

[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 200680041672.0

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)

[43] 公开日 2008年11月12日

[11] 公开号 CN 101305002A

[22] 申请日 2006.9.14

[21] 申请号 200680041672.0

[30] 优先权

[32] 2005.9.15 [33] US [31] 60/718,256

[86] 国际申请 PCT/CA2006/001510 2006.9.14

[87] 国际公布 WO2007/030934 英 2007.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.8

[71] 申请人 佩因赛普托药物公司

地址 加拿大魁北克

[72] 发明人 K·巴宾斯基 R·沃拉 X·崔  
D·S·奥尔德

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
代理人 陈文平

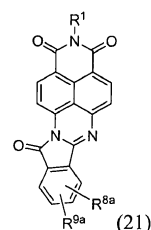
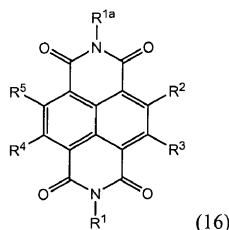
权利要求书 20 页 说明书 72 页 附图 7 页

## [54] 发明名称

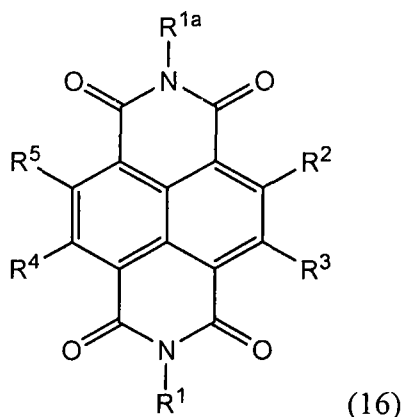
调节神经营养蛋白介导的活性的方法

## [57] 摘要

本申请公开了通过使表达神经营养蛋白受体的细胞接触苯并-菲咯啉核心结构化合物而调节神经生长因子和其前体与神经营养蛋白受体的相互作用的方法。这些方法中涉及的化合物是式(16)-(22)的化合物。还请求保护并且公开了式(16)-(21)的具体化合物,在此提供式(16)和(21)作为所公开的化合物的化学核心型结构。



1. 调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法，包括使表达神经营养蛋白受体的细胞接触有效量的式 16 化合物、



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物；

其中

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立选自氢、 $C_1-C_6$ -烷基、卤素、 $NO_2$ 、 $COOH$  和  $N(R^8)R^9$ ，其中  $R^8$  和  $R^9$  各自独立选自  $-H$  和  $-(C_{1-4}$  烷基) $_{0-1}G$ ，其中  $G$  选自  $-COOH$ 、 $-PO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-SC_{1-4}$  烷基、芳基、 $C_1-C_6$ -烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ -烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ -烷基和  $-C(O)$ -芳基。

3. 如权利要求1所述的方法, 其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢, 和 $R^1$ 和 $R^{1a}$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ , 其中

$R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基; 和

$x$ 是0、1、2、3或4。

4. 如权利要求3所述的方法, 其中

$R^{13}$ 选自-COOH、咪唑基、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-OH、吗啉代、哌嗪基、-PO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>C<sub>1-4</sub>烷基和-NO<sub>2</sub>。

5. 如权利要求3所述的方法, 其中

$R^{13}$ 选自-COOH 和-COONa<sup>+</sup>。

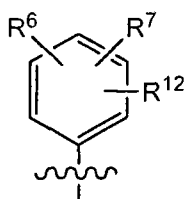
6. 如权利要求3所述的方法, 其中  $x$  是 3 且  $R^{13}$  是 COOH。

7. 如权利要求3所述的方法, 其中 $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ , 其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和- $(C_{1-4}$ 烷基)<sub>0-1</sub>G, 其中G选自-COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-OC<sub>1-4</sub>烷基、-SC<sub>1-4</sub>烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>-烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基和-C(O)-芳基;

或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

8. 如权利要求3所述的方法, 其中 $R^{13}$ 是NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

9. 如权利要求1所述的方法, 其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢, 且 $R^1$ 和 $R^{1a}$ 是:



其中

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^{12}$  各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其中

$R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ -烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$  烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_{1-4}$ -烷基-酯；和  $R^{12}$  是氢。

11. 如权利要求 9 所述的方法，其中

$R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、 $SO_3H$ 、氯、氟、 $-OH$ 、 $-COOH$  和  $-COONa^+$ ；和  $R^{12}$  是氢。

