

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037702.6

[51] Int. Cl.

C07D 237/00 (2006.01)

C07D 237/02 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 405/00 (2006.01)

C07D 409/00 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

[43] 公开日 2007年12月12日

[11] 公开号 CN 101087766A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

[22] 申请日 2005.11.2

[21] 申请号 200580037702.6

[30] 优先权

[32] 2004.11.2 [33] US [31] 60/624,346

[32] 2005.10.3 [33] US [31] 60/723,090

[32] 2005.10.3 [33] US [31] 60/723,124

[86] 国际申请 PCT/US2005/039541 2005.11.2

[87] 国际公布 WO2006/050389 英 2006.5.11

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.30

[71] 申请人 西北大学

地址 美国伊利诺斯州

共同申请人 斯特拉斯堡路易巴斯德大学

[72] 发明人 D·马丁·沃特森

琳达·范埃尔迪克 雅克·海尔克

马塞尔·伊贝尔 让雅克·布吉尼翁

阿纳斯塔西娅·韦伦齐 胡文辉

马格德朗纳·扎萨齐凯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 吴小明

权利要求书9页 说明书184页 附图46页

[54] 发明名称

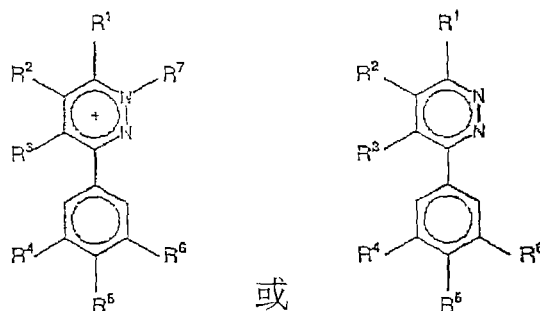
哒嗪化合物、组合物和方法

[57] 摘要

本发明涉及新的化合物、组合物和制造和利用同样化合物、组合物的方法。特别是，本发明提供哒嗪化合物和/或相关的杂环衍生物，包含同样化合物的组合物，和制造和利用哒嗪化合物和/或相关杂环衍生物和包含同样化合物的组合物的方法，用于细胞途径的调节(例如，信号转导途径)，用于炎症性疾病(例如，阿尔茨海默病)的治疗或预防，用于研究、药物筛选、和治疗应用。

1. 一种用于治疗受试者中炎症性疾病的方法，所述方法包含将悬垂有芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基的吡嗪基基团施用到所述受试者。

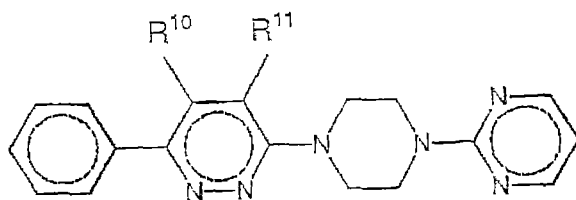
2. 根据权利要求1的方法，所述方法包含将式 Ia 或 Ib 的化合物施用到所述受试者



其中 R^1 , R^2 , 和 R^3 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; R^7 是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺或者 R^7 可以不存在并且在 1 位的 N 和 6 位的 C 之间存在双键; R^4 , R^5 , 和 R^6 独立地是氢, 烷基, 烷氧基, 卤素, 或硝基; 或者 R^1 和 R^2 , R^1 和 R^7 , 或者 R^2 和 R^3 可以形成杂芳基或杂环; 或其异构体或药物上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述杂芳基是用以下基团取代的哌嗪基: 嘧啶基, 或吡啶基。

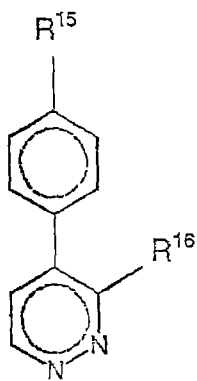
4. 根据权利要求 3 的方法, 所述方法包含将式 II 的化合物施用到所述受试者:



II

其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羰, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐。

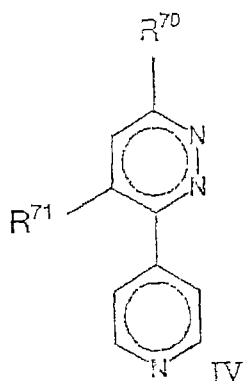
5. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法包含将式 III 的化合物施用到所述受试者:



III

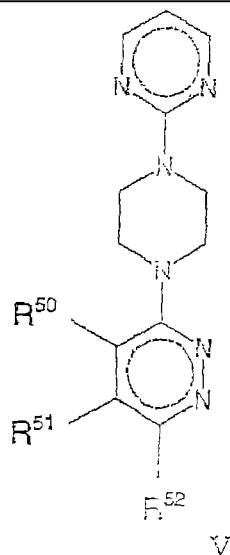
其中 R^{15} 和 R^{16} 独立是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷基硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐。

6. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法包含将式 IV 的化合物施用到所述受试者:



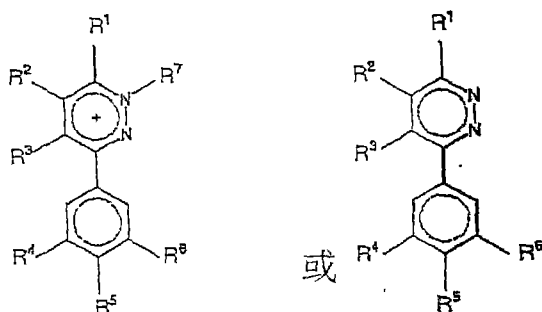
其中 R^{70} 是取代的或未取代的氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷基硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺, 特别是杂环基, 杂芳基, 氨基, 和取代的氨基并且 R^{71} 是芳基或取代的芳基; 或其异构体或药物上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1 的方法, 所述方法包含将式 V 的化合物施用到所述受试者:



其中 R^{50} , R^{51} , 和 R^{52} 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐。

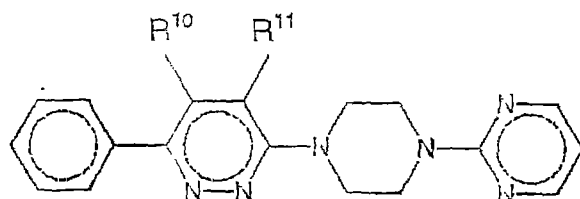
8. 根据任一在前权利要求的方法, 其中不包括表 1 中描述的化合物。
9. 如任一在前权利要求中所限定的分离的和基本上纯的化合物。
10. 一种还包含载体的根据权利要求 9 的化合物。
11. 一种分离的和基本上纯的式 Ia 或 Ib 的化合物:



其中 R^1 , R^2 , 和 R^3 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; R^7 是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺或者 R^7 可以不存在并且在 1 位的 N 和 6 位的 C 之间存在双键; R^4 , R^5 , 和 R^6 独立地是氢, 烷基, 烷氧基, 卤素, 或硝基; 或者 R^1 和 R^2 , R^1 和 R^7 , 或者 R^2 和 R^3 可以形成杂芳基或杂环; 或其异构体或药物上可接受的盐, 条件是不包括表 1 中的化合物。

12. 根据权利要求 11 的分离的和基本上纯的化合物, 其中所述杂芳基是用以下基团取代的哌嗪基: 嘧啶基, 或吡啶基。

13. 一种分离的和基本上纯的式 II 的化合物:

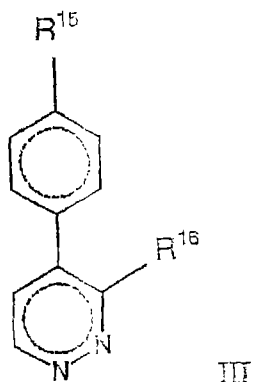


II

其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔

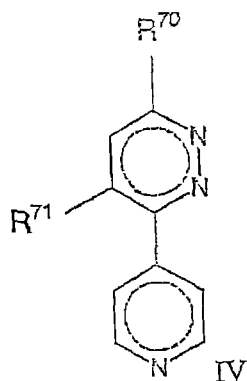
巯基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐, 条件是不包括表 1 中的化合物。

14. 一种分离的和基本上纯的式 III 的化合物:



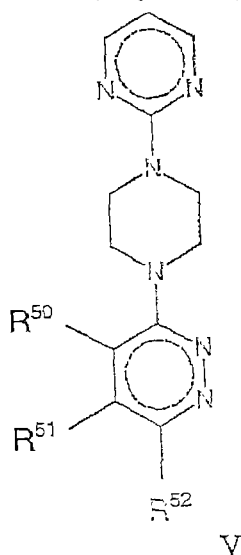
其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐; 条件是不包括表 1 中的化合物。

15. 一种分离的和基本上纯的式 IV 的化合物:



其中 R^{70} 是取代的或未取代的氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺, 特别是杂环基, 杂芳基, 氨基, 和取代的氨基并且 R^{71} 是芳基或取代的芳基; 或其异构体或药物上可接受的盐; 条件是不包括表 1 中的化合物。

16. 一种分离的和基本上纯的式 V 的化合物:



其中 R^{50} , R^{51} , 和 R^{52} 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐; 条件是不包括表 1 中的化合物。

17. 一种前药, 所述前药包含如任一在前权利要求中限定的化合物, 其中所述化合物的一个或多个基团包含可裂解的基团, 其在施用至受试者以后裂解以提供治疗有效量的所述化合物。

18. 一种药物组合物，所述药物组合物包含如任一在前权利要求中所限定的化合物，和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物。

19. 一种用于治疗疾病的方法，所述方法包含将治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物施用到受试者，所述疾病在所述受试者中需要调节一种或多种炎症、涉及炎症的信号传导途径、细胞信号传导分子生产、神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答、促炎细胞因子或趋化因子、氧化应激相关的应答、急性期蛋白、补体级联系统的组分、蛋白激酶活性、细胞损伤、和细胞死亡信号转导途径。

20. 一种在受试者中治疗涉及或以炎症为特征的疾病的方法，所述方法包含施用治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物。

21. 一种在受试者中治疗与神经炎症有关病症的方法，所述神经炎症可以用根据任一在前权利要求的式 I 化合物减少或抑制，所述方法包含将治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物施用到所述受试者。

22. 一种用于减少或抑制受试者中激酶活性、神经胶质激活、神经元细胞损伤、和/或神经元细胞死亡的方法，所述方法包含将治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物，和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物施用到所述受试者。

23. 一种抑制细胞信号传导分子生产的方法，所述方法包含施用包含一种或多种根据权利要求 9 或 10 的化合物的组合物。

24. 权利要求 17 的方法，其中所述信号传导分子是 IL-1 β 和/或 TNF α 。

25. 一种延迟神经炎症疾病在受试者中进展的方法，所述方法包含将治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物施用到所述受试者。

26. 一种在患疾病的受试者中改善这种疾病进展或获得疾病的较不严重阶段的方法，所述方法包含施用治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物。

27. 任一在前权利要求的方法，其中所述疾病是痴呆病症、神经变性病症、CNS 脱髓鞘病症、自身免疫病症、或外周炎性疾病。

28. 根据任一在前权利要求的方法，其中所述疾病是阿尔茨海默病。

29. 一种增加患阿尔茨海默病受试者的存活率的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I 化合物或施用包含根据任一在前权利要求的式 I 化合物的组合物。

30. 一种用于治疗受试者轻度认知损伤(MCI)的方法，所述方法包含将治疗有效量的根据权利要求 9 或 10 的化合物施用到所述受试者。

31. 根据权利要求 9 或 10 的化合物用于制备治疗疾病的药剂的用途。

32. 一种试剂盒，所述试剂盒包含用于预防和/或治疗疾病的根据权利要求 9 或 10 的化合物、容器、和使用说明书。

吡嗪化合物、组合物和方法

本发明部分在 NIH 拨款 P01AG21184 和 R01NS47586 的资助下。美国政府可以拥有本发明中的某些权利。

相关申请

本申请要求在先的 2004 年 11 月 2 日提出的美国临时申请序号 60/624,346 和 2005 年 10 月 3 日提出的美国临时申请序号 60/723,124 和 2005 年 10 月 3 日提出的美国临时申请序号 60/723,090 的优先权利益。

发明领域

本发明涉及新的化合物、组合物和制造和利用同样的化合物、组合物的方法。特别是，本发明提供吡嗪化合物和/或相关的杂环衍生物，包含同样化合物的组合物，和利用吡嗪化合物和/或相关杂环衍生物和包含同样的化合物组合物的方法，用于调节细胞途径(例如，信号转导途径)，用于炎症性疾病的治疗或预防(例如，阿尔茨海默病)，用于研究、药物筛选和治疗应用。

发明背景

大多数炎症病症和疾病由有机体的有益和有害应答之间的稳态平衡的瓦解而产生。例如，可能存在介导细胞生存和其它有益细胞过程的营养分子生产的减少，或可能存在介导毒性细胞应答的促炎性的或其它有害分子的过量生产。涉及蛋白激酶的信号转导途径的失调经常涉及这些疾病的产生或进行。例如，神经炎症是主要由神经胶质(小胶质细胞和星形胶质细胞)的异常高或慢性激活而产生的过程。神经胶质的这个过度激活状态导致炎性的和氧化的应激分子的水平增加，其可以导致神经元损伤或死亡。神经元的损伤/死亡还可以引起神经胶质激活，促进神经炎症局部的有害循环的传播[7]。

已经将所述炎症(例如, 神经炎症)循环作为治疗炎性疾病(例如, 阿尔茨海默病)的新方法发展中潜在的治疗目标提出。然而, 迄今为止, 集中在传统的非-甾族抗炎性药物目标的化合物的功效和词汇学概貌(lexicological profile)已经令人失望, 例如, 大多数抗炎性治疗剂是治标的, 提供最少的、短期的、症状减缓, 在炎性疾病(例如, 神经炎性疾病例如阿尔茨海默病)进展上的效果有限。因为预计来自炎性疾病(例如, 神经炎性疾病例如阿尔茨海默病)的重要社会影响在下一个十年中将大大增加, 存在对于抗-炎性治疗剂的急需, 所述抗-炎性治疗剂在诊断(例如, 诊断认知衰退)不久以后施用影响疾病进展, 或者作为危险因子与预测值组合的化学-预防范例识别。在每一个治疗范例中, 新药必须具有良好的治疗指数, 特别是考虑老年人中的潜在毒理学。

尽管压倒性的需要, 和明确的分子靶的存在, 但是当前的抗-炎性药物开发管道缺少在用于改变疾病进展的有关治疗窗口和治疗范例之内起作用的化学多样的化合物, 符合该治疗窗口的相对忽视的领域是神经炎症[1]。因而, 迫切需要开发可以调节炎性疾病相关途径的新类别抗炎性的化合物。

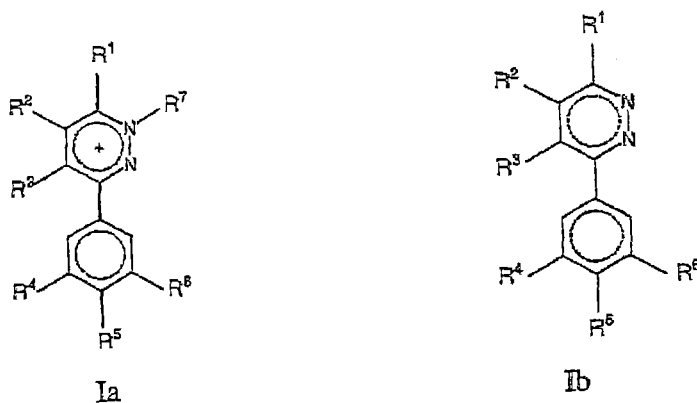
发明概述

本发明涉及新的化合物、组合物和制造和利用同样的化合物、组合物的方法。特别是, 本发明提供哒嗪化合物和/或相关的杂环衍生物, 包含同样化合物的组合物, 和利用哒嗪化合物和/或相关杂环衍生物和包含同样的化合物组合物的方法, 用于调节细胞途径(例如, 信号转导途径), 用于炎性疾病的治疗或预防(例如, 阿尔茨海默病), 用于研究、药物筛选和治疗应用。

本发明提供用于治疗这里所公开疾病的方法, 特别是受试者中的炎性疾病, 所述方法包含将悬垂有(pendant with)芳基或取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基的哒嗪基团施用到所述受试者, 所述芳基或取代的芳基特别是苯基或取代的苯基, 所述杂芳基或取代的杂芳基特别是用以下基团取代的哌嗪基: 嘧啶基, 或吡啶基。

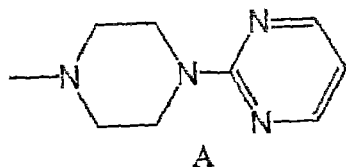
在一个方面中，本发明提供用于在受试者中治疗这里所公开疾病特别是炎性疾病的方法，所述方法包含将包含 Ia 和 Ib 的式 I 化合物施用到所述受试者：

式 I

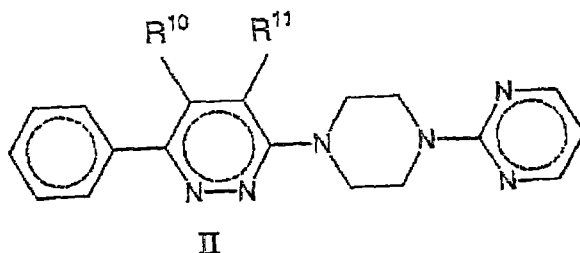


其中 R^1 , R^2 , 和 R^3 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基(sulfenyl), 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; R^7 是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, =O, =S, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺或者 R^7 可以不存在并且在 1 位的 N 和 6 位的 C 之间存在双键; R^4 , R^5 , 和 R^6 独立地是氢, 烷基, 烷氧基, 卤素, 或硝基; 或 R^1 和 R^2 , R^1 和 R^7 , 或 R^2 和 R^3 可以形成杂芳基或杂环; 或其异构体或药物上可接受的盐。

在一个实施方案中, R^1 是哌嗪基或取代的哌嗪基, 特别是用下面的式 A 的嘧啶基取代的哌嗪基。

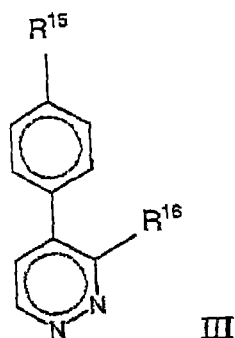


因此，本发明还提供用于在受试者中治疗这里所公开疾病、特别是炎性疾病的方法，所述方法包含将式 II 的化合物施用到所述受试者：



其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，烃硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺；或其异构体或药物上可接受的盐。

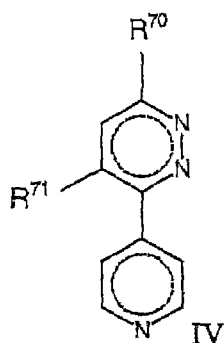
在一个方面中，本发明提供用于在受试者中治疗这里所公开疾病特别是炎性疾病的方法，所述方法包含将式 III 的化合物施用到所述受试者：



其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，烃硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，

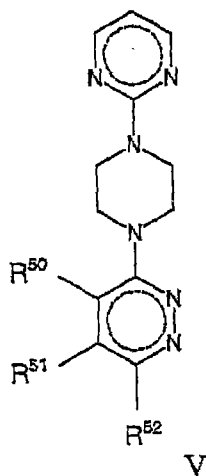
硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺；或其异构体或药物上可接受的盐。

在另一个方面中，本发明提供用于在受试者中治疗这里所公开疾病特别是炎性疾病的方法，所述方法包含将式 IV 的化合物施用到所述受试者：



其中 R^{70} 是取代的或未取代的氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，烃硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺，特别是杂环基，杂芳基，氨基，和取代的氨基并且 R^{71} 是芳基或取代的芳基；或其异构体或药物上可接受的盐。

在进一步的方面中，本发明提供用于在受试者中治疗这里所公开疾病特别是炎性疾病的方法，所述方法包含将式 V 的化合物施用到所述受试者：



其中 R^{50} , R^{51} , 和 R^{52} 独立地是氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羟, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷基烷基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 氨基甲酰基, 或甲酰胺; 或其异构体或药物上可接受的盐。

在一个方面中, 提供方法用于在受试者中治疗这里所公开疾病, 所述方法包含施用如限定于此的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物, 条件是不包括表 1 中描述的化合物。

本发明涉及用于在受试者中治疗这里所公开疾病的方法, 所述方法包含将治疗有效量的一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 的化合物, 或其药物上可接受的盐, 或包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物(vehicle)的组合物施用给所述受试者。在一个方面, 本发明在治疗以后提供有益效果。可以将本发明的方法治疗地或预防地用在对于这里所公开疾病易感或具有遗传倾向性的受试者中。

在本发明的另一个方面中, 提供用于在受试者中治疗涉及或特征在于炎症特别是神经炎症的疾病的方法, 所述方法包含将治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物, 或其药物上可接受的盐施用到所述受试者。在进一步的方面中, 提供用于在受试者中治疗涉及炎症特别是神经炎症的病征的方法, 所述方法包含将治疗有效量的包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者。

在进一步的方面中, 本发明提供涉及将治疗性的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物, 或其药物上可接受的盐, 或包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者的方法, 其抑制或减轻神经炎症、神经胶质的激活、促炎性细胞因子、氧化应激-相关的酶类、急性期蛋白和/或补体级联系统的组分。

在另一个方面中, 本发明提供用于在受试者中治疗与可以用公开于此的化合物减少或抑制的神经炎症有关的疾病的方法, 所述方法包含将治疗

有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物、其药物上可接受的盐、或包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的组合物施用到受试者，所述化合物特别是图和表中描述的化合物，更特别是表 2、3、4 或 5 和其衍生物和异构体或药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物。

本发明的方法可以用于防止或抑制蛋白激酶的激活，特别是死亡有关的蛋白激酶(DAPK)；减少或抑制激酶活性、神经胶质激活、神经元细胞损伤、和/或神经元细胞死亡；抑制细胞信号传导分子生产(例如，IL-1 β 和 TNF α)，在患这样疾病(例如，神经炎性疾病，特别是神经变性的疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)受试者中改善疾病的进展或获得疾病的较不严重的阶段；延迟疾病(例如神经炎性疾病，特别是神经变性的疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)的进展，增加患疾病(例如神经炎性疾病，特别是神经变性的疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)的受试者的存活率；治疗或防止神经变性的疾病，特别是阿尔茨海默病；治疗轻度认知损伤(MCI)；在受试者中认知缺陷和阿尔茨海默病神经病理开始以后，逆转或抑制神经炎症，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径的激活，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)，神经元细胞损伤，和/或神经元细胞死亡；改善健康受试者的记忆力或患有年龄削弱记忆力的受试者的记忆力；改善记忆力，特别是短期记忆及其它与老化过程有关的心理功能性障碍；治疗需要改善记忆力的哺乳动物，其中所述哺乳动物没有确诊的已知削弱或以其它方式使记忆力减少的疾病、病症、衰弱或小病；和/或改善患阿尔茨海默病的受试者的寿命。

本发明提供在受试者中预防这里所公开疾病的方法，所述受试者具有对于这样疾病的遗传倾向性，所述方法通过施用有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，或其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

本发明涉及式 I 的化合物，条件是不包括表 1 中描述的化合物。

本发明涉及涉及式 II 的化合物，条件是不包括表 1 中描述的化合物。

本发明还涉及涉及式 III 的化合物,条件是不包括表 1 中描述的化合物。

本发明还涉及涉及式 IV 的化合物,条件是不包括表 1 中描述的化合物。

本发明还涉及涉及式 V 的化合物,条件是不包括表 1 中描述的化合物。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以任选包含与所述化合物中一个或多个基团相互作用的载体,所述基团例如式 I 中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 或 R^7 。载体可以是聚合物、糖类、或肽,或者其组合,并且它可以任选用例如一个或多个烷基、卤素、羟基、卤素、或氨基取代。

依照本发明的方面,提供了哒嗪化合物和/或其相关的杂环衍生物(见,例如,在这里的图和表,特别是表 2、3、4 或 5 或其衍生物)用于研究用途、药物筛选,用于细胞途径调节(例如,信号转导途径),和用于炎症疾病(例如,阿尔茨海默病)的治疗或预防。在一些实施方案中,本发明提供新类别的化合物,所述化合物能够调节促炎性的和氧化应激相关的细胞信号传导途径(例如在激活胶质细胞中)。在一些实施方案中,将这里的图和表的一种或多种化合物用于单独或与其它化合物或治疗组合调节激酶活性。在一些实施方案中,由本发明提供的化合物、和利用所述化合物的方法,是图和表 2、3、4、和/或 5 中描述的那些和其衍生物。在一些实施方案中,本发明提供 MW01-3-5-183WH、MW01-5-188WH、MW01-2-065LKM、MW01-2-184WH、MW01-2-189WH 和 MW01-2-151SRM 以及合成同样物质的方法。

在一些实施方案中,本发明提供 MW01-3-5-183WH、MW01-5-188WH、MW01-2-065LKM、MW01-2-184WH、MW01-2-151SRM、MW01-2-189WH、MW01-I-OI-L-D07,和/或这些化合物的相关杂环衍生物及其制造和利用用于调节细胞途径(例如,信号转导途径)的方法,供研究、药物筛选、和治疗应用中使用。

在一个方面中,本发明提供用于预防和/或治疗这里所公开疾病的组合物。因而,本发明提供包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物,特别是治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物,更具体而言是图和表 2、3、4、和/或 5 中描述的化合物或其衍生物的药物组合物,用于治疗疾病。更具体

而言,本发明提供以适合于施用到受试者的形式的药物组合物以提供治疗效果,特别是对于治疗这里所公开疾病的有益效果。

在另一个方面中,所述组合物以这样的形式施用到患疾病的受试者,导致一种或多种下列的减少或逆转:炎症(例如神经炎症),涉及炎症(例如,神经炎症)的信号传导途径的激活,细胞信号传导分子生产,神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答,促炎细胞因子或趋化因子(例如,白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF),氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累,急性期蛋白,补体级联系统的组分,蛋白激酶活性(例如,死亡有关的蛋白激酶活性),细胞损伤(例如,神经元细胞损伤),和/或细胞死亡(例如,神经元细胞死亡)。本发明的组合物可以是导致下列的一种或多种减少或逆转的一种或多种的形式:在受试者中的炎症(例如神经炎症),涉及炎症(例如,神经炎症)的信号传导途径的激活,细胞信号传导分子生产,神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答,促炎细胞因子或趋化因子(例如,白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF),氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累,急性期蛋白,补体级联系统的组分,蛋白激酶活性(例如,死亡有关的蛋白激酶活性),细胞损伤(例如神经元细胞损伤),和/或细胞死亡(例如,神经元细胞死亡)。

在一个方面中,本发明特征在于以治疗有效量包含本发明化合物的组合物,用于下列一种或多种的减少或逆转:在受试者中炎症(例如神经炎症),涉及炎症(例如,神经炎症)的信号传导途径的激活,细胞信号传导分子生产,神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答,促炎细胞因子或趋化因子(例如,白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF),氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累,急性期蛋白,补体级联系统的组分,蛋白激酶活性(例如,死亡有关的蛋白激酶活性),细胞损伤(例如,神经元细胞损伤),和/或细胞死亡(例如,神经元细胞死亡)。所述组合物可以在药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物中。

另外本发明预期一种制备包含一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的稳定药物组合物的方法。在制备组合物以后,可以将它置于适当的容器并标记用于指示疾病的治疗。对于本发明组合物的施用,这样的标记将包括量、频率、和施用方法。

在一些方面中，本发明提供制造下列的方法：商售的丸剂、片剂、胶囊形片剂、软质和硬质明胶胶囊、锭剂、小药囊、扁囊剂、素食胶囊(vegicaps)、液滴、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)栓剂、无菌可注射溶液、和/或无菌包装粉末，其含有本发明式 I、II、III、IV、或 V 的化合物。

在一个方面中，可以将本发明的化合物和组合物治疗地或预防地施用以治疗这里所公开的疾病。虽然不希望受任何特别的理论限制，但是所述化合物和组合物可以非限制性地利用下列机理的一种或多种起改善疾病病程的作用：预防、减少和/或抑制炎症(例如神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径的激活，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)，细胞损伤(例如，神经元细胞损伤)，和/或细胞死亡(例如，神经元细胞死亡)。

本发明涉及组合物用于制备治疗这里所公开疾病用药剂的用途，所述组合物包含至少一种式 I、II、III、IV、或 V 的化合物。本发明另外涉及本发明的药物组合物在这里所公开疾病的预防和/或治疗用药剂的制备中的用途。所述药剂可以是适于由受试者消费的形式，例如，丸剂、片剂、胶囊形片剂、软质或硬质明胶胶囊、锭剂、小药囊、扁囊剂、素食胶囊、液滴、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)栓剂、无菌可注射溶液、和/或无菌包装粉末。

本发明还涉及一种试剂盒，所述试剂盒包含一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，或包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的组合物。在一个方面中，本发明提供用于预防和/或治疗这里所公开疾病的试剂盒，所述试剂盒包含一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，容器，和使用说明书。本发明的试剂盒组合物还可以包含一种药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物(特别是表 2、3、4 和/或 5 的化合物或其衍生物)将其上的结构骨架提供给基本组合物用于减少或逆转下列的

一种或多种：炎症(例如神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径的激活，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)，细胞损伤(例如神经元细胞损伤)，和/或细胞死亡(例如，神经元细胞死亡)，其中所述化合物包含式 I、II、III、IV、或 V 的结构。

因而，本发明也预期由式 I、II、III、IV、或 V 表示的全部化合物的库和集合，特别是在表 2、3、4、和/或 5 中描述的化合物或其衍生物。特别是，本发明预期包含用于减少或逆转下列的一种或多种的化合物的组合库：炎症(例如神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径的激活，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)，细胞损伤(例如，神经元细胞损伤)，和/或细胞死亡(例如，神经元细胞死亡)，其中所述化合物包含式 I、II、III、IV、或 V 的结构。

从下列详细说明，本发明的这些及其它方面、特征、和优点应当对本领域技术人员是显而易见的。

附图简述

图 1 描述用于合成 MW01-3-183WH 的合成方案。

图 2A 和 B 是显示在 BV-2 细胞中通过 MW01-3-183WH 的促炎细胞因子生产的浓度依赖抑制的曲线图

图 3A-H 显示 MW01-5-188WH 的曲线图和显微照片。A 是 IL-1 β 的曲线图和(B)由 BV2 小神经胶质的细胞系的 TNF α 水平。(C)NO 代谢物、亚硝酸盐的积累不被抑制的；在(D)中是激活的神经胶质中 iNOS、COX-2 或 apoE 生产的 Western 印迹；来自神经胶质培养的 iNOS、(E)COX-2 和 (F)apoE。用稀释剂和化合物处理的显微照片表示在(G)和(H)中。

图 4A-H 显示在口服以后 MW01-5-188WH 活性的曲线图和显微照片。

图 5A-C 显示 MW01-5-188WH 的口服结果的曲线图。

图 6A-D 显示说明 BV-2 小神经胶质细胞中 MW01-2-151SRM 的细胞基活性的曲线图和免疫印迹。

图 7A-G 显示说明 A β 输注小鼠模型中的 MW01-2-151SRM 体内活性的曲线图。曲线图是关于 A β -诱导的神经炎症和突触的损伤的 MW01-2-151SRM 抑制和 Y-迷津中的活性。将来自媒介物-灌输小鼠（对照）、用溶剂注射的 A β -灌输的小鼠、和用 MW01-2-151SRM 注射的 A β -灌输小鼠的海马趾切片或提取物对于神经炎症评价,通过测量促炎性细胞因子 IL-1 β (A)、TNF α (B)、和 S100B(C)的水平,和 GFAP-阳性星形胶质细胞, (D)和突触前标记物,突触泡蛋白, (E)的数量,并通过分析后突触密度蛋白质 95(PSD-95)(F)、和 Y-迷津的水平对于突触损伤评价。数据是来自两个独立实验之一, 并且是对于每一实验组 4-5 个小鼠的平均值 +SEM。

图 8 是对于 MW01-7-084WH 的合成方案。

图 9 是对于 MW01-7-085WH 的合成方案。

图 10 是对于 MW01-7-091WH 的合成方案。

图 11 是对于 MW01-2-065LKM 的合成方案。

图 12 是对于 MW01-2-069A-SRM 的合成方案。

图 13 是对于 MW01-2-151SRM 的合成方案。

图 14 是对于 MW01-2-151SRM 的合成方案。

图 15 是对于 MW01-2-151SRM 的合成方案。

图 16 是对于 MW01-5-188WH 的合成方案。

图 17 是对于 MW01-5-188WH 的合成方案。

图 18 是对于 MW01-5-188WH 的合成方案。

图 19A 和 B 是对于 MW01-6-189WH 的合成方案。

图 20 是对于 MW01-7-029WH 的合成方案。

图 21 是对于 MW01-7-027B-WH 的合成方案。

图 22 是对于 MW01-3-065SRM 的合成方案。

图 23 是对于 MW01-3-066SRM 的合成方案。

图 24 是对于 MW01-7-133WH 的合成方案。

图 25 是对于 MW01-7-107WH 的合成方案。

图 26 是对于 MW01-7-057WH 的合成方案。

图 27 是对于 MW01-2-163MAS 的合成方案。

图 28 是对于 MW01-7-084WH 的合成方案。

图 29A-C 显示对于 MW01-2-056WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 30A-E 显示对于 MW01-2-056WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 31A-C 显示对于 MW01-7-057WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 32A-E 显示对于 MW01-7-057WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 33A-C 显示对于 MW01-2-065LKM 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 34A-E 显示对于 MW01-2-065LKM 在这里所使用的测定的图解数据。

图 35A-C 显示对于 MW01-2-069A-SRM 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 36A-E 显示对于 MW01-2-069A-SRM 在这里所使用的测定的图解数据。

图 37A-C 显示对于 MW01-7-085WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 38A-E 显示对于 MW01-7-085WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 39A-C 显示对于 MW01-7-091WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 40A-E 显示对于 MW01-7-091WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 41A-C 显示对于 MW01-7-107WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 42A-E 显示对于 MW01-7-107WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 43A-C 显示对于 MW01-7-127WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 44A-E 显示对于 MW01-7-127WH 在这里所使用的测定的图解数据。

图 45A-C 显示对于 MW01-2-151SRM 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 46A-C 显示对于 MW01-2-151SRM 在这里所使用的测定的图解数据。

图 47A 和 B 是毒性试验中对于 MW01-2-151SRM 应答和 QTc 时间间隔测量的曲线图，其中盐水中的 DMSO 是对照。在基线和在化合物施用以后 15 min、30 min、45 min、和 60 min 获得 QT 时间间隔。

图 48A-F 是 MW01-2-151SRM 以两种不同的量利用人(A,B)和大鼠(C,D)微粒体进行两个周期的稳定数据的图。相比于米那普令(minaprine), E 和 F 显示人(E)和(F)大鼠微粒体在不同周期的 MW01-2-151SRM 稳定性。

图 49A-C 显示对于 MW01-2-163MAS 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 50A-C 显示对于 MW01-6-189WH 在这里所使用的测定的图解数据和生物活性的免疫印迹。

图 51A-D 显示对于 MW01-6-189WH 在这里所使用的测定的图解数据。

详述

为了方便起见，在说明书、实施例、和后附权利要求中采用的某些术语集中在这里。

在这里通过端点叙述的数值范围包括包含在那个范围之内全部数和分数(例如 1 至 5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.90、4、和 5)。也应当理解，假定其全部数和分数是由所述术语“约”修饰的。所述术语“约”是指正在进行引用的数加或减 0.1 至 50%、5-50%、或 10-40%，优选 10-20%，更优选 10%或 15%。另外，应当理解“一(a), ” “一(an), ” 和“所述(the)”包括复数指示物，除非另外明确规定所述内容。因而，例如，对于包含“一种化合物”的组合物的提及包括两个或多个化合物的混合物。

如这里所用所述术语“施用(administering)”和“给药(administration)”指通过其将治疗有效量的在这里预期的化合物或组合物递送到受试者用于预防和/或治疗目的的过程。依照良好医疗实践施用组合物，所述医疗实

践考虑受试者的临床病症，部位和施用方法，剂量，患者年龄，性别，体重，及为医师所知的其它因素。

如这里所用，所述术语“联合施用”指至少两种化合物或试剂(例如，式 I、II、III、IV、或 V 的化合物或吡嗪类)或疗法施用到受试者。在一些实施方案中，两个或多个试剂/疗法的联合施用是同时的。在其它实施方案中，在第二试剂/疗法之前施用第一试剂/疗法。本领域技术人员理解使用的多种试剂/疗法的制剂和/或给药途径可以改变。用于联合施用的适当剂量可以容易地由本领域技术人员确定。在一些实施方案中，当试剂/疗法联合施用时，相应的试剂/疗法以比适合于它们单独施用的较低剂量施用。因而，联合施用在实施方案中是特别合意的，在那里所述试剂/疗法的联合施用降低已知的潜在有害(例如，毒性的)试剂的必需剂量。

所述术语“治疗”指，对于这样的术语所适用的(对象)，逆转、减轻、或抑制疾病、或这样疾病的一种或多种症状的发展。取决于所述受试者的病症，所述术语也指预防疾病，并且包括预防疾病的发作，或预防与疾病有关的症状。治疗可以以急性或慢性方式进行。所述术语也指在受所述疾病折磨之前减少疾病或与这样的疾病有关的症状的严重性。在折磨之前这样的预防或减少疾病严重性是指将本发明的化合物或组合物施用到受试者，在施用时不受所述疾病的折磨。“预防”也指预防疾病或与这样疾病有关的一种或多种症状的复发。“治疗”和“治疗地，”指治疗的行为，如上面的“治疗”所限定。

所述术语“受试者”、“个体”、或“患者”在这里可互换地使用并且指动物优选温血动物诸如哺乳动物。哺乳动物非限制性地包括哺乳类的任何成员。一般而言，所述术语指人。所述术语也包括用于食物或作为宠物饲养的驯养动物，包括马、牛、绵羊、家禽、鱼、猪、犬、猫、和动物园动物，山羊、猿(例如大猩猩或黑猩猩)，和啮齿类动物诸如大鼠和小鼠。

在本发明的方面中，所述术语指要通过本发明的方法治疗的生物。这样的生物优选包括，但不限于，哺乳动物(例如，鼠类、猿类、马类、牛类、猪类、犬类、猫类等)，并最优选包括人。在本发明特定方面的上下文中，所述术语“受试者”一般指将要接受或已经接受治疗(例如，式 I、II、III、IV、或 V 的化合物或吡嗪化合物，和任选一种或多种其它试剂的施用)的

个体，用于以炎症、蛋白激酶活性调节障碍(dysregulation)、和/或凋亡过程失调为特征病症的治疗。

治疗的典型受试者包括被这里所公开疾病折磨或怀疑已经或正在易患这里所公开疾病的人，或者对这里所公开疾病敏感、正在患或已经患这里所公开疾病的人。受试者可能或可能不具有对于这里所公开疾病诸如阿尔茨海默病的遗传倾向性。在特定方面中，受试者显示认知缺陷和阿尔茨海默病神经病理学体征。在本发明的实施方案中，受试者易感或患阿尔茨海默病。

如在这里所使用，所述术语“健康的受试者”是指受试者，特别是哺乳动物，没有确诊的疾病、病症、衰弱、或小病，更具体而言是已知削弱或以其它方式削弱记忆力的疾病、病症、衰弱或小病。

如这里所用的术语“确诊的，”，指通过它的体征和症状(例如，对于常规疗法的抗性)，或遗传分析、病理分析、组织学分析等的疾病识别。

如这里所用，术语“调节”指化合物(例如，式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，或吡嗪化合物)的活性影响(例如，促进或延迟)细胞功能的一个方面，包括，但不限于，细胞生长、增殖、细胞凋亡、等。

“有益效果”指本发明的化合物或其组合物在本发明某些方面中的效果，包括有利的药理学的和/或治疗效果，和改善的生物活性。在本发明的方面中，所述有益效果非限制性地包括下列一种或多种的预防、减少、逆转、或抑制：炎症(例如神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径的激活，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)，细胞损伤(例如，神经元细胞损伤)，和/或细胞死亡(例如，神经元细胞死亡)。在一些方面中，有益效果是组合物的有利特征，所述组合物包含式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，所述有利特征非限制性地包括增强的稳定性、更长的半寿命、和/或增强的穿过血脑屏障的摄取和输送。

所述有益效果可以是按照统计分析的统计上显著的效果，所述统计分析为式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的效果与无所述化合物或不在本发

明范围内的化合物的效果的比较。“统计上显著的”或“显著不同的”效果或水平可以表示比标准更高或更低的水平。在本发明的方面中，与没有式 I、II、III、IV、或 V 的化合物相比较，所述差异可以是 1.5、2、3、4、5、或 6 倍更高或更低。

术语“药物上可接受载体、赋形剂、或媒介物”指不干扰有效成分的效力或活性并且对于施用到的宿主无毒性的介质。载体、赋形剂、或媒介物包括稀释剂、粘合剂(binders)、胶粘剂(adhesives)/润滑剂、崩解剂、填充剂、润湿或乳化剂、pH 缓冲剂、和为了制备特定组合物需要的混杂物料诸如吸收剂。载体等的实例包括但不限于盐水、缓冲盐水、右旋糖、水、甘油、乙醇、及其组合。这样的介质和试剂对于活性物质的用途在本领域中是众所周知的。

在这里公开的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物也包括“药物上可接受的盐”。通过药物上可接受的盐是指适于与受试者或患者的组织接触而没有不当毒性、刺激、变态反应等的那些盐，并且与合理的利益/风险比例是相称的。药物上可接受的盐描述在例如 S. M. Berge, 等, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1 中。盐的实例包括 MW01-1-01-L-D10、MW01-1-01-L-E02、MW01-1-01-L-E08、MW01-1-03-L-A05、MW01-1-16-L-D09、和 MW01-1-17-L-G04。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以含有一个或多个不对称中心并且可以产生对映异构体、非对映异构体、及其它立体异构形式，其可以按照绝对立体化学限定为(R)-或(S)-。因而，式 I、II、III、IV、或 V 的化合物包括全部可能的非对映异构体和对映异构体还有它们的外消旋的和旋光纯的形式。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以利用手性合成子或手性试剂制备，或利用常规方法拆分。当式 I、II、III、IV、或 V 的化合物含有几何不对称中心时，并且除非另外说明，意欲所述化合物同时包括 E 和 A 几何异构体。全部互变异构形式也包括在式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的范围内。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以与药物上可接受的溶剂诸如水、乙醇等以非溶剂合物也可以以溶剂合物形式存在。可以认为溶剂合物形式相当于为了本发明目的的非溶剂合物形式。

“治疗有效量”涉及式 I、II、III、IV、或 V 的活性化合物或者包含同样的化合物的组合物的量或剂量，其将导致一种或多种期望效果，特别是，一种或多种治疗效果，更具体而言是有益效果。治疗有效量的物质可以根据因素改变，所述因素诸如所述受试者的疾病状态、年龄、性别、和重量，和所述物质在所述受试者中引起所需应答的能力。可以将给药方案调节到提供最佳治疗应答(例如持续的有益效果)。例如，可以每天施用数个分剂量或者所述剂量可以如治疗情况的急需按比例减少。

如这里所用，术语“纯的”一般是指超过 95% 纯，并且“基本上纯的”是指如此合成的化合物以便所述化合物仅具有通过常规纯化方法不能容易地也不适当除去的杂质，所述化合物是被制造或可以考虑到描述于此的组合物或治疗剂量中的化合物。

如这里所用的术语化合物的“衍生物”，指化学改性的化合物，其中化学改性或者发生在化合物的官能团或者发生在芳环上。式 I、II、III、IV、或 V 化合物的衍生物(例如，本发明的哒嗪衍生物)的非限制性实例可以包括在所述化合物的任何可利用氮上的 N-乙酰基、N-甲基、N-羟基。

“聚合物”指包含两个或多个单体亚基的分子，所述亚基可以是相同的重复亚基或不同的重复亚基。单体一般包括简单结构，含有碳的低-分子量分子。聚合物可以任选是取代的。可以用在本发明中的聚合物非限制性地包括乙烯基、丙烯基、苯乙烯，糖类衍生的聚合物，聚乙二醇(PEG)，聚氧乙烯，聚亚甲基二醇类，聚-1,3-丙二醇(poly-trimethylene glycols)，聚乙烯吡咯烷酮，聚氧化乙烯-聚氧化丙烯(polyoxypropylene)嵌段共聚物，和共聚物，盐，及其衍生物。在本发明的方面中，所述聚合物是聚(2-丙烯酰胺基(acrylamido)-2-甲基-1-丙磺酸)；聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸-共丙烯腈(coacrylonitrile))，聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸-共-苯乙烯)，聚(乙烯基磺酸)；聚(4-苯乙烯磺酸钠)；和从那里衍生的硫酸盐或酯和磺酸盐或酯；聚(丙烯酸)，聚(甲基丙烯酸盐或酯)，聚(甲基丙烯酸甲酯)，和聚(乙烯醇)。

如这里所用的“糖类”指多羟基醛、或多羟基酮及其衍生物。所述术语包括单糖诸如赤藓糖、阿拉伯糖、阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、苏糖、木糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、己醛糖、果糖、己酮糖、

核糖、和戊醛糖。所述术语也包括由单糖单元组成的糖类，包括二糖类、寡糖类、或多糖类。二糖的实例是蔗糖、乳糖、和麦芽糖。寡糖类一般含有 3 和 9 之间的单糖单元并且多糖类含有大于 10 个单糖单元。可以在一个两个、三个或四个位置取代糖类基团，除结合到式 I、II、III、IV、或 V 化合物的位置。例如，可以用一个或多个烷基，氨基，硝基，卤素，硫羟，羧基，或羟基基团取代糖类，它们是任选取代的。说明性的取代糖类是葡糖胺，或半乳糖胺。在本发明的方面中，所述糖类是糖，特别是己糖或戊糖并且可以是醛糖或酮糖。糖可以是 D 或 L 系列的一员并且可以包括氨基糖、脱氧糖、和它们的糖醛酸衍生物。在本发明的实施方案中，其中所述糖类是己糖，所述己糖是葡萄糖、半乳糖、或甘露糖，或取代的己糖糖残基诸如氨基糖残基诸如氨基己糖、半乳糖胺、葡糖胺，特别是 D-葡糖胺(2-氨基-2-脱氧(doexy)-D-葡萄糖)或 D 半乳糖胺(2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖)。说明性的戊糖糖类包括阿拉伯糖、岩藻糖、和核糖。

可以将糖残基从 1,1 键合、1,2 键合、1,4 键合、1,5 键合、或 1,6 键合结合到式 I、II、III、IV、或 V 的化合物。键合可以经由式 I、II、III、IV、或 V 化合物的氧原子。可以用-CH₂-或-S-基团将氧原子替换一次或多次。

术语“糖类”也包括糖蛋白诸如凝集素(例如伴刀豆球蛋白 A、小麦胚芽凝集素、花生凝集素、血清粘蛋白、和血清类粘蛋白)和糖脂类诸如脑苷脂和神经节苷脂。

用在本发明的实施中的“肽”载体包括通过肽键共价结合的一个、两个、三个、四个、或五个以上氨基酸。肽可以包含一种或多种天然产生的氨基酸，及其类似物、衍生物、和同源物。可以将肽修饰以增加它的稳定性、生物利用度、溶解度等。如这里所用的“肽类似物”和“肽衍生物”包括模仿肽化学结构并维持所述肽功能性的分子。用在本发明中的载体可以是氨基酸诸如丙氨酸、甘氨酸、脯氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸、天门冬酰胺、丙氨酰-丙氨酰、脯氨酰-甲硫氨酰、或氨基乙酰-氨基乙酰。载体可以是多肽诸如清蛋白，抗胰蛋白酶(antitrypsin)，巨球蛋白，触珠蛋白，青蓝蛋白(caeruloplasm)，传递的(transferring)， α -或 β -脂蛋白， β -或 γ -球蛋白或血纤蛋白原。

设计肽类似物、衍生物和模拟物(mimetics)的方法在本领域中是已知的。例如,参见 Farmer, P. S. in Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, New York, 1980, vol. 10, pp. 119-143; Ball, J. B.和 Alewood, P. F. (1990) *J Mol. Recognition* 3:55; Morgan, B. A.和 Gainor, J. A. (1989) *Ann. Rep. Med. Chem.* 24:243; 和 Freidinger, R. M. (1989) *Trends Pharmacol. Sci.* 10:270。也参见 Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" in Taylor, M. D.和 Amidon, G. L. (eds.) *Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism*, Chapter 17; Smith, A. B. 3rd, 等. (1995) *J. Am. Chem. Soc.* 117:11113-11123; Smith, A. B. 3rd, et al. (1994) *J. Am. Chem. Soc.* 116:9947-9962; 和 Hirschman, R., 等. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* 115:12550-12568。

可以通过某些氨基酸(例如,丝氨酸)侧链上的官能团或其它适合的官能团将肽附于式 I、II、III、IV、或 V 的化合物。载体可以包含四个或更多氨基酸,基团通过侧链上的官能团附于三个或更多个氨基酸。在一个方面中,所述载体是一个氨基酸,特别是氨基酸的磺酸盐或酯衍生物,所述氨基酸例如半胱氨酸。

术语“烷基”,或者单独或者在其它术语诸如“硫烷基”和“芳基烷基”之内,是指一价的饱和烃基团,它可以是直链(即直链的)或支链。用在本发明中的烷基基团一般包含约 1 至 20 个碳原子,特别是约 1 至 10, 1 至 8 或 1 至 7, 更特别是约 1 至 6 个碳原子,或 3 至 6。说明性的烷基基团包括甲基,乙基,正-丙基,正-丁基,正-戊基,正-己基,异丙基,异丁基,异戊基,戊基,仲-丁基,叔-丁基,叔-戊基,正-庚基,正-辛基,正-壬基,正-癸基,十一烷基,正-十二烷基,正-十四烷基,十五烷基,正-十六烷基,十七烷基,正-十八烷基,十九烷基,二十烷基, dosyl, 正-廿四基,等,连同其支链的变体。在本发明的某些方面中,烷基基团是包含或选自下列组的 C₁-C₆ 低级烷基: 甲基,乙基,正-丙基,正-丁基,正-戊基,正-己基,异丙基,异丁基,异戊基,戊基,三丁基,仲-丁基,叔-丁基,叔-戊基,和正-己基。烷基基团可以任选用在这里限定的取代基在不显著干扰式 I、II、III、IV、或 V 化合物制备并且不显著减少所述化合物功效的位置取代。在本发明的某些方面中,将烷基基团用一至五个取代基

取代, 所述取代基包括卤素, 低级烷氧基, 低级脂肪族, 取代的低级脂肪族, 羟基, 氰基, 硝基, 硫代, 氨基, 酮基, 醛, 酯, 酰胺, 取代的氨基, 羧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 烃硫基, 硫酸盐或酯, 亚砷, 取代的羧基, 卤代的低级烷基(例如 CF_3), 卤代的低级烷氧基, 羟基羰基, 低级烷氧基羰基, 低级烷基羰基, 低级烷基羰基氨基, 脂环族的, 取代的脂环族的, 或芳基(例如, 苯甲基(即苄基))。烷基上的取代基可以是它们自身取代的。

如这里所用, 关于本发明的某些方面, 术语“取代的脂肪族的”是指具有小于 10 个碳的烷基或烷烃, 其中至少一个脂肪族氢原子由下列基团取代: 卤素, 氨基, 羟基, 硝基, 硫代, 酮, 醛, 酯, 酰胺, 低级脂肪族, 取代的低级脂肪族, 或环(芳基, 取代的芳基, 脂环族, 或取代的脂环族, 等)。这样的基团实例包括, 但不限于, 1-氯乙烷等。

如这里所用, 关于本发明的某些方面, 术语“低级烷基取代的氨基”指含有达到并包括八个碳原子的任何烷基单元, 其中脂肪族氢原子之一是由氨基替换的。这样的实例包括, 但不限于, 乙基氨基等。

如这里所用, 关于本发明的某些方面, 术语“低级烷基取代的卤素”指含有达到并包括八个碳原子的任何烷基链, 其中脂肪族氢原子之一是由卤素替换的。这样的实例包括, 但不限于, 乙基氯等。

如这里所用, 术语“乙酰氨基”将是指任何乙酰化的伯氨基或仲氨基。这样的实例包括, 但不限于, 乙酰胺等。

如这里所用, 术语“链烯基”指包含至少一个双键的不饱和的无环的支链或直链烃基团。链烯基基团可以含有约 2 至 10 个碳原子, 特别是约 3 至 8 个碳原子并且更具体而言约 3 至 6 个碳原子。适合的链烯基基团非限制性的包括乙烯基, 丙烯基(例如, 丙-1-烯-1-基, 丙-1-烯-2-基, 丙-2-烯-1-基(烯丙基), 丙-2-烯-2-基), 丁烯-1-基, 丁-1-烯-2-基, 2-甲基-丙-1-烯-1-基, 丁-2-烯-1-基, 丁-2-烯-1-基, 丁-2-烯-2-基, 丁-1,3-二烯-1-基, 丁-1,3-二烯-2-基, 己烯-1-基, 3-羟基己烯-1-基, 庚烯-1-基, 和辛烯-1-基, 等。可以类似于烷基任选取代链烯基基团。

如这里所用, 术语“炔基”指包含一个或多个三键的不饱和的支链或直链的烃基。炔基基团可以含有约 1 至 20, 1 至 15, 或 2-10 个碳原子, 特别是约 3 至 8 个碳原子及更多, 特别是约 3 至 6 个碳原子。适合的炔基

基团非限制性地包括乙炔基, 丙炔基(例如, 丙-1-炔-1-基, 丙-2-炔-1-基), 丁炔基诸如丁-1-炔-1-基, 丁-1-炔-3-基, 丁-3-炔-1-基, 戊炔基诸如戊炔-1-基, 戊炔-2-基, 4-甲氧基戊炔-2-基, 3-甲基丁炔-1-基, 己炔基例如己炔-1-基, 己炔-2-基, 己炔-3-基, 和 3,3-二甲基丁炔-1-基基团等。可以类似于烷基任选取代炔基。术语“环炔基”是指环状的炔基基团。

如这里所用, 术语“亚烷基”指具有约 1 至 10 个碳原子并且具有用于两个或多个共价键的结合点的直链或支链基团。这样的基团实例是亚甲基、1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,2-亚丁基、亚戊基、亚己基、亚乙基、甲基亚乙基、和异亚丙基。当链烯基基团作为取代基在另一个基团上存在时, 将其典型认为是单取代基而不是由两个取代基形成的基团。

如这里所用, 术语“链烯基”指具有约 2 至 10 个碳原子的, 具有至少一个双键, 并且具有用于两个或多个共价键结合点的直链或支链的基团。链烯基基团的实例包括 1,1-亚乙烯基(-CH₂=C-), 1,2-亚乙烯基(-CH=CH-), 和 1,4-丁间二烯基(-CH=CH-CH=CH-).

如这里所用, 术语“卤素”指卤素诸如氟、氯、溴或碘原子。

如这里所用, 术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”是指-OH 基团。

如这里所用, 术语“氰基”是指四个共价键中的三个由氮原子共享的碳基团, 特别是-C≡N。可以用这里描述的取代基取代氰基基团。

如这里所用, 术语“烷氧基”指具有烷基部分为一至约十个碳原子的直链的或支链的含氧基基团, 诸如甲氧基基团, 其可以是取代的。在本发明的方面中, 烷氧基基团可以包含约 1-10, 1-8 或 1-6 个碳原子。在本发明的实施方案中, 烷氧基基团包括约 1-6 个碳原子并且包括 C₁-C₆ 烷基-O-基团, 其中 C₁-C₆ 烷基具有这里陈述的含义。烷氧基基团的实例非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基和叔-丁氧基烷基类。

“烷氧基”基团可以任选用一个或多个这里公开的取代基取代: 包括提供“烷基烷氧基”基团的烷基原子; 提供“卤代烷氧基”基团(例如氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基、和氟丙氧基)和“卤代烷氧基烷基”基团(例如氟甲氧基

甲基、氯甲氧基乙基、三氟甲氧基甲基、二氟甲氧基乙基、和三氟乙氧基甲基)的卤素原子, 诸如氟、氯或溴。

如这里所用, 术语“链烯氧基”指具有链烯基部分约为 2 至 10 个碳原子的直链的或支链的含氧基基团, 诸如乙烯氧基或丙烯氧基。链烯氧基基团可以是具有约 2 至 6 个碳原子的“低级链烯氧基”基团。链烯氧基基团的实例非限制性地包括乙烯氧基、丙烯氧基、丁烯氧基、和异丙烯氧基烷基类。可以用一个或多个这里公开的取代基取代“链烯氧基”基团, 包括卤素原子, 诸如氟、氯或溴, 以提供“卤代链烯氧基”基团(例如三氟乙烯氧基、氟乙烯氧基、二氟乙烯氧基、和氟丙烯氧基)。

“碳环的”包括从饱和的或不饱和的, 取代的或未取代的 5 至 14 元有机核衍生的基团, 其形成环的原子(除氢以外的)仅是碳。碳环基团的实例是环烷基, 环链烯基, 芳基, 特别是苯基, 萘基, 降冰片烷基, 二环庚二烯基, 甲苯基, 二甲苯基, 茚基, 茛基, 三联苯基(terphenylyl), 二苯基乙炔基, 苯基环己基, 萘烯基(acenaphthylene), 蒽基, 联苯基, 联茛基, 和相关的联茛基类似物, 八氢萘基, 四氢萘基, 八氢喹啉基, 二甲氧基四氢萘基等。

如这里所用, 术语“环烷基”指具有约 3 至 15 个碳原子并含有一、二、三、或四个环的基团, 其中可以以悬垂方式结合这样的环或可以是稠合的, 特别是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、金刚烷基等。在本发明的某些方面中, 所述环烷基基团是具有约 3 至 8 个碳原子的“低级环烷基”基团, 特别是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。在本发明的一些方面中, 术语“环烷基”包含其中环烷基基团用芳基或杂环基稠合的基团。环烷基基团可以任选用在这里公开的基团取代。

如这里所用, 关于本发明的某些方面, 术语“脂环族”指拥有小于 8 个碳的环烷烃或由至多三个稠合的脂环族环组成的稠环体系。这样的实例包括, 但不限于, 萘烷等。

如这里所用, 关于本发明的某些方面, 术语“取代的脂环族”指拥有小于 8 个碳的环烷烃或由至多三个稠环组成的稠环体系, 并且其中至少一个脂肪族氢原子已经被下列基团替换: 卤素、硝基、硫代、氨基、羟基、

酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族、或环(芳基、取代的芳基、脂环族、或取代的脂环族)。这样的实例包括,但不限于,1-氯癸基(1-chlorodecalyl)等。

如这里所用,术语“环链烯基”指包含约2至15个碳原子,一个或多个碳-碳双键,和一、二、三、或四个环的基团,其中这样环可以以悬垂方式结合或者可以是稠合的。在本发明的某些方面中,所述环链烯基基团是具有三至七个碳原子“低级环链烯基”基团。环链烯基基团的实例非限制性地包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。环链烯基基团可以任选用在这里公开的基团特别是1、2、或3个取代基取代,所述取代基可以是相同的或不同的。

如这里所用,术语“环烷氧基”指结合到氧基基团的环烷基基团。环烷氧基基团的实例包括环己氧基和环戊氧基。环烷氧基基团可以任选用在这里公开的基团取代。

如这里所用,术语“芳基”,单独的或组合的,指含有一、二或三个环的碳环芳族体系,其中这样环可以以悬垂方式结合在一起或可以是稠合的。术语“稠合的”是指通过共同具有两个相邻的原子或与第一个环共享而存在(即,结合或形成)第二个环。说明性的“芳基”基团非限制性地包括芳基诸如苯基、苈基、萘基、茛基、苯并环辛烯基、苯并环庚烯基、并环戊二烯基、甘菊环基、四氢萘基、茛满基、联苯基、acephthylenyl、苈基、phenalenyl、菲基、和蒽基。芳基可以任选用这里公开的基团取代,特别是羟基、烷基、羰基、羧基、硫羰基、氨基、和/或卤素,特别是取代的芳基非限制性地包括芳基胺和芳基烷基胺(arylalkylamine)。

如这里所用,关于本发明的某些方面,术语“取代的芳基”指芳环,或由至多三个稠环(其中至少之一是芳族的)所组成的稠环体系,并且其中至少一个环碳上的氢原子已经被下列基团替换:卤素、氨基、羟基、硝基、硫基、烷基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂肪族、取代的低级脂肪族、或环(芳基、取代的芳基、脂环族、或取代的脂环族)。这样的实例包括,但不限于,羟苯基、氯苯基等。

如这里所用,术语“芳氧基”指结合到氧原子的如上所限定的芳基。例举性的芳氧基基团包括萘氧基、喹啉氧基、异喹啉氧基等。

如这里所用，术语“芳基烷氧基，”指结合到烷氧基的芳基。芳基烷氧基的代表性实例包括，但不限于，2-苯乙氧基、3-萘-2-基丙氧基、和5-苯基戊氧基。

如这里所用，术语“芳酰基”指结合到如这里所限定的羰基基团的如上所限定的芳基，非限制性地包括苯甲酰和甲苯酰。芳酰基基团可以任选用如这里所公开的基团取代。

如这里所用，术语“杂芳基”指完全不饱和的含有杂原子的环形的芳族基团，具有选自碳、氮、硫和氧的至少一个杂原子。杂芳基基团可以含有一、二或三个环并且所述环可以以悬垂方式结合或者可以是稠合的。

“杂芳基”基团的实例非限制性地包括，含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，四唑基等；含有1至5个氮原子的不饱和稠合杂环基团，特别是，吲哚基，异吲哚基，中氮茛基，吲唑基，喹啉基，蝶啶基，喹诺里西啶基(quinolizidinyl)，2,3-二氮杂萘基，1,5-二氮杂萘基，喹啶基，噌啉基，菲啶基，吡啶基，菲咯啉基，吩嗪基，咔唑基，嘌呤基，苯并咪唑基，喹啉基，异喹啉基，喹啉基，异喹啉基，吲唑基，苯并三唑基，四唑并哒嗪基等；含有氧原子的不饱和3至6元杂单环基团，特别是，2-呋喃基，3-呋喃基，吡喃基等；含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基团，特别是，噻吩基，2-噻吩基，3-噻吩基等；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团，特别是，呋咱基，苯并呋咱基，噁唑基，异噁唑基，和噁二唑基；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团，特别是，苯并噁唑基，苯并噁二唑基等；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团，例如，噻唑基，异噻唑基，噻二唑基等；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团诸如苯并噻唑基，苯并噻二唑基等。所述术语也包括其中杂环基团用芳基基团稠合的基团，特别是二环基团例如苯并呋喃基，苯并噻吩基，2,3-二氮杂萘基，苯并吡喃基，咕吨基等。杂芳基可以任选用如这里所公开的基团取代，例如，用烷基，氨基，卤素等，特别是杂芳基胺。

术语“杂环”指具有至少一个选自碳、氮、硫和氧的杂原子的饱和的和部分饱和的含有杂原子的环状基团。杂环基团可以含有一、二或三个环，其中这样的环可以以悬垂方式结合或可以是稠合的。例举性的饱和杂环基团非限制性地包括含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吡咯烷基，咪唑烷基(imidazolidinyl)，哌啶基，和哌嗪基]；含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吗啉基；悉尼酮基]；和，含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如，噻唑烷基]等。部分饱和的杂环基团的实例非限制性地包括二氢噻吩基，二氢吡喃基，二氢呋喃基和二氢噻唑基。例举性的杂环基团非限制性地包括氮丙啶基(aziridinyl)，氮杂环丁烷基(azetidinyI)，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，吡咯烷基，氮杂萘基(azepinyl)，1,3-二氧戊环基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，哌啶基，1,4-二噁烷基，吗啉基，吡唑啉基，1,4-二噻烷基，硫代吗啉基，1,2,3,6-四氢吡啶基，环氧乙烷基，氧杂环丁烷基，四氢呋喃基，四氢吡喃基，四氢吡啶基，四氢硫代吡喃基，噻噁烷基，二氢吲哚基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，二噁烷基，1,3-二氧戊环基，吡唑啉基，二氢吡喃基，二氢噻吩基，二氢呋喃基，吡唑烷基，咪唑啉基，imidazolindinyl，3H-吲哚基，奎宁环基，喹嗪基，等。

如这里所用，关于本发明的某些方面，术语“杂环的”指拥有小于 8 个碳或由至多三个稠环组成的稠环体系的环烷烃和/或芳基环状体系，其中环碳原子的至少一个是由氧、氮或硫替换的。这样的实例包括，但不限于，吗啉代等。

如这里所用，关于本发明的某些方面，术语“取代的杂环”指环烷烃和/或芳基环状体系，拥有小于 8 个碳或由至多三个稠环组成的稠环体系，其中所述环碳原子的至少一个是由氧、氮或硫替换的，并且其中脂肪族氢原子的至少一个由下列基团替换：卤素，羟基，硫代，硝基，氨基，酮，醛，酯，酰胺，低级脂肪族，取代的低级脂肪族，或环(芳基，取代的芳基，脂环族，或取代的脂环族)。这样的实例包括，但不限于 2-氯吡喃基。

上述的杂芳基和杂环基团可以是 C-结合的或 N-结合的(其中这样是可以的)。

如这里单独或与其它术语连接使用的术语“磺酰基”，例如烷基磺酰基或芳基磺酰基，指二价基团 $-\text{SO}^2-$ 。在本发明的方面中，磺酰基团，可以将所述磺酰基团结合到取代或未取代的羟基，烷基，醚基，链烯基，炔基，芳基，环烷基，环烯基，环炔基，杂环基，糖类，肽，或肽衍生物。

单独或与其它术语连接使用的术语“亚磺酰”诸如烷基亚磺酰(即 $-\text{S}(\text{O})-$ 烷基)或芳基亚磺酰基，指二价基 $-\text{S}(\text{O})-$ 。

如这里单独或组合使用的术语“氨基”，是指其中将氮原子(N)结合到三个取代基的基团，所述取代基是下列取代基的任何组合：氢，羟基，烷基，环烷基，链烯基，炔基，芳基，甲硅烷基，杂环基，或具有一般化学式 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 的杂芳基，其中 R^{21} 和 R^{22} 可以是下列基团的任何组合：氢，羟基，烷基，环烷基，烷氧基，链烯基，炔基，芳基，羰基羧基，氨基，甲硅烷基，杂芳基，或可以是取代的或不取代的杂环。任选所述氮原子上的一个取代基可以是羟基基团 $(-\text{OH})$ 以提供称为羟基胺的胺。氨基基团的例举性实例是氨基 $(-\text{NH}_2)$ ，烷基氨基，酰基氨基，环氨基，非环烷基氨基，芳基氨基，芳基烷基氨基，和低级烷基甲硅烷基氨基，特别是甲氨基，乙氨基，二甲氨基，2-丙氨基，丁氨基，异丁氨基，环丙氨基，苄基氨基，烯丙基氨基，羟氨基，环己基氨基，哌啶基，胍基，苄基氨基，二苯基甲基氨基，三苯基氨基，三甲代甲硅烷基氨基，和二甲基-叔-丁基甲硅烷基氨基，其可以是取代的或者不是取代的。

如这里所用，术语“硫羟”是指 $-\text{SH}$ 。硫羟可以用这里公开的取代基取代，特别是烷基(硫代烷基)，芳基(硫代芳基)，烷氧基(硫代烷氧基)或羧基。

单独或连接到其它术语使用的术语“烃硫基”例如烷基烃硫基，是指基团 $-\text{SR}^{24}$ 其中 R^{24} 不是氢。在本发明的方面中 R^{24} 是取代的或未取代的烷基，环烷基，链烯基，炔基，芳基，甲硅烷基，甲硅烷基烷基，杂环基，杂芳基，羰基，氨基甲酰基，烷氧基，或羧基。

如这里单独或组合使用的术语“硫代烷基”，指化学官能团，其中硫原子(S)结合到烷基，所述烷基可以是取代的。硫代烷基的实例是硫代甲基，硫代乙基，和硫代丙基。硫代烷基可以用取代的或者是非取代的羧基、芳基、杂环、羰基、或杂环取代。

硫羟可以是取代的或未取代的杂芳基或杂环的取代的，特别是取代的或未取代的含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吡咯烷基，咪唑啉基，哌啶基，和哌嗪基]或含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吗啉基；悉尼酮基]，特别是取代的吗啉基或哌啶基。

如这里单独或组合使用的术语“硫代芳基”，指其中硫原子(S)结合到芳基基团的化学官能团，具有一般化学式-SR²⁵其中 R²⁵ 是芳基，所述芳基可以是取代的。硫代芳基基团和取代的硫代芳基基团的说明性实例是苯硫基，氯苯硫基，对-氯苯硫基，硫代苄基，4-甲氧基-苯硫基，4-硝基-苯硫基，和对-硝基硫代苄基。

如这里单独或组合使用的术语“硫代烷氧基”，指其中硫原子(S)结合到烷氧基的化学官能团，具有一般化学式-SR³⁰其中 R³⁰ 是烷氧基，所述烷氧基可以是取代的。“硫代烷氧基基团”可以具有 1-6 个碳原子即-S-(O)-C₁-C₆ 烷基基团，其中 C₁-C₆ 烷基具有如上所限定的含义。具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的硫代烷氧基基团(group)或基团(radical)的说明性实例，也称为 C₁-C₆ 硫代烷氧基，包括硫代甲氧基和硫代乙氧基。

如这里所用，术语“羰基”指四个共价键的两个与氧原子共享的碳原子团。

如这里单独和组合使用的术语“羧基”是指-C(O)OR¹⁴-或-C(=O)OR¹⁴，其中 R¹⁴ 是氢，烷基，链烯基，炔基，环烷基，环链烯基，氨基，硫羟，芳基，杂芳基，硫代烷基，硫代芳基，硫代烷氧基，杂芳基，或杂环基，它们可以任选是取代的。羧基基团的实例是甲氧基羰基，丁氧基羰基，叔烷氧基羰基诸如叔丁氧基羰基，具有一个或两个芳基基团的芳基甲氧基羰基，非限制性地包括任选由例如低级烷基，低级烷氧基，羟基，卤素，和/或硝基取代的苯基，诸如苄氧基羰基，甲氧基苄氧基羰基，二苯基甲氧基羰基，2-溴乙氧基羰基，2-碘乙氧基羰基叔丁基羰基，4-硝基苄氧基羰基，二苯基甲氧基-羰基，苯羟基羰基(benzhydroxycarbonyl)，二-(4-甲氧苯基-甲氧基羰基，2-溴乙氧基羰基，2-碘乙氧基羰基，2-三甲代甲硅烷基乙氧基羰基，或 2-三苯甲硅烷基乙氧基羰基。另外的酯化形式的羧基基团是甲硅烷氧基羰基基团，包括有机的甲硅烷氧基羰基。在本发明的方面中，所

