1458] 1-[(5-氯-1H-咪唑-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1459] 1-[(5-溴-1H-咪唑-4-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1460] 1-[(5-溴-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-氯-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
 [1461] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1462] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1463] 1-甲基-5-[(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈；
 [1464] 1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1465] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1466] 1-[(4-甲氧基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1467] 1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1468] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈；
 [1469] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-羧酰胺；
 [1470] N-苄基-2-[5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-1-基]乙酰胺；
 [1471] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-腈；
 [1472] 1-[(4-氯-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1473] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-4-腈；
 [1474] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1475] 1-[(2,4-二氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1476] 1-甲基-5-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-基氨基甲酸苄基酯；

- [1477] 1-[(4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1478] 1-[(2-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1479] 5-氯-1-(1H-咪唑-5-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
 [1480] 1-[(2,4-二氯-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1481] 1-[(2,4-二氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1482] 1-[(2-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1483] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1484] 5-氯-1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
 [1485] 1-[(4-氯-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1486] 1-(1H-吲哚-2-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1487] 1-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1488] 3-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-吲哚-5-腈；
 [1489] 1-[(2-甲基-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1490] 1-[(7-甲氧基-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1491] 1-[(6-硝基-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1492] 4-丙基-1-{[6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基] 甲基} 吡咯烷-2-酮；
 [1493] 1-[(5-硝基-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1494] 1-[(7-氟-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1495] 1-[(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1496] 1-[1H-吲哚-3-基(苯基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1497] 1-[1-(1H-吲哚-3-基) 丙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1498] 1-[2-呋喃基(1H-吲哚-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1499] 3-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) (苯基) 甲基]-1H-吲哚-5-腈；
 [1500] 1-(1H-吲哚-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1501] 1-(1H-吲哚-7-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1502] 1-(异噁唑-4-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1503] 1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1504] 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1505] 1-[(1-苄基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1506] 4-(2,3,5-三氟苯基)-1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮；
 [1507] 4-苯基-1-(1H-吡唑-4-基甲基) 吡咯烷-2-酮；
 [1508] 1-({1-[(4-甲基苯基) 硼酰基]-1H-吡唑-4-基} 甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1509] 1-(1H-吡唑-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1510] 1-[(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1511] 1-[(1-氯-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1512] 1-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1513] 1-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
 [1514] 1-[(5-氨基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-

酮；

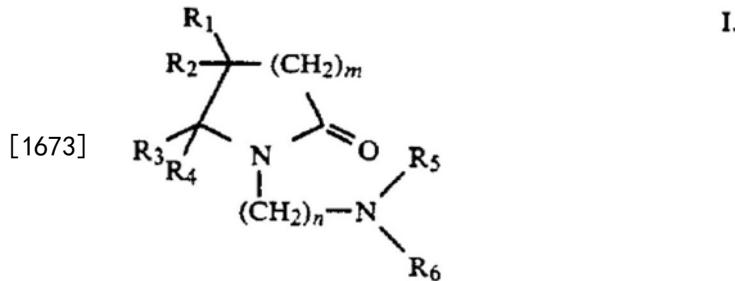
- [1515] 1-[(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1516] (-)-1-(1H-吡唑-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1517] (+)-1-(1H-吡唑-4-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1518] 1-(1H-吡唑-4-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
- [1519] 5-氯-1-(1H-吡唑-4-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
- [1520] 5-氯-1-({1-[(4-甲基苯基) 磺酰基]-1H-吡唑-4-基} 甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
- [1521] 1-{[5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1522] 1-[(5-氨基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1523] 1-[(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-4-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1524] 1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1525] 1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1526] 1-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1527] 1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1528] 1-[(6-溴-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1529] 1-[(2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1530] 1-[(6-溴-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1531] 1-[(6-溴-2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1532] 4-丙基-1-[(2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮；
- [1533] 1-[(6-溴-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1534] 1-[(6-溴-2-叔-丁基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1535] 1-[(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1536] 1-[(2-叔-丁基-6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1537] 1-{[2-(2-呋喃基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1538] 1-[(2-甲基-6-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1539] 1-[(2-甲基-6-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1540] 1-{[2-甲基-6-(1H-吡咯-2-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1541] 1-({6-[(1E)-己-1-烯基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基} 甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1542] 1-[(6-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1543] 1-{[2-甲基-6-(苯基乙基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1544] 1-[(6-溴-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1545] 1-[(6-羟基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1546] 1-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1547] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮；

- [1548] 1-[(6-甲氧基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1549] 1-[(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1550] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(5,6-二甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
[1551] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(6-氟-5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
[1552] 1-[(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1553] 1-{{2-(4-溴苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1554] 1-{{2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1555] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(6-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
[1556] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(5-甲基-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
[1557] 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-[(2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
[1558] 1-{{2-(4-氯苯基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1559] 1-{{2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1560] 1-[(6-氯-2-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1561] 1-{{6-氯-2-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}甲基}-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1562] 1-[(2-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1563] 1-[(5-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1564] 1-[(5-氯-2,6-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1565] 1-[(5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
[1566] 4-丙基-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；
[1567] (-)-1-(1-吡啶-3-基丙基)吡咯烷-2-酮；
[1568] 5-氯-1-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；
[1569] 1-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1570] 1-{{6-(苄基氨基)吡啶-3-基}甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1571] 1-[(2-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
[1572] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

- [1573] 1-[(2-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1574] 1-[(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1575] 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1576] 1-[(6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1577] 1-[(1-苯甲酰基-6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1578] 1-[(6-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1579] 1-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
 [1580] 1-[(7-氧化(oxido)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1581] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1582] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1583] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1584] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1585] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1586] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1587] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1588] 4-丙基-1-(1,3,4-噻二唑-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1589] 1-[(2-氨基-1,3-噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1590] 1-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡咯烷-2-酮；
 [1591] 1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1592] 1-{{2-(二甲氨基)-1,3-噻唑-5-基}甲基}-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1593] 1-{{2-(甲氨基)-1,3-噻唑-5-基}甲基}-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1594] 1-[(2-吡咯烷-1-基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮；
 [1595] 5-{{2-氧化-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基}甲基}-1,3-噻唑-2(3H)-酮；
 [1596] 4-苯基-1-{{3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
 [1597] 4-苯基-1-[(3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1598] 4-苯基-1-{{3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
 [1599] 4-丙基-1-{{3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基}甲基}吡咯烷-2-酮；
 [1600] 4-苯基-1-[(3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1601] 1-[(6-氯-3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1602] 1-[(6-氯[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1603] 1-{{6-氯-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基}甲基}-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1604] 1-[(6-氯-3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1605] 1-[(2-氟中氮茚-3-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

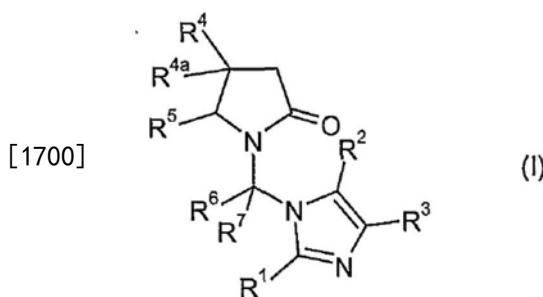
- [1606] 1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1607] 1-[(6-溴-2-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1608] 1-[(6-溴-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1609] 1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1610] 1-[(6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1611] 1-[(6-溴-2-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1612] 1-[(6-溴-2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1613] 1-[(6-溴-2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基) 吡咯烷-2-酮；
- [1614] 1-[(3-氯-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1615] 1-[(2-氯-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1616] 1-[(5-甲基-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1617] 1-[(6-甲基-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1618] 1-[(2-苯基-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1619] 1-[(5-氟-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1620] 1-[(5-溴-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1621] 1-[(5-氯-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1622] 1-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1623] 1-[(5-氟-2-苯基-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1624] 1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-吲哚-2-腈；
- [1625] 1-[(2-溴-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1626] 1-[(2,5-二氯-1H-吲哚-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1627] 1-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1628] 4-丙基-1-(9H-嘌呤-9-基甲基) 吡咯烷-2-酮；
- [1629] 1- {[6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1630] 1- {[6-(苄基氨基)-9H-嘌呤-9-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1631] 4-丙基-1- {[6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基] 甲基} 吡咯烷-2-酮；
- [1632] 1- {[6-(环丙基甲基) 氨基]-9H-嘌呤-9-基] 甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1633] 4-丙基-1- [(6-吡咯烷-1-基-9H-嘌呤-9-基) 甲基] 吡咯烷-2-酮；
- [1634] 1-[(5-溴-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1635] 1-[(5-溴-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1636] 1-[(5-溴-3-苯基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1637] 1-[(2-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1638] 4-丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮；
- [1639] 1-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1640] 1-(8H-异噻唑并[5,4-b]吲哚-8-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1641] 1-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮；
- [1642] 1-[(2,5-二氯-1H-吡咯-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
- [1643] 1-[(2-氯-1H-吡咯-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；

- [1644] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1645] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮；
 [1646] 2-氯-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈；
 [1647] 2-氯-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-6-腈；
 [1648] 4-丙基-1-[(2,5,6-三氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1649] 1-[(2-氯-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1650] 1-[(2-氯-5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1651] 1-[(2-氯-6-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1652] 1-[(2-氯-5-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1653] 1-[(2-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1654] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-(2,2-二氟乙烯基)吡咯烷-2-酮；
 [1655] 1-[(6-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1656] 1-[(5-溴-2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1657] 1-[(2-氯-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1658] 1-[(2-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1659] 1-[(2,6-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1660] 1-[(2,5-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1661] 1-{[2-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1662] 1-{[2-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1663] 1-[(2-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮；
 [1664] 1-[(2-氯-6-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；
 [1665] 1-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮，和
 [1666] 1-[(2-氯-5-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮。
 [1667] viii) 美国专利4,696,943
 [1668] 本发明涉及新化合物(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。
 [1669] ix) 美国专利4,696,942
 [1670] 本发明涉及新化合物(R)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。
 [1671] x) 美国专利5,334,720
 [1672] 根据本发明我们提供了式I的新化合物，



- [1674] 其中，R1、R2、R3和R4，其可以相同或不同独立地表示氢、C1-6烷基、苯基或经一个或多个卤素、羟基、硝基、氨基、C1-6烷基或C1-C6烷氧基取代的苯基；
 [1675] R5和R6独立地表示氢、C1-C6烷基或C3-C6环烷基，或R5和R6连同氮一起形成C4-6N杂环；

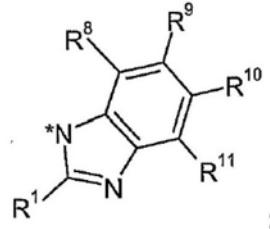
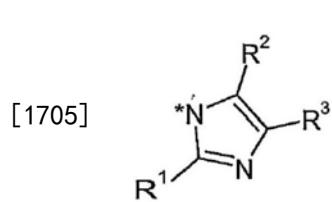
- [1676] m 表示1-2的整数；且
- [1677] n 表示1-3的整数。
- [1678] 条件是，
- [1679] 取代基R1、R2、R3和R4中的两个独立地表示苯基或经取代的苯基，并且其它的两个独立地表示氢或C1-6烷基；
- [1680] 或其药学上可接受的酸加成盐。
- [1681] 式I化合物的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸，例如氢卤酸（例如盐酸或氢溴酸）；或有机酸（例如甲酸、乙酸或乳酸）的盐。所述酸可为多元的，例如硫酸、富马酸、马来酸或柠檬酸。
- [1682] 本发明还涉及式I化合物的所有的立体异构体形式和光学对映异构形式。
- [1683] 在式I化合物中：R1、R2、R3、R4、R5和R6可以表示的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、异-丁基和仲-丁基；
- [1684] R5和R6可以表示的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基；
- [1685] C1-6烷氧基包括甲氧基、乙氧基和丙氧基；
- [1686] 卤素基团包括氟、氯、溴或碘；
- [1687] 我们优选式I化合物或其药学上可接受的酸加成盐，其中；
- [1688] R1为氢、苯基或经取代的苯基，优选的是苯基；
- [1689] R2为氢、苯基或经取代的苯基，优选的是苯基；
- [1690] R3为氢、苯基或经取代的苯基，优选的是氢；
- [1691] R4为氢、苯基或经取代的苯基，优选的是氢；
- [1692] R5为氢，C1-3烷基或环丙基，优选的是氢或甲基；
- [1693] R6为氢，C1-3烷基或环丙基，优选的是氢或甲基；
- [1694] m 表示1-2的整数，优选的是2；
- [1695] n 表示1-2的整数，优选的是1；
- [1696] 我们特别优选式I化合物，其中R1和R2都为苯基。
- [1697] 我们特别优选式I化合物，其中R5和R6之一为氢，而另外一个为氢或甲基。
- [1698] xi) 国际专利申请公开文本第W02005/054188号
- [1699] 一个方面本发明因此提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐，



- [1701] 其中
- [1702] R1为氢、C1-20烷基、C3-23环烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基或杂环；R2为氢、C1-20烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基；

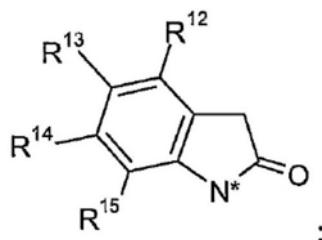
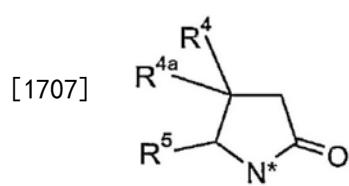
[1703] R3为氢、C1-20烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酯、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酸酯或芳基；

[1704] 或R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环



；

[1706] R4为氢、C1-20烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、芳基、叠氮基、烷氧基羰基氨基、芳基磺酰基氨基或杂环；R4a为氢或C1-20烷基；或R4和R4a可一起形成C3-8环烷基；R5为氢；或R4、R4a和R5可连同2-氧化-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



；

[1708] R6为氢或C1-20烷基；R7为氢；或将R6和R7连接在一起以形成C3-6环烷基；R8为氢、卤素、硝基、氰基、C1-20烷基或烷氧基；R9为氢、C1-20烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

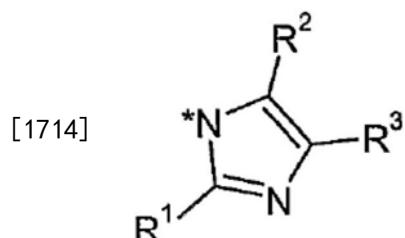
[1709] R10为氢、C1-20烷基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、氨基衍生物、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基或芳基亚磺酰基；

[1710] R11为氢、卤素、硝基、氰基、C1-20烷基或烷氧基；R12为氢或卤素；

[1711] R13为氢、硝基、卤素、杂环、氨基、芳基、未被取代的或经卤素取代的C1-20烷基，或未被取代的或经卤素取代的烷氧基；R14为氢、C1-20烷基或卤素；

[1712] R15为氢、C1-20烷基或卤素；

[1713] 条件是当

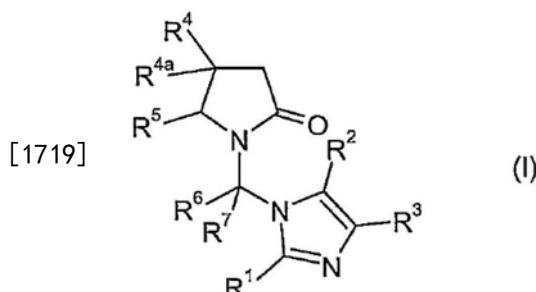


[1715] N表示式



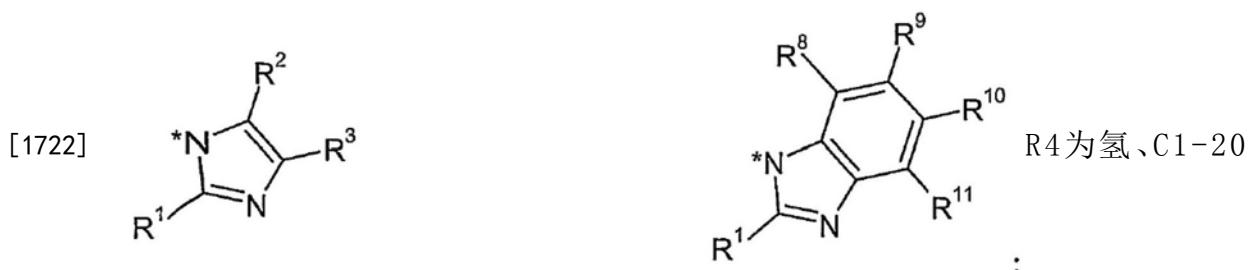
[1717] 星号*表示取代基的连接点。

[1718] 在优选的实施方案中,本发明涉及具有式I的化合物、它们的互变异构体、几何异构体(包括顺式和反式,Z和E异构体)、对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或其药学上可接受的盐,

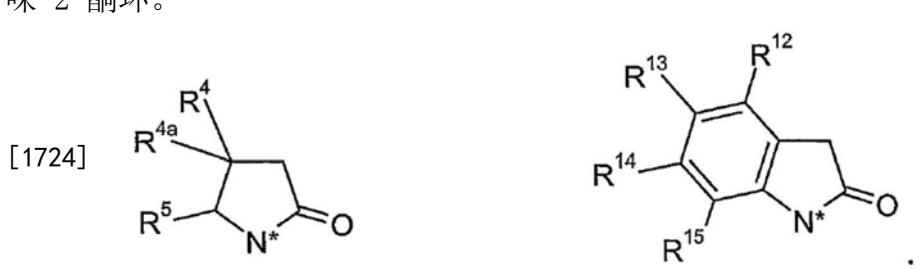


[1720] 其中

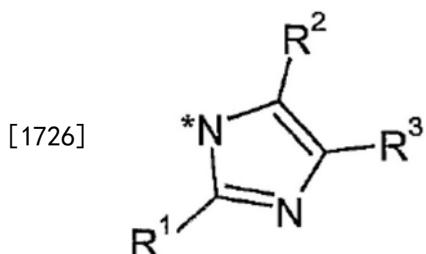
[1721] R1为氢、C1-20烷基、C3-8环烷基、卤素、羟基、酯、酰氨基、氰基、硝基、氨基、胍、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基或杂环;R2为氢、C1-20烷基、卤素、氰基、酯、氨基甲酸酯或酰氨基;R3为氢、氰基、C1-20烷基、卤素或酯;或R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环



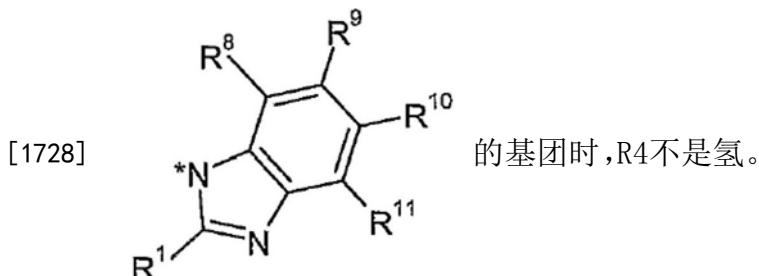
[1723] R5为氢;或R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-𫫇-2-酮环。



[1725] R6为氢或C1-20烷基;R7为氢;或将R6和R7连接在一起以形成C3-6环烷基;R8为氢;R9为氢、C1-20烷基、卤素或烷氧基;R10为氢、C1-20烷基、卤素或氰基;R11为氢;R12为氢或卤素;R13为氢、卤素、杂环或C1-20烷基;R14为氢;R15为氢;条件是当



[1727] 表示式



[1729] 如本文使用的术语“烷基”，表示饱和的、单价烃残基，该残基具有直链(非支链)或支链或环状或其组合，并含有1-20个碳原子，优选的是1-10只碳原子，更优选的是1-4个碳原子；最优选的烷基具有1-3个碳原子。烷基部分可经独立选自下列的1至5个取代基任选地取代：卤素、羟基、氰基、叠氮基、芳氧基、烷氧基、烷硫基、烷酰氨基、芳基羰基氨基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基或芳基。通常烷基，在存在的情况下，为甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、正-庚基、2,4,4-三甲基戊基、正-癸基、氯甲基、三氟甲基、2-溴-2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、羟甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基、(4-氯苯氧基)甲基、苄基、2-苯基乙基或2-(甲硫基)乙基。优选的烷基为甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基、1-乙基丙基、2,4,4-三甲基戊基、氯甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟甲基、氰基甲基、叠氮基甲基、(乙酰氨基)甲基、(丙酰氨基)甲基、(苯甲酰氨基)甲基或2-(甲硫基)乙基。更优选的烷基为甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、叠氮基甲基或三氟甲基。最优选的烷基为甲基或正-丙基。

[1730] 如本文使用的术语“环烷基”，表示衍生自饱和环烃的3至8个碳原子，通常为3-6个碳原子的单价基团，其可经任何适合的基团(包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团的一个或多个部分)取代。优选的环烷基为环丙基和环己基。

[1731] 如本文使用的术语“烯基”，表示具有至少一个碳-碳双键，含有2-12个碳原子，优选的是通常为2-4个碳原子的直链、支链或环状的不饱和的烃残基或其组合。将烯基用任何适合的基团任选地取代，该适合的基团包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团一个或多个部分。通常烯基为经1至3个卤素任选地取代的乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))。优选的烯基，在存在的情况下，为2,2-二氟乙烯基。

[1732] 如本文使用的术语“炔基”，表示直链、支链或环状烃残基或其组合，该残基含有至少一个碳-碳三键，含有2-12个碳原子，优选的是2-6个碳原子，并且经任何适合的基团任选地取代，该适合的基团包括但不限于选自如上所述用于烷基的基团一个或多个部分。优选的是炔基为卤炔基(halogenoalkynyl)(卤炔基(haloalkynyl group))。

[1733] 通过例如“仲”、“异”、“叔”等的前缀限定的基团(例如“异-丙基”、“仲-丁基”)为支

链衍生物。

[1734] 如本文使用的术语“芳基”，经定义为经独立地选自以下的1至4个取代基任选地取代的苯基：卤素、氰基、烷氧基、烷硫基、C1-3烷基或叠氮基，优选的是卤素或叠氮基。通常芳基，在存在的情况下为苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。优选的是，芳基为苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。最优先的芳基为苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[1735] 如本文使用的术语“杂环”，被定义为包括如上文所定义的芳族的或非芳族的环烷基部分，其具有至少一个O、S和/或N原子间隔碳环结构。杂环部分可经烷基或卤素任选地取代，并任选地，碳环结构的碳之一可被羰基替代。通常杂环为2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-四氢呋喃基、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,2,3-噻二唑-4-基、3,5-二甲基-4-异噻唑基、1H-咪唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-1H-咪唑-5-基或2-甲基-1,3-噻唑-4-基。优选的杂环为1H-咪唑-2-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1H-吡唑-3-基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1H-吡咯-2-基。

[1736] 如本文使用的术语“卤素”，包括氯、溴、氟、碘的原子。通常卤素为氯、溴和氟。优选的卤素为氟、溴和氯。

[1737] 如本文使用的术语“羟基”，表示式-OH的基团。

[1738] 如本文使用的术语“烷氧基”，表示式-OR_a的基团，其中R_a为如上文所定义的烷基。优选的烷氧基为甲氧基。

[1739] 如本文使用的术语“芳氧基”，表示式-OR_b基团，其中R_b为如上文所定义的芳基。优选的芳氧基为苯氧基。

[1740] 如本文使用的术语“酯”，表示式-COOR_c基团，其中R_c为如上文所定义的烷基或芳基。优选的酯基为甲氧羰基。

[1741] 如本文使用的术语“酰氨基”，表示式-CONH₂的基团。

[1742] 如本文使用的术语“氨基”，表示式-NH₂的基团。

[1743] 如本文使用的术语“氨基衍生物”，表示烷基氨基或芳基氨基，其中术语“烷基”和“芳基”是如上文所定义的。

[1744] 如本文使用的术语“氰基”，表示式-CN的基团。

[1745] 如本文使用的术语“硝基”，表示式-NO₂的基团。

[1746] 如本文使用的术语“叠氮基”，表示式-N₃的基团。

[1747] 如本文使用的术语“胍”，表示式-NHC(=NH)NH₂的基团。

[1748] 如本文使用的术语“烷硫基”，表示式-SR_d的基团，其中R_d为如上文所定义的烷基。一个烷硫基为甲硫基。

[1749] 如本文使用的术语“烷基磺酰基”，表示式-S(=O)2R_e的基团，其中R_e为如上文所

定义的烷基。一个烷基磺酰基为甲磺酰基。

[1750] 如本文使用的术语“烷基亚磺酰基”，表示式-S(=O)Rf基团，其中Rf为如上文所定义的烷基。一个烷基亚磺酰基为甲基亚磺酰基。

[1751] 如本文使用的术语“芳硫基”，表示式-SRg基团，其中Rg为如上文所定义的芳基。

[1752] 如本文使用的术语“芳基磺酰基”，表示式-S(=O)2Rh基团，其中Rh为如上文所定义的芳基。

[1753] 如本文使用的术语“芳基亚磺酰基”，表示式-S(=O)Ri基团，其中Ri为如上文所定义的芳基。

[1754] 术语“氨基甲酸酯”如本文使用的表示式-N(H)C(0)ORi基团，其中Ri如上文所定义为烷基或芳基。通常氨基甲酸酯基为(丙氧基羰基)氨基或(苄氧基羰基)氨基。一个氨基甲酸酯基为(苄氧基羰基)氨基。

[1755] 如本文使用的术语“烷酰氨基”，表示式-NHC(=O)Rk基团，其中Rk为如上文所定义的烷基。

[1756] 如本文使用的术语“(芳基羰基)氨基”，表示式-NHC(=O)Rm基团，其中Rm为如上文所定义的芳基。(芳基羰基)氨基是苯甲酰氨基。

[1757] 通常，R1为氢；未被取代的或经卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的C1-10烷基；羟基；C3-6环烷基；卤素；酯；酰氨基；硝基；氰基；氨基；苯基；烷硫基；烷基磺酰基；烷基亚磺酰基；未被取代的或被烷基取代的杂环；或胍。

[1758] 在某些实施方案中，R1为氢；甲基；乙基；异-丙基；正-丙基；环丙基；正-丁基；异-丁基；叔-丁基；1-乙基丙基；2,4,4-三甲基戊基；羟甲基；氯甲基；三氟甲基；2,2,2-三氟乙基；氰基甲基；2-(甲硫基)乙基；氯；溴；硝基；氰基；氨基；氨基羰基；甲氧羰基；甲硫基；甲基亚磺酰基；甲磺酰基；苯基；2-呋喃基；3-呋喃基；1H-吡咯-2-基；1-甲基-1H-吡咯-2-基；2-噻吩基；1H-吡唑-3-基；1,2,3-噻二唑-4-基或1H-咪唑-2-基。更优选的是，R1为氢；甲基；乙基；异-丙基；正-丙基；正-丁基；甲硫基；硝基；氰基；氨基；氯或1H-吡咯-2-基。最优选的是，R1为氢；甲基；甲硫基；硝基；氰基；氨基或氯。

[1759] 通常，R2为氢；未被取代的或经羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代的C1-4烷基；卤素；酯；氰基；烷基氨基甲酸酯；[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羰基。优选的是，R2为氢；甲基；羟甲基；(乙酰氨基)甲基；(丙酰氨基)甲基；(苯甲酰氨基)甲基；[(苄氧基)羰基]氨基；氯或氰基。在某些实施方案中，R2为氢；氯或氰基。

[1760] 通常R3为氢；未被取代的或经羟基取代的C1-4烷基；卤素；酯或氰基。在某些实施方案中，R3为氢；羟甲基；氯；氰基。

[1761] 在某些实施方案中，R3为氢或氰基。在某些实施方案中，R3为氢。

[1762] 通常，R4为氢；未被取代的或经卤素取代的C1-4烷基；经卤素取代的C2-4烯基或未被取代的或经叠氮基或/和卤素取代的苯基。优选的是，R4为氢；正-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。更优选的是，R4为氢；正-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,

4-二氟苯基。最优先的是, R4为正-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基或3-叠氮基-2,4-二氟苯基。

[1763] 通常,R4a为氢。

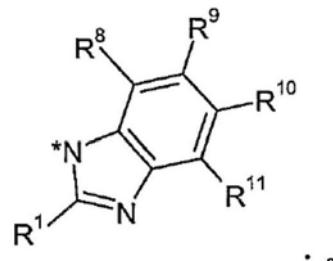
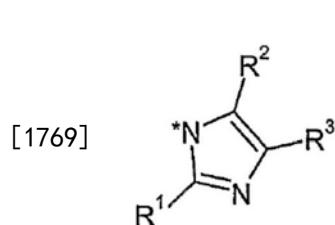
[1764] 通常,R5为氢。

[1765] 通常,R6为氢或未被取代的或经羟基或叠氮基取代的C1-1~0烷基。优先的是,R6为氢或叠氮基甲基。更优先的是,R6为氢。

[1766] 通常R7为氢。

[1767] 在其它实施方案中,将R6和R7连接以形成环丙基。

[1768] 在其它实施方案中,R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环



..