12. 如权利要求 9 所述的方法，其中

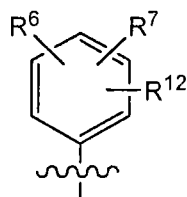
$R^6$  和  $R^{12}$  是氢，且  $R^7$  是  $-COOH$ ；或  $R^6$  是氯， $R^{12}$  是氢，且  $R^7$  是  $-COOH$ ；或  $R^6$  和  $R^{12}$  是氢，且  $R^7$  是  $SO_3H$ 。

13. 如权利要求 1 所述的方法，其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是氢， $R^1$  是  $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中

$R^{13}$  选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $-OH$ 、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；

$x$  是 0、1、2、3 或 4；和

$R^{1a}$  是：



其中

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^{12}$  各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

14. 如权利要求13所述的方法，其中 $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ ，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}\text{烷基})_{0-1}G$ ，其中G选自-COOH、-H、- $PO_3H$ 、- $SO_3H$ 、-Br、-Cl、-F、- $OC_{1-4}$ 烷基、- $SC_{1-4}$ 烷基、芳基、- $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、- $C(O)C_{1-4}$ 烷基、-COOH、- $C(O)C_{1-4}$ 烷基和-C(O)-芳基；

或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

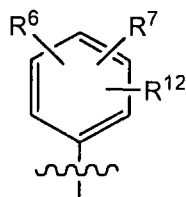
15. 如权利要求13所述的方法，其中 $R^{13}$ 是 $NH_2$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

16. 如权利要求1所述的方法，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢， $R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中

$R^{13}$ 选自-COOH、咪唑基、- $SO_3H$ 、- $OSO_3H$ 、-OH、吗啉代、哌嗪基、- $PO_3H$ 、- $PO_3C_{1-4}$ 烷基和- $NO_2$ ；

x是0、1、2、3或4；和

$R^{1a}$  是



其中  $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、- $N(H)C(O)C_{1-4}$ 烷基、- $NH_2$ 、- $N(H)C(O)C_{1-4}$ 烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_{1-4}$ -烷基-酯；和

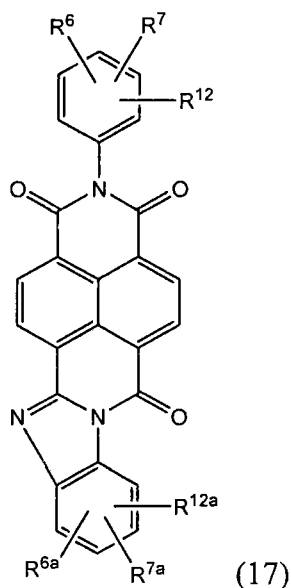
$R^{12}$  是氢。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中 x 是 3 和  $R^{13}$  是 COOH， $R^6$  和  $R^{12}$  是

氢, 且  $R^7$  是  $-\text{COOH}$ ; 或  $R^6$  是氯,  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $-\text{COOH}$ ; 或  $R^6$  和  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $\text{SO}_3\text{H}$ 。

18. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述化合物选自 4-[7-(3-羧基-丙基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基]-丁酸 (12)、3-[7-(3-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基]-4-苯甲酸 (17)、3-[7-(1-氯-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基]-4-氯-苯甲酸 (18)、4-(1,3,6,8-四氧代-7-(4-苯甲磺酸)-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基)-苯甲磺酸 (54)、3-(1,3,6,8-四氧代-7-(3-苯甲磺酸)-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基)-苯甲磺酸 (55) 和 3-[7-(3-羧基-丙基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[*lmn*][3,8]菲咯啉-2-基]-4-氯-苯甲酸 (59)。

19. 调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法, 包括使表达神经营养蛋白受体的细胞接触有效量的式 17 化合物、



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物;

其中

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  各自独立选自氢、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -杂环烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-酯、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

20. 如权利要求 19 所述的方法, 其中

$R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$  和  $R^{7a}$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-N(H)C(O)C_1-C_4$ -烷基、 $-NH_2$ 、 $-C(O)N(H)C_{1-4}$  烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_1-C_4$ -烷基-酯; 和

$R^{12}$  和  $R^{12a}$  是氢。

21. 如权利要求 19 所述的方法, 其中

$R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、氯、氟、 $-OH$ 、 $-COOH$  和  $-COO^-Na^+$ ;

$R^{12}$  是氢;

$R^{6a}$  选自氢、氯、氟、 $-OH$ 、 $-COOH$  和  $-COO^-Na^+$ ;

