



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101641013 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 200880009379. 5

C07D 217/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 01. 22

C07D 217/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/555 (2006. 01)

60/881, 476 2007. 01. 22 US

A61P 35/00 (2006. 01)

60/907, 754 2007. 04. 16 US

A61P 27/02 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 09. 22

WO 2006108107 A1, 2006. 10. 12, 说明书第 1-19 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2848356 A, 1958. 08. 19, 说明书第 1-7 栏.

PCT/US2008/000736 2008. 01. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

US 20040138244 A1, 2004. 07. 15, 说明书第 1-11 页.

W02008/091555 EN 2008. 07. 31

(73) 专利权人 GTX 公司

审查员 李国卿

地址 美国田纳西

(72) 发明人 J·T·多尔顿 D·D·米勒

M·L·莫勒 Z·吴 S-S·洪

D·斯里瓦斯塔瓦

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 217/22 (2006. 01)

C07D 217/04 (2006. 01)

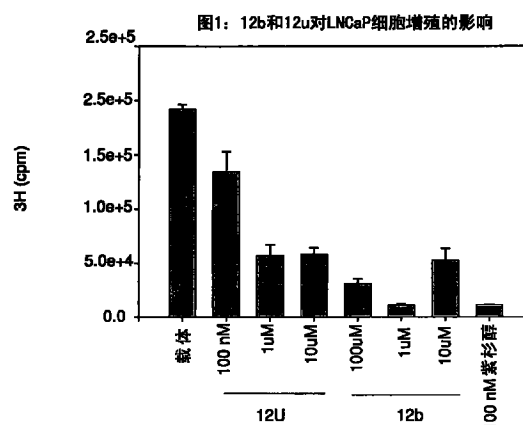
权利要求书2页 说明书127页 附图15页

(54) 发明名称

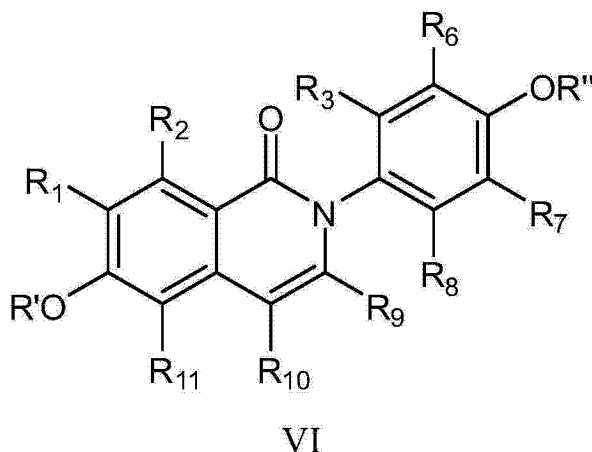
核受体结合剂

(57) 摘要

本发明涉及新一类核受体结合剂 (NRBAs)。所述 NRBAs 适用于预防和 / 或治疗多种疾病和病症, 包括预防和治疗如前列腺癌和乳腺癌的癌症、骨质疏松、激素相关疾病、炎性疾病、如帕金森氏病和中风的氧化应激相关疾患、神经学疾患、眼疾患、心血管疾病和肥胖症。



1. 核受体结合剂 (NRBA) 化合物或其药学可接受的盐或它们的任意组合, 其由式 VI 的结构表示:



其中

R_1 为氢;

R_2 为氢、羟基或氰基;

R_3 和 R_8 为氢;

R_6 和 R_7 独立地选自氢和卤素;

R_9 为氢;

R_{10} 为氢、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、卤素或氰基;

R_{11} 为氢、卤素或氰基;

R' 是氢或 Alk;

R'' 是氢; 并且

Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

2. 权利要求 1 的 NRBA 化合物, 其中所述 NRBA 是:

4- 溴 -6- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12b);

4- 溴 -2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) -6- 羟基异喹啉 -1(2H)- 酮 (12d);

4- 氯 -6- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12f);

4- 氯 -2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) -6- 羟基异喹啉 -1(2H)- 酮 (12g);

6- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) -4- 碘异喹啉 -1(2H)- 酮 (12h);

6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) -异喹啉 -1(2H)- 酮 (12l);

2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) -6- 羟基 -4- 碘异喹啉 -1(2H)- 酮 (12n);

2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) -6, 8- 二羟基异喹啉 -1(2H)- 酮 (12s);

4- 溴 -6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12u);

4- 溴 -8- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) -6- 甲氧基异喹啉 -1(2H)- 酮 (12v);

4- 氯 -6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12y);

4- 溴 -6, 8- 二羟基 -2-(3- 氟 -4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12z);

4- 溴 -6- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -8- 腈 (14k);

6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) -4- 乙烯基异喹啉 -1(2H)- 酮 (14l);

6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -4- 腈 (14m);

5- 溴 -6, 8- 二羟基 -2-(4- 羟基苯基) 异喹啉 -1(2H)- 酮 (12m); 或

8- 羟基 -2-(4- 羟基苯基) -6- 甲氧基 -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -5- 腈 (12q)。

3. 组合物, 其包含权利要求 1 或 2 所述的 NRBA 及合适的载体或稀释剂。

4. 权利要求 1 或 2 所述的 NRBA 化合物在制备用于对骨质疏松、骨折、骨矿物质密度 (BMD) 损失或它们的组合; 心血管疾病; 与绝经相关的症状或临床并发症; 阿尔茨海默病; 热潮红、乳房胀痛、脱发或它们的组合; 对炎症进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率或降低它们的严重性; 对前列腺癌, 乳腺癌, 子宫内膜癌, 膀胱癌, 结肠癌, 白血病或淋巴瘤进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率、减少它们的复发或降低它们的严重性; 对前列腺癌的癌变前体损伤进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或减少其数目; 对动脉粥样硬化、脑血管疾患、外周血管疾患和肠血管疾患、组织缺血、氧化性损伤进行治疗; 对眼疾病或疾患进行治疗、或降低它们的发病率或发病机理; 对活性氧物质介导的损伤进行预防的药物中的用途。

5. 权利要求 1 或 2 所述的 NRBA 化合物在制备用于改善脂谱的药物中的用途。

6. 权利要求 5 的用途, 其中所述改善包括降低循环甘油三酯水平、低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇水平或它们的组合, 或者提高循环高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平, 或者降低 LDL 水平对 HDL 水平的比例。

7. 权利要求 5 的用途, 其中所述个体还患有过早老化、阿尔茨海默病、中风、中毒性肝炎、病毒性肝炎、外周血管功能不全、肾脏病、高血糖症、高血压、狭窄、再狭窄、动脉粥样硬化、冠状动脉病、绞痛、心肌梗死、心脏肥大、充血性心力衰竭或它们的任意组合。

8. 权利要求 4 的用途, 其中所述前列腺癌的癌变前体是前列腺上皮内瘤形成 (PIN)。

9. 权利要求 4 的用途, 其中所述氧化性损伤与下述疾病相关或导致下述疾病: 癌症、皮肤疾患、神经变性疾病、血管疾病、中风、关节炎或老年性黄斑变性。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述神经变性疾病选自阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化和肌萎缩侧索硬化。

11. 权利要求 9 的用途, 其中所述血管疾病为动脉粥样硬化。

12. 权利要求 4 的用途, 其中所述眼疾病或疾患是视网膜病变或青光眼。

13. 权利要求 4 的用途, 其中所述活性氧物质包括活性氧中间体, 且所述 NRBA 促进或增强细胞超氧化物歧化酶的活性。

14. 权利要求 4 的用途, 其中所述眼疾病或疾患是黄斑变性。

15. 权利要求 1 或 2 的 NRBA 化合物在制备用于对前列腺发育异常、前列腺增生或前列腺炎进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率、减少它们的复发或降低它们的严重性的药物中的用途。

核受体结合剂

发明领域

[0001] 本发明涉及新一类核受体结合剂 (NRBAs)。所述 NRBA 适用于预防和 / 或治疗多种疾病和病症, 包括特别是预防和治疗激素相关疾病包括前列腺疾病、癌症、泌尿生殖疾病、胃肠疾病、炎症、骨质疏松、外周血管疾病、神经学和情绪障碍、氧化性损伤相关疾病如帕金森氏病和中风、眼疾患、神经保护、关节炎、前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、热潮红、乳腺癌、抗血管生成性疾病、膀胱癌、心血管疾病和肥胖症。

[0002] 发明背景

[0003] 配体活化的转录因子的细胞核激素受体超家族在多种组织中存在, 并且是这些组织中的大量效应的原因。

[0004] 目前的核受体 (NR) 超家族包括约 48 种不同的蛋白质, 其中大多数被认为作为配体活化的转录因子起作用, 通过调节基因表达来产生广泛不同的生物反应。该家族的成员包括内源性小的亲脂分子的受体, 如类固醇激素、类视黄质、维生素 D 和甲状腺激素。

[0005] 核受体 (NR) 超家族包括类固醇核受体亚家族, 包括盐皮质激素受体 (MR) (或醛固酮受体)、雌激素受体 (ER)、ER α 和 ER β 、雄激素受体 (AR)、孕酮受体 (PR)、糖皮质激素受体 (GR) 及其他。在结构上密切相关的还有雌激素相关受体 (ERRs) ERR- α 、ERR- β 和 ERR- γ 。所述类固醇核受体在机体中完成重要功能, 其中一些与电解质和水平衡的转录稳态、生长、发育和伤口愈合、生育、应激反应、免疫功能和认知功能有关。这些效应可能由细胞溶质、线粒体或核事件进行调节。因此, 调节 (即: 拮抗、激动、部分拮抗、部分激动) 类固醇核受体活性的化合物是重要的药剂, 其不但在多种方法中具有特别的实用性, 而且在用于治疗 and 预防受类固醇核受体活性调节的大量疾病和疾患中也具有特别的实用性。例如, 在其他组织中, ER- β 存在于脑、骨、免疫系统、胃肠道、肺、卵巢、子宫内膜、前列腺、脉管系统、泌尿生殖道、唾液腺等。通过在 ER β 基因敲除小鼠中观察的表型确认了 ER β 在这些组织中的作用。这些组织中的病状可通过 ER- β 选择性配体的给药进行治疗。在一些情况中, ER- β 通过与 ER- α 的杂二聚化起 ER- α 的拮抗剂的作用。例如, ER- β 的激动剂可以阻滞 ER- α 在如前列腺和乳腺组织中的增生性影响, 在这些组织中, 已知 ER- α 促进瘤形成。ER- β 除了抗 ER- α 介导的生长抑制外, 它还自主地抑制增殖和促进前列腺癌与其他癌症的分化。ER- β 还被认为拮抗前列腺组织中 AR 的增殖效应。前列腺肥大和增生 / 发育异常可能起因于雄激素刺激增生和 / 或 ER- β 受局部合成的雌激素激活失败。该肥大或增生 / 发育异常常引起多种前列腺病, 如 BPH、前列腺炎症性萎缩 (瘤形成的前体)、PIN 和 CaP。可期待外源性 ER- β 激动剂的给药提供前列腺的抗增殖作用, 从而有益于这些前列腺疾病的预防或治疗。此外, 与治疗许多此类疾病的同工型非选择性配体相比, 可期待 ER- β 选择剂副作用下降。

[0006] 作为内源性雌激素给予绝经前妇女的心脏保护作用的证据, 雌激素对脉管系统的非脂质水平依赖性效应是众所周知的。雌激素对种类繁多的血管组织产生直接的血管舒张 (即: 降低的血管收缩性或血管紧张度), 其降低系统血管阻力并改善微血管循环。雌激素还降低血管细胞的增生和迁移、降低血管反应性和肥厚重塑 (hypertrophic remodeling)、

以及降低血管纤维化。尽管 ER- α 和 ER- β 都被认为在脉管系统中起作用,然而在基因敲除小鼠中 ER- β 的缺失产生血压升高和中度心脏肥大,其暗示 ER- β 在维持血管紧张度和增殖方面起作用。这不断暗示 ER- β 激动剂可能具有对高血压和其他多种心血管疾病如动脉粥样硬化和充血性心力衰竭的治疗实用性。雌激素的一些快速效应,特别是在脉管系统中的,被认为独立于蛋白质表达(即:非基因组的)。

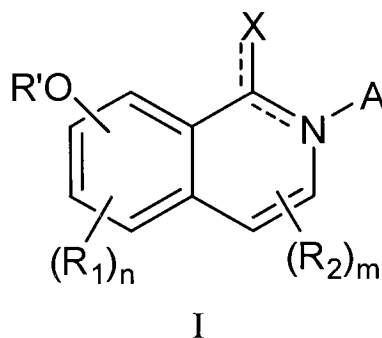
[0007] 所述类固醇核受体亚家族的成员显示显著的彼此同源性,并具有紧密联系的 DNA 和配体结合结构域。由于所述类固醇核受体的配体结合结构域中密切类似,许多天然存在和合成的分子具有调节超过一种类固醇核受体活性的能力并不令人惊奇。

[0008] 在本发明的一些实施方案中,所述 NRBA 可能也具有抗氧化活性。体内出现的许多过程如氧化磷酸化,导致产生多种活性氧物质 (ROS),其为 自由基和 / 或如超氧化物 (O_2^-) 和过氧化氢 (H_2O_2) 的不稳定分子。这些 ROS 与多种内源性的大分子如 DNA、脂质和蛋白质反应,将它们氧化并降低它们的功能。经过一段时间,该氧化性损伤蓄积,使年龄相关病状产生或恶化。非限制性的示例包括如阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化的神经变性疾病、包括前列腺癌和结肠癌的多种类型癌症、如中风的心血管疾病和各种年龄相关的痴呆,以及动脉粥样硬化,这只是说出几个氧化应激相关病状的名称。分子如抗坏血酸(维生素 C)、如源自葡萄酒的多酚,以及植物雌激素如染料木黄酮和源自大豆产物的香豆雌酚具有可被 ROS 氧化的官能团。该化学反应将 ROS 回复为无害物质如氧气 (O_2) 和水,限制细胞氛围 (cellular milieu) 所受的病理损伤。此外,已通过诱导酶(如使 ROS 失活的超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶) 的表达观察到 ER- 介导的抗氧化效应。因此,当定期给予时,抗氧化剂被认为产生抗老化影响。本发明的 NRBA 的抗氧化、抗炎和抗增殖 / 促分化 (pro-differentiation) 活性的组合可能使它们成为对于多种年龄相关的疾病特别有效的化学预防剂。

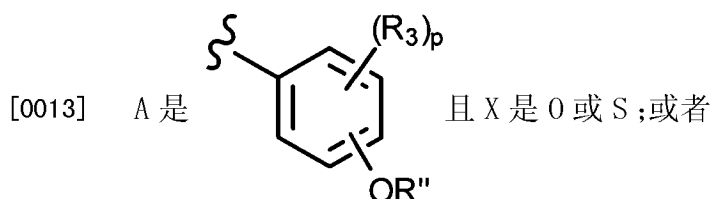
[0009] 发明概述

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供核受体结合剂 (NRBA) 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合,其由式 I 的结构表示:

[0011]



[0012] 其中



[0014] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0015] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0016] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;

[0017] R' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

[0018] R'' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

[0019] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0020] Z 是 O、NH、 CH_2 或 ;

[0021] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0022] n 是 1-3 的整数;

[0023] m 是 1-2 的整数;

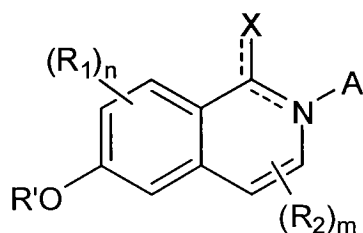
[0024] p 是 1-4 的整数; 且

[0025] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0026] 在式 I 的化合物的一个实施方案中, A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中, 当 X 是 OCH_2CH_2 - 杂环时, 所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 - 杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 术语“杂环”被理解为指任意杂环, 其可任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括: 卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基, 其中 R 如式 I 所定义。

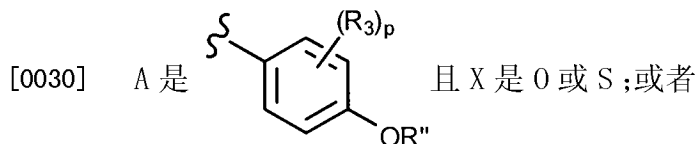
[0027] 在另一实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 II 的结构表示:

[0028]



II

[0029] 其中



[0031] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环 ;

[0032] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环 ;

[0033] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH ;

[0034] R' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

[0035] R'' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

[0036] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基 ;

[0037] Z 是 O、NH、 CH_2 或  ;

[0038] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0039] n 是 1-3 的整数 ;

[0040] m 是 1-2 的整数 ;

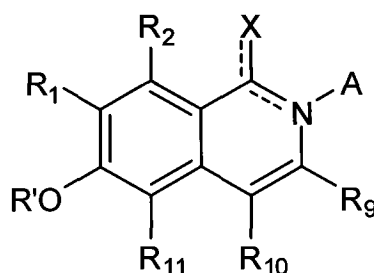
[0041] p 是 1-4 的整数 ;且

[0042] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0043] 在式 II 的化合物的一个实施方案中, A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中, 当 X 是 OCH_2CH_2 - 杂环时, 所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 任意杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括: 卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基, 其中 R 如式 II 所定义。

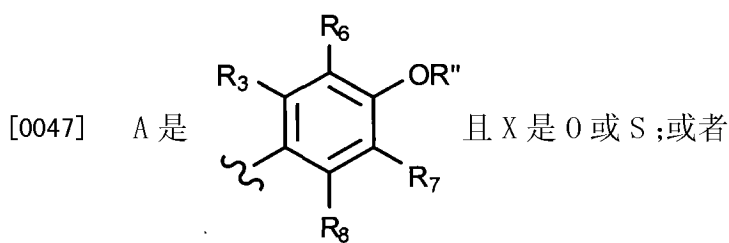
[0044] 在另一实施方案中,本发明提供 NRBA、其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合,其由式 III 的结构表示:

[0045]



III

[0046] 其中



[0048] A 不存在且 N 与环碳形成双键,且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2 - 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0049] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 独立地选自氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟基、烷基、卤素、羧基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk-NR₄R₅、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0050] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;

[0051] R' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

[0052] R'' 是氢、Alk 或 $-\text{COR}$;

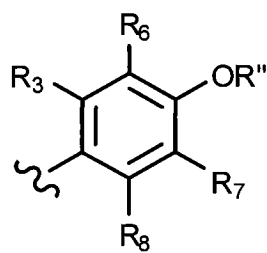
[0053] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0054] Z 是 O、NH、 CH_2 或

[0055] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;且

[0056] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基;

[0057] 其中如果 A 是



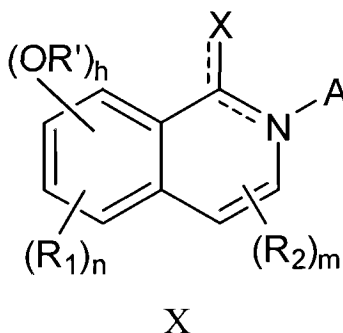
X 是氧代基团且 R₁₀ 是苯环, 那么 R₉ 不是 COOR,

如果 R 是酯残基或 CONR₄R₅。

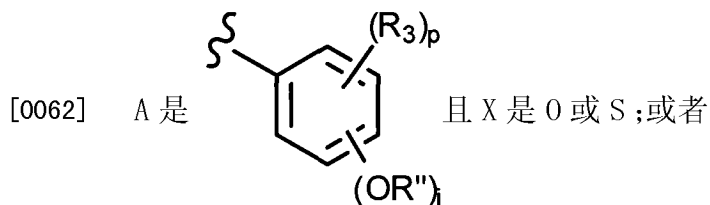
[0058] 在式 III 的化合物的一个实施方案中, A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OCH₂CH₂- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中, 当 X 是 OCH₂CH₂- 杂环时, 所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH₂CH₂- 杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R₄ 和 R₅ 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 任意杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括: 卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基, 其中 R 如式 III 所定义。

[0059] 在一个实施方案中, 本发明提供 NRBA、其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 X 的结构表示:

[0060]



[0061] 其中



[0062] A 是

且 X 是 O 或 S ; 或者

[0063] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH₂CH₂- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0064] R₁、R₂、R₃ 独立地为氢、醛、COOH、-C(=NH)-OH、CHNOH、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R、-CH=CH₂、羟基、烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、CF₃、NH₂、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、NHR、NHCOR、N(R)₂、磺酰胺、SO₂R、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、OCH₂CH₂NR₄R₅、

Z-Alk-Q、Z-Alk-NR₄R₅、Z-Alk-杂环或 OCH₂CH₂-杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0065] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、苄基、-Ph-CF₃、-Ph-CH₂F、-Ph-CHF₂、-Ph-CF₂CF₃、卤素、烯基、CN、NO₂ 或 OH;

[0066] R' 是氢、Alk 或 -COR;

[0067] R'' 是氢、Alk 或 -COR;

[0068] R₄ 和 R₅ 独立地为氢、苯基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0069] Z 是 O、NH、CH₂ 或 ;

[0070] Q 是 SO₃H、CO₂H、CO₂R、NO₂、四唑、SO₂NH₂ 或 SO₂NHR;

[0071] h 是 0-3 的整数;

[0072] i 是 0-4 的整数;

[0073] n 是 1-4 的整数;

[0074] m 是 1-2 的整数;

[0075] p 是 1-5 的整数;且

[0076] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0077] 在式 X 的化合物的一个实施方案中, A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OCH₂CH₂-杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中, 当 X 是 OCH₂CH₂-杂环时, 所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R₁、R₂ 和 R₃ 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH₂CH₂-杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R₄ 和 R₅ 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 任意杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括: 卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基, 其中 R 如式 X 所定义。

[0078] 在一个实施方案中, 本发明提供改善个体中脂谱 (lipid profile) 的方法, 所述方法包括向所述个体给药本发明的 NRBA 或其组合。

[0079] 在一个实施方案中, 改善个体中的脂谱包括降低循环甘油三酯水平、低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇水平或它们的组合。在另一实施方案中, 改善个体中的脂谱包括提高个体中的循环高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平。在另一实施方案中, 改善个体中的脂谱包括降低个体中 LDL 水平对 HDL 水平的比例。在一些实施方案中, 这样的个体还可能患有动脉粥样硬化及其相关疾病、过早老化、阿尔茨海默病、中风、中毒性肝炎、病毒性肝炎、外周血管功能不全、肾脏病、高血糖症或它们的任意组合。

[0080] 在一个实施方案中, 本发明提供治疗个体中动脉粥样硬化、心血管疾病、脑血管疾病或外周血管疾病的方法, 其包括向所述个体给药 NRBA 或其药学可接受的盐、水合物、N-氧化物或它们的任意组合。

[0081] 在一个实施方案中, 本发明提供治疗个体中组织缺血的方法, 其包括向所述个体给药 NRBA 或其药学可接受的盐、水合物、N-氧化物或它们的任意组合。

[0082] 在又一实施方法中, 通过使用本发明的 NRBA, 本发明提供: (i) 对个体中的骨质

疏松、骨折和骨矿物质密度 (BMD) 损失进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率或降低它们的严重性的方法 ;(ii) 对个体中的心血管疾病进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或降低其严重性的方法 ;(iii) 缓解雌性个体中与绝经相关的症状和 / 或临床并发症的方法 ;(iv) 治疗包括阿尔茨海默病和帕金森氏病的神经变性疾病、延迟它们的发作、降低它们的发病率或降低它们的严重性的方法 ;(v) 对个体中的热潮红、乳房胀痛和 / 或脱发进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率或降低它们的严重性的方法 ;(vi) 对个体中的前列腺癌进行治疗、延迟其发作、降低其发病率、减少或延迟其复发或降低其严重性的方法,以及预防前列腺癌转移的方法 ;(vii) 对前列腺癌的癌变前体 (precancerous precursor) 损伤进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或减少其数目的方法 ;(viii) 对个体中的乳腺癌进行治疗、延迟其发作、降低其发病率、减少或延迟其复发或者降低其严重性的方法 ;(ix) 对个体中的结肠癌的治疗、延迟其发作、降低其发病率、减少或延迟其复发或者降低其严重性的方法 ;(x) 对个体中的白血病或淋巴瘤进行治疗、延迟其发作、降低其发病率、减少或延迟其复发或者降低其严重性的方法 ;(xi) 对个体中的膀胱癌进行治疗、延迟其发作、降低其发病率、减少或延迟其复发或者降低其严重性的方法 ;(xii) 对个体中的炎症进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或降低其严重性的方法 ;(xiii) 对个体中的神经学疾患进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或降低其严重性的方法 ;(xiv) 对个体中的眼疾患进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或降低其严重性的方法 ;(xv) 对个体中的动脉粥样硬化进行治疗、阻断、抑制或降低危险的方法 ;(xvi) 对个体中的缺血进行治疗、延迟其发作、降低其发病率、或降低其严重性的方法 ;(xvii) 对个体中的氧化性损伤进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或降低其严重性的方法 ;

[0083] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的活性氧物质介导的损伤进行治疗、缓解或预防其生成的方法,其包括向所述个体给药本发明的 NRBA 的步骤。根据该方面,以及在一个实施方案中,被治疗、缓解或预防的损伤是作为生成活性氧中间体的结果,并且所述 NRBA 的给药促进或增强了细胞超氧化物歧化酶或其他抗氧化酶的活性。

[0084] 在一些实施方案中,本发明的方法可通过给药包含本发明的 NRBA 的组合物来实施。

附图说明

[0085] 图 1 描述了 12b 和 12u 对 LNCaP (前列腺癌) 细胞增殖的影响。

[0086] 图 2 描述了 12b 和 12u 对 C-26 (结肠癌) 细胞增殖的影响。

[0087] 图 3 描述了在 10、14 和 21 天后,12b 和 12u 对 LNCaP- 间质细胞异种移植肿瘤生长的影响。

[0088] 图 4 描述了 12y (图 4A) 和 12u (图 4B) 对粘附在内皮细胞上的巨噬细胞的影响。

[0089] 图 5 描述了 12b (A)、12f (B)、12h (C)、12p (D)、12s (E)、12u (F)、12y (G)、12z (H) 和雌二醇 (最后一幅图) 与 ER- α (虚线) 和 ER- β (实心) 的结合常数。

[0090] 图 6 描述了 ER- α 和 ER- β 在 0.1、1、10、100 和 1000nM 剂量下,受 121 激活。

[0091] 图 7 描述了 12b 化合物对由角叉菜胶诱导的鼠爪水肿体积的影响 (即:角叉藻聚糖诱导的鼠爪水肿作为急性炎症模型)。

[0092] 图 8 描述了本发明的 NRBA 对测量快速 (非基因组的) 动脉环舒张的处理方案。

[0093] 图 9 描述了如在图 8 中 14m、12u 和 12y 生成的浓度 - 响应曲线。

[0094] 图 10 描述了测量去氧肾上腺素 (PE) 诱导的动脉环收缩减弱的响应处理方案。

[0095] 图 11 描述了如在图 10 中 12y、12z 和 14l 生成的浓度 - 响应曲线。

[0096] 图 12 描述了本发明的 NRBA 对主动脉环长期温育的影响进行测量的方案, 以及 14l 的示例图。

[0097] 图 13 :ER- β 配体 14l 对 RASMC 增殖的抑制。细胞增殖使用 WST-1 量热测定仪进行估算。检测 450nm 处的吸光度并表达为在 0 天 (G0) 只含有细胞的对照孔的吸收百分数。

[0098] 图 14 :细胞内 ROS 的荧光检测。如方法部分所描述, 在暴露于 tBH 的氧化应激前, ARPE-19 细胞的亚铺满 (subconfluent) 单层经各自药物与 ICI, 或不与 ICI 预处理。从原始荧光数据中减去只用染料处理的细胞的值。报告在只在氧化剂存在下包含染料的细胞的荧光量。各药物处理重复三次并以 $\pm$ s. e. m 标绘。

[0099] 发明详述

[0100] 本发明提供新的 NRBA 和包含其的组合物。

[0101] 本发明提供 NRBA。在一个实施方案中, NRBA 指影响雌激素受体活性的化合物。在一个实施方案中, NRBA 显示作为雌激素受体激动剂的活性, 在一个实施方案中, NRBA 显示作为雌激素受体拮抗剂的活性, 或在另一实施方案中, 作为雌激素受体部分激动剂, 或在另一实施方案中, 作为雌激素受体部分拮抗剂。在一个实施方案中, 所述 NRBA 以组织依赖性方式施加其对雌激素受体 (如 ER α 、ER β 或 ERRs) 的影响。在一些实施方案中, 本发明的 NRBA 可作为在一些组织 (如骨、脑和 / 或心脏) 中的雌激素受体激动剂, 并作为在其他组织类型如乳腺和 / 或子宫内膜 (uterine lining) 中的拮抗剂。

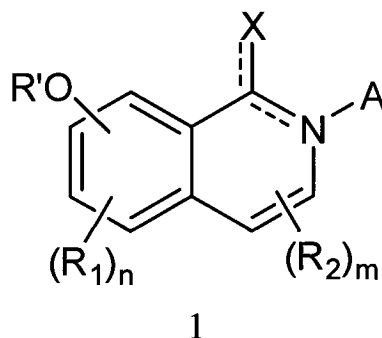
[0102] 在一个实施方案中, 本发明的 NRBA 具有使用本领域已知的 ER α 和 / 或 ER β 反式激活测定法 (或者在其他实施方案中, 使用本文描述的测定法) 所测定的关于 ER α 和 / 或 ER β 的上至约 10 μ M 的 IC₅₀ 或 EC₅₀。在一些实施方案中, NRBA 显示的 EC₅₀ 或 IC₅₀ 值 (作为激动剂或拮抗剂) 约为 5 μ M, 或低于约 5 μ M。本发明代表性的化合物已被发现显示出对于雌激素受体的激动或拮抗活性。在一些实施方案中, 如在 ER α 和 / 或 ER β 反式激活测定法所测定, 本发明的化合物显示关于 ER α 和 / 或 ER β 的拮抗剂或激动剂 IC₅₀ 或 EC₅₀ 约为 5 μ M 或低于约 5 μ M, 或在一些实施方案中, 上至约 500nM, 或在其他实施方案中, 上至约 1nM。在一些实施方案中, 术语“IC₅₀”指将目标 (如 ER α 或 ER β) 的活性降低至最高水平的一半的 NRBA 浓度。在一些实施方案中, 术语“EC₅₀”指产生最大效应的一半的 NRBA 浓度。

[0103] 在本发明的一些实施方案中, 本发明的化合物是双酚试剂。在本发明的一些实施方案中, 本发明的化合物是单酚试剂或非酚试剂。在本发明的一些实施方案中, 本发明的化合物是被取代的异喹啉类。在本发明的一些实施方案中, 本发明的化合物是被取代的异喹诺酮。在本发明的一些实施方案中, 所述 NRBA 具有对 ER- β 的选择性。在本发明的一些实施方案中, 所述 NRBA 是 ER- β 的激动剂。在本发明的一些实施方案中, 所述 NRBA 是 ER- β 的部分激动剂。在本发明的一些实施方案中, 所述 NRBA 是 ER- β 的拮抗剂。在本发明的一些实施方案中, 所述 NRBA 具有抗氧化活性。在一些实施方案中, 所述抗氧化剂活性独立于核受体结合活性。在一些实施方案中, 本发明的 NRBA 显示细胞中的非基因组信号转导。在一些实施方案中, 本发明的 NRBA 显示线粒体信号转导。

[0104] 在一个实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、

药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合,其由式 I 的结构表示:

[0105]



[0106] 其中

[0107] A 是 5 至 14 元饱和或不饱和的、取代或未取代的碳环或杂环(所述碳环或杂环任选地是稠环系统)或它们的组合;其中所述饱和或不饱和的碳环或杂环任选地被 1 至 5 个独立地选自 R_3 或 OR'' 的取代基取代;且 X 是 O 或 S;或

[0108] A 不存在, N 与环碳形成双键,且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2- 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0109] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为氢、醛、 $COOH$ 、 $-C(=NH)-OH$ 、 $CHNOH$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、 $CH=CHCO_2R$ 、 $-CH=CH_2$ 、羟基、卤素、烷基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $N(R)_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2- 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0110] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、杂芳基、苯基、苄基、 $-Ph-CF_3$ 、 $-Ph-CH_2F$ 、 $-Ph-CHF_2$ 、 $-Ph-CF_2CF_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;

[0111] R' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0112] R'' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0113] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0114] Z 是 O、NH、 CH_2 或 .

[0115] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

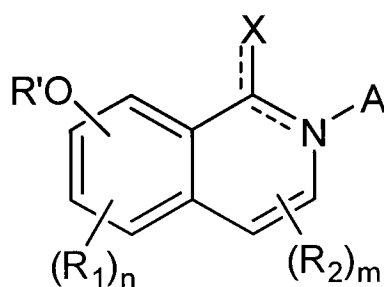
[0116] n 是 1-3 的整数;

[0117] m 是 1-2 的整数;且

[0118] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0119] 在一个实施方案中,所述 NRBA 由式 I 的结构表示:

[0120]

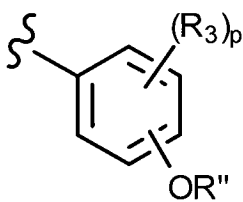


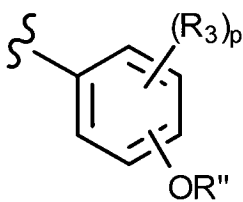
I

[0121] 其中 A、X、R₁、R₂、R'、n 和 m 如上所述,其中如果 X 是氧代,且 A 是苯基,则 A 不被下述基团取代:

[0122] - 未被进一步取代的 NHCOR 和卤素,或

[0123] - 未被进一步取代的 NHCOR 和烷基。根据这一方面,本文中这样的 NRBA 被称为“式 1 的化合物”。



[0124] 在一个实施方案中, A 是  p 是 1-4 的整数;R'' 是氢、Alk

或 -COR;R₃ 是氢、醛、COOH、-C(=NH)-OH、CHNOH、CH=CHCO₂H、-CH=CH₂、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、CF₃、NH₂、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、NHR、NHCOR、N(R)₂、磺酰胺、SO₂R、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、OCH₂CH₂NR₄R₅、Z-Alk-Q、Z-Alk-NR₄R₅、Z-Alk-杂环或 OCH₂CH₂-杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环。

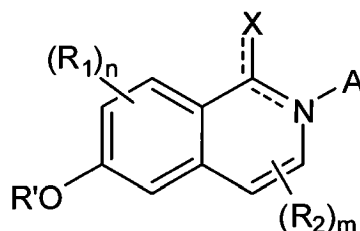
[0125] 在式 I 的化合物的一个实施方案中, A 不存在, N 与环碳形成双键,且 X 是 OCH₂CH₂-杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中,当 X 是 OCH₂CH₂-杂环时,所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,当 R₁、R₂、R₃ 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH₂CH₂-杂环时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,当 R₄ 和 R₅ 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,任意杂环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括:卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,其中 R 如式 I 所定义。

[0126] 在式 I 的化合物的另一实施方案中, R₂ 是卤素。在另一实施方案中, R₂ 是溴。在另一实施方案中, R₂ 是氯。在另一实施方案中, R₂ 是氟。在另一实施方案中, R₂ 是碘。在另一实施方案中, R₂ 是氢。在另一实施方案中, R₂ 是氰基。在另一实施方案中, R₂ 是苯基。在另一实施方案中, R₂ 是 -CH=CH。在另一实施方案中, R₂ 是 -CH=CH-CH₃。在另一实施方案中, R₂ 是 -CH=CH-COOEt。在另一实施方案中, R₁ 是羟基。在另一实施方案中, R₁ 是 O-(CO)-Ph-CF₃。在另一实施方案中, R₁ 是 COOH。在另一实施方案中, R₁ 是 COOMe。在另一实施方案中, R₁ 是氢。在另一实施方案中, R₁ 是羟基且 n 是 1。在另一实施方案中, R₁ 是在 8 位的异喹啉基团。在另一实施方案中, R₃ 是卤素。在另一实施方案中, R₃ 是氢。在另一

实施方案中, R' 是氢。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是 COMe 基团。在另一实施方案中, R'' 是 H。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是 COMe 基团。

[0127] 在另一实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 II 的结构表示:

[0128]



II

[0129] 其中

[0130] A 是 5 至 14 元饱和或不饱和的、取代或未取代的碳环或杂环 (所述碳环或杂环任选地是稠环系统) 或它们的组合; 其中所述饱和或不饱和的碳环或杂环任选地被 1 至 5 个独立地选自 R_3 或 OR'' 的取代基取代; 且 X 是 O 或 S; 或

[0131] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0132] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为氢、醛、 $COOH$ 、 $-C(=NH)-OH$ 、 $CHNOH$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、 $CH=CHCO_2R$ 、 $-CH=CH_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $N(R)_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0133] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-Ph-CF_3$ 、 $-Ph-CH_2F$ 、 $-Ph-CHF_2$ 、 $-Ph-CF_2CF_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;

[0134] R' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0135] R'' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0136] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0137] Z 是 O、NH、 CH_2 或 —CH=CH— ;

[0138] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0139] n 是 1-3 的整数;

[0140] m 是 1-2 的整数;

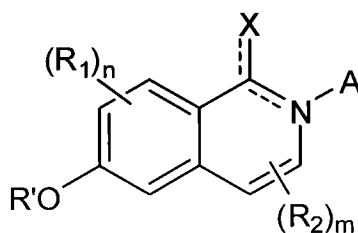
[0141] p 是 1-4 的整数; 且

[0142] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0143] 在另一实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组

合,其由式 II 的结构表示:

[0144]



II

[0145] A、X、 R_1 、 R_2 、 R' 、n 和 m 如上所述,其中

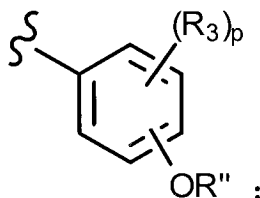
[0146] 如果 X 是氧代且 A 是苯基,则 A 不被以下基团取代:

[0147] - 未被进一步取代的 NHCOR 和卤素,或

[0148] - 未被进一步取代的 NHCOR 和烷基。根据这一方面,本文中这样的 NRBA 被称为“式 2 的化合物”。

[0149] 在一个实施方案中,A 是

[0150]



[0151] p 是 1-4 的整数; R'' 是氢、Alk 或 COR; R_3 是氢、醛、 COOH 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{-OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

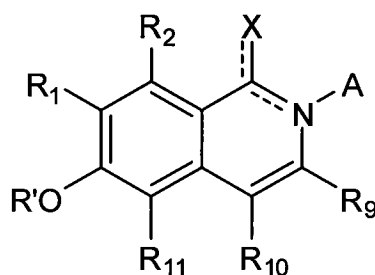
[0152] 在式 II 的化合物的一个实施方案中,A 不存在,N 与环碳形成双键,且 X 是 OCH_2CH_2 -杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中,当 X 是 OCH_2CH_2 -杂环时,所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,任意杂环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括:卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,其中 R 如式 II 所定义。

[0153] 在式 II 化合物的另一实施方案中, R_2 是卤素。在另一实施方案中, R_2 是溴。在另一实施方案中, R_2 是氯。在另一实施方案中, R_2 是氟。在另一实施方案中, R_2 是碘。在另一实施方案中, R_2 是氢。在另一实施方案中, R_2 是氰基。在另一实施方案中, R_2 是苯基。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH-CH}_3$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH-COOEt}$ 。在另一实施方案中, R_1 是羟基。在另一实施方案中, R_1 是

O-(CO)-Ph-CF₃。在另一实施方案中, R₁ 是 COOH。在另一实施方案中, R₁ 是 COOMe。在另一实施方案中, R₁ 是羟基。在另一实施方案中, R₁ 是氢。在另一实施方案中, R₁ 是在 8 位的异喹啉基团。在另一实施方案中, R₃ 是卤素。在另一实施方案中, R₃ 是氢。在另一实施方案中, R' 是 H。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是 COMe 基团。在另一实施方案中, R'' 是 H。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是 COMe 基团。

[0154] 在另一实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 III 的结构表示:

[0155]



III

[0156] 其中

[0157] A 是 5 至 14 元饱和或不饱和的、取代或未取代的碳环或杂环 (所述碳环或杂环任选地是稠环系统) 或它们的组合; 其中所述饱和或不饱和的碳环或杂环任选地被 1 至 5 个独立地选自 R₃ 或 OR'' 的取代基取代; 且 X 是 O 或 S; 或

[0158] A 不存在且 N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH₂CH₂- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0159] R₁、R₂、R₃、R₉、R₁₀、R₁₁ 独立地选自氢、醛、COOH、-C(=NH)-OH、CHNOH、CH=CHCO₂H、CH=CHCO₂R、-CH=CH₂、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、CF₃、NH₂、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、NHR、NHCOR、N(R)₂、磺酰胺、SO₂R、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、OCH₂CH₂NR₄R₅、Z-A1k-Q、Z-A1k-NR₄R₅、Z-A1k- 杂环或 OCH₂CH₂- 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0160] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、苄基、-Ph-CF₃、-Ph-CH₂F、-Ph-CHF₂、-Ph-CF₂CF₃、卤素、烯基、CN、NO₂ 或 OH;

[0161] R' 是氢、A1k 或 COR;

[0162] R'' 是氢、A1k 或 COR;

[0163] R₄ 和 R₅ 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0164] Z 是 O、NH、CH₂ 或

[0165] Q 是 SO₃H、CO₂H、CO₂R、NO₂、四唑、SO₂NH₂ 或 SO₂NHR; 且

[0166] A1k 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基;

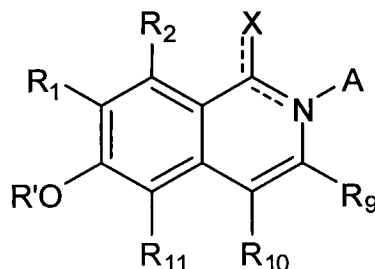
[0167] 其中如果 A 是苯基, X 是氧代基团且 R₁₀ 是苯环, 那么:

[0168] R_9 不是 COOR , 如果 R 是氢或酯 ; 或者

[0169] R_9 不是 CONR_4R_5 , 如果 R_4 和 R_5 如上所述。

[0170] 在另一实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 III 的结构表示 :

[0171]



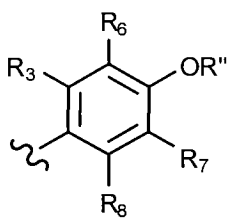
III

[0172] A 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R' 如上所述, 其中如果 X 是氧代, 且 A 是苯基, 则 A 不被以下基团取代 :

[0173] - 未被进一步取代的 NHCOR 和卤素 ; 或

[0174] - 未被进一步取代的 NHCOR 和烷基。根据这一方面, 本文中这样的 NRBA 被称为“式 3 的化合物”。

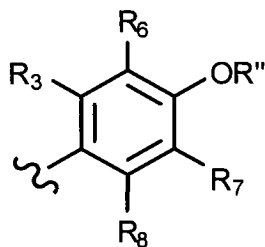
[0175] 在一个实施方案中, A 是



R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 独立地选自氢、醛、

COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk-NR₄R₅、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环 ;

[0176] R'' 是氢、Alk 或 COR ;



[0177] 其中如果 A 是

X 是氧代且 R_{10} 是苯环, 那么 R_9 不是 COOR , 如果

R 是酯残基或 CONR_4R_5 , 在式 III 的化合物的一个实施方案中,

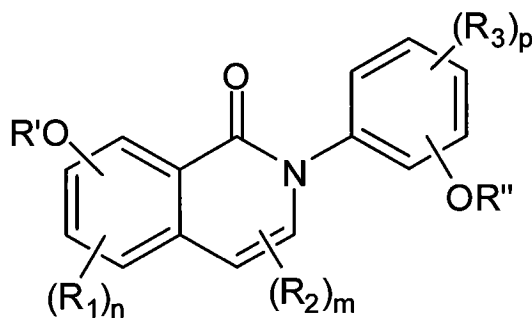
[0178] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OCH_2CH_2 -杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中, 当 X 是 OCH_2CH_2 -杂环时, 所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实

实施方案中,当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,任意杂环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括:卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、 NHCOR 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、 N,N -二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,其中 R 如式 III 所定义。

[0179] 在式 III 的化合物的另一实施方案中, R_{10} 是卤素。在另一实施方案中, R_{10} 是溴。在另一实施方案中, R_{10} 是氯。在另一实施方案中, R_2 是氟。在另一实施方案中, R_{10} 是碘。在另一实施方案中, R_{10} 是氢。在另一实施方案中, R_{10} 是氰基。在另一实施方案中, R_{10} 是苯基。在另一实施方案中, R_{10} 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中, R_{10} 是 $-\text{CH}=\text{CH}$ 。在另一实施方案中, R_{10} 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中, R_2 是羟基。在另一实施方案中, R_2 是氢。在另一实施方案中, R_2 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, R_2 是 COOH 。在另一实施方案中, R_2 是 COOMe 。在另一实施方案中, R_7 是卤素。在另一实施方案中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢。在另一实施方案中, R' 是 H 。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是 COMe 基团。在另一实施方案中, R'' 是 H 。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是 COMe 基团。在另一实施方案中, R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 是氢。

[0180] 在另一实施方案中,式 I 的化合物可由式 IV 的结构表示:

[0181]



IV

[0182] 其中

[0183] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4- $\text{Ph}-\text{OMe}$ 、4- $\text{Ph}-\text{OH}$ 、 SH 、 COR 、 COOR 、 OCOR 、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 NHR 、 NHCOR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 Z-Alk-Q 、 $\text{Z-Alk-NR}_4\text{R}_5$ 、 Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2- 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0184] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、 CN 、 NO_2 或 OH ;

[0185] R' 是氢、 Alk 或 $-\text{COR}$;

[0186] R'' 是氢、 Alk 或 $-\text{COR}$;

[0187] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0188] Z 是 O 、 NH 、 CH_2 或 CH=CH ;

[0189] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ；

[0190] n 是 1-3 的整数；

[0191] m 是 1-2 的整数；

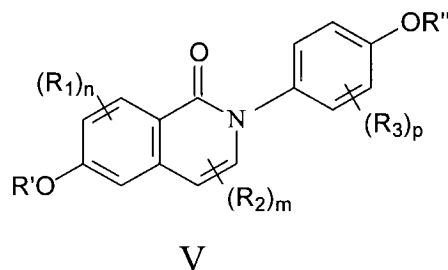
[0192] p 是 1-4 的整数；且

[0193] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0194] 在式 IV 的化合物的另一实施方案中， R_2 是卤素。在另一实施方案中， R_2 是溴。在另一实施方案中， R_2 是氯。在另一实施方案中， R_2 是氟。在另一实施方案中， R_2 是碘。在另一实施方案中， R_2 是氢。在另一实施方案中， R_2 是氰基。在另一实施方案中， R_2 是苯基。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中， R_1 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中， R_1 是 COOH 。在另一实施方案中， R_1 是 COOMe 。在另一实施方案中， R_1 是羟基。在另一实施方案中， R_1 是氢。在另一实施方案中， R_3 是卤素。在另一实施方案中， R_3 是氢。在另一实施方案中， R' 是 H。在另一实施方案中， R' 是甲基。在另一实施方案中， R' 是 COMe 。在另一实施方案中， R'' 是 H。在另一实施方案中， R'' 是甲基。在另一实施方案中， R'' 是 COMe 。在另一实施方案中，当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 - 杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，所述杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、 NHCOR 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基，其中 R 如式 IV 所定义。

[0195] 在另一实施方案中，式 II 的化合物可由式 V 的结构表示：

[0196]



[0197] 其中

[0198] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟基、烷基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环，其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环。

[0199] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH；

[0200] R' 是氢、Alk 或 COR；

[0201] R'' 是氢、Alk 或 COR；

[0202] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0203] Z 是 O、NH、 CH_2 或 $\text{—}\text{CH}=\text{CH}\text{—}$ ；

[0204] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ；

[0205] n 是 1-3 的整数；

[0206] m 是 1-2 的整数；

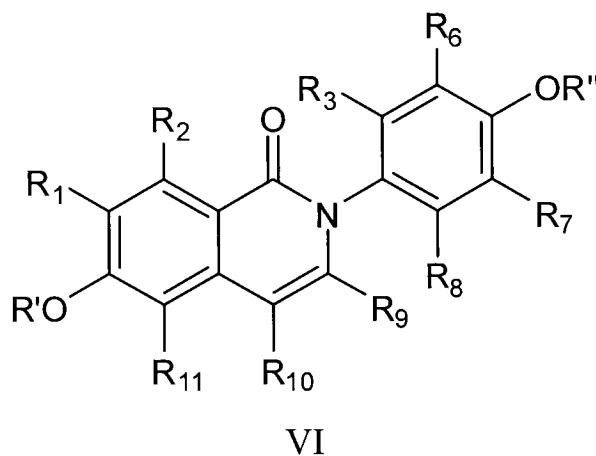
[0207] p 是 1-4 的整数；且

[0208] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0209] 在式 V 的化合物的另一实施方案中， R_2 是卤素。在另一实施方案中， R_2 是溴。在另一实施方案中， R_2 是氯。在另一实施方案中， R_2 是氟。在另一实施方案中， R_2 是碘。在另一实施方案中， R_2 是氢。在另一实施方案中， R_2 是氰基。在另一实施方案中， R_2 是苯基。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中， R_1 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中， R_1 是 COOH 。在另一实施方案中， R_1 是 COOMe 。在另一实施方案中， R_1 是羟基。在另一实施方案中， R_1 是氢。在另一实施方案中， R_3 是卤素。在另一实施方案中， R_3 是氢。在另一实施方案中， R' 是 H。在另一实施方案中， R' 是甲基。在另一实施方案中， R' 是 COMe 基团。在另一实施方案中， R'' 是 H。在另一实施方案中， R'' 是甲基。在另一实施方案中， R'' 是 COMe 。在另一实施方案中，当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、 NHCOR 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基；且 R 如式 V 所定义。

[0210] 在另一实施方案中，式 III 的化合物可由式 VI 的结构表示：

[0211]



[0212] 其中

[0213] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 独立地选自氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、

4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk-NR₄R₅、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环，其中所述杂环是3至7元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环；

[0214] R' 是氢、Alk 或 COR；

[0215] R'' 是氢、Alk 或 COR；

[0216] R₄ 和 R₅ 独立地为氢、苯基、苄基、1至6个碳原子的烷基、3至7元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0217] Z 是 O、NH、CH₂ 或 ；

[0218] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ；

[0219] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH；

[0220] 且 Alk 是 1至7个碳的直链烷基、1至7个碳的支链烷基或 3至8个碳的环烷基；

[0221] 其中，如果 R₁₀ 是苯环，那么：

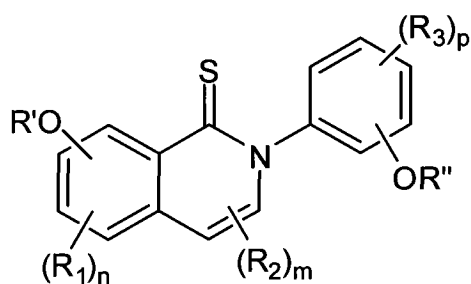
[0222] 如果 R 是氢或酯残基，则 R₉ 不是 COOR；或

[0223] 如果 R₄ 和 R₅ 如上文所定义，则 R₉ 不是 CONR_4R_5 。

[0224] 在式 VI 的化合物的另一实施方案中，R₁₀ 是卤素。在另一实施方案中，R₂ 是溴。在另一实施方案中，R₁₀ 是氯。在另一实施方案中，R₂ 是氟。在另一实施方案中，R₁₀ 是碘。在另一实施方案中，R₁₀ 是氢。在另一实施方案中，R₁₀ 是氰基。在另一实施方案中，R₁₀ 是苯基。在另一实施方案中，R₁₀ 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中，R₁₀ 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一实施方案中，R₁₀ 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中，R₂ 是羟基。在另一实施方案中，R₂ 是氢。在另一实施方案中，R₂ 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中，R₂ 是 COOH。在另一实施方案中，R₂ 是 COOMe。在另一实施方案中，R₇ 是卤素。在另一实施方案中，R₃、R₆、R₇ 和 R₈ 是氢。在另一实施方案中，R' 是 H。在另一实施方案中，R' 是甲基。在另一实施方案中，R' 是 COMe。在另一实施方案中，R'' 是 H。在另一实施方案中，R'' 是甲基。在另一实施方案中，R'' 是 COMe。在另一实施方案中，R₁、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉ 和 R₁₁ 是氢。在另一实施方案中，当 R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R₄ 和 R₅ 独立地为 3至7元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基，其中 R 如式 VI 所定义。

[0225] 在一个实施方案中，式 I 的化合物可由式 VII 的结构表示：

[0226]



VII

[0227] 其中

[0228] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环，其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环；

[0229] R' 是氢、Alk 或 COR；

[0230] R'' 是氢、Alk 或 COR；

[0231] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0232] Z 是 O、NH、 CH_2 或 ；

[0233] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ；

[0234] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH；

[0235] n 是 1-3 的整数；

[0236] m 是 1-2 的整数；

[0237] p 是 1-4 的整数；且

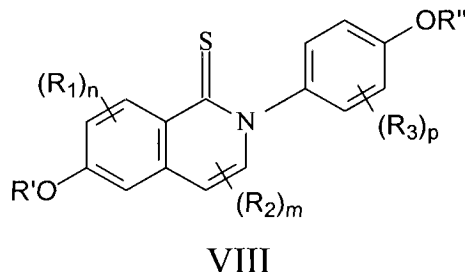
[0238] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0239] 在式 VII 的化合物的另一实施方案中， R_2 是卤素。在另一实施方案中， R_2 是溴。在另一实施方案中， R_2 是氯。在另一实施方案中， R_2 是氟。在另一实施方案中， R_2 是碘。在另一实施方案中， R_2 是氢。在另一实施方案中， R_2 是氰基。在另一实施方案中， R_2 是苯基。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中， R_1 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中， R_1 是 COOH 。在另一实施方案中， R_1 是 COOMe 。在另一实施方案中， R_1 是羟基。在另一实施方案中， R_1 是氢。在另一实施方案中， R_3 是卤素。在另一实施方案中， R_3 是氢。在另一实施方案中， R' 是 H。在另一实施方案中， R' 是甲基。在另一实施方案中， R' 是 COMe。在另一实施方案中， R'' 是 H。在另一实施方案中， R'' 是甲基。在另一实施方案中， R'' 是 COMe。在另一实施方案中，当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk-杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 -杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰

基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,其中R如式VII所定义。

[0240] 在另一实施方案中,式II的化合物可由式VIII的结构表示:

[0241]



[0242] 其中

[0243] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、COOH、 $-C(=NH)-OH$ 、CHNOH、 $CH=CHCO_2H$ 、 $CH=CHCO_2R$ 、 $-CH=CH_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $N(R)_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环,其中所述杂环是3至7元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0244] R' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0245] R'' 是氢、Alk 或 $-COR$;

[0246] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1至6个碳原子的烷基、3至7元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0247] Z 是 O、NH、 CH_2 或 —CH=CH— ;

[0248] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0249] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-Ph-CF_3$ 、 $-Ph-CH_2F$ 、 $-Ph-CHF_2$ 、 $-Ph-CF_2CF_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;

[0250] n 是 1-3 的整数;

[0251] m 是 1-2 的整数;