述羧基基团可以是烷氧基羰基，特别是甲氧基羰基，乙氧基羰基，异丙氧基羰基，叔丁氧基羰基，叔戊氧基羰基，或庚氧基羰基，特别是甲氧基羰基或乙氧基羰基。

如这里单独和组合使用的术语“氨基甲酰基”是指结合到羰基基团中两个非共享键之一的氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，单环烷基氨基，烷基环烷基氨基，和二环烷基氨基基团。

如这里所用，术语“甲酰胺”是指基团-CONH-。

如这里所用，术语“硝基”是指-NO₂-。

如这里单独和组合使用的术语“酰基”是指结合到选自下列基团的基团的羰基或硫代羰基：例如，任选取代的，氢根(hydrido)，烷基(例如卤代烷基)，链烯基，炔基，烷氧基(“酰氧基”包括乙酰氧基，丁酰氧基，异戊酰氧基，苯乙酰氧基，苯甲酰氧基，对-甲氧基苯甲酰氧基，和取代的酰氧基诸如烷氧基烷基和卤代烷氧基)，芳基，卤素，杂环基，杂芳基，亚磺酰基，(例如烷基亚磺酰基烷基)，磺酰基(例如烷基磺酰基烷基)，环烷基，环链烯基，硫代烷基，硫代芳基，氨基(例如烷基氨基或二烷基氨基)，和芳烷氧基(aralkoxy)。“酰基”基团的说明性实例是甲酰基，乙酰基，2-氯乙酰基，2-溴乙酰基，苯甲酰基，三氟乙酰基，邻苯二甲酰基，丙二酰基，烟酰基等。

如这里所用，“脲基”是指基团“-NHCONH-”。脲基基团包括烷基脲基，包含用烷基取代的脲基，特别是结合到脲基基团的末端氮的低级烷基。烷基脲基的实例非限制性地包括 N'-甲基脲基，N'-乙基脲基，N'-n-丙基脲基，N'-i-丙基脲基等。脲基基团也包括含有基团-NHCON 的 N',N'-二烷基脲基基团，其中末端氮结合到两个任选取代的基团，所述基团包括烷基，芳基，杂环基，和杂芳基。

对于包括“烷基”，“烷氧基”，“链烯基”，“炔基”，“羟基”等基团在这里所用的术语是指未取代的和取代的基团。如这里所用的术语“取代的”是指指定原子(例如，氢)上的一个或多个部分是用选自这里所公开的基团替换的，条件是不超过所指定原子的化合价，并且所述取代导致稳定的化合物。取代基和/或基团的组合是可允许的，只有当这样的组合

产生稳定化合物时。“稳定化合物”指从反应混合物经分离达有效纯度的充分稳固的化合物，并且对于进入有效治疗剂中的制剂是充分稳固的。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物中的基团可以用对于本领域技术人员是显然的一个或多个取代基取代的，所述取代基非限制性地包括烷基，烷氧基，链烯基，炔基，烷酰基，亚烷基，亚链烯基，羟基烷基，卤代烷基，卤代亚烷基，卤代链烯基，烷氧基，链烯氧基，链烯氧基烷基，烷氧基烷基，芳基，烷基芳基，卤代烷氧基，卤代链烯氧基，杂环基，杂芳基，磺酰基，烷基磺酰基，亚磺酰基，磺酰基，炔硫基，烷基亚磺酰基，芳烷基，杂芳烷基，环烷基，环链烯基，环烷氧基，环链烯氧基，氨基，氧基，卤素，叠氮基，硫代，=O，=S，氰基，羟基，磷酸根，亚磷酸根，硫代烷基，烷基氨基，芳基氨基，芳基磺酰基，烷基羰基，芳基羰基，杂芳基羰基，杂芳基亚磺酰基，杂芳基磺酰基(heteroarylsulfonyl)，杂芳基氨基，杂芳氧基，杂芳氧基烷基，芳基乙酰氨基，芳氧基，芳酰基，芳烷酰基，芳烷氧基，芳氧基烷基，卤代芳氧基烷基，杂芳酰基，杂芳烷酰基，杂芳烷氧基，杂芳烷氧基烷基，硫代芳基，芳基硫代烷基，烷氧基烷基，和酰基基团。这些取代基可以是它们自身取代的。

化学取代基是从一个基团“悬垂的”，如果它结合到所述基团的原子。在上下文中，所述取代基可以是基团的碳原子、连接到所述基团碳原子的碳原子、或所述基团的杂原子通过增链剂悬垂的。

可以利用本发明的化合物、组合物、或方法治疗和/或预防的“疾病”包括有关或需要下列的一种或多种的调节的病症：炎症(例如神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径，细胞信号传导分子生产，神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答，促炎细胞因子或趋化因子(例如，白细胞间介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)，氧化应激-相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累，急性期蛋白，补体级联系统的组分，蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶(DAPK)活性)，细胞损伤(例如，神经元细胞损伤)，和细胞死亡(例如，神经元细胞死亡)。特别是疾病是痴呆病症，神经变性病症，CNS 脱髓鞘病症，自身免疫病症，或外周的炎性疾病。

疾病可以以炎性过程为特征，原因在于由促淀粉状变蛋白质或肽激活的巨噬细胞的存在。因而，本发明的方法可以涉及抑制巨噬细胞激活和/

或抑制炎性过程。方法可以包含减少、减缓、改善、或逆转患者中巨噬细胞侵入或炎症的过程或程度。

可以利用本发明的化合物、组合物和方法治疗和/或预防的疾病实例包括阿尔茨海默病和相关病症, 早老的和老年的形式; 淀粉状蛋白血管疾病; 轻微的认知损伤; 阿尔茨海默病相关的痴呆(例如, 脉管痴呆或阿尔茨海默病痴呆); 艾滋病相关的痴呆, tauopathies(例如, 嗜银颗粒性痴呆(argyrophilic grain dementia)、皮质基底退化(corticobasal degeneration)、拳击员痴呆(dementia pugilistica)、具有钙化的弥漫性神经原纤维缠结、具有震颤麻痹的额颞痴呆(frontotemporal dementia)、朊病毒相关的疾病、哈-施病、强直性肌营养不良、尼-皮病类型 C(Niemann-Pick disease type C)、具有神经原纤维缠结的非-关岛运动神经元病(non-Guamanian Motor Neuron disease)、皮克病、脑炎后震颤麻痹、脑淀粉状蛋白血管疾病、进行性皮质下神经胶质过多症、进行性核上的瘫痪(progressive supranuclear palsy)、亚急性硬化性全脑炎、和仅痴呆的缠结(tangle only dementia)), α -synucleinopathy(例如, 具有卢伊体的痴呆, 具有神经胶质细胞质内含物的多系统萎缩), 多系统萎缩, 夏-德综合征, 脊髓小脑共济失调(例如, DRPLA 或马-约病); 纹状体黑质退化, 橄榄体脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy), 大脑铁积累类型 I 的神经退化, 嗅觉功能性障碍, 和肌萎缩侧索硬化); 帕金森病(例如, 家族的或非-家族的); 肌萎缩侧索硬化; 痉挛性截瘫(例如, 与伴侣蛋白和/或三 A 蛋白质的缺陷功能有关的); 亨廷顿舞蹈病, 脊髓小脑共济失调, 弗里德赖希共济失调; 脑血管疾病包括中风、缺氧、局部缺血、梗塞形成、脑内出血; 外伤性脑损伤; 唐氏综合征; 具有淀粉状蛋白 β 肽的外伤后积累的头部创伤; 家族性英国痴呆; 家族性丹麦痴呆; 具有痉挛共济失调的早老性痴呆; 脑的淀粉状蛋白血管疾病, 英国类型; 具有痉挛共济失调的早老性痴呆; 脑淀粉状蛋白血管疾病, 丹麦类型; 具有神经丝抑蛋白包含体的家族性脑病(FENIB); 淀粉状蛋白多发性神经病(例如, 老年的淀粉状蛋白多发性神经病或系统性淀粉样变); 原因在于淀粉状蛋白 β 肽的包含体肌炎; 家族性和芬兰类型的淀粉样变; 与多发性骨髓瘤有关的系统性淀粉样变; 家族性地中海热; 多发性硬化症, 视神经炎; 吉-巴综合征; 慢性炎性脱髓鞘多发性神经病; 慢性感染和炎症; 急性播散

性脑脊髓炎(ADEM); 自身免疫内耳疾病(AIED); 糖尿病; 心肌缺血及其它心血管的病症; 胰腺炎; 痛风; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎, 局限性回肠炎, 类风湿性关节炎, 骨关节炎; 动脉硬化症(Artherosclerosis), 炎性的主动脉瘤; 哮喘; 成人呼吸窘迫综合征; 再狭窄; 局部缺血/再灌注损伤; 肾小球肾炎; sarcoidosis 癌症; 再狭窄; 风湿热; 全身性红斑狼疮; 赖特综合征; 牛皮癣关节炎; 强直性脊柱炎; 髌关节炎; 盆腔炎; 骨髓炎; 肩关节冻结症(adhesive capsulitis); 少关节炎(oligoarthritis); 关节周炎; 多关节炎; 银屑病; 青年类风湿性关节炎; 滑膜炎; 炎性的皮肤病; 和伤口愈合。

在本发明的方面中, 在这里公开的化合物、组合物、或方法可以用于预防和/或治疗包括神经炎症的疾病(即, 神经炎性疾病)。神经炎症是多种系列的神经变性病症的疾病病理学和进展的特征要素, 所述病症在它们的社会影响方面正在增加(对于最近的回顾, 参见, 例如, Prusiner, S. B. (2001) *New Engl. J. Med.* 344,1516-1526)。这些神经炎症-相关的病症包括阿尔茨海默病(AD)、肌萎缩性侧索硬化、自身免疫病症、先验的疾病、中风和外伤性脑损伤。神经炎症是由胶质细胞(例如, 星形胶质细胞和小胶质细胞)的激活造成的, 其通常作为生物对于损伤或发育变化的稳态应答部分起有益作用。然而, 通过神经胶质的慢性或过度激活的该过程的失调通过促炎细胞因子和趋化因子、氧化应激-相关酶类、急性期蛋白、和补体级联系统多种组分的增加生产促进所述疾病过程。(参见, 例如, Akiyama 等, (2000) *Neurobiol. Aging* 21,383-421)。神经胶质激活对于病理学的直接联系, 作为疾病标志, 强调了解所述信号转导途径的重要性, 所述信号转导途径介导这些危险的神经胶质细胞应答和和细胞可渗透配体的发现, 其可以调节这些疾病相关的途径。

对于阿尔茨海默病(AD)特别是 β -淀粉状蛋白(A β)和神经原纤维缠结, 与神经胶质激活、神经元损失和认知退步有关。分子水平上, 阿尔茨海默病特征在于, 氧化氮合酶(NOS)在淀粉状蛋白斑块周围的胶质细胞中增加的表达; 过氧亚硝酸盐介导的神经元损伤的神经病理学证据; 和涉及A β -诱导的大脑功能性障碍的一氧化氮(NO)过量生产。NOSH(iNOS)是作为神经胶质激活应答的一部分诱导的并且是产生 NO 的氧化应激-相关的

酶。当 NO 以高水平与过氧化物一起存在时，产生所述高度反应性的 NO-衍生的分子过氧亚硝酸盐，导致神经元细胞死亡。促炎性细胞因子 IL-1 β 在 AD 大脑中激活的神经胶质中也是过表达的并且 IL-1 β 基因的多态性与偶发 AD 的早期发作的增加风险有关(参见，例如，Du 等, (2000) *Neurology* 55, 480-483)。IL-1 β 还可以影响淀粉状蛋白蚀斑发展并且涉及另外的神经胶质炎性的和神经元的功能障碍应答(参见，例如，Griffin 等, (1998) *Brain Pathol.* 8, 65-72; 和 Sheng 等, (1996) *Neurobiol. Aging* 17, 761-766)。因此，因为神经胶质激活和特定的神经胶质产物与神经变性的病症(例如，阿尔茨海默病)有关，所以在这里公开的能够调节细胞信号传导途径(例如，神经胶质激活途径)的化合物和组合物将在炎性疾病的治疗和预防中具有特别的应用。

在本发明的方面中，可以将这里公开的化合物、组合物、或方法用于预防和/或治疗涉及蛋白激酶信号传导失调的疾病。蛋白激酶信号传导的失调伴随细胞信号传导途径(例如，胶质细胞激活途径)的失调。蛋白激酶是一大类蛋白质，它们在调节许多细胞功能包括细胞生长、分化和死亡中起着重要作用。认为存在超过 500 种蛋白激酶和 130 种在蛋白质磷酸化上发挥严格控制的蛋白质磷酸酶。每一种蛋白激酶将 ATP 的 γ -磷酸盐传递到蛋白质底物的特定残基。基于受体残基，蛋白激酶可以另外分类为酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸或双特定的。丝氨酸/苏氨酸激酶的实例包括 MAP 激酶、MAPK 激酶(MEK)、Akt/PKB、Jun 激酶(INK)、CDKs、蛋白激酶 A(PKA)、蛋白激酶 C(PKC)、和钙调蛋白(CaM)-依赖的激酶(CaMKs)。失调的蛋白激酶活性(例如，超-或亚-活性的)导致异常的蛋白质磷酸化，构成许多疾病的基础，所述疾病包括糖尿病、类风湿性关节炎、炎症、高血压、和增殖的疾病诸如癌症。因此，因为异常的激酶活性与炎性疾病(例如，神经变性的病症像阿尔茨海默病)有关，所以在这里公开的能够调节涉及细胞信号传导途径激酶的化合物和组合物将对于炎性疾病的治疗和预防具有特别的应用。

化合物

本发明提供分离的和纯的，特别是基本上纯的，式 I 的化合物，其中 R^1 , R^2 , 和 R^3 独立地是氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基， $=O$ ， $=S$ ，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺；或者 R^7 是氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基， $=O$ ， $=S$ ，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺； R^4 , R^5 , 和 R^6 独立地是氢，烷基，烷氧基，卤素，或硝基或者 R^7 可以不存在而在位置 1 的 N 和位置 6 的 C 之间具有双键；或 R^1 和 R^2 ， R^1 和 R^7 ，或 R^2 和 R^3 可以形成杂芳基或杂环；或其异构体或药物上可接受的盐。

在一些方面中，下列化合物的一种或多种不属于本发明的范围：

在一些方面中，下列化合物的一种或多种不属于本发明的范围：

a) 化合物，其中当 R^1 是 $=O$ 时， R^3 是 $-COOCH_3$ ， $CH=CHCOOCH_3$ ， $-CH=CHC(=O)-$ 苯基， $-CH=CH(C(=O)OCH_3)_2$ ， $-S-$ 苯基， $CH=CH(COCH_3)(COOCH_3)$ ， $CH=CH(COOCH_2CH_3)_2$ ， $-$ 苯基 $-COOCH_3$ ， $-CH=CHCO-$ 苯基， $-CH_2CH(Cl)(CH_2OH)$ ， $-$ 甲基苯基， R^7 是氢或 $-CH_2OCH_3$ ，并且 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢；

b) 化合物，其中当 R^1 是 $=O$ 时， R^2 是氰基， R^3 是 $-C(=O)OCH_3$ ，和 R^3 , R^4 , R^5 , 和 R^6 是氢；

c) 化合物，其中当 R^1 是 $=O$ 时， R^2 是 $-$ 甲基噻吩或苯基， R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 和 R^7 是氢；

d) 化合物，其中当 R^1 是 $=O$ 时， R^2 是甲基， R^5 是氢，羟基，氯，或溴， R^7 是氢或乙基吗啉基，并且 R^3 , R^4 , 和 R^6 是氢；

e) 化合物, 其中当 R^2 是甲基, R^5 是氯, 溴, 或氢, R^7 是氢或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吗啉基, 并且 R^1 , R^3 , R^4 , 和 R^6 是氢;

f) 化合物, 其中当 R^1 是哌嗪基, 用吡啶基、苯基、或甲基取代的哌嗪基时, R^2 是氢或甲基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 , 和 R^6 是氢;

g) 化合物, 其中当 R^1 是氯或溴时, R^2 是 C_1 - C_3 烷基, 苯基, 氨基, 苄基, 吗啉基, 氯, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, C_1 - C_3 烷基苯基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{苄基氯}$, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

h) 化合物, 其中当 R^1 是氯或溴时, R^3 是羟基, 氯, 溴, C_1 - C_3 烷基, 苯基, 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 并且 R^2 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

i) 化合物, 其中当 R^1 是氯时, R^2 是甲基, R^5 是羟基, 并且 R^3 , R^4 , 和 R^6 是氢;

j) 化合物, 其中当 R^1 是氯时, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

k) 化合物, 其中当 R^1 是羟基时, R^2 是 C_1 - C_4 烷基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

l) 化合物, 其中当 R^1 是 $-\text{C}_1$ - C_4 烷氧基, 或用 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷氧基, 或用苄基取代的哌啶基时, R^2 是氢或甲基, R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢, R^7 是不存在, 氢, 或甲基;

m) 化合物, 其中当 R^1 是 $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, 或 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 时, R^2 是氢或甲基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

n) 化合物, 其中当 R^1 是 $=\text{S}$ 时, R^2 是氢或甲基, R^7 是甲基或苄基, 并且 R^3 , R^4 , 和 R^6 是氢;

o) 化合物, 其中当 R^1 是 $=\text{S}$ 时, R^2 是甲基并且 R^5 是氯或 R^7 是甲基, 并且 R^3 , R^4 , 和 R^6 是氢;

p) 化合物, 其中当 R^1 是羟基时, R^2 是氢, 甲基, 或丁基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

q) 化合物, 其中当 R^1 是甲氧基时, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

r) 化合物, 其中当 R^1 是用吗啉基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基, 或用苄基取代的哌啶基时, R^2 是甲基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

s) 化合物, 其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

t) 化合物, 其中 R^1 是氰基或用以下基团取代的氰基: $-\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、环己醇、 $-\text{CH}_2\text{O}$ -三甲基二苯基甲硅烷基或用羟基取代的环己基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

u) 化合物, 其中 R^1 是用 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、吗啉基、三甲基二苯基甲硅烷基、或 $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 取代的氰基, R^2 是甲基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

v) 化合物, 其中 R^7 是氧基, 并且 R^2 是氢或甲基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

w) 化合物, 其中 R^1 是甲基, 并且 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

x) 化合物, 其中 R^2 是甲基, 并且 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

y) 化合物, 其中 R^1 是甲氧基羰基, R^3 是氢, 并且 R^2 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

z) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^2 是甲基, 氯苯基, 甲氧基苯基, 乙基苯基, 乙基甲氧基苯基, 丙基苯基, 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 , R^5 和 R^6 是氢, 并且 R^7 是不存在或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;

aa) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{OR}^{80}$ 其中 R^{80} 是乙基吗啉基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 并且 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

bb) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^3 是 $-\text{NH}_2$, 并且 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

cc) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^5 和 R^6 是甲氧基, 并且 R^3 和 R^4 是氢;

dd) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^3 是甲基和 R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

ee) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^5 是氯, 并且 R^3 , R^4 和 R^6 是氢;

ff) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}$ -氯苯基, 并且 R^2 和 R^3 形成苯基集团, 并且 R^4 , R^5 和 R^6 是氢;

gg) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^4 和 R^5 是甲氧基, 并且 R^2 , R^3 和 R^6 是氢;

hh) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$, R^2 是乙基甲氧基苯基, R^7 是羧乙基或羧丙基, 并且 R^3 , R^4 和 R^6 是氢;

ii) 化合物, 其中 R^1 是 $-\text{NHR}^{22}$ 其中 R^{22} 是乙基吗啉基, 用 $=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 取代的乙基吗啉基, R^2 是氢, 甲基, 乙基,

-CHO, -CH₂OH, -COOH, 氯, -CH₂CH₂NH₂, -NO₂, -C≡N, -C(=O)OCH₂CH₃, 或-C(=O)NH₂, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

jj) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是乙醇, 甲基哌啶基苄基, 乙基哌啶基, 乙基哌啶基苄基, 或丁基哌啶基苄基, R 是氢, 甲基, 或-C(CH₃)₂, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

kk) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是氢, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

ll) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂ 或乙基吗啉基, R³ 是乙基, 并且 R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

mm) 化合物, 其中 R¹ 是-NHNH₂, R³ 是氢, 烷基, 或苯基, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

nn) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是 NH₂, -CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)(CH₃), 乙基吗啉基, 用=O、乙基苯基、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(-CH₂CH₂CH₃)₂、乙基哌啶基、或乙基哌啶基苄基取代的乙基吗啉基, R² 是甲基, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

oo) 化合物, 其中 R¹ 是吗啉基, R² 是-C(F)₃, -C(=O), -CH₂OH, -C(=O)H, -COOH, 氯, -NO₂, 或氰基, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

pp) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是庚基, 苯基, 苄基, 或乙基苯基, R² 是氢, 甲基, 或氯苯基, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

qq) 化合物, 其中 R¹ 是-NR²¹ 其中 R²¹ 是苯基和 R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

rr) 化合物, 其中 R¹ 是吗啉基和 R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

ss) 化合物, 其中 R¹ 是甲基哌嗪基并且 R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

tt) 化合物, 其中 R¹ 是-NHCH₂CH₂OH 或 NHCH₂CH₂OCH₃, R² 是苯基和 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

uu) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是乙基氨基, 丁基氨基, 乙基氨基甲基, 并且 R² 是氢, 甲基, 或-C(=O)NH₂, 并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢;

vv) 化合物, 其中 R¹ 是-NHR²² 其中 R²² 是乙基哌啶基, 甲基哌啶基苄基, 哌啶基苄基, 乙基哌啶基苄基, 甲基吡咯烷基甲基, 乙基哌嗪基苄基,

-CH₂C(=O)- 哌嗪基苄基， -C(=O)- 甲基萘基，
-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)(C₇H₇), -CH₂C(=O)-哌啶基苄基， -C(=O)-甲基
哌啶基苄基，或-CH(CH₃)₂，并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢；

ww) 化合物，其中 R¹ 是 -CHCH₂CH₂- 异喹啉基，
-NHCH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂，用稠合到苯基的哌啶基、-NHCH₂CH₂ 取代
的丙基，或用稠合到苯基部分的两个相邻碳原子的哌啶基取代的
-NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂；

xx) 化合物，其中 R¹ 是用两个吡咯烷基基团取代的-NH； R³ 是甲基，
并且 R², R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢；

yy) 化合物，其中 R¹ 是-COOCH₃， R³ 是甲基，并且 R², R⁴, R⁵ 和 R⁶
是氢；

zz) 化合物，其中 R¹ 是氢， R² 是甲基， R⁷ 是氧；

aaa) 化合物，其中 R⁷ 是甲基或氧，并且 R¹, R², R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢；

bbb) 化合物，其中 R¹ 是-NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂， R³ 是乙基，并且
R², R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢；和

ccc) 化合物，其中 R¹ 是 -NHCH₂CH(OH)(CH₃) 或
NHCH₂CH₂NHCH₂CH₂OH， R² 是甲基，并且 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 是氢。

在一个方面中，提供式 I 的化合物，其中：(a) R¹ 是任选取代的卤素，
羟基，烷基，链烯基，烷氧基，氰基，氨基，环烷基，-磺酰基，亚磺酰基，
烃硫基，硫代芳基，硫代烷基，羰基，甲硅烷基，哌嗪基，哌啶基，吡咯
烷基，吗啉基，-SR²⁴ 其中 R²⁴ 是任选取代的烷基，羰基，羧基，氨基甲酰
基，芳基，杂环基，或杂芳基；(b) R² 是任选取代的卤素，羟基，烷基，
链烯基，烷氧基，羰基，羧基，苯基，苄基，氨基，芳基，氰基，-COH，
哌嗪基，醇，哌啶基，吗啉基，或萘基；(c) R³ 是氢，卤素，羟基，烷基，
链烯基，烷氧基，苯基，哌嗪基，哌啶基，吡咯烷基，吗啉基，硫羟，烃
硫基，磺酰基，亚磺酰基，或硝基；(d) R⁴ 是氢，卤素，或硝基 (e) R⁵ 是
氢，卤素，烷氧基，或氨基；(f) R⁷ 是氢 卤素，羟基，烷基，链烯基，烷
氧基，羧基，吗啉代；咪唑基；哌嗪基，哌啶基，吡咯烷基，吗啉基或
R⁷ 是不存在并且在位置 1 的 N 和位置 6 的 C 之间存在双键；和/或(g) R¹
和 R², R¹ 和 R⁷ 或 R² 和 R³ 可以形成杂芳基或杂环。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是 Cl 或 Br， $-NH_2$ ，烷基， $-CN$ ， $=S$ ，甲硅烷基，磺酰基，硫代烷基，硫代芳基，哌嗪基，哌嗪基，哌啶基，哌啶基，吗啉基，吡咯烷基，吡咯基，或吡咯烷基，其可以用卤素， $=O$ ，烷氧基，链烯基，烷基，取代的烷基， $-CN$ ， $-SR^{24}$ 其中 R^{24} 是任选取代的甲基，乙基，苯基，杂环基，或杂芳基任选取代的，或用苯基或取代的苯基取代的 $-CO$ 。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^2 是羰基，哌嗪基，吗啉基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，或苯基， $-CN$ ， $-COH$ ， CH_2OH ， $-OCH_2CH_3$ ，或可以任选用烷基、烷氧基、氨基、卤素、苯基、取代的苯基、苄基、羟基、氨基、哌啶基、或吗啉基取代的烷基。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^3 是哌嗪基；取代的哌嗪基；可以任选用氨基取代的烷基；苯基；取代的苯基；可以任选用烷基或烷基胺(例如， $NHCOOC(CH_3)_3$)、羧基、或取代的羧基取代的氨基；羟基；或硝基。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^4 是硝基或氢。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^5 是氢，卤素， $-OCH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ，或 $-OCH_3$ 。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^7 是烷基，吗啉基，苄基，咪唑基， $-CH_2COOCH_2CH_3$ ， $CH_2C=COOCH_2CH_3$ ， $CH_2CH_2CH_2SO_2OH$ ， $CH_2CH_2CH_2SO_3^-$ ， $CH_2CH_2CH_2CH_2PO(OH)_2$ ，或 $CH_2CH_2CH_2PO(OH)_2$ 。

在本发明的另一个方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^7 是不存在的并且在位置 1 的 N 和位置 6 的 C 之间存在双键。

在进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ，和 R^7 独立地是取代的脂肪族，低级烷基取代的氨基，低级烷基取代的卤素，脂环族，或取代的脂环族。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是可以是取代(例如，用哌啶基部分)的哌嗪基；卤素；可以是取代的氨基；氰基； $-SR^{24}$ 其中 R^{24} 是烷基或芳基(例如苯基)，其可以是取代的(例如，卤素)；取代的烷基[例如，用卤素取代的烷基，诸如 $CH(Br)_2$]；吗啉基；可以是取代的吡

咯基；羟基： $-\text{OR}^{35}$ 其中 R^{35} 是烷基； $-\text{C}=\text{CHR}^{36}$ 其中 R^{36} 是烷基；或吡咯烷基。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^2 是氢；吗啉基；可以是取代(例如，用嘧啶基部分)的哌嗪基；苯基；烷基；烷氧基(例如 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$)；取代的烷基；取代的芳基(例如，苯基)；氰基；或羟基。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^3 是氢；羟基；可以是取代(例如，卤素)的烷基；可以是取代的氨基； $-\text{COR}^{37}$ 其中 R^{37} 是氢，羟基，烷氧基(例如 $-\text{OCH}_3$)；或，可以是取代(例如，烷基)的芳基(例如苯基)。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^4 是氢或卤素； R^5 是氢或卤素； R^6 是氢或卤素。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^7 是氢；可以是取代(例如，用苯基)的烷基； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^{38}$ 其中 R^{38} 是烷基， $-\text{CH}_2\text{C}=\text{COOR}^{38}$ 其中 R^{38} 是烷基， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ，吗啉基，苄基，咪唑基，或 $[\text{CH}_2]_n\text{PO}(\text{OH})_2$ 其中 n 是 1 至 6，特别是 3 或 4。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 和 R^2 形成可以任选用羧基取代的哌啶基环。

在本发明更进一步的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 和 R^7 形成可以任选用烷基、芳基、卤素、或羟基取代的嘧啶基环。

在特定的方面中， R^1 是 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 其中 R^{21} 是氢，并且 R^{22} 是可以是取代的氢，烷基，羰基，芳基，氨基，环烷烃，杂环基，或杂芳基。在实施方案中， R^{22} 可以包含或选自由下列组成的组：氢，可以用任选取代的羟基、烷基、氨基、羰基、羧基、吗啉基、异喹啉基、或可以用一个或多个任选取代的烷基取代的氨基取代的 C_1 - C_6 烷基(例如甲基或乙基)，苄基，羧基，醇基团，杂芳基或杂环基，丙醇基团，可以任选用卤素取代的苯基，可以用烷氧基、环己基取代的苄基，可以用任选取代的苯基取代的哌啶基，可以用烷基取代的吡咯烷基或吡咯烷基烷基， $-\text{COOR}^{40}$ 其中 R^{40} 是可以是取代的烷基，或 $[\text{CH}_2]_m$ -哌啶基其中 m 是 1 至 4，特别是 1 至 3 并且所述哌啶基任选用任选取代的烷基、苯基、或苄基取代。

在实施方案中， R^{22} 是 $-R^{60}R^{61}$ 其中 R^{60} 是 $-NH[CH_2]_wNH$ 其中 w 是1至4，特别是2或3，并且 R^{51} 是用嘧啶基取代的哌嗪基，所述嘧啶基可以是取代的，特别是用烷基取代的。

在实施方案中， R^{22} 是 $-R^{62}R^{63}$ 其中 R^{62} 是 $-[CH_2]_wN(CH_3)$ 其中 w 是1至4，特别是2或3，并且 R^{63} 是用嘧啶基取代的哌嗪基，所述嘧啶基可以是取代的，特别是用烷基取代的。

在本发明的方面中，提供式I的化合物，其中 R^1 是卤素特别是氯或溴， R^2 是可以取代的特别是用烷氧基(例如，甲氧基、二甲氧基)取代的烷基，可以用烷基、烷氧基、(例如，苄基、甲氧基苄基)、卤素(例如溴或氯)、或羰基取代的芳基，含有1至4个氮原子的取代的或未取代的饱和3至6-元杂单环基团[例如，哌啶基、和哌嗪基]或含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的取代的或未取代的饱和3至6-元杂单环基团[例如吗啉基；悉尼酮基]，特别是取代的吗啉基、哌嗪基、或用杂芳基取代的哌嗪基，所述杂芳基特别是含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团，特别是，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或哒嗪基，特别是嘧啶基，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另一个方面中，提供式I的化合物，其中 R^1 是卤素特别是氯或溴，并且 R^3 是含有1至4个氮原子的取代的或未取代的饱和的3至6-元杂单环基团[例如，哌啶基、和哌嗪基]或含有1至2个氧原子和1至3个氮原子饱和的3至6-元杂单环基团[例如吗啉基；悉尼酮基]，特别是取代的吗啉基，哌嗪基，或用烷基或杂芳基取代的哌嗪基，所述杂芳基特别是含有1至4个氮原子的不饱和的5至6元杂单环基团，特别是吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或哒嗪基，特别是嘧啶基，或 R^2 是取代的氨基，特别是用烷基或取代的烷基取代的氨基，特别是用烷氧基羰基取代的烷基，并且任选 R^2 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在另外的方面中， R^1 是卤素，特别是溴或氯，并且 R^2 和 R^3 形成不饱和的环，特别是苯基， R^5 是杂芳基，特别是含有1至4个氮原子的取代的

或未取代的不饱和 5 至 6 元杂单环基团, 特别是, 吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基, 特别是咪唑基, 并且任选 R^4 , R^6 和 R^7 是氢。

在另外的方面中, R^1 是卤素, 特别是溴或氯, 并且 R^4 是硝基并且任选 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , 和 R^7 是氢。

在另外的方面中, 本发明提供式 I 的化合物, 其中 R^1 是用烷基取代的硫羰(硫烷基); 取代的烷基, 特别是用取代的或未取代的含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吡咯烷基、咪唑啉基、哌啶基、和哌嗪基]或含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吗啉基; 悉尼酮基]取代的烷基, 特别是取代的吗啉基或哌啶基; 芳基; 取代的芳基; 羧基, 其可以用取代的或未取代的芳基取代; 任选 R^2 是烷基, 特别是低级烷基; 任选 R^3 是烷基, 特别是低级烷基或硝基; 任选 R^5 是烷氧基; 任选 R^7 是烷基; 并且任选 R^4 , R^5 , 和 R^6 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 是=S, 并且任选 R^2 是烷基, 特别是低级烷基, R^5 是烷氧基, 并且 R^3 , R^4 , R^6 和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 用取代的或未取代的芳基特别是取代的苯基取代的磺酰基, 并且任选 R^2 是烷基并且 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 是取代的或未取代的烷基或炔基, 特别是用芳基取代的烷基, 取代的芳基, 卤素, 氰基, 或用烷基取代的炔基; 并且任选 R^2 是烷基, R^7 是烷基, 并且 R^3 , R^4 , R^5 , 和 R^6 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 是氰基并且 R^2 是芳基或烷基, 并且任选 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 的一个或两个是含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吗啉基; 悉尼酮基], 特别是取代的吗啉基, 并且任选 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中, 提供式 I 的化合物, 其中 R^1 是含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如吡咯烷基], 它可以用取代的或

未取代的羧基取代； R^2 是烷基或卤素，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是羟基； R^2 是烷基或取代的烷基或 R^3 是含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如哌啶基、和哌嗪基]，其可以任选用杂芳基[例如，嘧啶基]取代，并且 R^2 或 R^3 的另一个是氢，并且任选 R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是含有 1 至 4 个氮原子饱和的 3 至 6-元杂单环基团[例如，哌啶基和哌嗪基]，它可以用下列基团取代：羧基或用烷基或烷氧基或用嘌呤基或取代的嘌呤基取代的羧基； R^2 是烷基或取代的烷基，特别是烷基芳基，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是=O，并且 R^2 是烷基、烷基芳基、氰基、烷氧基、或取代的烷氧基，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

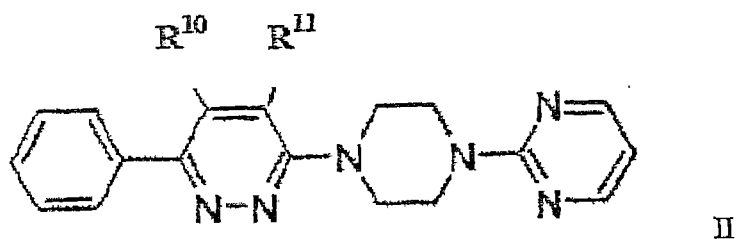
在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是烷氧基， R^2 是烷基、取代的烷基、或烷氧基，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 和 R^2 形成杂环基，特别是含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团，特别是包含 1 或 2 个氮原子的 6-元环[例如，哌啶基和哌嗪基]，其可以用例如烷基、卤素、羧基、或烷氧基羰基取代的，并且任选 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 和 R^7 形成杂芳基，特别是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或哒嗪基， R^2 是氢或烷基，并且 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在本发明另外的方面中，提供式 I 的化合物，其中 R^1 是可以是取代的特别是用烷基取代的甲硅烷基， R^2 是烷基，并且 R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 是氢。

在一个实施方案中， R^1 是哌嗪基或取代的哌嗪基，特别是用下面的式 II 的嘧啶基取代的哌嗪基。



因而，本发明也提供分离的和纯的，特别是，基本上纯的，式 II 的化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 的一个或两个独立地是取代或未取代的氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，烃硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷基烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，或氨基甲酰基，或其异构体或药物上可接受的盐。

在一个方面中，提供式 II 的化合物，其中 R^{10} 是氢；羟基；烷基；芳基[例如苯基，其任选是取代的(例如，卤化物)]；哌嗪基，其可以是取代的(例如用嘧啶基取代的)； $-NR^{55}R^{56}$ 其中 R^{55} 是氢或烷基，并且 R^{56} 是可以是取代的苯基或可以是取代的烷基(例如氨基，特别是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ； $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$)；可以是取代的吗啶基；或 $-\text{SR}^{25}$ 其中 R^{25} 是可以是取代的苯基；并且 R^{11} 是氢，或可以是取代的芳基(例如苯基)。

在本发明的特定方面中，提供式 II 的化合物，其中 R^{10} 是氢，卤素，任选取代的羟基，烷基，吡啶基，苯基，苄基，哌嗪基，氨基，吗啶基，或 $-\text{SR}^{24}$ 其中 R^{24} 是烷基或芳基。在一个实施方案中， R^{10} 是 $-\text{NH}[\text{CH}_2]_m\text{NR}^{60}\text{R}^{61}$ 其中 m 是 1 至 6，特别是 2 至 4， R^{60} 是氢， R^{61} 是羧基，特别是 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ 。

在本发明的一个方面中，提供式 II 的化合物，其中 R^{11} 是氢，卤素，任选取代的烷基，吡啶基，哌啶基，吗啶基，哌嗪基，或苯基。

在本发明的另一个方面中，提供式 II 的化合物，其中 R^{10} 和 R^{11} 都不是氢。

在本发明特定实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 的一个或多个是烷基，特别是 C_1 - C_6 烷基并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一个是氢。

在本发明特定实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 的一个或多个是芳基，特别是苯基或苄基并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一个是氢。

在本发明特定实施方案中，式 II 的化合物是表 3 中的化合物，更具体而言是 MW01-2-065LKM，MW01-2-069SRM，MW01-2-151SRM，MW01-5-188WH，MW01-6-127WH，MW01-6-189WH，MW01-7-107WH，及其衍生物。

本发明也提供分离的和纯的，特别是，基本上纯的，式 III 的化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地是取代或未取代的氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，或氨基甲酰基，或其异构体或药物上可接受的盐。

本发明也提供分离的和纯的，特别是，基本上纯的，式 IV 的化合物，其中 R^{70} 和 R^{71} 独立地是取代或未取代的氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，或氨基甲酰基，或其异构体或药物上可接受的盐。

在一个方面中，本发明涉及式 IV 的化合物，其中 R^{70} 是杂环基，特别是含有 1 至 4 个氮原子的饱和的 3 至 6-元杂单环基团，更具体而言是吡咯烷基，咪唑啉基，哌啶基，和哌嗪基，特别是哌嗪基或哌啶基，其可以用烷基特别是甲基、二甲基，环烷基特别是环己基，芳基特别是苯基取代

的, 取代的或未取代的含有 1 至 5 个氮原子的不饱和的稠合杂环基团, 特别是, 吡啶基, 异吡啶基, 中氮茛基, 吡唑基, 喹唑啉基, 蝶啶基, 喹诺里西啶基, 2,3-二氮杂萘基, 1,5-二氮杂萘基, 喹啉基, 噌啉基, 菲啶基, 吡啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 咪唑基, 嘌呤基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 或吡唑基, 特别是用氧基取代的苯并咪唑基。

本发明还涉及式 IV 的化合物, 其中 R^{70} 是氨基或取代的氨基, 并且任选 R^{71} 是芳基, 特别是苯基。在一个方面中, R^{70} 是 $-N-R^{21}$ 其中 R^{21} 是氢或烷基, 特别是 C_1-C_6 烷基, 更具体而言是甲基或二甲基, 或 $-N-R^{21}R^{22}$ 其中 R^{21} 是氢或烷基, 特别是 C_1-C_6 烷基, 更具体而言是甲基并且 R^{22} 是用氨基或取代的氨基取代的烷基, 杂环基, 取代的杂环基, 或环烷基。在一个实施方案中, R^{70} 是 $-N-R^{21}R^{22}$ 其中 R^{21} 是氢或烷基, 特别是 C_1-C_6 烷基, 更具体而言是甲基并且 R^{22} 是 C_1-C_6 烷基, 特别是用环烷基特别是环丙基取代的甲基或乙基, 杂环的特别是哌啶基, 吡咯烷基, 或吗啉基, 其可以是取代的特别是用芳基特别是苯基取代的。

式 IV 的化合物可以包含表 5 中的结构 124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、或 139 或其衍生物。

本发明也提供分离的和纯的, 特别是, 基本上纯的, 式 V 的化合物, 其中 R^{50} 和 R^{51} 独立地是取代或未取代的氢, 羟基, 烷基, 链烯基, 炔基, 亚烷基, 亚链烯基, 烷氧基, 链烯氧基, 环烷基, 环链烯基, 芳基, 芳氧基, 芳基烷氧基, 芳酰基, 杂芳基, 杂环基, 酰基, 酰氧基, 磺酰基, 亚磺酰基, 炔硫基, 氨基, 亚氨基, 叠氮基, 硫羰, 硫代烷基, 硫代烷氧基, 硫代芳基, 硝基, 脲基, 氰基, 卤素, 甲硅烷基, 甲硅烷氧基, 甲硅烷硫基, $=O$, $=S$, 羧基, 羰基, 或氨基甲酰基, 或其异构体或药物上可接受的盐。

本发明涉及式 V 的化合物, 其中 R^{50} 是取代的或未取代的氢, 烷基, 芳基, 或杂环基; R^{51} 是取代的或未取代的氢或烷基, 并且 R^{52} 是取代的或未取代的氢, 烷基, 环烷基, 杂芳基或卤素。在一个方面中, 本发明涉及式 V 的化合物, 其中 R^{50} 是氢, 用烷基特别是甲基或三甲基取代的 C_1-C_6 烷基, 苯基, 或含有 1 至 4 个氮原子的 3 至 6-元杂单环基团更具体而言是哌啶基或吗啉基, R^{51} 是氢或烷基特别是甲基, 并且 R^{52} 是氢, 烷基特别是甲

基，二甲基，乙基，或丙基，环己基，氯，或含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，或哒嗪基，特别是吡啶基。在一个实施方案中， R^{50} 是芳基， R^{51} 是氢，并且 R^{52} 是 C_1 - C_6 烷基。

式 V 的化合物可以包含化合物 MW01-7-057WH，或表 5 中的结构 32、34、36、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、63、69、70、71、75、76、77、78、79、80、81、和 82 或其衍生物。

在一些实施方案中，本发明提供新的有机化合物，和/或其杂环的衍生物，描述在表 2、3、4 或 5 中。

可以用于改性式 I、II、III、IV、或 V 的化合物的衍生物基团可以在美国专利申请号 20030176437 (为了全部目的将其通过参考全部结合于此)中找到。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以是前药的形式，所述前药在体内转化成活性化合物。例如，在式 I 的化合物中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ，和 R^7 的一个或多个可以包含在施用到受试者后可裂解的基团以提供活性(例如，治疗活性的)化合物，或随后产生所述活性化合物的中间体化合物。可裂解的基团可以是酶法或非酶法除去的酯。

式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以包含载体，诸如一种或多种聚合物、糖类、肽或其衍生物，其可以直接或间接共价结合到所述化合物。可以用这里描述的取代基取代的载体非限制性地包括一种或多种烷基，氨基，硝基，卤素，硫羟，硫代烷基，硫酸盐或酯，磺酰基，亚磺酰基，亚砷，羟基基团。在本发明的方面中，所述载体是氨基酸，所述氨基酸包括丙氨酸、甘氨酸、脯氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天门冬酰胺、丙氨酰-丙氨酰，脯氨酰-甲硫氨酰，或甘氨酰-甘氨酰。载体也可以包括将式 I、II、III、IV、或 V 的化合物靶向特定组织或器官的分子。因而，载体可以促进或增强式 I，II，III，IV 或 V 的化合物到脑的转运。

方法

可以利用本领域普通技术人员已知的反应和方法制备式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，在考虑那些知识和本申请的公开内容、包括所述实施例的情况下。所述反应在适合于所使用的试剂和原料并适于所述反应实现的溶剂中进行。有机合成领域技术人员应当理解，所述化合物上存在的官能度应该与提出的反应步骤一致。这将有时需要修改合成步骤的顺序或在另一种上选择一种特别的过程方案，以便获得本发明的所需化合物。同样应当承认，合成路线的开发中的另一个主要考虑是保护基的选择，所述保护基用于保护存在于本发明中所描述化合物中的反应官能团。对于技术人员描述许多备选方案的权威解释是 Greene 和 Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)。

用于制备化合物或本发明的原材料和试剂或者是从商业厂商获得或者是通过本领域普通技术人员已知的方法、按照下列参考文献中描述的步骤制备的，如 Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; *Organic Reactions*, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991; March J.: *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N. Y.; and 5 Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989。

原材料、中间体、和式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以利用常规方法分离和纯化，所述方法诸如沉淀、过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可以利用常规方法表征式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，所述方法包括物理常数和光谱法，特别是 HPLC。

本质上是碱性的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可以与多种无机和有机酸形成广泛多样的不同盐。在实践中，合乎需要的是首先从作为药物上不能接受的盐反应混合物分离式 I、II、III、IV、或 V 的化合物然后将后者转化成游离碱化合物，通过用碱性试剂处理并随后将所述游离碱转化成药物上可接受的酸加成盐。通过将所述碱化合物与基本上当量数的所选择的无机或有机酸在水溶剂介质或在适合的有机溶剂诸如甲醇或乙醇中处

理而容易地制备式 I、II、III、IV、或 V 的碱化合物的酸加成盐。在小心蒸发所述溶剂后，获得所需的固体盐。

本质上是酸性的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物能够与多种药理上可接受的阳离子形成碱盐。可以通过常规方法制备这些盐，通过将相应的酸性化合物与含有所需药理上可接受阳离子的水溶液处理然后蒸发得到的溶液至干燥，优选在减压之下。备选地，可以通过将所述酸性化合物的低级烷醇溶液和所需碱金属醇盐一起混合然后用和之前一样的方法蒸发得到的溶液至干燥而制备它们。在任一个情况中，一般采用化学计量的试剂数量以保证反应完全和最大的产物收率。

在特定的方面中，本发明提供制造在这里公开的化合物的方法，所述方法包含提供的步骤(见，例如，图和材料与方法)。用于 Pyr PCT 申请的广泛的过程说明

在一个方面中，本发明提供用于制备式 II 的化合物的方法，所述化合物，其中 R11 是氢并且 R10 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，所述方法包含将其中 R10 是卤素特别是氯并且 R11 是氢的式 II 的化合物在适合的条件与硼酸反应，所述硼酸用含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团取代，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，以制备式 II 的化合物，其中 R11 是氢并且 R10 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基。在一个实施方案中，R10 是用卤素取代的苯基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R11 是氢并且 R10 是取代的芳基，所述方法包含将其中 R10 是卤素特别是氯并且 R11 是氢的式 II 化合物在适当的条件下与取代的芳基硼

酸反应以制备式 II 的化合物，所述化合物，其中 R11 是氢并且 R10 是取代的芳基。在一个实施方案中，R10 是用卤素取代的苯基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是烷基，所述方法包含将其中 R11 是卤素特别是氯并且 R10 是氢的式 II 化合物在适当的条件下与烷基硼酸反应以制备式 II 的化合物，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是烷基。在一个实施方案中，R11 是低级烷基，特别是甲基或乙基，和其中 R11 是氯的式 II 化合物与低级烷基硼酸在适当的条件下反应，所述低级烷基特别是甲基或乙基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是烷基，所述方法包含将在 C3 位置用卤素(例如，氯)、在 C4 位置用烷基、并且在 6 位置用苯基取代的哒嗪与 2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶在适合的条件下反应而制备式 II 的化合物，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是烷基。在一个实施方案中，R11 是甲基或乙基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是芳基，所述方法包含将其中 R10 是氢并且 R11 是卤素(例如，氯)的式 II 化合物，与在 C3 位置用卤素(例如，氯)、在 C4 位置用芳基、和在 6 位置用苯基取代的哒嗪，与 2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶在适合的条件下反应以制备式 II 的化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是芳基。在一个实施方案中，R11 是苯基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，所述方法包含将其中 R11 是卤素特别是氯并且 R10 是氢的式 II 化合物，与用含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团取代的硼酸反应在适合的条件下制备式 II 化合物，所述 5 至 6 元杂单环基团特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，所述式 II 化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是

含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基。

在一个实施方案中，本发明提供用于制备式 II 的化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是吡啶基，所述方法包含将其中 R11 是卤素特别是氯并且 R10 是氢的式 II 化合物，与吡啶基硼酸在适合的条件反应以制备式 II 的化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是吡啶基。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，所述方法包含将在 C3 位置用卤素、C4 位置用含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团、并且在 6 位置用苯基取代的哒嗪，所述 5 至 6 元杂单环基团特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，与 2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶在适合的条件反应而制备式 II 化合物，所述式 II 化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基。

在一个实施方案中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是吡啶基，所述方法包含将在 C3 位置用卤素、在 C4 位置用吡啶基、和 6 位置用苯基取代的哒嗪，与 2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶在适合的条件反应而制备其中其中 R10 是氢并且 R11 是吡啶基的式 II 化合物。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，所述化合物，其中 R10 是氢并且 R11 是哌啶基或取代的哌啶基，所述方法包含将其中 R11 是卤素特别是氯并且 R10 是氢的式 II 化合物，与哌嗪基或取代的

哌嗪基在适合的条件下反应以制备其中R10是氢并且R11是哌啶基或取代的哌啶基的式II化合物。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式I化合物的方法，所述化合物，其中R1是哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基，R2是芳基，R3，R4，R5和R6是氢并且R7是不存在的，所述方法包含将在C3位置用卤素、在C4位置用芳基取代的哒嗪，与哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基在适合的条件下反应以制备式I化合物，所述式I化合物，其中R1是哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基，R2是芳基，R3，R4，R5和R6是氢并且R7是不存在的。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式I化合物的方法，所述化合物，其中R1是哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基，R2是含有1至4个氮原子的不饱和的5至6元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，R3，R4，R5和R6是氢并且R7是不存在的，所述方法包含将在C3位置用卤素、在C4位置用含有1至4个氮原子的不饱和的5至6元杂单环基团取代的哒嗪，所述杂单环基团特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，与哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基在适合的条件下反应以制备式I化合物，所述式I化合物，其中R1是哌嗪基或用烷基、芳基、或环烷基取代的哌嗪基，R2是含有1至4个氮原子的不饱和的5至6元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，更具体而言是吡啶基，R3，R4，R5和R6是氢并且R7是不存在的。

在另一个方面中，本发明提供用于制备式I化合物的方法，所述化合物，其中R1是取代的氨基特别是用取代的吗啉基特别是吗啉代乙基取代的氨基，R2是芳基或含有1至4个氮原子的不饱和的5至6元杂单环基团，特别是，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基，或四唑基，特别

是吡啶基, R3, R4, R5 和 R6 是氢并且 R7 是不存在的, 所述方法包含将在 C3 位置用卤素、在 C4 位置用芳基或含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团取代的哒嗪, 所述杂单环基团特别是, 吡咯基, 吡咯啉基, 咪唑基, 吡唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基, 或四唑基, 更具体而言是吡啶基, 与取代的氨基在适合的条件下反应以制备式 I 化合物, 所述取代的氨基特别用取代的吗啉基特别是吗啉代乙基取代的氨基, 所述式 I 化合物, 其中 R1 是取代的氨基特别用取代的吗啉基取代的氨基, R2 是芳基, R3, R4, R5 和 R6 是氢并且 R7 是不存在的。

在另一个方面中, 本发明提供用于制备式 V 化合物的方法, 所述化合物, 其中 R50 是芳基, R51 是氢, 并且 R52 是烷基, 所述方法包含将在位置 C3 用卤素、在位置 C4 用芳基并且在位置 6 用烷基取代的哒嗪, 与 1-(2-嘧啶基)哌嗪在适合的条件下反应以制备式 V 化合物, 所述化合物, 其中 R50 是芳基, R51 是氢, 并且 R52 是烷基。

在另一个方面中, 本发明提供用于制备式 I 化合物的方法, 所述化合物, 其中 R1 是取代的氨基, R2 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团, 特别是, 吡咯基, 吡咯啉基, 咪唑基, 吡唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基, 或四唑基, 特别是吡啶基, R3, R4, R5 和 R6 是氢并且 R7 是不存在的, 所述方法包含将在 C3 位置用卤素、在 C4 位置用含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团、在 C6 位置用苯基的哒嗪, 与取代的氨基在适合的条件下反应以制备式 I 化合物, 所述杂单环基团特别是, 吡咯基, 吡咯啉基, 咪唑基, 吡唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基, 或四唑基, 特别是吡啶基, 所述式 I 化合物, 其中 R1 是取代的氨基, R2 是含有 1 至 4 个氮原子的不饱和的 5 至 6 元杂单环基团, 特别是, 吡咯基, 吡咯啉基, 咪唑基, 吡唑基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基, 或四唑基, 特别是吡啶基, R3, R4, R5 和 R6 是氢并且 R7 是不存在的。

在式 II 化合物的制备中, 可以利用的关键前体(见, 例如, 图 1)是商业获得的并且不用进一步纯化直接用于图解化合物 MW01-3-183WH 的合

成。可以合成化合物，收率为 81-96%。全部纯化的化合物可以用 HPLC、质谱和 NMR 表征以便证实合成法。在图 1 中，显示了用于合成 MW01-3-183WH 的合成方案，在位置 6 具有无约束的芳环并且在位置 5 没有修饰。试剂和条件：(a) 1-BuOH、NH₄Cl、2-(哌嗪-1-基)嘧啶。

因而，在一个方面中，本发明提供用于制备式 II 化合物的方法，其中将取代的 6-苯基哒嗪与 2-(哌嗪-1 基)嘧啶反应而产生式 II 的化合物，所述化合物，其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 是氢。其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 是氢的式 II 化合物可以在适合的条件下并且与适合的试剂反应而引入基团 R¹⁰ 和 R¹¹，所述基团 R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地是氢，羟基，烷基，链烯基，炔基，亚烷基，亚链烯基，烷氧基，链烯氧基，环烷基，环链烯基，芳基，芳氧基，芳基烷氧基，芳酰基，杂芳基，杂环基，酰基，酰氧基，磺酰基，亚磺酰基，炔硫基，氨基，亚氨基，叠氮基，硫羟，硫代烷基，硫代烷氧基，硫代芳基，硝基，脲基，氰基，卤素，甲硅烷基，甲硅烷氧基，甲硅烷基烷基，甲硅烷硫基，=O，=S，羧基，羰基，氨基甲酰基，或甲酰胺。

本发明化合物、组合物和方法的治疗功效和毒性可以由标准药物程序在细胞培养中或用实验动物确定，诸如由计算统计参数诸如 ED₅₀(在 50% 的群体中治疗有效的剂量)或 LD₅₀(致 50% 的群体死亡的剂量)统计法。治疗指数是治疗对毒性作用的剂量比并且可以将其表示为 ED₅₀/LD₅₀ 比。优选显示大治疗指数的药物组合物。例如，一种或多种治疗效果，特别是在这里公开的有益效果，可以在受试者或疾病模型中证明，例如，具有阿尔茨海默病症状的 TgCRND8 小鼠。

用这里公开的化合物进行生物学调查，如由 HPLC/MS 分析确定，是 >95% 同源的。作为分级的、细胞基筛选规程的一部分，通过用 LPS 刺激的 BV-2 小鼠小神经胶质的细胞，对于它们的阻滞 IL-1 β 和 TNF α 生产的能力筛选所述化合物。对于 MW01-3-183WH 的数据显示在图 2 中。可以用于改性本发明化合物的衍生物基团可以在美国专利申请号 20030176437 (为了全部目的通过参考将其全部结合于此)中找到。

在这里公开的化合物可以对于肝毒性测试，所述肝毒性是对于经口施用的化合物的重要初始考虑，因为肝是初始药物代谢的主要部位并且对于动物的总代谢和体内稳态是决定性的。动物中体内肝毒性试验的实施例在

实施例 2 中说明。在这里公开的化合物也可以对于心脏安全性测试，通过对于 hERG 通道抑制测试，例如利用在实施例 3 中说明的方法。

组合物和试剂盒

可以将本发明的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物配制成用于施用到受试者的药物组合物。基于预定的施用形式，并且与常规药物的实施相容，本发明的药物组合物或其级分包含适合的药物上可接受载体、赋形剂、和媒介物。适合的药物的载体、赋形剂、和媒介物描述在标准文本中，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA 1985)。例如以胶囊或片剂形式用于口服，可以将所述有效组分与经口的、非毒性的药物上可接受的惰性载体组合，所述惰性载体诸如乳糖、淀粉、蔗糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、葡萄糖、硫酸钙、磷酸二钙、甘露糖醇、山梨糖醇等。对于液态中的口服，所述药物组分可以与任何经口的、非-毒性的、药物上可接受的惰性载体组合，所述惰性载体诸如乙醇、甘油、水等。适合的粘合剂(例如明胶，淀粉，玉米甜味剂，天然的糖类包括葡萄糖；天然的和合成的胶，和蜡)，润滑剂(例如油酸钠，硬脂酸钠，硬脂酸镁，苯甲酸钠，乙酸钠，和氯化钠)，崩解剂(例如淀粉，甲基纤维素，琼脂，膨润土，和黄原酸胶)，增香剂，和着色剂也可以组合在所述组合物或其组分中。如这里所描述的组合物还可以包含润湿或乳化剂，或 pH 缓冲剂。

本发明的组合物可以是液体溶液，悬浮液，乳剂，片剂，丸剂，胶囊，缓释制剂，或粉末。可以将所述组合物与常规的粘合剂和载体诸如甘油三酸酯配制成栓剂。口服制剂可以包括标准载体诸如药物级别的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。已知多种递送系统并且可用于施用本发明的组合物，所述递送系统例如脂质体中胶囊化、微粒、微胶囊等。

用于肠胃外施用的制剂可以包括水溶液、糖浆剂、水或油悬浮液和与食用油的乳剂，所述食用油诸如棉子油、椰子油或花生油。可以用于水悬

浮液的分散或悬浮剂包括合成的或天然的胶，诸如黄蓍胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、和聚乙烯吡咯烷酮。

用于肠胃外施用的组合物可以包括无菌水或非水溶剂，诸如水、等渗盐水、等渗压的葡萄糖溶液、缓冲溶液、或其它方便用于治疗活性剂的肠胃外施用的溶剂。为肠胃外施用设计的组合物也可以包括常规添加剂诸如稳定剂，缓冲液，或防腐剂，例如抗氧化剂诸如甲基羟基苯甲酸盐或类似的添加剂。

可以将本发明的组合物配制为如这里所描述的藥物上可接受的盐。

本发明的组合物可以通过下列方式灭菌：例如，通过细菌保留过滤器过滤、灭菌剂加入到所述组合物、所述组合物的照射、或加热所述组合物。备选地，可以提供本发明的化合物或组合物作为无菌固体制剂，例如冻干粉末，在使用之前容易立即溶解在无菌溶剂中。

在药物组合物已经制备以后，可以将它们置于适当的容器并标记用于指示病症的治疗。对于本发明组合物的施用，这样的标记将包括量、频率、和施用方法。

本发明也提供药物的包装或试剂盒，其包含一个或多个用一种或多种本发明药物组合物成分装满的容器以提供有益效果，特别是持续的有益效果。伴随这样的容器的可以是多种书面材料诸如使用说明书，或由政府机构指定形式的注意事项，所述政府机构规定药剂或生物制品的标记、制造、用途或销售，其注意事项反映用于人施用的制造、用途、或销售。

本发明也提供试剂盒，所述试剂盒包含本发明的化合物或药物组合物。所述试剂盒可以是容纳容器并且也容纳用于将所述组合物施用到受试者的说明书的包装，所述容器含有本发明的组合物。

应用

本发明预期式 I、II、III、IV、或 V 化合物和包含同样化合物的组合物用于治疗这里所公开疾病的用途，特别是预防、和/或改善这里所公开疾病的疾病严重性、病征、和/或复发周期性。本发明也预期利用本发明的化合物、组合物或疗法在哺乳动物中治疗疾病。实施方案中的本发明可以提供

包含提供有益效果的化合物的组合物，所述有益效果包括更大的溶解度、稳定性、功效、效能、和/或应用，特别是更大的溶解度和稳定性。

对于许多药物范围和疾病治疗，用于新的治疗介入的新的化合物和方法是需要的。例如，慢性和急性炎性病症形成疾病的基础，所述疾病影响全部器官系统，包括，但不限于，哮喘、急性炎性疾病、脉管炎性疾病、慢性炎症、动脉粥样硬化、血管疾病、心肌炎、肾炎、局限性回肠炎、关节炎、I 和 II 型糖尿病和有关的脉管病理。这些炎性病症的发生率是在上升的并且费用是巨大的。例如，仅对于一种形式的炎性疾病，阿尔茨海默病，直接成本(诸如药物治疗、医生费用、和护理院照顾)和间接成本(那些遭受阿尔茨海默病的人的生产力损失和那些照顾这些个体的生产力损失)估计每年超过一百亿美元。

根据下列实例和相关讨论，本发明提供多种方法，所述方法涉及调节炎症、神经胶质激活或磷酸化途径和/或其相关的新的治疗路线。在这里其它部分更充分地说明，这样的方法包括但不限于本发明的化合物和组合物的用途，优选以剂量依赖方式，选择性抑制蛋白激酶活性、神经胶质激活应答、氧化应激相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累、细胞的细胞凋亡和/或死亡有关的蛋白激酶活性、和/或促炎细胞因子应答诸如白介素或肿瘤坏死因子生产。这样的方法可以包括组合物的制备和/或配制，与随后到激活的胶质细胞、组织、培养物或相关的生理体系或介质的施用和/或递送，这样的施用/递送在足以影响所需调整和/或抑制的剂量或组合浓度中，基本上不抑制其它的所需内源抗-炎性的应答。

在一个方面中，本发明涉及神经元细胞死亡的抑制。选择性的神经元细胞死亡是许多神经变性疾病的病理学特征要素，所述疾病包括阿尔茨海默病(AD)、和外伤性的脑损伤，和中风。本发明的选择化合物和组合物可以用于减少或抑制 A β -诱导的神经元细胞死亡并且特别是减少或抑制钙调蛋白调节的蛋白激酶，诸如死亡有关的蛋白激酶(DAPK)。

在一些实施方案中，本发明提供抑制细胞信号传导分子生产(例如，IL-1 β 和 TNF α)的方法，所述方法包含施用组合物，所述组合物包含一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 化合物，特别是一种或多种在这里的图和表

中描述的化合物，特别是在表 2、3、4、或 5 中描述的化合物，或这些化合物的衍生物。

本发明也提供化合物(例如，在所述图和表中列出的化合物)用于，1)降低促炎性细胞因子(例如，TNF α 或 IL-1 β)的量，和/或 2)保持后突触蛋白质(例如，PSD-95)的正常水平。在一些实施方案中，促炎性细胞因子的减少将细胞因子降低至在正常健康的个体中发现的水平。在一些实施方案中，将所述化合物提供到显示炎症性疾病(例如，阿尔茨海默病)特征的个体，因此用所述化合物的治疗减少由所述疾病引起的异常高的促炎性细胞因子生产(例如，A β -诱导的促炎性细胞因子增加)。

在另一个方面中，本发明的选择化合物和组合物可以用于，在阿尔茨海默病及其它神经变性病症、和脑损伤，和中风中，调节细胞因子-介导的神经元细胞死亡，特别是调节细胞因子-诱导的 NO 产生、通过 Fas/TNFR 家族的死亡受体的 TNF α 信号传导的产生、和/或 DAPK。已经在下列文献中评述了在神经元细胞死亡中涉及促炎性细胞因子和 NO 的证据：Akiyama, H., 等, (2000) *Neurobiol. Aging* 21, 383-421; Prusiner, S.B. (2001) *New Engl. J. Med.* 344, 1516-1526)。细胞因子-诱导的神经元死亡可能涉及 DAPK。

部分地，除大脑神经胶质和神经元之外，本发明也涉及细胞死亡或组织损失和细胞激活的抑制。例如，细胞激活和组织损伤是其它疾病诸如急性肺损伤(ALI)的特征。由于败血症、创伤或机械通气引起的 ALI 与高死亡率和发病率有关，对于 ALI 的治疗还存在少数有效疗法。在败血症期间 ALI 是常见的，其本身具有等于急性心肌梗塞的年致死率。内皮细胞(EC)功能障碍和激活已经涉及与 ALI 有关的体内应答，和 EC 蛋白激酶，诸如肌球蛋白轻链激酶(MLCK)，已经表明对于 EC 障碍作用和激活是决定性的。类似地，心对于应激和急性损伤的应答导致急性和慢性损伤，其中蛋白质磷酸化调节途径和细胞激活已经是与细胞死亡和组织损伤有关系的。MLCK 和相关酶类诸如 Rho 激酶已经涉及这些过程并且可以是新治疗剂的靶。因此，式 I、II、III、IV、或 V 的化合物可用于减少肺或血管组织中来自缺氧-局部缺血损伤、急性肺损伤和/或内皮细胞功能障碍。

在本发明的另一个方面中，提供用于在受试者治疗疾病的方法，所述疾病涉及或特征在于炎症，特别是神经炎症，所述方法包含将治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物或其药物上可接受的盐施用到受试者。在进一步的方面中，提供用于在受试者治疗病症的方法，所述病症涉及炎症，特别是神经炎症，所述方法包含将治疗有效量的包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者。

在进一步的方面中，本发明提供一种方法，所述方法包括将式 I、II、III、IV、或 V 的治疗化合物、或其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者，其抑制或减少神经炎症、神经胶质激活、促炎性细胞因子、氧化应激相关的酶类、急性期蛋白和/或补体级联系统的组分。

在另一个方面中，本发明提供一种方法用于在受试者中治疗与神经炎症有关的疾病，所述神经炎症可以用在这里公开的化合物减少或抑制，所述方法包含将治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者。

在另一个方面中，本发明提供在受试者中用于预防或抑制蛋白激酶特别是 DAPK 激活的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

在进一步的方面中，本发明提供在受试者中用于减少或抑制激酶活性、神经胶质激活、神经元细胞损坏、和/或神经元细胞死亡的方法，所述方法包含将治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到受试者。

在一些实施方案中，本发明提供抑制细胞信号传导分子生产(例如，IL-1 β 和 TNF α)的方法，所述方法包含施用包含一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 化合物的组合物，所述化合物特别是在图和表更具体而言是表 2、3、4 或 5 中描述的化合物，或这些化合物的衍生物。在一些实施方案中，

将一种或多种所述化合物，特别是在所述图和表更具体而言是表 2、3、4 或 5 中描述的化合物或这些化合物的衍生物，与其它认可的治疗剂联合施用以治疗炎性疾病(例如，神经炎性疾病，特别是阿尔茨海默病)。在一些实施方案中，本发明提供化合物(例如，所述图和表中列出的化合物)用于 1)降低促炎性细胞因子(例如， $\text{TNF}\alpha$ 或 $\text{IL-1}\beta$)的量和/或 2)保持后突触蛋白质(例如，PSD-95)的正常水平，用于研究、药物筛选、或治疗目的。在一些实施方案中，促炎性细胞因子的减少将细胞因子降低到在正常健康的个体中发现的水平。在一些实施方案中，将所述化合物提供到显示炎性疾病(例如，神经炎性疾病，特别是阿尔茨海默病)特征的个体，因此用所述化合物的治疗减少由所述疾病引起的异常高的促炎性细胞因子生产(例如， $\text{A}\beta$ -诱导的促炎性细胞因子增加)。

在一个方面中，本发明提供用于在遭受这样疾病(例如，神经炎性疾病，特别是神经变性的疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)的受试者中改善疾病进展或获得疾病的较不严重阶段的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物的组合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物。

本发明涉及延缓疾病(例如神经炎性疾病，特别是神经变性疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)进展的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

本发明也涉及增加患疾病(例如神经炎性疾病，特别是神经变性疾病，更具体而言是阿尔茨海默病)受试者存活率的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

本发明在治疗或预防神经变性疾病特别是阿尔茨海默病中具有特别的应用。在本发明的一个方面中，将式 I、II、III、IV、或 V 的化合物利用在阿尔茨海默病的治疗中。可以通过施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 的化合物治疗阿尔茨海默病。这样的治疗可以有效用于延迟阿尔茨海

默病的变性作用，具体地包括，而不是唯一地，神经炎症、中枢神经系统衰退、精神资质的损失、短期记忆丧失、和迷失方向。

在另一个方面中，本发明提供用于治疗阿尔茨海默病的方法，所述方法通过施用后达到延长的时期足以逆转或抑制下列的量提供包含本发明化合物的组合物：神经炎症、涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径激活、细胞信号传导分子生产、神经胶质激活或神经胶质激活途径和应答、促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF))、氧化应激相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累、急性期蛋白、补体级联系统组分、蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)、神经元细胞损坏、和/或神经元细胞死亡。

在进一步的方面中，本发明提供治疗需要治疗的患者中的阿尔茨海默病的方法，所述方法包含将组合物施用到所述个体，所述组合物以足以在施用后的持续期逆转或抑制下列的剂量提供本发明的化合物：神经炎症、涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径激活、细胞信号传导分子的生产、神经胶质的激活或神经胶质激活途径和应答、促炎细胞因子或趋化因子(例如，白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF))、氧化应激相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累、急性期蛋白、补体级联系统组分、蛋白激酶活性(例如，死亡有关的蛋白激酶活性)、神经元细胞损坏、和/或神经元细胞死亡。

本发明在一个实施方案中提供用于治疗阿尔茨海默病的方法，所述方法包含将包含本发明化合物的组合物以足以在施用之后的长时间减少认知衰退的量施用到需要其的哺乳动物，因此治疗阿尔茨海默病。

在一个方面中，本发明涉及治疗方法，所述方法包含施用治疗有效量的一种或多种式 I、II、III、IV、或 V 化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物，所述方法在施用到具有神经变性疾病特别是阿尔茨海默病症状的受试者时，产生一种或多种治疗效果，特别是有益效果，更具体而言是持续的有益效果。在一个实施方案中，通过减少或抑制下列的一种或多种证明有益效果：炎症(例如，神经炎症)，涉及炎症(例如，神经炎症)的信号传导途径激活、细胞信号传导分子生产、神经胶质激活或神经胶质

激活途径和应答、促炎细胞因子或趋化因子(例如,白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF))、氧化应激相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累、急性期蛋白、补体级联系统组分、蛋白激酶活性(例如,死亡有关的蛋白激酶活性)、细胞损坏(例如,神经元细胞损坏)、和/或细胞死亡(例如,神经元细胞死亡)。