且  $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  是氢。

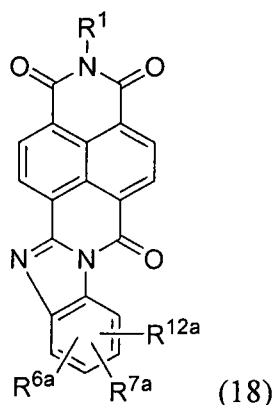
22. 如权利要求 19 所述的方法, 其中  $R^6$  是  $COOH$ ,  $R^7$  是  $Cl$ ,  $R^{6a}$  是  $-H$ 、 $NO_2$ 、 $OCH_3$ 、 $COOCH_3$  或  $Cl$ , 且  $R^{7a}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{12a}$  是氢。

23. 如权利要求 19 所述的方法, 其中  $R^6$  和  $R^{6a}$  是  $COOH$ , 且  $R^7$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{12a}$  是氢。

24. 如权利要求 19 所述的方法, 其中所述化合物选自 2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (90)、2-(3-羧基-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (93)、2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9 (98)、2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-9-氯-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉 (99)、2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-9-硝基-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉 (100)、2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-9-甲氧基-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉 (101)和甲基-2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9-羧酸酯 (102)。

25. 调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法, 包括使表

达神经营养蛋白受体的细胞接触有效量的式 18 化合物、



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物；

其中

$R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{12a}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；和

$R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中  $R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和

$x$ 是0、1、2、3或4。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其中  $R^{13}$  选自-COOH、咪唑基、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-OH、吗啉代、哌嗪基、-PO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>C<sub>1-4</sub>烷基和-NO<sub>2</sub>。

27. 如权利要求 25 所述的方法，其中  $x$  是 3，且  $R^{13}$  是 COOH。

28. 如权利要求25所述的方法，其中 $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ ，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}烷基)_{0-1}G$ ，其中G选自-COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-OC<sub>1-4</sub>烷基、-SC<sub>1-4</sub>烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>-烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub>-烷基和-C(O)-芳基；

或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑

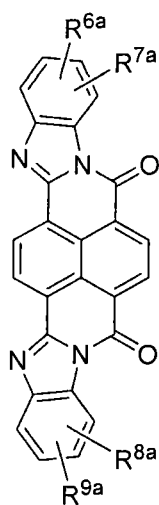


基、吗啉代。

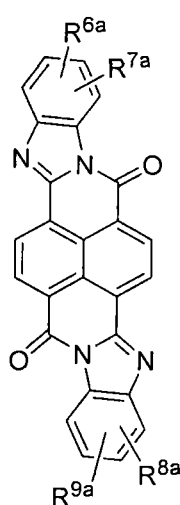
29. 如权利要求25所述的方法，其中R<sup>13</sup>是 NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

30. 如权利要求 25 所述的方法，其中所述化合物是 2-(3-羧基-丙基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (95)。

31. 调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法，包括使表达神经营养蛋白受体的细胞接触有效量的式 19 或 20 化合物、



(19)



(20)

和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物；

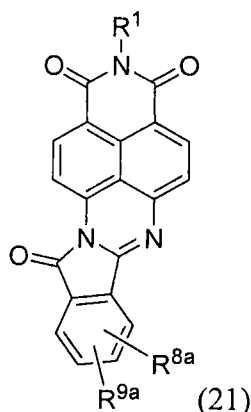
其中

R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>和R<sup>9a</sup>各自独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、S-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

32. 如权利要求31所述的方法，其中R<sup>6a</sup>和R<sup>8a</sup>是氢，且R<sup>7a</sup>和R<sup>9a</sup>是COONa；或R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>和R<sup>9a</sup>是氢。

33. 调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法，包括使表

达神经营养蛋白受体的细胞接触有效量的式 21 化合物,



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物接触;

其中

$R^1$ 、 $R^{8a}$ 和 $R^{9a}$ 各自独立选自氢原子、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -炔、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基;

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -炔、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

34. 如权利要求33所述的方法, 其中 $R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ , 其中

$R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -炔、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基; 和

$x$ 是0、1、2、3或4。

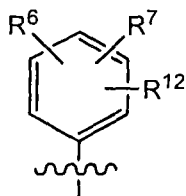
35. 如权利要求34所述的方法, 其中 $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ , 其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}\text{烷基})_{0-1}G$ , 其中G选自-COOH、-H、- $PO_3H$ 、- $SO_3H$ 、-Br、-Cl、-F、- $OC_{1-4}\text{烷基}$ 、- $SC_{1-4}\text{烷基}$ 、芳基、- $C(O)OC_{1-6}\text{烷基}$ 、- $C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ -COOH、- $C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 和-C(O)-芳基;

或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

36. 如权利要求35所述的方法, 其中 $R^{13}$ 是 $NH_2$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