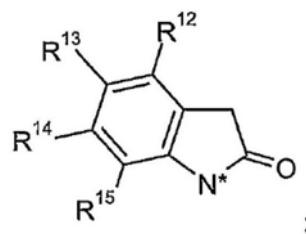
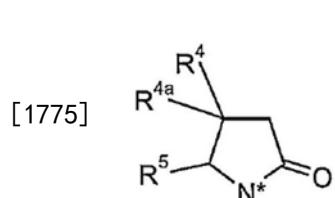
[1770] 通常,R8为氢。

[1771] 通常,R9为氢; 卤素; 1-3烷基或烷氧基。在某些实施方案中,R9为氢; 甲基; 氯; 甲氧基。在某些实施方案中,R9为氢。

[1772] 通常,R10为氢; 卤素; 氰基; 未被取代的或经卤素取代的C1-3烷基; 或烷氧基。在某些实施方案中,R10为甲基; 氢; 三氟甲基; 氟; 氰基或甲氧基。在某些实施方案中,R10为氢; 三氟甲基; 氟或氰基。

[1773] 通常,R11为氢。

[1774] 在其它实施方案中,R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



;

[1776] 通常,R12为氢或卤素。在某些实施方案中,R12为氢; 氯或氟。在某些实施方案中,R12为氢。

[1777] 通常,R13为氢; C1-3烷基; 卤素或未被取代的或被烷基取代的噻唑基,例如甲基噻唑基。在某些实施方案中,R13为氢; 氯; 溴; 或甲基。在某些实施方案中,R13为氯; 溴或甲基。

[1778] 通常R14为氢。

[1779] 通常,R15为氢。

[1780] 在本发明的一般实施方案中,式I化合物,或其药学上可接受的盐,是那些其中

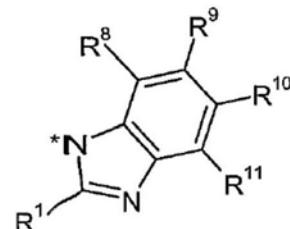
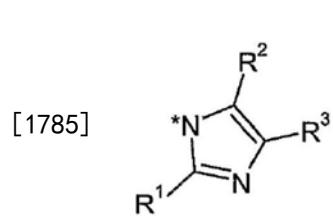
[1781] R1选自氢; 未被取代的或经卤素、羟基、氰基、甲硫基、苯基或4-氯苯氧基取代的C1-10烷基; C3-6环烷基; 卤素; 酯; 酰氨基; 硝基; 氰基; 氨基; 苯基; 烷硫基; 烷基磺酰基; 烷

基亚磺酰基；未被取代的或被烷基取代的杂环；或胍；R2选自氢；未被取代的或经羟基、烷酰氨基或苯甲酰氨基取代的C1-4烷基；卤素；酯；氰基；烷基氨基甲酸酯或[(N-甲氧基-N-甲基)氨基]羧基。

[1782] R3选自氢；未被取代的或经羟基取代的C1-4烷基；卤素；酯或氰基；R4选自氢；未被取代的或经卤素取代的C1-4烷基；经卤素取代的C2-4烯基或未被取代的或经叠氮基或/和卤素取代的苯基；

[1783] R4a为氢；R5为氢；R6选自氢或未被取代的或经羟基或叠氮基取代的C1-10烷基。

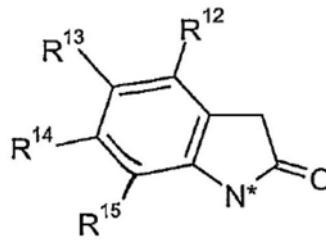
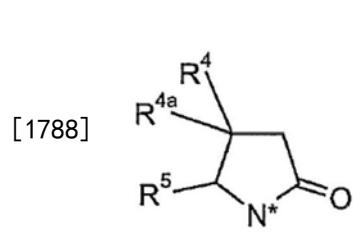
[1784] R7为氢；或可将R6和R7连接以形成环丙基；或R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环



；

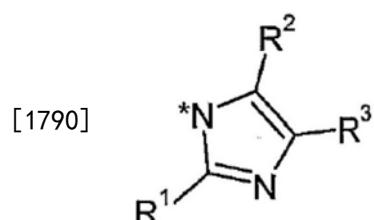
[1786] R8为氢；R9选自氢；卤素；C1-3烷基；烷氧基；

[1787] R10选自氢；卤素；氰基或未被取代的或经卤素取代的C1-10烷基；或烷氧基；R1为氢；或R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环

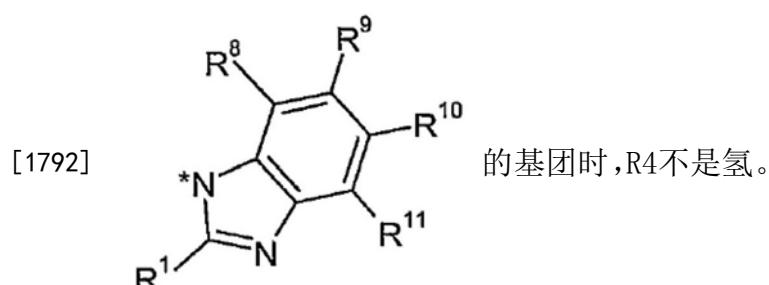


；

[1789] R12选自氢或卤素；R13选自氢；C1-3烷基；卤素；未被取代的或被烷基取代的噻唑基，例如甲基噻唑基；R14为氢；R15为氢；条件是当



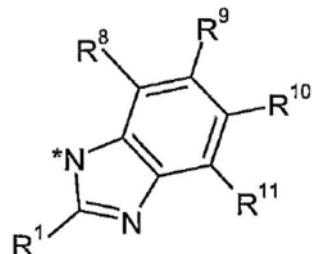
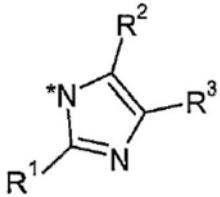
[1791] 表示式



[1793] 在本发明的实施方案中，式I化合物，或其药学上可接受的盐，是那些其中

[1794] R1选自氢；甲基；乙基；异-丙基；正-丙基；环丙基；正-丁基；异-丁基；叔-丁基；1-乙基丙基；2,4,4-三甲基戊基；三氟甲基；2,2,2-三氟乙基；羟甲基；氯甲基；氰基甲基；2-(甲硫基)乙基；氯；溴；硝基；氰基；氨基；氨基羰基；甲氧羰基；甲硫基；甲基亚磺酰基；甲磺酰基；苯基；2-呋喃基；3-呋喃基；1H-吡咯-2-基；1-甲基-1H-吡咯-2-基；2-噻吩基；1H-吡唑-3-基；1,2,3-噻二唑-4-基；或1H-咪唑-2-基；R2选自氢；甲基；羟甲基；(乙酰氨基)甲基；(丙酰氨基)甲基；(苯甲酰氨基)甲基；(苄氧基羰基)氨基；氯；或氰基；R3选自氢；羟甲基；氯；氰基；或R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环

[1795]

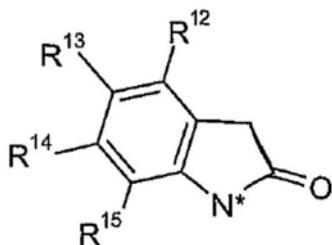
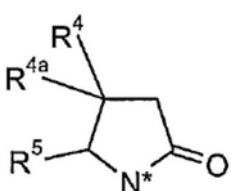


[1796] R8为氢；R9选自氢；甲基；氯；甲氧基；

[1797] R10选自甲基；氢；三氟甲基；氯；氰基；或甲氧基；R为氢；R4选自氢；正-丙基；2,2-二氟乙烯基；苯基；3-氯苯基；3-氟苯基；4-氯苯基；4-氟苯基；3,5-二氟苯基；3,4-二氟苯基；3-氯-4-氟苯基；2,3,4-三氟苯基；2,4,5-三氟苯基；2,3,5-三氟苯基；3,4,5-三氟苯基；3-叠氮基-2,4-二氟苯基或3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基。

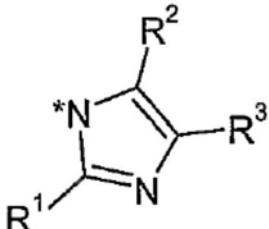
[1798] R4a为氢；R5为氢；或R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环

[1799]

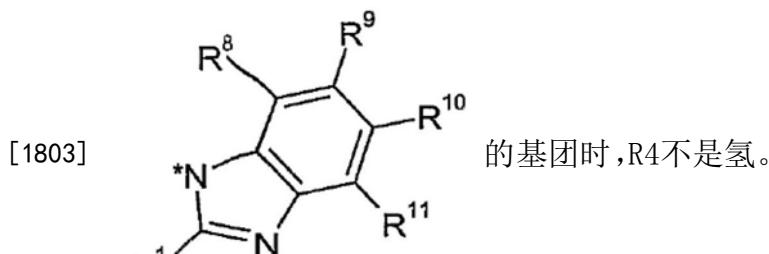


[1800] R12选自氢；氯；氟；R13选自氢；氯；溴；甲基；R14为氢；R15为氢；R6选自氢；叠氮基甲基；R7为氢；或将R6和R7连接以形成环丙基；条件是当

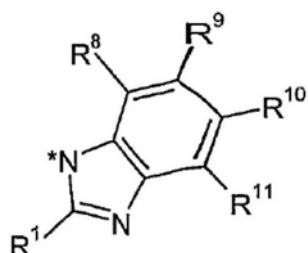
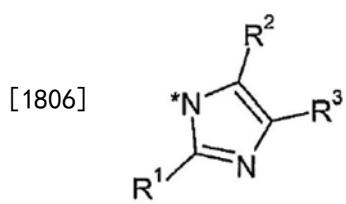
[1801]



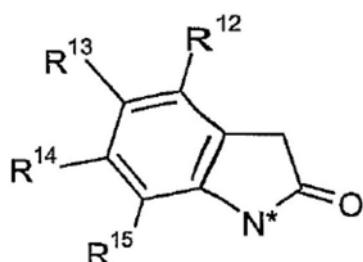
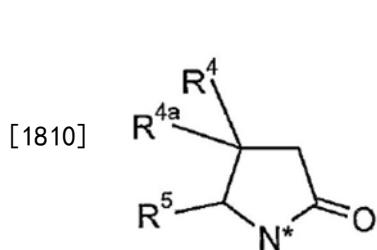
[1802] 表示式



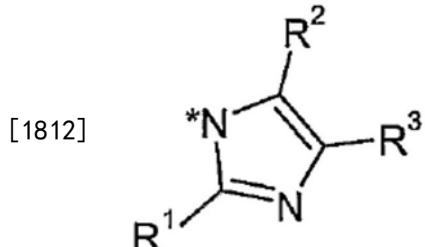
- [1804] 在本发明的一个实施方案中,式I化合物,或其药学上可接受的盐,是那些其中
 [1805] R1选自氢;甲基;乙基;异-丙基;正-丙基;正-丁基;甲硫基;硝基;氰基;氨基;氯;或1H-吡咯-2-基;R2选自氢;氯;氰基;R3选自氢;氰基;或R2和R3可连同咪唑环一起形成下列1H-苯并咪唑环



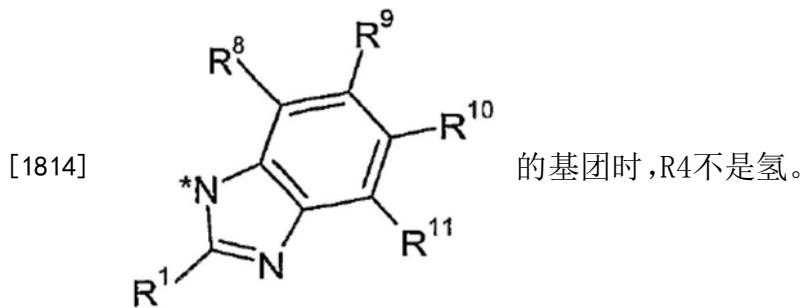
- [1807] R8为氢;R9为氢;
 [1808] R10选自氢;三氟甲基;氟;氰基;
 [1809] R11为氢;R4选自氢;正-丙基;2,2-二氟乙烯基;苯基;3-氯苯基;3-氟苯基;4-氯苯基;4-氟苯基;3,5-二氟苯基;3,4-二氟苯基;3-氯-4-氟苯基;2,3,4-三氟苯基;2,4,5-三氟苯基;2,3,5-三氟苯基;3,4,5-三氟苯基;或3-叠氮基-2,4-二氟苯基;R4a为氢;R5为氢;或R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮环



- [1811] 其中R12为氢;R13选自甲基;氯;溴;R14为氢;R15氢;R6为氢;R7为氢;条件是当

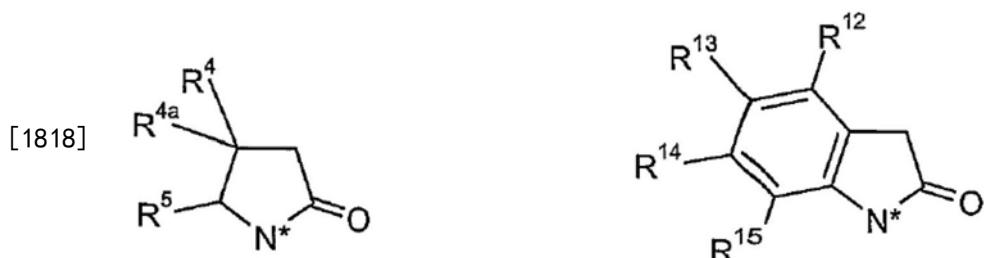


- [1813] R11表示式



的基团时, R4不是氢。

- [1815] 在本发明的一个实施方案中, 式I化合物, 或其药学上可接受的盐, 是那些其中
 [1816] R1选自氢; 甲基; 甲硫基; 硝基; 氰基; 氨基; 氯; R2选自氢; 氯; 氰基; R3为氢; R4选自
 正-丙基; 2,2-二氟乙烯基; 苯基; 3-氯苯基; 3-氟苯基; 3,5-二氟苯基; 2,3,4-三氟苯基; 2,
 4,5-三氟苯基; 2,3,5-三氟苯基; 3,4,5-三氟苯基; 3-叠氮基-2,4-二氟苯基; R4a为氢;
 [1817] R5为氢; 或R4、R4a和R5可连同2-氧代-1-吡咯烷环一起形成下列1,3-二氢-2H-吲
 哒-2-酮环



[1819] R12为氢; R13选自氯; 溴; 甲基; R14为氢;

[1820] R15氢; R6为氢; R7为氢。

[1821] 在某些实施方案中, 化合物为: 1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4,6-三氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-苯基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷-2-酮; (+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; (-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮; 4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-[(2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-(甲基亚磺酰基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-叔-丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(1H-咪唑-1-基)环丙基]吡咯烷-2-酮; 1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-(甲磺酰基)-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮; 1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-咪唑-2-羧酰胺; 4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮; 4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-

基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；{1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}乙腈；1-[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-异丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈；1-{[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}吡咯烷-2-酮；1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[6-甲基-2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(6-甲氧基-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；2-丁基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈；1-{[2-[2-(甲硫基)乙基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(5-氟-2-异丁基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[5-氟-2-(2,4,4-三甲基戊基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；2-环丙基-1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈；1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈；1-[(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(3-呋喃基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-环丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-异丙基-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-氧代-4-丙基吡咯烷-1-基)甲基]-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)-1H-苯并咪唑-5-腈；1-{[2-(1H-咪唑-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[5-氟-2-(2,2,2-三氟乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(1-乙基丙基)-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[6-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-(2-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-[(2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-{[2-噻吩-2-基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}吡咯烷-2-酮；1-{[2-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；1-{[2-环丙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮；4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；4-氟-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；4-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮；1-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈；和1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[1822] 在某些实施方案中，化合物为：1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮、1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮；(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；(+)4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮；1-[(2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-丙基吡

咯烷-2-酮;1-[(2-异丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-[(2-丙基-1H-咪唑-1-基) 甲基]吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;4-(4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(4-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧化-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-1(5-氯-1H-咪唑-1-基)甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-氧化-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈;1-{[2-氧化-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;(+);1-{[2-氧化-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-4-腈;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[2-叠氮基-1-(1H-咪唑-1-基)乙基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-1[2-氧化-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-1-基]甲基}-1H-咪唑-5-腈;1-[(2-氧化-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-腈;1-{[2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;4-丙基-1-{[2-(1H-吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}吡咯烷-2-酮;1-[(5-氟-2-丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;2-丁基-1-[(2-氧化-4-丙基吡咯烷-1-基) 甲基]-1H-苯并咪唑-5-腈;1-[(5-氟-2-异丙基-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-[(5-氯-2-氧化-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[1823] 在某些实施方案中,化合物为:1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基吡咯烷-2-酮;(-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;(+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(2,2-二氟乙烯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氯苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-{[2-(甲硫基)-1H-咪唑-1-基]甲基}-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;4-(3-氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;4-(3,5-二氟甲基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-(2,3,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-H-

咪唑-1-基甲基)-4-(2,4,5-三氟苯基)吡咯烷-2-酮;1-[(2-硝基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;1- {[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-2-腈;1-[(2-氨基-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;1-[(5-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;(+)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-2-酮;(-)-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基吡咯烷-2-酮;1-[(2-氯-1H-咪唑-1-基) 甲基]-4-丙基吡咯烷-2-酮;(+)-1-1[2-氧代-4-(3,4,5-三氟苯基) 吡咯烷-1-基] 甲基}-1H-咪唑-5-腈;5-溴-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;5-氯-1-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮;1-[(5-氯-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基) 甲基]-1H-咪唑-5-腈。

[1824] 某些化合物为: (-)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; (+)-4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮; 4-(3-叠氮基-2,4-二氟苯基)-1-(1H-咪唑-1-基甲基) 吡咯烷-2-酮。

[1825] 以其作为碱的游离形式存在的式I化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理该游离碱得到: 例如无机酸, 例如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等; 或有机酸, 例如乙酸、三氟乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[1826] 可将含有酸性质子的式I化合物通过用适当的有机和无机碱处理, 转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式, 例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括, 例如铵盐, 碱金属和碱土金属盐, 例如锂、钠、钾、镁、钙盐等, 有机碱盐, 例如N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine) 盐, 以及氨基酸盐例如, 精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1827] 相反地, 可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

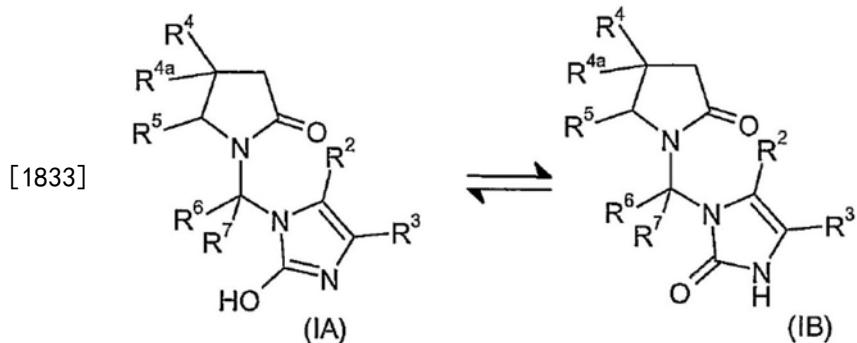
[1828] 式I化合物及它们的盐可为包括在本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[1829] 许多式I化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以R或S构型存在, 使用所述R和S符号与在Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30中所述的规则一致。

[1830] 本发明也涉及式I化合物的所有的立体异构体形式, 例如对映异构和非对映异构形式, 或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1831] 某些式I化合物还可能存在互变异构形式。这类形式尽管未在上式中明确指明, 也旨在将其纳入本发明的范围内。

[1832] 在另一个优选的实施方案中, 本发明也涉及式IA的化合物和它们的互变异构体形式IB



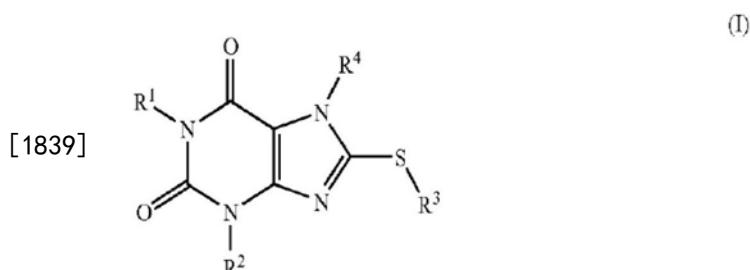
[1834] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[1835] 根据本发明的化合物可能存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明,也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[1836] 本发明在其范围内还包括式I化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

[1837] xi i) 美国专利申请公开文本第20090018148号

[1838] 在一个方面,本发明提供了具有式I的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物),或其药学上可接受的盐,



[1840] 其中

[1841] R1为氢或C1-6烷基;

[1842] R2为氢或C1-4烷基;

[1843] R3为式-CHR5R6的基团或苄基;

[1844] R4为被烷氧羰基、C3-6环烷基、芳基或杂环任选地取代的C1-8烷基;

[1845] R5为C2-4烷基;

[1846] R6为C2-4烷基、酰氨基或-COOR7;

[1847] R7为C1-4烷基;

[1848] 在一个方面,本发明提供了化合物:

[1849] 当R1为氢,R2为甲基,R3为-CHR5R6,R6为乙氧羰基且R5为乙基时,那么R4不是甲基、正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基4-氯苄基、4-甲苄基或2-苯乙基;

[1850] 当R1为氢,R2为甲基,R3为苄基时,那么R4不是异-丙基、正-丁基、3-甲基丁基、苄基、苯乙基-或3-苯基丙基;

[1851] 当R1和R2为甲基,R3为苄基时,R4不是甲基、3-甲基丁基、苄基、3-苯基丙基或4-氯苯基甲基;

[1852] 最终考虑的是8-(2-氯-苄基硫基)-3-甲基-7-辛基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮。

[1853] 通常当R3为苄基时,那么R4为经烷氧羰基任选地取代的C1-8烷基。

[1854] 通常当R3为式-CHR5R6基团时,那么R4为经C3-6环烷基、芳基或杂环任选地取代的C1-8烷基。

[1855] 如本文使用的术语“烷基”,表示饱和的,单价烃残基,该残基具有直链(无支链)或支链部分,或其组合,并含有1-8个碳原子,优选的是1-6个碳原子;更优选的是具有1-4个碳原子的烷基。烷基部分可经独立选自羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基、酰基、芳基或杂环的1至5个取代基任选地取代。烷基部分可经如此后所定义的环烷基任选地取代。根据本发明优选的烷基为甲基、氰基甲基、乙基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧基乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-丁基、异-丁基、正-戊基、3-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。更优选的烷基为甲基、乙基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-丁基、3-戊基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。最优选的烷基为甲基、乙基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[1856] 如本文使用的术语“环烷基”,表示衍生自饱和环烃的3至8个,优选的是3-6个碳原子的单价基团,其可经任何适宜的基团(包括但不限于选自如上所述用于烷基的一个或多个部分)取代。根据本发明优选的环烷基为环己基。

[1857] 将如本文使用的术语“芳基”,定义为经独立地选自卤素、氨基、硝基、烷氧基或氨基磺酰基的1至4个取代基任选地取代的苯基。优选的芳基为苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-甲氧苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基或4-(氨基磺酰基)苯基。

[1858] 如本文使用的术语“苯基”,表示式-C6H5的芳族烃基。

[1859] 如本文使用的术语“苄基”,表示式-CH2-芳基的基团。优选的苄基为苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基或4-(氨基磺酰基)苄基。更优选的苄基为苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基或3-氨基苄基。在某些实施方案中,烷基为3-甲氧苄基或3-硝基苄基。

[1860] 如本文使用的术语“卤素”,表示氯、溴、氟或碘原子。在某些实施方案中,卤素为溴。

[1861] 如本文使用的术语“羟基”,表示式-OH的基团。

[1862] 如本文使用的术语“氰基”,表示式-CN的基团。

[1863] 如本文使用的术语“氨基”,表示式-NH2的基团。

[1864] 如本文使用的术语“乙炔基”,表示式-C≡CH的基团。

[1865] 如本文使用的术语“烷氧基”,表示式-ORa的基团,其中Ra为如上文所定义的烷基。在某些实施方案中,烷氧基为甲氧基。

[1866] 如本文使用的术语“硝基”,表示式-NO2的基团。

[1867] 如本文使用的术语“酰氨基”,表示式-C(=O)NH2的基团。

[1868] 如本文使用的术语“酰基”,表示式-C(=O)Rb的基团,其中Rb为如上文所定义的烷基。在某些实施方案中,酰基为乙酰基(-C(=O)Me)。

[1869] 如本文使用的术语“烷氧羰基(或酯)”,表示式-COORc的基团,其中Rc为烷基;条件是RC不表示经羟基 α -取代的烷基。在某些实施方案中,烷氧羰基为乙氧羰基。

[1870] 如本文使用的术语“杂环”，表示含有选自O或N的一个或两个杂原子的5-元环。该杂环可经一个或两个C1-4烷基或硝基取代。在某些实施方案中，杂环为(3,5-二甲基异噁唑-4-基)或(5-硝基-2-呋喃基)。最优选的杂环为(5-硝基-2-呋喃基)。

[1871] 一般R1为氢或C1-6烷基；通常R1为氢或经羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基任选地取代的C1-6烷基。在某些实施方案中，R1为氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧化乙基、2-甲氧乙基、正-丙基、2-氧化丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基。在某些实施方案中，R1为氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基或2-丙炔基。在某些实施方案中，R1为氢。

[1872] 一般R2为氢或C1-4烷基。通常R2为氢或未被取代的C1-4烷基。在某些实施方案中，R2为氢、甲基、正-丁基。在某些实施方案中，R2为甲基。

[1873] 一般R3为式-CHR5R6的基团或苄基。在某些实施方案中，R3为3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基。在某些实施方案中，R3为1-(乙氧羰基)丙基。

[1874] 一般R4为经烷氧羰基、C3-6环烷基、芳基或杂环任选地取代的C1-8烷基。通常R4为经环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧苯基、硝基苯基、氨基磺酰基苯基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基任选地取代的C1-8烷基。在某些实施方案中，R4为正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。在某些实施方案中，R4为正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。在某些实施方案中，R4为3-甲氧苄基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

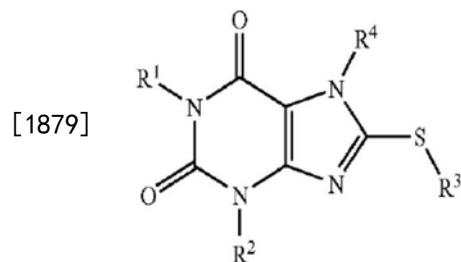
[1875] 一般R5为C2-4烷基；通常R5为未被取代的C2-4烷基。在某些实施方案中，R5为乙基。

[1876] 一般R6为C2-4烷基、酰氨基或-COOR7。通常R6为未被取代的C2-4烷基、酰氨基或-COOR7。在某些实施方案中，R6为乙基、酰氨基或乙氧羰基。在某些实施方案中，R6为乙氧羰基。

[1877] 一般R7为C1-4烷基。通常R7为未被取代的C1-4烷基。在某些实施方案中，R7为乙基。

[1878] 通常，本发明提供了具有式I的化合物、它们的对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)，或其药学上可接受的盐。

(I)



[1880] 其中

[1881] R1为氢或、经羟基、烷氧基、氰基、乙炔基、烷氧羰基或酰基任选地取代的C1-6烷基；

- [1882] R2为氢或未被取代的C1-4烷基；
- [1883] R3为式-CHR5R6的基团或苄基；
- [1884] R4为经环己基、苯基、溴苯基、氨基苯基、甲氧苯基、硝基苯基、氨基磺酰基苯基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、5-硝基-2-呋喃基或乙氧羰基任选地取代的C1-8烷基；
- [1885] R5为未被取代的C2-4烷基；
- [1886] R6为未被取代的C2-4烷基、酰氨基或-COOR7；
- [1887] R7为未被取代的C1-4烷基；
- [1888] 条件是当R1为氢，R2为甲基，R3为-CHR5R6，R6为乙氧羰基且R5为乙基时，那么R4不是正-丙基、异-丙基、正-戊基、正-庚基、3-溴苄基、4-氯苄基、4-甲苄基或2-苯乙基。
- [1889] 在上述实施方案中，有时，当R3为苄基时，那么R4为经烷氧羰基任选地取代的C1-8烷基。
- [1890] 在上述实施方案中，有时，当R3为式-CHR5R6的基团时，那么R4为经C3-6环烷基、芳基或杂环任选地取代的C1-8烷基。
- [1891] 在一个实施方案中，
- [1892] R1为氢、甲基、氰基甲基、2-乙氧基-2-氧代乙基、2-甲氧乙基、正-丙基、2-氧代丙基、3-羟丙基、2-丙炔基、正-戊基或正-己基；
- [1893] R2为氢、甲基或正-丁基；
- [1894] R3为3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基。
- [1895] R4为正-丁基、异-丁基、正-戊基、正-己基、环己基甲基、苄基、2-溴苄基、3-溴苄基、4-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、4-(氨基磺酰基)苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基。
- [1896] 条件是当R1为氢，R2为甲基且R3为1-(乙氧羰基)丙基时，那么R4不是正-戊基、3-溴苄基或2-苯乙基。
- [1897] 在上述实施方案中，有时，当R3为3-溴苄基时，那么R4为经烷氧羰基任选地取代的C1-8烷基。
- [1898] 在上述实施方案中，有时，当R3为3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或1-(乙氧羰基)丙基时，那么R4不是1-(乙氧羰基)丙基。
- [1899] 在更优选的实施方案中，R1为氢、甲基、氰基甲基、2-甲氧乙基、正-丙基、3-羟丙基或2-丙炔基。
- [1900] R2为甲基；
- [1901] R3为3-戊基、1-(氨基羰基)丙基、1-(乙氧羰基)丙基或3-溴苄基。
- [1902] R4为正-丁基、正-己基、苄基、3-溴苄基、3-甲氧苄基、3-硝基苄基、3-氨基苄基、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基、(5-硝基-2-呋喃基)甲基或1-(乙氧羰基)丙基；
- [1903] 条件是当R1为氢，R2为甲基且R3为1-(乙氧羰基)丙基时，那么R4不是3-溴苄基。
- [1904] 在上述实施方案中，有时，当R3为3-溴苄基时，那么R4为1-(乙氧羰基)丙基。
- [1905] 在上述实施方案中，有时当R3为3-戊基、1-(氨基羰基)丙基或1-(乙氧羰基)丙基时，那么R4不是1-(乙氧羰基)丙基。
- [1906] 在一个实施方案中，R1为氢；R2为甲基；R3为1-(乙氧羰基)丙基；且R4为3-甲氧苯基、3-硝基苄基或(5-硝基-2-呋喃基)甲基。

