



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112533601 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 16

(21) 申请号 201980052147.6

(22) 申请日 2019.06.04

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112533601 A

(43) 申请公布日 2021.03.19

(30) 优先权数据  
62/680,418 2018.06.04 US  
62/680,423 2018.06.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.02.04

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2019/035452 2019.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/236625 EN 2019.12.12

(73) 专利权人 俄亥俄州创新基金会  
地址 美国俄亥俄州  
专利权人 布里格姆及妇女医院股份有限公司

(72) 发明人 凯文·霍格茨 钱-梁·格伦·林

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291  
专利代理师 黄志华 石磊

(51) Int.Cl.  
C07D 237/14 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2018081378 A1, 2018.05.03  
Tamer H.Ibrahim等.Synthesis of Some Novel 2,6-Disubstituted Pyridazin-3(2H)-one Derivatives as Analgesic, Anti-Inflammatory, and Non-Ulcerogenic Agents. 《ARCHIV DER PHARMAZIE》. 2017, 第第350卷卷 (第第9期期), 权利要求10-12, 17.

stn REGISTRY.RN:1283108-62-2. 《STN on the Web REGISTRY数据库》. 2011, 第1页.

审查员 黄婧

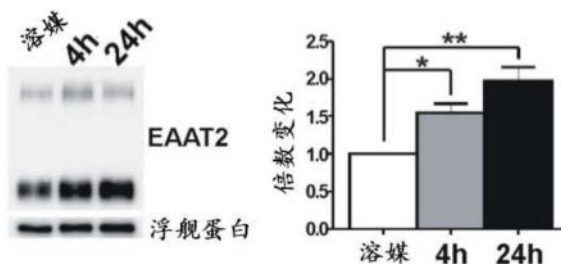
权利要求书5页 说明书69页 附图22页

## (54) 发明名称

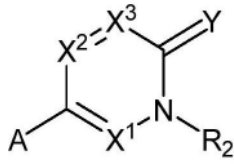
EAAT2活化剂及其使用方法

## (57) 摘要

本发明公开了激活兴奋性氨基酸转运蛋白2 (EAAT2) 的化合物, 以及使用这些化合物治疗或预防与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾病、疾患和病况的方法。



1. 一种由式I定义的化合物,



式 I

其中

Y为O;

X<sup>1</sup>为N;

X<sup>2</sup>为CR<sup>3</sup>;

X<sup>3</sup>为CR<sup>4</sup>;

A为未取代的2-吡啶基;

R<sup>2</sup>为-(CHR<sup>E</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>选自由以下项组成的组:OR<sup>C</sup>、NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述4-10元杂环烷基可选地被1个R<sup>B</sup>基团取代;

R<sup>E</sup>选自由以下项组成的组:H和C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>B</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;

其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和6-10元芳基各自可选地被1个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;或者另选地,连接至同一N原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团,其可选地被1个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

每个R<sup>6</sup>独立地选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基;并且

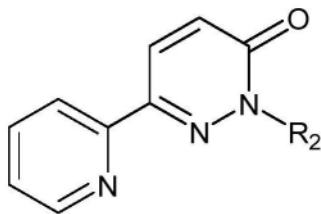
n为1或2;

或所述化合物的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为H。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>4</sup>为H。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由下式定义,



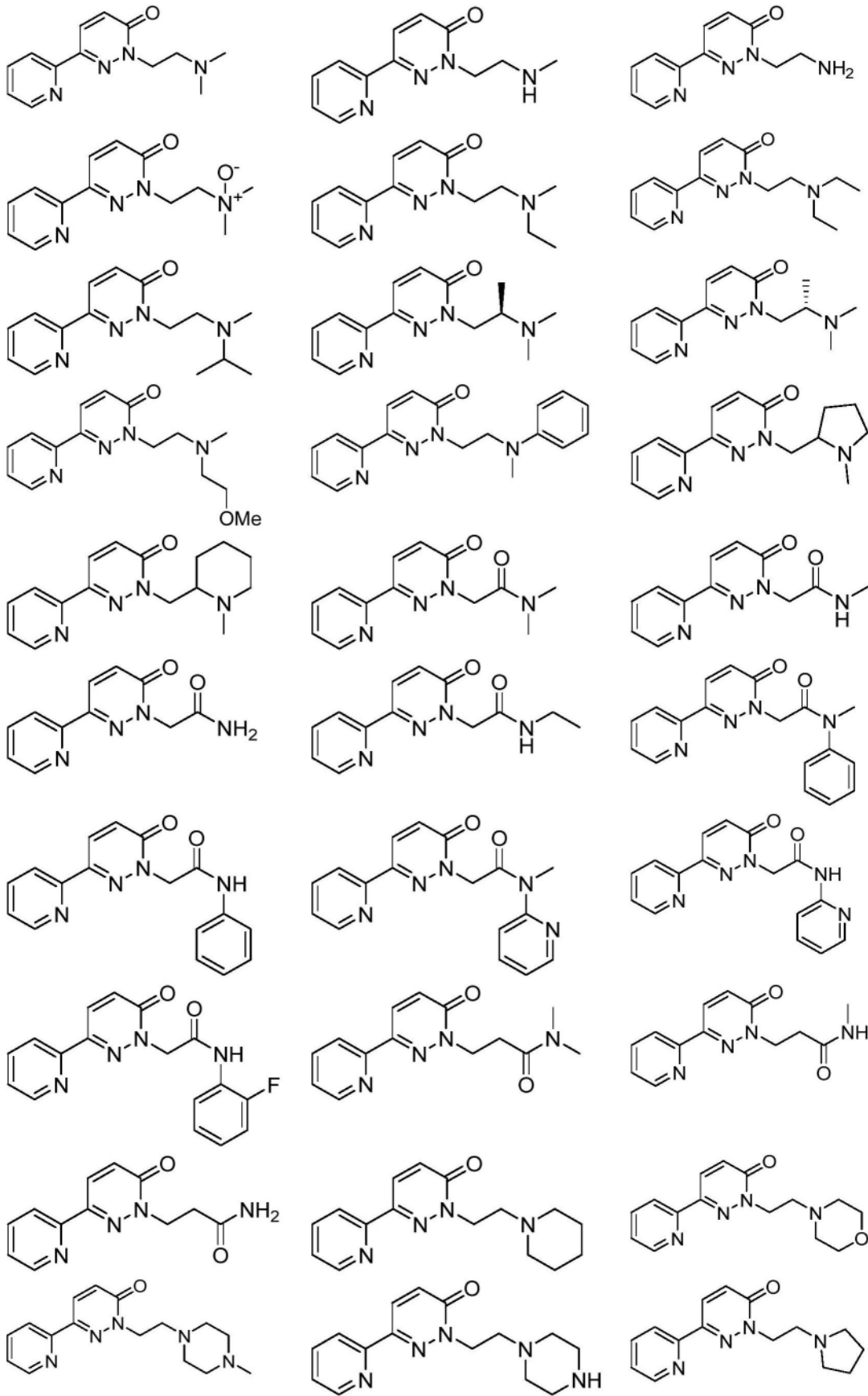
其中

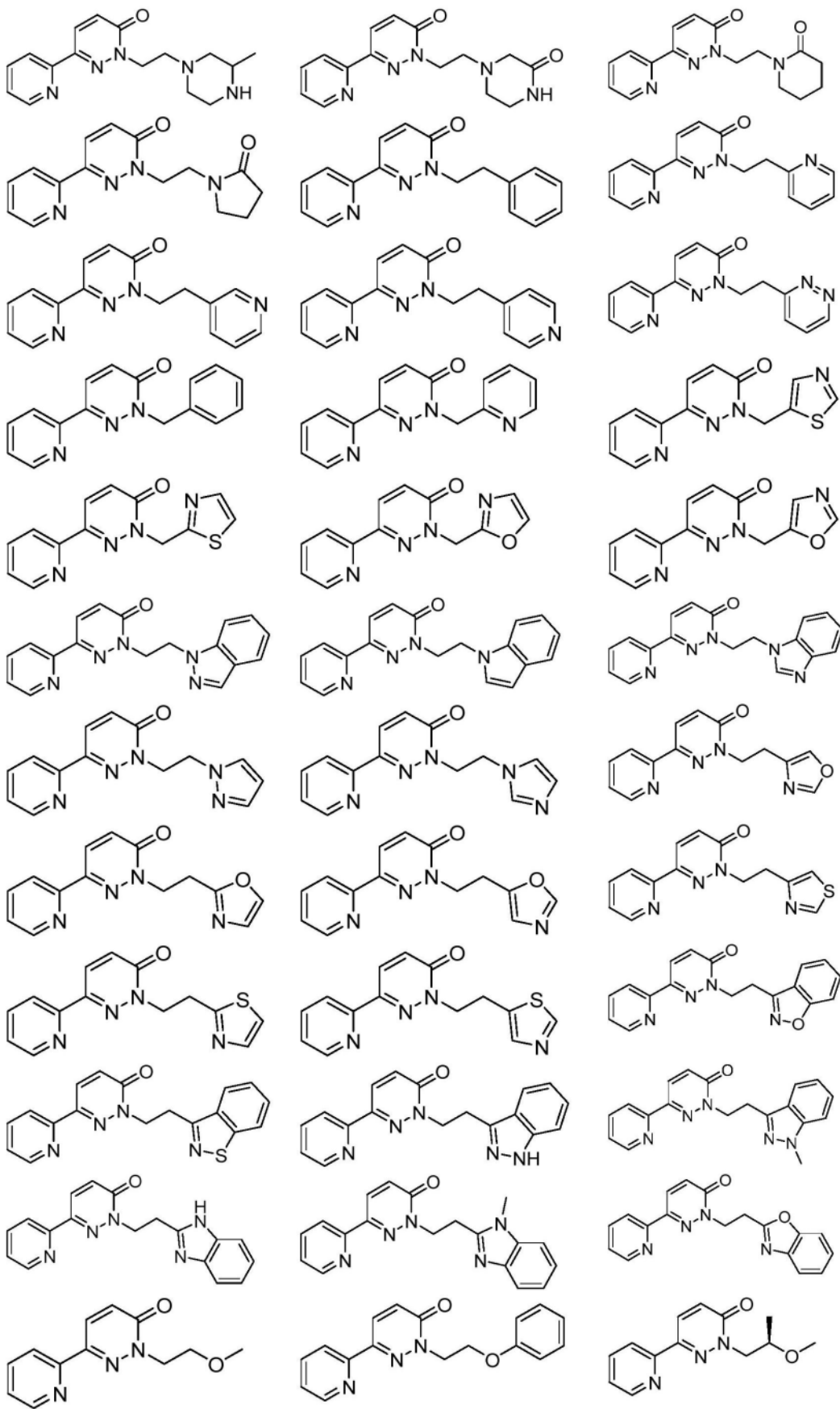
R<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>;

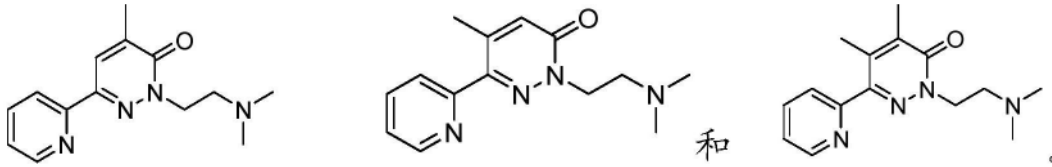
R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、6-10元芳基和5-10元杂芳基;

其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和6-10元芳基各自可选地被1个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;或者另选地,连接至同一N原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

- 每个 $R^6$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基；并且  
n为1或2；  
或所述化合物的药学上可接受的盐。
5. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R^2$ 选自由以下项组成的组： $-(CH_2)_n R^5$ 和 $-(CH(CH_3))_n R^5$ 。
6. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R^5$ 选自由以下项组成的组：  
 $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述4-6元杂环烷基可选地被1个 $R^B$ 基团取代。
7. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R^5$ 选自由以下项组成的组：4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述4-10元杂环烷基可选地被1个 $R^B$ 基团取代。
8. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R^5$ 选自由以下项组成的组：  
 $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述4-6元杂环烷基可选地被1个 $R^B$ 基团取代。
9. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R^C$ 和 $R^D$ 在存在时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、6-10元芳基和5-6元杂芳基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和6-10元芳基各自可选地被1个独立选择的 $R^6$ 基团取代。
10. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自以下项：







11. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-10中任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

12. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物在制造用于治疗或预防有此需要的受试者的谷氨酸兴奋性毒性的药剂中的用途。

13. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物在制造用于在细胞中或有此需要的受试者体内增加EAAT2蛋白表达的药剂中的用途。

14. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物在制造用于治疗有此需要的受试者的疾病或疾患的药剂中的用途,所述疾病或疾患选自由以下项组成的组:缺血性卒中,癫痫,或创伤,包括钝挫伤、擦伤、撕脱伤、切口、撕裂伤、刺伤、贯穿伤、手术创伤、医源性创伤、脊髓损伤、创伤性脑损伤或其任意组合;慢性神经退行性疾病,包括轻度认知障碍、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、颞叶内侧硬化、亨廷顿病、艾滋病痴呆复合征、特发性震颤或肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);精神障碍,包括精神分裂症、双相型障碍或自闭症;疼痛障碍,包括偏头痛、颞下颌关节紊乱病、神经性疼痛、内脏痛或复杂性区域疼痛综合征;成瘾,包括酒精成瘾、可卡因成瘾、海洛因成瘾、甲基苯丙胺成瘾或尼古丁成瘾;或癌症,包括胶质母细胞瘤;或情感障碍,包括焦虑症、抑郁症、边缘型人格障碍、注意缺陷多动障碍、自杀行为、进食障碍、创伤后应激障碍、海湾战争疾病和强迫症。

## EAAT2活化剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2018年6月4日提交的美国临时申请号62/680,418以及于2018年6月4日提交的美国临时申请号62/680,423的权益,这两件临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明在美国国立卫生研究院衰老研究所授予的第U01AG054444号政府拨款的支持下完成。政府对本发明享有某些权利。

## 技术领域

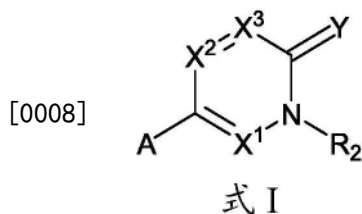
[0005] 本申请整体涉及增加兴奋性氨基酸转运蛋白2 (EAAT2) 表达的化合物以及使用这些化合物治疗或预防与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾病、疾患和病况的方法。

## 背景技术

[0006] 谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统 (CNS) 的主要神经递质之一,对于正常的脑功能(包括认知、记忆和学习)至关重要。但是,胞外谷氨酸浓度必须保持在兴奋性毒性水平(约1  $\mu\text{M}$ ) 以下,以免过度刺激谷氨酸受体,导致神经元损伤或死亡 (Sheldon和Robinson, *Neurochem. Int.* 2007, 51, 333)。兴奋性毒性与多种急性神经系统疾病(诸如缺血性卒中、癫痫和创伤)、慢性成人型神经退行性疾病(诸如阿尔茨海默氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)) (Guo等人, *Hum. Mol. Genet.* 2003, 12, 2519; Tian等人, *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 1727; Hazell, *Neurochem. Int.* 2007, 50, 941; Seifert等人, *Brain. Res. Rev.* 2010, 63, 212; Tian等人, *J. Neurochem.* 2010, 113, 978) 以及抑郁症相关联。一种预防兴奋性毒性的潜在方法是增强谷氨酸再摄取。EAAT2是主要的谷氨酸转运体,用于去除突触中的谷氨酸 (Lin等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2009, 296, 129)。EAAT2蛋白表达和功能的增强可提供一种手段以防止谷氨酸再摄取不足,从而减少神经元损伤。

## 发明内容

[0007] 本文提供了由式I定义的化合物,



[0009] 其中

[0010] Y为O、S或NR<sup>1</sup>;

[0011] X<sup>1</sup>为CH或N;

[0012] X<sup>2</sup>为CR<sup>3</sup>或N;

[0013]  $X^3$ 为 $CR^4$ 或N;

[0014] A选自由以下项组成的组:6-10元芳基和5-10元杂芳基,其各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^A$ 基团取代;

[0015]  $R^1$ 选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0016]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ;

[0017]  $R^5$ 选自由以下项组成的组: $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代;

[0018]  $R^E$ 选自由以下项组成的组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0019]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0020] 每个 $R^A$ 和 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2R^b$ 、 $NR^c S(O)_2NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^c R^d$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0021]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0022] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0023] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0024] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基;

[0025] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基;并且

[0026] n为0、1、2、3、4或5;

[0027] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0028] 在一些实施例中,A可为苯基,其可以未取代或被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>A</sup>基团取代。在其他实施例中,A可为5-10元杂芳基,其可以未取代或被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>A</sup>基团取代。在某些实施例中,A可为未取代的5-6元杂芳基。在某些实施例中,A可为未取代的吡啶基。在某些实施例中,A可选自由以下项组成的组:未取代的2-吡啶基和未取代的3-吡啶基。

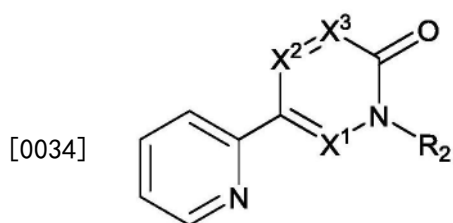
[0029] 在一些实施例中,Y可为O。

[0030] 在一些实施例中,X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>中的一个为N。例如,在一些实施例中,X<sup>1</sup>为N,X<sup>2</sup>为CR<sup>3</sup>,并且X<sup>3</sup>为CR<sup>4</sup>。在其他实施例中,X<sup>1</sup>为CH,X<sup>2</sup>为N,并且X<sup>3</sup>为CR<sup>4</sup>。

[0031] 在一些实施例中,R<sup>3</sup>在存在时为H。

[0032] 在一些实施例中,R<sup>4</sup>在存在时为H。

[0033] 在一些实施例中,化合物可由式II定义,



式 II

[0035] 其中

[0036] X<sup>1</sup>为CH或N;

[0037] X<sup>2</sup>为CR<sup>3</sup>或N;

[0038] X<sup>3</sup>为CR<sup>4</sup>或N;

[0039] R<sup>2</sup>为-(CHR<sup>E</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>;

[0040] R<sup>5</sup>选自由以下项组成的组:OR<sup>C</sup>、NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)OR<sup>C</sup>、H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>B</sup>基团取代;

[0041] R<sup>E</sup>选自由以下项组成的组:H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氨基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0042] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0043] 每个R<sup>B</sup>独立地选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>OR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0044] R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基和5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基

基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0045] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0046] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

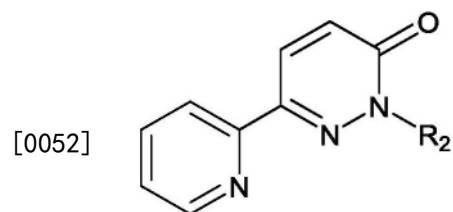
[0047] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基;

[0048] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基;并且

[0049] n为0、1、2、3、4或5;

[0050] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0051] 在一些实施例中,化合物可由式IIA定义,



式 IIA

[0053] 其中

[0054]  $R^2$ 为- $(CHR^E)_n R^5$ ;

[0055]  $R^5$ 选自由以下项组成的组: $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代;

[0056]  $R^B$ 选自由以下项组成的组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0057] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 和 $S(O)_2 NR^c R^d$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0058]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10

元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；或者

[0059] 另选地，连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0060] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

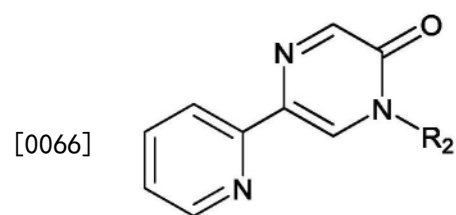
[0061] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0062] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0063] n为0、1、2、3、4或5；

[0064] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0065] 在一些实施例中，化合物可由式IIB定义，



式 IIB

[0067] 其中

[0068]  $R^2$ 为- $(CHR^E)_nR^5$ ；

[0069]  $R^5$ 选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代；

[0070]  $R^E$ 选自由以下项组成的组：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0071] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^e)\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^e)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基和 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $\text{R}^6$ 基团取代；

[0072]  $\text{R}^c$ 和 $\text{R}^d$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $\text{R}^6$ 基团取代；或者

[0073] 另选地，连接至同一N原子的任何 $\text{R}^c$ 和 $\text{R}^d$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $\text{R}^6$ 基团取代；

[0074] 每个 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 和 $\text{R}^d$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $\text{R}^6$ 基团取代；

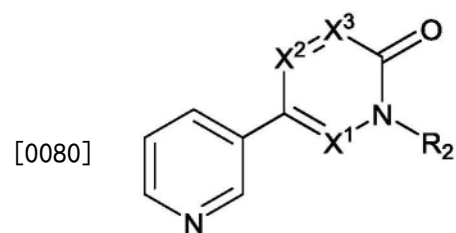
[0075] 每个 $\text{R}^e$ 独立地选自H、CN、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、氨基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0076] 每个 $\text{R}^6$ 独立地选自OH、 $\text{NO}_2$ 、CN、卤代、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $\text{C}_{1-3}$ 烷基、HO- $\text{C}_{1-3}$ 烷基、氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、羧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0077] n为0、1、2、3、4或5；

[0078] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0079] 在一些实施例中，化合物可由式III定义，



式 III

[0081] 其中

[0082]  $\text{X}^1$ 为CH或N；

[0083]  $\text{X}^2$ 为 $\text{CR}^3$ 或N；

[0084]  $\text{X}^3$ 为 $\text{CR}^4$ 或N；

[0085]  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{CHR}^E)_n\text{R}^5$ ；

[0086]  $R^5$ 选自自由以下项组成的组： $OR^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^c$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^b$ 基团取代；

[0087]  $R^E$ 选自自由以下项组成的组：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0088]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0089] 每个 $R^b$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cOR^d$ 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0090]  $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；或者

[0091] 另选地，连接至同一N原子的任何 $R^c$ 和 $R^d$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0092] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

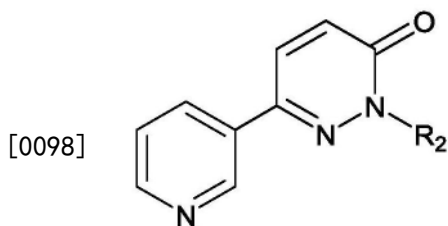
[0093] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0094] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0095] n为0、1、2、3、4或5；

[0096] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0097] 在一些实施例中，化合物可由式IIIA定义，



式 IIIA

[0099] 其中

[0100]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ;

[0101]  $R^5$ 选自由以下项组成的组:  $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代;

[0102]  $R^B$ 选自由以下项组成的组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0103] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 和 $S(O)_2 NR^c R^d$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0104]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0105] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0106] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0107] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基;

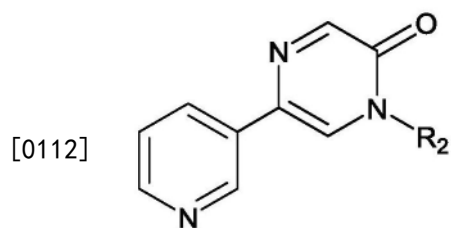
[0108] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基

和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基氨基;并且

[0109] n为0、1、2、3、4或5;

[0110] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0111] 在一些实施例中,化合物可由式IIIB定义,



式 III B

[0113] 其中

[0114] R<sup>2</sup>为-(CHR<sup>E</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>;

[0115] R<sup>5</sup>选自由以下项组成的组:OR<sup>C</sup>、NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)OR<sup>C</sup>、H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>B</sup>基团取代;

[0116] R<sup>E</sup>选自由以下项组成的组:H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氨基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0117] 每个R<sup>B</sup>独立地选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>OR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0118] R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基和5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;或者

[0119] 另选地,连接至同一N原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0120] 每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;

[0121] 每个R<sup>e</sup>独立地选自H、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、氨基酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基甲酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基;

[0122] 每个R<sup>6</sup>独立地选自OH、NO<sub>2</sub>、CN、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基-C<sub>1-3</sub>烷基、HO-C<sub>1-3</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨

基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羧基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羧基氨基；并且

[0123]  $n$ 为0、1、2、3、4或5；

[0124] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0125] 在一些实施例中， $R^2$ 可选自由以下项组成的组： $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-(CH(CH_3))_nR^5$ 和 $-(CH_2CH(NH_2))_nR^5$ 。

[0126] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0127] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。在某些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0128] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。在某些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0129] 在一些实施例中， $R^C$ 和 $R^D$ 在存在时可独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0130] 在一些实施例中，每个 $R^B$ 在存在时可独立地选自由以下项组成的组： $C_{1-6}$ 烷基和 $NR^C R^D$ 。在某些实施例中，每个 $R^B$ 在存在时可独立地选自由以下项组成的组： $C_{1-3}$ 烷基和 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

[0131] 在一些实施例中， $n$ 可为0、1或2。

[0132] 本文还可提供了药物组合物，这些药物组合物包含本文所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0133] 本文还提供了治疗或预防有此需要的受试者的谷氨酸兴奋性毒性的方法。这些方法可包括向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0134] 本文进一步提供了用于增加细胞中或有此需要的受试者体内的EAAT2蛋白表达的方法。这些方法可包括使细胞接触或向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0135] 本文进一步提供了激活细胞中或有此需要的受试者体内的NRF2通路的方法。这些

方法可包括使细胞接触或向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0136] 本文还提供了用于治疗有此需要的受试者的疾病或疾患的方法,该疾病或疾患选自以下项组成的组:缺血性卒中,癫痫,或创伤,包括钝挫伤、擦伤、撕脱伤、切口、撕裂伤、刺伤、贯穿伤、手术创伤、医源性创伤、脊髓损伤、创伤性脑损伤或其任意组合;慢性神经退行性疾病,包括轻度认知障碍、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、颞叶内侧硬化、亨廷顿病、艾滋病痴呆复合征、特发性震颤或肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);精神障碍,包括精神分裂症、双相型障碍或自闭症;疼痛障碍,包括偏头痛、颞下颌关节紊乱病、神经性疼痛、内脏痛或复杂性区域疼痛综合征;成瘾,包括酒精成瘾、可卡因成瘾、海洛因成瘾、甲基苯丙胺成瘾或尼古丁成瘾;或癌症,包括胶质母细胞瘤;或情感障碍,包括焦虑症、抑郁症、边缘型人格障碍、注意缺陷多动障碍、自杀行为、进食障碍、创伤后应激障碍、海湾战争疾病和强迫症。这些方法可包括向受试者施用有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

### 附图说明

[0137] 图1A显示了化合物100的晶体结构。

[0138] 图1B显示了化合物101的晶体结构。

[0139] 图2A-2C显示化合物100在野生型小鼠体内增加EAAT2表达并且增强了突触可塑性。用40mg/kg的化合物(或如图所示)处理小鼠,并在治疗后24小时(或如本文所述)收集前脑以用于制备神经胶质粒。图2A:蛋白质印迹显示EAAT2蛋白水平呈剂量依赖性增加。图2B:在治疗后4小时( $1.54 \pm 0.13$ )和24小时( $1.98 \pm 0.19$ ),响应于化合物治疗,EAAT2蛋白表达随时间推移成倍增加。EAAT2表达时间过程的量化(归一化至浮肌蛋白; $n=4$ /组)。数据表示为平均值 $\pm$ SEM,并且使用单向ANOVA与图基事后检验法进行分析。 $*p<0.05$ , $**p<0.01$ 。图2C:化合物治疗增强了海马的CA3-CA1 LTP。小鼠接受溶媒或化合物治疗7天,然后采集急性海马切片以记录LTP。接受化合物治疗的动物(10个切片,4只动物)与对照动物(11个切片,4只动物)相比,在CA3传入 $\theta$ 短阵快速脉冲刺激(TBS)后,CA1场电位响应增强。数据表示为平均值 $\pm$ SEM,并且使用单向ANOVA与Bonferroni事后检验法进行分析。统计显著性表示为 $***p<0.001$ 。

[0140] 图3显示了响应于化合物100治疗,比格犬大脑中EAAT2蛋白表达随时间的增加( $n=3$ 只/组)。

[0141] 图4A-4G示出化合物100在中度疾病阶段的rTg(tauP301L)4510小鼠中的功效。图4A-4D显示了行为电池的结果( $n$ 分别为27/27/23/27)。化合物治疗使旷场中的活动亢进(图4A)、Y迷宫中的短期记忆(图4B)、新对象识别中的识别记忆(图4C)、T迷宫中的认知(图4D)正常化。如图4E所示,rTg4510的海马突触后密集区中的PSD-95表达显著降低( $n$ 分别为5/5/4/4),表明突触丧失。化合物100治疗使rTg4510小鼠恢复了突触完整性。如图4F所示,rTg4510溶媒组的海马粗膜制剂( $n$ 分别为5/5/4/4)表现出EAAT2增加,通过化合物治疗得以部分正常化。图4G显示了海马亚区的代表性免疫组化图像( $n=4$ 只动物/组;平均 $\geq 3$ 个切片/动物)。细胞核经DAPI染色。定量结果(右图)是相对于对照溶媒(虚线)的百分比变化,但MC1除外(与rTg4510溶媒相比)。对照组无差异。NeuN免疫染色显示rTg4510小鼠的CA1和DG中发现明显的神经变性,其可通过化合物治疗来预防。化合物治疗维持了rTg4510小鼠CA1

中的CA3突触完整性(突触素)并且显著减少了神经原纤维缠结累积(MC1)。最后,两个rTg4510组的GFAP免疫反应性均显著增加,但化合物治疗减少了神经胶质细胞增生。比例尺=100 $\mu$ m。\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。

[0142] 图5A-5I示出化合物100在重度疾病阶段的rTg(tauP301L)4510小鼠中的功效。图5A-5E显示了行为电池的结果(n分别为34/21/28/32)。长期化合物治疗持续阻止了rTg4510小鼠的躁动状行为的发展(图5A),同时在新物体识别(图5C)中的Y迷宫(图5B)识别记忆和巴恩斯迷宫的空间记忆(图5D和图5E)方面保持了改善的认知。如图5F所示,rTg4510海马突触后密集区的PSD-95丢失很大(n=8/组);化合物治疗持续显著减少了突触退化。图5G和5H显示了PFC三重突触完整性(n=4/组)。与四个月的海马相似,rTg4510 PFC突触后密集区表现出粗膜EAAT2表达增加(图5G)和PSD-95表达降低(图5H)。化合物100治疗使两种表型部分正常化。图5I显示了海马的代表性免疫组化图像(n=4/组)。细胞核经DAPI染色。定量结果(右图)为相对于对照溶媒(虚线)的百分比变化。在rTg4510溶媒小鼠的CA1和DG中观察到神经变性(通过NeuN评估);但是,化合物治疗显著减少了神经元丢失。在突触完整性(突触素)方面观察到相似的模式。rTg4510小鼠的CA1中的GFAP和Iba1升高,并且在化合物治疗后发生下降和部分正常化。比例尺=100 $\mu$ m。\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。

[0143] 图6A-6E示出化合物100改变了rTg(tauP301L)4510小鼠的疾病进展。在一组接受rTg4510化合物治疗的小鼠中,终止治疗(STOP),并且在30天后进行行为分析(n分别为9/9/6/4)、组织采集和长时程增强(LTP)。相对于rTg4510溶媒组,rTg4510治疗STOP组的旷场活动过度(图6A)并且新物体识别的认知功能(图6B)保持正常。如图6C所示,与溶媒组相比,STOP治疗组的rTg4510小鼠海马突触后密集区中的PSD-95蛋白表达仍然显著升高。图6D和图6E显示了沿Schaffer侧支通路的CA3-CA1回路中海马功能的连通性(n分别为4/11;4/17;3/10;4/14;以及2/9)。图6D显示了所有五组小鼠的输入/输出曲线。与对照组相比,所有rTg4510小鼠的突触强度均有所下降。但是,与rTg4510溶媒小鼠相比,化合物停止组和持续组均表现出增强的突触强度。图6E显示,经溶媒治疗的rTg4510小鼠表现出LTP显著降低,而化合物治疗停止组和持续组表现出的LTP与对照溶媒小鼠之间没有区别。值得注意的是,相对于对照溶媒,经化合物治疗的对照组的LTP显著增加。TBS, $\theta$ 短阵快速脉冲刺激。\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。

[0144] 图7A-7C显示化合物100降低了rTg(tauP301L)4510小鼠的pTau并且抑制了GSK3 $\beta$ 。图7A和图7B示出化合物治疗对总裂解物(TCL)和十二烷基肌氨酸不溶性级分(P3)中磷酸化tau蛋白的影响(n=4/组)。虚线表示在rTg4510溶媒组中的表达。如图7A所示,长期化合物100治疗减少了tau蛋白的磷酸化形式(AT8和PHF1)以及确认特异性(MC1)形式。P3级分中的总tau蛋白明显降低,并且随后磷酸化tau蛋白表达下降。如图7B所示,化合物单次给药显著减少了tau蛋白磷酸化。如图7C所示,在1小时治疗期内,在接受化合物100治疗的rTg4510小鼠中,Ser9处GSK3 $\beta$ 的磷酸化显著增加了大约2倍(n=4/组)。\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。

[0145] 图8A-8H显示,在海湾战争疾病(GWI)小鼠模型中(n=15-18/组),化合物100可预防情绪(图5A-5E)和认知(图5F-5G)障碍的发展。

[0146] 图9A-9H显示,在海湾战争疾病(GWI)小鼠模型中(n=15-18/组),当存在症状时,化合物100改善了情绪(图5A-5E)和认知(图5F-5H)障碍。