37. 如权利要求34所述的方法, 其中x是3,  $R^{13}$ 是COOH,  $R^{8a}$ 是H和 $R^{9a}$ 是COOH。

38. 如权利要求33所述的方法, 其中 $R^1$ 是



其中

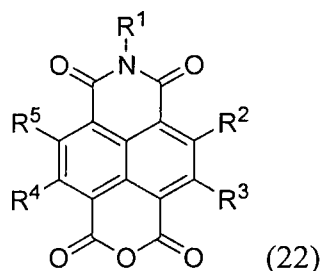
$R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^{12}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}\text{烷基-氨磺酰}$ 、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{杂环烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷基-酰胺}$ 、 $C_{1-6}\text{烷基-酯}$ 、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}\text{烯}$ 、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

39. 如权利要求38所述的方法, 其中 $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、- $N(H)C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 、- $NH_2$ 、- $N(H)C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和 $C_{1-4}\text{烷基-酯}$ ; 和

$R^{12}$ 是氢。

40. 如权利要求39所述的方法, 其中 $R^6$ 是COOH,  $R^7$ 是Cl,  $R^{12}$ 是H,  $R^{8a}$ 是H且 $R^{9a}$ 是COOH。

41. 如调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法, 包括使表达神经营养蛋白受体的细胞与有效量的式 22 化合物,



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物接触;

其中

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立选自氢原子、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基;

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

42. 如权利要求41所述的方法, 其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢, 且每一 $R^1$ 是: $(CH_2)_xR^{13}$ , 其中

$R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基; 和

$x$ 是0、1、2、3或4。

43. 如权利要求42所述的方法, 其中 $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ , 其中 $R^8$

和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}\text{烷基})_{0-1}G$ ，其中G选自-COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-OC<sub>1-4</sub>烷基、-SC<sub>1-4</sub>烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>-烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub>-烷基和-C(O)-芳基；

或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

44. 如权利要求43所述的方法，其中 $R^{13}$ 是NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

45. 如权利要求42所述的方法，其中

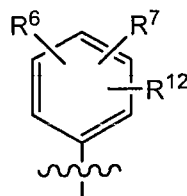
$R^{13}$ 选自-COOH、咪唑基、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-OH、吗啉代、哌嗪基、-PO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>C<sub>1-4</sub>烷基和-NO<sub>2</sub>。

46. 如权利要求42所述的方法，其中

$R^{13}$ 选自-COOH和-COONa<sup>+</sup>。

47. 如权利要求42所述的方法，其中x是3且 $R^{13}$ 是COOH。

48. 如权利要求41所述的方法，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢，且每一 $R^1$ 是：



其中

$R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^{12}$ 各自独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

49. 如权利要求48所述的方法，其中

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、-N(H)C(O)C<sub>1-4</sub>-烷基、-NH<sub>2</sub>、-N(H)C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和C<sub>1-4</sub>-烷基-酯；和

R<sup>12</sup> 是氢。

50. 如权利要求 49 所述的方法, 其中

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立选自氢、氯、氟、-OH、-COOH 和-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>; 和

R<sup>12</sup> 是氢。

51. 如权利要求 49 所述的方法, 其中

R<sup>6</sup> 和 R<sup>12</sup> 是氢, 且 R<sup>7</sup> 是-COOH; 或 R<sup>6</sup> 是 Cl, R<sup>12</sup> 是氢, 且 R<sup>7</sup> 是 COOH。

52. 如权利要求 41 所述的方法, 其中所述化合物是 3-(1,3,6,8-四氧代-1,3,6,8-四氢-2-氧杂-7-氮杂-苝-7-基)-苯甲酸 (45)、4-氯-3-(1,3,6,8-四氧代-1,3,6,8-四氢-2-氧杂-7-氮杂-苝-7-基)-苯甲酸 (58)和四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-2-氧杂-苝-7-基)-丁酸 (94)。