[1907] 另一个实施方案在于化合物,其中R2为甲基,R3为式-CHR5R6的基团(R5为C2-4烷基,R6为酰氨基)或-COOR7(且R7为甲基或乙基)。

[1908] 在某些实施方案中,化合物为2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(2-溴苄基)-1-3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-1-(2-氧代丙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-氨基苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(4-(氨基磺酰基)苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(4-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(环己基甲基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(1-苯乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[1,3-二甲基-2,6-二氧代-7-(2-苯乙基)-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3,5-二甲基-4-基)甲基]-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[3-甲基-7-(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[(1,7-二己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[(7-己基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[(3-甲基-2,6-二氧代-1,7-二戊基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酰胺;2- {[(7-丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酰胺;7-(3-溴苄基)-8-[(1-乙基丙基) 硫基]-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮;2- {[(3-溴苄基) 硫基]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基} 丁酸乙酯;和2- {[(7-异丁基-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯。

[1909] 在某些实施方案中,化合物为:2-[(7-苄基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基) 硫基] 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(2-甲氧乙基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基] 硫基} 丁酸乙酯;2- {[7-(3-溴苄基)-1-(氰基甲基)-3-

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

[1910] 在某些实施方案中,化合物为:2- {[7-(3-甲氧苄基)-3-甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫基}丁酸乙酯;2- {[3-甲基-7-(3-硝基苄基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基]硫基}丁酸乙酯;和2- ({3-甲基-7-[(5-硝基-2-呋喃基)甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基}硫基)丁酸乙酯。

[1911] 以其作为碱的游离形式存在的式I化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理该游离碱得到:例如无机酸,例如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、三氟乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[1912] 可将含有酸性质子的式I化合物通过用适当的有机和无机碱处理,转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括,例如铵盐,碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,有机碱盐,例如N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)盐,以及氨基酸盐例如,精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1913] 相反地,可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[1914] 式I化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[1915] 许多式I化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以R或S构型存在,使用所述R和S符号与在Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30中所述的规则一致。

[1916] 本发明也涉及所有的立体异构体形式,例如式I化合物的对映异构和非对映异构形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1917] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[1918] 根据本发明的化合物可存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明,也旨在将

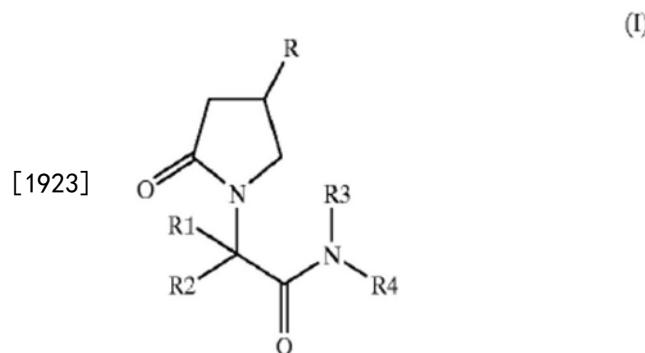
这类形式纳入本发明的范围内。

[1919] xiii) 美国专利7,465,549

[1920] 在某些实施方案中,化合物包括任选地经取代的N-烷化的2-氧化-吡咯烷衍生物。在某些实施方案中,那些化合物是在吡咯烷酮环4位和/或5位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选经取代的N-烷化的2-氧化-吡咯烷衍生物的实例包括,但不限于,例如(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧化吡咯烷基]丁酰胺、(2S)-2-[(4R)-2-氧化-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺、(2S)-2-[(4S)-2-氧化-4-丙基吡咯烷基]丁酰胺和(2S)-2-[4-(3-叠氮基苯基)-2-氧化吡咯烷-1-基]丁酰胺的化合物。

[1921] 在某些实施方案中,化合物进一步包括任选经取代的N-烷化的2-氧化-哌啶基衍生物。在某些实施方案中,那些化合物是在2-氧化-哌啶基环4位和/或5和/或6位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选地经取代的N-烷化的2-氧化-吡咯烷衍生物的实例包括,但不限于,例如在国际专利申请PCT/EP02/05503中提及的那些,例如(2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺、(2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧化-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺、(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧化-1-哌啶基]丁酰胺和(2S)-2-[4-(2-氟-2-甲基丙基)-2-氧化-1-吡咯烷基]丁酰胺的化合物。

[1922] 在某些实施方案中,化合物包括外消旋的或异构形式的式I的任何环酰胺(acetam)化合物,或其药学上可接受的盐,



[1924] 其中

[1925] R表示氢或羟基;

[1926] R1和R2独立地表示氢或1-4个碳原子的烷基;且

[1927] R3和R4独立地表示氢、1-4个碳原子的烷基或-(CH₂)_n-NR₅R₆,其中n为1、2或3,且R₅和R₆独立地表示氢或1-4个碳原子的烷基。

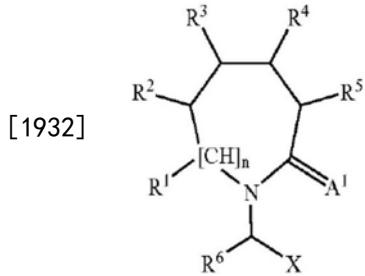
[1928] 这类环酰胺化合物的实例包括,但不限于式I化合物,其中R、R1、R2、R3和R4为氢、2-氧化-吡咯烷乙酰胺,如在英国专利第1,039,113和1,309,692号中所述的已知通用名为吡拉西坦。

[1929] 在某些实施方案中,化合物也包括任选经取代的N-烷化的2-氧化-氮杂环庚烷基衍生物。优选的是,那些化合物为在2-氧化-氮杂环庚烷基环4位和/或5位和/或6位和/或7位上经取代的烷基酰胺衍生物。任选经取代的N-烷化的2-氧化-氮杂环庚烷基衍生物的实例包括,但不限于,例如在国际专利申请PCT/EP02/05503提及的那些化合物,例如2-[5-(碘甲基)-2-氧化-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺。

[1930] xiv) 美国专利申请公开文本第2006258704号

[1931] 本发明提供了式I的新化合物

(I)



[1933] 其中

[1934] n表示0或1,由此当n=0时,R<1>不存在,而当n=1时,R<1>存在;

[1935] A<1>表示氧或硫原子;

[1936] X为-CONR<7>R<8>、-COOR<9>、-CO-R<10>或CN;

[1937] 当R<1>存在时,R<2>、R<3>、R<4>和R<5>相同或不同,且各自独立为氢、卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、硝基氨基、氰基、叠氮基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、氨基衍生物、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物,

[1938] 条件是至少一个取代基R选自R<1>(当其存在时),R<2>、R<3>、R<4>或R<5>不是氢;

[1939] R<6>为氢、烷基、芳基或-CH2-R<6a>,其中R<6a>为芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[1940] R<7>、R<8>和R<9>相同或不同,并各自独立为氢、羟基、烷基、芳基、杂环或氧基衍生物;且

[1941] R<10>为氢、羟基、巯基、卤素、烷基、芳基、杂环或硫代衍生物;

[1942] 它们的药学上可接受的盐、几何异构体(包括顺式和反式,Z和E异构体)、对映异构体、非对映异构体及其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1943] 在上式中,R<1>至R<5>的至少一个取代基不是氢。在美国专利第5,468,733和5,516,759号中提及了某些非经取代的化合物。美国专利第5,468,733公开了作为癌基因Ras蛋白抑制剂的非环取代的2-氧代-1-吡咯烷基和2-氧代-1-哌啶基衍生物。具体的是,这些化合物限制了Ras将正常细胞转化为癌细胞的能力,并因此可纳入用于治疗癌症的若干化学治疗的组合物中。

[1944] 美国专利第5,516,759号公开了存在于具有LHRH(促黄体生成激素释放激素)拮抗活性的12肽的N-端的非环取代的2-氧代-1-吡咯烷基、2-氧代-1-哌啶基和氮杂环庚烷基衍生物。这类LHRH拮抗剂用于治疗抑制性甾体在其中起关键作用的各种病症,包括避孕、青春期延迟、治疗良性前列腺增生症a.o。

[1945] 在下文列出的定义中,除非另外说明,否则R<11>和R<12>相同或不同,并各自独立为酰氨基、烷基、烯基、炔基、酰基、酯、醚、芳基、芳烷基、杂环或氧基衍生物、硫代衍生物、酰基衍生物、氨基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物,各自经任何适宜的基团任选地取代,所述适宜的基团包括但不限于,选自低级烷基或如下所述作为烷基的取代基的其它基团的一个或多个部分。

[1946] 将如本文使用的术语“氧基衍生物”,定义为包含-0-R<11>基团,其中R<11>为除了

“氧基衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷氧基、烯氧基、炔氧基、酰氧基、氨基酯基、氨基酰氨基、烷基磺酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、芳基亚磺酰基氧基、芳氧基、芳烷氧基或杂环氧基例如戊氧基、烯丙氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、2-萘氧基、2-吡啶基氧基、亚甲二氧基、碳酸酯。

[1947] 将如本文使用的术语“硫代衍生物”，定义为包含-S-R<11>基团，其中R<11>为除了“硫代衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷硫基、烯硫基、炔硫基和芳硫基。

[1948] 将如本文使用的术语“氨基衍生物”，定义为包含-NHR<11>或-NR<11>R<12>基团，其中R<11>和R<12>为如上所定义的。非限制实例为单-或二-烷基-、烯基-、炔基-和芳基氨基或混合的氨基。

[1949] 如本文使用的术语“酰基衍生物”，表示衍生自羧酸的残基，并因此被定义为包含式R<11>-CO-的基团，其中R<11>为如上所定义的并也可为氢。优选的是式-COR<11>的酰基衍生物，其中R<11>选自氢、C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12炔基、杂环和芳基。非限制实例为甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、戊酰基、月桂酰基、庚二酰基、环己烷酰基、巴豆酰基、富马酰基、丙烯酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、糠酰基、烟酰基、4-羧基丁酰基、草酰基、乙草酰基、半胱氨酸酰基、草氨酸酰基。

[1950] 将如本文使用的术语“磺酰基衍生物”，定义为包含式-SO-R<11>基团，其中R<11>为如前所定义的，除了“磺酰基衍生物”之外。非限制性实例为烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和芳基磺酰基。

[1951] 将如本文使用的术语“亚磺酰基衍生物”，定义为包含式-SO-R<11>基团，其中R<11>为除了“亚磺酰基衍生物”之外如上所定义的。非限制性实例为烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基和芳基亚磺酰基。

[1952] 将如本文使用的术语“烷基”，定义为饱和的，单价烃残基，该残基具有直链、支链或环部分或其组合，并通常含有1-20个碳原子，最常为1至12个碳原子，对于非环烷基优选的是1-7个碳原子，且对于环烷基优选的是3-7个碳原子(除非另外限定，否则在这两个优选的情况下都为“低级烷基”)，每个经优选的是1至5个独立地选自下列基团的取代基任选地取代：卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、硫氰酸根、酰基、酰氧基、磺酰基衍生物、亚磺酰基衍生物、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、环烷基、磺酸、磺酰胺、硫代衍生物、烷硫基、氨基酯基、氨基酰氨基、杂环、乙烯基、烷氧基(优选的是C1-5)、芳氧基(优选的是C6-10)和芳基(优选的是C6-10)。

[1953] 在某些实施方案中为含有1至7个碳原子的烷基，各自被选自下列基团的一个或多个取代基任选地取代：羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基。最优选的是C1-4烷基和C3-7环烷基，各自被一个或多个羟基、卤素、低级烷基或/和叠氮基任选地取代。

[1954] 在某些实施方案中烷基为羟甲基、丙基、丁基、2,2,2-三氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2,2-二氟丙基、2-碘-2,2-二氟乙基。

[1955] 如本文使用的术语“低级烷基”，并且除非另外限定，否则意指C1至C7饱和的直链、支链或环烃。非限制性实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环丙基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基，任选地经任何适

宜的基团(包括但不限于一个或多个部分选自如上所述用于烷基的基团)取代。优选的是,低级烷基为甲基。

[1956] 将如本文使用的术语“烯基”,定义为包含支链和无支链、不饱和的、具有至少一个双键的烃残基,并任选地经至少一个选自下列基团的取代基取代:卤素、羟基、巯基、氨基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、硝基、氰基、芳基和杂环。

[1957] 在某些实施方案中烯基为C2-C12烯基,特别是C2-6烯基,例如乙烯基(ethenyl)(=乙烯基(vinyl))、1-甲基-1-乙烯基、2,2-二甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等,其可经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代。最优先的为经一个或多个卤素或/和低级烷基任选地取代的乙烯基,并且特别是2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基和2,2-二氯乙烯基。

[1958] 将如本文使用的术语“炔基”,定义为包含单价支链或无支链、含有至少一个碳-碳三键的烃残基,例如乙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)等,并被至少一个选自卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、芳基、杂环、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基和酰基的取代基任选地取代。

[1959] 在某些实施方案中炔基为C2-12炔基,特别是C2-6炔基,该炔基经选自以下的一个或多个取代基任选地取代:卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、酰基、例如苯基和烷基的芳基,优选的是环烷基。

[1960] 在某些实施方案中为经低级烷基或/和卤素任选地取代的乙炔基、丙炔基和丁炔基,并且特别是1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基和3,3,3-三氟-1-丙炔基。

[1961] 当作为桥连基存在时,烷基、烯基和炔基表示直链-或支链C1-12,分别优先的是C1-4-亚烷基、或C2-12-,优选的是C2-4-亚烯基或-亚炔基部分。

[1962] 在支链衍生物通常由例如“正”、“仲”、“异”等前缀限定(例如“正-丙基”、“仲-丁基”的情况下,除非另外说明,否则基团都是正-形式。

[1963] 将如本文使用的术语“芳基”定义为包含从含有至少一个环、最常为1至3个环且通常含有6-30个碳原子的芳烃中通过移除一个氢而衍生的有机残基,例如苯基和萘基,各自经选自下列基团的一个或多个取代基任选地取代:卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、烷基氨基、羧基、酯、醚、酰氨基、叠氮基、磺酸、磺酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、C1-6-烷硫基、氧基酯基、氧基酰氨基、芳基、C1-6-烷氧基、C6-10-芳氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基。芳基残基优先地为含有6-10只碳原子的单环或双环。优先的芳基为经一个或多个独立选自下列的取代基任选地取代的苯基和萘基:卤素、硝基、氨基、叠氮基、C1-6-烷氧基、C1-6-烷基、C1-6-卤代烷基、磺酰基和苯基。

[1964] 在某些实施方案中,芳基为经一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基或硝基任选地取代的苯基,例如3-氯苯基和3-叠氮基苯基。

[1965] 如本文使用的术语“卤素”,包括Cl、Br、F、I的原子。

[1966] 如本文使用的术语“羟基”,表示式-OH的基团。

[1967] 如本文使用的术语“巯基”,表示式-SH的基团。

[1968] 如本文使用的术语“氰基”,表示式-CN的基团。

[1969] 如本文使用的术语“硝基”,表示式-NO₂的基团。

[1970] 如本文使用的术语“硝基氧基”,表示式-ONO₂的基团。

- [1971] 如本文使用的术语“氨基”，表示式-NH₂的基团。
- [1972] 如本文使用的术语“叠氮基”，表示式-N₃的基团。
- [1973] 如本文使用的术语“羧基”，表示式-COOH的基团。
- [1974] 如本文使用的术语“磺酸”，表示式-SO₃H的基团。
- [1975] 术如本文使用的语“磺酰胺”，表示式-SO₂NH₂的基团。
- [1976] 将如本文使用的术语“酯”，定义为包含式-COO-R<11>基团，其中R<11>为除了氨基衍生物、硫代衍生物或氨基衍生物之外如上文所定义的。优选的为式-COOR<11>的酯，其中R<11>选自C1-12烷基、C2-12烯基、C2-12烯基和芳基。最优选的为其中R<11>为低级烷基，特别是甲基的酯。
- [1977] 将术语“醚”定义为选自C1-50-直链或支链烷基，或C2-50-直链或支链烯基或炔基或其的组合的基团，其被一个或多个氧原子间隔。
- [1978] 将术语“酰氨基”定义为包含-CONH₂或-CONHR<11>或-CONR<11>R<12>的基团，其中R<11>和R<12>为如上文所定义的。
- [1979] 将如本文使用的术语“杂环”，定义为包含如上文所定义的芳族的或非芳族的环烷基、烯基，或炔基部分，具有间隔碳环结构的至少一个O、S和/或N原子，并任选地，碳环结构的碳之一可经羰基替代，并任选地经任何适宜的基团（包括但不限于选自低级烷基，或如上所述用于烷基的其它基团一个或多个部分）取代。杂环的非限制性实例为经烷基或如上所述用于烷基的基团任选地取代的吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、异苯并吡喃基、苯并噻吩基、吡唑基、吲哚基、吲嗪基、嘌呤基、异吲哚基、咔唑基、噻唑基、1,2,4-噻二唑基、硫吗啉基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、呋喃并吡喃基、苯并呋喃基、苯并氧杂环庚三烯基(benzoxepinyl)、异噁唑基、噁唑基、噻蒽基、苯并噻唑基或苯并噁唑基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基、1-氧化吡啶基、菲啶基、吖啶基、萘嵌二氮杂苯基、菲咯啉基、吩噻嗪基、呋咱基、苯并间二氧杂环戊烯基、异苯并二氢呋喃基、吲哚啉基、咕吨基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞昔基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吗啉代、吗啉基、1-氧杂螺(4.5)十-2-基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、糖部分(即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖、果糖，其也可被取代)。术语“杂环”也包括的双环、三环和四环、螺环基团，其中将任何上述杂环与独立地选自以下的一个或两个环稠合：芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一个单环杂环，或其中将单环杂环基通过亚烷基桥连，例如奎宁环基、7-氮杂双环(2.2.1)庚烷基、7-氧杂双环(2.2.1)庚烷基、8-氮杂双环(3.2.1)辛烷基。
- [1980] 杂环可选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧化吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基，各自经选自卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基的一个或多个取代基任选地取代。在某些实施方案中，杂环选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基，各自经选自卤素、烷基、经卤素取代的烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基的一个或多个取代基任选地取代，并且特别选自经一个或多个卤素、例如甲酰基的酰基、氰基和/或例如甲基的低级烷基任选地取代的2-和3-噻吩基。
- [1981] 在上文的定义中，应当理解当将例如R<1>、R<2>、R<3>、R<4>、R<5>、R<7>、R<8>、R<9>

>、R<10>的取代基经杂原子或羰基连接至其余分子时,可将直链-或支链,C1-12-,优选的是C1-4-亚烷基或C2-12,优选的是C2-4-亚烯基或-亚炔基桥任选地插入杂原子或羰基和其余分子的连接点之间。

[1982] 以其作为碱的游离形式存在的式(I)化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的酸处理所述游离碱得到:例如无机酸,例如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[1983] 可将含有酸性质子的式(I)化合物通过用适当的有机和无机碱处理,转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式,例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括,例如铵盐,碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙盐等,有机碱盐,例如N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)盐,以及氨基酸盐例如,精氨酸、赖氨酸等的盐。

[1984] 相反地,可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[1985] 式I化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[1986] 许多式I化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以R或S构型存在,使用所述R和S符号与在Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30中所述的规则一致。

[1987] 本发明也涉及所有的立体异构体形式,例如式I化合物的对映异构和非对映异构形式或其混合物(包括所有可能的立体异构体的混合物)。

[1988] 此外,含有烯基的式I的某些化合物可作为Z(顺式)或E(反式)异构体存在。在每个情况下,本发明包括混合和单独的个体异构体。

[1989] 就哌啶基或氮杂环庚烷基环的平面而言,在哌啶基或氮杂环庚烷基环上的多个取代基也可彼此为顺式或反式关系。

[1990] 某些式I化合物也可存在互变异构形式。尽管未在上式中明确指明,也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[1991] 除非特别提及具体的异构体形式,否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

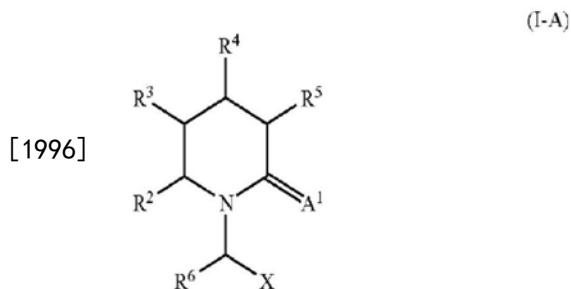
[1992] 本发明在其范围内还包括式I化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

[1993] 如本文使用的术语“前药”包括在体内迅速转化为根据本发明的母体化合物(例如,通过在血液中水解)的化合物形式。前药是在显示它们的药理作用之前具有通过生物转化修饰的基团的化合物。这类基团包含易于氧化、环化或裂解的部分,在生物转化之后的化合物保留了或变得有药理学活性。例如,代谢地可裂解基团形成了本领域技术人员熟知的基团类型。它们包括,但不限于如下基团:如烷酰基(即乙酰基、丙酰基,丁酰基等)、未被取代的和经取代的碳环芳酰基(例如苯甲酰基、经取代的苯甲酰基及1-和2-萘甲酰基)、烷氧羰基(例如乙氧羰基)、三烷基硅烷基(例如三甲基硅烷基和三乙基硅烷基)、与二羧酸(例如氯琥珀胆碱)、磷酸、硫酸、磺酸、磺酰基、亚磺酰基等形成的单酯。具有可生物转化基团的化合物具有下列优势:由于存在可生物可转化的基团,它们赋予母体化合物提高的溶解度和/或吸收速率,因此显示改善的生物利用度。T.Higuchi和V.Stella, "Pro-drugs as Novel

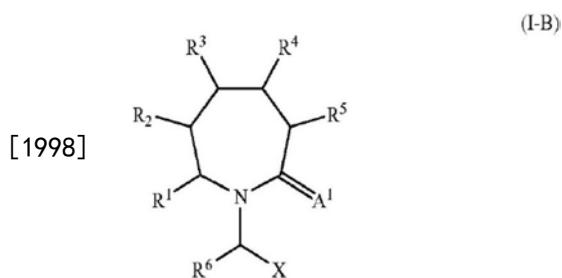
Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[1994] 术语“R取代基”独立地意指R<1>、R<2>、R<3>、R<4>或R<5>。

[1995] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的式I化合物,其中n表示0。该化合物为6元环结构(2-硫代-或2-氧代-哌啶基衍生物),其中由于n=0,R<1>不存在,并如式(I-A)所示



[1997] 根据下列实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式I化合物,其中n表示1。该化合物为7元环结构(2-硫代-或2-氧代-氧杂环庚烷基衍生物),其中由于n=1,R<1>存在,并如式(I-B)所示



[1999] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中n=0,R<3>和/或R<4>不是氢,且R<2>和R<5>表示氢。

[2000] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中n=1,R<2>、R<3>和/或R<4>不是氢,且其中R<1>和R<5>表示氢。

[2001] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的所述化合物,其中当n=0时选自R<3>或R<4>,或当n=1时选自R<2>、R<3>或R<4>的仅一个R取代基不是氢,而剩余的R取代基都为氢。我们据此意指单基取代的2-硫代-或2-氧代-哌啶基或2-硫代-或2-氧代-氮杂环庚烷基衍生物。

[2002] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式I化合物,其中A<1>表示氧原子。我们据此意指2-氧代-哌啶基或2-氧代-氮杂环庚烷基衍生物。

[2003] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式I化合物,其中X为CONR<7>R<8>,特别是CONH₂。我们据此意指2-氧代(或硫代)-哌啶基或2-氧代(或硫代)-氮杂环庚烷基的酰氨基衍生物。

[2004] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式I化合物,其中R<6>表示氢、C1-4烷基或CH₂-R<6a>基团,其中R<6a>表示杂环。最优先的是R<6>为C1-4烷基,特别是乙基。当R<6>为乙基时,我们意指2-(2-氧代(或硫代)-1-哌啶基)丁酰胺或2-(2-氧代(或硫代)-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺衍生物。

[2005] 根据另一个实施方案,本发明涉及根据本发明如上文所定义的式I化合物,其中R<6>连接的碳原子为S构型。在R<6>为乙基,A为氧且X为CON R<7>R<8>情况下,那么我们意指(2S)-2-(2-氧代-1-哌啶基)丁酰胺或(2S)-2-(2-氧代-1-氮杂环庚烷基)丁酰胺衍生物。

[2006] 根据一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当n=1时R<2>,R<3>和R<4>相同和或不同,并各自独立为氢、卤素、硝基、硝基氧基、氰基、羧基、酰氨基、磺酸、磺酰胺、烷基、烯基、炔基、酯、醚、芳基、杂环、酰基衍生物、磺酰基衍生物或亚磺酰基衍生物:

[2007] 当存在时R<1>,当n=0时R<2>和R<5>为氢;

[2008] R<6>为氢、烷基、芳基或-CH₂-R<6a>,其中R<6a>为芳基、杂环、卤素、羟基、氨基、硝基或氰基;

[2009] 条件是,当R<6>为氢时,X为-CONR<7>R<8>且化合物

[2010] 既不是(2R)-2-[(6R)-6-甲基-2-氧代氮杂环庚烷基]-3-苯基丙酸甲酯

[2011] 也不是(2S)-2-[(4R)-4-甲基-2-氧代氮杂环庚烷基]-3-苯基丙酸甲酯。

[2012] 根据该实施方案,该化合物通常是这样的,当R<6>为苄基时,X为-COOCH₃且n=1,当R<3>和R<4>都为氢时R<2>不是甲基,且当R<2>和R<3>都为氢时R<4>不是甲基。

[2013] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当n=1时R<2>,R<3>和R<4>相同或不同,且各自独立为氢;氰基;羧基;酰氨基;

[2014] C₁-12烷基,各自经选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环烷基、酰基、芳基和杂环的一个或多个取代基任选地取代;

[2015] C₂-12烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2016] C₂-12炔基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、烷基、芳基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;式-CO-R<11>的酰基衍生物,其中R<11>选自C₁-12烷基、C₂-12烯基、C₂-12炔基、杂环和芳基;

[2017] 式-CO-O-R<11>的酯,其中R<11>选自C₁-12烷基、C₂-12烯基、C₂-12炔基和芳基;

[2018] 选自三唑基、四唑基、吡咯烷基、吡啶基、1-氧化吡啶基、硫吗啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噁唑基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和哌嗪基的杂环,各自经选自卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、硝基、氨基、酰基和苯基的一个或多个取代基任选地取代;

[2019] 芳基,各自经选自C₁-6烷基、C₁-6卤代烷基、C₁-6烷氧基、C₁-6烷硫基、氨基、叠氮基、磺酰基、芳基和硝基的一个或多个取代基任选地取代。

[2020] 根据另一个实施方案,本发明涉及如上文所定义的化合物,其中当n=1时R<2>,R<3>和R<4>相同或不同,且各自独立为氢;

[2021] C₁-7烷基,各自经选自羟基、卤素、氰基、硫氰酸根、烷氧基、叠氮基、烷硫基、环丙基、酰基和苯基的一个或多个取代基任选地取代;

[2022] C₂-6烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2023] C₂-6烷基,各自经选自卤素、氰基、硫氰酸根、叠氮基、烷硫基、环烷基、苯基和酰基的一个或多个取代基任选地取代;

[2024] 选自四唑基、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基和噻吩基的杂环,各自经

选自卤素、烷基、经卤素取代的烷基、酰基、烷氧基、硝基、氨基和苯基的一个或多个取代基任选地取代；

[2025] 苯基，各自经选自C1-6烷基、经卤素取代的烷基、卤素、烷氧基、氨基、叠氮基、磺酰基、苯基和硝基的一个或多个取代基任选地取代。

[2026] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<2>、R<3>和R<4>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基，独立地表示经一个或多个卤素、羟基、低级烷基和/或叠氮基任选地取代的C1-4-烷基或C3-7-环烷基。

[2027] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<2>、R<3>和R<4>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基，独立地表示经一个或多个卤素和/或低级烷基任选地取代的乙烯基。

[2028] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<2>、R<3>和R<4>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基，独立地表示经一个或多个卤素和/或低级烷基任选地取代的乙炔基、丙炔基或丁炔基。

[2029] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<2>、R<3>和R<4>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基，独立地表示经一个或多个卤素、低级烷基、叠氮基和/或硝基任选地取代的苯基。

[2030] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<2>、R<3>和R<4>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基，独立地表示经一个或多个卤素、酰基、氰基和/或低级烷基任选地取代的2-或3-噻吩基。

[2031] 根据具体的实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中当n=1时选自基团R<3>、R<4>和R<2>或当n=0时选自基团R<3>和R<4>的至少一个R取代基为羟甲基、丙基、丁基、3,3,3-三氟丙基、2,2,2-三氟乙基、环丙基甲基、碘甲基、叠氮基甲基、2-噻吩基、3-氯苯基、3-叠氮基苯基、2,2-二氟乙烯基、2,2-二溴乙烯基、2,2-二氯乙烯基、2-乙炔基、5-甲基-2-噻吩基、5-甲酰基-2-乙炔基、5-氰基-2-噻吩基、3-溴-2-噻吩基、4-甲基-2-噻吩基、3,3,3-三氟-1-丙炔基、1-丙炔基、环丙基乙炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-丁炔基、2,2-二氟丙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2-溴-2,2-二氟乙基和2-碘-2,2-二氟乙基。