在一个实施方案中,其中所述疾病是阿尔茨海默病,本发明的化合物或组合物或者治疗的有益效果可以表示为下列的一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、或全部,特别是下列的五种或更多,更具体而言是7种或更多:

a) 蛋白激酶(例如 DAPK)活性的减少,特别是至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99%的蛋白激酶活性的减少。

b) 神经胶质激活应答的减少,特别是,至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99%的神经胶质激活减少。

c) 相对于具有阿尔茨海默病症状的患者中没有式 I、II、III、IV、或 V 的化合物测定的水平,脑中神经胶质活性的减少,特别是,所述化合物诱导至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或 90%的神经胶质活性的减少。

d) 氧化应激有关的应答减少(例如,氧化氮合酶生产和/或氧化氮积累),特别是至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99%的氧化应激有关的应答诸如氧化氮合酶生产和氧化氮积累的减少。

e) 细胞凋亡和/或死亡有关的蛋白激酶活性的减少,特别是 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99%的细胞凋亡和/或死亡有关的蛋白激酶活性的减少。

f) 促炎性细胞因子的减少,特别是 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99%的促炎性细胞因子的减少。

g) 白介素-1 β 和/或肿瘤坏死因子 α 生产的减少, 特别是 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、或 99% 的白介素-1 β 和/或肿瘤坏死因子 α 生产的减少。

h) 患有阿尔茨海默病的受试者中疾病进行速率的减缓。

i) 具有阿尔茨海默病症状的受试者的存活的增加。

在本发明的特定方面中, 本发明的化合物、组合物或治疗的有益效果可以表示为(a)和(b); (a)、(b)和(c); (a)至(d); (a)至(e); (a)至(f); (a)至(g); (a)至(h); 或(a)至(i)。

可以选择具有持续有益效果的本发明化合物、组合物和方法。在一个实施方案中, 提供了具有统计学显著持续的有益效果的药物组合物, 所述组合物包含治疗有效量的本发明化合物。

本发明提供用于治疗轻度认知损伤(MCI)的方法, 所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物, 其药物上可接受的盐, 或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

在一个实施方案中, 本发明提供在受试者中认知缺陷和阿尔茨海默病神经病理学发作以后逆转或抑制下列的方法: 神经炎症、涉及炎症(例如, 神经炎症)信号传导途径激活、细胞信号传导分子生产、神经胶质激活或神经胶质激活途径和应答、促炎细胞因子或趋化因子(例如, 白介素(IL)或肿瘤坏死因子(TNF)、氧化应激相关的应答诸如氧化氮合酶生产和一氧化氮积累、急性期蛋白、补体级联系统组分、蛋白激酶活性(例如, 死亡有关的蛋白激酶活性)、神经元细胞损坏、和/或神经元细胞死亡, 所述方法包含将治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物, 其药物上可接受的盐, 或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到所述受试者。

本发明提供在受试者中预防这里所公开疾病的方法, 所述受试者对于这样的疾病具有遗传倾向性, 所述方法通过施用有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物, 或其药物上可接受的盐, 或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

本发明提供改善健康的受试者记忆力或具有年龄削弱记忆力的受试者的记忆力的方法，所述方法通过施用有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物，或其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

还提供方法，用于改善记忆力特别是短期记忆力及其它与衰老过程有关的心理功能障碍，所述方法包含施用有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物，或其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

在一个实施方案中，提供用于治疗需要改善记忆力的哺乳动物的方法，其中所述哺乳动物没有确诊的已知削弱或以其它方式减少记忆力的疾病、病症、衰弱或小病，所述方法包含将记忆力改善有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物施用到所述哺乳动物的步骤。

在一个方面中，本发明涉及改善患有阿尔茨海默病的受试者寿命的方法，所述方法包含施用治疗有效量的式 I、II、III、IV、或 V 化合物，其药物上可接受的盐，或包含式 I、II、III、IV、或 V 化合物和药物上可接受的载体、赋形剂、或媒介物的组合物。

在一些方面中，本发明治疗的更大功效和效能可以改善治疗的治疗率，减少不适当的副作用和毒性。本发明的选择方法也可以改善长期存在的疾病，即使当症状出现以后很久才开始治疗。

将这里所描述的组合物和方法，或者单独或者连同其它治疗剂或其它形式的治疗，表示为治疗剂或方法。可以将它们与一种或多种用于治疗这里所描述病症的疗法或试剂组合或配制。可以将本发明的组合物与其它治疗剂或疗法同时、单独、或顺序施用。因此，可以将式 I、II、III、IV、或 V 的化合物与一种或多种另外的治疗剂联合施用，所述另外的治疗剂非限制性地包括 β -分泌酶抑制剂、 α -分泌酶抑制剂、和 ϵ -分泌酶抑制剂，用于从疾病产生的或与疾病有关的并发症治疗的试剂，或治疗或预防副作用的一般药物治疗。

本发明也预期包含至少一种本发明化合物的组合物用于药剂制备的用途，所述药剂用于治疗这里所公开的疾病。在一个实施方案中，本发明涉及治疗有效量的至少一种本发明化合物用于制备药剂的用途，所述药剂在治疗病症或疾病中提供治疗效果，特别是有益效果，更具体而言是持续的有益效果。在还更进一步的实施方案中，本发明提供本发明化合物用于药剂制备的用途，所述药剂用于疾病的延长的或持续的治疗。

施用

可以通过任何方式施用本发明的化合物和组合物，所述方式在受试者或患者体内产生所述活性试剂与试剂作用位点的接触，而产生治疗效果，特别是有益效果，特别是持续的有益效果。可以将所述有效成分同时或在不同时间点顺序和以任何顺序施用以提供所需的有益效果。可以配制本发明的化合物和组合物用于缓释，用于局部或全身递送。选择优化本发明组合物和疗法效果的施用形式和路线在技术医师或兽医的能力之内，以便提供治疗效果，特别是有益效果，更具体而言是持续的有益效果。

可以以口服剂量形式施用所述组合物，诸如片剂、胶囊(每个包括缓释或延时释放制剂)、丸剂、粉末、粒剂、酞剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂、和乳剂。也可以将它们以静脉内(推注或输注)、腹内的、皮下的、或肌肉内的形式施用，全部应用剂型对于药物技术领域中的技术人员是熟知的。可以通过鼻内路线施用本发明的组合物，经由局部使用适合的鼻内媒介物，或经由透皮路线，例如利用常规透皮皮肤贴。在整个给药方案中，利用透皮递送系统施用的剂量规程可以是连续的而不是间歇的。还可以将缓释制剂用于所述治疗剂。

提供效果，特别是有益效果，更具体而言是持续的有益效果的本发明的治疗剂的量将取决于病症(condition)或病症(disorder)的属性，并且可以由标准临床技术确定，所述治疗剂的量将在特定病症或疾病的所述中有效。在所述制剂中采用的精确剂量也将取决于施用路线、和所述疾病的严重性，并且应该根据医师的判断和每一患者的情况确定。

因而，本发明的给药方案将依赖于已知的因素改变，所述因素诸如所述试剂的药效特征和它们的施用方式和路线；所述患者的种类、年龄、性

别、健康状态、医学病症、和重量，所述症状的属性和程度，共同作用的治疗的种类，治疗的频率，施用路线，所述患者的肾和肝功能，和预期效果。

用于施用的适合的剂量范围是特别选择的以提供治疗效果，特别是有益效果，更具体而言是持续的有益效果。剂量范围一般对于引发所需生物应答是有效的。所述剂量范围一般是约.5 mg 至约 2 g/kg，约 1 mg 至约 1 g/kg，约 1 mg 至约 200 mg /kg，约 1 mg 至约 100 mg/kg，约 1 mg 至约 50 mg/kg，约 10 mg 至约 100 mg/kg，或约 30 mg 至约 70 mg/kg 的受试者重量。

本发明的组合物或治疗可以包含单位剂量的至少一种本发明化合物以提供有益效果。“单位剂量”或“剂量单位”指能够施用到患者并且可以容易地操作和包装的单一的即，单一剂量，作为物理和化学稳定的单位剂量保留，或者包含如此的活化剂，或者包含与一种或多种固体或液体药物赋形剂、载体、或媒介物的混合物。

可以在基本上任何所需时刻表上用式 I、II、III、IV、或 V 的化合物或其组合物或制剂治疗受试者。本发明的组合物可以每天施用一或多次，特别是每天 1 或 2 次，每周一次，一月一次或连续地施用。然而，可以不太频繁地治疗受试者，诸如每隔一天或一周一次，或更频繁的。可以将本发明的化合物、组合物或制剂以下列时间施用到受试者：约或至少约 1 周，2 周至 4 周，2 周至 6 周，2 周至 8 周，2 周至 10 周，2 周至 12 周，2 周至 14 周，2 周至 16 周，2 周至 6 月，2 周至 12 月，2 周至 18 月，或 2 周至 24 月，定期地或连续地。

将通过特定的实施例更详细地描述本发明。为了说明性目的，并不为了以任何方式限制本发明，提供下列实施例。

实施例

实施例 1. 一般材料与方法

合成化学。使用的全部试剂和溶剂作为购买的，不用进一步纯化。利用建立的方法和平行合成方案的变体进行合成。简要地，通过普通卤化的哒嗪前体物的反应进行哒嗪环的位置 3 的多样化。对于在该报告中使用的所述

化合物, 将在 30 mL 的 1-BuOH 中的 0.01 mol 取代的氯吡嗪、0.05 mol 取代的哌嗪和 0.01 mol 的盐酸铵在 130°C 搅拌 48 h。在减压下除去所述溶剂。然后将残渣用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤, 并且经过无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂接着是从 95%乙醇再结晶。

通过 2-(哌嗪-1-基)嘧啶的 3-氯-6-苯基吡嗪的胺化(图 1 2)容易产生 2-(4-(6-苯基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶(MW01-3-183WH): 浅黄色晶体, 收率 96.4%; HPLC: 97.4%纯度; HRMS 计算的 318.1587, 实测的 318.1579; ^1H NMR (CDC13): 5.8356 (d, $J=4.5$, 2H), 8.011(d, $J=7.5$, 11 2H), 7.692 (d, $J=9.5$, 1H), 7.468 (t, $J=6.0$, 2H), 7.417 (d, $J=7.5$, 1H), 7.047 (d, $J=9.5$, 1H), 6.546 (t, $J=4.5$, 1H), 4.013 (t, $J=5.0$, 4H), 3.826 (t, $J=5.0$, 4H)。

通过分析 HPLC (Rainin Instruments System Woburn, MA)监控反应, 在反相柱 CIS (25 cm \times 4.6 mm, 5 μm , Supelco, Bellefonte, PA)上进行, 具有两个不同的 UV 波长($\lambda=260$ nm 和 $\lambda=220$ nm 或 300 nm)。洗脱液是(A): 在水中 0.1 体积%的 TFA 和(B) 80 体积%乙腈/水, 含有 0.08% TFA。使用线性梯度为 100/0 至 0/100 A/B 以 1 mL/min 经过 34 min。利用 Varian INOVA (500 MHz)光谱仪获得 ^1H -NMR 光谱。在 VG70-250SE 质谱仪上获得高分辨率质谱。

细胞培养测定法。将 BV-2 小鼠小神经胶质细胞(5×10^3 细胞/孔, 在 48-孔板中)用标准神经胶质激活刺激脂多糖(LPS, 来自 *Salmonella typhimurium*; 100 ng/ml 终浓度)在氨基吡嗪化合物存在或不存在下培养并处理 16 小时, 如前所述[4,17]。通过 Meso-Scale Discovery (MSD)试剂盒中的电-化学发光检测按照生产商说明书测定细胞溶解产物中的 EL-1/3 和 TNF α 的水平。

体内测定法. C57B1/6 小鼠用 MW01-2-151WH 的 A β -42 灌注和处理如前所述进行[5]。简言之, 用微渗透泵将低聚的 A/31-42 灌注 ICV 达 28 天。在操作后的第 21 天并其后继续 14 天, 将小鼠或者用测试化合物(每天 2.5 mg/kg)或溶剂对照(盐水中 10%DMSO)腹腔内每天一次注射。在操作后的第 60 天, 将小鼠灌注并牺牲, 并且如前所述[5]测量海马趾终点。终点测定法包括通过神经胶质纤维状酸性蛋白质(GFAP)和 F4/80 染色的激活的星形胶质细胞和小神经胶质的免疫组织化学的检测, 通过 ELISA 的促炎性细

胞因子 IL-1/S、TNF α 、和 S100B 的水平测量，和通过分析突触后密度蛋白质-95 (PSD-95)的水平分析的突触破坏的确定。

脑摄取测定法。利用 0.5% 羧甲基纤维素载体中的 2.5 mg/kg 化合物通过经口管饲法将 MW01-2-151WH 施用到小鼠(25-30g)。在施用后的不同时间(0-60 min)，将小鼠牺牲，通过心脏刺穿除去血，并且立即收获脑，称重，快速冷冻在液氮中，并贮存在-80°C 直到测定。将脑组织在 1.5 ml 的 0.1 M 高氯酸中匀浆。在离心(12,000×g, 10 min)后，将上清液用 1 M NaOH 中和并然后用 2 ml 二氯甲烷萃取三次，通过在 3,000×g 离心 5 min。将来自三个连续萃取的有机相汇合并然后在减压下蒸发至干燥。将干燥的样品在 100 μ l 的 HPLC 流动相(80%乙腈, 0.08%甲酸, 20%H₂O)中重组，并且将 20 μ l 的重组物料注射到 HPLC 体系中。用于 MW01-2-151WH 检测的 HPLC 体系是 Luna 5 μ mCIS, 250 mm×2 mm 内径柱连同保护柱(Phenomenex, Torrance, CA, USA)，用 HPLC 溶剂以 0.2 ml/min 递送(Dionex, 型号 P680 泵)并且在 282 nm (Dionex, 型号 UVD 170U 检测器)监控吸光度。在这些实验条件下，测试化合物的保留时间是 15.3 min。通过将增加浓度的所述化合物加入到来自未治疗小鼠的脑组织，然后萃取所述脑并如上所述进行 HPLC 分析而制备测试化合物的标准曲线。所述曲线下的面积随着化合物浓度在研究的浓度范围内线性增加，相关系数是 0.99。在本发明人的实验条件下，可再现地萃取所述化合物，平均回收率为 29 +/- 2%。

将分级剂量的，急性毒性测定法媒介物(30% DMSO)或 0.5%羧甲基纤维素中的测试化合物(3.1, 12.5 或 50 mg/kg)通过经口管饲法每天施用一次达三天。在第 4 天，将小鼠用戊巴比妥麻醉，插管并将肺用含气的注射器膨胀。将所述小鼠通过右心室和肺灌注，然后收获肝和肾并且固定在 4% 低聚甲醛用于组织学。通过标准技术制备石蜡包埋的苏木精&曙红染色的每个器官的染色切片。对于所述治疗组是不知情的病理学者进行所述组织损伤的显微评价。

结果

MW01-3-183WH 以浓度依赖方式抑制 IL-1 β 和 TNF α 生产(图 2)。如图 2 A 和 B 所示，通过 BV-2 细胞中 MW01-3-183WH 的促炎性细胞因子

生产的浓度依赖的抑制, 在不存在或存在增加浓度的 MW01-3-183WH 情况下用 LPS (100 ng/ml)处理 16 小时, 通过 Meso-Scale Discovery 电化学发光检测测定法测量细胞溶解产物中的 IL-1 β 和 TNF α 水平(参见, 实施例 1, 材料和方法)。数据是三次测定的平均值 \pm SEM。

图 3 图解了 MW01-5-188WH 是通过激活的神经胶质的促炎性细胞因子生产的浓度依赖的和选择性抑制剂并且不在慢性经口施用后引起肝损伤。如图 3 中所示, 通过 BV2 小神经胶质细胞系, 由 LPS-诱导的(A)IL-1 β 和(B)TNF α 的增加通过 MW01-5-188WH 的浓度依赖抑制。(C) NO 代谢物、亚硝酸盐的积累, 在高达 33 μ M 的浓度下不被抑制。MW01-5-188WH (188) 不抑制 iNOS, COX-2 或 apoE 在激活的神经胶质中的生产, 如对于来自神经胶质培养物的(D) iNOS, (E) COX-2 和(F) apoE 的代表性 western 印迹所证实。将培养物用对照缓冲液, C, 或在不存在中激活, A, 或存在, A+188, 的 7.5 μ M MW01-5-188WH 处理。每天的 MW01-5-188WH 经口施用不引起肝损伤(G)。将小鼠或者用稀释剂或者用 MW01-5-188WH (2.5 mg/kg/天) 施用 2 周, 然后将肝切片用苏木素和曙红染色。Bar = 125 μ m。图 4 说明了, 在硝基酪氨酸标记的神经元数目上或在淀粉状斑块沉积物上不存在可检测影响的情况下, MW01-5-188WH 的经口施用抑制人 A β -诱导的小鼠海马中的神经炎症。在硝基酪氨酸标记的神经元数目上或在淀粉状斑块沉积物上不存在可检测影响的情况下, MW01-5-188WH 的经口施用抑制人 A β -诱导的小鼠海马中的神经炎症。显示了实验范例的示意图。MW01-5-188WH (188-处理的)的每天经口施用(2.5 mg/kg)2 周导致显著抑制在海马趾提取物(n= 10 小鼠/组)中(A) IL-1 β , (B) TNF α 和(C) S100B 水平的人 A β 诱导的增加。MW01-5-188WH 处理也降低海马中(D) GFAP-阳性激活的星型胶质细胞和(E)F4/80 阳性小胶质细胞的数目。(F) MW01-5-188WH 处理(188 处理的)不改变硝基酪氨酸染色的神经元的曲线图, 所述曲线图作为氧化应激相关损伤的指示。显示了对于硝基酪氨酸阳性的神经元染色的海马切片的代表性的显微照片, 来自媒介物-灌注的小鼠、A β -灌注的小鼠(无处理)、和经口施用 MW01-5-188WH 的 A β -灌注的小鼠(188-处理的)。Bars= 25 μ m。通过 MW01-5-188WH 治疗不改变淀粉状斑块的数目(G)或用淀粉状斑块占据的区域(H)。来自全部小鼠(n=5/组)

的淀粉状负载的量化通过测定淀粉状负载的测定进行。数据是平均值 \pm SEM。显著不同于 A β -灌注的：* p <0.05, ** p <0.01。图 5 图解了 MW01-5-188WH 的经口施用削弱了海马趾的突触功能障碍和海马相关的行为缺陷。MW01-5-188WH 施用显著削弱了突触泡蛋白和 PSD-95 的损失，和 Ymaze 中的行为缺陷。MW01-5-188WH 的经口施用削弱海马趾突触功能障碍和海马相关的行为缺陷。实验范例的示意图表示在图 5 中。MW01-5-188WH 施用显著削弱突触泡蛋白和 PSD-95 的损失，和 Ymaze 中的行为缺陷。在海马趾提取物中测量了(A)前突触蛋白质突触泡蛋白和(B)突触后蛋白质 PSD-95 的水平，来自媒介物灌注的小鼠(对照)，A β -灌注的小鼠(无处理)，和以 2.5 mg/kg 通过每天一次经口管饲法施用 2 周的 MW01-5-188WH (188-处理的)的 A β -灌注的小鼠。(C)将 Y-迷津中的小鼠自发变更，海马依赖的空间学习任务，在 A β 灌注开始后的第 7 和第 8 周之间测量 10 天。数据是平均值 \pm SEM, $n=5$ 或 10/组。显著不同于 A β -灌注的(* p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001)。

发现 MW01-2-151SRM 以浓度依赖方式抑制 IL-1 β 。神经胶质纤维状酸性蛋白质(GFAP)的免疫反应性水平，所述 GFAP 为一种激活的星形胶质细胞的标记物，在 A β -灌注的小鼠中(无处理)相比于媒介物灌注的小鼠(对照)增加。GFAP 水平的 A β 灌注的增加受 MW01-2-151RSM 施用抑制。MW01-2-151RSM 也阻滞促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、和 S100B 的 A β -诱导的增加，和前突触蛋白质、突触泡蛋白和后突触密度蛋白质 PSD-95 的 A β -诱导的损失。这些结果随着细胞基测定法的结果是一致的。(参见图 6 和 7。)

实施例 2. 急性和慢性毒性测定法

对于经口施用的化合物，肝毒性是特别重要的初始考虑，因为肝是初始药物代谢的主要部位并且对于动物的总代谢和体内平衡是决定性的。肝损伤也是在某些慢性施用药物中见到的突发性组织损伤的部分。因此，重要的是在将化合物经口施用到小鼠以后进行肝毒性的初始评价。

方法:

在两个体内毒性测定中测试化合物的标准方法：急性的、逐步上升的剂量范例和慢性的、治疗剂量方式。对于所述逐步上升剂量的急性毒性测定，将小鼠(5/实验组)通过经口管饲法每天一次施用 3 天 0.5%羧甲基纤维素(备选地，可以使用蓖麻油或芝麻油)中的或者化合物或者媒介物。标准化化合物剂量是 3.1、12.5、和 50 mg/kg；最高剂量是 20×治疗剂量。在第 4 天，将小鼠牺牲并收获所述肝并固定用于组织学。将石蜡包埋的苏木精&曙红(H&E)-染色的肝组织切片对于损伤由两名对于治疗组不知情的个人进行显微分析。应用从 0(最好的)至 9(最坏的)的半定量的组织学得分系统，考虑结构特征(正常至广泛纤维化)，细胞特征(正常至广泛浮肿和普遍的坏死)，和炎性浸润的程度(正常至广泛浸润)。对于每个急性毒性测定，需要 15 mg 的化合物。

对于所述治疗剂量的慢性毒性测定，将小鼠(5/实验组)以 2.5 mg/kg/天的治疗剂量每天一次通过经口管饲法施用 0.5%羧甲基纤维素中的化合物或者媒介物 2 周。在治疗两周以后，牺牲小鼠并如上所述分析肝毒性。对于每个慢性毒性测定，需要 5 mg 的化合物。

结果:

在所述急性逐步上升剂量的测定和所述慢性治疗剂量的测定中测试了 MW01-5-188WH。在更低的剂量没有组织毒性的组织学证据，但是在 50 mg/kg 剂量观察到一些空泡形成(vacuolisation)。

在慢性治疗剂量测定中测试了 MW01-2-151SRM。没有组织毒性的组织学证据；通过来自用媒介物或用化合物治疗的小鼠肝中的组织学没有看到差异。该化合物当前正在急性逐步升高剂量测定中测试。

在慢性治疗剂量测定中测试了 MW01-6-189WH。没有组织毒性的组织学证据；通过来自用媒介物或用化合物治疗的小鼠肝中的组织学没有看到差异。该化合物正在急性逐步升高剂量测定中测试。

实施例 3.hERG 通道抑制测定和心脏 QT 时间间隔测定

已经对于 hERG(人 ether-a-go-go)钾离子通道结合和抑制筛选了化合物以便在所述过程初期除去任何具有高电位的化合物而在随后研究中由于离靶(off target)的毒性诱导心脏 QT 时间间隔的延长。所述 hERG 通道传导

快速激活的延时校正钾电流，其决定性促进心脏复极化。hERG 通道基因的突变和所述电流的药物诱导的阻断已经与动作电位的延迟复极化有关系，导致延长的 QT 时间间隔。(Finlayson 等, 2004; Recanatini 等, 2005; Roden, 2004)。认为 QT 延长是针对新药的心脏安全性的显著危险因素。因此，在开发过程早期的心脏安全性的考虑，通过对于 hERG 通道抑制测试提供有效的和预言性的方式以评价潜在化合物的安全性倾向。另外，这时，FDA(美国)正在考虑将此作为将来批准的标准并具有特定的推荐。迄今为止所述测定已经是通过商业服务的(MDS PharmaService)。

所述初始的测定是放射性配体结合的测定，所述测定测试测试化合物与 ^3H -阿司咪唑(结合具有 nM 亲和性的 hERG 通道的参考标准)竞争结合重组 hERG 通道的能力，所述重组 hERG 通道是在人 HEK-293 细胞上稳定表达的。选择该细胞系是因为它是人源的，关于 hERG 电生理学和药理学已经充分表征并且显示 I_{Kr} 电流的预期特性以及预期的药理学灵敏性，并且容易保持在培养物中(Zhou 等, 1998)。测定单一浓度(10 μM)的测试化合物，并且计算 ^3H -阿司咪唑结合的%抑制。一般地，还在所述 hERG 通道活性测定中测试了任何显示>50%抑制的化合物。这通常在筛选中用于培养基但是不推荐在 FDA 文件中并且趋于产生假阳性，如通过下面报道的结果所证实。

所述 hERG 通道活性抑制测定提供全细胞关于化合物在 hERG K^+ 通道功能上影响的电生理学数据。一般将全细胞膜片钳方法认为是离子通道活性测定的金-标准，而不是简单测量通道结合。所述标准试验程序是使用以对数稀释度的 3 至 5 个浓度的化合物，一式三份测试每个浓度(三个细胞)。这容许在实现针对广泛浓度范围的相当精确的 IC_{50} 测量，和减少在更拖延的实验持续期间将发生的细胞损耗之间的平衡。在化合物剂量-应答过程完成后，将已知的 hERG 通道抑制剂，诸如阿司咪唑，应用为阳性对照。

通过心脏 QT 时间间隔延长的体内测试，显示 hERG 通道活性抑制的化合物被证实为阳性的(所述 hERG 通道活性测定可以产生假阳性和假阴性)。通过评价化合物在麻醉的豚鼠中测量的 Lead II 心电图上 QT 时间间隔上的影响进行 QT 时间间隔研究(Hirohashi 等, 1991)，所述豚鼠是 FDA 白皮书中推荐的种类之一。媒介物或化合物是以 15 mg/kg(剂量给药体积

为 10 ml/kg)经口施用到雄性豚鼠(重量 330-350 g)的组, 每一组 5 个动物。通过考虑所述动物的体表面积, 该剂量近似对应于 20 倍的治疗剂量。在基线, 并且在化合物施用 15、30、45、和 60 min 以后, 测量心率、动脉血压、和 QT 时间间隔。以 0.3 mg/kg 静脉内施用索他洛尔(Sotalol)用作阳性对照化合物。同时利用 Bazett 的和 Fridericia 的公式对于心率改变校正 QT 时间间隔。在用于两个连续观察时间的媒介物治疗对照组中相应的时点, 相对于基线值的 QT 时间间隔值超过平均改变的上部 95%置信区间的任何增加, 表示在独立处理的动物中显著的 QT 时间间隔延长。在发现之初的该功能试验提供迅速和节省成本的方法, 以便更好预测并除去可能在中具有不利的 QT 延长潜力的化合物。

需要的化合物量的计算:

竞争结合测定: 1-2 mg

膜片钳测定: 1-2 mg

QT 时间间隔测定: 5 mg/动物/剂量 = 25 mg/测定, 15 mg/kg 剂量

因为先体外后体内活性测定具有假阳性和阴性, 所以认为更好的是按照 FDA 意见书的准则实现体内 QT 时间间隔测定的研究。

结果:

竞争抑制测定:

在 10 μ M 浓度下测试 MW01-5-188WH、MW01-2-151SRM、和 MW01-6-127WH。

MW01-5-188WH 在 10 μ M 显示 91%的抑制。MW01-2-151SRM 和 MW01-6-127WH 是阴性的, 分别仅显示 8%和 19%抑制。

膜片钳抑制测定:

在三个浓度(0.1, 1, 10 μ M)测试 MW01-2-151SRM 和 MW01-6-189WH。这些化合物显示最小的抑制, MW01-6-189WH 的 IC_{50} 值为 4.81 μ M 和 MW01-2-151SRM 的 IC_{50} 值为 9.21 μ M。

心脏的 QT 时间间隔延长测定:

对于 5 只豚鼠(330-350g 重量)以 15 mg/kg 将 MW01-5-188WH 和 MW01-2-151SRM 进行 PO 施用。在基线和在化合物施用以后 15 min、30 min、45 min、和 60 min 获得 QT 时间间隔。两种化合物都不增加超过媒

介物对照组中对应值的平均值+2SD 的心脏 QT 时间间隔。在化合物施用后平均血压或心率上也没有明显的影响。

实施例 4. 2-(4-(6-苯基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-3-183WH)的制备

图 1 描述了用于制备 2-(4-(6-苯基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-3-183WH)的合成方案。试剂和条件: (a) 1-BuOH、NH₄Cl、和 2-(哌嗪-1-基)嘧啶。在约 15ml 1-BuOH 中制备包含约 0.01 mol 的 3-氯-6-苯基哒嗪 by 2-(哌嗪-1-基)嘧啶, 约 0.05 mol 的 2-(哌嗪-1-基)嘧啶和约 0.01 mol 盐酸铵的典型的反应混合物。将所述混合物在 130°C 搅拌约 48h, 并且然后在减压下将溶剂除去。然后将剩余残余物用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤, 通过无水 Na₂SO₄干燥。除去溶剂接着从 95%乙醇中结晶获得浅黄色晶体, 产率 96.4%; HPLC: 97.4%纯度; HRMS 计算的 318.1587, 实测的 318.1579; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.356 (d, J=4.5, 2H), 8.011(d, J=7.5, 11 2H), 7.692 (d, J=9.5, 1H), 7.468 (t, J=6.0, 2H), 7.417 (d, J=7.5, 1H), 7.047 (d, J=9.5, 1H), 6.546 (t, J=4.5, 1H), 4.013 (t, J=5.0, 4H), 3.826 (t, J=5.0, 4H)。

实施例 5. 4-甲基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (W01-2-151SRM)的生物活性、代谢稳定性和毒性

如图 6A-D 和 7 A-G 中所示, 用这里描述的用于化合物的生物活性的测定法研究 MW01-2-151SRM 的生物活性。所述化合物经口获得, 并且靶向神经胶质应答以保护防止神经变性(neurodegeneration), 但不抑制大脑外同样的炎症应答终端。该化合物是一种激活神经胶质应答的选择性抑制剂, 所述应答特别是与 AD 病理学有关的关键促炎性应答。通过如图 7 A-G 所示的分析方法, 在小鼠模型中也显示人 Aβ-诱导的神经炎症和神经元损伤的功效。

如图 47 和 48 所示, 对于 MW01-2-151SRM 表示了 MW01-2-151SRM 在微粒体中的稳定性。用大鼠肝微粒体(BD Biosciences)标准温育和 NADPH-再生系统中的 MW01-5-188WH(1 μM)稳定性在 37°C 下进行所示时间。用乙腈终止反应, 并且将反应混合物在 16 000×g 离心 10 min。

用校准的 HPLC 分析 10 μ l 上清液以定量温育后残余 MW01-2-151SRM 初始量的百分数。HPLC 系统(Dionex Corp., Sunnyvale, CA)包括一个 Dionex P480 泵, 一个带保护柱的 Phenomenex Luna C18 柱(250 \times 2.0 mm, 5 μ m) (Phenomenex, Torrance, CA)和一个 Dionex UVD340U 紫外(UV)检测器。流动相由 0.1%甲酸作为试剂 A 且 80% 乙腈中 0.08%甲酸/水作为试剂 B 组成, 流速为每分钟 0.2 ml。梯度由下列试剂 B 中线性和等浓度梯度洗脱改变组成: 等浓度以 60%从 0 到 5 min, 60%到 90%从 5 到 39 min, 等浓度在 90%至 44 min。基于 260 nm 测定的吸收相对于用一系列稀释的 MW01-2-151SRM 获得的标准曲线进行峰定量。

考察了 MW01-2-151SRM 的慢性体内施用后的肝毒性, 见图 47 A。将小鼠通过每天经口管饲法施用 0.5%(w/v)羧甲基纤维素悬浮液中的 MW01-2-151SRM (2.5 mg/kg/天)或稀释剂(10% DMSO)达两周。将小鼠麻醉并牺牲。将肝除去, 固定在 4 体积%低聚甲醛并且石蜡包埋用于组织学。为了评估组织毒性, 用苏木素和曙红将 4 μ m 肝切片着色。两个独立的对于治疗组不知情的观察者对组织损伤进行显微评价。

实施例 6. *N*-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-084WH)的制备

在图 8 中描述了 *N*-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)邻二氮杂苯-3-胺 (MW01-7-084WH)制备的合成方案, 并且如这里所述进行合成。

4-氯-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-6-093WH)

根据由 Coudert, P. [18]描述的程序合成 4-氯-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮。

4-氯-2-(甲氧基甲基)-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-7-053WH)

将氯哒嗪酮 1 (25.5 g, 0.12mol)、4-*N,N*-二甲氨基吡啶(0.20 g)和 *i*-Pr₂NEt (26.7g, 0.21mol)在无水 CH₂Cl₂ (300mL)中的混合物在 0 $^{\circ}$ C(冰浴)搅拌 30 min。加入甲氧基甲基氯 (25g, 0.31mol)并在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1h 且然后进行温热至室温。将所述反应在室温搅拌直到完成。然后在真空中除去溶剂, 将残渣用水处理, 用稀释的 Na₂CO₃ 溶液洗涤并用 EtOAc 萃取。将有机层通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发。然后将残渣通过从 95%乙醇中重结晶纯化得到 20.1 浅黄色固体。收率 66.9%。

6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-7-069WH)

将保护的哒嗪酮 MW01-7-053WH (1.0 当量)与芳基硼酸(1.37 当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.05 当量)和 K₂CO₃ (3.1 当量)和 200 mL DME 在 350ml 压力容器中混合,用氩气冲洗 3 min,并且然后将所述混合物搅拌并回流(油浴, 120°C)直到所述原材料已经消失。冷却后,在减压条件下将溶液浓缩至干燥,将残渣用水处理并过滤掉。通过过滤漏斗用水洗涤滤饼并且然后直接用于下一步骤。将上面获得的残渣溶解在 200ml EtOH 中,加入 6 N HCl (200 mL)并将反应混合物(油浴, 120°C)回流 6 h,然后进行冷却到室温,并且在减压条件下浓缩至干燥。将残渣用稀释的 NaOH 溶液中和。然后将悬浮液滤去,用水洗涤且通过过滤漏斗干燥。从 90%乙醇中重结晶得到棕黄色固体。收率 80.4%。ESI-MS : m/z 294.3 (M+H⁺)

3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪 (MW01-7-076WH)

将 3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪(MW01-7-076WH) (66mmol)重悬在 75ml 磷酸氯中且加热在 100°C 搅拌 3h。冷却到室温后,将所述混合物倾至碎冰上。然后将所述混合物用 NaOH 溶液中和得到白色悬浮液。将沉淀过滤掉,用水洗涤,通过过滤漏斗干燥获得浅黄色固体。ESI-MS: m/z 268.4 (M+H⁺)。

N-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-084WH)

将 N-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-084WH) (0.5mmol), C-环丙基-甲胺 (2.0mmol)在 3ml 的 1-BuOH 中的混合物在 130°C 搅拌加热 7 天。在真空中通过蒸发除去溶剂,将残渣用水处理而得到悬浮液。然后滤去固体,用水、然后 1:3, 乙酸乙酯: 石油醚洗涤,在真空中通过过滤漏斗干燥获得灰色固体。ESI-MS: m/z 330.4 (M+H⁺)。

实施例 7. 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪(MW01-7-085WH)的制备.

将 3ml 的 1-BuOH 中的 3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪 (MW01-7-076 WH) (0.5mmol)、1-甲基-哌嗪(2.0mmol)的混合物,在 130°C 搅拌加热约 7 天。在真空中蒸发除去溶剂,将残渣用水处理得到悬浮液。然后将固体滤去。用水洗涤,然后用 1:3, 乙酸乙酯: 石油醚洗涤,在真空中通过过滤漏

斗干燥得到棕色固体。ESI-MS: m/z 332.2 ($M+H^+$)。在图 9 中描述制备 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪 (MW01-7-085WH)的合成反应方案。

实施例 8. N-(2-吗啉代乙基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-091WH)的制备.

将 3ml 的 1-BuOH 中的 3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪 (MW01-7-076WH) (0.5mmol)、2-吗啉-4-基-乙基胺 (2.0 mmol)的混合物在 130°C 搅拌加热约 7 天。在真空中通过蒸发除去溶剂，将残渣用水处理得到悬浮液。然后将固体滤去，用水洗涤，然后用 1:3, 乙酸乙酯: 石油醚洗涤，在真空中通过过滤漏斗干燥获得灰色固体。ESI-MS: m/z 362.2 ($M+H^+$)。在图 10 中描述了制备 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-吗啉代乙基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(MW01-7-091WH)的一个合成反应方案。

实施例 9. 5-(4-氟苯基)-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-065LKM)的制备

在图 11 中描述了制备 5-(4-氟苯基)-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-065LKM)的一个合成反应方案，并且如在这里所描述的完成所述合成。

3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪-5-醇 (MW01-6-006WH)

该化合物由 3-氯-5-羟基-6-苯基哒嗪(1.4g, 6.8mmol)制备，用与 MW01-6-121WH 所描述的同样方式，得到白色固体(2.12g, 6.15mmol, 90.4%)。MALDI-TOF: m/z 335.7 ($M+H^+$)。¹H NMR (DMSO): δ 8.433 (t, $J=2.0$, $J=2.4$, 2H), 7.773 (d, $J=3.2$, 2H), 7.497 (t, $J=2.0$, $J=3.6$, 3H), 7.182 (s, 1H), 6.727 (s, 1H), 3.949 (s, 4H)。

5-氯-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-6-015WH)

将 3-氯-5-羟基-6-苯基哒嗪 (66mmol)重悬于 75ml 磷酰氯中并且在 100°C 搅拌加热 3h。冷却至室温后，所述混合物倾到碎冰上。然后将所述混合物用 NaOH 溶液中和得到白色悬浮液。将沉淀滤去，用水洗涤，通过过滤漏斗干燥得到白色固体(98.8%)。ESI-MS: m/z 353.3 ($M+H^+$)。¹H NMR

(CDC13): d 8.375 (d, J=5.0, 2H), 7.776 (d, J=7.0, 2H), 7.487 (m, 3H), 7.073 (s, 1H), 6.588 (t, J=4.5, 1H), 4.046 (t, J=4.5, J=5.5, 4H), 3.849 (t, J=5.5, J=5.0, 4H)。

5-(4-氟苯基)-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-065LKM)

这一化合物用与 MW01-7-069WHWH 所描述的同样方式制备, 得到白色固体(60.4%)。MALDI-TOF: m/z 413.4 (M+H+)。

实施例 10. 5-(4-吡啶基)-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-069A-SRM)的制备.

在图 12 中描述了制备 5-(4-吡啶基)-3-苯基-6-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-069A-SRM)的一个合成反应方案, 并且如在这里所述进行所述合成。用与 MW01-2-065LKM 所描述的同样方式制备该化合物, 得到白色固体(65.4%)。MALDI-TOF: m/z 396.2 (M+H+)。

实施例 11. 4-甲基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-2-151SRM)的制备.

用图 13(方案 1)、图 14(方案 2)、和图 15(方案 3)中描述的几种合成方案制备 4-甲基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-2-151SRM), 如在这里详细描述而进行。不同的方案(方案 1, 2 和 3)一般地可适用于本发明的化合物, 并且不仅仅受限于用于 MW01-2-151SRM 制备。

方案 1

根据 Coudert, P.等[18]所描述的步骤合成 3-氯-6-苯基哒嗪-4-醇。

6-苯基-3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)哒嗪-4-醇(MW01-7-121WH)

用如下所述同样的方式制备由 3-氯-4-羟基-6-苯基哒嗪 (14g, 68mmol) 该化合物, 获得白色固体(22.1g, 66mmol, 97.3%)。ESI-MS: m/z 335.2 (M+H+)。¹H NMR (DMSO): ¹H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, J=4.4, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H)。

4-氯-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-6-127WH)

6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)吡嗪-4-醇(22.0g, 66mmol)重悬在75ml 磷酸氯中并且在 100°C 搅拌加热 3h。冷却至室温后将所述混合物倾到碎冰上。然后用 NaOH 溶液将所述混合物中和得到白色悬浮液。将所述沉淀滤去, 用水洗涤, 通过过滤漏斗干燥获得白色固体 (21.3g, 60.3mmol, 91.4%)。ESI-MS: m/z 353.4 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H)。

4-甲基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)吡嗪 (MW01-2-151 SRM)

将 MW01-6-127WH (1.4g, 4.0mmol)、K₂CO₃ 粉末 (1.7g, 12.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (326mg, 0.4mmol)、氧化银 (2.3g, 10mmol)、甲基硼酸 (324mg, 5.4mmol)和 20ml THF 加入到反应试管中。然后将氩气通过试管洗涤 3min。然后将试管密封并在 80 度搅拌加热 12h。冷却后, 将所述混合物用 10% NaOH 溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机相在真空中浓缩并将残渣通过柱色谱用 1:4, 乙酸乙酯: 石油醚洗脱纯化。获得白色粉末固体(0.60g, 1.8mmol, 收率 45.2%)。ESI-MS: m/z 333.4 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.380 (d, J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H), 4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H)。

方案 2

将 MW01-6-127WH (1.4g, 4.0mmol)、K₂CO₃ 粉末(1.7g, 12.4mmol), Pd(PPh₃)₄ (240mg, 0.2mmol)、氧化银 (2.3g, 10mmol)、甲基硼酸 (324mg, 5.4mmol)和 20 ml DME 加入一个反应试管中。然后将氩气通过试管洗涤 3 min。然后将所述试管密封并在 120°C 搅拌加热 24h。冷却后, 将所述混合物通过 C 盐土(acelite earth)过滤, 然后将所述滤液浓缩并且将残渣通过柱色谱用 1:4, 乙酸乙酯: 石油醚洗脱纯化。获得白色粉末固体(0.64g, 1.93mmol, 收率 48.1%)。ESI-MS: m/z 333.4 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.380 (d, J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H), 4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H)。

方案 3

4,5-二氢-4-甲基-6-苯基吡嗪-3(2H)-酮 (MW01-8-004WH)

将 7.7 g (40 mmol) 2-甲基-4-氧代-4-苯基丁酸加入 100 ml 单颈圆底烧瓶接着加入 3.0 ml (60 mmol)的胍一水合物并且然后加入 20 ml 试剂级乙醇 (100%, 95%乙醇也好)。将所述烧瓶与回流冷凝器安装并且将反应混合物加热到在 110°C(油浴的温度)油浴中回流且搅拌 2 h。然后将所述烧瓶从油浴中除去并将所述反应混合物冷却至环境温度。除去搅拌棒并且在 45°C 真空水浴中将溶剂蒸发。然后将残渣用 50 ml 的 Milli-Q 水处理且搅拌 10 分钟获得悬浮液。通过过滤将沉淀收集, 用 100 ml 的 2N NaHCO₃ 洗涤, 然后用 60 ml Milli-Q 水洗涤 3 次, 并且在真空中通过一个玻璃粉烧结玻璃漏斗干燥得到 7.15 g 白色结晶(Syn. ID, WH-8-004)。收率, 95%。通过 ESI-MS 确认。ESI-MS : m/z 189.2 (M+H⁺)。

4-甲基-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-8-008WH)

将 7.0 g (35 mmol) MW01-8-004WH 放入 100 ml 单颈圆底烧瓶接着加入 9.4 g (70 mmol)无水氯化铜(II)并且然后加入 30 ml 乙腈得到棕黄色悬浮液。将一个回流冷凝器与所述烧瓶连接并将一个充满 CaCl₂ 的干试管安装到冷凝器的顶部。将所述反应混合物用油浴(110°C)加热回流 3 h。一旦开始回流, 所述反应悬浮液的颜色变为深黄色。反应完成后(用 HPLC 监控), 将烧瓶从油浴除去并冷却至环境温度。将混合物倾到 300g 碎冰上并剧烈搅拌 10 分钟获得灰色沉淀和蓝色液体。然后通过过滤收集所述沉淀(滤液 pH 为 1.5-2.0), 并用 100 ml 的 1N HCl 溶液洗涤去掉任何残余的铜副产物的固体。接着用 100 ml Milli-Q 水洗涤除去固体中的酸, 并且通过检测所述滤液的 pH 值监控。将所述固体洗涤直到滤液显示 pH 7, 大约在 5 次洗涤后。将所述固体通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥得到 6.3 g 蓝灰色固体。收率是 96.7%并用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 187.3 (M+H⁺)。

3-氯-4-甲基-6-苯基哒嗪(MW01-8-012WH)

将 6.0 g (32 mmol)的 MW01-8-008WH 和 30 ml(320 mmol)磷酰氯放入 100 ml 单颈圆底烧瓶中。将所述烧瓶与回流冷凝器连接且充满无水 CaCl₂ 的干试管接到冷凝器顶部。(在反应中形成 HCl 气体, 所以在大规模合成时可能需要如 NaOH 的碱性溶液以吸收 HCl)。在油浴(90°C)将所述反应混合物搅拌 2h, 然后冷却至环境温度并倾到碎冰上。(磷酰氯可被水分解得

到 HCl 和 H₃PO₄)。然后剧烈搅拌所述混合物 10 分钟得到白色悬浮液。用 2N 的 NaOH 溶液将所述悬浮液中和直到悬浮液 pH=7。将所述沉淀过滤，用 100 ml 的 Milli-Q 水洗涤 3 次并通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥得到 5.9 g 浅粉色粉末(Syn. ID, WH-8-012)。收率是 89.4%并 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 205.4 (M+H⁺)。

2-(4-(4-甲基-6-苯基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶(MW01-2-151 SRM)

将 0.82 g (4.0mmol)的 WH-8-012 放入 30 ml 压力容器中,接着加入 2.6 g (16.0 mmol)的 1-(2-嘧啶基)哌嗪, 并且然后加入 15 ml 的 1-BuOH。将所述容器密封且放入油浴并在 130 C (油浴温度)搅拌 2.5 天。然后将所述反应混合物冷却至环境温度并转移至单颈烧瓶中在减压条件下蒸发。除去溶剂产生棕红色残渣, 用 30 ml 水处理得到棕色粘性油。将所述混合物保持在环境温度过夜而油逐渐固体化。然后将形成固体用钢刮刀粉碎成小片。将固体用过滤收集并用 50 ml 的 Milli-Q 水洗涤 3 次并在真空中通过过滤漏斗干燥得到 1.25 g 浅黄色固体(Syn. ID, WH-8-020)。收率 94%。(备选的分选是用沉淀步骤代替固化过程。固化是一种简单且廉价的操作, 但耗时。沉淀是节约时间的, 但比前一种更昂贵。所以这取决于过程化学家决定选择哪种步骤来生产。沉淀过程如下: 将油产品完全溶解在 10 ml 的试剂纯度乙醇或丙酮中形成溶液。然后将所述溶液在剧烈搅拌的条件下逐滴加入 150 ml 冰水中。然后逐渐形成浅黄色悬浮液。用过滤收集所述固体, 用 Milli-Q 水洗涤, 在真空中通过过滤漏斗干燥得到所需产品。)最终化合物用 ESI- MS 和 NMR 确认。ESI-MS: m/z 333.8 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.380 (d, J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H), 4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H)。

实施例 12. 4,6-二苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-5-188WH)的制备.

用图 16(方案 1)、图 17(方案 2)和图 18(方案 3)描述的几种合成方案制备 4,6-二苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-5-188WH), 如在这里

所详细描述进行。不同的反应方案(方案 1, 2 和 3)一般适用于本发明的化合物且不仅仅限于对于 MW01-2-188WH 的制备。

方案 1

用 Coudert, P.等[18]所描述的步骤合成 3-氯-6-苯基吡嗪-4-醇。

6-苯基-3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡嗪-4-醇 (MW01-7-121WH)

从 3-氯-4-羟基-6-苯基吡嗪(14g, 68mmol)制备所述化合物。将在 3ml 1-BuOH 中 3-氯-4,6-二苯基吡嗪 (267mg, 1.0mmol), 1-(2-吡啶基)哌嗪 (656mg, 4.0mmol)的混合物在 130°C 搅拌加热 3 天。在真空中蒸发除去溶剂, 用水处理残渣得到悬浮液。然后滤去固体, 用水洗涤, 通过过滤漏斗在真空中干燥得到浅粉色固体, 获得白色固体(22.1g, 66mmol, 97.3%)。ESI-MS: m/z 335.2 (M+H⁺)。¹H NMR (DMSO): ¹H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, J=4.4, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H)。

4-氯-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)吡嗪(MW01-6-127 WH)

将 6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)吡嗪-4-醇(22.0g, 66mmol)重悬在 75ml 磷酸氯中并在 100°C 搅拌加热 3h。冷却至室温后, 将所述混合物倾到碎冰上。然后将所述混合物用 NaOH 溶液中和得到白色悬浮液。将沉淀滤去, 用水洗涤, 通过过滤漏斗干燥得到白色固体(21.3g, 60.3mmol, 91.4%)。

ESI-MS: m/z 353.4

(M+H⁺)。¹H NMR (CDCl₃): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H)。

4,6-二苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)吡嗪 MW01-5-188WH)

将在 3ml 的 1-BuOH 中 3-氯-4,6-二苯基吡嗪 (267mg, 1.0mmol)和 1-(2-嘧啶基)哌嗪 (656mg, 4.0mmol)的混合物在 130°C 搅拌加热 3 天。在真空中蒸发除去溶剂, 用水处理残渣得到悬浮液。然后滤去固体, 用水洗涤, 在真空中通过过滤漏斗干燥得到浅粉色固体。(320mg, 0.81mmol, 收率 81.1%)。ESI-MS: m/z 395.5 (M+H⁺)。HRMS 计算的 395.1979, 实验值 395.1973; ¹H NMR (CDCl₃): d 8.329 (d, J=5.0, 2H), 8.101 (d, J=7.5, 2H),

7.734 (d, $J=7.5$, 2H), 7.655 (s, 1H), 7.509 (m, 6H), 6.530 (t, $J=4.5$, 1H), 3.836 (t, $J=4.5$, $J=5.0$, 4H), 3.394 (t, $J=5.0$, $J=4.5$, 4H)。

方案 2

将 135 ml (135 mmol) 苯基溴化镁(IM) 在 THF 中的溶液加入 6-苯基吡嗪酮化合物 7.8g (45 mmol) 在无水甲苯(50 ml) 的热悬浮液。将混合物回流 8h, 放在环境温度过夜, 然后用饱和氯化铵溶液分解。除去有机层, 并且将水层用 100ml 乙酸乙酯萃取。除去溶剂并将残渣从乙醇结晶。通过过滤收集晶体且通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥得到 5.6 g 白色结晶体。收率 50%, 用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 250.1 (M+H+)。

6-苯基-4-苯基吡嗪-3(2H)-酮

将上述获得的 4.4 g (17.5 mmol) 的 6-吡嗪酮放入 50 ml 单颈圆底烧瓶接着放入 4.7 g (35 mmol) 无水氯化铜(II) 并且然后放入 20 ml 乙腈得到棕黄色悬浮液。将回流冷凝器连接到烧瓶并且将一个充满 CaCl₂ 的干试管接到冷凝器的顶部。在油浴(110 C) 将反应混合物加热到回流 3 h。一旦开始回流, 反应悬浮液的颜色变成暗黄色。反应完成后(用 HPLC 监控), 从油浴中除去烧瓶并冷却至环境温度。将混合物倾到 200 g 碎冰上并剧烈搅拌 10 分钟而得到灰色沉淀和蓝色液体。然后通过过滤, 将沉淀收集(滤液 pH 是 1.5-2.0), 并且用 50 ml 的 1N HCl 溶液洗涤除去任何残余的铜副产物的固体。接着用 100 ml 的 Milli-Q 水洗涤除去固体中的酸, 并通过检测滤液 pH 值监控。将所述固体洗涤直到滤液显示 pH 7, 约 5 次洗涤后。将所述固体通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥得到 3.9 g 蓝灰色固体。收率 90%, 用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 248.1 (M+H+)。

3-氯-6-苯基-4-苯基吡嗪

将上述获得的 2.0 g (8 mmol) 的 6-苯基吡嗪酮和 10 ml (54 mmol) 磷酰氯(试剂级, Aldrich) 放入 50 ml 单颈圆底烧瓶。将所述烧瓶与回流冷凝器连接并且将一个充满 CaCl₂ 的干试管连接到冷凝器顶部。(反应中形成 HCl 气体, 因此在大规模合成可能需要如 NaOH 的碱性溶液以吸收 HCl)。将所述反应混合物在油浴(90 C) 中搅拌 2 h, 然后冷却至环境温度且倾到碎冰上, (可用水将磷酰氯分解得到 HCl 和 H₃PO₄)。然后将所述混合物剧烈搅拌 10 分钟得到白色悬浮液。将所述悬浮液用 2N NaOH 溶液中和直到悬浮

液 pH=7。将所述沉淀过滤，用 100 ml 水洗涤 3 次且通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥而得到 1.8 g 浅粉色粉末。收率 85%，用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 266.4 (M+H⁺)。

2-(4-(6-苯基-4-苯基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶

将上述获得的 1.1 g (4.0mmol)的 3-氯哒嗪放入一个 30 ml 压力容器中，接着加入 2.6 g (16.0mmol)的 1-(2-嘧啶基)哌嗪并且然后加入 15 ml 的 1-BuOH(试剂级)。将容器密封并且放入油浴中且在 130°C(油浴温度)搅拌 3 天。然后将反应混合物冷却至环境温度且转移至一个单颈烧瓶而减压蒸发。除去溶剂得到棕红色残余物，将其用 30 ml 水处理得到棕色悬浮液。通过过滤收集固体并用 50 mL 水洗涤 3 次并通过过滤漏斗在真空中干燥而得到 0.96 g 浅黄色固体。收率是 90%，ESI-MS: m/z 395.5 (M+H⁺)。HRMS 计算的 395.1979 实测的 395.1973; ¹H NMR (CDC13): d 8.329 (d, J=5.0, 2H), 8.101 (d, J=7.5, 2H), 7.734 (d, J=7.5, 2H), 7.655 (s, 1H), 7.509 (m, 6H), 6.530 (t, J=4.5, 1H), 3.836 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.394 (t, J=5.0, J=4.5, 4H)。

方案 3

根据 Coudert, P.等所描述的步骤[18]合成 3-氯-6-苯基哒嗪-4-醇。

4,6-二苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-5-188WH)

将在 3ml 的 1-BuOH 中的 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (267mg, 1.0mmol)和 1-(2-嘧啶基)哌嗪(656mg, 4.0mmol)的混合物在 130 C 搅拌加热 3 天。在真空中蒸发除去溶剂，用水处理残渣得到一个悬浮液。然后将所述固体滤去，用水洗涤，通过过滤漏斗在真空中干燥得到浅粉色固体。(320mg, 0.81mmol, 收率 81.1%)。ESI-MS: m/z 395.5 (M+H⁺)。HRMS 计算的 395.1979 实测的 395.1973; ¹H NMR (CDC13): d 8.329 (d, J=5.0, 2H), 8.101 (d, J=7.5, 2H), 7.734 (d, J=7.5, 2H), 7.655 (s, 1H), 7.509 (m, 6H), 6.530 (t, J=4.5, 1H), 3.836 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.394 (t, J=5.0, J=4.5, 4H)。

实施例 13. 4-吡啶基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-6-189WH)的制备.

用图 19a 和 19b 中描述的两种合成方案制备 4-吡啶基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-6-189WH)，如在这里所详细描述进行。不同

的反应方案(方案 1 和 2)一般适用于本发明的化合物且不仅仅限于对于 MW01-2-189WH 的制备。

方案 1

根据 Coudert, P. 等. [18]所描述的步骤合成 3-氯-6-苯基哒嗪-4-醇。

6-苯基-3-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)哒嗪-4-醇(MW01-7-121WH)

从 3-氯-4-羟基-6-苯基哒嗪(14g, 68mmol)制备该化合物。将 3ml 1-BuOH 中 3-氯-4,6-二苯基哒嗪(267mg, 1.0mmol)、1-(2-嘧啶基)哌嗪(656mg, 4.0mmol)的混合物在 130°C 搅拌加热 3 天。在真空中蒸发除去溶剂, 用水处理残渣得到悬浮液。然后将所述固体滤去, 用水洗涤, 通过过滤漏斗在真空中干燥以得到浅黄色固体, 获得白色固体(22.1g, 66mmol, 97.3%)。ESI-MS: m/z 335.2 (M+H⁺)。¹H NMR (DMSO): ¹H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, J=4.4, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H)。

4-氯-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-6-127 WH)

将 6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪-4-醇 1h (22.0g, 66mmol)重悬在 75ml 磷酸氯中并在 100 搅拌加热 3h。冷却至室温后, 将所述混合物倾到碎冰上。然后将所述混合物用 NaOH 溶液中和得到白色悬浮液将沉淀滤去, 用水洗涤, 通过过滤漏斗干燥而得到白色固体(21.3g, 60.3mmol, 91.4%)。ESI-MS: m/z 353.4 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H)。

4-吡啶基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-6-189WH)

将 WH-6-127 (1.4g, 4.0mmol)、K₂CO₃ 粉末(1.7g, 12.4mmol)、Pd(PPh₃)₄ (240mg, 0.2mmol)、4-吡啶硼酸(664mg, 5.4mmol)和 20ml 的 DME 加入反应试管中。然后将氩气通过试管洗涤 3 min。然后将试管密封并在 120 度搅拌加热 24h。冷却后。将混合物通过 C 盐土过滤, 然后将滤液浓缩且用柱色谱以 1:4, 乙酸乙酯: 石油醚洗脱将残渣纯化。获得浅黄色针状晶体(0.65g, 1.65mmol, 收率 41.2%)。用 ESI-MS 和 NMR 确认。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.809 (d, J=6.0, 2H), 8.335 (d, J=5.0,

2H), 8.090 (d, 3=7.5, 2H), 0 7.750 (m, 6H), 6.543 (t, J=4.5, 1H), 3.868 (t, J=5.0, 4H), 3.404 (t, J=5.0, 4H)。

方案 2

4,5-二氢-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮

向配有磁力搅拌棒 150 ml 压力补偿添加漏斗、回流冷凝器和一个玻璃塞的 200 ml 三颈圆底烧瓶加入 21 g (135 mmol) 4-溴吡啶和 70 无水 THF。将系统烘干并用以前用的氩气洗涤。将 135 ml (135 mmol) 苯基溴化镁 THF 溶液(1M)放入压力补偿添加漏斗。然后, 经过 10 分钟时期滴加格利雅 (grignard) 溶液。加入后, 将反应搅拌 15 分钟以完成。然后获得 Grignard 试剂溶液。将上述获得的 4-吡啶基溴化镁溶液加入到热的 6-苯基哒嗪酮化合物在干燥的甲苯中的(50 ml) 7.8g (45 mmol) 的悬浮液。将混合物回流 8h, 在环境温度放置过夜, 然后用氯化铵饱和溶液分解溶液。将有机层分离, 并将水层用 100ml 乙酸乙酯萃取。将溶剂除去并将残渣从乙醇结晶。通过过滤收集晶体并通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥得到 5.6 g 白色晶体。收率是 50%, 用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 252.1 (M+H+)。

6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮

将上述获得的 4.4 g (17.5 mmol) 的 6-哒嗪酮放入 50 ml 单颈圆底烧瓶接着加入 4.7 g (35 mmol) 无水氯化铜(II) 并且然后加入 20 ml 乙腈得到棕黄色悬浮液。将回流冷凝器连接到烧瓶且将充满 CaCl₂ 的干试管接到冷凝器的顶部。将反应混合物在油浴 (110 C) 中加热到回流 3 h。一旦开始回流, 所述反应悬浮液的颜色变成暗黄色。反应结束后(用 HPLC 监控), 从油浴中除去烧瓶且冷却至环境温度。将所述混合物倾到 200 g 碎冰上并且剧烈搅拌 10 分钟得到灰色沉淀和蓝色液体。然后通过过滤收集沉淀(滤液 pH 是 1.5-2.0), 并用 50 ml 的 1N HCl 溶液洗涤以除去任何残余铜的副产物固体。接着用 100 ml 的 Milli-Q 水洗涤以除去所述固体中的酸, 通过检测滤液的 pH 值监控。将所述固体洗涤直到滤液显示 pH 7, 约在 5 次洗涤后。通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中将所述固体干燥以得到 3.9 g 蓝灰色固体。收率是 90%, 通过 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 250.1 (M+H+)。

3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪

将上述获得的 2.0 g (8 mmol) 6-苯基哒嗪酮和 10 ml (54 mmol) 磷酰氯 (试剂级, Aldrich) 放入 50 ml 单颈圆底烧瓶。将所述烧瓶与回流冷凝器连接并且将充满 CaCl₂ 的干试管接到冷凝器的顶部。(反应中形成 HCl 气体, 因此在大规模合成可能需要如 NaOH 的碱性溶液以吸收 HCl)。将所述反应混合物在油浴(90 C)中搅拌 2 h, 然后冷却至环境温度并倾到碎冰上。(可用水将磷酰氯分解得到 HCl 和 H₃PO₄)。然后将所述混合物剧烈搅拌 10 分钟得到白色悬浮液。将所述悬浮液用 2N 的 NaOH 溶液中和直到所述悬浮液 pH=7。将沉淀过滤, 用 100 ml 水洗涤 3 次并且通过介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥而得到 1.8 g 浅粉色粉末。收率是 85%, 通过 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 268.4 (M+H⁺)。

4-吡啶基-6-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-6-189WH)

将上述获得的 1.1 g (4.0mmol)的 3-氯哒嗪放入一个 30 ml 压力容器中, 接着加入 2.6 g (16.0mmol)的 1-(2-嘧啶基)哌嗪并且然后加入 15 ml 的 1-BuOH (试剂级)。将容器密封并且放入油浴且在 130°C(油浴温度)搅拌 3 天。然后将所述反应混合物冷却至环境温度并且转移至一个单颈烧瓶减压下蒸发。除去溶剂得到棕红色残渣, 将其用 30 ml 水处理得到棕色悬浮液。通过过滤将所述固体收集并且 50 mL 水洗涤 3 次且通过漏斗在真空中干燥而得到 0.96 g 浅黄色固体。收率是 90%, 用 ESI-MS 和 NMR 确认。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H⁺). ¹H NMR (CDC13): d 8.809 (d, J=6.0, 2H), 8.335 (d, J=5.0, 2H), 8.090 (d, J=7.5, 2H), 7.750 (m, 6H), 6.543 (t, J=4.5, 1H), 3.868 (t, J=5.0, 4H), 3.404 (t, J=5.0, 4H)。

实施例 14. 4,6-二苯基-3-(4-苯基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-7- 029WH)的制备.

在图 20 中了制备 4,6-二苯基-3-(4-苯基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-7-029WH)的合成反应方案, 并且如这里所描述进行合成。使用 MW01-7-057WH 中所描述的不同方式从 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (100mg, 0.37mmol)制备所述化合物, 获得白色固体(123mg, 0.31mmol, 83.1%)。ESI-MS: m/z 393.2 (M+H⁺)。NMR (CDC13): d 8.107 (d, J=8.0, 2H), 7.736(d,

J=7.5, 2H), 7.651 (s, 1H), 7.500 (m, 5H), 7.290 (t, J=8.5, J=6.5, 3H), 6.958 (d, J=7.5, 2H), 6.899 (t, J=7.0, 1H), 3.487 (s, 4H), 3.214 (s, 4H)。

实施例 15. 4,6-二苯基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-7-027B-WH) 的制备.

在图 21 中描述制备 4,6-二苯基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-7-027B-WH) 的合成反应方案, 并且如在这里所描述进行合成。以用于 MW01-7-057WH 所描述的相同方式从 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (100mg, 0.37mmol) 制备所述化合物, 获得白色固体(119mg, 0.35mmol, 94.5%)。ESI-MS: m/z 331.1 (M+H⁺)。NMR (CDC13): d 8.089 (d, J=7.5, 2H), 7.643 (d, J=7.5, 2H), 7.611 (s, 1H), 7.510 (m, 6H), 3.365 (s, 3H), 2.472 (s, 4H), 2.337 (s, 4H)。

实施例 16. 4,6-二苯基-3-(4-环己基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-3-065SRM)的制备

在图 22 中描述了制备 4,6-二苯基-3-(4-环己基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-3-065 SRM)的合成反应方案, 并且如这里所描述进行合成。以用于 MW01-7-057WH 所描述的相同方式从 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (300mg, 1.1mmol) 制备所述化合物, 获得白色固体(350mg, 0.87mmol, 87%)。ESI-MS: m/z 399.2 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.09 (d, J=7.5, 2H), 7.68 (d, J=7.5, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 6H), 3.39 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.273(s, 1H), 2.01-1.78 (m, 4H), 1.63 (d, J=12.5, 1H), 1.33-1.08 (m, 5H)。

实施例 17. 4,6-二苯基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-3-066SRM)的制备.

在图 23 中描述了制备 4,6-二苯基-3-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-3-066SRM)的合成反应方案, 并且如这里所描述进行合成。以用于 MW01-7-057WH 所描述的相同方式从 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (300mg, 1.1mmol) 制备所述化合物, 获得白色固体(290mg, 0.81mmol, 72%)。m/z 359.2 (M+H⁺)。¹H NMR (CDC13): d 8.09 (d, J=7.5, 2H), 7.69 (d, J=7.5, 2H),

7.61 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 6H), 3.40 (s, 4H), 2.72(m, 1H), 2.59 (s, 4H), 1.10 (d, J=6, 6H)。

实施例 18. 4,6-二苯基-3-哌嗪基哒嗪 (MW01-7-133WH)的制备.

在图 24 中制备 4,6-二苯基-3-哌嗪基哒嗪 (MW01-7-133WH) 的合成反应方案，并且如这里所描述进行合成。以用于 MW01-7-057WH 所描述的相同方式从 3-氯-4,6-二苯基哒嗪 (533mg, 20mmol)制备所述化合物，获得浅黄色固体 (550mg, 17.4mmol, 收率 86.9%)。ESI-MS: m/z 317.3 (M+H⁺)。1H NMR (CDC13): d 8.086 (d, J=7.5, 2H), 7.705 (d, J=7.5, 2H), 7.619 (s, 1H), 7.498 (m, 6H), 3.318 (d, J=4.0, 4H), 2.932 (d, J=4.0, 4H) 1.896 (s, 1H)。

实施例 19. 2-(4-(6-苯基-4-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-7-107WH)的制备

在图 25 中描述了制备 2-(4-(6-苯基-4-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-7-107WH)的合成反应方案，并且如这里所描述进行合成。以用于 MW01-7-057WH 所描述的相同方式从 MW01-6-127WH (200mg, 0.57mmol)制备所述化合物，获得浅黄色固体(220mg, 0.55mmol, 收率 96.3%)。ESI-MS: m/z 402.5 (M+H⁺)。

实施例 20. 6-甲基-4-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪(MW01-7-057)的制备

在图 26 中描述了制备 6-甲基-4-苯基-3-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)哒嗪 (MW01-7-057)的合成反应方案，并且如这里所描述进行合成。将 3ml 1-BuOH 中 3-氯-6-甲基-4-苯基哒嗪 (100mg, 0.5mmol)和 1-(2-嘧啶基)哌嗪 (400mg, 2.0mmol)的混合物在 130 C 搅拌加热 7 天。通过在真空中蒸发除去溶剂，将残渣用水处理得到悬浮液。然后将固体滤去，用水洗涤，然后用 1:3, 乙酸乙酯: 石油醚洗涤，通过过滤漏斗在真空中干燥以得到固体 (68mg, 0.20mmol, 收率 41.7%)。纯度>95%; ESI-MS: m/z 333.1 (M+H⁺)。1H NMR (CDC13): d 8.310 (d, J=5.0, 2H), 7.678 (d, J=7.5, 2H), 7.476 (m, 3H),

7.119 (s, H), 6.509 (t, J=4.5, 1H), 3.785 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.277 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 2.669 (s, 3H)。

实施例 21. 2-(4-(5-苯基-6-(吡啶-4-基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-2-163MAS)制备

在图 27 中描述制备 2-(4-(5-苯基-6-(吡啶-4-基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶的合成反应方案 (MW01-2-163MAS), 并且如这里所描述进行合成。

1,2-二氢-4-苯基哒嗪-3,6-二酮 (MW01-2-077A-MAS)

将 4.0 g (23 mmol) 3-苯基咪喃-2,5-二酮加入 100 ml 单颈圆底烧瓶, 接着加入 2.9g (27.6 mmol)的胍一水合物并且然后加入 20 ml 试剂级乙醇 (95%)。烧瓶与一个回流冷凝器连接并且将所述反应混合物在 110 度油浴 (油浴温度)加热回流且搅拌 2 h。然后从油浴除去烧瓶并且将反应混合物冷却至环境温度。将搅拌棒除去并将溶剂在 45 度水浴在真空中蒸发。然后将残渣用 50 ml 的 Milli-Q 水处理且搅拌 10 分钟得到悬浮液。通过过滤收集沉淀, 用 100 ml Milli-Q 水洗涤, 并且通过介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥, 得到 3.9g 白色固体。收率, 91%, 用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 189.2 (M+H⁺)。

3,6-二氯-4-苯基哒嗪 (MW01-2-082A-MAS)

将上述获得的 1.5 g (8 mmol)的 6-苯基哒嗪酮和 10 ml (54 mmol)氯氧磷(试剂级, Aldrich)放入一个 50 ml 单颈圆底烧瓶中。将所述烧瓶一个回流冷凝器连接且将充满 CaCl₂ 的干试管接到冷凝器的顶部。(反应中形成 HCl 气体, 因此在大规模合成可能需要如 NaOH 的碱性溶液以吸收 HCl)。将反应混合物在油浴(90[°]C)中搅拌 2 h, 然后冷却至环境温度且倾到碎冰上。(磷酰氯可被水分解得到 HCl 和 H₃PO₄)。然后将混合物剧烈搅拌 10 分钟得到白色悬浮液。将悬浮液用 2N NaOH 溶液中和直到悬浮液 pH = 7。将沉淀过滤, 用 100 ml 水洗涤 3 次并且通过一个介质玻璃料烧结玻璃漏斗在真空中干燥以得到 1.5 g 白色固体。收率是 85%, 用 ESI-MS 确认。ESI-MS: m/z 226.1 (M+H⁺)。

2-(4-(6-氯-5-苯基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (pyrimidine) (MW01-2-114B-MAS)

将 10ml 的 1-BuOH 中的 3,6-二氯-4-苯基哒嗪 (1.35g, 6mmol)和 1-(2-嘧啶基)哌嗪(1.2g, 6.0mmol)混合物在 80°C 搅拌加热 12h。通过蒸发在真空中除去溶剂, 将残渣用水处理得到悬浮液。然后将固体滤去, 用水洗涤, 通过过滤漏斗在真空中干燥以得到白色固体(1.8g, 5.2mmol, 收率 86.0%)。ESI-MS: m/z 353.9。

2-(4-(5-苯基-6-(吡啶-4-基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶 (MW01-2-163MAS)

将 MW01-2-114B-MAS (1.4g, 4.0mmol)、K₂CO₃ 粉末 (1.7g, 12.4mmol)、Pd(PPh₃)₄ (240mg, 0.2mmol)、4-吡啶硼酸 (664mg, 5.4mmol) 和 20ml DME 加入到一个反应试管中。然后将氩气通过所述试管洗涤 3min。然后将试管密封并且在 120°C 搅拌加热 24h。冷却后, 将所述混合物通过 C 盐土过滤, 然后将滤液浓缩且通过柱色谱用 1:4, 乙酸乙酯: 石油醚洗脱纯化残渣。获得浅黄色针状晶体(0.69g, 1.74mmol, 收率 43.5%)。用 ESI-MS 和 NMR 确认。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H⁺)。

实施例 22. N-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-084WH)的制备.