53. 如前述权利要求中的任一项所述的方法, 其中所述神经营养蛋白是神经生长因子和其前体。

54. 如前述权利要求中的任一项所述的方法, 其中所述神经营养蛋白受体选自 p75<sup>NTR</sup> 和 TrkA。

55. 如权利要求 54 所述的方法, 其中所述神经营养蛋白受体是 p75<sup>NTR</sup>。

56. 如权利要求 54 所述的方法, 其中所述神经营养蛋白受体是 TrkA。

57. 如权利要求 55 所述的方法, 其中所述化合物进一步调节 NGF 和/或 proNGF 与 TrkA 的相互作用。

58. 如前述权利要求中的任一项所述的方法, 其中所述方法被用于调节需要的受试者中的神经营养蛋白介导的活性。

59. 如权利要求 58 所述的方法, 其中所述神经营养蛋白介导的活性与疼痛相关。

60. 如权利要求 58 所述的方法, 其中所述神经营养蛋白介导的活性与炎性疾

病相关。

61. 如权利要求 58 所述的方法，其中所述神经营养蛋白介导的活性与神经疾病相关。

62. 如权利要求 59 所述的方法，其中所述疼痛选自皮肤痛、躯体痛、内脏痛和神经性疼痛。

63. 如权利要求 59 所述的方法，其中所述疼痛是急性痛或慢性痛。

64. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述皮肤痛与皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、疾病或紊乱有关。

65. 如权利要求 64 所述的方法，其中所述皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、疾病或紊乱选自创伤、刀伤、撕裂、穿刺、烧伤、外科切口、湿疹、皮炎、牛皮癣、感染或急性炎。

66. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述躯体痛与肌肉骨骼系统和结缔系统的损伤、疾病或紊乱有关。

67. 如权利要求 66 所述的方法，其中所述肌肉骨骼系统和结缔系统的损伤、疾病或紊乱选自扭伤、骨折、关节炎、牛皮癣、湿疹和缺血性心脏病。

68. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述内脏与痛循环系统、呼吸系统、胃肠系统或泌尿生殖系统的的损伤、疾病或紊乱有关。

69. 如权利要求 68 所述的方法，其中所述循环系统的疾病或紊乱选自缺血性心脏病、心绞痛、急性心肌梗死、心律失常、静脉炎、间歇性跛行、静脉曲张、和痔。

70. 如权利要求 68 所述的方法，其中所述呼吸系统的疾病或紊乱选自哮喘、呼吸道感染、慢性支气管炎和气肿。

71. 如权利要求 68 所述的方法，其中所述胃肠系统的疾病或紊乱选自胃炎、十二指肠炎、过敏性肠综合征、结肠炎、克罗恩病、溃疡和憩室炎。

72. 如权利要求 68 所述的方法，其中所述泌尿生殖系统的疾病或紊乱选自膀

胱炎、尿路感染、肾小球性肾炎、多囊肾病、肾结石和泌尿生殖系统的癌症。

73. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述躯体痛选自关节痛、肌痛、慢性腰背痛、假性肢痛、癌症相关疼痛、牙痛、纤维肌痛、原发性疼痛病、慢性非特异性疼痛、术后疼痛、和牵引痛。

74. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述神经性疼痛与神经系统的损伤、疾病或紊乱有关。

75. 如权利要求 74 所述的方法，其中所述神经系统的损伤、疾病或紊乱选自神经痛、神经病、头痛、慢性头痛和脊髓损伤。

76. 如权利要求 60 所述的方法，其中所述炎性疾病选自肌肉骨骼和结缔组织系统、呼吸系统、循环系统、泌尿生殖系统、胃肠系统或神经系统的炎性疾病。

77. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述肌肉骨骼和结缔组织系统的炎性疾病选自关节炎、牛皮癣、皮炎和湿疹。

78. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述呼吸系统的炎性疾病选自哮喘、支气管炎、鼻窦炎、咽炎、鼻炎和呼吸道感染。

79. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述循环系统的炎性疾病选自血管炎、动脉粥样硬化、静脉炎、心炎和冠心病。

80. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述胃肠系统的炎性疾病选自炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、憩室炎、病毒感染、细菌感染、慢性肝炎、龈炎、口炎和胃炎。

81. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述泌尿生殖系统的炎性疾病选自膀胱炎、多囊肾病、肾炎综合征、尿路感染、胱氨酸病、前列腺炎、输卵管炎、子宫内膜组织异位和泌尿生殖系统的癌症。

82. 如权利要求 61 所述的方法，其中所述神经疾病选自精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁症、阿耳茨海默病、癫痫、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、中风、脑缺血、神经病、视网膜色素退化、青光眼、心律失常、带状疱疹、亨廷顿舞蹈病、和帕金森病。



83. 如在需要的对象中治疗疼痛的方法，包括向所述对象施用有效量的选自式 16、式 17、式 18、式 19、式 20 和式 22 的化合物，及其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物。

84. 如权利要求 83 所述的方法，其中所述疼痛选自皮肤痛、躯体痛、内脏痛和神经性疼痛。

85. 如权利要求 83 所述的方法，其中所述疼痛是急性痛或慢性痛。

86. 在需要的对象中治疗炎性疾病的方法，包括向所述对象施用有效量的选自式 16、式 17、式 18、式 19、式 20 和式 22 的化合物，及其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物。