[2032] 根据又一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中R<1>、R<2>、R<4>和R<5>都为氢。

[2033] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中R<1>、R<2>、R<3>和R<5>为氢。

[2034] 根据另一个实施方案，本发明涉及如上文所定义的化合物，其中n=1且R<1>、R<3>、R<4>和R<5>为氢。

[2035] 在所有上文-提及的范围中，当R<6>连接的碳原子不对称时，它可为“S”-构型。

[2036] 本发明如上文所定义的代表性的化合物选自2-[5-(羟甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-丙基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3,3,3-三氟丙基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(环丙基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺、2-[2-氧代-5-(2-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[2-氧代-5-(3-噻吩基)-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-氯苯基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺、2-[5-(3-叠氮基苯基)-2-氧

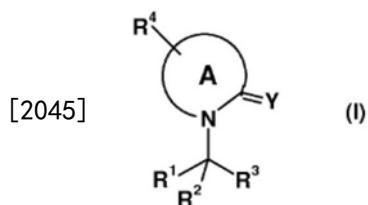
庚烷基]丁酰胺、2-[4-(1-丁炔基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2-二氟丙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺、2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺。

[2037] 结果得到下列化合物：

- [2038] (2S)-2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
 [2039] (2S)-2-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
 [2040] 2-(2-氧代-5-苯基-1-哌啶基)丁酰胺，
 [2041] (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧代-1-哌啶基]丁酰胺，
 [2042] 2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1-氮杂环庚烷基]丁酰胺。

[2043] xv) 国际专利申请公开文本第W02008/132139号

[2044] 在某些实施方案中,式(I)化合物如下：



[2046] 其中

[2047] Y为0或S。在某些实施方案中,Y为0。R1为氢或C-| .g烷基；

[2048] R2为氢；

[2049] R3为-CONR5R6、-COR7、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；R5、R6相同或不同，并独立地选自氢和C-| _6烷基；

[2050] R7为C<;| _6烷基；

[2051] A为选自以下的单环或双环的杂环部分：咪唑烷-1-基、1,3-噁唑烷-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、1,3-噻唑-3(2H)-基、1,3-噻唑烷-3-基、哌啶-1-基、氮杂环庚烷-1-基、5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基、六氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基、2,3-二氢-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-1-基、1,3-苯并噻吩-3(2H)-基、1,3-苯并噁唑-3(2H)-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-1(2H)-基、3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、3,4-二氢喹啉-1(2H)-基、1,3,4,5-四氢-2H-2-苯并氮杂I-2-基、1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂I-3-基；R4为R^a或R^b取决于A是否为单环或双环的杂环：

[2052] 在A为单环杂环部分的情况下,R^为选自下列基团的R^a:氢;经选自卤素、C-1.4烷氧基、C-1.4烷硫基、叠氮基、硝基氧基或芳基的取代基任选地取代的C-| .g烷基;经卤素任选地取代的C2-6烯基;经卤素任选地取代的C2-6炔基;叠氮基;烷氧基羰基氨基;芳基磺酰基氨基;经取代的或未被取代的芳基;或3-8元的经取代的或未被取代的杂环；

[2053] 在A为双环的杂环部分的情况下,R^为选自下列基团的R^:氢;硝基;氰基;卤素;杂环;氨基;芳基;经至少一个卤素任选地取代的C-| .g烷基;或经至少一个卤素任选地取代的C-| .g烷氧基；

[2054] 在某些实施方案中,化合物为如下：

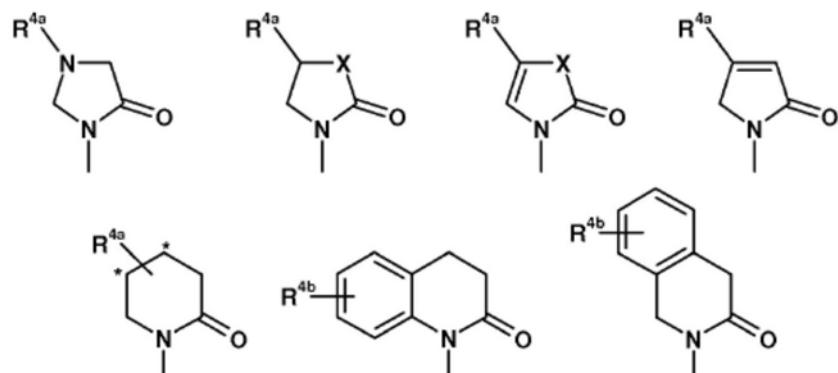
[2055] 对于化合物,在A=Y选自2-氧代-哌啶-1-基、2-氧代-氮杂环庚烷-1-基、2-氧代-

1,3-苯并噻唑-3(2H)-基或2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基的情况下, R3必须选自咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基。

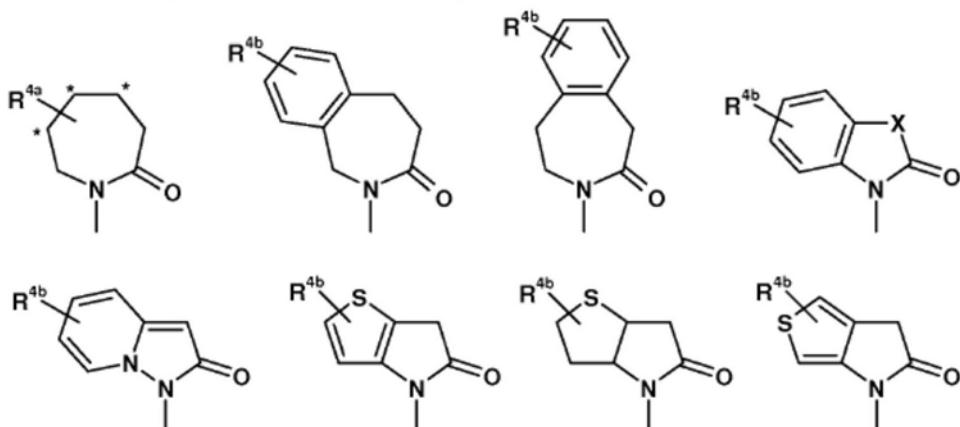
[2056] 对于化合物,在A=Y为5-氧代咪唑烷-1-基,R¹和R²为氢,R³为-CONR⁵R⁶,R⁵和R⁶为如上文所定义的情况下,那么R¹a不可为烷基、芳烷基或经取代的芳烷基。

[2057] 在A=Y为2-氧化-哌啶-1-基和2-氧化-氮杂环庚烷-1-基的任一个, R¹、R²和R³全部为氢的情况下,那么R⁴不可为2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2058] 在具体的实施方案中, A=Y 选自由以下组成的列表:



〔2059〕



[2060] 其中X为0或S,在更具体的实施方案中为0;在另一个实施方案中,X为S。

[2061] 在上文插图中的星号表示取代基R^a的连接部位。

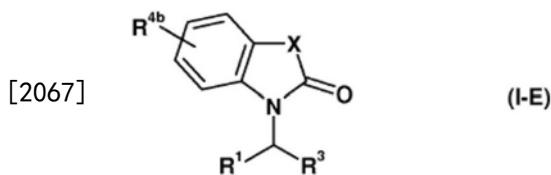
[2062] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONR⁵R⁶且R¹为C- μ g烷基时,R-1和R¹连接的碳原子优选地为“S”-构型。

[2063] 在具体的实施方案中, R^1 为氢、甲基、乙基且 R^2 为氢。在具体的实施方案中, R_3 为 $-CONH_2$ 。

[2064] 在另一个具体的实施方案中, R^{\wedge} 为 1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。在具体的实施方案中, $R^{\wedge}a$ 为可经卤素任选地取代的 C₁-C₆ 烷基; 或苯基。

[2065] 在另一个具体的实施方案中, R^1b 为氢、卤素、硝基、氰基或经卤素任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[2066] 在又一个实施方案中,化合物可用于上文提及病症具体的是癫痫的治疗,该化合物具有式(I-E),以及它的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,



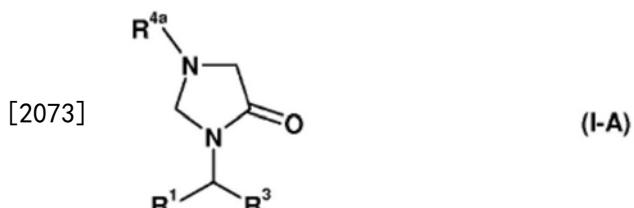
[2068] 其中

[2069] X为0或S;

[2070] R-1为氢或C-1.g烷基,在更具体的实施方案中为氢;

[2071] R₃为咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基;R¹b为氢;硝基;氰基;卤素;经卤素任选地取代的C-1.g烷基;经卤素任选地取代的C-1.g烷氧基。

[2072] 本发明的另一个方面在于具有式(I-A)的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,



[2074] 其由

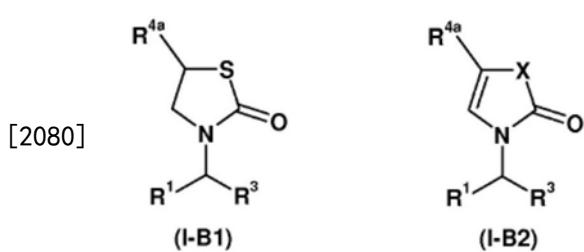
[2075] R1为氢或C₁-C₄烷基,优选地为氢、甲基或乙基;在更具体的实施方案中,R¹为乙基。

[2076] R₃为-CONH₂、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基，优选的是R₃为-CONH₂。

[2077] $R^{\wedge}a$ 为氢或芳基;条件是除2-(5-氧代咪唑烷-1-基)乙酰胺之外。优选的是 $R^{\wedge}a$ 为芳基,例如苯基,其可经卤素、硝基、烷氨基,具体的是经硝基优选地取代。

[2078] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C-₁._g烷基时,R¹和R²连接的碳原子优先地为“S”-构型。

[2079] 本发明的另一个方面在于具有式(I-B1或I-B2)的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物，或其药学上可接受的盐。



[2081] 其中在式(I-B2)中的X为S或0,在更具体的实施方案中为S。

[2082] R1为氢或C- $\text{---}^1\text{H}_2$ 烷基,优选的为氢、甲基或乙基;在更具体的实施方案中,R¹为乙基。

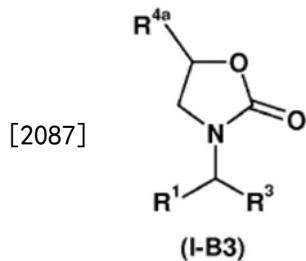
[2083] R₃为-CONH₂、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；优选的是R³为-CONH₂。

[2084] R^1 a为氢;经卤素或C-1.4烷氧基任选地取代的C-1.g烷基;芳基;或经卤素任选地取代的C2.g烯基。优选的是, R^1 a为经卤素任选地取代的C-1.g烷基,或经卤素任选地取代的C2-6烯基、或芳基。在更具体的实施方案中, R^1 a为经卤素任选地取代的C-1.g烷基或芳基。

[2085] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C(=O)-g-烷基时,R¹-1和R²连接的碳原子

优选地为“S”-构型。

[2086] 本发明的另一个方面在于具有式(I-B3)的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,



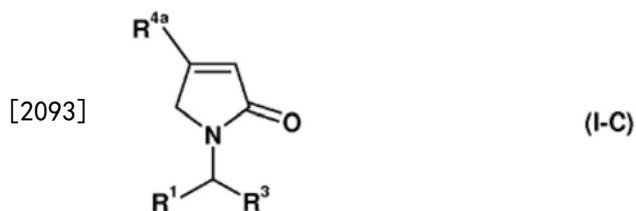
[2088] 其中

[2089] R1为氢或C- μ g烷基, 优选的为氢、甲基或乙基; 更优选的是R1为乙基。

[2090] R₃为-CONH₂、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；优选的是R¹为-CONH₂，R²a为经卤素或C-1.4烷氧基任选地取代的C₁-5烷基；芳基；或经卤素任选地取代的C₂-g烯基。优选的是，R²a为经卤素任选地取代的C₁-g烷基，或经卤素任选地取代的C₂-g烯基。

[2091] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C-*l*.g烷基时,R-1和R²连接的碳原子优选地为“S”-构型。

[2092] 本发明的另一个方面在于具有式(I-C)的新化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,



[2094] 其中

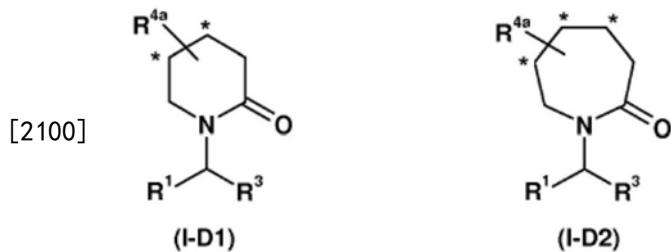
[2095] R1为氢或C-₁.₂g烷基,具体的为氢、甲基或乙基。

[2096] R3为-CONH2、咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基；具体的是R¹为-CONH2。

[2097] $R^{\wedge}a$ 为经卤素或C-1.4烷氧基任选地取代的甲基、乙基、丁基、未被取代的苯基或经卤素取代的苯基,经卤素或C-1.4烷氧基任选地取代的C-1.g烷基;或 $R^{\wedge}a$ 为经卤素任选地取代的C2-6烯基。优选的是, $R^{\wedge}a$ 为经卤素任选地取代的甲基、未被取代的苯基或经卤素取代的苯基。

[2098] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C-₁._g烷基时,R¹和R²连接的碳原子优先地为“S”-构型。

[2099] 本发明的另一个方面在于具有式(I-D1或I-D2)的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,

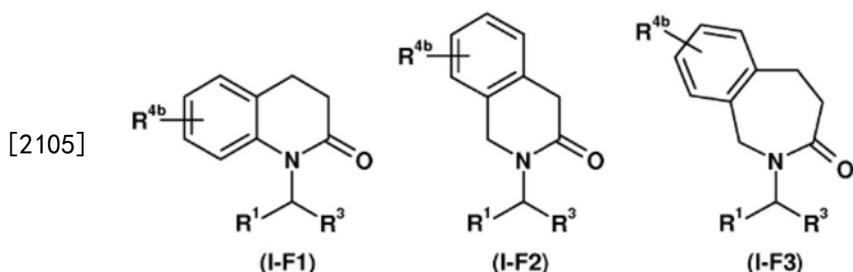


[2101] 其中

[2102] R-1为氢或C-|.g烷基,具体的是氢;R3为咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基。在一个实施方案中,R¹为1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。在更具体的实施方案中,R¹为1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基;R¹a为氢、经卤素或C-1.4烷氧基任选地取代的C-|.g烷基;芳基;或经卤素任选地取代的C2-g烯基。在具体的实施方案中,R¹a为经卤素任选地取代的C-|.g烷基;芳基;或经卤素任选地取代的C2-6烯基。在更具体的实施方案中,R¹a为经卤素任选地取代的C-|.g烷基;或芳基;例如丙基或苯基。

[2103] 条件是当R¹和R²为氢时, R³不为2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2104] 本发明的另一个方面在于具有式(I-F1、I-F2或I-F3)的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物，或其药学上可接受的盐，



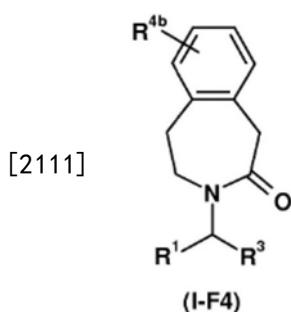
[2106] 其中

[2107] R-1为氢或C-1.g烷基,优选的为氢、甲基或乙基;更优选的是,R¹为氢。

[2108] R3为-CONH2、咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基；在更具体的实施方案中，R3为-CONH2、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。R¹b为氢；卤素；硝基；氰基；经卤素任选地取代的C1-4烷基；经卤素任选地取代的C1-4烷氧基。在更具体的实施方案中，R¹为氢、卤素或氰基，更具体的是卤素。

[2109] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C-₁._g烷基时,R¹和R²连接的碳原子优先地为"S"-构型。

[2110] 本发明的另一个方面在于具有式(I-F4)的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物,或其药学上可接受的盐,



[2112] 其中

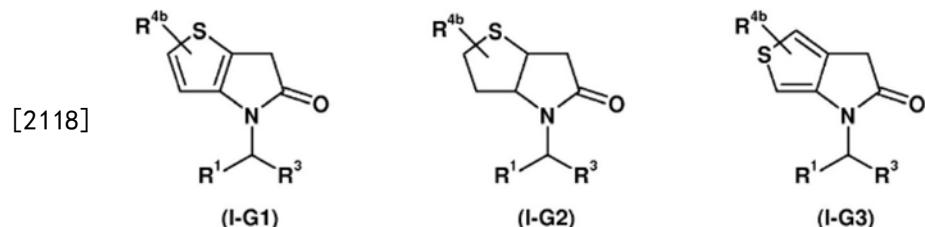
[2113] R-1为氢或C-1.g烷基,优选的是氢;

[2114] R^3 为咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基；具体的是， R^1 为 1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。更具体的是， R^1 为 1H-咪唑-4-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2115] $R^{\wedge}b$ 为氢;卤素;硝基;氰基;经卤素任选地取代的C-1.4烷基;经卤素任选地取代的C-1.4烷氧基;具体的是, R^{\wedge} 为氢、卤素或氰基。

[2116] 在具体的实施方案中,当R¹为-CONH₂且R²为C-*l*.g烷基时,R-1和R²连接的碳原子优选地为“S”-构型。

[2117] 本发明的另一个方面在于具有式(I-G1、I-G2或I-G3)中任一个的化合物、它们的几何异构体、对映异构体、非对映异构体及混合物，或其药学上可接受的盐，



[2119] 其中

[2120] R-1为氢或C-1.g烷基:优选的是氢;

[2121] R3为-CONH2、咪唑基、咪唑并吡啶基或咪唑并哒嗪基；在更具体的实施方案中，R³为-CONH2、1H-咪唑-1-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基。在甚至更具体的实施方案中，R3为1H-咪唑-4-基或咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[2122] R4D为氢;卤素;经卤素任选地取代的C-1.4烷基;经卤素任选地取代的C-1.4烷氧基。

基)-4-丙基氮杂环庚烷-2-酮;4-(1H-咪唑-4-基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;2-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基)乙酰胺;4-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;4-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}六氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮;2-(6-氯-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-甲基-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-氟-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2(1H)-酮;2-(6-氯-3-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酰胺;5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮;2-(6-氯-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;2-(6-溴-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;2-(6-碘-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;2-(6-氰基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;7-氯-2-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂I-3-酮;7-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,2,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂I-2-酮;和7-氯-3-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂I-2-酮。

[2124] 在某些实施方案中,本发明具体的化合物为选自下列基团的那些:1-(1H-咪唑-4-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮;1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮;6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;2-(6-溴-2-氧代-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺;和5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮。

[2125] 下列段落提供了制备根据本发明化合物的各种化学部分的定义,并且旨在一致地应用于整个说明书和权力要求中,除非另外明确列出的定义提供了更广泛的定义。

[2126] “C- β 烷基”意指具有1~6个,或1至4个碳原子的烷基。将该术语通过下列基团举例说明:例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、正-己基、三氟甲基等。“芳基”意指具有单环(例如苯基)或多稠合环(例如萘基)的6至14个碳原子的不饱和芳族碳环基团。优选的芳基包括苯基、萘基、菲基等。

[2127] “杂环”意指除了碳原子之外含有至少一个杂原子,例如氮、氧和/或硫的饱和的或不饱和的环系统。“杂环”包括“杂芳基”和“杂环烷基”。

[2128] “杂芳基”意指单环杂芳族的,或双环的或三环的稠环杂芳族基团。具体的杂芳族基团的实例包括任选经取代的吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]

苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噁嗪基、噁唑啉基、酞嗪基(ptalazinyl)、噁喔啉基、噌啉基、naphyridinyl、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、噁啉基、异噁啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢噁啉基、5,6,7,8-四氢异噁啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、咕吨基、苯并噁啉基、咪唑并嘧啶基、咪唑并哒嗪基、咪唑并噻唑基或咪唑并噻二唑基。

[2129] “C2-6烯基”意指优选地具有2至6个碳原子并具有烯基不饱和性质的至少1或2个部位的烯基。优选的烯基包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl)、-CH=CH₂)、正-2-丙烯基(烯丙基、-CH₂CH=CH₂)等。

[2130] “C2-6炔基”意指优选地具有2至6个碳原子并具有炔基不饱和性质的至少1-2个部位的炔基，优选的炔基包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)等。

[2131] “C3-8环烷基”意指具有单环(例如环己基)或多稠合环(例如降冰片基)的3至8个碳原子的饱和碳环基团。优选的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。

[2132] “杂环烷基”意指根据上文定义的C3-8环烷基，其中1至3碳原子被选自O、S、NR(将R定义为氢或C-|.g烷基)的杂原子替代。“烷氧基”意指基团-O-R，其中R包括“C-μg烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3-8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2133] “氨基”意指基团-NRR'，其中每个R、R'独立为氢、“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3-8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”，并且其中R和R'，连同连接它们的氮原子一起可任选地形成3-8-元杂环烷基环。

[2134] “酰氨基”意指基团-C(=O)NRR'，其中每个R、R'独立为氢、“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3.8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”。

[2135] “杂芳基”，并且其中R和R'，连同连接它们的氮原子一起可任选地形成3-8-元杂环烷基环。

[2136] “酰氨基”意指基团-NRC(0)R'，其中R和R'如上文用于氨基的所定义的。

[2137] “脲基”意指基团-NR" C(0)NRR'，其中R和R'如上文用于氨基所定义的，且R"为如上文所定义的。“亚磺酰基”意指基团-SR，其中R包括“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3.8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2138] “亚磺酰基”意指基团-S(=O)R，其中R为“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3.8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2139] “磺酰基”意指基团-S(=O)2R，其中R为“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、“C3.8环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”。

[2140] “卤素”意指氟、氯、溴和碘原子。

[2141] “经取代或未被取代的”除非被单个取代基的定义另外限制，否则为上文所列的基团，如“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”以及

[2142] “杂芳基”等基团可用1至5个选自下列的取代基任选地取代：“C-|.g烷基”、“C2-6烯基”、“C2-6炔基”、

[2143] “环烷基”、“杂环烷基”、“氨基”、“酰氨基”、“酰氨基”、“脲基”、“芳基”、“杂芳基”、“烷氧基”、“卤素”、氰基、羟基、巯基、硝基、“酰氨基”、“硫烷基”、“亚磺酰基”、“磺酰基”等。

[2144] 以其作为碱的游离形式存在的式(I)化合物的酸加成盐形式可通过用下列适当的

酸处理该游离碱得到：例如无机酸，例如氢卤酸（例如盐酸或氢溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸等；或有机酸，例如乙酸、三氟乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲苯磺酸、乙苯磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸等。

[2145] 可将含有酸性质子的式(I)化合物通过用适当的有机和无机碱处理，转化为它们的具有治疗活性、无毒的碱加成盐形式，例如金属或胺盐。适当的碱盐形式包括，例如铵盐，碱金属和碱土金属盐，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，有机碱盐，例如N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)盐，以及氨基酸盐例如，精氨酸、赖氨酸等的盐。

[2146] 相反地，可将所述盐形式用适当的碱或酸处理转化为游离形式。

[2147] 式(I)化合物及它们的盐可为纳入本发明的范围内的溶剂化物的形式。这类溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。

[2148] 许多式(I)化合物和某些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个立体异构中心。该立体异构中心可以以R或S构型存在，使用所述R和S符号与在Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30中所述的规则一致。

[2149] 本发明也涉及所有的立体异构体形式，例如式(I)化合物或其混合物（包括所有可能的立体异构体的混合物）的对映异构和非对映异构形式。除非特别提及具体的异构体形式，否则就本发明提及的化合物而言旨在包括化合物的每个可能的异构体形式及其混合物。

[2150] 根据本发明的化合物可存在不同的多晶型。尽管未在上式中明确指明，也旨在将这类形式纳入本发明的范围内。

[2151] 某些式(I)化合物还可存在互变异构形式。这类形式尽管未在上式中明确指明，也旨在将其纳入本发明的范围内。

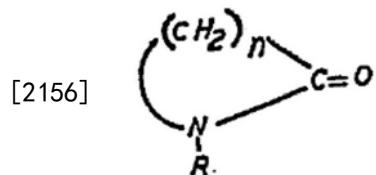
[2152] 本发明在其范围内还包括式(I)化合物及它的各种亚范围和亚族的前药形式。

[2153] 在具体的实施方案中，本发明涉及选自以下的化合物：(2S)-2-[3-(4-硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺；(2S)-2-[3-(2,4-二硝基苯基)-5-氧代咪唑烷-1-基]丁酰胺；(2S)-2-(5-氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)丁酰胺；2-[5-(碘甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]丁酰胺；2-(2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；2-(2-氧代-4-苯基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；2-(4-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；(+)-(2S)-2-(2-氧代-4-丙基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丁酰胺；(2S)-2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑-3(2H)-基)丁酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑-3(2H)-基)丙酰胺；2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)丁酰胺；2-(5-丁基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)丙酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑烷-3-基)丁酰胺；2-(2-氧代-5-丙基-1,3-噁唑烷-3-基)丙酰胺；(2S)-2-[2-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-噁唑烷-3-基]丁酰胺；1-{[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]甲基}哌啶-2-酮；1-(1H-咪唑-4-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮；1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-丙基哌啶-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮；1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-5-苯基哌啶-2-酮；1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮；1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-苯基哌啶-2-酮；1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮；1-(1H-咪唑-5-基甲

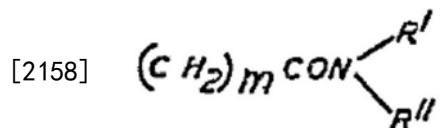
基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-(1H-咪唑-1-基甲基)-4-丙基哌啶-2-酮;1-{[6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]甲基}氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-丙基氮杂环庚烷-2-酮;5-丙基-1-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-5-基甲基)-5-苯基氮杂环庚烷-2-酮;5-苯基-1-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}氮杂环庚烷-2-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-4-丙基氮杂环庚烷-2-酮;4-(1H-咪唑-4-基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;2-(5-氧化-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-4-基)乙酰胺;4-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-4,6-二氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;4-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}六氢-5H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-1H-噻吩并[3,4-b]吡咯-2(3H)-酮;2-(6-溴-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-氯-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-溴-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;6-溴-3-(2-氧化丙基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;2-(6-硝基-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-溴-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)丙酰胺;2-(6-溴-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;2-(6-甲基-2-氧化-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙酰胺;6-氟-3-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮;1-(1H-咪唑-4-基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2(1H)-酮;2-(6-氯-3-氧化-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酰胺;5-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,4-二氢异喹啉-3(2H)-酮;2-(6-氯-2-氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;2-(6-溴-2-氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;1-(1H-咪唑-4-基甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;2-(6-碘-2-氧化-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺;7-氯-2-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂I-3-酮;7-氯-2-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,2,4,5-四氢-3H-2-苯并氮杂I-3-酮;7-氯-3-(1H-咪唑-4-基甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂I-2-酮;和7-氯-3-{[2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]甲基}-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂I-2-酮。

[2154] xvi) 英国专利1,039,113

[2155] 根据本发明的新化合物为以下通式的N-取代的内酰胺:



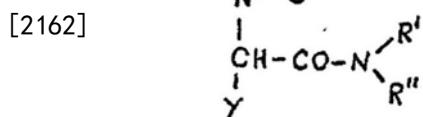
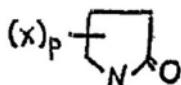
[2157] 其中N为3至5的整数且R表示



[2159] 的残基,其中m为0、1或2,且R'为氢原子或烷基、环烷基、烯基或炔基残基,该残基可含有3至6个碳原子,或芳基残基,且R''为氢原子或烷基残基,或R'和R'',连同连接它们的氮原子一起形成杂环,例如5元吡咯烷环。

[2160] xvii) 英国专利1,309,692

[2161] 根据本发明,提供了以下通式的新的N-取代的内酰胺:

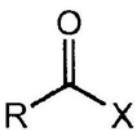


[2163] 其中X为氢原子或含有1~6个碳原子的烷基、烯基或炔基残基,p为1~6的整数,Y为氢原子或含有1~6个碳原子的烷基、烯基或炔基残基或环烷基残基,且可为相同或不同的R'和R'',为氢原子或烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基残基,或R'和R'',连同连接它们的氮原子一起形成可以含有其他杂原子的杂环残基,条件是符号X和Y中的至少一个不是氢原子。

[2164] 丙戊酸

[2165] 在某些实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合施用。

[2166] 适用于本发明的方法和组合物的丙戊酸的类似物和衍生物包括下式的化合物:



[2167] 其中:

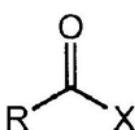
[2169] 每次出现的X独立地是-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-O-碱金属、-N(R¹)₂、-SH或-S-C₁₋₁₀烷基;

[2170] 每次出现的R独立地是直链或支链的C₁₋₃₀烷基;并且

[2171] 每次出现的R¹独立地是H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、芳基、或芳烷基;

[2172] 条件是R可以是未被取代的或被一个或多个-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-N(R¹)₂、-SH、-S-C₁₋₁₀烷基、或芳基取代。

[2173] 在其它实施方案中,适用于本发明的方法和组合物的丙戊酸的类似物和衍生物包括下式的化合物:



[2174] 其中:

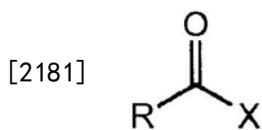
[2176] 每次出现的X独立地是-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-O-碱金属、-N(R¹)₂、-SH或-S-C₁₋₁₀烷基;

[2177] 每次出现的R独立地是CH[(CH₂)₂CH₃]₂,并且

[2178] 每次出现的R¹独立地是H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、芳基、或芳烷基;

[2179] 条件是R可以是未被取代的或被一个或多个-OH、C₁₋₁₀烷氧基、-N(R¹)₂、-SH、-S-C₁₋₁₀烷基、或芳基取代的。

[2180] 在其它实施方案中,适用于本发明的方法和组合物的丙戊酸的类似物和衍生物包括下式的化合物:



[2182] 其中：

[2183] 每次出现的X独立地是-OH、-O-碱金属、-SH或-NH₂；和

[2184] 每次出现的R独立地是CH[(CH₂)₂CH₃]₂。

[2185] 用于制备上述式的化合物的方法可以被发现于,例如,美国专利第:4,558,070;4,595,695;4,654,370;4,895,873;4,913,906;5,017,613;5,019,398;5,049,586;5,162,573;5,440,023;5,856,569;6,131,106和6,610,326号。

[2186] 丙戊酸的其它名称和说明也包括在本文中,例如双丙戊酸钠,地西洋长效胶囊(Valrelease),2-丙基戊酸(盐或酯),丙戊酸,VPA和丙戊酸钠。

[2187] 通过施用SV2A抑制剂治疗伴认知缺损的CNS障碍的方法

[2188] 在一个方面,本发明通过在有需要的受试者中施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,提供了用于在受试者中治疗或改善认知功能、延迟或减缓认知缺损的发展、或降低认知功能减退的速度的方法和组合物,所述受试者患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍(例如,与年龄有关的认知缺损、MCI、遗忘型MCI、痴呆、AD、有前驱症状的AD、PTSD、精神分裂症、ALS,以及与癌症治疗相关的认知缺损),或处于患有所述障碍的风险中。在某些实施方案中,组合施用SV2A抑制剂与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。在某些实施方案中,该SV2A抑制剂选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在其它实施方案中,该SV2A抑制剂是左乙拉西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是布立西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物或水合物或多晶型,或前药。在其它实施方案中,SV2A抑制剂是塞曲西坦或其衍生物或类似物或药学上可接受的盐、或溶剂化物、或水合物、或多晶型、或前药。在某些实施方案中,该伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损,例如轻度认知缺损(MCI)、与年龄相关记忆缺损(AAMI)、与年龄相关的认知减退(ARCD)。在本发明的一个实施方案中,该MCI是遗忘型MCI。在本发明的某些实施方案中,该伴认知缺损的CNS障碍是痴呆、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人患者。该受试者可以是人或例如非人灵长类、或啮齿类(例如,大鼠)等其它哺乳动物。在某些实施方案中,该受试者是人患者。

[2189] 该SV2A抑制剂及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的组合使用减少了治疗涉及认知功能障碍和其它情感障碍的CNS障碍(包括MCI、遗忘型MCI、AAMI、ARCE、痴呆、AD、PTSD、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、或与癌症治疗相关的认知缺损)所需的丙戊酸的量。在一个实施方案中,患有这类认知缺损的受试者是人患者,并因此减少了由丙戊酸引起的副作用而不降低功效。而且,该SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的组合的功效超过它们中的任一药物以其最佳剂量单独使用的功效,并因此是用于伴认知缺损的CNS障碍的改良治疗。

[2190] 可以理解,用于本发明的组合物和方法的化合物和活性剂当在外周施用时优选应易于穿透血脑屏障。但是,不能穿透血脑屏障的化合物,仍然可有效地直接施用于中枢神经系统中,例如,通过心室内或其它神经相容的途径(neuro-compatible route)。

[2191] 如本文使用的“组合”施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,包括同时施用和/或在不同时间施用,例如依次施用。该SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的同时施用可任选地与补充剂量的该SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和/或丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐相组合。同时施用药物包括以共-制剂(co-formulation)形式或分开的组合物的形式施用。

[2192] 依照本发明,可将单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的该SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,经任何适合的途径施用于受试者。在某些实施方案中,将该药物口服施用;但是,也可以通过静脉内、皮下、动脉内、肌内、脊柱内、直肠、胸腔内、腹膜内、脑室内(intracentricularly),或经皮、局部,或通过吸入施用。该活性剂可口服施用,例如,以通过本领域公认的操作制备的片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等形式。在某些实施方案中,可将该单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,经不同的途径施用于受试者。例如,将该SV2A抑制剂或其盐、溶剂化物、水合物、或多晶型静脉内施用,而将该丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型口服施用。

[2193] 在某些实施方案中,所述施用是减缓或延长释放。术语“延长释放”为药学领域公认,并被本文用于意指在延长的时期(自始至终或在该期间),例如大于或等于1小时内,活性化合物或活性剂从剂型至环境的受控释放。延长释放剂型将以基本上恒定的速率在延长的时期内释放药物,或将基本上恒定量的药物在延长的时期内递增地释放。本文使用的术语“延长释放”包括术语“受控释放”、“持久释放”、“持续释放”、“延迟释放”或“减缓释放”,因为这些术语会用于药学。在某些实施方案中,所述延长释放剂量以贴剂或泵的形式施用。

[2194] 根据本发明方法的活性剂和组合物的剂量方案将会根据所选的具体化合物或组合物、施用途径、待治疗的病症的性质、患者的年龄和状况、疗程或治疗阶段而变化,并且最终将由主治医师裁定。应当理解,施用的所述单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的量将是有效产生所需的生物学作用,例如有益的结果,包括临床结果的量,例如,使显示异常活性的脑区域(包括但不限于DG,CA3和/或内嗅皮层)中的神经活动正常化和/或引起认知功能改善的量。应当理解,可将有效量以多于一个剂量并在疗程内施用。

[2195] 如果通过植入物、装置或者减缓或延长释放型制剂来施用,单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以在患者一生中根据需要施用一次,或周期性地施用一次或多次。也可以使用介于这些临床应用的给药间隔之间的或比其更短的其它施用间隔,可以由本领域技术人员根据本发明方法确定其它施用间隔。

[2196] 施用所述单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A

抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型所需的持续时间可通过本领域技术人员的常规试验来确定。例如,可将所述单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用持续1-4周、1-3个月、3-6个月、6-12个月、1-2年、或更久,直至患者一生的时期。

[2197] 本领域已知的是,规范化体表面积是用于推断物种间剂量的适当方法。用于该剂量的人等效剂量(HED)可使用说明体表面积差异的下列公式来估计(参见Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research):

[2198] $HED = \text{动物剂量} \times (K_m \text{动物} / K_m \text{人})$

[2199] 其中K_m因子是体重除以体表面积(K_m大鼠已确定为6,且K_m人为37;参见Reagan-Saw, Nihal, Ahmad, 2007)。因此,大鼠10mg/kg的剂量与人1.6mg/kg等价($10\text{mg/kg} \times (6/37) = 1.6\text{mg/kg}$)。对于人受试者,为了从以mg/kg计的剂量计算出以mg计的剂量,将以mg/kg计的剂量乘以70kg典型的成人体重。

[2200] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的剂量是0.1至5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是7至350mg/天)。

[2201] 在本发明的某些实施方案中,可将所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以根据下列的剂量施用:例如,美国专利申请12/580,464、国际专利申请PCT/US2009/005647、美国专利申请61/105,847、美国专利申请61/152,631、美国专利申请61/175,536和美国专利申请61/441,251。在本发明的某些实施方案中,将所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型每12或24小时以约0.001至5mg/kg、约0.001至0.5mg/kg、约0.01至0.5mg/kg、约0.1至5mg/kg、或约1至2mg/kg、或约2至4mg/kg、或约2至3mg/kg、或约3至4mg/kg、或约0.2至0.4mg/kg、或约0.2至0.3mg/kg、或约0.3至0.4mg/kg、或约0.1至0.2mg/kg、或约0.01至2.5mg/kg、或约0.1至2.5mg/kg、或约0.4至2.5mg/kg、或约0.6至1.8mg/kg、或约0.5至2mg/kg、或约0.8至1.6、或约0.8至3.6、或约0.5至4mg/kg、或约0.04至2.5mg/kg、或约0.06至1.8mg/kg、或约0.05至3mg/kg或约0.08至约1.6mg/kg、或约0.08至3.6或约0.05至2mg/kg、或约0.01至1mg/kg、或约0.001至1mg/kg、或约0.5至5mg/kg、或约0.05至0.5mg/kg、或约0.8mg/kg、或约1.6mg/kg、或约3.6mg/kg、或约0.08mg/kg、或约0.16mg/kg、或约0.36mg/kg的日剂量施用。也可以使用高于这些剂量、介于其之间的、或小于其的其它剂量,所述其它剂量可以由本领域技术人员根据本发明方法确定。对于在若干天或周或更长时间内的重复施用,要根据所针对病症,将该治疗持续直到获得足够水平的认知功能。

[2202] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.001-5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是约0.07-350mg/天)。可以使用的剂量包括但不限于0.001mg/kg/天,0.0015mg/kg/天,0.002mg/kg/天,0.005mg/kg/天,0.0075mg/kg/天,0.01mg/kg/天,0.015mg/kg/天,0.02mg/kg/天,0.03mg/kg/天,0.04mg/kg/天,0.05mg/kg/天,0.1mg/kg/天,0.2mg/kg/天,0.3mg/kg/天,0.4mg/kg/天,0.5mg/kg/天,0.75mg/kg/天,1.0mg/kg/天,1.5mg/kg/天,2.0mg/kg/天,2.5mg/kg/天,3.0mg/kg/天,4.0mg/kg/天,或5.0mg/kg/天。在某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.001-0.5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所

述剂量是约0.07-35mg/天),或0.01-0.5mg/kg/天(其是约0.7-35mg/天)。也可以使用高于这些剂量、介于其之间的、或小于其的其它剂量,所述其它剂量可以由本领域技术人员根据本发明方法确定。

[2203] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.1至5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是7至350mg/天)。可以使用的剂量包括但不限于0.1mg/kg/天,0.5mg/kg/天,1mg/kg/天,1.5mg/kg/天,2mg/kg/天,2.5mg/kg/天,3mg/kg/天,4mg/kg/天,或5mg/kg/天。在某些实施方案中,剂量是1-2mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是70-140mg/天)。在本发明其它实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.1至0.2mg/kg/天。也可以使用高于这些剂量、介于其之间的、或小于其的其它剂量,所述其它剂量可以由本领域技术人员根据本发明方法确定。

[2204] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.01至2.5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是约0.7-180mg/天)。可以使用的剂量包括但不限于0.01mg/kg/天,0.02mg/kg/天,0.03mg/kg/天,0.04mg/kg/天,0.06mg/kg/天,0.08mg/kg/天,0.12mg/kg/天,0.14mg/kg/天,0.16mg/kg/天,0.18mg/kg/天,0.2mg/kg/天,0.4mg/kg/天,0.6mg/kg/天,0.8mg/kg/天,1.0mg/kg/天,1.2mg/kg/天,1.4mg/kg/天,1.6mg/kg/天,1.8mg/kg/天,2.0mg/kg/天,2.2mg/kg/天,2.4mg/kg/天,或2.5mg/kg/天。在某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是0.1-2.5mg/kg/天(假定典型人受试者为70kg,所述剂量是约7-180mg/天),0.1-0.2mg/kg/天(其是约7-15mg/天),0.2-0.4mg/kg/天(约14-30mg/天),0.4-2.5mg/kg/天(约25-180mg/天),0.6-1.8mg/kg/天(约40-130mg/天),0.04-2.5mg/kg/天(约2.5-180mg/天)或0.06-1.8mg/kg/天(约4-130mg/天)。在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂的剂量是40至130mg,140至300mg,200至300mg、或140至200mg。也可以使用高于这些剂量、介于其之间的、或小于其的其它剂量,所述其它剂量可以由本领域技术人员根据本发明方法确定。

[2205] 在本发明的某些实施方案中,施用的间隔是12或24小时。也可以采用更频繁的间隔,例如每6小时一次来施用。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.1至5mg/kg的总每日剂量每12或24小时施用(例如,就2mg/kg的每日剂量每12小时的施用而言,各次施用是1mg/kg)。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以1至2mg/kg的每日剂量每24小时施用。在另一个实施方案中,SV2A抑制剂以0.1-0.2mg/kg的每日剂量每24小时施用。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.01至2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时的施用而言,各次施用是0.4mg/kg)。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.1至2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.4至2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A抑制剂以0.6至1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A的选择性抑制剂以0.04-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A的选择性抑制剂以0.06-1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A的选择性抑制剂以0.001-5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A的选择性抑制剂以0.001-0.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,SV2A的选择性抑制剂以0.01-0.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2206] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂是左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、

水合物、溶剂化物或多晶型。左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以约1至2mg/kg、或约0.1至2.5mg/kg、或约0.4至2.5mg/kg、或约0.6至1.8mg/kg、或约2.0至3.0mg/kg、或约3.0至4.0mg/kg、或约2.0至4.0mg/kg、或约0.1至5mg/kg、或约70至140mg、或约7至180mg、或约25至180mg、或约40至130mg、或约140至300mg、或约200至300mg、或约140至200mg、或约7至350mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2207] 在其它实施方案中,左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是根据在表1或表2中列举的以“+”指明的每日剂量范围之一每12或24小时施用。

[2208] 表1左乙拉西坦的每日剂量

[2209]

较低范围 较高范围	0.1 mg/kg	0.4 mg/kg	0.6 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
1.8 mg/kg	+	+	+	+		
2 mg/kg	+	+	+	+		
2.5 mg/kg	+	+	+	+	+	
3 mg/kg	+	+	+	+	+	
4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

[2210] 表2在70KG人受试者中的左乙拉西坦的每日剂量

[2211]

较低范围 较高范围	7 mg	25 mg	40 mg	70 mg	140 mg	200 mg
130 mg	+	+	+	+		
140 mg	+	+	+	+		
180 mg	+	+	+	+	+	
200 mg	+	+	+	+	+	
300 mg	+	+	+	+	+	+
350 mg	+	+	+	+	+	+

[2212] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂是布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以约0.1至0.2mg/kg,或约0.01至2.5mg/kg,或约0.04至2.5mg/kg,或约0.06至1.8mg/kg,或约0.2至0.4mg/kg,或约7至15mg,或约0.7至180mg,或约2.5至180mg,或约4.0至130mg,或约14至30mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2213] 在其它实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.1mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、或2.0mg的每日剂量,但不多于2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、或35mg的每日剂量每12或24小时施用。在其它实施方案中,布

立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.0015mg/kg、0.0075mg/kg、0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、或0.03mg/kg的每日剂量,但不多于0.5mg/kg、0.4mg/kg、0.3mg/kg、0.2mg/kg、0.15mg/kg、0.1mg/kg、0.05mg/kg、或0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2214] 在其它实施方案中,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型根据在表3或表4中列举的以“+”指明的每日剂量范围之一每12或24小时施用。例如,布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以以0.1-35mg,0.5-35mg,0.75-35mg,1.0-35mg,1.5-35mg,2.0-35mg,0.1-30mg,0.1-25mg,0.1-20mg,0.1-15mg,0.1-10mg,0.1-5mg,0.1-2.5mg,0.0015-0.5mg/kg,0.0075-0.5mg/kg,0.01-0.5mg/kg,0.015-0.5mg/kg,0.02-0.5mg/kg,0.03-0.5mg/kg,0.0015-0.4mg/kg,0.0015-0.3mg/kg,0.0015-0.2mg/kg,0.0015-0.15mg/kg,0.0015-0.1mg/kg,0.0015-0.05mg/kg,或0.0015-0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2215] 表3布立西坦的每日剂量

[2216]

较低范围 较高范围	0. 0015 mg/kg	0. 0075 mg/kg	0. 01 mg/kg	0. 015 mg/kg	0. 02 mg/kg	0. 03 mg/kg
0. 04 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 05 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 1 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 15 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 2 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 3 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0. 5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

[2217] 表4在70KG人受试者中的布立西坦的每日剂量

[2218]

较低范围 较高范围	0.1 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg
2.5 mg	+	+	+	+	+	+
5 mg	+	+	+	+	+	+
10 mg	+	+	+	+	+	+
15 mg	+	+	+	+	+	+
20 mg	+	+	+	+	+	+
25 mg	+	+	+	+	+	+
30 mg	+	+	+	+	+	+
35 mg	+	+	+	+	+	+

[2219] 在本发明的某些实施方案中,SV2A抑制剂是塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。在某些实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.1mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、或2.0mg的每日剂量,但不多于2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、或35mg的每日剂量每12或24小时施用。在其它实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.0015mg/kg、0.0075mg/kg、0.01mg/kg、0.015mg/kg、0.02mg/kg、或0.03mg/kg的每日剂量,但不多于0.5mg/kg、0.4mg/kg、0.3mg/kg、0.2mg/kg、0.15mg/kg、0.1mg/kg、0.05mg/kg、或0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2220] 在本发明的某些实施方案中,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型根据在表5或表6中列举的以“+”指明的每日剂量范围之一施用。例如,塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型可以以0.1-35mg、0.5-35mg、0.75-35mg、1.0-35mg、1.5-35mg、2.0-35mg、0.1-30mg、0.1-25mg、0.1-20mg、0.1-15mg、0.1-10mg、0.1-5mg、0.1-2.5mg、0.0015-0.5mg/kg、0.0075-0.5mg/kg、0.01-0.5mg/kg、0.015-0.5mg/kg、0.02-0.5mg/kg、0.03-0.5mg/kg、0.0015-0.4mg/kg、0.0015-0.3mg/kg、0.0015-0.2mg/kg、0.0015-0.15mg/kg、0.0015-0.1mg/kg、0.0015-0.05mg/kg、或0.0015-0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2221] 表5塞曲西坦的每日剂量

[2222]

较低范围 较高范围	0.0015 mg/kg	0.0075 mg/kg	0.01 mg/kg	0.015 mg/kg	0.02 mg/kg	0.03 mg/kg
0.04 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.05 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.1 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.15 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.2 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.3 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.4 mg/kg	+	+	+	+	+	+
0.5 mg/kg	+	+	+	+	+	+

[2223] 表6在70KG人受试者中的塞曲西坦每日剂量

[2224]

较低范围 较高范围	0.1 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg
2.5 mg	+	+	+	+	+	+
5 mg	+	+	+	+	+	+
10 mg	+	+	+	+	+	+
15 mg	+	+	+	+	+	+
20 mg	+	+	+	+	+	+
25 mg	+	+	+	+	+	+
30 mg	+	+	+	+	+	+
35 mg	+	+	+	+	+	+

[2225] 当与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合提供时,由于丙戊酸-依赖性增加所述SV2A抑制剂的治疗指数,可将所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以亚治疗剂量水平施用。在某些实施方案中,由于与丙戊酸组合,SV2A抑制剂的治疗指数的增加大于在不存在丙戊酸下施用的SV2A抑制剂的治疗指数的至少约1.5倍、或2.0倍、或2.5倍、或3.0倍、或3.5倍、或4.0倍、或4.5倍、或5.0倍、或5.5倍、或6.0倍、或6.5倍、或7.0倍、或7.5倍、或8.0倍、或8.5倍、或9.0倍、或9.5倍、或10倍、或大于约10倍。在某些实施方案中,SV2A抑制剂与丙戊酸的组合减少了发挥其治疗作用所需的SV2A抑制剂的剂量。在本发明的某些实施方案中,与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合给予的SV2A抑制剂或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以约0.001mg/kg至5mg/kg、或约0.1至5mg/kg、或约1至2mg/kg、或约0.1至0.2mg/kg、或约0.01至2.5mg/kg、或约0.1至2.5mg/kg、或约0.4至2.5mg/kg、或约0.6至1.8mg/kg、或约0.04至2.5mg/kg、或约0.06至1.8mg/kg、或约0.01至1mg/kg、或约0.001至1mg/kg、或约0.5mg/kg至5mg/kg、或约0.05mg/kg至0.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。在某些实施方案中,与

丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合给予的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的量是亚治疗量。这样的亚治疗量可以是例如每日剂量，该剂量以小于5mg/kg、小于2.5mg/kg、小于2mg/kg、小于1.75mg/kg、小于1.6mg/kg、小于1.5mg/kg、小于1mg/kg、小于0.8mg/kg、小于0.6mg/kg、小于0.5mg/kg、小于0.4mg/kg、小于0.3mg/kg、小于0.2mg/kg、小于0.1mg/kg、小于0.05mg/kg、小于0.04mg/kg、小于0.03mg/kg、小于0.02mg/kg、小于0.01mg/kg、小于0.005mg/kg、或小于0.001mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2226] 丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐可以以至多常规剂量水平的剂量水平施用。丙戊酸已经被开具处方用于治疗癫痫，双相性精神障碍，偏头痛，和创伤后应激障碍。丙戊酸也被报告在治疗认知缺损中是有效的 (Koh等人., 36th annual meeting of the Society for Neuroscience, October 15, 2006, No. 273.14, D.3)。将100mg/kg/天的丙戊酸钠慢性皮下施用于记忆受损的老龄大鼠，治疗了它们的认知缺损，它们的表现记忆试验中是显著改善的。该剂量导致10 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平 (10 μ g/ml的总丙戊酸)。但是，采用50mg/kg/天的丙戊酸的慢性皮下施用的治疗无效。

[2227] 当与SV2A抑制剂组合提供时，由于SV2A抑制剂依赖性地增加丙戊酸的治疗指数，可将丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐以与常规水平不同的剂量水平施用。在某些实施方案中，由于与其SV2A抑制剂组合，丙戊酸的治疗指数的增加大于在不存在SV2A抑制剂下施用的丙戊酸的治疗指数的至少约1.5倍、或2.0倍、或2.5倍、或3.0倍、或3.5倍、或4.0倍、或4.5倍、或5.0倍、或5.5倍、或6.0倍、或6.5倍、或7.0倍、或7.5倍、或8.0倍、或8.5倍、或9.0倍、或9.5倍、或10倍、或大于约10倍。在某些实施方案中，丙戊酸与SV2A抑制剂的组合减少了发挥其治疗作用所需的丙戊酸的剂量。在某些实施方案中，与所述SV2A抑制剂组合施用的丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的量是亚治疗的量。在某些实施方案中，与SV2A抑制剂组合施用的丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的剂量是导致0.5至5 μ g/ml血浆的总血中丙戊酸的剂量。适用于丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的剂量是由本领域技术人员使用本发明方法容易地测定的。

[2228] 在某些实施方案中，其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合施用，SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的剂量各自相对于当单独给予它们来治疗伴认知缺损的CNS障碍时是亚治疗的。

[2229] 在某些实施方案中，施用适合量的SV2A抑制剂，以便减少丙戊酸的剂量(例如，影响认知功能改善的程度或治疗与年龄有关的认知缺损所需的剂量)，所述减少为单独(即，单独且不与其它治疗活性剂或化合物组合)施用时正常使用的丙戊酸的剂量的至少约20%、至少约30%、至少约40%、或至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或更多。该减少可反映在给定施用的施用量和/或在给定期内的施用量(减少的频率)上。

[2230] 在本发明的某些实施方案中，组合施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物及多晶型与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐可在受试者中获得更长或改善的治疗作用，其比仅施用丙戊酸或仅施用SV2A抑制剂所获得的治疗作用长或改善至少约1.5倍、或2.0倍、或2.5倍、或3.0倍、或3.5倍、或4.0倍、或4.5倍、或5.0倍、或5.5

倍、或6.0倍、或6.5倍、或7.0倍、或7.5倍、或8.0倍、或8.5倍、或9.0倍、或9.5倍、或10倍、或大于约10倍。

[2231] 本发明的组合物

[2232] 在一个方面,本发明提供包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中,SV2A抑制剂和丙戊酸可存在于单一剂量单位中(例如,一起组合于一粒胶囊、一片片剂、一份粉剂、或一份液体等中)。本文所述的组合物可含有多于一种SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和/或多于一种丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐。在某些实施方案中,SV2A抑制剂和丙戊酸是在包装在一起的分开的制剂中。

[2233] 本文所述的组合物还可含有药学上可接受的赋形剂,且可含有起到增强和/或辅助SV2A抑制剂和/或丙戊酸效应的其它活性剂。该组合物还可含有已知用于治疗认知功能障碍的另外的活性剂。

[2234] 在本发明中所述组合物可以是例如胶囊、片剂、糖衣片 (dragrees)、丸剂、锭剂、粉剂和粒剂的固体剂型。在适当的情况下,可将它们用例如肠溶衣的包衣制备,或可将它们配制以便提供一个或多个活性成分的受控释放,例如根据本领域熟知方法的持续或持久释放。在某些实施方案中,所述组合物为减缓、受控、或延长释放的形式。术语“延长释放”为药学领域公认,并被本文用于意指在延长的时期(自始至终或在该期间),例如大于或等于1小时内,活性化合物或活性剂从剂型至环境的受控释放。延长释放剂型将以基本上恒定速率在延长的时期内释放药物,或将基本上恒定量的药物在延长的时期内递增地释放。本文使用的术语“延长释放”包括术语“受控释放”、“持久释放”、“持续释放”或“减缓释放”,正如这些术语用于药学的情况。在某些实施方案中,所述延长释放剂量以贴剂或泵的形式施用。所述组合物还可以是包括溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂的液体剂型。

[2235] 可将该组合物通过如本文所述和本领域已知的任何适合途径为施用而具体地配制。用于胃肠外 (parental) 施用的组合物包括无菌水性和非水性可注射溶液、分散剂、混悬剂或乳剂以及临用前在无菌可注射溶液或分散剂中重构的无菌粉剂。用于口内和口服递送的组合物(包括舌下和口腔的施用,例如,Danckwerts等人,和口服)包括但不限于生物粘附聚合物、片剂、贴剂、液体和半固体(参见例如,Smart等人)。用于呼吸递送(肺和鼻递送)的组合物包括但不限于各种压力型定量吸入器 (pressurized metered dose inhalers)、干粉吸入器、喷雾器、水雾吸入器 (aqueous mist inhalers)、滴剂、溶液、混悬剂、喷雾剂、粉剂、凝胶剂、乳膏剂,以及例如脂质体和微球的专用系统(参见例如Owens等人,“Alternative Routes of Insulin Delivery”和Martini等人)。用于透皮递送的组合物包括但不限于胶剂、贴剂和微乳剂。用于上述和其它的其它适合的施用形式包括贮库型可注射制剂、栓剂、喷雾剂、乳膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴剂、埋植剂等。

[2236] 所述组合物还可含有助剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。预防微生物的作用可通过纳入各种抗菌和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯,三氯叔丁醇,苯酚山梨酸等来确保。还期望将等渗剂,例如糖、氯化钠等纳入组合物中。此外,持久吸收的可注射药物形式可通过纳入延缓吸收的活性剂,例如单硬脂酸铝和明胶提供。

[2237] 可将治疗制剂通过药学领域熟知的方法来制备,参见,例如,Goodman等人,2001;Ansel,等人,2004;Stoklosa等人,2001;以及Bustamante,等人,1993。

[2238] 在本发明的某些实施方案中,含有SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的组合物包含SV2A抑制剂,所述SV2A抑制剂的量是0.07-60mg,0.07-350mg,25-60mg,25-125mg,50-250mg,5-140mg,0.7-180mg,125-240mg,3-50mg,或3-60mg。在某些实施方案中,含有SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的组合物包含SV2A抑制剂,所述SV2A抑制剂的量是0.05-35mg。

[2239] 在本发明的某些实施方案中,含有与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的组合物所包含的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的量是0.05-35mg,0.07-60mg,0.07-350mg,或25-60mg,25-125mg,50-250mg,5-15mg,5-30mg,5-140mg,0.7-180mg,125-240mg,3-50mg,或0.07-50mg,或3-60mg。在某些实施方案中,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的量小于350mg、小于250mg、小于200mg、小于150mg、小于100mg、小于50mg、小于35mg、小于10mg,小于5mg,小于1mg,小于0.5mg,或小于0.1mg,小于0.07mg,或小于0.05mg。

[2240] 除了单独的或与丙戊酸或其类似物、衍生物或药学上可接受的盐组合的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和多晶型,本发明组合物和方法还可以包括其它治疗用活性剂。这些其它治疗用活性剂可以根据本发明方法在单一制剂中施用、同时施用或依次施用。

[2241] 本领域的普通技术人员应理解,本文所述的组合物和方法可修改和修饰以适于所针对的应用,并且本文所述的组合物和方法可用于其它适合的应用,而且这类其它的增加物和修饰并不偏离其范围。

[2242] 从随后的实验细节将会更好地理解本发明。但是,本领域技术人员将易于理解,讨论的具体的方法和结果仅是对如在下文实施方案中更完全描述的本发明进行说明。

[2243] 实施例

[2244] 认知缺损的介绍和模型

[2245] 表征为认知缺损的各种病症,例如,与年龄相关的记忆缺损 (AAMI)、轻度认知缺损 (MCI) 以及与年龄相关的认知减退 (ARCD) 被认为与衰老有关。其它的有关疾病为,例如,AD。动物模型用作发展和评价这类与年龄有关的认知缺损的治疗的重要资源。在动物模型中表征与年龄有关的认知缺损的特征通常扩展至人中的与年龄有关的认知缺损。因此,在这类动物模型中的功效预测了在人中的功效。