[0252] p 是 1-4 的整数;且

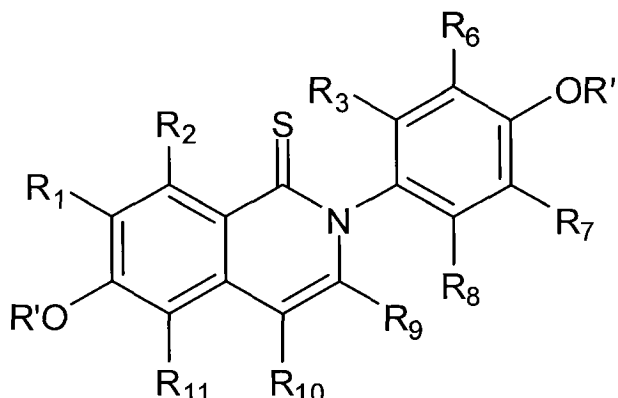
[0253] Alk 是 1至7个碳的直链烷基、1至7个碳的支链烷基或 3至8个碳的环烷基。

[0254] 在式VIII的化合物的另一实施方案中, R_2 是卤素。在另一实施方案中, R_2 是溴。在另一实施方案中, R_2 是氯。在另一实施方案中, R_2 是氟。在另一实施方案中, R_2 是碘。在另一实施方案中, R_2 是氢。在另一实施方案中, R_2 是氰基。在另一实施方案中, R_2 是苯基。在另一实施方案中, R_2 是 $-CH=CH-CH_3$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-CH=CH_2$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-CH=CH-COOEt$ 。在另一实施方案中, R_1 是 $O-(CO)-Ph-CF_3$ 。在另一实施方案中, R_1 是 COOH。在另一实施方案中, R_1 是 COOMe。在另一实施方案中, R_1 是羟基。在另一实施方案中, R_1 是氢。在另一实施方案中, R_3 是氢。在另一实施方案中, R_3 是卤素。在另一实施方案中, R' 是 H。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是 COMe。在另一实施方案中, R'' 是 H。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是

COMe 基团。在另一实施方案中,当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 - 杂环时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时,任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中,任意杂环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括:卤素、氰基、硝基、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $NHCOR$ 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N, N- 二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,且 R 如式 VIII 所定义。

[0255] 在另一实施方案中,式 III 的化合物可由式 IX 的结构表示:

[0256]



IX

[0257] 其中

[0258] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 独立地选自氢、醛、 $COOH$ 、 $-C(=NH)-OH$ 、 $CHNOH$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、 $CH=CHCO_2R$ 、 $-CH=CH_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、 $COOR$ 、 $OCOR$ 、烯基、烯丙基、2- 甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 NHR 、 $NHCOR$ 、 $N(R)_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $OCH_2CH_2NR_4R_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环,其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0259] R' 是氢、Alk 或 COR;

[0260] R'' 是氢、Alk 或 COR;

[0261] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0262] Z 是 O、NH、 CH_2 或 —CH=CH— ;

[0263] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0264] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-Ph-CF_3$ 、 $-Ph-CH_2F$ 、 $-Ph-CHF_2$ 、 $-Ph-CF_2CF_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或 OH;且

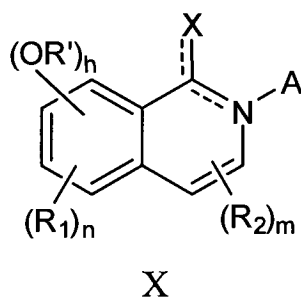
[0265] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0266] 在式 IX 的化合物的另一实施方案中, R_{10} 是卤素。在另一实施方案中, R_{10} 是溴。在另一实施方案中, R_{10} 是氯。在另一实施方案中, R_{10} 是氟。在另一实施方案中, R_{10} 是碘。在另一实施方案中, R_{10} 是氢。在另一实施方案中, R_{10} 是氰基。在另一实施方案中, R_{10} 是苯基。在另一实施方案中, R_{10} 是 $-CH=CH-CH_3$ 。在另一实施方案中, R_{10} 是 $-CH=CH_2$ 。在另一实施

方案中, R_{10} 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中, R_2 是羟基。在另一实施方案中, R_2 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, R_2 是 COOH 。在另一实施方案中, R_2 是 COOMe 。在另一实施方案中, R_7 是卤素。在另一实施方案中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 R_8 是氢。在另一实施方案中, R' 是 H。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是 COMe 。在另一实施方案中, R'' 是 H。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是 COMe 。在另一实施方案中, R_1 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 是氢。在另一实施方案中, 当 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 - 杂环时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时, 任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中, 任意杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基包括: 卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、 NHCOR 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N, N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基, 且 R 如式 IX 所定义。

[0267] 在一个实施方案中, 本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合, 其由式 X 的结构表示:

[0268]



[0269] 其中

[0270] A 是 5 至 14 元饱和或不饱和的、取代或未取代的碳环或杂环 (所述碳环或杂环任选地是稠环系统) 或它们的组合; 其中所述饱和或不饱和的碳环或杂环任选地被 1 至 5 个独立地选自 R_3 或 OR'' 的取代基取代; 且 X 是 O 或 S; 或

[0271] A 不存在, N 与环碳形成双键, 且 X 是 OH 或 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0272] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环, 其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0273] R' 是氢、Alk 或 COR;

[0274] R'' 是氢、Alk 或 COR;

[0275] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0276] Z 是 O、NH、 CH_2 或 ;

[0277] Q 是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ；

[0278] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、 CN 、 NO_2 或 OH ；

[0279] h 是 0-3 的整数；

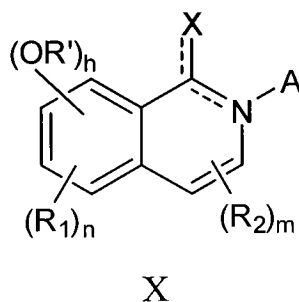
[0280] n 是 1-4 的整数；

[0281] m 是 1-2 的整数；且

[0282] A1k 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0283] 在一个实施方案中，本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合，其由式 X 的结构表示：

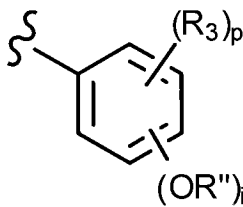
[0284]



[0285] 其中 A、X、 R_1 、 R_2 、 R' 、n、m 和 h 如上所述，但是如果 X 是氧代，且 A 是苯基，则 A 不被以下基团取代：

[0286] - 未被进一步取代的 NHCOR 和卤素，或

[0287] - 未被进一步取代的 NHCOR 和烷基。根据这一方面，本文中这样的 NRBA 被称为“式 4 的化合物”。



[0288] 在一个实施方案中，A 是

p 是 1-5 的整数；i 是 0-4 的整数； R''

是氢、A1k 或 $-\text{COR}$ ；且 R_3 是氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4- $\text{Ph}-\text{OMe}$ 、4- $\text{Ph}-\text{OH}$ 、 SH 、 COR 、 COOR 、 OCOR 、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 NHR 、 NHCOR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 Z-A1k-Q 、 $\text{Z-A1k-NR}_4\text{R}_5$ 、 Z-A1k-杂环 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-杂环}$ ，其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环。

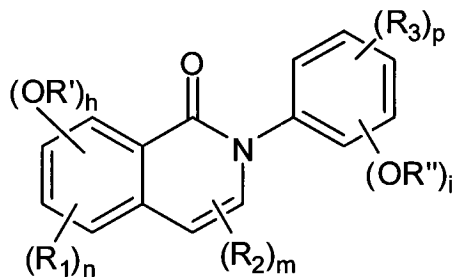
[0289] 在式 X 的化合物的一个实施方案中，A 不存在，N 与环碳形成双键，且 X 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-杂环}$ ，其中所述杂环是 3 至 7 元杂环烷基。在一个实施方案中，当 X 是 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-杂环}$ 时，所述杂环是取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为 Z-A1k-杂环 或在另一实施方案中为 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-杂环}$ 时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂

环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括:卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基,且R如式X所定义。

[0290] 在式X的化合物的另一实施方案中, R_2 是卤素。在另一实施方案中, R_2 是溴。在另一实施方案中, R_2 是氯。在另一实施方案中, R_2 是氟。在另一实施方案中, R_2 是碘。在另一实施方案中, R_2 是氢。在另一实施方案中, R_2 是氰基。在另一实施方案中, R_2 是苯基。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}$ 。在另一实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中, R_1 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中, R_1 是COOH。在另一实施方案中, R_1 是COOMe。在另一实施方案中, R_1 是羟基。在另一实施方案中, R_1 是氢。在另一实施方案中, R_3 是卤素。在另一实施方案中, R_3 是氢。在另一实施方案中, R' 是氢。在另一实施方案中, R' 是甲基。在另一实施方案中, R' 是COMe基团。在另一实施方案中, R'' 是H。在另一实施方案中, R'' 是甲基。在另一实施方案中, R'' 是COMe基团。

[0291] 在另一实施方案中,式X的化合物可由式XI的结构表示:

[0292]



XI

[0293] 其中

[0294] R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为氢、醛、COOH、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、COOR、OCOR、烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、NHR、NHCOR、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk-杂环或 OCH_2CH_2 -杂环,其中所述杂环是3至7元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环;

[0295] R是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、芳基、苯基、苄基、 $-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、卤素、烯基、CN、 NO_2 或OH;

[0296] R' 是氢、Alk或-COR;

[0297] R'' 是氢、Alk或-COR;

[0298] R_4 和 R_5 独立地为氢、苯基、苄基、1至6个碳原子的烷基、3至7元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0299] Z是O、NH、 CH_2 或 $\text{CH}=\text{CH}$;

[0300] Q是 SO_3H 、 CO_2H 、 CO_2R 、 NO_2 、四唑、 SO_2NH_2 或 SO_2NHR ;

[0301] h是0-3的整数;

[0302] i是0-4的整数;

[0303] n 是 1-4 的整数；

[0304] m 是 1-2 的整数；

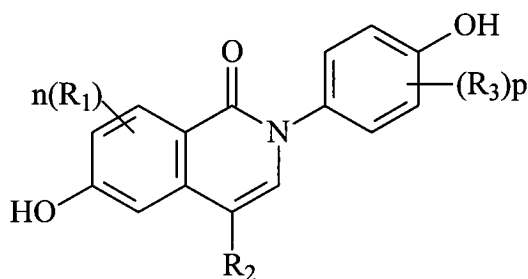
[0305] p 是 1-5 的整数；且

[0306] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0307] 在式 XI 的化合物的另一实施方案中， R_2 是卤素。在另一实施方案中， R_2 是溴。在另一实施方案中， R_2 是氯。在另一实施方案中， R_2 是氟。在另一实施方案中， R_2 是碘。在另一实施方案中， R_2 是氢。在另一实施方案中， R_2 是氰基。在另一实施方案中， R_2 是苯基。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$ 。在另一实施方案中， R_1 是 $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$ 。在另一实施方案中， R_1 是 COOH 。在另一实施方案中， R_1 是 COOMe 。在另一实施方案中， R_1 是羟基。在另一实施方案中， R_1 是氢。在另一实施方案中， R_3 是氢。在另一实施方案中， R_3 是卤素。在另一实施方案中， R' 是 H。在另一实施方案中， R' 是甲基。在另一实施方案中， R' 是 COMe 。在另一实施方案中， R'' 是 H。在另一实施方案中， R'' 是甲基。在另一实施方案中， R'' 是 COMe 。在一个实施方案中，h 是 1。在另一实施方案中，h 是 2。在另一实施方案中，当 R_1 、 R_2 、 R_3 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH_2CH_2 - 杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R_4 和 R_5 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰基、硝基、 COOH 、 COOR 、 NHCOR 、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N, N- 二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基，且 R 如式 XI 所定义。

[0308] 在一个实施方案中，本发明提供 NRBA 或其前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、酯、水合物或它们的任意组合，其由下述结构表示：

[0309]



XII

[0310] 其中

[0311] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为氢、醛、 COOH 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$ 、 CHNOH 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、羟烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 NH_2 、4-Ph-OMe、4-Ph-OH、SH、COR、 COOR 、 OCOR 、烯基、烯丙基、2- 甲基烯丙基、炔基、炔丙基、 OSO_2CF_3 、 OSO_2CH_3 、 NHR 、 NHCOR 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、磺酰胺、 SO_2R 、烷基、卤代烷基、芳基、苯基、苄基、被保护的羟基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ 、Z-Alk-Q、Z-Alk- NR_4R_5 、Z-Alk- 杂环或 OCH_2CH_2 - 杂环，其中所述杂环是 3 至 7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的杂环；

[0312] R' 是氢、Alk 或 COR；

[0313] R'' 是氢、Alk 或 COR；

[0314] R₄ 和 R₅ 独立地为氢、苯基、苄基、1 至 6 个碳原子的烷基、3 至 7 元环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0315] Z 是 O、NH、CH₂ 或 ；

[0316] Q 是 SO₃H、CO₂H、CO₂R、NO₂、四唑、SO₂NH₂ 或 SO₂NHR；

[0317] R 是烷基、氢、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CF₂CF₃、芳基、苯基、-Ph-CF₃、-Ph-CH₂F、-Ph-CHF₂、-Ph-CF₂CF₃、卤素、烯基、CN、NO₂ 或 OH；

[0318] n 是 1-3 的整数；

[0319] p 是 1-4 的整数；且

[0320] Alk 是 1 至 7 个碳的直链烷基、1 至 7 个碳的支链烷基或 3 至 8 个碳的环烷基。

[0321] 在式 XII 的化合物的另一实施方案中，R₂ 是卤素。在另一实施方案中，R₂ 是溴。在另一实施方案中，R₂ 是氯。在另一实施方案中，R₂ 是氟。在另一实施方案中，R₂ 是碘。在另一实施方案中，R₂ 是氢。在另一实施方案中，R₂ 是氰基。在另一实施方案中，R₂ 是苯基。在另一实施方案中，R₂ 是 -CH = CH-CH₃。在另一实施方案中，R₂ 是 -CH = CH₂。在另一实施方案中，R₂ 是 -CH = CH-COOEt。在另一实施方案中，R₁ 是 O-(CO)-Ph-CF₃。在另一实施方案中，R₁ 是 COOH。在另一实施方案中，R₁ 是 COOMe。在另一实施方案中，R₁ 是羟基。在另一实施方案中，R₁ 是氢。在另一实施方案中，R₃ 是卤素。在另一实施方案中，R₃ 是氢。在另一实施方案中，p 是 1。在另一实施方案中，当 R₁、R₂、R₃ 独立地为 Z-Alk- 杂环或在另一实施方案中为 OCH₂CH₂- 杂环时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，当 R₄ 和 R₅ 独立地为 3 至 7 元杂环烷基时，任一杂环可为取代或未取代的哌啶、吡咯烷、吗啉或哌嗪。在另一实施方案中，任意杂环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基包括：卤素、氰基、硝基、COOH、COOR、NHCOR、羟基、胺、烷基、环烷基、杂环烷基、烯基、炔基、烷酰基、烷硫基、烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氨基烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷氧基，且 R 如式 XII 所定义。

[0322] 在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉-6-醇。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-溴-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-溴-2-(3-氟-4-羟基苯基)-6-羟基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-溴-2-(4-氟苯基)-6-羟基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-氯-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-氯-2-(3-氟-4-羟基苯基)-6-羟基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-碘异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(3-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 5-溴-8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中，本发明的 NRBA 是 5-溴-6-

8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6-羟基-4-碘异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基-3-甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 2-(4-羟基苯基)-6,8-二羟基-异喹啉-1(2H)-硫酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-硫酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 2-(3-氟-4-羟基苯基)-8-羟基-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-氯-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6,8-二羟基-2-(3-氟-4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4,5-二溴-2-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-6-羟基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-(1,2-二溴乙基)-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4,5-二溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-4-乙烯基-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-氯-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是异喹啉-1,6-二醇。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-溴-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的 NRBA 是 4-(6-乙酰氧

基-4-溴-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基乙酸酯。在另一实施方案中,本发明的NRBA是4-(4-溴-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基乙酸酯。在另一实施方案中,本发明的NRBA是4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-碳酰亚胺酸。在另一实施方案中,本发明的NRBA是甲基4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸酯。在另一实施方案中,本发明的NRBA是4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸。在另一实施方案中,本发明的NRBA是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟基-4-乙基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈。在另一实施方案中,本发明的NRBA是6-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-乙基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-乙基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是(E)-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(丙-1-烯基)异喹啉-1(2H)-酮。在另一实施方案中,本发明的NRBA是(E)-乙基3-(8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸酯。在另一实施方案中,本发明的NRBA是(E)-3-(6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸。在另一实施方案中,本发明的NRBA是(E)-3-(6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸。在另一实施方案中,本发明的NRBA是4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基4-(三氟甲基)苯甲酸酯,1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉-6-醇或它们的任意组合。

[0323] 在一些实施方案中,本发明的NRBA、本发明的组合物或它们的应用可能包括本文描述的NRBA的任意组合。

[0324] 术语“烷基”,在一个实施方案中指饱和的脂族烃,包括直链的、支链的和环状的烷基基团。在一个实施方案中,所述烷基基团具有1至12个碳。在另一实施方案中,所述烷基基团具有1至7个碳。在另一实施方案中,所述烷基基团具有1至6个碳。在另一实施方案中,所述烷基基团具有1至4个碳。在另一实施方案中,所述环烷基基团具有3至8个碳。在另一实施方案中,所述环烷基基团具有3至12个碳。在另一实施方案中,所述支链烷基是被1至5个碳的烷基支链取代的烷基。在另一实施方案中,所述支链烷基是被1至5个碳的卤代烷基支链取代的烷基。所述烷基基团可未被取代或被卤素、卤代烷基、羟基、氰基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和/或硫代烷基取代。

[0325] “烯基”基团在另一实施方案中指不饱和的烃,包括具有一个或多个双键的直链、支链和环状基团。所述烯基基团可能具有一个双键、两个双键、三个双键等。在另一实施方案中,所述烯基基团具有2-12个碳。在另一实施方案中,所述烯基基团具有2-6个碳。在另一实施方案中,所述烯基基团具有2-4个碳。在另一实施方案中,所述烯基基团是乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)。乙烯基的实例有乙烯基、丙烯基、丁烯基、环己烯基等。所述烯基基团可未被

取代,或被卤素、羟基、氰基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和 / 或硫代 烷基取代。

[0326] “卤代烷基”基团在另一实施方案中指被一个或多个如 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子取代的如上文所定义的烷基基团。

[0327] “芳基”基团在另一实施方案中指具有至少一个碳环芳族基团或杂环芳族基团的芳族基团,其可未被取代或被一个或多个选自卤素、卤代烷基、羟基、烷氧羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基或硫代或硫代烷基的基团取代。芳环的非限制性实例为苯基、萘基、吡喃基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基等。

[0328] “羟基”基团在另一实施方案中指 OH 基团。在一些实施方案中,当本发明的化合物的 R_1 、 R_2 或 R_3 是 OR 时,则 R 不是 OH。

[0329] 在一个实施方案中,术语“卤代”指卤素,如 F、Cl、Br 或 I。

[0330] 在另一实施方案中,短语“酚”指苯的醇 (OH) 衍生物。

[0331] 在一个实施方案中,“杂环”基团指作为所述环的部分的除碳原子之外,还包括硫、氧、氮或它们的任意组合的环结构。在另一实施方案中,所述杂环是 3 至 12 元环。在另一实施方案中,所述杂环是 6 元环。在另一实施方案中,所述杂环是 5 至 7 元环。在另一实施方案中,所述杂环是 4 至 8 元环。在另一实施方案中,所述杂环可未被取代或被卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、氰基、硝基、 CO_2H 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和 / 或硫代烷基取代。在另一实施方案中,所述杂环可与另一饱和或不饱和的环烷基或 3-8 元杂环稠合。在另一实施方案中,所述杂环是饱和环。在另一实施方案中,所述杂环是不饱和环。杂环基团的实例为吡啶、哌啶、吗啉、哌嗪、噻吩、吡咯或呋喃。

[0332] 在一个实施方案中,所述 5-14 元饱和或不饱和的、取代或为取代的碳环或杂环包括苯基、萘基、蒽基、吡啶、哌啶、噻吩、吗啉、哌嗪、嘧啶、环己基、环庚基、吡咯、吡啶、呋喃、噻唑、喹啉、吡嗪或呋喃基团。

[0333] 在一个实施方案中,不饱和环烷基或杂环烷基基团指包含至少一个双键的环烷基或杂环烷基。在另一实施方案中,不饱和环烷基或杂环烷基指芳基或杂芳基基团。

[0334] 在一些实施方案中,被保护的羟基包括引入与连接至苯环的氧原子成键的取代基,其中所述取代基可容易地被除去。在一些实施方案中,酚保护基团可包括甲醚、甲氧基甲 (MOM) 醚、苯甲酸基甲 (BOM) 醚、甲氧基乙氧基甲 (MEM) 醚、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲 (SEM) 醚、甲硫基甲基 (MTM) 醚、苯硫基甲基 (PTM) 醚、叠氮基甲醚、氰基甲醚、2,2-二氯-1,1-二氟乙醚、2-氯乙醚、2-溴乙醚、四氢吡喃 (THP) 醚、1-乙氧基乙 (EE) 醚、苯甲酰甲醚、4-溴苯甲酰甲醚、环丙基甲醚、烯丙基醚、炔丙基醚、异丙基醚、环己基醚、叔丁基醚、二苄醚、2,6-二甲基苄基醚、4-甲氧基苄基醚、邻硝基苄基醚、2,6-二氯苄基醚、3,4-二氯苄基醚、4-(二甲基氨基) 羰基苄基醚、4-甲基亚硫酰基苄基醚、4-苄基甲醚、4-吡啶甲醚、七氟对甲苯基、四氟-4-吡啶醚、三甲基甲硅烷基 (TMS) 醚、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS) 醚、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS) 醚、三异丙基甲硅烷基 (TIPS) 醚、芳基甲酸酯、芳基乙酸酯、芳基乙酰丙酸酯、芳基新戊酸酯、芳基苯甲酸酯、芳基 9- 芴羧酸酯、芳基甲基碳酸酯、1-金刚烷基碳酸酯、叔丁基碳酸酯、4-甲基亚硫酰基苄基碳酸酯、2,4-二甲基戊-3-基碳

酸酯、芳基 2,2,2-三氯乙基碳酸酯、芳基苄基碳酸酯、芳基氨基甲酸酯、二甲基氧磷基酯 (Dmp-OAr)、二甲基磷基亚硫酸酯 (Mpt-OAr)、二苯基磷基亚硫酸酯 (Dpt-OAr)、芳基甲磺酸酯、芳基甲苯磺酸酯或芳基 2-甲酰基苯磺酸酯。

[0335] 在一个实施方案中,本发明提供 NRBA 和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、酯、多晶型物、杂质或晶体或它们的任意组合。在一个实施方案中,本发明提供 NRBA 的类似物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的衍生物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的异构体。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的代谢物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的药学可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的药学产物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的水合物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的 N-氧化物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的前药。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的酯。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的多晶型物。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的晶体。在另一实施方案中,本发明提供 NRBA 的杂质。在另一实施方案中,本发明提供包含如本文所述的 NRBA 的组合物,或在另一实施方案中,提供本发明的 NRBA 的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、酯、多晶型物、杂质或晶体的组合。

[0336] 在一个实施方案中,术语“异构体”包括,但不限于光学异构体和类似物、结构异构体和类似物、构型异构体和类似物等。

[0337] 在一个实施方案中,所述 NRBA 是纯的 (E)-异构体。在另一实施方案中,所述 NRBA 是纯的 (Z)-异构体。在另一实施方案中,所述 NRBA 是所述 (E) 和所述 (Z) 异构体的混合物。在另一实施方案中,所述 NRBA 是纯的 (R)-异构体。在另一实施方案中,所述 NRBA 是纯的 (R)-异构体。在另一实施方案中,所述 NRBA 是纯的 (S)-异构体。在另一实施方案中,所述 NRBA 是所述 (R) 和所述 (S) 异构体的混合物。

[0338] 本发明包含本发明化合物的“药学可接受的盐”,其可通过将本发明的化合物与酸或碱反应生成。

[0339] 式 I 至 XII 的胺的适合的药学可接受的盐可通过由无机酸或由有机酸进行制备。在一个实施方案中,胺的无机盐的实例为硫酸氢盐、硼酸盐、溴化物、氯化物、半硫酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、2-羟基乙磺酸盐 (羟基乙磺酸盐)、碘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、硝酸盐、过硫酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磺胺酸盐、磺酸类 (烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、卤素取代的烷基磺酸盐、卤素取代的芳基磺酸盐)、磺酸盐和硫氰酸盐。

[0340] 在一个实施方案中,胺的有机盐的实例可选自脂族的、环脂族的、芳族的、芳代脂肪族的、杂环的、羧酸或磺酸类的有机酸的有机酸,其实例为乙酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、氨基苯甲酸盐、藻酸盐 (algenates)、烷烃羧酸盐、被取代的烷烃羧酸盐、藻酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、碳酸氢钠、酒石酸氢盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、环戊烷丙酸盐、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、克拉维酸盐、桂皮酸盐、二羧酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基磺酸盐、二盐酸盐、癸酸盐、庚酸盐 (enantuates)、乙磺酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基磺酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、甲酸盐、氟化物、半乳糖醛酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐 (glucorate)、葡庚酸盐 (glucoheptanoates)、甘油磷酸盐、葡庚糖酸盐、对羟乙醇酸基氨基苯腠酸盐 (glycollylarsanilates)、戊二酸、谷氨酸盐、庚酸盐 (heptanoates)、

己酸盐、羟基马来酸盐、羟基羧酸盐、己基间苯二酸盐、羟基苯甲酸盐、羟基萘甲酸盐、氢氟酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、亚甲基双(β-氧基萘甲酸盐)、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲烷磺酸盐、溴甲烷、硝酸甲酯、磺酸甲酯、马来酸一钾、粘酸盐、单羧酸盐、硝酸盐(mitrates)、萘磺酸盐(naphthalenesulfonates)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、萘磺酸盐(napsylates)、N-甲葡糖胺、草酸盐、辛酸盐、油酸盐、双羟基萘酸盐、苯乙酸盐、苦味酸盐、苯基苯甲酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、果胶酸盐(pectinate)、苯基丙酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、聚半乳糖醛酸苷酶(polygalacturates)、丙酮酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硬脂酸盐、磺胺酸盐、碱式乙酸盐、酒石酸盐、茶碱乙酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐、对苯二酸盐、鞣酸盐、8-氯茶碱盐(teoclolate)、三卤代乙酸盐、三乙基碘(triethiodide)、三羧酸盐、十一酸盐和戊酸盐。

[0341] 在一个实施方案中,羧酸或酚的无机盐的实例可选自铵;包括锂、钠、钾、铯的碱金属;包括钙、镁、铝的碱土金属;锌、钡、胆碱、季铵。

[0342] 在另一实施方案中,羧酸或酚的有机盐的实例可选自精氨酸、有机胺包括脂族有机胺、脂环族有机胺、芳族有机胺、苺星(benzathines)、叔丁基胺、苺基苺胺(N-苺基苺胺)、二环己胺、二甲胺、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、哈胺(hydrabamines)、咪唑、赖氨酸、甲胺、葡甲胺(meglamines)、N-甲基-D-葡糖胺、N,N'-二苺基乙二胺、烟酰胺、有机胺、鸟氨酸、吡啶、甲基吡啶、哌嗪、普鲁卡因、三羟甲基甲胺、三乙胺、三乙醇胺、三甲胺、氨丁三醇和脲。

[0343] 在一个实施方案中,所述盐可通过常规方法形成,如通过将产物的游离碱或游离酸形式与一个或多个适合的酸或碱的等效形式反应,所述反应在所述盐不溶的溶剂或介质中进行,或在溶剂如水中进行,其在真空中或通过冷冻干燥去除,或通过将已有盐的离子与另一离子或适合的离子交换树脂进行交换形成。

[0344] 在一个实施方案中,包含哌啶环的NRBA的药学可接受的盐是本文所述的HCl盐或胺盐。在另一实施方案中,包含吡咯烷环的NRBA的药学可接受的盐是本文所述的HCl盐或胺盐。在另一实施方案中,包含吗啉环的NRBA的药学可接受的盐是本文所述的HCl盐或胺盐。在另一实施方案中,包含哌嗪环的NRBA的药学可接受的盐是本文所述的HCl盐或胺盐,或其他会被本领域技术人员理解的。

[0345] 在其他实施方案中,药学可接受的盐可从酚化合物进行制备,通过与如氢氧化钠的无机碱进行反应。在又一实施方案中,所述酚化合物的酯如乙酸酯和苯甲酸酯可与脂族羧酸和芳族羧酸进行制备。

[0346] 在一些实施方案中,本发明提供所述NRBAs的衍生物。在一个实施方案中,术语“衍生物”指醚衍生物、酸衍生物、酰胺衍生物、酯衍生物或其他本领域已知的衍生物。在另一实施方案中,本发明还包含NRBAs的水合物。在一个实施方案中,术语“水合物”指半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其他本领域已知的水合物。

[0347] 在其他的实施方案中,本发明提供NRBAs的代谢物。在一个实施方案中,术语“代谢物”指通过代谢或代谢过程从另一物质产生的任意物质。

[0348] 在一些实施方案中,本发明的NRBA会包括表1中列举的化合物。在一些实施方案中,本发明的NRBAs会对特定的核激素受体具有选择性亲和性,而对其他核受体改变亲和性。在本发明的一些实施方案中,本发明的NRBAs会改变它们的活性,如一些NRBAs对刺激

骨生长具有更好的活性,而一些 NRBA 表现出更好的拮抗活性等。要理解所有这样的 NRBA 应被认为是本发明的部分。

[0349] 在一些实施方案中,本发明的 NRBA 会表现对核受体的非选择性亲和性或结合至核受体,其在一些实施方案中是雌激素受体 α 和 / 或雌激素受体 β 分子。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出对如 ER- β 的核受体的选择性亲和性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出对不易位至细胞核的受体的选择性亲和性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出激动剂活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出拮抗剂活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出抗增殖性的活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出抗炎活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出抗氧化活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出舒血管活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出促分化的活性。对于代表性的 NRBA 的 ER- α 和 ER- β 结合以及激动剂和拮抗剂活性、抗增殖和抗炎活性例示于下文中,其中这样的活性被描述于应用特定试验条件的上下文中,仅代表本发明的一些实施方案,且并不以任何方式限制本发明。要理解,指示的化合物在应用某些实验条件下可表现出特定的活性,在一些实施方案中作为使用的特定细胞的功能等,这样的化合物在不同的实验设置下可具有替换的、改变的或部分的活性。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可表现出对特定受体的激动剂活性,并对于不同受体表现拮抗剂活性,或反之亦然,或在一些实施方案中,本发明的 NRBA 在一定实验条件下可表现出对特定受体的激动剂活性,而在不同的实验条件下对同一受体表现出拮抗剂活性,或反之亦然,或在一些实施方案中,本发明的 NRBA 可对特定组织中的特定受体表现出激动剂活性,而对不同组织中的同一受体表现出拮抗剂活性,或反之亦然等。要理解,所描述的本发明 NRBA 的单一活性不认为是将所述化合物排他地限制于这样的活性 / 条件 / 组织,而是代表对指示的 NRBA 的一种这样的活性的实施方案。

[0350] 已知类固醇核激素受体具有快速、组织特异性效应,所述效应通过已知为非基因组效应的蛋白质-蛋白质相互作用或激酶磷酸化由细胞表面和细胞溶质受体介导。例如,已知 NRBA 在可受特殊受体介导的心血管和中枢神经系统中具有特殊的快速效应。这些非基因组效应的公认受体包括多种 G-蛋白连接受体 (GPCRs) 如 GPR130,以及细胞膜相关的核受体或细胞溶质的核受体。本发明的 NRBA 也可结合至涉及这些对基因组的、非基因组的和组织选择性的类固醇受体活性的不同药理学开发的非基因组影响的受体。诸如此类的 NRBA 可具有广泛的特定和定向的类固醇反应,拓宽它们具有有益的医用性质的可能。

[0351] 在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是非基因组的激动剂,或在一些实施方案中,是非基因组的拮抗剂。在一些实施方案中,是非基因组的核受体部分激动剂。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是组织选择性的、非基因组的核受体,比如例如雌激素或雄激素受体激动剂,或在一些实施方案中,是组织选择性的非基因组核受体拮抗剂,或在一些实施方案中,是组织选择性的非基因组核受体部分激动剂。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是非选择性的非基因组核受体激动剂,比如例如雌激素或雄激素受体激动剂,或在一些实施方案中,是非选择性的非基因组核受体拮抗剂,或在一些实施方案中,是非选择性的非基因组核受体部分激动剂。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是非选择性基因组的核受体激动剂,比如例如雌激素或雄激素受体激动剂,或在一些实施方案中,是拮抗剂,或在一些实施方案中,是部分激动剂。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是组织选择性的基因组核

受体调节剂,比如例如雌激素或雄激素受体激动剂,或在一些实施方案中,是拮抗剂,或在一些实施方案中,是部分激动剂。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是选择性的反式激活核受体-调节基因的基因组试剂。在一些实施方案中,选择性的反式激活是以组织选择性的方式。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 是选择性的反式阻抑核受体调节基因的基因组试剂。在一些实施方案中,选择性的反式阻抑是以组织选择性的方式。在一些实施方案中,NRBA 影响非基因组过程而不影响基因组过程的能力是分开的,或反之亦然。在一些实施方案中,NRBA 影响反式激活而不影响反式阻抑的能力是分开的,或反之亦然。

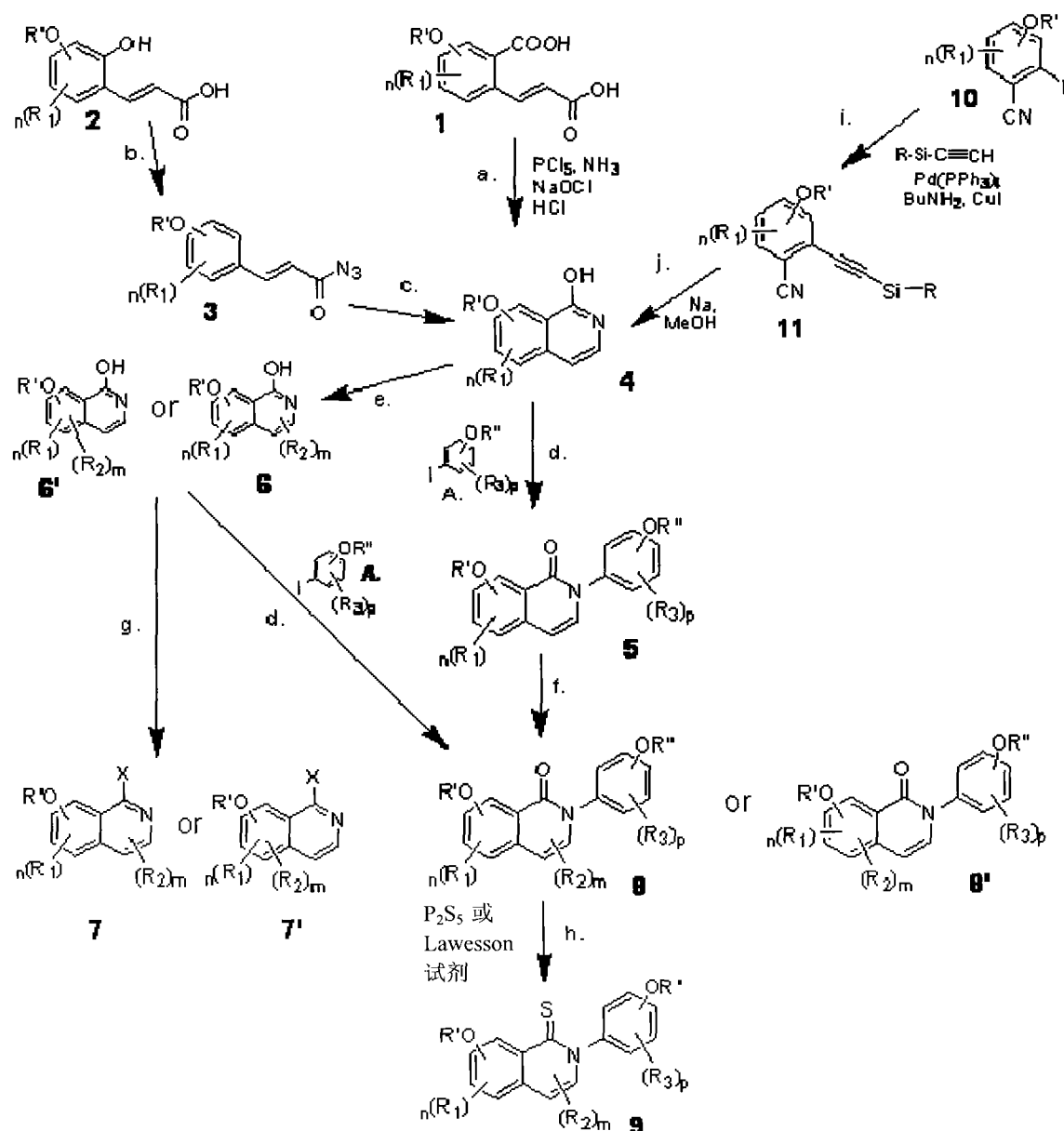
[0352] 在其他实施方案中,本发明提供所述 NRBA 的药学产物。在其他实施方案中,术语“药学产物”指适合药学应用的组合物(药物组合物),例如本文描述的。

[0353] 在一个实施方案中,本发明提供本发明的任意 NRBA 与雌激素受体或雌激素相关受体结合的方法,其包括将雌激素受体与所述 NRBA 接触的步骤。在另一实施方案中,本发明提供本发明任意 NRBA 与核激素受体或其相关受体结合的方法。

[0354] 在一个实施方案中,本发明提供异喹啉酮和异喹啉-6-醇的实施方案的一般和特定的合成路线。

[0355] 一些 NRBA 的合成步骤的实施方案如下文所提供:

[0356]



[0357] 中间体化合物 4 可通过三种不同的路线进行制备,通过步骤 a 开始自 2-(2-羧基-乙烯基)苯甲酸(化合物 1);或开始自 3-苯基-丙烯酸(化合物 2)与叠氮化钠(步骤 b)反应,以得到化合物 3 的酰基衍生物,随后在 230°C ,在二苯基醚和三丁胺的存在下,经 Curtius 重排和环化步骤(步骤 c)得到化合物 4;或通过 Sonogashira 反应(步骤 i),开始自 2-碘苄腈(化合物 10)随后经甲醇分解(步骤 j)得到化合物 4。

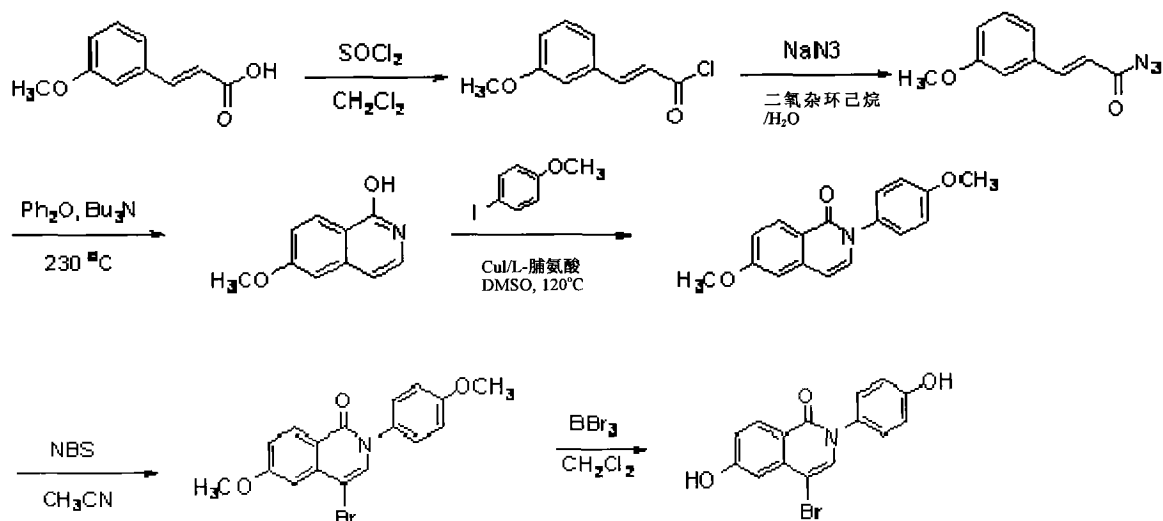
[0358] 化合物 4 随后与式 A 的碘代化合物反应(步骤 d),得到化合物 5,化合物 5 可被进一步溴化、氯化或碘化(分别使用 NBS、NCS 或 NIS),随后进一步被取代以得到预期的 R_2 基团(步骤 f)的化合物 8 或化合物 8',或使用 P_2S_5 试剂得到砷化合物 9(步骤 h)。化合物 8 或 9 可任选地与 BBr_3 脱甲基化以得到酚产物,但是如果进行步骤 h,则所述酚必须被保护。

[0359] 可选地,化合物 4 可被溴化、氯化或碘化(分别使用 NBS、NCS、或 NIS)并进一步被取代(步骤 e)以获得预期的化合物 6 或 6' 的 R_2 基团。化合物 6 或 6' 可随后与式 A 的碘代化合物偶联(步骤 d),得到化合物 8 或 8',或化合物 6 或 6' 的 OH 基团进一步地被取代(步骤 g)以获得化合物 7 或化合物 7' 预期的 X 基团。

[0360] 在一些实施方案中,本发明提供 4-卤代异喹啉酮实施方案的合成路线。例如,如

下的本发明的化合物 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮(12b)合成步骤的实施方案：

[0361]



[0362] 6-甲氧基异喹啉甲氧基异喹啉-1-醇的合成：

[0363] 将 17.82g (0.10mol) 的反式-3-甲氧基肉桂酸和亚硫酸氯 (14.28g, 0.12mol) 的混合物置于 250mL 配有搅拌棒和回流冷凝器的单颈圆底烧瓶中。在烧瓶中加入 80mL 干燥的二氯甲烷。所得混合物加热回流 3 小时随后减压除去溶剂。残留的油在真空下干燥过夜。

[0364] 将该浅黄色固体酰氯溶解于 20mL 1,4-二氧杂环己烷，并在 0℃ 搅拌下逐滴加入溶于 80mL 1,4-二氧杂环己烷/水 (1 : 1 混合物) 中的 19.50g (0.30mol) 叠氮化钠悬浮液。在加入过程中，温度维持在 0℃。在完成加入酰氯后，混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时，然后用 75mL 水进行稀释。混合物经二氯甲烷萃取 (2×40mL)。合并的萃取物经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩至约 100mL。所得溶液用 20mL 苯基醚稀释，再进一步浓缩以去除残余的二氯甲烷。在配有氩气进口、回流冷凝器、额外的漏斗和内部温度计的 500 mL 三颈圆底烧瓶中加入 29mL 三丁胺和 80mL 苯基醚。所得溶液在 230℃ 下经加热，经 3 小时搅拌下从额外的漏斗中逐滴加入溶于 20mL 苯基醚的酰叠氮。在加入过程中，回流温度逐步下降至 200℃。在完成加入后，蒸馏物收集于额外的漏斗中 (15mL 1 : 1 三丁胺/苯基醚混合物) 直到温度达到 230℃。再于 230℃ 加热 1 小时后，将混合物冷却至室温。混合物随后在搅拌下合并于 500mL 己烷中。所得固体经过滤并用己烷洗涤 (2×100mL)。所得的浅黄色固体经乙酸乙酯/甲醇 (9/1v/v) 重结晶后得到纯的浅黄色晶体物质 15.28g，收率 87.2%。MS : 198.1 [M+Na]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 11.06 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.14-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 2.5Hz), 7.05-7.03 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.5Hz), 6.47 (d, 1H, J = 7.0Hz), 3.86 (s, 3H)。

[0365] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮的合成：

[0366] 将 6-甲氧基异喹啉-1-醇 (2.00g, 11.42mmol)、4-碘苯甲醚 (4.01g, 17.13mmol)、碘化亚铜 (I) (0.44g, 2.28mmol)、L-脯氨酸 (0.53g, 4.57mmol) 和无水碳酸钾 (3.16g, 22.84mmol) 置于干燥的配有搅拌棒和回流冷凝器的 250mL 三颈圆底烧瓶中。将反应烧瓶抽真空并再充入干燥氩气。将 50mL 无水二甲亚砜通过注射器加入。该反应混合物经搅拌并在 130℃ 加热 20 小时。加入 50mL 水终止反应，黄色固体沉淀析出。该浅黄色固体经过滤、

水洗涤 (2×20mL) 和空气干燥。该浅黄色固体经快速柱色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯) 得到浅黄色固体产物 2.90g, 收率 90.3%。MS : 282.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 8.14 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.62 (dd, 1H, J = 7.5Hz), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[0367] 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (14q) 的合成:

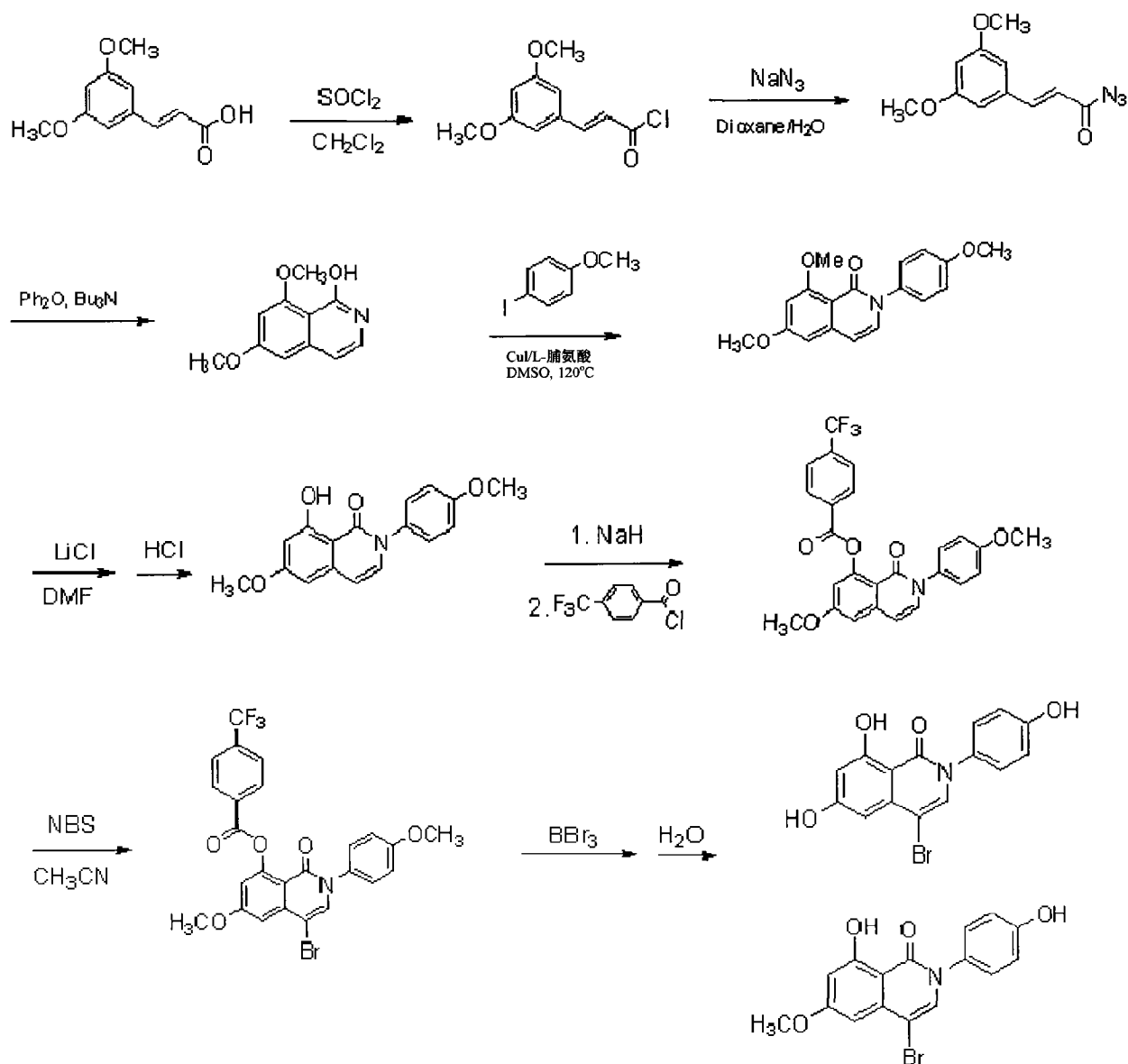
[0368] 将 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (0.50g, 1.78mmol) 置于干燥的 250mL 配有搅拌棒和隔垫的单颈圆底烧瓶。在室温下, 在氩气氛中经注射器加入乙腈 (10mL)。室温下将 N-溴代琥珀酰亚胺或 NBS (0.33g, 1.87mmol) 在氩气氛下分批加入。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。随后加入 20mL 饱和碳酸氢钠溶液。该混合物经乙酸乙酯萃取 (3×10mL)。有机层经分离, 无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc = 2/3v/v) 得到白色固体产物 0.55g, 收率 85.9%。MS : 360.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 8.14 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.62 (dd, 1H, J = 7.5Hz), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[0369] 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (12b) 的合成:

[0370] 将 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (0.22g, .61mmol) 置于干燥的 150mL 配有搅拌棒和隔垫的单颈烧瓶中。将二氯甲烷 (30mL) 通过注射器加入。将三溴化硼 (1.83mL 1.0M 二氯甲烷溶液) 在搅拌下, 于室温氩气氛中逐滴加入。反应混合物在室温下搅拌 20 小时。然后加入 20mL 水终止反应。混合物经 50mL 乙酸乙酯萃取。有机层经分离, 无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱 (硅胶, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1v/v) 得到白色产物, 0.10g, 收率 49.4%。MS : 334.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 10.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.09 (d, 1H, J = 21. Hz), 7.04 (dd, 1H, J₁ = 8.7Hz, J₂ = 2.4Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.7Hz)。

[0371] 在一些实施方案中, 本发明提供 6,8-二羟基-异喹啉酮的实施方案的合成路线。本发明的这些实施方案的实例提供 4-溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮合成线路:

[0372]



[0373] 6,8-二甲氧基异喹啉-1-醇的合成:

[0374] 将反式 3,5-二甲氧基肉桂酸 (15.30g, 73.48mmol) 和亚硫酰氯 (13.11g, 0.11mol) 混合物置于 250mL 配有磁搅拌棒和回流冷凝器的单颈圆底烧瓶中。在上述混合物中加入干燥的二氯甲烷 (80.0mL)。将所得溶液加热回流 3 小时。然后将溶剂减压去除。残余物经真空干燥过夜得到反式 3,5-二甲氧基肉桂酰氯。

[0375] 将该浅黄色固体酰氯溶于 20mL 1,4-二氧杂环己烷,并在 0°C 搅拌下逐滴加入溶于 80mL 1,4-二氧杂环己烷/水 (1 : 1v/v) 中的 14.33g (0.22mol) 叠氮化钠。在加入过程中,在冰浴中温度维持在 0°C 。在完成加入酰氯后,混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时,然后用 75mL 水进行稀释。混合物经二氯甲烷萃取 ($3 \times 40\text{mL}$);合并的萃取物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩至约 100mL。所得溶液用 20mL 苯基醚稀释,再进一步浓缩以去除残余的二氯甲烷 (反式-3,5-二甲氧基肉桂酰基叠氮化物)。

[0376] 在配有氮气进口、回流冷凝器、额外的漏斗和内部温度计的 500mL 三颈圆底烧瓶中加入 29mL 三丁胺和 80mL 苯基醚。所得溶液在 230°C 下加热,从额外的漏斗中逐滴加入溶于 40mL 苯基醚的酰叠氮 3 小时。在加入过程中,回流温度逐步下降到约 200°C 。此后,在完

成加入后,温度升至 230℃。再于 230℃加热 1 小时后,将混合物冷却至室温。混合物随后在搅拌下倒入 500mL 己烷中。所得固体经过滤和己烷洗涤 (2×100mL)。干燥所得浅黄色固体并经乙酸乙酯/甲醇混合物重结晶以得到纯的浅黄色晶体物质 10.58g,收率 70.2%。MS :m/z 228.2[M+Na]⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) : δ 10.71(s,1H),7.02(d,1H,J = 6.9Hz),6.63(d,1H,J = 2.4Hz),6.47(d,1H,J = 2.4Hz),6.31(d,1H,J = 6.9Hz),3.83(s,3H),3.79(s,3H)。

[0377] 6,8-二甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮的合成:

[0378] 将 6,8-二甲氧基异喹啉-1-醇 ((1.59g,7.75mmol)、4-碘苯甲醚 (2.72g,11.62mmol)、碘化亚铜 (I) (0.30g,1.55mmol)、L-脯氨酸 (0.36g,3.10mmol) 和无水碳酸钾 (2.14g,15.50mmol) 置于干燥的配有搅拌棒和回流冷凝器的 250mL 三颈圆底烧瓶中。将该系统抽真空并再充入干燥氩气。接着,在氩气氛下将无水二甲亚砷 (50mL) 通过注射器加入。该反应混合物经搅拌并加热至 120℃持续 20 小时。加入 20mL 水以终止反应。将混合物经乙酸乙酯萃取 (5×20mL)。萃取物经合并、盐水洗涤 (3×10mL) 和无水 MgSO₄ 干燥后经过滤和浓缩以得到黄色残余物。该黄色残余物经快速柱色谱纯化 (硅胶,EtOAc) 以得到浅黄色固体产物 2.12g,收率 88.0%。MS :m/z 312.9[M+H]⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) : δ 7.31-7.26(m,3H),7.02(d,2H,J = 8.7Hz),6.71(d,1H,J = 2.4Hz),6.54(d,1H,J = 2.4Hz),6.45(d,1H,J = 7.8Hz),3.87(s,3H),3.81(s,3H),3.79(s,3H)。

[0379] 8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮的合成:

[0380] 将 6,8-二甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (2.25g,7.23mmol) 和 LiCl (6.12g,144.54mmol) 置于干燥、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和回流冷凝器的 150mL 三颈烧瓶中。无水 DMF (30mL) 通过注射器加入。反应混合物在 140℃真空下加热 20h。然后加入 30mL 2N HCl 溶液终止反应。溶液经 EtOAc 萃取 (3×30mL)。萃取物经合并和无水 MgSO₄ 干燥。溶剂在减压下去除。残余物经快速柱色谱纯化 (硅胶,EtOAc) 得到白色固体产物,1.80g,收率 83.7%。 ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) : δ 12.98(s,1H),7.42-7.35(m,3H),7.06(d,2H,J = 9.0Hz),6.70-6.67(m,2H),6.45(d,1H,J = 2.1Hz),3.85(s,3H),3.82(s,3H)。

[0381] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基-4-(三氟甲基)苯甲酸酯的合成:

[0382] 将 8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (0.60g,2.02mmol) 置于干燥的 250mL 配有搅拌棒和用隔垫密封的三颈烧瓶中。将无水 DMF (15mL) 在氩气氛下通过注射器加入。溶液在冰浴下冷却至 0℃。将 NaH (0.12g,3.03mmol,60%分散于矿物油) 加入。反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟。然后,暖至室温 30 分钟。将该混合物再次于冰浴中冷却至 0℃。将 4-三氟甲基苯甲酰氯在 0℃搅拌下通过注射器加入。反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟并在室温下再搅拌 30 分钟。加入 20mL 饱和 NH₄Cl 溶液使反应终止。溶液经 20mL 水稀释并在室温下搅拌 1 小时。溶液经乙酸乙酯萃取 (3×20mL)。萃取物经盐水洗涤 (20mL)、无水 MgSO₄ 干燥。减压去除溶剂。残余物经快速柱色谱 (硅胶,己烷/EtOAc = 1/1v/v) 得到白色固体产物,0.93g,收率 98.1%。MS :m/z 492.1[M+Na]⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) : δ 8.25(d,2H,J = 8.7Hz),7.93(d,2H,J = 8.4Hz),7.40(d,1H,J = 7.5Hz),7.23(d,2H,J = 8.7Hz),7.21(d,1H,J = 2.4Hz),7.01(d,1H,J = 2.4Hz),6.98(d,2H,J = 8.7Hz),6.67(d,1H,J = 7.5Hz),3.93(s,3H),3.76(s,3H)。

[0383] 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基-4-(三氟甲基)苯甲酸酯的合成:

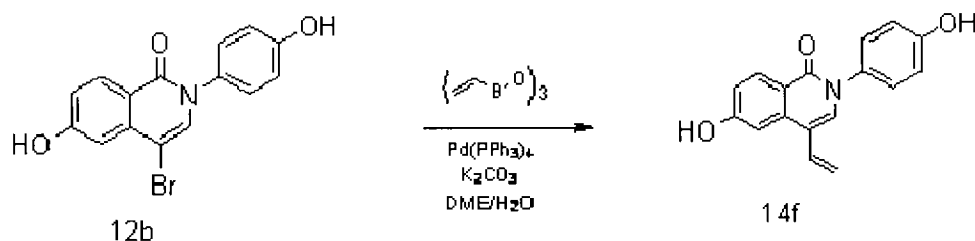
[0384] 将6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基-4-(三氟甲基)苯甲酸酯(0.51g, 1.09mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(0.23g, 1.30mmol)置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和隔垫密封的150mL单颈烧瓶中。在室温氩气氛中,通过注射器加入乙腈(15mL)。混合物在室温下搅拌5h后,减压去除溶剂。残余物经快速柱色谱纯化(硅胶,己烷/EtOAc = 1/1v/v)得到白色固体产物0.54g,收率90.0%。MS:m/z 572.1[M+Na]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 8.26(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.93(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.28(d, 2H, J = 8.7Hz), 7.21(d, 1H, J = 2.1Hz), 7.20(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.97(d, 2H, J = 9.0Hz), 3.98(s, 3H), 3.76(s, 3H)。

[0385] 4-溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮的合成:

[0386] 将4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基-4-(三氟甲基)苯甲酸酯(0.47g, 0.86mmol)置于干燥的配有搅拌棒和隔垫密封的250mL单颈圆底烧瓶中。在室温下通过注射器加入无水二氯甲烷(20mL)。在室温下逐滴加入BBr₃(8.60mL 1.0M CH₂Cl₂溶液, 8.60mmol)。所得溶液加热回流20小时,然后在室温下搅拌3天。加入20mL水终止反应。将CH₂Cl₂层分离并将水层经EtOAc萃取(3×20mL)。有机层经合并和MgSO₄干燥。减压去除溶剂。残余物经柱色谱纯化(硅胶,CH₂Cl₂/MeOH = 9/1v/v)得到白色固体产物0.05g,收率16.7%。MS:m/e 347.8[M-H]⁻。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 13.12(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.81(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.28(d, 2H, J = 8.7Hz), 6.85(d, 2H, J = 8.7Hz), 6.61(d, 1H, J = 2.1Hz), 6.37(d, 1H, J = 2.1Hz)。

[0387] 在一些实施方案中,本发明提供4-烯基异喹啉酮实施方案的合成路线。本发明的这些实施方案的实例提供6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮(14f)化合物的合成线路。

[0388]



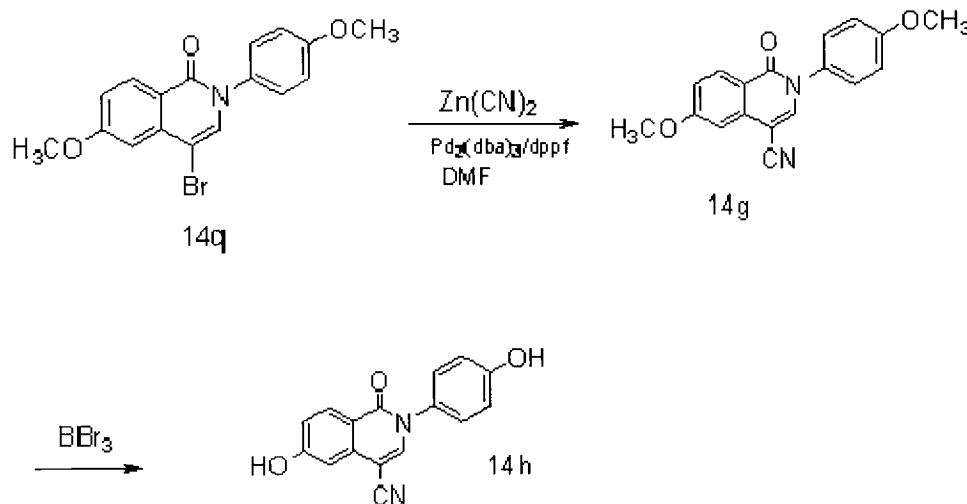
[0389] 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮(14f)的合成:

[0390] 将4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮(0.60g, 1.81mmol),四(三苯基膦)合钯(42mg, 0.036mmol)、碳酸钾(0.25g, 1.81mmol)和乙烯基硼酸酐吡啶复合物(0.22g, 0.91mmol)置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和回流冷凝器的150mL三颈圆底烧瓶中。无水1,2-二甲氧基乙烷(10mL)和水(3mL)在氩气氛下通过注射器加入。将反应溶液搅拌并回流加入4小时。在室温下加入20mL水终止反应。混合物经乙酸乙酯/甲醇(9/1v/v)萃取(2×20mL)。萃取物经合并,盐水洗涤(2×10mL)和无水MgSO₄干燥,后经过滤和浓缩后得到黄色残余物。该黄色残余物经快速柱色谱(硅胶,CH₂Cl₂/MeOH = 19/1v/v)纯化得到白色固体产物0.44g,收率87.0%。M.p. °C(分解)。MS:m/z 280.0[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.43(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.13(d, 1H, J = 8.7Hz), 7.41(s, 1H),

7.24(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.10(d, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.01(dd, 1H, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.1\text{Hz}$), 6.88(dd, 1H, $J_1 = 17.4\text{Hz}$, $J_2 = 10.8\text{Hz}$), 6.85(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.64(dd, 1H, $J_1 = 17.4\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 5.26(dd, 1H, $J_1 = 10.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$)。

[0391] 在一些实施方案中, 本发明提供 1-氧代-1,2-二氢异喹啉的 4-腈衍生物的实施方案的合成路线。例如, 本发明提供 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈(14h)的合成线路。

[0392]



[0393] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈(14g)的合成:

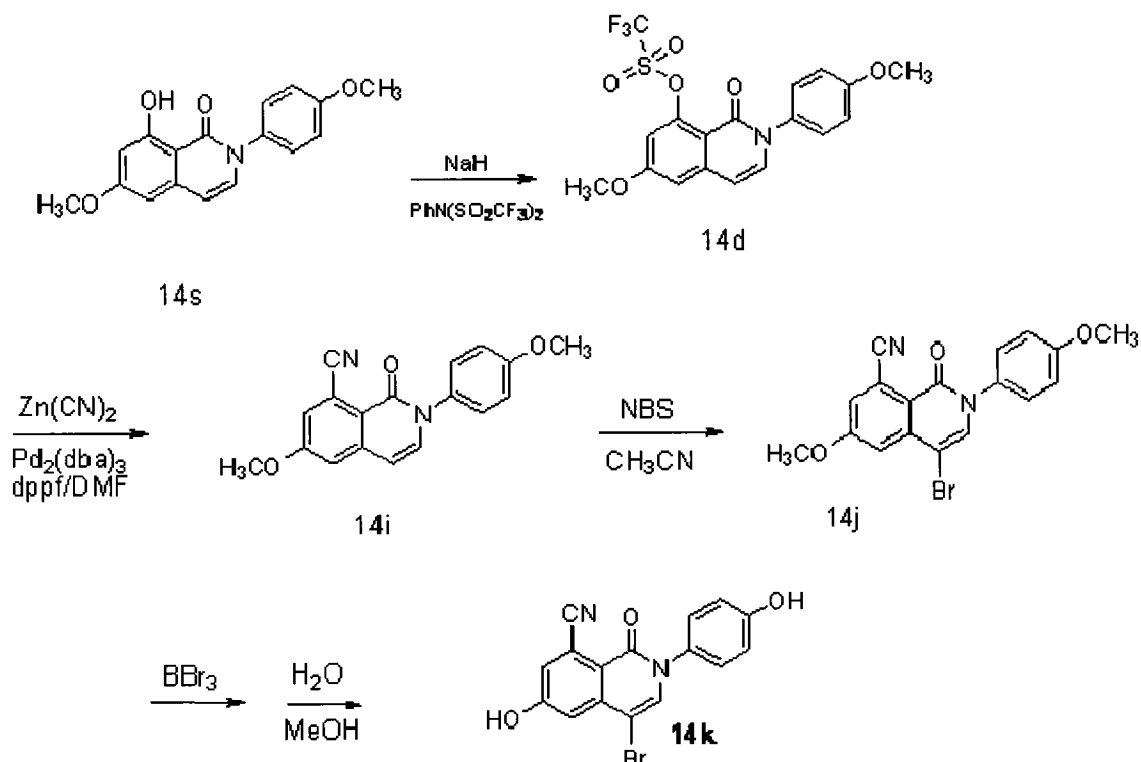
[0394] 将 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮 (0.80g, 2.22mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.40g, 3.42mmol)、三(二亚苺基丙酮)合二钯 (0.20g, 0.22mmol) 和 1,1'-双(二苺基膦基)二茂铁 (0.49g, 0.89mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和回流冷凝器的 150mL 三颈圆底烧瓶中。然后, 在氩气氛下通过注射器加入无水二甲基甲酰胺 (30mL)。将反应溶液搅拌并在 100°C 下加热 5 小时。加入水 (30mL) 终止反应。混合物经乙酸乙酯萃取 ($2 \times 20\text{mL}$)。萃取物经合并、盐水洗涤 ($3 \times 10\text{mL}$) 和无水 MgSO_4 干燥, 后经过滤和浓缩后得到黄色残余物。该黄色残余物经快速柱色谱 (硅胶, $\text{EtOAc}/\text{己烷} = 1/1\text{v/v}$) 纯化得到浅黄色固体产物, 0.63g, 收率 92.6%。M. p. $^\circ\text{C}$ (分解)。MS: m/z 307.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 8.48(s, 1H), 8.22(d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.43(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.27(dd, 1H, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.06(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 3.97(s, 3H), 3.82(s, 3H)。

[0395] 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈(14h)的合成:

[0396] 将 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-异喹啉-4-腈 (0.45g, 1.47mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和氩气进口的 150mL 单颈圆底烧瓶中。在室温下通过注射器搅拌加入 BBr_3 (9.0mL 1.0M CH_2Cl_2 溶液, 9.0mmol)。在室温下搅拌 24 小时后, 加入 20mL 水将反应终止。所得溶液在室温下搅拌 1 小时, 并经 EtOAc 萃取 $3 \times 20\text{mL}$ 。有机层经分离、合并和无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂。残余物经柱色谱 (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1\text{v/v}$) 纯化得到白色固体 0.28g, 收率 68.5%。M. p. $^\circ\text{C}$ (分解)。MS: m/z 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 10.86(s, 1H), 9.8(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.13(d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.25(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.09(dd, 1H, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 7.04(d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.85(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[0397] 在一些实施方案中,本发明提供 1-氧代-1,2-二氢异喹啉的 8-腈衍生物的实施方案的合成路线。例如,本发明提供 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (14k) 的合成:

[0398]



[0399] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯 (14d) 的合成:

[0400] 在 250mL 配有磁搅拌棒、氩气进口和橡皮塞密封的三颈圆底烧瓶中,将 8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (2.10g, 7.06mmol) 溶于 30mL 无水二甲基甲酰胺。所得溶液在冰浴下冷却至 0℃。将氢化钠 (0.37g, 矿物油中 60% wt., 9.18mmol) 在氩气氛中分四次加入。反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌 30 分钟。溶液再次冷却至 0℃ 后,在氩气保护下,分批加入 N-苯基-双(三氟甲磺酰胺) (2.65g, 7.41mmol)。反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟,再在室温下搅拌 1 小时。加入 50mL 饱和氯化铵溶液终止反应,并经 50mL 水稀释。溶液经乙酸乙酯萃取 (3×50mL)。有机层经分离、合并、盐水洗涤、无水 MgSO₄ 干燥,过滤和减压浓缩。残余物经快速柱色谱 (硅胶, 己烷/EtOAc = 1/1v/v) 纯化得到白色固体产物 2.85g, 收率 94.1%。M. p. °C (分解)。MS: m/z 452.1 [M+Na]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.52 (d, 1H, J = 7.2Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.34 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.07 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.02 (d, 1H, J = 1.8Hz), 6.72 (d, 1H, J = 7.5Hz), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0401] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (14i) 的合成:

[0402] 将 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯 (0.43g, 1.00mmol)、Zn(CN)₂ (0.14g, 1.20mmol)、三(二亚苄基丙酮)合二钯 (92mg, 0.1mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (0.22g, 0.40mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和回流冷凝器的 150mL 三颈圆底烧瓶中。然后将无水二甲基甲酰胺 (20mL) 在氩气

氛下通过注射器加入。将反应溶液搅拌并在 100℃ 加热 4 小时。加入水 (20mL) 终止反应。混合物经乙酸乙酯萃取 (4×30mL)。萃取物经合并、盐水洗涤 (3×10mL) 和无水 MgSO₄ 干燥, 后经过滤和浓缩后得到黄色残余物。该黄色残余物经快速柱色谱 (硅胶, EtOAc/ 己烷 = 3/2v/v) 纯化得到白色固体产物 0.23g, 收率 75.2%。M. p. °C (分解)。MS :m/z 307.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.63 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.54 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.51 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.7Hz), 6.71 (d, 1H, J = 7.5Hz), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0403] 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (14j) 的合成:

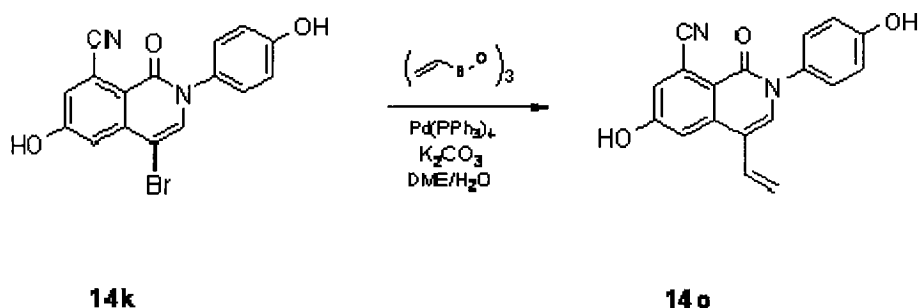
[0404] 将化合物 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (0.22g, 0.72mmol) 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (0.15g, 0.86mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和橡皮塞密封的 150mL 单颈烧瓶中。将乙腈 (10mL) 在室温氩气氛下通过注射器加入。混合物在室温下搅拌 4 小时后, 减压除去溶剂。残余物经快速柱色谱 (硅胶, 己烷/EtOAc = 2/3v/v) 纯化得到白色固体产物 0.23g, 收率 83.3%。M. p. °C (分解)。MS :m/z 387.1 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.43 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.7Hz), 4.02 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0405] 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (14k) 的合成:

[0406] 将 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈 (0.15g, 0.39mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒、回流冷凝器和氩气进口的 100mL 单颈圆底烧瓶中。将无水氯苯 (10mL) 在室温下通过注射器加入。将 BBr₃ (0.59, 2.33mmol) 通过注射器在室温搅拌下加入。所得溶液在 120℃ 加热 4 小时。加入 10mL 水终止反应。在室温下搅拌 1 小时后, 溶液经 EtOAc 萃取 (5×20mL)。有机层经合并和无水 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂。残余物经柱色谱 (硅胶, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1v/v) 纯化得到白色固体产物 0.05g, 收率 36.0%。M. p. °C (分解)。MS :m/z 357.1 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 11.40 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.7Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.7Hz)。

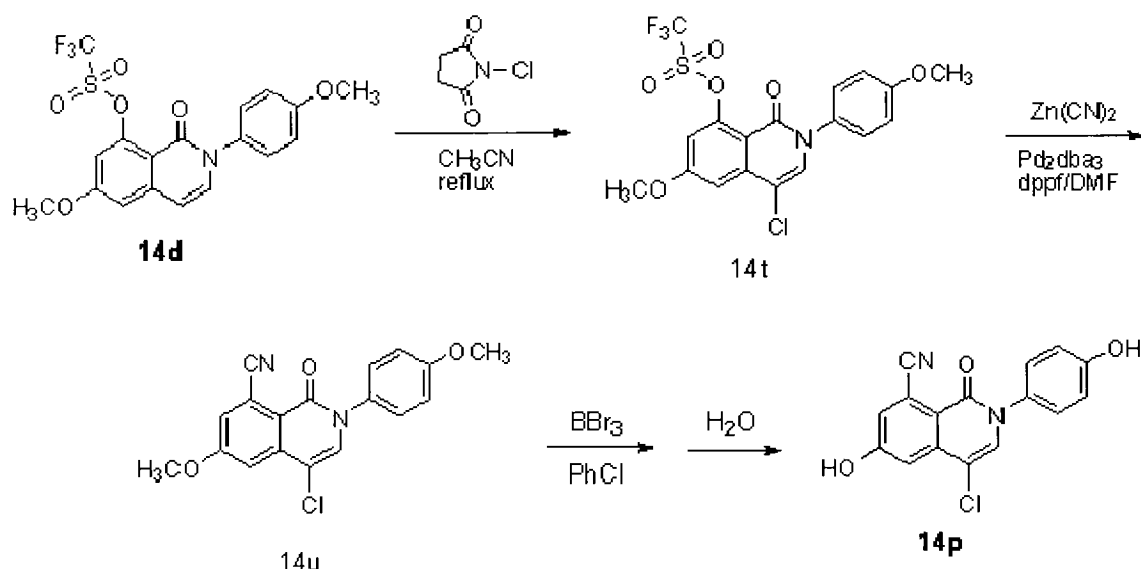
[0407] 在一些实施方案中, 本发明提供 14o 化合物的合成路线

[0408]



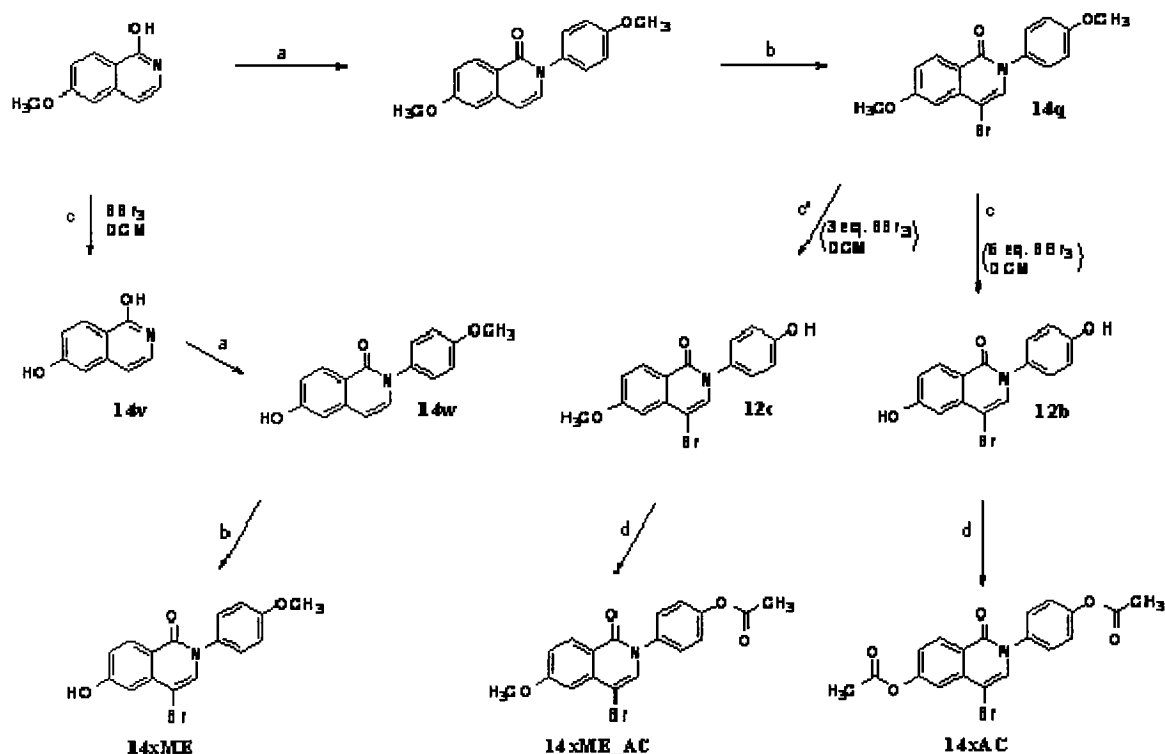
[0409] 在一些实施方案中, 本发明提供 14p 化合物的合成路线

[0410]



[0411] 在一些实施方案中,本发明提供 14xME、14xME AC 和 14xAC 化合物的合成路线

[0412]



[0413] 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (12b) 的合成:

[0414] 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮 (14q) 的制备如上所述。将 14q 置于干燥的配有搅拌棒和隔垫的 150mL 单颈烧瓶中。通过注射器加入氯苯 (30mL)。在室温氩气氛下,随搅拌逐滴加入三溴化硼 (6 当量, 纯的)。反应混合物在室温下搅拌 20 小时。然后加入 20mL 水终止反应。混合物经 50mL 乙酸乙酯萃取。有机层经分离、无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱 (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1\text{v/v}$) 得到白色固体产物 0.10g, 收率 49.4%。MS: 334.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.09 (d, 1H, $J = 21.1\text{Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[0415] 4-溴-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮(12c)的合成:

[0416] 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮(14q)的制备如上所述。将14q置于干燥的配有搅拌棒和隔垫的150mL单颈烧瓶中。通过注射器加入氯苯(30mL)。在室温氩气氛下,随搅拌逐滴加入三溴化硼(3当量,纯的)。反应混合物在室温下搅拌20小时。然后加入20mL水终止反应。混合物经50mL乙酸乙酯萃取。有机层经分离、无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱(硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1 \text{v/v}$)得到白色固体产物0.10g,收率49.4%。MS:334.2[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.58(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.12(d, 1H, J = 8.7Hz), 7.71(s, 1H), 7.22(d, 2H, J = 8.7Hz), 7.09(d, 1H, J = 21. Hz), 7.04(dd, 1H, J₁ = 8.7Hz, J₂ = 2.4Hz), 6.84(d, 2H, J = 8.7Hz)。

[0417] 4-(6-乙酰氧基-4-溴-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯乙酸酯(14xAC)和4-(4-溴-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯乙酸酯(14xME AC)的合成:

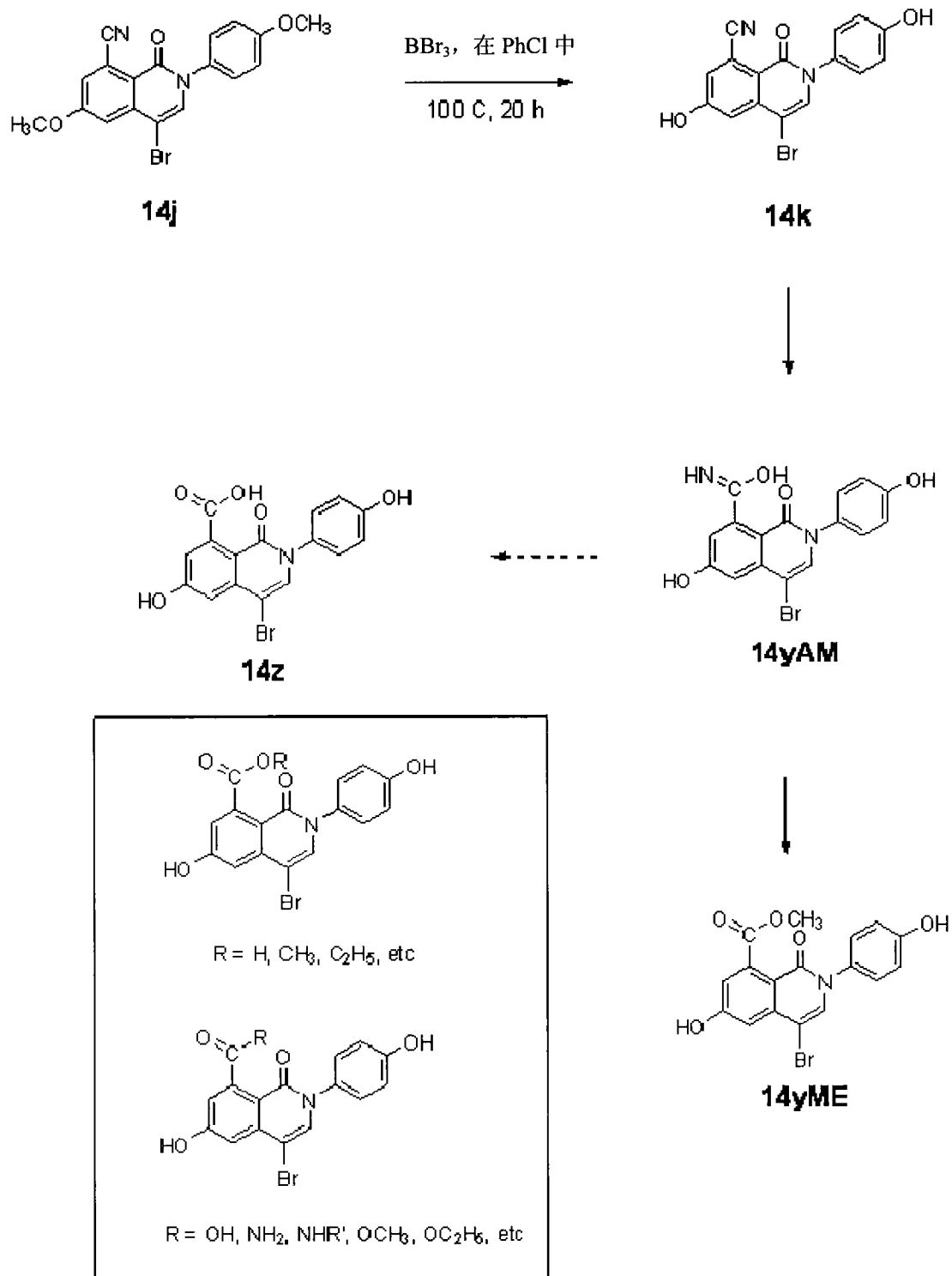
[0418] 在溶于10mL干燥的二氯甲烷中的12b或12c(0.3mmol)溶液中加入无水乙酰氯(0.9mmol),然后将三乙基胺(0.9mmol)在0℃氩气氛中逐滴加入。反应混合物在室温下搅拌30分钟。加入水(30mL)终止反应。有机层经饱和 NH_4Cl 溶液和盐水洗涤,无水 MgSO_4 干燥和减压浓缩,并经过EtOAc/己烷(1/3, v/v)作为洗脱剂的快速柱色谱得到预期的产物。

[0419] 4-溴-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮(14xME)的合成:

[0420] 6-甲氧基异喹啉-1-醇的制备如上所述,随后使用氯苯和三溴化硼(6当量,纯的)在室温氩气氛下逐滴加入使甲氧基基团脱保护,以得到异喹啉-1,6-二醇(14v)。将化合物14v(11.5mmol)与4-碘苯甲醚(4.01g, 17.13mmol)、碘化亚铜(I)(0.44g, 2.28mmol)进行反应。将L-脯氨酸(0.53g, 4.57mmol)和无水碳酸钠(3.16g, 22.84mmol)置于干燥的配有搅拌棒和回流冷凝器的250mL三颈圆底烧瓶中。将反应烧瓶抽真空并重新充入干燥的氩气。通过注射器加入50mL无水二甲亚砜。将反应混合物搅拌并在130℃加热20小时。将50mL水加入以终止反应,固体随之沉淀析出。将固体经过滤、水洗涤(2×20mL)和空气干燥。该固体经快速柱色谱(硅胶, 乙酸乙酯)纯化得到6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮(14w)棕色固体产物。将化合物14w(1.8mmol)置于干燥的配有搅拌棒和隔垫的250mL单颈圆底烧瓶中。在室温氩气氛下,通过注射器将乙腈(10mL)加入。在室温氩气氛下,分批加入N-溴代琥珀酰亚胺或NBS(0.33g, 1.87mmol)。反应混合物在室温下搅拌2小时。随后将20mL饱和碳酸氢钠溶液加入。混合物经乙酸乙酯萃取(3×10mL)。有机层经分离、无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱(硅胶, 己烷/EtOAc = 2/3v/v)得到4-溴-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮(14xME)白色固体。

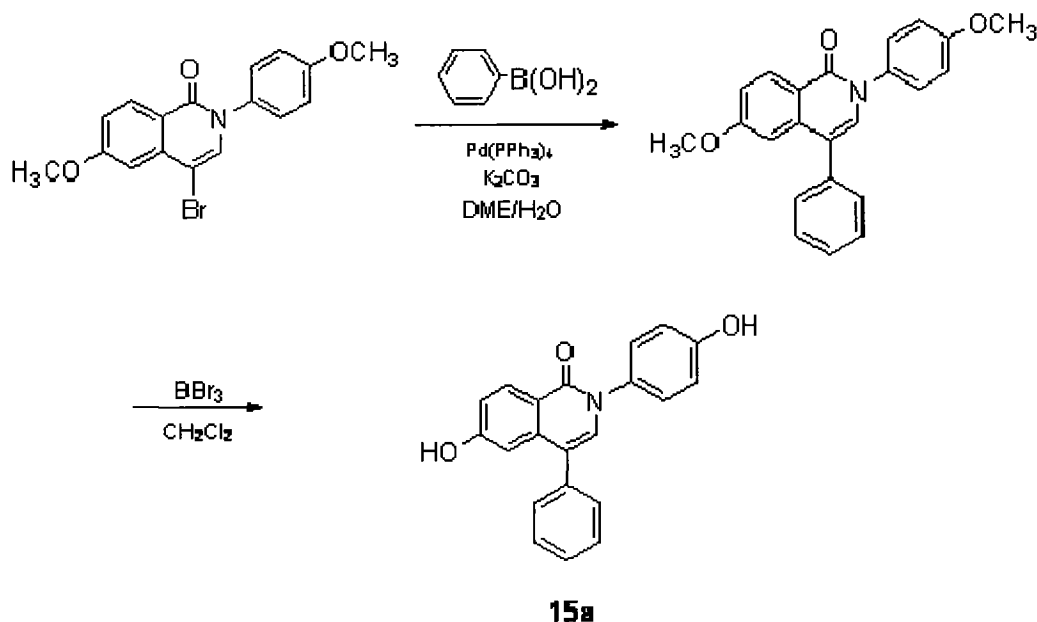
[0421] 在一些实施方案中,本发明提供4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-碳酰亚胺酸(14yAM)、4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸甲酯(14yME)和4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸(14z)化合物的合成路线。

[0422]



[0423] 在一些实施方案中, 本发明提供 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮 (15a) 的合成路线。

[0424]



[0425] 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮的合成:

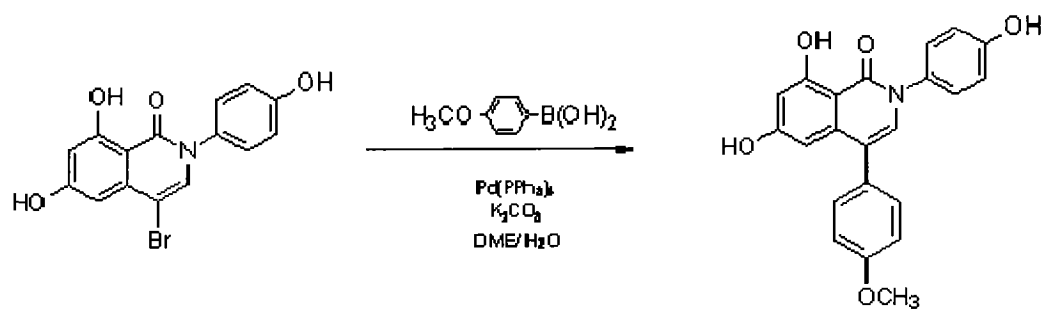
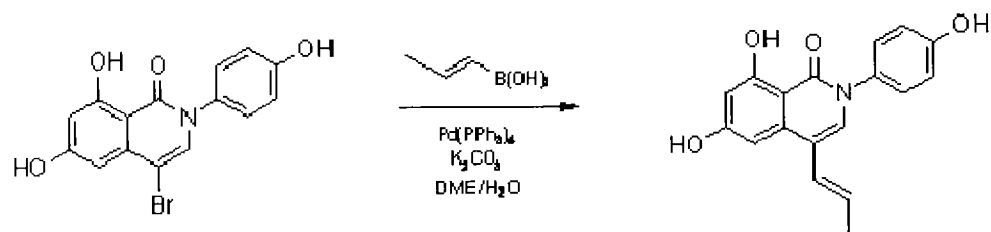
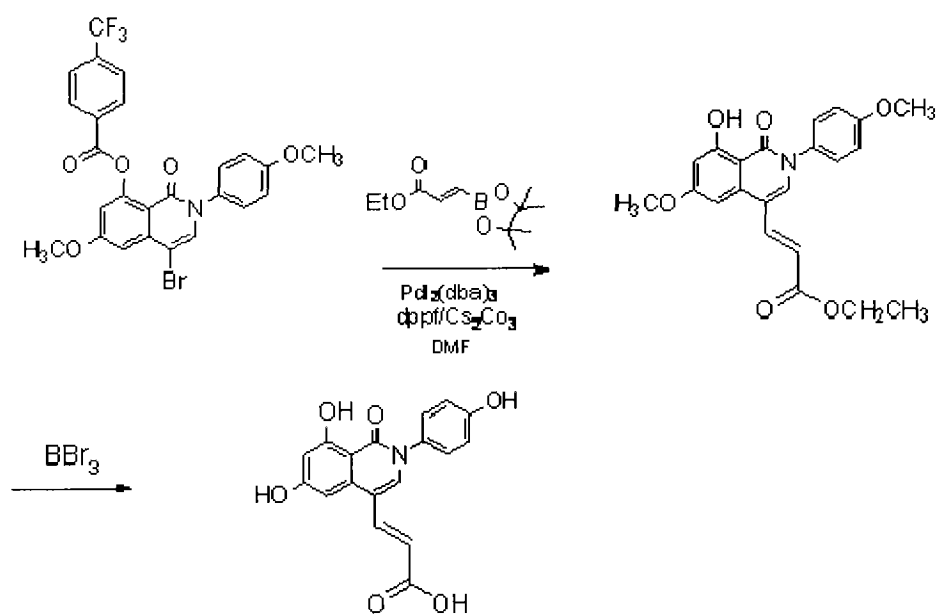
[0426] 将4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮 (0.52g, 1.44mmol)、四(三苯基膦)合钯 (83mg, 0.07mmol)、碳酸钾 (0.22g, 1.00mmol) 和乙烯基硼酸酐吡啶复合物 (0.21g, 0.73mmol) 置于干燥的、经氩气冲洗的、配有搅拌棒和回流冷凝器的 150mL 三颈圆底烧瓶中。通过注射器,在氩气氛下,加入 1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 和水 (3mL)。将反应溶液搅拌并加热回流 20 小时。在室温下加入 30mL 水终止反应。混合物经乙酸乙酯萃取 (3×20mL)。萃取物经合并、盐水洗涤 (2×10mL)、无水 MgSO_4 和 2g 3-(二亚乙基三胺基)丙基官能化的硅胶干燥,后经过滤和浓缩后得到黄色残余物。该黄色残余物经快速柱色谱(硅胶,己烷/乙酸乙酯=2/3v/v)得到白色固体产物 0.50g,收率 98.0%。MS: m/z 358.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 8.30 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.55-7.40 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.94 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0427] 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮 (15a) 的合成:

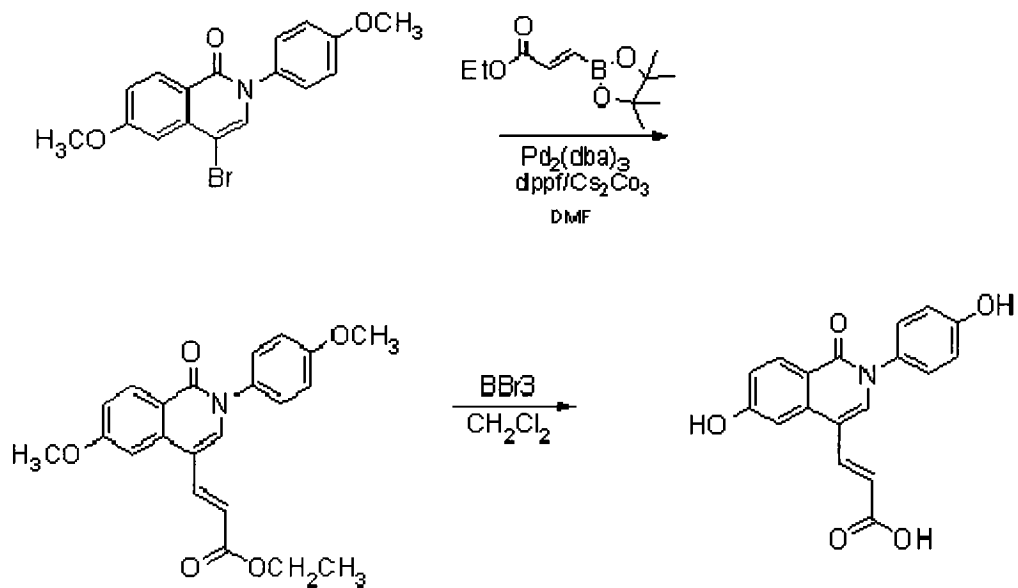
[0428] 将6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮 (0.36g, 1.01mmol) 置于干燥的配有搅拌棒和隔垫的 150mL 单颈烧瓶中。通过注射器加入二氯甲烷 (30mL)。在室温氩气氛下,随搅拌逐滴加入三溴化硼 (5.0mL 1.0M 于二氯甲烷溶液)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。然后,加入 20mL 水终止反应。混合物经乙酸乙酯萃取 (3×20mL)。有机层经分离、无水硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物经快速柱色谱(硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1\text{v/v}$) 得到白色固体产物 0.29g, 收率 87.9%。MS: 330.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 6.87-6.82 (m, 3H)。

[0429] 在一些实施方案中,一下的化合物通过 Suzuki 偶联反应进行合成,如对化合物 15a 的描述。

[0430]

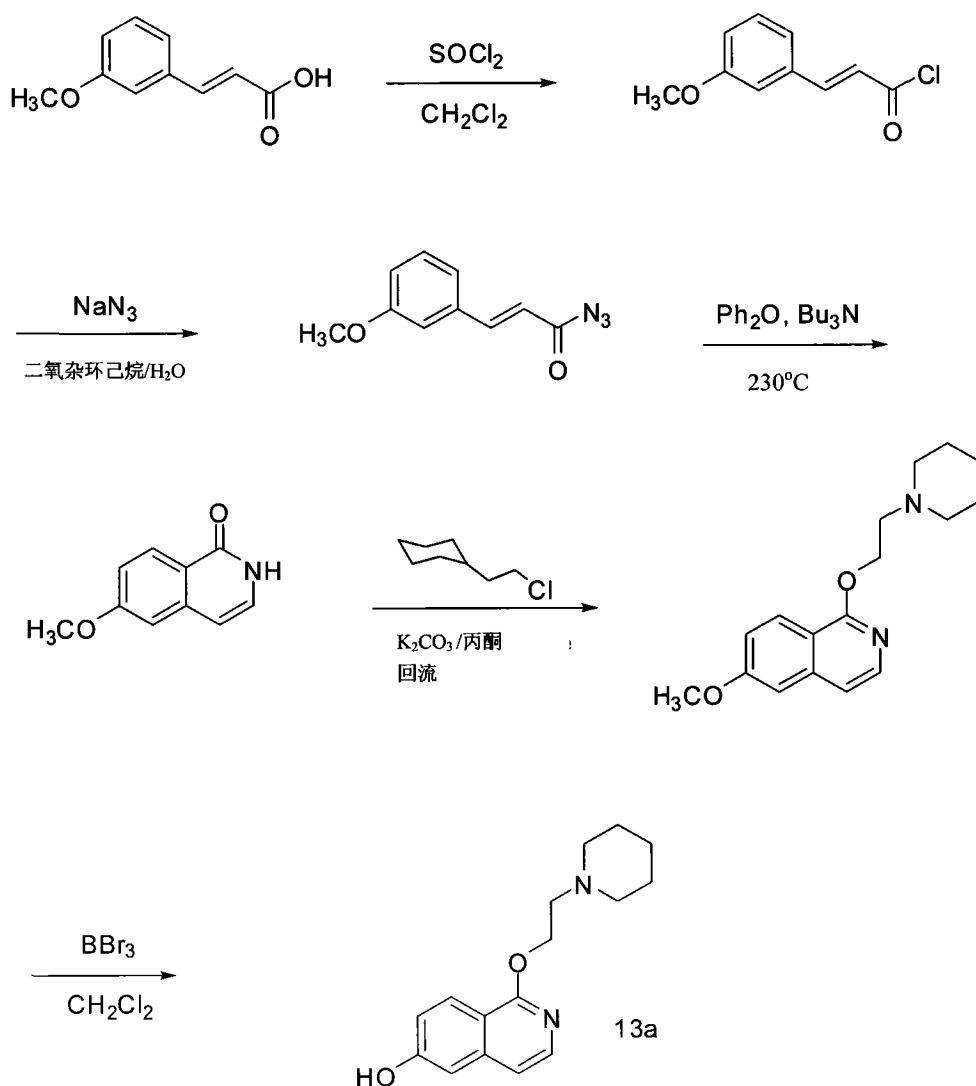
**15g****15i**

[0431]

15l**15k**

[0432] 化合物 1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉-6-醇 (13a) 的合成:

[0433]



[0434] 6-甲氧基异喹啉-1-醇的合成：

[0435] 将 17.82g (0.10mol) 反式 3-甲氧基肉桂酸和亚硫酸氯 (14.28g, 0.12mol) 的混合物置于配有搅拌棒和回流冷凝器的 250mL 单颈圆底烧瓶中。在烧瓶中加入 80mL 干燥的二氯甲烷。将得到的混合物加热回流 3 小时。然后减压除去溶剂。残余的油状物真空干燥过夜。将浅黄色固体酰氯溶于 1,4-二氧杂环己烷,并在 0°C 随搅拌逐滴加入溶于 80mL 1,4-二氧杂环己烷/水 (1 : 1 混合物) 中的 19.50g (0.30mol) 叠氮化钠悬浮液。在加入过程中,温度维持在 0°C 。在完成加入酰氯后,混合物在 0°C 继续搅拌 1 小时,然后经 75mL 水稀释。混合物经二氯甲烷萃取 ($2 \times 40\text{mL}$)。合并后的萃取物经无水硫酸镁干燥、过滤和浓缩至约 100mL。将溶液溶解于 20mL 苯基醚,并进一步浓缩以除去剩余的二氯甲烷。

[0436] 在 500mL 配有氩气进口、回流冷凝器、额外的漏斗和内部温度计的三颈圆底烧瓶中加入 29mL 三丁胺和 80mL 苯基醚。将溶液加热至 230°C ,从额外的漏斗中在搅拌下经 3 小时逐滴加入溶于 20mL 苯基醚的酰叠氮。在加入过程中,回流温度逐渐地下降至 200°C 。在完成加入后,蒸馏物被收集于额外的漏斗中 (15mL 1 : 1 三丁胺/苯基醚混合物) 直到温度达到 230°C 。在 230°C 继续加热 1 小时后,将混合物冷却至室温。混合物随后在搅拌下倒入 500mL 己烷中。所得固体经过滤和己烷洗涤 ($2 \times 100\text{mL}$)。所得浅黄色固体经乙酸乙酯/甲醇 (9/1v/v) 重结晶得到纯的浅黄色晶体物质 15.28g,收率 87.2%。MS :198.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) : δ 11.06 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.14-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.05-7.03 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.86 (s, 3H)。

[0437] 6-甲氧基-1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉的合成:

[0438] 在溶于丙酮的 6-甲氧基异喹啉-1-醇 (1.00g, 5.71mmol) 溶液中加入 K_2CO_3 (4.73g, 34.26mmol) 和 N-氯乙基-哌啶盐酸盐 (1.37g, 7.42mmol)。将溶液加热回流 6 小时。将溶液蒸发至干。加入水将残余物水解, 然后经乙酸乙酯萃取。有机层经分离和无水 $MgSO_4$ 干燥。减压除去溶剂。残余物经快速色谱 (硅胶; 二氯甲烷/methanol = 9/1v/v) 得到黄色油状产物 1.50g, 收率 92.0%。MS: 287.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 8.11 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.10-7.13 (m, 2H), 6.51 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.02 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.86 (s, 3H), 2.55 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.41 (br, 4H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.37-1.14 (m, 2H)。

[0439] 1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉-6-醇 (13a) 的合成:

[0440] 在室温下, 将 6-甲氧基-1-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)异喹啉 (0.60g, 2.10mmol) 溶于 30mL 干燥的 CH_2Cl_2 。在室温下将 BBr_3 (10.50mmol, 10.50mL 1.0M 于 CH_2Cl_2 溶液) 通过注射器在搅拌下逐滴加入。反应溶液在室温下搅拌过夜。混合物在冰浴中冷却至 0℃ 并加入水进行水解。将 EtOAc 加入以使溶液分配。有机层经分离; 水层经 EtOAc 萃取两次。有机层合并, 盐水洗涤和无水 $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂。残余物经使用硅胶和 CH_3OH/CH_2Cl_2 (1/9v/v) 的快速柱色谱纯化得到白色固体产物 40g, 收率 70.2%。MS: 273.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.29 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.03 (s, br, 2H), 2.62 (s, br, 2H), 2.50 (s, br, 2H), 1.49-1.39 (m, 6H)。

[0441] 药物组合物

[0442] 在一些实施方案中, 本发明提供使用方法, 其包括给药包含所述化合物的组合物。如本文所使用, “药物组合物” 意指 “治疗有效量” 的活性组分 (即本发明的化合物, 以及药学可接受的载体或稀释剂)。本文使用的 “治疗有效量” 指在一定条件和给药方案下提供治疗效果的量。

[0443] 如本文所使用, 术语 “给药” 指使个体接触本发明的化合物。如本文所使用, 给药可在体外实现, 即在试管中, 或体内实现, 即在如人类的活有机体的细胞或组织中。在一个实施方案中, 本发明包括将本发明的化合物向个体给药。

[0444] 包含本发明的化合物的药物组合物可通过本领域技术人员已知的任何方法向个体进行给药, 如口服地、肠胃外地、血管内地、癌旁地 (paracancerally)、经粘膜地、经皮地、肌内地、鼻内的、静脉内地、皮内地、皮下地、舌下地、腹膜内地、心室内地、颅内地、阴道内地、经吸入、经直肠地、瘤内地、或通过任何方法将重组病毒/组合物传递至组织 (如针或导管)。可选地, 可能期望局部给药施用至粘膜细胞、皮肤或眼。给药的另一方法是经吸入或气雾剂。

[0445] 在一个实施方案中, 所述药物组合物是通过口服给药的, 并因此制成适合口服给药形式的制剂, 即作为固体或液体制剂。适合的固体口服制剂包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、小丸剂、散剂等。合适的液体口服制剂包括溶液剂、混悬剂、分散液、乳剂、油剂等。在本

发明的一个实施方案中,所述 NRBA 化合物被制成胶囊剂。根据该实施方案,本发明的组合物除了包含本发明的化合物和惰性载体或稀释剂外,还包括硬明胶胶囊。

[0446] 在一个实施方案中,微粉化的胶囊包含含有本发明的化合物的颗粒,其中本文使用的术语“微粉化的”指具有颗粒尺寸小于 200 微米的颗粒,或在另一实施方案中小于 100 微米,或在另一实施方案中,小于 60 微米,或在另一实施方案中,小于 36 微米,和在另一实施方案中,小于 16 微米,或在另一实施方案中,小于 10 微米,或在另一实施方案中,小于 6 微米。

[0447] 此外,在另一实施方案中,所述药物组合物是通过液体制剂的静脉内、动脉内或肌肉内注射进行给药。适合的液体制剂包括溶液剂、混悬剂、分散剂、乳剂、油剂等。在一个实施方案中,所述药物组合物通过静脉内进行给药,并因此配制成适合静脉内给药的形式。在另一实施方案中,所述药物组合物是通过动脉内进行给药,并因此配制成适合动脉内给药的形式。在另一实施方案中,所述药物组合物是通过肌肉内进行给药,并因此配制成适合肌肉内给药的形式。

[0448] 此外,在另一实施方案中,所述药物组合物是通过局部向机体表面进行给药,并因此配制成适合局部给药的形式。适合的局部制剂包括凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、滴剂等。对于局部给药,本发明的化合物或它们的生理学耐受的衍生物如盐、酯、N-氧化物等以在生理学可接受的稀释剂(有或没有药物载体)的溶液剂、混悬剂、分散剂或乳剂进行制备和施用。

[0449] 此外,在另一实施方案中,所述药物组合物是作为栓剂进行给药,例如直肠栓剂或尿道栓剂。此外,在另一实施方案中,所述药物组合物是通过小丸剂的皮下埋植进行给药。在另一实施方案中,所述小丸剂提供在一段时间内可控制地释放本文描述的化合物。在另一实施方案中,所述药物组合物是通过阴道内进行给药。

[0450] 在另一实施方案中,活性化合物可通过囊泡特别是脂质体释放(见 Langer, Science 249:1627-1633(1990); Treat 等人, in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, 纽约, pp. 363-366(1989); Lopez-Berestein, 如上, pp. 317-327; 总体如上)。

[0451] 本文所使用的“药学可接受的载体或稀释剂”是本领域技术人员熟知的。所述载体或稀释剂可为固体制剂的载体或稀释剂,或是液体制剂的载体或稀释剂,或它们的混合物。

[0452] 固体载体/稀释剂包括,但不限于树胶、淀粉(如玉米淀粉、预胶化淀粉)、糖(如乳糖、甘露糖、蔗糖、葡萄糖)、纤维素质材料(如微晶纤维素)、丙烯酸酯(如聚甲基丙烯酸酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石或它们的混合物。

[0453] 在一个实施方案中,本发明的组合物可能包含本发明化合物或其任意组合,以及一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0454] 要理解,本发明包括本文描述的化合物的任意实施方案,其在一些实施方案中被称为“本发明的化合物”。

[0455] 根据本发明的实施方案,适合的赋形剂和载体可能是固体或液体,并且其种类的选择通常基于所应用的给药类型。脂质体也可能被用于递送所述组合物。合适的固体载体的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。口服剂型可能包含适合的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、引流剂(flow-inducing agents)和熔化剂。液体剂型可能包含如适

合的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和熔化剂。肠胃外的和静脉内的形式还应包括矿物和其他使它们匹配注射类型或选择的递送系统的物质。当然，其他的赋形剂也可使用。

[0456] 对于液体制剂，药学可接受的载体可能是水性的或非水性的溶液剂、混悬剂、乳剂或油剂。非水性溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇和可注射的有机酯，如油酸乙酯。水性载体包括水、醇溶液 / 水溶液、环糊精、乳剂或混悬剂，包括盐水和缓冲介质。油剂的实例是石油、动物、植物和合成来源的油剂，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

[0457] 肠胃外的载体（对于皮下、静脉内、动脉内或肌内注射）包括氯化钠溶液、Ringer 氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸化的 Ringer 氏葡萄糖和不挥发油。静脉内的载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂如那些基于 Ringer 氏葡萄糖的等。实例为无菌溶液，如添加或不添加表面活性剂和其他药学可接受的助剂的水和油剂。大体上，水、盐水、含水葡萄糖和相关的糖溶液，以及二醇如丙二醇或聚乙二醇是优选的液体载体，特别用于可注射的溶液剂。油剂的实例是石油、动物、植物和合成来源的油剂，如花生油、大豆油、矿物油、橄榄油、葵花油和鱼肝油。

[0458] 此外，所述组合物可能还包括粘合剂（如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮）、崩解剂（如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、瓜尔胶、羟基乙酸淀粉钠）、多种 pH 值和离子强度的缓冲剂（如 Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐）、防止表面吸附的添加剂如白蛋白或明胶、洗涤剂（如 Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆汁酸盐）、蛋白酶抑制剂、表面活性剂（如十二烷基硫酸钠）、促渗剂、增溶剂（如克列莫佛、甘油、聚乙二醇、氯化苯甲烃铵、苯甲酸苄基酯、环糊精、脱水山梨糖酯 (sobitan esters)、硬脂酸）、抗氧化剂（如抗坏血酸、焦亚硫酸钠、丁基羟基苯甲醚）、稳定剂（如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、增粘剂（如卡波姆、二氧化硅胶体、乙基纤维素、瓜尔胶）、甜味剂（如阿司帕坦、柠檬酸）、防腐剂（如硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸）、着色剂、润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠）、助流剂（如二氧化硅胶体）、增塑剂（如酞酸二乙酯、柠檬酸三乙酯）、乳化剂（如卡波姆、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠）、聚合物涂层（如泊洛沙姆或泊洛沙胺 (poloxamine)）、涂层和成膜剂（如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯）和 / 或助剂。

[0459] 在一个实施方案中，本文提供的所述药物组合物是控释组合物，即在给药后，组合物中本发明的化合物在一段时间内释放。可控或持续释放的组合物包括亲脂性长效药剂中的制剂（如脂肪酸、蜡、油）。在另一实施方案中，所述组合物是立即释放的组合物，即在组合物中的所有化合物在给药后被立即释放。

[0460] 在又一实施方案中，所述药物组合物可在控释系统中进行递送。例如，所述药剂可通过静脉输注、可植入的渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其他给药方式进行给药。在一个实施方案中，可使用泵（见 Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14 :201 (1987) ; Buchwald 等人, *Surgery* 88 :607 (1980) ; Saudek 等人, *N. Engl. J. Med.* 321 :674 (1989)）。在另一实施方案中，可使用聚合物材料。在又一实施方案中，控释系统可放置于接近治疗目标，即大脑，因此只需要部分全身剂量（如见 Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 116-138 (1984)。其他控释系统由 Langer (*Science* 249 :1627-1633 (1990)) 在综述中进行了讨论。