87. 如权利要求 86 所述的方法，其中所述炎性疾病是肌肉骨骼和结缔组织系统、呼吸系统、循环系统、泌尿生殖系统、胃肠系统或神经系统的炎性疾病。

88. 在需要的对象中治疗神经疾病的方法，包括向所述对象施用有效量的选自式 16、式 17、式 18、式 19、式 20 和式 22 的化合物，及其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物。

89. 如权利要求 88 所述的方法，其中所述神经疾病选自精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁症、阿耳茨海默氏病、癫痫、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、中风、脑缺血、神经病、视网膜色素退化、青光眼、心律失常、亨廷顿舞蹈病和帕金森病。

90. 治疗与需要治疗的对象的泌尿生殖系统和/或胃肠系统相关的疾病或紊乱的方法，包括向所述对象施用有效量的选自式 16、式 17、式 18、式 19、式 20 和式 22 的化合物，及其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物。

91. 如权利要求 90 所述的方法，其中所述胃肠系统的疾病或紊乱选自胃炎、十二指肠炎、过敏性肠综合征、结肠炎、克罗恩病、溃疡和憩室炎。

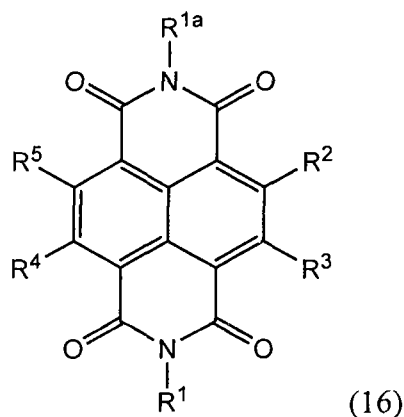
92. 如权利要求 90 所述的方法，其中所述泌尿生殖系统的疾病或紊乱选自膀胱炎、尿路感染、肾小球性肾炎、多囊肾病、肾结石和泌尿生殖系统的癌症。

93. 如前述权利要求中任一项所述的方法，包括向所述对象施用另外的治疗

剂。

94. 如权利要求 93 所述的方法, 其中所述另外的治疗剂选自镇痛剂、抗炎剂、麻醉剂、皮质类固醇、镇痉药、抗抑郁药、止恶心药、抗精神病药、心血管药和癌症治疗剂。

95. 式 16 的化合物,



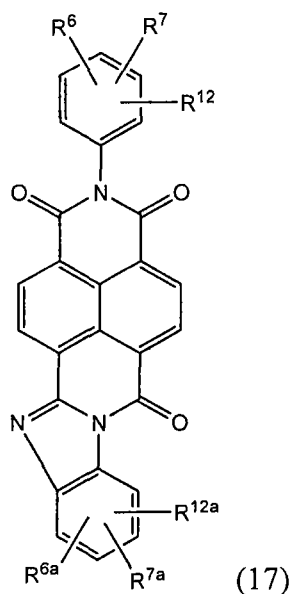
和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物;

其中

$R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -炔、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基;

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -炔、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

96. 式 17 的化合物,

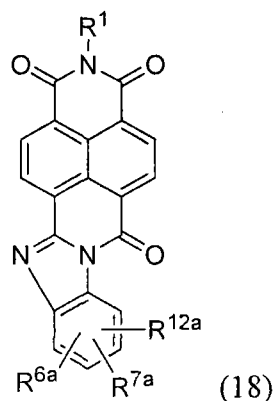


和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物；

其中

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{12a}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、咪唑基、噁吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

97. 式 18 的化合物，



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物；

其中

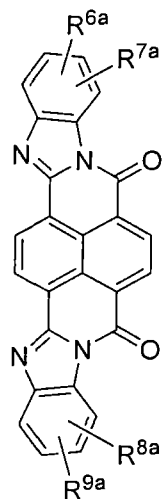
$R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{12a}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、

酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、S-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；和

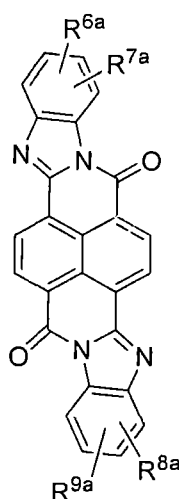
R<sup>1</sup>是(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>13</sup>，其中R<sup>13</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和

x是0、1、2、3或4。

98. 式 19 或 20 的化合物，



(19)