[2246] 可利用的模型中,认知缺损的Long-Evans大鼠模型特别适合于区别与疾病相关的认知缺损和与衰老相关的认知缺损间的不同。实际上,大量的行为特征描述已鉴定了在远交系老龄Long-Evans大鼠中认知缺损的自然发生形式 (Charles River Laboratories; Gallagher等人, Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993))。在用莫里斯水迷宫 (MWM) 进行的行为评价中,大鼠学习和记忆由该迷宫周围的空间线索配置引导的逃避平台的位置。表现的认知基础在探查试验中进行测试,所述探查试验使用了动物在搜寻所述逃避平台的位置中的空间偏好的量度。在该研究群体中的老龄大鼠游至可见的平台并无困难,但是当将该平台伪装,需要利用空间信息时,就检测到了年龄依赖性缺损。在远交Long-Evans系中的个体老龄大鼠的表现有很大不同。例如,部分那些大鼠与年轻成年大鼠有同样表现。但是,约40-50%超出了年轻大鼠表现的范围。在老龄大鼠中的这种可变性反映了可靠的个体差异。

因此,在老龄群体中某些动物是认知受损的,并称为老龄受损(AI),而其它动物是未受损的,并称为老龄未受损(AU)。参见,例如,Colombo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.94:14195-14199,(1997);Gallagher和Burwell,Neurobiol.Aging10:691-708,(1989);Rapp和Gallagher,Proc.Natl.Acad.Sci.93:9926-9930,(1996);Nicolle等人,Neuroscience 74:741-756,(1996);和Nicolle等人,J.Neurosci.19:9604-9610,(1999)。

[2247] 我们使用上述大鼠模型以鉴定个体AI和AU大鼠。我们随后在施用各种药理学治疗时对AI大鼠进行行为评价。

[2248] 实施例1:在老龄受损大鼠中SV2A的基因表达的增加

[2249] 在莫里斯水迷宫(MWM)中年轻、老龄受损和老龄未受损的大鼠的行为表征

[2250] 针对年轻(4月龄)和老龄(24月龄)不含病原体的雄性Long-Evans大鼠实施行为测试。

[2251] MWM设备由用水(27°C)填充的大、环状水池(直径为1.83m;高度为0.58m)组成,通过加入非毒性颜料或某些其它物质使所述水不透明。在典型的"隐藏的平台"版测试中,训练大鼠以发现伪装的白色逃避平台(高度为34.5cm),所述平台被放置在水表面下约1.0cm的迷宫的一个象限中心中。在行为的测试期间,这平台可以收缩至池的底部或升高至其距迷宫外部的标准的位置。在不同试验中平台的位置保持恒定。因为没有标记平台的位置的局部线索,大鼠有效地从在水池周边的任何起始位置定位平台的能力取决于使用环绕迷宫的信息。迷宫是被黑色帘环绕的,白色图是附着于黑色帘以提供空间线索的形态。在提示训练期间,表面涂有黑色的第二平台(高度37.5cm)被提高至水表面上2cm以控制与认知无关的因素。大鼠在水池中的行为是通过悬浮在水池中心上2.5m的照相机记录的。照相机连接于视频跟踪系统(HVS Image Advanced Tracker VP200)和运行由Richard Baker of HVS Image,Hampton,UK开发的HVS软件的PC电脑。

[2252] 针对衰老对认知的效果的敏感性和针对在远亲后代Long-Evans大鼠的老龄群体之内个体差异的可靠的测量最佳化MWM方案(Gallagher等人.Behav.Neurosci.107:618-626,(1993))。大鼠连续8天每天接受3次试验,使用60sec试验间的间隔。对于各训练试验,大鼠从环绕水池周边的4个均等地间隔的位置中的1个被放入迷宫。在不同试验中变换起始位置,因此预防使用反应策略(例如,总是从起始位置向左转以定位逃避平台)。如果大鼠在任何试验中在90sec之内不定位逃避平台,试验者引导大鼠至平台,在其中使大鼠保持30sec。每个第6个试验由探针试验组成以评价在迷宫中空间偏好(spatial bias)的发展。在这些试验期间,大鼠游泳,平台收缩至水池的底部,持续30sec,此时平台升高至其标准的位置以完成逃逸试验。在使用隐藏的平台完成方案时,使用可见的平台评价大鼠的提示学习情况。在6个训练试验的单一时间段中的不同试验中,变换这平台的位置。

[2253] 动物的位置相对于目标的接近程度被用于分析训练试验和探针试验表现。通过取样在迷宫中的动物的位置(10次/sec)测量接近程度以记录在1sec平均值中距逃避平台的距离。针对探针试验和训练试验两者,实施校正方法以使试验表现相对地不被在从在水池周边的多个起始位置到目标的距离中的差异所偏移。在进行这校正中,针对各试验计算平均游泳速度(径长/执行时间)。然后,在计算试验表现,即,训练试验中的累积的距离和探针试验中的到目标的平均距离之前,需要从记录移除用于以该速度从用于试验的起始位置游泳至目标的时间的量。因此,使用接近程度测量获得的得分被设计为在探针试验期间反映

探索误差,表示到最佳探索的偏差,所述最佳探索即到目标的直接路径和在该位置的相邻地区中探索。

[2254] 编辑视频跟踪的电脑记录以提供针对各个大鼠在迷宫中的表现的数据。通过方差分析(ANOVA)分析训练试验和探针试验的测量。

[2255] 在一系列的试验中,在采用隐藏的、伪装的平台训练期间表现在年轻和老龄大鼠组之间存在差异 [$F(1,23) = 12.69, p < 0.002$]。在这系列的试验中,针对采用可见的平台的提示训练试验,在组之间没有观察到不同。在这系列的试验中,在提示训练期间用于逃逸的执行期平均针对年轻大鼠为9.36秒,针对老龄大鼠为10.60秒。

[2256] 针对插入的探针试验的平均接近程度测量被用于计算各单独的受试者的空间学习指数,如在Gallagher等人., *Behav. Neurosci.* 107:618-26, (1993) 中详述描述的。当大鼠快速地学习以探索接近其位置的平台时,其空间学习指数是低的。总的说来,在一系列的试验中,老龄大鼠不同于年轻大鼠 [$F(1,23) = 15.18, p < 0.001$]。相对于年轻研究群体的学习指数特性,老龄大鼠被分类为未受损的或受损的。落入在年轻大鼠标准范围之内的老龄大鼠(指数得分<241)被命名为老龄-未受损的(AU)。具有年轻表现范围外的指数得分的其余老龄受试者被命名为老龄受损的(AI)。

[2257] 从行为表征的大鼠制备RNA

[2258] 通过活体断头术杀死如上文所述的行为表征的24只杂交繁殖的Long-Evans大鼠以得到新鲜脑组织。移出脑,从500微米切片微解剖出齿状回海马的区域,所述切片是通过全部海马结构(左海马和右海马)的横轴获取的24只表征大鼠。在各组中存在8只动物(AI, AU, 和Y)。

[2259] 使用Trizol试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)根据标准方案(在Trizol试剂中匀浆化,接着进行氯仿提取和异丙醇沉淀)分离总RNA。使用RNeasy mini试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)进一步纯化总RNA。然后通常根据Affymetrix说明书,从在Johns Hopkins Microarray Core Facility的RNA样品产生cRNA探针。

[2260] 简而言之,使用采用24oligo-dT加T7启动子作为引物的寡聚核苷酸探针(Proligo LLC, Boulder, CA)和SuperScript Choice系统(Invitrogen),将5 μ g的总RNA用于合成第一链cDNA。在双链cDNA合成后,通过苯酚-氯仿提取纯化产物,使用Bioarray RNA High Yield Transcript Labeling试剂盒(ENZO Life Sciences Inc., Farmingdale, NY),通过体外转录,产生生物素化的反义cRNA。将15 μ g的生物素化的cRNA在94°C是片段化35min(100mM Trix-乙酸盐, pH 8.2, 500mM KOAC, 150mM MgOAC)。在45°C采用恒定的旋转(60rpm)将10 μ g的总片段化的cRNA杂交至大鼠基因组230-2Affymetrix基因芯片阵列,持续16小时。

[2261] 然后使用Affymetrix Fluidics Station 450以洗涤和染色芯片,移除非杂交靶标和采用抗生蛋白链菌素-藻红蛋白缀合物温育以染色生物素化的cRNA。然后使用山羊免疫球蛋白-G(IgG)作为阻断试剂和生物素化的抗生蛋白链菌素抗体(山羊)扩增染色,接着采用抗生蛋白链菌素-藻红蛋白缀合物进行第二次染色步骤。

[2262] 为了总RNA从样品的质量控制,Agilent Bioanalyzer,芯片技术的实验室被用于证实了所有样品具有最佳rRNA比率(1:2,分别针对18S和28S)和清晰的运行模式。

[2263] 为了杂交,芯片成像,和在芯片之间的比较的质量控制,考虑下列参数:定标因子:涉及总强度的芯片,以证实类似信号强度和染色全部样品;背景:非特异性或交叉-杂交的

估计;存在的调用的百分比:转录物的百分比,其通过算法被认为显著杂交至芯片(存在的);甘油醛(Glyseraldehyde)-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(3' / 5'):通过测量持家基因GAPDH3' :5' 区域的比率表示RNA完整性,持家基因在芯片中的出现和接近1的比率表明靶标(样品)的良好完整性;棘波(Spikes)(BioB/BioC),用于证实了测试水平和在杂交之后的敏感性。

[2264] 微阵列的数据分析

[2265] 使用Affymetrix G3000Gene阵列扫描仪测定荧光,使用标准默认的设定,通过Affymetrix的基因芯片操作系统1.1.1(GCOS)软件,完成各基因芯片的成像分析。在RNA样品中,针对基因,所有基因芯片阵列使用短寡聚核苷酸。

[2266] 为了在不同芯片之间比较,使用总体标度,将所有探针设定标定至150的靶标强度(TGT)。存在的调用的总数量和标定因素在所有芯片中是类似的。以下列方式,以区域和区域为基础,实施针对存在/不存在和统计学差异的其它分析。如果区域在单一组8个动物的4个中具有存在的调用,那么确定探针设定存在于区域中。

[2267] 使用2005年6月20日的Affymetrix注释对探针设定进行注释,和鉴定表示特异性基因的所有探针设定。

[2268] 通过组合两组动物和将它们与第3组比较,针对为了所有存在的探针设定的探针设定信号值实施ANOVA。实施“AI ANOVA”,其中AU组与年轻组组合,并且与AI组相比。

[2269] 在所有存在的探针设定之中,计算针对老龄动物(排除年轻)的Pearson相关关系,该相关关系比较探针设定信号值与学习指数。如在图1中所显示,在如上所述实施的一系列试验中,相对于年轻个体(Y)和老龄未受损个体(AU),老龄受损(AI)个体中的基因编码SV2A的表达是显著增加的。这些结果显示SV2A表达的增加是与年龄有关的认知缺损的发展相关的。

[2270] 实施例2:左乙拉西坦在老龄受损大鼠中的效果

[2271] 莫里斯水迷宫结果

[2272] 在MWM中,在不同药物/对照处理条件(赋形剂对照和两种不同剂量水平的左乙拉西坦)下,测试6个老龄-受损的(AI)Long-Evans大鼠(如上述表征的)的新的空间信息的记忆。MWM方案是基本上与描述于实施例1的方案相同的。特别地为了这研究,如下文描述的在训练试验之后实施保留试验。

[2273] AI大鼠被给予每训练天6个训练试验,在各训练试验之间采用60-sec试验间的间隔,连续两天。对于各训练试验,大鼠是从环绕水池周边的均等地间隔的4个起始位置中的1个被释放入迷宫中。如果大鼠在任何试验中在90sec之内不定位逃避平台,试验者引导大鼠至平台,在其中使大鼠保持30sec。在各训练天在所有训练试验之前30分钟至1小时,采用3个药物条件之一预治疗AI大鼠:1) 赋形剂对照(0.9%盐水溶液);2) 左乙拉西坦(5m/kg/天);和3) 左乙拉西坦(10mg/kg/天);通过腹膜内(i.p.)注射。相同的6只AI大鼠被用于全部试验,以使对所有6只大鼠测试的各治疗条件。因此,为了平衡任何潜在的偏好,在3个治疗条件下,逃避平台的位置和环绕水迷宫的空间线索是不同的。因此,使用一系列的位置和空间线索,两只大鼠是用盐水对照溶液治疗,两只采用左乙拉西坦(5m/kg/天)治疗和两只采用左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗。使用第二系列的位置和空间线索,在第一测试中用盐水对照溶液治疗的两只大鼠是用左乙拉西坦(5m/kg/天)或左乙拉西坦(10mg/kg/天)治疗,先

前用左乙拉西坦 (5m/kg/天) 治疗的两只大鼠是用盐水对照溶液或左乙拉西坦 (10mg/kg/天) 治疗,先前用左乙拉西坦 (10mg/kg/天) 治疗的两只大鼠是用盐水对照溶液或左乙拉西坦 (5m/kg/天) 治疗的。使用最后系列的位置和空间线索,再次转换大鼠分组以使用与先前已经用于治疗大鼠的条件不同的条件治疗各组。

[2274] 在第二训练天和完成12个训练试验(历经2天)之后,大鼠是被返回至其原笼,并且放置在动物供给室。在从最后训练试验延迟24小时之后,大鼠被给予一次测定试验("保留试验"),其是与训练试验相同的MWM任务,但是逃避平台被移除。

[2275] 为了保留试验,MWM环状水池是分为4个象限。在训练试验中其中放置逃避平台的特定象限被称为"靶标象限"。其中平台位于训练试验的特定的区域是被称为"靶标环状部"。在保留试验中,测量AI大鼠在靶标象限中花费用于游泳的时间,并且将其进一步作为总游泳时间百分比作图。图2显示一个这类系列的保留试验的结果。也测量AI大鼠在靶标环状部中花费的时间。图2显示一个这类系列的保留试验的结果。采集所有3种药物治疗条件的时间数据。

[2276] 在保留试验中,其结果是描述于图2,AI大鼠在靶标象限中花费的时间是约25%,其是等效于它们没有记忆平台位置的。这种表现在用左乙拉西坦以5mg/kg/天治疗的组中不显著改善。但是,与赋形剂-治疗对照相比,用左乙拉西坦以10mg/kg/天治疗的组显示显著改善的记忆,如通过在靶标象限中花费的时间显著增加至总游泳时间的约35%所指明的(参见图2)。该水平的表现是等效于年轻和老龄-未受损的大鼠,表明采用10mg/kg/天左乙拉西坦治疗导致AI大鼠在这MWM中行进的能力显著恢复。通过在靶标环状部中花费的时间也观察到10mg/kg/天左乙拉西坦治疗的效果(参见图2)。

[2277] 放射臂迷宫结果

[2278] 在放射臂迷宫(RAM)行为的任务中,使用赋形剂对照和5个不同剂量水平的左乙拉西坦 (1.25mg/kg/天,2.5mg/kg/天,5mg/kg/天,10mg/kg/天和20mg/kg/天),评价左乙拉西坦针对老龄受损(AI)大鼠的空间记忆保留的效果。针对10只AI大鼠实施RAM行为的任务。针对所有10只大鼠测定所有六种治疗条件,如上针对MWM测试所述。

[2279] 使用的RAM设备由8个等距-间隔的臂组成。升高的迷宫臂(宽7cmx长75cm)从八角形中心平台(30cm直径,51.5cm高)的各小平面伸出。在臂上的澄清的侧壁高10cm并且倾斜65°以形成槽。食物井(4cm直径,2cm深)是定位在各臂的末端。Froot Loops™(Kellogg Company)用作奖赏。可以放置由Plexiglas™构成的格挡部件(30cm高x 12cm宽)以预防进入任何臂。也提供很多环绕设备的额外的迷宫线索。

[2280] AI大鼠初始经受预训练测试(Chappeil等人.Neuropharmacology 37:481-487, 1998)。预训练测试由如下组成:习惯化期(4天),针对标准得到-转移任务的训练期(18天)和另一个训练期(14天),其中短暂的延迟设置在被试验者命名为亚组的臂(例如,可利用的5个臂和格挡的3个臂)呈现之间,和完成八臂得到-转移任务(即,采用所有可利用的8个臂)。

[2281] 在习惯化期中,使大鼠熟悉迷宫,连续4天,采用8-分钟时间段。在这些时间段的各个时间段中,食物奖赏分散于RAM,初始分散在中心平台和臂,然后进行性地限制到臂。在这习惯化期之后,使用标准训练方案,其中食物小丸定位在各臂的末端。大鼠每天接受一个试验,持续18天。当已得到所有8个食物小丸时或当进行了16个选择或过去15分钟时,每个每

日试验被终止。在完成这训练期之后,进行第二训练期,其中通过在试验期间设置短暂的延迟增加记忆需求。在各试验的开始,八臂迷宫的3个臂是被格挡的。大鼠被允许从5个臂得到食物,在这试验的初始'信息期'期间允许大鼠接近这5个臂。然后将大鼠从迷宫移出,持续60秒(保留间隔),在此时间期间,移除迷宫的屏障,因此允许大鼠接近所有8个臂。然后将大鼠放回到中心平台并且允许大鼠在试验的这'保留测试'期期间得到残留食物奖赏。格挡的臂的识别性和形态在试验之间变化。

[2282] 追踪AI大鼠在保留测试期期间犯的"错误"的数量。如果大鼠进入食物已经在试验的预延迟部分中从臂取回的臂,或如果它再次探访在后-延迟时间段中已经探访的臂,那么在试验中存在错误。

[2283] 完成预训练测试之后,使大鼠经历在信息期(采用某些格挡的臂的呈现)和保留测试(所有臂的呈现)之间采用更延长延迟间隔,即,一个-小时延迟的试验。在延迟间隔期间,在测试房间中大鼠保持远离迷宫的一侧,保持在它们的单独的原笼中的板车(cart)上。在每日试验之前30-40分钟,同时用下列六个条件对AI大鼠进行预治疗:1)赋形剂对照(0.9%盐溶液);2)左乙拉西坦(1.25mg/kg/日);3)左乙拉西坦(2.5mg/kg/日);4)左乙拉西坦(5mg/kg/日);5)左乙拉西坦(10mg/kg/日);6)左乙拉西坦(20mg/kg/日);通过腹膜内(i.p.)注射。每隔一日(介人清除日)给予注射。在试验的23天内用所有6种条件治疗各AI大鼠。为了等衡任何潜在的偏好,药物作用使用递升-递减剂量系列进行评价,即,该剂量系列首先以递升次序提供,随后以递减次序重复。因此,每个剂量有两项测试。

[2284] 将参数统计(配对t检验)用于比较在RAM任务的1小时延迟期AI大鼠在不同剂量的左乙拉西坦和赋形剂对照的环境中保留测试表现(参见图3)。用左乙拉西坦5mg/kg/日(错误的平均数±平均值的标准误(SEM)=0.75±0.32)和10mg/kg/日(错误的平均数±SEM=0.80±0.27)治疗在该试验中存在的错误的平均数比使用赋形剂对照(错误的平均数±SEM=2.00±0.42)显著更少。相对于赋形剂对照治疗,左乙拉西坦在5mg/kg/日($t(9)=2.18, p=0.057$)和10mg/kg/日($t(9)=2.37, p=0.042$)下显著改善记忆表现。

[2285] 也使用放射臂迷宫任务以评价采用左乙拉西坦(i.p.施用)和丙戊酸(皮下施用)组合治疗的作用。左乙拉西坦,其自身,在5-10mg/kg剂量时有效减少AI大鼠在放射臂迷宫中犯的错误的数量,但是在1.25mg/kg或2.5mg/kg时没有有效减少AI大鼠在放射臂迷宫中犯的错误的数量。丙戊酸,其自身,在100mg/kg时有效,而在25mg/kg或50mg/kg时无效。参见图4。但是,组合两种药物具有协同效果。50mg/kg丙戊酸与2.5mg/kg左乙拉西坦的组合施用导致在放射臂迷宫任务中错误的数量减少,当单独地施用50mg/kg丙戊酸或2.5mg/kg左乙拉西坦时,50mg/kg丙戊酸或2.5mg/kg左乙拉西坦均不是有效剂量。这种结果也在采用与50mg/kg丙戊酸组合的甚至更低剂量的1.25mg/kg左乙拉西坦时得到。参见图5。左乙拉西坦和丙戊酸给药的等效线图解法证实了,50mg/kg丙戊酸和1.25mg/kg左乙拉西坦(VPA 50+LEV 1.25;空心圆)的组合的作用具有协同(超过叠加)作用。另一方面,50mg/kg丙戊酸和2.5mg/kg左乙拉西坦(VPA 50+LEV 2.5;黑心圆)的组合具有简单附加效果,如其在线上的布局所指明的。参见图6。

[2286] 为了计算用于在人类中治疗年龄依赖性认知缺损的左乙拉西坦剂量的人等效剂量(HED),我们采用下式:HED(mg/kg)=大鼠剂量(mg/kg) x 0.16(参见Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy

Volunteers, 2002年12月, Center for Biologics Evaluation and Research)。因此, 5mg/kg/天的剂量在大鼠中是等效于在人类中的0.8mg/kg/天, 10mg/kg/天的剂量在大鼠中是等效于在人类中的1.6mg/kg/天。

[2287] 实施例3:左乙拉西坦在患有aMCI的人受试者中的作用

[2288] 进行为期8周的受试者内试验, 涉及用左乙拉西坦低剂量治疗的17名遗忘型MCI (aMCI) 受试者和17名年龄匹配对照。在该研究期间, 每个aMCI受试者在每个两周的两个周期中都分别接受药物和安慰剂治疗, 使治疗次序在不同的aMCI受试者中等衡(参见图7)。用安慰剂治疗的年龄匹配对照受试者用作另一对照。在每个两周周期的药物/安慰剂治疗之后从受试者得到认知测试和fMRI成像数据。

[2289] 参与者和临床特征

[2290] 从在Johns Hopkins医院的阿尔茨海默病研究中心 (Alzheimer's Disease Research Center) (ADRC) 和其它转诊机构 (referrals) 招募17名惯用右手的aMCI患者。从ADRC和其它转诊机构的对照参与者库中招募另外17名惯用右手的健康志愿者。对所有参与者实施认知状态的电话会诊, 以确定他们是否有可能通过该研究的入围标准(包括用于MRI扫描的标准)。所有参与者还接受使用标准化仪器和方法的神经学、精神病学以及神经心理学检查。精神病学的评价包括实施用于DSM-IV轴I障碍的组织临床会诊 (the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) 和临床痴呆等级评定 (the Clinical Dementia Rating) (CDR) 量表。所有aMCI患者的CDR评分为0.5。aMCI的诊断基于由Petersen等人(例如, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease," Oxford University Press, N.Y. (2003)) 提议的标准, 其包括记忆抱怨(由填报人确证的)、在测试时受损的记忆功能(基准之下1.5个标准偏差)、在其它方面保留的认知功能(基准的1个标准偏差之内)、功能能力没有减退和无痴呆。通过临床共识达到最终的aMCI诊断。淘汰标准包括主要的神经学或精神病学障碍、伴意识丧失的头部损伤、药物滥用或依赖史, 以及MRI检查的一般禁忌症(例如心脏起搏器、动脉瘤线圈、幽闭恐怖症)。每个aMCI受试者需要有可提供关于受试者每日功能的信息并确保适当用药的研究搭档(即, 填报人)。参见图18A和18B。

[2291] 研究随访: 该研究由8周程内的4项随访组成(参见图7)。基线随访是为了进行医学、神经学、精神病学和神经认知的评价。随访1和2与基线随访是相同的, 但包括fMRI期。在4周清除期结束时的清除随访, 是为了简短的临床评价和开始第二次药物/安慰剂阶段。

[2292] 基线随访: 在筛查随访时, 从受试者(和MCI受试者的填报人)得到知情同意。该受试者和填报人参与基于临床痴呆等级评定 (CDR) 量表的用于测定受试者在日常生活中功能性缺损的程度的标准化临床会诊。得到受试者的医学、神经学和精神病学史(包括当前药物的回顾), 以及痴呆的家族史。进行简短的医学、神经学和精神病学检查(包括生命体征)。抽血以便进行标准的实验室测试, 该测试是确定受试者是否符合入围标准所需的。使用在Kirby成像中心采用的标准形式, 对受试者再筛查对MRI扫描的禁忌症。进行简短的认知测试(描述于下面的神经心理学评价部分中)。这些评价用于确定受试者是否符合入围标准。使用标准化形式完成所有前述事项。如果受试者符合该研究的入围标准, 那么给予该受试者该研究的药物(随机选择的药物或安慰剂), 和关于如何服用它的说明。对潜在有自杀念头的受试者进行劝导, 并且如果发生这样的事, 就劝导该受试者停止服用该药物并直接与

该研究的医师联系。

[2293] 随访1:在基线随访之后第一次药物/安慰剂期2周结束时,重复医学、神经学和精神病学的评价和认知测试。还对受试者的自杀念头进行临床评价。再次抽血以重复标准测试并确定是否有与药物治疗相关的任何变化;还得到了受试者的血液左乙拉西坦水平。收集在基线随访时配制的所有药物(药物或安慰剂),并评价受试者对药物方案的顺应性。在同一天(临床评价的前一刻或后一刻)进行第一个fMRI期(具有认知测试)。在该随访时受试者中断第一期治疗。

[2294] 清除随访:在随访1之后清除期(4周)结束时,受试者接受了简短的医学筛查,包括医学和精神病学的评价。抽血以得到血液左乙拉西坦水平(以证实清除)。提供给受试者用于该研究最终阶段的新药物(对先前的治疗期中所指定的药物或安慰剂进行替换的药物或安慰剂)和关于应如何服用它的说明。

[2295] 随访2:在清除随访之后约2周时(即,在开始第二治疗期之后2周),重复医学、神经学和精神病学的评价和认知测试。对受试者的自杀念头进行临床评价。再次抽血以重复标准测试并确定是否有与药物治疗相关的任何变化;还得到了受试者的血液左乙拉西坦水平。收集在清除随访时配制的所有药物,并评价受试者对药物方案的顺应性。在同一天(临床评价的前一刻或后一刻)重复第二个fMRI期(具有认知测试)。

[2296] 神经心理学的评价

[2297] 所有参与者在对治疗功效评价时(随访1和2)以及在基线随访时接受神经心理学的评价。评价在扫描之后进行,并包括Buschke选择性提醒测试(Buschke和Fuld,1974)和口头配对相关分测试、逻辑记忆分测试、修订的韦克斯勒记忆量表(WMS-R)的视力复现分测试(Wechsler,1997),以及Benton视觉保持测试,因为这些任务对中颞叶功能和早期记忆问题特别敏感(Marquis等人,2002以及Masur等人,1994)。此外,受试者被要求完成更一般的认知功能测试,例如测试以评价一般的精神状态、执行功能、注意力和一般的呼名能力。所有神经心理学的测试通过受训助理研究员在60-分钟期间实施。因为该研究中的三项神经心理学的评价在8周时期内进行,所以不同版本的神经心理学的测试用于使测试特异性实践效果最小化。按需要向该受试者提供中断。

[2298] 药物施用

[2299] 如上所述,药物治疗期是在随访1或2之前的两周(在其它随访之前的两周期间是安慰剂阶段)。对于接受药物治疗的受试者,半片刻痕250mg的左乙拉西坦片剂用于一日两次获得125mg/kg剂量,其约为3.6mg/kg/日(假定平均成人人体重为70kg)。

[2300] 所有药物和安慰剂制剂都按1:1配置制备。按患者的登记配药随机化,并遵循药物分配表。

[2301] 在口服施用之后左乙拉西坦被快速且几乎完全地吸收,而且它的生物利用度并未受到食物影响。左乙拉西坦的血浆半衰期约为7±1小时(考虑在老人中由于降低的肾功能是9-10小时)。吸收是快速的,血浆浓度峰值在口服施用后约1小时出现。稳态可在每日两次的多次给药2天后获得。

[2302] 左乙拉西坦在治疗人癫痫中典型的起始剂量是一日两次500mg,其约为14.3mg/kg/日。随后将该剂量增加直至最佳功效,至多50mg/kg/日。因此,用于该实验的剂量是用于治疗癫痫的最低人剂量的四分之一。

[2303] 基于先前指明低剂量功效的动物研究结果,甚至考虑了更低的剂量,例如,一日两次25–60mg。用于动物模型的左乙拉西坦最高有效剂量是5–10mg/kg(急性给予)。用于治疗人中年龄依赖性认知缺损的剂量的人等效剂量(HED)(如上所述计算的)等于0.8–1.6mg/kg/日(或一天两次28–56mg)。

[2304] MRI数据采集

[2305] 成像数据通过在Stark实验室发展的高分辨率方法得到。在位于Kennedy Krieger研究所(Baltimore, MD)的功能性脑成像F.M.Kirby研究中心(the F.M.Kirby Research Center for Functional Brain Imaging)装配8-通道SENSE(敏感度编码)头部线圈的Phillips 3Tesla扫描仪上(Eindhoven, The Netherlands)收集数据。高分辨率平面回波图像使用采集矩阵 64×64 ,重复时间1500毫秒,回波时间30毫秒,翻转角70度,SENSE因子2,无间隙的各向同性分辨率 $1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm} \times 1.5\text{mm}$ 来收集。平行于海马的主要纵轴并覆盖整个中颞叶区双侧获取19张斜切片(Nineteen oblique slices)。除了功能性运行外,还获取了全脑MPRAGE结构扫描(参数:150张斜切片,1mm各向同性分辨率)。