[0147] 图10A-10B显示了在指定剂量下每天接受化合物101治疗并且持续7天或28天后,小鼠大脑中EAAT2蛋白表达的剂量依赖性增加。每组n=6。

[0148] 图10C显示,化合物101治疗以剂量依赖性方式增强了海马中的CA3-CA1长时程增强(LTP)。8-12个切片,每组4只动物。

### 具体实施方式

[0149] 本文所提供的化合物可用于激活EAAT2,因此可用于降低细胞外谷氨酸水平,从而降低细胞和组织中谷氨酸兴奋性毒性的方法中,使这些化合物可用于治疗或预防与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾病(例如,急性神经系统疾病诸如缺血性卒中、癫痫和创伤以及慢性成人型神经退行性疾病诸如阿尔茨海默氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS))。在一些实施例中,本文所提供的化合物可用于治疗或预防抑郁症。

[0150] 定义

[0151] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语所具有的含义与本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义相同。本文描述了用于本发明的方法和材料;也可适用本领域中已知的其他合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是示例性的而非限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目及其他参考文献的全文均以引用方式并入本文。如发生矛盾,以本说明书及其所包括的定义为准。

[0152] 在本说明书的各个地方,描述了二价连接取代基。如果结构明确要求连接基团,则针对该基团列出的Markush变量应理解为连接基团。

[0153] 术语“n元”通常描述其中成环原子数为n的部分中的成环原子数,其中n为整数,例如,哌啶基为6元杂环烷基的一个实例,吡啶基为5元杂芳基的一个实例,吡啶基为6元杂芳基环的一个实例,1,2,3,4-四氢-萘为10元环烷基的一个实例。

[0154] 如本文所用,短语“可选地被取代”意指未取代或被取代。如本文所用,术语“被取代”意指氢原子被去除并且被取代基取代。应当理解,给定原子的取代受化合价的限制。

[0155] 在所有定义中,术语“C<sub>n-m</sub>”表示包括端点的范围,其中n和m为整数并且表示碳原子数。实例包括C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-6</sub>等。

[0156] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基”单独使用或与其他术语结合使用,是指具有n至m个碳原子的直链或支链饱和烃基。烷基部分的实例包括但不限于以下化学基团:诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,诸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。在一些实施例中,烷基基团含有1个至6个碳原子、1个至4个碳原子、1个至3个碳原子或1个至2个碳原子。

[0157] 如本文所用,“C<sub>n-m</sub>烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有n至m个碳原子的烷基基团。示例性烯基基团包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施例中,烯基部分含有2个至6个碳原子、2个至4个碳原子或2个至3个碳原子。

[0158] 如本文所用,“C<sub>n-m</sub>炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有n至m个碳原子的烷基基团。示例性炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施例中,炔基部分含有2个至6个碳原子、2个至4个碳原子或2个至3个碳原子。

[0159] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>亚烷基”单独使用或与其他术语结合使用,是指具有n至m个

碳原子的二价烷基连接基团。亚烷基基团的实例包括但不限于乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基等。在一些实施例中,亚烷基部分含有2个至6个碳原子、2个至4个碳原子、2个至3个碳原子、1个至6个碳原子、1个至4个碳原子或1个至2个碳原子。

[0160] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氧基”单独使用或与其他术语结合使用,是指具有式-0-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。示例性烷基氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0161] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氨基”是指具有式-NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0162] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氧基羰基”是指具有式-C(O)-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0163] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基羰基”是指具有式-C(O)-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0164] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基羰基氨基”是指具有式-NHC(O)-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0165] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基磺酰基氨基”是指具有式-NHS(O)<sub>2</sub>-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0166] 如本文所用,术语“氨基磺酰基”是指具有式-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>的基团。

[0167] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氨基磺酰基”是指具有式-S(O)<sub>2</sub>NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0168] 如本文所用,术语“二(C<sub>n-m</sub>烷基)氨基磺酰基”是指具有式-S(O)<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>的基团,其中每个烷基基团独立地具有n至m个碳原子。在一些实施例中,每个烷基基团独立地具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0169] 如本文所用,术语“氨基磺酰基氨基”是指具有式-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>的基团。

[0170] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氨基磺酰基氨基”是指具有式-NHS(O)<sub>2</sub>NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0171] 如本文所用,术语“二(C<sub>n-m</sub>烷基)氨基磺酰基氨基”是指具有式-NHS(O)<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>的基团,其中每个烷基基团独立地具有n至m个碳原子。在一些实施例中,每个烷基基团独立地具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0172] 如本文所用,术语“氨基羰基氨基”单独使用或与其他术语结合使用,是指具有式-NHC(O)NH<sub>2</sub>的基团。

[0173] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氨基羰基氨基”是指具有式-NHC(O)NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1

个至3个碳原子。

[0174] 如本文所用,术语“二(C<sub>n-m</sub>烷基)氨基羰基氨基”是指具有式-NHC(O)N(烷基)<sub>2</sub>的基团,其中每个烷基基团独立地具有n至m个碳原子。在一些实施例中,每个烷基基团独立地具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0175] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基氨甲酰基”是指具有式-C(O)-NH(烷基)的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0176] 如本文所用,术语“巯基”是指具有式-SH。

[0177] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基亚磺酰基”是指具有式-S(O)-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0178] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>烷基磺酰基”是指具有式-S(O)<sub>2</sub>-烷基的基团,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0179] 如本文所用,术语“氨基”是指具有式-NH<sub>2</sub>的基团。

[0180] 如本文所用,术语“芳基”单独使用或与其他术语结合使用,是指芳香族烃基,其可为单环或多环基团(例如,具有2、3或4个稠环)。术语“C<sub>n-m</sub>芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基基团。芳基基团包括例如苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施例中,芳基基团具有6个至约20个碳原子、6个至约15个碳原子或6个至约10个碳原子。在一些实施例中,芳基基团为取代或未取代的苯基。

[0181] 如本文所用,术语“氨甲酰基”是指具有式-C(O)NH<sub>2</sub>的基团。

[0182] 如本文所用,术语“羰基”单独使用或与其他术语结合使用,是指-C(=O)-基团,其也可以写作C(O)。

[0183] 如本文所用,术语“二(C<sub>n-m</sub>-烷基)氨基”是指具有式-N(烷基)<sub>2</sub>的基团,其中两个烷基基团各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施例中,每个烷基基团独立地具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0184] 如本文所用,术语“二(C<sub>n-m</sub>-烷基)氨甲酰基”是指具有式-C(O)N(烷基)<sub>2</sub>的基团,其中两个烷基基团各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施例中,每个烷基基团独立地具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0185] 如本文所用,术语“卤代”是指F、Cl、Br或I。在一些实施例中,卤代为F、Cl或Br。在一些实施例中,卤代为F或Cl。

[0186] 如本文所用,“C<sub>n-m</sub>卤代烷氧基”是指具有式-O-卤代烷基的基团,其具有n至m个碳原子。一种示例性卤代烷氧基基团为OCF<sub>3</sub>。在一些实施例中,卤代烷氧基基团仅被氟化。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0187] 如本文所用,术语“C<sub>n-m</sub>卤代烷基”单独使用或与其他术语结合使用,是指具有1个卤素原子至2s+1个卤素原子的烷基基团,其中卤素原子可以相同或不同,其中“s”为烷基基团中的碳原子数,其中烷基基团具有n至m个碳原子。在一些实施例中,卤代烷基基团仅被氟化。在一些实施例中,烷基基团具有1个至6个、1个至4个或1个至3个碳原子。

[0188] 如本文所用,“环烷基”是指非芳香族环状烃,包括环化烷基和/或烯基基团。环烷

基基团可包括单环或多环基团(例如具有2个、3个或4个稠环)和螺环基团。环烷基基团可具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个成环碳原子( $C_{3-10}$ )。环烷基基团的成环碳原子可可选地被氧代或硫代基取代(例如,C(O)或C(S))。环烷基基团还包括亚环烷基。示例性环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降萘烷基(norpinyl)、降萘烷基(norcarnyl)等。在一些实施例中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基或金刚烷基。在一些实施例中,环烷基具有6-10个成环碳原子。在一些实施例中,环烷基为金刚烷基。环烷基的定义中还包括具有与环烷基环稠合(即具有共同键)的一个或多个芳香环的部分,例如环戊烷、环己烷的苯并或噻吩基衍生物等。包含稠合芳香环的环烷基可通过任何成环原子连接,该成环原子包括稠合芳香环的成环原子。

[0189] 如本文所用,“杂芳基”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳香族杂环。在一些实施例中,杂芳基环具有1个、2个、3个或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中,杂芳基部分的任何成环的N均可为N-氧化物。在一些实施例中,杂芳基具有5-10个环原子以及1个、2个、3个或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中,杂芳基具有5-6个环原子以及1个或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中,杂芳基为五元或六元杂芳基环。五元杂芳基环为包含具有五个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如1个、2个或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基为噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。六元杂芳基环为包含具有六个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如1个、2个或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0190] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳香族单环或多环杂环。杂环烷基包括单环4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基和7元杂环烷基。杂环烷基基团还可包括螺环。示例性杂环烷基基团包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噻唑烷-2-酮、吡喃基、四氢呋喃、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉代、硫基吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、苯并氮杂基(benzazapene)等。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可可选地被氧代或硫代基(例如,C(O)、S(O)、C(S)或S(O)<sub>2</sub>)取代。杂环烷基基团可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施例中,杂环烷基基团含有0至3个双键。在一些实施例中,杂环烷基基团含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共同的键)的芳香环的部分,例如哌啶、吗啉、吡啶因等的苯并或噻吩基衍生物。包含稠合的芳香环的杂环烷基基团可通过包括稠合的芳香环的成环原子的任何成环原子连接。在一些实施例中,杂环烷基具有4-10个、4-7个或4-6个环原子,这些环原子包含1个或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。

[0191] 在某些地方,定义或实施例是指特定的环(例如,氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另外指明,否则在不超过原子的化合价的前提下,这些环可连接至任何环成员。例如,氮杂环丁烷环可连接在环的任何位置,而吡啶-3-基环则连接在3位。

[0192] 如本文所用,术语“化合物”是指包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互

变异构体和同位素。除非另外指明,否则本文通过名称或结构标识为一种特定的互变异构体形式的化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0193] 本文所提供的化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式由单键与相邻的双键交换以及质子随之迁移而产生。互变异构体形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同的经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和环状形式,其中质子可占据杂环体系的两个或更多个位置,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和2H-异吡啶以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构体形式可处于平衡状态,或通过适当的取代将其空间锁定为一种形式。

[0194] 在一些实施例中,本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,因此以外消旋体和外消旋混合物、对映体富集的混合物、单一对映异构体、单个非对映体和非对映异构体混合物(例如,包括(R)-对映异构体和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、(+)(右旋)形式、(-)(左旋)形式、其外消旋混合物及其其他混合物)形式存在。取代基诸如烷基基团中可存在其他不对称碳原子。这些化合物的所有此类异构体形式及其混合物均明确地包含在本说明书中。本文所述的化合物还可以是或进一步包含其中键旋转限制在该特定键上的键,例如,由于存在环或双键(例如,碳-碳键、碳-氮键诸如酰胺键)而导致的限制。因此,本说明书中明确包括所有顺/反和E/Z异构体和旋转异构体。除非另有说明或指明,否则化合物的化学名称包括该化合物所有可能的立体化学异构形式体的混合物。

[0195] 光学异构体可通过本领域的技术人员已知的标准程序以纯形式获得,并且包括但不限于非对映异构体盐形成、动力学拆分和不对称合成。参见例如:Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981年);Wilens,S.H.等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Elieil,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962年);Wilens,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions,第268页(E.L.Eliesel主编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN1972年),这些文献全文各自以引用方式并入本文。还应当理解,本文所述的化合物包括所有可能的位置异构体及其混合物,它们可通过本领域的技术人员已知的标准分离程序以纯形式获得,并且包括但不限于柱色谱法、薄层色谱法和高效液相色谱法。

[0196] 除非特别定义,本文所提供的化合物还可包括在中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。除非另有说明,否则在将原子指定为同位素或放射性同位素(例如,氘、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ )时,该原子应理解为包含含量至少大于同位素或放射性同位素的天然丰度的同位素或放射性同位素。例如,在将原子指定为“D”或“氘”时,该位置应理解为氘的丰度为氘的自然丰度(即0.015%)的至少3000倍(即,至少掺入45%的氘)。

[0197] 所有化合物及其药学上可接受的盐均可与其他物质诸如水和溶剂(例如,水合物和溶剂化物)一起发现或者可与之分离。

[0198] 在一些实施例中,化合物的制备可涉及添加酸或碱,以影响例如所需反应的催化或盐形式诸如酸加成盐的形成。

[0199] 示例性酸可为无机酸或有机酸,并且包括但不限于强酸和弱酸。一些示例性酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、三氟乙酸和硝酸。

一些弱酸包括但不限于乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、酒石酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸和癸酸。

[0200] 示例性碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸氢钠。一些示例性强碱包括但不限于氢氧化物、醇盐、金属酰胺、金属氢化物、金属二烷基酰胺和芳基胺,其中;醇盐包括甲基、乙基和叔丁基氧化物的锂、钠和钾盐;金属酰胺包括氨基钠、氨基钾和氨基锂;金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂;并且金属二烷基酰胺包括甲基、丁基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的酰胺的锂、钠和钾盐。

[0201] 在一些实施例中,本文所提供的化合物或其盐基本上得到分离。“基本上分离”意指化合物与形成或检测该化合物的环境至少部分地或基本上分离。部分分离可包括例如富含本文所提供的化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、至少约99重量%的本文所提供的化合物或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法是本领域中的常规方法。

[0202] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”或“rt”在本领域中所理解的,并且通常是指温度,例如反应温度,约为实施反应的房间的温度,例如约20°C至约30°C的温度。

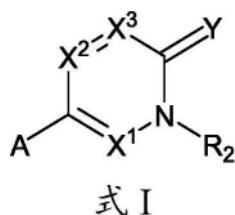
[0203] 本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而不存在与其合理的获益/风险比相应的过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0204] 本申请还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指本发明所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为其盐形式而得到修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如氨的无机或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱金属或有机盐;等等。本申请的药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒的盐。本申请的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量比的合适的碱或酸在水或有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备此类盐;通常,优选非水性基质如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如,甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)。合适的盐的列表可参见:Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1985年,第1418页;和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)。用于制备盐形式的常规方法描述于例如以下文献中:Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,Wiley-VCH,2002年。

[0205] EAAT2活化剂

[0206] 本文提供了由式I定义的化合物,

[0207]



- [0208] 其中
- [0209] Y为O、S或NR<sup>1</sup>;
- [0210] X<sup>1</sup>为CH或N;
- [0211] X<sup>2</sup>为CR<sup>3</sup>或N;
- [0212] X<sup>3</sup>为CR<sup>4</sup>或N;
- [0213] A选自由以下项组成的组:6-10元芳基和5-10元杂芳基,其各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>A</sup>基团取代;
- [0214] R<sup>1</sup>选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0215] R<sup>2</sup>为-(CHR<sup>E</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>;
- [0216] R<sup>5</sup>选自由以下项组成的组:OR<sup>C</sup>、NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>、C(O)OR<sup>C</sup>、H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>B</sup>基团取代;
- [0217] R<sup>B</sup>选自由以下项组成的组:H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氨基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;
- [0218] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0219] 每个R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>独立地选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>OR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;
- [0220] R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基和5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;或者
- [0221] 另选地,连接至同一N原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;
- [0222] 每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代;
- [0223] 每个R<sup>e</sup>独立地选自H、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基;
- [0224] 每个R<sup>6</sup>独立地选自OH、NO<sub>2</sub>、CN、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基-C<sub>1-3</sub>烷基、HO-C<sub>1-3</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰

基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0225]  $n$ 为0、1、2、3、4或5；

[0226] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0227] 在一些实施例中，A可为苯基，其可以未取代或被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^A$ 基团取代。在其他实施例中，A可为5-10元杂芳基，其可以未取代或被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^A$ 基团取代。在某些实施例中，A可为未取代的5-6元杂芳基。在某些实施例中，A可为未取代的吡啶基。在某些实施例中，A可选自由以下项组成的组：未取代的2-吡啶基和未取代的3-吡啶基。在某些实施例中，A可为未取代的2-吡啶基。在某些实施例中，A可为未取代的3-吡啶基。

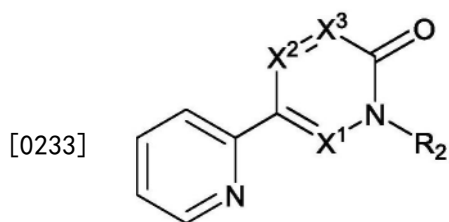
[0228] 在一些实施例中，Y可为O。

[0229] 在一些实施例中， $X^1$ 、 $X^2$ 和 $X^3$ 中的一个为N。例如，在一些实施例中， $X^1$ 为N， $X^2$ 为 $CR^3$ ，并且 $X^3$ 为 $CR^4$ 。在其他实施例中， $X^1$ 为CH， $X^2$ 为N，并且 $X^3$ 为 $CR^4$ 。

[0230] 在一些实施例中， $R^3$ 在存在时为H。

[0231] 在一些实施例中， $R^4$ 在存在时为H。

[0232] 在一些实施例中，化合物可由式II定义，



式 II

[0234] 其中

[0235]  $X^1$ 为CH或N；

[0236]  $X^2$ 为 $CR^3$ 或N；

[0237]  $X^3$ 为 $CR^4$ 或N；

[0238]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_n R^5$ ；

[0239]  $R^5$ 选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代；

[0240]  $R^E$ 选自由以下项组成的组：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0241]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基；

[0242] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(O)_2 NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 和 $S(O)_2 NR^c R^d$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0243]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；或者

[0244] 另选地，连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0245] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

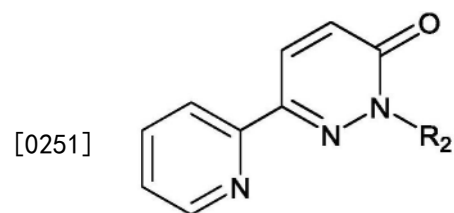
[0246] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0247] 每个 $R^f$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0248] n为0、1、2、3、4或5；

[0249] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0250] 在一些实施例中，化合物可由式IIA定义，



式 IIA

[0252] 其中

[0253]  $R^2$ 为- $(CHR^F)_n R^5$ ；

[0254]  $R^5$ 选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代；

[0255]  $R^E$ 选自由以下项组成的组：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0256] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、

$SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cOR^d$ 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0257]  $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；或者

[0258] 另选地，连接至同一N原子的任何 $R^c$ 和 $R^d$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0259] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

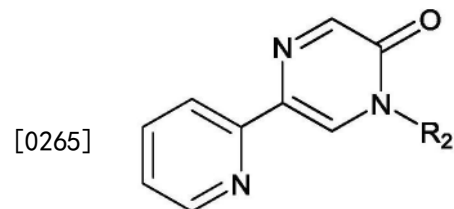
[0260] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0261] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0262] n为0、1、2、3、4或5；

[0263] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0264] 在一些实施例中，化合物可由式IIB定义，



式 IIB

[0266] 其中

[0267]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ；

[0268]  $R^5$ 选自自由以下项组成的组： $OR^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^c$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10

元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>B</sup>基团取代；

[0269] R<sup>E</sup>选自由以下项组成的组：H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和氨基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；

[0270] 每个R<sup>B</sup>独立地选自卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>OR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；

[0271] R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、4-10元杂环烷基-C<sub>1-4</sub>亚烷基、6-10元芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基和5-10元杂芳基-C<sub>1-4</sub>亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；或者

[0272] 另选地，连接至同一N原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；

[0273] 每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；

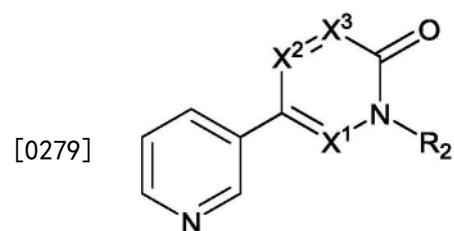
[0274] 每个R<sup>e</sup>独立地选自H、CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基；

[0275] 每个R<sup>6</sup>独立地选自OH、NO<sub>2</sub>、CN、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基-C<sub>1-3</sub>烷基、HO-C<sub>1-3</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基氨基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基氨基；并且

[0276] n为0、1、2、3、4或5；

[0277] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0278] 在一些实施例中，化合物可由式III定义，

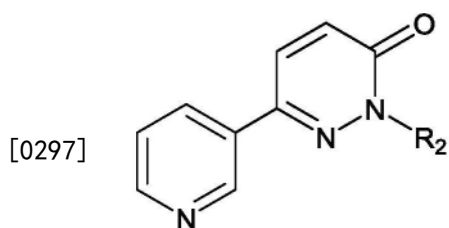


式 III

- [0280] 其中
- [0281]  $X^1$ 为CH或N;
- [0282]  $X^2$ 为 $CR^3$ 或N;
- [0283]  $X^3$ 为 $CR^4$ 或N;
- [0284]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ;
- [0285]  $R^5$ 选自由以下项组成的组:  $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代;
- [0286]  $R^E$ 选自由以下项组成的组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;
- [0287]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0288] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2R^b$ 、 $NR^c S(O)_2NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^c R^d$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;
- [0289]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者
- [0290] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;
- [0291] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;
- [0292] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基;
- [0293] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基;并且
- [0294] n为0、1、2、3、4或5;

[0295] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0296] 在一些实施例中,化合物可由式IIIA定义,



式 IIIA

[0298] 其中

[0299]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ;

[0300]  $R^5$ 选自由以下项组成的组:  $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代;

[0301]  $R^E$ 选自由以下项组成的组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0302] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^A$ 、 $SR^A$ 、 $C(O)R^B$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^A$ 、 $OC(O)R^B$ 、 $OC(O)NR^C R^D$ 、 $NR^C R^D$ 、 $NR^C OR^D$ 、 $NR^C C(O)R^B$ 、 $NR^C C(O)OR^A$ 、 $NR^C C(O)NR^C R^D$ 、 $C(=NR^E)R^B$ 、 $C(=NR^E)NR^C R^D$ 、 $NR^C C(=NR^E)NR^C R^D$ 、 $NR^C S(O)R^B$ 、 $NR^C S(O)_2R^B$ 、 $NR^C S(O)_2NR^C R^D$ 、 $S(O)R^B$ 、 $S(O)NR^C R^D$ 、 $S(O)_2R^B$ 和 $S(O)_2NR^C R^D$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0303]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0304] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0305] 每个 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

[0306] 每个 $R^E$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基;

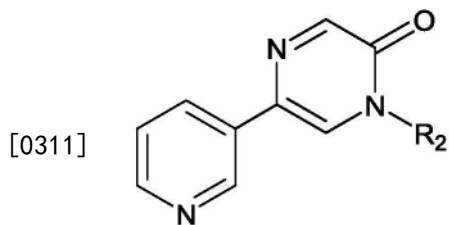
[0307] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨基酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰

基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基；并且

[0308]  $n$ 为0、1、2、3、4或5；

[0309] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0310] 在一些实施例中，化合物可由式III B定义，



式 III B

[0312] 其中

[0313]  $R^2$ 为 $-(CHR^E)_nR^5$ ；

[0314]  $R^5$ 选自自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C(O)OR^C$ 、H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代；

[0315]  $R^E$ 选自自由以下项组成的组：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和氨基，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0316] 每个 $R^B$ 独立地选自卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c OR^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^c C(O)NR^c R^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^e)NR^c R^d$ 、 $NR^c S(O)R^b$ 、 $NR^c S(O)_2R^b$ 、 $NR^c S(O)_2NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^c R^d$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-4}$ 卤代烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0317]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；或者

[0318] 另选地，连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团，其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0319] 每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代；

[0320] 每个 $R^e$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基；

[0321] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羧基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羧基氨基；并且

[0322]  $n$ 为0、1、2、3、4或5；

[0323] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0324] 在一些实施例中， $R^2$ 可选自由以下项组成的组： $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-(CH(CH_3))_nR^5$ 和 $-(CH_2CH(NH_2))_nR^5$ 。在一些实施例中， $R^2$ 为 $-(CH_2)_nR^5$ 。在一些实施例中， $R^2$ 为 $-(CH(CH_3))_nR^5$ 。在一些实施例中， $R^2$ 为 $-(CH_2CH(NH_2))_nR^5$ 。在一些实施例中， $n$ 为0、1或2。在一些实施例中， $n$ 为0。在一些实施例中， $n$ 为1。在一些实施例中， $n$ 为2。

[0325] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0326] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。在某些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OR^C$ 、 $NR^C R^D$ 、 $C(O)NR^C R^D$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0327] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基，其中所述苯基、4-6元杂环烷基和5-10元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。在某些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基，其中苯基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

[0328] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $OCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、苯基、环戊基、环己基、噁唑基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、苯并咪唑基和喹啉基，其中苯基、环戊基、环己基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、哌啶基、哌啶酮基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、苯并咪唑基和喹啉基各自可选地被1个或2个独立选择的 $R^B$ 基团取代。

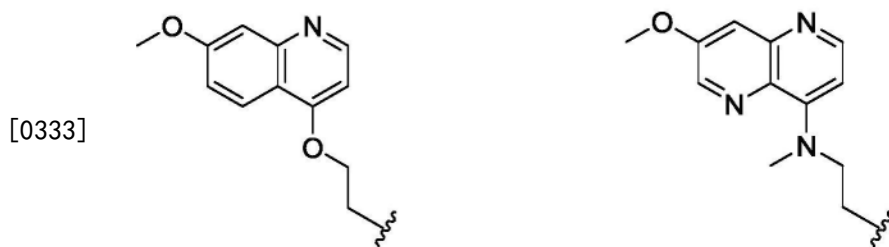
[0329] 在一些实施例中， $R^5$ 可选自由以下项组成的组： $H$ 和 $C_{1-6}$ 烷基，其中 $C_{1-6}$ 烷基可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^B$ 基团取代。在一些实施例中， $R^5$ 可为氢。在一些实施例中， $R^5$ 可为可选地被一个或多个卤素（例如，氟）取代的 $C_{1-6}$ 烷基基团。在某些实施例中， $R^5$ 可为三氟甲基基团。

[0330] 在一些实施例中， $R^C$ 和 $R^D$ 在存在时可独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-6元杂芳基、4-6元杂环

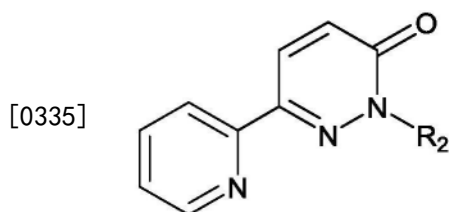
烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代。

[0331] 在一些实施例中,每个 $R^B$ 在存在时可独立地选自由以下项组成的组: $C_{1-6}$ 烷基和 $NR^C R^D$ 。在某些实施例中,每个 $R^B$ 在存在时可独立地选自由以下项组成的组: $C_{1-3}$ 烷基和 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

[0332] 在一些实施例中, $R^2$ 并非如下所示的基团。



[0334] 在特定实施例中,化合物可由下式定义,



[0336] 其中

[0337]  $R^2$ 为 $-(CH_2)_n NR^C R^D$ ;

[0338]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0339] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

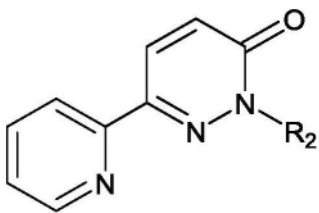
[0340] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基氨基;并且

[0341] n为0、1、2、3、4或5;

[0342] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0343] 在特定实施例中,化合物可由下式定义,

[0344]



[0345] 其中

[0346]  $R^2$ 为 $-(CH_2)_n NR^C R^D$ ;并且

[0347]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基、5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、4-10元杂环烷基- $C_{1-4}$ 亚烷基、6-10元芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基和5-10元杂芳基- $C_{1-4}$ 亚烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0348] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

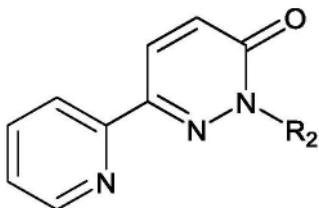
[0349] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、硫基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、氨甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨甲酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨甲酰基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羧基、 $C_{1-6}$ 烷基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羧基氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羧基氨基和二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羧基氨基;并且

[0350]  $n$ 为0、1、2、3、4或5;

[0351] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0352] 在特定实施例中,化合物可由下式定义,

[0353]



[0354] 其中

[0355]  $R^2$ 为 $-(CH_2)_n NR^C R^D$ ;并且

[0356]  $R^C$ 和 $R^D$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、6-10元芳基和5-10元杂芳基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的 $R^6$ 基团取代;或者

[0357] 另选地,连接至同一N原子的任何 $R^C$ 和 $R^D$ 与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团或5-6元杂芳基基团,其各自可选地被1个、2个或3个独立选择的 $R^6$ 基团取代;

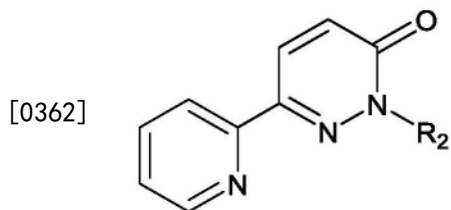
[0358] 每个 $R^6$ 独立地选自OH、 $NO_2$ 、CN、卤代、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基- $C_{1-3}$ 烷基、HO- $C_{1-3}$ 烷基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基

基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨甲酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨甲酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨甲酰基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基氨基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基氨基；并且

[0359] n为0、1、2、3、4或5；

[0360] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0361] 在特定实施例中，化合物可由下式定义，



[0363] 其中

[0364] R<sup>2</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>；并且

[0365] R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基；其中C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>卤代烷基各自可选地被1个、2个、3个或4个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；或者

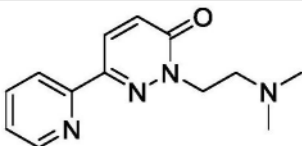
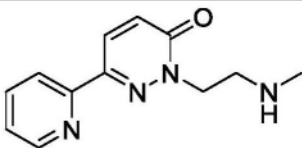
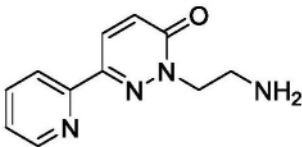
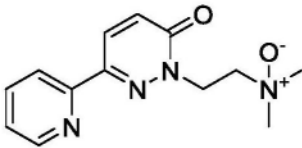
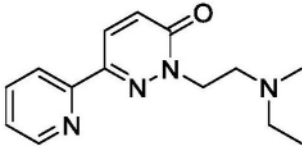
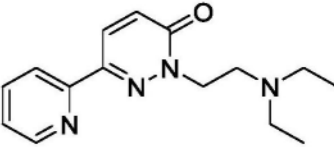
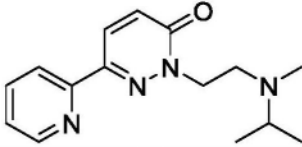
[0366] 另选地，连接至同一氮原子的任何R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与其所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基基团，其可选地被1个、2个或3个独立选择的R<sup>6</sup>基团取代；

[0367] 每个R<sup>6</sup>独立地选自OH、NO<sub>2</sub>、CN、卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基-C<sub>1-3</sub>烷基、HO-C<sub>1-3</sub>烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨甲酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨甲酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨甲酰基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基氨基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基氨基；并且

[0368] n为0、1、2、3、4或5；

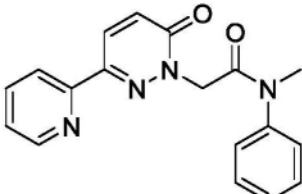
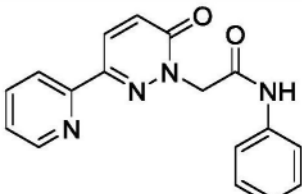
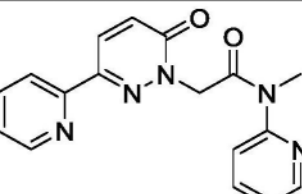
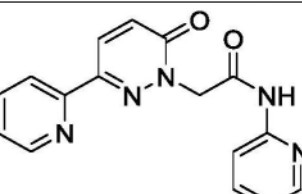
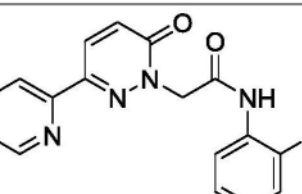
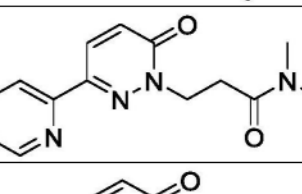
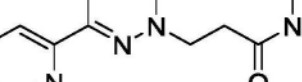
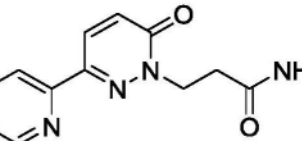
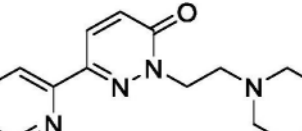
[0369] 或所述化合物的药学上可接受的盐、酯或N-氧化物。