[0461] 所述组合物可包括在聚合化合物的颗粒制剂中或其上加入活性材料,所述聚合化合物如聚乳酸、聚羟基乙酸、水凝胶等,或在脂质体、微乳液、微胶粒、单层或多层囊泡、红细胞血影或原生质球上。这样的组合物会影响物理状态、溶解性、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0462] 本发明还包括由聚合物(如泊洛沙姆或泊洛沙胺)包衣的颗粒组合物,并且该偶联至抗体的化合物直接对抗组织特异性受体、配体或抗原,或者该化合物偶联至组织特异性受体的配体。

[0463] 本发明还包括由水溶性聚合物共价连接修饰的化合物,所述水溶性聚合物如聚乙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚脯氨酸。经修饰的化合物与相应的未修饰的化合物相比,已知可表现出在随血液的血管内注射中大幅增长的半衰期(Abuchowski 等人,1981;Newmark 等人,1982;和 Katre 等人,1987)。这样的修饰也可提高化合物在水性溶液中的溶解性、消除聚集、增强所述化合物的物理和化学稳定性,并大大地降低所述化合物的免疫原性和反应性。因此,预期的体内生物活性可通过将该聚合物-化合物的外展物(abduct),以比未修饰的化合物更少的频率或更小的剂量进行给药而达到。

[0464] 包含活性组分的药物组合物的制备在本领域已熟知,如通过混合、粒化或片剂形成过程。活性治疗组分常与药学可接受的,并与所述活性组分匹配的赋形剂混合。对于口服给药,本发明的化合物或它们的生理耐受衍生物、如盐、酯、N-氧化物等与通常为此目的的添加剂,如载体、稳定剂或惰性稀释剂进行混合,并通过常规方法转化为适合的给药形式,如片剂、包衣片剂、硬或软明胶胶囊剂、水性、醇性或油性溶液剂。对于肠胃外给药,如果希望与常规的和适合此目的的物质,如稳定剂或其他一起给药,本发明的化合物或它们的生理耐受衍生物、如盐、酯、N-氧化物等被转化为溶液、悬浮液或乳液。

[0465] 活性组分可作为中性的药学可接受的盐的形成被制为组合物中的制剂。药学可接受的盐包括酸加成盐(与多肽或抗体分子的游离氨基形成),其可与无机酸形成,比如例如盐酸或磷酸,或有机酸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等形成。自游离羧基形成的盐也可衍生自无机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、铵、氢氧化钙、氢氧化铁,以及有机碱如异丙基胺、三甲基胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等。

[0466] 对于医学用途,所述化合物的盐会是药学可接受的盐。但是,根据本发明的化合物或它们的药学可接受的盐的制剂,其他的盐也可使用。本发明化合物适合的药学可接受的盐包括酸加成盐,其可通过如将根据本发明的化合物溶液与如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的药学可接受酸溶液混合形成。

[0467] 在一个实施方案中,本发明提供包含本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中,这样的组合物对口服睾酮替代疗法有用。

[0468] 在一个实施方案中,本发明也提供包含两种或两种以上本发明化合物或其多晶型物、异构体、水合物、盐、N-氧化物等的组合物。本发明也涉及只包含本发明化合物或包含本发明化合物,以及孕激素或雌激素的组合物或药物组合物,或在另一实施方案中,化学疗法的化合物、骨源性或肌源性化合物,或其他本文描述的合适应用的药剂。在一个实施方案中,本发明化合物的组合物会包含适合的载体、稀释剂或盐。

[0469] 在一个实施方案中,本发明的方法可包括本发明化合物以多种剂量进行给药。在一个实施方案中,本发明化合物的给药剂量是每天 0.1-200mg。在一个实施方案中,本发明化合物的给药剂量是每天 0.1-10mg,或在另一实施方案中,0.1-26mg,或在另一实施方案中,0.1-60mg,或在另一实施方案中,0.3-16mg,或在另一实施方案中,0.3-30mg,或在另一实施方案中,0.6-26mg,或在另一实施方案中,0.6-60mg,或在另一实施方案中,0.76-16mg,或在另一实施方案中,0.76-60mg,或在另一实施方案中,1-6mg,或在另一实施方案中,1-20mg,或在另一实施方案中,3-16mg,或在另一实施方案中,30-60mg,或在另一实施方案中,30-76mg,或在另一实施方案中,100-2000mg。

[0470] 在一个实施方案中,本发明的方法可包括本发明化合物以多种剂量进行给药。在一个实施方案中,本发明化合物的给药剂量是每天 1mg。在另一实施方案中,本发明化合物的给药剂量是每天 6mg、10mg、16mg、20mg、26mg、30mg、36mg、40mg、46mg、50mg、56mg、60mg、66mg、70mg、76mg、80mg、86mg、90mg、96mg 或 100mg。

[0471] 在一个实施方案中,本发明提供包括药物组合物给药的使用方法,所述的药物组合物包含 a) 本文描述的化合物的任意实施方案;和 b) 药学可接受载体或稀释剂;所述药物组合物要被理解为包括类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、N-氧化物、水合物或本文描述的化合物的任意组合。

[0472] 在一些实施方案中,本发明提供包括药物组合物给药的使用方法,所述药物组合物包括 a) 本文描述的化合物,包括其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、N-氧化物、水合物或它们的任意组合的任意实施方案;b) 药学可接受载体或稀释剂;c) 助流剂;和 d) 润滑剂。

[0473] 在另一实施方案中,本发明提供包括药物组合物给药的使用方法,所述药物组合物包括 a) 本文描述的化合物,包括其类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、N-氧化物、水合物或它们的任意组合的任意实施方案;b) 乳糖一水合物;c) 微晶纤维素;d) 硬脂酸镁;和 e) 二氧化硅胶体。

[0474] 在一些实施方案中,本发明的方法利用包含本发明化合物的组合物,所述化合物提供的优势是雌激素受体的非类固醇配体,并表现出体内的雌激素活性。根据此方面,该化合物不具有严重的副作用,提供便利的给药模式,提供更低的产品成本,且具有口服生物利用、和其他非预期的类固醇受体不产生显著的交叉反应,并可具有长时间的生物半衰期。

[0475] 对于哺乳动物的给药,特别是人类,医师会决定对于个体的最适合的实际剂量和治疗持续时间,并能在特定个体的年龄、体重和反应中进行改变。

[0476] 在一个实施方案中,进行给药的组合物可能是无菌溶液,或在其他实施方案中,水性或非水性的,悬浮液或乳液。在一个实施方案中,组合物可包括丙二醇、聚乙二醇、可注射的有机酯,如油酸乙酯或环糊精。在另一实施方案中,组合物可包括润湿、乳化和/或分散剂。在另一实施方案中,所述组合物可包括无菌水或任意其他无菌可注射介质。

[0477] 在一个实施方案中,本发明提供化合物和组合物,包括本文描述的任何实施方案,它们应用于本文描述的本发明的任意的的方法。在一个实施方案中,本发明化合物或包含该化合物的组合物的使用会具有抑制、阻断、增强或刺激个体中预期的反应,如本领域技术人员会理解的。在另一实施方案中,所述组合物可进一步包含其他的活性成分,其活性对于以本发明的化合物进行给药的特定应用有用。

[0478] 在一些实施方案中,本发明的方法利用包含本发明化合物的组合物,所述化合物提供的优势是雌激素受体的非类固醇配体,并表现出体内的雌激素活性。根据此方面,该化合物不具有严重的副作用,提供便利的给药模式,提供更低的产品成本,且具有口服生物利用、和其他非预期的类固醇受体不产生显著的交叉反应,并可具有长时间的生物半衰期。

[0479] 对于哺乳动物的给药,特别是人类,医师会决定对于个体的最适合的实际剂量和治疗持续时间,并能在特定个体的年龄、体重和反应中进行改变。

[0480] 在一个实施方案中,进行给药的组合物可能是无菌溶液,或在其他实施方案中,水性或非水性的,悬浮液或乳液。在一个实施方案中,组合物可包括丙二醇、聚乙二醇、可注射的有机酯,如油酸乙酯或环糊精。在另一实施方案中,组合物可包括润湿、乳化和/或分散剂。在另一实施方案中,所述组合物可包括无菌水或任意其他无菌可注射介质。

[0481] 在一个实施方案中,本发明提供化合物和组合物,包括本文描述的任何实施方案,它们应用于本文描述的本发明的任意的的方法。在一个实施方案中,本发明化合物或包含该化合物的组合物的使用会具有抑制、阻断、增强或刺激个体中预期的反应,如本领域技术人员会理解的。在另一实施方案中,所述组合物可进一步包含其他的活性成分,其活性对于以本发明的化合物进行给药的特定应用有用。

[0482] 在一些实施方案中,所述的组合物将进一步包括 5 α -还原酶抑制剂 (5ARI)、SARM 或 SARMS、选择性雌激素受体调节剂 (SERM),芳香酶抑制剂,例如但不限于阿那曲唑、依西美坦或来曲唑;促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂或拮抗剂、类固醇或非类固醇 GR 配体、类固醇或非类固醇 PR 配体、类固醇或非类固醇 AR 拮抗剂、17 β -酮还原酶抑制剂或 17 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂。在一些实施方案中,这样的组合物可被用于治疗激素依赖性病症,比如例如不孕症、激素敏感性癌 (hormone-responsive cancer) 的瘤形成,如性腺癌,或泌尿生殖癌。

[0483] 在一些实施方案中,所述组合物将包括本文描述的化合物,也包括另一治疗化合物,特别包括 5ARI,如非那雄胺、度他雄胺,艾宗特来;其他的 SARMS,如 RU-58642、RU-56279、WS9761A 和 B、RU-59063、RU-58841、贝氯特来、LG-2293、L-245976、LG-121071、LG-121091、LG-121104、LGD-2226、LGD-2941、LGD-3303、YM-92088、YM-175735、LGD-1331、BMS-357597、BMS-391197、S-40503、BMS-482404、EM-4283、EM-4977、BMS-564929、BMS-391197、BMS-434588、BMS-487745、BMS-501949、SA-766、YM-92088、YM-580、LG-123303、LG-123129、PMCo1、YM-175735、BMS-591305、BMS-591309、BMS-665139、BMS-665539、CE-590、116BG33、154BG31、arcarine、ACP-105;SERM,如他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、托瑞昔芬、奥培米芬、屈洛昔芬、雷洛昔芬、阿佐昔芬、巴多昔芬、PPT(1,3,5-三(4-羟基苯基)-4-丙基-1H-吡唑)、DPN、拉索昔芬、哌喷昔芬、EM-800、EM-652、萘氧啉、秦噪昔芬、替米利芬、磷酸米泼昔芬、RU 58,688、EM 139、ICI 164,384、ICI 182,780、氯米芬、MER-25、二乙基己烯雌酚、香豆雌酚、染料木黄酮、GW5638、LY353581、珠氯米酚、恩氯米芬、地马孕酮醋酸酯、DPPE、(N,N-二乙基-2-{4-(苯基甲基)-苯氧基}乙胺)、TSE-424、WAY-070、WAY-292、WAY-818、cyclocommunol、普林贝瑞、ERB-041、WAY-397、WAY-244、ERB-196、WAY-169122、MF-101、ERb-002、ERB-037、ERB-017、BE-1060、BE-380、BE-381、WAY-358、[18F]FEDNP、LSN-500307、AA-102、半枝莲、CT-101、CT-102、VG-101;GnRH 激动剂或拮抗剂,如亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、阿法前列醇、组氨瑞林、地肽瑞里、加尼瑞克、安肽、伊妥瑞克、西曲瑞

克、雷莫瑞克、加尼瑞克、安雷利克斯、替维瑞克、阿巴瑞克、ozarelix、sufugolix、普拉瑞克、地加瑞克、NBI-56418、TAK-810、acyline ;FSH 激动剂 / 拮抗剂、LH 激动剂 / 拮抗剂、芳香酶抑制剂,比如来曲唑、阿那曲唑、阿他美坦、法倔唑、米那美坦、依西美坦、普洛美坦、利阿唑、NKS-01、伏氯唑、YM-511、芬罗唑、4- 羟基雄烯二酮、氨鲁米特 (aminogluethimide)、罗谷亚胺 ;类固醇非类固醇糖皮质激素受体的配体,如 ZK-216348、ZK-243149、ZK-243185、LGD-5552、米非司酮、RPR-106541、ORG-34517、GW-215864X、Sesquicillin、CP-472555、CP-394531、A-222977、AL-438、A-216054、A-276575、CP-394531、CP-409069、UGR-07 ;类固醇非类固醇孕酮受体的配体 ;类固醇非类固醇 AR 拮抗剂如氟他胺、羟基氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、羟基类固醇脱氢酶抑制剂, PPAR α 配体如苯扎贝特、非诺贝特、吉非罗齐 ;PPAR γ 配体如达格列酮、匹格列酮、罗格列酮、isaglitazone、利格列酮、荼格列酮 ;双重作用 PPAR 配体,如 naveglitazar、法格立他扎、替格列扎、拉格列扎、奥格列扎、PN-2034、PPAR δ ;17- 酮还原酶抑制剂、3 β -DH Δ 4,6- 异构酶抑制剂、3 β -DH Δ 4,5- 异构酶抑制剂、17,20 碳链 (裂解) 酶抑制剂、p450c17 抑制剂、p450ssc 抑制剂、17,20- 裂解酶抑制剂、或它们的组合。

[0484] 在一些实施方案中,所述组合物还将包括生长激素释放肽 (Ghrelin, 葛瑞林) 受体配体或生长激素类似物和促泌素、IGF-1、IGF-1 类似物和促泌素、胰岛素、筒箭毒碱类似物、蛋白酶体抑制剂、雄激素 / 合成代谢类固醇、依那西普 (Enbrel)、黑皮质素 4 受体激动剂、胰岛素或它们的组合。

[0485] 在一些实施方案中,所述组合物会包含本文描述的化合物,以及另一治疗化合物,特别包括生长激素释放肽受体配体或生长激素类似物和促泌素,如普拉莫瑞林、艾沙瑞林、他莫瑞林、卡普瑞林 (capimorelin)、卡普瑞林 (capromorelin)、伊帕瑞林、EP-01572、EP-1572、JMV-1843、雄激素 / 合成代谢类固醇如睾酮 / 氧雄龙 ;黑皮质素 4 受体激动剂,如布美诺肽 (bremelanotide)、生长激素释放肽或其类似物、如人类生长激素释放肽、CYT-009-GhrQb、L-692429、GHRP-6、SK&F-110679、U-75799E)、瘦素 (美曲普汀、聚乙二醇化的瘦素 (pegylated leptin) ;瘦素受体激动剂,如 LEP (116-130)、OB3、[D-Leu4]-OB3、rAAV-瘦素、AAV-hOB、rAAVhOB ;胰岛素 (短效、中效和长效制剂 ;皮质醇或皮质类固醇,或它们的组合。

[0486] 在一些实施方案中,本发明意欲给药包含单独药剂的组合物,分别给药和通过类似的或可选的途径给药,根据给药途径制成适合的制剂。在一些实施方案中,本发明考虑到包括个体制剂的组合物给药,所述个体制剂在同一制剂中进行给药。在一些实施方案中,本发明意欲对在一段时间内多种制剂的给药进行交叉给药和同时给药,但是它们的效果在个体中是协同作用的。

[0487] 要理解,以上任意的两个或两个以上的药剂给药的方法、时机、路线或它们的组合被认为是包括于如本文所述的“以组合进行给药”。

[0488] 在一个实施方案中,本发明化合物的给药是与抗癌制剂的组合。在一个实施方案中,所述的抗癌制剂是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述单克隆抗体被用于诊断、监测或治疗癌症。在一个实施方案中,单克隆抗体与癌细胞上的特异抗原反应。在一个实施方案中,所述单克隆抗体作为癌细胞的受体拮抗剂。在一个实施方案中,单克隆抗体增强患者的免疫反应。在一个实施方案中,单克隆抗体对细胞生长因子起对抗作用,因此阻止癌细胞

生长。在一个实施方案中,抗癌单克隆抗体是共轭的或连接于抗癌药物、放射同位素、其他生物反应调节剂、其他毒素或它们的组合。在一个实施方案中,抗癌单克隆抗体是共轭的或连于如上所述的本发明化合物。

[0489] 在另一实施方案中,在本发明包含的化合物和组合物中,本发明的化合物是结合于或共价连接于目标试剂,如单克隆抗体(如鼠的或人化的单克隆抗体)。在一个实施方案中,所述结合于目标试剂的试剂是细胞毒素剂。应注意到后者的组合可使细胞毒素制剂被高特异性地引入至如癌细胞中。因此,细胞毒素的活性形式(即游离形式)会只在被抗体定向的细胞中出现。当然,本发明的化合物还可与对癌症具有治疗活性的单克隆抗体组合。

[0490] 在一个实施方案中,所述化合物与选择性的酪氨酸激酶抑制剂组合给药。在一些实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂对促癌受体的催化位点进行抑制,从而抑制肿瘤生长。在一个实施方案中,选择性的酪氨酸激酶抑制剂调节生长因子信号转导。在一些实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂对 EGFR(ERB B/HER) 家族成员进行定向。在一个实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂是 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂。在一个实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。在一个实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂是血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂。在一个实施方案中,所述选择性的酪氨酸激酶抑制剂是血小板源性生长因子(PDGF) 抑制剂。

[0491] 在一个实施方案中,所述化合物与癌症疫苗组合给药。在一个实施方案中,所述癌症疫苗是治疗性的疫苗,从而治疗已存在的癌症。在一些实施方案中,所述癌症疫苗是预防性的疫苗,从而预防癌症的发育。在一个实施方案中,两种类型的疫苗对降低癌症的负担都有潜力。在一个实施方案中,治疗或治疗性的疫苗向癌症患者给药,并设计强化机体的对已经发育的癌症的天然抵御力。在一个实施方案中,治疗性的疫苗可预防已存在的癌症的进一步生长,预防已受治疗的癌症的复发或消除在先前的治疗中未被杀灭的癌细胞。在一些实施方案中,预防或预防性疫苗向健康个体给药,并意在靶向出现高患病危险的个体内的癌症。在一个实施方案中,所述癌症疫苗是抗原/佐剂疫苗。在一个实施方案中,所述癌症疫苗是全部细胞瘤的疫苗。在一个实施方案中,所述癌症疫苗是树突细胞疫苗。在一个实施方案中,所述癌症疫苗包括病毒载体和/或 DNA 疫苗。在一个实施方案中,所述癌症疫苗是独特型疫苗。

[0492] 在一个实施方案中,所述化合物是与抗癌化学治疗剂组合进行给药。在一个实施方案中,所述抗癌化学治疗剂是烷化剂,例如但不限于环磷酰胺。在一个实施方案中,所述抗癌化学治疗剂是细胞毒性抗菌药,例如但不限于多柔比星。在一个实施方案中,所述抗癌化学治疗剂是抗代谢物,例如但不限于氨甲蝶呤。在一个实施方案中,所述抗癌化学治疗剂是长春花生物碱,例如但不限于长春地辛。在一些实施方案中,所述抗癌化学治疗剂包括铂化合物,例如但不限于卡铂和紫杉烷如多西他赛。在一个实施方案中,所述抗癌化学治疗剂芳香酶抑制剂,例如但不限于阿拉曲唑,依西美坦或来曲唑。

[0493] 在一个实施方案中,所述化合物是与 Bax 活性调节剂如乙酸泽泻酯 B 组合进行给药。在一个实施方案中,所述化合物是与血管紧张素 II 受体阻断剂如氯沙坦组合进行给药。在一个实施方案中,所述化合物是与硒、绿茶 catechins、锯叶棕、番茄红素、维生素 D、食用大豆、染料木黄酮或异黄酮组合进行给药。

[0494] 在一个实施方案中,所述化合物是与抗肿瘤制剂,如烷化剂、抗菌药、激素抗肿瘤剂和抗代谢物组合进行给药。有用的烷化剂的实例包括烷基磺酸盐如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类,如 benzodizopa、卡波酞,美妥替哌和乌瑞替派;乙烯亚胺和甲基三聚氰胺如六甲密胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺;氮芥类如苯丁酸氮芥、chlomaphazine、环磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、氮芥、氧化氮芥氢氯化物、美法仑、新氮芥、苯乙酰胆固醇氮芥、泼尼氮芥、曲磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲、如亚硝脲氮芥、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、甘露莫斯汀、二溴甘露醇,二溴卫矛醇和哌泊溴烷。更多这样的试剂会对在药物化学和肿瘤学领域的技术人员而言是熟知的。

[0495] 在一些实施方案中,与本发明化合物适合组合的其他制剂包括蛋白合成抑制剂如相思豆毒蛋白、金精三羧酸、氯霉素、大肠杆菌素 E3、环己酰亚胺、白喉毒素、伊短菌素 A、依米丁、红霉素、乙硫氨基酪酸、氟化物、5- 氟色氨酸、夫西地酸、尿苷酰基亚甲基二磷酸酯和鸟苷酰亚胺二磷酸、卡那霉素、春日霉素、黄色霉素和 O- 甲基苏氨酸、蒴莲根毒素、新霉素、正缬氨酸、密旋霉素、巴龙霉素、嘌呤霉素、蓖麻蛋白、 α - 八叠球菌、志贺毒素、焦土霉素、司帕霉素、大观霉素、链霉素、四环素,硫链丝菌肽和甲氧苄啶。DNA 合成的抑制剂包括烷化剂,如硫酸二甲酯、丝裂霉素 C、氮芥和硫芥、MNNG 和 NMS; 嵌入剂如吡啶染料、放线菌素、多柔比星、蒽类、苯并芘、溴乙啶、二碘化丙啶缠绕剂,和试剂如偏端霉素和纺锤菌素,也可与本发明化合物组合于药物组合中。DNA 碱类似物、如阿昔洛韦、腺嘌呤、 β -1-D- 阿糖胞苷、氨甲蝶呤、氨基蝶呤、2- 氨基嘌呤、阿非科林、8- 氮杂鸟嘌呤、偶氮丝氨酸、6- 氮尿嘧啶、2'- 叠氮-2'- 脱氧核苷、5- 溴脱氧胞苷、胞嘧啶、 β -1-D- 阿糖胞苷、重氮氧基正亮氨酸(diazooxynorleucine)、二脱氧核苷、5- 氟脱氧胞啶、5- 氟脱氧腺苷、5- 氟尿嘧啶、羟基脲和 6- 巯基嘌呤也可被用于与本发明化合物组合进行治疗。拓扑异构酶抑制剂,如香豆霉素、茶啶酸、新生霉素和噁唑酸、细胞分裂抑制剂,包括秋水仙胺、秋水仙碱、长春碱和长春新碱;和 RNA 合成抑制剂,包括放线菌素 D、 α - 鹅膏蕈碱和其他真菌毒伞肽、蛹虫草菌素(3'- 脱氧腺苷)、二氯呋核亚硝脲苯并咪唑、甲哌力复霉素、曲张链菌素和利迪霉素也可与本发明的化合物组合提供药物组合。

[0496] 在一个实施方案中,所述化合物与前列腺癌疫苗、泽泻萜醇 B 乙酸酯、血管紧张素 II 受体阻断剂或其他本领域已知的进行组合给药。在一个实施方案中,所述化合物与降低前列腺(良性或恶性的)肥大的制剂,比如例如硒、绿茶肿瘤 cachecins、锯叶棕、番茄红素、维生素 D、食用大豆、染料木黄酮或异黄酮食物产品或其他组合进行给药。

[0497] 在一个实施方案中,所述化合物与免疫调节剂组合进行给药。在一个实施方案中,所述免疫调节剂是免疫抑制剂。在一个实施方案中,所述免疫抑制剂包括皮质类固醇、环孢霉素、硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、环磷酰胺、他克莫司-FK-506、抗胸腺细胞球蛋白、mycobenzoate moeftil 或它们的组合。在一个实施方案中,所述皮质类固醇是糖皮质激素。

[0498] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂是免疫刺激剂。在一个实施方案中,所述免疫调节剂是特异性免疫刺激剂,由此提供在免疫应答过程中的抗原特异性,如疫苗或任何抗原。在一个实施方案中,所述免疫刺激剂是非特异性的免疫刺激剂,由此无关抗原特异性地增强其他抗原的免疫反应和非抗原特异性地刺激免疫系统组分。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是弗氏完全佐剂。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是弗

氏不完全佐剂。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是 montanide ISA 佐剂。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是 Ribi 佐剂。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂 Hunter' s TiterMax。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是铝盐佐剂。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是硝酸纤维素-吸附蛋白。在一个实施方案中,所述非特异性免疫刺激剂是 Gerbu 佐剂。

[0499] 在一个实施方案中所述化合物与治疗骨疾病、疾患或病症,如骨质疏松、骨折等的试剂组合进行给药,并且本发明包括通过本文描述的化合物单独地或与其他制剂组合地给药,治疗相同疾病的方法。

[0500] 在一个实施方案中,已证明骨转换指标是临床科学家用于监测骨活动的有效的,经证实的工具。在另一实施方案中,尿羟脯氨酸、血清碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶和骨钙素水平,以及尿钙-肌酐比值被用作骨转换指标。在另一实施方案中,骨钙素水平被用作骨形成指标。在另一实施方案中,c-端肽被用作骨吸收指标。

[0501] 在一个实施方案中,本发明提供治疗、预防、阻断或抑制、或者降低骨骼相关事件(SRE),如骨折、骨外科手术、骨放射、脊髓压迫症、新骨转移、骨丢失或它们的组合在患有癌症的个体中发生的危险,包括向所述个体以式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物和 / 或其类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物或它们的任意组合进行给药。本发明特别涉及用本发明化合物治疗患有前列腺癌、正进行或已进行雄激素剥夺治疗(ADT)个体中的 SRE。

[0502] 在一个实施方案中,所述使用本文提供的方法和 / 或利用本文提供的组合物进行治疗的骨相关事件是骨折,其在一个实施方案中,是病理学骨折、非外伤性骨折、脊柱骨折、非脊柱骨折、形态测定的骨折或它们的组合。

[0503] 在另一实施方案中,本文提供的方法和 / 或组合物在治疗、防止、阻断、抑制或降低如病理性骨折、脊髓压迫症、高钙血症、骨相关痛或它们的组合。

[0504] 在另一实施方案中,希望通过使用本文提供的方法和 / 或利用本文提供的组合物进行治疗的骨相关事件包括,需要进行骨外科和 / 或骨放射治疗的必要。其在一些实施方案中是对疼痛的治疗,在一个实施方案中,疼痛来自骨损伤,或神经压迫。在另一实施方案中,希望通过使用本文提供的方法和 / 或利用本文提供的组合物进行治疗的骨相关事件包括脊髓压迫症或在肿瘤治疗中改变的必要,包括在个体中激素治疗的改变。在一些实施方案中,希望通过使用本文提供的方法和 / 或利用本文提供的组合物进行治疗的骨相关事件包括对骨转移癌或骨丢失的治疗、防止、阻断、抑制或降低它们的发病率或延迟进展或严重性。在一个实施方案中,骨丢失可包括骨质疏松、骨质减少或它们的组合。在一个实施方案中,骨相关事件可包括本文列举的实施方案的任意组合。

[0505] 在一个实施方案中,本文提供的方法和 / 或利用本文提供的组合物对于向骨的转移,如根据病灶(foci)的数量、病灶的大小或它们的组合的降低是有效的。在另一实施方案中,所述组合物包括式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。根据本发明的该方面和一个实施方案,本文提供的是防止或抑制在个体中向骨的癌症转移的方法,其包括向个体以包括托瑞米芬、雷洛昔芬、他莫昔芬或它们的类似物、功能化衍生物、代谢物或它们的组合、或其药学可接受的盐进行给药的步骤。在一个实施方案中这样的代谢物可包括欧司哌米芬、非培米芬或它们的组合物。在一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。

[0506] 在本领域技术人员将轻易地辨别出,根据本文提供的、利用本文提供组合物的方法在抗肿瘤治疗中的变化,特别是对于基础疾病的严重性、基础疾病的来源、患者疼痛的程度和疾病的阶段,可作为其功能或调整或改变为其功能。所述的治疗变化可包括在一些实施方案中,给药途径的变化(如腔内给药、动脉内(intraarterially)、瘤内给药等)、给药的组合物形式的变化(如片剂、酏剂、混悬剂等)、剂量的变化等。这些变化中的每一个在本领域都是熟知的并被包括于本文提供的实施方案中。

[0507] 在一个实施方案中,所述的骨相关事件是癌症治疗的结果。在一个实施方案中,所述的骨相关事件是激素剥夺治疗的结果,而在另一实施方案中,它们是 ADT 的产物。

[0508] 在一个实施方案中,本发明的化合物在预防或逆转 ADT 诱发的副作用如降低肌肉质量、降低肌肉强度、虚弱、性腺功能减退、骨质疏松、骨质减少、降低的 BMD 和 / 或降低的骨量。在另一实施方案中,所述化合物包括式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0509] 在雄性中,尽管在成熟时性激素的自然降低(雄激素的直接降低和衍生于雄激素的周围芳构化的低水平雌激素)与骨脆弱相关联,但该作用在已进行雄激素剥夺治疗的雄性中更为显著。

[0510] 如本文描述的,这样的组合用试剂可包括双磷酸盐,如阿屈膦酸盐、替鲁膦酸(tiludronate)、骨膦、氨羟二磷酸二钠、依替膦酸、阿屈膦酸盐、注射用唑来膦酸(zolendronate)、英卡磷酸钠、奈立磷酸钠、米诺膦酸、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐、homoresidronate;降钙素,如鲑鱼降钙素、依降钙素、SUN-8577、TJN-135;维生素 D 或衍生物(ZK-156979);维生素 D 受体的配体或其类似物、如骨化三醇、钙三醇(topitriol)、ZK-150123、TEI-9647、BXL-628、Ro-26-9228、BAL-2299、Ro-65-2299、DP-035;雌激素、雌激素衍生物或结合雌激素;抗雌激素、孕酮、合成雌激素 / 孕酮;RANK 配体 mAb,如 denosumab 或 AMG162(阿目金); α v β 3 整联蛋白受体拮抗剂;破骨细胞空泡的 ATP 酶抑制剂;VEGF 结合于破骨细胞受体的拮抗剂;钙受体拮抗剂;PTH(甲状旁腺素)或其类似物、PTHrP 类似物(甲状旁腺素相关肽)、组织蛋白酶 K 抑制剂(AAE581);雷尼酸锶;替勃龙;HCT-1026、PSK3471;gallium maltolate;液体人生长激素(Nutropin AQ);前列腺素、p38 蛋白激酶抑制剂;骨形态生成蛋白;BMP 拮抗剂的抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、维生素 K 或衍生物、抗吸收剂、依普黄酮、氟化物盐、膳食钙补充剂、骨保护素或它们的任意组合。在一个实施方案中,本文描述的 SARM、骨保护素和甲状旁腺素的组合给药意欲治疗骨的任意疾病、疾患或病症。

[0511] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂是抗炎剂。在一个实施方案中,所述抗炎剂是非类固醇的抗炎剂。在一个实施方案中,所述非类固醇的抗炎剂是 cox-1 抑制剂。在一个实施方案中,所述非类固醇的抗炎剂是 cox-2 抑制剂。在一个实施方案中,所述非类固醇的抗炎剂是 cox-1 和 cox-2 抑制剂。在一些实施方案中,非类固醇的抗炎剂包括但不限于阿司匹林、双水杨酯、二氟尼柳、布洛芬、非诺洛芬、氟比洛芬、芬那酯、酮洛芬、萘丁美酮、吡罗昔康、萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、依托度酸、酮咯酸、奥沙普秦或塞来昔布。在一个实施方案中,所述抗炎剂是类固醇的抗炎剂。在一个实施方案中,所述类固醇的抗炎剂是皮质类固醇。

[0512] 在一个实施方案中,所述免疫调节剂是抗风湿剂。在一个实施方案中,所述抗风湿剂是非类固醇的抗炎剂。在一个实施方案中,所述抗风湿剂是皮质类固醇。在一个实施方案

中,所述皮质类固醇是强的松或地塞米松。在一个实施方案中所述抗风湿剂是疾病修饰的抗风湿药物。在一个实施方案中,所述疾病修饰的抗风湿药物是慢作用的抗风湿药物。在一个实施方案中,所述疾病修饰的抗风湿药物是抗疟剂。在一个实施方案中,疾病修饰的抗风湿药物包括但不限于氯喹、羟基氯喹、氨甲蝶呤、柳氮磺吡啶、环孢霉素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、柳氮磺吡啶、青霉胺、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠或金诺芬。在一个实施方案中,所述抗风湿剂是免疫抑制的细胞毒素药物。在一个实施方案中,免疫抑制的细胞毒素药物包括但不限于氨甲蝶呤、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥或硫唑嘌呤。

[0513] 在一个实施方案中,所述化合物是与抗糖尿病剂组合给药。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是磺酰脲。在一个实施方案中,磺酰脲包括但不限于甲苯磺丁脲、醋磺己脲、甲磺吡啶脲、氯磺丙脲、格列甲脲、格列本脲、格列美脲或格列齐特。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是氯茴苯酸。在一个实施方案中,氯茴苯酸包括但不限于瑞格列奈(prandin) 或那格列奈。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是缩二脲。在一个实施方案中,缩二脲包括但不限于甲福明。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是噻唑烷二酮。在一个实施方案中,噻唑烷二酮包括但不限于罗格列酮、匹格列酮或曲格列酮。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是 α -葡萄糖苷酶抑制剂。在一个实施方案中, α -葡萄糖苷酶抑制剂包括但不限于米格列醇 或阿卡波糖。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是 PPAR α/γ 配体、二肽酰肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂、SGLT (钠依赖性葡萄糖转运蛋白 1) 抑制剂或 FBP 酶 (果糖 1,6-二磷酸酶) 抑制剂。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是胰岛素。在一个实施方案中,所述胰岛素是快速作用胰岛素。在一个实施方案中,所述胰岛素是短效作用胰岛素。在一个实施方案中,所述胰岛素是中效作用胰岛素。在一个实施方案中,所述胰岛素是中效作用和短效作用胰岛素混合物。在一个实施方案中,所述胰岛素是长效作用胰岛素。在一个实施方案中,所述抗糖尿病剂是脂肪酸结合蛋白 (aP2) 的抑制剂,如提交于 2000 年 3 月 6 日的 U. S. Ser. No. 09/519,079 中公开的胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1), 以及二肽酰肽酶 IV (DPP4) 抑制剂如在 WO 0168603 的参考文献中公开的。

[0514] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗神经系统的药剂组合给药。在一个实施方案中,所述治疗神经系统的药剂是治疗自主神经系统的药剂。在一个实施方案中,治疗自主神经系统的药剂是拟肾上腺素药物。在一个实施方案中,所述的拟肾上腺素药物是 β -肾上腺素受体激动剂, α -肾上腺素受体激动剂或它们的组合。在一个实施方案中,所述拟肾上腺素药物是儿茶酚胺。在一个实施方案中,拟肾上腺素药物包括但不限于异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素、安非他明、麻黄碱或多巴胺。在一个实施方案中,所述拟肾上腺素药物是直接作用的拟肾上腺素药物。在一些实施方案中,直接作用的拟肾上腺素药物包括但不限于去氧肾上腺素、间羟氨或甲氧明。

[0515] 在一个实施方案中,所述治疗自主神经系统的药剂是肾上腺素受体拮抗剂。在一个实施方案中,所述肾上腺素受体拮抗剂是卤代烷胺、咪唑啉或喹唑啉。在一个实施方案中,卤代烷胺包括但不限于苯氧苄胺。在一个实施方案中,咪唑啉包括但不限于酚妥拉明或妥拉苏林。在一个实施方案中,喹唑啉包括但不限于哌唑嗪、特拉唑嗪、喹唑嗪或三甲氧唑啉。在一个实施方案中,所述的肾上腺素受体拮抗剂具有组合的 α 和 β 阻断活性。在一个实施方案中,所述组合的 α 和 β 阻断活性药剂是柳胺苄心定、苄肼心安、卡维地洛或美沙洛尔。

[0516] 在一个实施方案中,所述治疗自主神经系统的药剂是拟胆碱药剂。在一个实施方案中,所述拟胆碱药剂是直接作用的拟副交感神经药物。在一个实施方案中,直接作用的拟副交感神经药物包括但不限于乙酰甲胆碱、匹鲁卡品、卡巴胆碱或乌拉胆碱。

[0517] 在一个实施方案中,所述治疗自主神经系统的药剂是胆碱脂酶抑制剂。在一个实施方案中,所述胆碱脂酶抑制剂是季铵药剂。在一个实施方案中,季铵药剂包括但不限于依酚氯铵或阿伯农。在一个实施方案中,所述的胆碱脂酶抑制剂是氨基甲酸盐,如毒扁豆碱、吡啶斯的明、吡啶斯的明或酒石酸卡巴拉汀。在一个实施方案中,所述的胆碱脂酶抑制剂有机磷药剂。在一个实施方案中,所述的抑制剂指向在中枢神经系统的乙酰胆碱如他克林、多奈哌齐或加兰他敏。

[0518] 在一个实施方案中,所述治疗自主神经系统的药剂是毒蕈碱阻断剂。在一个实施方案中,所述毒蕈碱阻断剂是颠茄碱,如阿托品或东莨菪碱。

[0519] 在一个实施方案中,所述治疗自主神经系统的药剂是神经节阻断药剂。在一个实施方案中,神经节阻断药剂包括但不限于烟碱、曲美芬或美卡拉明。

[0520] 在一个实施方案中,所述治疗神经系统的药剂是治疗中枢神经系统的药剂。在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是局部麻醉剂。在一个实施方案中,局部麻醉剂包括但不限于苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、普鲁卡因、布比卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、丙胺卡因或罗哌卡因。在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是全身麻醉剂。在一个实施方案中,通用的麻醉剂包括但不限于地氟醚、七氟醚、异氟烷、三氟溴氯乙烷、安氟醚、甲氧氟烷、氙气、异丙酚、依托咪酯、美索比妥、咪唑安定、diazepamor、氯胺酮、硫喷妥钠、戊硫代巴比妥或利多卡因 / 丙胺卡因。

[0521] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是镇痛剂。在一些实施方案中,镇痛剂包括但不限于对乙酰氨基酚或非类固醇的抗炎剂。在一些实施方案中,镇痛剂包括鸦片或拟吗啡样药剂 (morphinomimetics) 如吗啡、杜冷丁、氧可酮、氢可酮、海洛因、曲马朵或丁丙诺啡。在一些实施方案中,预期地使用两种或两种以上镇痛剂的组合。

[0522] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是肌肉松弛剂或血管收缩剂。在一个实施方案中,肌肉松弛剂包括但不限于美索巴莫、巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲林、美他沙酮 (metaxalone)、邻甲苯海拉明、亚硝酸戊酯、巴夫龙、替扎尼定、可乐定或加巴喷定。在一个实施方案中,血管收缩剂包括但不限于抗组胺剂、肾上腺素二甲基精氨酸、咖啡因、大麻、儿茶酚胺、解充血剂、伪麻黄碱 (pseudoephedrine)、去甲肾上腺素、四氢唑啉或血栓烷。

[0523] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是止吐药。在一个实施方案中,所述止吐药是 5-HT₃ 受体拮抗剂,如多拉司琼、格雷西隆、奥坦西隆或托吡西隆。在一个实施方案中,所述止吐药是多巴胺拮抗剂如多潘立酮、氟哌利多、氟哌丁苯、氯丙嗪、异丙嗪或灭吐灵。在一个实施方案中,所述止吐药是抗组胺剂,如苯甲嗪、苯海拉明、茶苯海明或美克洛嗪。在一个实施方案中,所述止吐药是大麻类如大麻或屈大麻酚。

[0524] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是镇静剂。在一个实施方案中,所述镇静剂是抗抑郁药如米氮平或曲唑酮。在一个实施方案中,所述镇静剂是巴比妥酸盐,如司可巴比妥、戊巴比妥或异戊巴比妥。在一个实施方案中,所述镇静剂是苯二氮杂 䓬类,如安定、氯硝西洋、阿普唑仑、羟基安定、氯氮卓、氟硝安定、劳拉西洋或氯 䓬酸钾。在一个

实施方案中,所述镇静剂是咪唑并吡啶,如唑吡坦或阿吡坦。在一个实施方案中,所述镇静剂是吡唑并吡啶,如扎来普隆。在一个实施方案中,所述镇静剂是抗组胺剂,如苯海拉明、茶苯海明或多西拉敏。在一个实施方案中,所述镇静剂是抗精神病剂,如齐拉西酮、利培酮、喹硫平、氯氮平、普鲁氯嗪、羟哌氯丙嗪、洛沙平、三氟啦嗪、氨磺噻吨、氟哌丁苯或氟奋乃静。在一个实施方案中,所述镇静剂是植物镇静剂如缬草类植物曼德拉草或卡瓦根。在一些实施方案中,所述镇静剂是右旋佐匹克隆、雷美替胺、安眠酮、乙氯维诺、水合氯醛、甲丙氨酯、格鲁米特、甲乙哌酮、 γ -羟丁酸、乙醇、三氯甲烷、佐匹克隆或二乙醚。

[0525] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是神经变性疾病治疗药物。在一个实施方案中,所述神经变性疾病治疗药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂,如他克林、多奈哌齐、加兰他敏或利伐斯的明。在一个实施方案中,所述神经变性疾病治疗药物是 N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA) 拮抗剂,如二甲金刚胺。在一个实施方案中,所述神经变性疾病治疗药物降低对活动神经元的损伤,如利鲁唑。在一个实施方案中,所述神经变性疾病治疗药物静止了引起疾病进展的基因。在一个实施方案中,治疗中枢神经系统的药剂是抗癫痫药 (AED)。在一些实施方案中,抗癫痫药包括钠通道阻断剂、GABA 受体激动剂、GABA 重吸收抑制剂、GABA 转氨酶抑制剂,带有潜在的 GABA 作用机理的 AEDs、谷氨酸盐阻断剂,或带有其他作用机理的 AEDs。在一些实施方案中,抗癫痫药物包括但不限于苯妥英、酰胺咪嗪、磷苯妥英、奥卡西平、拉莫三嗪、唑尼沙胺、氯巴占、氯硝西泮、苯巴比妥、扑米酮、硫加宾、氨己烯酸、加巴喷丁、丙戊酸、非氨酯、托吡酯、左乙拉西坦或普加巴林。

[0526] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是抗成瘾药物。在一个实施方案中,所述抗成瘾药物是戒酒药 (anti-alcoholism drug),如双硫仑。在一个实施方案中,所述抗成瘾药物是血清素摄取抑制剂、多巴胺能激动剂或鸦片类拮抗剂。

[0527] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是治疗阿尔茨海默病的药剂。在一些实施方案中,治疗阿尔茨海默病的药剂包括但不限于胆碱酯酶抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂或降低 A β 的药物 (A beta lowering drug)。

[0528] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是治疗轻度认知损伤的药剂。在一些实施方案中,治疗轻度认知损伤的药剂包括但不限于 AMPA 调节剂。

[0529] 在一个实施方案中,所述治疗中枢神经系统的药剂是治疗帕金森氏病的药剂。在一些实施方案中,治疗帕金森氏病的药剂包括但不限于多巴胺能药物、金刚烷胺、苯扎托品、比哌立登、溴隐亭、恩他卡朋、卡比多巴 / 左旋多巴、司来吉兰 / 塞利吉林、苯海拉明、培高利特、普环啶、司来吉兰或苯海索。

[0530] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗阿尔茨海默病的药剂共同给药,该试剂如胆碱酯酶抑制剂、 γ 分泌酶抑制剂或降低 A β 的药物;或该试剂是治疗轻度认知损伤 (MCI) 的药剂,如 AMPA 调节剂,或该试剂是治疗帕金森氏病的药剂,如多巴胺能药物,或该试剂是治疗重性抑郁,如 SSRI's, SNRI's, 例如度洛西汀,或该试剂是治疗性功能障碍的药剂,如 PDE5 抑制剂。

[0531] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗心血管系统疾病的药剂组合给药。在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是治疗充血性心力衰竭的药剂。在一个实施方案中,所述治疗充血性心力衰竭的药剂是血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂,如贝那普利、卡托普利、西拉普利、恩纳普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、哌道普利、喹那普利、雷

米普利、群多普利或依那普利拉。在一个实施方案中,所述治疗充血性心力衰竭的药剂是 β -阻断剂,如醋丁洛尔、氨酰心安、盐酸倍他洛尔、富马酸比索洛尔、盐酸卡替洛尔、卡维地洛、盐酸塞利洛尔、盐酸艾司洛尔、盐酸拉贝洛尔、左布诺洛尔、酒石酸美托洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、奈比洛尔、盐酸心得平、吲哚洛尔、盐酸普萘洛尔、盐酸索他洛尔或马来酸噻吗洛尔。在一个实施方案中,所述治疗充血性心力衰竭的药剂是地高辛。在一个实施方案中,所述治疗充血性心力衰竭的药剂是利尿剂,如噻嗪类利尿剂、袂利尿剂、保钾利尿剂或它们的组合。在一些实施方案中,噻嗪类利尿剂包括但不限于苄氟噻嗪、苄氟噻嗪、苯噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、环戊噻嗪、Diucardin®、Diuril®、Enduron®、Esidrix®、Exna®、HCTZ、氢氯噻嗪、HydroDIURIL®、氢氟噻嗪、Hydromox®、Hygroton®、吲达胺、Lozol®、甲氯噻嗪、甲苯噻唑酮、Mykrox®、Naqua®、Naturetin®、Oretic®、聚噻嗪、噻乙宗、Renese®、三氯甲噻嗪、希帕胺或 Zaroxolyn®。在一些实施方案中,袂利尿剂包括但不限于利尿磺胺、布美他尼或托塞米。在一些实施方案中,保钾利尿剂包括但不限于阿米洛利、三氨蝶呤、醛固酮拮抗剂,或螺内酯。

[0532] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是抗心律失常剂。在一个实施方案中,所述抗心律失常剂是钠通道阻断剂、 β -肾上腺素能阻断剂,钙通道阻断剂或延长复极化的药剂。在一个实施方案中,钠通道阻断剂包括但不限于奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、利多卡因、妥卡尼、美西律、恩卡胺或氟卡尼。在一个实施方案中, β -肾上腺素阻断剂包括但不限于普萘洛尔、醋丁洛尔、艾司洛尔或索他洛尔。在一个实施方案中,延长复极化的药剂包括但不限于索他洛尔或胺碘酮。在一个实施方案中,钙通道阻断剂包括但不限于维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平或米贝拉地尔 (mebefradil)。在一个实施方案中,所述抗心律失常剂是腺苷或地高辛。

[0533] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是抗心绞痛药。在一个实施方案中,所述的抗心绞痛药是抗血小板剂、肾上腺素受体拮抗剂、钙通道阻断剂或血管扩张剂。在一些实施方案中,所述肾上腺素受体拮抗剂和钙通道阻断剂包括如上所述的药剂。在一个实施方案中,所述抗血小板剂是环氧化酶抑制剂、ADP 抑制剂、磷酸二酯酶 (I) 抑制剂、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂或腺苷重吸收抑制剂。在一个实施方案中,环加氧酶抑制剂包括但不限于乙酰水杨酸或乙酰水杨酸与潘生丁 (dipyridimole) 的组合。在一个实施方案中,ADP 抑制剂包括但不限于氯吡格雷、CS-747 或噻氯匹定。在一个实施方案中,磷酸二酯酶 III 抑制剂包括但不限于西洛他唑。在一个实施方案中,糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂包括但不限于阿昔单抗、阿昔单抗 (rheopro)、依非巴特、依替巴肽 (integrilin)、替罗非班或替罗非班 (aggrastat)。在一个实施方案中,腺苷重吸收抑制剂包括但不限于潘生丁。在一个实施方案中,血管扩张剂包括但不限于硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨醇或硝化甘油。在一个实施方案中,强心苷类如洋地黄或哇巴因可被用于与 SARM 化合物进行组合。

[0534] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是血管活性剂或正性肌力药 (inotrope)。在一个实施方案中,血管活性剂或正性肌力药包括但不限于地高辛、多巴胺、多巴酚丁胺、肼苯哒嗪、哌唑嗪、卡维地洛、硝普钠、硝化甘油、卡托普利、赖诺普利、硝苯吡啶、地尔硫卓、双氢氯噻嗪、利尿磺胺、螺内酯、AT-1 受体拮抗剂 (如氯沙坦、依贝沙坦、缬沙坦)、ET 受体拮抗剂 (如阿曲生坦 (sitaxsentan)、阿曲生坦 (atrsentan) 和在美国专利 5,612,359 和 6,043,265 中披露的化合物)、双 ET/AII 拮抗剂 (如在 WO 00/01389 中披露

的化合物)、中性内肽酶 (NEP) 抑制剂、血管肽酶抑制剂 (双重 NEP-ACE 抑制剂) (如奥马曲拉和格莫曲拉) 或硝酸盐。

[0535] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是抗凝血剂。在一个实施方案中,所述的抗凝血剂是香豆素衍生物或未分级的肝素。在一个实施方案中,香豆素衍生物包括但不限于华法令。

[0536] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是溶纤维蛋白剂如链激酶、尿激酶、阿替普酶、阿尼普酶、尿激酶原、瑞替普酶、替奈替普酶、拉诺替普酶、葡萄球菌激酶、vampire 或 alfineprase (蛇毒纤溶酶)。

[0537] 在一个实施方案中,所述治疗心血管系统疾病的药剂是高胆固醇血症剂,如烟酸-洛伐他汀 (niacin-lovastatin)、盐酸考来替泊、氟伐他汀钠、阿托伐他汀钙、辛伐他汀、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀钠、消胆胺、考来烯胺 (cholestyramine light)、非诺贝特、盐酸考来维仑或依替米贝。

[0538] 在一个实施方案中,本发明化合物与治疗代谢疾病、疾患或病症的药剂组合给药,其中,在一些实施方案中涉及代谢综合征。在一些实施方案中,特别是如包括胰脂肪酶抑制剂如奥利斯特、西替利司他、血清素和去甲肾上腺素重吸收抑制剂如西布曲明、胰岛素增敏剂如双胍 (二甲双胍) 或 PPAR 激动剂、双重作用 PPAR 激动剂 (莫格列他、替格列扎、naveglitazar)、PPAR- δ 激动剂 (GW-501516)、DPP-IV 抑制剂 (维格列汀、西他列汀)、 α 葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡糖)、抗糖尿病组合物 (ActoPlusMet、AvandaMet、二甲双胍 / 匹格列酮、二甲双胍 / 罗格列酮、Glucovance 等)、胰高血糖素样肽-1 类似物 (依泽那肽、利拉糖肽)、糊精类似物 (普兰林肽)、他汀类药物 (阿伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀)、胆固醇吸收抑制剂 (依折麦布)、烟酸衍生物 (直接释放或受控释放的烟酸 (niacins)、niaslo 等)、抗异常脂质血症固定组合药物 (辛伐他汀 / 依替米贝、洛伐他汀 / 烟酸、阿伐他汀 / 氨氯地平、阿伐他汀 / torcetrapib、辛伐他汀 / 烟酸 (ER)、ACE 抑制剂 (雷米普利、卡托普利、赖诺普利)、AT-II 受体拮抗剂 (缬沙坦、替米沙坦)、大麻素受体拮抗剂 (利莫那班)、胆固醇酯转移蛋白或 CETP 抑制剂 (JTT-705、CETi-1)、 β 3 肾上腺素激动剂, PPAR α 配体或它们的组合。

[0539] 在一个实施方案中,所述化合物是与治疗皮肤疾患的药剂组合给药。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是皮质类固醇或糖皮质激素如倍他米松二丙酸酯、氯倍他索、二氟拉松、安西奈德、去羟米松、醋酸氟轻松、阿氯米松 (aclometasone)、地索奈德、曲安奈德、氟地松、卤倍他索、莫米松或氢化可的松。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是视黄醇,如异维 A 酸、阿维 a、维甲酸、阿达帕林、他扎罗汀、贝沙罗汀、阿利维 A 酸或 β -胡萝卜素。

[0540] 在一个实施方案中,治疗皮肤疾患的药剂是光化学治疗剂。在一个实施方案中,所述光化学治疗剂是 PUVA 或补骨脂素,如甲氧补骨脂素。在一个实施方案中,治疗皮肤疾患的药剂是光动力药剂如卟啉。

[0541] 在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是氨苯砜、沙利度胺、抗疟剂、抗微生物剂或抗真菌剂。在一个实施方案中,所述抗疟剂是氯喹或羟氯喹。

[0542] 在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是抗菌药。在一个实施方案中,所述抗菌药是系统性抗菌药,如灰黄霉素、酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、特比萘芬或碘化钾。在一

个实施方案中,所述抗菌药是局部抗真菌剂。在一些实施方案中,局部抗菌剂包括但不限于环吡酮胺、克霉唑、益康唑、酮康唑、咪康唑、萘替芬、奥昔康唑、特比萘芬或托萘酯。

[0543] 在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是抗病毒剂如干扰素 α 。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是抗疥疮剂如除虫菊酯或拟除虫菊酯。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是免疫抑制剂如吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil) 或 6-巯基鸟嘌呤。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是局部免疫抑制剂如他克莫司、匹美莫司、咪喹莫特、5-氟尿嘧啶或氮芥。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是抗组胺剂如多塞平。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是治疗色素沉着如对苯二酚或莫诺苯宗。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是蛋白质或重组蛋白如贝卡普勒明、依那西普、地尼白介素 2 或肉毒杆菌毒素。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是辣椒碱、地蒎酚、过氧化苯酰或卡泊三烯。

[0544] 在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是角质软化剂。在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是二硫化硒。在一个实施方案中,所述治疗或预防皮肤疾患的药剂是防晒霜。在一个实施方案中,所述防晒霜吸收 UVB、UVA 或它们的组合。

[0545] 在一个实施方案中,所述治疗皮肤疾患的药剂是可能是生长因子如表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、血小板源性生长因子 (PDGF)、纤维细胞生长因子 (FGFs),包括酸性成纤维细胞生长因子 (α -FGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (β -FGF)、转化生长因子- β (TGF- β) 和胰岛素样生长因子 (IGF-1 和 IGF-2) 或它们的任意组合。

[0546] 在一个实施方案中,所述化合物与抗感染剂组合给药。在一个实施方案中,所述抗感染剂是抗菌药。在一个实施方案中,所述抗菌药是 β -内酰胺类抗菌药。在一个实施方案中, β -内酰胺类抗菌药包括但不限于青霉素、苄星青霉素、阿莫西林、苄基青霉素、普鲁卡因青霉素、双氯西林、阿莫西林、氟氯西林、氨苄西林、甲氧西林、阿洛西林、卡比西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、苯氧甲基青霉素、复方阿莫西林克拉维酸 (co-amoxiclav)、头孢菌素、头孢氨苄、先锋霉素、头孢唑啉、头孢克罗、头孢呋辛、头孢羟唑、头孢替坦、头孢西丁、头孢三嗪、头孢噻肟、头孢他定、头孢吡肟、头孢匹罗、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、法罗培南、单环 β -内酰胺、氨曲南或碳青霉烯。

[0547] 在一个实施方案中,所述抗菌药是四环素抗菌药。在一个实施方案中,四环素抗菌药包括但不限于四环素、氯四环素、地美环素、多西环素、赖甲环素、米诺环素或土霉素。