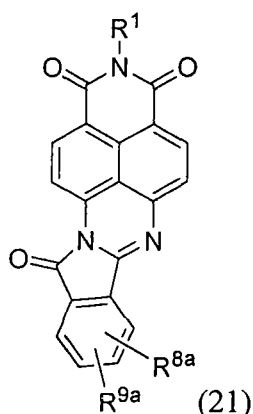
(20)

和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物；

其中

R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>和R<sup>9a</sup>各自独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、S-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

99. 式 21 的化合物，



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物；

其中

$R^1$ 、 $R^{8a}$ 和 $R^{9a}$ 各自独立选自氢原子、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

100. 化合物,其选自 2-(5-羧基-2-氯-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (90)和 3-[7-(1-氯-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢-1H-苯并[lmn][3,8]菲咯啉-2-基]-4-氯-苯甲酸 (18)。

## 调节神经营养蛋白介导的活性的方法

### 相关申请

[0001]本申请要求于 2005 年 9 月 15 日提交的、代理人案卷号为 PCI-030-1、名称为“METHODS OF MODULATING NEUROTROPHIN-MEDIATED ACTIVITY”的美国临时申请第 60/718,256 号的优先权。整篇说明书中引用的任何专利、专利申请和参考文献的内容通过引用的方式将其全部内容并入本文。

### 技术领域

[0002]本发明涉及调节神经生长因子和其前体与受体 TrkA 以及共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup> 的相互作用的组合物，以及其使用方法。

### 背景

[0003]神经营养蛋白是结构上和功能上相关的蛋白家族，包括神经生长因子(NGF)、脑衍生神经营养因子(BDNF)、神经营养蛋白-3 (NT-3)、神经营养蛋白-4/5 (NT-4/5)和神经营养蛋白-6 (NT-6)。这些蛋白促进外周和中枢神经系统中的各种神经元群体的存活和分化，并参与各种神经疾病的发病机理(Hefti, J. Neurosci. 6:2155-2162 (1986); Hefti 和 Weiner, Annals of Neurology 20:275-281 (1986); Levi-Montalcini, EMBO J. 6:1145-1154 (1987); Barde, Neuron 2:1525-1534 (1989); Leibrock *et al.*, Nature 341:149-152 (1989); Maisonpierre *et al.*, Science 247:1446-1451 (1990); Rosenthal *et al.*, Neuron 4:767-773 (1990); Hohn *et al.*, Nature 344:339-341 (1990); Gotz *et al.*, Nature 372:266-269 (1994); Maness *et al.*, Neurosci. Biobehav. Rev. 18:143- 159 (1994); Dechant *et al.*, Nature Neurosci. 5:1131-1136 (2002))。神经营养蛋白发挥的广谱生物活性源于它们结合并激活两种结构上不相关的受体类型——p75 神经营养蛋白受体(p75<sup>NTR</sup>)和酪氨酸激酶的 Trk 受体家族的三个成员——的能力(Kaplan *et al.*, Curr. Opin. Cell Biol. 9:213-221 (1997); Friedman *et al.*, Exp. Cell Res. 253:131-142 (1999); Patapoutian *et al.*, Curr. Opin.

Neurobiol. 11:272-280 (2001))。

[0004]尽管最初研究 NGF 在神经元生长和生存中的基本作用，但最近的报道表明，该神经营养蛋白也可在呼吸系统、泌尿生殖系统和胃肠系统的炎症和疾病中发挥作用。例如，在胃肠道中，神经营养蛋白和神经营养因子在炎症期间调节神经肽表达、与免疫调节细胞和上皮细胞相互作用、以及调节游动性(Reinshagen, M. *et al.*, *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3(4): 565-568)。NGF 已经表现出在膀胱过度活动(Lamb, K. *et al.*, *J. Pain.* 2004; 5(3): 150-156)、膀胱出口梗阻(Kim, J.C. *et al.*, *BJU Int.* 2004; 94(6): 915-918)、胰腺癌(Shi, X. *et al.*, *Pancreatology.* 2001; 1(5):517-524)和肠炎(Lin, A. *et al.*, *Exp. Neurol.* 2005; 191(2):337-43)中发挥作用。

[0005]NGF 被合成为较大的前体形式(在本文中被称为“前 NGF (proNGF)”，也称为“前原 NGF (preproNGF)”或“前肽 NGF (pro-peptide NGF)”)，然后，其通过蛋白酶剪切进行加工，产生成熟的神经营养因子。该前原区位于该前体分子的氨基末端，并且为 NGF 蛋白的正常折叠和分泌所需。NGF 的成熟形式在其羧基末端具有精氨酸残基，该末端要求亮氨酸残基被插入于天然存在的精氨酸和亲水间隔基之间。proNGF 的一级结构已经从小鼠 NGF cDNA 的核苷酸序列推导出来(Scott *et al.* *Nature* 302:538 (1983); Ullrich *et al.* *Nature* 303:821 (1983))。