[0370] 示例性化合物如下所示。

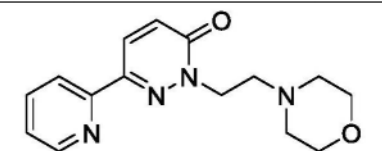
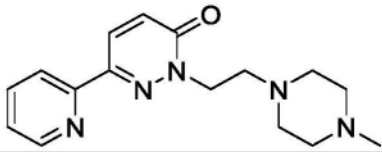
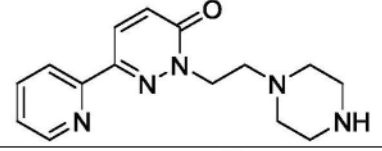
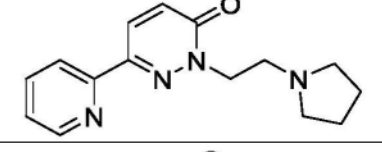
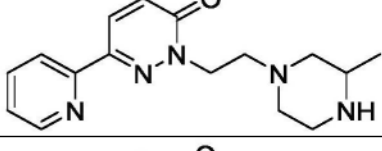
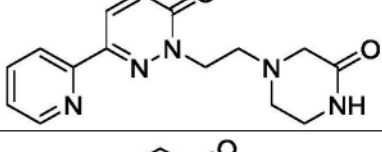
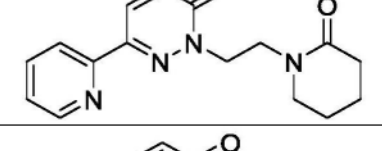
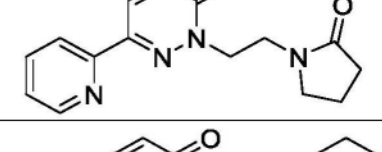
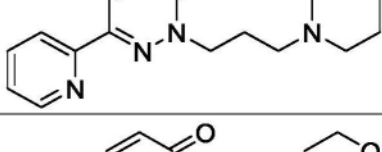
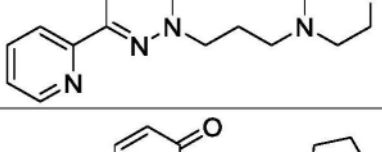
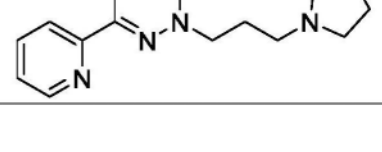
化合物	结构
100	
101	
102	
[0371] 103	
104	
105	
106	

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

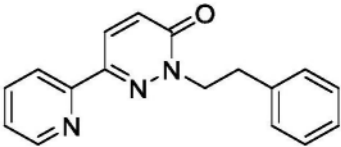
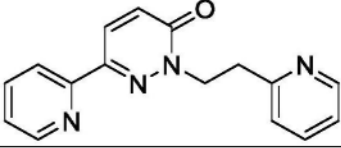
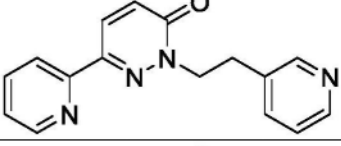
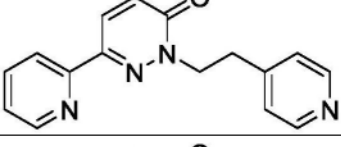
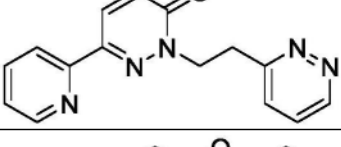
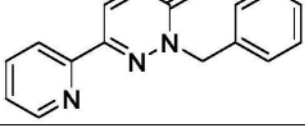
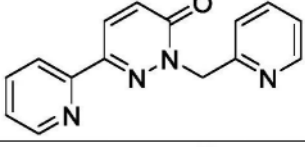
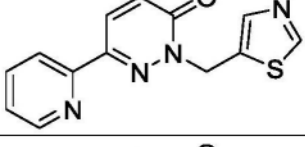
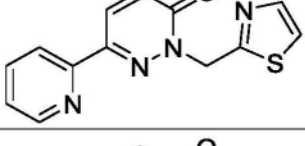
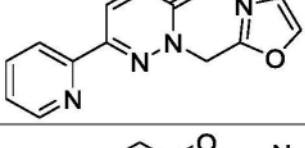
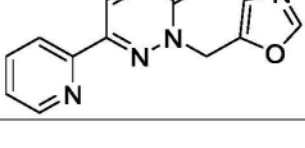
[0372]

117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

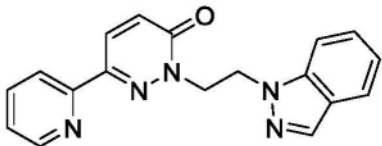
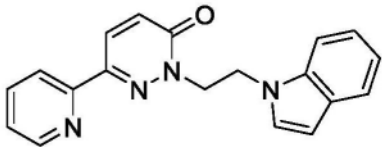
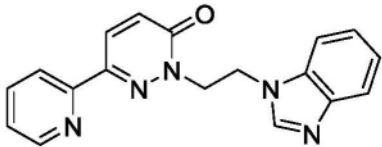
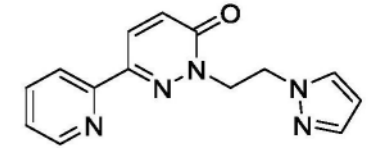
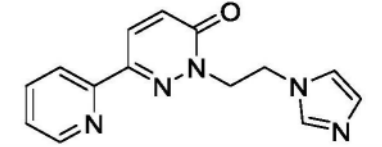
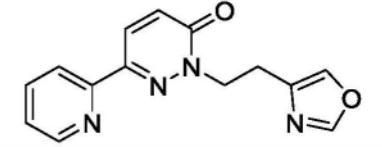
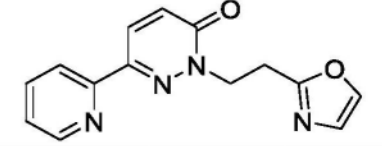
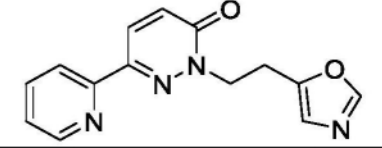
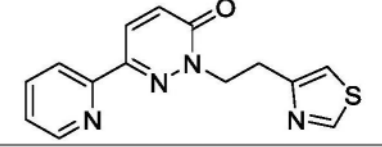
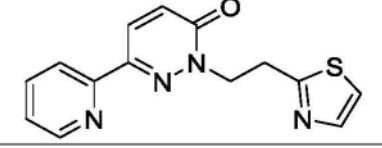
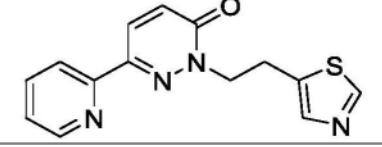
[0373]

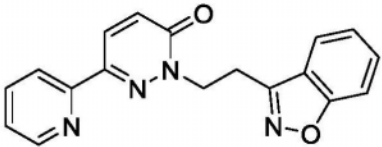
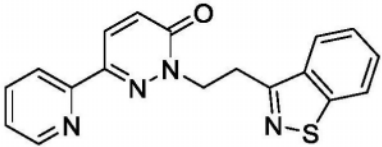
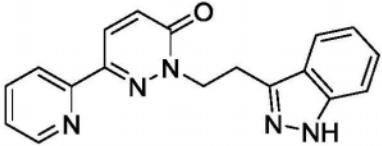
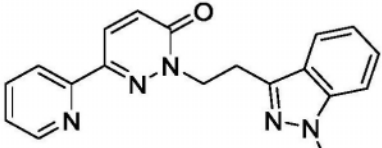
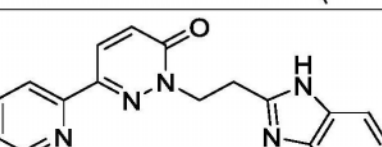
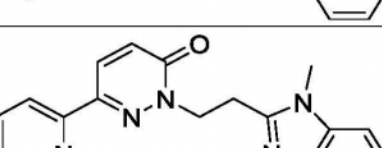
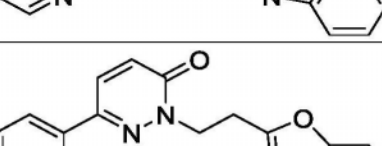
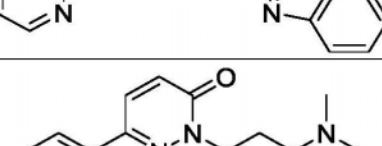
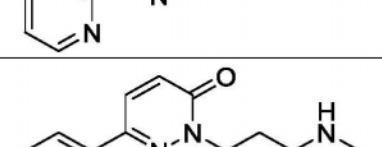
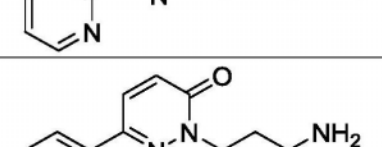
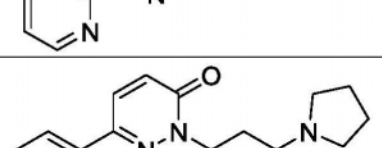
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

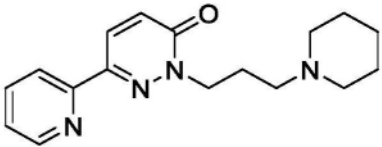
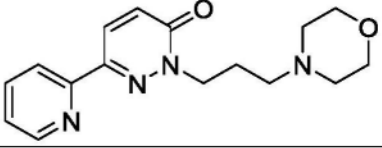
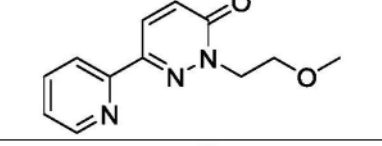
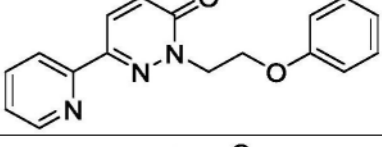
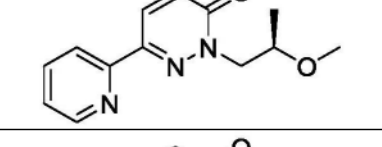
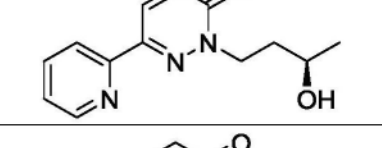
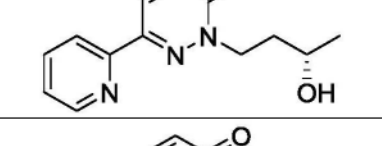
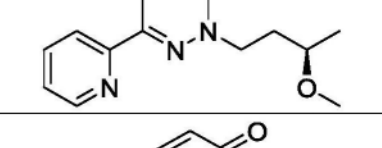
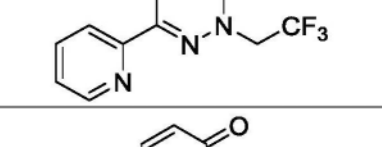
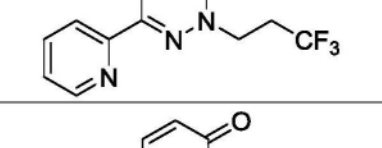
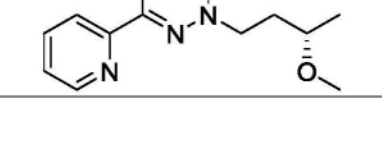
[0374]

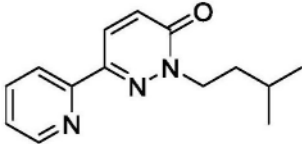
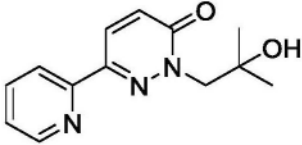
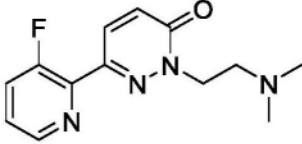
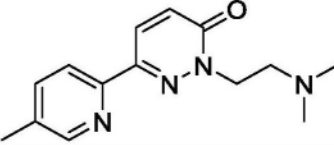
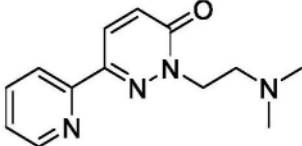
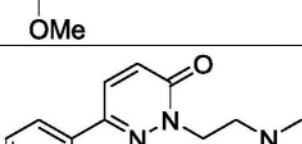
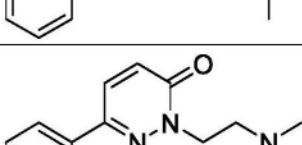
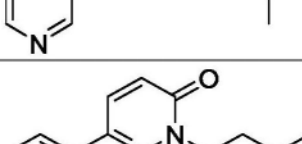
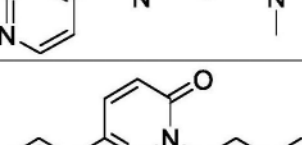
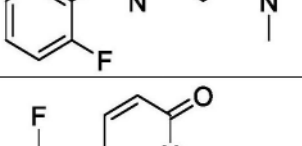
137	
138	
139	
140	
141	
[0375] 142	
143	
144	
145	
146	
147	

[0376]

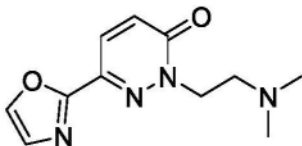
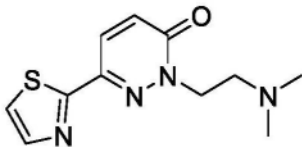
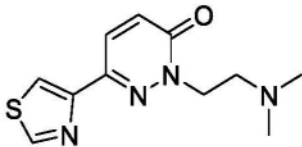
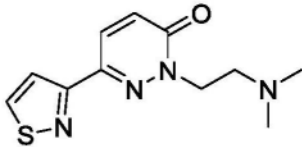
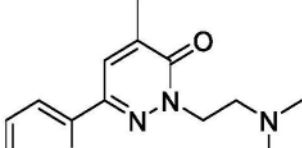
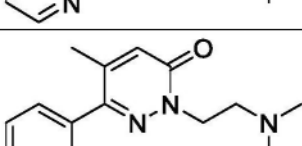
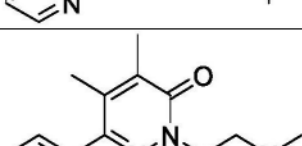
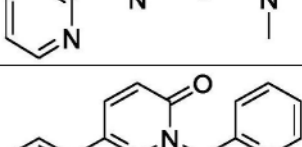
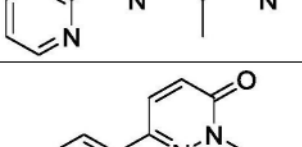
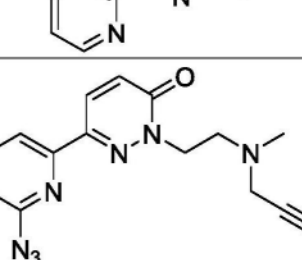
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

159	
160	
161	
162	
163	
[0377] 164	
165	
166	
167	
168	
169	

170	
171	
172	
173	
174	
[0378] 175	
176	
177	
178	
179	
180	

181	
182	
183	
184	
185	 OMe
186	
187	
188	
189	
190	

[0379]

191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

[0380]

201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

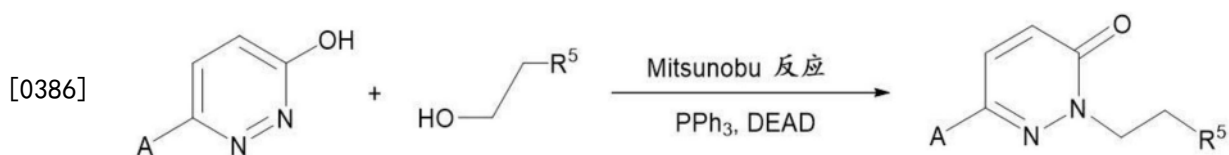
[0381]

211	
212	
213	
214	

[0383] 合成

[0384] 本文所述的化合物可使用本领域中已知的合成方法进行制备。以举例方式,本文所述的代表性EAAT2活化剂可使用如方案1所示的Mitsunobu反应来制备。

[0385] 方案1



[0387] 本领域的技术人员将认识到,所述方法并非可以合成本文所提供的化合物的排他性手段,并且可广泛地使用合成有机反应的全部方法来合成本文所提供的化合物。本领域的技术人员了解如何选择和实施合适的合成路线。起始物质、中间体和产物的合适的合成方法可参考文献来鉴定,这些参考文献包括以下引用源:Advances in Heterocyclic Chemistry,第1-107卷(Elsevier,1963-2012年);Journal of Heterocyclic Chemistry,第1-49卷(Journal of Heterocyclic Chemistry,1964-2012年);Carreira等人(主编)Science of Synthesis,第1-48卷(2001-2010年)和Knowledge Updates KU2010/1-4;2011/1-4;2012/1-2(Thieme,2001-2012年);Katritzky等人(主编)Comprehensive Organic Functional Group Transformations(Pergamon Press,1996年);Katritzky等人(主编);Comprehensive Organic Functional Group Transformations II(Elsevier,第2版,2004年);Katritzky等人(主编),Comprehensive Heterocyclic Chemistry(Pergamon Press,1984年);Katritzky等人,Comprehensive Heterocyclic Chemistry II(Pergamon Press,1996年);Smith等人,March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,第6版(Wiley,2007年);Trost等人(主编),Comprehensive Organic Synthesis(Pergamon Press,1991年)。

[0388] 本文所述的制备化合物的反应可在有机合成领域的技术人员可容易选择的合适溶剂中进行。合适的溶剂可在实施反应的温度(例如,可在溶剂冰点至溶剂沸点的范围内的温度)下与起始物质(反应物)、中间体或产物基本上不发生反应。给定的反应可在一种溶剂

或多种溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤不同,本领域的技术人员可选择用于特定反应步骤的合适的溶剂。

[0389] 本文所述的化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及适当保护基的选择可由本领域的技术人员容易地确定。保护基的化学可参见例如:T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)。

[0390] 可根据本领域中已知的任何合适的方法监测反应。例如,可通过波谱法诸如核磁共振波谱法(例如 $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、红外光谱法、分光光度法(例如,紫外-可见分光光度法)、质谱法或通过色谱法诸如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层色谱(TLC)来监测产物的形成。化合物可由本领域的技术人员通过多种方法进行纯化,这些方法包括高效液相色谱(HPLC)和正相硅胶色谱。

[0391] 使用方法

[0392] 还提供了治疗有此需要的受试者的与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患的方法。许多此类疾患在本领域中是已知的,并且可由本领域的技术人员容易地识别。在一些实施例中,这些方法包括用于治疗或预防有此需要的受试者的谷氨酸兴奋性毒性的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“受试者”是指任何动物,包括哺乳动物。例如,术语“受试者”包括但不限于小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中,受试者是人。

[0393] 在一些实施例中,本文所述的方法可包括体外方法,例如使样本(例如,细胞或组织)与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0394] 在一些实施例中,疾患为急性神经系统疾病,诸如缺血性卒中、癫痫、低血糖症、缺氧或创伤(参见例如 *J. Neurosci.* 2016 Oct 12; 36(41):10529-10544; *J. Clin. Invest.* 2014 Mar; 124(3):1255-67; 以及 *Neurochem. Int.* 2006 Apr; 48(5):394-403)。

[0395] 在一些实施例中,疾患为慢性神经退行性疾病,诸如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、颞叶内侧硬化、亨廷顿病、艾滋病痴呆复合征或肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)(参见例如:Hu等人,“Glutamate receptors in preclinical research on Alzheimer’s disease: Update on recent advances.” *Pharmacol Biochem Behav.* 2011年4月22日[电子优先出版, doi:10.1016/j.pbb.2011.04.013]; Wang和Qin, *Apoptosis*. 15(11):1382-402(2010); Kaul和Lipton, *Curr HIV Res.* 4(3):307-18(2006); Kim等人, *J Cell Physiol.* 226(10):2484-93(2011); Sheldon和Robinson, *Neurochem Int.* 51(6-7):333-55(2007); Guo等人, *Hum. Mol. Genet.* 2003, 12, 2519; Tian等人, *J. Biol. Chem.* 282:1727(2007); Hazell, *Neurochem. Int.* 50:941(2007); Seifert等人, *Brain. Res. Rev.* 63:212(2010); Tian等人, *J. Neurochem.* 113:978(2010); Olney, “Neurotoxicity of excitatory amino acids.” 引自:McGeer E, Olney J和McGeer P主编 *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology*. New York: Raven Press; 1978:95-121; Olney, *APMIS Suppl* 40:103-112(2010); *J. Exp. Med.* 2015 Mar 9; 212(3):319-32; *Neurobiol. Aging.* 2015 Jul; 36(7):2260-71; *Neural. Plast.* 2016; 2016:8941327; *PLoS One.* 2008 Sep 5; 3(9):e3149;

J.Clin.Invest.2014Mar;124(3):1255-67;J.Neurochem.2012May;121(4):629-38;以及Curr.HIV Res.2012Jul;10(5):392-406)。

[0396] 在一些实施例中,疾患为抑郁症(参见例如:Chen等人,Presynaptic glutamatergic dysfunction in bipolar disorder,Biol.Pshychiatry,67(11):1007-1009(2010))。

[0397] 在一些实施例中,谷氨酸兴奋性毒性可能由环境毒素例如三丁基锡(Nakatsu等人,Toxicol.Sci.(2006年1月)89(1):235-242)、铅和软骨藻酸引起。

[0398] 在一些实施例中,过量的谷氨酸与慢性疼痛病症相关联,这些病症包括偏头痛、纤维肌痛、颞下颌关节紊乱病、神经性疼痛、内脏痛或复杂性区域疼痛综合征(参见例如:Chizh等人,Amino Acids,23(1-3):169-76(2002);Descalzi等人,Mol Neurobiol.40(3):253-9.电子出版于2009年10月11日(2009);Larsson,Mol Neurobiol.40(3):260-88(2009);Yogeswaari等人,Expert Opin Ther Targets.13(8):925-43(2009);Vargas,Curr Pain Headache Rep.13(1):64-6(2009);Adv.Pharmacol.2016;75:245-71;J.Neurochem.2014Dec;131(6):712-30;Eurasian J Med.2011Dec;43(3):182-5;以及J.Pharmacol.Sci.2010;114(4):347-53)。

[0399] 谷氨酸稳态的破坏与成瘾症相关联。随着药物滥用发展成癮,神经化学从基于多巴胺转变为主要基于谷氨酸。因此,也可使用本文所述的方法来治疗患有药物成瘾和药物依赖(包括酒精和可卡因成瘾)的受试者。参见例如:Tzschentke,Amino Acids 23(1-3):147-52(2002);Reissner和Kalivas,Behav Pharmacol.2010Sep;21(5-6):514-22(2010);Myers等人,Neuropsychopharmacology.36(1):274-93(2011);World J.Psychiatry.2016Mar22;6(1):31-42;CNS Neurol.Disord Drug.Targets.2015;14(6):745-56;Neuroscientist.2014Dec;20(6):610-22;以及Behav.Pharmacol.2010Sep;21(5-6):514-22。

[0400] 谷氨酸已被证明在一些精神障碍中起作用,这些精神障碍包括精神分裂症、双相型障碍和自闭症(参见例如:Curr Mol Pharmacol.2013Jul;6(2):66-73;Eur J Pharmacol.2012May 5;682(1-3):1-11;Iran J Child Neurol.2015Winter;9(1):99-102;J Biomed Sci.2005Dec;12(6):975-84)。本文所述的方法和化合物可用于治疗患有精神障碍诸如精神分裂症、双相型障碍和自闭症的受试者。

[0401] 谷氨酸已被证明在一些癌症中起作用,这些癌症包括胶质母细胞瘤坏死,其与预后不良相关联。参见例如:Noch和Khalili,Cancer Biol Ther.8(19):1791-7(2009)。因此,本文所述的化合物和组合物可用于治疗患有癌症(例如,脑癌诸如胶质母细胞瘤和神经胶质瘤)的受试者。

[0402] 谷氨酸已被证明在调节各种情感障碍中起作用,这些情感障碍为例如重度抑郁症(Owen,Drugs today,2012,48(7):469-78)、焦虑症(参见例如Neuropsychiatr Dis Treat.2013;9:1101-12)、抑郁症(参见例如:Expert Rev Clin Pharmacol.2016Oct 26;Biol Psychiatry.2007Jan 15;61(2):250-2;以及Biol Psychiatry.2007Jan 15;61(2):137-8)、边缘型人格障碍(参见例如Neuropsychopharmacology.2016Jan;41(2):410-8)、注意缺陷多动障碍(参见例如Neuropsychopharmacology.2016Jan;41(2):410-8;以及World J.Biol.Psychiatry.2016Dec 15:1-9)、自杀行为(参见例如Prog.Neuropsychopharmacol

Biol.Psychiatry.2016Oct 27)、进食障碍(参见例如Curr.Pharm.Des.2011;17(14):1396-409)、创伤后应激障碍(参见例如Neurosci.Lett.2016Dec 1)、海湾战争疾病(参见例如J.Neurochem.2011Oct;119(2):303-13)以及强迫症(参见例如Pharmacol.Ther.2011Dec;132(3):314-332)。

[0403] 可使用本领域中已知的方法诊断或确定与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患的存在,包括在0.5T波谱下观察谷氨酸和谷氨酰胺(glx)峰的总和(参见例如:Prost等人,Magn Reson Med 1997;37:615-618;Mark等人,American Journal of Neuroradiology 22:1813-1824(2001))。也可使用其他已知的临床诊断方法诊断已知与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患(例如,如本文所述)的存在。

[0404] 在一些实施例中,谷氨酸兴奋性毒性(以及随后的神经损伤)可能由环境毒素例如三丁基锡(Nakatsu等人,Toxicol.Sci.(2006年1月)89(1):235-242)、铅和软骨藻酸引起。已经或将要暴露于此类毒素的受试者可以被视为患有与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患,并且可使用本文所述的方法进行治疗。在一些实施例中,可在临床(例如神经系统)症状发作之前使用本文所述的方法治疗已暴露于已知导致或促成谷氨酸兴奋性毒性的环境毒素的受试者,以预防或降低与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患的风险。

[0405] 在一些实施例中,还提供了用于治疗有此需要的受试者的疾病或疾患的方法,该疾病或疾患选自自由以下项组成的组:缺血性卒中、癫痫、创伤、慢性神经退行性疾病、精神障碍、疼痛障碍、成瘾、癌症、情感障碍或抑郁症,该方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0406] 在一些实施例中,还提供了用于治疗有此需要的受试者的疾病或疾患的方法,该疾病或疾患选自自由以下项组成的组:缺血性卒中、癫痫、创伤、慢性神经退行性疾病、精神障碍、疼痛障碍、成瘾、癌症或抑郁症,该方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0407] 示例性创伤包括但不限于钝挫伤、擦伤、撕脱伤、切口、撕裂伤、刺伤、贯穿伤、手术创伤、医源性创伤、脊髓损伤、创伤性脑损伤或其任意组合。

[0408] 在一些实施例中,慢性神经退行性疾病选自自由以下项组成的组:轻度认知障碍、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、颞叶内侧硬化、亨廷顿病、艾滋病痴呆复合征、特发性震颤和肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)。

[0409] 在一些实施例中,精神障碍选自自由以下项组成的组:精神分裂症、双相型障碍和自闭症。

[0410] 在一些实施例中,疼痛病症选自自由以下项组成的组:偏头痛、颞下颌关节紊乱病、神经性疼痛、内脏痛或复杂性区域疼痛综合征。

[0411] 在一些实施例中,成瘾选自自由以下项组成的组:酒精成瘾、可卡因成瘾、海洛因成瘾、甲基苯丙胺成瘾和尼古丁成瘾。在一些实施例中,成瘾选自自由以下项组成的组:酒精成瘾和可卡因成瘾。

[0412] 在一些实施例中,癌症选自自由以下项组成的组:脑癌、胶质母细胞瘤和神经胶质瘤。在一些实施例中,癌症为胶质母细胞瘤。在一些实施例中,癌症为神经胶质瘤。

[0413] 在一些实施例中,情感障碍选自自由以下项组成的组:焦虑症、抑郁症、边缘型人格障碍、注意缺陷多动障碍、自杀行为、进食障碍、创伤后应激障碍、海湾战争疾病和强迫症。

[0414] 在一些实施例中,抑郁症包括重度抑郁症。在一些实施例中,抑郁症为重度抑郁症。

[0415] 在一些实施例中,还提供了用于治疗有此需要的受试者的疾病或疾患的方法,该疾病或疾患选自以下项组成的组:缺血性卒中,癫痫,创伤,或慢性神经退行性疾病,包括轻度认知障碍、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、颞叶内侧硬化、亨廷顿病、艾滋病痴呆复合征、特发性震颤或肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);精神障碍,包括精神分裂症、双相型障碍和自闭症;疼痛障碍,包括偏头痛、颞下颌关节紊乱病、神经性疼痛、内脏痛或复杂性区域疼痛综合征;成瘾,包括酒精成瘾、可卡因成瘾、海洛因成瘾、甲基苯丙胺成瘾和尼古丁成瘾;或癌症,包括胶质母细胞瘤;或抑郁症,该方法包括向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0416] 还提供了增加细胞中或有此需要的受试者体内的EAAT2蛋白表达的方法,这些方法包括使有效量的本文所提供的化合物接触细胞或向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0417] 还提供了激活细胞中或有此需要的受试者体内的NRF2通路的方法,这些方法包括使有效量的本文所提供的化合物接触细胞或向受试者施用有效量的本文所提供的化合物。

[0418] 如本文所用,术语“有效量”是指引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生在组织、系统、动物、个体或人类中引发生物学或医学反应的活性化合物或药物的量。本文所提供的化合物的有效量可在例如约0.01mg/kg至约1000mg/kg(例如,约0.1mg/kg至约100mg/kg、约1mg/kg至约100mg/kg)的范围内。有效剂量也将根据给药途径以及与其他药物联合使用的可能性而变化。

[0419] 如本文所用,“治疗”意指减轻与谷氨酸兴奋性毒性相关联的疾患的至少一种症状。通常,谷氨酸兴奋性毒性导致神经元细胞死亡;因此,治疗可导致神经元细胞死亡的速度或数量减少。

[0420] 联合疗法

[0421] 在一些实施例中,本文所提供的方法进一步包括向受试者施用一种或多种其他治疗剂。在一些实施例中,所述一种或多种其他治疗剂中的每种独立地选自以下项组成的组:类固醇、抗过敏剂、麻醉剂(例如,与手术程序结合使用)、免疫抑制剂、抗微生物剂、抗炎剂和化学治疗剂。

[0422] 示例性类固醇包括但不限于皮质类固醇,诸如可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和强的松。

[0423] 示例性麻醉剂包括但不限于局部麻醉剂,诸如利多卡因、普鲁卡因和罗哌卡因。

[0424] 示例性免疫抑制剂包括但不限于硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、环孢素、达利珠单抗、英利昔单抗、甲氨蝶呤和他克莫司。

[0425] 示例性抗微生物剂包括但不限于氨基糖苷类(例如,庆大霉素、新霉素和链霉素)、青霉素(例如,阿莫西林和氨苄青霉素)和大环内酯类(例如,红霉素)。

[0426] 示例性抗炎剂包括但不限于阿司匹林、水杨酸胆碱、塞来昔布、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠,双氯芬酸钠与米索前列醇、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、甲氯芬那酸钠、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦、吡罗昔康、罗非昔布、水杨酸盐、水杨酸钠、舒林酸、托美汀钠和戊地昔布。

[0427] 示例性化学治疗剂包括但不限于蛋白体抑制剂(例如硼替佐米)、沙利度胺、来那度胺和DNA损伤剂诸如美法仑、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等。例如,以下试剂中的一种或多种可与本文所提供的化合物结合使用,并且以非限制性列表的形式呈现:细胞抑制剂、顺铂、他克唑、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、紫杉醇、多西他赛、埃坡霉素、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、替莫唑胺、环磷酰胺、吉非替尼、盐酸厄洛替尼、甲磺酸伊马替尼、吉西他滨、乌拉莫司汀、氮芥、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、曲他胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、洛莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、奥沙利铂、亚叶酸、喷司他丁、长春碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、光辉霉素、脱氧助间型霉素、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶、17 $\alpha$ -炔雌醇、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、屈他雄酮丙酸酯、睾内酯、醋酸甲地孕酮、甲基睾酮、去炎松、氯烯雌醚、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、戈舍瑞林、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、长春瑞滨、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛昔芬、六甲嘧胺、贝伐单抗、百克沙(bexxar)、万珂(velcade)、泽娃灵(zevalin)、三氧化二砷、希罗达、吡吩姆钠、爱必妥、噻替派、六甲蜜胺、曲妥珠单抗、氟维司群、依西美坦、异环磷酰胺、利妥昔单抗、阿仑单抗、氯法拉滨、克拉屈滨、阿非迪霉素、舒尼替尼、达沙替尼、替扎他滨、Triapine、Trimidox、Amidox、苯达莫司汀、奥法木单抗。

#### [0428] 药物组合物

[0429] 当用作药物时,本文所提供的化合物可以药物组合物的形式施用。这些组合物可按照本文或其他地方所述的方法进行制备,并且可通过各种途径施用,具体取决于需要局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域。可局部给药(包括经皮、表皮、经眼和粘膜给药,包括鼻内、阴道和直肠给药)、经肺给药(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器进行;经气管内或鼻内给药)、经口或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注;或颅内(例如,鞘内或心室内给药)。肠胃外给药可以单次推注的形式给药,也可以是例如连续灌流泵。在一些实施例中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐适合于肠胃外给药。在一些实施例中,本文所提供的化合物适合于静脉内给药。在一些实施例中,本文所提供的化合物适合于经口给药。在一些实施例中,本文所提供的化合物适合于局部给药。