[0548] 在一个实施方案中,所述抗菌药是大环内酯类抗生素。在一个实施方案中,大环内酯类抗生素包括但不限于红霉素、阿奇霉素、罗红霉素 (oxithromycin)、地红霉素、克拉霉素、交沙霉素、竹桃霉素、吉他霉素、螺旋霉素、泰乐菌素 (tylosin/tylocine)、醋竹桃霉素、卡波霉素、塞红霉素或泰利霉素。

[0549] 在一个实施方案中,所述抗菌药是氨基糖甙抗生素。在一个实施方案中,氨基糖甙抗生素包括但不限于庆大霉素、托普霉素、法罗培南、亚胺培南、卡那霉素、新霉素、厄他培南、安普霉素、硫酸巴龙霉素、链霉素或阿米卡星。

[0550] 在一个实施方案中,所述抗菌药是喹诺酮抗菌药。在一个实施方案中,喹诺酮抗菌药包括但不限于环丙沙星、诺氟沙星、洛美沙星、依诺沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、加替沙星、莫西沙星、曲伐沙星或阿拉曲沙星。

[0551] 在一个实施方案中,所述抗菌药是环肽抗生素。在一个实施方案中,环肽抗菌药包

括但不限于万古霉素、链阳菌素、小菌素 J25、细菌素 AS-48、RTD-1 或多粘菌素。

[0552] 在一个实施方案中,所述抗菌药是林可酰胺抗菌药。在一个实施方案中,林可酰胺抗菌药包括但不限于克林霉素。

[0553] 在一个实施方案中,所述抗菌药是噁唑烷酮抗菌药。在一个实施方案中,噁唑烷酮抗菌药包括但不限于利奈唑胺、U-100592、DA-7867、AZD2563 或 U-100766。

[0554] 在一个实施方案中,所述抗菌药是磺胺抗菌药。在一个实施方案中,磺胺抗菌药包括但不限于磺胺异噁唑。

[0555] 在一个实施方案中,所述抗菌药是防腐剂。在一个实施方案中,防腐剂包括但不限于醇类、氯己定、氯、六氯酚、碘附、氯二甲酚 (PCMX)、季铵化合物或三氯生。

[0556] 在一个实施方案中,所述抗菌药是抗结核剂。在一个实施方案中,抗结核剂包括但不限于乙胺丁醇、利福布汀、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺或利福平。

[0557] 在一个实施方案中,所述抗菌药是抗真菌剂。在一个实施方案中,抗真菌剂包括但不限于特比萘芬、氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、v-棘球白素 (v-echinocandin)、两性霉素 B、两性霉素 B 脂配合物 (ABLC)、两性霉素 B 胶束分散体 (ABCD)、脂质体两性霉素 B (1-Amb)、脂质体制霉菌素或灰黄霉素。

[0558] 在一个实施方案中,所述抗菌药是抗原虫剂。在一个实施方案中,所述抗原虫剂是抗疟剂。在一个实施方案中,抗疟剂包括但不限于氯喹、甲氟喹、氯胍、乙胺嘧啶和氨苯砒、乙胺嘧啶和磺胺多辛、奎宁或伯氨喹。在一个实施方案中,所述抗原虫剂是抗阿米巴剂 (amoebicide)。在一个实施方案中,抗阿米巴剂包括但不限于甲硝唑、替硝唑或二氯尼特。在一个实施方案中,所述抗原虫剂是抗贾第虫剂 (antigiadial agent)。在一个实施方案中,抗贾第虫剂包括但不限于甲硝唑、替硝唑或米帕林。在一个实施方案中,所述抗原虫剂是杀利什曼原虫剂 (leishmanicide)。在一个实施方案中,杀利什曼原虫剂包括但不限于葡萄糖酸锑钠。在一个实施方案中,所述抗菌药是 nticanthelmintic 剂。

[0559] 在一个实施方案中,所述抗菌药是抗病毒剂。在一个实施方案中,抗病毒剂包括但不限于阿巴卡韦、阿昔洛韦、金刚烷胺、双脱氧胸苷、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、拉米夫定、奈维拉平、达菲、唑核苷、金刚乙胺、司他夫定、伐昔洛韦、阿糖腺苷、扎西他宾或齐多夫定。在一个实施方案中,所述抗病毒剂是核苷酸类似物逆转录酶抑制剂。在一个实施方案中,核苷酸类似物逆转录酶抑制剂包括但不限于 totenofovir 或阿德福韦。在一个实施方案中,所述抗病毒剂是蛋白酶抑制剂。在一个实施方案中,蛋白酶抑制剂包括但不限于沙奎那维、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、安普那韦、洛匹那韦、呋山那韦或替拉那韦。在一个实施方案中,所述抗病毒剂是融合抑制剂如恩夫韦地。在一个实施方案中,预期组合使用抗病毒剂或抗风湿药物。在一个实施方案中,预期组合使用抗病毒剂或抗风湿药物,还包括羟基脲、白藜芦醇、葡萄柚、利托那韦、来氟米特或它们的组合。

[0560] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗肝病的药剂组合给药。在一个实施方案中,所述化合物与他汀类药物组合给药。在一些实施方案中,他汀类包括但不限于阿托伐他、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀或罗伐他汀。

[0561] 在一个实施方案中,所述化合物与胆汁酸螯合剂组合给药。在一些实施方案中,胆汁酸螯合剂包括但不限于考来烯胺、考来替泊或考来维仑。

[0562] 在一个实施方案中,所述化合物与胆固醇吸收抑制剂组合给药。在一些实施方案中,胆固醇吸收抑制剂包括但不限于依替米贝。

[0563] 在一个实施方案中,所述化合物与烟酸剂组合给药。在一些实施方案中,烟酸剂包括但不限于烟酸 (niacin、niacor 或 slo-niacin)。

[0564] 在一个实施方案中,所述化合物与贝特类药物组合给药。在一些实施方案中,贝特类药物包括但不限于吉非罗齐或非诺贝特。

[0565] 在一个实施方案中,治疗肝病的药剂是可的松、皮质醇或皮质酮。在一些实施方案中,治疗肝病的药剂是秋水仙碱、甲氨喋呤、熊去氧胆酸或青霉胺。

[0566] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗代谢疾病的药剂组合给药。在一些实施方案中,治疗代谢疾病的药剂包括但不限于维生素、辅酶 Q10、 α -葡萄糖苷酶、碳酸氢钠、双磷酸盐、生物素、别嘌呤、左旋多巴、地西潘、苯巴比妥、氟哌啶醇、叶酸、抗氧化剂、阳离子蛋白激活剂结合珠蛋白、或肉碱。

[0567] 在一个实施方案中,所述的治疗代谢疾病的药剂是胰脂肪酶抑制剂如奥利司他或西替利司他、5-羟色胺或去甲肾上腺素重吸收抑制剂如西布曲明、胰岛素增敏剂胰岛素增敏剂如双胍(二甲双胍)或 PPAR 激动剂、双重作用 PPAR 激动剂如莫格列他、替格列扎、naveglitazar。PPAR- δ 激动剂如 GW-501516、DPP-IV 抑制剂如维格列汀、西他列汀、 α -葡萄糖苷酶抑制剂如阿卡糖、抗糖尿病组合物如 ActoPlusMet、复方马来酸罗格列酮片(AvandaMet)、二甲双胍/匹格列酮、二甲双胍/罗格列酮、或 Glucovance、胰高血糖素样肽-1 类似物如依泽那肽、利拉糖肽、糊精类似物如普兰林肽、斯达汀如阿伐他汀、辛伐他汀、罗伐他汀、帕伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和匹伐他汀、胆固醇吸收抑制剂如依替米贝、烟酸衍生物如烟酸(niacins 或 niaslo)、抗异常脂质血症固定组合药物如辛伐他汀/依泽替米贝、洛伐他汀/烟酸、阿伐他汀/氨氯地平、阿伐他汀/torcetrapib、辛伐他汀/烟酸、ACE 抑制剂如雷米普利、卡托普利或赖诺普利、AT-II 受体拮抗剂如缬沙坦、替米沙坦、大麻素受体拮抗剂如利莫那班、胆固醇酯转移蛋白或 CETP 抑制剂如 JTT-705、CETi-1、 β 3 肾上腺素激动剂。

[0568] 在一个实施方案中,所述化合物与治疗内分泌系统的药剂组合给药。在一些实施方案中,治疗内分泌系统的药剂包括但不限于抗甲状腺剂、甲状腺激素补充剂、生长激素、卡麦角林、溴麦亭、甲状腺素、促性腺素、糖皮质激素、糖皮质激素类似物、促皮质激素、甲吡酮、氨鲁米特、米托坦、酮康唑、米非司酮、地塞米松生长抑素类似物、促性腺激素释放激素类似物、亮丙瑞林、戈舍瑞林、抗利尿激素、抗利尿激素类似物、催产素、钙补充剂、维生素 D 或它们的组合。

[0569] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是 5α -还原酶抑制剂。在一些实施方案中, 5α -还原酶抑制剂包括但不限于非那雄胺、度他雄胺或伊唑雄胺。

[0570] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是 SARM 化合物。在一些实施方案中, SARM 包括但不限于 RU-58642、RU-56279、WS9761A 和 B、RU-59063、RU-58841、贝氯特来、LG-2293、L-245976、LG-121071、LG-121091、LG-121104、LGD-2226、LGD-2941、LGD-3303、YM-92088、YM-175735、LGD-1331、BMS-357597、BMS-391197、S-40503、BMS-482404、EM-4283、EM-4977、BMS-564929、BMS-391197、BMS-434588、BMS-487745、BMS-501949、SA-766、YM-92088、YM-580、LG-123303、LG-123129、PMCo1、YM-175735、BMS-591305、

BMS-591309、BMS-665139、BMS-665539、CE-590、116BG33、154BG31、arcarine 或 ACP-105。

[0571] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂包括但不限于他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、托瑞昔芬、奥培米芬、屈洛昔芬、雷洛昔芬、阿佐昔芬、巴多昔芬、PPT(1,3,5-三(4-羟基苯基)-4-丙基-1H-吡唑)、DPN、拉索昔芬、哌喷昔芬、EM-800、EM-652、萘氧啉、秦咪昔芬、替米利芬、磷酸米泼昔芬、RU 58,688、EM 139、ICI 164,384、ICI 182,780、氯米芬、MER-25、二乙基己烯雌酚、拟雌内酯、染料木黄酮、GW5638、LY353581、珠氯米芬、恩氯米芬、地马孕酮醋酸酯、DPPE、(N,N-二乙基-2-{4-(苯基甲基)-苯氧基}乙胺)、TSE-424、WAY-070、WAY-292、WAY-818、cyclocommunol、普林贝瑞、ERB-041、WAY-397、WAY-244、ERB-196、WAY-169122、MF-101、ERb-002、ERB-037、ERB-017、BE-1060、BE-380、BE-381、WAY-358、[18F]FEDNP、LSN-500307、AA-102、半枝莲、CT-101、CT-102、VG-101。

[0572] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是促性腺素释放激素激动剂或拮抗剂。在一些实施方案中,促性腺素释放激素激动剂或拮抗剂包括但不限于亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、阿法前列醇、组氨瑞林、地肽瑞里、加尼瑞克、安肽、西曲瑞克、雷莫瑞克、加尼瑞克、安雷利克斯、替维瑞克、阿巴瑞克、ozarelix、sufugolix、普拉瑞克、地加瑞克、NBI-56418、TAK-810 或 acyline ;

[0573] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是类固醇或非类固醇的糖皮质激素受体配体。在一些实施方案中,非类固醇的糖皮质激素受体配体包括但不限于 ZK-216348、ZK-243149、ZK-243185、LGD-5552、米非司酮、RPR-106541、ORG-34517、GW-215864X、Sesquicillin、CP-472555、CP-394531、A-222977、AL-438、A-216054、A-276575、CP-394531、CP-409069 或 UGR-07。

[0574] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是类固醇或非类固醇孕激素受体配体。在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是类固醇或非类固醇的雄激素受体拮抗剂。在一些实施方案中,类固醇或非类固醇的雄激素受体拮抗剂包括但不限于氟他胺、羟基氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特或羟基固醇脱氢酶抑制剂。

[0575] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是过氧化物酶体增殖物激活受体的配体。在一些实施方案中,过氧化物酶体增殖物激活受体的配体包括但不限于苯扎贝特、非诺贝特、吉非罗齐、达格列酮、匹格列酮、罗格列酮、isaglitazone、利格列酮、萘格列酮、naveglitazar、法格立他扎、替格列扎、拉格列扎、奥格列扎、PN-2034。

[0576] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是人类生长激素。在一些实施方案中,人类生长激素包括但不限于生长激素或类似物。

[0577] 在一个实施方案中,所述治疗内分泌系统的药剂是生长激素释放肽。在一些实施方案中,生长激素释放肽(ghrelin)包括但不限于人类生长激素释放肽、CYT-009-GhrQb、L-692429、GHRP-6、SK&F-110679 或 U-75799E。

[0578] 在一个实施方案中,本发明化合物与治疗骨质疏松的药剂组合给药。在一些实施方案中,骨质疏松是由酒精和/或吸烟诱发的。在一些实施方案中,治疗骨质疏松的药剂包括但不限于降钙素、维生素 D、维生素 D 衍生物、维生素 D 受体配体、维生素 D 受体配体类似物、雌激素、雌激素衍生物、结合雌激素、抗雌激素、孕酮、合成雌激素、合成孕酮、RANK 配体单克隆抗体、整合素受体拮抗剂、破骨细胞空泡型 ATP 酶抑制剂;VEGF 结合于破骨细胞受体的拮抗剂;钙受体拮抗剂;甲状旁腺素或其类似物、甲状旁腺素相关肽、组织蛋白酶 K 抑

制剂、雷尼酸锶、替勃龙、HCT-1026、PSK3471、gallium maltolate、液体人生长激素、前列腺素、p38 蛋白激酶抑制剂、骨形态生成蛋白 (BMP)、BMP 拮抗的抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、维生素 K、维生素 K 衍生物、异丙氧黄酮、氟化物盐、食用钙补充剂或骨保护素。

[0579] 在一个实施方案中,治疗骨质疏松的药剂是降钙素。在一些实施方案中,降钙素包括但不限于鲑鱼降钙素、依降钙素、SUN-8577 或 TJN-135。

[0580] 在一个实施方案中,治疗骨质疏松的药剂是维生素 D 受体配体或类似物。在一些实施方案中,维生素 D 受体配体或类似物包括但不限于骨化三醇、钙三醇、ZK-150123、TEI-9647、BXL-628、Ro-26-9228、BAL-2299、Ro-65-2299 或 DP-035。

[0581] 在一个实施方案中,本发明化合物与治疗药物治疗诱发的性腺功能减退和 / 或骨质减少和 / 或肌肉减少状态的药剂一起给药。在一些实施方案中,治疗药物治疗诱发的性腺功能减退和 / 或骨质减少和 / 或肌肉减少状态的药剂包括但不限于鸦片、麻醉剂、阿片、阿片肽、美沙酮、硫酸吗啡缓释胶囊剂 (kadian)、D2 多巴胺受体拮抗剂、佐替平、氟哌啶醇、阿米舒必利、利培酮、抗癫痫药物、丙戊酸、卡马西平、奥卡西平、化学治疗剂、甲氨蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺、阿霉素、多柔比星、糖皮质激素、环孢霉素、左旋甲状腺素、SERM、芳香化酶抑制剂 (AI)、氟维司群、促性腺激素释放激素剂、雄激素剥夺剂、泌乳素引发剂、5-羟色胺抗抑郁剂、血清素重吸收抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、三环抗抑郁剂、抗高血压药、甲基多巴、利血平、可乐定、维拉帕米、抗多巴胺剂、镇吐剂、甲氧氯普胺、H2 受体拮抗剂、西咪替丁、雷尼替丁、雌激素或安非他明。

[0582] 在一个实施方案中,本发明化合物与维生素给药。在一些实施方案中,维生素包括但不限于维生素 D、维生素 E、维生素 K、维生素 B、维生素 C 或它们的组合。

[0583] 在一个实施方案中,本发明化合物与行为调节剂给药。在一些实施方案中,行为调节剂包括但不限于抗焦虑剂、抗精神病剂、抗抑郁剂、 β -阻断剂、 β -2 激动剂、抗胆碱支气管扩张剂、茶碱、氨茶碱、奈多罗米纳、色甘酸钠、白细胞三烯受体拮抗剂、皮质类固醇、祛痰剂、粘液溶解剂、抗组胺剂、伪麻黄碱、哌甲酯、安非他明、丁螺环酮、苯二氮杂 䂮、右旋苯丙胺、三环抗抑郁剂、血清素重吸收抑制剂、吩噻嗪、苯扎托品、安非他酮、普萘洛尔、锂、文拉法辛、氟哌啶醇、丁螺环酮或神经氨酸酶抑制剂。

[0584] 在一个实施方案中,所述行为调节剂是苯二氮杂 䂮。在一个实施方案中,苯二氮杂 䂮包括阿普唑仑、氯氮卓、安定、氟西洋、劳拉西洋、奥沙西洋、替马西洋或三唑仑。

[0585] 在一个实施方案中,所述行为调节剂是吩噻嗪。在一个实施方案中,吩噻嗪包括氟奋乃静、氯吩噻、硫利达嗪或三氟拉嗪。

[0586] 在一个实施方案中,所述行为调节剂是三环抗抑郁剂或血清素重吸收 抑制剂。在一个实施方案中,三环抗抑郁剂或血清素重吸收抑制剂包括吩噻嗪、普罗替林、氟西汀、帕罗西汀或舍曲林。

[0587] 在一个实施方案中,本发明化合物与包括但不限于抗疟剂、细胞毒素剂、类固醇、皮质类固醇、狼疮治疗剂、硫唑嘌呤、环磷酰胺、抗风湿剂、皮质类固醇、硝苯吡啶、阿司匹林、秋水仙素、甲硫丙脯酸、青霉胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、泼尼松、尼卡地平或非甾体抗炎药一起给药。

[0588] 在一个实施方案中,本发明化合物与治疗眼疾病的药剂一起给药。在一些实施方案中,治疗眼疾病的药剂包括但不限于贝他根、噻吗洛尔眼用溶液 (Betimol)、噻吗洛

尔、贝特舒、1% 盐酸卡替洛尔眼液 (Ocupress)、美替洛尔、适利达、阿法根、派立明、多唑酰胺、Cospot (噻吗洛尔 + 多佐胺)、盐酸毛果芸香碱眼液、硝酸毛果芸香碱眼液、普罗品、咽泰、安贺拉、立复汀、阿乐迈、依美斯汀、帕坦洛、0.2% 氯替泼诺混悬液 (Alrex)、帕利百、普雷得 -G 眼膏、Dexacidin、红霉素、Maxitrol、典必殊、磺胺醋酰钠和醋酸泼尼松龙眼液 (Blephamide)、FML 欧可芬、扶他林片、1% 舒洛芬眼液 (Profenal)、百力特、Econpred Plus、氟米龙醋酸酯、拂炎、Inflamase Fore 聚维酮碘、短杆菌肽、泼尼松龙、倍他洛尔、地美溴铵、丙美卡因、贝特舒、hylartin、强的松龙磷酸钠 (inflamase mild)、氯替泼诺、氟比洛芬、氯霉素、醋甲唑胺、噻吗洛尔、盐酸环丙沙星溶液、土霉素、环丙沙星、迈斯特、曲安缩松、咪康唑、妥布霉素、毒扁豆碱、庆大霉素、匹鲁卡品、杆菌肽、羟丙甲纤维素、多粘菌素、氧四环素、三氟哩啉、利美索龙、舒洛芬、潇莱威、硫酸多粘菌素 B 和甲氧苄啶滴眼液 (polytrim)、红霉素、盐酸环丙沙星溶液、氧氟沙星、布林佐胺、先锋唑啉、妥布霉素、拉坦前列素、indocyanine、曲氟尿苷、去氧肾上腺素、地美卡林、新霉素、托吡卡胺、地塞米松、甲醋唑胺、地匹福林、氧氟沙星眼液、阿糖腺苷、多佐胺、氧氟沙星、肾上腺素、伐昔洛韦、碳酸酐酶抑制剂、抗组胺剂、维生素 A、维生素 C、维生素 E、锌、铜、阿托品或庆大霉素。

[0589] 在一个实施方案中，本发明化合物与基因治疗药剂组合给药。在一些实施方案中，基因治疗药剂包括但不限于反义药物或替代基因。

[0590] 在一些实施方案中，本发明的任意组合物将包含本文描述的任意形式或实施方案的本发明化合物。在一些实施方案中，本发明的任意组合物将包括本文描述的任意形式或实施方案的本发明的式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中，本发明的任意组合物由本文描述的任意形式或实施方案的本发明化合物组成。在一些实施方案中，本发明的任意组合物将由本文描述的任意形式或实施方案的本发明中式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物组成。在一些实施方案中，本发明的组合物将主要由本文描述的任意形式或实施方案的本发明化合物组成。在一些实施方案中，本发明的组合物将主要由本文描述的任意形式或实施方案的本发明中式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物组成。在一些实施方案中，术语“包含”指包含所指的活性药剂，如本发明化合物，还包含其他制药工业中已知的活性药剂和药学可接受的载体、赋形剂、润滑剂、稳定剂等。在一些实施方案中，术语“主要由……组成”指只有活性成分是指出的活性成分的组合物，但是也可包括其他对制剂起稳定、保护等作用的化合物，但其他化合物不直接与所指的活性成分的治疗效果有关。在一些实施方案中，术语“主要由……组成”可指促进活性成分释放的组分。在一些实施方案中，术语“由……组成”指包含活性成分和药学可接受载体或赋形剂的组合物。

[0591] 在一个实施方案中，本发明提供组合制剂。在一个实施方案中，术语“组合制剂”特别地定义“试剂盒 (kit of parts)”，其指如上所定义的药剂组合部分可独立地给药，或通过使用具有不同量的所述组合部分的不同固定组合给药，即同时地、同步地、分别地或有序地给药。在一些实施方案中，所述试剂盒的部分，如对于试剂盒中的部分，在不同的时间点、在相同或不同的时间间隔下，任意地同步或按时交错地给药。在一些实施方案中，组合药剂部分在总量中的比例，可在组合制剂中进行给药。在一个实施方案中，所述的组合制剂可进行改变，如为了解决将受治疗的亚个体群的需要，或对于单一个体的需求，根据疾病的特殊性、严重程度、年龄、性别或体重不同的需要，可由本领域技术人员轻易地完成。

[0592] NRBA 化合物的生物活性

[0593] 应被理解的是,本发明涉及本文所述的、对于任意的疾病、疾患或病症的组合物和组合治疗,若适合,将受本领域技术人员所理解的。作为本 发明的实施方案,某些这样的组合物和组合治疗对于特定的疾病、疾患和病症的应用如上已进行了描述,并且,通过将本文描述的化合物或式 1-4、IV-IX 或 XI-XII,或式 X 的化合物,单独或作为组合治疗的部分或使用本发明的组合物进行给药,治疗个体中的这些疾病、疾患和病症的治疗方法代表本发明其他的实施方案。

[0594] 在一个实施方案中,合适地被取代的化合物可用于 a) 抑郁症、性腺功能减退、骨质疏松、脱发、骨质减少、良性前列腺增生、以及性情和认知的改变;b) 子宫内膜异位的治疗、乳腺癌、子宫癌和卵巢癌的治疗;c) 糖尿病肾病的治疗;d) 糖尿病神经病变的治疗;e) 糖尿病视网膜病变的治疗;和/或其他临床和/或诊断领域的治疗,包括本文描述的术语“治疗”所包括的任意的实施方案。

[0595] 在一个实施方案中,本发明提供:a) 个体中骨相关疾患的治疗方法;b) 个体中骨量增加的方法;c) 改善个体中体内脂谱的方法;d) 动脉粥样硬化及其相关疾病的治疗方法;e) 改善患者灵巧性和运动能力的方法;f) 包括向个体以本发明化合物和/或所述化合物的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、杂质或晶体或它们的任意组合进行给药的步骤治疗痛经个体的治疗方法。

[0596] 在一些实施方案中,本文所述化合物和/或包含该化合物的组合物可被用于疾病的治疗应用,其中预期可改善认知、降低或治疗抑郁,或具有其他神经保护作用。

[0597] 在一个实施方案中,“认知”指认识知晓的过程,特别是察觉、认识、思考、学习和判断的过程。认知涉及心理学、语言学、计算机科学、神经学、数学、相关领域、行为学和哲学。在一个实施方案中,“情绪”指脾气或心理状态。如本文考量的,变化的含义是在认知和/或情绪上任意正向或反向的变化。

[0598] 在一个实施方案中,“抑郁”指包括机体、情绪和思维的疾病,该疾病影响一个人饮食、睡眠的方法和它对自己的感觉,以及对事物的想法。抑郁症的信号和症状包括对活动失去兴趣、失去食欲或过度饱食、失去情绪表达、空虚、无望感、悲观、内疚或无助感、不合群、疲劳、睡眠障碍、专注困难、记忆困难或做决定困难、躁动、易敏、头痛、消化失调或慢性疼痛。

[0599] 在一个实施方案中,本发明的方法对于人类个体有用。在另一实施方案中,所述个体是哺乳动物。在另一实施方案中,所述个体是动物。在另一实施方案中,所述个体是无脊椎动物。在另一实施方案中,所述个体是脊椎动物。

[0600] 在一个实施方案中,所述个体是雄性。在另一实施方案中,所述个体是雌性。在一些实施方案中,尽管本文描述的方法可被用于治疗雄性或雌性,但对于本文描述和示例的某些方法,雌性可能更有利地响应某些化合物的给药。

[0601] 在一些实施方案中,尽管本文描述的方法可被用于治疗雄性或雌性,但对于本文描述和示例的某些方法,雄性可能更有利地响应某些化合物的给药。

[0602] 在一些实施方案中,本文描述的化合物和/或包含该化合物的组合物可被用于与个体的性欲问题或勃起功能障碍相关的或患者疾病和/或病症的应用和/或治疗。在另一实施方案中,所述个体是雄性或雌性。在一个实施方案中,“性欲”可能指性欲望。

[0603] 在一个实施方案中,术语“勃起”指勃起或直立的能力。勃起的组织是能够大程度

扩展的,并随着大量该组织中的血管的扩张而坚硬的组织。在一些实施方案中,所述本发明的 NRBA 舒张阴蒂或阴茎海绵组织的平滑肌。

[0604] 在本发明的另一实施方案中,提供患者体内的激素治疗(即患有雄激素依赖性病症的患者)的方法,其中包括将患者的核激素受体,以将化合物结合受体的有效量和改变雄激素依赖性病症的有效量,接触本发明的化合物和/或非类固醇激动剂和/或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、水合物、N-氧化物或它们的任意组合的方法。

[0605] 在一个实施方案中,本发明对患者提供激素替代治疗的方法,其包括将本文所述化合物和/或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、水合物、N-氧化物或它们的任意组合,向个体中,以改变在个体中的雄激素依赖性病症的足够量进行给药。

[0606] 可被本文描述的化合物和/或组合物包括本发明的方法治疗的雄激素依赖性病症包括那些与衰老、性腺功能减退、下降的红细胞生成、骨质疏松和其他任意的取决于低雌激素水平病症相关联的病症。

[0607] 可被本文描述的化合物和/或组合物包括本发明的方法治疗的雄激素依赖性病症可能包括特征在于上升的雌激素水平的病症,包括多毛症、不育症、多囊卵巢综合征、子宫内膜癌、乳腺癌、雄性型秃发、前列腺癌、睾丸癌和其他本领域技术人员所知晓的病症。对于这些病症,所述个体可根据本文描述的化合物,正如本领域技术人员将理解的,单独或与另一治疗药剂组合进行给药。

[0608] 在一个实施方案中,本发明提供治疗个体中的癌症、降低个体中的癌症的发病率或严重性或发病机理、延迟个体中的癌症的进展、延长其缓解或延迟其发作的方法,其包括将本文描述的化合物和/或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、水合物、N-氧化物或它们的任意组合向个体中给药的步骤。在另一实施方案中,所述使用的化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中,所述的癌症是与在雄性或雌性生殖组织相关联的激素依赖性或雄激素受体依赖性肿瘤(恶性或良性的),如前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫癌、睾丸癌或其他癌症。

[0609] 在一些实施方案中,本发明的 NRBA 抑制癌症患者中的血管再生。在一些实施方案中,本发明的 NRBA 抑制血管再生,从而治疗与之相关的疾病,包括在一些实施方案中的黄斑变性和其他相关病症,如本领域技术人员将理解的。

[0610] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的癌变前体或损伤进行治疗、降低个体中的癌变前体或损伤的发病率的方法,其包括将本文描述的化合物和/或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、水合物、N-氧化物或它们的任意组合向个体进行给药的步骤。在一些实施方案中,这样的癌变前体是在激素响应组织中被发现的雄激素受体依赖性肿瘤,或癌变前体涉及雄性或雌性的生殖细胞如在前列腺、卵巢、乳腺、子宫、睾丸或其他。在一些实施方案中,该癌变前体包括任意的局部上皮内瘤形成,如前列腺、子宫颈等的局部上皮内瘤形成。在一些实施方案中,该方法对如雄性或雌性生殖组织内的肿瘤形成或肿瘤形成前期、发育异常或发育过度的治疗是有用的。

[0611] 在一个实施方案中,本发明提供治疗良性前列腺增生(BPH)的化合物、组合物和/

或其使用的方法。“BPH(良性前列腺增生)”是非恶性的前列腺腺体的增大,并且是在任意的内部器官和成年雄性主要的发病原因最常见的非恶性的。BPH在75%以上的50岁以上的男性中出现,到90岁时达到88%的流行率。BPH频繁地导致部分穿过前列腺的尿道(前列腺尿道)逐步地受挤压。这导致患者因为不完全排空的膀胱和排尿的急迫而遭受频繁的尿急。尿流的阻塞也可导致排尿控制的丧失,包括当希望开始排尿时的困难,也包括防止尿流的困难,由于不能从膀胱排空尿液,已知的溢流型尿失禁的病症可导致尿阻塞和排尿失败。

[0612] 在一个实施方案中,本发明提供抑制雄性或雌性 LH 产生的化合物、组合物和 / 或其使用方法。在一些实施方案中,这样的抑制减少雄性体内流通的睾丸激素和前列腺体积,或在一些实施方案中,这样的抑制导致雄性和雌性不育症的治疗。

[0613] 在另一实施方案中,本发明提供患有前列腺癌的患者体内的前列腺癌的治疗、延迟它们的发作、减少发病率或降低它们的严重性,包括将式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物向所述个体进行给药。

[0614] 在一些实施方案中,ER- β 激动剂被用于患者体内的前列腺癌的治疗、延迟它们的发作、减少发病率或降低它们的严重性。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12b。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12f。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12h。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12p。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12s。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12u。在另一实施方案中,本发明中的 ER- β 激动剂是化合物表 1 中的 12z,或其任意组合。

[0615] 在一个实施方案中,所述方法包括将式 (I)-(XII) 的化合物的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶形物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的组合物向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII。在另一实施方案中,所述化合物是 12b、12f、12h、12p、12s、12u、12y 或 12z。

[0616] 在一些实施方案中,所述方法包括将包含式 (I)-(XII) 化合物的组合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII。在另一实施方案中,所述化合物是 12b、12f、12h、12p、12s、12u、12y 或 12z。

[0617] 在另一实施方案中,本发明提供在哺乳类个体中减少前列腺癌发生的危险的方法,其包括将包括式 (I)-(XII) 化合物的组合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在减少哺乳动物个体中的前列腺癌发生危险中 useful。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是

表 1 中的化合物 12z 或其任意组合。

[0618] 在另一实施方案中,本发明提供对哺乳动物个体中的前列腺癌的癌变前体损伤进行治疗、延迟其发作、降低其发病率或减少其数目的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在另一实施方案中,所述前列腺癌的癌变前体是前列腺上皮内瘤形成 (PIN)。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在哺乳动物个体中的前列腺癌的癌变前体损伤的治疗、延迟其发作、降低其发病率或减少其数目中有益。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z 或其任意组合。

[0619] 在另一实施方案中,本发明提供对哺乳动物个体中睾丸癌进行治疗、防止、阻断、抑制或降低其发病率的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在另一实施方案中,本发明提供对哺乳动物个体中泌尿生殖疾患、疾病或病症进行治疗、防止、阻断、抑制或降低其发病率的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在一些实施方案中,ER- β 激动剂对哺乳动物个体中的睾丸癌的治疗、预防、阻断、抑制、或降低其发病率是有用的。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z 或其任意组合。

[0620] 在一个实施方案中,根据本发明的这些方面,所述方法适合于对潜伏的前列腺癌进行治疗、阻断、抑制、降低其发生危险。在一个实施方案中,本发明提供对个体中的前列腺疾病、疾患或病症进行治疗、延迟它们的发作、降低它们的发病率、减少它们的复发或降低它们的严重性的方法,所述方法包括向所述个体将本发明的 NRBA 化合物进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在另一实施方案中,所述的前列腺的疾病、疾患或病症是前列腺发育异常、前列腺增生或前列腺炎。

[0621] 要理解,任意所述方法可通过包括所指的一个化合物或一个以上的化合物的组合物的给药而受影响,并通过本发明的实施方案表达。

[0622] 在一些实施方案中,本发明提供化合物、组合物和它们在癌或其癌变前体或增生的治疗中的使用方法。在一些实施方案中,这样的肿瘤形成、肿瘤形成前或增生可能是任意

的细胞类型的,如上皮细胞。在一些实施方案中,这样的可能受本发明的 NRBA 或组合物正向影响的癌、癌前病变或增生性病变可能包括甲状腺、肝、膀胱、肾、头部和颈部组织、胰腺、泌尿生殖道、GI 道、神经和支持组织、或它们的组合。在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物在早期肿瘤发生前的阶段的给药具有良好的效果。在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物在疾病的后一阶段,如从原发病灶的肿瘤转移的预防时的给药具有良好的效果。在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物在个体中任意一个或多个阶段、或癌前阶段、或它们的组合时的给药具有良好的效果。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0623] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的癌症进行治疗、预防其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0624] 在本发明的另一实施方案中,在个体中治疗良性前列腺增生 (BPH) 的方法包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、水合物、N-氧化物或它们的任意组合以治疗个体中的 BPH 的有效量向个体进行给药的步骤。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0625] 在一些实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合用于对个体中的恶病质和与癌症相关的恶病质进行治疗、降低它们的严重性、降低它们的发病率或降低它们的发病机理的用途。在另一实施方案中,所述的癌症包括肾上腺皮质癌、肛门癌、膀胱癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、脑肿瘤、小脑星形细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜(细胞)瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚叶肿瘤、松果体区肿瘤、下丘脑胶质瘤、乳腺癌、类癌瘤、癌、子宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、肝外胆管癌、尤因家族肿瘤 (ewings family of tumors, Pnet)、颅外生殖细胞瘤、眼癌、眼内黑素瘤、胆囊癌、胃癌、生殖细胞肿瘤、性腺外的妊娠性滋养层细胞瘤、头颈癌、下咽癌、胰岛细胞癌、喉癌、白血病、急性淋巴性白血病、口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、AIDS 相关淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏病、恶性间皮瘤、黑素瘤、Merkel 细胞癌、皮肤鳞细胞癌、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、蕈样霉菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢上皮性癌、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜质瘤、胰腺癌、外分泌胰腺癌、胰岛细胞癌、鼻窦癌和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、嗜铬细胞瘤、脑垂体癌、浆细胞瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、直肠细胞癌、唾液腺癌、Sezary 综合征、皮肤癌、皮肤 T 淋巴细胞瘤、皮肤癌、卡波西肉瘤、皮肤癌、黑素瘤、十二指肠癌、软组织肉瘤、软组织肉瘤、睾丸癌、胸腺瘤、恶性甲状腺癌 (malignant, thyroid cancer)、尿道癌、子宫癌、肉瘤、儿童罕见癌症、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤或它们的任意组合。

[0626] 在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它

们的任意组合用于对肺癌进行治疗、降低其严重性、降低其发病率或延迟其发作的用途。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0627] 在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合用于对非小细胞肺癌进行治疗、降低其严重性、降低其发病率或延迟其发作的用途。

[0628] 在美国,结肠癌是被诊断频率第二高的恶性肿瘤,并且是因癌死亡的第二大常见原因。富胆固醇饮食与结肠癌之间有着显著的流行病学相关性。相应地,会受到调节核激素结合剂的化合物,具体地,特别本文描述的调节生成类固醇途径的受体结合组分的化合物的给药的影响。

[0629] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中结肠癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物向个体进行给药,所述化合物在一些实施方案中是或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在个体中的结肠癌的治疗、防止其复发、抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性中是有用的。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z 或其任意组合。

[0630] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的头颈癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物向个体进行给药,所述化合物在一些实施方案中是或是它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0631] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中肝癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0632] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的甲状腺癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0633] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的肾癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0634] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的胰腺癌进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0635] 黑素瘤是源自黑色素细胞或黑色素相关癌细胞的侵袭性频发的转移性肿瘤 (“Cellular and Molecular Immunology”(1991) (Eds) Abbas A. K., Lechtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company, Philadelphia; 第 340-341 页)。黑素瘤约占所有皮肤癌的百分之三,并在全世界范围内,除女性肺癌外,黑素瘤的增长超过其他任何肿瘤 (“Cellular and Molecular Immunology”(1991) (Eds) Abbas, A. K., Lechtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company Philadelphia 第 340-342 页; Kirkwood 和 Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16)。即使当黑素瘤明显地定位于皮肤,超过 30% 的患者将会发生系统性转移,并且大多数患者将死去 (Kirkwood 和 Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16)。经典的治疗黑素瘤的方法包括外科治疗、放射治疗和化学治疗。在过去的十年中,免疫治疗和基因治疗的出现成为新的有希望的黑素瘤的治疗方法。

[0636] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中黑素瘤进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0637] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的皮肤疾患、疾病和病症进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0638] 在一个实施方案中,皮肤疾患、疾病和病症可包括皮炎、黑素瘤、瘙痒、银屑病和皮肤萎缩。

[0639] 在一个实施方案中,本发明提供 1) 改善个体中的脂谱; 2) 降低个体中循环脂水平; 3) 增加个体中的高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平; 4) 改变个体中的低密度脂蛋白胆固醇水平与高密度脂蛋白胆固醇水平的比例的方法; 其中所述个体患有前列腺癌,并正在接受或已经接受 ADT, 其中所述方法包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的组合向所述个体进行给药。在另一实施方案中,所述方法包括给药包含本发明化

合物的组合物。

[0640] 在另一实施方案中,所述个体正在经历或已经经历 ADT。术语“已经历”、“正在经历”等,在一个实施方案中,指最近(最近六个月内)已接受或当前正接受任意本领域已知的总体降低雄激素水平或特别降低睾酮水平治疗或医治的个体。在另一实施方案中,所述术语指先前接受这样的治疗或医治 6 个月以上的个体。在一个实施方案中,所述治疗或医治是外科的。在另一实施方案中,所述的治疗或医治是内科的。在另一实施方案中,所述治疗或医治完全消除雄激素或睾酮,或低于可检测的水平。在另一实施方案中,所述 ADT 是非意在降低雄激素或睾酮水平的治疗或医治的副作用。这些可能性中每种代表本发明的独立的实施方案。

[0641] 在另一实施方案中,ADT 被用于治疗前列腺癌,延迟前列腺癌的进展,防止和/或治疗前列腺癌的复发,其包括给药 LHRH 类似物、可逆转的抗雄激素(如比卡鲁胺或氟他胺)、抗雌激素、抗癌药物、5- α 还原酶抑制剂、芳香抑制剂、孕酮、选择性雄激素受体调节剂(SARMS)或通过其他核激素受体作用的药剂。在另一实施方案中,ADT 是每月给药,或每 3、4、6 或 12 个月给药。在另一实施方案中,ADT 在第一个月中每两周进行给药,之后每四周进行给药。

[0642] 在一些实施方案中,根据这方面,这样的方法包括向患有前列腺癌的、正在经历或已经历 ADT 的个体给药本发明的化合物。在一个实施方案中,所述化合物可在所述的 ADT 之前给药。在另一实施方案中,所述化合物可与 ADT 同时给药。在另一实施方案中,所述化合物在 ADT 之后给药。

[0643] 在一些实施方案中,本发明的方法包括:在 ADT 之前或在 ADT 之后作为本发明中所有疾病的预防剂,将 ADT 与本发明化合物的进行组合给药。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 前的 1 至 2 周。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 前的 2 至 4 周。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 前的 1 至 2 个月。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 前的 2 至 4 个月。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 前的 4 至 6 个月。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 后的 1 至 2 周。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 后的 2 至 4 周。在一个实施方案中,所述 NRBA 的给药在 ADT 后的 1 至 2 个月。所述 NRBA 的给药在 ADT 后的 2 至 4 个月。所述 NRBA 的给药在 ADT 后的 4 至 6 个月。

[0644] 在其他实施方案中,本发明提供与 ADT 相关的任何疾病、疾患或病症的治疗方法。在其他实施方案中,本发明提供与睾酮剥夺相关的任意疾病、疾患或病症的治疗方法。每种疾病、疾患或病症代表本发明独立的实施方案。

[0645] 乳头状瘤病毒是无包膜的 DNA 病毒,其诱导上皮细胞的过度增生性损伤。所述乳头状瘤病毒在自然中广泛存在,并已在高等脊椎动物中被识别出。在人类、牛、兔、马和狗中,已表征了该病毒。人类乳头状瘤病毒已被分类为超过 80 种类型(Epidemiology and Biology of Cervical Cancer. Seminars in Surgical Oncology 1999;16:203-211)。

[0646] 在一个实施方案中,本发明提供在个体中对乳头状瘤进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式(I)-(XII)或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的组合向个体进行给药。

[0647] 已证明在内分泌干扰的化合物间出现交互作用,并通过雌激素受体的细胞因子信号转导暗示其他核激素结合剂在免疫系统和 / 或其疾病调节中的作用。

[0648] 例如,他莫昔芬、氯米芬和萘氧啉引起雌激素受体无效型 T- 成淋巴细胞白血病细胞系 CCRF/CEM 的生存活性的降低,这暗示了在白血病的临床治疗中抗雌激素的作用。

[0649] 白血病是骨髓和血液的恶性肿瘤,包括急性或慢性的骨髓性的、或急性或慢性淋巴细胞型的疾病。

[0650] 对于白血病的标准治疗通常包括化疗和 / 或骨髓移植和 / 或放射治疗。化疗通常包括两种或两种以上抗癌药物的组合,常用的组合包括阿糖胞苷与在多柔比星或柔红霉素或米托蒽醌或硫鸟嘌呤中的一种药物、硫嘌呤与氨甲蝶呤、米托蒽醌 (mitroxantrone) 与依托泊苷、门冬酰胺酶与长春新碱、柔红霉素和泼尼松、环磷酰胺与长春新碱、阿糖胞苷和泼尼松、环磷酰胺与长春新碱和泼尼松、柔红霉素与阿糖胞苷和硫鸟嘌呤、以及柔红霉素与长春新碱和泼尼松。

[0651] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的白血病进行治疗、防止其复发、进行抑制、降低其发病率、延迟其发作、减少其复发或降低其严重性的方法,其包括将式 (I)-(XII) 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。

[0652] 在一些实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、水合物或它们的任意组合用于对癌症进行治疗、降低其严重性、降低其发病率或降低其发病机理的用途。在另一实施方案中,所述癌症包括雄激素 AR 依赖性肿瘤 (恶性或良性的),如前列腺癌、乳腺癌 (男性或女性,可手术治疗的或不可手术治疗的)。在另一实施方案中,所述化合物附属于 ADT,用于治疗前列腺癌、膀胱癌、脑癌、骨肿瘤、结肠癌、子宫内膜癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、肾癌、骨肉瘤癌 (osteosarcomacancer)、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、皮肤癌、甲状腺癌和 / 或激素依赖性癌症。

[0653] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中膀胱癌进行治疗、阻断、降低其发病率或严重性、或延长症状缓解的方法,所述方法包括将式 (I)-(XII) 的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、酯、水合物或它们的组合向个体进行给药。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XIII 的化合物。

[0654] 膀胱癌的现有疗法可与本文提供的疗法相组合,包括膀胱切除术,伴随或不伴随氨甲蝶呤、长春碱、多柔比星或顺铂 (M-VAC),或其他本领域已知的药物的给药。

[0655] 在一个实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、水合物或它们的任意组合用于 a) 治疗骨相关疾患 ;b) 预防骨相关疾患 ;c) 阻断骨相关疾患 ;d) 抑制骨相关疾患 ;e) 提高个体中的骨强度 ;f) 提高个体中的骨量 ;g) 用于抑制破骨细胞生成的用途。

[0656] 在一个实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、水合物或它们的任意组合用于 a) 加速骨修复 ;b) 治疗骨疾患 ;c) 治疗骨密度丢失 ;d) 治疗低骨矿物质

密度 (BMD) ;e) 治疗骨量减少 ;f) 治疗代谢性骨疾病 ;g) 促进骨生长或再生长 ;h) 促进骨恢复 ;i) 促进骨折修复 ;j) 促进骨再建 ;k) 治疗包括脸部、髋部或关节整形外科手术后的骨损伤 ;l) 增强骨强度和功能 ;m) 提高骨皮质质量 ;n) 提高骨小梁连续性的用途。

[0657] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的骨相关疾病或疾患进行治疗、预防、降低它们的严重性、延迟它们的发作、减少它们的复发的方法,其包括将本发明的 NRBA 向个体进行给药。在一个实施方案中,所述个体被给药 NRBA 或包含其的组合物,其中所述 NRBA 是式 (I)-(XII) 或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在个体中的骨相关疾病或疾患的治疗、预防、减少严重性、延迟它们的发作、减少复发中有益。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z,或它们的任意组合。

[0658] 在一个实施方案中,所述骨相关疾患是遗传病,或在另一实施方案中,是特定疾病的治疗方案所诱发的结果。例如,在一个实施方案中,本文描述的化合物在治疗由癌转移至骨引发的骨相关疾患中有益,或在另一实施方案中,是雄激素剥夺治疗的结果,所述雄激素剥夺治疗例如针对个体中的前列腺癌发生而给予。

[0659] 在一个实施方案中,所述骨相关疾患是骨质疏松。在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨质减少。在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨吸收的增加。在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨折。在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨脆弱。

[0660] 在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨矿物质密度 (BMD) 损失。在另一实施方案中,所述骨相关疾患是骨质疏松、骨质减少、骨吸收的增加、骨折、骨脆弱和 BMD 减少的任意组合。每种疾患代表本发明独立的实施方案。

[0661] “骨质疏松”,在一个实施方案中,指由于钙质和骨蛋白的消耗,骨变薄伴随骨量下降。在另一实施方案中,骨质疏松是系统性的骨骼疾病,其特征是低骨量和骨组织的退化,伴随着骨脆性和易骨折性的相应增加。在骨质疏松患者中,骨强度是异常的,在一个实施方案中,伴随着骨折危险的相应提高。在另一实施方案中,骨质疏松消耗骨中常见的钙质和胶原蛋白,在一个实施方案中,导致骨质异常或骨密度降低。在另一实施方案中,受骨质疏松影响的骨轻微的跌倒或受伤下骨折,而这在正常情况下不会引起骨折。所述骨折,在一个实施方案中,是以裂化的形式(如在髌骨折中)或断裂(如在脊柱的受压骨折中)。脊柱、髌部和腕部是常见的骨质疏松引发骨折的区域,尽管骨折也可发生于其他骨骼区域。未经检查的骨质疏松,在另一实施方案中,可导致体态改变、身体畸形和灵活性下降。

[0662] 在一个实施方案中,所述骨质疏松源自雄激素的剥夺。在另一实施方案中,所述骨质疏松随雄激素剥夺而来。在另一实施方案中,所述骨质疏松是原发性骨质疏松。在另一实施方案中,所述骨质疏松是继发性骨质疏松。在另一实施方案中,所述骨质疏松是绝经后骨质疏松。在另一实施方案中,所述骨质疏松是青少年骨质疏松。在另一实施方案中,所述

骨质疏松是特发性骨质疏松。在另一实施方案中,所述骨质疏松是老年性骨质疏松。

[0663] 在另一实施方案中,所述原发性骨质疏松是 I 型原发性骨质疏松。在另一实施方案中,所述原发性骨质疏松是 II 型原发性骨质疏松。每种类型的骨质疏松代表本发明独立的实施方案。

[0664] 根据本发明的这方面和在一个实施方案中,所述骨相关疾患用本文描述的化合物或它们的组合进行治疗。在另一实施方案中,其他骨刺激化合物可在本文描述的一个化合物或一个以上化合物之前、同时或之后向个体给药。在一个实施方案中,这样的骨刺激化合物可包括天然和合成的材料。

[0665] 在另一实施方案中,本发明提供降低个体中的骨质疏松、骨折和 / 或骨矿物质密度 (BMD) 损失的发病率、对它们进行抑制、阻断和治疗的方法, 其包括将式 (I)-(XII) 的 NRBA, 或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合, 或包含其在内的组合物进行给药, 由此降低个体中的骨质疏松、骨折和 / 或骨矿物质密度 (BMD) 损失的发病率、对它们进行抑制、阻断和治疗。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一个实施方案中, ER- β 激动剂对于降低个体中的骨质疏松、骨折和 / 或骨矿物质密度 (BMD) 损失的发病率、对它们进行抑制、阻断和治疗有用。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z, 或它们的任意组合。

[0666] 在一个实施方案中,所述骨刺激化合物可包括骨形态生成蛋白 (BMP); 生长因子如表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、转化生长因子 (TGF)、胰岛素生长因子 (IGF)、血小板源性生长因子 (PDGF); hedgehog 蛋白如 sonic、indian 和 desert hedgehog; 激素如促卵泡激素、甲状旁腺素、甲状旁腺素相关肽、活化素、抑制素、卵泡抑素; frizzled、frzb 或 frazzled 蛋白; BMP 结合蛋白如 chordin 和胎球蛋白; 细胞因子如 IL-3、IL-7、GM-CSF; 趋化因子如嗜酸细胞活化趋化因子; 胶原; 鲑鱼降钙素注射剂; 骨连接素及其他, 如本领域技术人员所理解的。

[0667] 在另一实施方案中,所述用于治疗本发明的骨疾患的组合物可包括本文描述的一种或多种化合物,一种或多种另外的骨刺激化合物和骨原细胞。在一个实施方案中,骨原细胞可能是干细胞或祖细胞,可被诱导分化为成骨细胞。在另一实施方案中,所述细胞可能是成骨细胞。在另一实施方案中,对骨刺激化合物编码的核酸可向个体进行给药,这被认为是本发明的一部分。

[0668] 在一个实施方案中,本发明的方法包括给药化合物用于治疗骨质疏松。在另一实施方案中,本发明的方法包括给药化合物和 SERM 的组合用于治疗骨质疏松。在另一实施方案中,所述 SERM 是他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、托瑞昔芬、奥培米芬、屈洛昔芬、雷洛昔芬、阿佐昔芬、巴多昔芬、PPT(1,3,5-三(4-羟基苯基)-4-丙基-1H-吡唑)、DPN、拉索昔芬、哌喷昔芬、EM-800、EM-652、萘氧啉、秦噪昔芬、替米利芬、磷酸米泼昔

芬、RU 58,688、EM 139、ICI 164,384、ICI 182,780、氯米芬、MER-25、二乙基己烯雌酚、拟雌内酯、染料木黄酮、GW5638、LY353581、珠氯米芬、恩氯米芬、地马孕酮醋酸酯、DPPE、(N, N- 二乙基 -2-[4-(苯基甲基)- 苯氧基] 乙胺)、TSE-424、WAY-070、WAY-292、WAY-818、cyclocommunol、普林贝瑞、ERB-041、WAY-397、WAY-244、ERB-196、WAY-169122、MF-101、ERb-002、ERB-037、ERB-017、BE-1060、BE-380、BE-381、WAY-358、[18F]FEDNP、LSN-500307、AA-102、半枝莲、CT-101、CT-102、VG-101。

[0669] 在另一实施方案中,本发明的方法包括本发明化合物与二膦酸盐,如阿伦膦酸盐、替鲁膦酸、骨膦酸盐(clodronate)、氨羟二磷酸二钠、依替磷酸钠、阿伦膦酸盐、注射用唑来膦酸、英卡磷酸钠、奈立磷酸钠、米诺膦酸、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐或 homoresidronate 的组合进行给药用于治疗骨质疏松。

[0670] 在另一实施方案中,本发明的方法包括所述化合物与降钙素,如鲑鱼降钙素、依降钙素、SUN-8577 或 TJN-135 的组合给药用于治疗骨质疏松。

[0671] 在另一实施方案中,本发明治疗骨质疏松的方法包括本发明化合物与 a) 维生素 D 或衍生物如 ZK-156979 ;b) 维生素 D 受体配体和类似物如骨化三醇、钙三醇、ZK-150123、TEI-9647、BXL-628、Ro-26-9228、BAL-2299、Ro-65-2299 或 DP-035 ;c) 雌激素、雌激素衍生物或结合雌激素;d) 抗雌激素、孕酮或合成雌激素 / 孕酮 ;e) RANK 配体 mAb 如 denosumab formerly AMG162 (阿木金) ;f) α v β 3 整合素受体拮抗剂 ;g) 破骨细胞空泡型 ATP 酶抑制剂 ;h) VEGF 结合于破骨细胞受体的拮抗剂 ;i) 钙受体拮抗剂 ;j) PTh (甲状旁腺素) 和类似物、PTHrP 类似物 (甲状旁腺素相关肽) ;k) 组织蛋白酶 K 抑制剂 (AAE581 等) ;l) 雷尼酸锶 ;m) 替勃龙 ;n) HCT-1026、PSK3471 ;o) gallium maltolate ;p) 液体人生长激素 ;q) 前列腺素 (用于骨的) ;r) p38 蛋白激酶抑制剂 ;s) 骨形态生成蛋白 ;t) BMP 拮抗的抑制剂 ;u) HMG-CoA 还原酶抑制剂 ;v) 维生素 K 或衍生物 ;w) 异丙氧黄酮 ;x) 氟化物盐 ;y) 食用钙补充剂 ;和 z) 骨保护素的组合给药。

[0672] 在一个实施方案中,本发明的方法对与激素紊乱、破坏或失衡,或与其相关的疾病或疾患的治疗有用。在一个实施方案中,所述激素紊乱、破坏或失衡包括激素的过量。在另一实施方案中,所述激素紊乱、破坏或失衡包括激素的缺乏。在一个实施方案中,所述激素是类固醇激素。在另一实施方案中,所述激素是雌激素。在另一实施方案中,所述激素是雄激素。在另一实施方案中,所述激素是糖皮质激素。在另一实施方案中,所述激素是皮质类固醇。在另一实施方案中,所述激素是促黄体生成激素 (LH)。在另一实施方案中,所述激素是卵泡促进激素 (FSH)。在另一实施方案中,所述激素是其他任意的在本领域已知的激素。在另一实施方案中,所述激素性的疾患、混乱或失衡是与绝经相关联的。在另一实施方案中,所述激素性的疾患、混乱或失衡与男性更年期、男性更年期血管舒缩综合征、男性乳腺发育、肌肉强度和 / 或功能、骨强度和 / 或功能以及激怒有关。在另一实施方案中,激素缺乏是特定处理的结果,如在所述个体中治疗疾病或疾患的副作用。例如,所述激素缺乏可能是个体中雄激素剥夺的结果,该雄激素剥夺作为对所述个体中前列腺癌的治疗。每种可能性代表本发明独立的实施方案。