在图 28 中描述制备 N-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺 (MW01-7-084WH)合成反应方案, 并且如这里所描述进行合成。

根据 Coudert, P.等所描述的步骤合成 4-氯-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-6-093 WH)[18]。

4-氯-2-(甲氧基甲基)-6-苯基哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-7-053WH)

将无水 CH₂Cl₂ (300mL)中的氯哒嗪酮 1 (25.5 g, 0.12mol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(0.20 g)和 i-Pr₂NEt (26.7g, 0.21mol)的混合物在 0°C(冰浴)搅拌 30 min。加入甲氧基甲基氯 (25g, 0.31mol)并且将所述混合物在 0°C 搅拌 1h 并且然后允许保温至室温将反应在室温搅拌至完成。然后在真空中除去溶剂, 用水处理残渣, 用稀释的 Na₂CO₃ 溶液洗涤并用 EtOAc 萃取。将有机层通过无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。然后残渣用重结晶从 95%乙醇纯化得到 20.1 浅黄色固体。收率 66.9%。

6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮 (MW01-7-069WH)

将保护的哒嗪酮 MW01-7-053WH (1.0 当量)与芳基硼酸(1.37 当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.05 当量)和 K₂CO₃ (3.1 当量)和 200 mL DME 在 350ml 压力容器中混合,用氩气洗涤 3 min,然后将混合物搅拌并回流(油浴, 120°C)直到原材料消失。冷却后,减压下将溶液浓缩至干燥,用水处理残渣并滤去。用水通过过滤漏斗洗涤滤饼并且然后直接用于下一步。将上述获得的残渣溶解在 200ml EtOH 中,加入 6 N HCl (200 mL)并且将反应混合物回流(油浴, 120°C)6 h,然后将它进行冷却至室温,并且减压下浓缩至干燥。用稀释的 NaOH 溶液中和残渣。然后将悬浮液滤去,用水洗涤并且通过过滤漏斗干燥。从 90% 乙醇重结晶得到棕黄色固体。收率 80.4%。ESI-MS: m/z 294.3 (M+H⁺)

3-氯-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪 (MW01-7-076WH)

以 MW01-6-127WH 所描述的同样方式从 MW01-7-069WH 制备该化合物,得到浅黄色固体。ESI-MS: m/z 268.4 (M+H⁺)。

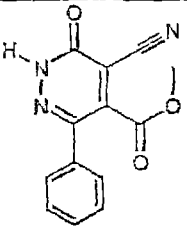
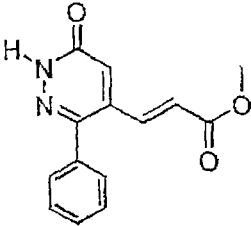
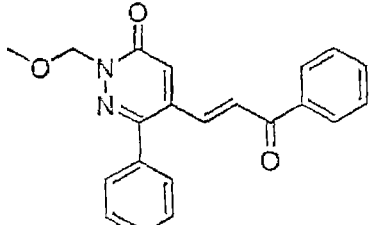
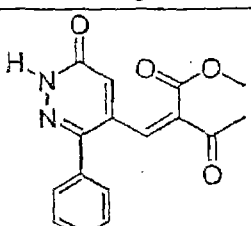
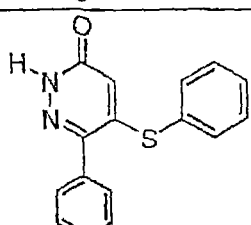
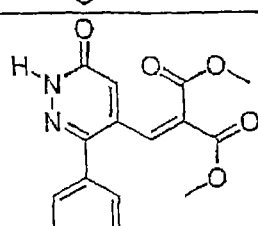
N-(环丙基甲基)-6-苯基-4-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(MW01-7-084WH)

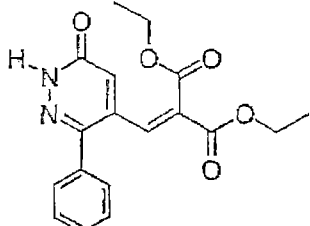
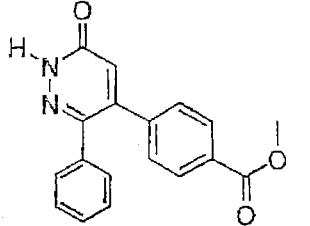
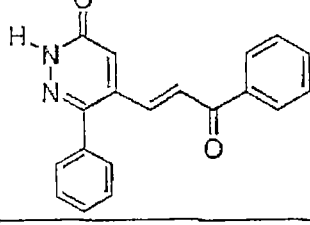
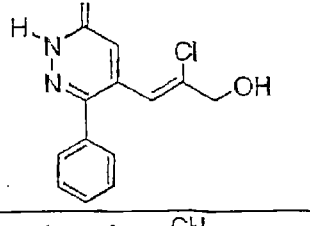
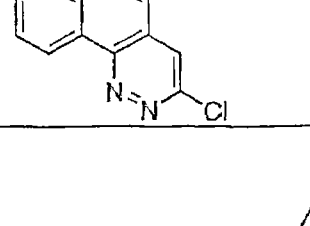
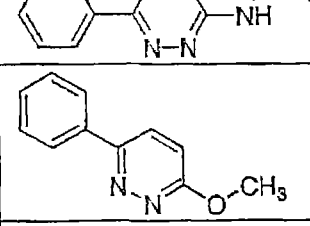
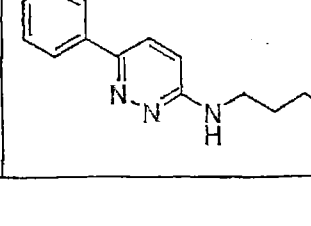

以 MW01-7-057WH 所描述的同样方式从 MW01-7-076WH 制备该化合物,得到灰色固体。ESI-MS: m/z 330.4 (M+H⁺)。

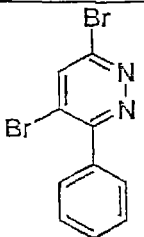
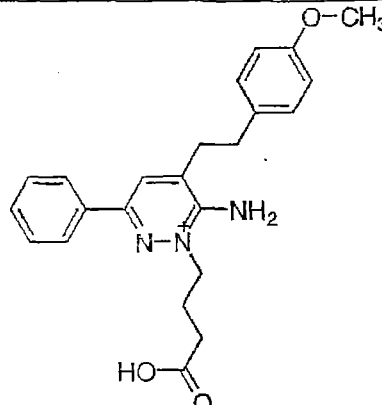
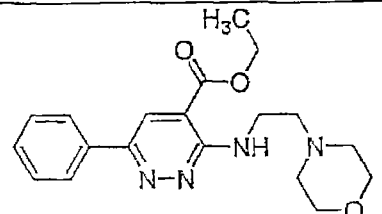
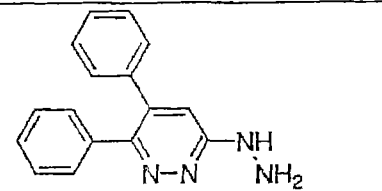
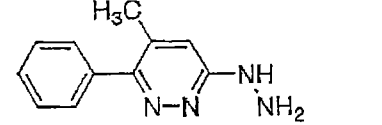
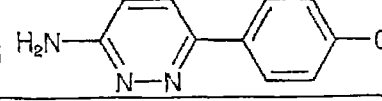
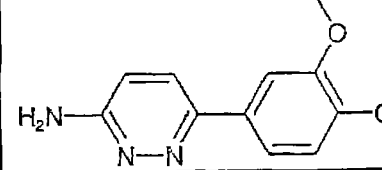
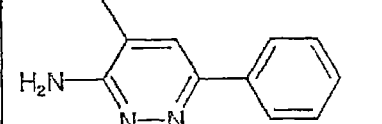
本发明在范围上不受描述于此的具体实施方案的限制,因为意欲将这样的实施方案作为仅仅本发明一个方面的单一说明并且任何功能等效的实施方案在本发明范围之内。实际上,除显示并描述于此的那些之外,从上述说明和附图,本发明的多种修改对于本领域技术人员将是显然的。意欲使这样的修改属于后附权利要求的范围内。

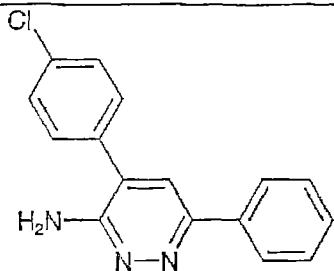
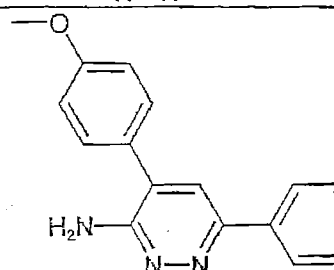
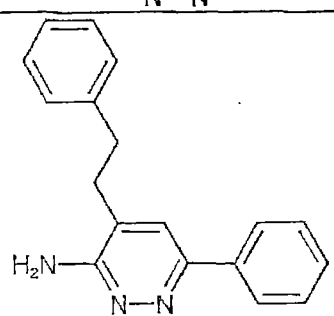
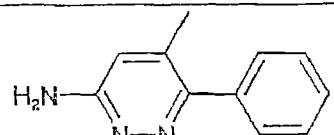
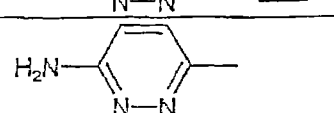
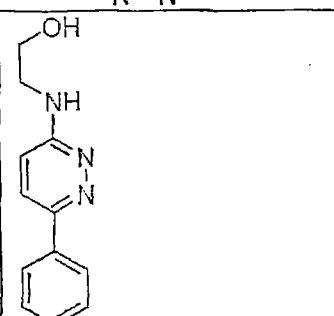
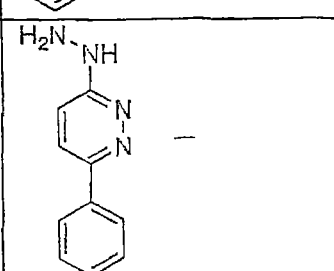
将这里参考的全部出版物、专利和专利申请通过参考全部结合到相同程度,好象具体地并独立地显示每个单独的出版物、专利或专利申请是通过参考全部结合的。为了描述和公开报道的方法等,其中可能是与本发明联系使用的,在这里提到的全部公布、专利和专利申请通过参考结合于此。在这里不能解释为承认在前发明早于本公开内容。

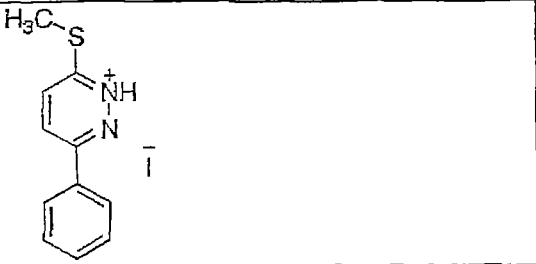

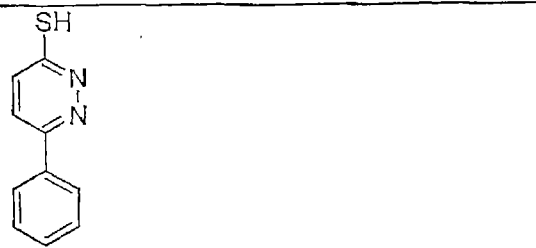
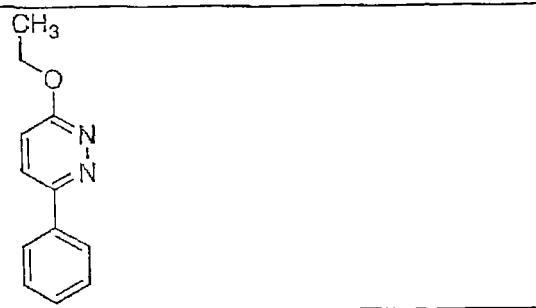
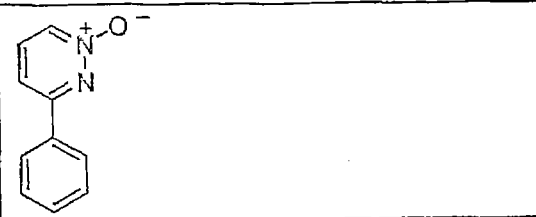
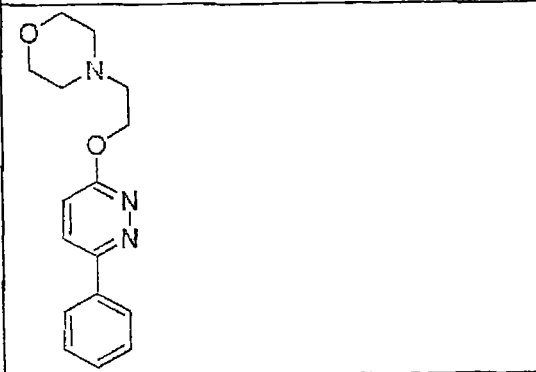
表 1

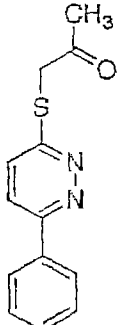
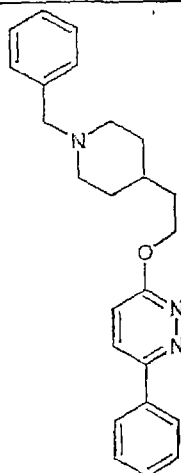
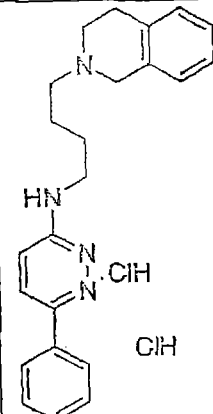
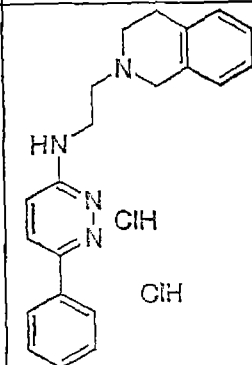
| 化合物号 | 化合物结构 | 合成编号 |
|------|---|------------|
| 1 |  | MW01-ES1 |
| 4 |  | MW01-ES112 |
| 10 |  | MW01-ES159 |
| 11 |  | MW01-ES21 |
| 12 |  | MW01-ES31 |
| 13 |  | MW01-ES60 |

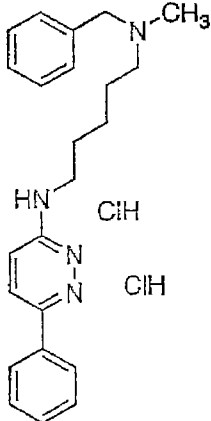
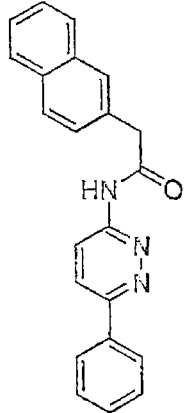
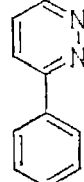
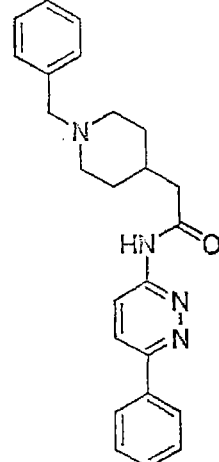
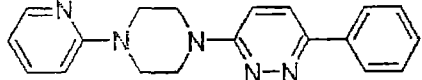
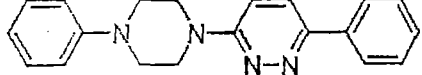
| | | |
|----|---|-----------------|
| 14 |  | MW01-ES61 |
| 16 |  | MW01-ES75 |
| 17 |  | MW01-ES81 |
| 18 |  | MW01-ES91 |
| 20 |  | MW01-1-04-L-D04 |
| 23 |  | MW01-1-15-L-H07 |
| 24 |  | MW01-1-16-L-F05 |
| 25 |  | MW01-1-18-L-B09 |

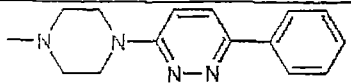
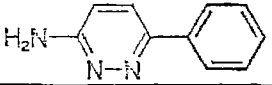
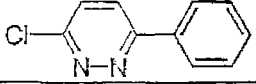
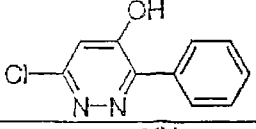
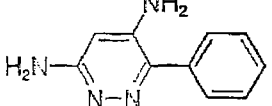
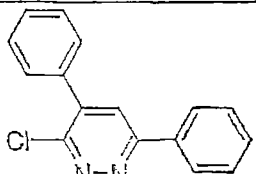
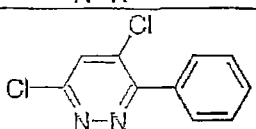
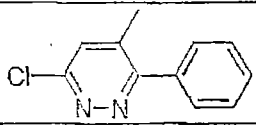
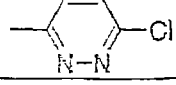
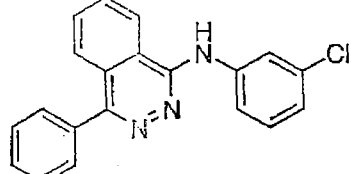
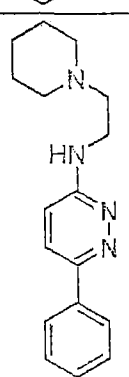
| | | |
|----|---|-----------------|
| 31 |  | MW01-1-035LKM |
| 40 |  | MW01-1-09-L-G07 |
| 41 |  | MW01-2-03-L-C02 |
| 43 |  | MW01-1-15-L-E09 |
| 44 |  | MW01-1-16-L-B11 |
| 47 |  | MW01-4-198B-Z |
| 48 |  | MW01-5-144A-Z |
| 49 |  | MW01-4-198C-Z |

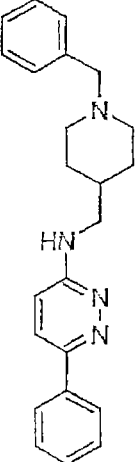
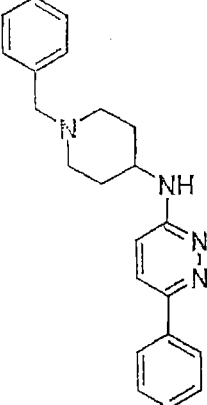
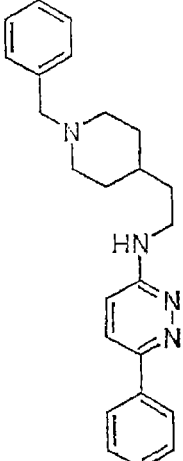
| | | |
|----|---|-----------------|
| 50 |  | MW01-5-144C-Z |
| 51 |  | MW01-5-144D-Z |
| 52 |  | MW01-5-145A-Z |
| 54 |  | MW01-5-189Z |
| 55 |  | MW01-5-202B-Z |
| 61 |  | MW01-1-01-L-D06 |
| 65 |  | MW01-1-01-L-E10 |

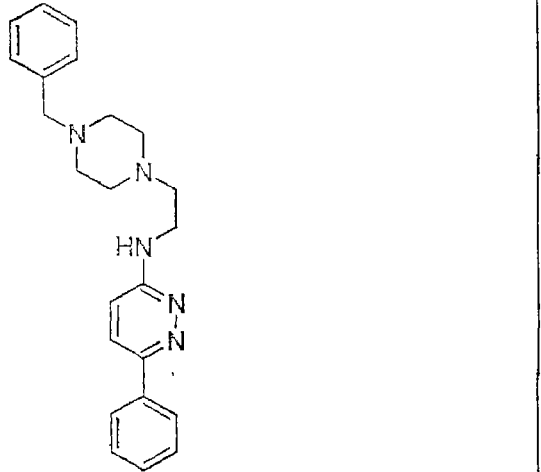
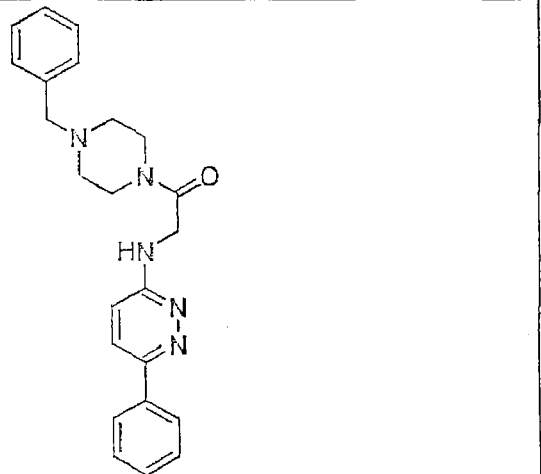
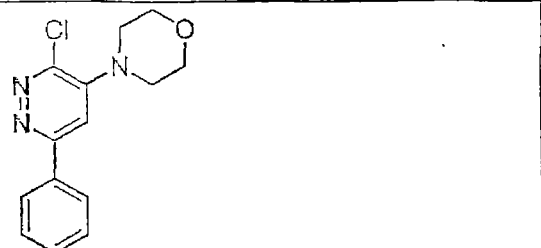
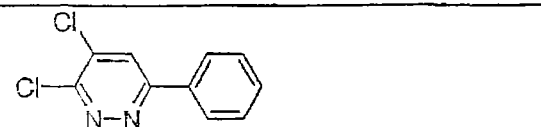
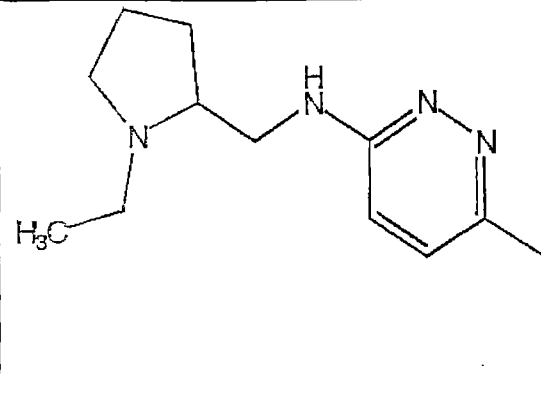
| | | |
|----|---|-----------------|
| 66 |  | MW01-1-02-L-E08 |
| 70 |  | MW01-1-03-L-D03 |
| 71 |  | MW01-1-03-L-F03 |
| 73 |  | MW01-1-03-L-G10 |
| 74 |  | MW01-1-03-L-H06 |
| 75 |  | MW01-1-04-L-C03 |

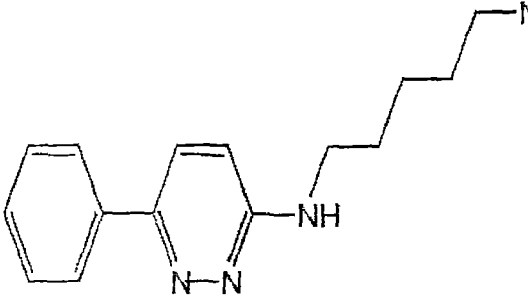
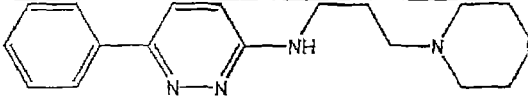
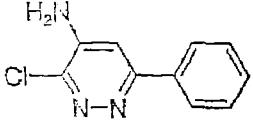
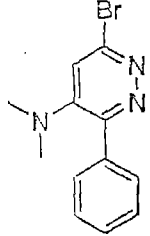
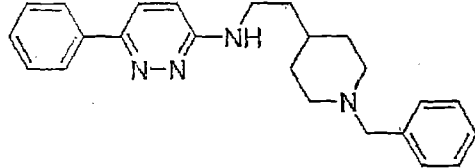
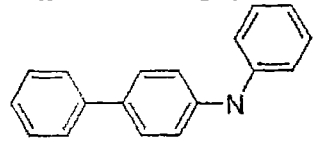
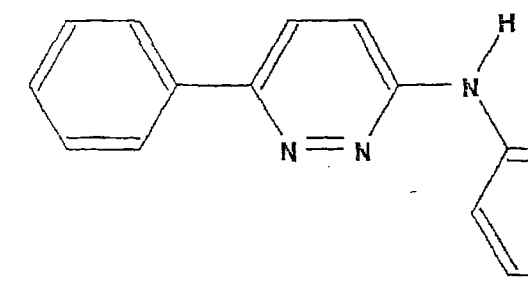
| | | |
|----|---|------------------|
| 76 |  | MW01-1-07-L-H04 |
| 88 |  | MW01-1-100-L-A04 |
| 89 |  | MW01-1-100-L-A05 |
| 90 |  | MW01-1-100-L-A08 |

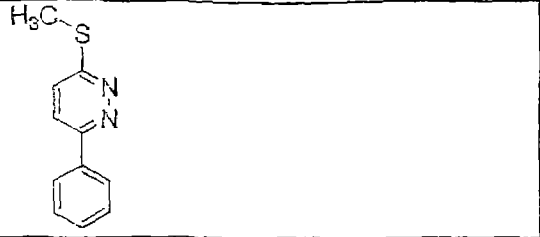
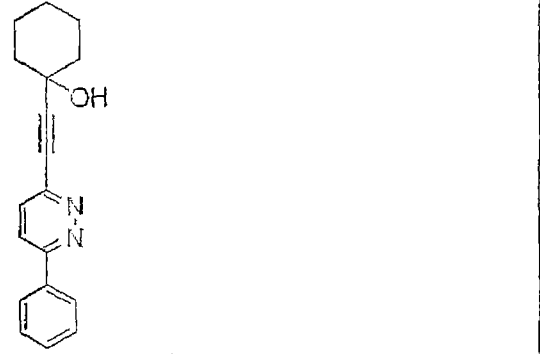
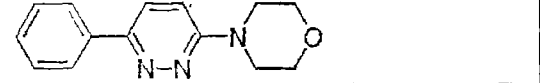
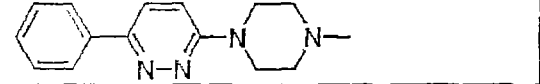
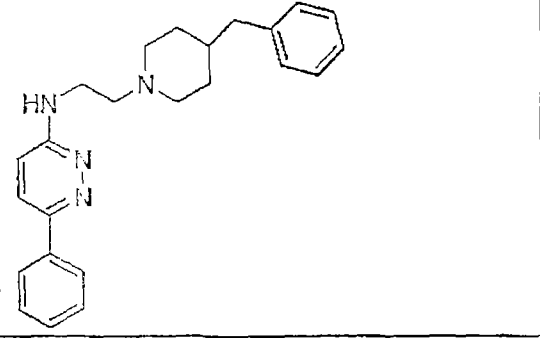
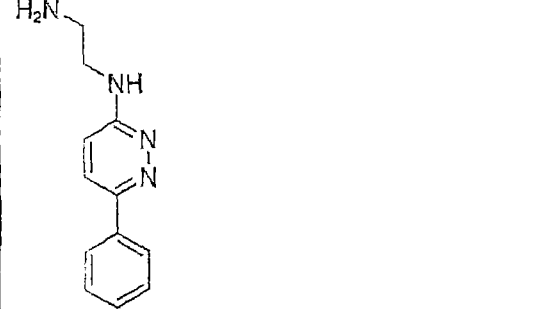
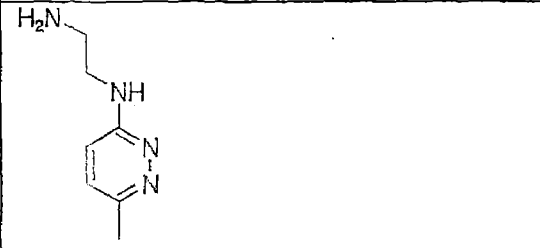
| | | |
|-----|---|------------------|
| 91 |  | MW01-1-100-L-A09 |
| 92 |  | MW01-1-11-L-E08 |
| 94 |  | MW01-1-15-L-G09 |
| 97 |  | MW01-1-16-L-G03 |
| 106 |  | MW01-9-039Z |
| 107 |  | MW01-9-040Z |

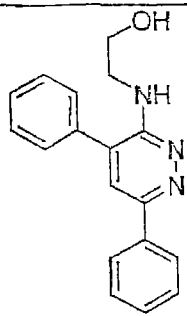
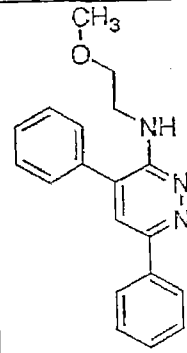
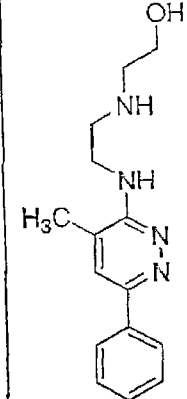
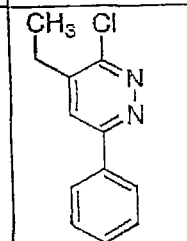
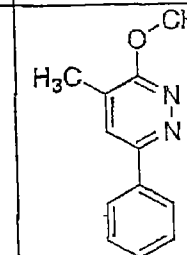
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 108 |  | MW01-9-041Z |
| 109 |  | MW01-9-104A-Z |
| 110 |  | MW01-9-105A-Z |
| 111 |  | MW01-9-110A-Z |
| 112 |  | MW01-9-133A-Z |
| 113 |  | MW01-9-149A-Z |
| 114 |  | MW01-9-159A-Z |
| 115 |  | MW01-9-171Z |
| 116 |  | MW01-9-172Z |
| 118 |  | MW01-9-204Z |
| 120 |  | MW01-1-16-L-G08 |

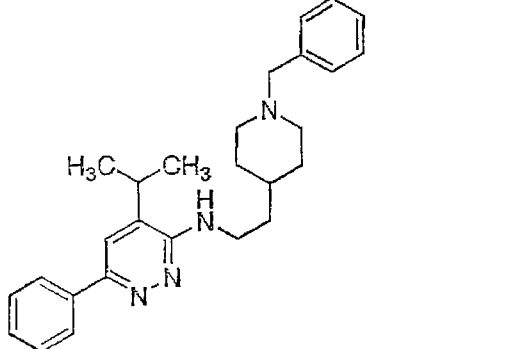
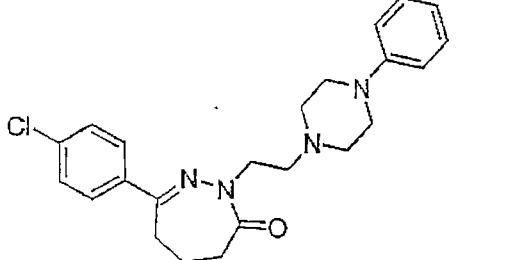
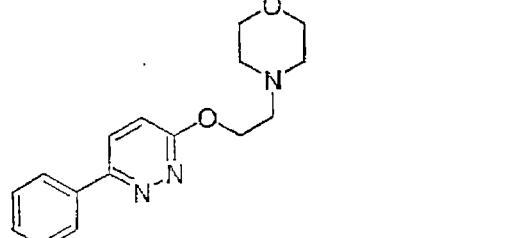
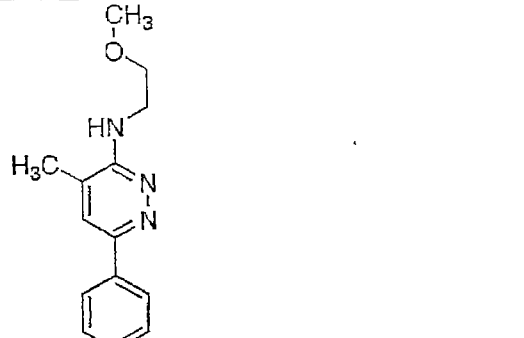
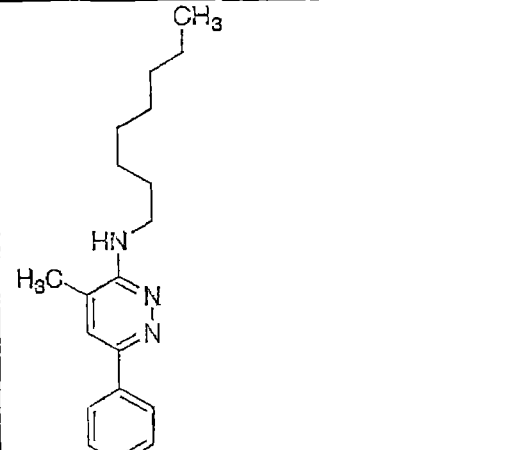
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 122 |  <chem>c1ccc(cc1)CN2CCCCN2NC3=CC=NC=C3c4ccccc4</chem> | MW01-1-17-L-G05 |
| 123 |  <chem>c1ccc(cc1)CN2CCCCN2NC3=CC=NC=C3c4ccccc4</chem> | MW01-1-17-L-G11 |
| 125 |  <chem>c1ccc(cc1)CN2CCCCN2CCCN3C=CC=NC=C3c4ccccc4</chem> | MW01-1-17-L-H03 |

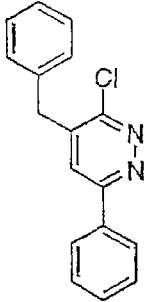
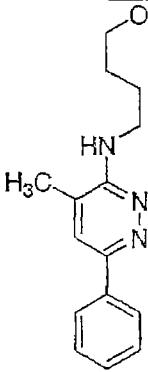
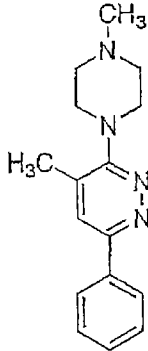
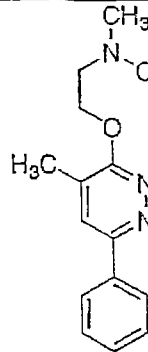
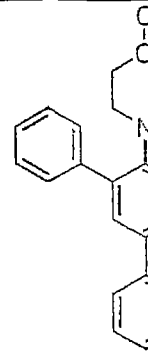
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 127 |  | MW01-1-17-L-H11 |
| 130 |  | MW01-1-18-L-A08 |
| 137 |  | MW01-2-020SRM |
| 143 |  | MW01-2-056WH |
| 149 |  | MW01-1-18-L-A11 |

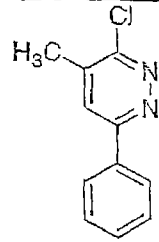
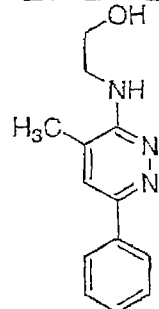
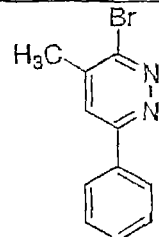
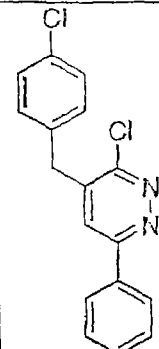
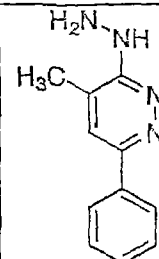
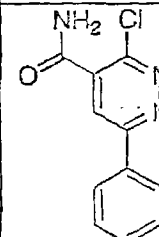
| | | |
|------|---|-----------------|
| 150 |  | MW01-1-18-L-B03 |
| 151 |  | MW01-1-18-L-B09 |
| 158 |  | MW01-3-033WH |
| 159 |  | MW01-3-009WH |
| 173 |  | MW01-2-03-L-D02 |
| 175 |  | MW01-2-06-L-F04 |
| 175A |  | ????? |

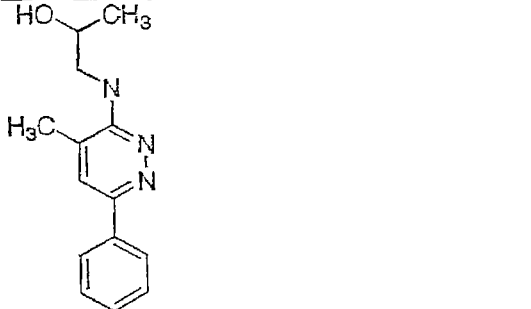
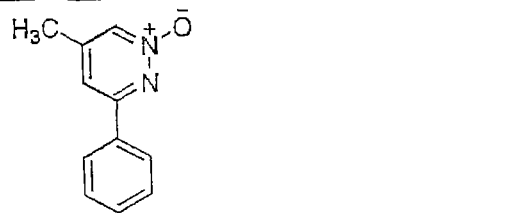
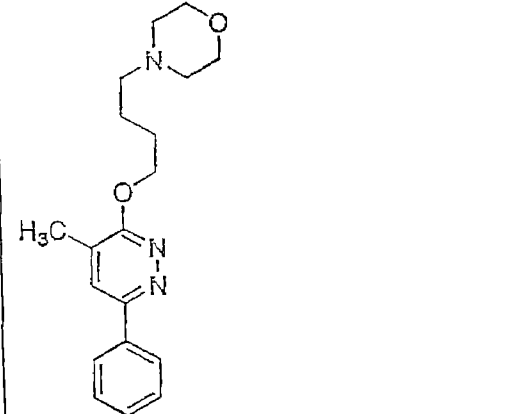
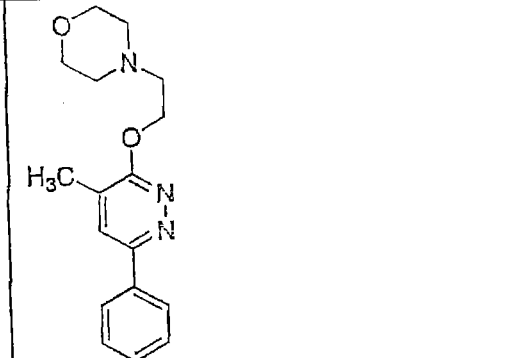
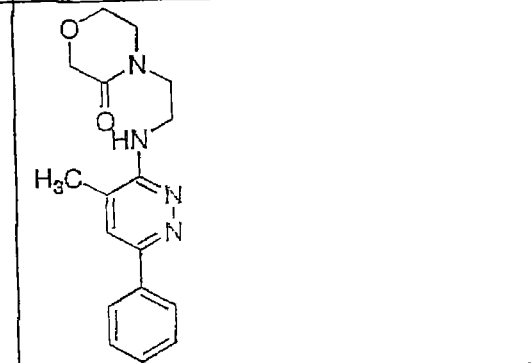
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 179 |  <p>Chemical structure of 4-(methylsulfanyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which has a methylsulfanyl group (-S-CH₃) at the 4-position.</p> | MW01-2-33-L-B02 |
| 180 |  <p>Chemical structure of 4-(4-hydroxycyclohexyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a cyclohexane ring bearing a hydroxyl group (-OH).</p> | MW01-3-01-L-G07 |
| 183 |  <p>Chemical structure of 4-(4-morpholinyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a morpholine ring.</p> | MW01-5-160WH |
| 184 |  <p>Chemical structure of 4-(4-methylpiperidinyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a piperidine ring.</p> | MW01-5-161WH |
| 189 |  <p>Chemical structure of 4-(2-(benzyl(piperidin-4-yl)amino)ethyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-(benzyl(piperidin-4-yl)amino)ethyl group.</p> | MW01-6-041WH |
| 190 |  <p>Chemical structure of 4-(2-aminoethyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-aminoethyl group (-NH-CH₂-CH₂-NH₂).</p> | MW01-6-044WH |
| 192 |  <p>Chemical structure of 4-(2-aminoethyl)pyridine-2-ylbenzene: A benzene ring is attached to the 2-position of a pyridine ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-aminoethyl group (-NH-CH₂-CH₂-NH₂).</p> | MW01-6-050WH |

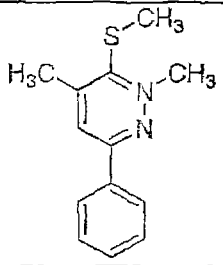
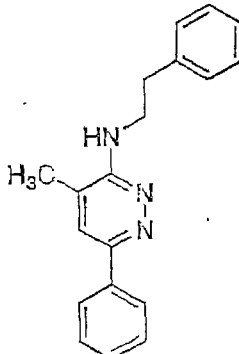
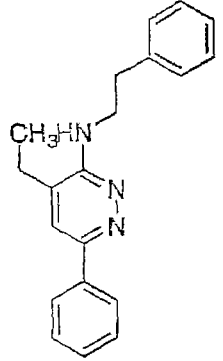
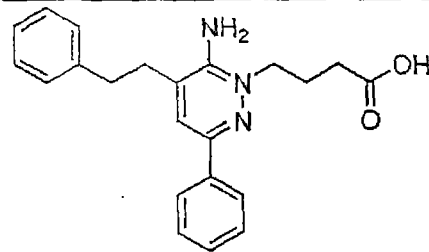
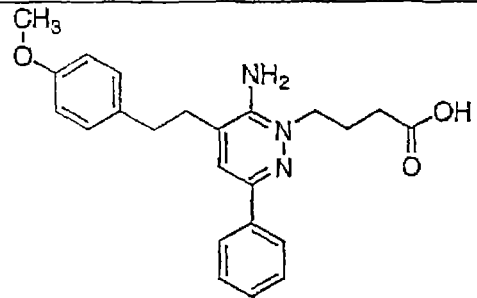
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 197 |  | MW01-1-01-L-A10 |
| 198 |  | MW01-1-01-L-B03 |
| 199 |  | MW01-1-01-L-B09 |
| 201 |  | MW01-1-01-L-E03 |
| 202 |  | MW01-1-01-L-E04 |

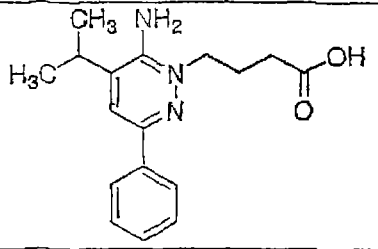
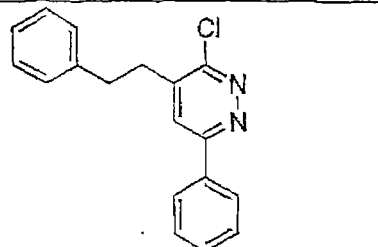
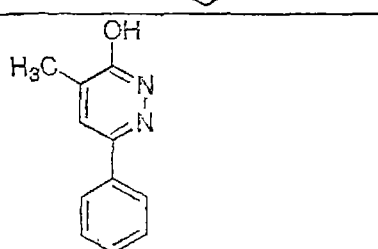
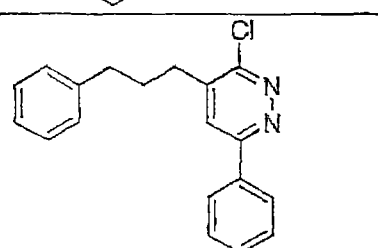
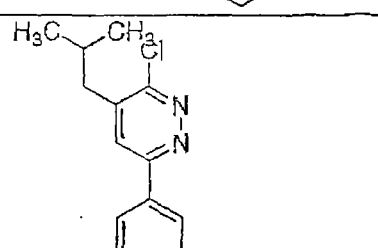
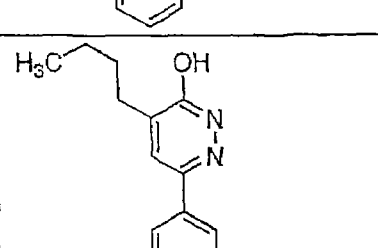
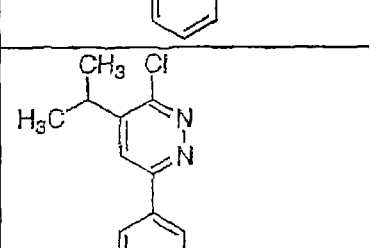
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 205 |  | MW01-1-18-L-B07 |
| 208 |  | MW01-1-03-L-G03 |
| 210 |  | MW01-1-04-L-C03 |
| 217 |  | MW01-1-02-L-E03 |
| 218 |  | MW01-1-02-L-E06 |

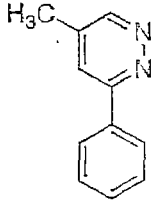
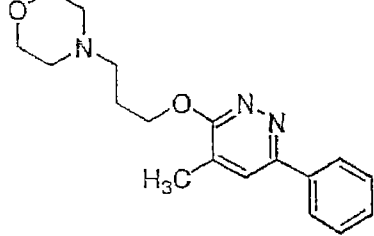
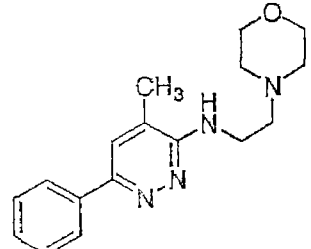
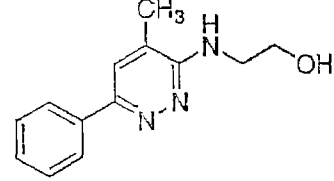
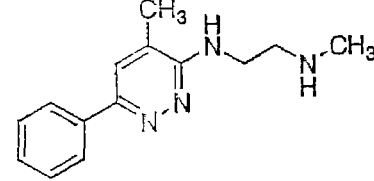
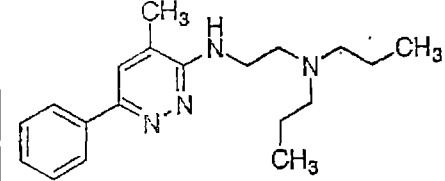
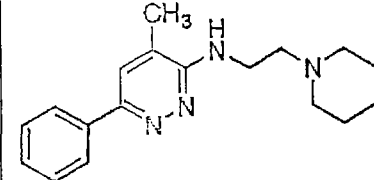
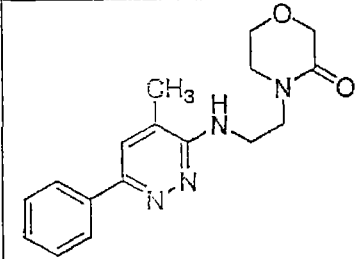
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 221 |  | MW01-1-02-L-F02 |
| 223 |  | MW01-1-02-L-F08 |
| 225 |  | MW01-1-02-L-G05 |
| 226 |  | MW01-1-02-L-G06 |
| 227 |  | MW01-1-03-L-A02 |

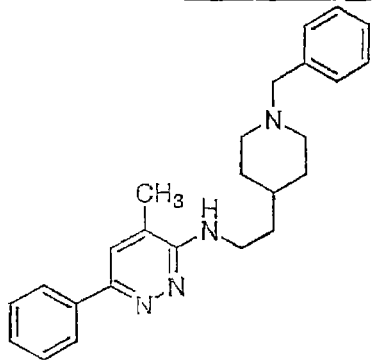
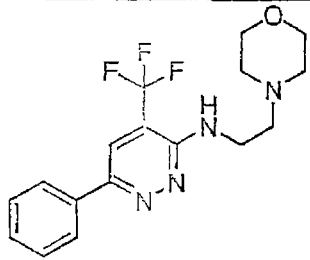
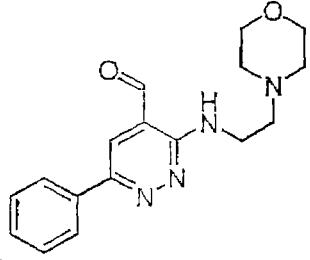
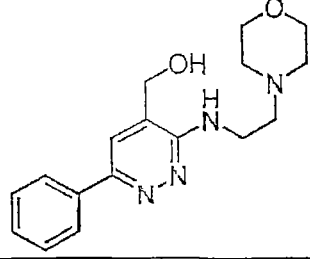
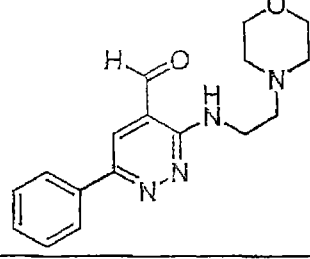
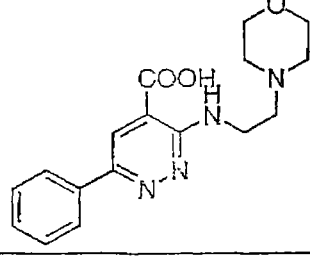
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 229 |  | MW01-1-03-L-B09 |
| 230 |  | MW01-1-03-L-B10 |
| 231 |  | MW01-1-03-L-C03 |
| 233 |  | MW01-1-03-L-C08 |
| 235 |  | MW01-1-03-L-E08 |
| 236 |  | MW01-1-03-L-E09 |

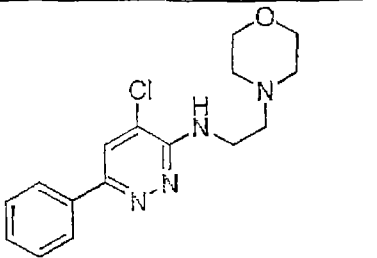
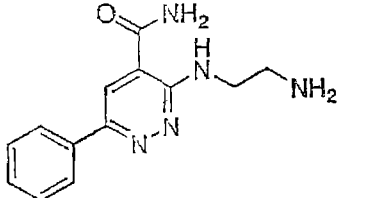
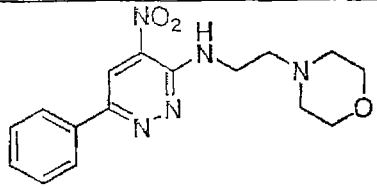
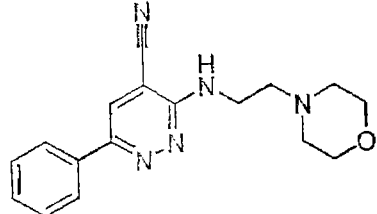
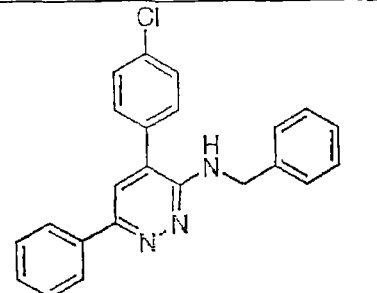
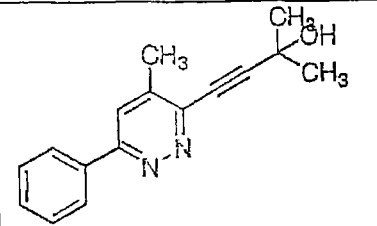
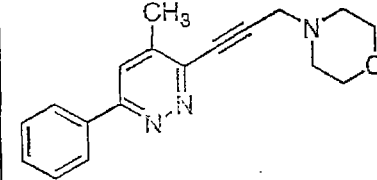
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 240 |  <chem>CC(O)CNc1cc(C)c(C2=CN=CN=C2c3ccccc3)c1</chem> | MW01-1-04-L-A06 |
| 242 |  <chem>Cc1cc(C2=CN=CN=C2c3ccccc3)n([O-])c1</chem> | MW01-1-04-L-D10 |
| 250 |  <chem>Cc1cc(C2=CN=CN=C2c3ccccc3)OCN3CCOCC3</chem> | MW01-1-05-L-B11 |
| 251 |  <chem>Cc1cc(C2=CN=CN=C2c3ccccc3)OCCN4CCOCC4</chem> | MW01-1-05-L-C02 |
| 254 |  <chem>Cc1cc(C2=CN=CN=C2c3ccccc3)NC(=O)CCN4CCOCC4</chem> | MW01-1-05-L-G11 |

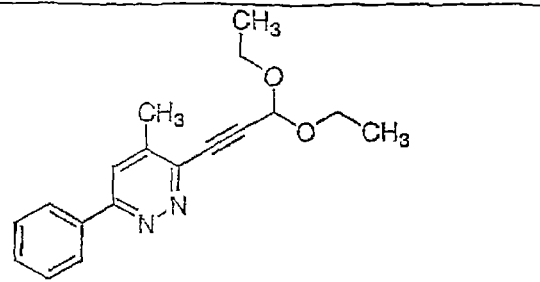
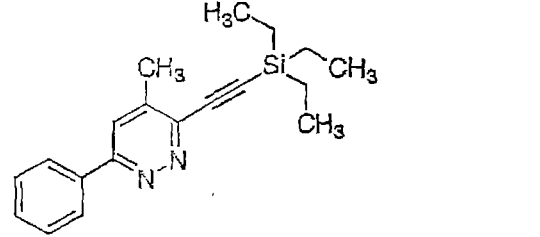
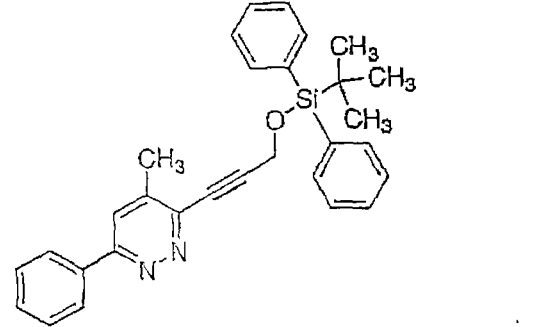
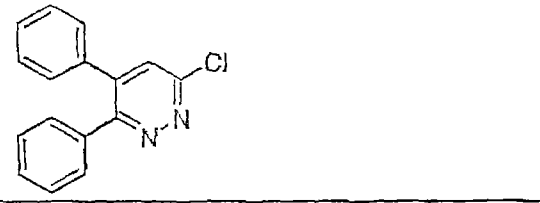
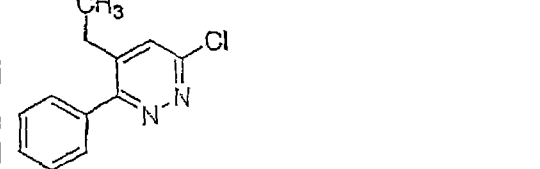
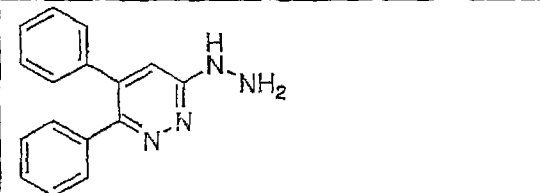
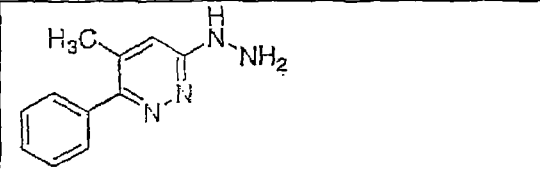
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 255 |  <chem>CN1C=CC(S)N1C</chem> | MW01-1-05-L-H05 |
| 266 |  <chem>CN1C=CC(C)N1CC2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-08-L-D09 |
| 268 |  <chem>CN1C=CC(C)N1CC2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-09-L-C06 |
| 270 |  <chem>Nc1cc(CCC2=CC=CC=C2)nn1CCCC(=O)O</chem> | MW01-1-09-L-G05 |
| 271 |  <chem>COC1=CC=C(CCC2=CC(N)=NN2)C=C1</chem> | MW01-1-09-L-G07 |

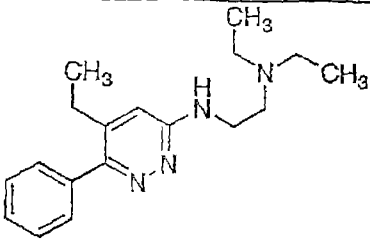
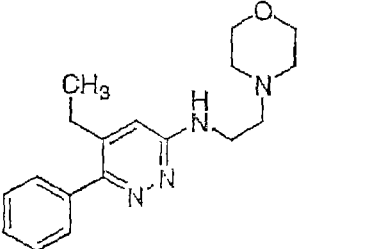
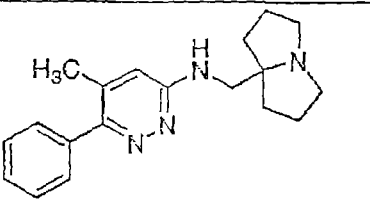
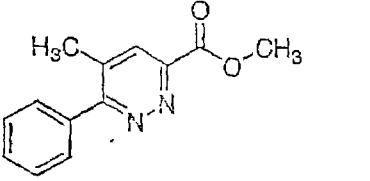
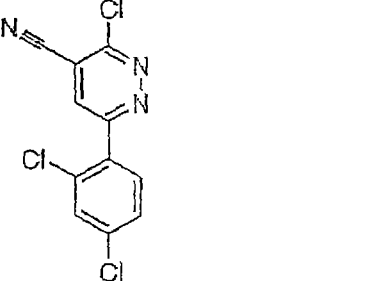
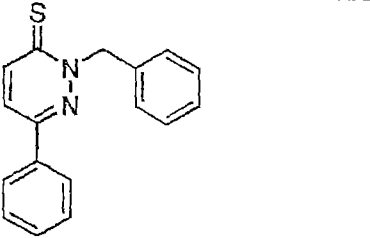
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 272 |  <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)N2=CC=C(C=C2N)C(=O)CCC</chem> | MW01-1-09-L-G09 |
| 274 |  <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2=CC=C(C=C2N)CCCc3ccccc3</chem> | MW01-1-09-L-H07 |
| 275 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=CC(O)=C(C=C2N)</chem> | MW01-1-15-L-A04 |
| 276 |  <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2=CC=C(C=C2N)CCCc3ccccc3</chem> | MW01-1-15-L-B02 |
| 278 |  <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)N2=CC=C(C=C2N)C(Cl)C</chem> | MW01-1-15-L-B10 |
| 280 |  <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)N2=CC(O)=C(C=C2N)</chem> | MW01-1-15-L-C04 |
| 282 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2=CC(Cl)=C(C=C2N)</chem> | MW01-1-15-L-D03 |

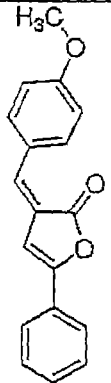
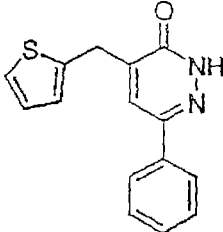
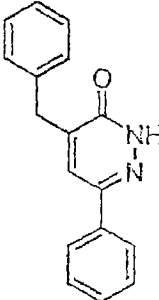
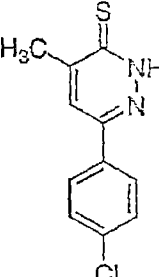
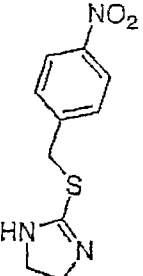
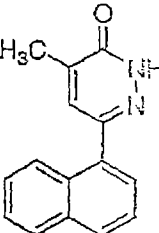
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 284 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (H₃C) and a phenyl ring.</p> | MW01-1-15-L-G10 |
| 292 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-morpholinoethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (H₃C) and a phenyl ring, and a 2-morpholinoethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-A09 |
| 293 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-morpholinoethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-morpholinoethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-A11 |
| 294 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-hydroxyethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-hydroxyethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-B02 |
| 295 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-methylaminoethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-methylaminoethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-B10 |
| 296 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-(2-methylpropyl)aminoethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-(2-methylpropyl)aminoethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-E11 |
| 297 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-piperidinoethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-piperidinoethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-F03 |
| 298 |  <p>Chemical structure of 2-(4-methylphenyl)-5-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl)pyridine, showing a pyridine ring substituted with a methyl group (CH₃) and a phenyl ring, and a 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)ethyl group at the 5-position.</p> | MW01-1-17-L-H05 |

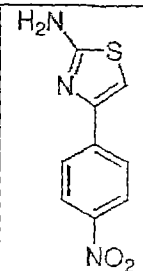
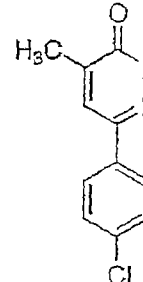
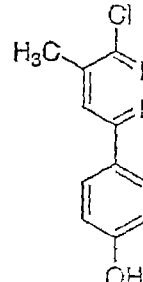
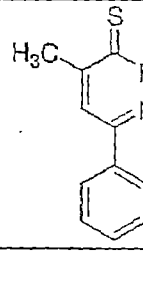
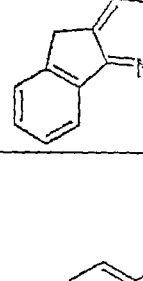
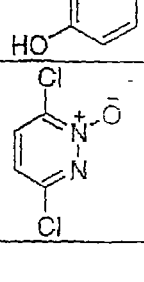

| | | |
|-----|---|------------------|
| 299 |  | MW01-1-18-L-A09 |
| 308 |  | MW01-2-03-L-B08 |
| 310 |  | MW01-2-03-L-C05 |
| 313 |  | MW01-2-03-L-G07 |
| 318 |  | MW01-2-101-L-H08 |
| 319 |  | MW01-2-10-L-E05 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 320 |  | MW01-2-10-L-E06 |
| 321 |  | MW01-2-20-L-B02 |
| 323 |  | MW01-2-20-L-D05 |
| 324 |  | MW01-2-20-L-E09 |
| 326 |  | MW01-2-25-L-H06 |
| 328 |  | MW01-3-01-L-G03 |
| 329 |  | MW01-3-01-L-G04 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 331 |  <chem>CCCCOC(=O)C#CC1=CC=C(C)N=C1c2ccccc2</chem> | MW01-3-01-L-G08 |
| 332 |  <chem>CC(C)C(C)(C)C#CC1=CC=C(C)N=C1c2ccccc2</chem> | MW01-3-01-L-G09 |
| 335 |  <chem>CC1(C)C(C)C(C1)OC#CC2=CC=C(C)N=C2c3ccccc3</chem> | MW01-3-06-L-E09 |
| 337 |  <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N=C2C(=C(C=C2)N)C3=CC=CC=C3</chem> | MW01-1-07-L-G07 |
| 339 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)N=C2C(=C(C=C2)N)C3=CC=CC=C3Cl</chem> | MW01-1-15-L-C11 |
| 340 |  <chem>NC(=N)C1=CC=C(C=C1)N=C2C(=C(C=C2)N)C3=CC=CC=C3</chem> | MW01-1-15-L-E09 |
| 341 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)N=C2C(=C(C=C2)N)C3=CC=CC=C3</chem> | MW01-1-16-L-B11 |

| | | |
|-----|--|-----------------|
| 346 |  <chem>CCN(CC)CCNc1cc(Cc2ccccc2)c(Cc3ccccc3)n1</chem> | MW01-1-17-L-F10 |
| 347 |  <chem>CN1CCN(C1)CCNc2cc(Cc3ccccc3)c(Cc4ccccc4)n2</chem> | MW01-1-17-L-F11 |
| 350 |  <chem>CN1CC2CN(C1)CC2c3cc(C)c(Cc4ccccc4)n3</chem> | MW01-2-20-L-B11 |
| 352 |  <chem>COC(=O)c1cc(C)c(Cc2ccccc2)n1</chem> | MW01-3-01-L-F09 |
| 359 |  <chem>N#Cc1cc(Cl)c(C2=CC=C(C=C2)Cl)n1</chem> | MW01-1-03-L-E05 |
| 360 |  <chem>C1=CC=C(C=C1)N(C1=CC=C(C=C1)S1=CN=CN=C1)</chem> | MW01-1-03-L-A08 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 361 |  | MW01-1-03-L-H08 |
| 362 |  | MW01-1-01-L-H04 |
| 363 |  | MW01-1-01-L-H06 |
| 366 |  | MW01-1-03-L-E07 |
| 367 |  | MW01-1-05-L-E05 |
| 368 |  | MW01-1-03-L-B03 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 371 |  <p>Chemical structure of 4-(4-aminophenyl)thiazole-5-nitro compound. It consists of a thiazole ring with an amino group (H₂N) at position 4 and a nitro group (NO₂) at position 5, connected at position 2 to a para-substituted phenyl ring.</p> | MW01-1-05-L-E07 |
| 372 |  <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2,4-dihydro-1H-pyridazin-3(1H)-one. It features a pyridazinone ring with a methyl group (H₃C) at position 6 and a 4-chlorophenyl group at position 4.</p> | MW01-1-03-L-A03 |
| 373 |  <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-1,2,4-triazine-3-carboxamide. It shows a 1,2,4-triazine ring with a methyl group (H₃C) at position 6, a chlorine atom (Cl) at position 5, and a 4-hydroxyphenyl group at position 4.</p> | MW01-1-03-L-E03 |
| 374 |  <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-1,2,4-triazine-3-carboxamide. It shows a 1,2,4-triazine ring with a methyl group (H₃C) at position 6, a chlorine atom (Cl) at position 5, and a 4-hydroxyphenyl group at position 4.</p> | MW01-1-01-L-H10 |
| 375 |  <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-1,2,4-triazine-3-carboxamide. It shows a 1,2,4-triazine ring with a methyl group (H₃C) at position 6, a chlorine atom (Cl) at position 5, and a 4-hydroxyphenyl group at position 4.</p> | MW01-1-04-L-H08 |
| 376 |  <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-1,2,4-triazine-3-carboxamide. It shows a 1,2,4-triazine ring with a methyl group (H₃C) at position 6, a chlorine atom (Cl) at position 5, and a 4-hydroxyphenyl group at position 4.</p> | MW01-1-01-L-G10 |
| 377 |  <p>Chemical structure of 4,6-dichloro-1,2,4-triazine. It is a 1,2,4-triazine ring with chlorine atoms (Cl) at positions 4 and 6.</p> | MW01-1-03-L-G11 |

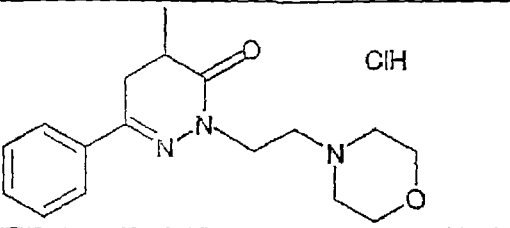
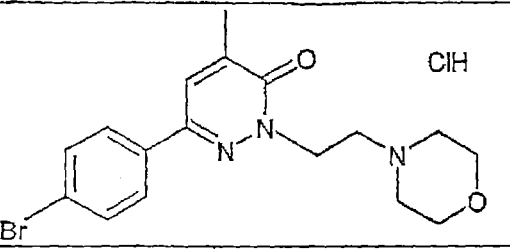
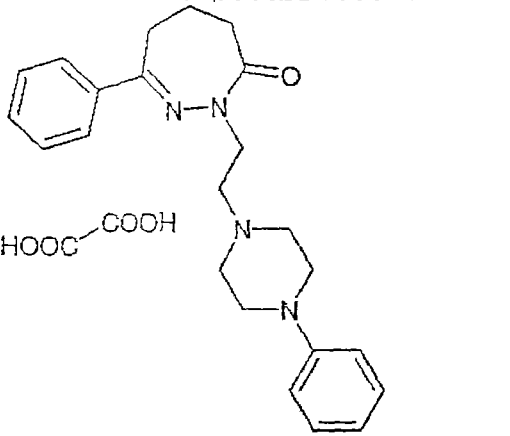
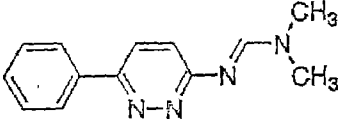
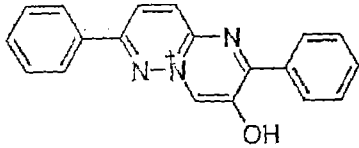
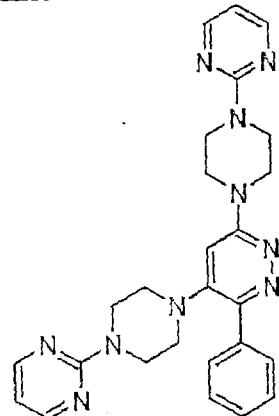
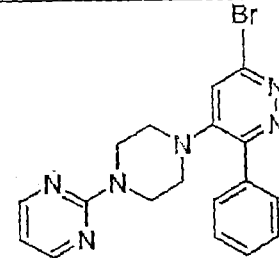
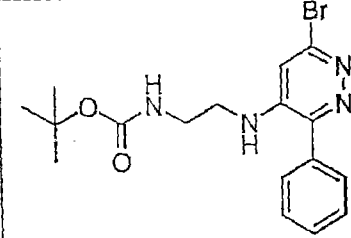
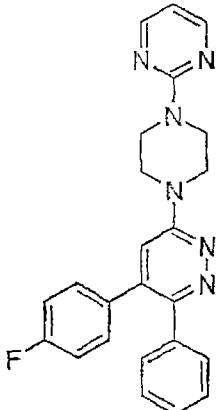
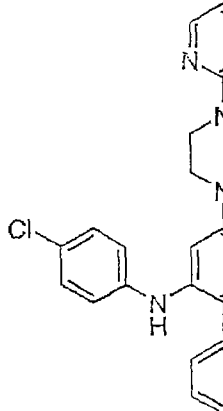
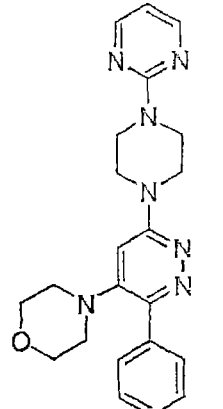
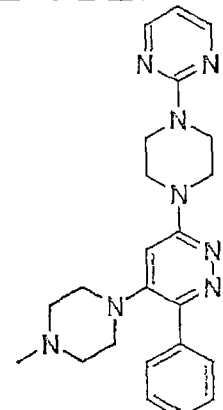
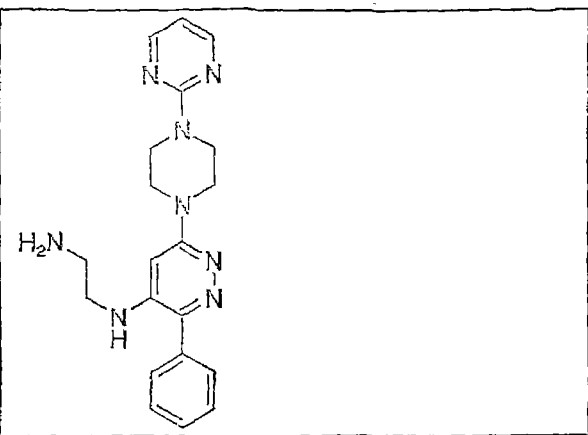
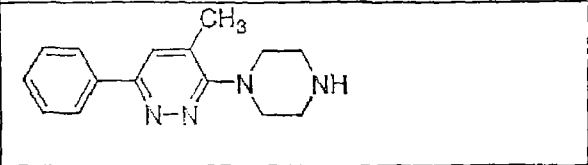
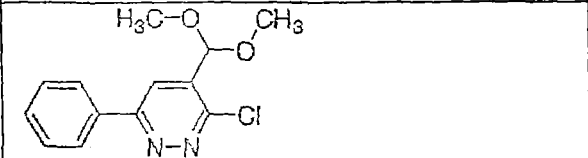
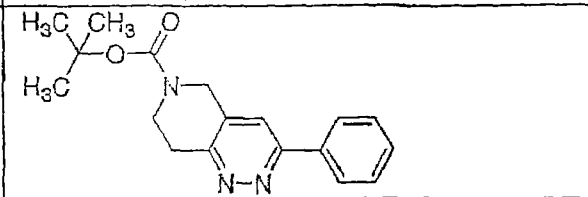
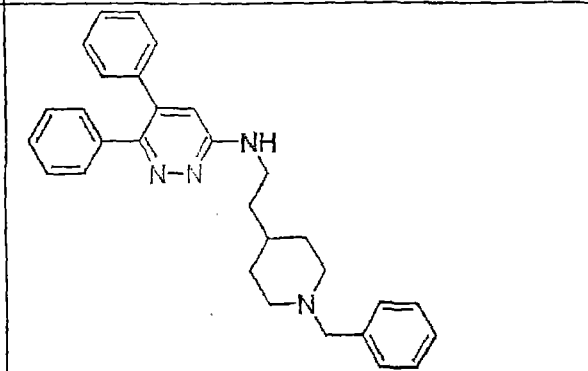
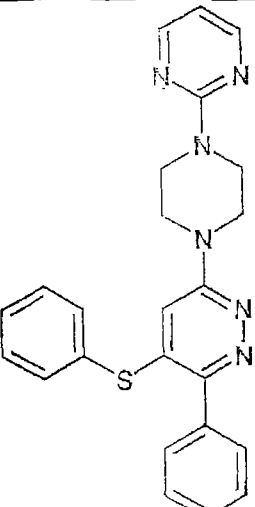
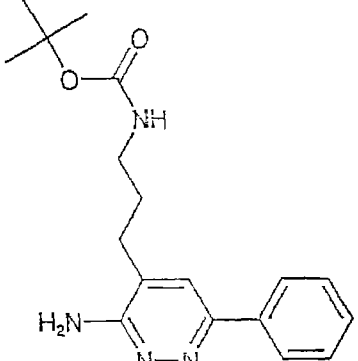
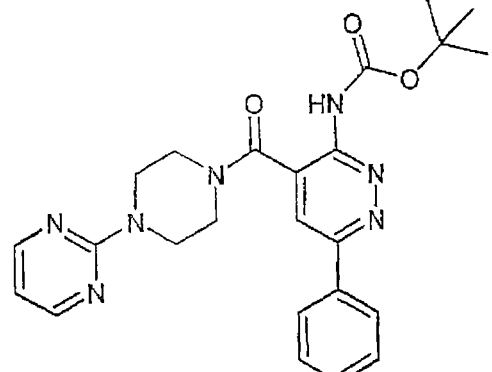
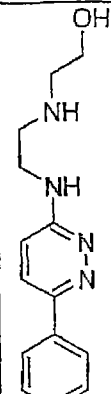
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 380 |  <p>ClH</p> | MW01-1-04-L-B07 |
| 381 |  <p>ClH</p> | MW01-1-04-L-C09 |
| 382 |  <p>HOOC-COOH</p> | MW01-1-10-L-G05 |