[0430] 用于局部给药的药物组合物和制剂可包括但不限于透皮贴剂、软膏、洗液、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。传统的药物载体、水、粉末或油性碱、增稠剂等可能是必要的或可取的。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物适合于肠胃外给药。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物适合于静脉内给药。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物适合于经口给药。在一些实施例中,本文所提供的药物组合物适合于局部给药。

[0431] 还提供了药物组合物,这些药物组合物包含作为活性成分的本文所提供的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体(例如赋形剂)。在制备本文所提供的药物组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合、用赋形剂稀释或以例如胶囊、小袋、纸或其他容器的形式封装在此类载体中。当使用赋形剂作为稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,可用作活性成分的溶媒、载体或介质。因此,组合物可为例如片剂、丸剂、粉末、锭剂、小袋、药囊、酞剂、混悬剂、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或液体介质)、软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶

囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末。

[0432] 合适的赋形剂的一些实例包括但不限于乳糖、葡聚糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可包括但不限于：润滑剂，诸如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，诸如苯甲酸甲酯和苯甲酸丙基羟基酯；甜味剂；调味剂；或其组合。

[0433] 活性化合物可在宽剂量范围内有效，并且通常以有效的量给药。但是，应当理解，通常由医生根据相关情况（包括待治疗的疾病、选择的给药途径、实际施用的化合物、个体受试者的年龄、体重和反应、受试者症状的严重程度等）确定实际施用的化合物的量。

[0434] 本文所提供的组合物可每天施用一次或多次至每周施用一次或多次；包括每隔一天施用一次。技术人员将理解，某些因素可能影响有效治疗受试者所需的剂量和时间，包括但不限于疾病或病症的严重程度、既往治疗、受试者的总体健康和/或年龄以及其他疾病。此外，使用治疗有效量的本文所述的化合物治疗受试者可包括单次治疗或一系列治疗。

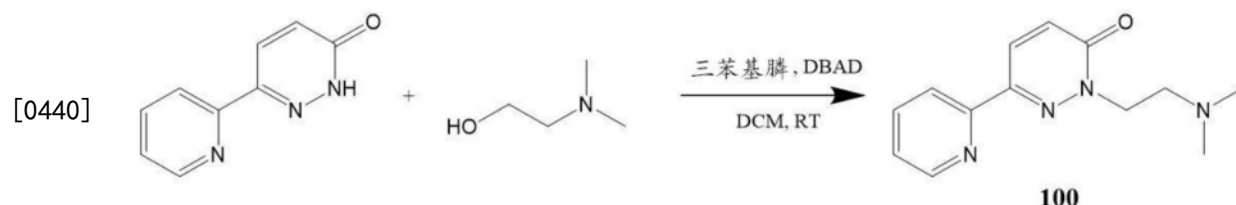
[0435] 本文所提供化合物的剂量、毒性和治疗功效可通过细胞培养或实验动物中的标准药物评估程序来确定，这些程序用于例如确定LD<sub>50</sub>（群体致死率达到50%的剂量）和ED<sub>50</sub>（群体治疗有效率达到50%的剂量）。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数，该治疗指数可表示为比率LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。优选具有高治疗指数的化合物。虽然可使用具有毒副作用的化合物，但是应谨慎设计一种将此类化合物靶向受影响的组织部位的递送系统，以便最大程度减少对未感染细胞的潜在损害，从而减少副作用。

[0436] 实例

[0437] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。提供以下实施例仅出于例示性目的，并不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易认识到，可以改变或修改各种非关键参数以得到基本相同的结果。

[0438] 化合物的制备

[0439] 化合物100的合成：2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮



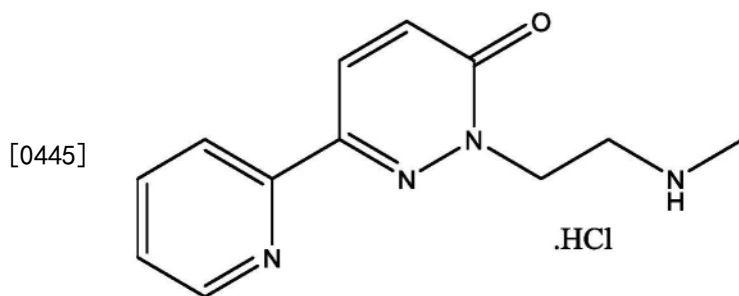
[0441] 在烧瓶中加入三苯基膦(1.83g, 7mmol)和氮杂二羧酸二叔丁酯(1.21g, 5.25mmol)。将烧瓶用氩气脱气，然后在0℃下将固体溶于DCM(20mL)中。在单独的烧瓶中加入6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(600mg, 3.5mmol)。向固体中加入DCM(15mL)和N,N-二甲基乙醇胺(0.42mL, 4.2mmol)。20分钟后，将三苯基膦和氮杂二羧酸二叔丁酯溶液逐滴加入6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮和N,N-二甲基乙醇胺的浆液中。在室温下反应3小时后，浓缩反应产物，将其复溶于甲苯(35mL)中，然后再次浓缩。将粗产物复溶于乙酸乙酯(35mL)中，过滤，然后立即向滤液中加入1.7mL 2M HCl的二乙醚溶液。将浆液在0℃下搅拌15分钟，在-78℃下短暂冷却，然后通过真空过滤收集固体。将固体用乙醇：乙酸乙酯溶液重结晶，然后过滤以得到2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮的单盐酸盐(330mg，

34%), 其为白色固体。

[0442]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) : 10.78 (s, 1H) , 8.67 (m, 1H) , 8.27 (d, J=4Hz 1H) , 8.13 (d, J=8Hz 1H) , 7.94 (td, J=7.8, 1.2Hz 1H) , 7.48 (m, 1H) , 7.12 (d, J=10Hz 1H) , 4.59 (m, 2H) , 3.56 (m, 2H) , 2.82 (s, 6H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 245.1$

[0443] 将2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮的单盐酸盐样品用乙醇:乙酸乙酯重结晶,并且X射线分析确认结构如图1A所示。

[0444] 化合物101的合成:2-(2-(甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐



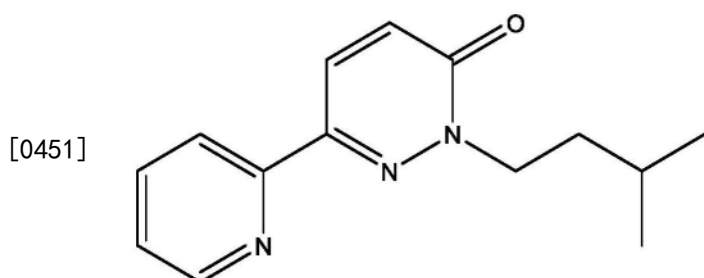
[0446] 将6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(5g, 29mmol)、三苯基膦(15.1g, 57mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(10.01g, 43mmol)加入500mL烧瓶中,并且溶于DCM(250mL)中。向不断搅拌的溶液中逐滴加入2-甲基氨基乙醇(2.79mL)。在室温下搅拌4小时后,LCMS表明反应完成,然后将混合物在减压条件下浓缩。利用色谱法和DCM/甲醇/ $\text{NH}_3$ (95/4/1)溶剂体系纯化残余物,得到淡橙色油状物(4.9g)。将该油状物溶于乙酸乙酯(约250mL)中,然后用2M HCl的乙醚溶液(12.5mL)生成盐。通过真空过滤收集固体,以得到产物,其为白色粉末(4.6g)。

[0447]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) : 9.25 (s, 2H) , 8.67 (m, 1H) , 8.30 (d, J=4Hz 1H) , 8.20 (d, J=8Hz 1H) , 7.99 (td, J=8, 1Hz 1H) , 7.49 (m, 1H) , 7.10 (d, J=10Hz 1H) , 4.47 (m, 2H) , 3.35 (m, 2H) , 2.56 (s, 3H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 231$

[0448] 将2-(2-(甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮的单盐酸盐用乙酸乙酯:己烷重结晶,并且X射线分析确认结构如图1B所示。

[0449] 以下化合物按照与化合物100(2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮)类似的方式制得。

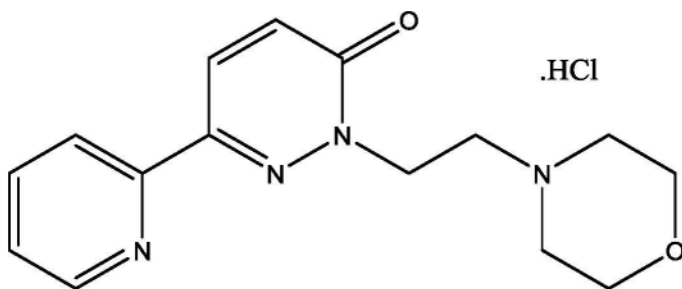
[0450] 化合物181:2-异戊基-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮



[0452]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>) : 88.50 (d, 1H, J=3.6Hz) , 8.32 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.14 (d, 1H, J=8Hz) , 7.79 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.32-7.30 (m, 1H) , 7.01 (d, 1H, J=7.6Hz) , 4.30-4.27 (m, 2H) , 1.80-1.75 (m, 2H) , 1.72-1.67 (m, 1H) , 1.00 (d, 6H, J=5.2Hz) 。 $[\text{M}+1]^+ = 244$

[0453] 化合物126:2-(2-吗啉代乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐

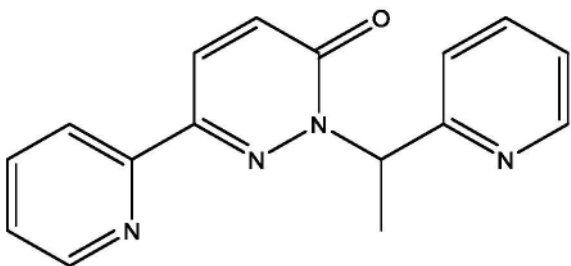
[0454]



[0455]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$  11.47 (s, 1H) 8.70 (d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ) , 8.31 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 8.17 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 8.01 (td, 1H,  $J=1.2$ 和 $6.2\text{Hz}$ ) , 7.54-7.51 (m, 1H) , 7.13 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 4.61 (t, 2H,  $5.2\text{Hz}$ ) , 3.96 (d, 2H,  $9.2\text{Hz}$ ) , 3.81 (t, 2H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 3.63 (s, 2H) , 3.56 (d, 2H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 3.17-3.16 (m, 2H) , 2.50 (m, 1H) 。  $[\text{M}+1]^+ = 287$

[0456] 化合物198:6-(吡啶-2-基)-2-(1-(吡啶-2-基)乙基)咪嗪-3(2H)-酮

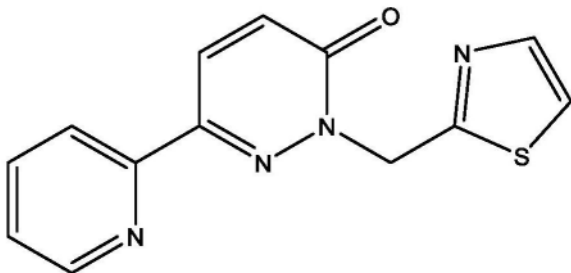
[0457]



[0458]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.60-8.57 (m, 2H) , 8.33 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 8.04 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.72 (td, 1H,  $J_1=1.6$ 和 $7.8\text{Hz}$ ) , 7.62 (td, 1H,  $J_1=2$ 和 $7.6\text{Hz}$ ) , 7.29-7.25 (m, 2H) , 7.16 (dd, 1H,  $J=1.2$ 和 $5\text{Hz}$ ) , 7.10 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 6.43 (q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.93 (d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ) 。  $[\text{M}+1]^+ = 279$

[0459] 化合物145:6-(吡啶-2-基)-2-(噻唑-2-基甲基)咪嗪-3(2H)-酮

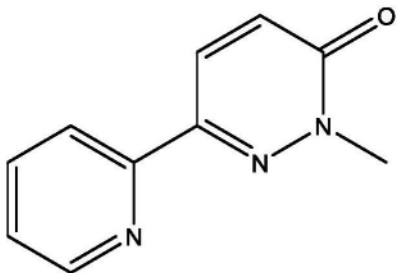
[0460]



[0461]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.61 (d, 1H  $J=4.8\text{Hz}$ ) , 8.38 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 8.15 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.76 (td, 1H,  $J=2$ 和 $9.4\text{Hz}$ ) , 7.76 (s, 1H) , 7.32 (d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ) , 7.30 (dd, 1H,  $J=1.2$ 和 $2.6\text{Hz}$ ) , 7.07 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 5.74 (s, 2H) 。  $[\text{M}+1]^+ = 271$

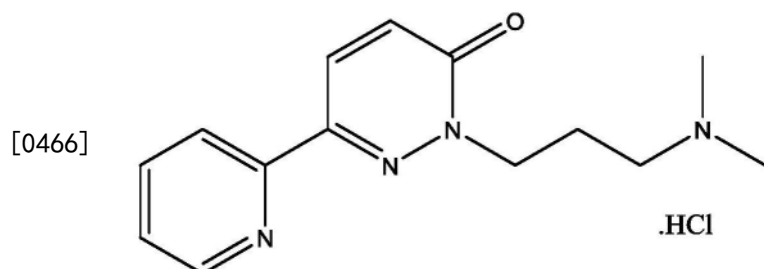
[0462] 化合物199:2-甲基-6-(吡啶-2-基)咪嗪-3(2H)-酮

[0463]



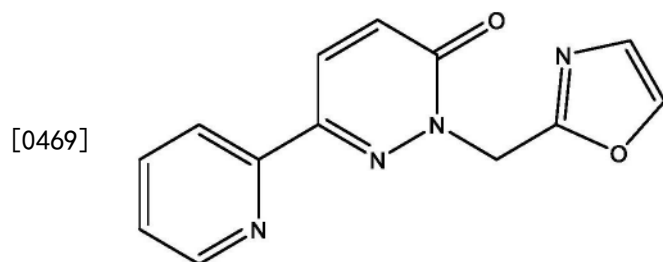
[0464]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.62 (d, 1H, J=4.8Hz) , 8.33 (d, 1H, J=10Hz) , 8.12 (d, 1H, J=8.4Hz) , 7.77 (td, 1H, J<sub>1</sub>=1.6和7.8Hz) , 7.32-7.28 (m, 1H) , 7.02 (d, 1H, J=9.6Hz) , 3.88 (s, 3H) 。

[0465] 化合物166:2-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐



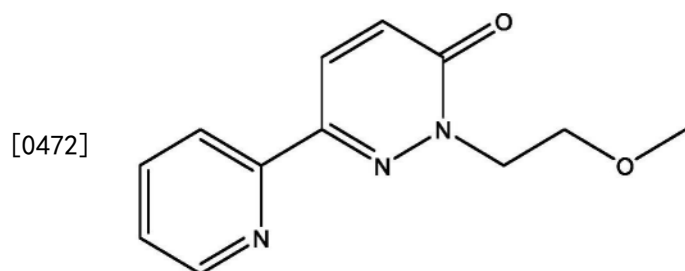
[0467]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.71 (s, 1H) 8.67 (d, 1H, J=4.4Hz) , 8.29 (d, 1H, J=10Hz) , 8.15 (d, 1H, J=8Hz) , 7.97 (td, 1H, J=1.2和6.2Hz) , 7.51-7.51 (m, 1H) , 7.09 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.22 (t, 2H, J=6.8Hz) , 3.14-3.08 (m, 2H) , 2.70 (d, 6H, J=5.2Hz) , 2.25-2.17 (m, 2H) 。[M+1]<sup>+</sup>=259

[0468] 化合物146:2-(噁唑-2-基甲基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮



[0470]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.61 (d, 1H, J=4.8Hz) , 8.39 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.06 (d, 1H, J=8Hz) , 7.74 (td, 1H, J=2和9.4Hz) , 7.64 (s, 1H) , 7.31-7.28 (m, 1H) , 7.11 (s, 1H) , 7.07 (d, 1H, J=9.6Hz) , 5.55 (s, 2H) 。[M+1]<sup>+</sup>=255

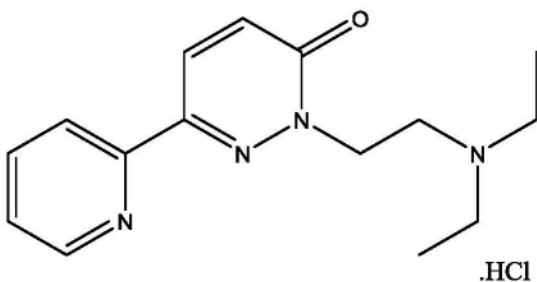
[0471] 化合物172:2-(2-甲氧基乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮



[0473]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.72 (d, 1H, J=3.6Hz) , 8.31 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.10 (d, 1H, J=8Hz) , 7.89 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.43-7.40 (m, 1H) , 7.14 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.49 (t, 2H, J=5.6Hz) , 3.89 (t, 2H, J=5.6Hz) , 3.38 (s, 3H) 。[M+1]<sup>+</sup>=232

[0474] 化合物105:2-(2-(二乙基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐

[0475]

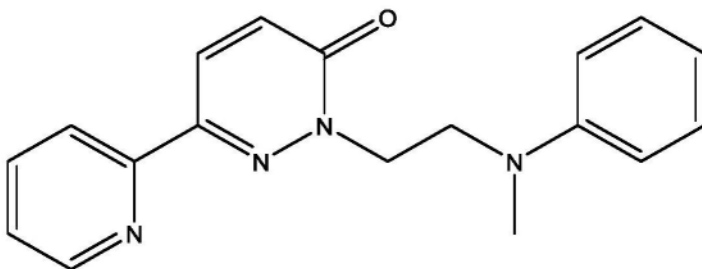


.HCl

[0476]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.37 (s, 1H) 8.68 (d, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 8.31 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 8.15 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.98 (td, 1H,  $J=1.2$ 和 $6.2\text{Hz}$ ) , 7.51-7.48 (m, 1H) , 7.13 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 4.54 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.55-3.50 (m, 2H) , 3.23-3.19 (m, 4H) 。

[0477] 化合物110:2-(2-(2-(甲基(苯基)氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮

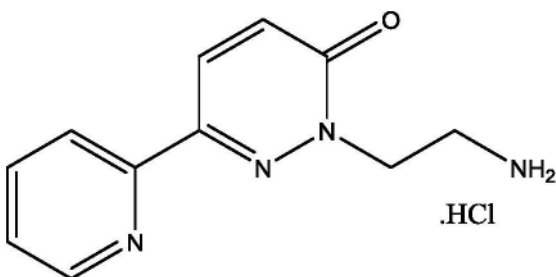
[0478]



[0479]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 8.65 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ) , 8.18 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 8.04 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.97 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.49 (t, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.14-7.11 (m, 2H) , 6.98 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 6.92 (s, 2H) , 6.70 (s, 1H) , 4.35 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.86 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 2.93 (s, 3H) 。 $[\text{M}+1]^+=307$

[0480] 化合物102:2-(2-氨基乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐

[0481]

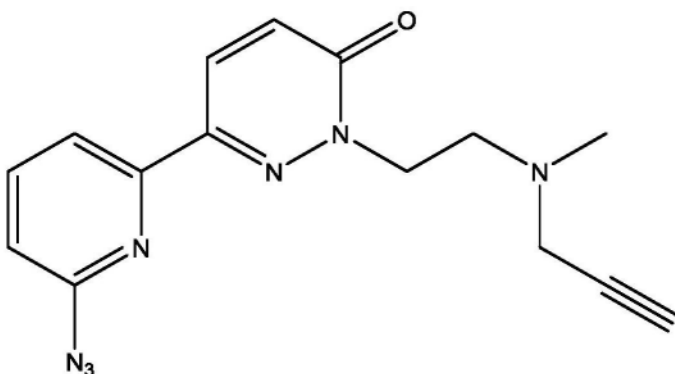


.HCl

[0482]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 8.69-8.68 (m, 1H) , 8.31 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 8.17-8.15 (m, 1H) , 7.96 (td, 1H,  $J=2$ 和 $8\text{Hz}$ ) , 7.50-7.47 (m, 1H) , 7.12 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 4.41 (t, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.28 (t, 3H,  $J=6\text{Hz}$ ) 。 $[\text{M}+1]^+=217$

[0483] 化合物200:6-(6-叠氨基吡啶-2-基)-2-(2-(2-(甲基(丙-2-炔-1-基)氨基)乙基)哒嗪-3(2H)-酮

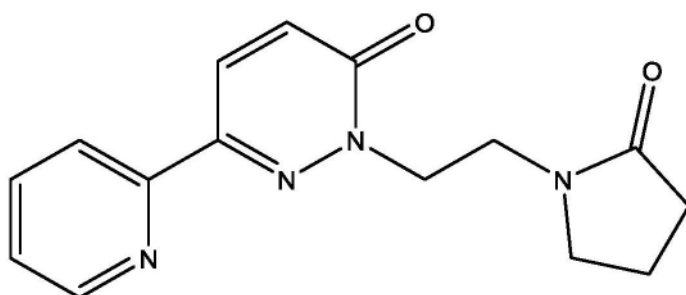
[0484]



[0485]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (MeOD) :  $\delta$ 8.44 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 8.20 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , (m, 1H) , 7.97 (dd, 1H,  $J=7.2$ 和 $9.2\text{Hz}$ ) , 7.87-7.82 (m, 1H) , 7.17 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 3.47-4.35 (m, 2H) , 3.05-2.99 (m, 2H) , 2.64-2.61 (m, 1H) , 2.401 (s, 6H) 。

[0486] 化合物133:2-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)-6-(吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-酮

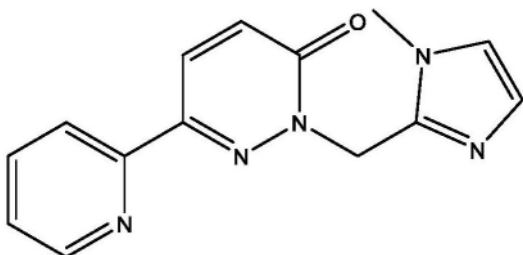
[0487]



[0488]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 8.65 (d, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 8.24 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 8.07 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.94 (td, 1H,  $J=1.2$ 和 $8\text{Hz}$ ) , 7.46-7.43 (m, 1H) , 7.01 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 4.28 (t, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 3.61 (t, 2H,  $J=5.2\text{Hz}$ ) , 3.40 (t, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 1.99-1.95 (m, 2H) , 1.86-1.78 (m, 2H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 285$

[0489] 化合物201:2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-6-(吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-酮

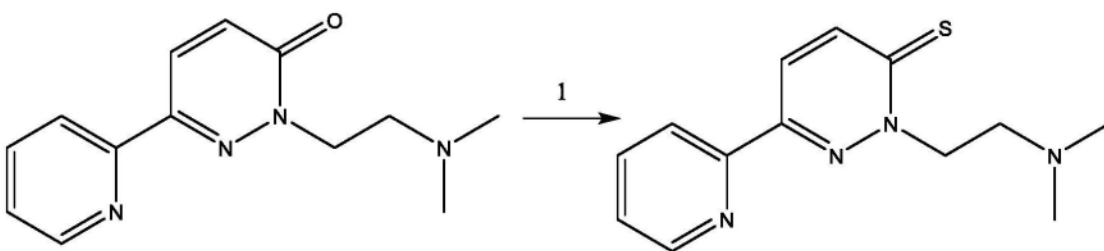
[0490]



[0491]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 8.64 (d, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 8.28 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 7.92-7.90 (m, 2H) , 7.45-7.42 (m, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.08 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 6.77 (s, 1H) , 5.38 (s, 2H) , 3.72 (s, 3H) 。 $[\text{M}+1]^+ = 268$

[0492] 化合物202的合成:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-硫酮

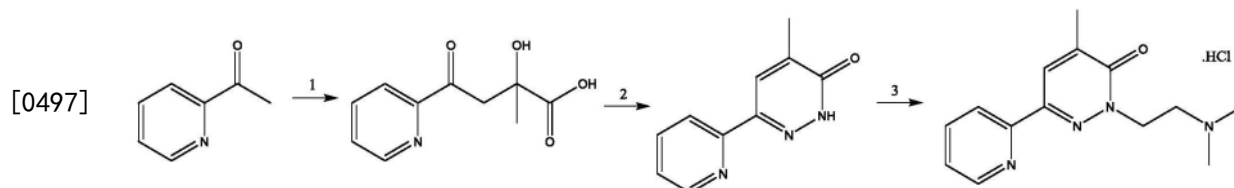
[0493]



[0494] 步骤1:向2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.4mmol)的吡啶(3mL)溶液中加入五硫化二磷(182mg, 0.41mmol)。将该混合物在100℃下加热18小时。将混合物蒸发,并且分配在1M氢氧化钠(5mL)中,然后用20%IPA的二氯甲烷(3×10mL)进行萃取。将合并的萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并且蒸发,以得到标题化合物2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-硫酮,其为黄色固体(87mg)。

[0495] <sup>1</sup>H NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>): δ8.66(d, 1H, J=3.2Hz), 8.17(d, 1H, J=8Hz), 8.06(d, 1H, J=9.2Hz), 7.89(d, 1H, J=8.4Hz), 7.81(td, 1H, J=2和8Hz), 7.37-7.34(m, 1H), 4.93(t, 2H, J=7.2Hz), 2.95(t, 2H, J=7.2Hz), 2.37(s, 6H)。

[0496] 化合物195的合成:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐



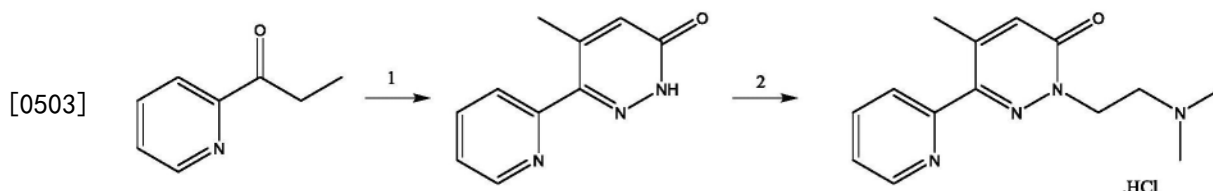
[0498] 步骤1.向烧瓶中加入氢氧化钾(0.074mol)。将固体溶于水中,然后立即加入乙酰吡啶(0.0166mol)。将溶液搅拌30分钟,然后立即加入丙酮酸(0.02475mol)。搅拌3小时后,加入另外的丙酮酸(0.02475mol)。3小时后,用12M HCl将pH调节至2。将水相用10mL 20%异丙醇的二氯甲烷溶液(总计100mL)萃取10次,用无水硫酸钠干燥,然后在减压条件下进行浓缩。将油状物用2M氨的甲醇溶液进行处理,浓缩,然后用乙酸乙酯研制,得到油状固体。将该固体在减压条件下干燥,以得到2-羟基-2-甲基-4-氧代-4-(吡啶-2-基)丁酸酯,其为橙色粉末(2.2g, 63%),用于下一步。

[0499] 步骤2.向烧瓶中加入粗制固体2-羟基-2-甲基-4-氧代-4-(吡啶-2-基)丁酸酯(0.0105mol)。将粉末溶于水中,然后立即加入乙酸(0.05mol)和一水合肼(0.021mol)。在80℃下搅拌2天后,将反应混合物冷却至0℃,然后通过真空过滤收集产物,以得到4-甲基-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮,其为棕褐色固体(800mg, 26%),用于下一步。

[0500] 步骤3.向小瓶中加入三苯基膦(0.75mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(0.56mmol)。将固体加入4-甲基-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮(0.37mmol)的二氯甲烷(3.5mL)溶液中,然后立即加入N,N-二甲基乙醇胺(0.45mol)。搅拌1小时后,将反应混合物在减压条件下浓缩,并且在20g硅胶柱上用二氯甲烷:甲醇(1%NH<sub>3</sub>)溶剂体系进行纯化。从5-9%甲醇中洗脱所需的产物。收集馏分,以得到黄色油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯中,然后用2M HCl的二乙醚溶液(0.6mL)进行酸化。通过真空过滤收集所得的盐,以得到标题化合物,其为白色固体(168mg, 53%)。

[0501] <sup>1</sup>H NMR 400Hz (DMSO): δ10.48(s, 1H) 8.66(d, 1H, J=4.8Hz), 8.21(d, 1H, J=1.2Hz), 8.14(d, 1H, J=8Hz), 7.96(td, 1H, J=1.2和6.2Hz), 7.49-7.47(m, 1H), 4.54(t, 2H, J=6.4Hz), 3.57-3.56(m, 2H), 2.83(d, 6H, J=4.4Hz), 2.19(s, 3H)。[M+1]<sup>+</sup>=259

[0502] 化合物196的合成:N,N-2-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲基-6-(吡啶-2-基)哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐

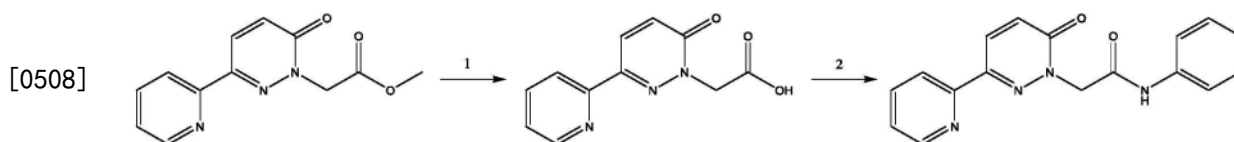


[0504] 步骤1.向烧瓶中加入碳酸钾(8.8mmol)。将固体溶于水中,然后立即加入1-(吡啶-2-基)丙-1-酮(4.4mmol)。将溶液搅拌30分钟,然后立即加入乙醛酸(4.4mmol)。搅拌过夜后,将反应混合物用乙酸(17.6mmol)酸化,然后加入一份一水合肼(8.8mmol)。将反应混合物搅拌6天,每2天加入一次另外的2mL乙酸。将反应产物在减压条件下部分浓缩,然后用20%异丙醇的二氯甲烷进行萃取,用无水硫酸钠干燥,然后在减压条件下浓缩,以得到5-甲基-6-(吡啶-2-基)咪嗪-3(2H)-酮,其为固体(800mg)。

[0505] 步骤2.向烧瓶中加入三苯基膦(8.6mmol)、偶氮二羧酸二叔丁酯(6.5mmol)和5-甲基-6-(吡啶-2-基)咪嗪-3(2H)-酮(4.3mmol)。将固体溶于二氯甲烷中,然后立即加入N,N-二甲基乙醇胺(5.2mmol)。4小时后,将反应混合物在减压条件下浓缩,复溶于乙酸乙酯中,然后用1eq 2M HCl的二乙醚溶液进行酸化。通过真空过滤收集所得的盐。将盐溶于3M HCl(8.2mmol)中,并且在90°C下搅拌过夜。搅拌一夜后,将溶液冷却至0°C,然后加入固体NaOH(13.7mmol)。将水相用20%异丙醇的DCM溶液进行萃取,用无水硫酸钠干燥,然后进行浓缩。利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷:甲醇溶剂体系对残余物进行纯化。用10%甲醇洗脱所得的产物。将包含所需产物的馏分浓缩,复溶于乙酸乙酯中,然后使用1eq 2M HCl的二乙醚溶液生成盐酸盐。通过真空过滤收集所得的盐,以得到棕褐色固体(70mg)。

[0506]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO):  $\delta$ 10.21 (s, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.99 (t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.81 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52-7.49 (m, 1H), 4.46 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.82 (d, 6H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 2.30 (s, 3H)。[M+] $^+$ =259

[0507] 化合物118的合成:2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)-N-苯乙酰胺



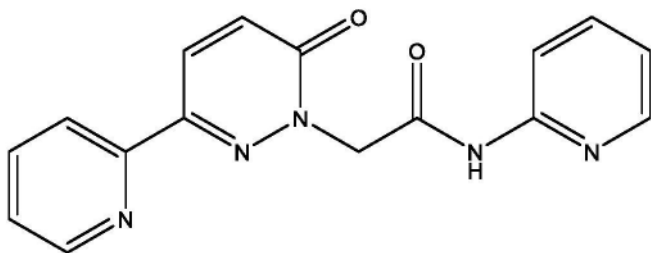
[0509] 步骤1.将2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)乙酸甲酯(使用乙醇酸甲酯按照上述代表性程序制得)(5.8mmol)溶于1:1水和THF溶液中。然后,将15mL 3M NaOH加入浑浊悬浮液中,并且在室温下进行搅拌。1.5小时后,将棕褐色浆液部分浓缩,然后用乙酸乙酯洗涤3次,并且用DCM洗涤一次。将水层的pH调节至1,然后用20%异丙醇的二氯甲烷溶液进行萃取。将有机物用无水硫酸钠干燥,然后在减压条件下浓缩,以得到2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)乙酸,其为橙白色固体(400mg, 30%)。

[0510] 步骤2.将2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)乙酸(0.87mmol)、EDC HCl(1.30mmol)和HATU(1.3mmol)加入小瓶中,并且溶于DMF中。立即加入苯胺(1.3mmol)。将反应混合物搅拌2天,然后用水使其淬灭。过滤所得的浆液,以得到标题化合物,其为白色固体(83mg, 31%)。M+1=307.3。

[0511] 以下化合物按照与化合物118(2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)-N-苯乙酰胺)类似的方式制得。

[0512] 化合物120:2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)哒嗪-1(6H)-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺

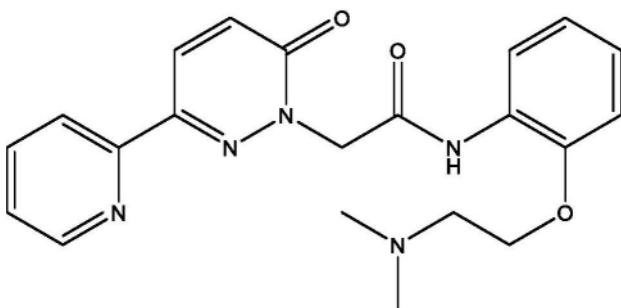
[0513]