[0673] 中枢神经系统 (CNS) 的伤害或损伤也与肌肉萎缩和其他的萎缩疾患相关。CNS 的伤害或损伤可能是由如疾病、创伤或化学物造成的。实例是中枢神经的伤害或损伤、外周神经的伤害或损伤、以及脊髓的伤害或损伤。在一个实施方案中,CNS 损伤或伤害包括阿尔茨

海默病 (AD); 易怒 (情绪); 厌食、神经性厌食、与老年化和 / 或独断 (情绪) 相关的厌食。

[0674] 在一些实施方案中, 本发明提供对个体中与感染相关的症状进行治疗、降低它们的发病率、延迟它们的发作或进展、或降低和 / 或消除的方法。在一个实施方案中, 所述方法包括将包含化合物和免疫调节剂、抗感染剂、基因治疗剂或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中, 感染包括放线菌病、边虫病、炭疽病、曲霉菌感染、菌血症、细菌性霉菌病、巴尔通体感染、肉毒杆菌中毒、布氏杆菌感染、伯霍尔德氏杆菌感染、弯曲菌感染、念珠菌感染、猫抓病、衣原体感染、霍乱感染、梭状芽孢杆菌感染、球孢子菌病、交叉感染、隐球菌病、皮肤真菌感染、白喉、埃立克体病、大肠杆菌感染、坏死性筋膜炎 (fasciitis, necrotizing)、梭菌感染、气性坏疽、革兰氏阴性菌感染、革兰氏阳性菌感染、组织胞浆菌病、脓疱病、克雷伯氏菌感染、军团杆菌病、麻风病、钩端螺旋体病、李斯特杆菌感染、莱姆病、足分支菌病、类鼻疽、分枝杆菌感染、支原体感染、真菌病、诺卡氏菌感染、甲真菌病、瘟疫、肺炎球菌感染、假单胞菌感染、鹦鹉热、Q 热、鼠咬热、回归热、风湿热、立克次氏感染、洛矶山斑点热、沙门氏菌感染、猩红热、恙虫病、脓毒症、性传播疾病、葡萄球菌感染、链球菌感染、破伤风感染、蜱传病感染、结核感染、兔热病、伤寒症、斑疹伤寒症、虱传播的感染 (louse-borne)、弧菌感染、雅司病、耶尔森氏菌感染、人兽共患病、接合菌病、艾滋病、腺病毒感染、 α 病毒感染、虫媒病毒感染、博尔纳病、布尼亚病毒感染、杯状病毒感染、水痘、冠状病毒感染、柯萨奇病毒感染、巨细胞病毒感染、登革热、DNA 病毒感染、传染性脓疮 (Ecthyma, contagious)、脑炎、虫媒病毒感染、Epstein-barr 病毒感染、传染性红斑、汉坦病毒感染、出血热、病毒性肝炎、病毒性人类单纯疱疹病毒感染、带状疱疹、耳带状疱疹、疱疹病毒感染、传染性单核细胞增多、人类拉沙热、麻疹、传染性软疣 (molluscum, contagiosum)、流行性腮腺炎、副粘病毒感染、白蛉热、多瘤病毒感染、狂犬病、呼吸道合胞病毒、裂谷热、RNA 病毒感染、风疹、慢病毒病、天花、亚急性硬化性全脑炎、瘤病毒感染、疣、西尼罗热、病毒疾病、黄热病、阿米巴病、异尖线虫病、蛔虫病、巴贝虫病、人芽囊原虫感染、虫咬感染、绦虫感染、查加斯病、隐孢子虫病、圆孢子虫病、囊虫病、鞭毛虫感染、裂头绦虫病、麦地那龙线虫病、包虫病、体外寄生虫传染、丝虫病、贾第虫病、蠕虫病、钩虫病感染、幼虫移行症、利什曼病、虱感染、罗阿丝虫病、疟疾、螨感染、蝇蛆病、盘尾丝虫病、原虫感染、疥疮、血吸虫病、皮肤疾病、寄生性感染 c、类圆线虫病、绦虫病、弓蛔虫病、弓形虫感染、旋毛虫病、滴虫感染、非洲锥虫病 (trypanosomiasis, african) 或鞭虫感染。

[0675] 在一些实施方案中, 本发明提供对个体中的呼吸道疾病进行治疗、降低它们的发病率、延迟它们的发作或进展、或降低和 / 或消除与它们相关的症状的方法。在一个实施方案中, 所述方法包括将包含本发明化合物和抗癌剂、免疫调节剂、中枢神经系统治疗剂、心血管系统治疗剂、抗感染剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中, 呼吸道疾病包括气道阻塞、呼吸暂停、石棉沉滞症、哮喘、哮喘诱发的肌肉无力或骨软弱、肺不张、铍中毒、支气管疾病、支气管扩张、细支气管炎、支气管炎机化性肺炎、支气管炎、支气管肺发育异常、慢性阻塞性肺病 (COPD)、感冒、咳嗽、脓胸、胸膜的 (pleural)、会厌炎、糖皮质激素 (GC) 诱导的肌病或骨质减少性咳血、肺动脉高血压 (hypertension, pulmonary)、通气过度、kartagener 综合征、肺脓肿、肺疾病、胎粪吸入综合征、胸腔积液、胸膜炎、肺炎、气胸、肺泡蛋白沉着症、慢性阻塞性肺病 (pulmonary disease, chronic obstructive)、肺水肿、肺栓塞、肺气肿、肺纤维症、呼

吸窘迫综合征、新生儿呼吸过敏症、呼吸道感染、鼻硬结病、弯刀综合征、严重急性呼吸综合征、硅肺病、睡眠窒息、中枢性喘鸣、气管狭窄、因哮喘的肌肉质量或骨量下降、慢性阻塞性肺病 (COPD) 萎缩、韦格纳肉芽肿病或百日咳。

[0676] 肺疾病包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、囊性纤维化病和间质性肺病。这些疾病的常见特征是交换氧气和二氧化碳的肺容量下降。这造成患者呼吸加快以获得充足的氧气,使患者必须消耗更多的能量。多种呼吸综合征干扰肺充分地与大气的交换氧气的能力。这些呼吸问题是死亡率和发病率的主要原因。

[0677] 在另一实施方案中,本发明提供对个体中的肺疾病、疾患或病症进行治疗、预防、抑制、降低它们的发病率的方法,其包括给药包含式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合的药物组合物,由此对个体中的炎性病症进行治疗、防止、抑制、降低它们的发病率。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0678] 在一些实施方案中,所述肺疾病、疾患或病症可包括哮喘、慢性阻塞型肺病 (COPD)、囊性纤维化病、失血性休克、肺癌或胸膜炎。

[0679] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的神经系统疾病进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明化合物和抗癌剂、免疫调节剂、中枢神经系统治疗剂、心血管系统治疗剂、抗感染剂、代谢疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中,神经系统疾病包括自主神经系统疾病、中枢神经系统疾病、颅神经疾病、脱髓鞘病、神经系统畸形、神经病学表现或神经肌肉性疾病。

[0680] 在一些实施方案中,自主神经系统疾病包括灼痛或交感反射性营养不良。

[0681] 在一些实施方案中,中枢神经系统疾病包括阿尔茨海默病、蛛网膜炎、脑脓肿、脑缺血、中枢神经系统感染、脑瘫、脑血管疾病、皮质基底节变性 (CBGD)、克雅综合征、丹迪 - 沃克综合征、痴呆、脑炎、脑脊髓炎、癫痫、癫痫诱导的性腺功能减退和 / 或代谢亢进状态、特发性震颤、弗里德赖希共济失调、格 - 施 - 沙病、哈 - 斯二氏综合征、亨廷顿病、脑积水、组织缺氧、失眠、脑缺血发作、库鲁病、Landau-Kleffner 综合征、Lewy 体病、马 - 约病、迈热综合征、脑膜炎、细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、偏头痛、运动障碍、多系统萎缩、脊髓炎、橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森氏病、帕金森神经功能障碍 (parkinsonian disorders)、脊髓灰质炎、脊髓灰质炎后综合征、朊病毒病、脑假瘤、夏 - 德综合征、婴儿痉挛 (spasms, infantile)、脊髓病、核上性麻痹、脊髓空洞症、丘脑疾病、抽动障碍、图雷特多综合征或葡萄糖膜脑膜脑炎综合征。在一些实施方案中,所述的中枢神经系统疾病是囊性纤维化病引发的性腺功能减退。

[0682] 在一些实施方案中,颅神经疾病包括贝尔麻痹、颅神经疾病、面部偏侧萎缩、面神经痛、舌咽神经疾病、莫比乌斯综合征或三叉神经痛。

[0683] 在一些实施方案中,所述中枢神经系统疾病包括中枢神经系统的伤害或损伤。在一些实施方案中,所述中枢神经系统的伤害或损伤可能与肌肉消耗性疾病相关。所述中枢神经系统的伤害或损伤可能由例如疾病、损伤或化合物造成引起。实例是中枢神经的伤害

或损伤、外周神经的伤害或损伤、以及脊髓的伤害或损伤。

[0684] 对受脊髓损伤 (SCI) 患者的研究表明,中枢神经递质在 SCI 后可能被改变,造成下丘脑-脑垂体-肾上腺轴的机能失调,该失调导致睾酮和其他激素水平显著下降。SCI 或其他急性疾病或损伤特征性地包括升高的异化分解伴随下降的合成代谢活动,使瘦体组织易损失,这也经常伴随着受干扰的营养利用。瘦体重损失的后果包括伤口的发展和受损的愈合机理,进一步使问题复杂。由于营养和蛋白的不足,加之无法活动,褥疮对于脊髓损伤的患者具有高风险。

[0685] 在一个实施方案中,种类繁多的 CNS 损伤可由本发明的方法进行治疗。CNS 损伤,在一个实施方案中,指神经细胞膜的破损,或在另一实施方案中,指神经失去产生和扩散神经冲动的能力,或在另一实施方案中,指细胞死亡。损伤包括直接或非直接影响 CNS 正常功能的伤害。所述损伤可能是结构、物理或机械的损伤,并可能由机械撞击引起,如压碎、挤压或牵引神经纤维。可选地,所述细胞膜可被疾病、化学失衡或如缺氧(如中风)、动脉瘤或再灌注的生理功能障碍破坏或退化。CNS 损伤包括,例如但不限于视网膜神经节细胞损伤、外伤性脑损伤、中风相关损伤、大脑动脉瘤相关损伤、包括单瘫、双侧瘫痪、截瘫、偏瘫和四肢瘫痪的脊髓损伤、神经增生性疾病或神经性疼痛综合征。

[0686] 在另一实施方案中,本发明提供对哺乳动物个体中的中枢神经系统 (CNS) 疾患、疾病或病症进行治疗、预防、阻断、抑制、或降低它们的发病率的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合向所述个体的给药。在另一实施方案中,本文使用的化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0687] 随着哺乳动物脊髓的损伤,脊髓中神经的连接被打断。这样的损伤阻断了受所述损伤影响的神经束的神经冲动流,随之对感觉和运动能力都造成损伤。脊髓的损伤可从对脊髓的加压或其他挫伤、挤压或隔断而产生。对脊髓的切断,本文也称为“横断”,可能是对脊髓的完全切断或可能是不完全切断。

[0688] 在一些实施方案中,所述方法治疗患有 CNS 损伤的个体,或在其他实施方案中,治疗患有脊髓损伤的个体的方法可伴随对所述个体损伤位点的电刺激治疗,以及给药嘌呤核苷或其类似物,如在美国专利申请(公开号)20040214790A1 中所描述。

[0689] 在一些实施方案中,脱髓鞘病包括肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、卡纳万病、脱髓鞘病、希尔德弥漫性脑硬化症、球形细胞脑白质营养不良、异染色性脑白质营养不良、多发性硬化或视神经脊髓炎。

[0690] 在一些实施方案中,神经系统畸形包括阿诺德-基亚里畸形、夏科-马里-图思病、脑膨出、遗传性运动感觉性神经病、视隔发育不全、隐性脊柱裂、或脊柱裂病。

[0691] 在一些实施方案中,神经病学表现包括失认症、记忆缺失、遗忘性失语、失语症、言语失用症、背痛、布朗-塞卡尔综合征、小脑共济失调、舞蹈病、交流障碍、困惑、头晕、诵读困难、肌张力障碍、面神经麻痹、束颤、步态障碍、神经性头痛、偏瘫、记忆障碍、精神发育迟滞、缄默症、肌阵挛、颈痛、非语言性学习障碍、嗅觉障碍、疼痛、瘫痪、幻肢症、人面失认症、四肢瘫痪、发作、痉挛、语言失常、联觉迟发性运动障碍、味觉障碍、斜颈、颤抖、牙关紧闭症、无意识或眩晕。

[0692] 在一些实施方案中,神经肌肉性疾病包括肌萎缩侧索硬化、臂丛神经炎、急性臂丛

神经炎、延髓性麻痹、腕管综合征、肘管综合征、糖尿病性神经病、家族性自主神经异常、急性热病性多神经炎 (guillain, barresyndrome)、遗传性运动感觉性神经病、菲希尔综合征、运动神经元疾病、脊髓性肌萎缩 (muscular atrophy, spinal)、重症肌无力、先天结构性肌病 (myopathies, structural, congenital)、神经卡压综合征、神经痛、神经肌肉性疾病、家族周期性麻痹、外周神经系统疾病、poems 综合征、多发性神经病、多发性神经根病、雷夫叙姆病、坐骨神经痛、儿童脊髓性肌萎缩、僵人综合征、胸廓出口综合征或尺骨神经卡压综合征。

[0693] 在一个实施方案中,治疗患有神经系统疾病的个体的方法包括治疗个体中任意的因个体所患有的神经系统疾病而产生的继发性的病症,其中的一些本文进行描述。

[0694] 本发明的化合物可在治疗或缓解影响神经视网膜的病症中 useful。雌激素可能对于视网膜具有神经保护作用 (如见 Invest Ophthalmol Vis Sci 38:1193-1202(1997) 和 Invest Ophthalmol Vis Sci 44(7):3155-3162(2003)), 并且雌激素受体在内视网膜和脉络膜中都被发现 (Br J Ophthalmol 85:877-882(2001))。本发明的 NRBA 可能在治疗或防止眼局部缺血或退化事件中有用,所述眼局部缺血或退化包括,但不限于黄斑变性、青光眼、糖尿病视网膜病变、黄斑水肿、视网膜色素变性和其他的由遗传缺陷、外伤或环境暴露产生的视网膜变性。

[0695] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的眼科疾病进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含 NRBA 化合物的组合物向个体进行给药。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明化合物和抗癌剂、免疫调节剂、心血管系统治疗剂、抗感染剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中,眼部疾病包括急性区域性隐匿性外层视网膜病变、异常色觉、埃迪综合征、白化病、黑矇症、弱视、无虹膜、瞳孔不均、前部缺血性视神经病、无眼畸胎、无晶状体、眼疲劳、散光、自身免疫性睑炎、睑下垂、眼睑痉挛、失明、白内障、老年性白内障、中心性脉络视网膜病变、睑板腺囊肿、脉络膜视网膜炎、脉络膜视网膜性眼内出血、无脉络膜、眼组织残缺、色觉缺失、结膜炎、角膜疾病、角膜营养不良、角膜水肿、角膜溃疡、角膜混浊、角膜糜烂、角膜内皮细胞退化和营养不良或内皮细胞缺失、角膜营养不良或退化、角膜上皮组织剥离、流行性角膜结膜炎、睑板腺囊肿、中枢神经疾病、视网膜中央动脉或静脉阻塞、视网膜动脉硬化、闪光幻觉、糖尿病视网膜病变、脉络膜视网膜萎缩、糖尿病视网膜病变、复视、双行睫、干眼综合征、Duane 眼球后退综合征、睑外翻、睑内翻、内斜视、剥脱性综合征、外斜视、眼出血、眼眶肿瘤、眼睑疾病、飞蚊症、总体纤维化综合征、青光眼、高眼压性青光眼、正常眼压型青光眼、回旋形萎缩、偏盲、血小板病 - 白化病综合征、睑腺炎、霍纳综合征、远视、眼前房出血、虹膜睫状体炎、虹膜炎、Kearns-Sayer 综合征、角膜炎、圆锥形角膜、泪器疾病、泪道阻塞性疾病、晶状体疾病、动态视觉活动下降、黄斑变性、黄斑裂孔小眼球、近视、眼球震颤、由多种病理学疾病导致的视野狭窄、眼能动性疾病、眼球运动神经疾病、眼肌瘫痪、视神经萎缩、视神经疾病、视神经炎、视神经病变、视神经萎缩、眶蜂窝组织炎、视神经乳头水肿、Peter 异常、老视、精神病性翼状胬肉 (psychosis pterygium)、瞳孔疾病、屈光不正、视网膜脱离、视网膜疾病、视网膜静脉阻塞、视网膜 和脉络膜神经血管疾病、因卵巢摘除的白内障、因 TGF β 的白内障、黄斑纤维化、黄斑视网膜前膜、屈光不正性视网膜裂孔、增生性视网膜炎、色素性视

网膜退化、色素性视网膜炎、早产儿视网膜病变、视网膜分层剥离、巩膜炎、老年性黄斑变性盲点、斜视、浅层点状角膜病变、沙眼、眼色素层炎、白点综合征、视野疾病或玻璃体疾病、因脑下垂体疾患和激素疾患的疾病、因基因疾患疾病和因免疫疾患的疾病，所述方法包括将式 (I)–(XII) 的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在另一实施方案中，所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0696] 在一些实施方案中，ER- β 激动剂在个体中眼疾病的治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状中 useful。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中，本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z，或它们的任意组合。

[0697] 在另一实施方案中，所述治疗眼疾病的方法包括将包含本发明的化合物的组合物向所述个体进行给药，其中所述组合物的形式是滴眼剂、洗眼剂、软膏剂、结膜注射剂或接触镜吸附剂。在另一实施方案中，所述治疗眼疾病的方法包括给药包含本发明的化合物的组合物，其中所述组合物的形式是片剂、胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、注射剂、hap、软膏剂、滴眼剂等，以及口服给药或非口服给药如注射、局部给药如滴眼等。有效成分可能被蒸发或吸入，如通过鼻、嘴或气管。

[0698] 在一些实施方案中，所述治疗眼疾病的方法包括给药组合物，其中所述组合物包含本发明化合物和任意其他的、在本领域已知对治疗所指疾病有用的化合物。

[0699] 在一些实施方案中，滴眼剂和洗眼剂包含本发明的式 (I)–(XII) 的水溶性化合物，其在一个实施方案中，溶解于无菌水、BSS Plus 和 / 或生理盐水。在另一实施方案中，所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在另一实施方案中，加入的添加剂包括赋形剂、载体、pH 控制剂、等渗剂、防腐剂、谷胱甘肽、葡萄糖、多种盐、稳定剂、冷冻剂、抗氧化剂、抗菌剂或它们的任意组合。在另一实施方案中，所述滴眼剂和洗眼剂包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素或它的钠盐，聚吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮（这被加入并加热）或它们的任意组合。

[0700] 在一些实施方案中，本发明的化合物在水中具有低溶解度。在一个实施方案中，所述化合物可通过使用环糊精溶解于水中。在另一实施方案中，使用 α -环糊精。在另一实施方案中，使用 β -环糊精。在另一实施方案中，使用 γ -环糊精。在另一实施方案中，使用羟烷基化的 β -环糊精。

[0701] 在一些实施方案中，本发明提供对个体中的皮肤疾患进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中，所述方法包括将包含本发明化合物与抗癌剂、免疫调节剂、皮肤疾患治疗剂、抗感染剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中，皮肤疾患包括痤疮、光线性角化病、秃发、雄激素性脱发、斑秃、化疗继发性脱发、放射治疗继发性脱发、疤痕诱发脱发、压力诱发脱发、血管瘤、脚癣、水源性瘙痒症、特应性皮炎、秃发、

早年秃发、男性型秃发、雄激素性秃发、基底细胞癌、烧伤、褥疮、贝切特病、睑炎、烫伤、博温病、大疱性类天疱疮、口溃疡、疖、蜂窝织炎、氯痤疮、手和足的慢性皮炎、出汗障碍、唇疱疹、接触性皮炎、匍行疹、头皮屑、皮炎、疱疹样皮炎、皮肤纤维瘤、尿疹、湿疹、大疱性表皮松解、丹毒、红皮病、擦伤水疱、尖锐湿疣、汗腺炎、化脓性汗腺炎、荨麻疹、多汗症、鱼鳞癣、脓疱病、股癣、卡波西肉瘤、瘢痕瘤、角化棘皮瘤、毛发角化症、虱感染、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、脂肪瘤、淋巴腺炎、恶性黑素瘤、黑斑病、栗疹、传染性软疣、钱币状湿疹、乳头佩吉特病、虱病、天疱疮、口周皮炎、光过敏症、光敏性皮肤疾患、玫瑰糠疹、毛发红糠疹、银屑病、雷诺病、钱癣、红斑痤疮、疥疮、硬皮病、皮脂囊肿、脂溢性角化、脂溢性皮炎、带状疱疹、皮肤癌、皮肤结节、蜘蛛状血管病、鳞状细胞癌、淤积性皮炎、蟬咬、须 癣、头癣、体癣、股癣、脚癣、甲癣、花斑癣、癣、潜蚤病、白癣风或疣。

[0702] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中内分泌疾患进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明化合物和抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、皮肤疾患治疗剂、中枢神经系统治疗剂、肝治疗剂、肾治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中,内分泌疾患包括肢端肥大症、艾迪生病、肾上腺疾病、先天性肾上腺髓质病 (adrenal hyperplasia, congenital)、雄激素不敏感综合征、先天性甲状腺机能减退、库欣综合征、尿崩症、糖尿病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖尿病性酮酸中毒 (diabetic, ketoacidosis)、空蝶鞍综合征、内分泌腺瘤、内分泌系统疾病、巨人症、性腺疾病、格雷夫斯病、两性畸形、高醛甾酮症、高渗性非酮症昏迷、垂体机能亢进、血脯氨酸过多症、甲状腺机能减退、性腺功能减退、垂体机能减退、甲状腺功能减退症、卡尔曼综合征、纳尔逊综合征、旁甲状腺疾病、垂体疾病、自身免疫性多内分泌腺病、性发育迟缓、性早熟、肾性骨病、甲状腺疾病、甲状腺激素抵抗综合征、甲状腺瘤、甲状腺结节、自身免疫性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎或遗传性少年型糖尿病。

[0703] 在一个实施方案中,“性腺功能减退”是产生自或特征在于异常降低的性腺功能活动,伴随着生长和性发育迟缓。

[0704] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的泌尿生殖疾病和 / 或生育疾病进行治疗、降低它们的发病率、延迟它们的发作或进展、或降低和 / 或消除与它们相关的症状的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明的化合物和抗癌剂、免疫调节剂、抗感染剂、肾治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中,泌尿生殖疾病和 / 或生育疾病包括流产、自发性骨盆粘连、念珠菌病、外阴阴道炎、产后抑郁症、妊娠期糖尿病、性交疼痛、难产、惊厥、子宫内膜异位、胎儿死亡、胎儿生长迟滞、胎膜早破、女性生殖器疾病、女性生殖器肿瘤、水泡状胎块、妊娠剧吐、不育、卵巢囊肿、卵巢扭转、骨盆感染疾病、胎盘疾病、胎盘供给不足、多囊卵巢综合征、羊水 过多、产后出血、妊娠并发症、异位妊娠、外阴瘙痒症、产褥期精神障碍、产后感染、输卵管炎、滋养细胞瘤、宫颈机能不全、子宫内翻、子宫脱垂、阴道疾病、外阴疾病、外阴硬化性苔藓。

[0705] 在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明的化合物和抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、皮肤疾患治疗剂、中枢神经系统治疗剂、

抗感染剂、肝治疗剂、肾治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中，环境来源的疾患包括气压性创伤、叮伤和蛰伤、脑震荡、烧伤、中央索综合征、颅脑创伤、电击伤、骨折、冻伤、热应力疾病、运动病、职业病、中毒、婴儿摇晃综合征、肩伤、空间运动病、脊髓损伤、壁虱性麻痹或创伤（穿透性和非穿透性的）。

[0706] 在一些实施方案中，本发明提供对个体中的行为机制进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中，所述方法包括将包含本发明的化合物和心血管治疗剂、中枢神经系统治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中，行为机制包括攻击、对死亡的态度、互相依赖、自伤行为、性行为或社会行为。

[0707] 在一些实施方案中，本发明提供对个体中的精神疾患进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中，所述方法包括将包含本发明的化合物和中枢神经系统治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中，精神疾患包括阿斯佩各综合征、注意力缺失 / 多动症、儿童孤独症、双相型障碍、边缘型人格障碍、替身综合征、儿童行为疾病、应激障碍 (combat disorders)、循环情绪症、依赖型人格障碍、抑郁症、分离性障碍、低落性情感障碍、进食障碍、纵火行为、疑病症、冲动控制障碍、克莱恩 - 莱文综合征、精神疾病、儿童期精神疾病、多重人格障碍、病理谎言综合征、芒氏综合征、自恋型人格障碍、发作性睡眠、强迫症、性欲倒错、恐怖性神经症、精神病、不宁腿综合征、精神分裂症、季节性情感障碍症、性与性别障碍、心理性性功能障碍、睡眠障碍、躯体形式障碍、创伤后应激障碍、物质关联疾病、自杀行为或拔毛癖。

[0708] 在一个实施方案中，“抑郁”指包括机体、情绪和思维的疾病，该疾病影响人饮食、睡眠的方法和对自我的感觉以及对事物的想法。抑郁症的信号和症状包括对活动失去兴趣、厌食或暴食、表情丧失、空虚、绝望感、悲观、内疚或无助感、不合群、疲劳、睡眠障碍、专注困难、记忆困难或做决定困难、不安、易激惹、头痛、消化失调或慢性痛。

[0709] 在一个实施方案中，“认知”指认识的过程，特别是察觉、认识、思考、学习和判断的过程。认知涉及心理学、语言学、计算机科学、神经科学、数学、相关领域、行为学和哲学。在一个实施方案中，“情绪”指脾气或心理状态。如本文考量的，变化表示在认知和 / 或情绪上任意正向或反向的变化。

[0710] 在一些实施方案中，本发明提供对个体中的肝疾病进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中，所述方法包括将包含本发明的化合物和抗癌剂、免疫调节剂、胃肠系统治疗剂、抗感染剂、肝病治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。在一些实施方案中，肝疾病包括肝癌、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、慢性肝疾病、肝硬化、肝炎、病毒性肝炎（甲型肝炎、乙型肝炎、慢性乙型肝炎、丙型肝炎、慢性丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、X 型肝炎）、肝衰竭、黄疸、新生儿黄疸、肝细胞瘤、肝癌、肝脓肿、酒精性肝疾病、血色病、威尔逊病、门静脉高血压、原发性硬化性胆管炎、结节病、绦虫病、肝泡状棘球蚴病、片吸虫病、血吸虫病、戈谢病、泽韦格综合征、酒精中毒、食物中毒、肺炎球菌性肺炎或创伤弧菌病。

[0711] 在一些实施方案中,本发明提供对神经损伤、神经病、糖尿病性神经病、酒精性神经病、亚急性脊髓联合变性、糖尿病、类风湿性关节炎进行治疗、降低它们的发病率、延迟它们的发作或进展、或降低和 / 或消除与它们相关的症状的方法。

[0712] 在一些实施方案中,本发明提供治疗肾疾病或疾患的方法,其中这些方法的药效由已知的临床适应证进行检测,例如但不限于,尿管型检测、GFR、或其他肾功能标记。

[0713] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的性腺功能减退状态进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中,本发明提供对个体中的药物治疗诱导的性腺功能减退状态进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一些实施方案中,性腺功能减退是因改变雄性和雌性性腺激素分泌的治疗而造成的。在一些实施方案中,性腺功能减退可能是“原发性的”或“中枢性的”。在原发性性腺功能减退中,卵巢或睾丸自身所起的作用不正常。在一些实施方案中,性腺功能减退可能是因外科手术、放射、基因和发育性疾病、肝和肾疾病、感染或某些自身免疫性疾病造成的。在一些实施方案中,更年期是性腺功能减退的一种方式。更年期可能造成,在一些实施方案中,无月经、热潮红,阴道干燥或因女性雌激素水平下降产生的易怒。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明的化合物与抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、中枢神经系统治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、皮肤疾病治疗剂、抗感染剂、肝疾病治疗剂、肾疾病治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。

[0714] 在另一实施方案中,本发明提供避孕药和 / 或其使用方法,所述避孕药包含组合物,所述组合物包含式 (I)-(XII) 的化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合。在一个实施方案中,本发明提供性交后避孕药的方法,该方法通过将包括在一个实施方案中为式 (I)-(XII) 的 NRBA 化合物或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合进行给药。

[0715] 在一个实施方案中,本发明提供治疗个体更年期病症的方法,所述方法包括将 NRBA 和 / 或它的药学可接受的盐、水合物、N-氧化物或它们的组合向所述个体进行给药的步骤。

[0716] 在另一实施方案中,本发明提供对更年期病症进行阻断、抑制或减少其危险的方法,所述方法包括将 NRBA 和 / 或它的药学可接受的盐、水合物、N-氧化物或它们的组合向所述个体进行给药的步骤。

[0717] 在另一实施方案中,本发明提供对女性个体中或在另一实施方案中对男性人类个体中的热潮红、男子乳腺发育和 / 或脱发进行治疗、预防、阻断、抑制或降低它们的发病率的方法。在一个实施方案中,本发明提供对患有前列腺癌的男性个体中热潮红、男子乳腺发育和 / 或脱发进行治疗、预防、阻断、抑制或降低它们的发病率的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的 NRBA 或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合,或包含其的组合物进行给药,由此在所述的男性个体中治疗、防止、阻断、抑制热潮红、男子乳腺发育和 / 或脱发或

降低热潮红、男子乳腺发育和 / 或脱发的发病率。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0718] 在一个实施方案中,术语“热潮红”指下述:在上半身或全身突然性的热感、面部和颈部发红、红疹现于胸部、背部和手臂,大量流汗、冷颤等。

[0719] 要理解,任意的性激素依赖性疾病、疾患或病症可通过本发明的方法、使用本发明的组合物进行治疗。

[0720] 在一个实施方案中,热潮红可由任意的 NRBA 进行治疗,所述 NRBA 的特征在于具有本文描述的结构式中的任意结构。在一个实施方案中,热潮红可通过以下选自基于它们的药理学活性的 NRBA 进行治疗、防止和减轻,所述药理学活性经受体结合研究、雌激素受体反式激活、成骨细胞和成骨细胞活性的生物体外研究、以及生物体内研究所证实。

[0721] ER- α 和 ER- β 都介导热潮红。在一些实施方案中,为了克服其,可使用两种同工型的组织选择性激动剂。在一些实施方案中,与一些 ER- α 激动剂相关的副作用如血栓栓塞、乳腺癌和子宫癌,可通过选择针对该适应证的特异性 ER- β 激动剂得以避免。

[0722] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的骨质减少状态进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一个实施方案中,本发明提供对个体中药物治疗诱发的骨质减少进行治疗、降低其发病率、延迟其发作或进展、或降低和 / 或消除与其相关的症状的方法。在一些实施方案中,骨质减少是骨量的缓和细化。在一些实施方案中,骨质减少是骨质疏松的初期形式。在一些实施方案中,骨质减少被定义为骨密度比正常青年成年人的骨密度低 1 至 2.5 个标准偏差 (SD)。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明的化合物和抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、中枢神经系统治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、皮肤疾病治疗剂、抗感染剂、肝疾病治疗剂、肾疾病治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。

[0723] 在一些实施方案中,本发明提供对个体中的如上所述的疾病和 / 或疾患组合进行治疗、降低它们的发病率、延迟它们的发作或进展、或降低和 / 或消除与它们相关的症状的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明化合物和抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、中枢神经系统治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、皮肤疾病治疗剂、抗感染剂、肝疾病治疗剂、肾疾病治疗剂、维生素或它们的组合的组合物向个体进行给药。

[0724] 要理解,本文描述的本发明的任意方法包括将本文所述的化合物或包含其的组合物向个体进行给药,以治疗所指的疾病、疾患或病症。本文描述的每一个方法或所有方法可进一步包括添加本文描述的治疗药剂的给药,这将被本领域技术人员所理解。

[0725] 在一个实施方案中,所述方法包括将包含本发明的化合物与本文描述的每一种和 / 或所有抗癌剂、免疫调节剂、抗糖尿病剂、心血管系统治疗剂、胃肠系统治疗剂、中枢神经系统治疗剂、代谢性疾病治疗剂、消耗性疾病治疗剂、基因治疗剂、内分泌系统治疗剂、皮肤疾病治疗剂、抗感染剂、肝疾病治疗剂、肾疾病治疗剂、维生素、营养添加剂、激素、或本文描述的任意的其他药剂、或它们的组合的组合物向个体进行给药。

[0726] 在另一实施方案中,本发明提供在个体中治疗囊性纤维化病和由此诱发的性腺功能减退状态、癫痫和由其诱发的性腺功能减退状态和 / 或代谢亢进状态、遗传性血管性水

肿、红斑狼疮和由其产生的下降的BMD、酒精和吸烟诱发的骨质疏松的方法。所述方法包括向个体给药本文所述的化合物。

[0727] 在另一实施方案中,本发明提供神经系统疾病、疾患或病症的治疗方法,所述方法包括将本文描述的化合物和可选的抗精神病剂和抗癫痫药剂,或它们的组合向个体进行给药。所述的抗精神病剂是如佐替平、氟哌啶醇、氯磺必利、利哌酮,其他的D2多巴胺受体拮抗剂;所述的抗癫痫药剂是如丙戊酸、酰胺咪嗪、奥卡西平等。

[0728] 在另一实施方案中,本发明提供治疗激素依赖性疾患或病症的方法,所述方法包括将本文描述的化合物和任选的化学治疗剂和治疗(氨甲蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺、阿霉素、多柔比星、糖皮质激素、环孢霉素、左旋甲状腺素、AI、氟维司群、GnRH剂、ADT、间断的激素替代治疗、头颅照射、外周照射等;化学治疗诱发的泌乳素瘤(作用于5HT₂受体血清素抗抑郁剂、选择性血清素重吸收抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、三环抗抑郁剂、抗高血压药物如甲基多巴、利血平、氯压定和戊脉安;抗多巴胺止吐剂如灭吐灵、H₂受体拮抗剂如西咪替丁和雷尼替丁、雌激素、安非他明、AR部分拮抗剂(酮康唑、螺内酯、依普利酮)

[0729] 在一个实施方案中,本发明提供本文描述的化合物用于在个体中减少脂肪量的用途。在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物的使用方法。

[0730] 在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物用于在个体中改善血脂谱、提高骨量/BMD/强度/功能、降低体脂肪的用途。

[0731] 在另一实施方案中,所述个体患有激素失衡、疾患或疾病。在另一实施方案中,所述个体处于更年期。

[0732] 在一个实施方案中,本发明提供本文描述的化合物用于提高个体中的瘦质量的用途。在另一实施方案中,这样的用途包括将本文所述的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合进行给药。

[0733] 在一个实施方案中,所述个体患有激素失衡、疾患或疾病。在另一实施方案中,所述个体处于更年期。

[0734] 胆固醇、三酰甘油和其他的脂质随体液流中的脂蛋白被运送。所述的脂蛋白可根据它们的密度分为如,极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。

[0735] 血液中LDL胆固醇的高水平已显示与动脉粥样硬化相关。动脉粥样硬化的部分特征在于动脉,特别是冠状动脉内壁的脂质沉积。血液中LDL胆固醇的高水平也已显示与冠状动脉病相关。而且,血液中HDL胆固醇的水平与冠状动脉病的存在负相关性。

[0736] 血液中总胆固醇的水平,即HDL胆固醇、LDL胆固醇、VLDL胆固醇和乳糜微粒胆固醇的总和,不一定预示冠状动脉病和动脉粥样硬化的危险。

[0737] 但是,动脉粥样硬化和LDL的相关性比动脉粥样硬化和总血清胆固醇水平相似的相关性高的多。

[0738] 在一个实施方案中,本发明提供本文所述的化合物用于改善个体中的脂谱和 / 或降低循环脂质水平的使用方法。在一些实施方案中,根据本发明的这方面,所述个体患有选自以下一种或多种病症:动脉粥样硬化和它的相关疾病、过早老化、阿尔茨海默病、中风、中毒性肝炎、病毒性肝炎、外周血管功能不全、肾脏病、高血糖症,且本发明提供本文描述的化合物或包含其的组合物的给药,在一些实施方案中,所述的给药对个体中的脂谱产生积极效果,即所述方法对于治疗所指的疾病、疾患和病症有用。

[0739] 在一个实施方案中,本发明提供对动脉粥样硬化和它的相关疾病,如心血管疾患、脑血管疾患、外周血管疾患、肠血管疾患或它们的组合的治疗。

[0740] 在一个实施方案中,心血管疾患包括高血压 (HTN)、冠状动脉疾病 (CAD) 或心肌灌注。在另一实施方案中,本发明提供本文所述的 NRBA 化合物用于促进大动脉平滑肌细胞增殖的使用方法。在另一实施方案中,本发明提供提供本文所述的 NRBA 化合物用于治疗动脉粥样硬化的使用方法。在一个实施方案中,本发明提供本文所述的化合物和血管支架共同使用的方法。在一些实施方案中,此实施方案中的化合物可作为涂层包含于支架上,以延迟常造成支架失败或再狭窄的血管纤维化和重组、血管细胞增殖和迁移等。在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物用于降低血压的使用方法。在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物用于治疗包括心肌病、心肌功能障碍如心肌梗死、心脏肥大和认知性的心脏衰竭的心脏病和疾患的使用方法。在另一实施方案中,本发明提供本文描述的化合物用于包括胰岛素抵抗的心脏保护、I 型和 II 型糖尿病的治疗、代谢性综合征, X 综合征和 / 或高血压的治疗的使用方法。

[0741] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的心血管和 / 或脑血管疾病进行治疗、预防、减少死亡危险的方法,其包括将本发明的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物进行给药。

[0742] 在一个实施方案中,本发明化合物降低 LDL 和总胆固醇水平。在另一实施方案中,本发明化合物降低个体中的 LDL 和总胆固醇水平。

[0743] 在另一实施方案中,本发明的化合物与 HDL 增高剂共同给药。在另一实施方案中,本发明的化合物是与 HDL 增高剂共同给药。在另一实施方案中, HDL 增高剂包括烟酸。在另一实施方案中,所述 HDL 增高剂包括含吉非贝齐 (诺衡)、硫代脲基的吉非贝齐类似物和非诺贝特 (TriCor) 的贝特类药物衍生物。在另一实施方案中, HDL 增高剂包括斯达汀。在另一实施方案中, HDL 增高剂是 1-羟烷基-3-苯硫代脲及其类似物。

[0744] 在一个实施方案中,本发明提供降低个体中的循环脂质水平的方法,所述方法包括将本发明的化合物或它的药学可接受的盐、水合物、N-氧化物、或它们的任意组合、或包含其的组合物进行给药。在一个实施方案中,所述个体患有动脉粥样硬化和它的相关疾病、过早老化、阿尔茨海默病、中风、中毒性肝炎、病毒性肝炎、外周血管功能不全、肾脏病、高血糖症、或它们的组合。

[0745] 在一个实施方案中,本发明提供治疗动脉粥样硬化和它的相关疾病的方法,所述动脉粥样硬化和它的相关疾病是心血管疾患、脑血管疾患、外周血管疾患或肠血管疾患,所述方法包括将本发明化合物或它的药学可接受的盐、水合物、N-氧化物、或它们的任意组合、或包含其的组合物进行给药的步骤。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX

或 XI-XII 的化合物。所述方法可进一步包括与一种或多种药剂共同给药、在后或在先给药,所述药剂已知在用于治疗心血管疾病、脑血管疾患、外周血管疾患或肠血管疾患中有用。

[0746] 心血管细胞以及生殖组织、骨、肝和脑表达两种已知的雌激素受体,雌激素受体- α (ER- α) 和雌激素受体- β (ER- β)。这些受体是重要的内源性雌激素、雌激素替代治疗 (ERT) 和药理学雌激素激动剂的目标。雌激素-雌激素受体复合物作为转录因子,促进具有广泛的血管效果的基因表达,包括血管紧张度的调节和对损伤的反应,其可能具有针对抑制动脉粥样硬化和局部缺血性疾病的发生的保护作用。在其他组织,如肝中的雌激素受体可调节两种有益的效果(如在改善脂谱的脱辅基蛋白基因表达中的改变)和反向效果(如凝固蛋白基因表达的提高和/或溶纤维蛋白的降低)。已识别出两种通用的雌激素调节血管效果。在雌激素接触下后几分钟内出现快速、暂时的血管舒张现象,该现象独立于基因表达的改变。雌激素对脉管系统的长效效果如那些涉及限制动脉粥样硬化病变或血管损伤发生的效果,在雌激素处理几小时至几天后出现,并作为它们在血管基因表达的特征改变。孕酮和其他的激素受体在脉管系统中也被表达。

[0747] 在另一实施方案中,本发明提供改善个体中脂谱的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物进行给药,由此改善所述个体中的脂谱。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在改善个体中的脂谱是有用的。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z,或其任意组合。

[0748] 在一些实施方案中,短语“改善脂谱”可能指降低致病的循环脂质水平、降低脉管系统中斑块的形成、改变循环 HDL/LDL 比例、降低 LDL 水平与 HDL 水平的比例、降低循环胆固醇水平、防止脉管系统中脂质的积累或它们的任意组合,或其他与此相关的治疗效果,这将被本领域技术人员所理解。

[0749] 在一个实施方案中,本发明提供对个体中的脉管系统疾患进行治疗、预防、减少死亡危险的方法,其包括将式 (I)-(XII) 的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物进行给药。

[0750] 在一个实施方案中,脉管系统疾患或病症可能包括,特别是大动脉平滑肌细胞增殖、再狭窄、再灌注损伤、血管平滑肌细胞增殖或血管痉挛。

[0751] 雌激素受体 ER- α 和 ER- β 介导很多已知的雌激素心血管效应,并表达于雄性和雌性的血管细胞中。在一个实施方案中,雌激素不足与冠状动脉疾病发生危险的提高相关。雌激素替代治疗减轻了在绝经后女性的这一危险。在一个实施方案中,所述的本发明 NRBA 化合物介导血管细胞中的基因表达、介导离子通道功能、发挥对具有血液活性物质的反应,

以及血管平滑肌细胞增殖和迁移,和内皮细胞增殖。ER- α 和 ER- β 都在源自女性和男性的血管平滑肌细胞中被表达。

[0752] 在一个实施方案中,本发明提供改善冠状动脉功能的方法。在一个实施方案中,本发明提供以下方法:a) 诱导快速的 NO- 依赖性内皮平滑肌依赖性舒张;b) 诱导快速的 NO- 独立的独立平滑肌;和 c) 减轻平滑肌的压迫。在一些实施方案中,所述平滑肌是血管平滑肌。在一些实施方案中,所述平滑肌是主动脉平滑肌。在一些实施方案中,本发明的血管平滑肌是动脉平滑肌。在一些实施方案中,所述本发明血管平滑肌是静脉平滑肌。在本发明其他实施方案中,所述的血管平滑肌是在肾内动脉的、肺动脉的、微循环的、冠状动脉的、肝门静脉的等。根据这些方面,这样的方法通过本发明的 NRBA 或包含其的组合物的给药实现。

[0753] 在另一实施方案中,本发明提供生成一氧化氮和抑制 O_2^- 的方法。在另一实施方案中,本发明提供控制在雄性和雌性中冠状动脉的血管反应性和 调节血管中 NO 和 O_2^- 的形成。根据这些方面,这样的方法通过本发明的 NRBA 或包含其的组合物的给药实现。

[0754] 雌激素的血管影响可分为非染色体和长期的影响。非染色体的血管影响可被用于促进或加强心外膜的冠状动脉循环。根据这些方面,这样的方法通过本发明的 NRBA 或包含其的组合物的给药实现。

[0755] 在一个实施方案中,本发明的化合物包括 NO 合酶的激活。在一个实施方案中,本发明的化合物通过非基因组的机理激活天然平滑肌的 BK 通道。BK 通道指大电导 Ca^{2+} 敏感性钾通道。根据这些方面,本发明的 NRBA 或包含其的组合物的给药在其相关的应用中 useful。

[0756] 在另一实施方案中,本发明提供对个体中的心血管或脑血管疾病进行治疗、预防、减少死亡危险的方法,其包括将包括式 (I)-(XII) 的 NRBA 或它的前药、酯、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N- 氧化物、水合物或它们的任意组合、或包含其的组合物向个体进行给药。在另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XIII 的化合物。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在个体中的心血管和 / 或脑血管疾病的治疗、预防、减少死亡危险中有用。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12b。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12f。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z,或其任意组合。

[0757] 在一个实施方案中,心血管疾病包括特别是冠状动脉的动脉粥样硬化、心绞痛和心肌梗死。在一个实施方案中,脑血管疾病包括颅内或颅外动脉的动脉粥样硬化、中风、昏厥、短暂性脑缺血发作。

[0758] 在一个实施方案中,本发明提供改善个体灵巧和运动的方法,如治疗个体的关节炎。

[0759] 术语“关节炎”,在另一实施方案中,指主要出现在老年人中的非炎症性退化的关节疾病、其特征在于关节软骨的退化、骨肥大或骨边缘肥大、滑膜的变化等。在其他实施方案中,伴有疼痛和僵硬、特别地是在伸展运动后。

[0760] 术语“上升的血压”或“高血压”，在其他实施方案中，指重复的超过 140/90mmHg 的高血压。长期升高的血压可造成眼底血管的改变、心肌增厚、肾衰竭和脑损伤。

[0761] 术语“中风”在其他实施方案中，指由于供血不足造成的脑部神经细胞的损伤，所述供血不足常因血管爆裂或血管凝块而产生。术语“心脏疾病”，在其他实施方案中，指心脏正常的功能和活动障碍，包括心力衰竭。

[0762] 在另一实施方案中，本发明涉及对个体体重减轻的促进、提高或推进的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以个体体重减轻的促进、提高或推进的有效量向个体进行给药步骤。

[0763] 在另一实施方案中，本发明涉及降低、阻断、抑制或减少个体食欲的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以降低、阻断、抑制或减少个体食欲的有效量向个体进行给药步骤。

[0764] 在另一实施方案中，本发明涉及改变个体机体成分的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以改变个体机体成分的有效量，向个体进行给药步骤。在一个实施方案中，改变机体成分包括改变个体变机体的瘦体重、无脂肪体重或它们的组合。

[0765] 在另一实施方案中，本发明涉及改变个体机体的瘦体重或无脂肪体重的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以改变个体机体的瘦体重或无脂肪体重的有效量向个体进行给药步骤。

[0766] 在另一实施方案中，本发明涉及将个体的脂肪转为瘦肌肉的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以将个体的脂肪转为瘦肌肉的有效量向个体进行给药步骤。

[0767] 在另一实施方案中，本发明涉及治疗个体中肥胖症相关代谢疾患的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以治疗个体中肥胖症相关代谢疾患的有效量向个体进行给药步骤。

[0768] 在另一实施方案中，本发明涉及预防、阻断、抑制或减少个体中肥胖症相关代谢疾患的方法，其包括将本文描述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合，以防止、阻断、抑制或减少个体中肥胖症相关代谢疾患的有效量，向个体进行给药步骤。

[0769] 在一个实施方案中，所述肥胖症相关代谢疾患是高血压。在另一实施方案中，所述疾患是骨关节炎。在另一实施方案中，所述疾患是血压上升。在另一实施方案中，所述疾患是中风。在另一实施方案中，所述疾患是心脏病。

[0770] 在另一实施方案中，本发明涉及降低、阻断、抑制或减少个体中的脂肪形成的方法，其包括将本文所述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的

盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合向个体进行给药的步骤。

[0771] 在另一实施方案中,本发明涉及改变个体中干细胞分化的方法,其包括将本文所述的化合物和/或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合,以改变个体中干细胞分化的有效量,向个体进行给药的步骤。

[0772] 在一个实施方案中,本文所述的化合物对治疗、预防、阻断、抑制、或降低肥胖症相关代谢疾患,如高血压、骨关节炎、血压上升、中风或心脏病有用。

[0773] 在一个实施方案中,本文所述的化合物在糖尿病的治疗或停止其进展或治疗其症状中 useful。在另一实施方案中,本文所述的化合物在治疗与糖尿病相关的共存病症中 useful。这些疾病包括:高血压 (HTN)、脑血管疾病、动脉硬化性冠状动脉疾病、黄斑变性、糖尿病视网膜变性 (眼疾病) 和失明、白内障 - 系统性炎症 (特征在于如红细胞沉降率或 C-反应性蛋白的炎症指标的上升)、出生缺陷、妊娠相关糖尿病、子痫前期和妊娠期高血压、肾疾病 (肾功能不全、肾衰竭等)、神经疾病 (糖尿病神经病变)、浅部或系统的真菌感染、充血性心力衰竭、痛风 / 高尿酸血、肥胖症、高甘油三酯血症、血胆固醇过多、脂肪肝疾病 (非酒精性脂肪肝或 NASH) 和糖尿病相关皮肤疾病如糖尿病性类脂质渐进性皮肤坏死 (NLD)、糖尿病水疱 (糖尿病性大疱)、发疹性黄瘤、Digital 硬化、播散性环状肉芽肿和黑棘皮病。

[0774] 在一个实施方案中,本发明提供治疗糖尿病肾病的方法。糖尿病肾病是糖尿病的一种在对糖尿病作出临床诊断前的早期和典型的并发症。神经病变的最早的临床迹象是出现尿中低含量白蛋白但异常的水平 ($> 30\text{mg/天}$ 或 $20\text{ }\mu\text{g/min}$) (微量白蛋白尿),经 10 至 15 年发生白蛋白尿 ($> 300\text{mg/24h}$ 或 $200\text{ }\mu\text{g/min}$)。在 I 型糖尿病患者中,在患者发生微量白蛋白尿时,糖尿病性高血压典型地出现。一旦明显的神经病变出现,肾小球滤过率 (GFR) 的下降将经过一段时间,可能是数年,导致糖尿病个体患者的末期肾脏病 (ESRD)。

[0775] 在一个实施方案中,本发明提供治疗糖尿病神经病变的方法。糖尿病神经病变是因糖尿病而造成的一类神经疾病。糖尿病神经病变造成手、臂、足和腿的麻木、间或的疼痛和衰弱。糖尿病的神经性问题可能出现在每一个器官系统中,包括消化道、心脏和外生殖器。糖尿病神经病可分类为外周的、自身的、近段的和焦点的。外周神经病造成脚趾、足、腿、手和臂的疼痛或感觉的丧失。自身神经病造成消化道、肠和膀胱功能,性反应和汗分泌的改变,也可影响心脏和控制血压的神经。近端神经病造成大腿、髋或臀的疼痛,并导致腿的衰弱。焦点神经病导致某一神经或一组神经突然性的衰弱,造成肌肉衰弱或疼痛。机体的任意神经都可被影响。

[0776] 在一个实施方案中,通过本发明寻求治疗的个体患有高胰岛素血症。高胰岛素血症是基础性疾病的信号,使胰腺分泌过多的胰岛素。最常见的高胰岛素血症的病因是胰岛素抵抗,在这一疾病中,机体对胰岛素的影响产生抵抗,且胰腺试图产生更多的胰岛素加以弥补,高胰岛素血症与 II 型糖尿病相关。

[0777] 在一个实施方案中,通过本发明寻求治疗的个体患有胰岛素抵抗。胰岛素抵抗指正常的胰岛素量不足以产生从脂肪、肌肉和肝细胞正常的胰岛素反应。在脂肪细胞中的胰岛素抵抗导致储存的甘油三酯的水解,使血浆中游离的脂肪酸增多。在肌肉细胞中胰岛素抵抗减少葡萄糖吸收,而在肝细胞中则减少葡萄糖储备,随着这两个影响而来的是血糖的

升高。因胰岛素抵抗的胰岛素高血浆水平和葡萄糖常导致代谢综合征和 II 型糖尿病。

[0778] 在一个实施方案中,本发明提供在人类个体中治疗血管疾病的方法,其包括将本发明的化合物或它的异构体、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物或它们的任意组合向个体进行给药的步骤。

[0779] 在一个实施方案中,本发明提供方法用于 a) 治疗、预防、阻断、抑制动脉粥样硬化 b) 治疗、预防、阻断、抑制因脂肪沉积造成的肝损伤,其包括将本文所述的化合物和 / 或它的类似物、衍生物、异构体、代谢物、药学可接受的盐、药学产物、水合物、N-氧化物、前药、多晶型物、晶体或它们的任意组合、或包含其的组合物,以治疗、预防或抑制因脂肪沉积造成的动脉粥样硬化和肝损伤的有效量,向个体进行给药的步骤。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0780] 在一个实施方案中,本文所述的化合物在 a) 治疗、预防、阻断、抑制、或减少动脉粥样硬化 ;b) 治疗、预防、阻断、抑制因脂肪沉积造成的肝损伤中 useful。在另一实施方案中,所述化合物是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0781] 在一个实施方案中,动脉粥样硬化指缓慢、复杂的疾病,开始自动脉最内层的损伤。在另一实施方案中,动脉壁损伤的原因可能包括 a) 在血液中上升的胆固醇水平 ;b) 高血压 ;c) 吸烟 ;d) 糖尿病。在另一实施方案中,在吸烟者体内的疾病是可治疗的,虽然事实上吸烟可能使动脉粥样硬化大大恶化,并加速其在冠状动脉、腿主动脉和动脉中的生长。类似地,在另一实施方案中,本发明的方法可能在用于治疗具有早发心血管疾病家族史的患者,这些患者具有更高的动脉粥样硬化危险。

[0782] 在一个实施方案中,因脂肪沉积造成的肝损伤指肝细胞中脂肪的堆积所形成的脂肪肝,可能与肝的炎症相关或可能导致肝的炎症。这能够造成肝的结疤和硬化。当结疤变广时,其被称为肝硬化。

[0783] 在另一实施方案中,脂肪蓄积在肝中为肥胖症。在另一实施方案中,脂肪肝也与糖尿病、高血甘油三酯和酒精的过度使用相关。在另一实施方案中,脂肪肝可能随某些疾病共同出现,如结核病和营养不良、肥胖症的肠旁路外科手术、机体中过量的维生素 A,或某些药物的使用,如丙戊酸 (商品名 :Depakene/Depakote) 和皮质类固醇 (可的松,泼尼松)。有时脂肪肝作为妊娠并发症出现。