[2306] 图像分析

[2307] 使用功能性神经成像分析(AFNI,发行于2008_07_18_1710)软件进行数据分析。首先将图像融合(co-registered)以纠正内部-和交叉-扫描头部运动。在其中发生显著的运动事件(相对于先前采集,在任何方向上超过3度的旋转或2mm的平移)的采集,加减一次1.5秒的重复,被排除在该分析之外。将结构的解剖数据融合入标准立体定向空间(Talairach&Tournoux, 1988),并将相同的参数随后应用于功能性数据。行为向量产生出模式不同的试验类型。

[2308] ROI-LDDMM(感兴趣区的大变形微分同胚尺度映射(large deformation diffeomorphicCmetricCmapping))方法,用于穿过受试者校准的技术,通过集中校准功率(具体的是对仅在脑内的ROI(感兴趣区)而非其他)增加了多受试者部位fMRI研究功率。首先,使用AFNI将所有受试者的解剖和功能性扫描标准化至Talairach坐标系。将中颞叶和海马的亚区域(双侧内嗅皮层、鼻周皮层、海马旁皮层、CA3/齿状区、CA1区和下托)在三维MPRAGE扫描上分割。将用于CA3区和齿状回(DG)的标识组合。使用基于测试为靶标的整个样品工具的专门的模版,随后将解剖上定义的ROI用于为每个受试者计算ROI-LDDMM 3D向量场转换。随后将用于每个个体受试者ROI的ROI-LDDMM转换应用于拟合系数图。

[2309] 使用试验类型和组作为固定因素和受试者作为嵌入组内的随机因素的双因素方差分析(ANOVA)来分析组数据。 $p < 0.05$ 的宽峰阈(liberal peak threshold),连同10体素的空间范围阈(spatial extent threshold)用于定义在整个F统计值上的功能性ROI。该方法(而不是使用直接配对对照)减少了体素选择偏好,因为各种条件中的任何差异都考虑到了待选的体素。随后将该阈与解剖分割组合,以仅仅包含感兴趣区内的体素。这帮助排除不随任何模式因素变化的体素,有效地将该分析限制于显示任何随任务条件或组改变的体素。为进一步分析而将在每个功能性ROI内的体素解体。

[2310] 在随访1和2时fMRI扫描期间的认知测试

[2311] 受试者中颞叶的活动在受试者参与外显3选项强迫选择任务(其中使参与者观察新的、重复的和类似的(“诱饵”)刺激物)期间通过功能性MRI来测量。将Psychophysics Toolbox extensions in Matlab 7.0(The MathWorks, Natick, MA)用于刺激呈现和行为数

据收集。刺激物是常见物体的彩色照片。每个参与者在功能性成像期期间接受一系列测试运行,每个运行由以下三种类型的图像对混合物组成:类似对、相同对和无关衬托(foils)。这些图像对在运行中完全随机化并随一系列的图像单独呈现(参见图10A)。参与者被指示做出关于所看到的每个物体是否是新的、旧的或类似的判断。当类似物体对的第二个(所述“诱饵”;参见图10B)呈现时,极为感兴趣的是参与者的反应。受试者正确识别诱饵刺激物为“类似的”提供了图案分离的行为证据,即将类似的体验分离为不同的无重叠的表示。但是,不正确识别诱饵刺激物为“旧的”或“新的”指明图案分离失败。识别诱饵刺激物为“旧的”指明受试者集中于诱饵刺激物和早期显示的搭档图像之间的类似处。识别诱饵刺激物为“新的”指明受试者未能完全回忆起早期显示的搭档图像。每个运行还包含若干基线试验,该基线试验使用已知的挑战性的知觉辨认任务以提供对中颞叶中基线活动较低和更稳定的估计(Stark&Squire,2001PNAS;Law等人,2005)。

[2312] 如fMRI所测量的在认知测试期间中颞叶中不同亚区的活动水平的调查,显示aMCI受试者在记忆任务的表现期间与年龄匹配对照受试者相比具有活动过强的DG/CA3区和活动减退的内嗅皮层。

[2313] 我们在对照和aMCI受试者中评价了在成功的记忆判断期间DG/CA3中活动的水平。在显示诱饵刺激物被受试者正确地识别为“类似”也就是对基线活动加以校准期间,平均活动从如fMRI所测量的平均活动计算。图8A显示当做出这些判断时aMCI患者显示DG/CA3活动过强($p=0.013$)。但是,图8B显示用左乙拉西坦治疗减少了aMCI受试者中DG/CA3过度的活动($p=0.037$)。实际上,用药物治疗的aMCI受试者中的活动水平被正常化到了与用安慰剂治疗的对照受试者的活动无统计上差异的程度。参见图8C,其为图8A和8B中所示的平均活动值。

[2314] 在成功的记忆判断期间,与对照相比EC中活动水平在安慰剂治疗的aMCI受试者中显著更低($p=0.003$)。参见图9A。但是,左乙拉西坦治疗同样使aMCI受试者EC中的活动正常化。参见图9B。左乙拉西坦治疗在记忆判断期间增加了aMCI受试者的EC活动,以至于与安慰剂治疗的对照受试者无统计上的差异。参见图9C。参见图9C,其为图9A和9B中所示的用于平均活动值。

[2315] 在记忆判断期间通过左乙拉西坦治疗正常化的DG/CA3和EC活动反映在aMCI受试者在认知任务中的表现所见到的变化上。用安慰剂治疗,aMCI患者比对照受试者表现更差,更少正确识别为“类似的”诱饵物品,且更经常不正确识别它们为“旧的”($p=0.009$)。参见图11。但是,aMCI受试者的表现在左乙拉西坦治疗下显著改善。参见图12。在药物治疗下更多正确的“类似的”识别与更少不正确“旧的”识别的相互作用导致该记忆任务的表现显著改善($p=0.039$)。参见图13,其为图11和12中所示数据的表。

[2316] 还在其它常见的认知测试中将对照-安慰剂受试者和用药物或安慰剂治疗的aMCI受试者的表现进行比较,例如Buschke选择性提醒测试-延迟回忆(图14A和14B)、Benton视力保持测试(图15A和15B)、口头配对相关测试-识别(图16A和16B)和口头配对相关测试-延迟回忆(图17A和17B)。在所有这些测试中,用安慰剂治疗的aMCI受试者比安慰剂治疗的对照受试者表现更差,并且左乙拉西坦治疗未能改善aMCI受试者的表现。

[2317] 为什么在这些其它认知测试中左乙拉西坦治疗对aMCI受试者的表现毫无帮助,存在有许多可能的原因。在fMRI研究中所完成的外显3选项强迫选择任务是对DG/CA3功能特

别敏感的任务。照这样,受试者在该任务中的表现可能特别适应由左乙拉西坦治疗产生的DG/CA3活动的变化。而且,aMCI受试者在实施认知测试之前用左乙拉西坦仅治疗2周。预计,比2周更长的治疗持续时间(例如,16周或8个月)用于药物治疗将会产生改善的功效。最终,对比的动物研究(参见实施例1)指明剂量甚至越低越有效。一天两次125mg的人剂量等效于22.3mg/kg/日的大鼠剂量。如在实施例2和图3中所示,在大鼠中20mg/kg左乙拉西坦的剂量太高,而它不能改善AI大鼠在放射迷宫任务中的表现。用于该动物模型的左乙拉西坦的有效剂量是5-10mg/kg。最佳大鼠剂量的人等效剂量(HED)是0.8-1.6mg/kg/日。这样的剂量会导致一天两次28-56mg的施用(其基本上低于用于该研究的一天两次125mg)。因此,如果他们用等效于大鼠中的有效剂量的较低剂量(例如,左乙拉西坦每天两次25-60mg)治疗,预计aMCI受试者将显示进一步正常化的DG/CA3和EC活动,以及在认知测试中进一步改善的表现。

[2318] 本发明涉及如下的技术方案:

[2319] 1. 用于在有需要的受试者或处于患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍风险的受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或在所述受试者中降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的突触小泡蛋白2A(SV2A)抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。

[2320] 2. 项1所述的方法,其中所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型选自在国际专利申请PCT/US2009/005647;国际专利申请公开文本W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请12/580,464;61/105,847;61/152,631;和61/175,536;美国专利申请公开文本第20090312333;20090018148;20080081832;2006258704号;和英国专利第1,039,113;和1,309,692号中提及的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2321] 3. 项1所述的方法,其中所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2322] 4. 项2所述的方法,其中所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2323] 5. 项2的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2324] 6. 项2的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2325] 7. 项1~6任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1mg/kg至5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2326] 8. 项7的方法,其中每日剂量是0.1-0.2mg/kg。

[2327] 9. 项1~6任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.01mg/kg至2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

- [2328] 10. 项9的方法,其中每日剂量是0.1-2.5mg/kg。
- [2329] 11. 项9的方法,其中每日剂量是0.4-2.5mg/kg。
- [2330] 12. 项9的方法,其中每日剂量是0.6-1.8mg/kg。
- [2331] 13. 项9的方法,其中每日剂量是0.04-2.5mg/kg。
- [2332] 14. 项9的方法,其中每日剂量是0.06-1.8mg/kg。
- [2333] 15. 项1~6任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以2mg/kg至4mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。
- [2334] 16. 项15的方法,其中每日剂量是2-3mg/kg。
- [2335] 17. 项15的方法,其中每日剂量是3-4mg/kg。
- [2336] 18. 项1~6任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.2mg/kg至0.4mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。
- [2337] 19. 项18的方法,其中每日剂量是0.2-0.3mg/kg。
- [2338] 20. 项18的方法,其中每日剂量是0.3-0.4mg/kg。
- [2339] 21. 项1~6任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.001-5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。
- [2340] 22. 项21的方法,其中每日剂量是0.001-0.5mg/kg。
- [2341] 23. 项21的方法,其中每日剂量是0.01-0.5mg/kg。
- [2342] 24. 用于在有需要的受试者或处于患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍风险的受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或在所述受试者中降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型与丙戊酸或其药学上可接受的盐组合施用于所述受试者的步骤。
- [2343] 25. 项24的方法,其中丙戊酸或其药学上可接受的盐以使受试者保持0.5至5 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平的每日剂量施用,和其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.01至1mg/kg的每日剂量施用。
- [2344] 26. 项24的方法,其中丙戊酸或其药学上可接受的盐以使受试者保持0.5至5 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平的每日剂量施用,和其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.001至1mg/kg的每日剂量施用。
- [2345] 27. 项24的方法,其中丙戊酸或其药学上可接受的盐以使受试者保持0.5至5 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平的每日剂量施用,和其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1至5mg/kg的每日剂量施用。
- [2346] 28. 项24的方法,其中丙戊酸或其药学上可接受的盐以使受试者保持0.5至5 μ g/ml血浆的血中总丙戊酸水平的每日剂量施用,和其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.05至0.5mg/kg的每日剂量施用。
- [2347] 29. 项24~28任一项的方法,其中所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型选自在国际专利申请PCT/US2009/005647;国际专利申请公开文本W02010/144712;W02010/002869;W02008/132139;W02007/065595;W02006/128693;W02006/128692;W02005/054188;W02004/087658;W02002/094787;W02001/062726;美国专利7,465,549;7,244,747;5,334,720;4,696,943;4,696,942;美国专利申请12/580,464;61/105,

847;61/152,631;和61/175,536;美国专利申请公开文本第20090312333;20090018148;20080081832;2006258704号;和英国专利第1,039,113;和1,309,692号中提及的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2348] 30.项24~28任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型选自左乙拉西坦、塞曲西坦和布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2349] 31.项30的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2350] 32.项30的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2351] 33.项30的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型是塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型。

[2352] 34.项24~33任一项的方法,其中同时施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐。

[2353] 35.项24~33任一项的方法,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐在单一制剂中施用。

[2354] 36.项24~33任一项的方法,其中依次施用SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐。

[2355] 37.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是5-140mg。

[2356] 38.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.7-180mg。

[2357] 39.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.07-350mg。

[2358] 40.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是50-250mg。

[2359] 41.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是3-50mg。

[2360] 42.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.05-35mg。

[2361] 43.药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是3-50mg。

[2362] 44. 药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐,所述SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.07-50mg。

[2363] 45. 药物组合物,包含SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型和丙戊酸或其药学上可接受的盐。

[2364] 46. 项45的组合物,其中组合物中的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.05-35mg。

[2365] 47. 项45的组合物,其中组合物中的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是0.07-350mg。

[2366] 48. 项45的组合物,其中组合物中的SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是50-250mg。

[2367] 49. 项45的组合物,其中SV2A抑制剂或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型的存在量是小于350mg,小于250mg,小于200mg,小于150mg,小于100mg,小于50mg,小于35mg,小于10mg,小于5mg,小于1mg,小于0.5mg,小于0.1mg,小于0.07mg,或小于0.05mg。

[2368] 50. 用于在有需要的受试者或处于患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍风险的受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或在所述受试者中降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。

[2369] 51. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以1-2mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2370] 52. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以70-140mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2371] 53. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2372] 54. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以7-180mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2373] 55. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.4-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2374] 56. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以25-180mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2375] 57. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.6-1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2376] 58. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以40-130mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2377] 59. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以2.0-4.0mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2378] 60. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以140-300mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2379] 61. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以3.0-4.0mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2380] 62. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以200-300mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2381] 63. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以2.0-3.0mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2382] 64. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以140-200mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2383] 65. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1-5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2384] 66. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以7-350mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2385] 67. 项50的方法,其中左乙拉西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以根据表1或表2的每日剂量每12或24小时施用。

[2386] 68. 用于在有需要的受试者或处于患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍风险的受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或在所述受试者中降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。

[2387] 69. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1-0.2mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2388] 70. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以7-15mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2389] 71. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.01-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2390] 72. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.7-180mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2391] 73. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.04-2.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2392] 74. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以2.5-180mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2393] 75. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.06-1.8mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2394] 76. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以4.0-130mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2395] 77. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.2-0.4mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2396] 78. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以14-30mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2397] 79. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1-35mg或0.0015-0.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2398] 80. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.1mg,0.5mg,0.75mg,1.0mg,1.5mg,或2.0mg的每日剂量;且以不多于2.5mg,5mg,10mg,15mg,20mg,25mg,30mg,或35mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2399] 81. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.0015mg/kg,0.0075mg/kg,0.01mg/kg,0.015mg/kg,0.02mg/kg,或0.03mg/kg的每日剂量;且以不多于0.5mg/kg,0.4mg/kg,0.3mg/kg,0.2mg/kg,0.15mg/kg,0.1mg/kg,0.05mg/kg,或0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2400] 82. 项68的方法,其中布立西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以根据表3或表4的每日剂量每12或24小时施用。

[2401] 83. 用于在有需要的受试者或处于患有伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍风险的受试者中治疗伴认知缺损的中枢神经系统(CNS)障碍、在所述受试者中延迟或减缓认知缺损的发展、或在所述受试者中降低认知功能减退的速度的方法,所述方法包括将治疗有效量的塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型施用于所述受试者的步骤。

[2402] 84. 项83的方法,其中塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以0.1-35mg或0.0015-0.5mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2403] 85. 项83的方法,其中塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.1mg,0.5mg,0.75mg,1.0mg,1.5mg,或2.0mg的每日剂量;且以不多于2.5mg,5mg,10mg,15mg,20mg,25mg,30mg,或35mg的每日剂量每12或24小时施用。

[2404] 86. 项83的方法,其中塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以至少0.0015mg/kg,0.0075mg/kg,0.01mg/kg,0.015mg/kg,0.02mg/kg,或0.03mg/kg的每日剂量;且以不多于0.5mg/kg,0.4mg/kg,0.3mg/kg,0.2mg/kg,0.15mg/kg,0.1mg/kg,0.05mg/kg,或0.04mg/kg的每日剂量每12或24小时施用。

[2405] 87. 项83的方法,其中塞曲西坦或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型以根据表5或表6的每日剂量每12或24小时施用。

[2406] 88. 项1,24,50,68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍是与年龄有关的认知缺损。

[2407] 89. 项88的方法,其中所述与年龄有关的认知缺损是轻度认知缺损。

[2408] 90. 项89的方法,其中所述轻度认知缺损是遗忘型轻度认知缺损。

[2409] 91. 项1、24、50、68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍是痴呆。

[2410] 92. 项91所述的方法,其中所述痴呆是阿尔茨海默病。

[2411] 93. 项1、24、50、68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍是精神分裂症。

[2412] 94. 项1、24、50、68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍是肌萎缩性侧索硬化。

[2413] 95. 项1、24、50、68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍是创伤后应激障碍。