[0514]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.90 (s, 1H) 8.67 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ) , 8.35-8.32 (m, 2H) , 8.06 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.99-7.90 (m, 2H) , 7.78-7.74 (m, 1H) , 7.47-7.45 (m, 1H) , 7.13-7.09 (m, 2H) , 5.07 (s, 2H) 。

[0515] 化合物203:N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)哒嗪-1(6H)-基)乙酰胺

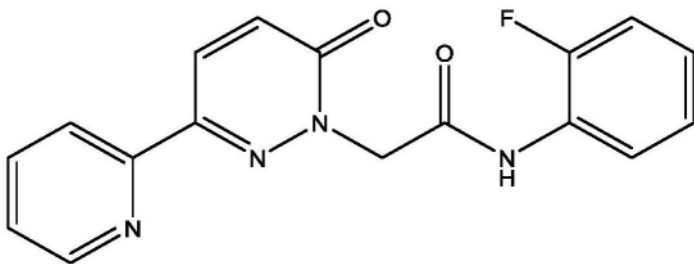
[0516]



[0517]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.46 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) , 8.68 (d, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ) , 8.34 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) , 8.07 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.94 (td, 1H,  $J=1.6$ 和 $8\text{Hz}$ ) , 7.49-7.46 (m, 2H) , 7.25 (t, 1H,  $d=8\text{Hz}$ ) , 7.12 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 7.07-7.05 (m, 1H) , 6.71 (dd, 1H,  $J=2$ 和 $8.2\text{Hz}$ ) , 5.00 (s, 2H) , 4.26 (t, 2H,  $J=5.2\text{Hz}$ ) , 3.49-3.45 (m, 2H) , 2.81 (d, 6H,  $J=4.8\text{Hz}$ ) 。  $[\text{M}+1]^+ = 394$

[0518] 化合物121:N-(2-氟苯基)-2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)哒嗪-1(6H)-基)乙酰胺

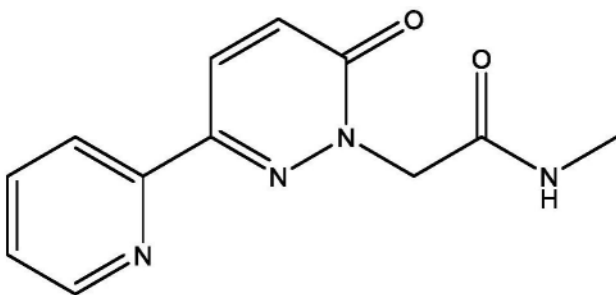
[0519]



[0520]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.18 (s, 1H) , 8.67 (d, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ) , 8.33 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 8.07 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.95-7.87 (m, 2H) , 7.46 (dd, 1H,  $J_1=1.2$ 和 $5\text{Hz}$ ) , 7.29-7.23 (m, 1H) , 7.15-7.10 (m, 3H) , 5.07 (s, 2H) 。

[0521] 化合物114:N-甲基-2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)哒嗪-1(6H)-基)乙酰胺

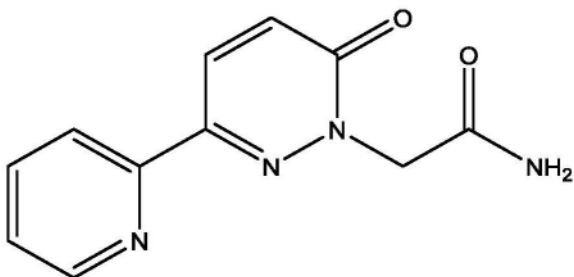
[0522]



[0523]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.64-8.63 (m, 1H) , 8.44 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.16 (d, 1H, J=8Hz) , 7.78 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.34-7.31 (m, 1H) , 7.10 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.94 (s, 2H) , 2.82 (d, 3H, J=4.8Hz) 。

[0524] 化合物115:2-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)乙酰胺

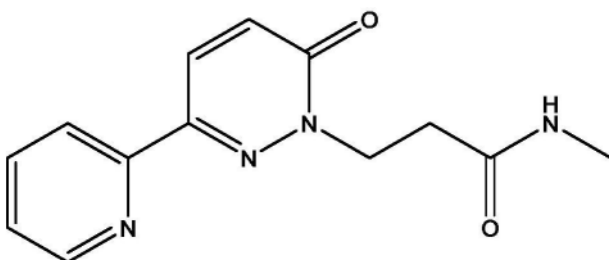
[0525]



[0526]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.64-8.63 (m, 1H) , 8.44 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.16 (d, 1H, J=8Hz) , 7.78 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.34-7.31 (m, 1H) , 7.10 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.94 (s, 2H) 。

[0527] 化合物123:N-甲基-3-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)丙酰胺

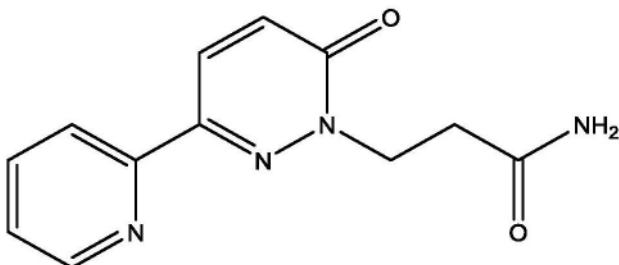
[0528]



[0529]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.63-8.61 (m, 1H) , 8.3 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.12 (d, 1H, J=8Hz) , 7.78 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.33-7.25 (m, 1H) , 7.03 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.57 (t, 2H, J=7.2Hz) , 2.82-2.78 (m, 5H) 。[M+1]<sup>+</sup>=259

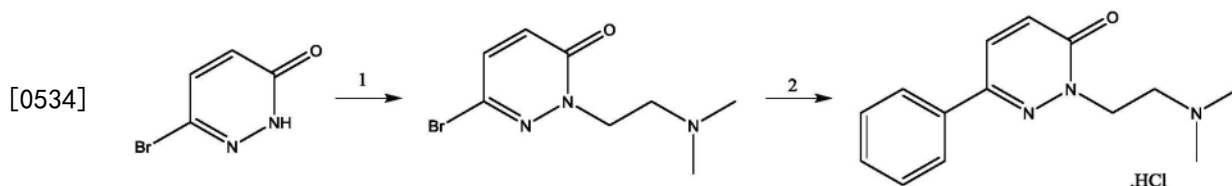
[0530] 化合物124:3-(6-氧代-3-(吡啶-2-基)咪嗪-1(6H)-基)丙酰胺

[0531]



[0532]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 8.65-8.64 (m, 1H) , 8.26 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.11 (d, 1H, J=8Hz) , 7.91 (td, 1H, J=2和8Hz) , 7.46-7.43 (m, 1H) , 7.04 (d, 1H) , 4.33-4.29 (m, 1H) , 2.63-2.60 (m, 2H) 。

[0533] 化合物204的合成:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-苯基吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐



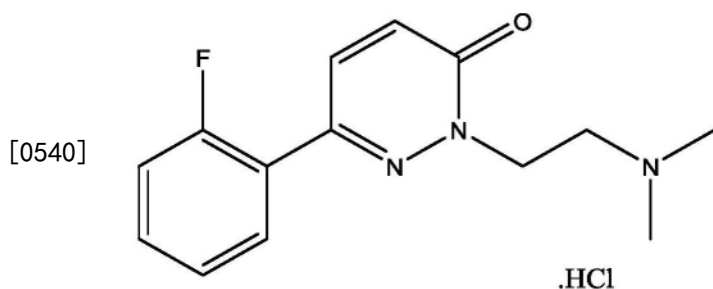
[0535] 步骤1.将6-溴吡嗪-3(2h)-酮(0.57mmol)、三苯基膦(1.14mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(0.855mmol)加入小瓶中,并且溶于二氯甲烷中。立即加入N,N-二甲基乙醇胺(0.684mmol)。搅拌过夜后,将反应产物浓缩。利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷:甲醇溶剂体系对残余物进行纯化。用8%甲醇洗脱所得的产物。浓缩包含所得产物的馏分,以得到6-溴-2-(2-(二甲基氨基)乙基)吡嗪-3(2H)-酮,其为白色固体(60mg,42%)。

[0536] 步骤2.将6-溴-2-(2-(二甲基氨基)乙基)吡嗪-3(2H)-酮(0.244mmol)、苯基硼酸频哪醇酯(0.41mmol)和碳酸钠(1mmol)加入小瓶中,并且用氩气脱气。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(5mol%),并且将小瓶用氩气再次脱气。将固体溶于乙腈/水(15%水)中。将反应混合物加热至60℃并且搅拌过夜。用盐水使反应淬灭,用乙酸乙酯进行萃取,用无水硫酸钠使其干燥,然后在减压条件下进行浓缩。利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷:甲醇溶剂体系对粗产物进行纯化。用1%甲醇洗脱所得的产物。收集馏分,以得到透明油状物。将油状物复溶于乙酸乙酯中,然后使用1eq 2M HCl的二乙醚溶液生成盐。通过过滤收集盐,以得到标题化合物,其为白色粉末(21mg,35%)。

[0537]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO):  $\delta$ 10.08 (s, 1H) 8.08 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.10 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.84 (s, 6H)。[M+1] $^+$ =244

[0538] 以下化合物按照与化合物204(2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-苯基吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐)类似的方式制得:

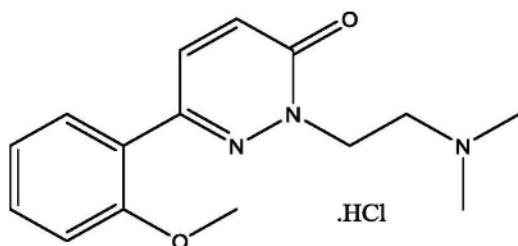
[0539] 化合物205:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(2-氟苯基)吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐



[0541]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (MeOD):  $\delta$ 7.89-7.86 (m, 1H), 7.79 (dt, 1H,  $J=2$ 和7.8Hz), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.12 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 4.67-4.64 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.02 (s, 6H)。

[0542] 化合物206:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(2-甲氧基苯基)吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐

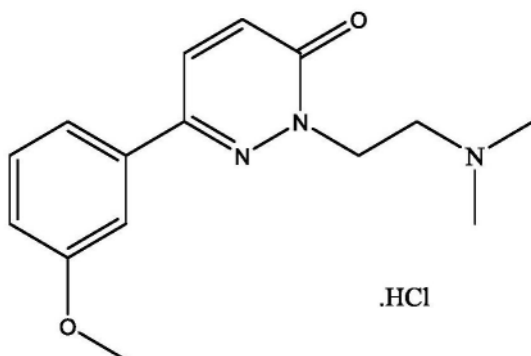
[0543]



[0544]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.13 (s, 1H) , 7.75 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 7.54 (dd, 1H,  $J=1.6$ 和 $7.6\text{Hz}$ ) , 7.45 (td, 1H,  $J=1.6$ 和 $7.6\text{Hz}$ ) , 7.15 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.04 (t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 6.98 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 4.46 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ) , 3.81 (s, 3H) , 3.51 (q, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 2.83 (d, 6H,  $J=4.8\text{Hz}$ ) 。 $[\text{M}+1]^+=274$

[0545] 化合物207:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(3-甲氧基苯基)噻唑-3(2H)-酮盐酸盐

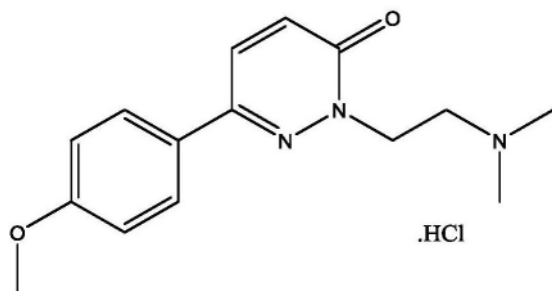
[0546]



[0547]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.67 (s, 1H) , 8.07 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 7.48-7.38 (m, 3H) , 7.06 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ) , 7.03 (dd, 1H,  $J=2.4$ 和 $7.6\text{Hz}$ ) , 4.51 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ) , 3.81 (s, 3H) , 3.52 (q, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 2.82 (d, 6H,  $J=5.2\text{Hz}$ ) 。 $[\text{M}+1]^+=274$

[0548] 化合物208:2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(4-甲氧基苯基)噻唑-3(2H)-酮盐酸盐

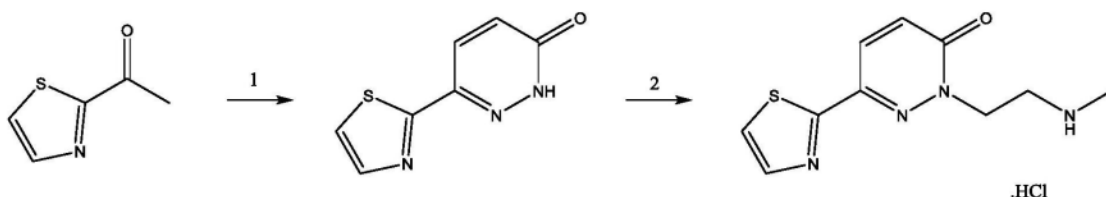
[0549]



[0550]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.70 (s, 1H) , 8.02 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ) , 7.85 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.05-7.01 (m, 3H) , 4.50 (m, 2H) , 3.79 (s, 3H) , 3.51 (q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ) , 2.81 (d, 6H,  $J=5.2\text{Hz}$ ) 。 $[\text{M}+1]^+=274$

[0551] 化合物209的合成:2-(2-(甲基氨基)乙基)-6-(噻唑-2-基)噻唑-3(2H)-酮盐酸盐

[0552]



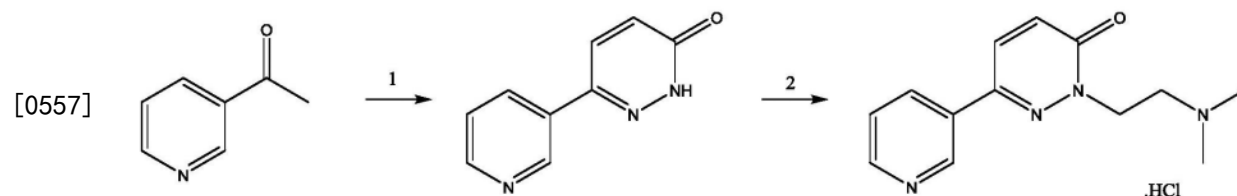
[0553] 步骤1.向烧瓶中加入碳酸钾(1.04g, 7.8mmol)。将固体溶于水中,然后立即加入2-

乙酰基噻唑 (0.5g, 4mmol)。将溶液搅拌30分钟, 然后立即加入乙醛酸 (363mg, 4.0mmol)。搅拌过夜后, 将反应混合物用乙酸 (1mL) 酸化, 然后加入一份一水合肼 (0.25mL)。将反应混合物在85℃下加热6小时, 冷却, 然后通过过滤收集固体。将固体用水洗涤, 并将6-(噻唑-2-基) 哒嗪-3(2H)-酮用于下一步 (400mg)。

[0554] 步骤2. 向烧瓶中加入三苯基膦 (293mg, 1.1mmol)、偶氮二羧酸二叔丁酯 (194mg, 0.85mmol) 和6-(噻唑-2-基) 哒嗪-3(2H)-酮 (100mg, 0.56mmol)。将固体溶于二氯甲烷中, 然后立即加入2-甲基氨基乙醇 (0.054mL, 0.67mmol)。4小时后, 将反应混合物在减压条件下浓缩, 并且利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷: 甲醇溶剂体系对残余物进行纯化。使用1eq 2M HCl的二乙醚溶液生成2-(2-(甲基氨基) 乙基)-6-(噻唑-2-基) 哒嗪-3(2H)-酮的盐酸盐。

[0555]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO):  $\delta$ 8.98 (s, 2H), 8.09 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.98 (d, 1H,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.90 (d, 1H,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 4.41 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.32 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

[0556] 化合物210的合成: 2-(2-(二甲基氨基) 乙基)-6-(吡啶-3-基) 哒嗪-3(2H)-酮



[0558] 步骤1. 向烧瓶中加入碳酸钾 (1.2g)。将固体溶于水中, 然后立即加入3-乙酰吡啶 (0.5g, 4.1mmol)。将溶液搅拌30分钟, 然后立即加入乙醛酸 (380mg, 4.1mmol)。搅拌过夜后, 将反应混合物用乙酸 (1mL) 酸化, 然后加入一份一水合肼 (0.25mL)。将反应混合物在85℃下加热6小时, 冷却, 然后通过过滤收集固体。将固体用水洗涤, 并将6-(吡啶-3-基) 哒嗪-3(2H)-酮用于下一步。

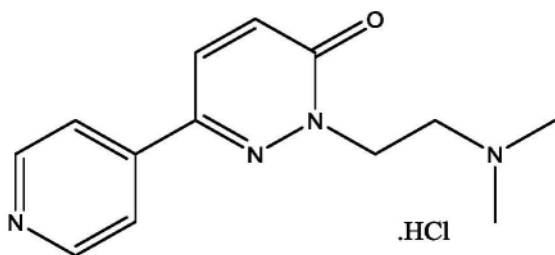
[0559] 步骤2. 向烧瓶中加入三苯基膦 (760mg, 3mmol)、偶氮二羧酸二叔丁酯 (501mg, 2.2mmol) 和6-(吡啶-3-基) 哒嗪-3(2H)-酮 (250mg, 1.45mmol)。将固体溶于二氯甲烷中, 然后立即加入二甲基乙醇胺 (0.174mL, 1.74mmol)。3小时后, 将反应混合物在减压条件下浓缩, 并且利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷: 甲醇溶剂体系对残余物进行纯化。使用1eq 2M HCl的二乙醚溶液生成2-(2-(二甲基氨基) 乙基)-6-(吡啶-3-基) 哒嗪-3(2H)-酮的盐酸盐。

[0560]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (DMSO):  $\delta$ 10.32 (s, 1H), 9.24 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.77 (dd, 1H,  $J=1.2$  和  $5.2\text{Hz}$ ), 8.57 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.17 (d, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.77 (dd, 1H,  $J_1=5.2\text{Hz}$ ,  $J_2=8\text{Hz}$ ), 7.17 (d, 1H, 10Hz), 4.52 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.57 (q, 2H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.83 (d, 6H,  $J=4.8\text{Hz}$ )。

[0561] 化合物211的合成: 2-(2-(二甲基氨基) 乙基)-6-(吡啶-4-基) 哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐

[0562] 2-(2-(二甲基氨基) 乙基)-6-(吡啶-4-基) 哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐使用上述相同的程序进行制备, 但使用4-乙酰吡啶。

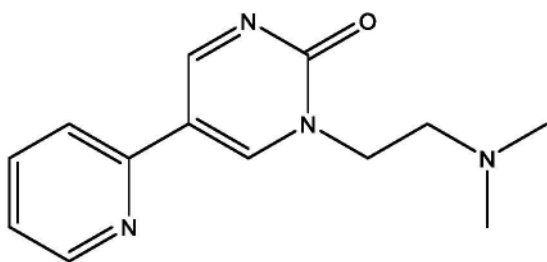
[0563]



[0564]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 10.74 (s, 1H) , 8.94 (d, 2H, J=6.4Hz) , 8.37 (d, 2H, J=6.4Hz) , 8.28 (d, 1H, J=9.6Hz) , 7.20 (d, 1H, J=10Hz) , 4.57 (t, 2H, J=6Hz) , 3.56 (q, 2H, J=5.2Hz) , 2.81 (d, 6H, J=3.6Hz) 。

[0565] 化合物212的合成:1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(吡啶-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0566]

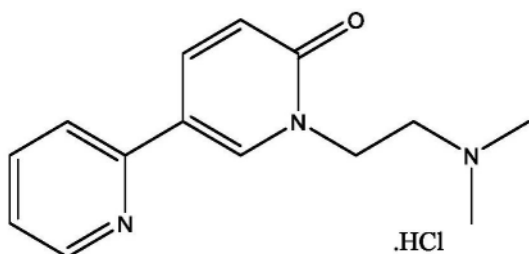


[0567] 化合物212使用与化合物100相同的程序由可商购获得的5-(吡啶-2-基)嘧啶-2-醇和N,N-二甲基乙醇胺制得。

[0568]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 9.15 (d, 1H, J=3.1Hz) , 8.61 (s, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 7.77-7.73 (m, 1H) , 7.56-7.54 (m, 1H) , 7.24-7.21 (m, 1H) , 4.07 (t, 2H, J=5.84Hz) , 2.72 (t, 2H, J=5.88Hz) , 2.27 (s, 6H) 。

[0569] 化合物213的合成:1'-(2-(二甲基氨基)乙基)-[2,3'-联吡啶]-6'(1'H)-酮盐酸盐

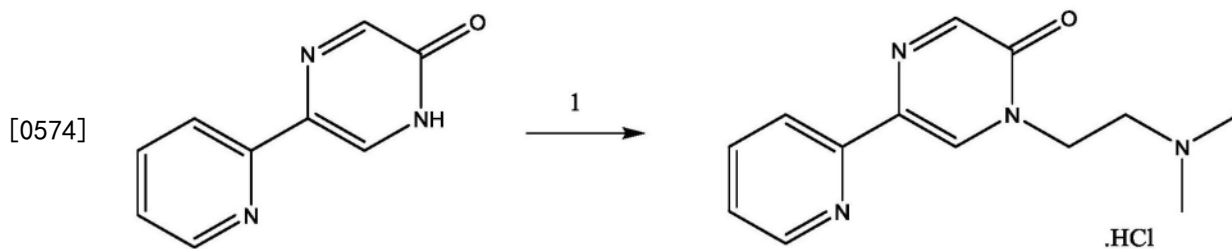
[0570]



[0571] 化合物213使用与化合物100相同的程序由可商购获得的5-(吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮和N,N-二甲基乙醇胺制得。

[0572]  $^1\text{H}$  NMR 400Hz (DMSO) :  $\delta$ 8.72-8.54 (m, 1H) , 8.20 (d, 1H, J=9.6Hz) , 8.13-7.80 (m, 2H) , 7.60-7.28 (m, 1H) , 6.57 (d, 1H, J=9.6Hz) , 4.39 (s, 2H) , 3.48 (s, 2H) , 2.83 (s, 6H) 。 [M+1]<sup>+</sup>=244

[0573] 化合物214的合成:1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮盐酸盐

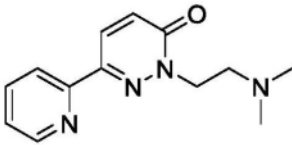
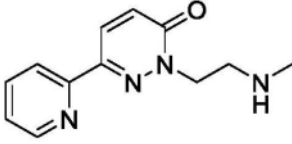


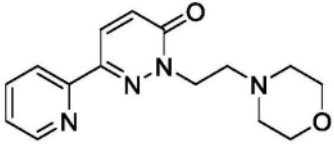
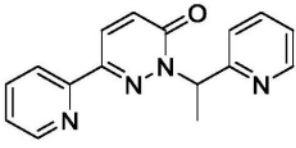
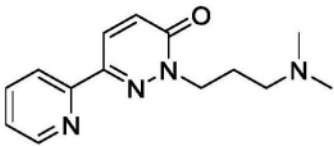
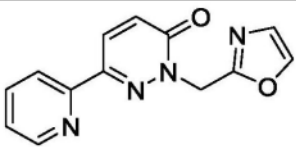
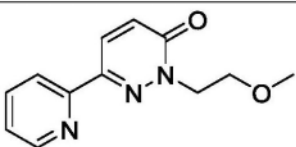
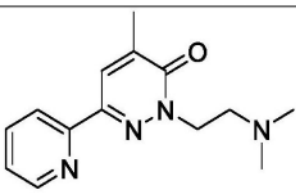
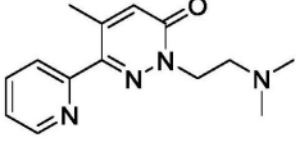
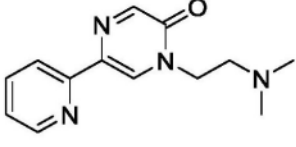
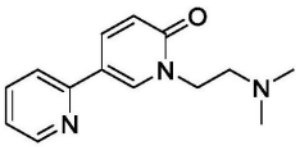
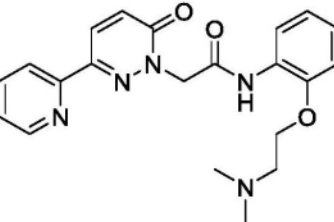
[0575] 向可商购获得的5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-醇(50mg, 0.29mmol)的DMF溶液中加入氢氧化钠(0.58mmol)和2-溴-N,N-二甲基乙胺(0.4mmol)。将混合物在90°C下加热48h,冷却至室温,然后在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液之间分配。将混合物用乙酸乙酯进一步萃取,并且用盐水洗涤合并的萃取物。将萃取物干燥,蒸发,并且利用ISCO硅胶快速色谱法和二氯甲烷:甲醇溶剂体系进行纯化。使用1eq 2M HCl的二乙醚溶液生成2-(2-(二甲基氨基)乙基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-3(2H)-酮的盐酸盐。

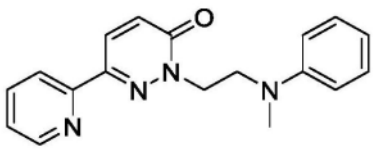
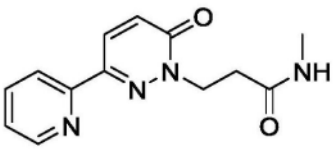
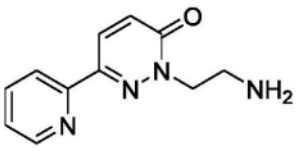
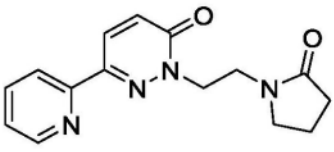
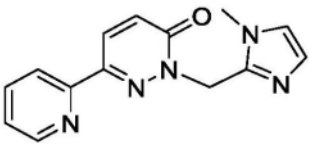
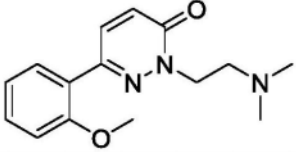
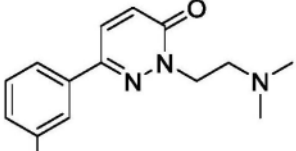
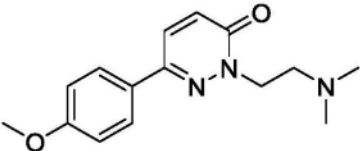
[0576]  $^1\text{H NMR}$  400Hz (MeOD) :  $\delta$ 7.05 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.47 (s, 1H), (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (td, 1H,  $J=7.8$ 和 $6\text{Hz}$ ), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.34 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.20 (t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.68 (s, 6H)。[M+] $^+$ =245

[0577] 示例性化合物的生物活性的评估

[0578] 在稳定表达人EAAT2 mRNA的原代星形胶质细胞PA-EAAT2细胞中,对化合物进行评估(Kong等人, J Clin Invest. 2014:1255-67)。用0.0375、0.075、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5、10 $\mu\text{M}$ 的化合物处理细胞24h,然后收获细胞,以通过蛋白质印迹分析来测量EAAT2蛋白水平。下表显示了在达到最大活性的指定浓度下,EAAT2蛋白水平相对于DMSO增加的倍数。

化合物	结构	指定浓度(最大活性)下 EAAT2 增加的倍数
[0579] 100		2.3 $\pm$ 0.3 (0.6 $\mu\text{M}$ )
101		2.6 $\pm$ 0.2 (0.3 $\mu\text{M}$ )

126		$2.2 \pm 0.5$ (0.3 $\mu\text{M}$ )
198		$2.0 \pm 0.3$ (0.15 $\mu\text{M}$ )
166		$2.0 \pm 0.2$ (0.3 $\mu\text{M}$ )
146		$2.6 \pm 0.2$ (2.5 $\mu\text{M}$ )
172		$2.9 \pm 0.1$ (0.3 $\mu\text{M}$ )
[0580] 195		$2.5 \pm 0.2$ (0.3 $\mu\text{M}$ )
196		$4.2 \pm 0.2$ (0.6 $\mu\text{M}$ )
214		$1.5 \pm 0.1$ (2.5 $\mu\text{M}$ )
213		$2.3 \pm 0.1$ (0.6 $\mu\text{M}$ )
203		$2.0 \pm 0.2$ (0.6 $\mu\text{M}$ )

110		$2.3 \pm 0.3$ (0.6 $\mu\text{M}$ )
123		$2.5 \pm 0.2$ (0.3 $\mu\text{M}$ )
102		$2.8 \pm 0.3$ (1.25 $\mu\text{M}$ )
133		$1.9 \pm 0.3$ (2.5 $\mu\text{M}$ )
[0581] 201		$2.5 \pm 0.4$ (0.6 $\mu\text{M}$ )
206		$2.4 \pm 0.1$ (0.15 $\mu\text{M}$ )
207		$3.5 \pm 0.3$ (0.15 $\mu\text{M}$ )
208		$1.7 \pm 0.2$ (0.3 $\mu\text{M}$ )

[0582] 在EAAT2体内诱导研究中,用10mg/kg/天的化合物100经口处理(自愿摄入蜂蜜中的化合物)2-3月龄的野生型C57BL/6小鼠,并且持续指定的天数。然后将小鼠处以安乐死,并且收集脑样本,以通过蛋白质印迹分析检测EAAT2蛋白水平。获得的化合物100的数据列于下表1中。

[0583] 表1. 化合物100的EAAT2诱导活性总结。

[0584]

<b>体内和体外 EAAT2 诱导</b>	
体外-原代星形胶质细胞 (EC <sub>50</sub> )	250 nM

[0585]	野生型小鼠体内 - 经口单次给药	在 10 mpk 下, 1.56 倍
	野生型小鼠体内 - 经口给药 7 天	在 10 mpk 下, 1.63 倍
	野生型小鼠体内 - 经口给药 28 天	在 10 mpk 下, 2.37 倍

[0586] 化合物100增加EAAT2蛋白水平并且增强了野生型小鼠脑中的突触可塑性

[0587] 将1、2.5、5、10、20、40mg/kg的化合物100经口给予野生型FVB/NJ小鼠(3-4月龄)。治疗后24小时,将小鼠除以安乐死,并且收集前脑样本。然后分离胶质体(星形胶质细胞过程),通过蛋白质印迹分析来测量EAAT2蛋白水平。如图2A所示,化合物治疗以剂量依赖性方式诱导了EAAT2表达。早在治疗后4小时即可观察到这一诱导作用(图2B)。为确定EAAT2增加对突触可塑性的功能影响,将10mg/kg的溶媒或化合物100给予野生型小鼠,并且持续7天。然后收集急性海马切片,并且评估长时程增强(LTP)的变化。如图2C所示,与接受溶媒治疗的动物(11个切片,4只动物)相比,接受化合物治疗的小鼠(10个切片,4只动物)的CA1场电位记录显示,在LTP诱导后最长30分钟内,对CA3传入刺激的反应显著增加。这些结果表明,化合物治疗增加了EAAT2蛋白水平,随后增强了海马中的突触可塑性。

[0588] 化合物100增加犬脑中的EAAT2蛋白水平

[0589] 雄性比格犬经口接受20mg/kg化合物100治疗。在治疗后0.5、4和24小时,将小鼠除以安乐死,并且收集脑样本,通过蛋白质印迹分析以测量EAAT2蛋白水平。此外,还测量每天治疗一次并持续7天后的EAAT2蛋白水平。如图3所示,EAAT2水平呈时间依赖性增加。

[0590] 化合物100在阿尔茨海默氏病的tauopathy模型中预防神经变性、改善认知功能、增强突触可塑性、减少tau蛋白过度磷酸化并且延迟疾病进展

[0591] rTg(tauP301L)4510小鼠产生与年龄相关性阿尔茨海默氏病(AD)样病理表现。这些小鼠在约3月龄时表现出海马超兴奋性。依赖于海马的空间、短期和长期记忆障碍可分别在1个、2个和4个月时检测到。在约4个月的海马和约5-6个月的皮质中,观察到轻度至中度的tau病理表现。到约5-6月龄时,rTg4510小鼠发生约60%的海马锥体神经元损失。

[0592] 为考察化合物100在具有早期症状的rTg4510小鼠中的作用,将同样性别分布的同窝出生的配对小鼠分为四组:对照组(野生型)/溶媒;对照组/化合物;rTg4510/溶媒;以及rTg4510/化合物(每组n=30-35)。在两个月龄时,小鼠通过自愿摄入蜂蜜中的化合物接受10mg/kg/天的化合物给药。在四月龄(中度疾病阶段)时,对小鼠进行旷场试验,以评估类似激动的行为,然后进行三项认知测试,其中包括Y迷宫、新物体识别和T迷宫测试。实验员对治疗不知情。完成行为评估后,将部分小鼠(每组n=10-12)除以安乐死以实施病理学研究,其余小鼠则继续接受治疗。在八月龄(严重疾病阶段)时,再次对小鼠进行旷场试验和认知测试。完成行为测试后,将小鼠除以安乐死,以实施病理学研究或电生理学研究。