[0784] 高血压是另一种与肾疾病的并存疾病因素。在一些实施方案中,根据本发明的肾疾病治疗可能包括将本发明的化合物和治疗高血压的药剂进行伴随治疗。

[0785] 在一个实施方案中,本文所述的化合物在治疗炎症和相关疾病中 useful,如 :a) 预防、治疗或逆转关节炎 ;b) 预防、治疗或逆转关节炎病症,如贝赫切特病 (自身免疫性脉管炎)、滑囊炎、二羟焦磷酸钙结晶沉积症 (CPPD) (或假性痛风)、腕管综合征、结缔组织病、局限性回肠炎、埃勒斯 - 当洛综合征 (EDS)、纤维肌痛、痛风、传染性关节炎、炎症性肠病 (IBD)、青少年关节炎、系统性红斑狼疮 (SLE)、莱姆病、马方综合征、肌炎、骨关节炎、多发性关节炎、风湿性多肌痛、银屑病、银屑病关节炎、雷诺现象、反射性交感神经萎缩综合征、Reiter 综合征、风湿性关节炎、硬皮病、斯耶格伦综合征、肌腱炎或溃疡性结肠炎 ;c) 预防、治疗或逆转自身免疫性疾病。

[0786] 在一个实施方案中,本文所述的化合物在预防包括急性衰竭综合征 (外科手术术后) 或激素剥夺治疗 (ADT) 诱发的副作用如肌肉量减少、肌肉强度减少、虚弱、性腺功能减

退、骨质疏松、骨质减少、BMD 下降和 / 或骨量下降在内的医源性影响中 useful。

[0787] 在一个实施方案中,所述化合物和 / 或组合物和 / 或其使用方法用于人类个体的治疗,其中,在一个实施方案中,所述个体是男性,或在另一实施方案中,所述个体是女性。

[0788] 在一个实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物作为单一活性成分进行给药。但是,本发明的范围也包括用于激素治疗、干眼症、前列腺癌的治疗延缓前列腺癌的进展、以及防止和 / 或前列腺癌的复发、骨质疏松的治疗的方法,其中包括将所述化合物与一种或多种治疗剂进行组合给药。这些药剂包括,但不限于:抗雌激素剂、抗癌药物、5- α 还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、孕酮、与其他核激素受体作用的药剂、孕酮、雌激素、PDE5 抑制剂、阿朴吗啡、双磷酸盐、以及一种或多种其他 NRBA。

[0789] 由此,在一个实施方案中,本发明的方法包括将本发明的化合物与如曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮的糖尿病药剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与 LHRH 类似物进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与可逆转的雄激素剥夺剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与抗雌激素剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与抗癌药物进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与 5- α 还原酶抑制剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与芳香酶抑制剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与孕酮进行组合给药。本发明的方法包括将本发明化合物与其他核激素受体作用的药剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与孕酮进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与雌激素进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与 PDE5 抑制剂进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与阿朴吗啡进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与双磷酸盐进行组合给药。在另一实施方案中,本发明的方法包括将本发明化合物与一个或多个 SARM 进行组合给药。在一些实施方案中,本发明的方法包括含所述化合物和如上所述的药剂的组合制剂。在一些实施方案中,所述的组合制剂可被改变,如为了解决将受治疗的亚群体的需要,或对于单一个体的需求,根据疾病的特殊性、严重程度、年龄、性别或体重不同的需要,可由本领域技术人员轻易地完成。在一些实施方案中,本发明的方法包括治疗单个患者需求的个体化药物方法。在一个实施方案中,不同的需要可根据特定的疾病、疾病的严重程度、患者的总体医学状态、或患者的年龄。在一些实施方案中,个体化药物指应用基因组数据以更好地对药物干扰的传递进行定位。个体化药物的方法,在一些实施方案中,是作为发现和临床测试本发明的新产物的工具。在一个实施方案中,个体化药物包括应用临床上有用的诊断工具,可帮助确定对于特定的疾病或病症患者的易患病性。在一些实施方案中,个体化用药是综合方法,其利用对患者和健康个体的分子学分析以指导药物及诊断剂的发现和开发的所有阶段中的决定;并在临床实践中应用这一知识,以更有效地通过改进的预防、诊断、治疗和监测方法给出精确和有质量的健康护理。

[0790] 氧化性损伤可包括因多种细胞产物的氧化而造成的细胞和组织损伤,可通过过氧化物的生成和自由基对细胞和组织组分的损伤,如损伤细胞整体、细胞膜、DNA 等造成损伤。

[0791] 在另一实施方案中,本发明提供对个体中的氧化性损害相关疾病进行治疗、预防、抑制、降低它们的发病率的方法,其包括将包括式(I)-(XII)的化合物或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药,由此在个体中对氧化性损害相关疾病进行治疗、预防、抑制、降低其发病率。

[0792] 在一些实施方案中,所述氧化性相关疾病、疾患或病症可包括癌症、皮肤疾患、神经变性疾病如阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化的神经变性疾病,包括前列腺癌和结肠癌的多种类型癌症,如中风的心血管疾病和多种老年性痴呆,和动脉粥样硬化、或年龄相关的黄斑变性。

[0793] 炎症是常见的和潜在的虚弱病症,其在当可保护我们防止被传染和外界物质如细菌和病毒的白细胞和内源性化学物作用于伤口周围或感染组织时出现。但是在一些疾病中,机体的防御系统(免疫系统)在没有外界物质需清除时,触发感染性的反应。在这些被称为自身免疫性疾病的疾病中,机体正常保护性的免疫系统造成它自身组织的损害。所述的机体的反应就象正常组织被感染或有些异常那样。一些,但不是关节炎的全部类型指示错误的炎症的结果。关节炎是通用的描述关节炎的术语,并影响了超过2-4%的全球人口。有许多医药可用于降低肿胀和炎症,并希望防止或减小炎症性疾病的进展至最低。这些医药包括非甾体抗炎药(NSAIDs- 如阿司匹林、布洛芬或萘普生)、皮质类固醇(如强的松),抗疟药剂(如羟基氯喹)和其他医药包括金剂、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、青霉素胺、环磷酰胺和环孢霉素。

[0794] 雌激素受体和它的配体作为炎症治疗剂的作用已受到考虑。通过异构性的ER- β 被认为可调节所述的影响。由雌二醇或如雷洛昔芬和他莫昔芬的SERM治疗的老鼠已表明对脂多糖诱发的炎症反应发病率的降低。炎症反应可被调节的途径之一是通过NF κ B途径的被激活。核受体配体通过蛋白蛋白作用抑制NF κ B活性。近来已表明SERM通过抑制对其他增殖组织不具有雌激素影响的NF κ B功能,抑制炎症性反应。

[0795] 在一个实施方案中,本文所述的NRBA化合物在治疗炎症和相关疾病中 useful,如 a) 预防、治疗或逆转关节炎;b) 预防、治疗或逆转关节炎病症,如贝赫切特病(自身免疫性脉管炎)、滑囊炎、二羟焦磷酸钙结晶沉积症(CPPD)(或假性痛风)、腕管综合征、结缔组织病、局限性回肠炎、埃勒斯-当洛综合征(EDS)、纤维肌痛、痛风、传染性关节炎、炎症性肠病(IBD)、青少年关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、莱姆病、马方综合征、肌炎、骨关节炎、多发性关节炎、风湿性多肌痛、银屑病、银屑病关节炎、雷诺现象、反射性交感神经萎缩综合征、Reiter氏综合征、风湿性关节炎、硬皮病、斯耶格伦综合征、肌腱炎或溃疡性结肠炎;c) 预防、治疗或逆转自身免疫性疾病;d) 慢性肾病(CKD)。

[0796] 在另一实施方案中,本发明提供对个体中的炎症性疾病、疾患或病症进行治疗、预防、抑制、降低它们的发病率的方法,其包括将包含式(I)-(XII)或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合的组合物进行给药,由此对个体中的炎症性疾病、疾患或病症进行治疗、预防、抑制、降低其发病率。在一些实施方案中,ER- β 激动剂在对个体中的炎症性疾病、疾患或病症进行治疗、预防、抑制、降低其发病率中 useful。在另一实施方案中,本发明的ER- β 激动剂是表1中的化合物12b。在另一实施方案中,本发明的ER- β 激动剂是表1中的化合物12f。在

另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12h。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12p。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12s。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12u。在另一实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂是表 1 中的化合物 12z,或其任意组合。

[0797] 在一些实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂抑制上皮间质增生(图 3,实施例 4),其可对解剖学上的阻塞发展产生影响,这可降低炎症,从而治疗炎症。在一个实施方案中,本发明的 ER- β 激动剂松弛平滑肌,其可降低尿道的症状,影响 BPH 的发展,这可降低炎症,从而治疗炎症。

[0798] 在一些实施方案中,所述炎性疾病、疾患或病症可包括急性炎症、关节炎(总体)、风湿性关节炎,系统性红斑狼疮、哮喘、急性炎症、慢性炎症、关节损害、关节肿胀、关节糜烂、化脓或它们的任意组合。

[0799] 在一个实施方案中,关节发炎是最常见的疼痛,跛行和身体活动的丧失,不但在人类中,而且在动物中(特别是对于马)存在。这一虚弱病症的特征在于水肿、发红、发热和疼痛。如果遗留未处理,关节炎症也可导致关节滑膜的损伤,并且导致关节软骨产生永久性的虚弱病症。在发炎期间出现的水肿、发红和疼痛是关节生理学变化的结果。例如,滑膜的渗透性在发炎期间增加,使得滑膜液渗漏至关节组织。关节血管系统中血流和压力的改变也在发炎期间出现。此外,关节细胞的代谢活动在发炎期间增加。

[0800] 在另一实施方案中,本发明提供对个体中的关节炎症进行治疗、预防、降低其发病率的方法,其包括将包含式(I)-(XII)的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合的药物组合物进行给药,从而对个体中的关节炎症进行治疗、预防、抑制、降低其发病率。另一实施方案中,所述 NRBA 是式 1-4、IV-IX 或 XI-XII 的化合物。

[0801] 在一个实施方案中,本发明的 NRBA 在细胞表面与它们的同源受体结合,易位至细胞核并发挥它们的影响。在一个实施方案中,这样的影响可能包括特别是特定基因表达的调节,并可能进而在凋亡的抑制、蛋白酶途径的激活及其他中起作用。

[0802] 在另一实施方案中,本发明的 NRBA 与同源受体结合,并在线粒体内易位,此时它们与线粒体 DNA 缔合,进而在增加的呼吸链活性、TGF 诱导的凋亡的抑制和/或锰超氧化物歧化酶的激活及其他中起作用。

[0803] 超氧化物歧化酶(SODs)是在细胞防御自由基氧化时的关键酶。通过将超氧化自由基催化降解为水和过氧化氢,SODs 在减少与如缺血性损伤、慢性肺病、阿尔茨海默病、唐氏综合征、炎性疾病、心血管疾病、免疫系统下降、脑功能障碍、白内障和其他的老化和退行性疾病中发挥重要作用。

[0804] 在一个实施方案中,本发明提供在个体中治疗、减轻和/或预防活性氧物质介导的损伤的方法,其包括将式(I)-(XII)的 NRBA 或它的前药、类似物、异构体、代谢物、衍生物、药学可接受的盐、药学产物、多晶型物、晶体、杂质、N-氧化物、酯、水合物或它们的任意组合向个体进行给药。在一个实施方案中,所述的活性物质包括活性氧中间体,且所述 NRBA 促进或增强细胞超氧化物歧化酶的活性。在一个实施方案中,所述活性物质包括活性氮中间体,且所述 NRBA 促进或增强细胞一氧化氮合酶的活性。

[0805] 在一些实施方案中,这样的损伤与多种疾病相关,例如但不限于,如冠状动脉病和

动脉粥样硬化的心血管疾病、如阿尔茨海默病和 / 或多发性硬化的神经变性疾病、如 HCV 感染及其并发症的感染、如狼疮的自身免疫性疾病、癌症和其他被本领域技术人员所理解的疾病。

[0806] 在一些实施方案中, 这样的活性导致致病性凋亡的抑制, 所述凋亡如在多种疾病状态中所出现的凋亡, 所述疾病状态如神经变性疾病或疾患、青光眼、自身免疫性疾病和其他将被本领域技术人员所理解的疾病状态。

[0807] 在一些实施方案中, 本发明的化合物的特征在于具有式 I 至 XII 的结构, 并包括它的任意实施方案, 定位于细胞溶质或溶质器官中, 如线粒体, 其中这样的化合物可影响细胞信号转导途径, 并由此实现本文所述的方法。例如, 在一个实施方案中, 所述化合物可能与细胞蛋白作用并由此产生协同的预期效果。在一些实施方案中, 在细胞的信号转导途径中, 产生预期的效果。在其他实施方案中, 式 I 至 XII 的化合物拮抗细胞中特定的反应或途径, 否则所述反应或途径产生不期望的效果, 如使疾病恶化, 由此本文所述的化合物在这样的方法中通过它们的能力干扰和拮抗细胞中或个体中的发病机理。

[0808] 在一些实施方案中, 本发明的药剂可改变细胞内的信号转导途径或对这样的途径或级联的反应性。

[0809] 在一些实施方案中, 特征在于具有式 I-XII 的结构并包括它的任意实施方案的本发明的化合物的下游效应可被受生长因子激活的细胞内激酶信号转导途径控制。在一些实施方案中, 所述化合物可影响激素和它的受体结合的下游信号, 如以糖原合成酶激酶 3 (GSK3) 为例, 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 途径的效应物激酶, 可通过本发明化合物的给药进行激活, 转而影响如在神经母细胞瘤细胞的特定细胞内的 ER α 活性, 并由此实现一些本发明的方法。在一些实施方案中, 本发明的化合物可造成 GSK3 更强的表达, 其进而刺激或提高 ER 依赖性基因表达。

[0810] 要理解, 本文所述的任意化合物的任意使用可被用于治疗本文所述的任意疾病、疾患或病症, 并代表本发明的实施方案。

[0811] 以下给出的实施例是为了更完整地详述本发明优选的实施方案。但是, 它们决不应被认为是对本发明宽范围的限制。

[0812] 实施例

[0813] 实施例 1

[0814] 本发明的 NRBA 的一些实施方案的雌激素受体结合亲和性、激动剂和拮抗剂活性

[0815] 材料和方法:

[0816] ER 结合亲和性通过以下的方法之一进行测定:

[0817] 方法 1:

[0818] 人类重组雌激素受体 (ER) 在昆虫 Sf9 细胞中表达, 并使用氘代雌二醇进行放射竞争性结合测定。如果经测试的 NRBA 在 $1 \mu\text{M}$ (1000nM) 浓度下显示出对 [^3H] 雌二醇结合的 $\geq 50\%$ 的抑制, 则使用四种浓度测定所述化合物以确定 IC_{50} 和 K_i 估计值。

[0819] 方法 2:

[0820] 也通过使用对 ER α 和 ER β 都有高亲和性的配体 [^3H]-雌二醇 ([^3H]- E_2 , PerkinElmer) 进行体外竞争性放射配体-结合测定测定了 NRBA 的雌激素受体 (ER) 结合亲和性。 [^3H]- E_2 的平衡解离常数 (K_d) 通过将浓度逐渐增大的 [^3H]- E_2 (0.01 至 10nM) 与细菌

表达的 ER α 或 β 配体结合结构域 (LBD) 一起在 4°C 温育 18 小时 (h) 来测定。通过在温育混合物中加入 1000nM E₂ 测定非特异性结合。在温育混合物中, 为饱和 ER α 和 ER β 结合位点所需的 [³H]-E₂ 的最低浓度分别是 1nM。NRBAs 的结合亲和性在相同条件下, 通过将增加浓度 (3×10^{-2} 至 1000nM) 的配体和分离的 ER LBD 以及 1nM [³H]-E₂ 一起温育来测定。在温育后, 结合和游离的 [³H]-E₂ 通过使用 Harvester (PerkinElmer) 真空过滤进行分离。简言之, 使该温育混合物通过高亲和蛋白结合过滤器过滤, 并经数次洗涤以除去任何未结合的放射性物质。该滤板经风干并在底部密封。在每一个孔中加入闪烁混合物 (Scintillation cocktail) 并将板的顶部密封。放射性在 TopCount NXT Microplate 闪烁计数器中进行计数。

[0821] 在每种 NRBA 浓度的 [³H]-E₂ (B) 的特异性结合通过减去非特异性的 [³H]-E₂ 结合得到, 并以不存在 NRBA (B₀) 的条件下的 [³H]-E₂ 特性性结合的百分数表示。使 [³H]-E₂ 的特异性结合下降 50% 的 NRBA 浓度 (IC₅₀) 通过使用 SigmaPlot (SPSS Inc., Chicago, IL) 的非线性回归分析进行计算机拟合而确定下述方程:

[0822]
$$B = B_0 * [1 - C / (IC_{50} + C)]$$

[0823] 其中 C 是 SERM 的浓度。

[0824] NRBA 的平衡解离常数 (K_i) 的计算如下:

[0825]
$$K_i = K_d * IC_{50} / (K_d + L)$$

[0826] 其中 K_d 是 [³H]-E₂ 的平衡解离常数 (ER α = 0.65nM, ER β = 1.83nM), L 是 [³H]-E₂ (1nM) 的浓度。

[0827] 表 1 列出了一系列 NRBAs。代表性的 NRBAs 描述如下, 并提供其在特定的实验条件下的活性。要理解, 尽管在所采用的实验条件下, 所指示的化合物可显示出特定的活性 (如化合物 12b 是激动剂), 但在一些实施方案中, 作为所使用的特定细胞等的函数, 这样的化合物在不同的实验设置下可具有另外或可变的活性。

[0828] 本发明 NRBAs 的代表性实例和它们在所指示条件下的活性如下:

[0829] 表 1:

[0830]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
雌二醇(E2)	
丙基吡唑三醇 (PPT)	
二丙腈 (DPN)	
12a 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。67%收率。M.p.312.3-313.4 °C。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.26 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.20 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.97 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.49 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz)。MS <i>m/z</i> 276 (M+Na) ⁺ 。
12b 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮;	白色固体。49%收率。M.p.264.0-266.0 °C。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 6.84 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz)。MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ 。
12c 4-溴-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。24%收率。M.p.266.3-266.8 °C。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 9.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz)。MS <i>m/z</i> 345 (M+H) ⁺ 。
12d 4-溴-2-(3-氟-4-羟基苯基)-6-羟基-异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。79%收率。M.p.254.3-254.6 °C。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.74 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 11.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 7.11-6.99 (m, 4H)。MS <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺ 。
12e 4-溴-2-(4-氟苯基)-6-羟基-异	白色固体。83%收率。M.p.250.4-250.9 °C。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.76 (s, 1H), 8.14 (d,

[0831]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	1H, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz)。MS m/z 336 (M+H) ⁺ 。
12f 4-氯-6-羟基-2-(4-羟基苯基)- 异喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	白色固体。67%收率。M.p.288.6-289.6 °C。 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.72 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz)。MS m/z 288 (M+H) ⁺ 。
12g 4-氯-2-(3-氟-4-羟基苯基)-6- 羟基-异喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	白色固体。50%收率。M.p.264.0-264.5 °C。 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.75 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.12-7.00 (m, 4H)。MS m/z 304 (M+H) ⁺ 。
12h 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-碘异 喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	白色固体。80%收率。M.p.249.3-249.8 °C。 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.66 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz)。MS m/z 378 (M-H)-。
12i 4-溴-6-羟基-2-(3-羟基苯基)- 异喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	白色固体。84%收率。M.p.274.2-274.8 °C。 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.74 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 6.86-6.83 (m, 3H)。MS m/z 332 (M-H)-。
12j 8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧 基-异喹啉-1(2 <i>H</i>)-酮	白色固体。86%收率。M.p.223.7-224.2 °C。 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.02 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$

[0832]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
	Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 3.85 (s, 3H)。MS m/z 282 (M-H)-。
12k 5-溴-8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基-异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。89%收率。M.p.254.7-255.2 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.35 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。MS m/z 360 (M-H)-。
12l 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。42%收率。M.p.322.9-323.5 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz)。MS m/z 268 (M-H)-。
12m 5-溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。52.6%收率。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.17 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.51 (s, 1H)。MS m/e 347.5 (M-H)-。
12n 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6-羟基-4-碘异喹啉-1(2H)-酮	浅黄色固体。76.7%收率。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.69 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz), 7.07-6.99 (m, 4H)。MS m/e 395.8 (M-H)-。
12o 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基-3-甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	通过类似于实施例 14 的方法合成。白色固体。87.5%收率。M.p.243.5-244.0 °C (分解温度)。H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.70 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 4H), 6.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.15 (s, 3H)。

[0833]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
	MS m/e: 345.7 [M-H] ⁻ 。
12p 2-(4-羟基苯基)-6,8-二羟基-异 喹啉-1(2H)-硫酮	黄色固体。65.8%收率。M.p.289.9-300.2 °C (分解温度)。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 14.18 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.13 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.42 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz)。
12q 8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧 基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5- 腈	白色固体。54.3%收率。M.p.328.6-330.0 °C (分解温度)。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.76 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。
12r 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异 喹啉-1(2H)-硫酮	黄色固体。27.1%收率。M.p.238.7-240.1 °C (分解温度)。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz)。
12s 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟 基异喹啉-1(2H)-酮	类似实施例 14 的方法进行合成。黄色固体。21.2%收率。M.p.316.8-318.2 °C (分解)。MS: <i>m/e</i> 285.8 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 12.87 (s, 1H), 10.33 (s, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.58 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.44 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.28 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz)。
12t 2-(3-氟-4-羟基苯基)-8-羟基	类似实施例 14 的方法进行合成。白色固体。76.3%收率。M.p.204.2-205.0 °C (分解温度)。MS: <i>m/z</i> 324.2

[0834]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮	$[M+Na]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.91 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.44 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 3.85 (s, 3H)。
12u 4-溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。67.7%收率。 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.12 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。MS: m/e 347.8 (M-H)-。
12v 4-溴-8-羟基-2-(4-羟基苯基)-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。27.7%收率。M.p.248.6-245.0 °C (分解温度)。MS: m/e 361.8 [M-H] $^-$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.20 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 3.90 (s, 3H)。
12y 4-氯-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。49.4%收率。 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.09 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。MS: m/e 301.8 (M-H)-。
12z 4-溴-6,8-二羟基-2-(3-氟-4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。48.2%收率。 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=2.4$ Hz), 7.16-7.01 (m, 2H), 6.61 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。MS: m/e 363.9 (M-H)-。
14a 4,5-二溴-2-(3,5-二溴-4-羟基苯基)-6-羟基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。49.4%收率。MS: m/z 567.0 [M-H] $^-$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=8.7$ Hz)。

[0835]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
14b 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。47.6 %收率。Mp.330.0-332.1 °C (分解温度)。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.09 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.25 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.51 (s, 1H)。
14c 4-(1,2-二溴乙基)-6-羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。10.5%收率。MS: <i>m/z</i> 277.8 [M-2HBr] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.42 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 6.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 4.66 (t, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 2.82 (d, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz)。
14d 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯	白色固体。94.1%收率。MS: <i>m/z</i> 452.1 [M+Na] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.07 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.02 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.72 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14e 4,5-二溴-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。45.6%收率。MS: <i>m/z</i> 428.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 14.06 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.86 (s, 1H)。
14f 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。87.0%收率。MS: <i>m/z</i> 280.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.43 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 7.01 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz), 6.88 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.8 Hz), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 5.64 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz), 5.26

[0836]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
	(dd, 1H, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz)。
14g 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈	白色固体。92.6%收率。MS: m/z 307.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14h 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈	白色固体。68.5%收率。MS: m/z 279.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz)。
14i 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	白色固体。75.2%收率。MS: m/z 307.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.63 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14j 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	白色固体。83.3%收率。MS: m/z 387.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 4.02 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14k 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	浅黄色固体。36.0%收率。MS: m/z 357.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.40 (s, 1H),

[0837]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	9.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)。
14l 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮	浅黄色固体。75.3%收率。MS: m/z 293.9 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.22 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.8$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 5.66 (dd, 1H, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 5.30 (dd, 1H, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz)。
14m 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈	浅黄色固体。72.7%收率。MS: m/z 307.0 $[M+Na]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.43 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)。
14n 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	白色固体。46.1 %收率。MS: m/z 279.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.04 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.24 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=7.5$ Hz)。
14o 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-4-乙烯基-1,2-二氢异喹啉-8-腈	黄色固体。78.1 %收率。MS: m/z 305.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.12 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.94-6.84 (m, 3H), 5.68 (dd, 1H, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz), 5.31 (dd, 1H, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz)。

[0838]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
14p 4-氯-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-腈	黄色固体。54.5 %收率。MS: m/z 318.8 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz)。
14q 4-溴-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。85.9%收率。Mp.153.8-154.3 °C。MS: 360.4 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 8.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 6.62 (dd, 1H, J = 7.5 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。
14r 6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈	白色固体。92.6%收率。Mp.204.8 °C (分解温度)。MS: m/z 307.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.27 (dd, 1H, J ₁ = 8.7 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14s 8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。83.7%收率。Mp.154.5-155.0 °C。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 12.98 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.06 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.45 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14t 4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基三氟甲磺酸酯	白色固体。78.7%收率。MS: m/z 464.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.02 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
14u 4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-	白色固体。69.7 %收率。MS: m/z 341.2 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 2.5 Hz),

[0839]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
腈	7.42 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 4.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。
14v 异喹啉-1,6-二醇	白色固体 (mp 分解度)。收率 = 87%; MS(ESI) m/z 161.9 $[M+H]^+$, 184.0 $[M+Na]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 10.90 (bs, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 6.9, 5.7$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)。
14w 6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	棕色固体 (mp 分解)。收率 = 32%; MS(ESI) m/z 268.0 $[M+H]^+$, 290.0 $[M+Na]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 10.35 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.06-6.92 (m, 4H), 6.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。
14xME 4-溴-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体 (mp 分解) 收率 = 42%; MS(ESI) m/z 345.8 $[M-H]$; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 10.72 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)。
14xAC 4-(6-乙酰氧基-4-溴-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯乙酸酯	白色固体 (mp; 200-201 °C) 收率 = 86%; MS(ESI) m/z 440.1 $[M+Na]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。Mass(ESI, positive) m/z 440.1 $[M+Na]^+$
14xME_AC 4-(4-溴-6-甲氧基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯乙酸酯	白色固体 (mp; 189-190 °C)。收率 = 87%; MS(ESI) m/z 389.0 $[M+H]^+$, 412.1 $[M+Na]^+$; 1H NMR $CDCl_3$, 300 MHz): 8.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s,

[0840]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
	1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。
14yAM 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-碳酰亚胺酸	类白色固体。mp >300°C Mass(ESI, 正离子) m/z 397.0 $[M+Na]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_3) δ 10.84 (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, OH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.41 (s, 1H, OH 或 NH), 7.20-7.17 (m, 2H, ArH), 7.13 (s, 1H, OH 或 NH), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.86-6.83 (m, 2H, ArH), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH)。
14yME 甲基 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸	白色固体。mp 296°C (分解温度); Mass(ESI, positive) m/z 390.2 $[M+H]^+$; Mass(ESI, negative) m/z 387.8 $[M-H]^-$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_3) δ 11.10 (s, 1H, OH), 9.76 (s, 1H, OH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.27-7.19 (m, 2H, ArH), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.87-6.83 (m, 2H, ArH), 3.72 (s, 3H, OCH_3)。
14z 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-羧酸	
15a 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。87.9%收率。M.p.296.9-297.5 °C。MS: 330.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 6.87-6.82 (m, 3H)。

[0841]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
15b 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮:	白色固体。72.5%收率。M.p.295.1-296.0 °C。MS: 360.1 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10.28 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.38 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 6.87-6.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H)。
15c 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟基-4-乙基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。67.6%收率。M.p.221.9-223.0 °C。MS: 311.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.12 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.8 Hz), 6.57 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.34 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 5.67 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz), 5.30 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz)。
15d 2-(3-氟-4-羟基苯基)-6,8-二羟基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-腈	白色固体。63.4%收率。M.p.280.8-282.0 °C。MS: 310.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 12.35 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 11.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.4 Hz), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.41 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz)。
15e 6-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-乙基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。36.5 %收率。M.p.>240.0 °C (分解温度)。MS: 277.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.33 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.8 Hz), 7.25 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.15 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.83 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 5.44 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz), 5.19 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz)。

[0842]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
15f 4-溴-6-羟基-2-(4-羟基苯基)-8-乙烯基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。54.5 %收率。M.p.>188.0 °C (分解温度)。MS: 355.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10.71 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.83 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 5.47 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.5 Hz)。
15g 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。83.3%收率。M.p.141.3-142.0 °C MS: 373.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10.32 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.32 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.30 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 3.80 (s, 3H)。
15h 6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。89.9%收率。M.p.133.2-134.0 °C MS: 343.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.31 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.16 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.32 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.31 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz)。
15i (E)-6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-4-(丙-1-烯基)异喹啉-1(2H)-酮	白色固体。78.7%收率。M.p.206.9-207.0 °C MS: 310.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.26 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.24 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.45 (d, 1H, <i>J</i> = 15.0 Hz), 6.31 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.10-6.03 (m, 1H), 1.83 (d, 3H, <i>J</i> = 6.5 Hz)。

[0843]

化合物#和 IUPAC 名称	物理表征
15j (E)-乙基 3-(8-羟基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸酯	白色固体。76.4%收率。M.p.160.2-160.7 °C。MS: 396.1 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 7.46 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.74 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.60 (d, 1H, <i>J</i> = 11.4 Hz), 6.56 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 4.18 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)。
15k (E)-3-(6-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸	黄色固体。74.9%收率。M.p.>350.0 °C。MS: 321.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 15.5 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.36 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz)。
15l (E)-3-(6,8-二羟基-2-(4-羟基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烯酸	黄色固体。33.3%收率。M.p.>350.0 °C。MS: 337.9 [M-H] ⁻ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 15.9 Hz), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.70 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.40 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.34 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz)。
15m 4-氯-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-8-基 4-(三氟甲基)苯甲酸酯	白色固体。94.9%收率。M.p.195.4-196.0 °C。MS: 526.2 [M+Na] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8.26 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.94 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.85 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.97 (d, 2H, <i>J</i> = 9.0 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

[0844] 表2描述了本发明NRBAs的一些实施方案对各自的雌激素受体的竞争性抑制。重组 ERα 或 ERβ 配体结合结构域与 [³H]-雌二醇和浓度提高的本发明NRBAs的一些实施方

案共同温育,所述 NRBA 的浓度范围从 10^{-11} 至 10^{-4} M。在温育后,将板在 GF/B 过滤器上收集,并且放射活性经 TopCount NXT(PerkinElmer)测定。非特异性的结合值从总体结合值中扣除,得到特异性结合值。 $[^3\text{H}]$ -雌二醇在 100nM 化合物处理下的百分抑制率如下所示:

[0845] 表 2. NRBA 对 $[^3\text{H}]$ -雌二醇与 ER α 和 ER β 结合的抑制百分率

[0846]

化合物	ER- α	ER- β
12b	0	53.6
12d	0	38.7
12f	0	47.5
12g	0	29.4
12h	7.7	40.5
12l	2.5	34.4
12m	5.2	0
12n	6.2	8.7
12p	25.8	80.7
12r	35.7	75.5
12s	4.5	52.8
12u	61.3	96.7
12y	51.9	97.5
12z	52.8	95.3

[0847] 表 3 描述了本发明的 NRBA 的一些实施方案的 ER- α 和 ER- β 的结合常数 (K_i 值)

[0848]

化合物	ER- α 结合常数 (nM)	ER- β 结合常数 (nM)
12b	998	49
12u	32	3
12z	40	3
14l	76	6
14m	94	7
14k	> 394	46

[0849] 在表 3 中, NRBA 在极低的浓度下抑制 Cyp 3A 和 / 或 Cyp 2C9, 除 12b 之外 [数据未显示]。

[0850] 实施例 2

[0851] NRBA 对 ER- α 和 ER- β 反式激活的效应

[0852] COS 或 293 细胞在不含有酚红 +10% cs FBS 的 DME 中铺板, 24 孔板中每孔 90000 个细胞, 并使细胞受 0.25 μg “ERE-LUC”载体和 0.02 μg 对照 CMV-LUC, Renilla 转染, 在“ERE-LUC”载体中萤火虫荧光素酶基因受两个雌激素响应元件驱动, 在对照 CMV-LUC, Renilla 中荧光素酶基因受 CMV 启动子驱动。并且 25ng ER- α 、50ng ER- β 或 12.5ngAR 通过阳离子脂质体 (lipofectamine) 被引入。所有受体从大鼠组织中克隆至 PCR3.1 载体骨架。转染后 24 小时, 细胞经本发明的化合物、雌激素、DHT 和其他 NRBA 或它们的组合处理。转染 48 小时后, 收集细胞, 并测定萤火虫和 Renilla 荧光素酶活性。

[0853] 本发明的 NRBA 的代表性实例和它们在所指示条件下的活性如下所示

[0854] ER- α 激动剂: 12y (ER- α : K_i = 36nM; 12u (ER- α : K_i = 32nM;

[0855] 对比 1nM 雌二醇, 100nM 12u 的 % 活性 = 62%)。

[0856] ER- β 激动剂: 12b (ER- β : K_i = 49nM; 对比 1nM 雌二醇, 100nM 12b 的 % 活性 = 79%), 12p (ER- β : K_i = 17nM; 对比 1nM 雌二醇, 100nM 12p 的 % 活性 = 85%)。

[0857] 以下的表 4 中代表本发明的 NRBA 的代表性实例在 100nM NRBA 的 %雌二醇活性和它们在 100nM 下的 %雌二醇活性。

[0858]

化合物	ER- α	ER- β
12b	31.2	78.8
12p	45	85
12q	25	10
12s	29	76.9
12u	62	85
12v	17	10
14l	50	52.7
14m	49	74.5

[0859] 发现化合物 12b、12f、12h、12p、12s、12u、12y 和 12z 具有 ER- β 激动剂活性。化合物的结合亲和性如图 5 所示。

[0860] 以下的表 5 显示这些激动剂的代表性实例的 ER- α 和 ER- β 结合常数的比例。

[0861]

化合物	K _i 比率 (ER- α /ER- β)	化合物	K _i 比率 (ER- α /ER- β)
雌二醇	0.13	12s	25
12b	20	12u	17
12f	61	12y	11
12h	22	12z	12
12p	8		

[0862] 作为实例,使用 0.1、1、10、100 和 1000nM 的剂量,评估了化合物 12l 对比雌二醇的 ER- α 和 ER- β 的体外激活 (图 6),数据示于下表 6 中。

[0863]

12l 的剂量 (nM)	ER- α RLU/RenRLU	ER- β RLU/RenRLU
0.1	0.07	0.06
1	0.07	0.07
10	0.07	0.16
100	0.12	0.46
1000	0.24	0.55
雌二醇剂量 (nM)		
1	0.29	0.48

[0864] 实施例 3

[0865] NRBA 对前列腺癌和结肠癌细胞系的抗增殖效应

[0866] 使用 LNCaP 前列腺癌细胞和 C-26 结肠癌细胞,测试 ER- β 选择性的本发明 NRBA 对于癌细胞增殖的处理效果。LNCaP 或 C-26 细胞在生长培养基中分别铺板于 24 孔和 6 孔板上。在指示的浓度下,将 LNCaP 细胞处理 6 天, C-26 细胞处理 3 天。³H 胸腺嘧啶核苷的引入在处理的后期作为细胞增殖的指示进行检测。图 1 和 2 表明 12b 和 12u 分别显著地抑制了 LNCaP 前列腺癌和 C-26 结肠癌细胞的生长,显示出它们有效的抗增殖效应。

[0867] 实施例 4

[0868] NRBA 对前列腺癌异种移植物肿瘤生长的体内抗增殖效应

[0869] 在裸鼠体内用 LNCaP 细胞和人类前列腺基质细胞产生前列腺肿瘤异种移植物,以确立这些 ER- β NRBA 的体内抗增殖效应。LNCaP : 基质细胞以 4 : 1 的比例 (基于细胞数) 在裸鼠中进行皮下注射,并使其生长,直到经测径器测量,它们体积达到 100mm³。动物

以 30mg/kg/ 天 d 12b 和 12u 处理 21 天。肿瘤体积一周测量两次,并计算在 10、14 和 21 天后的肿瘤体积百分比。图 3 表明 12b 和 12u 都在第 21 天对肿瘤生长显著性地抑制,显示出这些 NRBA 在体内和体外都具有抗增殖作用。

[0870] 实施例 5

[0871] NRBA 对巨噬细胞 - 内皮细胞粘附的抗炎效应

[0872] 为在体外测定 ER- β NRBA 的抗炎效应,进行巨噬细胞粘附测定。由于促炎性细胞因子水平的上升,巨噬细胞粘附于上皮细胞。这一原理被用于该测定中,以测定一种 ER- β NRBA 对细菌性脂多糖 (LPS) 诱导的 THP-1 巨噬细胞粘附于 bEND-3 上皮细胞的效果。如在图 4 中所示的,12y (图 A) 和 12u (图 B) 显著地抑制 ^3H 标记的 THP-1 细胞向 bEND-3 细胞的粘附,显示出下降的炎症性细胞因子水平和其后的抗炎效应。

[0873] 实施例 6

[0874] 化合物对 TRAP 阳性的多核破骨细胞的效应

[0875] 从大鼠大腿骨分离出的骨髓细胞培养在无酚红的 α MEM+ 无酚红 10% 无菌 FBS 中,存在或不存在 30ng/mL RANKL 和 10ng/ml GM-CSF 以及所述化合物。将处理了 12 天的细胞染色以找到抗酒石酸的酸性磷酸酶活性 (TRAP) 阳性的多核破骨细胞并计数。评估对破骨细胞活性的抑制。

[0876] 实施例 7

[0877] 化合物对非雄激素依赖性前列腺癌细胞生长的抑制

[0878] 前列腺癌细胞系 PC-3 以 96 孔板的每孔 6000 个细胞铺板于 RPMI+10% csFBS 中。将培养基改为 RPMI+1% csFBS (无酚红) 并将细胞以增加浓度的 NRBA 处理 72hr。对生长抑制进行评估。

[0879] 实施例 8

[0880] 化合物的一些实施方案的体内雌激素活性

[0881] 对雌性大鼠以增大剂量的托瑞米芬、雌激素和各 NRBA 进行给药,并对子宫重量进行测定。只以载体进行给药的大鼠作为对照。

[0882] 实施例 9

[0883] 化合物的一些实施方案在人类肝微粒体中的代谢稳定性

[0884] 人类肝微粒体作为代表性的系统进行使用,以测试所述化合物因 I 相代谢形成的药理学上无活性或不期望的潜在有毒代谢物的可能性。

[0885] 将每种底物或参比对照以 10mM 浓度溶解于 DMSO,从中通过水稀释制备 5 μM 掺加示踪剂的溶液。底物 (1 μM) 在 37°C 和 pH 7.4 的条件下,在人类肝微粒体 (Xenotech LLC, Kansas City MO) 存在下,以 0.5mg/mL 经 NADPH 再生系统强化。所述的 NADPH 再生系统由溶于 0.05M K_2HPO_4 的葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶 (1 单位 /mL) 组成。在 96 孔聚丙烯试管组中,以每次反应 250 μL 的最终体积进行平行培养。在 0、2、4、6、10、30 和 60 分钟,加入终止溶液 (300 μL 乙腈) 于反应混合物部分中。经离心 (3000rpm, 15 分钟) 去除沉淀的蛋白质,并将上清液转移至干净的 96- 孔板用于分析。

[0886] LC-MS/MS 分析:

[0887] 将样品进样至 50 $\times$ 2mm i. d.、5 μm 、配有保护柱的 Phenomenex Luna 己基苯基柱。使用流速为 0.3mL/min,由溶于水中的 50% 乙腈和 0.1% 甲酸组成的等度流动相。由 MDS/

Sciex API 4000QTrap 三重四极杆质谱仪,以电喷雾正模式离子化,在 500℃和 4000V 喷雾电压的条件下,对分析物的质子化分子离子 (M+H)⁺ 进行检测。

[0888] 数据评估:

[0889] 代谢稳定性定义为经肝微粒体培养而代谢的底物数量,以基于峰面积的底物原始量的百分比(剩余%)表示。每一种底物的原始峰面积在 0 时间进行测定,代谢稳定性的测定是基于每个样品从 0 时间至一个固定时间点间的变化。

[0890] 实施例 10

[0891] 降低 LDL 胆固醇水平的化合物

[0892] 化合物可在临床试验的设置下进行评估。在化合物给药后,它们对改变患有前列腺癌、正接受或已接受 ADT 的个体中脂谱的效果可进行相似地评估。

[0893] 实施例 11

[0894] 体内抗炎活性

[0895] 为了检测体内 ER-β NRBA 的抗炎效应,动物爪掌经角叉菜胶注射,角叉菜胶可引发一种急性的局部炎症反应。在角叉菜胶攻击前 1 小时预先口服 12b,在角叉菜胶注射后 4 小时进行检测,爪掌水肿下降 53%,如图 7 中所示,表明该化合物的抗炎效应。

[0896] 实施例 12

[0897] NRBA 对大鼠动脉的效应

[0898] 实验方案。在这些研究中的装置包括具有水池和循环器的 4-组织浴槽系统(RadnotiGlass Technology, Monrovia, CA)、DSI/Ponemah 组织力分析仪 7700(Valley View, OH) 和 iWorx/CB Sciencesforce 传感器 FT-302。250g 重的鼠由异氟烷麻醉以造成深度麻醉。打开大鼠胸部,去除约 3cm 长度的动脉,并置于包括室温 Krebs 盐溶液(KSS,以 mM 计:120NaCl、5KCl、1.2MgSO₄·7H₂O、2.5CaCl₂·2H₂O、1KH₂PO₄、25NaHCO₃ 和 11 葡萄糖)的 Petri 培养皿中。从动脉中去除脂肪和结缔组织,并小心对血管没有拉伸。然后将动脉分为 3mm 宽的环。将三角夹线器插入血管内腔,并与在容器浴中的力传感器和组织夹棒相连接。

[0899] 数据和统计分析。力量波形的模拟-数字信号转换经 DSI/Ponemah 组织力分析仪 7700 完成。转换后数据自动由 Ponemah Physiology-Smooth Muscle 软件进行分析。所有的数据以平均值 ± 标准偏差的方式进行汇总。平均值间的差异由常规 ANOVA 进行评估。随后经斯氏检验进行评估。P < 0.05 被认为是具有统计学意义上的显著性。

[0900] 预载和平衡。使用张力调节转盘将每个传感器环上的张力调整至 1.0g 被动力,并在浴槽中与 95% O₂-5% CO₂ 气体混合物平衡 60min。将环用新鲜的缓冲液每 20min 冲洗一次。被动力在此期间根据需要被再调节至 1.0g。当环稳定于 1.0g 的被动力时,计算基线。

[0901] 动脉环的预调节。将 10⁻⁷M 最终浓度的去氧肾上腺素(PE)加入浴槽中使环收缩,并使力稳定 10 分钟。然后将 10⁻⁶M 最终浓度的乙酰胆碱(ACH)加入预收缩的环以测试内皮完整性,将环用缓冲溶液冲洗 10 分钟,使其稳定于 1g 的反应力平衡。

[0902] 舒张方案。图 8 显示了典型的 NRBA 浓度-响应方案。通过增加组织浴槽中的 NRBA 浓度建立对 NRBA 对累积浓度-响应曲线,该浓度增加是通过连续地加入适当的储备溶液的稀释液以达到最终浴浓度为 300nM 至 0.15mM NRBA 来进行的。图 9 显示典型的 NRBA 产生的浓度-响应曲线。

[0903] 收缩方案。图 10 显示典型的 PE NRBA 浓度-响应方案。在预调节步骤之后,环在

浴槽中与 NRBA 一起培养 2 小时。通过增加组织浴槽中的 PE 浓度建立对 PE 的累积浓度 - 响应曲线,该浓度增加是通过连续地加入适当的储备溶液的稀释液以达到最终浴浓度为 1nM 至 300mM 的 PE 来进行的。图 9 显示典型的 PE 产生的浓度 - 响应曲线。

[0904] 在将动脉环和 NRBA 在氧化的 KSS 中在 0g 张力下温育 15 至 16 小时后,研究将动脉环与 NRBA 一起长期培养对动脉环收缩性的效应。然后,将两种随后浓度的去甲肾上腺素 (NE) 各自加入 10min,并记录张力。在 实验最后,使用 60mM KCl 进一步限制动脉环。图 12 总结了结果,该结果表达为在 NRBA 温育前的最大收缩的百分比。

[0905] 表 7 总结了通过图 8 的方案所测试的每种 NRBA 的 EC₅₀ 值和 10⁻⁶PE 动脉环限制的最大下降% :

[0906]

	平均值 EC ₅₀ (μ M)	SD	最大百分比下降的平均值	SD
14l (n = 1)	19.8		45.01	
14m (n = 3)	7.64	3.34	94.49	3.09
12u (n = 2)	30	14.28	50.97	12.23
12y (n = 2)	13.24	11.12	80.63	13.94
12z (n = 1)	15.1		83.58	
DMSO (n = 3)	8.05	5.64	40.01	20.74

[0907] 结论。实验显示了一些本发明 NRBA 的实施方案对大鼠动脉舒张的效果。该效果在低微摩尔浓度下出现,并具有快速的时间过程效果,暗示了非基因组的作用以及可能涉及基因组效果的长期。这些效果在雄性和雌性大鼠的主动脉中是相似的,表明了研究条件下,血管的反应没有性别差异。

[0908] 这些效果在心血管系统可能给予保护性的结果,并可被临床用作雌激素的替代剂,以预防更年期女性和男性的心血管疾病。

[0909] 实施例 13

[0910] GTx-ER- β 激动剂对大鼠主动脉平滑肌细胞增殖的影响

[0911] 原理 :心血管疾病如高血压、冠状动脉病和动脉粥样硬化在绝经女性中比绝经前的女性中具有更高的发病率。这一心血管保护的丧失是由于在绝经女性中循环雌激素的不足。激素替代治疗 (HRT) 可显著地降低心血管疾病在绝经女性中的危险 (Kalin MF 等人, 1990 和 Wenger NK 等人,1993)。但是, HRT 对于心脏保护的应用受限于在女性中增加的子宫内膜癌和在男性中增加的男子乳腺发育的发病率。这已导致寻找对能够提供对于心脏有益的雌激素效果,但对子宫或乳腺无非预期副作用的化合物。

[0912] 雌激素在目标组织中的作用受它与它的同源受体 ER- α 和 ER- β 的作用。 ER- α 和 ER- β 特异性配体都显示出在大鼠体内对心脏的保护作用。(Arias-Loza 等人,2007)。在 Wada-Hirake 等人,2006 中,使用同型选择性剔除模型显示出雌激素对于子宫和乳腺的增殖性影响,主要受 ER- α 的调节,而非 ER- β 的影响。这些数据指示对于心脏保护的理想化合物将是 ER- β 特异性配体,该配体将独立地提供心脏保护,并对乳腺和子宫组织具有更好的安全性特征。

[0913] 血管增殖性疾患如冠状动脉病、动脉粥样硬化和再狭窄的发病机理包括血管壁的

结构性改变,其特征在于平滑肌细胞 (SMC) 从培养基中迁移至内膜中,以及细胞外基质蛋白 (ECM) 如胶原质的增殖和沉积。(Dubey 等人,1999)。在该研究中,我们测试了 ER- β 配体在预防该过程中的早期作用;也就是说,培养的大鼠动脉平滑肌细胞 (RASMC) 的增殖。

[0914] 材料和方法

[0915] 细胞和试剂:

[0916] 经 HyQ-DMEM/F121 : 1 修饰的培养基和胎牛血清是从 HyClone Laboratories Inc. 获得。DMEM/F1250 : 50 从 Cellgro Technologies 获得。17 β 雌二醇、Biochanin A 和他莫昔芬从 Sigma Chemical Co. 获得。WST-1 试剂是从 Roche 获得。大鼠动脉平滑肌细胞 (RASMC) 从 Lonza, Switzerland 获得。

[0917] 细胞增殖测定:

[0918] 在测定中所使用的所有细胞是第三至五代细胞。RASMC 以 1×10^4 细胞 / 孔的密度在 24 孔板中分布,并整夜在 HyQ-DMEM/F12+10% FBS 中接触并生长至亚融合状态。随后通过将培养基替换为包含 0.4% BSA DMEM(无酚红)48 小时,细胞停止生长。48 小时后,通过将培养基替换为包含载体或适合的药物浓度的 DMEM(无酚红)+2.5% FCS 4 天,启动了生长。将包含药物的新鲜培养基每两天加入至细胞中。然后在第 5 天加入 50 μ l WST-1 试剂 (Roche) 至细胞中并在 37 $^{\circ}$ C 下培养 1 小时。样品的吸光度由 Victor 微孔板分析仪 (Perkin-Elmer Inc, USA) 在 450nm 波长处进行测定。WST-1 测定是基于通过细胞酶对四唑盐向甲 臞的裂解的评估。存活细胞数量的增加使样品内线粒体脱氢酶的活性增加。这一增加的活性使更多吸光度在 420-480nm 的甲 臞染料形成。测得的吸光度与具有代谢活性的培养细胞直接相关。检测所述细胞在对照孔中 0 天 (G0) 药物处理的吸光度并将药物处理后细胞的增殖以 0 天生长的百分比表示。

[0919] 结果

[0920] 我们在该测定中测试了一系列化合物,包括 ER- α 拮抗剂 (他莫昔芬)、ER- β 激动剂 (鹰嘴豆素 A、141、12u、14m、12z) 和混合激动剂 (雌二醇)。以在 0 天药物处理的细胞数量的百分比计算细胞增殖。ER- β 配体鹰嘴豆素 A、141、12u 和 14m 以剂量依赖性方式,在 10 至 30 μ M 的浓度下,抑制 RASMC 的增殖。除两个最高浓度的他莫昔芬 10 μ M 和 30 μ M 外,在所有药物处理中比 0 天时的吸光度的增大 (细胞数量的增多),表明所有的 ER- β 配体即使在最大浓度也可被细胞良好耐受。与 0 天的处理孔相比较,在他莫昔芬中 (10 μ M 和 30 μ M) 下降的细胞数量表明了药物的毒性。计算所有的药物细胞增殖下降的 EC₅₀ 值并示于表 8 中。

[0921] 表 8:通过 ER- β 配体抑制 RASMC 增殖的 EC₅₀ 值。使用抑制效果 Σ (sigmoid)E_{max} 模型,使用 WinNonLin 5.0.1 计算 EC₅₀ 值。

[0922]

化合物	EC ₅₀ (μ M)
雌二醇	36.41
鹰嘴豆素 A	9.79
12z	25.05
12u	9.56
141	9.63
14m	7.89
他莫昔芬	4.03

[0923] 结论：

[0924] 总体上，ER- β 特异性配体对 RASMC 增殖的抑制比如雌二醇的混合激动剂更佳。ER- α 拮抗剂他莫昔芬在低浓度时对细胞增殖没有任何效果，而在高浓度时显示出对细胞的毒性，导致细胞数量的显著下降。有趣地是，ER- β 配体即使在最高测试浓度似乎对细胞也没有任何毒性，表明对细胞数量所观察到的效果是对细胞周期阻断 / 进行的函数，而非细胞凋亡和细胞死亡的函数。这些数据表明 ER- β 配体能够显著性地抑制在血管重构中的早期步骤，并能够有益于对如动脉粥样硬化和再狭窄的血管闭塞性疾病的治疗。

[0925] 实施例 14

[0926] GTx ER- β SERMs 对预防 ARPE 细胞氧化应激的效果

[0927] 原理：心血管疾病如高血压、冠状动脉病、动脉粥样硬化在绝经女性中的发病率比绝经前女性更高。这一心血管保护的丧失是由于在绝经女性中循环雌激素的不足。激素替代治疗 (HRT) 能够显著地降低绝经女性患心血管疾病的危险 (Kalin MF 等人, 1990 和 Wenger NK 等人, 1993)。但是，对于心脏保护的 HRT 的使用受限于在女性中子宫内膜癌和男性中的男子乳腺发育发病率的增高。这已导致寻找对能够提供对于心脏有益的雌激素效果，但不对于子宫或乳腺带来非预期副作用的化合物。

[0928] 雌激素在目标组织中的作用受它与它的同源受体 ER- α 和 ER- β 的作用。ER- α 和 ER- β 特异性配体都显示出在鼠体内对心脏的保护作用。(Arias-Loza 等人, 2007)。雌激素对于子宫和乳腺的增殖性效果，主要受 ER- α 的调节，而 ER- β 对于这些组织不具有任何促进效果 (Wada-Hirake 等人, 2006)。这些研究所形成的情况中 ER- β 特异性配体对于心血管保护的应用具有 ER- α 配体所不能期待的系统性影响。氧化应激是如高血压、CHD 和动脉粥样硬化的心血管疾病的主要病因之一。通过多种细胞机理的雌激素 (基因组和非基因组的) 已显示出对细胞内的信号级联的激活，该级联包括于 eNOS 的转录激活和其他的抗氧化防御基因中 (综述, Siow RCM 等人, 2007)。

[0929] 在该研究中，我们测量了预防由叔丁基过氧化氢 (t-BH) 对视网膜着色上皮细胞 (RPE) 造成氧化性损伤的 GTx ER- β 化合物性能。视网膜着色上皮细胞 (RPE) 由于它们位于光受体和脉络膜间，因此连续地暴露于高氧通量中。高水平氧化应激出现于 RPE 中是由于活性氧物质 (ROS) 异常水平的形成。除了现成可得的从 ATCC 转变的细胞系，这些特征使 RPE 成为研究氧化应激影响的理想系统。

[0930] 材料和方法

[0931] 细胞和试剂：人类 ARPE-19 细胞从 ATCC (Manassas, VA) 获得。实验中所有使用的细胞是第 9 至 12 代细胞。HyQ-DMEM/F121：修饰的培养基和胎牛血清是从 HyClone Laboratories Inc. 获得。DMEM/F1250：50 是从 Cellgro technologies. 获得 17 β 雌二醇、鹰嘴豆素 A 是从 Sigma Chemical Co. 获得。WST-1 试剂从 Roche 获得。HBSS 培养基从 Gibco. 获得。二氯二氢荧光黄二乙酸酯从 (H2DCFDA; Molecular Probes, Eugene OR) 获得。ICI 从 Tocris 获得。

[0932] 细胞内 ROS 的荧光检测：ARPE-19 细胞以 100000 细胞 / 孔分布在完全培养基中 (HyQ-DMEM/F121：1 修饰的培养基) 的 24 孔板中。细胞经隔夜粘附。第二天，将培养基去除，细胞经 HBSS 洗涤一次。然后加入 10 μ M 稀释于 HBSS 的 H2DCFDA 于细胞中，并将细胞在 37°C 温育 30 分钟。在温育期后，将过量的染料去除，将细胞用 HBSS 洗涤一次。该细胞然后

在不同浓度的药物中预温育 1 小时。在温育期后,在 37℃ 引入 150 μ M tBH 进行氧化应激 1 小时。去除并用 HBSS 洗涤细胞一次。细胞内 ROS 的氧化染料至它的荧光产物的能力经测定并使用 Victor 微孔板分析仪 (PerkinElmer Corporation, Norwalk, CT ;激发波长 485nm ;发射波长 535nm) 进行定量分析。每一种药物浓度重复进行三次测定。相关荧光量根据 tBH 对照组的百分比进行计算。