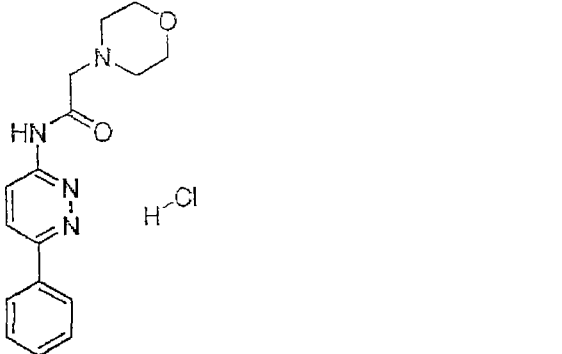
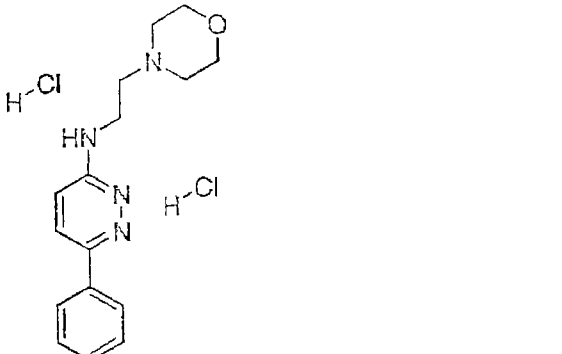
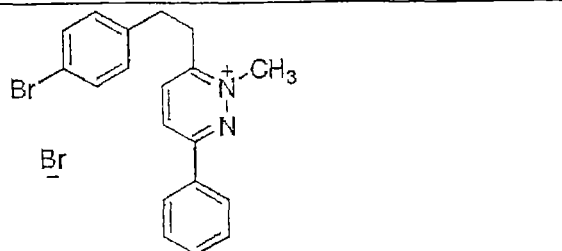

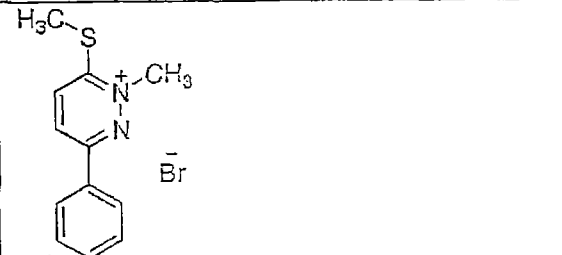
表 2

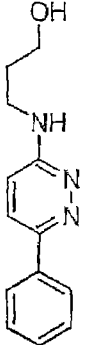
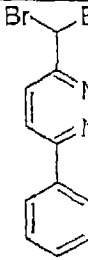
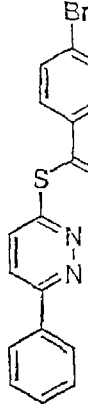
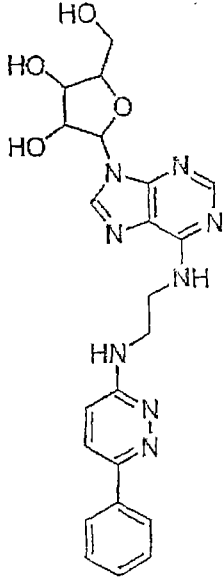
| 化合物号 | 化合物结构 | 合成编号 |
|------|---|------------------|
| 22 |  | MW01-1-15-L-E08 |
| 26 |  | MW01-2-02-L-H09 |
| 29 |  | MW01-1-030A-LKM |
| 30 |  | MW01-1-030B-LKM |
| 32 |  | MW01-1-048AB-LKM |

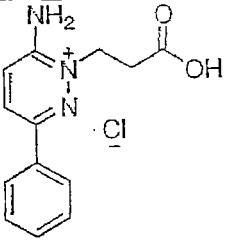
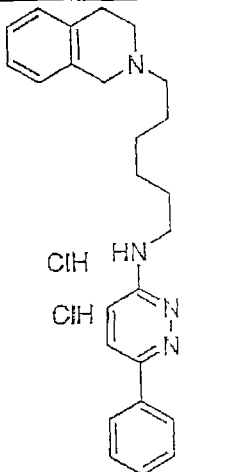
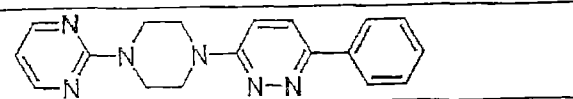
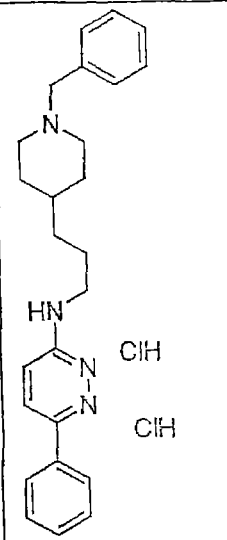
| | | |
|----|---|---------------|
| 33 |  | MW01-2-065LKM |
| 34 |  | MW01-2-127LKM |
| 35 |  | MW01-2-134LKM |
| 36 |  | MW01-2-146LKM |

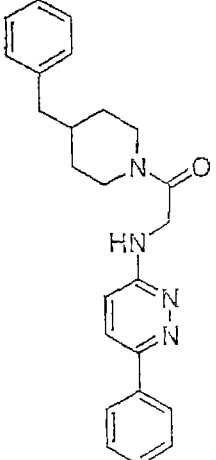
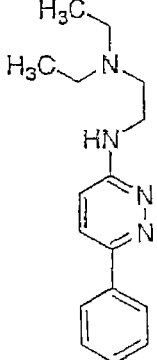
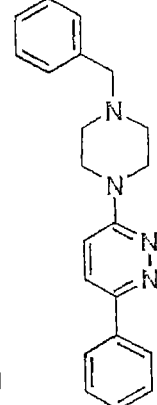
| | | |
|----|---|-----------------|
| 37 |  | MW01-2-147LKM |
| 38 |  | MW01-1-02-L-B11 |
| 39 |  | MW01-1-04-L-F10 |
| 42 |  | MW01-2-33-L-A11 |
| 45 |  | MW01-1-17-L-E06 |

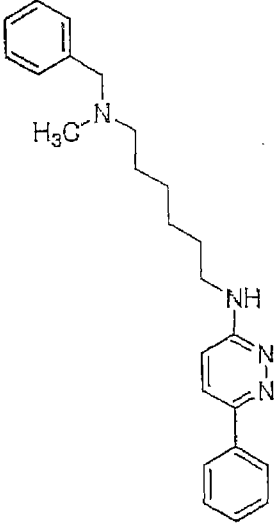
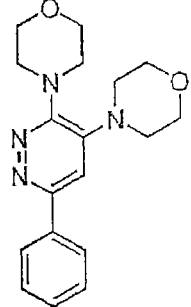
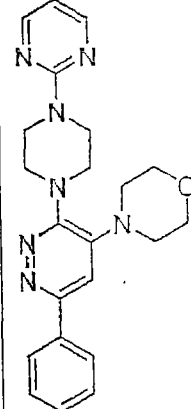
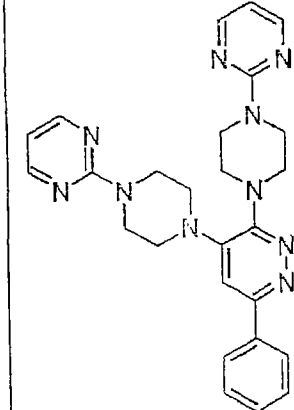
| | | |
|----|---|-----------------|
| 46 |  <chem>C1=NC=CC=C1S1=NC=CC=C1N2CCN(CC2)C3=CC=CC=C3</chem> | MW01-1-045MAS |
| 53 |  <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCC1=CC=C(C=C1)N2=CC=CC=C2</chem> | MW01-5-145B-Z |
| 56 |  <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1=CC=C(C=C1)N2=CC=CC=C2C(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4</chem> | MW01-7-127AB-Z |
| 60 |  <chem>OCCNCC1=CC=C(C=C1)N2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-01-L-B04 |

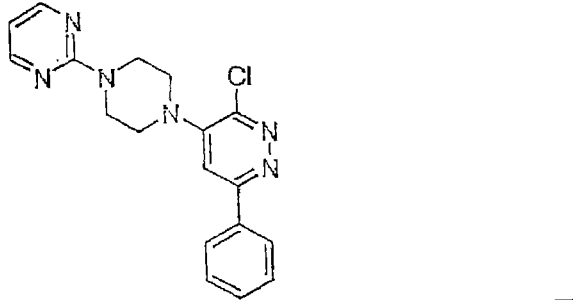
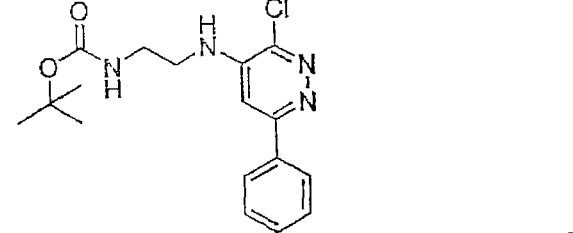
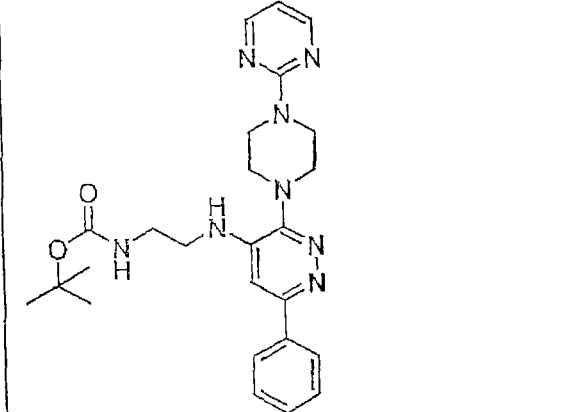
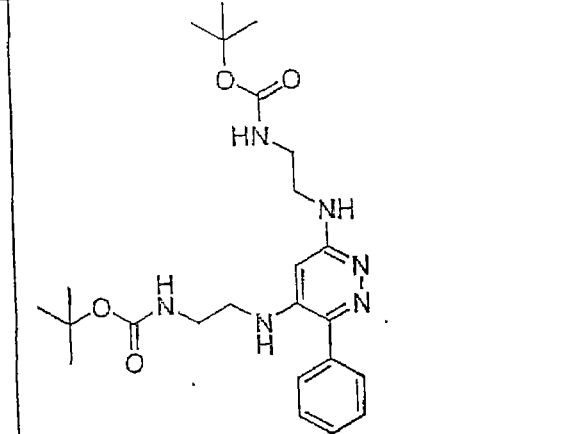
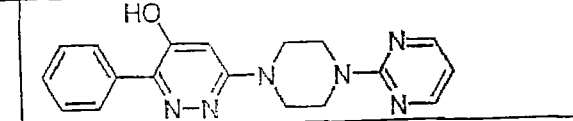
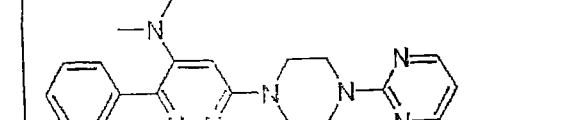
| | | |
|----|--|-----------------|
| 62 |  <chem>CC(=O)Nc1ccncc1-c2ccccc2.NC1CCOCC1.Cl.Cl</chem> | MW01-1-01-L-D10 |
| 63 |  <chem>CCNc1ccncc1-c2ccccc2.Cl.Cl</chem> | MW01-1-01-L-E02 |
| 64 |  <chem>CN1C=CC=C1CCc2ccc(Br)cc2-c3cc(Br)ccc3.[Br-]</chem> | MW01-1-01-L-E08 |
| 67 |  <chem>N#CCCc1ccncc1-c2ccccc2</chem> | MW01-1-02-L-H10 |
| 68 |  <chem>CN1C=CC=C1CCSc2ccccc2.[Br-]</chem> | MW01-1-03-L-A05 |

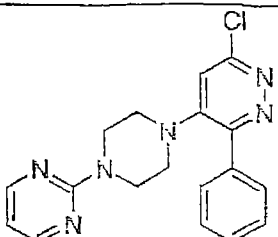
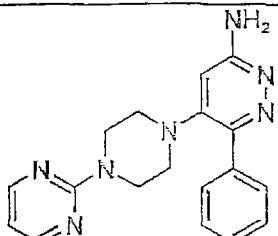
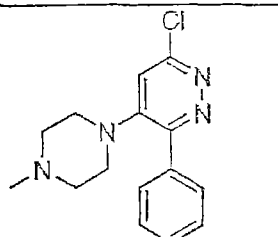
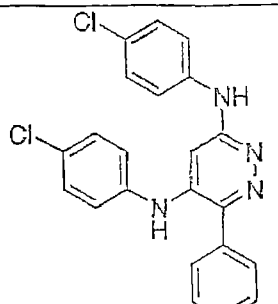
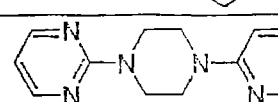
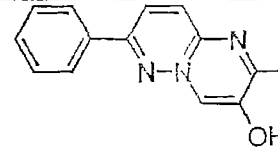
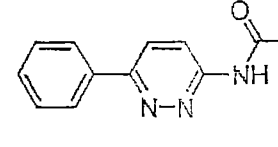
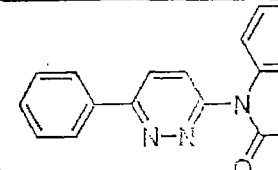
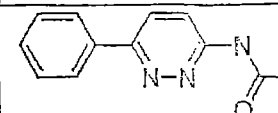
| | | |
|----|---|-----------------|
| 69 |  | MW01-1-03-L-B08 |
| 72 |  | MW01-1-03-L-G09 |
| 87 |  | MW01-1-08-L-E11 |
| 93 |  | MW01-1-13-L-G06 |

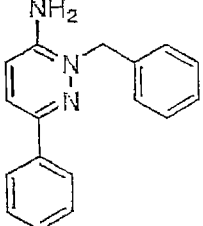
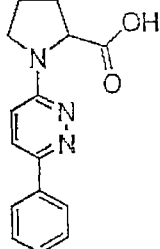
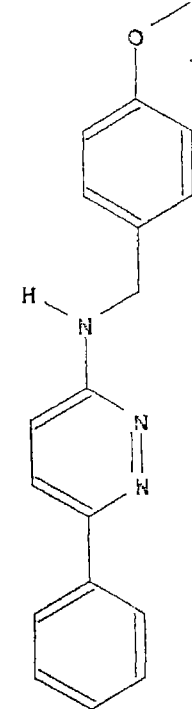
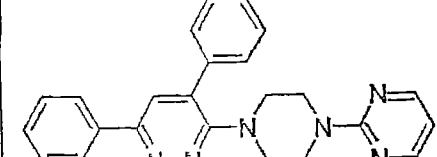
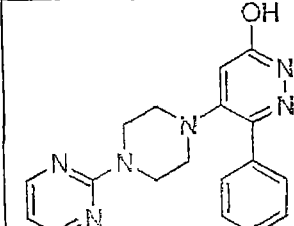
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 95 |  <chem>CC(=O)OCC[N+]1=C(N)C=C(C2=CC=CC=C2)N1.[Cl-]</chem> | MW01-1-16-L-D09 |
| 96 |  <chem>CCCCN1C=CN=C1C2=CC=CC=C2.Cl</chem> | MW01-1-16-L-E02 |
| 105 |  <chem>C1=CN=C(N1)N2CCN(CC2)N3=CN=C(C=C3)C4=CC=CC=C4</chem> | MW01-9-038Z |
| 121 |  <chem>CCCCN1C=CN=C1C2=CC=CC=C2.C3=CC=CC=C3CN4CCN(CC4)C5=CC=CC=C5.Cl</chem> | MW01-1-17-L-G04 |

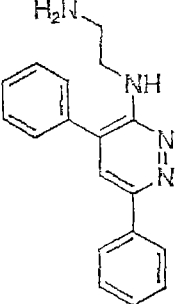
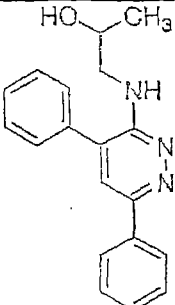
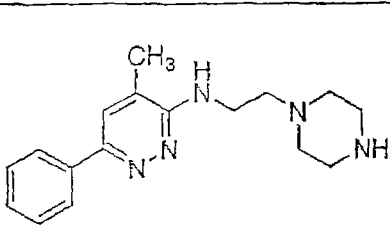
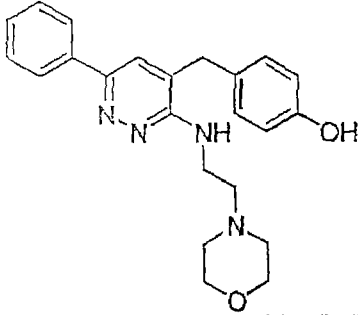
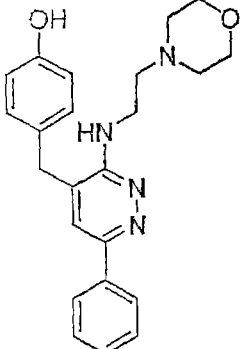
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 124 |  | MW01-1-17-L-H02 |
| 126 |  | MW01-1-17-L-H07 |
| 128 |  | MW01-1-18-L-A02 |

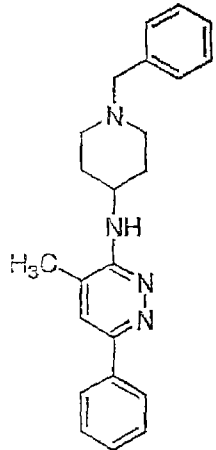
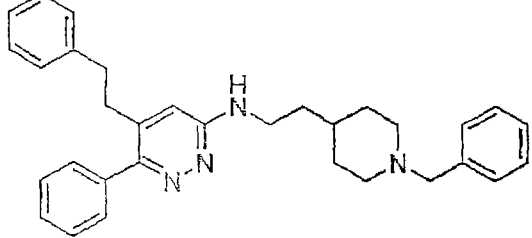
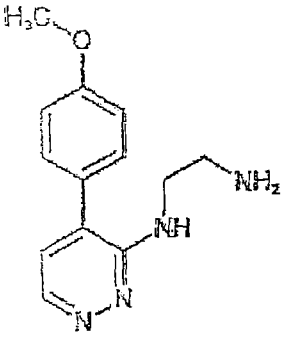
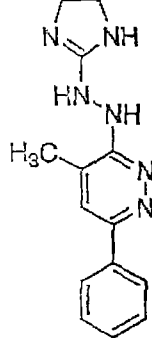
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 129 |  <chem>CN(CCNCCCCNC1=CN=CN=C1c2ccccc2)Cc3ccccc3</chem> | MW01-1-18-L-A03 |
| 136 |  <chem>C1=CN=CN=C1c2ccccc2N3CCOCC3N4CCOCC4</chem> | MW01-2-018SRM |
| 138 |  <chem>C1=CN=CN=C1c2ccccc2N3CCOCC3N4CCNCC4</chem> | MW01-2-023SRM |
| 147 |  <chem>C1=CN=CN=C1c2ccccc2N3CCNCC3N4CCNCC4N5C=NC=CC=C5</chem> | MW01-2-177A-WH |

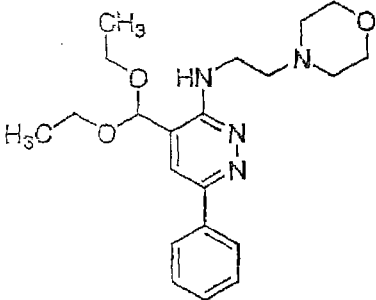
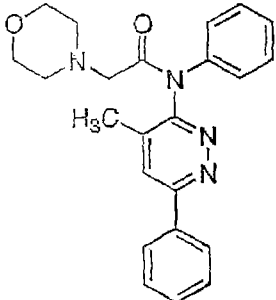
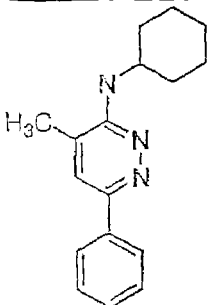
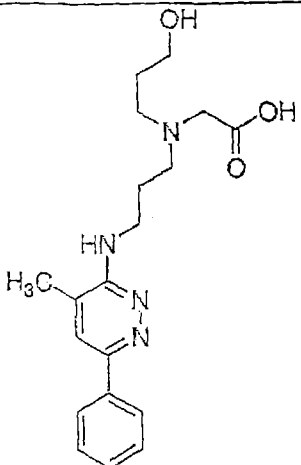
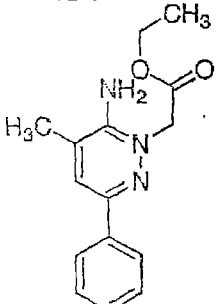
| | | |
|-----|---|----------------|
| 148 |  | MW01-2-177B-WH |
| 153 |  | MW01-2-184WH |
| 155 |  | MW01-2-191A-WH |
| 156 |  | MW01-2-193B-WH |
| 157 |  | MW01-3-003WH |
| 160 |  | MW01-3-019A-WH |

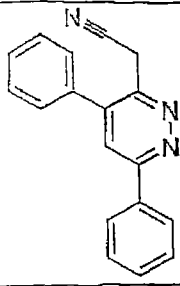
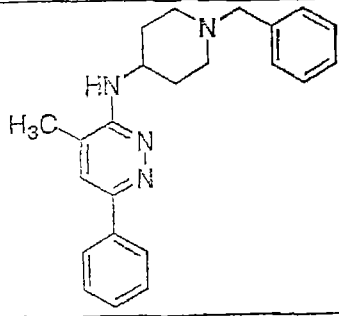
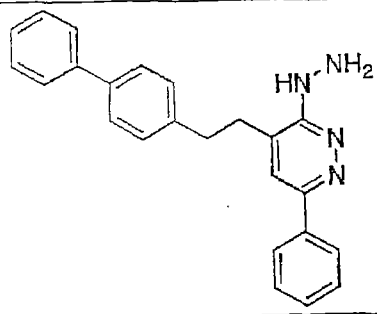
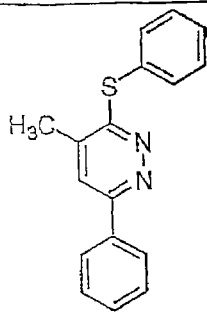
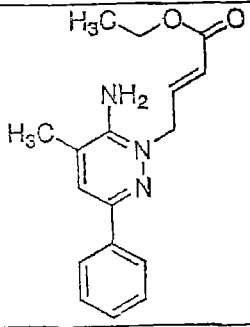
| | | |
|-----|---|------------------|
| 161 |  | MW01-3-060A-WH |
| 162 |  | MW01-3-072WH |
| 163 |  | MW01-3-117WH |
| 164 |  | MW01-3-118WH |
| 166 |  | MW01-3-183WH |
| 171 |  | MW01-2-03-L-G03 |
| 172 |  | MW01-2-03-L-C04 |
| 174 |  | MW01-2-03-L-G03 |
| 176 |  | MW01-2-102-L-C11 |

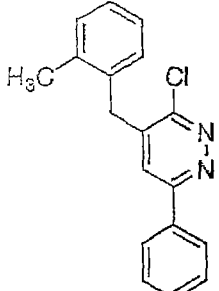
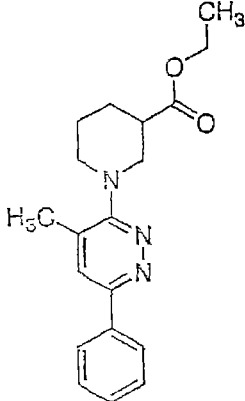
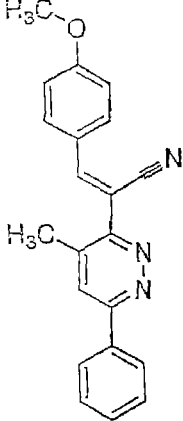
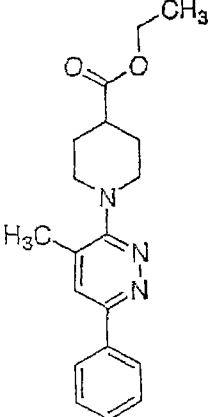
| | | |
|------|---|-----------------|
| 177 |  | MW01-2-21-L-F04 |
| 178 |  | MW01-2-24-L-G09 |
| 181A |  | |
| 186 |  | MW01-5-188WH |
| 188 |  | MW01-6-003WH |

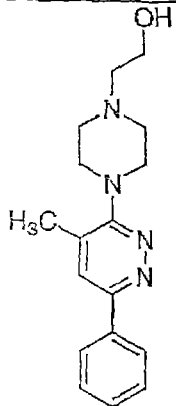
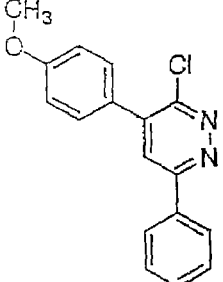
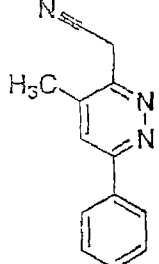
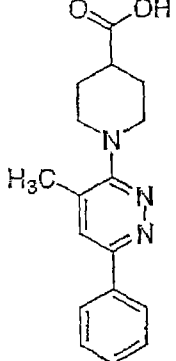
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 191 |  <chem>NCC1=NC(=C(C=C1)N)C=C(C=C1)C=C1</chem> | MW01-6-046WH |
| 200 |  <chem>CC(O)CN1=NC(=C(C=C1)N)C=C(C=C1)C=C1</chem> | MW01-1-01-L-C06 |
| 203 |  <chem>CN1=NC(=C(C=C1)N)C=C(C=C1)C=C1CNCC2CCNCC2</chem> | MW01-2-03-L-D09 |
| 204 |  <chem>Oc1ccc(cc1)NC2=NC(=C(C=C2)N)C=C(C=C3)C=C3CNCC4CCOCC4</chem> | MW01-1-01-L-B02 |
| 206 |  <chem>Oc1ccc(cc1)CN2=NC(=C(C=C2)N)C=C(C=C3)C=C3CNCC4CCOCC4</chem> | MW01-2-03-L-D09 |

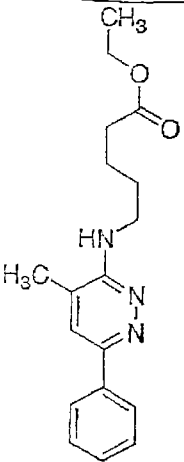
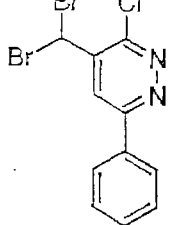
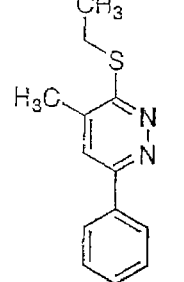
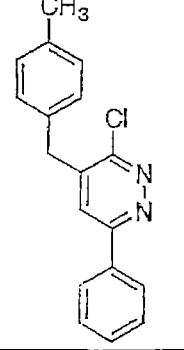
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 207 |  | MW01-2-03-L-G04 |
| 209 |  | MW01-1-17-L-E05 |
| 211 |  | MW01-1-04-L-C03 |
| 212 |  | MW01-1-01-L-E11 |

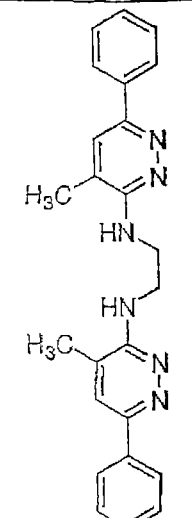
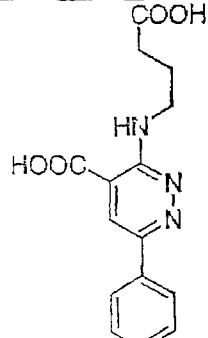
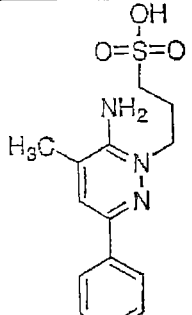
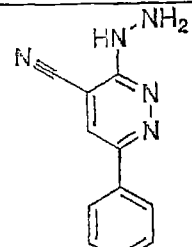
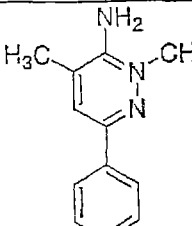
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 213 |  <chem>COCCOC(COC)Nc1cc(C)c(C2=CC=CC=C2)n1</chem> | MW01-1-01-L-F02 |
| 214 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2cc(C)c(C3=CN=CN=C3NCCN4CCOCC4)cn2</chem> | MW01-1-01-L-F03 |
| 215 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2cc(C)c(C3=CN=CN=C3NCC4CCCCC4)cn2</chem> | MW01-1-01-L-G08 |
| 216 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2cc(C)c(C3=CN=CN=C3NCCCNCCO)C(=O)O</chem> | MW01-1-02-L-D11 |
| 219 |  <chem>CCOC(=O)CNc1cc(C)c(C2=CC=CC=C2)n1</chem> | MW01-1-02-L-E04 |

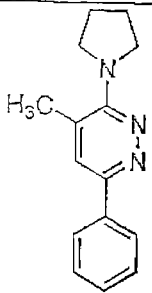
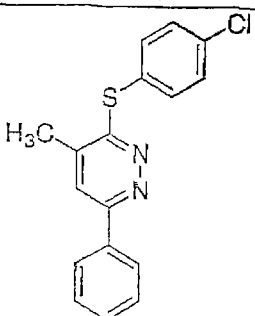
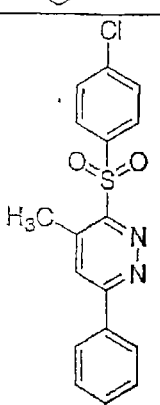
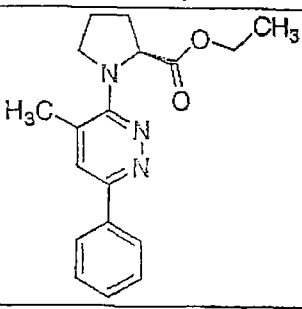
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 220 |  | MW01-1-02-L-E11 |
| 222 |  | MW01-1-02-L-F04 |
| 224 |  | MW01-1-02-L-F09 |
| 228 |  | MW01-1-03-L-A04 |
| 232 |  | MW01-1-03-L-C04 |

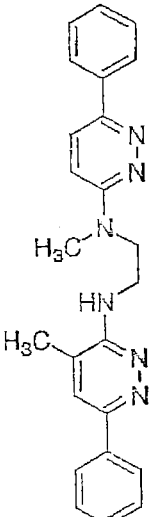
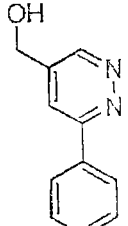
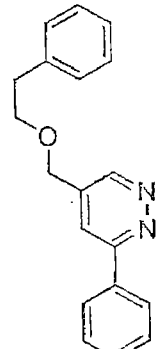
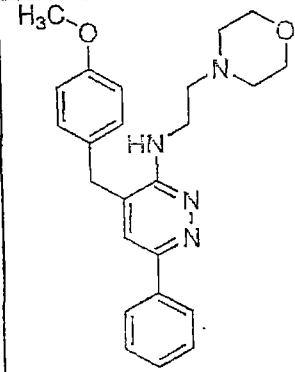
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 234 |  | MW01-1-03-L-E04 |
| 237 |  | MW01-1-03-L-E10 |
| 238 |  | MW01-1-03-L-G02 |
| 239 |  | MW01-1-03-L-H04 |

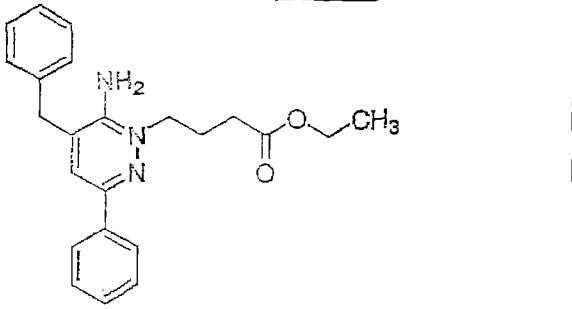
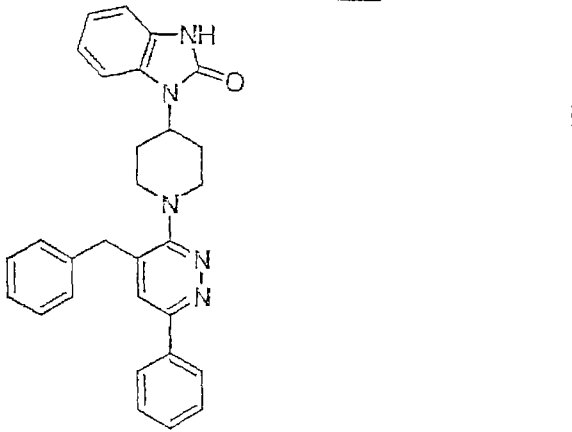

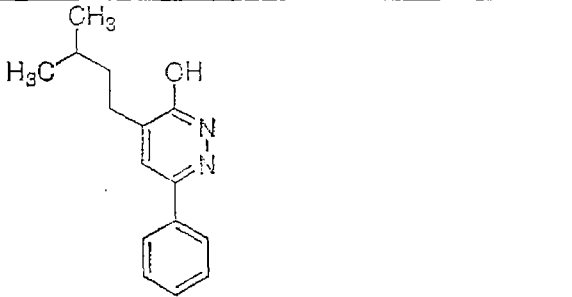
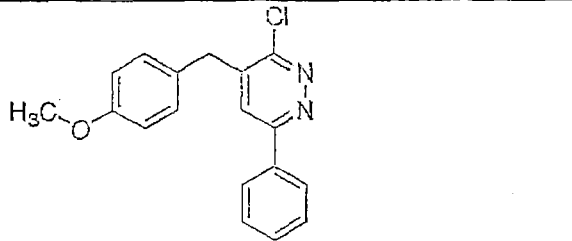
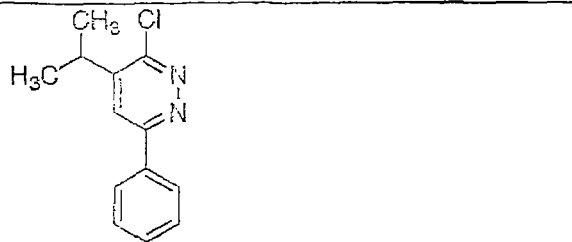
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 241 |  | MW01-1-04-L-D08 |
| 243 |  | MW01-1-04-L-E03 |
| 244 |  | MW01-1-04-L-E04 |
| 245 |  | MW01-1-04-L-E09 |

| | | |
|-----|--|-----------------|
| 246 |  <chem>CCCC(=O)OCc1nc2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3C</chem> | MW01-1-04-L-F06 |
| 247 |  <chem>BrC(Br)c1nc2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3Cl</chem> | MW01-1-04-L-G06 |
| 248 |  <chem>CSc1nc2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3C</chem> | MW01-1-04-L-H06 |
| 249 |  <chem>Cc1ccc(cc1)Cc2nc3c(c2)ncn3C4=CC=CC=C4Cl</chem> | MW01-1-04-L-H07 |

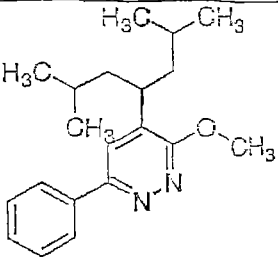
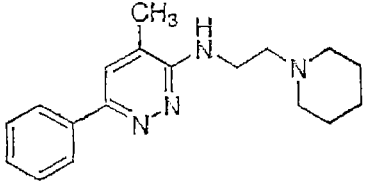
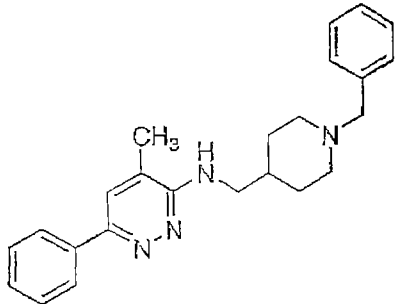
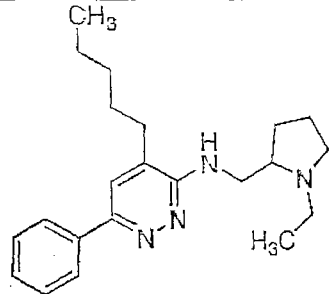
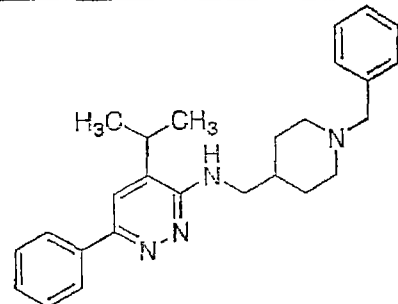
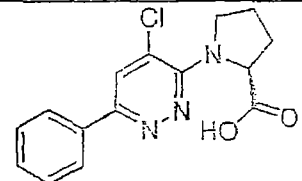
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 252 |  | MW01-1-05-L-F05 |
| 253 |  | MW01-1-05-L-G10 |
| 256 |  | MW01-1-05-L-H07 |
| 257 |  | MW01-1-05-L-H09 |
| 258 |  | MW01-1-05-L-H11 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 259 |  | MW01-1-07-L-E07 |
| 260 |  | MW01-1-07-L-G09 |
| 261 |  | MW01-1-07-L-H03 |
| 262 |  | MW01-1-07-L-H05 |

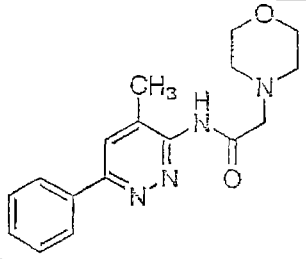
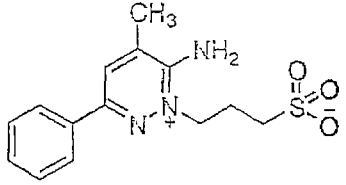
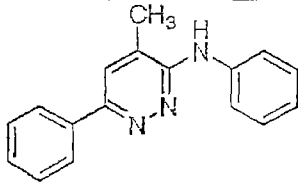
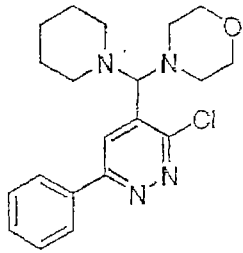
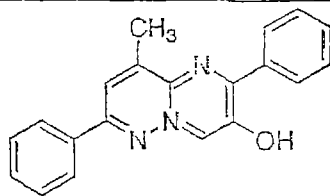
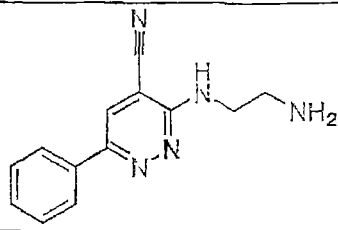
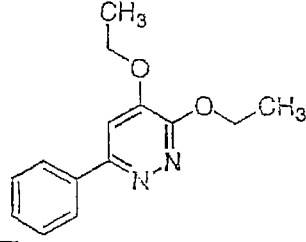
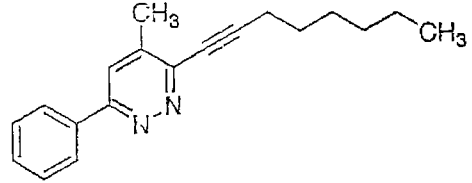
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 263 |  <chem>CN(CCNc1cc(C1=NN=C1)cc2ccccc12)c3cc(C1=NN=C1)ccc3c4ccccc4</chem> | MW01-1-07-L-H06 |
| 264 |  <chem>OCC1=NN=C(C=C1)c2ccccc2</chem> | MW01-1-08-L-C07 |
| 265 |  <chem>COc1cc(C1=NN=C1)ccc1c2ccccc21</chem> | MW01-1-08-L-C09 |
| 267 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)CC2=NN=C(C=C2)N(C3=CC=CC=C3)CC4NCCOC4</chem> | MW01-1-08-L-E04 |

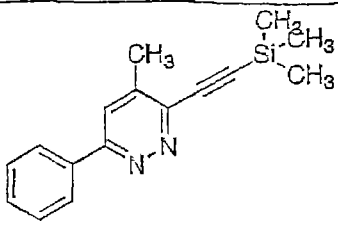
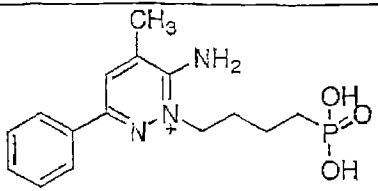
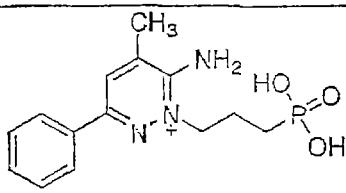
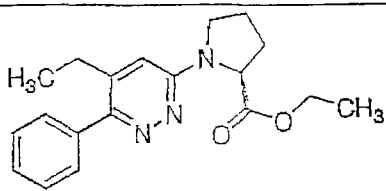
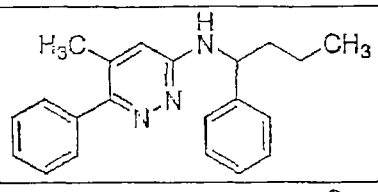
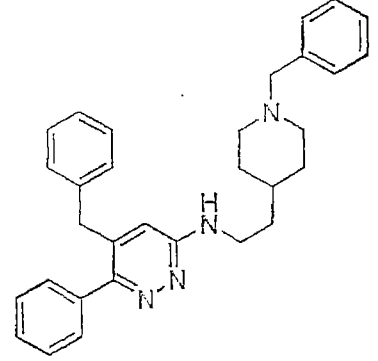
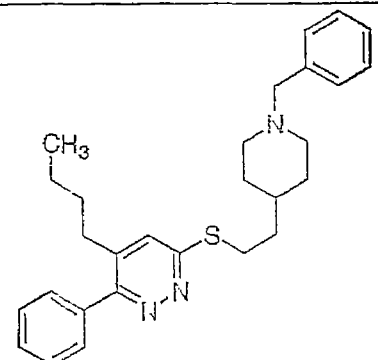
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 269 |  | MW01-1-09-L-G04 |
| 273 |  | MW01-1-09-L-G11 |
| 277 |  | MW01-1-15-L-B07 |
| 279 |  | MW01-1-15-L-B11 |
| 281 |  | MW01-1-15-L-D02 |
| 282 |  | MW01-1-15-L-D03 |

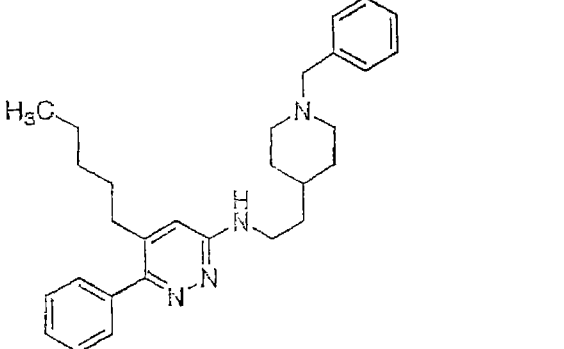
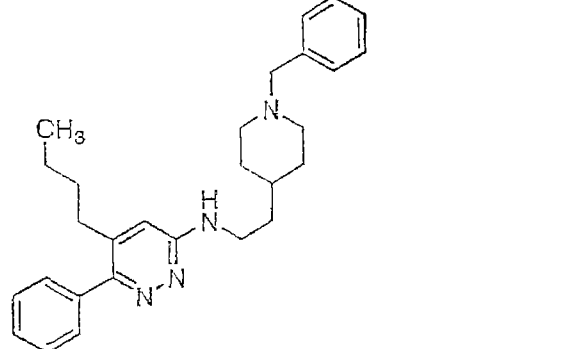
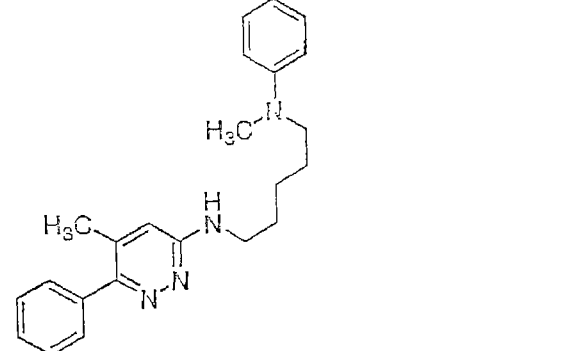
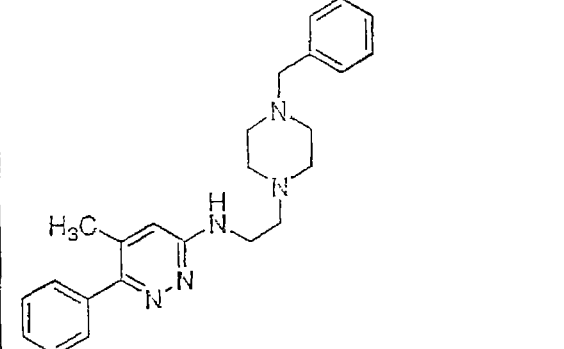
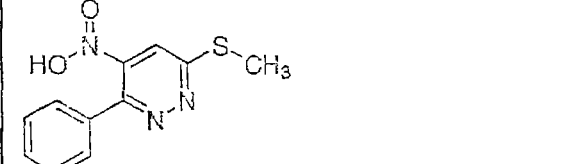
| | | |
|-----|---|-----------------|
| 283 | <chem>CN(C)C=C1C=CC(=N1)C2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-15-L-E10 |
| 285 | <chem>O=C1C=CC(=N1)C2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-15-L-H09 |
| 286 | <chem>CN1CCCCC1CNc2cc(C3=CC=CC=C3)nn2C4=CC=CC=C4</chem> | MW01-1-16-L-E05 |
| 287 | <chem>N#CC1=CC(=O)N=C1C2=CC(=C(C=C2)Cl)Cl</chem> | MW01-1-01-L-F11 |
| 288 | <chem>NCCCNc1cc(C2=CC=CC=C2)nn1</chem> | MW01-1-17-L-B05 |
| 290 | <chem>COC(=O)CC(C1=CC=C(C=C1)Cl)Nc2cc(C)nn2C3=CC=CC=C3</chem> | MW01-1-16-L-E08 |

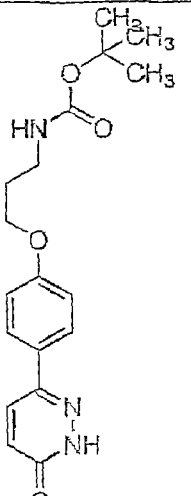
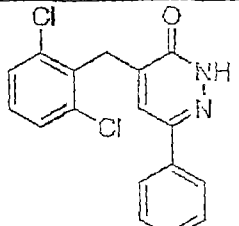
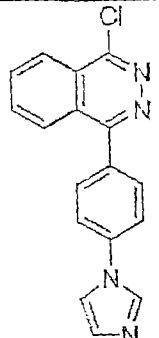
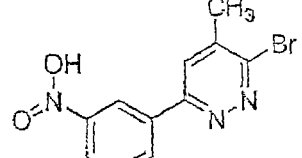
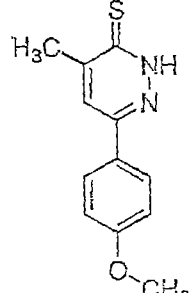
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 291 |  <chem>CC(C)C(C)(C)CCc1nc(COC)c2ccccc12</chem> | MW01-1-16-L-G07 |
| 297 |  <chem>CC1=CN=C(C2=CC=CC=C2)N1CNCC3CCNCC3</chem> | MW01-1-17-L-F03 |
| 300 |  <chem>CC1=CN=C(C2=CC=CC=C2)N1CNCC3CCN(C3)CC4=CC=CC=C4</chem> | MW01-1-18-L-B04 |
| 301 |  <chem>CCCCc1nc(CCN2CCN(C)C2)c3ccccc13</chem> | MW01-1-18-L-B10 |
| 302 |  <chem>CC(C)(C)CCc1nc(CCN2CCN(C2)CC3=CC=CC=C3)c4ccccc14</chem> | MW01-1-18-L-B11 |
| 303 |  <chem>OC(=O)N1CCN1C2=CC=C(C=C2)N=C(Cl)N2=CC=CC=C2</chem> | MW01-1-18-L-C05 |

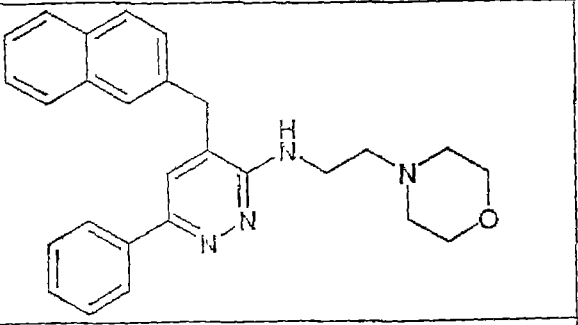
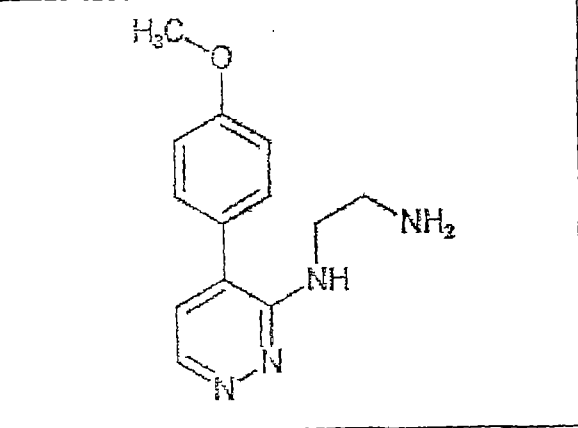
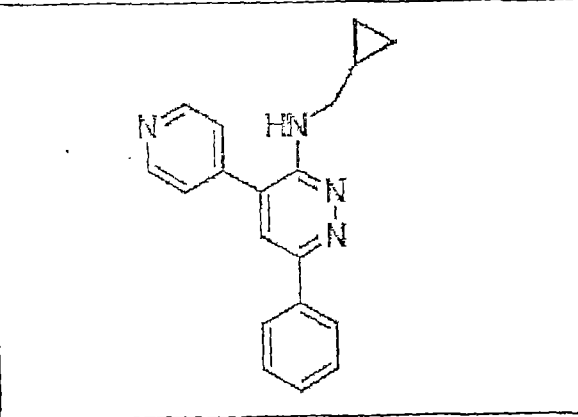
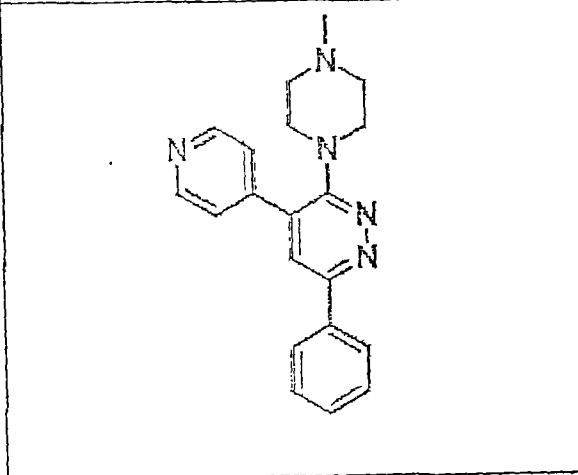
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 304 | <chem>CCCCN(C)C1=CN=C(C)C=C1c2ccccc2</chem> | MW01-1-18-L-C06 |
| 305 | <chem>CCSC1CNCCO1C2=CN=C(C)C=C2c3ccccc3</chem> | MW01-1-18-L-C08 |
| 306 | <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C2=CN=C(C)C=C2c3ccccc3</chem> | MW01-1-18-L-C10 |
| 307 | <chem>CCCCN(C)C1=CN=C(C)C=C1c2ccccc2</chem> | MW01-1-18-L-D04 |
| 309 | <chem>CCN(C1CCOCC1)c2ccccc2C3=CN=C(C)C=C3c4ccccc4</chem> | MW01-2-03-L-C03 |
| 311 | <chem>CCN(C1CCOCC1)c2ccccc2C3=CN=C(C)C=C3c4ccccc4</chem> | MW01-2-03-L-D07 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 312 |  | MW01-2-03-L-D08 |
| 314 |  | MW01-2-03-L-G10 |
| 315 |  | MW01-2-06-L-F06 |
| 316 |  | MW01-2-09-L-B08 |
| 317 |  | MW01-2-09-L-E10 |
| 322 |  | MW01-2-20-L-B10 |
| 325 |  | MW01-2-24-L-A05 |
| 327 |  | MW01-3-01-L-G02 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 330 |  | MW01-3-01-L-G05 |
| 333 |  | MW01-3-06-L-B07 |
| 334 |  | MW01-3-06-L-B08 |
| 336 |  | MW01-1-07-L-G07 |
| 338 |  | MW01-1-08-L-D03 |
| 342 |  | MW01-1-16-L-E09 |
| 343 |  | MW01-1-17-L-C09 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 344 |  | MW01-1-17-L-E07 |
| 345 |  | MW01-1-17-L-E08 |
| 348 |  | MW01-1-18-L-A04 |
| 349 |  | MW01-1-18-L-B05 |
| 351 |  | MW01-2-33-L-A10 |

| | | |
|-----|---|-----------------|
| 356 |  | MW01-1-01-L-E06 |
| 357 |  | MW01-1-01-L-H09 |
| 358 |  | MW01-1-05-L-D07 |
| 365 |  | MW01-1-03-L-D04 |
| 369 |  | MW01-1-04-L-G02 |

| | | |
|-----|---|------------------|
| 379 |  | MW01-2-24-L-E07 |
| |  | MW01-01-01-L-B07 |
| |  | MW01-7-084WH |
| |  | MW01-7-085WH |

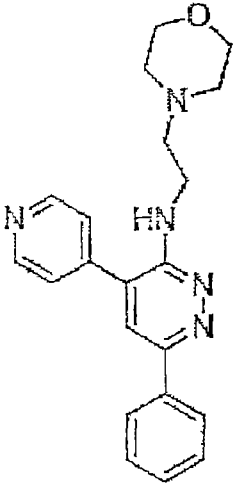
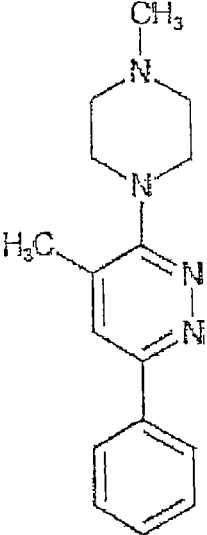
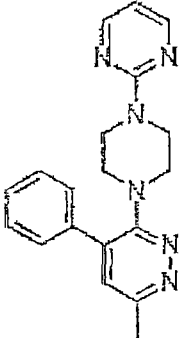
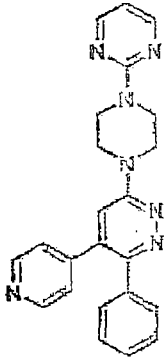
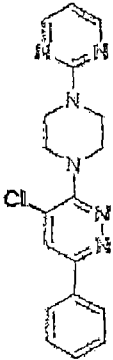
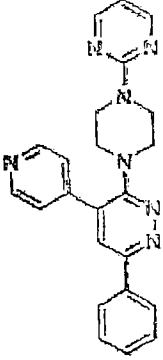
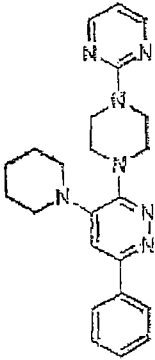
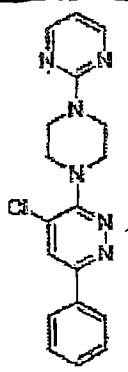
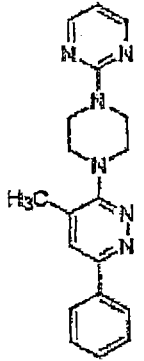
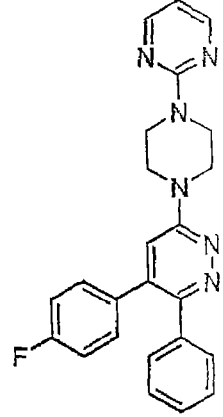
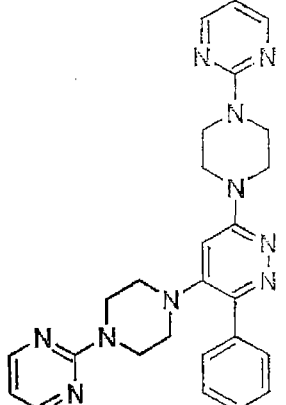
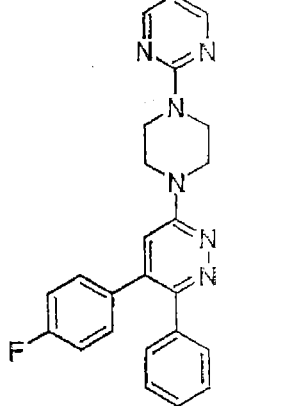
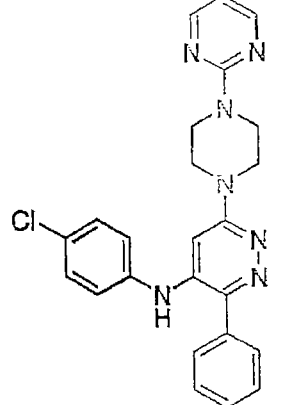
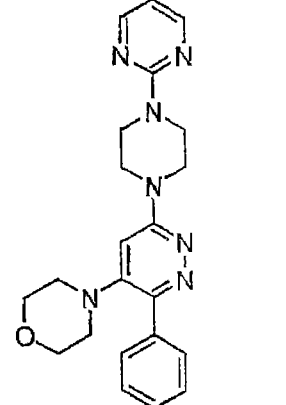
| | | |
|--|--|------------------|
| |  <chem>C1CCN(C1)CCNC2=CN=C(N2)c3ccccc3c4ccncc4</chem> | MW01-7-091WH |
| |  <chem>CN1CCN(C1)C2=CN=C(N2)c3ccccc3C</chem> | MW01-10-12-L-G05 |
| |  <chem>CN1CCN(C1)N2C=NC=N2c3ccccc3C</chem> | MW01-7-057WH |

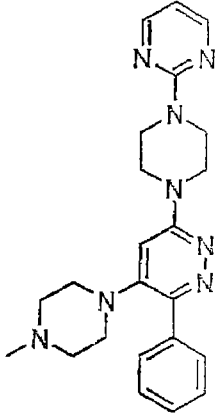
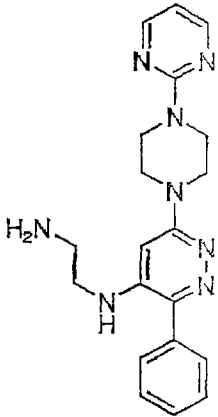
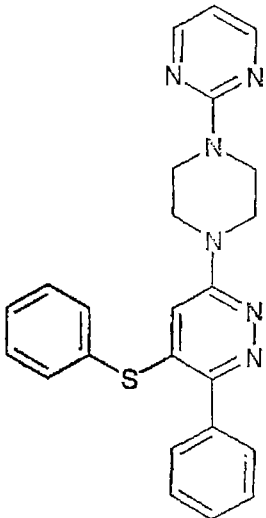
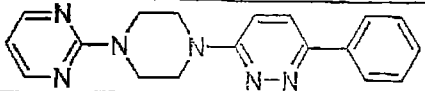
表3 式II的化合物

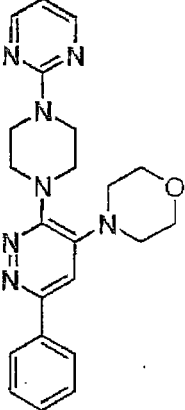
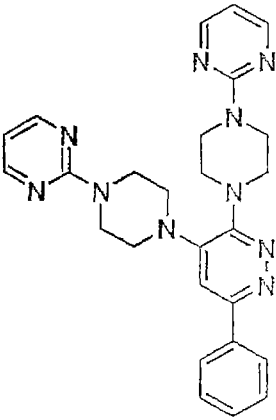
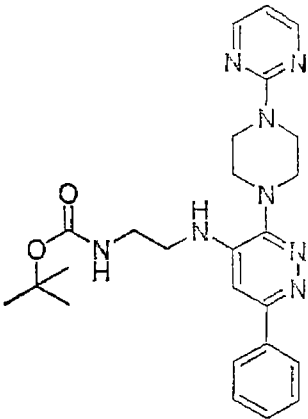
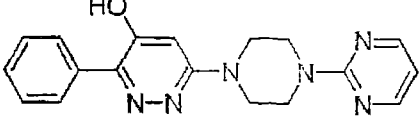
2-(4-(6-苯基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶和衍生物

| 化合物号 | 化合物结构 | 合成编码 |
|------|---|--------------------------------|
| |  | MW01-2-5 069A-SRM 10 |
| |  | MW01-6- 127WH |
| |  | MW01-6- 189WH |
| |  | MW01-7- 107WH |

| | |
|---|-----------------|
|   | MW01-2-151SRM |
|  | MW01-2-069A-SRM |

| | | |
|----|---|-----------------|
| 29 |  | MW01-1-030A-LKM |
| 33 |  | MW01-2-065LKM |
| 34 |  | MW01-2-127LKM |
| 35 |  | MW01-2-134LKM |

| | | |
|-----|---|---------------|
| 36 |  | MW01-2-146LKM |
| 37 |  | MW01-2-147LKM |
| 46 |  | MW01-1-045MAS |
| 105 |  | MW01-9-038Z |

| | | |
|-----|---|----------------|
| 138 |  | MW01-2-023SRM |
| 147 |  | MW01-2-177A-WH |
| 155 |  | MW01-2-191A-WH |
| 157 |  | MW01-3-003WH |

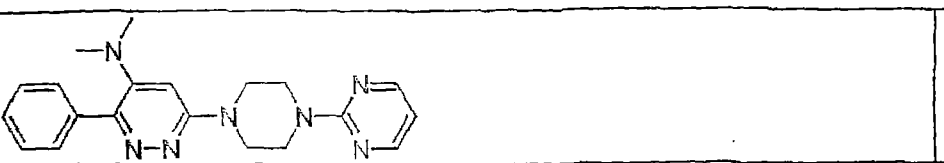
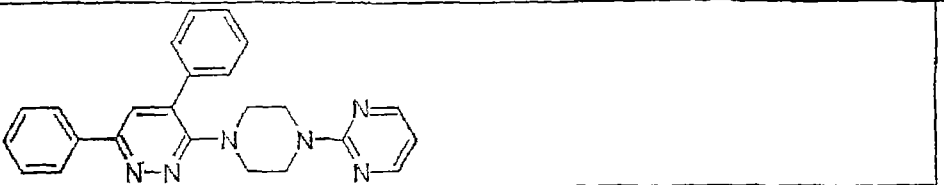
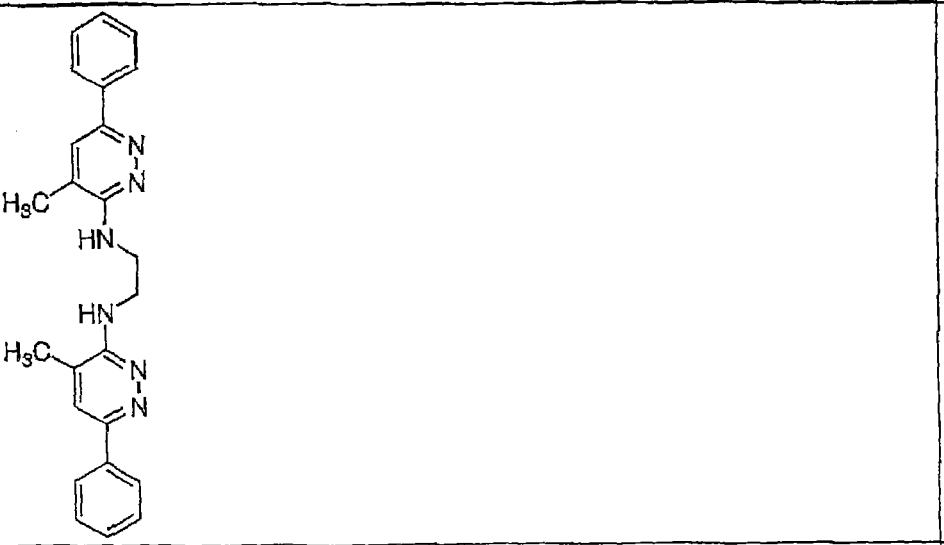
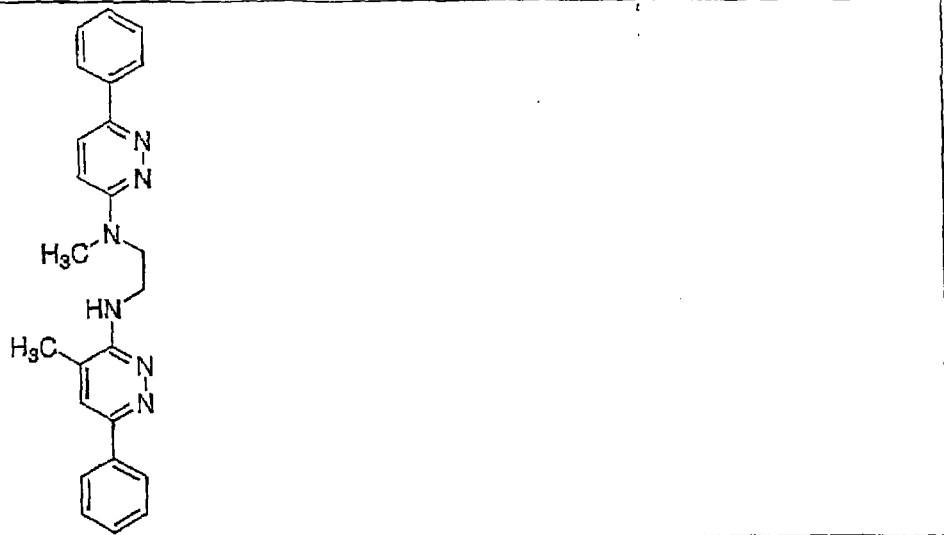
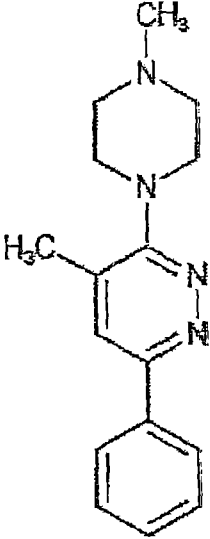
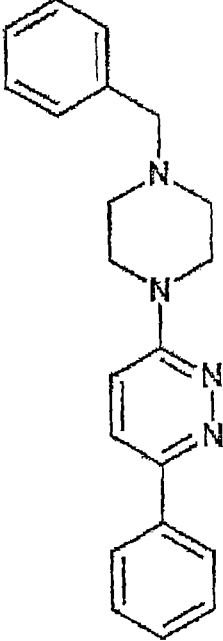
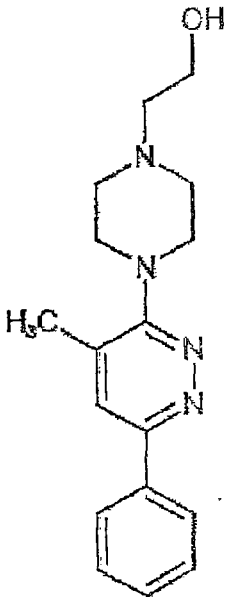
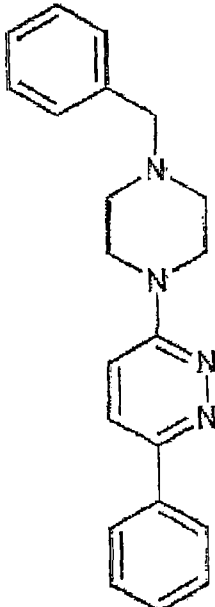
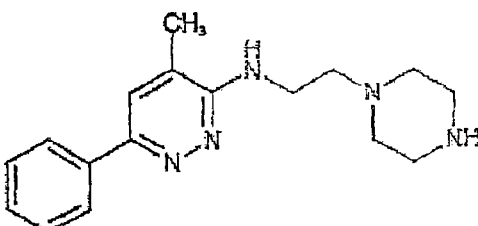
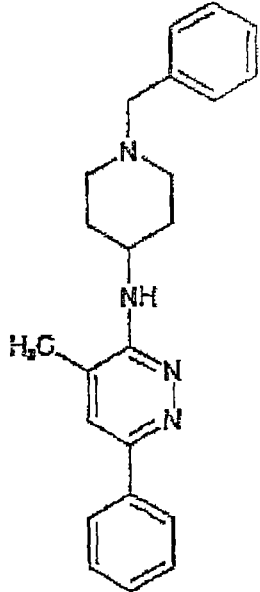
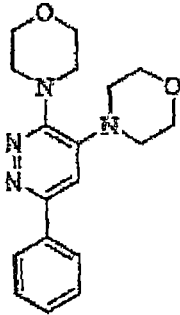
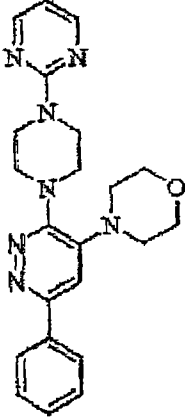
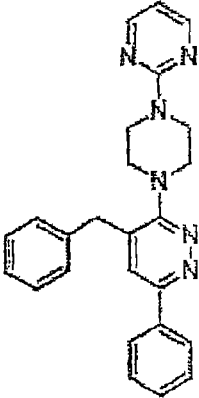
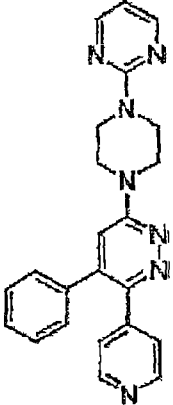
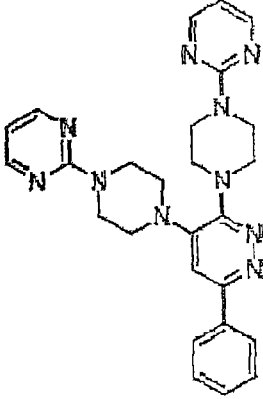
| | | |
|-----|--|-----------------|
| 160 |  | MW01-3-019A-WH |
| 186 |  | MW01-5-188WH |
| 252 |  | MW01-1-05-L-F05 |
| 263 |  | MW01-1-07-L-H06 |