[0593] 图4A-4G显示了4月龄小鼠的行为和病理学评估结果。在两种性别之间无明显差异。旷场试验结果表明,化合物治疗完全改善了rTg4510小鼠的激动性行为(图4A)。在所有三项认知测试中,经溶媒治疗的rTg4510小鼠均表现出非常明显的损伤。重要的是,化合物治疗显著改善了短期记忆(Y迷宫;图4B)、非空间长期记忆(新物体识别;图4C)和空间学习记忆(T迷宫;图4D)。完成行为评估后,将小鼠除以安乐死以实施病理学研究。为评估突触完整性,将制备的突触后密集区复合物与海马分离。通过蛋白质印迹分析测定突触后密集区蛋白95(PSD-95)的水平。结果表明,接受溶媒治疗的rTg4510小鼠突触后密集区复合物中的

PSD-95水平显著降低,表明突触数量减少,在接受化合物治疗的rTg4510小鼠中则正常化(图4E)。通过制备粗质膜以评估膜结合的EAAT2,检查海马中的EAAT2水平。出乎意料的是,结果表明,经溶媒治疗的rTg4510小鼠中EAAT2的表达增加,其部分地通过化合物治疗而得以正常化(图4F)。此外,通过NeuN免疫染色评估,海马区免疫组化分析结果显示,接受溶媒治疗的rTg4510小鼠在CA1和DG区表现出严重的神经变性,但接受化合物治疗的rTg4510小鼠则几乎完全防止了神经元丢失(图4G)。此外,在接受溶媒治疗的rTg4510小鼠的CA3区域中,突触前标记物突触素(突触完整性的代用品)的表达完全消失,但是在接受化合物治疗的rTg4510小鼠中,突触素的表达保持良好(图4G)。通过MC1免疫染色在接受溶媒治疗的rTg4510小鼠的CA1区检测到的神经原纤维缠结在接受化合物治疗的rTg4510小鼠中显著减少(图4G)。通过GFAP(胶质纤维酸性蛋白)免疫染色检查星形胶质细胞的活化和胶质增生,结果发现,接受rTg4510溶媒治疗的小鼠的CA1区的GFAP的免疫反应性显著增加,而在接受rTg4510化合物治疗的小鼠中则显著降低(图4G)。综上所述,发现当治疗在两月龄开始时,rTg4510小鼠在四月龄时表现出接近正常的认知和行为,与对照小鼠几乎没有区别。这一结果表明化合物100具有出色的功效。

[0594] 图5A-5I显示了八月龄的动物的行为和病理学评估结果。化合物治疗仍然使激动性行为得以正常化,与旷场试验结果一致(图5A)。认知评估结果表明,化合物100仍能明显预防短期记忆力下降(Y迷宫;图5B)和非空间长期记忆力下降(新物体识别;图5C)。利用巴恩斯迷宫测试代替T迷宫测试来评估空间学习记忆。接受溶媒治疗的rTg4510小鼠花费明显更长的时间找到目标孔(图5D),并且在迷宫的目标象限中花费的时间明显更少(图5E)。另一方面,接受化合物治疗的rTg4510小鼠发现目标孔的速度明显更快(图5D),并且在目标象限中花费了更多时间(图5E)。这些行为研究表明,在疾病晚期,化合物治疗仍然为认知功能提供了显著的有益效果。后续病理学研究表明,接受溶媒治疗的rTg4510小鼠在由海马制得的突触后密集区复合物中表现出非常明显的PSD-95水平下降(图5F)。接受化合物治疗的rTg4510小鼠的PSD-95表达明显高于经溶媒治疗的rTg4510小鼠。与四月龄的结果不同,接受治疗 and 未经治疗的rTg4510小鼠的海马中的EAAT2表达无差异。但是,到八个月时,前额叶皮层发生突触病理表现,类似于四月龄时在海马中观察到的情况。结果发现,接受溶媒治疗的rTg4510小鼠的前额皮质中EAAT2表达显著增加,而PSD-95蛋白则发生明显丢失(图5G和图5H)。化合物治疗使PSD-95和EAAT2的表达均得到部分正常化。此外,对海马区的免疫组化分析结果表明,在疾病进展的这一阶段,接受溶媒和化合物治疗的rTg4510小鼠的CA1和DG区均表现出明显的神经变性,与NeuN免疫染色评估结果一致。但是,接受化合物治疗的rTg4510小鼠在这两个区域中均表现出明显的神经变性水平下降(图5I)。此外,在接受化合物治疗的rTg4510小鼠中,突触素的表达得到部分保留(图5I)。两个rTg4510组均表现出GFAP免疫反应性增加;但是,化合物治疗显著降低了CA1中的GFAP免疫反应性(图5I)。接受溶媒治疗的rTg4510小鼠的Iba1免疫反应性显著增加。在接受化合物治疗的小鼠中,Iba1免疫反应性的增加明显较低(图5I)。总体而言,化合物100在长期治疗后为测试的所有表型持续提供了改善疾病和延缓疾病的益处。

[0595] 为确定治疗益处的持续时间,使一组接受化合物治疗的rTg4510小鼠在8月龄时改用溶媒治疗(STOP治疗)。在治疗停止后一个月,实施行为测试以及随后的病理学研究,对STOP治疗rTg4510组与持续治疗rTg4510组、溶媒rTg4510组和对照溶媒组进行比较。令人惊

讶的是,STOP治疗组的旷场运动活动水平仍保持正常(图6A)。新物体识别结果表明,STOP治疗rTg4510小鼠保留了长期记忆(图6B)。对于这两项行为任务,STOP治疗组和持续治疗组的表现基本上相同。后续病理学研究表明,所有rTg4510组在海马突触后密集区中均表现出PSD-95水平显著下降;但是,STOP治疗组的PSD-95水平相对于溶媒组明显提高(约两倍)(图6C)。STOP治疗组的PSD-95表达水平与持续治疗组没有区别。这些结果表明,化合物100直接改变了疾病的病理表现,并非用作姑息治疗剂。

[0596] 进一步实施电生理研究,以检查海马突触回路的完整性。分析了沿Schaffer侧支通路的海马CA3-CA1回路中LTP的变化。仅关注输入/输出曲线,显然三个rTg4510组中的突触强度均有所下降(图6D)。但是,溶媒rTg4510组的突触强度下降最明显,而持续治疗组和STOP治疗组则表现出中等程度的下降。溶媒rTg4510组表现出极小的LTP(图6E)。相对于溶媒rTg4510组,STOP治疗组和持续治疗rTg4510组的LTP均显著升高,与对照溶媒组相比无统计学差异。这一结果令人惊讶,因为尽管持续治疗组和STOP治疗组均相对于对照组表现出神经变性和突触完整性下降,但其都能形成相对正常的LTP。值得注意的是,与接受溶媒治疗的对照组相比,发现化合物治疗组在刺激后的LTP水平显著升高,表明这些小鼠的突触可塑性增强。这些结果表明,化合物100的益处在于停止治疗后一个月内得以持续。

[0597] 如图4G所示,观察到长期接受化合物治疗的rTg4510小鼠的神经原纤维缠结减少。因此,考察了该化合物能否减少tau蛋白的毒性形式。通过蛋白质印迹分析,检测从四月龄(治疗后两个月)时收集的rTg4510小鼠前脑制备的总细胞裂解物(TCL)和十二烷基肌氨酸不溶性级分(P3)中的tau蛋白表达水平。使用四种抗体,其识别tau蛋白的不同磷酸化位点或病理形式:PHF1识别Ser 396和Ser404;AT8识别Ser202和Thr205;MC-1识别神经原纤维缠结,而Tau5识别所有tau蛋白(磷酸化和非磷酸化同工型)。结果显示,在接受化合物治疗的rTg4510样本中检测到的所有形式的磷酸化tau蛋白的表达均显著降低,在TCL和P3级分中均如此(图7A)。每种测试的抗体的64kDa(超磷酸化)变异都发生特别显著的减少;据报道,64kDa变异与神经变性密切相关。重要的是,tau蛋白的转基因表达未收到不利影响,因为总tau蛋白并未降低;相反,总tau蛋白表达水平略有增加,这归因于存活神经元数量的增加。

[0598] 接下来,探讨了这种tau蛋白磷酸化和沉积的减少是化合物100的直接效应,还是由于继发于长期化合物治疗的代偿性变化。为此,向天然rTg4510小鼠单次给予溶媒或化合物100,然后在24小时后收集前脑样本,并且进行处理以分离十二烷基肌氨酸。结果发现,即使在单次给药后,TCL中的pTau(AT8和PHF1)也显著降低,但TCL中的总tau蛋白(Tau-5)或tau蛋白缠结(MC1)没有变化(图7B)。更突出的是,P3级分中所有形式的tau蛋白均发生非常明显的减少(图7B)。这表明化合物具有介导pTau下降的直接效应,并且表明该化合物可激活/抑制激酶/磷酸酶以介导该效应。为鉴定涉及的激酶/磷酸酶,在单次给药后一小时,从rTg4510小鼠中收集前脑TCL样本。对报道的以tau蛋白作为底物的激酶的磷酸化(激活)状态进行评估。在测试的所有激酶中,仅GSK3 $\beta$ 表现出显著变化-Ser9的磷酸化水平上调两倍(图7C)。这种磷酸化形式抑制了GSK3 $\beta$ 活性。因此,接受化合物治疗后,GSK3 $\beta$ 激酶的失活可介导rTg4510小鼠tau蛋白磷酸化的下降。这些结果表明,化合物100通过修饰激酶活性来减少tau蛋白的超磷酸化/沉积。

[0599] 总之,这些数据表明,化合物100在rTg4510小鼠(年龄有关性阿尔茨海默氏病(AD)样病理模型)中表现出显著的有益作用。

[0600] 化合物100在海湾战争疾病小鼠模型中预防和减少焦虑、抑郁和认知问题

[0601] 海湾战争疾病 (GWI) 困扰着在波斯湾战争中服役的70万军事人员中的约30%。在GWI的各种症状中,中枢神经系统损伤最普遍。其中主要包括焦虑、抑郁和认知困难。人们普遍认为,这些临床症状与服役人员发生的各种暴露有关。其中包括大量暴露于吡啶斯的明(一种抗神经气体毒药)、苄氯菊酯(一种杀虫剂)和N,N-二乙基-间-甲苯甲酰胺(DEET;一种驱虫剂)以及与战争相关的应激。文献表明,慢性暴露于这些与GWI相关的化学品和压力导致脑内细胞外谷氨酸水平升高和谷氨酸能系统的动态平衡异常,这些结果可能与记忆力和情绪障碍有关。

[0602] 考察了化合物100引起的谷氨酸转运体EAAT2表达增加能否使谷氨酸能系统的动态平衡正常化,从而改善认知和情绪障碍。将3月龄的C57BL/6J小鼠随机分为三组:对照组(无GWI,含溶媒)、GWI(含溶媒)和GWI(含化合物)。对于GWI组,每天使小鼠暴露于GWI化学品和慢性不可预测的应激,并且持续6周。GWI化学品包括吡啶斯的明(1.3mg/kg)、苄氯菊酯(0.13mg/kg)和DEET(40mg/kg)。应激方案包括每天暴露于两种不同的应激源。本研究中使用的应激源包括约束、笼舍旋转、热应激、冷应激、捕食者声音、光周期中的黑暗时段、湿垫料、用水代替垫料、以45度角倾斜笼舍以及频闪照明。从暴露6周后开始,小鼠每天接受化合物100(20mg/kg)或溶媒给药。在暴露后3个月,对小鼠进行多项行为测试,以评估其情绪和认知功能。这些测试包括黑暗和光照条件下的探索、高架十字迷宫、新奇抑制摄食、悬尾旷场、新物体识别以及巴恩斯迷宫测试。

[0603] 结果显示,经GWI条件处理的小鼠表现出焦虑和抑郁类行为(图8A-8E;GWI/溶媒组),并且还表现出认知功能下降(图8F-8H;GWI/溶媒组)。重要的是,在接受GWI化合物治疗的小鼠中,焦虑和抑郁样行为明显减少(图8A-8E)。接受化合物治疗的小鼠还表现出改善的认知功能(图8F-8H)。这些结果表明,化合物100可预防GWI小鼠认知和情绪障碍的发展。

[0604] 接下来,实施治疗研究-GWI小鼠在暴露五个月后出现障碍时,用化合物100(20mg/kg)进行治疗。治疗一个月后,对小鼠的情绪和认知功能进行评估。结果表明,化合物治疗可减轻焦虑和抑郁样行为(图9A-9E)。认知功能也得到显著改善(图9F-9H)。这些结果表明,当存在症状时,化合物100能够减轻情绪和认知障碍。

[0605] 化合物101增加EAAT2蛋白水平并且增强了野生型小鼠脑中的突触可塑性

[0606] 野生型C57BL/6小鼠(2-3月龄)经口接受0.01、0.033、0.1、0.33、1、3.33、10、20、40、60和100mg/kg/天的化合物101治疗(自愿摄入蜂蜜中的化合物),并且持续7天或28天。然后将小鼠处以安乐死,并且收集脑样本,以通过蛋白质印迹分析检测EAAT2蛋白水平。结果表明,EAAT2蛋白水平呈剂量依赖性增加(图10A和图10B)。为确定EAAT2增加对突触可塑性的功能影响,将0.033、0.33和3.3mg/kg的溶媒或化合物101给予野生型小鼠,并且持续7天。然后将小鼠处以安乐死,收集急性海马切片,并且评估长时程增强(LTP)的变化。如图10C所示,与接受溶媒治疗的动物相比,接受化合物治疗的小鼠的CA1场电位记录显示,在LTP诱导后最长30分钟内,对CA3传入刺激的反应显著增加(对于每个组中的4只动物,各取8-12个切片)。这些结果表明,化合物治疗增加了EAAT2蛋白水平,随后增强了海马中的突触可塑性。

[0607] 所附权利要求书所述的化合物、组合物和方法的范围不受本文所述的具体化合物、组合物和方法的限制,这些化合物、组合物和方法旨在说明权利要求的一些方面。功能

上等效的任何化合物、组合物和方法均旨在落入权利要求书的范围内。除本文示出和描述的那些化合物、组合物和方法以外,对化合物、组合物和方法的各种修改都旨在落入所附权利要求书的范围内。此外,虽然仅具体描述了本文所公开的某些代表性化合物、组分、组合物和方法步骤,但是即使没有具体叙述,化合物、组分、组合物和方法步骤的其他组合也旨在落入所附权利要求书的范围内。因此,本文可以明确地提及步骤、元件、部件或成分的组合或更少,但是,即使未明确说明,也包括步骤、元件、部件和成分的其他组合。

[0608] 如本文所用的术语“包含”及其变体与术语“包括”及其变体同义使用,并且为开放的非限制性术语。尽管本文已经使用术语“包含”和“包括”来描述各种实施例,但是可使用术语“基本上由…组成”和“由…组成”来代替“包含”和“包括”以提供本发明的更具体的实施例,并且也得到公开。除非另有说明,否则在说明书和权利要求书中使用的所有表示几何结构、尺寸等的数字应当至少理解为根据有效数字的位数和普通的四舍五入方法来解释,而非试图对等同原则在权利要求书范围的应用作限制。

[0609] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解相同的含义。本文引用的出版物以及那些出版物所引用的材料以引用方式明确地并入本文。