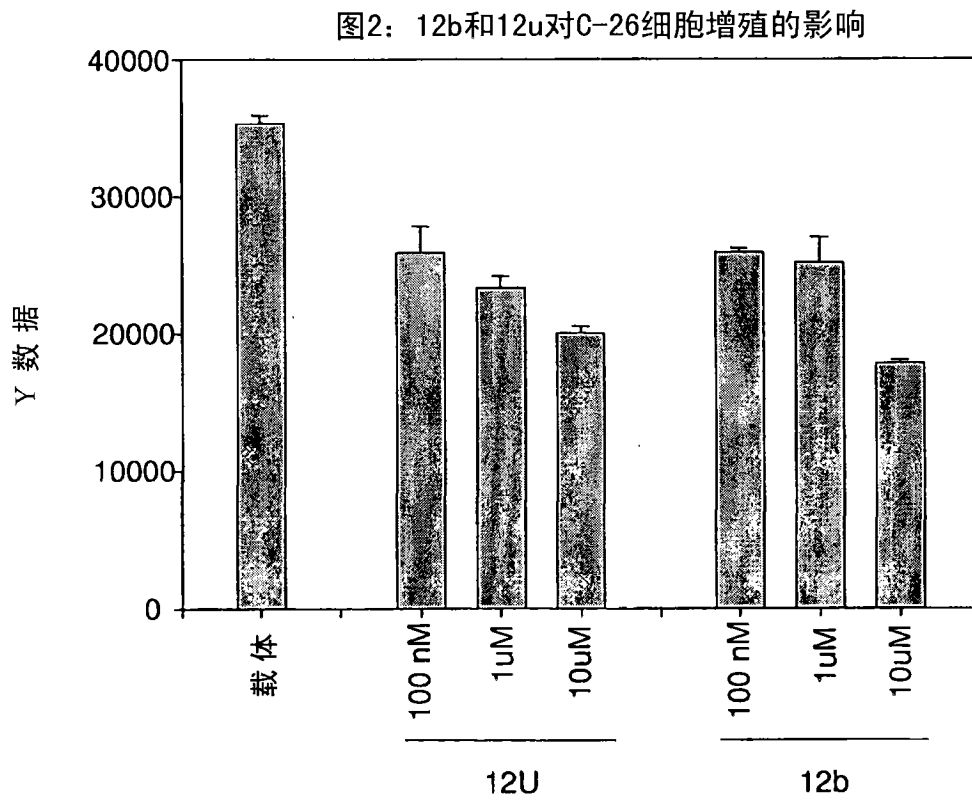
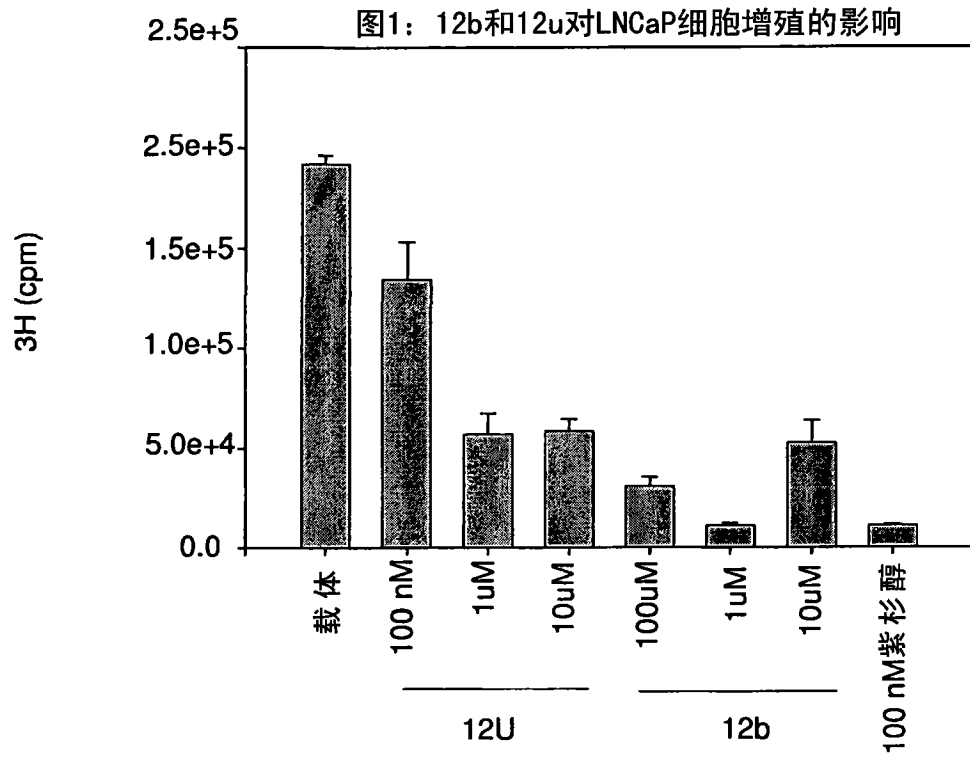
[0933] 结果

[0934] ER- β SERMs 预防 ARPE-19 细胞中 150 μ M tBH 诱发的氧化损害的能力使用基于荧光的测定进行测量。在实验中使用雌二醇作为对照。实验在雌激素受体拮抗剂 ICI 存在或不存在的条件下进行。如在图 1 中所示,在 37℃ 进行 1 小时的温育后,在 ARPE 细胞中,150 μ M tBH 足以造成活性氧物质 (ROS) 的累积。100nM 浓度的雌二醇能够防止 ROS 的形成,ROS 的形成下降约 30%。雌二醇的该抑制效果在经 100nM ICI 处理后被逆转。ER- β 配体 141 和 12y 也能防止 ROS 的形成,其抑制超过 50%。与雌二醇一样,12z 也能抑制 ROS 的形成,而 12u 似乎对在 ARPE 细胞中氧化应激的预防没有任何效果。如用雌二醇所得,ER- β 的抑制效果受 ICI 逆转,表明作用的受体依赖性机理。无染料的、氧化剂处理的细胞不产生背景荧光 (数据未显示)。

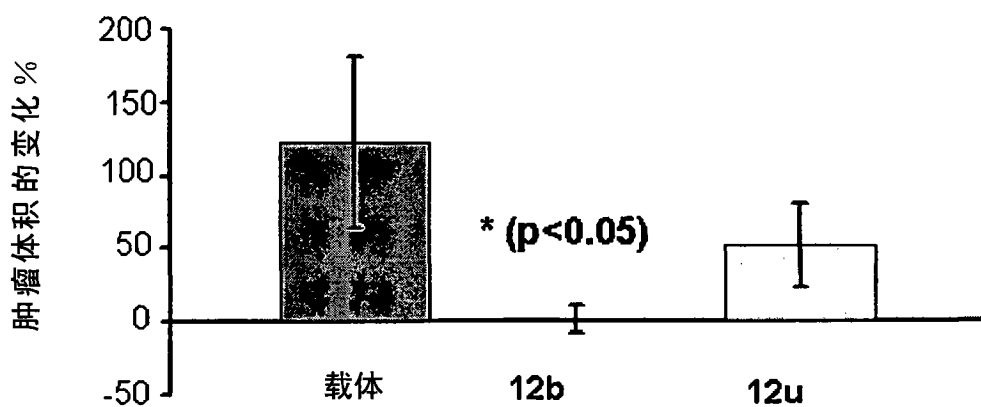
[0935] 结论

[0936] ER- β 化合物 141、12z 和 12y 对 ARPE-19 进行细胞保护,防止氧化性损伤。这一保护效果受非选择性 ER 拮抗剂 ICI 的逆转,表明保护效果通过雌激素受体介导的机理而介导。

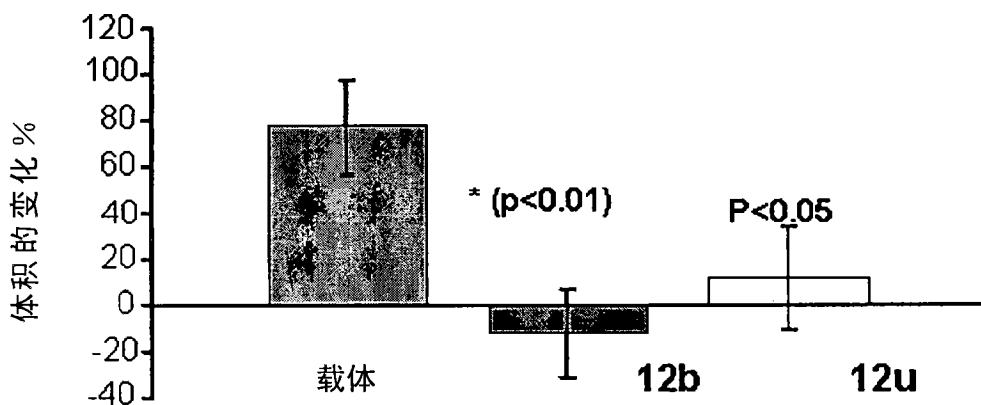
[0937] 尽管本发明的某些特征已在本文中进行了说明和描述,许多修改、替换、变化和等同物现在对于本领域技术人员会是能想到的。因此要理解,所附的权利要求意在涵盖所有这样的落入本发明真实主旨内的修改和变化。



给药10天后肿瘤体积的变化%



给药两周后肿瘤体积的变化%



给药21天后肿瘤体积的变化%

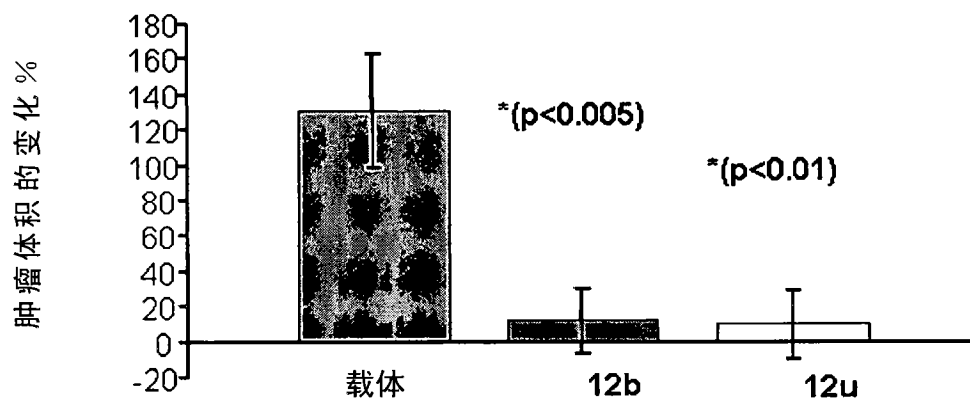


图 3

图4: 12y对粘附至内皮细胞的巨噬细胞的影响

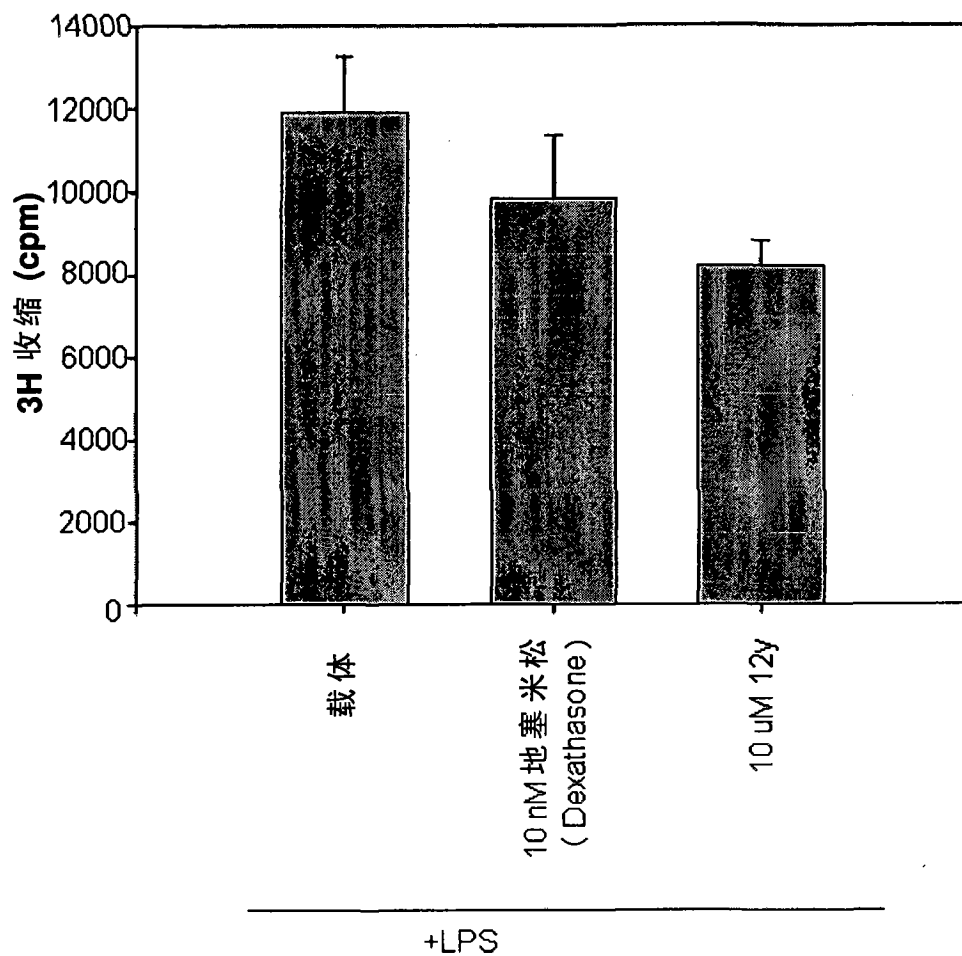


图 4A

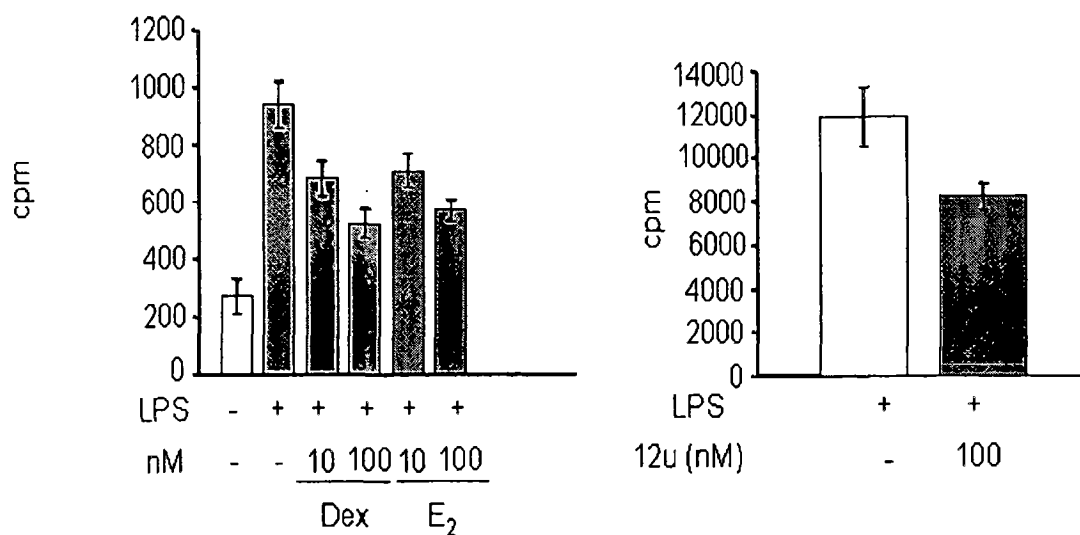


图 4B

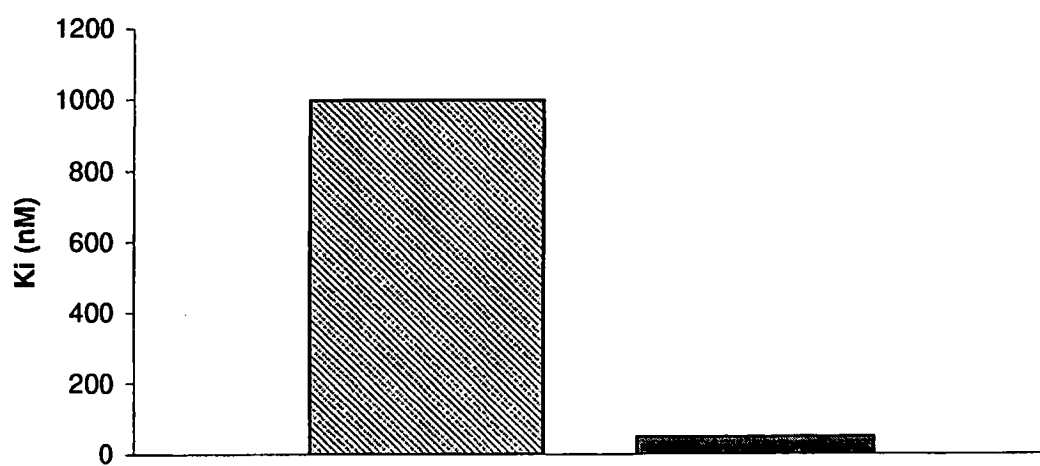


图 5A(12b)

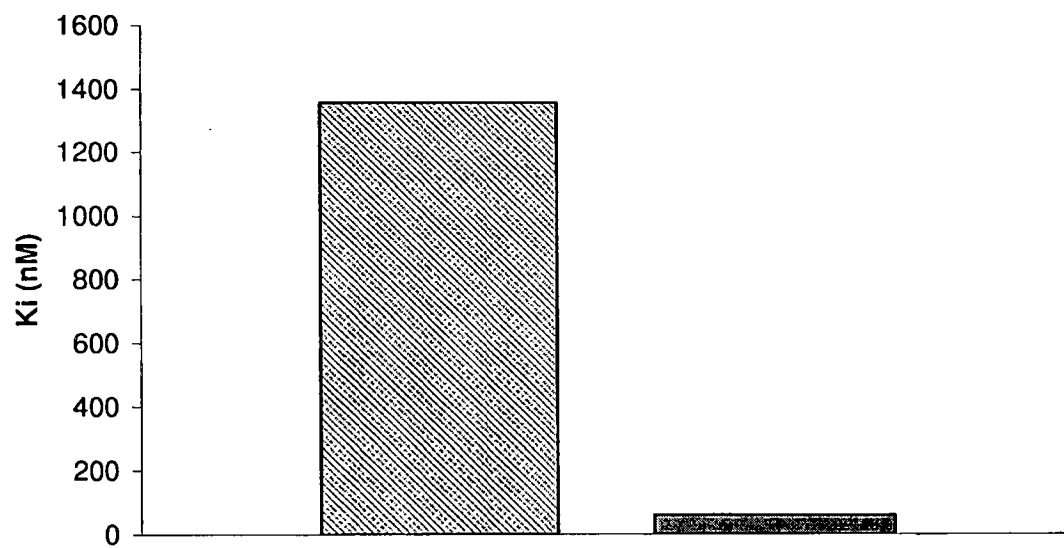


图 5B(12f)

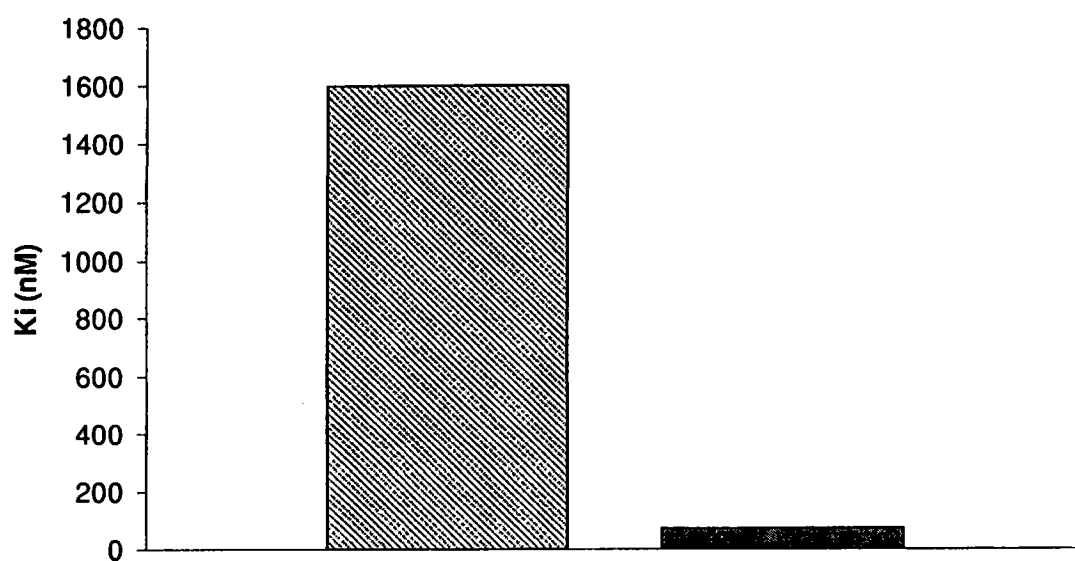


图 5C(12h)

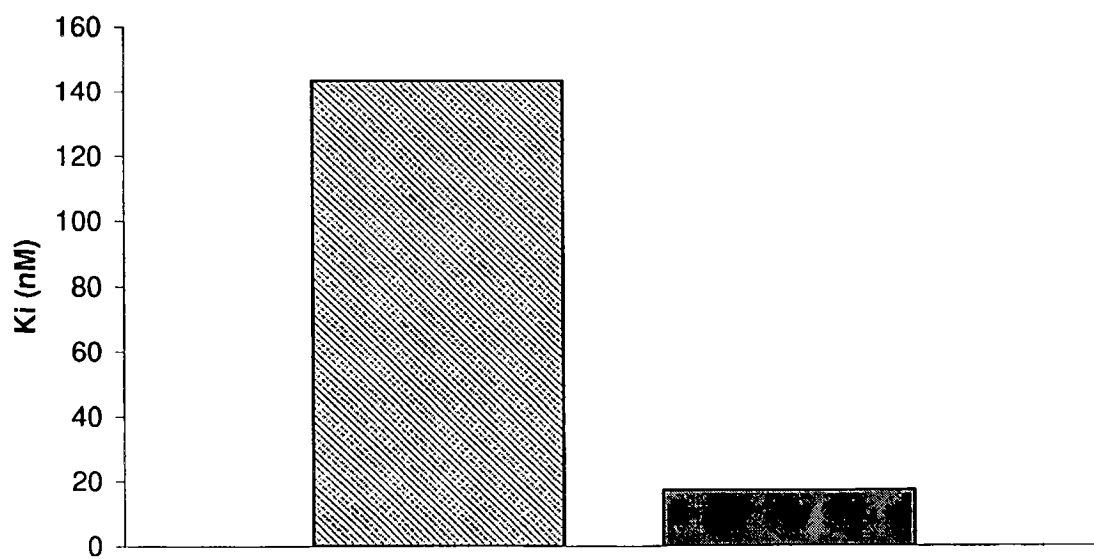


图 5D(12p)

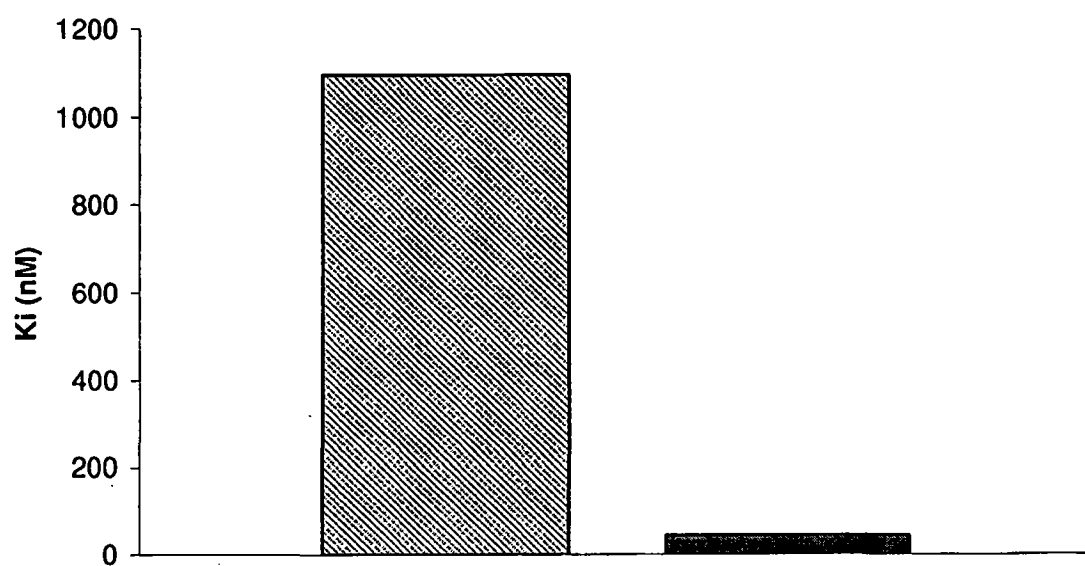


图 5E (12S)

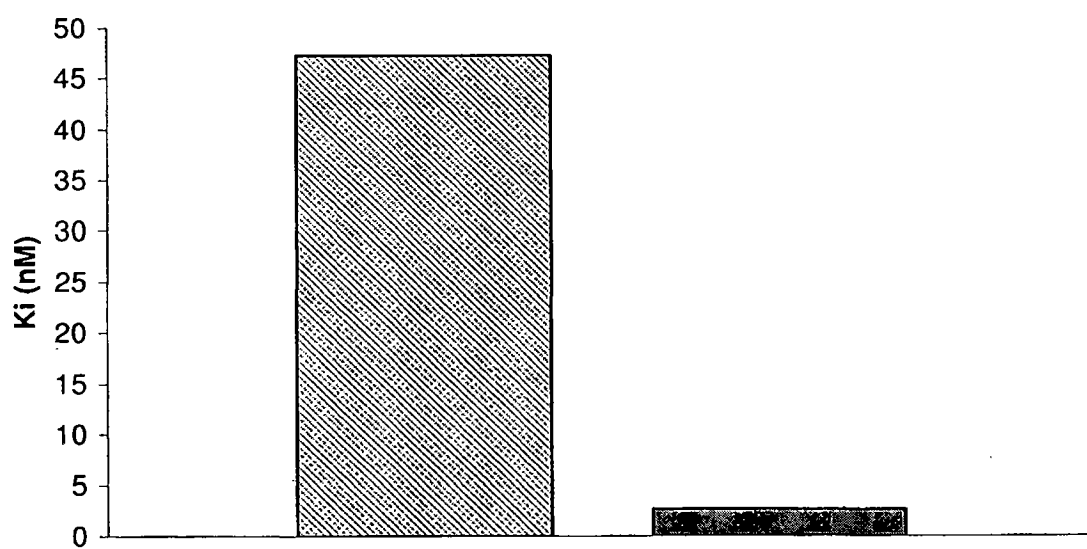


图 5F (12u)

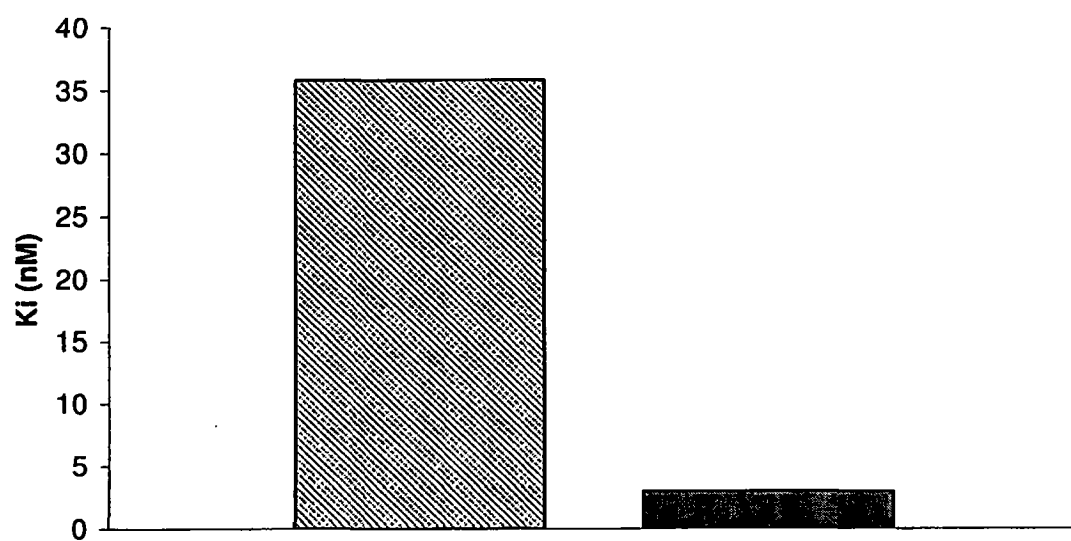


图 5G(12y)

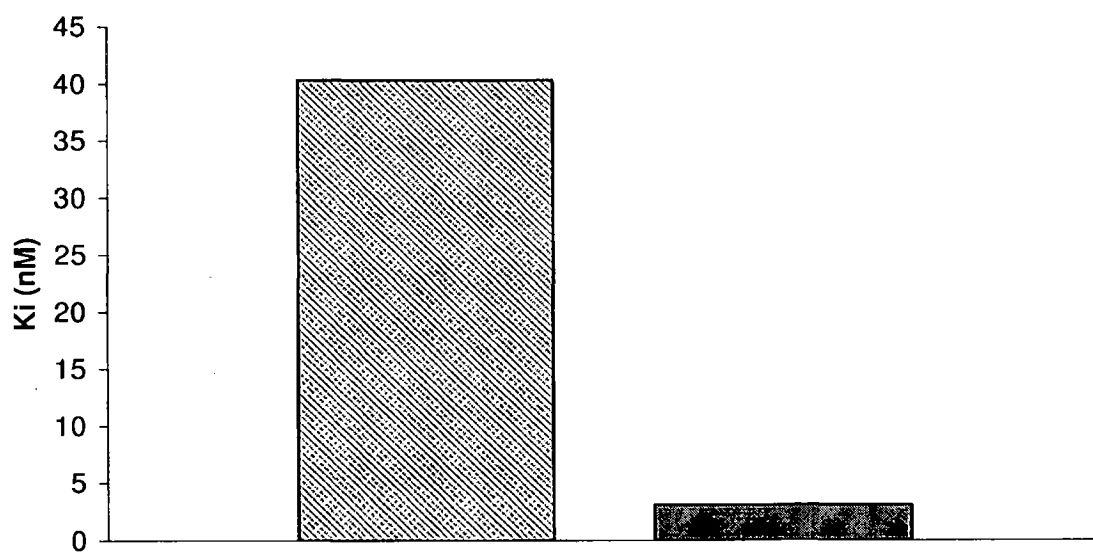


图 5H(12z)

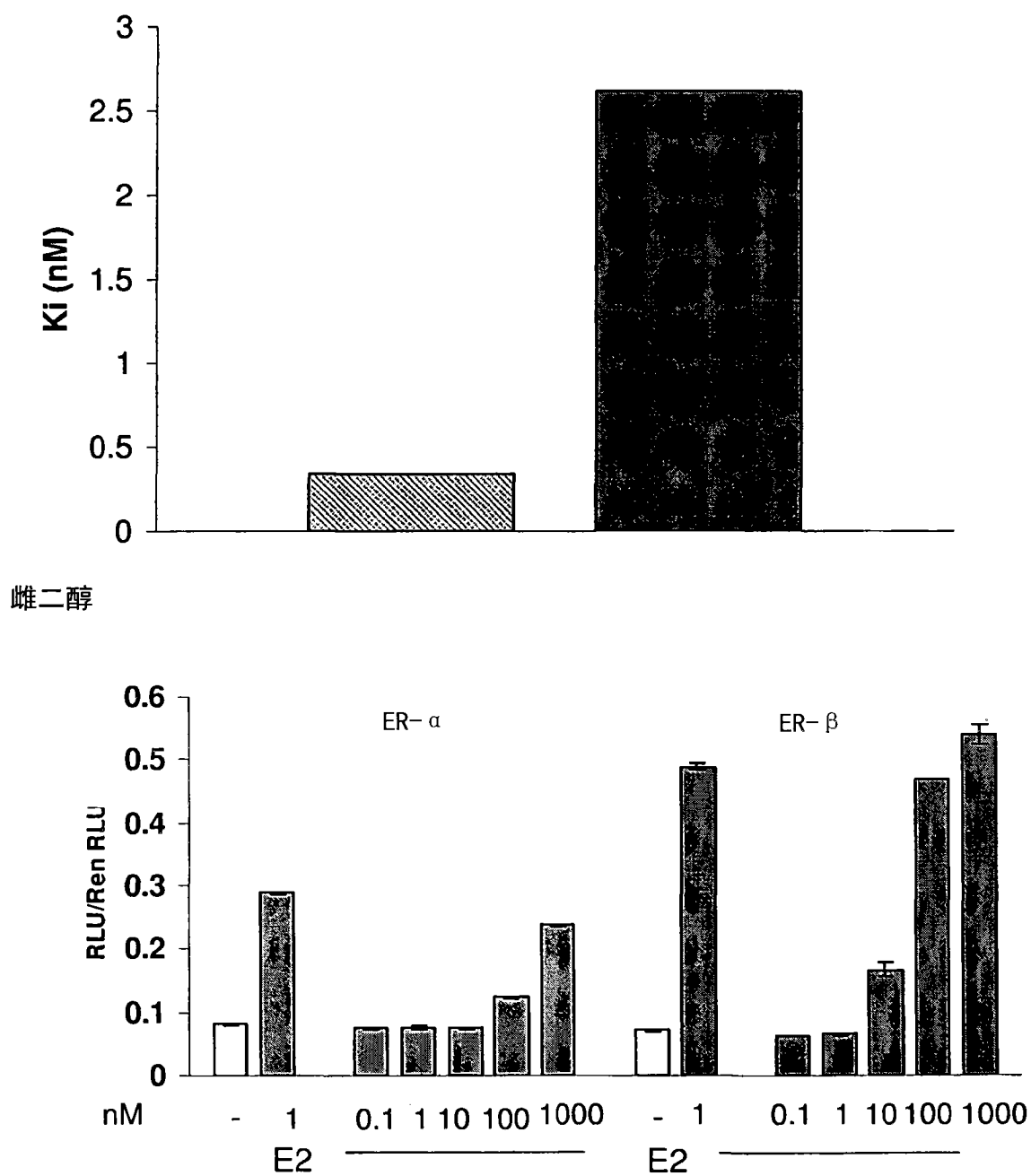


图 6

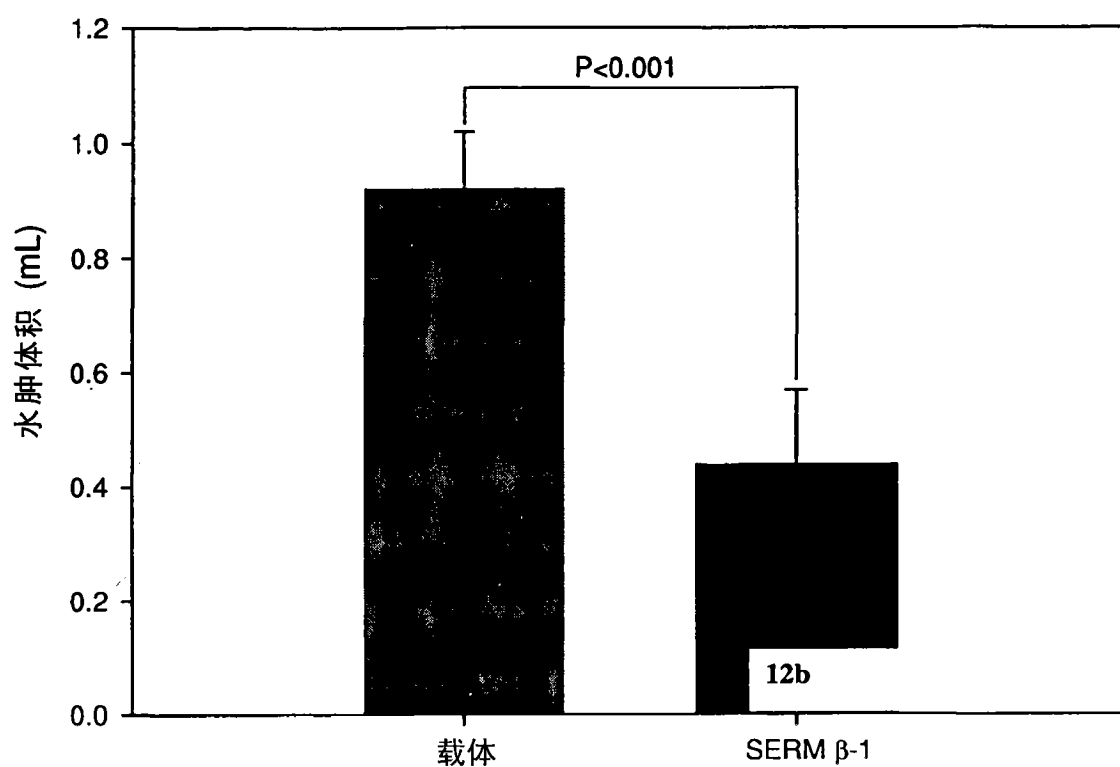


图 7

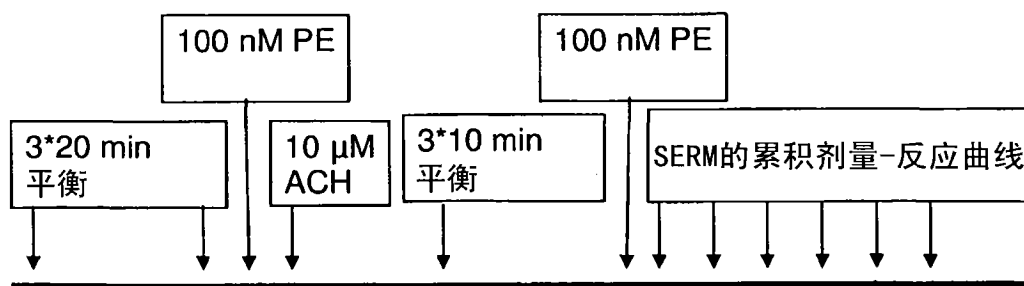


图 8

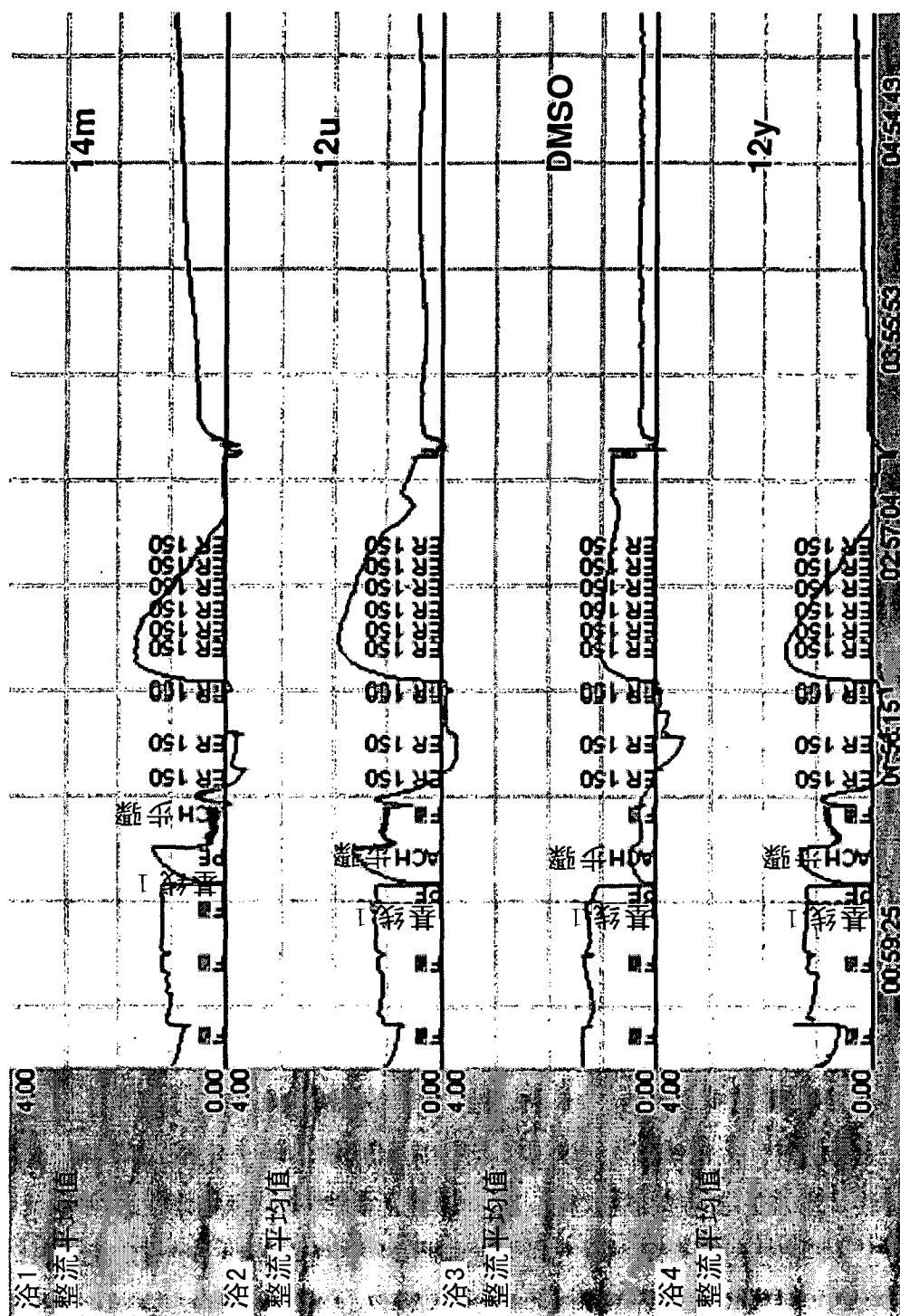


图 9

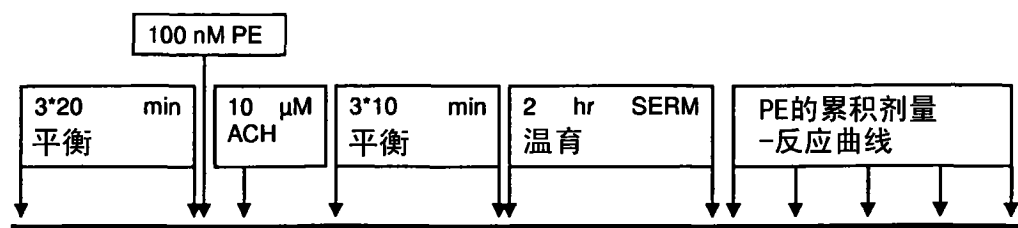


图 10

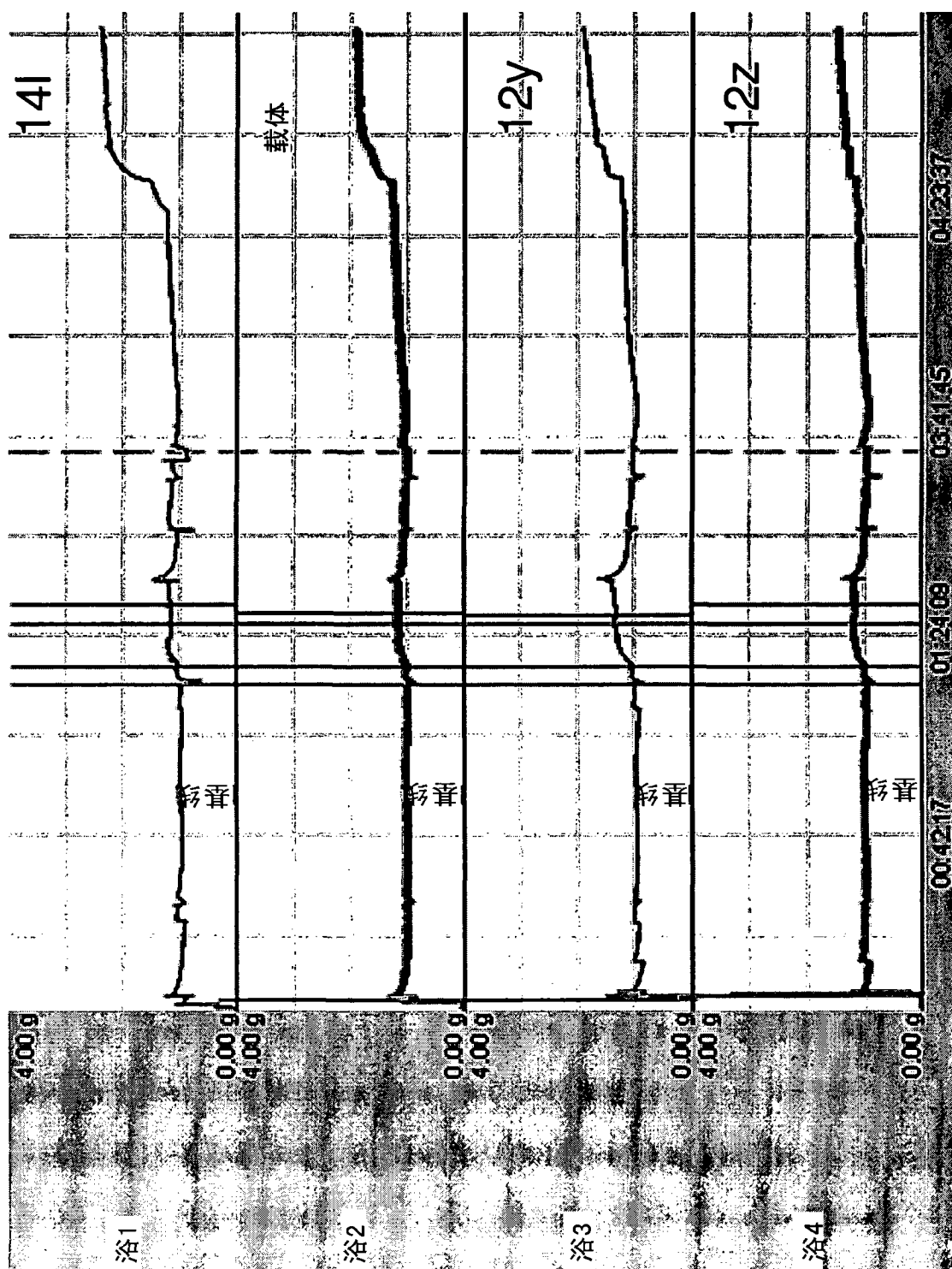
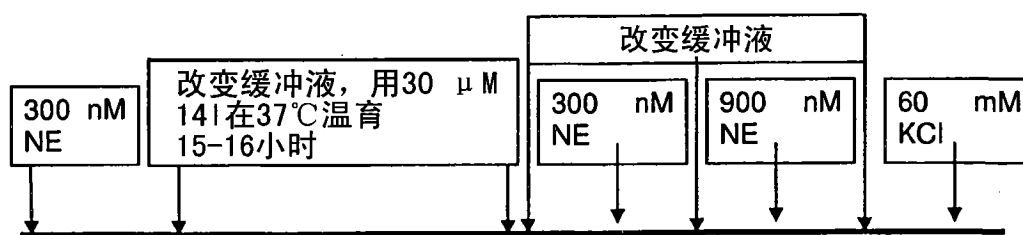


图 11



14I对大鼠主动脉环收缩性的影响
(*= $p < 0.05$, 与载体对比)

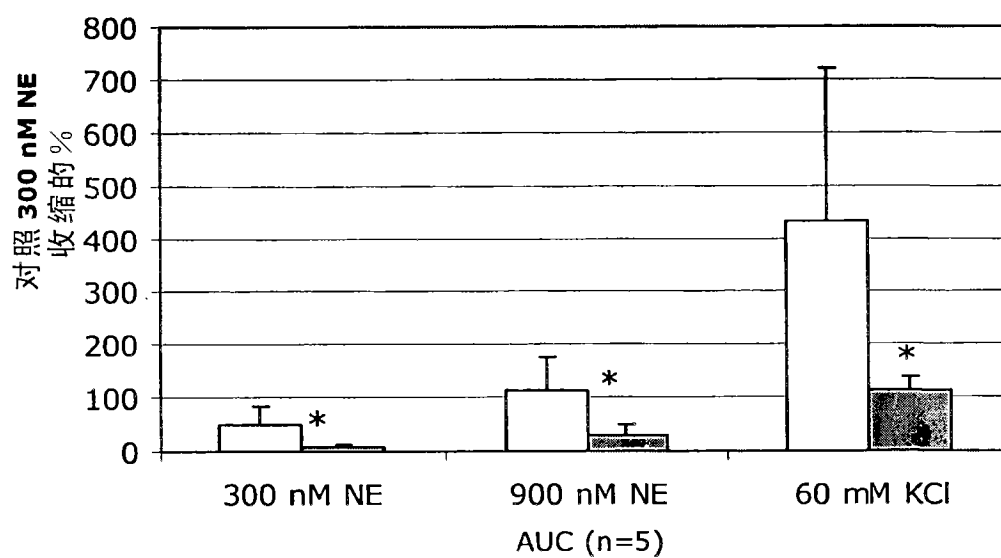


图 12

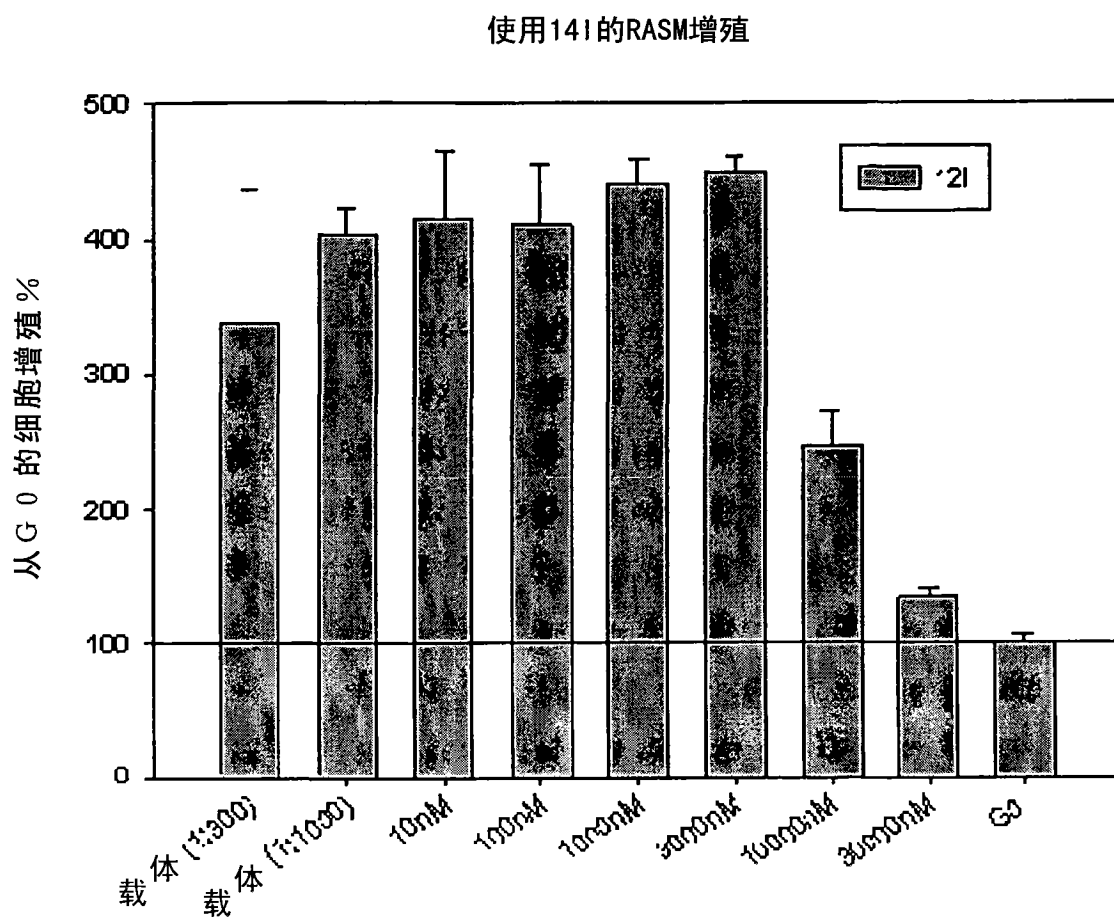


图 13

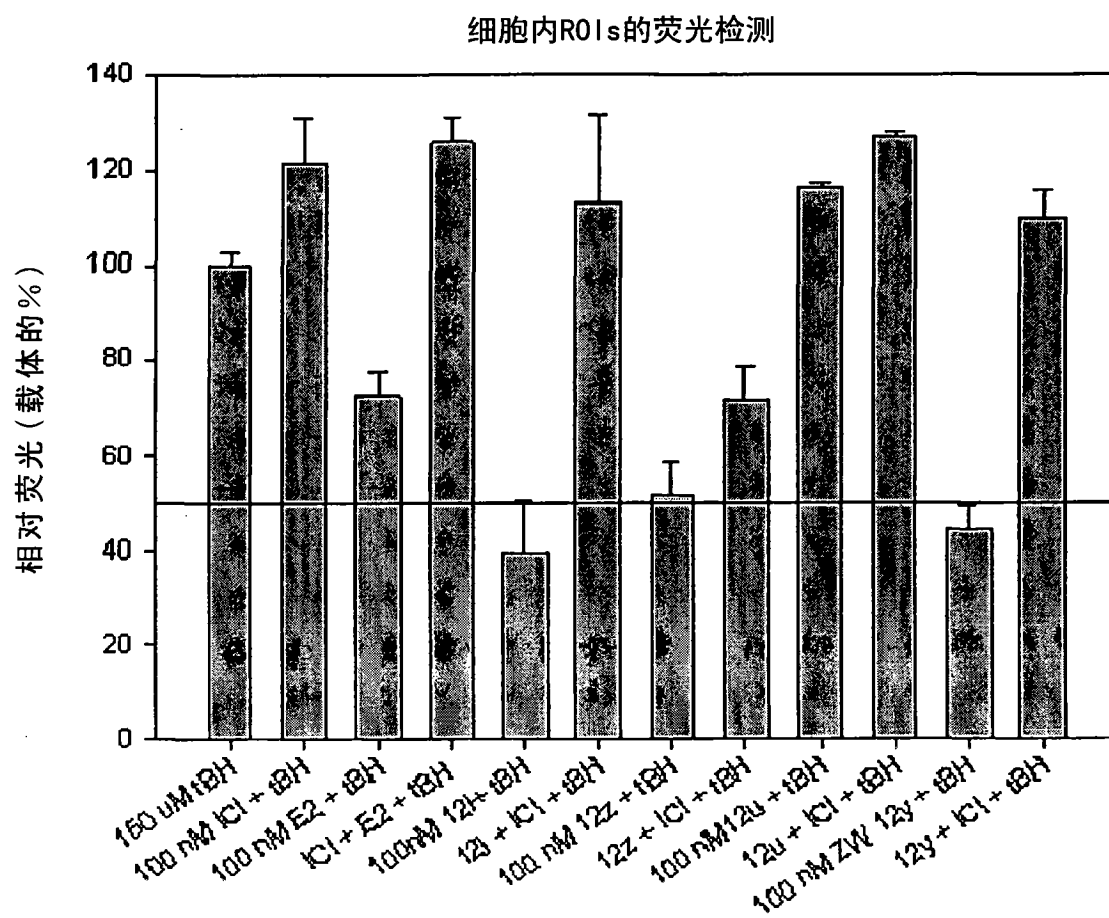


图 14