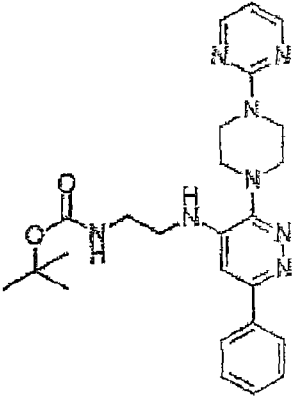
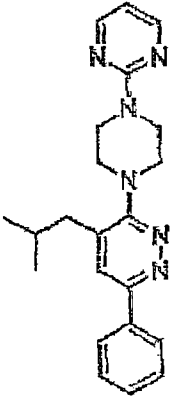
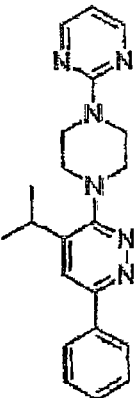
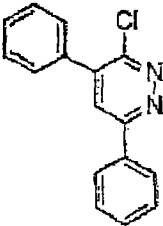
表 4

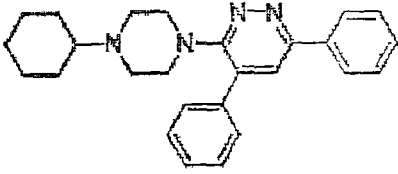
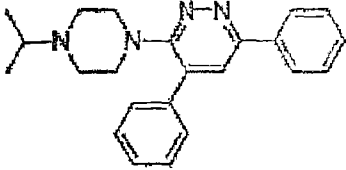
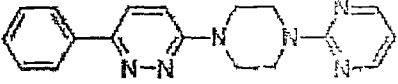
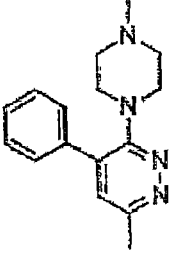
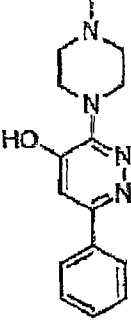
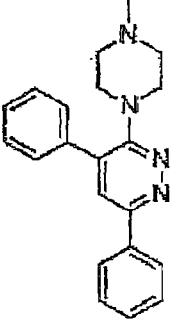
| 化合物 | 最终编号 | 细胞培养测定中 浓度依赖的活性 |
|--|------------------|--------------------|
|  <p>Chemical structure of 1-methyl-4-(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)piperazine. It features a piperazine ring with a methyl group (CH₃) attached to one of the nitrogen atoms. The other nitrogen atom is connected to the 5-position of a 1H-imidazole ring, which has a phenyl group attached to its 2-position. A methyl group (H₃C) is also attached to the 4-position of the imidazole ring.</p> | MW01-01-02-L-G05 | |
|  <p>Chemical structure of 4-(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)piperazine. It features a piperazine ring with a phenyl group attached to one of the nitrogen atoms. The other nitrogen atom is connected to the 5-position of a 1H-imidazole ring, which has a phenyl group attached to its 2-position.</p> | MW01-01-03-L-E1D | |

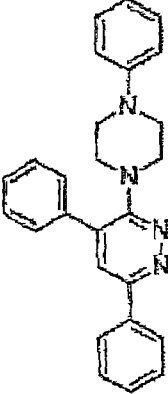
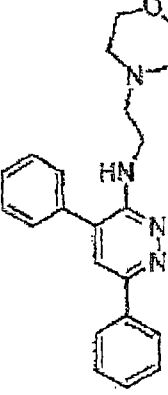
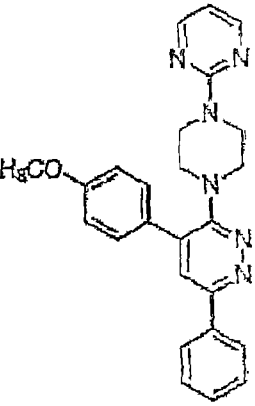
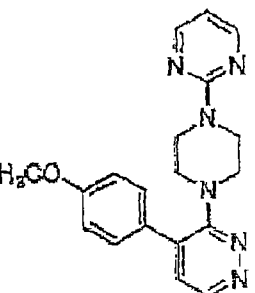
| | | |
|--|------------------|--|
|  <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N4CCN(CC4)CO</chem> | MW01-01-04-L-D08 | |
|  <chem>C1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N4CCN(CC4)CC5=CC=CC=C5</chem> | MW01-01-18-L-A02 | |
|  <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N4CCN(CC4)CC5=CC=CC=C5</chem> | MW01-01-18-L-C02 | |

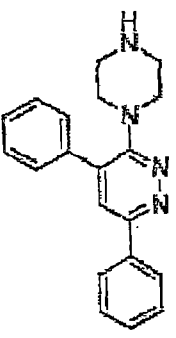
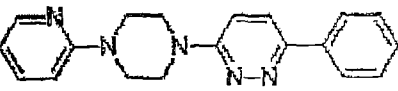
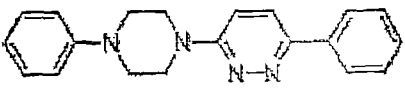
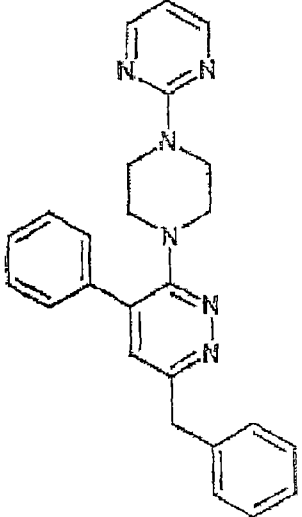
| | | |
|---|------------------|--|
|  | MW01-02-03-L-G04 | |
|  | MW01-2-018SRM | |
|  | MW01-2-023SRM | |

| | | |
|---|----------------|--|
|  | MW01-2-141SRM | |
|  | MW01-2-163MAS | |
|  | MW01-2-177A-WH | |

| | | |
|---|----------------|--|
|  | MW01-2-191A-WH | |
|  | MW01-3-024SRM | |
|  | MW01-3-027SRM | |
|  | MW01-3-057SRM | |

| | | |
|---|----------------|--|
|  | MW01-3-065SRM | |
|  | MW01-3-066SRM | |
|  | MW01-3-183WH | |
|  | MW01-4-179LKM | |
|  | MW01-4-188LKM | |
|  | MW01-7-027B-WH | |

| | | |
|---|--------------|--|
|  | MW01-7-029WH | |
|  | MW01-7-031WH | |
|  | MW01-7-100WH | |
|  | MW01-7-102WH | |

| | | |
|--|--------------|--|
|  | MW01-7-133WH | |
|  | MW01-9-039MZ | |
|  | MW01-9-040MZ | |
|  | MW01-2102LP1 | |

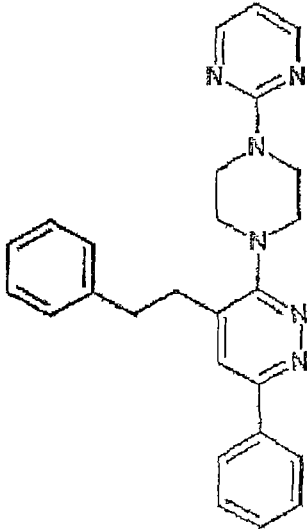
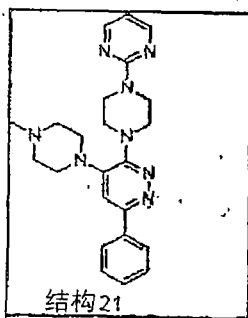
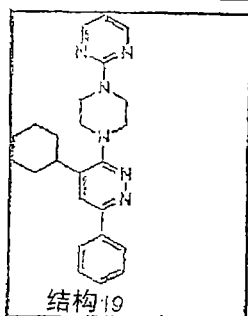
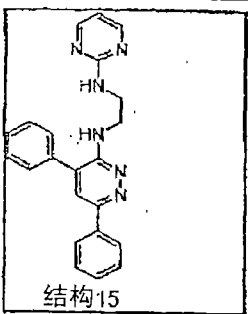
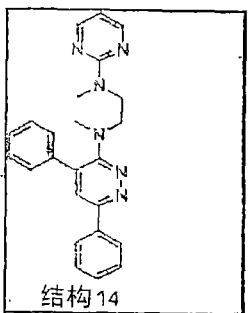
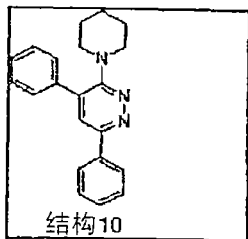
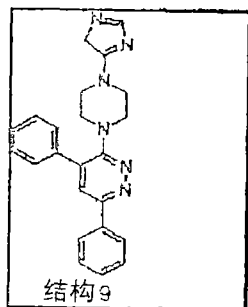
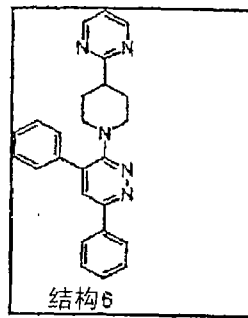
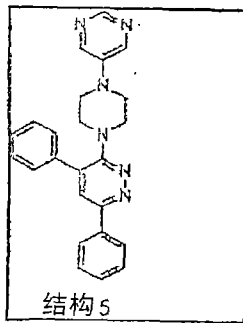
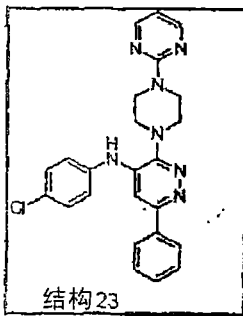
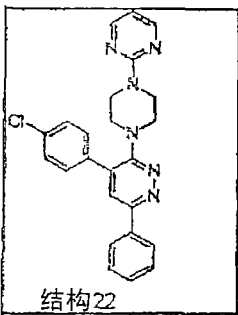
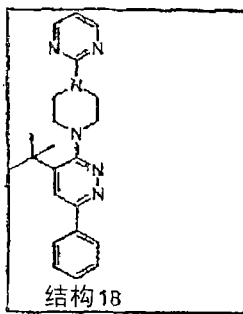
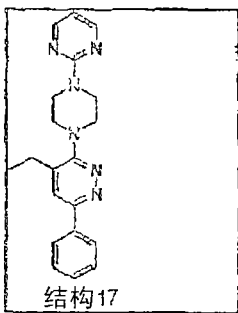
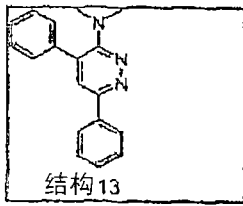
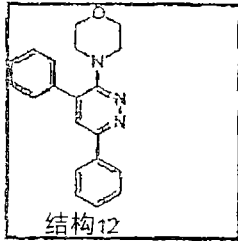
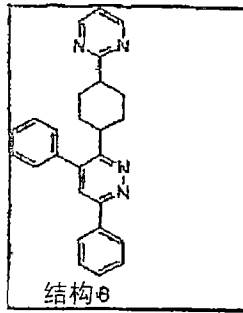
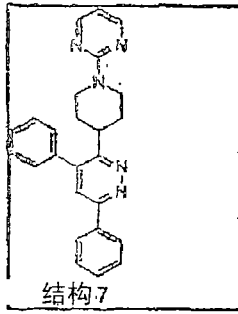
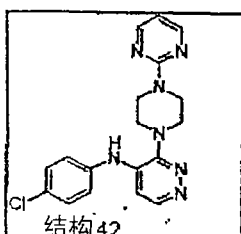
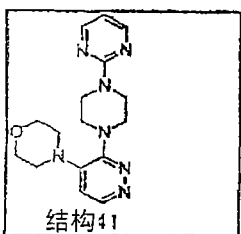
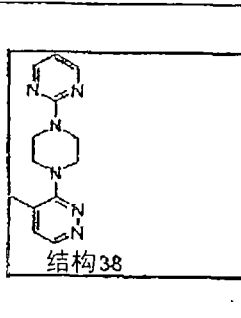
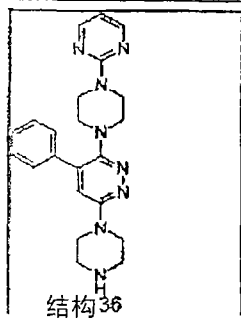
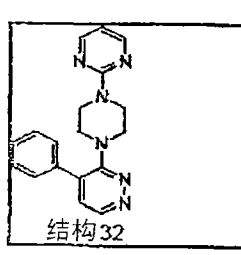
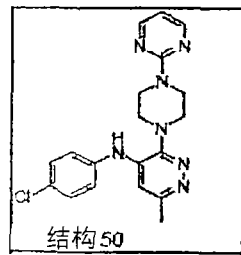
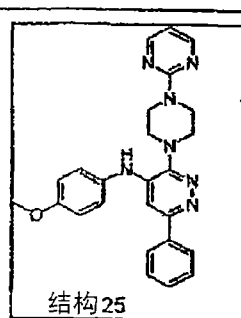
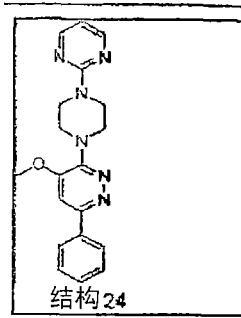
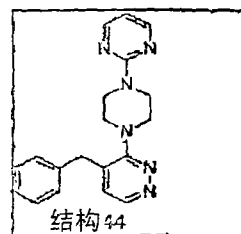
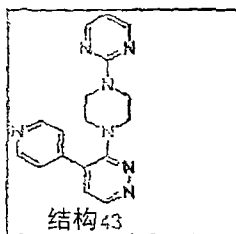
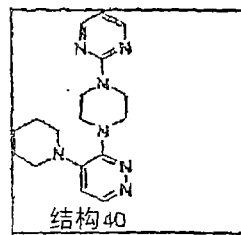
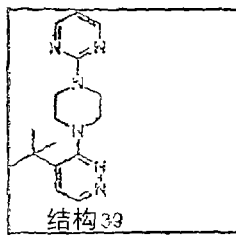
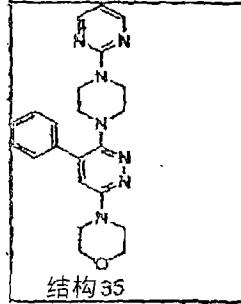
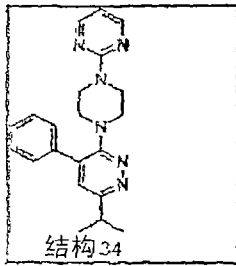
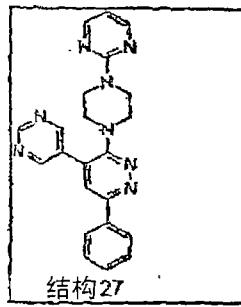
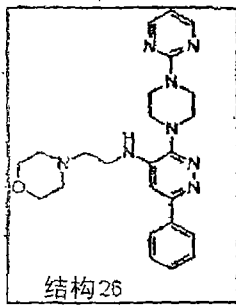
| | | |
|--|--------------|--|
|  <p>The chemical structure shows a central pyridine ring substituted at the 2-position with a phenyl group, at the 4-position with an amino group (-NH-), and at the 6-position with a 2-phenylethyl group (-CH2-CH2-Ph). The amino group is further substituted with a second pyridine ring.</p> | NWQ1-2103LP1 | |
|--|--------------|--|

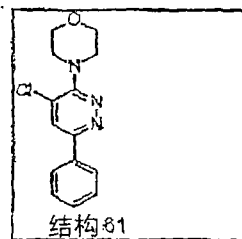
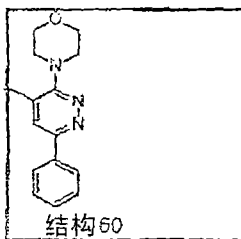
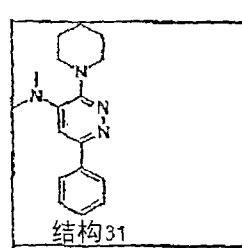
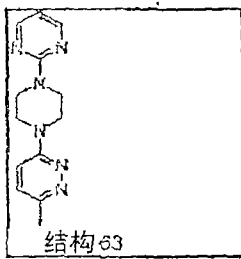
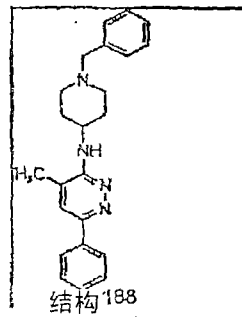
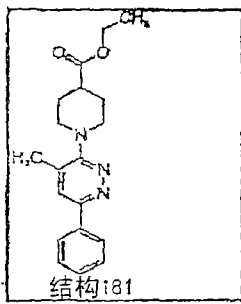
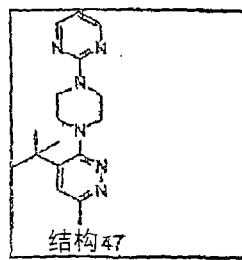
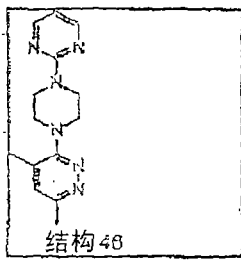
表 5

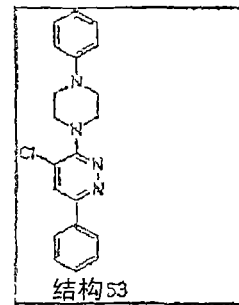
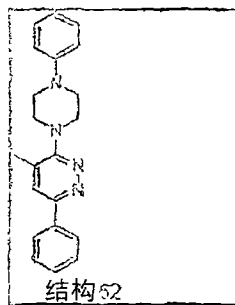
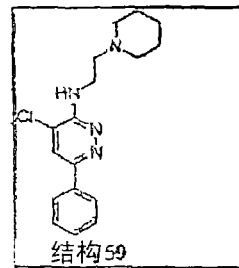
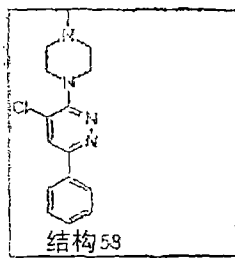
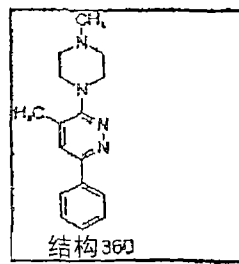
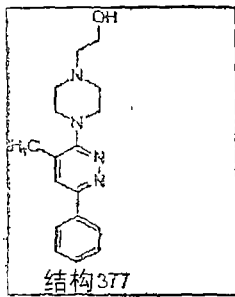
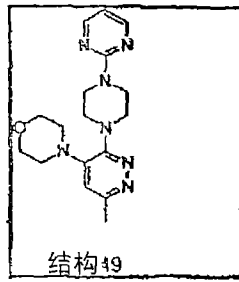
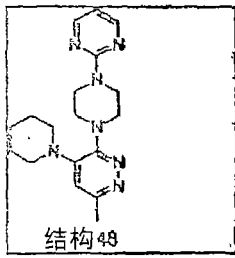


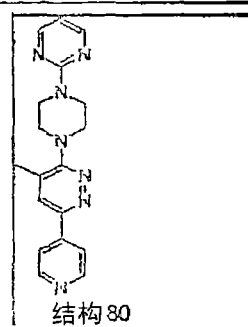
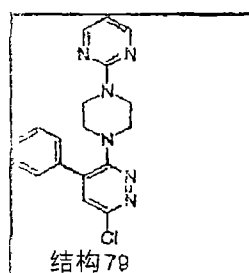
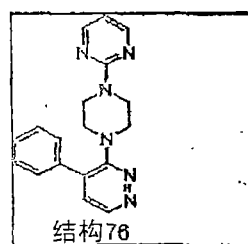
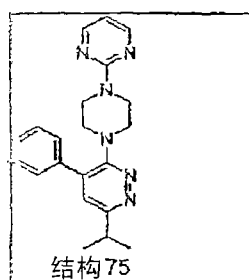
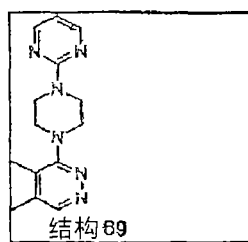
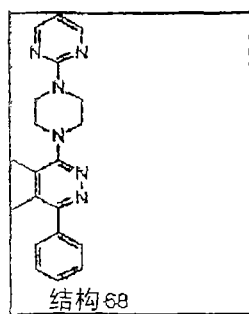
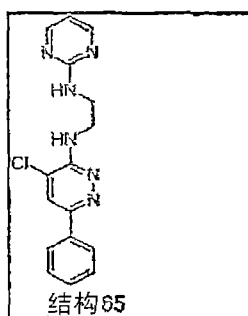
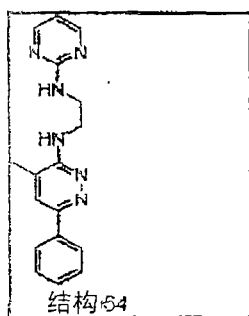


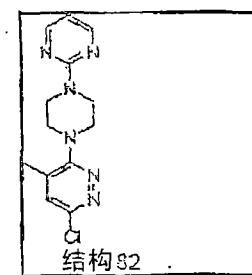
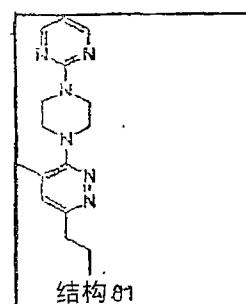
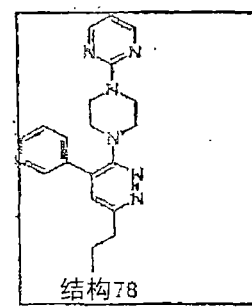
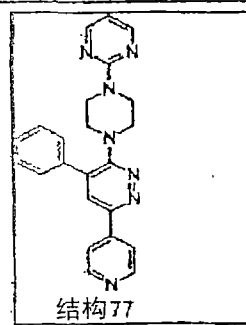
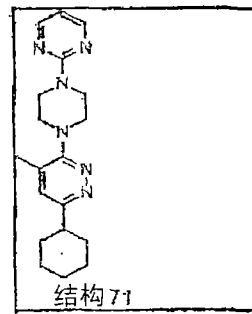
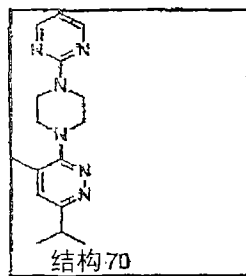
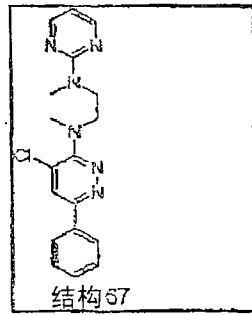
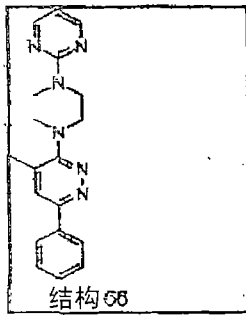


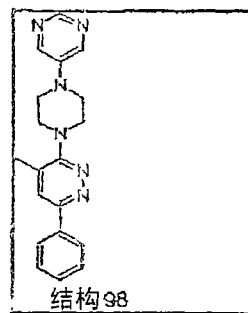
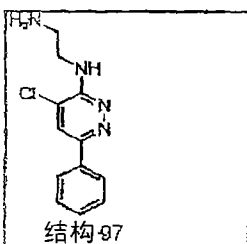
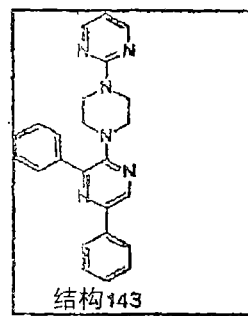
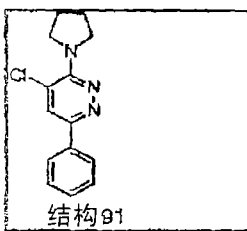
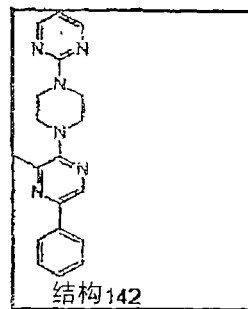
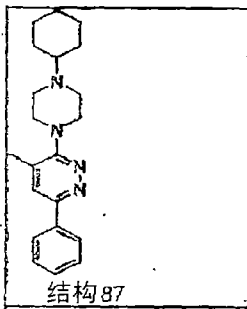
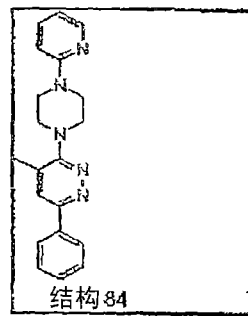
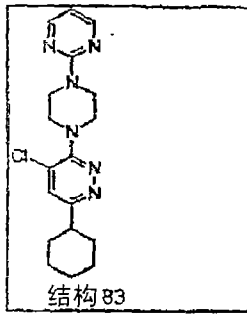


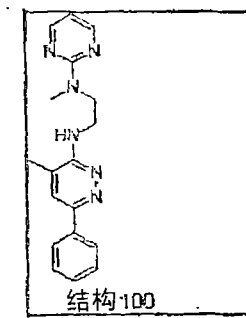
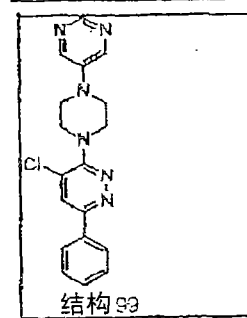
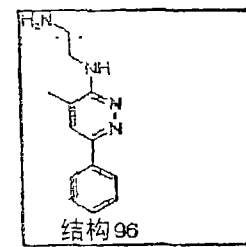
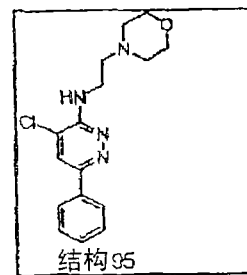
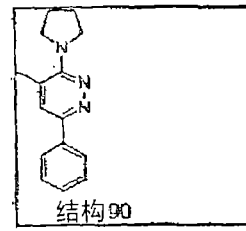
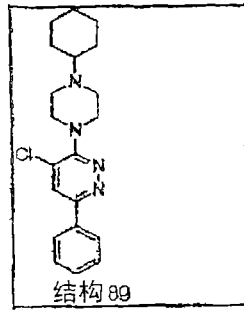
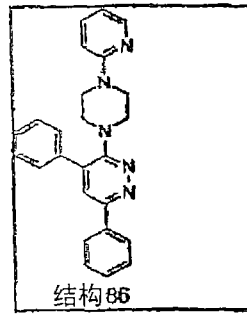
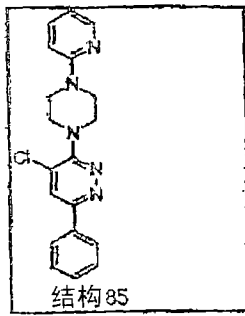


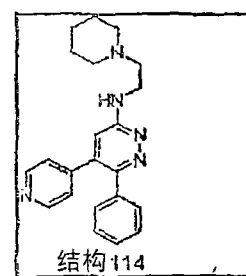
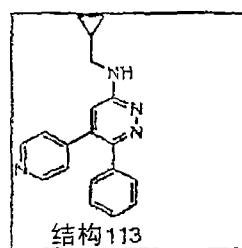
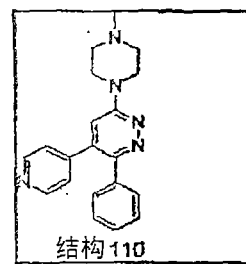
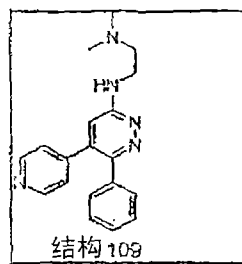
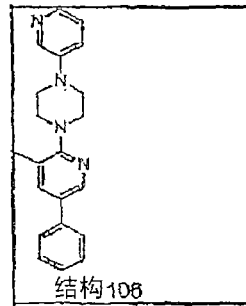
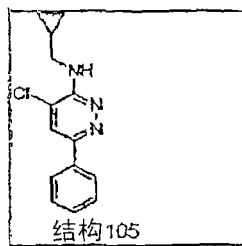
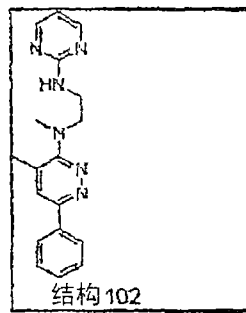
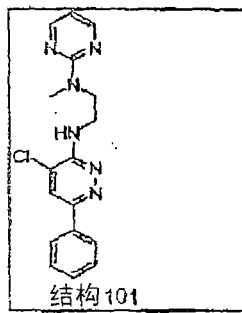


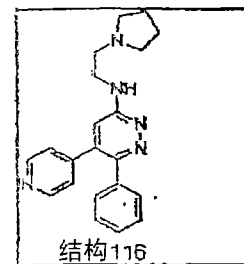
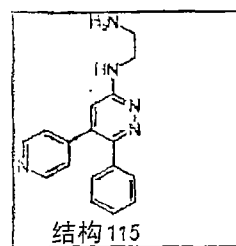
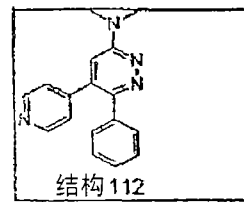
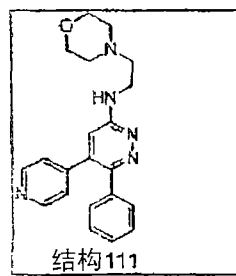
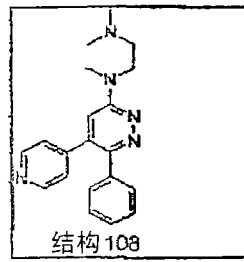
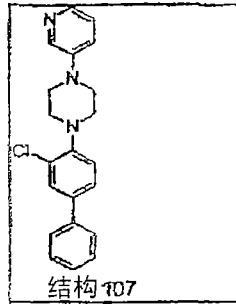
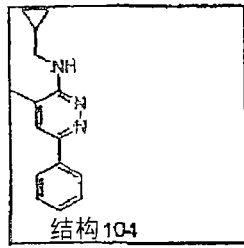
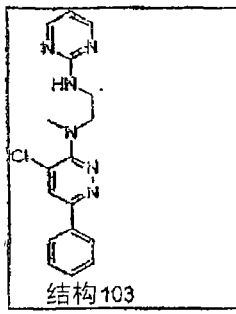


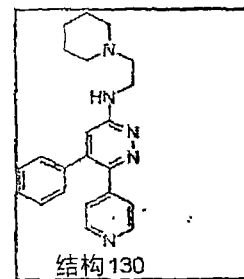
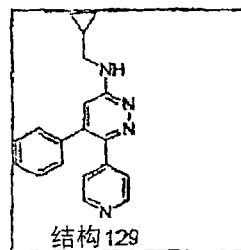
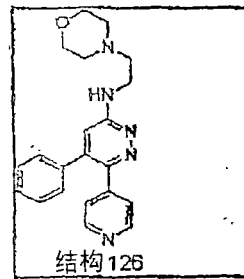
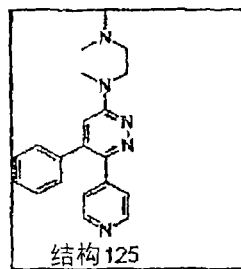
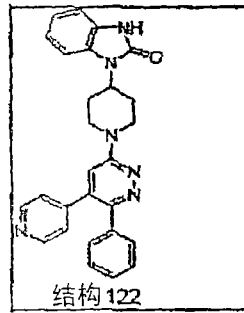
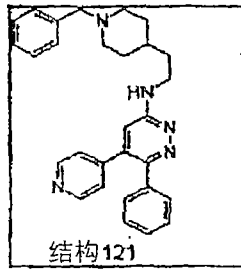
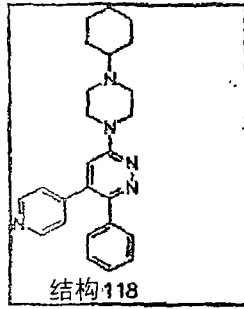
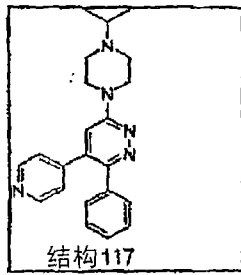


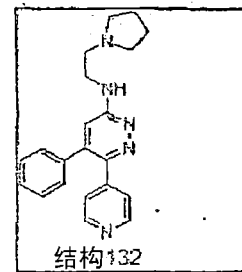
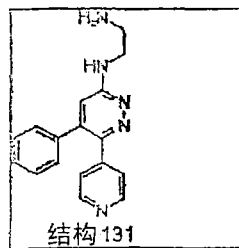
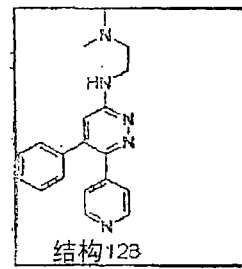
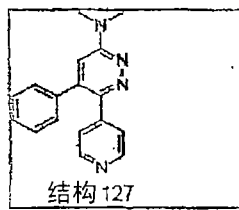
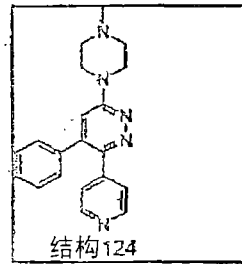
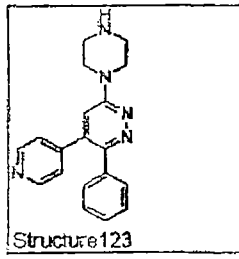
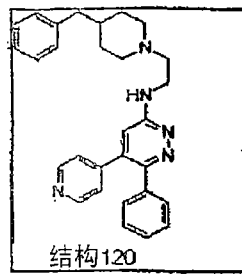
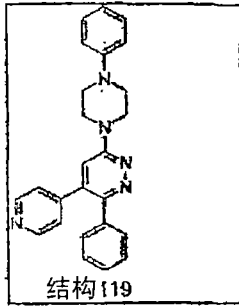


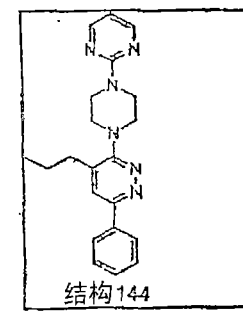
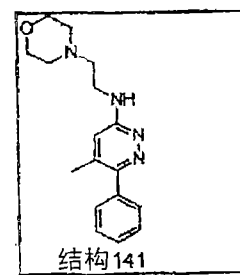
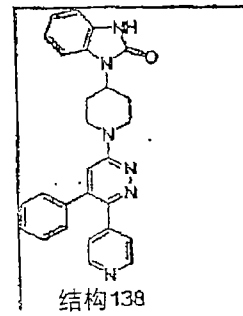
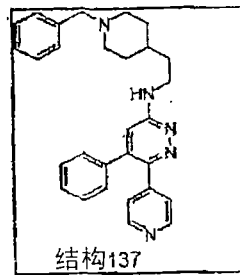
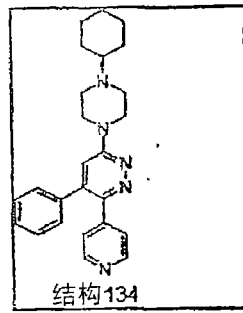
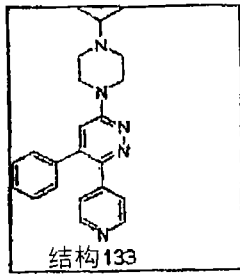


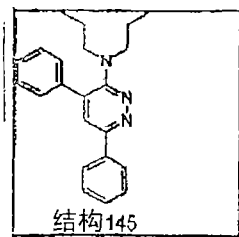
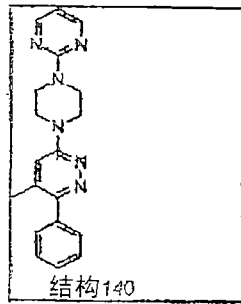
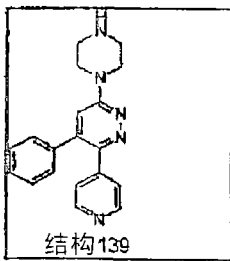
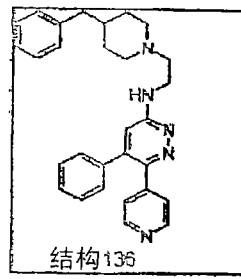
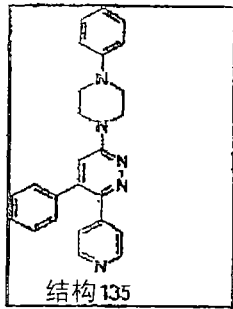












参考文献

- [1] Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21: 383-421 (2000).
- [2] Mirzoeva S, Sawkar A, Zasadzki M, Quo L, Velentza AV, Dunlap V, et al. discovery of a 3-amino-6-phenyl-pyridazine derivative as a new synthetic anti-neuroinflammatory compound. *J MedChem* 45: 563-566(2002).
- [3] Watterson DM, Haiech J and Van Eldik LJ. Discovery of new chemical classes of synthetic ligands that suppress neuroinflammatory responses. *J Mol Neurosci* 19: 89-94 (2002).
- [4] Watterson DM, Velentza AV, Zasadzki M, Craft JM, Haiech J and Van Eldik LJ. Discovery of a new class of synthetic protein kinase inhibitors that suppress selective aspects of glial activation and protect against [J-amyloid induced injury. A foundation for future medicinal chemistry efforts focused on targeting Alzheimer's disease progression. *J Mol Neurosci* 20: 411-424 (2003).
- [5] Craft JM, Watterson DM, Frautschy SA and Van Eldik LJ. Aminopyridazines inhibit β -amyloid induced glial activation and neuronal damage in vivo. *Neurobiol. Aging* 25: 1283-1292 (2004).
- [6] Craft JM, Van Eldik LJ, Zasadzki M, Hu W, Watterson DM. Aminopyridazines attenuate hippocampus dependent behavioral deficits induced by human (J-amyloid in a murine model of neuroinflammation. *J Mol Neurosci* 24: 115-122(2004).
- [7] Griffin WST, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie IE, Graham DL, et al. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression. *Brain Pathol* 8: 65-72 (1998).
- [8] WermuthCG. Search for new lead compounds: The example of the chemical and pharmacological dissection of aminopyridazines. *J Heterocyclic Chem* 35: 1091-1100 (1998).
- [9] Frautschy SA, Yang F, Calderon L and Cole GM Rodent models of Alzheimer's disease: rat A β infusion approaches to amyloid deposits. *Neurobiol Aging* 17: 311-21 1996).
- [10] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW and Kopple KD Molecular 30 properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem* 45: 2615-2623 (2002).
- [11] Vieth M, Siegel MG, Higgs RE, Watson IA, Robertson DH, Savin KA, et al (2004) Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs. *J Med Chem* 47: 224-232 (2004).

- [12] Cignarella G, Barlocco D, Pinna G, Loriga M, Curzu MM, Tofanetti O, et al. Synthesis and biological evaluation of substituted benzo[A]cinnolinones and 3H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridazinones: higher homologues of the antihypertensive and antithrombotic 5H-indeno[1,2-c]pyridazinones. *J Med Chem* 32: 2277-2282 (1989).
- [13] Costantino L, Rastelli G, Vescovini K, Cignarella G, Vianello P, Corso AD, et al. Synthesis, activity, and molecular modeling of a new series of tricyclic pyridazinones as selective aldose reductase inhibitors. *J Med Chem* 39: 4396-4405 (1996).
- [14] Sotelo E and Ravina E. Efficient aromatization of 4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones substituted at 5 position by using anhydrous copper (II) chloride. *Synthetic Communications* 30: 1-7 (2000).
- [15] Wermuth CO, Bourguignon JJ, Schlewer G, Gies JP, Schoenfelder A, Meilkian A, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a series of aminopyridazine derivatives of γ -aminobutyric acid acting as selective GABA_A antagonists. *J Med Chem* 30: 239-249 (1987).
- [16] Wermuth CG, Schlewer G, Bourguignon JJ, Maghioros G, Bouchet MJ, Moire C, et al. (1989) 3-amiaopyridazine derivatives with atypical antidepressant, serotonergic, and dopaminergic activities. *J Med Chem* 32: 528-537 (1989).
- [17] Mirzoeva S, Koppal T, Petrova TV, Lukas TJ, Watterson DM and Van Eldik LJ Screening in a cell-based assay for inhibitors of microglial nitric oxide production reveals calmodulin-regulated protein kinases as potential drug discovery targets. *Brain Res* 844: 126-134 (1999).
- [18] Coudert, P.; Couquelet, J.; Tronche, P. A new synthetic route to 4,6-diarylpyridazinones and some of their derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1988, 25(3), 799-802.

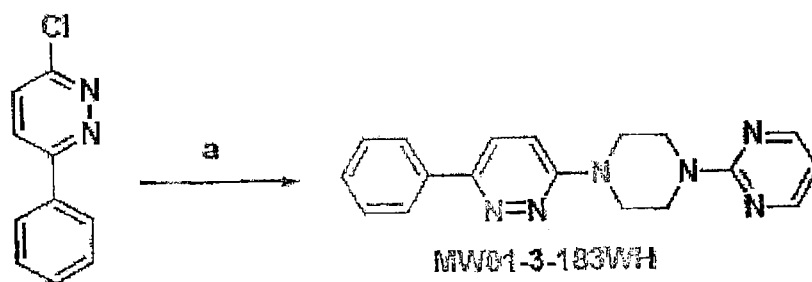


图 1

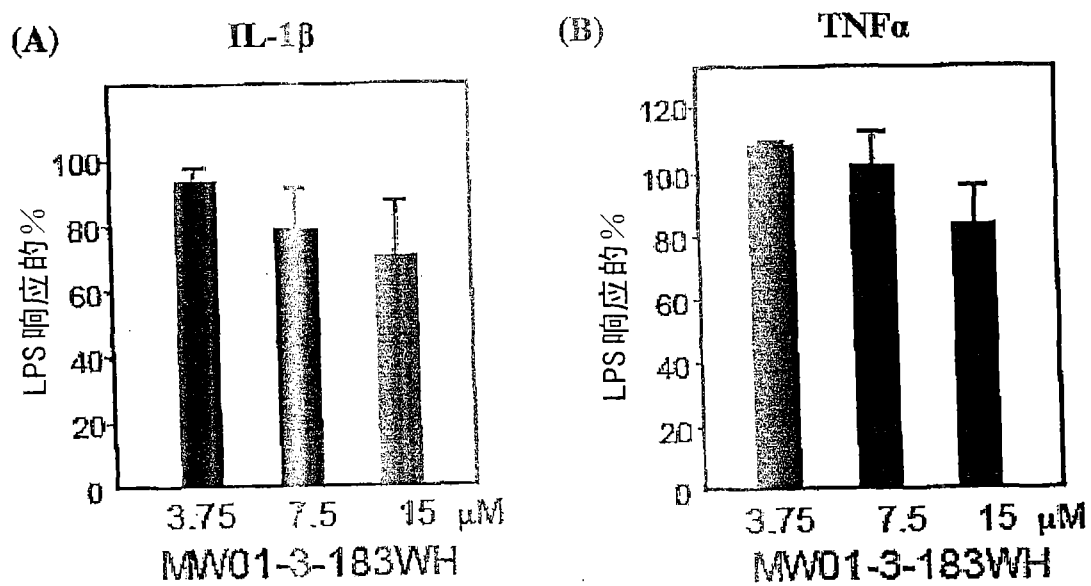


图 2

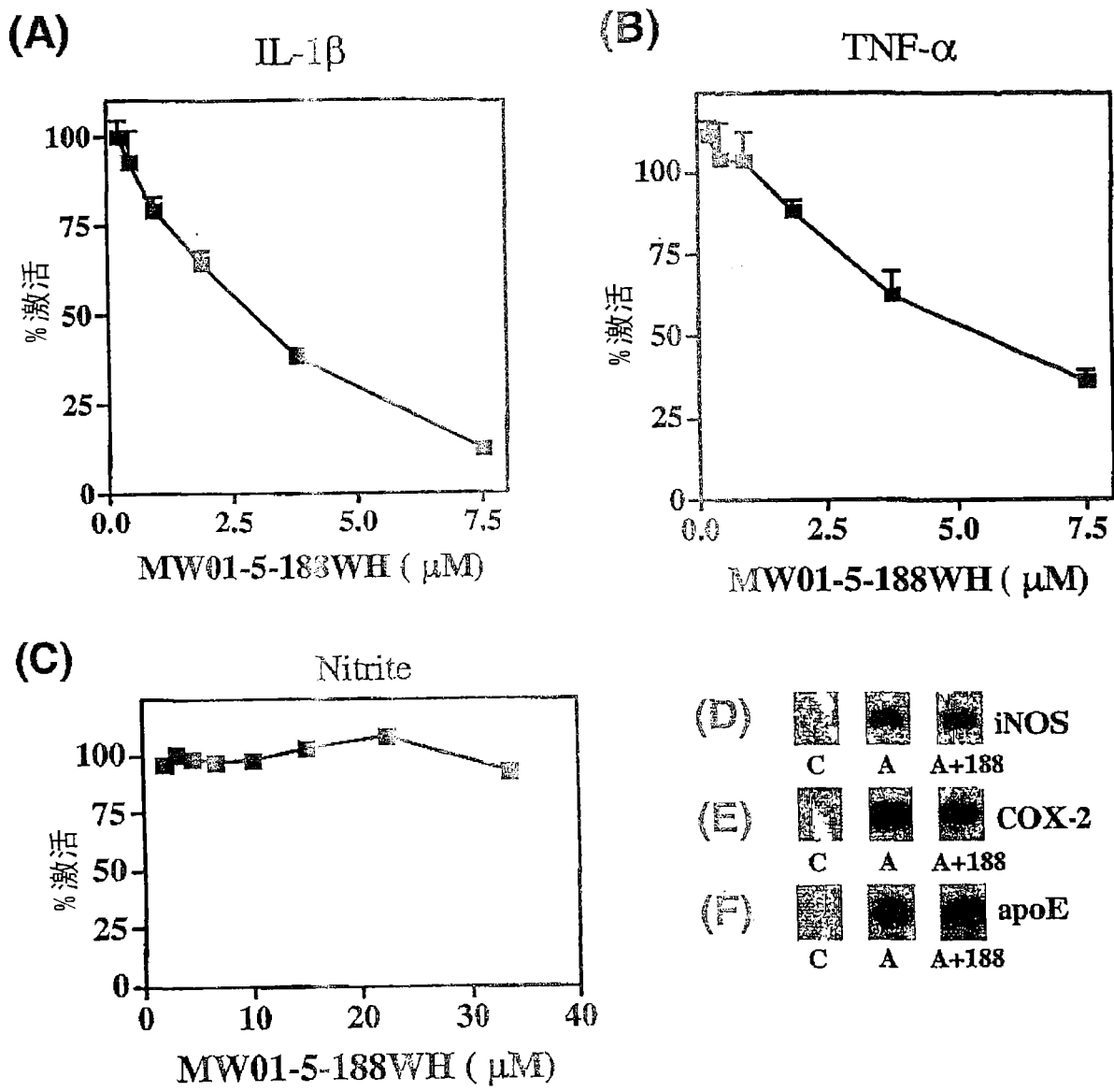


图 3

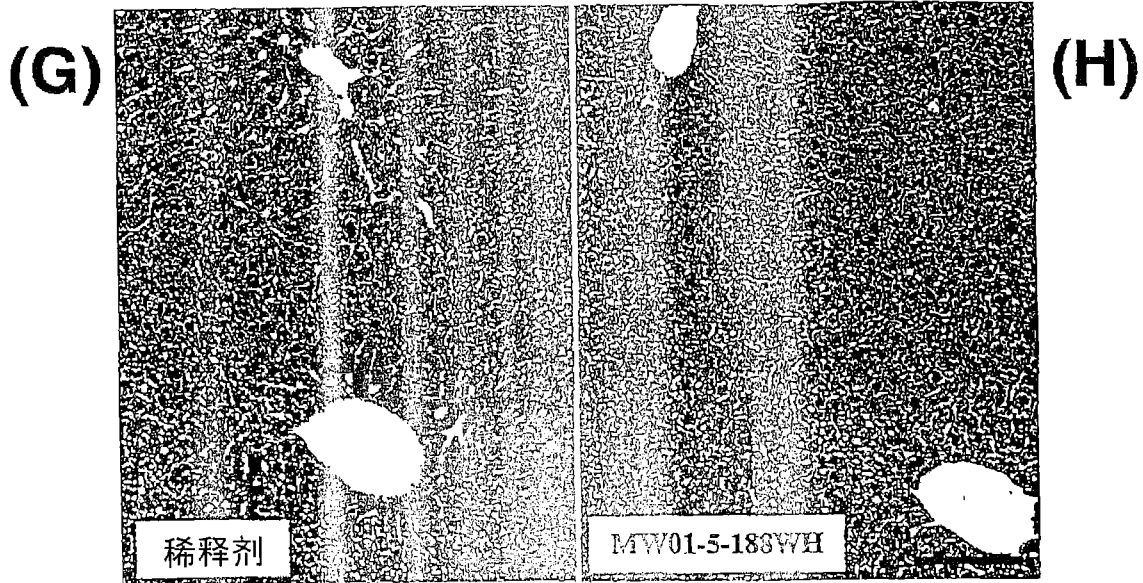


图 3(续)

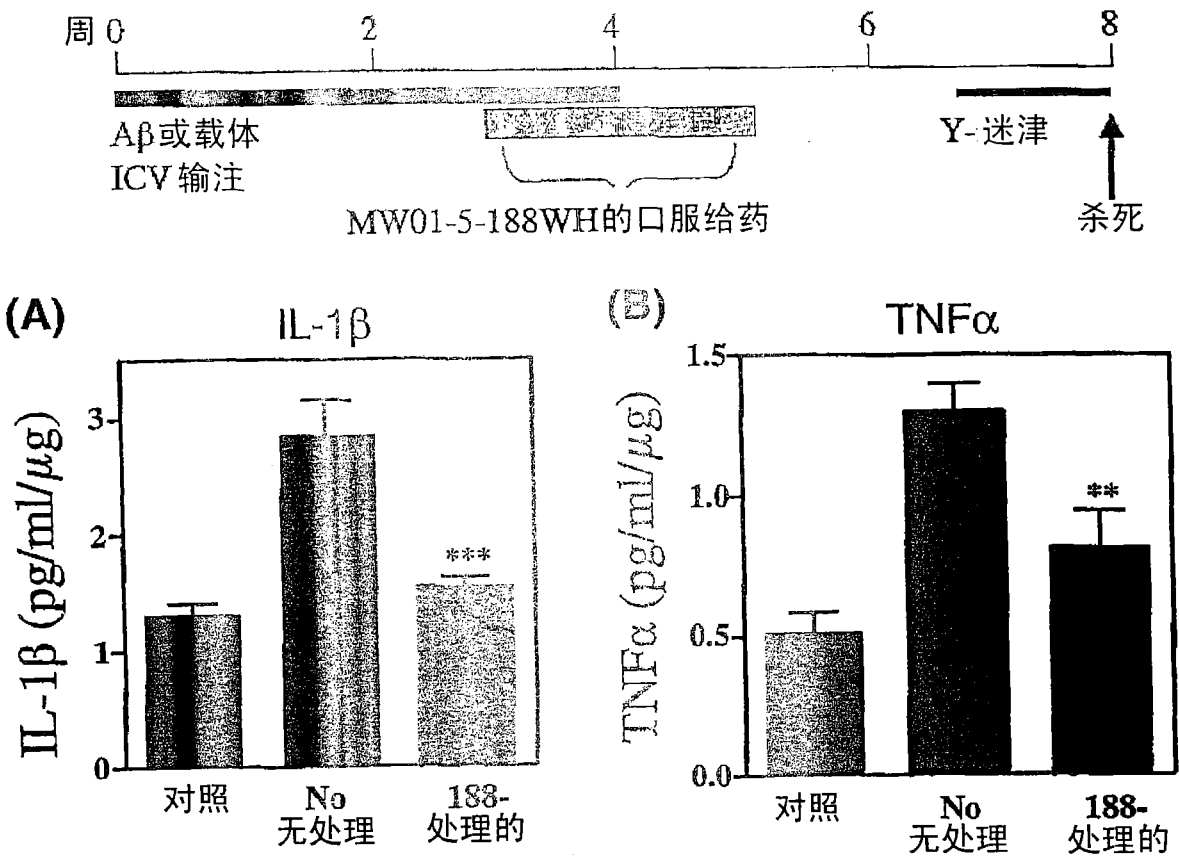


图 4

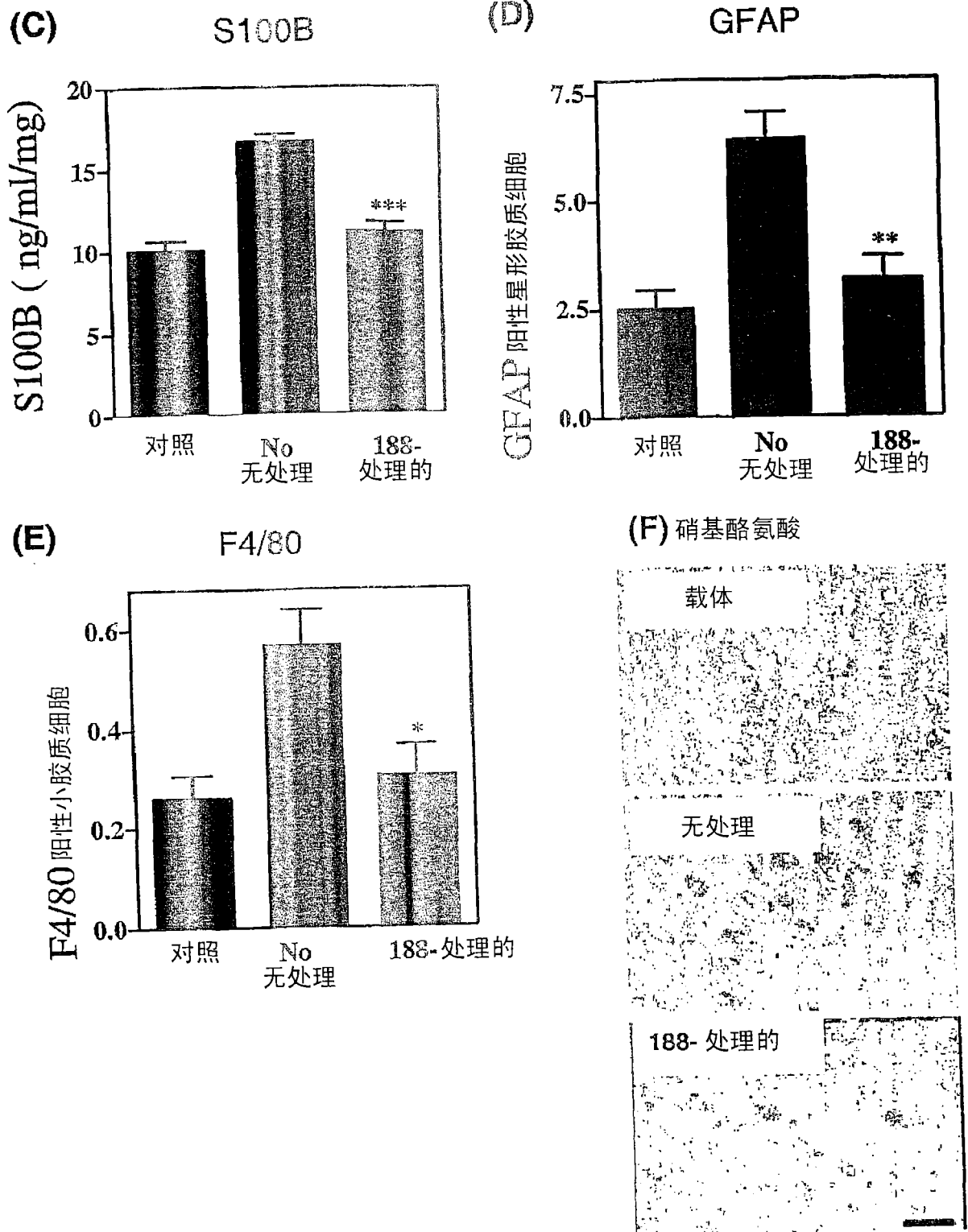


图 4(续)

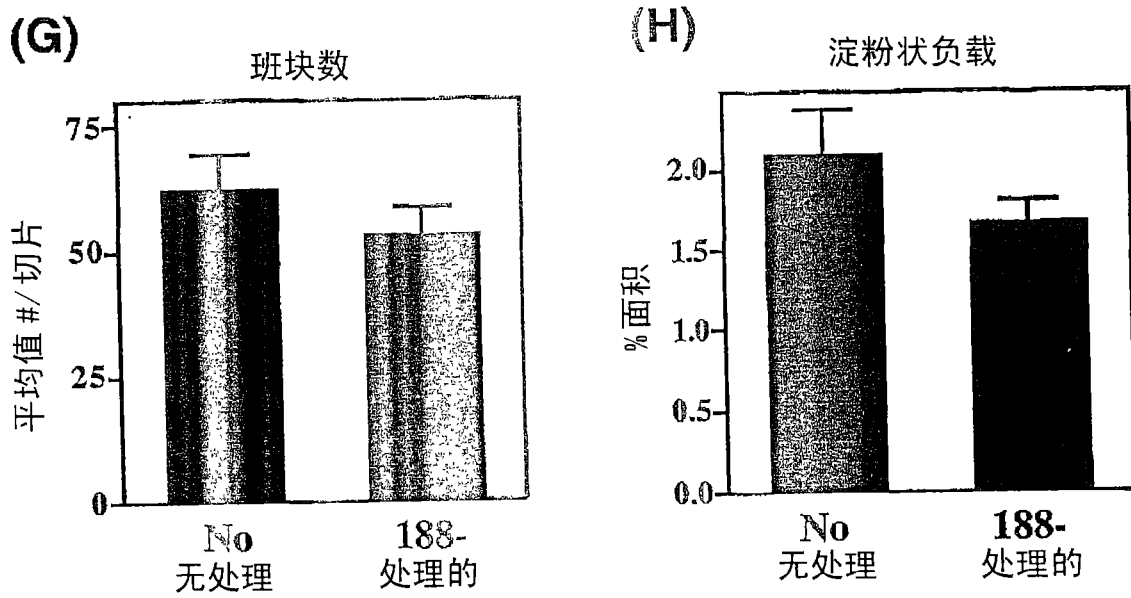


图 4(续)