[2414] 96. 项1、24、50、68和83中任一项的方法,其中所述伴认知缺损的CNS障碍与癌症治疗相关。

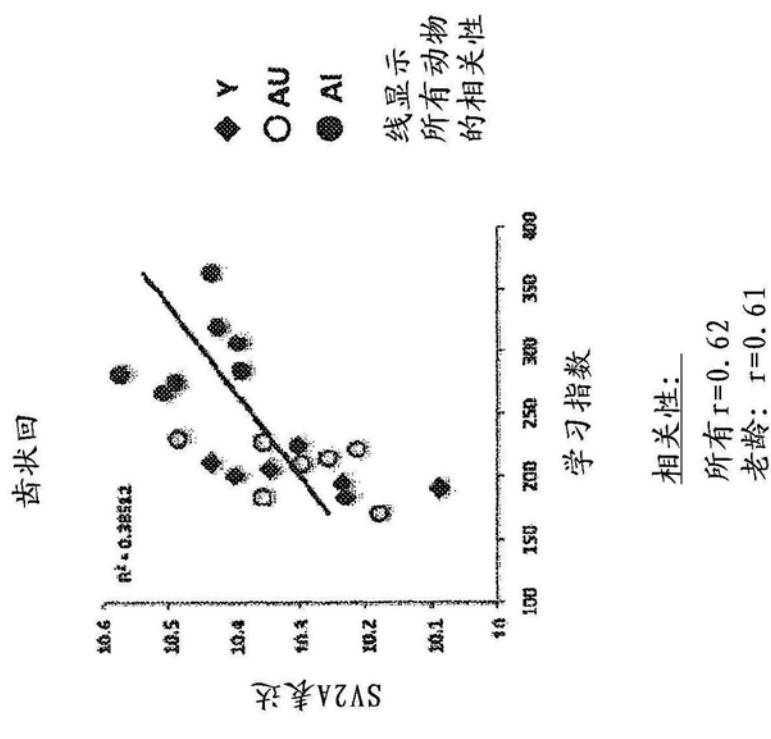


图1

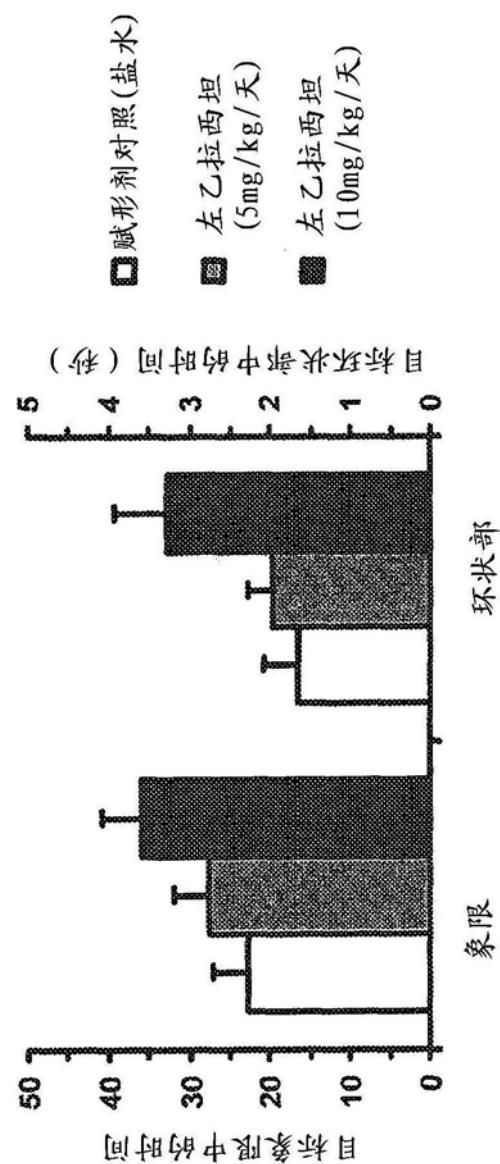


图2

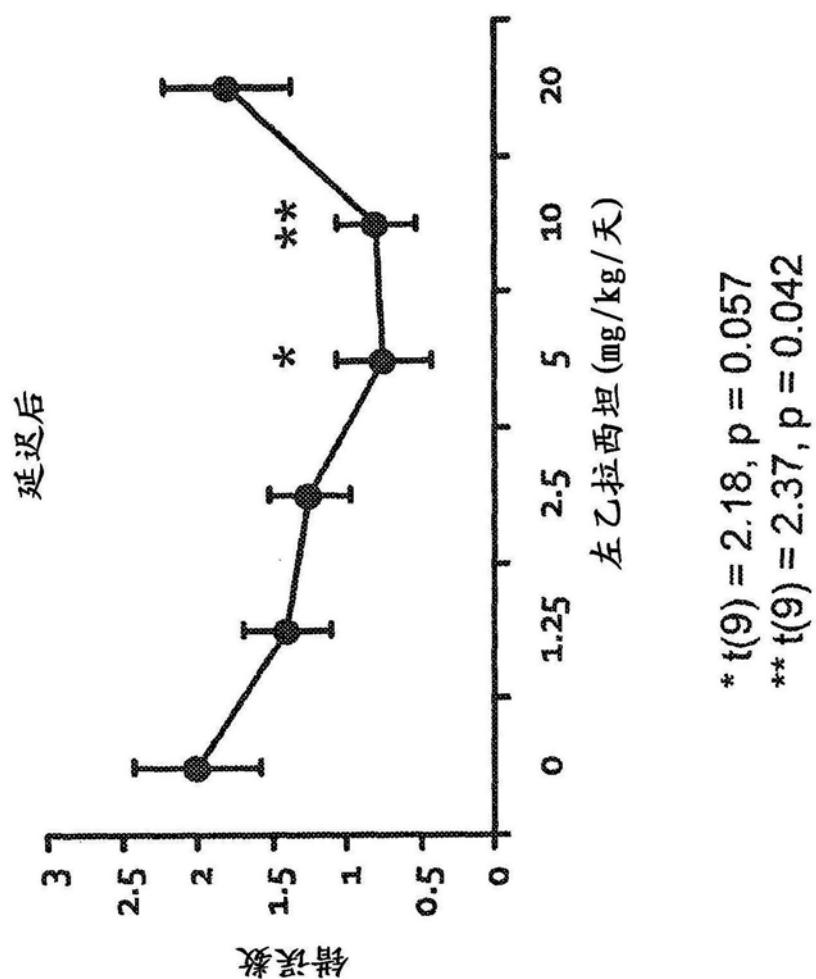


图3

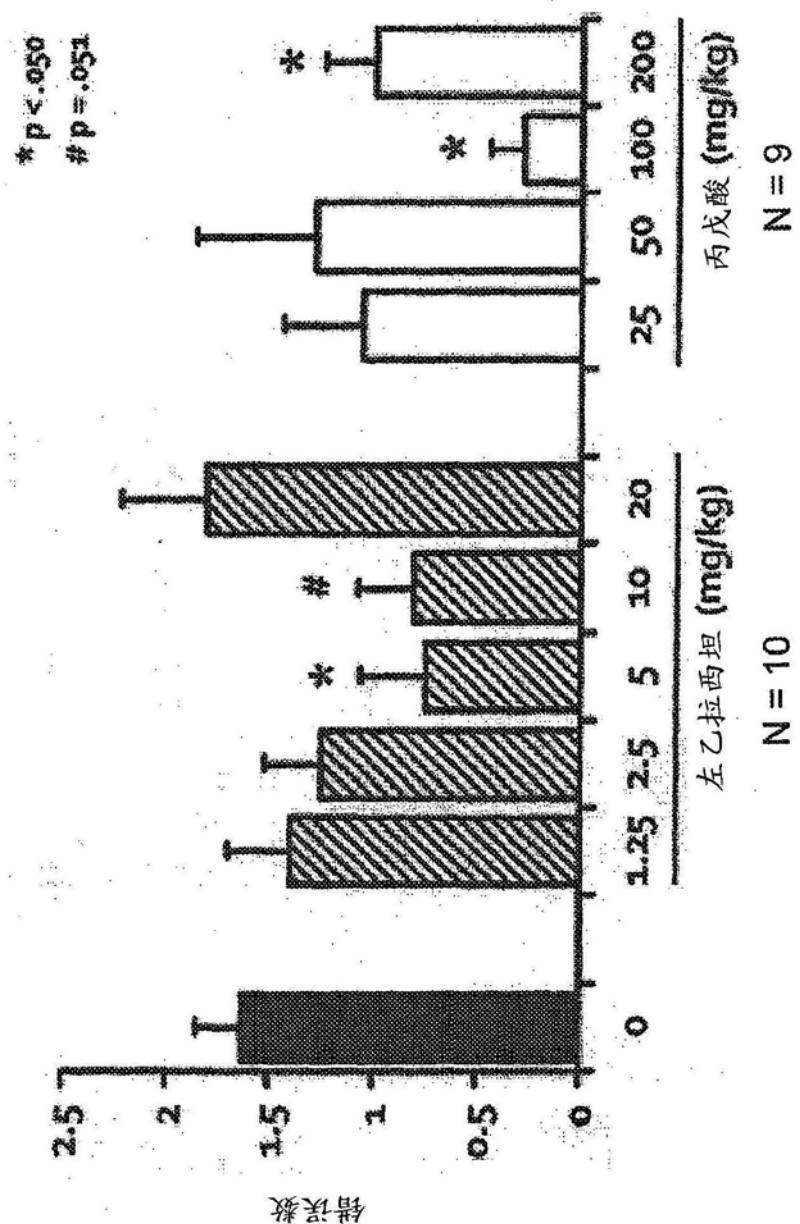


图4

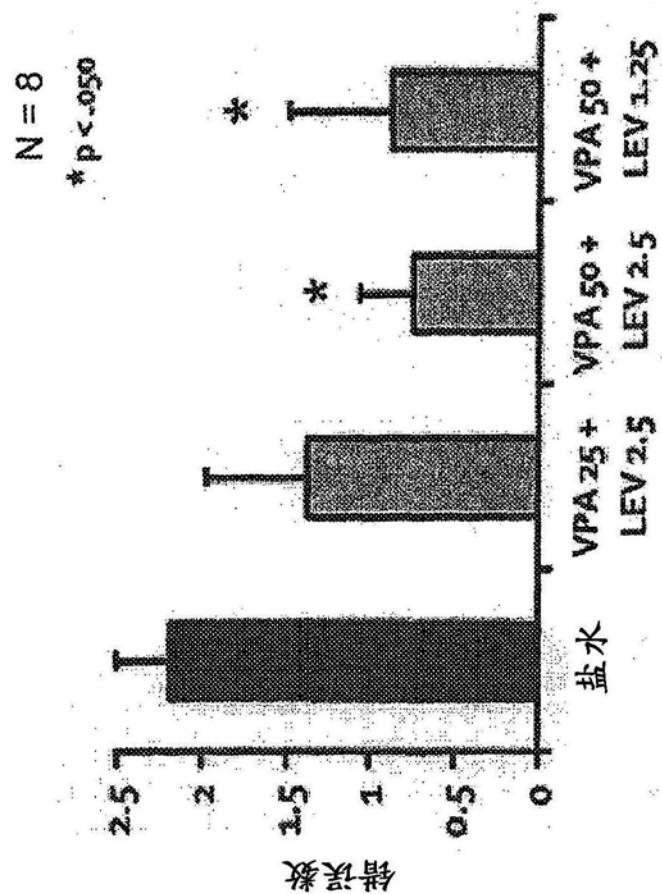


图5

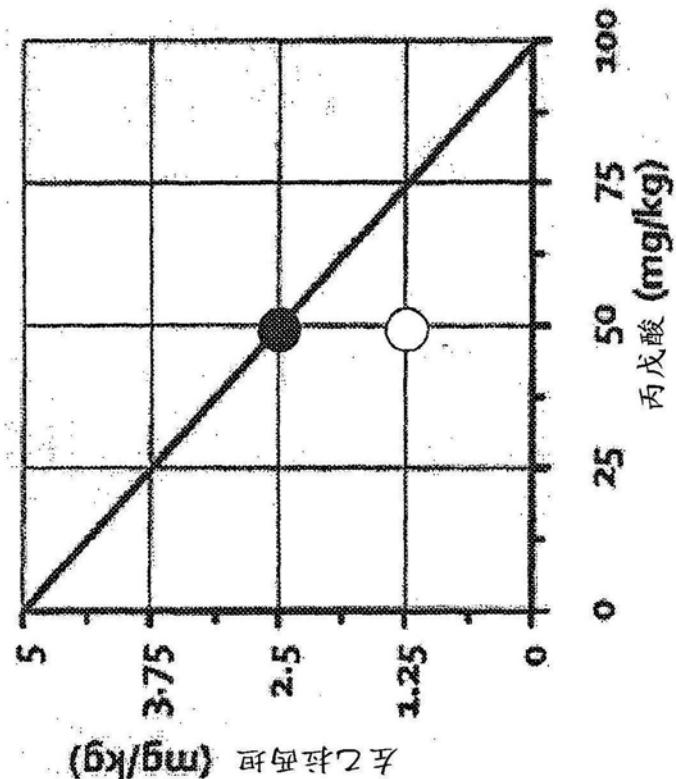


图6

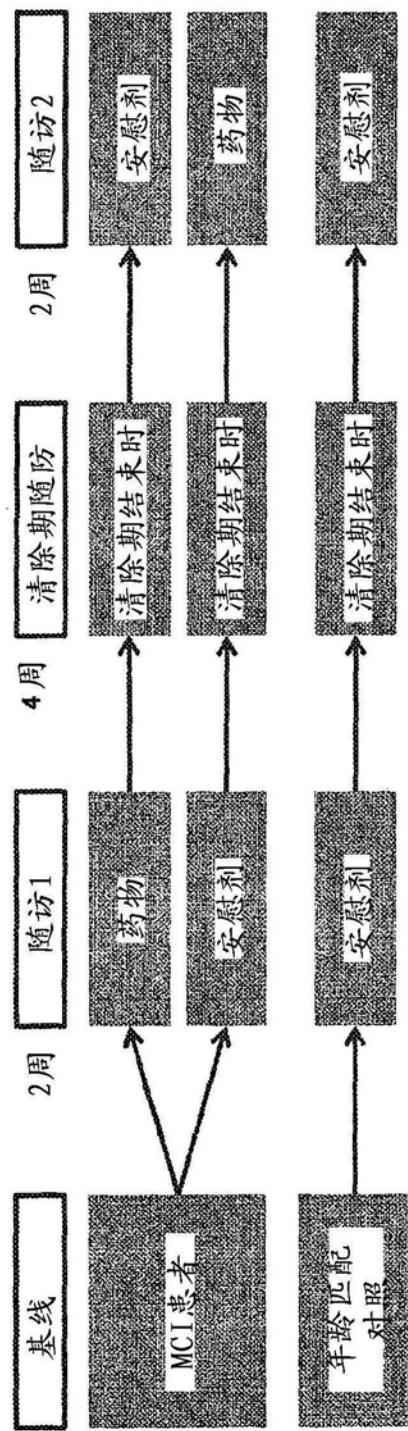


图 7

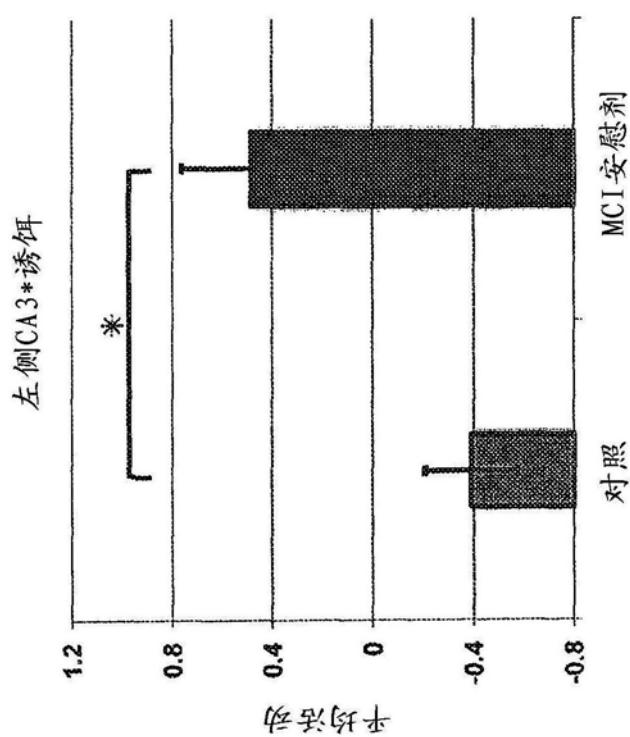


图 8A

8/21

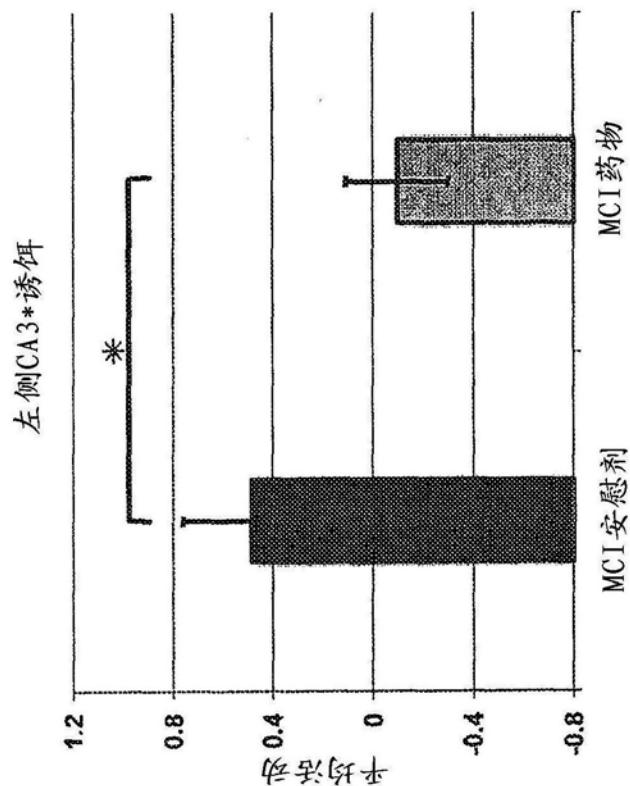


图 8B

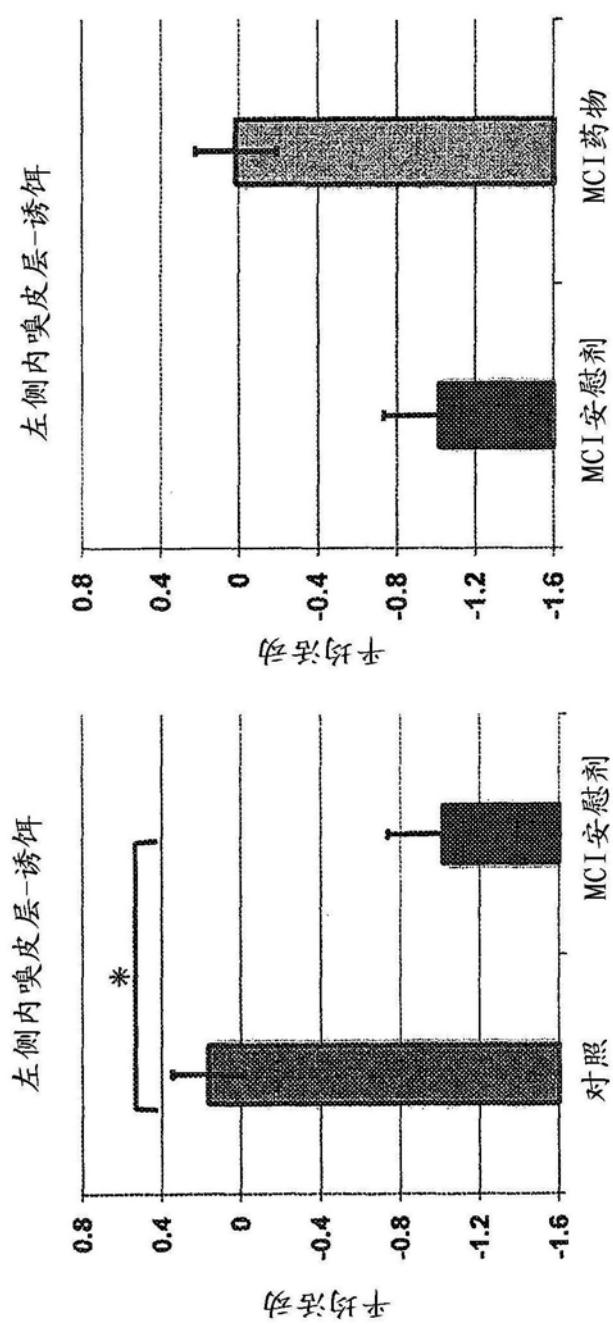
* 独立样品t检验: $t = -2.636, p = 0.013$ * 配对样品t检验: $t = 2.276, p = 0.037$

左侧CA3诱饵

组	平均活动	标准错误
对照	0.39129	0.182628
MCI 安慰剂	0.48440	0.277487
MCI 药物	-0.09653	0.205892

图8C

通过药物治疗正常化的遗忘型MCI中的fMRI内嗅活化



配对样品t检验: $t = -1.600, p = 0.129$

*独立样品t检验: $t = 3.278, p = 0.003$

图 9A

图 9B

左侧内溴皮层诱饵

组	平均活动	标准错误
对照	0.16444	0.143864
MCI 安慰剂	-1.01273	0.329062
MCI 药物	0.016291	0.411762

图9C

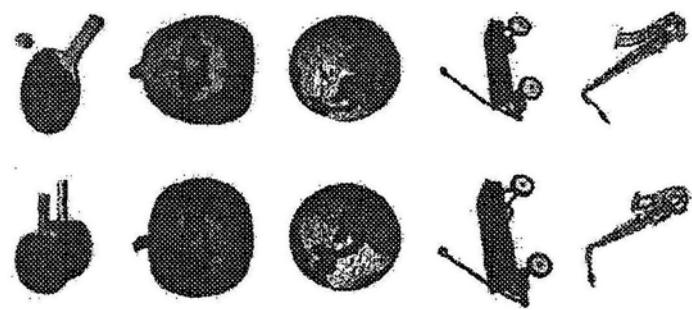


图 10B

提供了图案分离的任务中减少的记忆

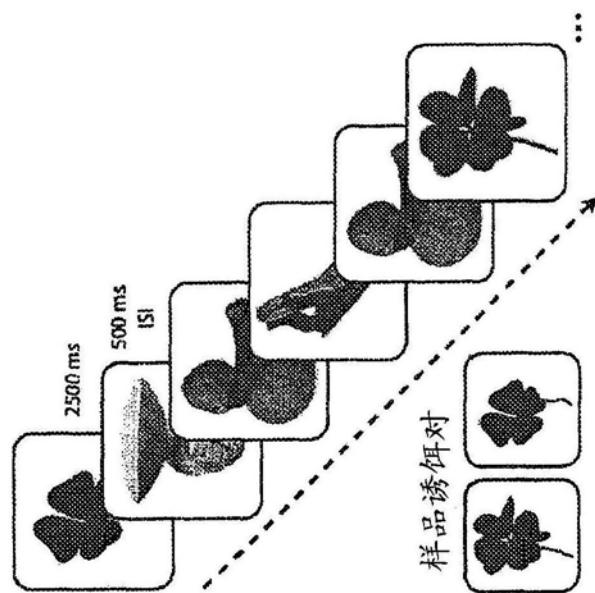


图 10A

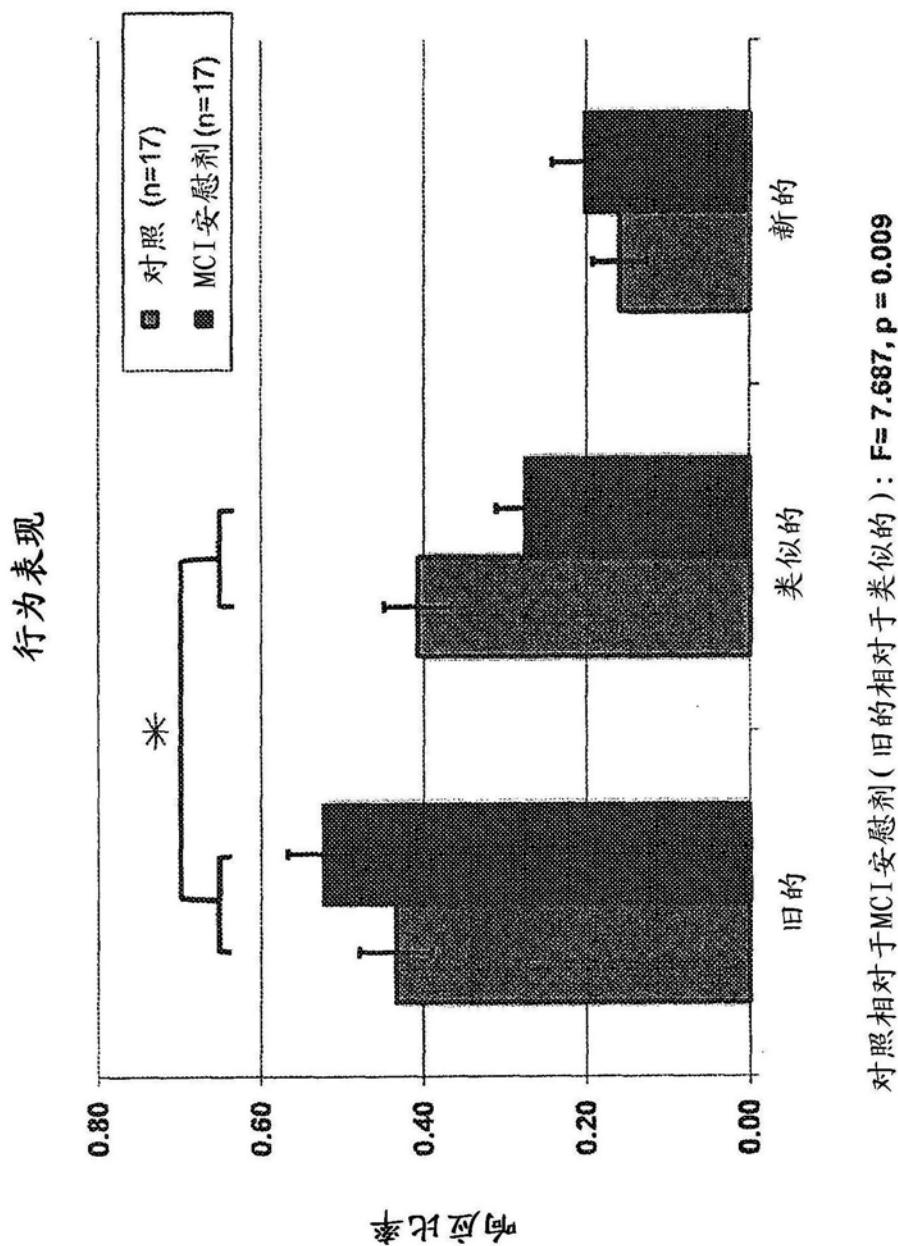


图11

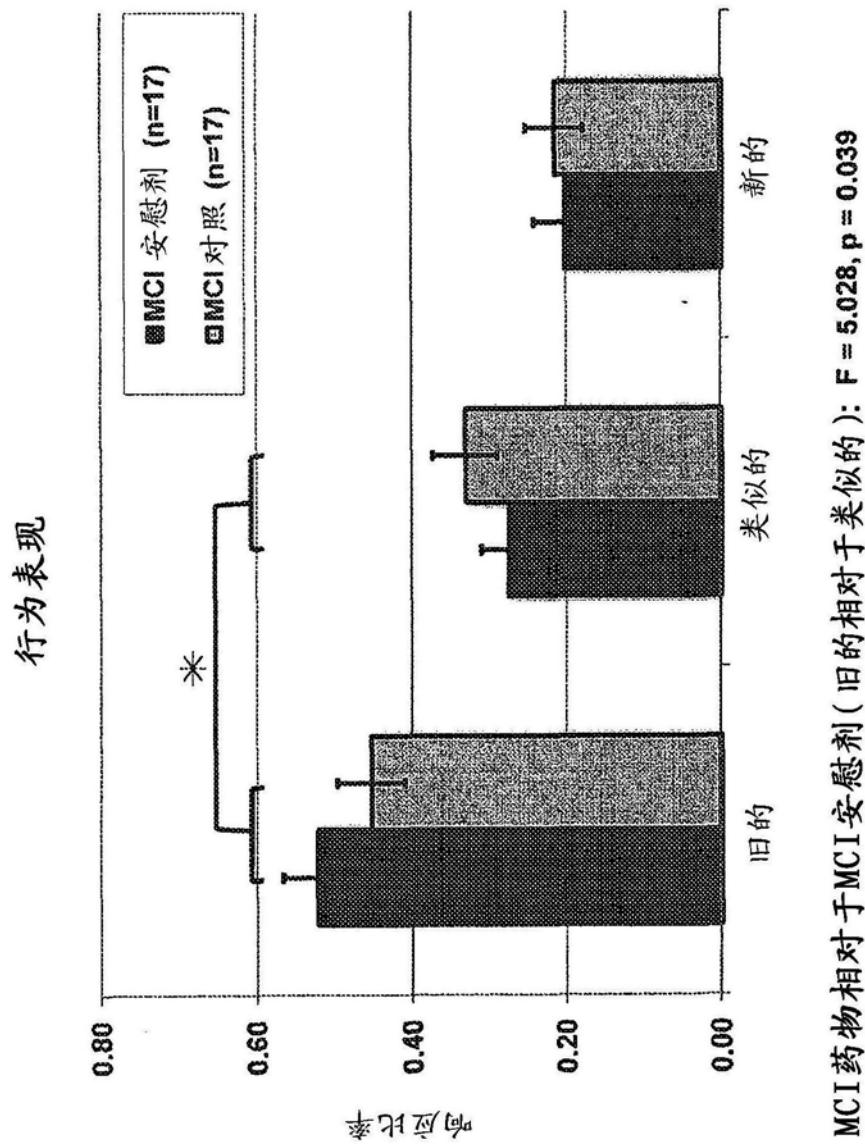


图12

行为表现

对照受试者		响应比率	标准错误
旧的		0.433676	0.04426
类似的		0.406771	0.04135
新的		0.169533	0.03312
MCI 安慰剂受试者		响应比率	标准错误
旧的		0.52262	0.04871
类似的		0.27549	0.03956
新的		0.20188	0.04523
MCI 药物受试者		响应比率	标准错误
旧的		0.45361	0.02875
类似的		0.33144	0.04592
新的		0.21434	0.04202

图13

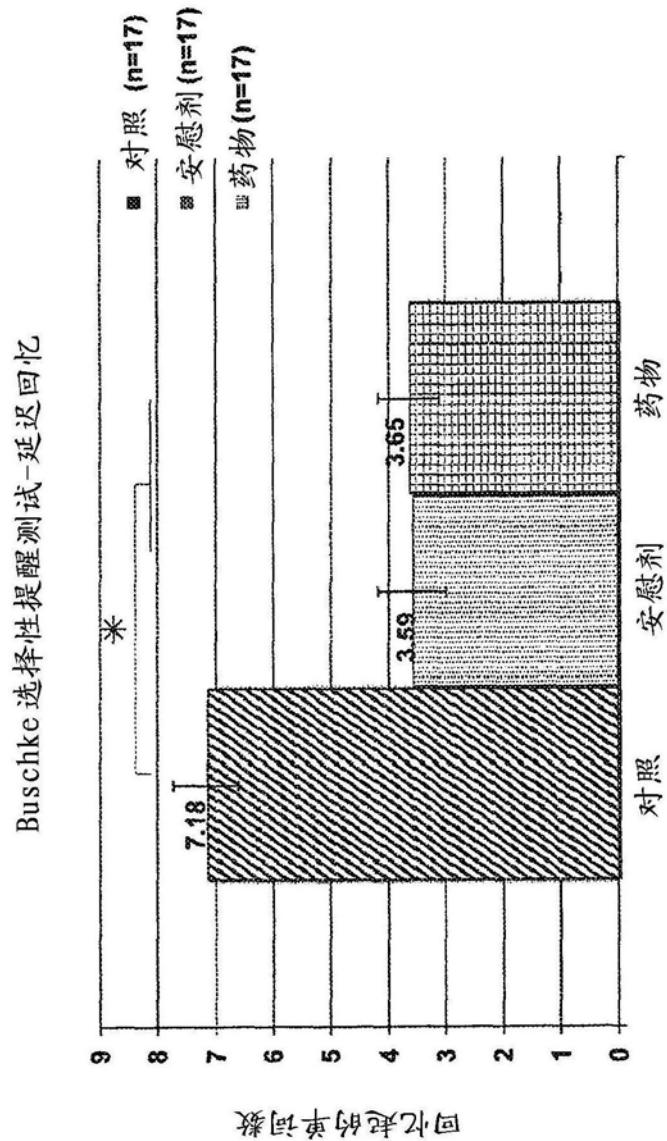


图14A

组	平均值	标准错误	延迟(p/值)
对照	7.18	0.56	对照相对于安慰剂: < 0.001
MCI 安慰剂	3.59	0.59	对照相对于药物: < 0.001
MCI 药物	3.65	0.53	安慰剂相对于药物: 0.887

图14B

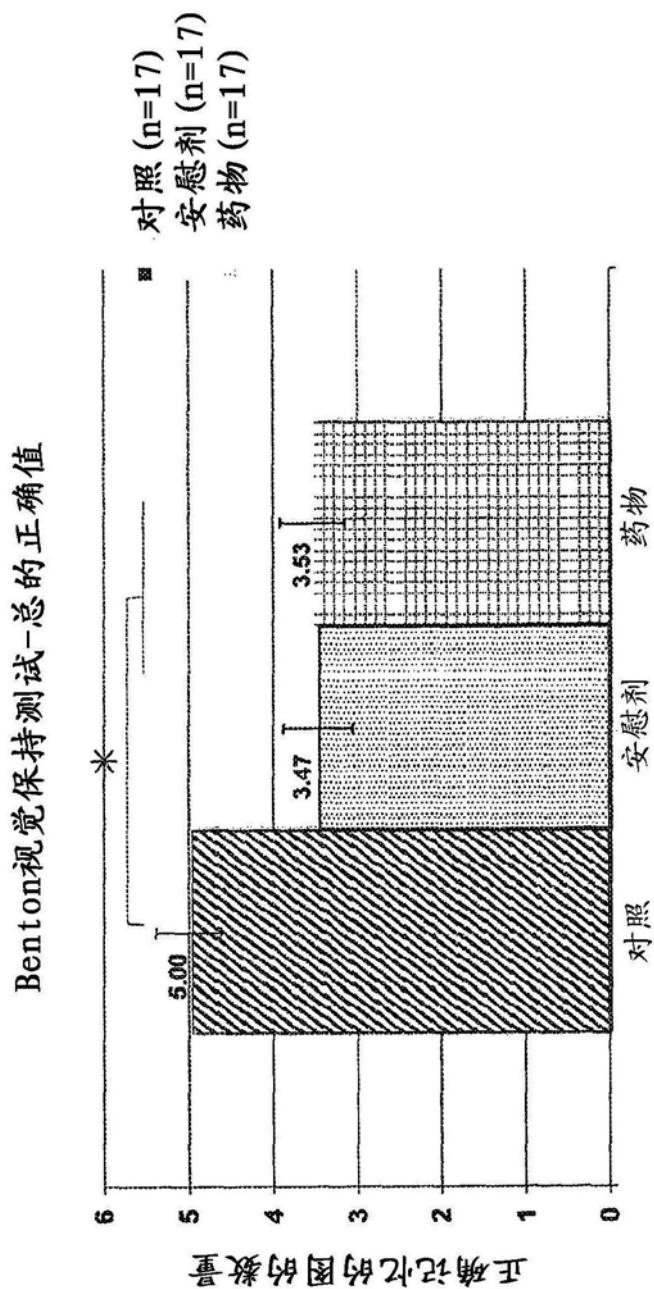


图15A

组	平均值	标准错误	总的正确值 (P值)
对照	5.00	0.38	对照相对于安慰剂: 0.011
MCI 安慰剂	3.47	0.41	对照相对于药物: 0.011
MCI 药物	3.53	0.38	安慰剂相对于药物: 0.805

图15B

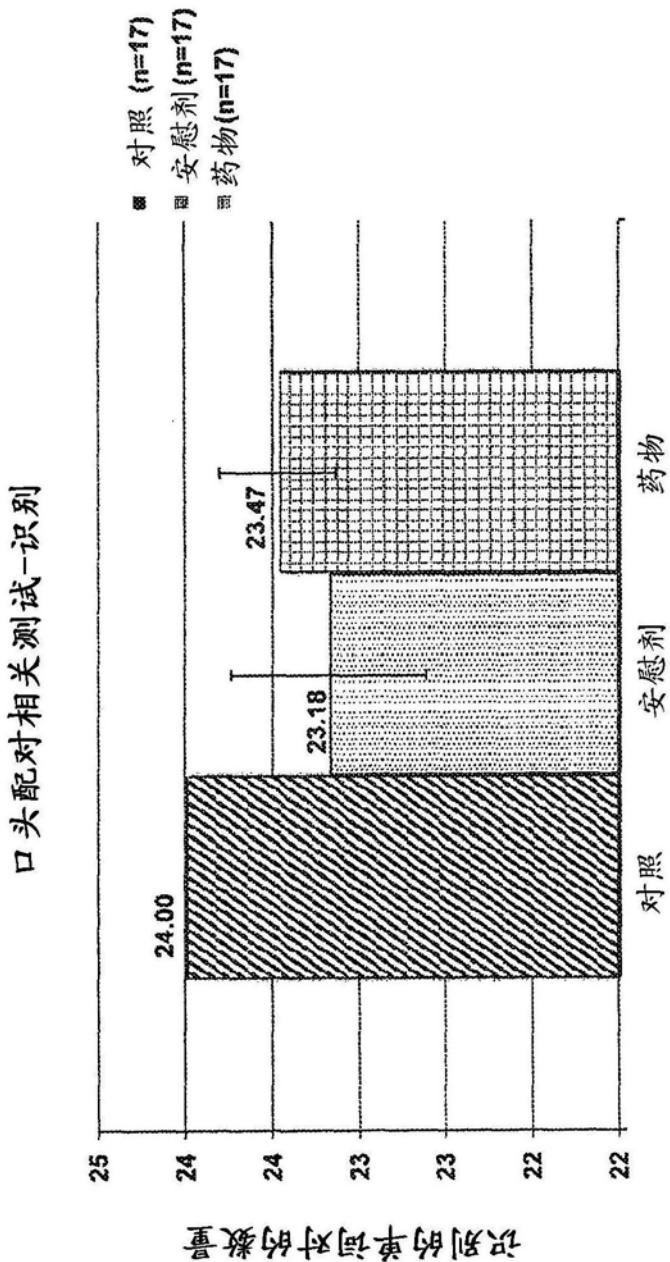


图16A

组	平均值	标准错误	识别 (p值)
对照	24.00	0.00	对照相对于安慰剂: 0.154
MCI 安慰剂	23.18	0.56	对照相对于药物: 0.122
MCI 药物	23.47	0.33	安慰剂相对于药物: 0.428

图16B

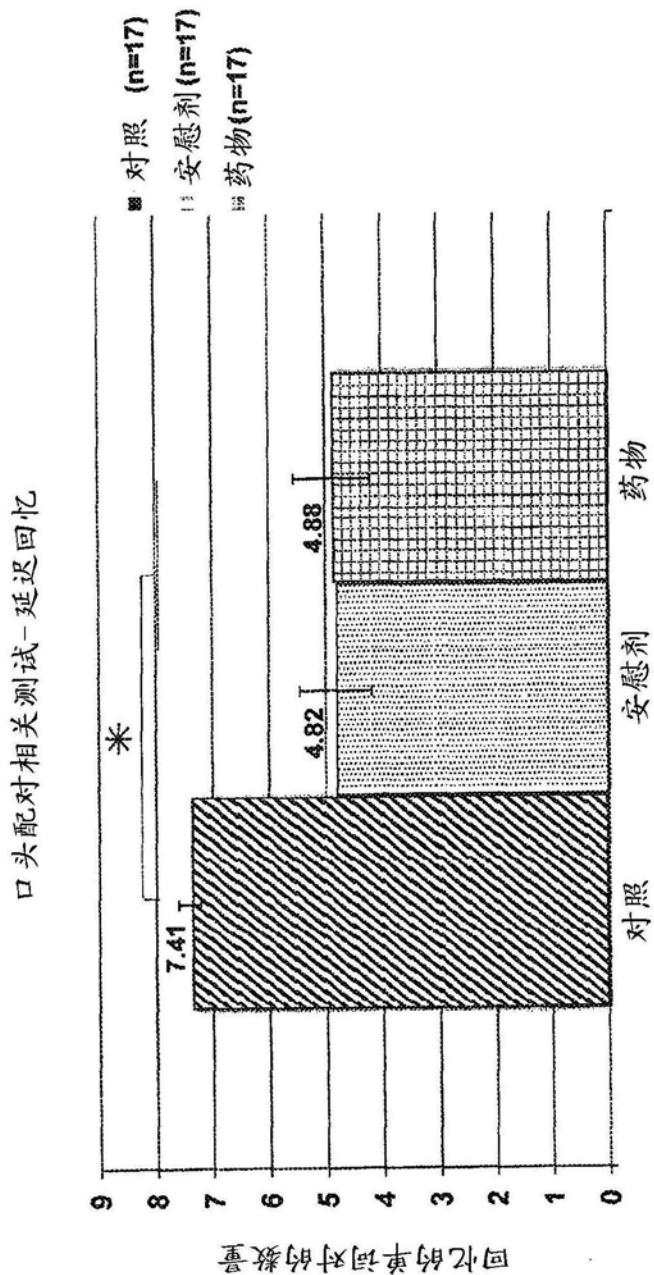


图17A

组	平均值	标准错误	延 迟 回 忆 (P值)
对照	7.41	0.19	对照相对于安慰剂:<0.001
MCI 安慰剂	4.82	0.63	对照相对于药物:0.001
MCI 药物	4.88	0.67	安慰剂相对于药物:0.848

图17B

研究情况

	对照受试者	MCI受试者	总受试者
参加筛查的	26	32	58
筛查失败的	4	9	13
登记的	22	23	45
从研究中移除或撤出的	5	6	11
用于分析的总受试者	17	17	34

图18A

研究样本的特征

	对照受试者	MCI受试者	p
N	17	17	
性别(M/F)	9/8	6/11	0.307
年龄(yrs)	69.3 (7.0)	72.9 (8.9)	0.201
教育程度(yrs)	15.9 (2.6)	15.8 (2.9)	0.951
人种(高加索人/非洲裔美国人)	17/0	14/3	0.074
西班牙人或拉丁美洲人(y/n)	0/17	1/16	0.317

图18B