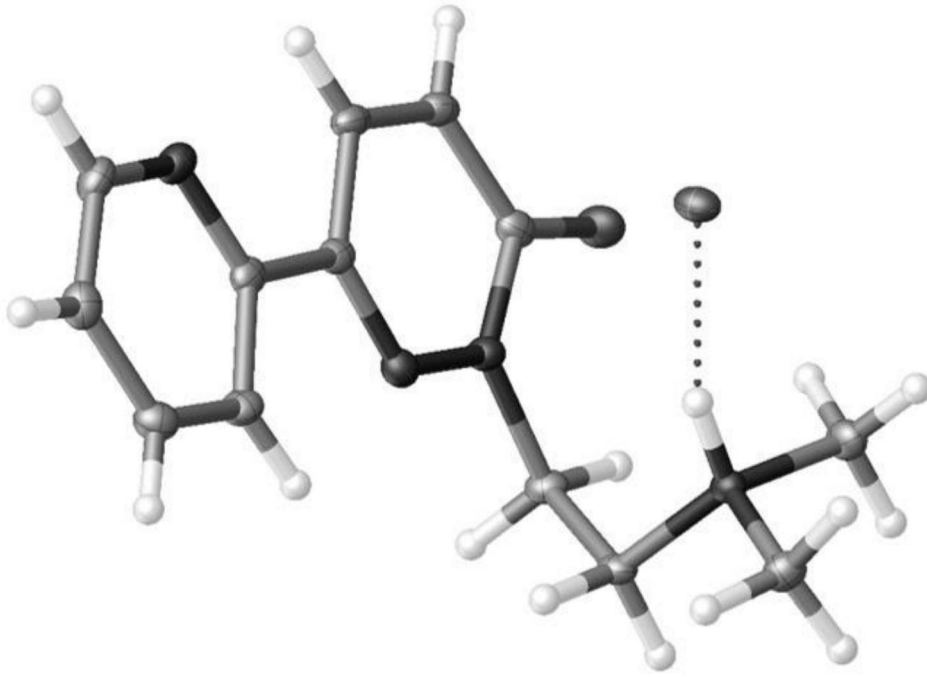


图1A

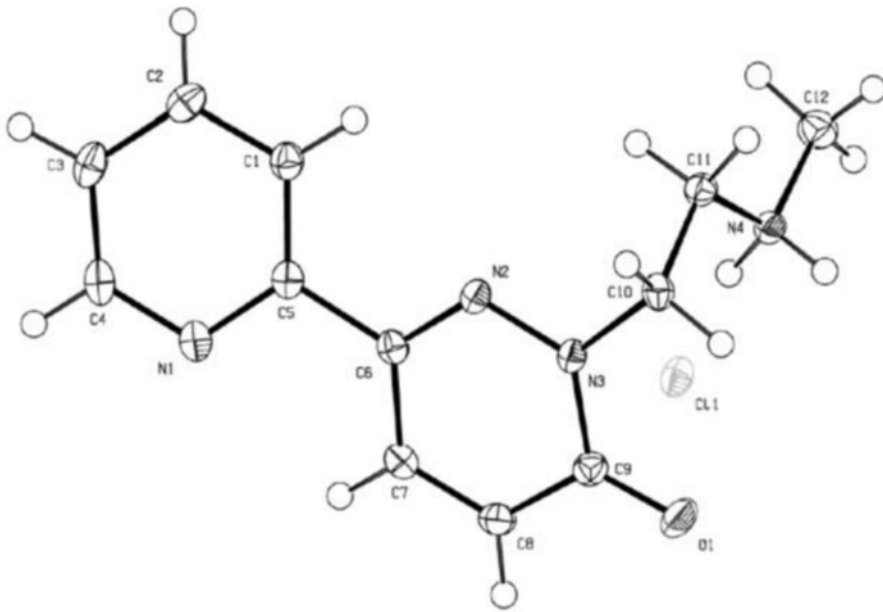


图1B

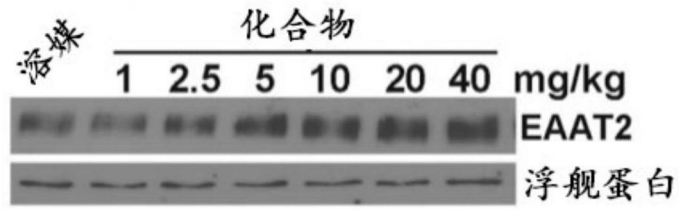


图2A

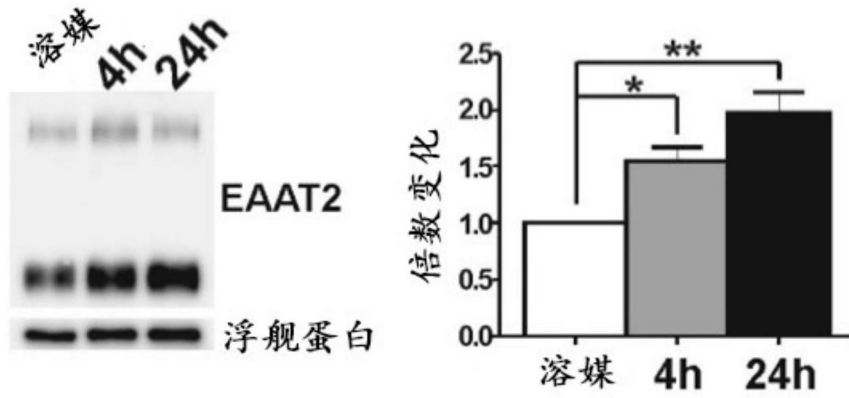


图2B

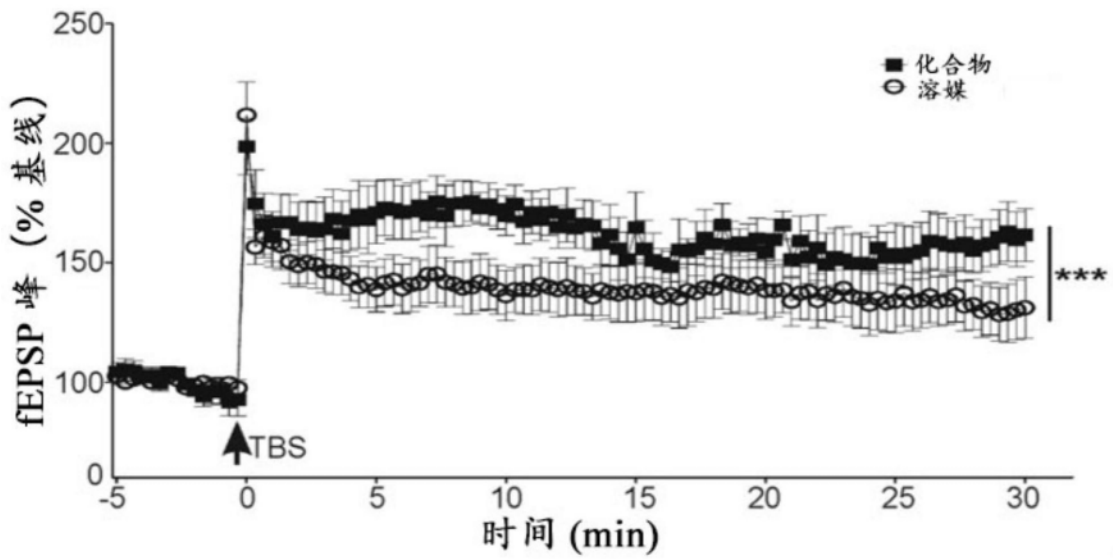


图2C

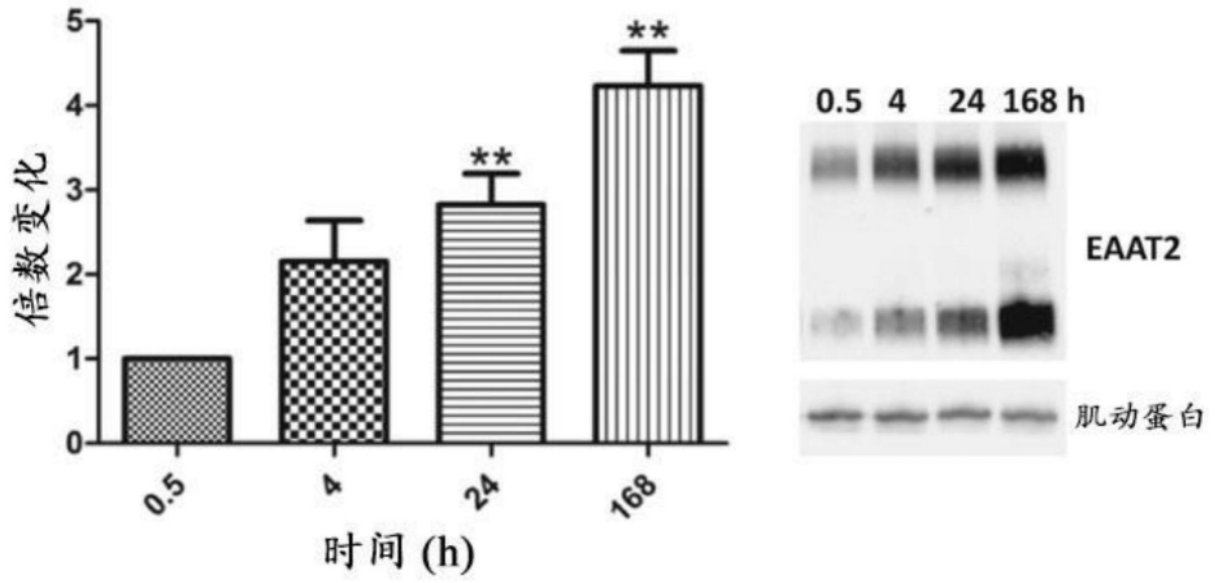


图3

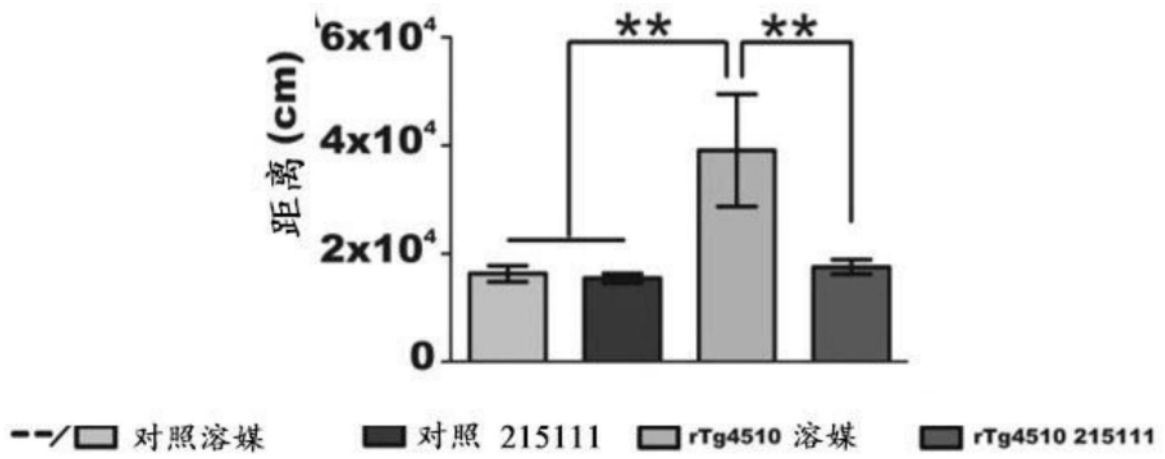


图4A

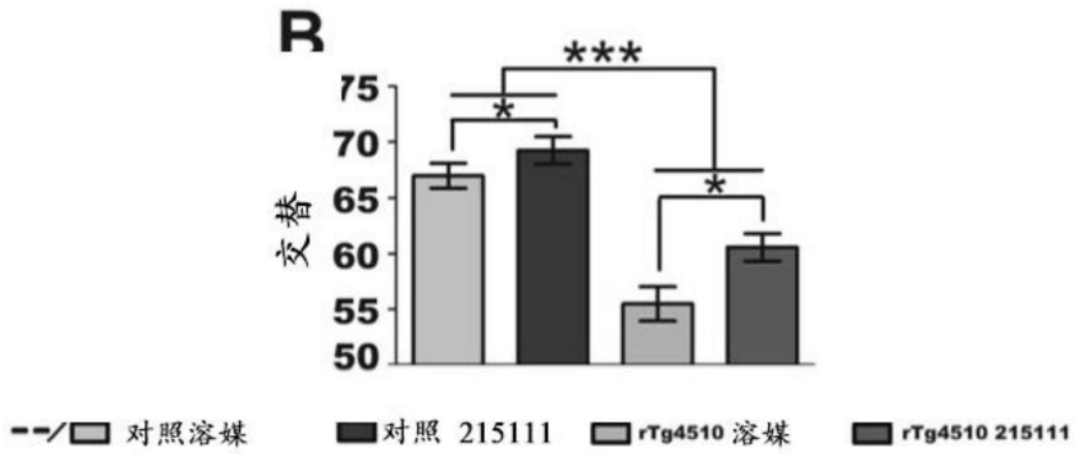


图4B

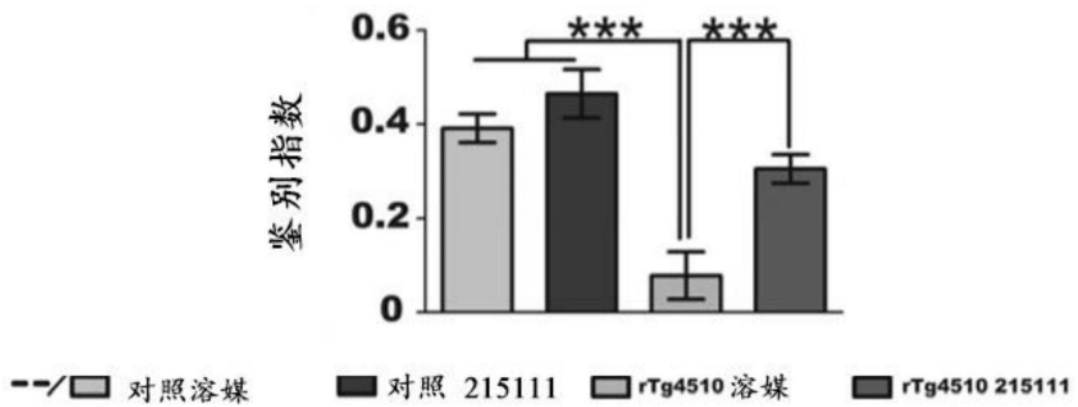


图4C

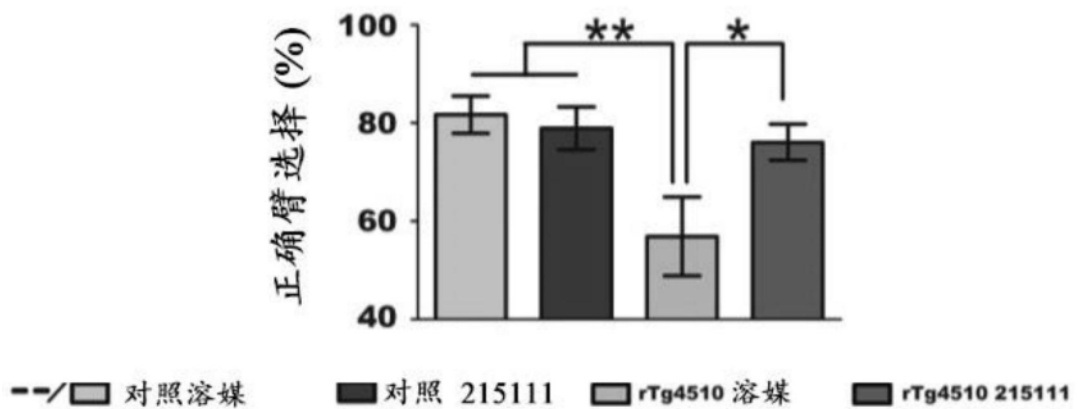


图4D

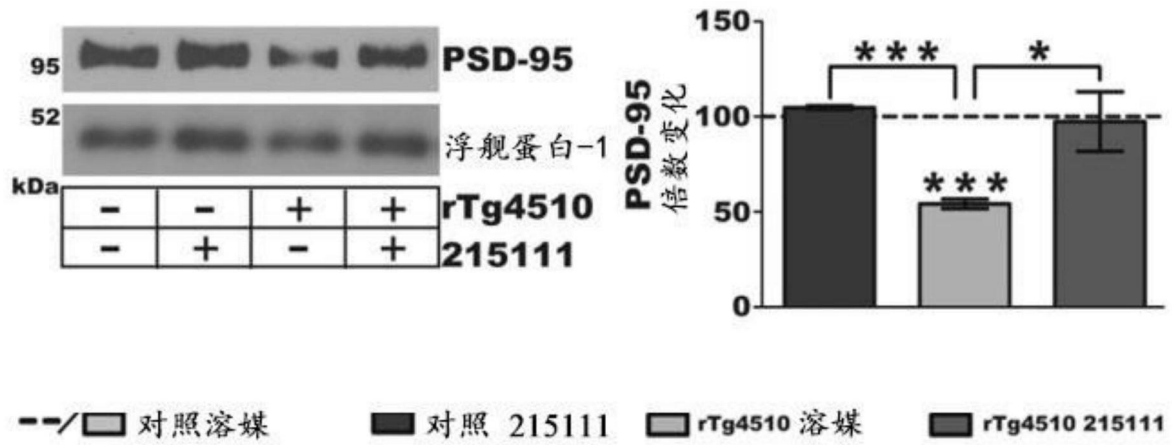


图4E

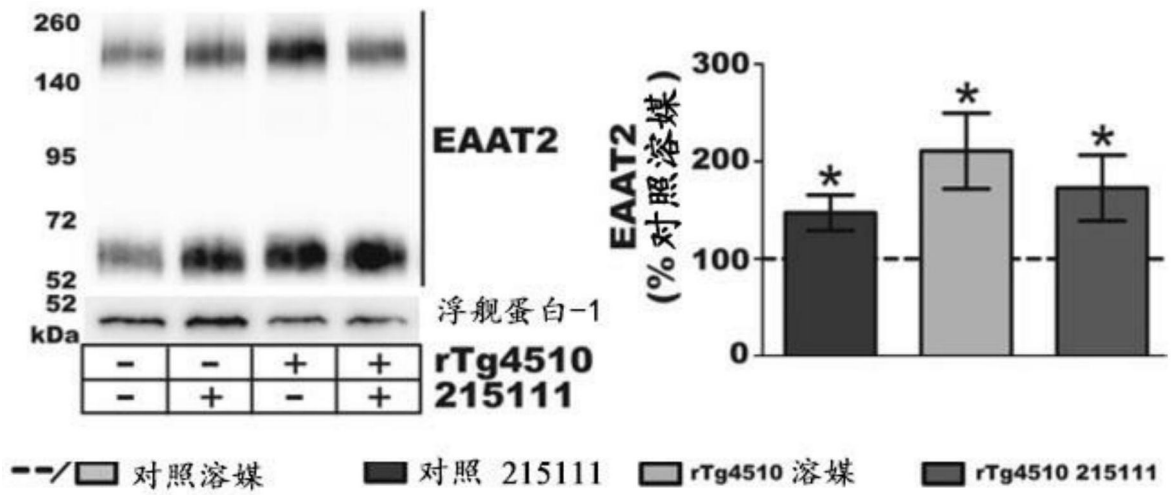


图4F

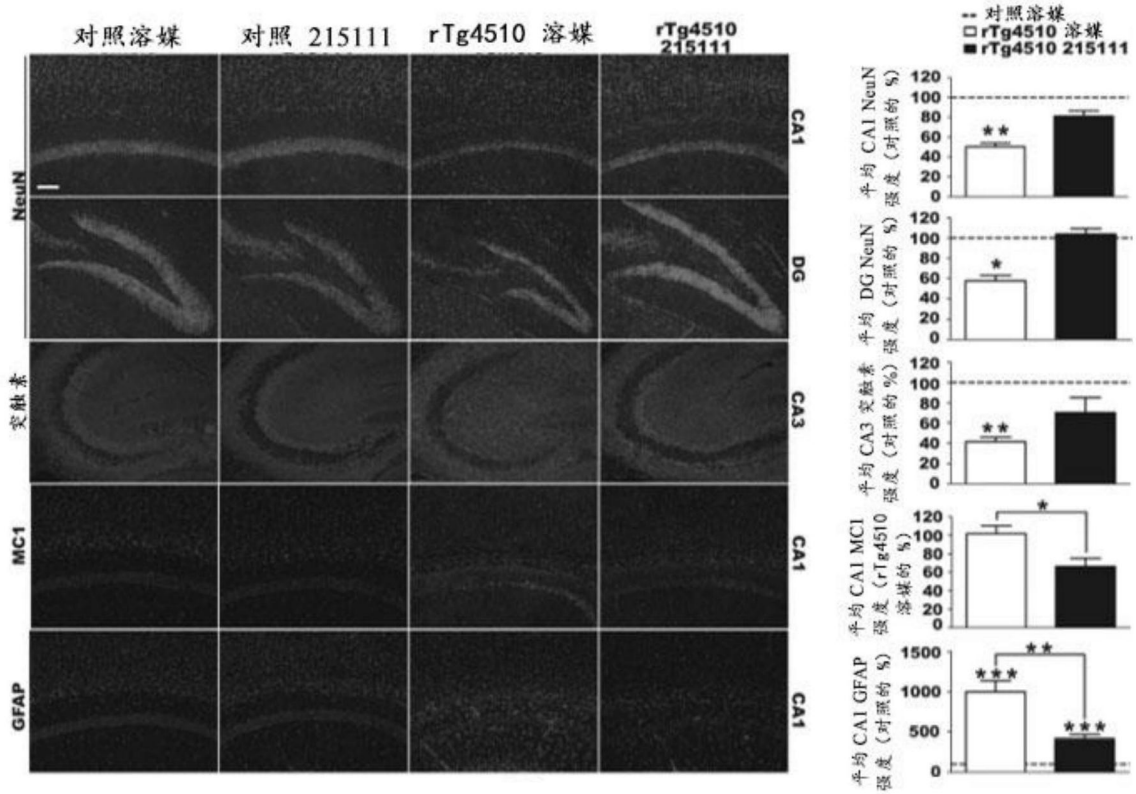


图4G

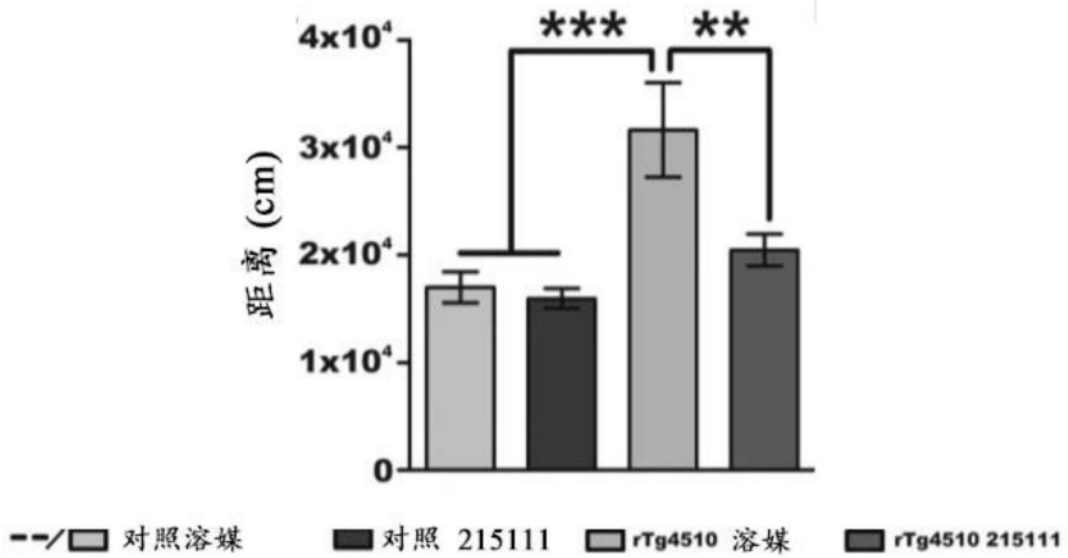


图5A

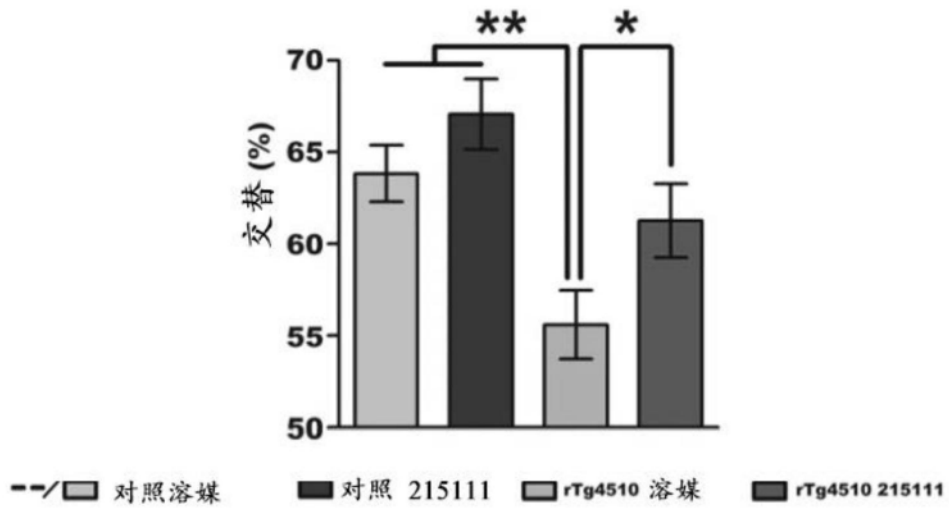


图5B

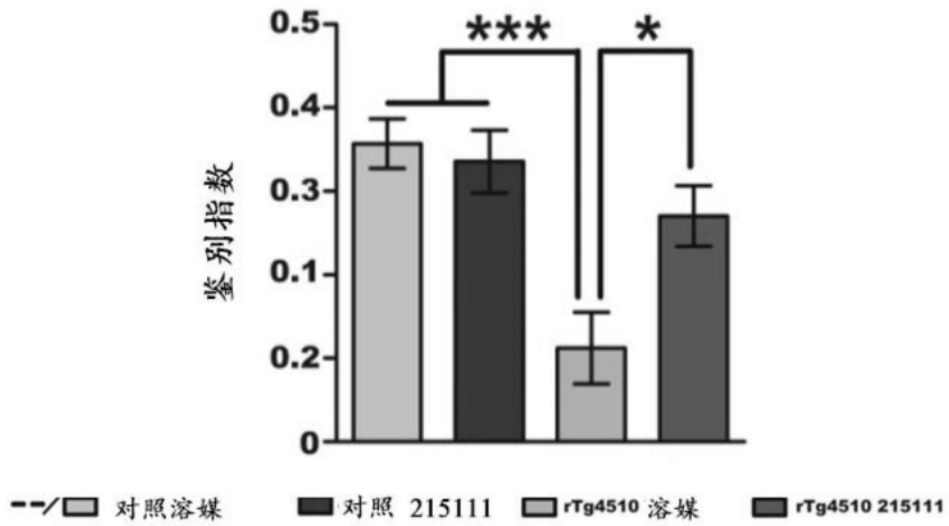


图5C

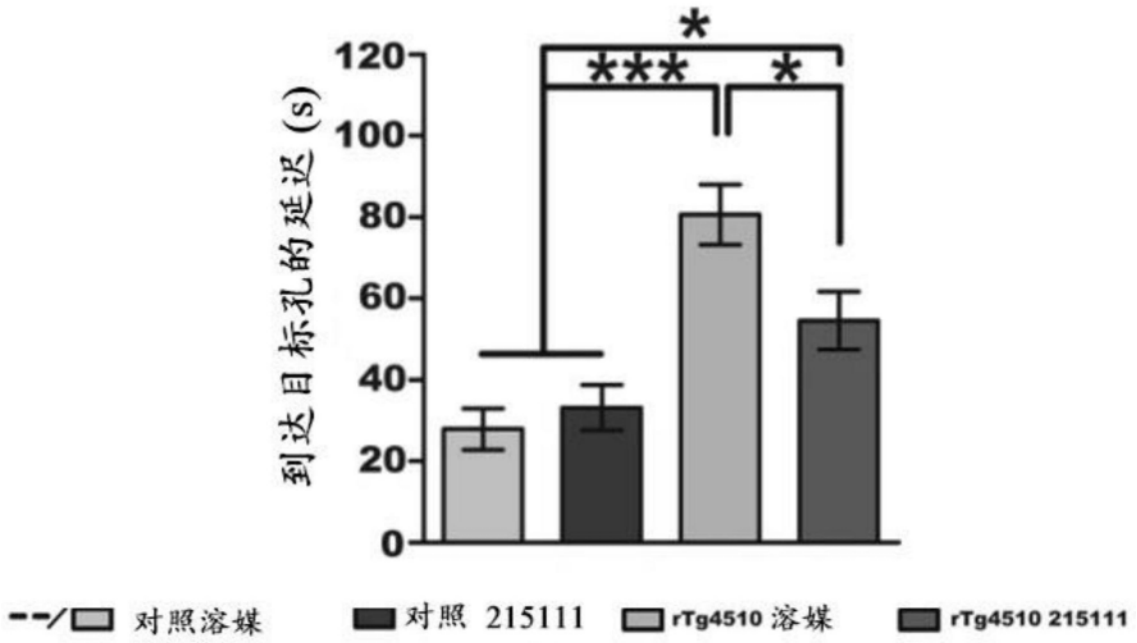


图5D

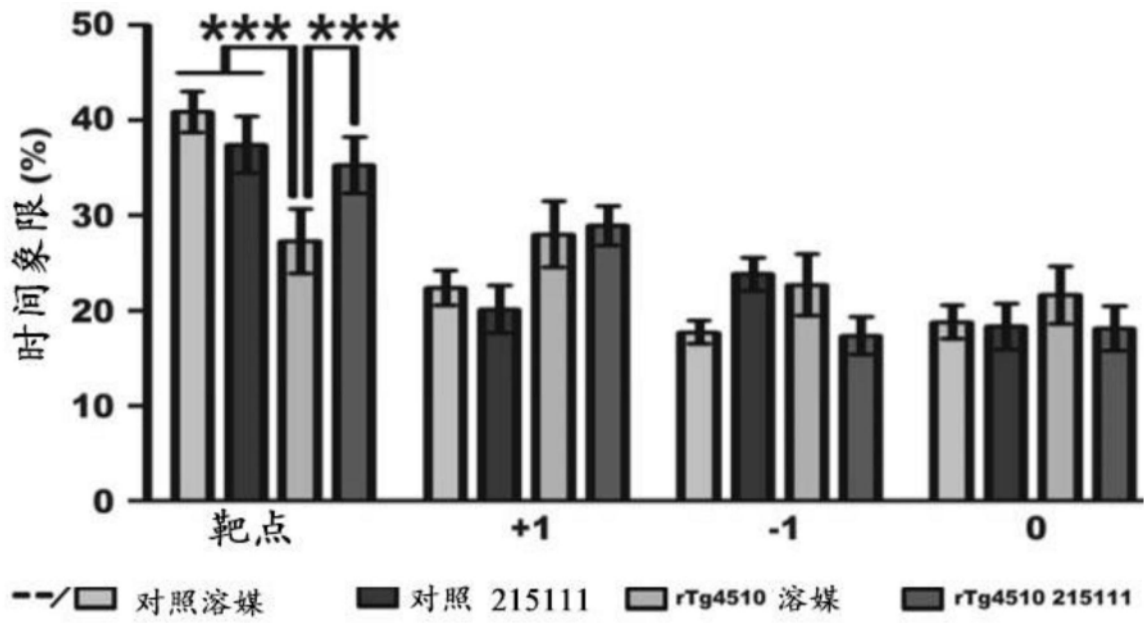


图5E

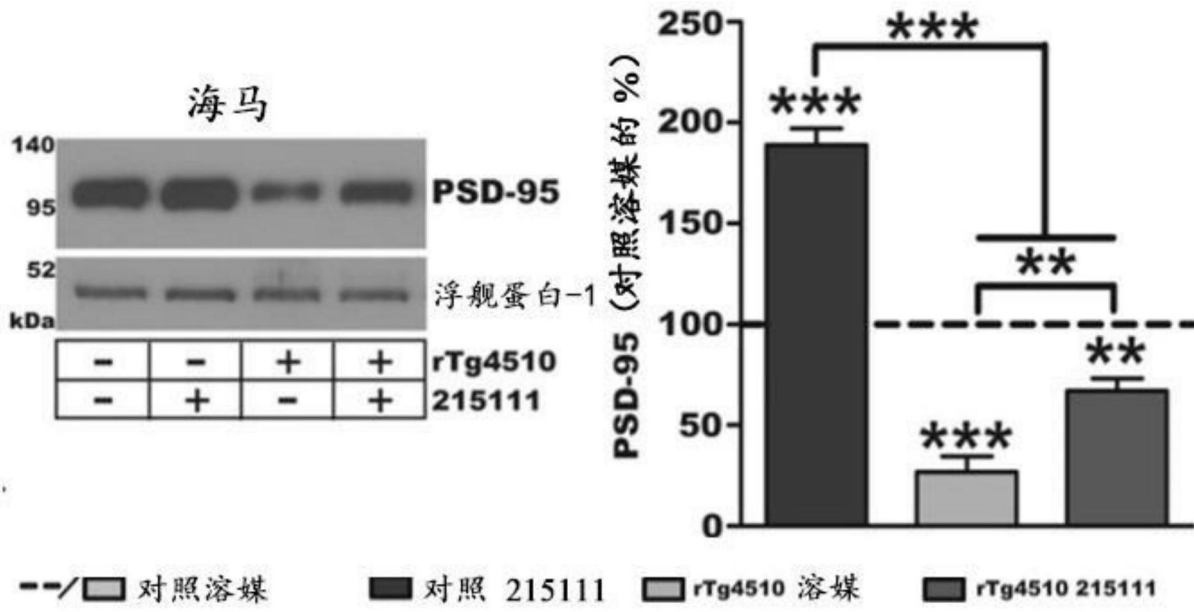


图5F

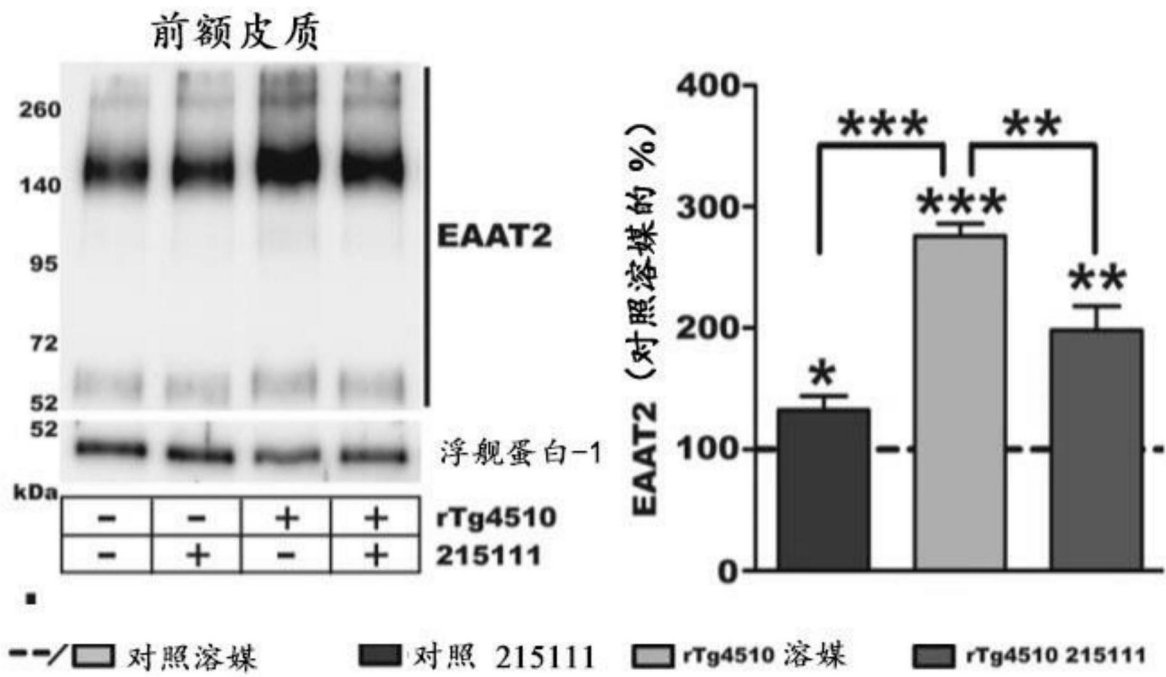


图5G

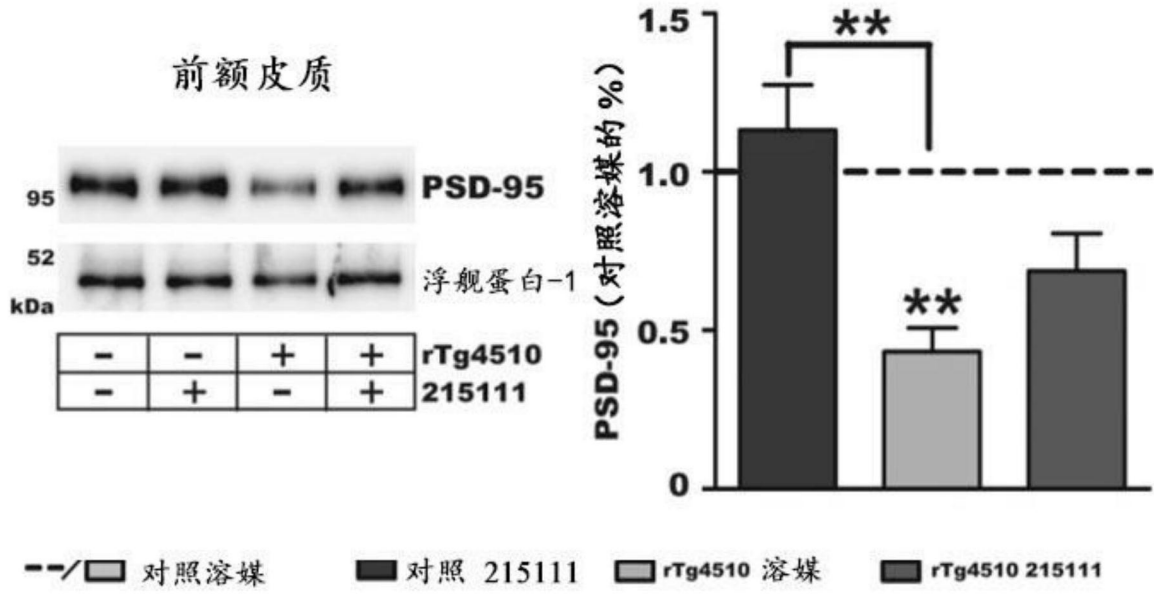


图5H

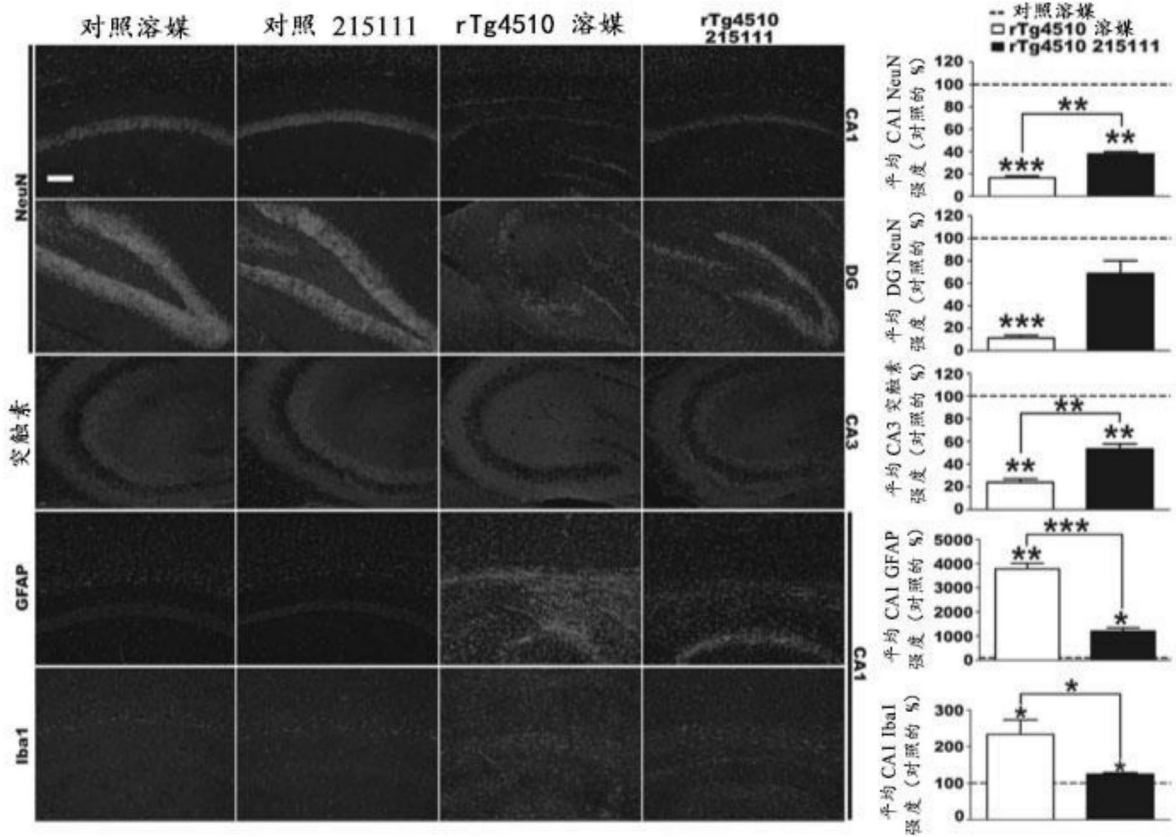


图5I

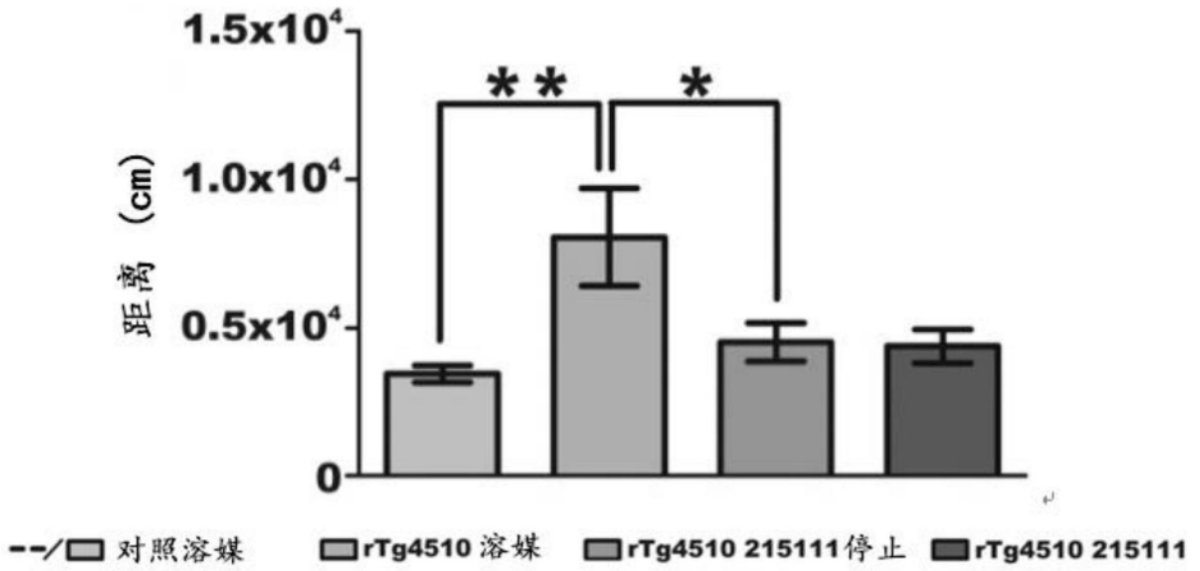


图6A

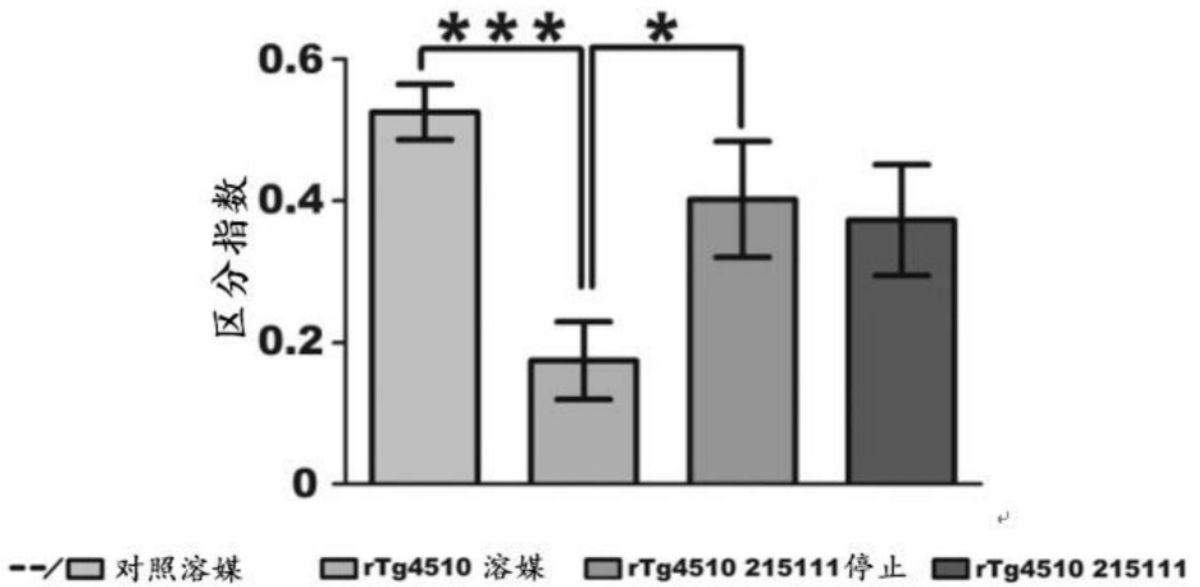


图6B

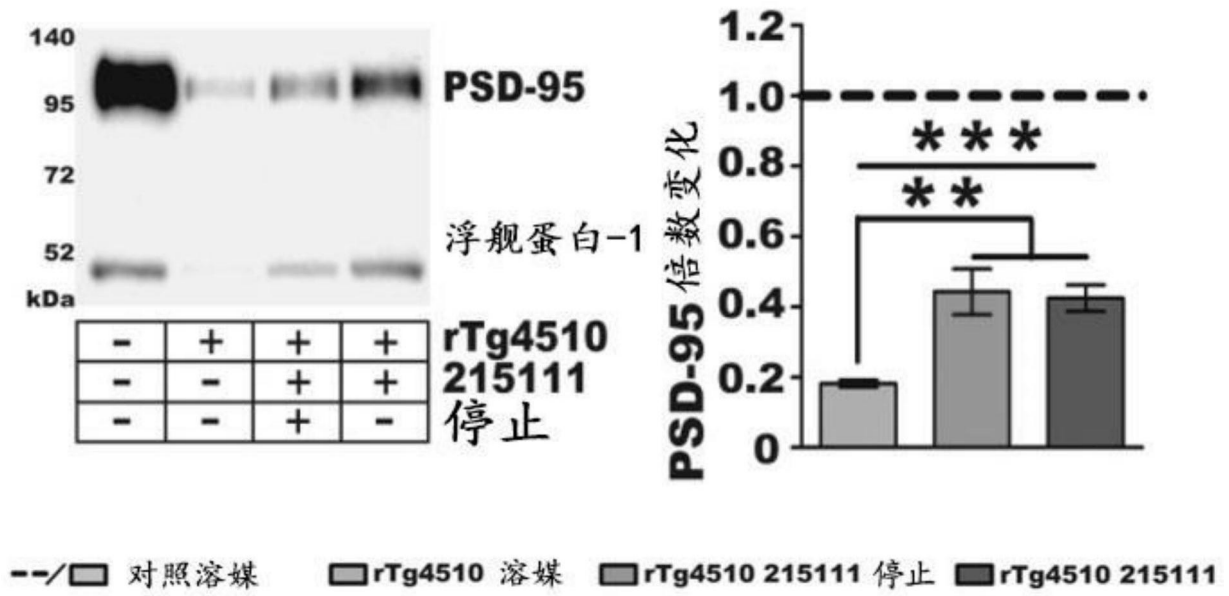