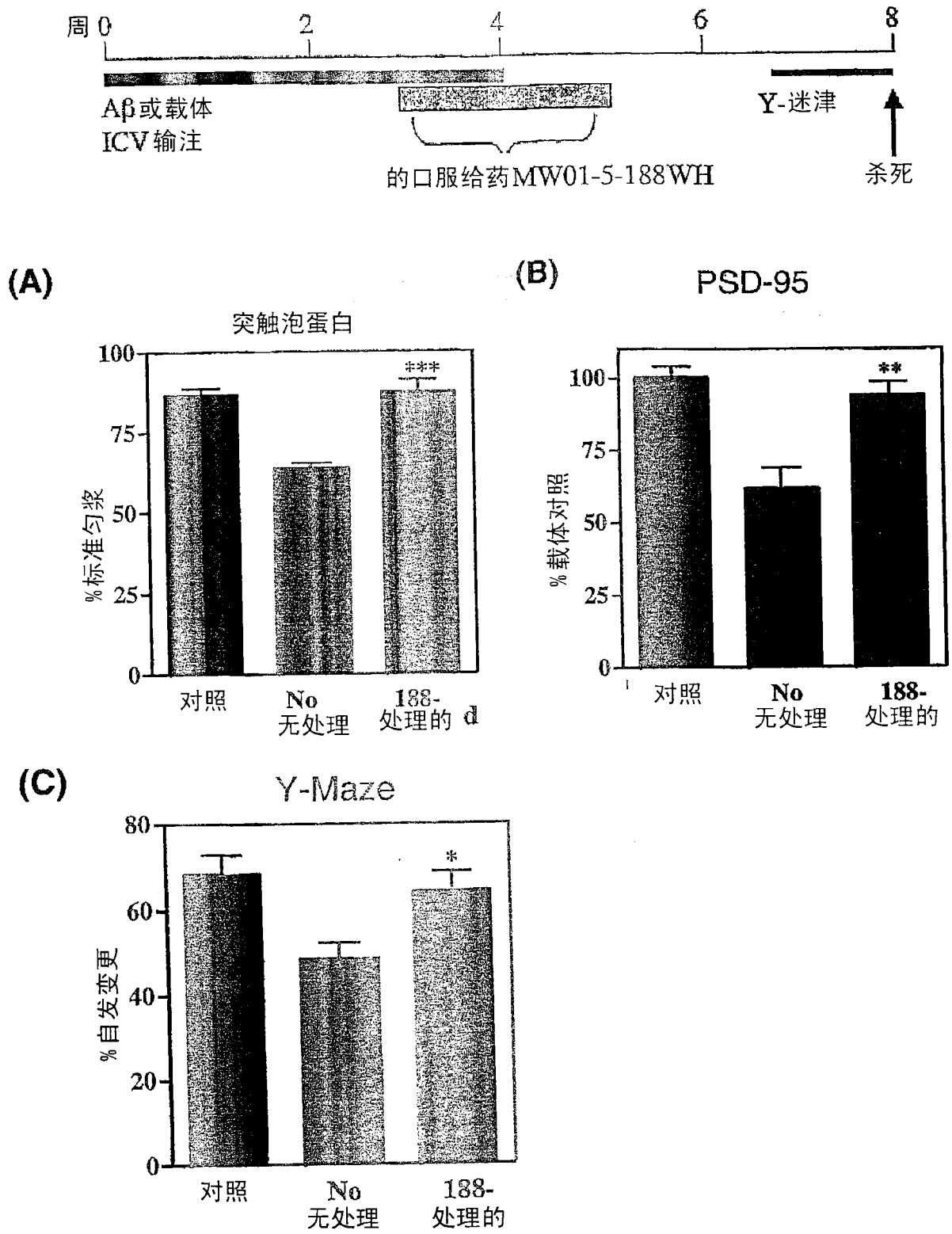


图 5

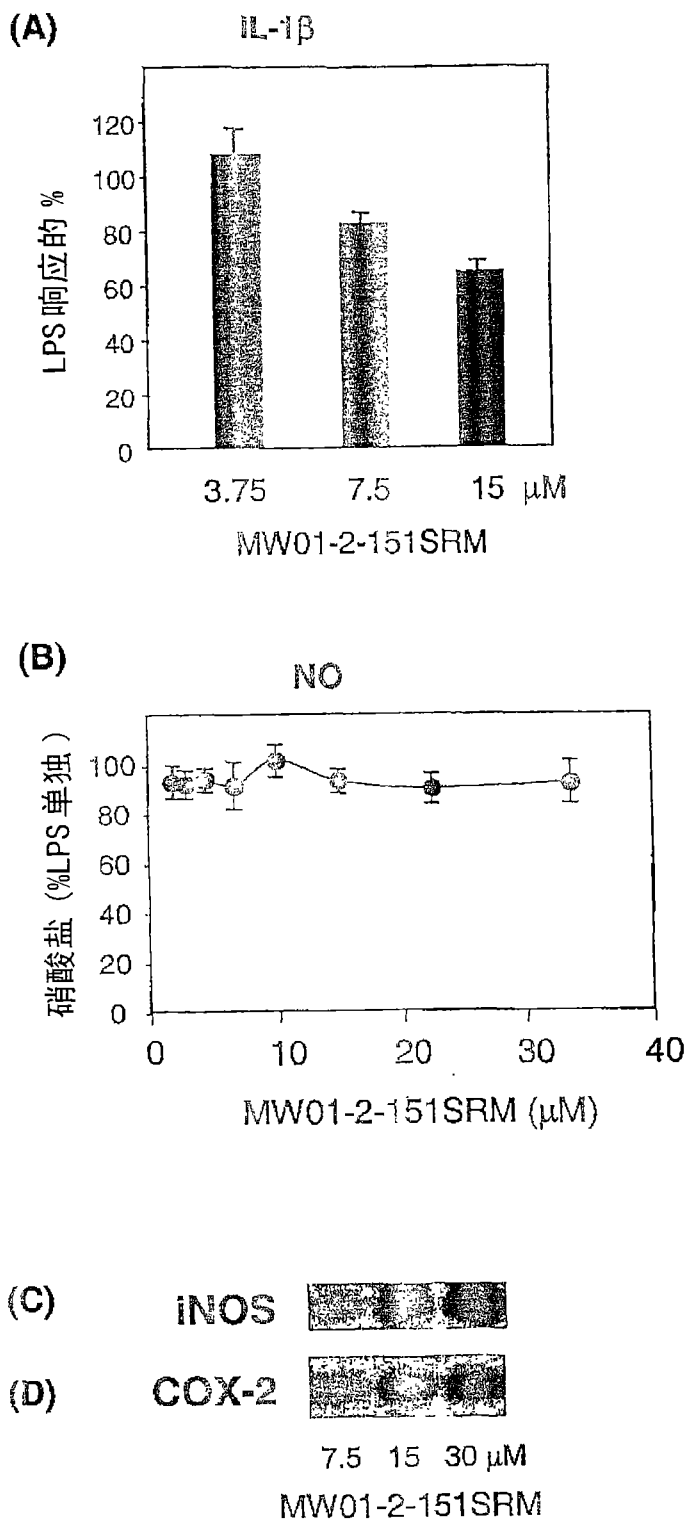


图 6

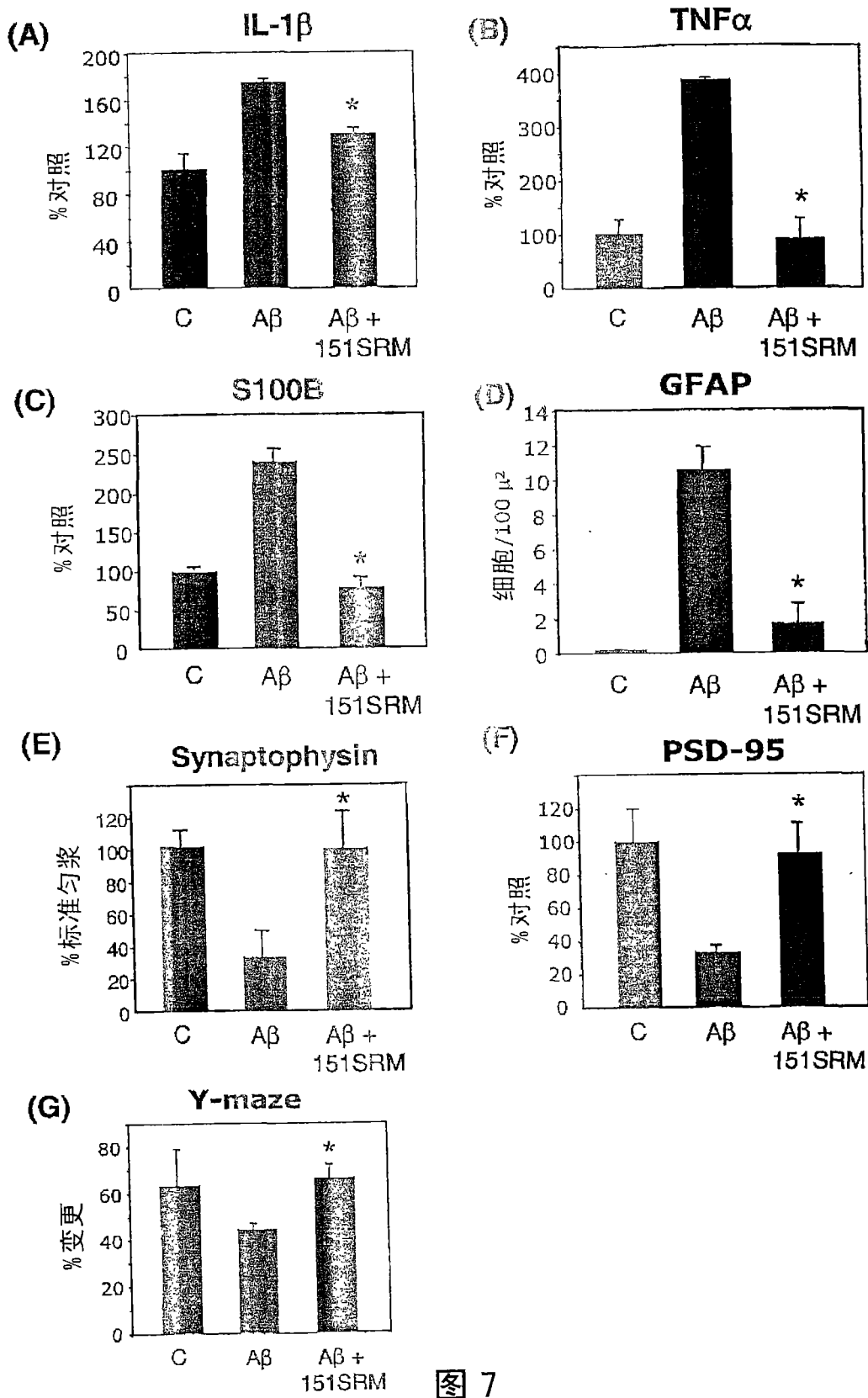


图 7

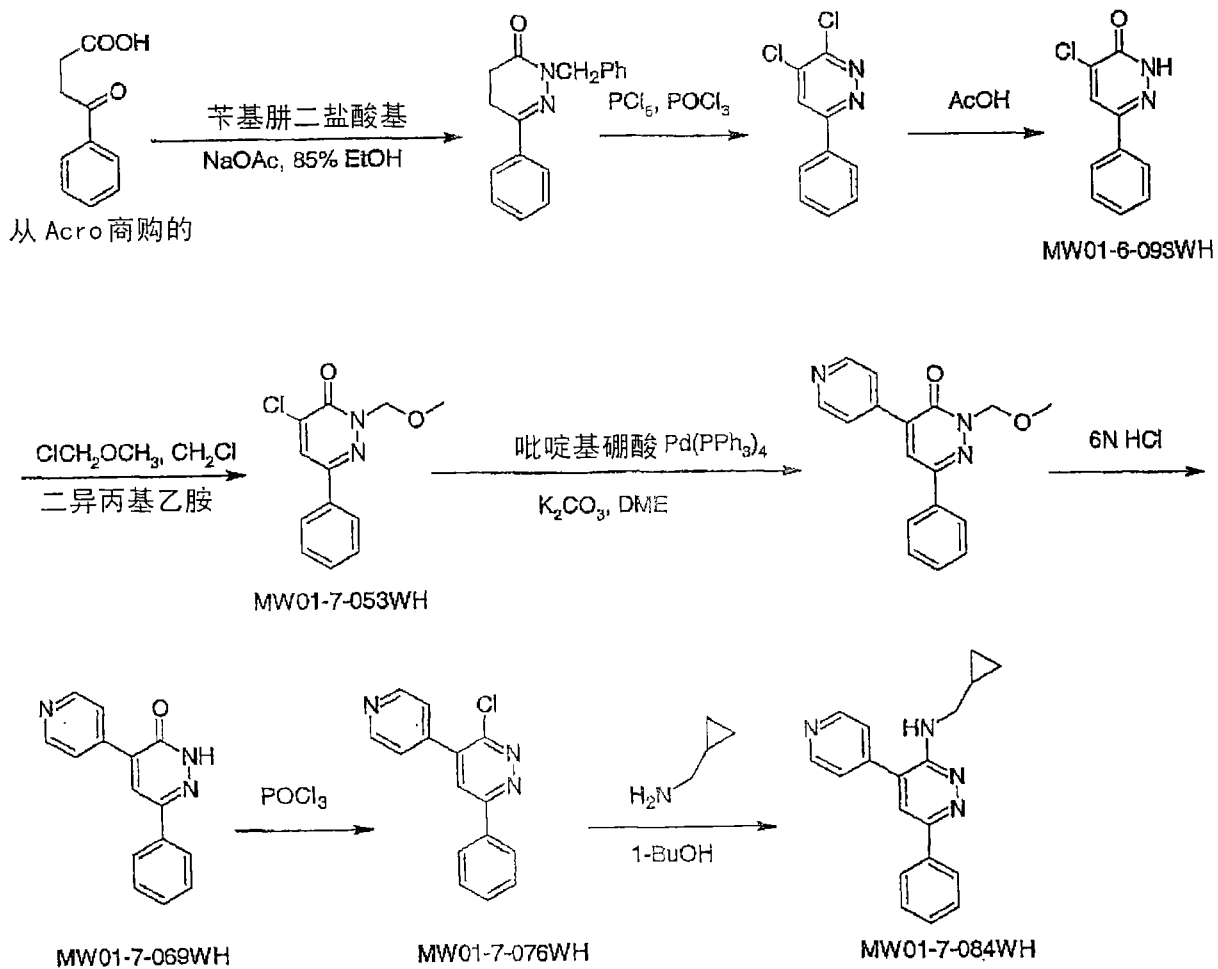


图 8

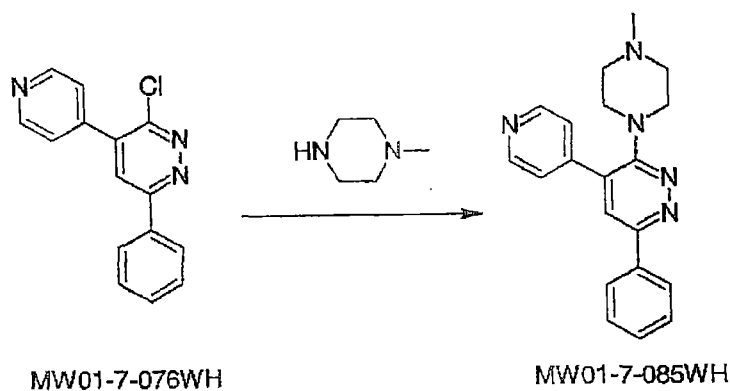


图 9

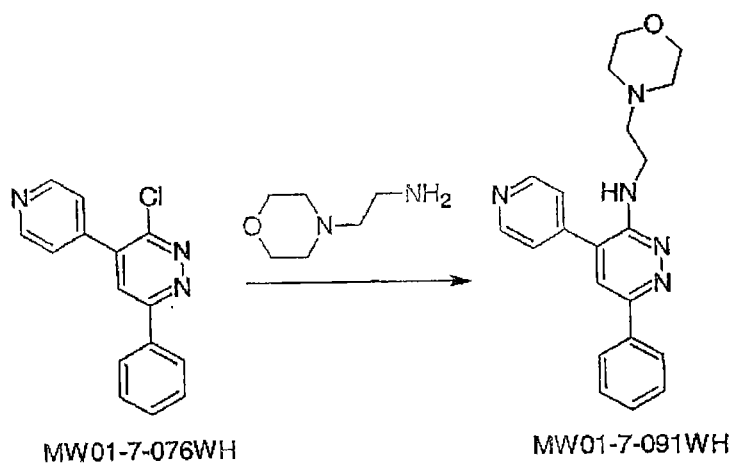


图 10

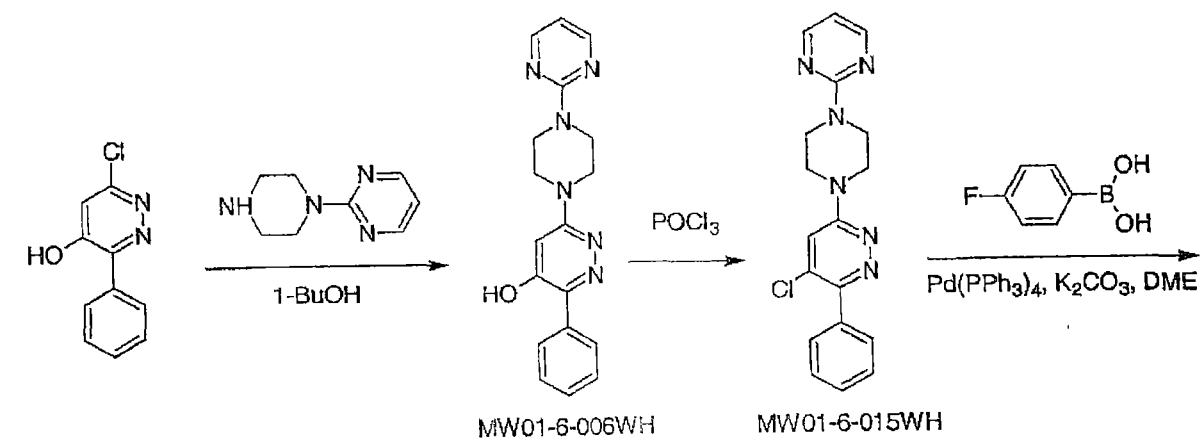


图 11

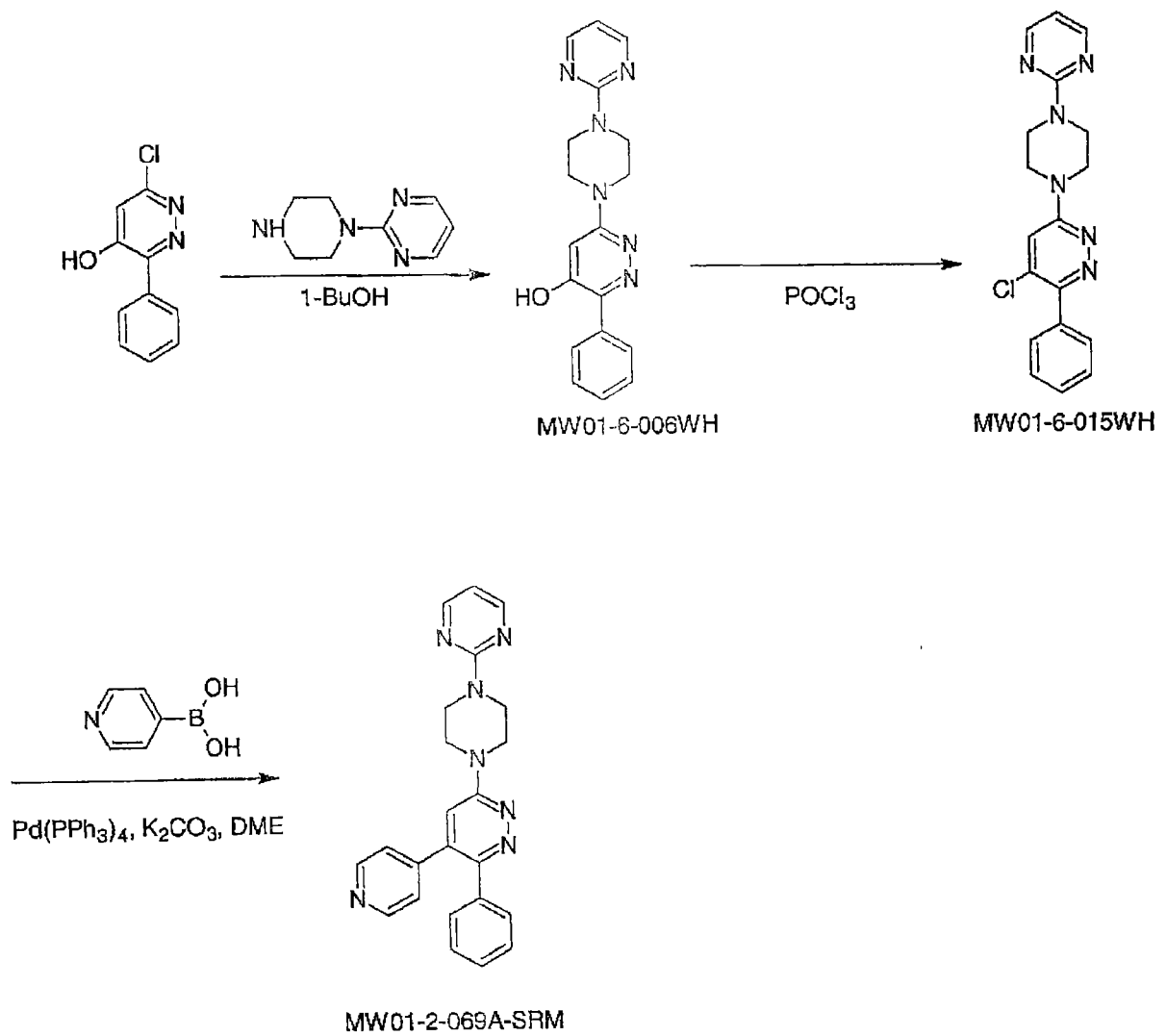


图 12

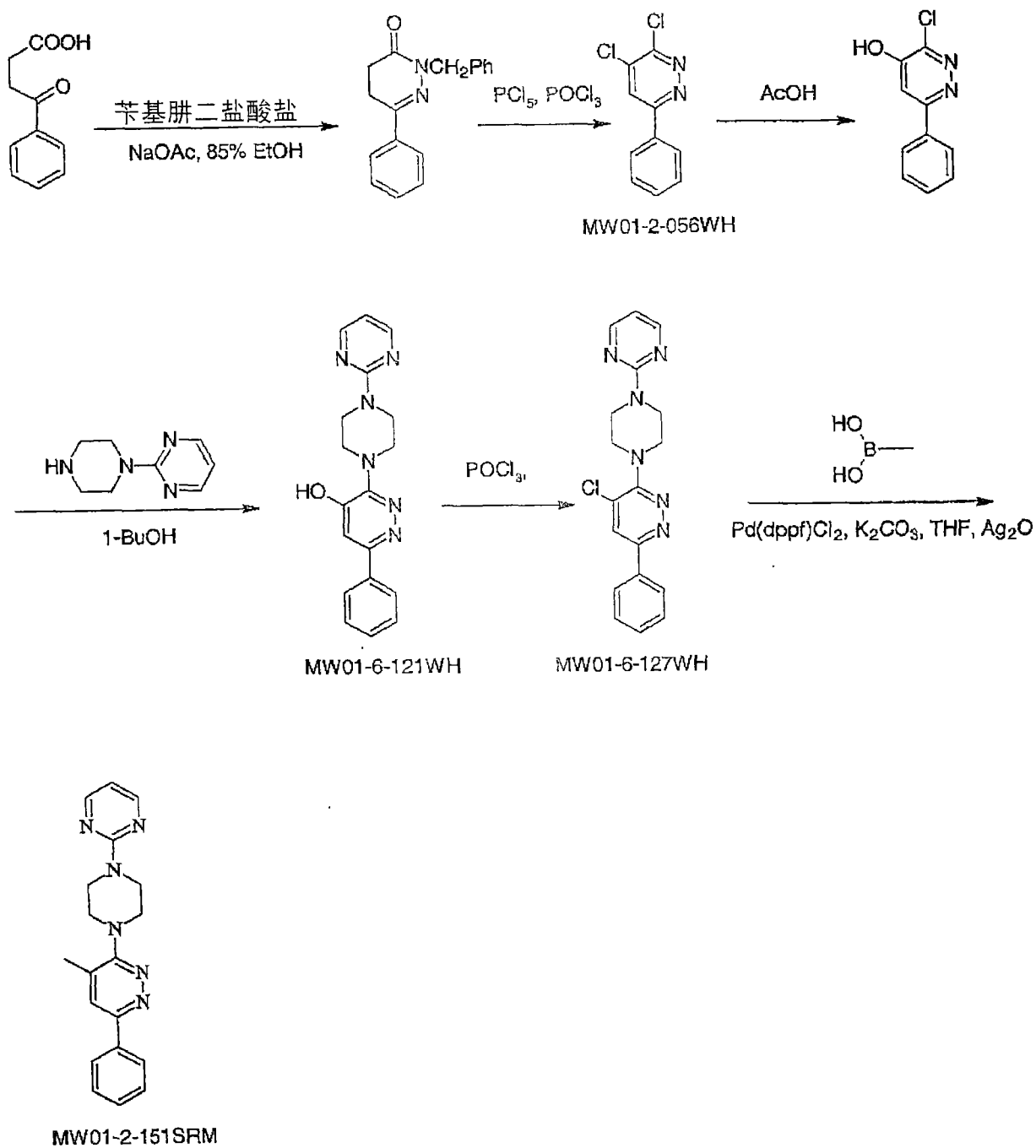


图 13

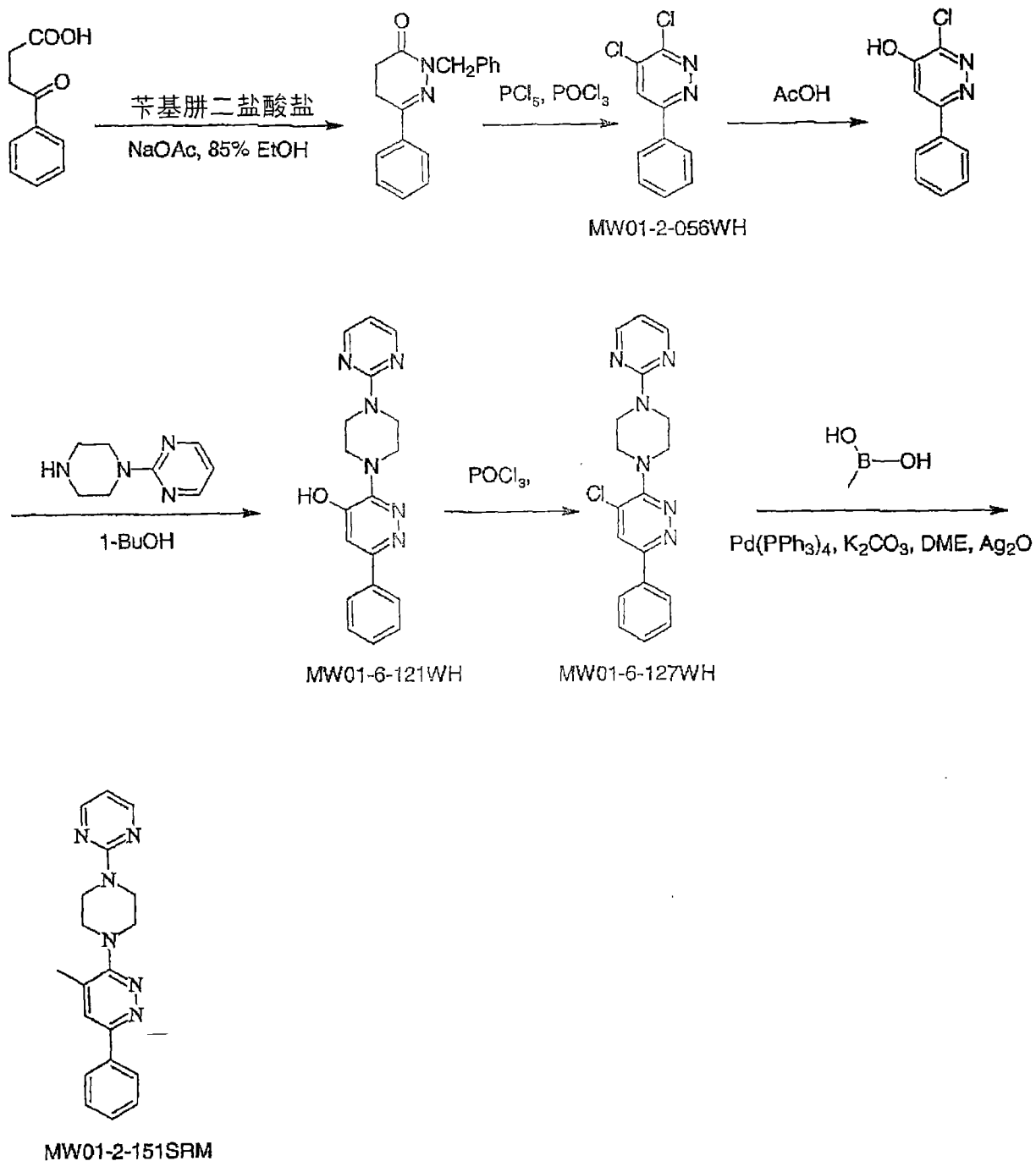


图 14

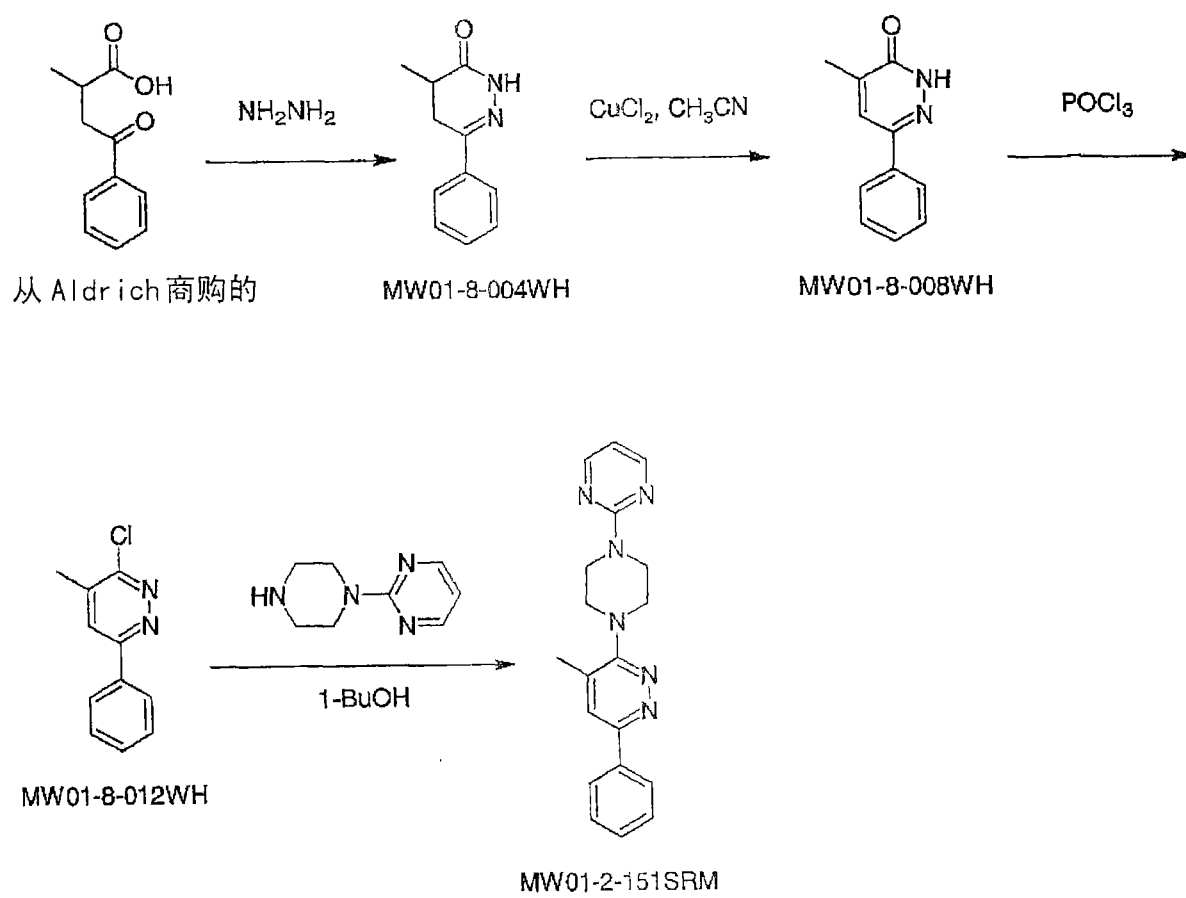
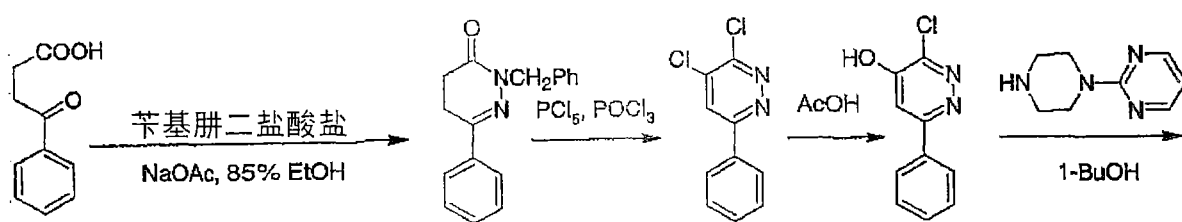


图 15



从 Acro 商购的

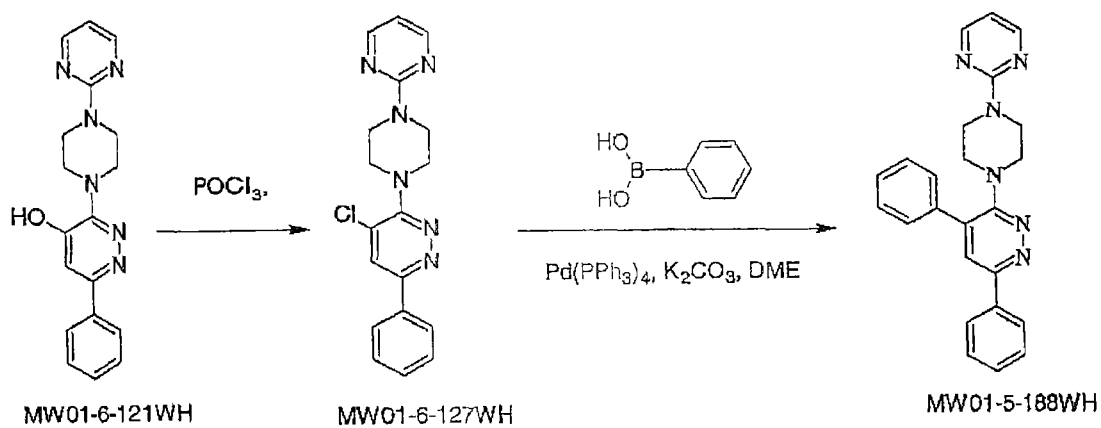


图 16

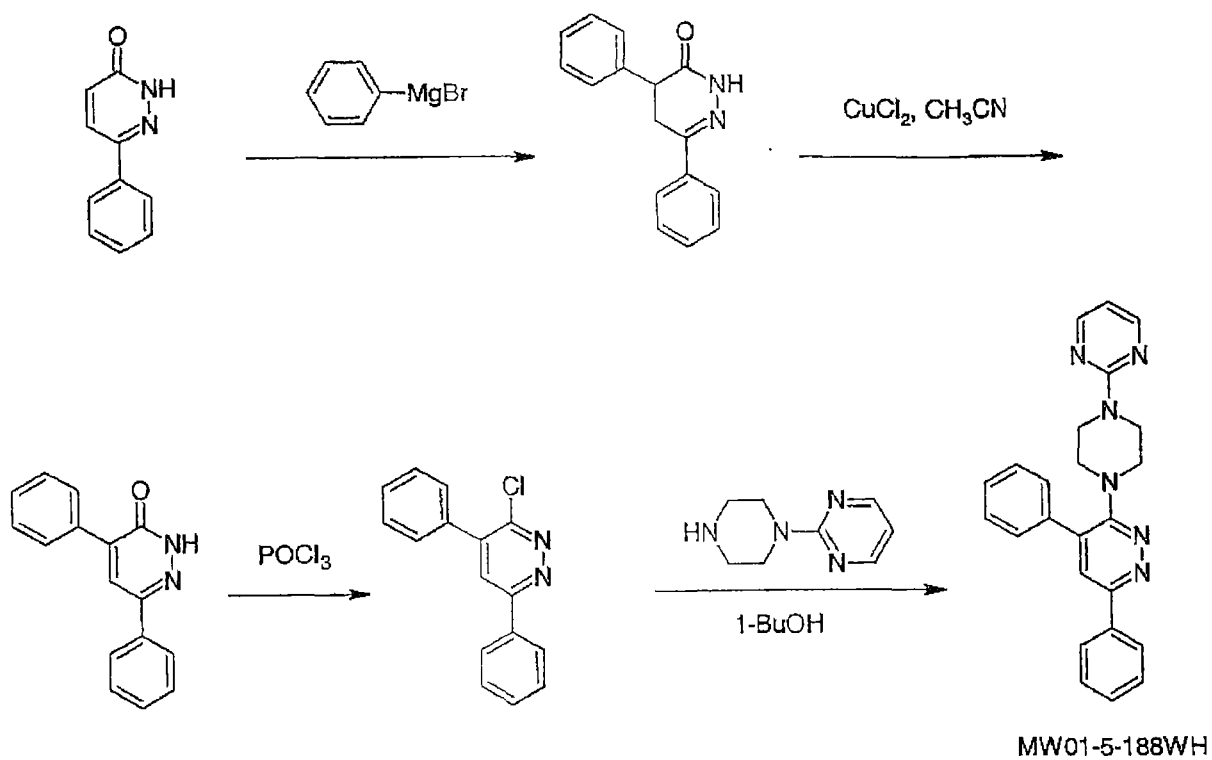


图 17

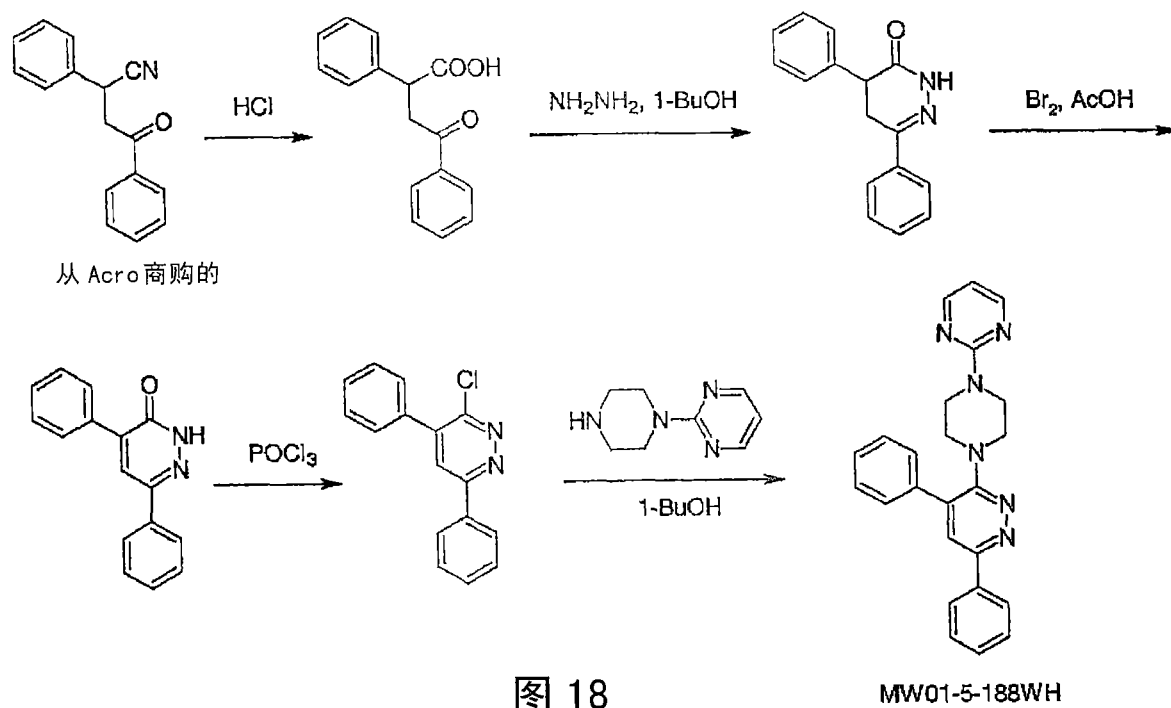
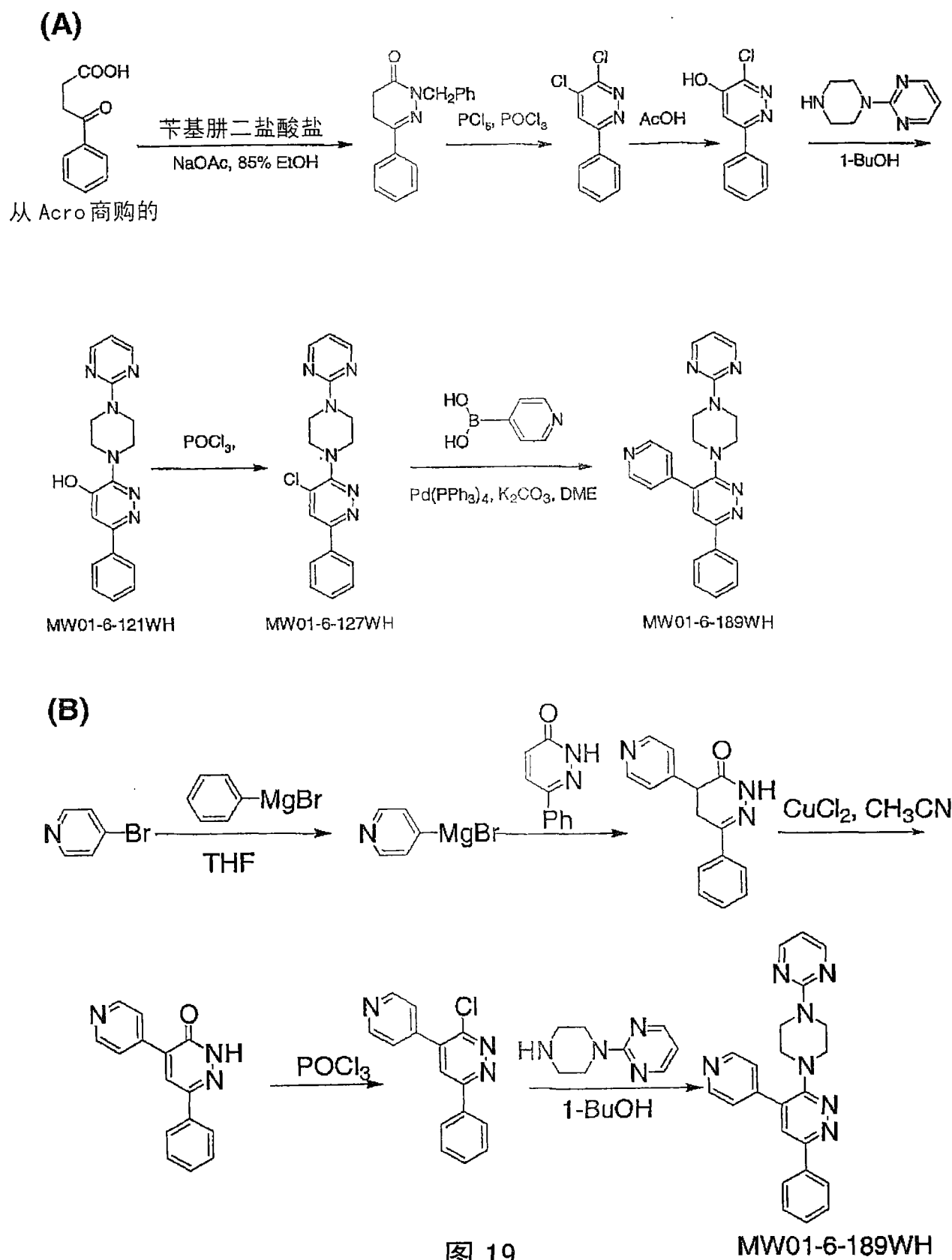
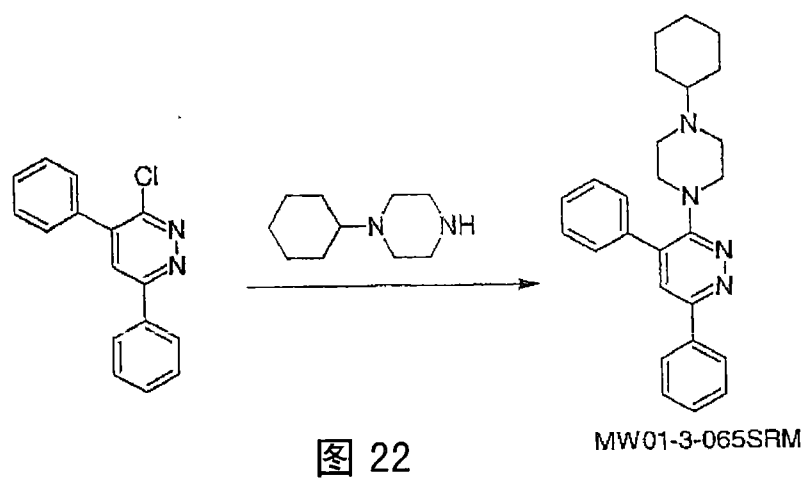
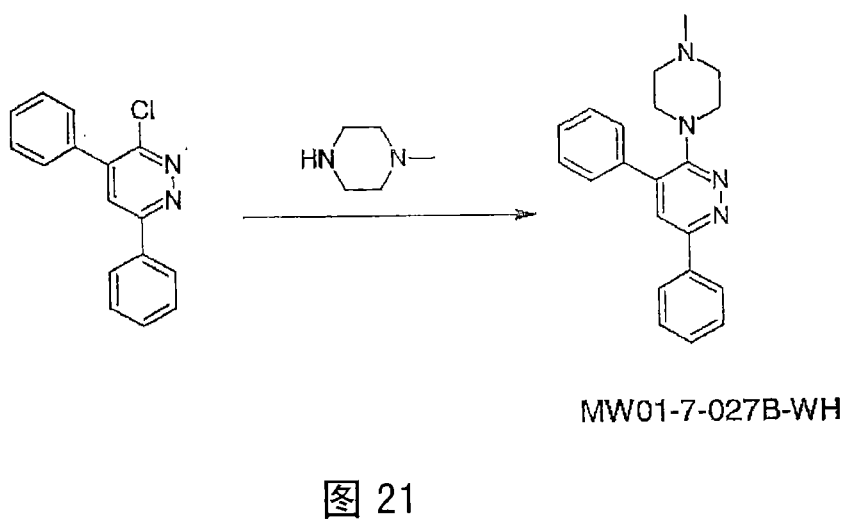
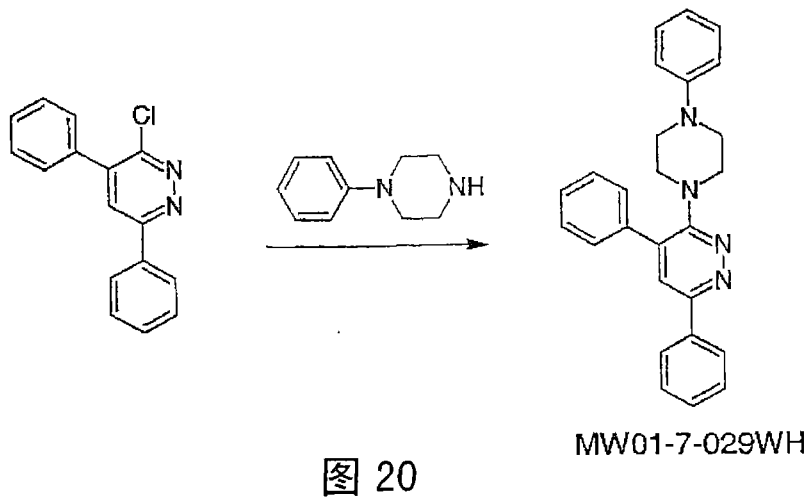


图 18





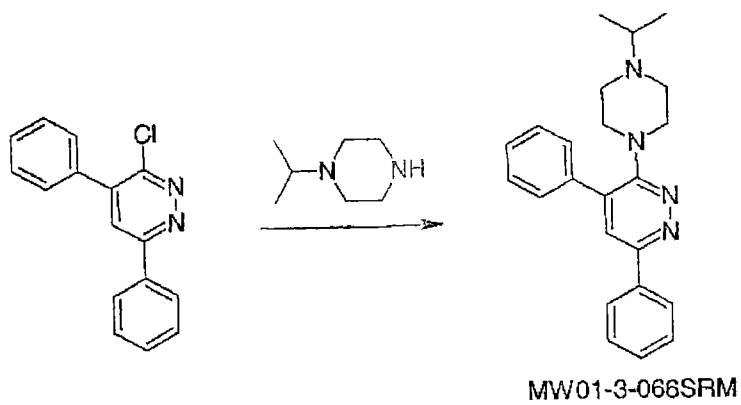


图 23

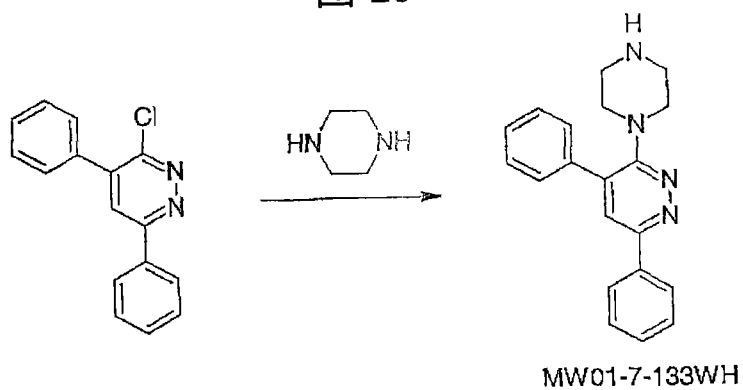


图 24

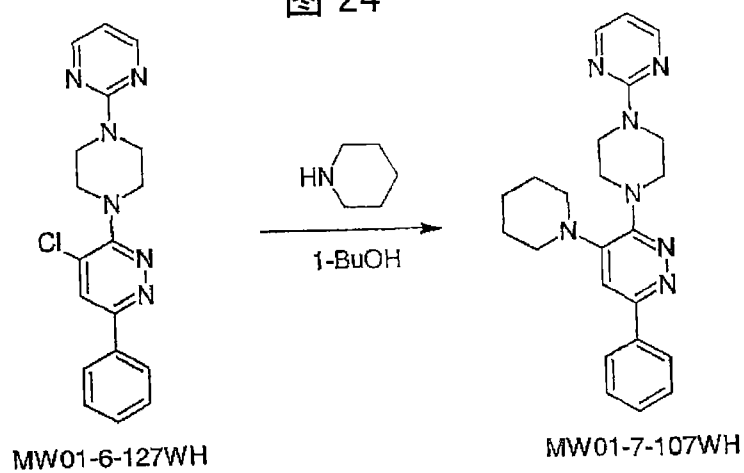


图 25

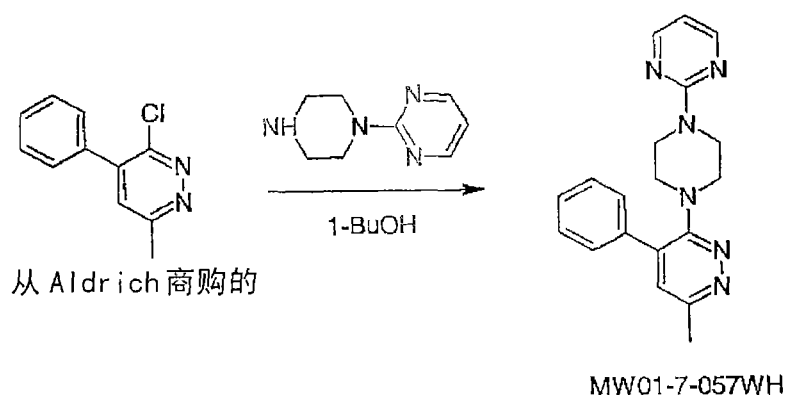


图 26

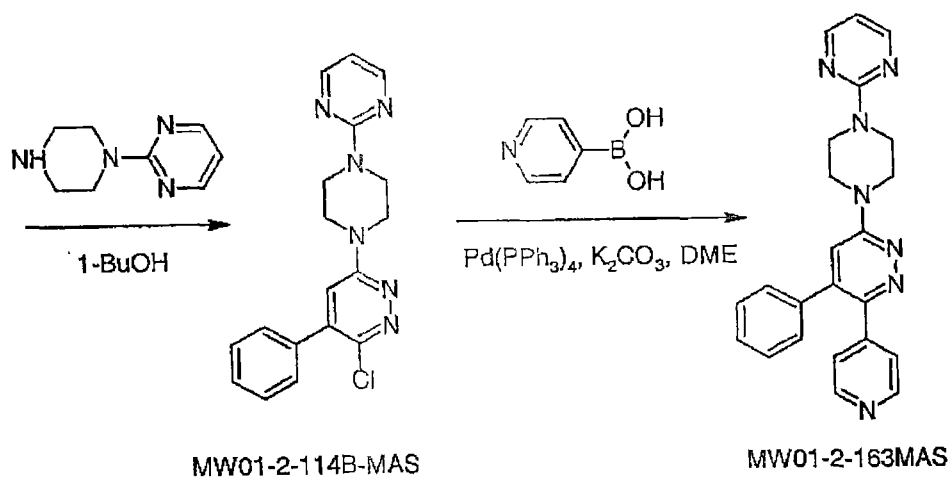
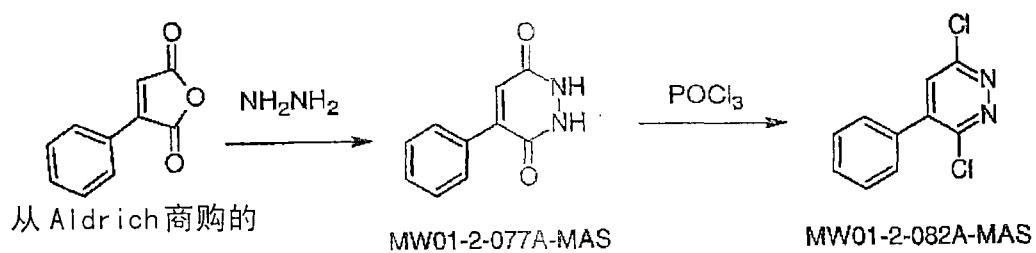