图6C

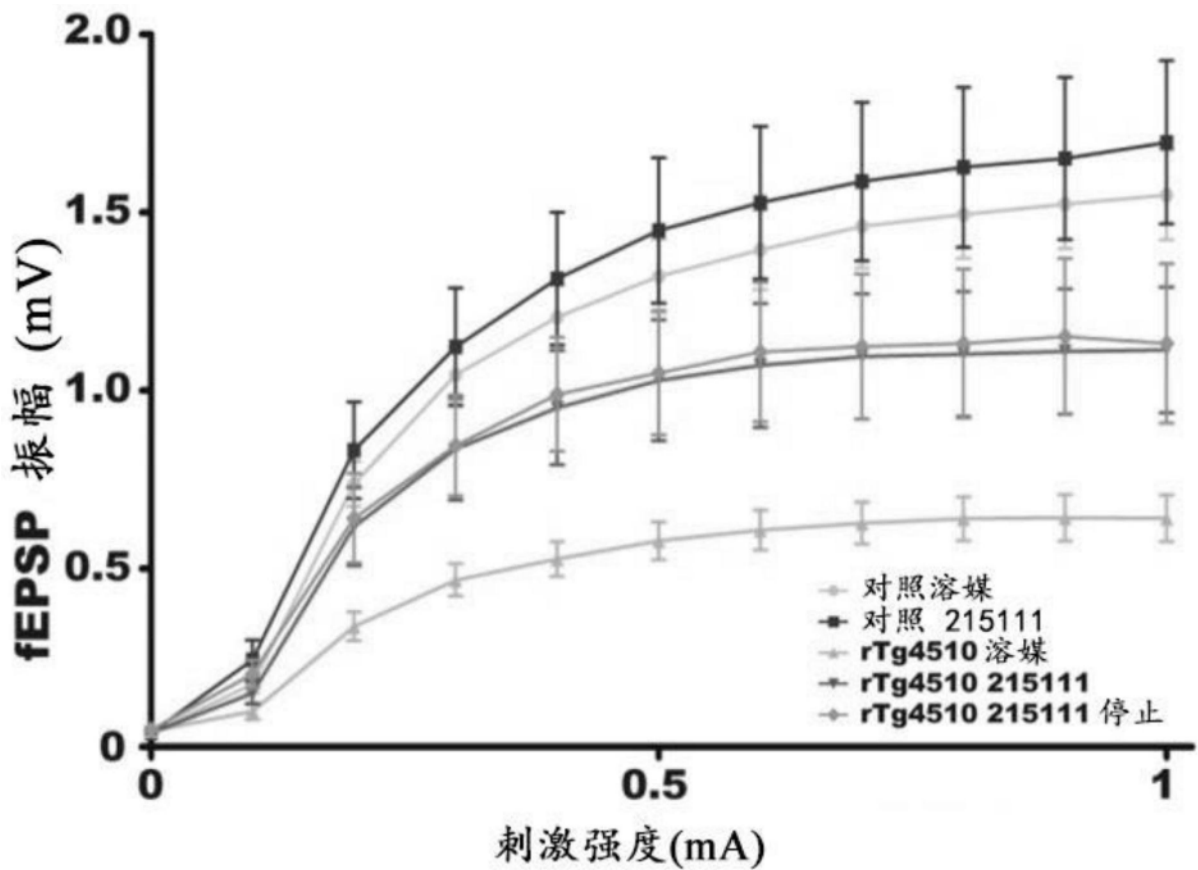


图6D

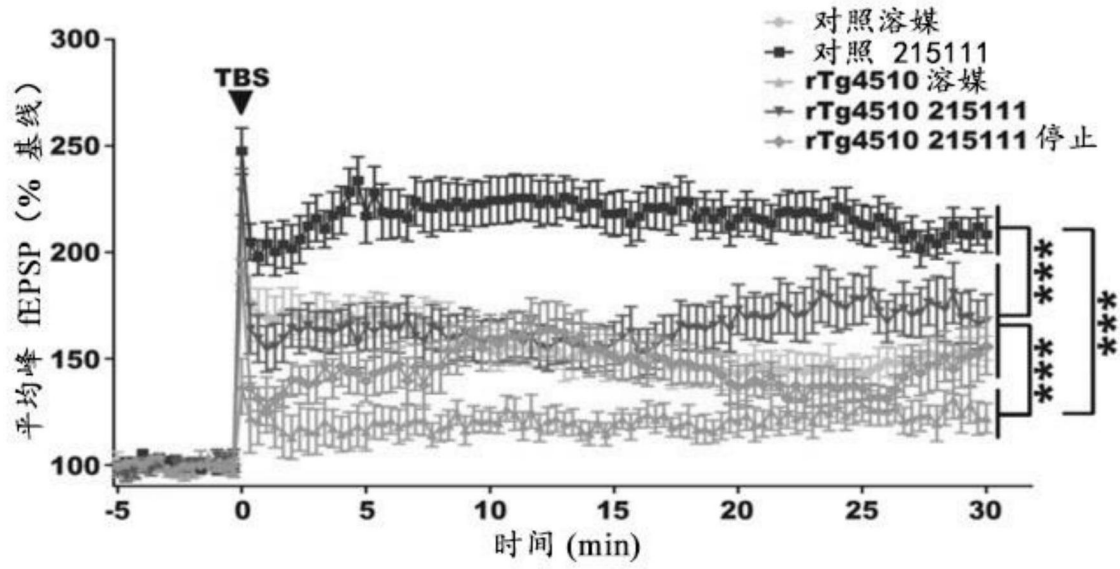


图6E

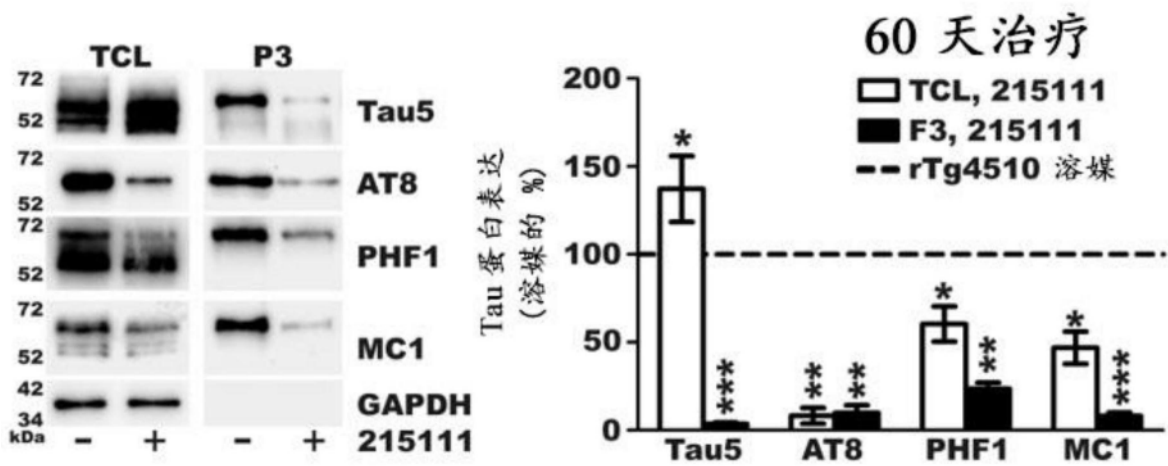


图7A

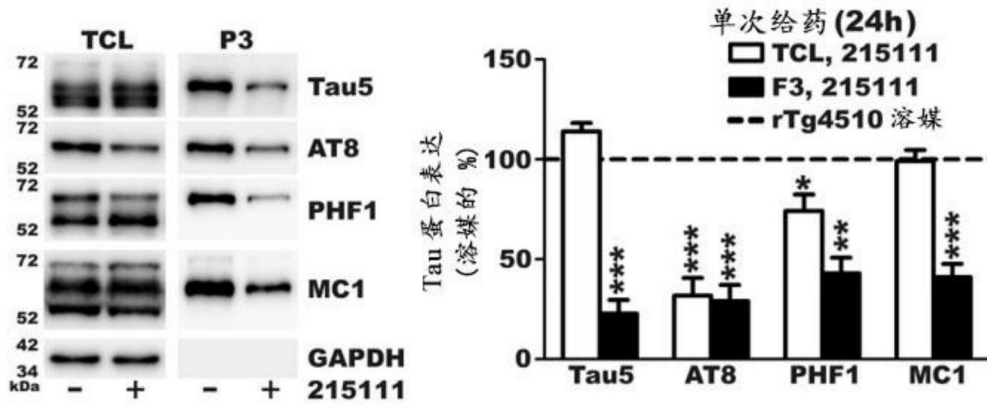


图7B

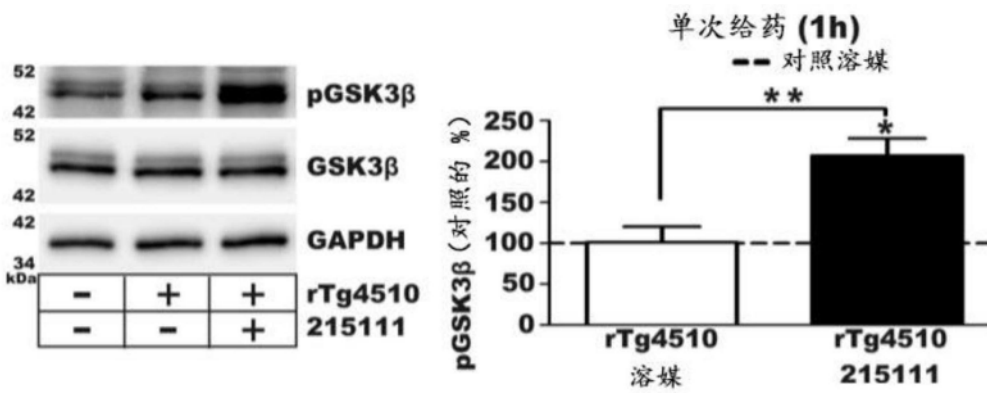


图7C

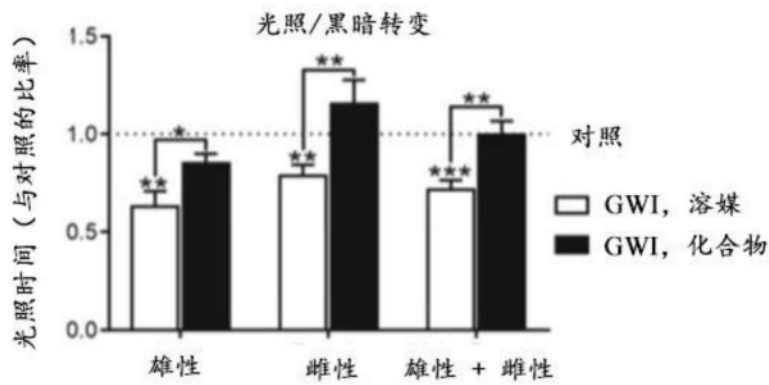


图8A

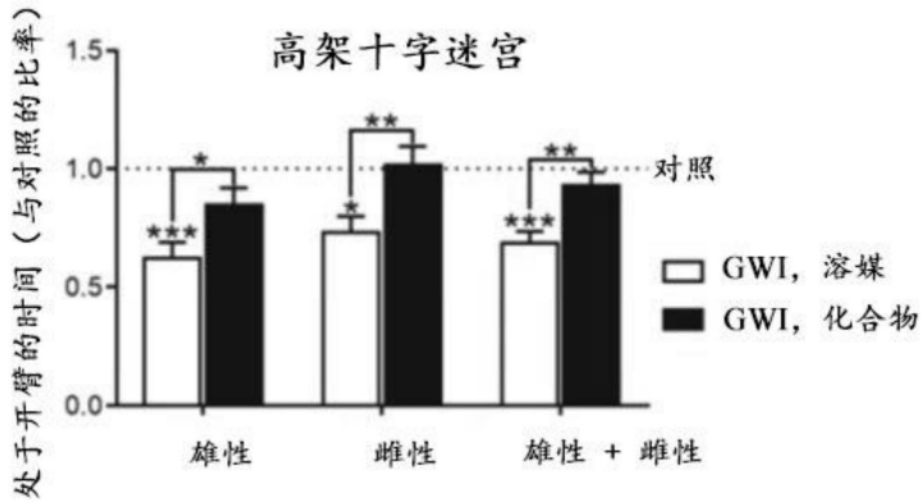


图8B

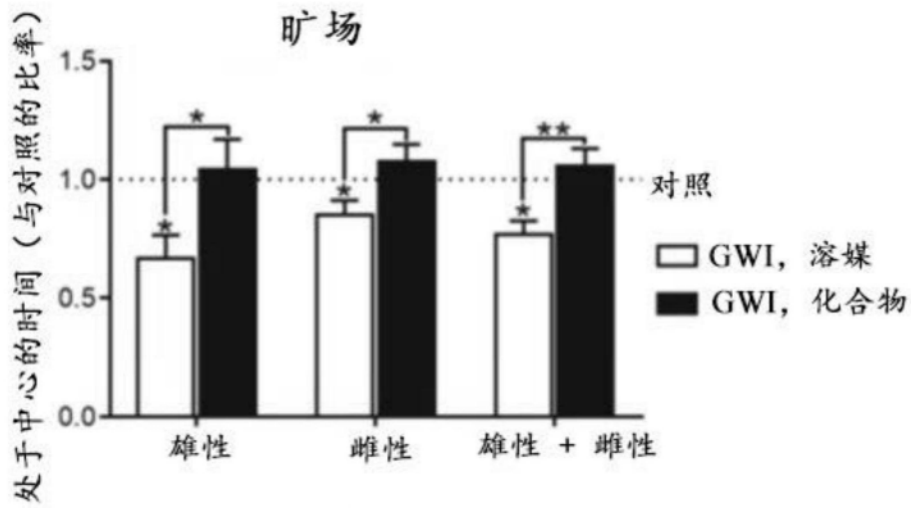


图8C

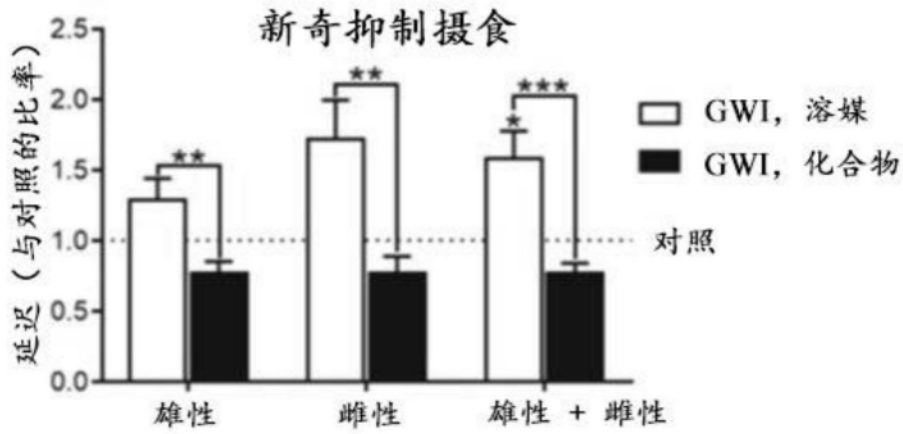


图8D

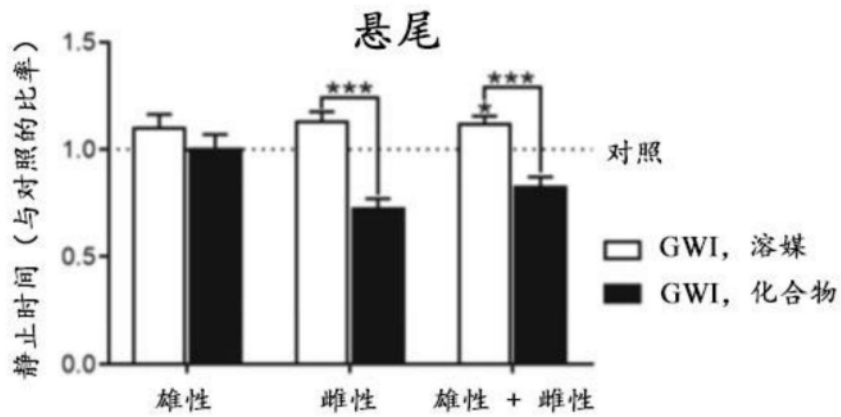


图8E

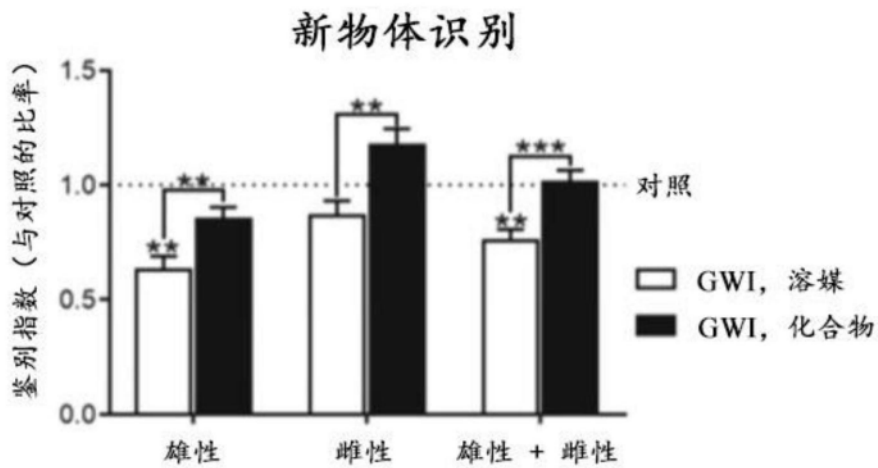


图8F

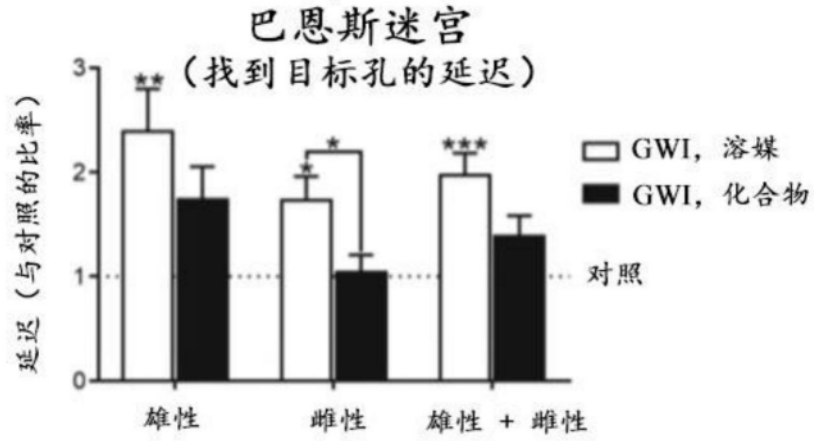


图8G

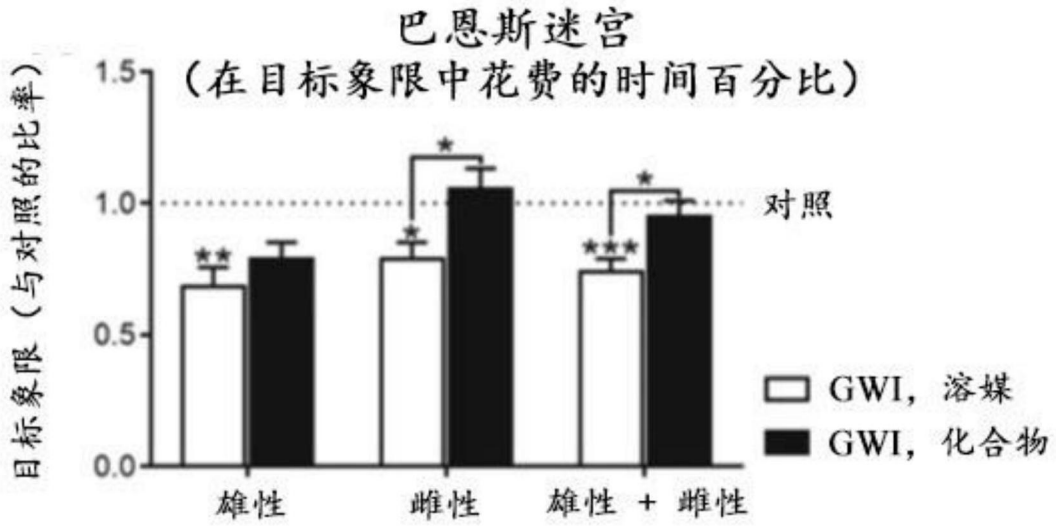


图8H

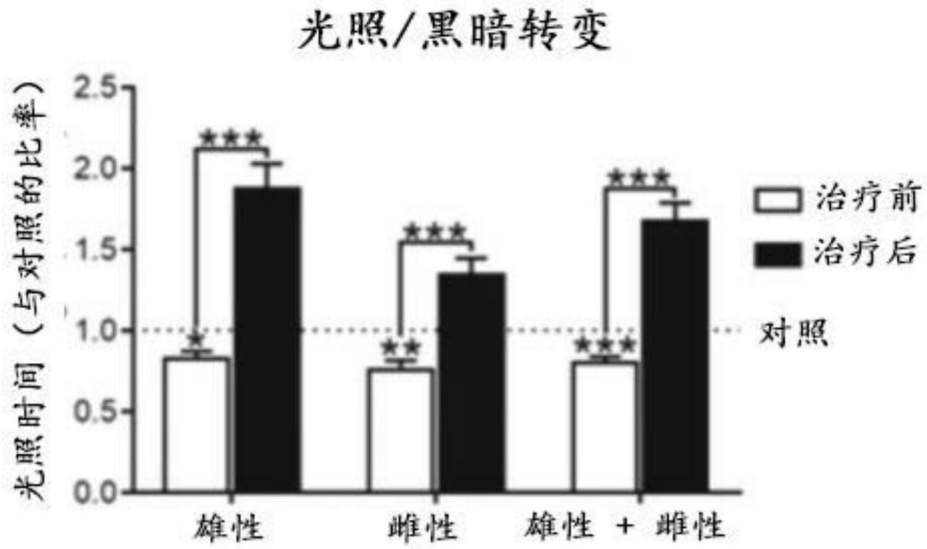


图9A

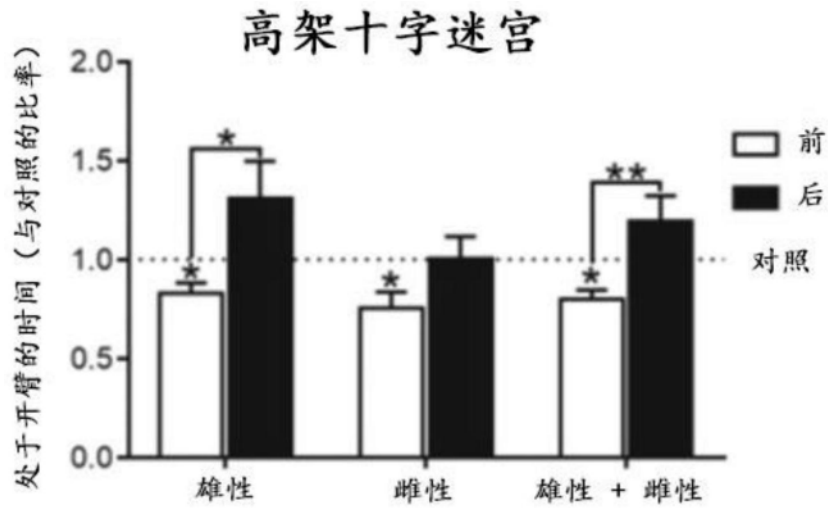


图9B

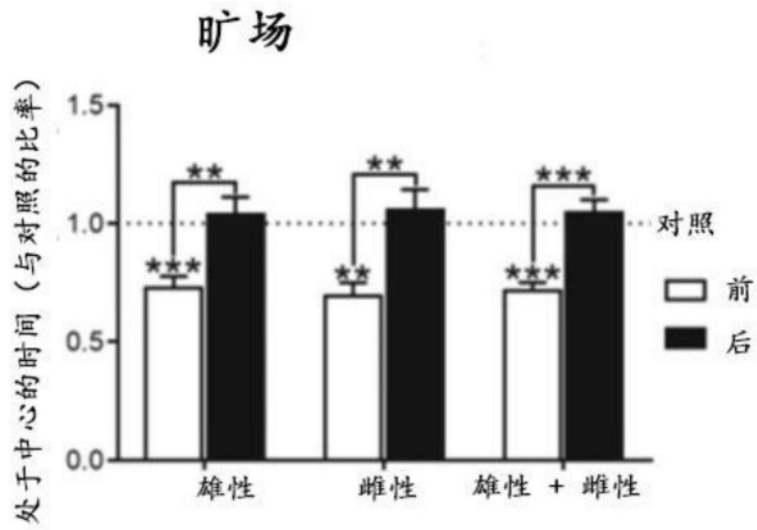


图9C

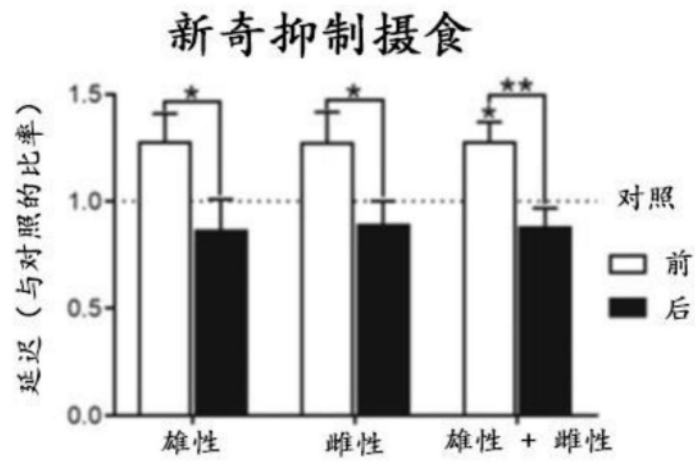


图9D

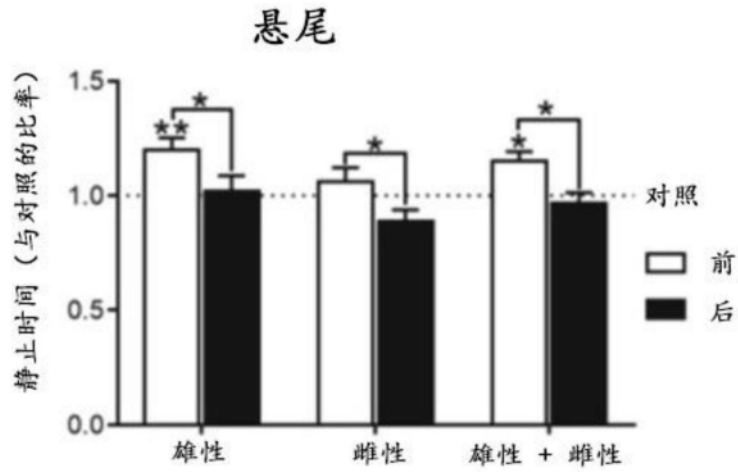


图9E

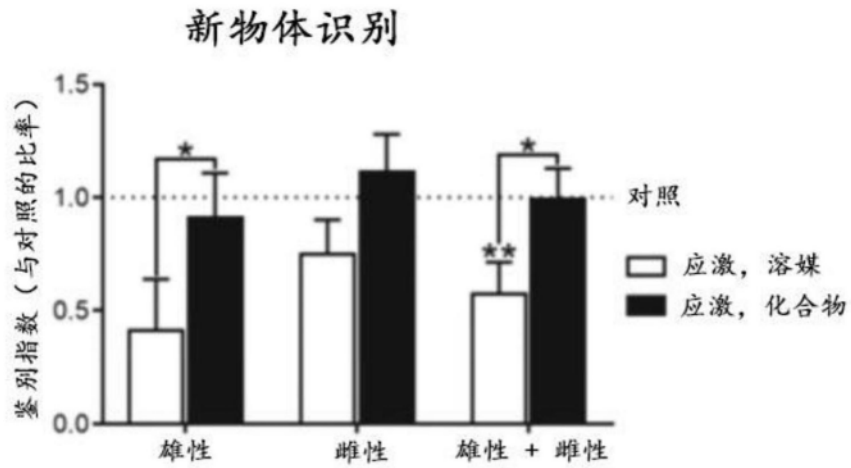


图9F

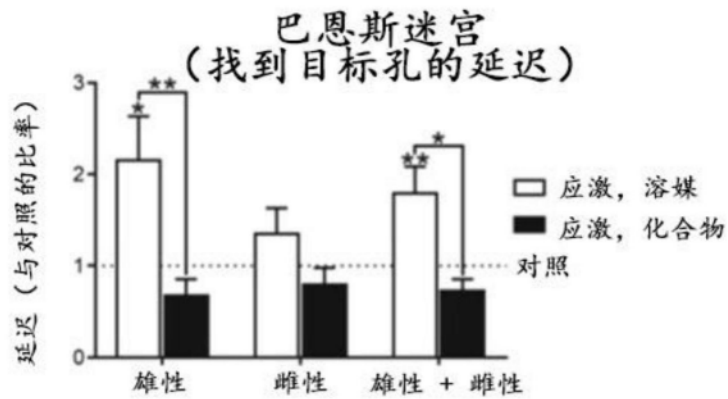


图9G

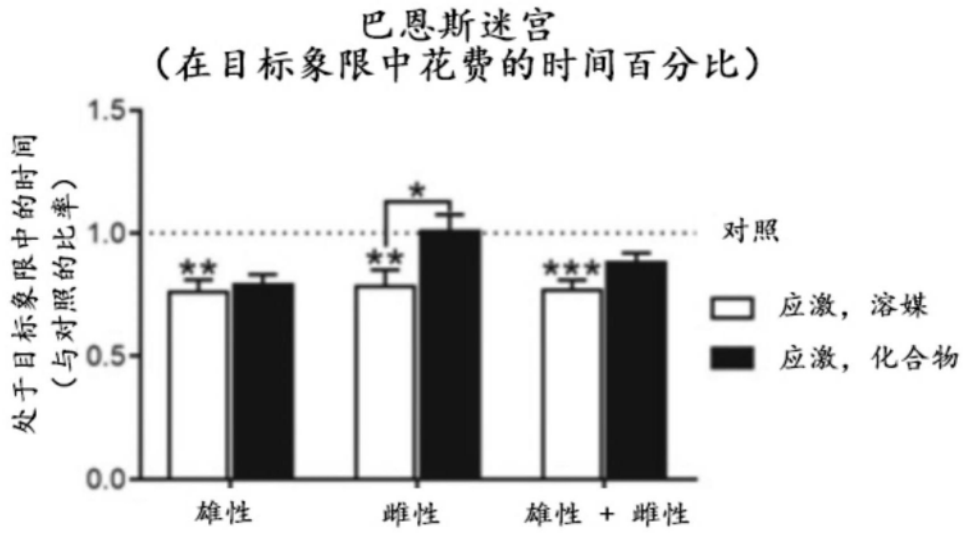


图9H

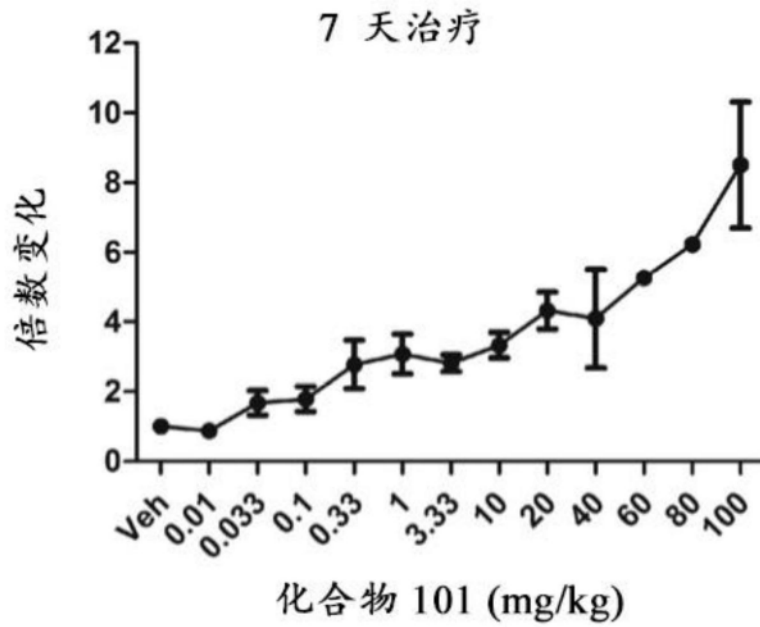


图10A

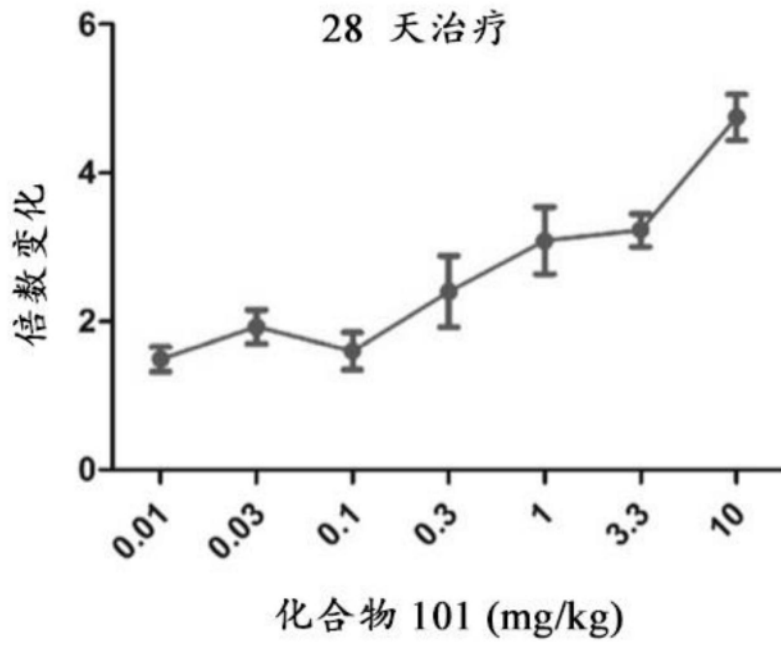


图10B

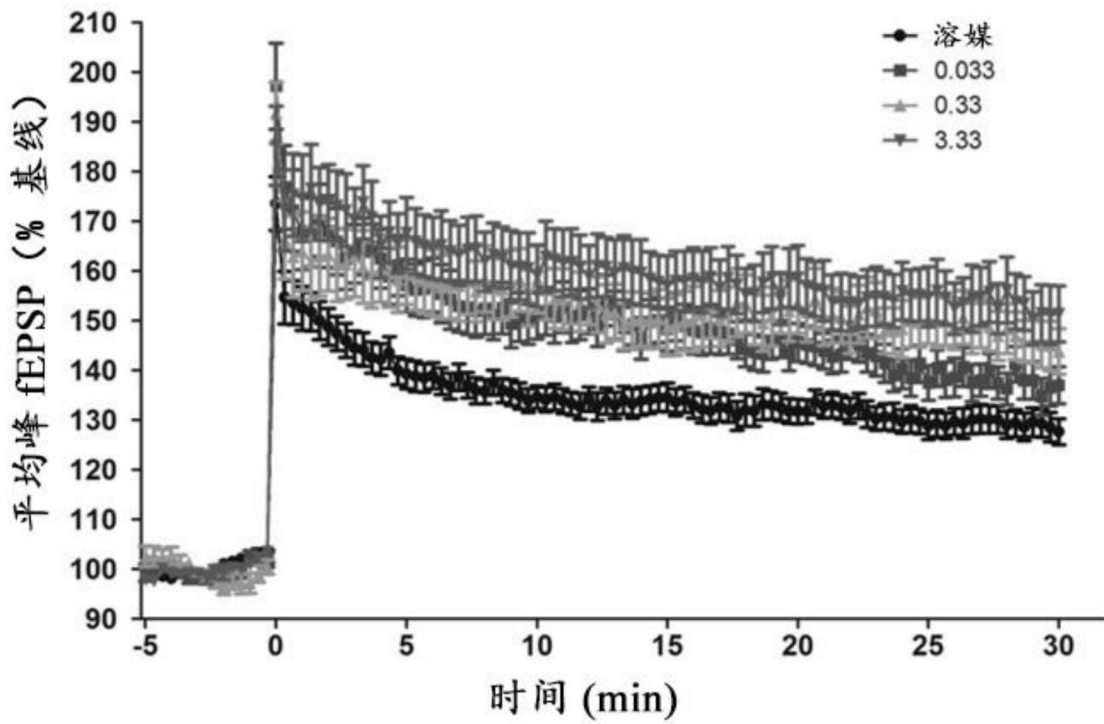


图10C