图 27

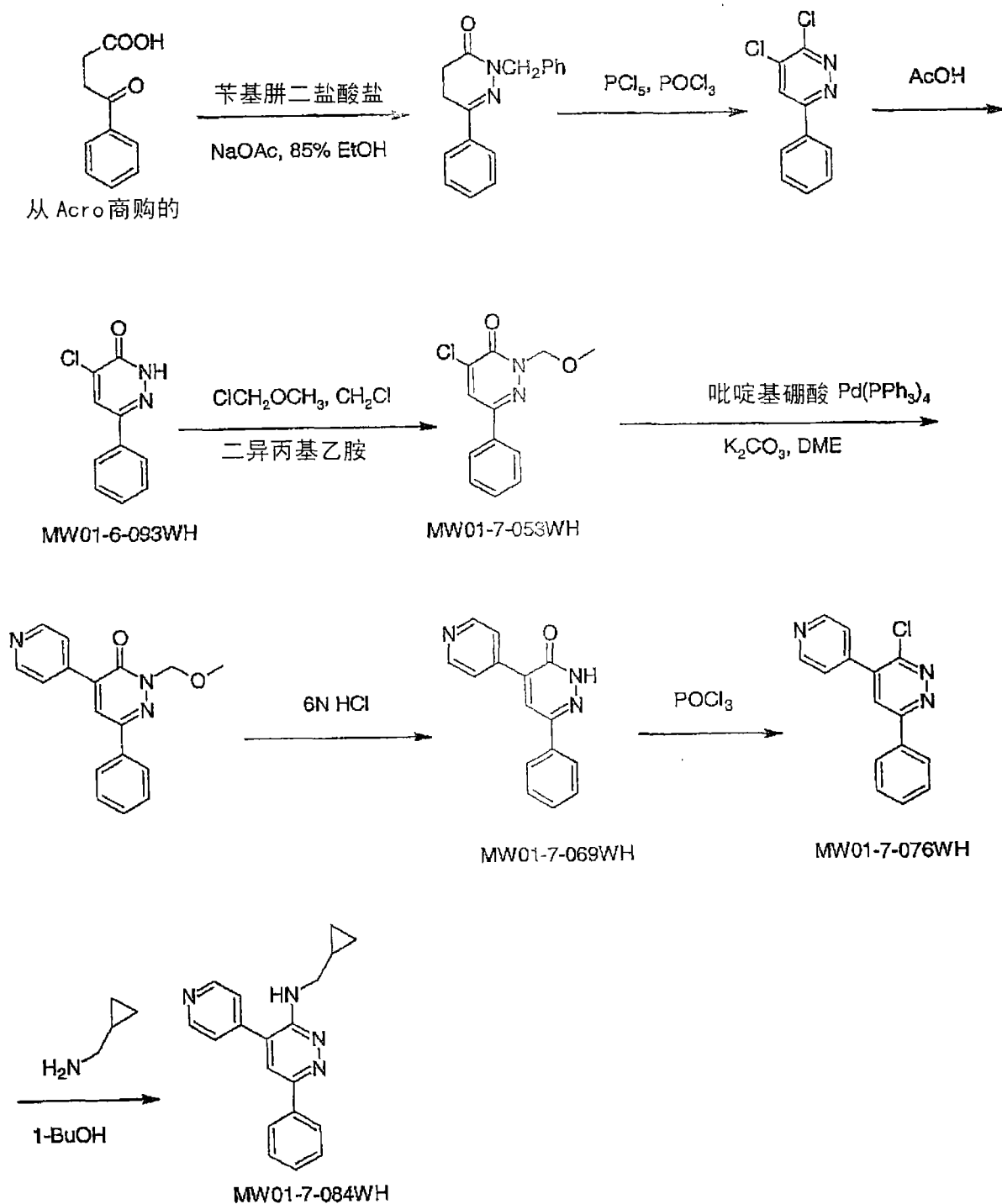


图 28

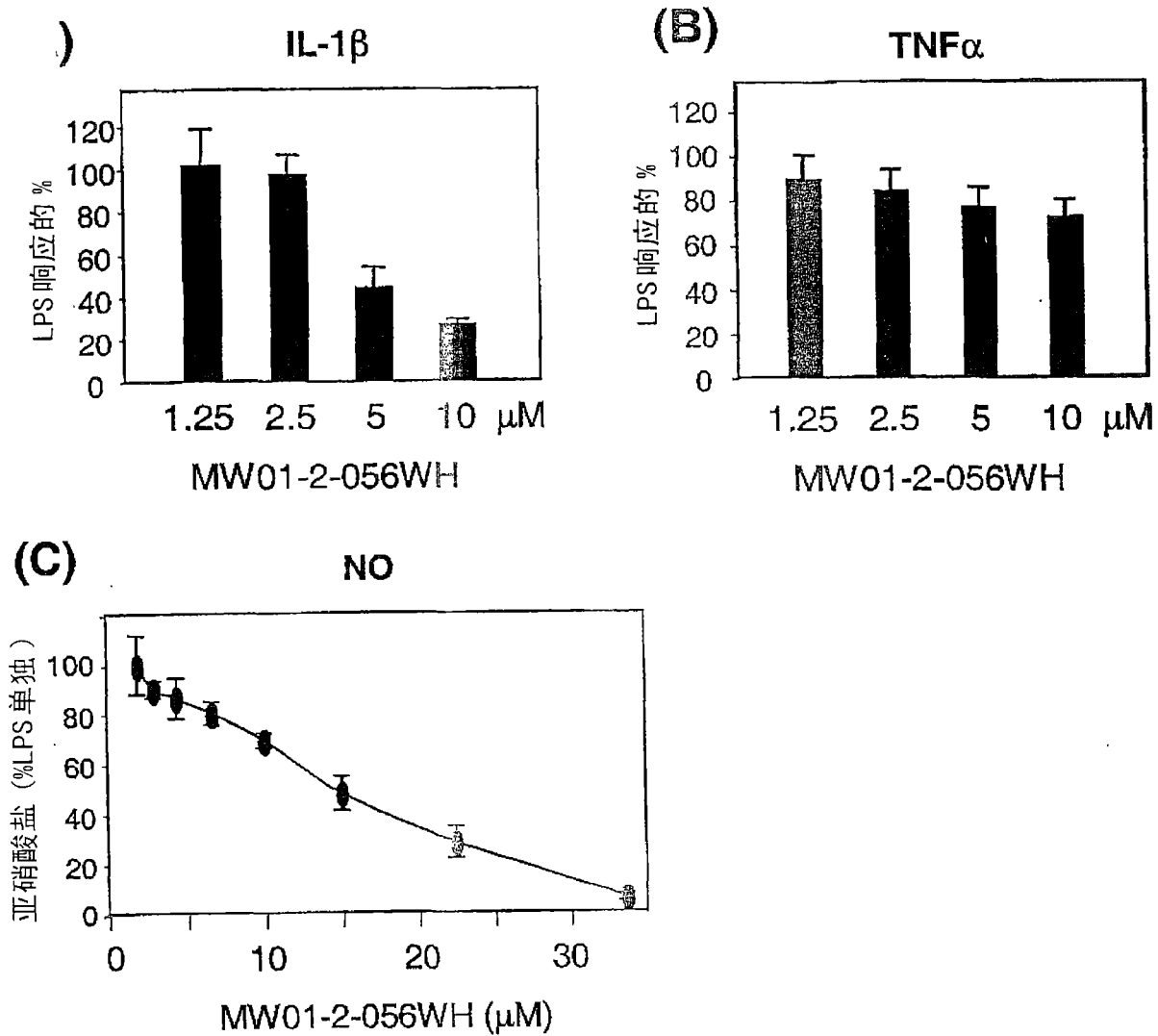


图 29

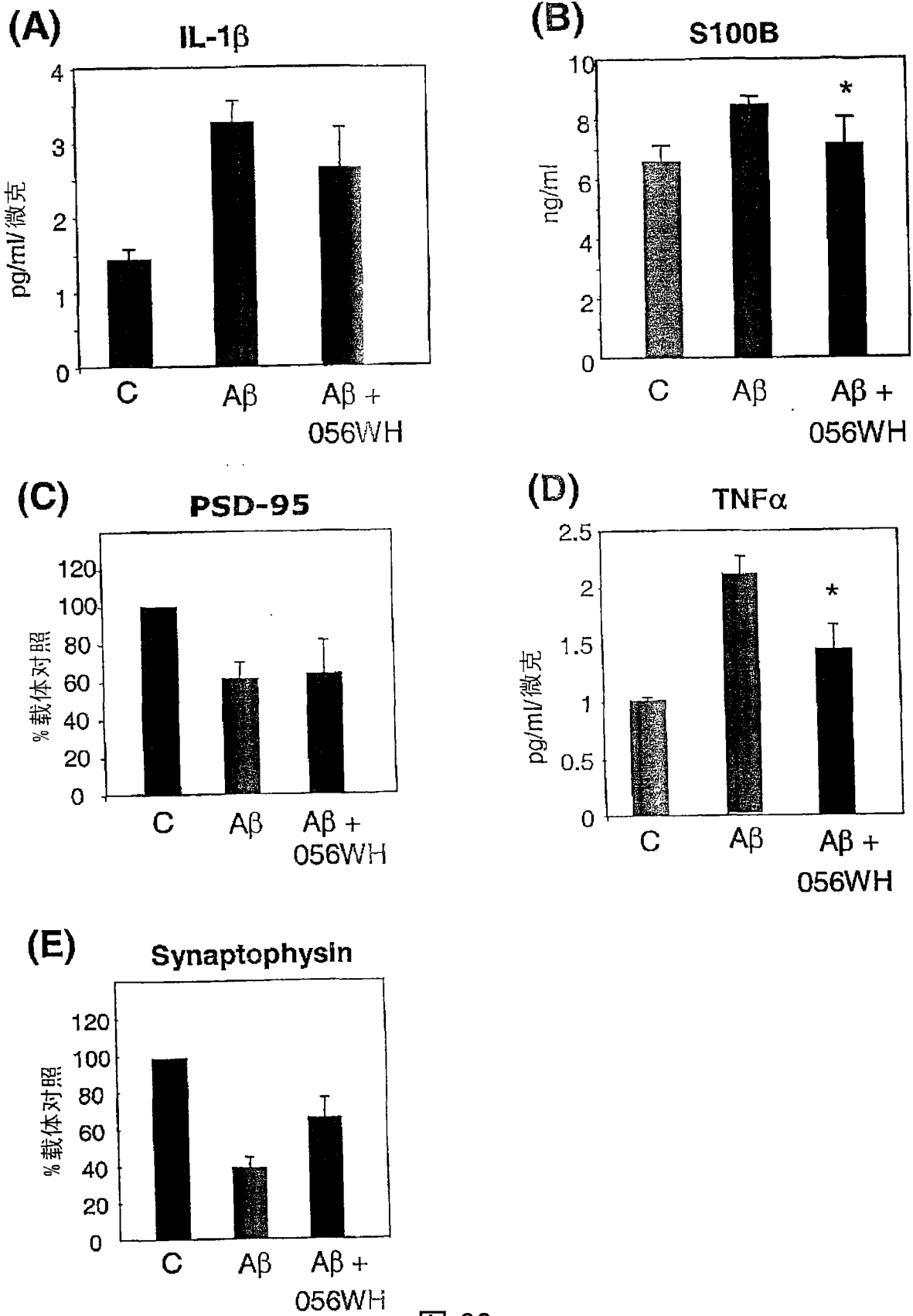


图 30

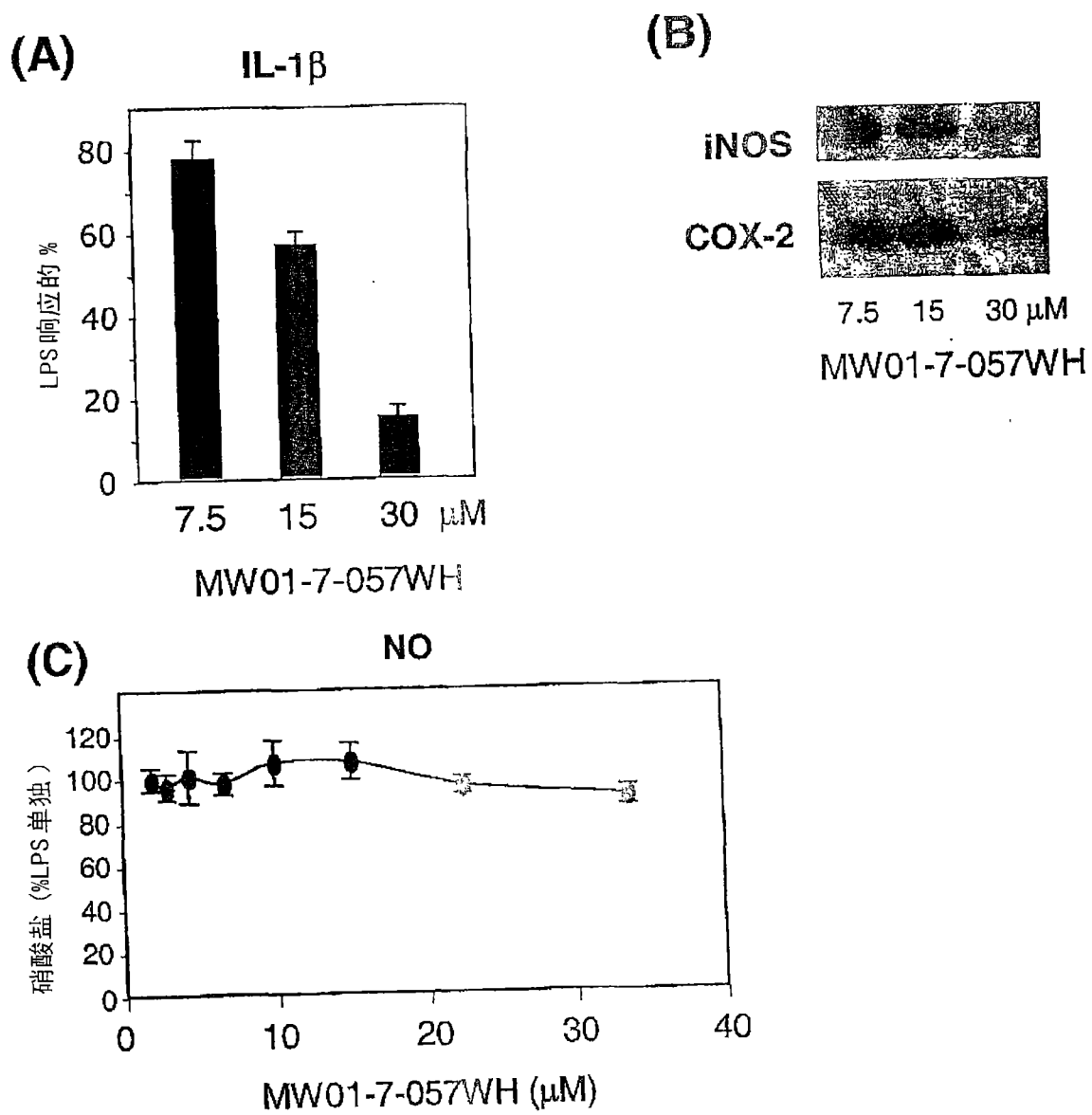


图 31

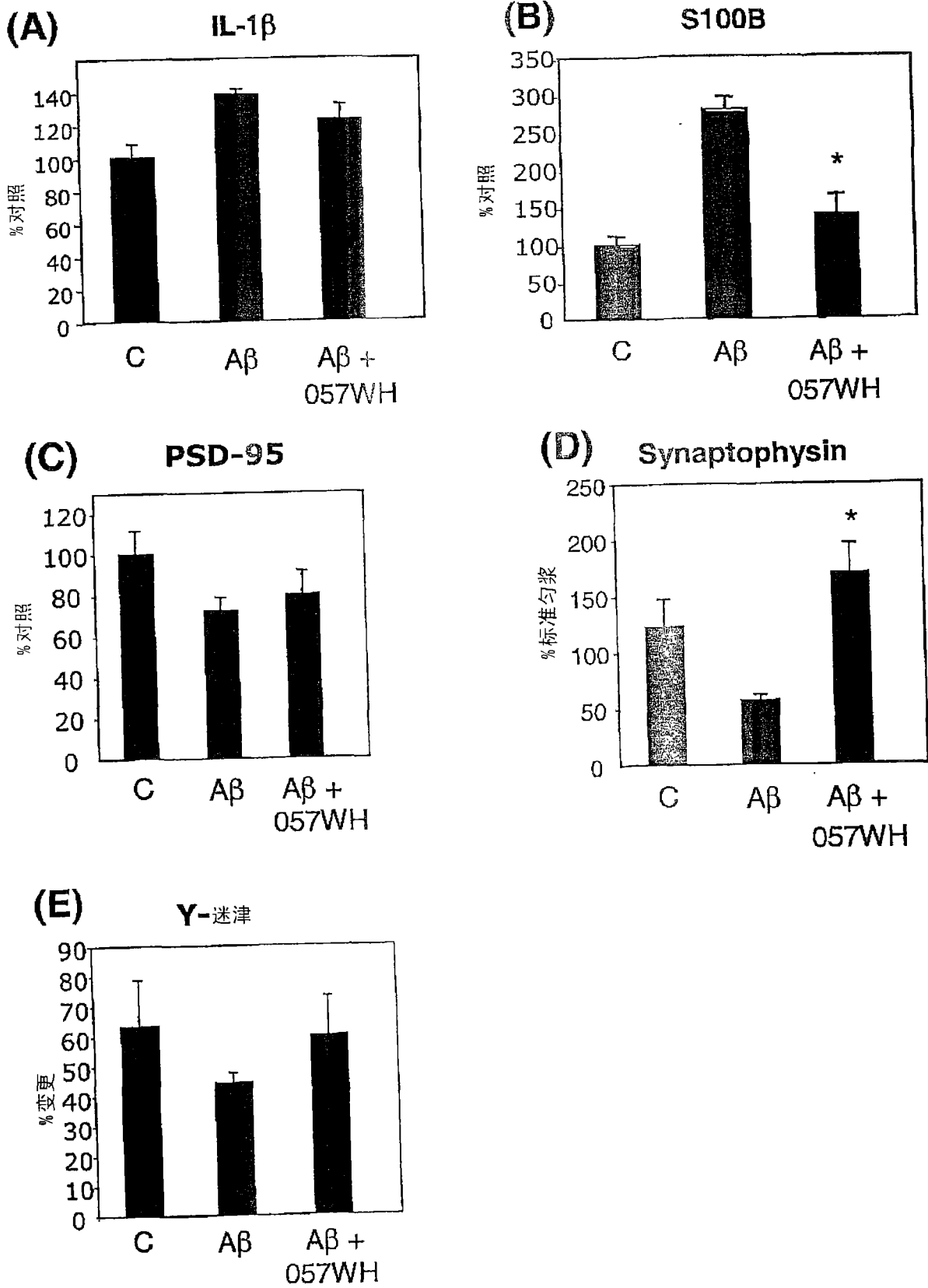


图 32

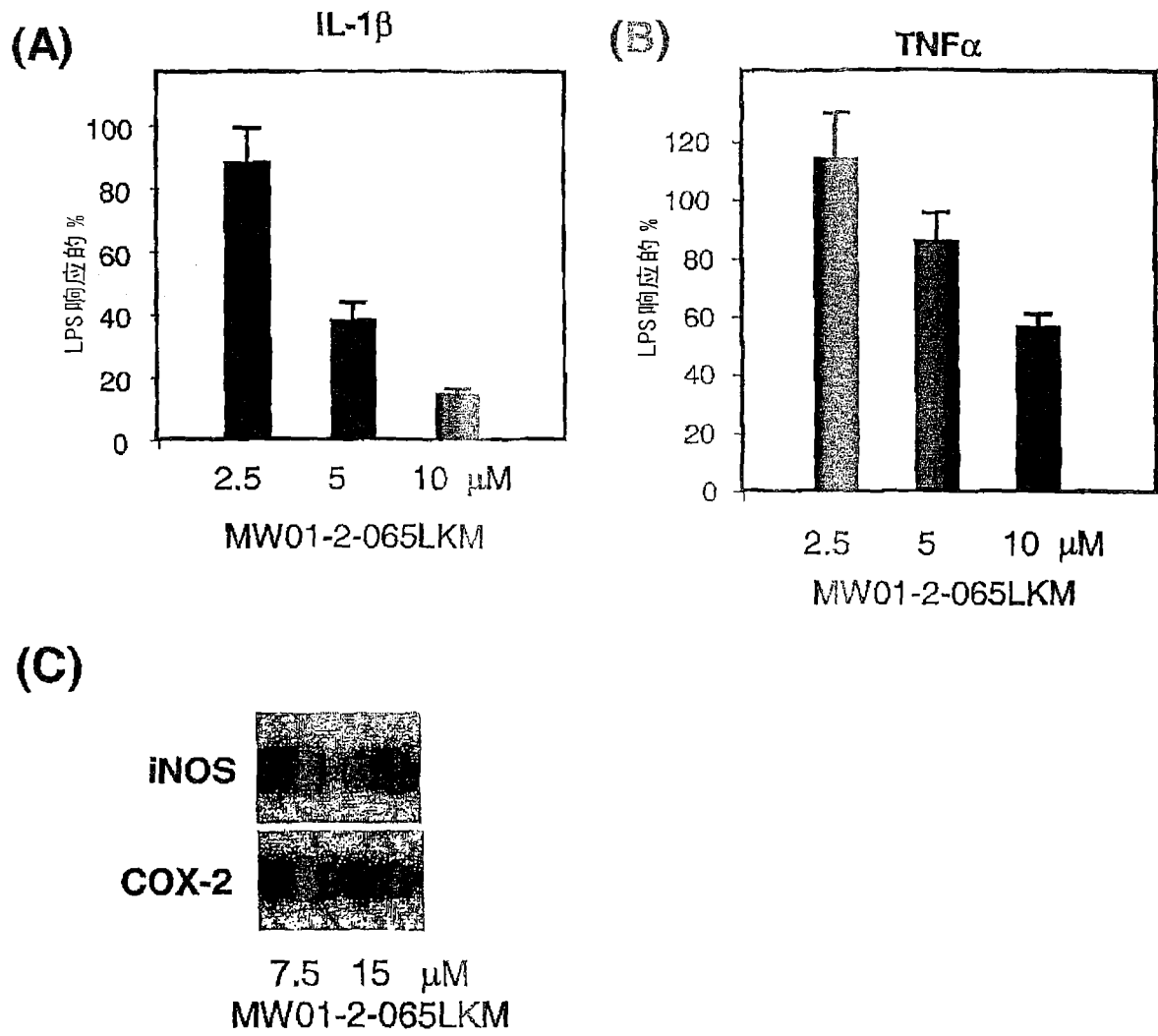


图 33

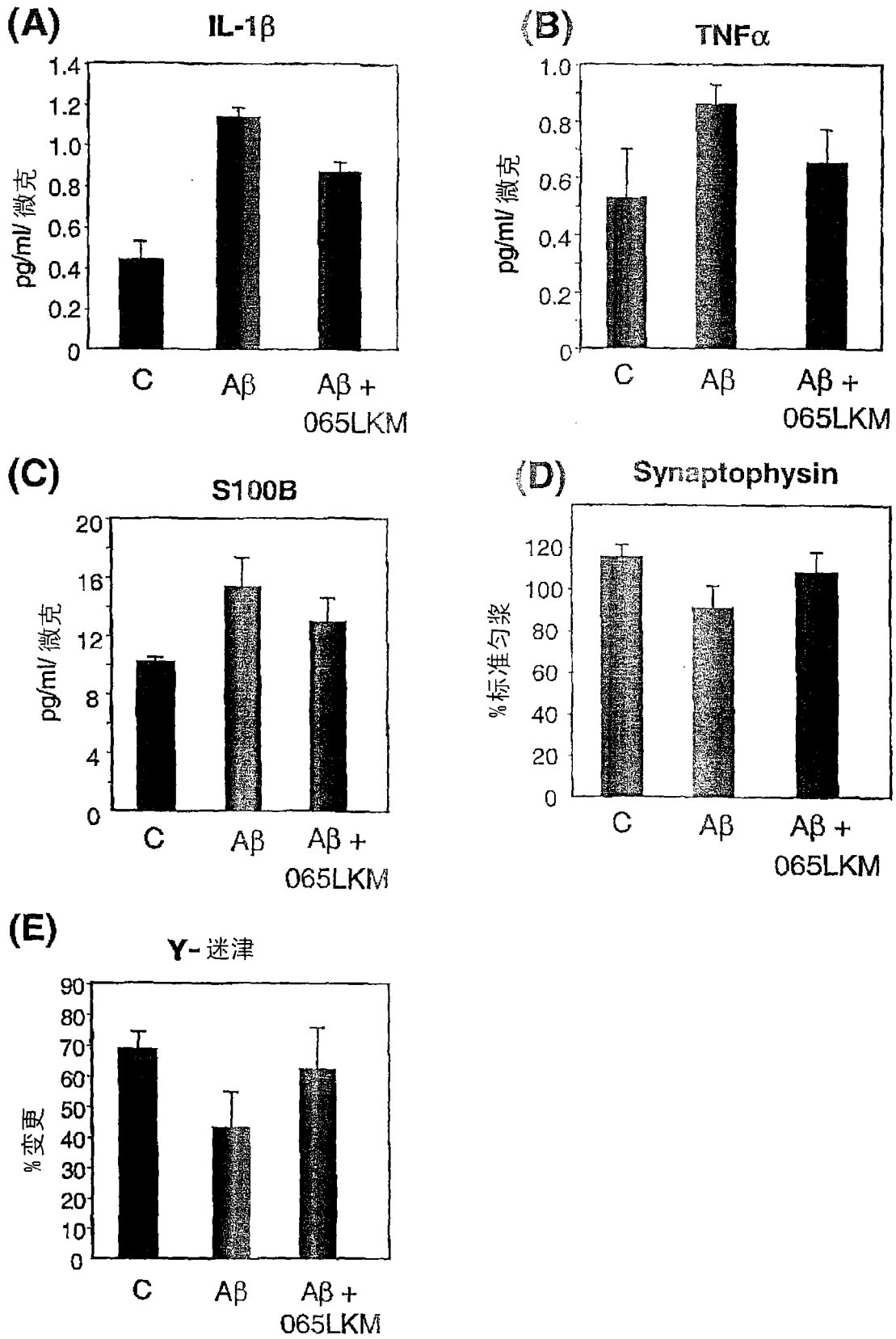


图 34

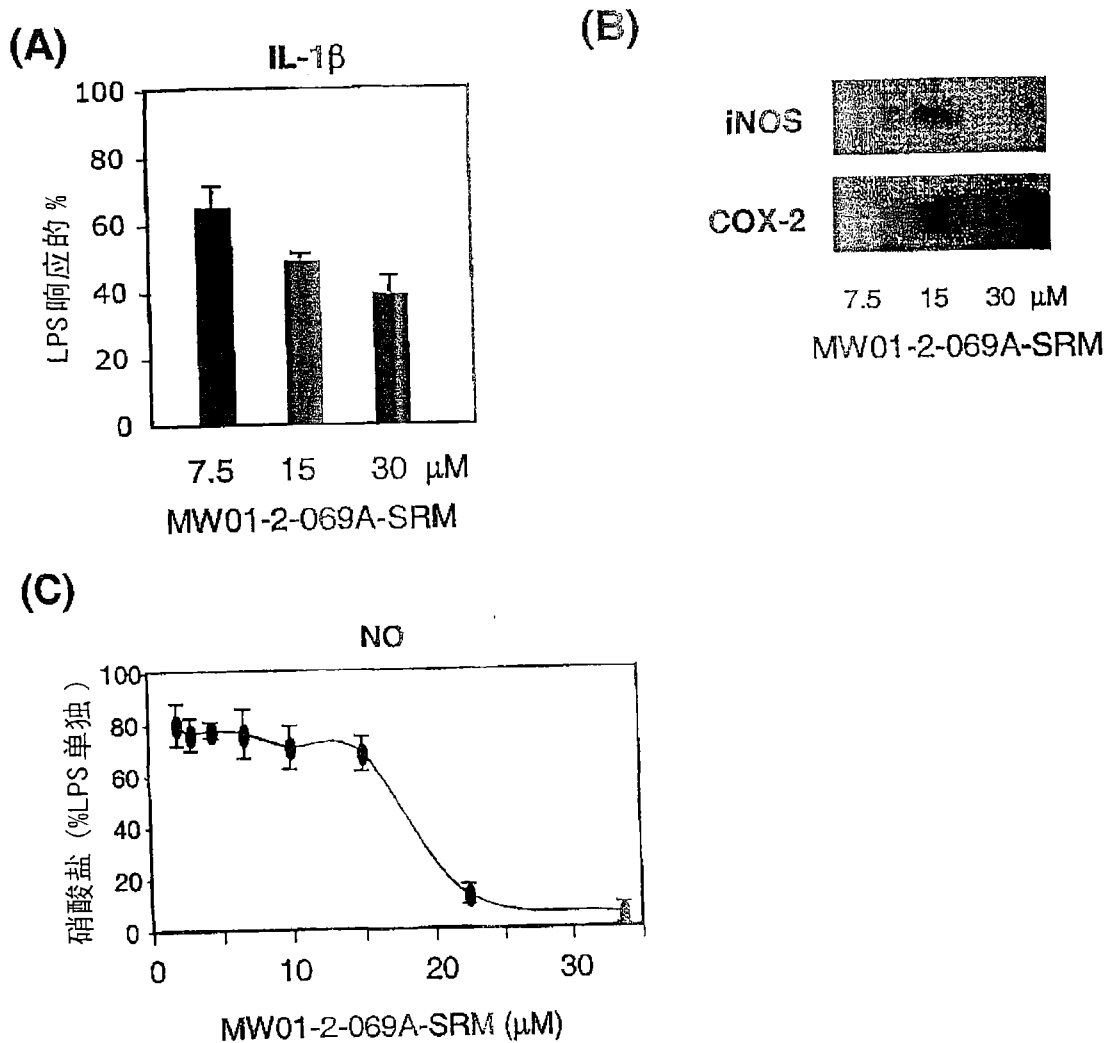


图 35

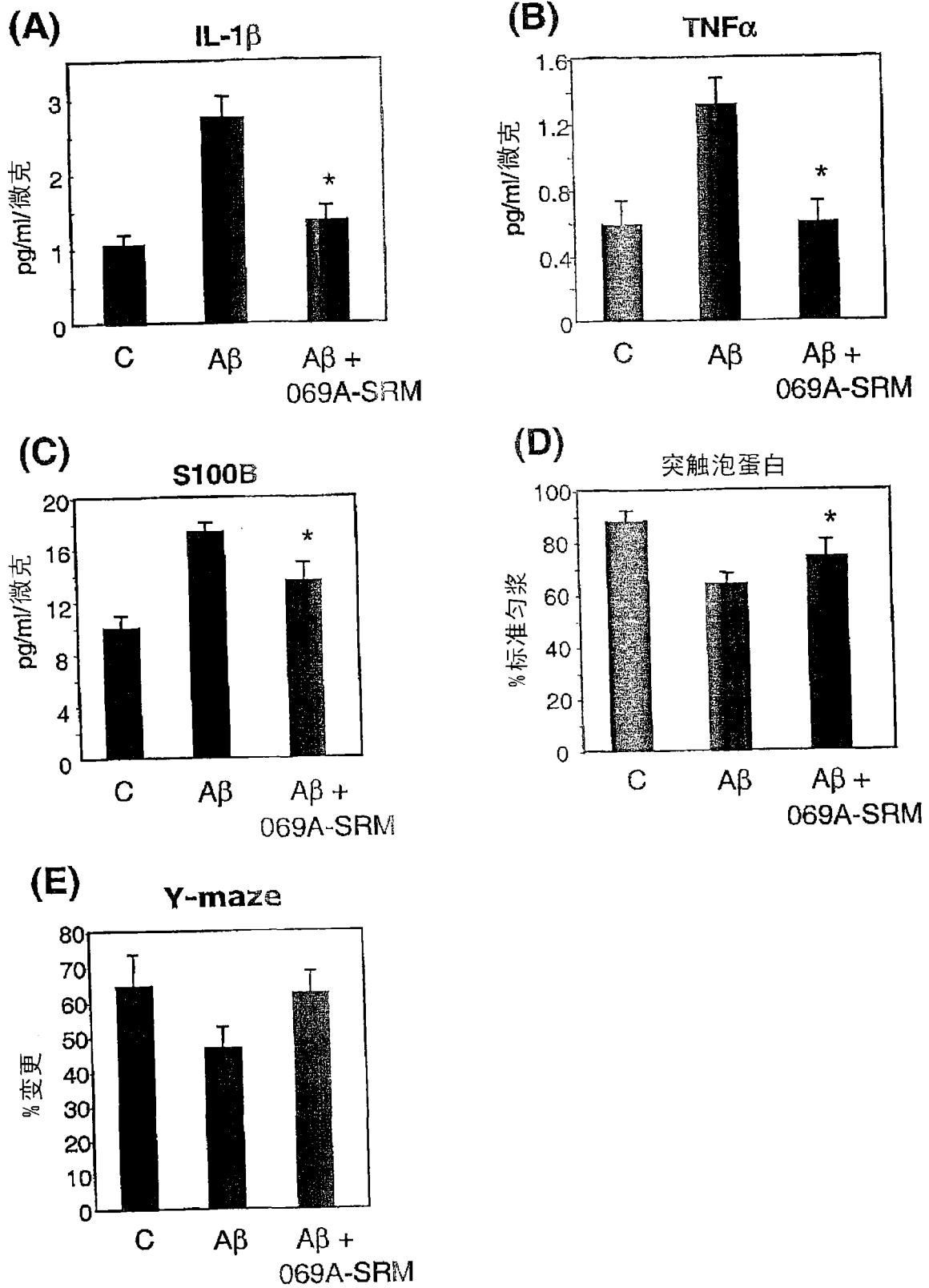


图 36

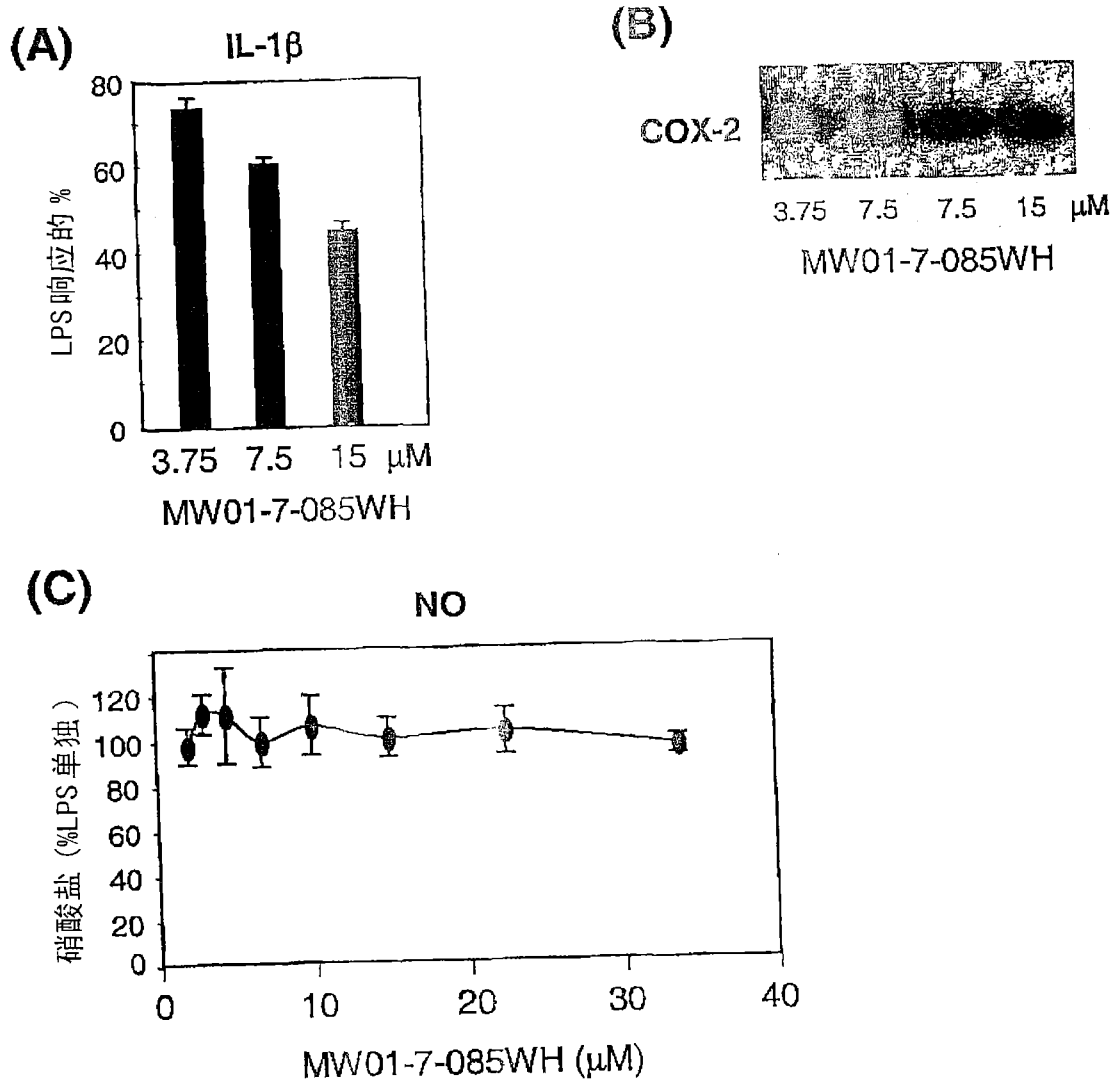


图 37

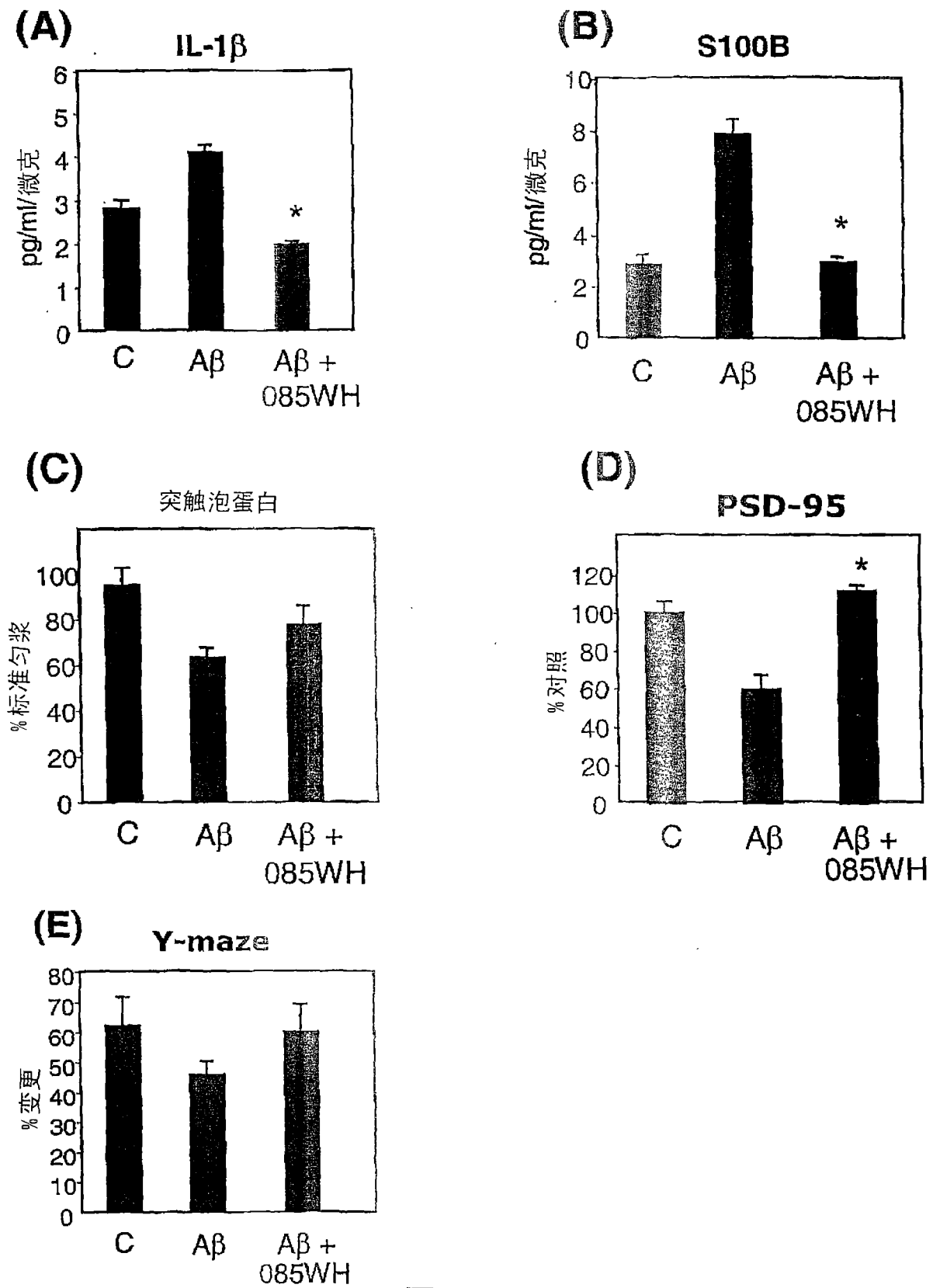


图 38

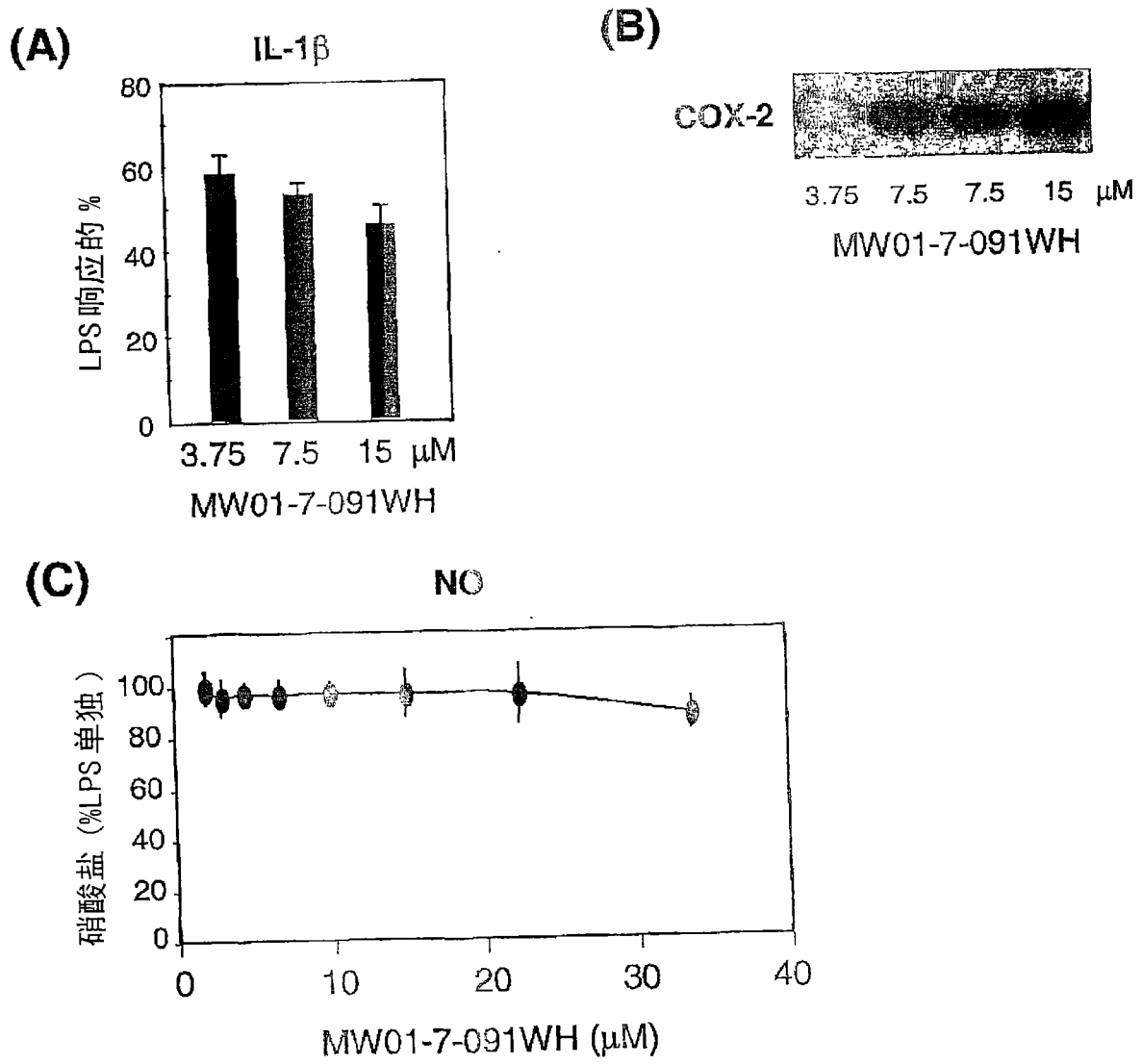


图 39

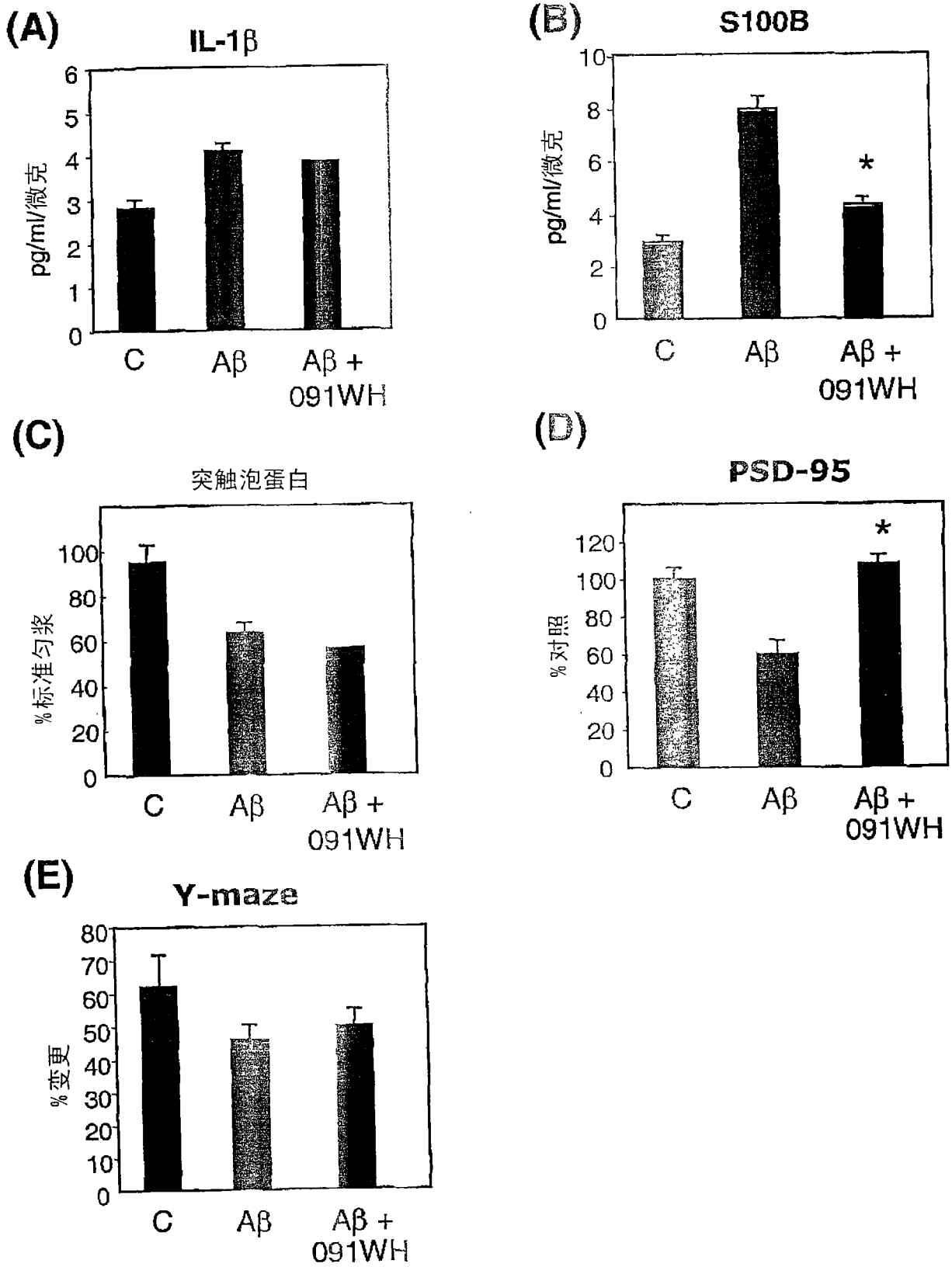


图 40

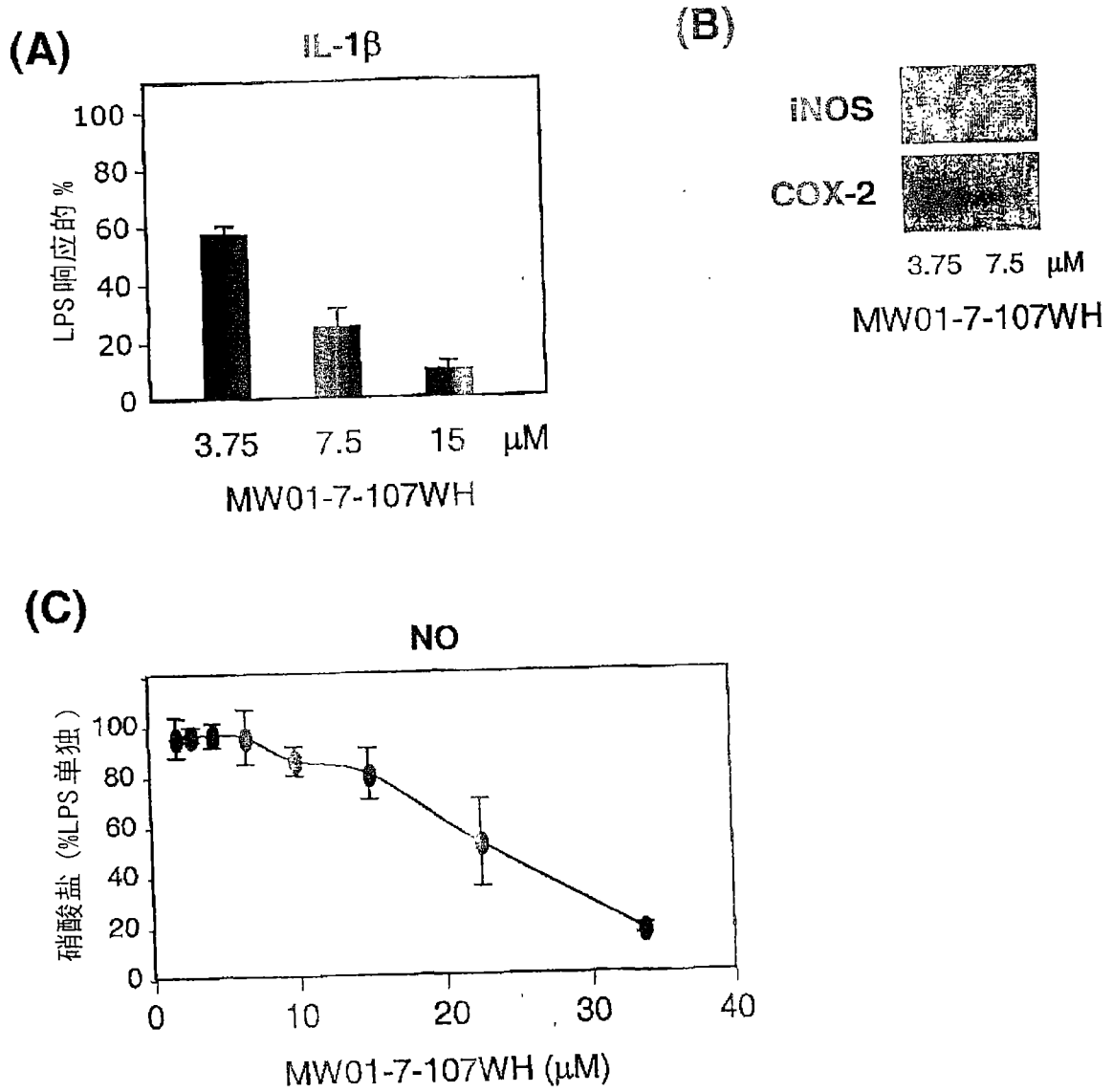


图 41

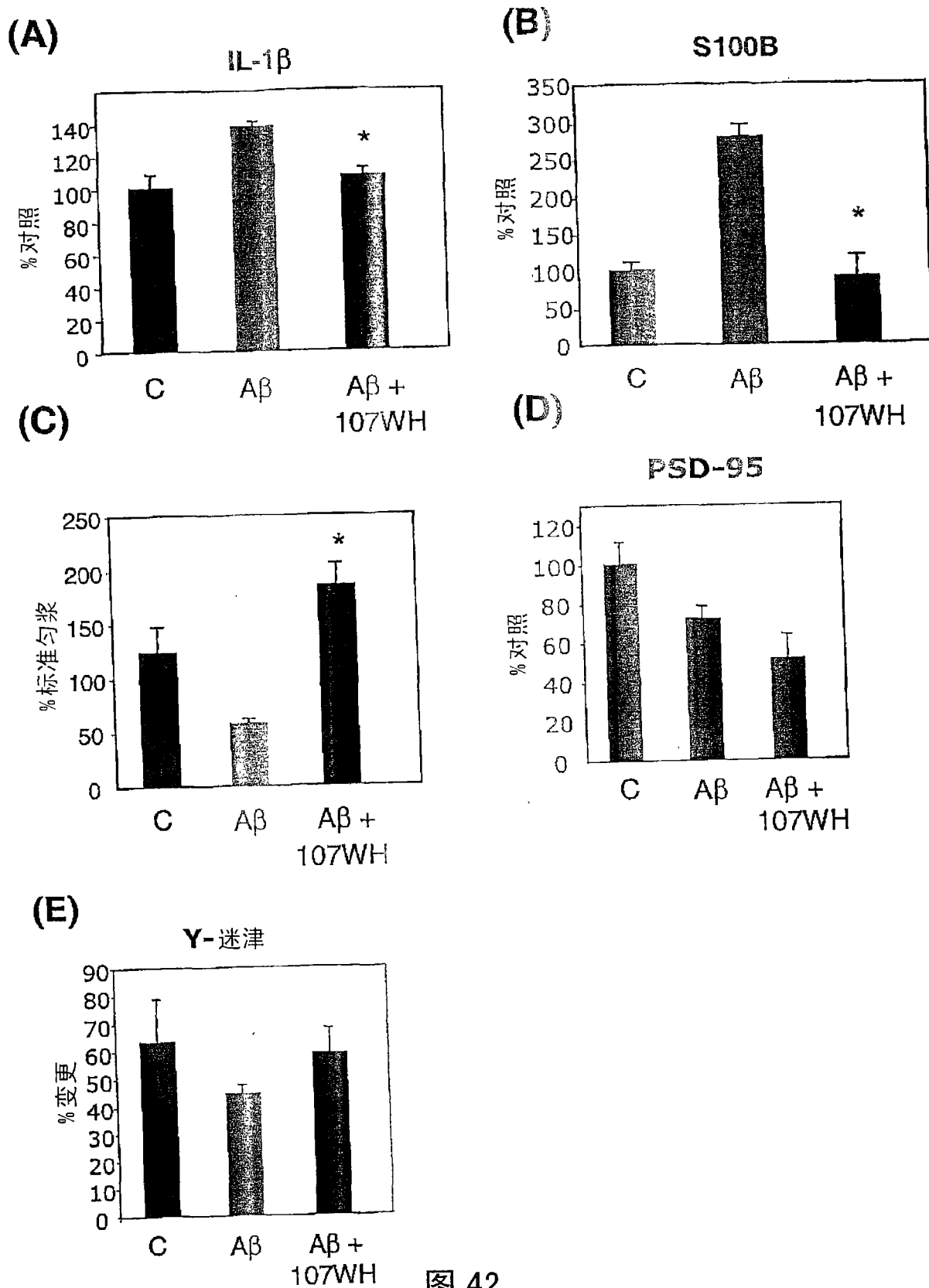


图 42

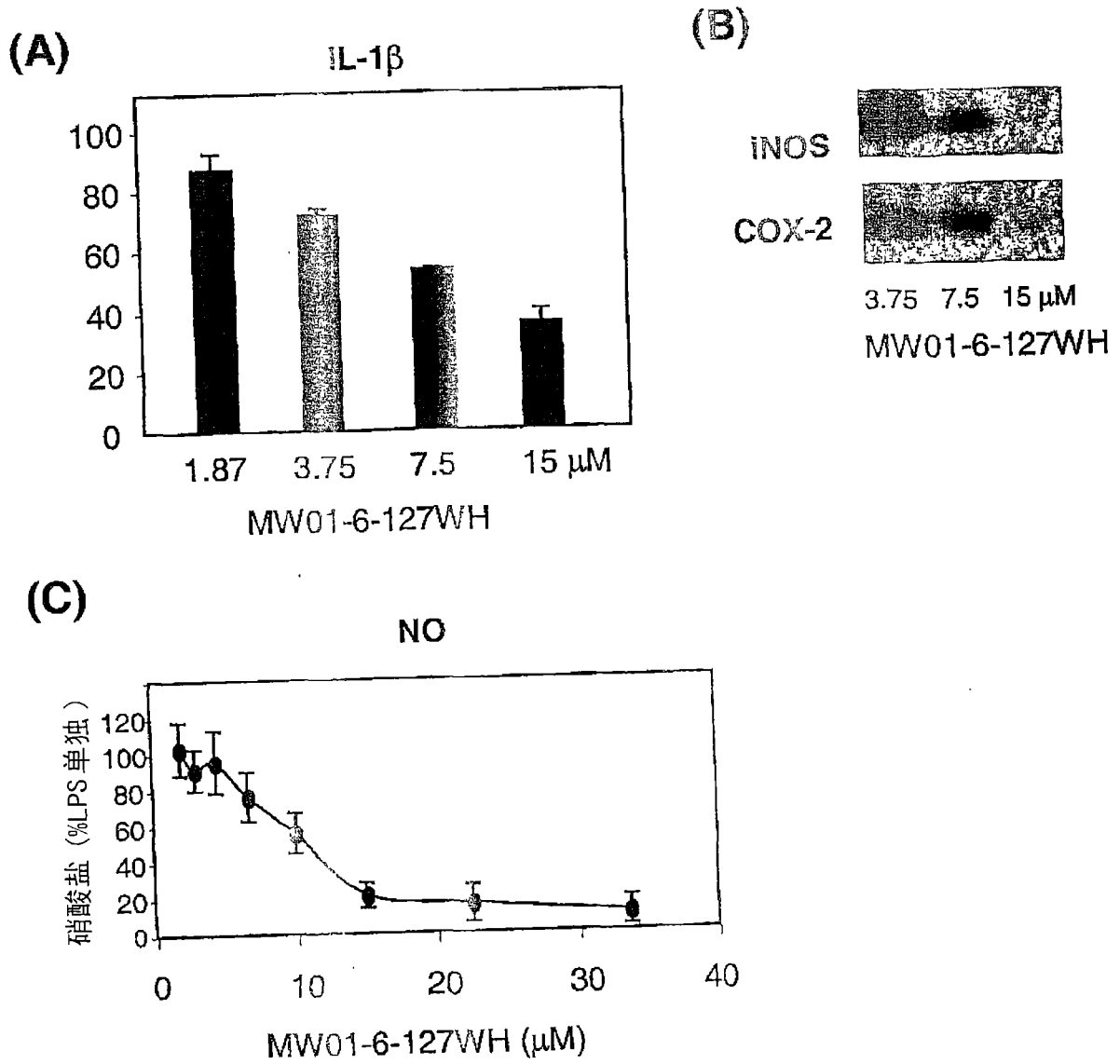


图 43

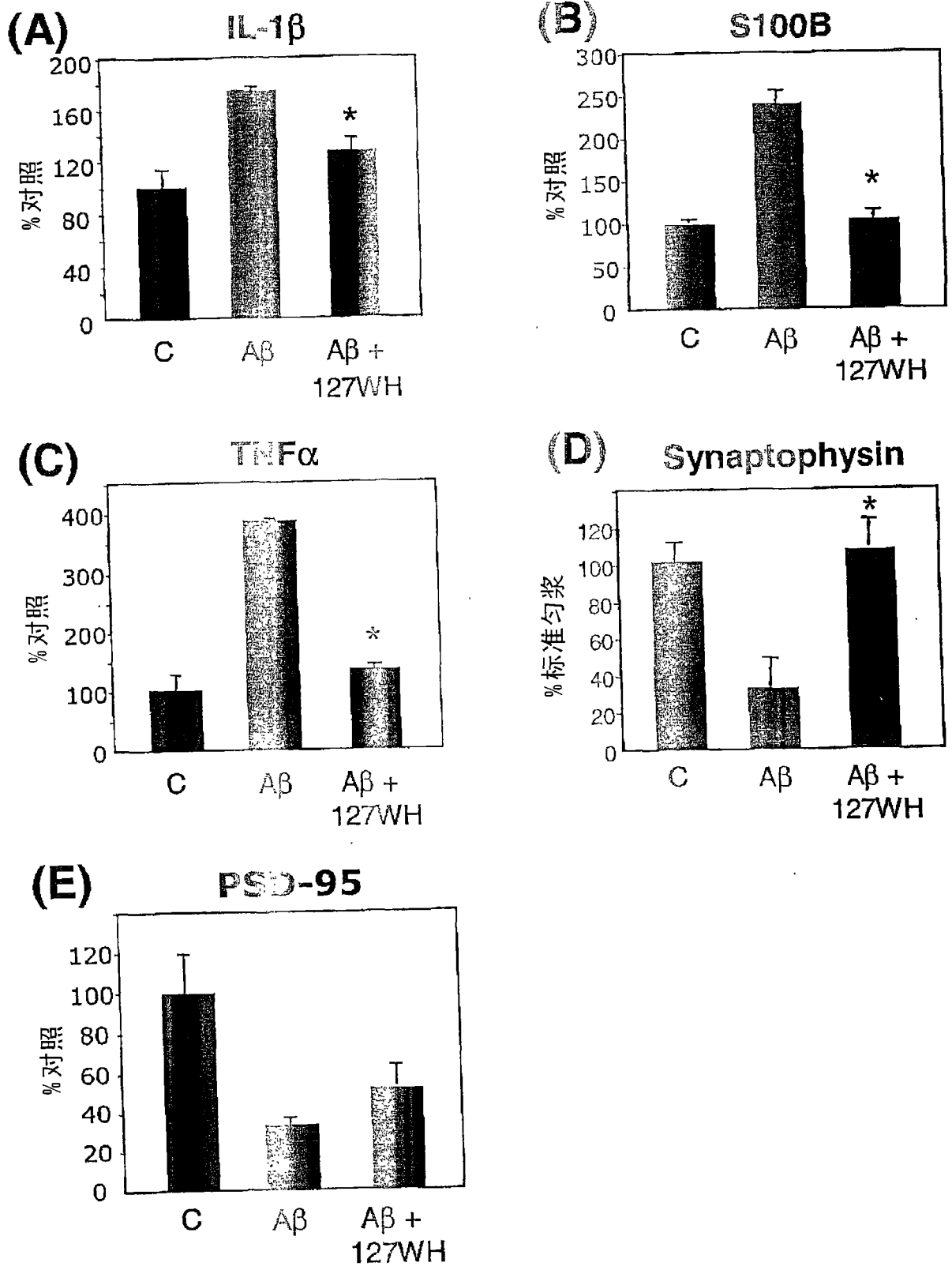


图 44

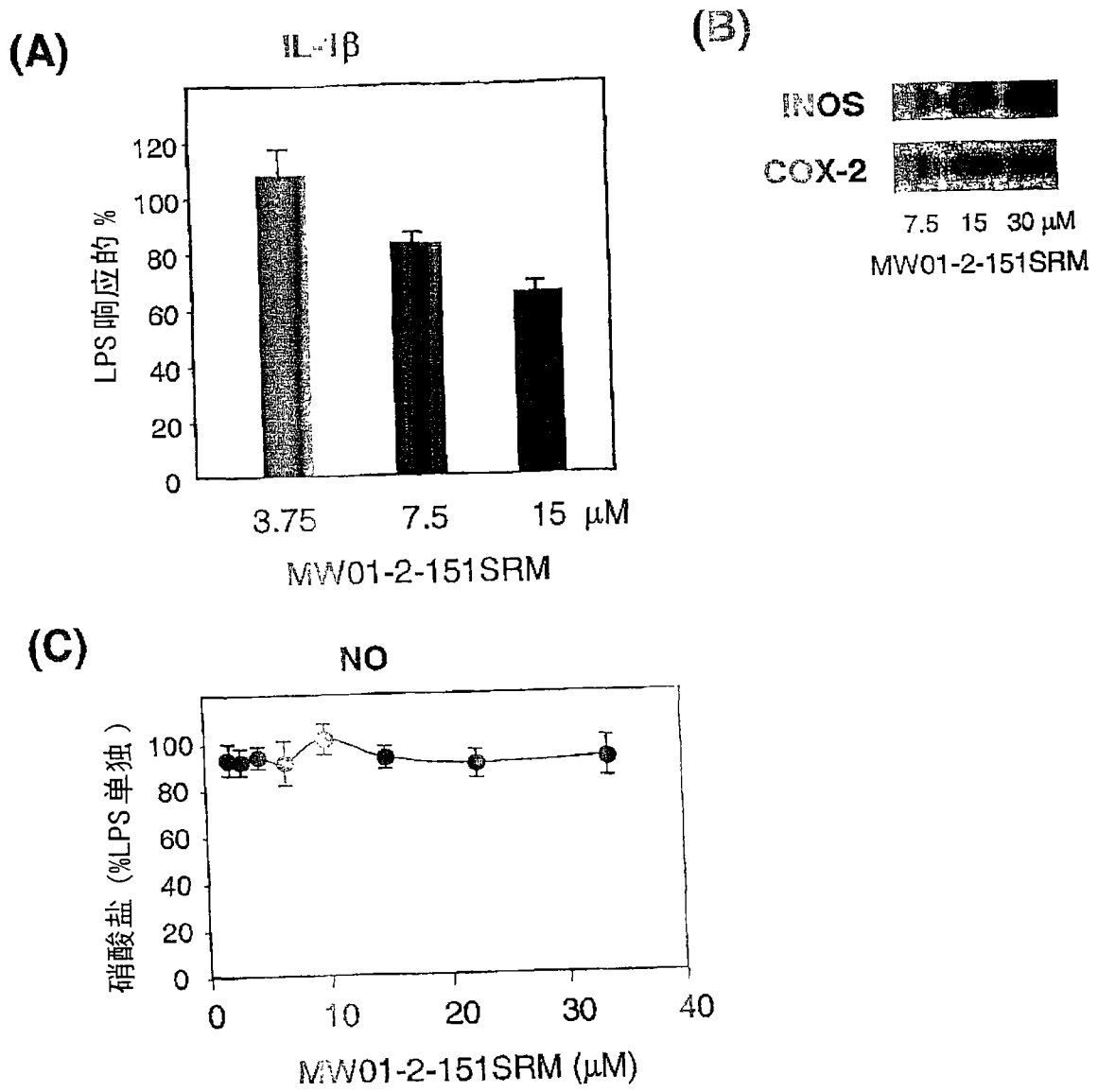


图 45

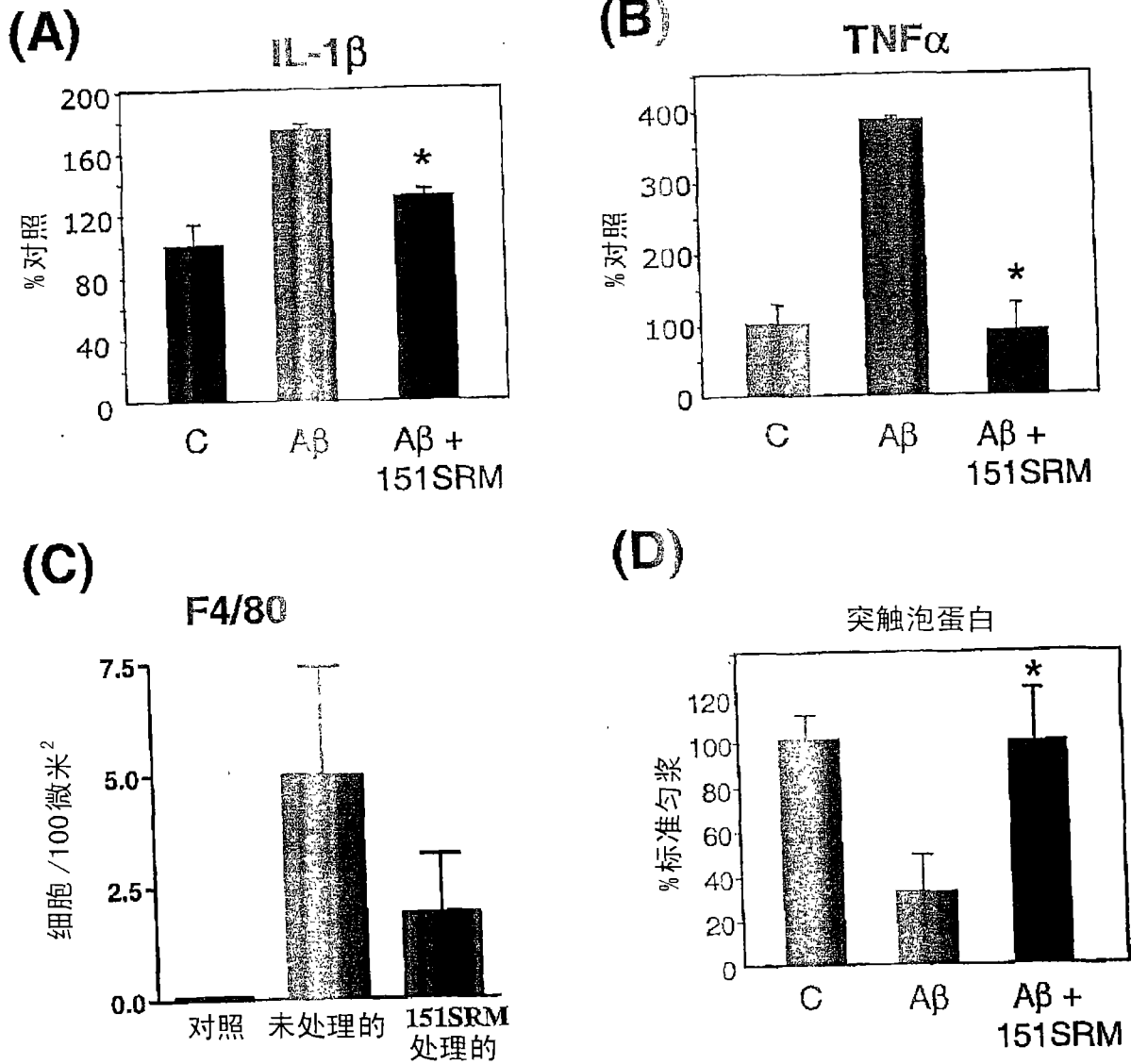


图 46(续)

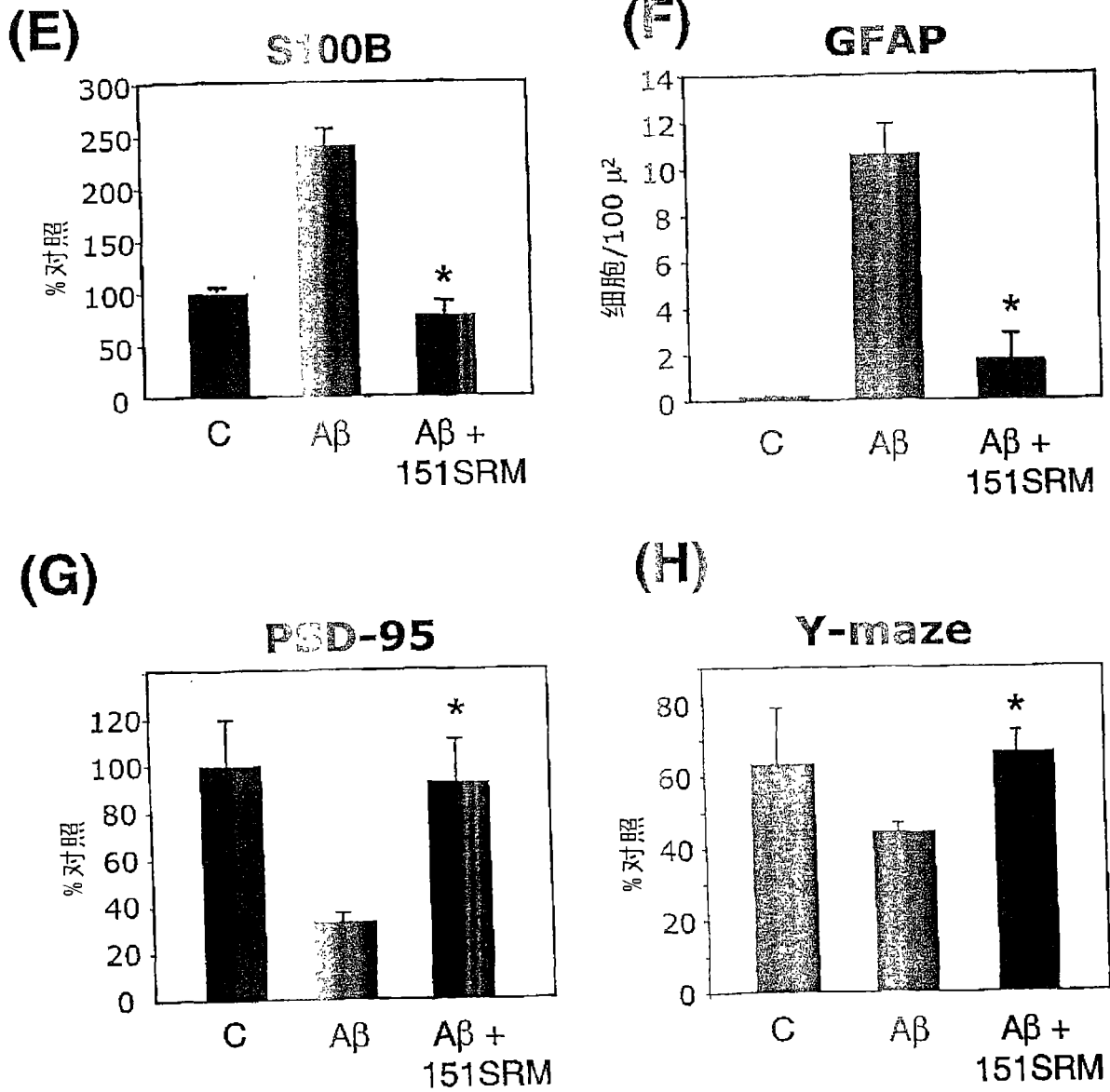


图 46(续)

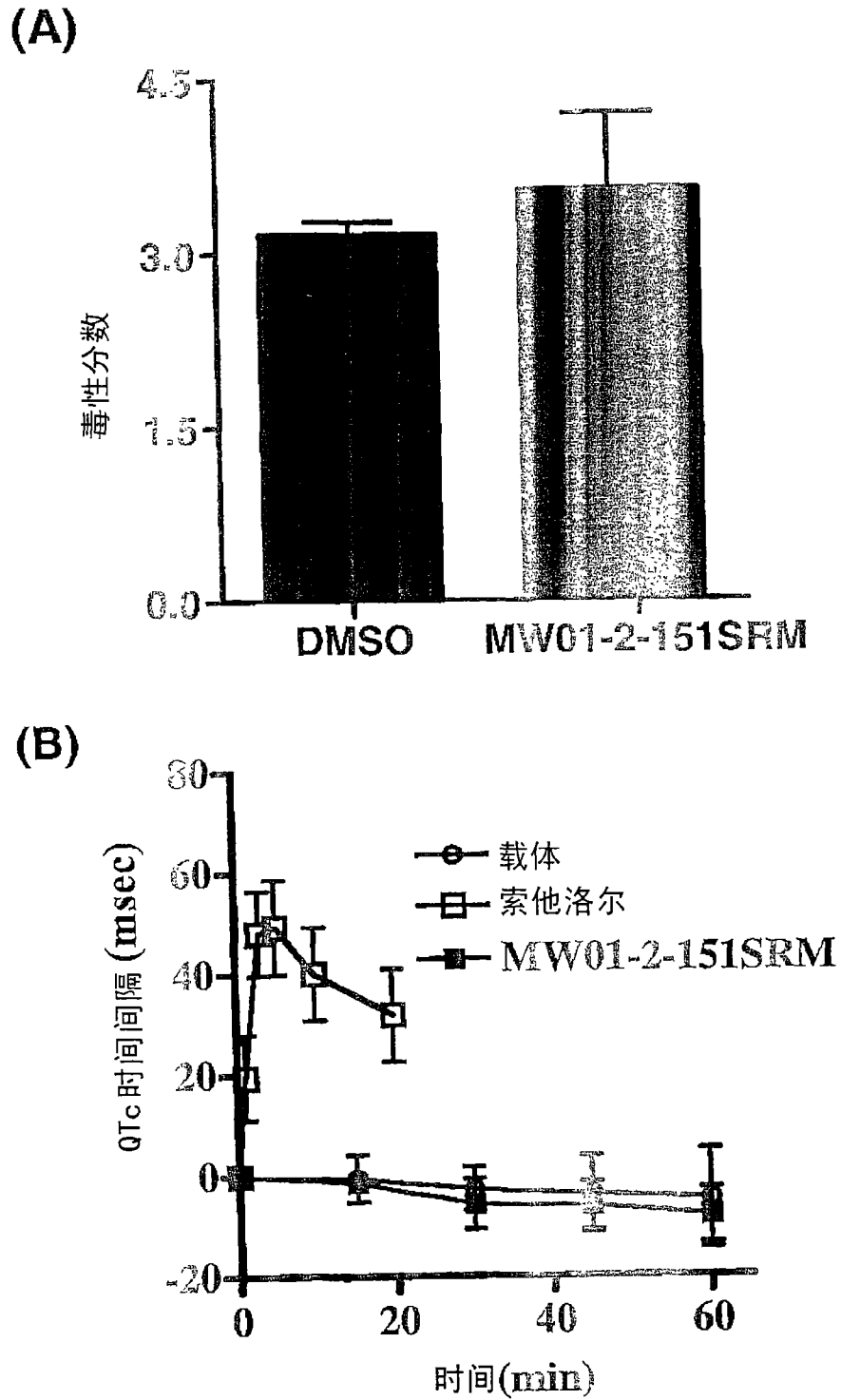


图 47

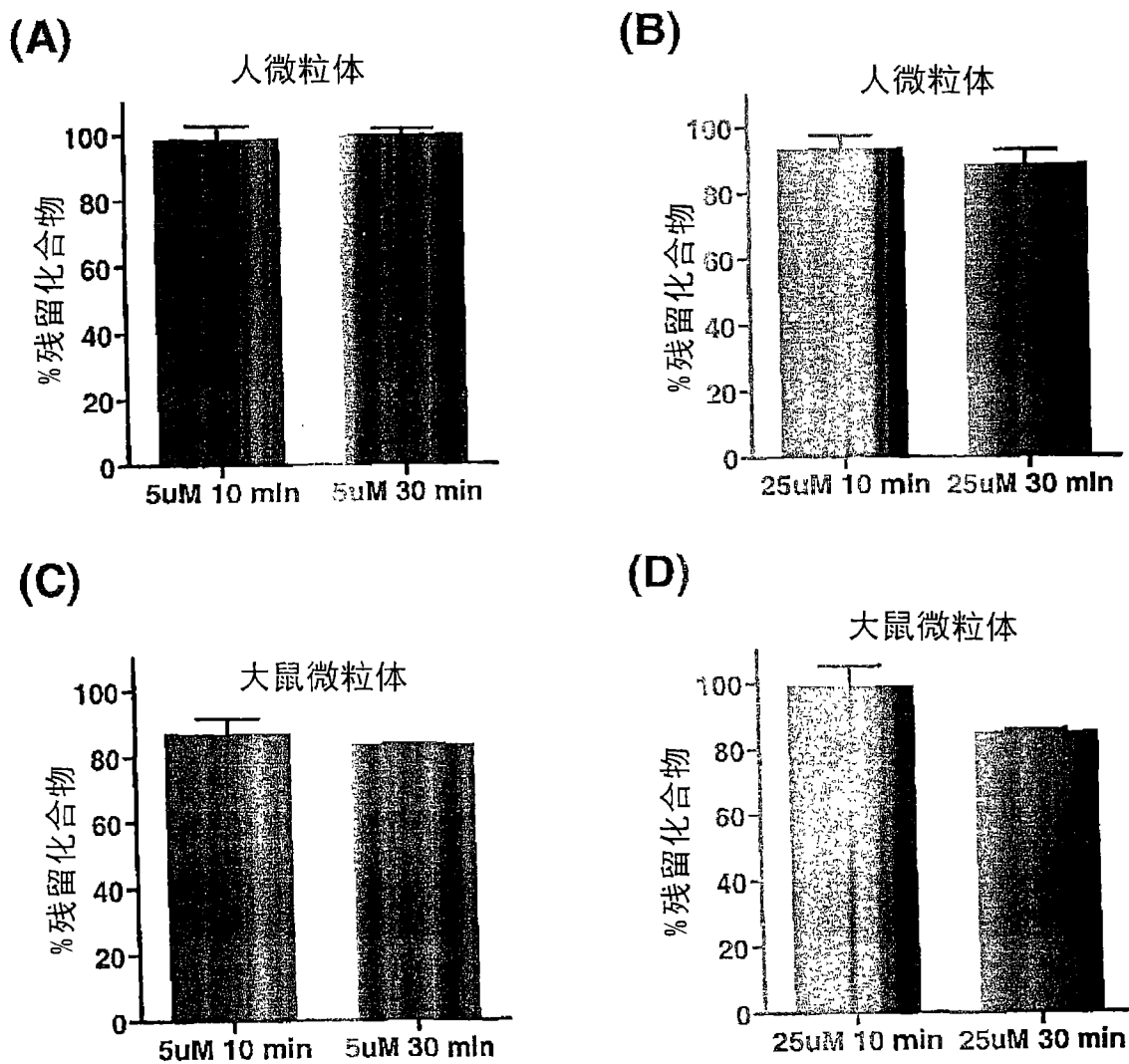


图 48

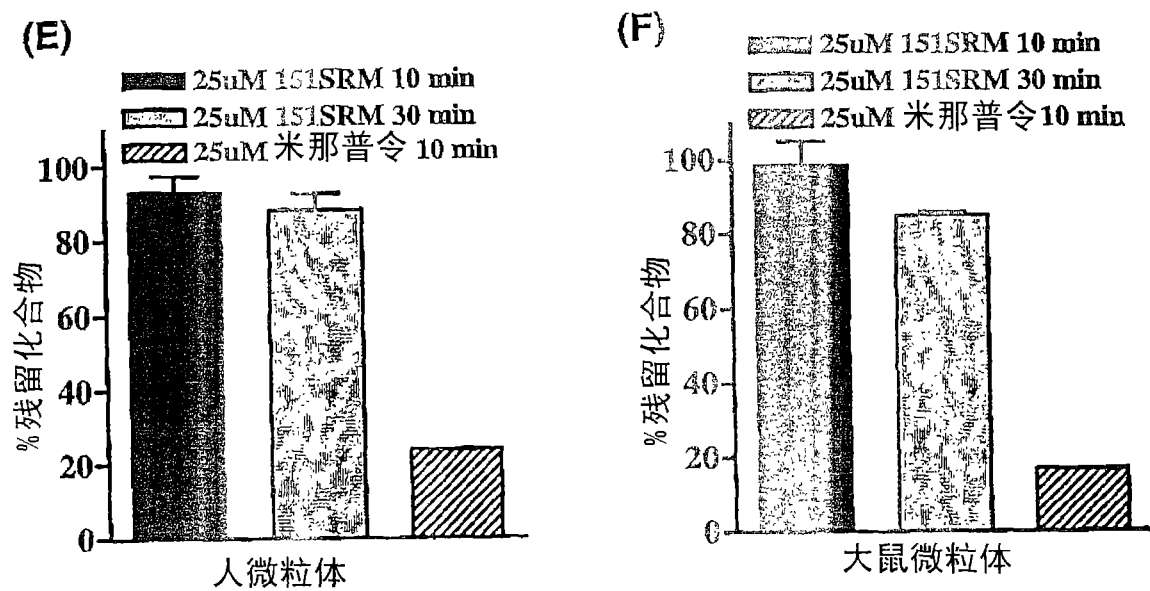


图 48(续)

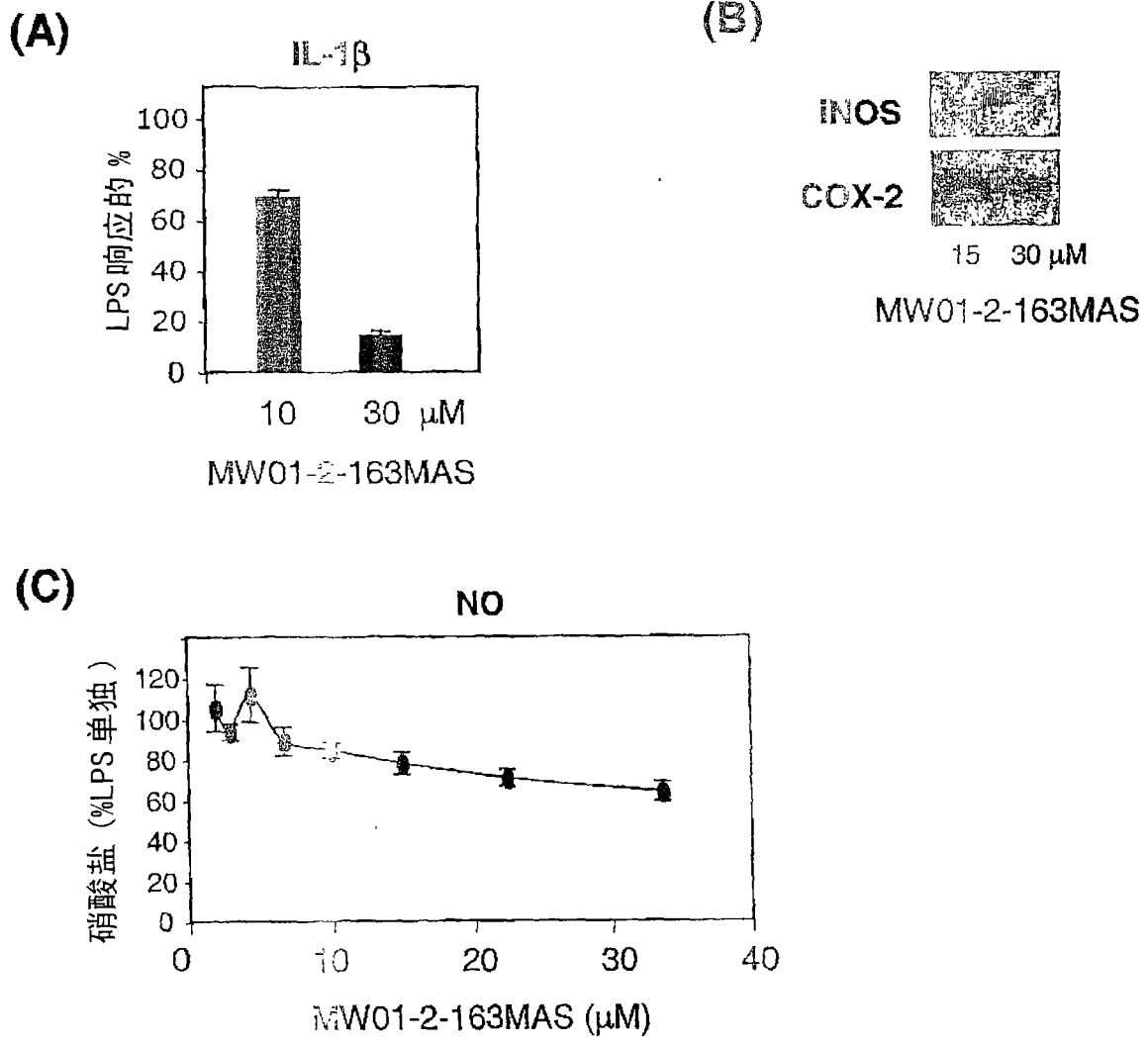


图 49

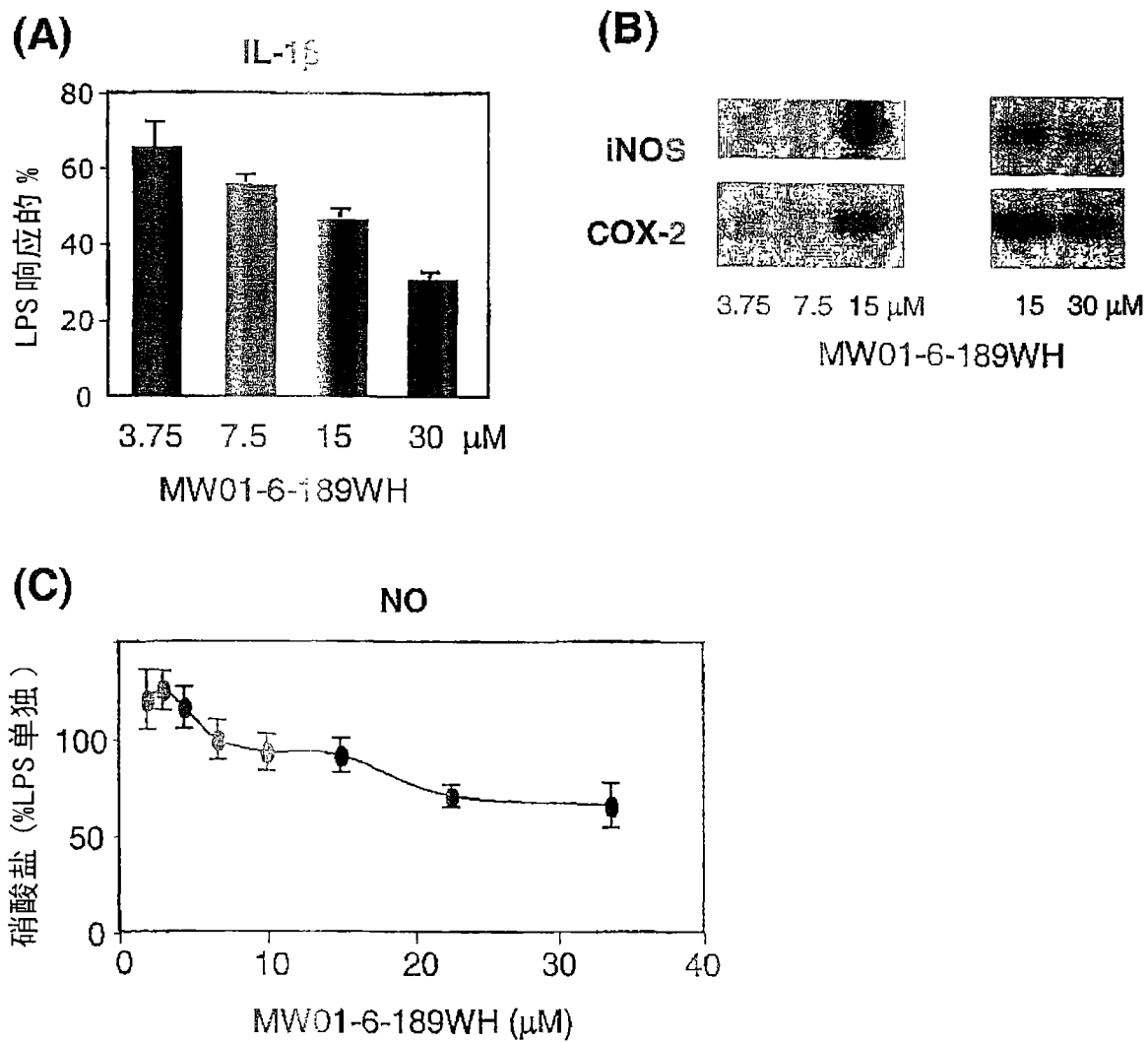


图 50

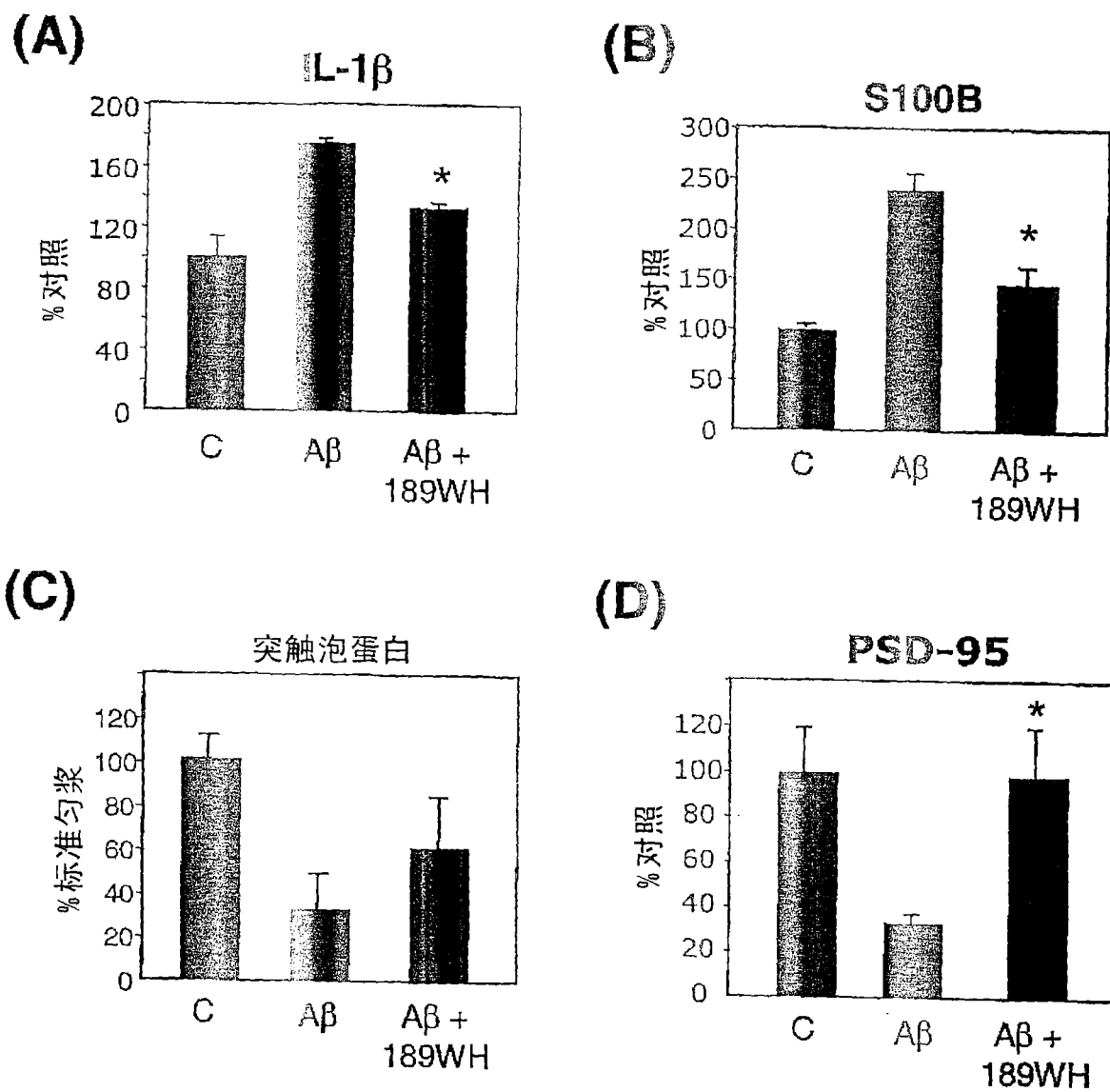


图 51