[0006]共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup> 是结构上与肿瘤坏死因子和 CD-40 受体相关的跨膜糖蛋白(Meakin and Shooter, *Trends Neurosci.* 15:323-331 (1992), Rydén and Ibáñez, *J. Biol. Chem.* 271:5623-5627 (1996))。由于所有的神经营养蛋白以相似的亲和性结合至 p75<sup>NTR</sup> (Rodrigues-Tébar *et al.*, *Neuron* 4:487-492 (1990); Hallbook *et al.*, *Neuron* 6:845-858 (1991); Rodrigues-Tébar *et al.*, *EMBO J.* 11:917-922 (1992); Ibáñez, *Trends Biotech.* 13:217-227 (1995))，传统上认为，对于在不同的神经元群体中差异表达的 Trk 受体的结合选择性赋予神经营养蛋白特异性(Ibáñez, *Trends Biotech.* 13:217-227 (1995))。然而，神经营养蛋白活性方面的累积实验数据揭示了 p75<sup>NTR</sup> 的重要功能方面(Heldin *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264:8905-8912 (1989); Jing *et al.*, *Neuron* 9:1067-1079 (1992); Herrmann *et al.*, *Mol. Biol.* 4:1205-1216 (1993); Barker 和 Shooter, *Neuron*

13:203-215 (1994); Dobrowsky *et al.*, *Science* 265:1596-1599 (1994), Matsumoto *et al.*, *Cancer Res.* 55:1798-1806 (1995); Marchetti *et al.*, *Cancer Res.* 56:2856-2863 (1996); Washiyama *et al.*, *Amer. J. Path.* 148:929-940 (1996)。所述共同神经营养蛋白受体增强功能和增加 Trk 受体的结合特异性(Barker 和 Shooter, *Neuron* 13:203-215 (1994); Mahadeo *et al.*, *J. Biol. Chem.* 269:6884-6891 (1994); Chao 和 Hempstead, *Trends Neurosci.* 18:321-326 (1995); Rydén 和 Ibáñez, *J. Biol. Chem.* 271:5623-5627 (1996))。此外, p75<sup>NTR</sup> 具有独特的神经营养蛋白依赖的、Trk 非依赖性的信号传导性能, 其涉及通过激活鞘磷脂循环的神经酰胺产生(Dobrowsky 等, *Science* 265:1596-1599 (1994))、凋亡(细胞死亡)(Cassacia-Bonnet *et al.*, *Nature* 383:716-719 (1996))、和转录因子 NFκB 的激活(Carter *et al.*, *Science* 272:542-545 (1996))。

[0007] 而且, 尽管初始研究主要在神经元方面, 也已经发现 p75<sup>NTR</sup> 在血管生物学(von Schack *et al.*, *Nat. Neurosci.* 4:977-978, 2001; Wan *et al.*, *Am. J. Pathol.* 157:1247-1258, 2001)、神经胶质生物学(Bentley *et al.*, *J. Neurosci.* 20:7706-7715, 2000; Syroid *et al.*, *J. Neurosci.* 20:5741-5747, 2000)、免疫系统(Tokuoka *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 134:1580-1586, 2001) 和肿瘤生物学(Sakamoti *et al.*, *Oncol. Rep.* 8:973-980, 2001; Descamps *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276:17864017870, 2001)方面发挥关键作用。例如, 已证明 p75<sup>NTR</sup> 参与了人黑素瘤进展(Herrmann *et al.*, *Mol. Biol.* 4:1205-1216 (1993); Marchetti *et al.*, *Cancer Res.* 56:2856-2863 (1996))。而且, NGF 和 NT-3 增加了通过 70W 黑素瘤细胞的肝素产生, 这与它们的转移潜能相关(Marchetti *et al.*, *Cancer Res.* 56:2856-2863 (1996))。

[0008] 与 p75<sup>NTR</sup> 不同, Trk 受体(TrkA、TrkB 和 TrkC)表现出对特异性神经营养蛋白的选择性(Kaplan *et al.*, *Science* 252:554-558 (1991); Klein *et al.*, *Cell* 65:189-197 (1991) ; Klein *et al.*, *Neuron* 8:947-956 (1992); Soppet *et al.*, *Cell* 65:895-903 (1991); Squinto *et al.*, *Cell* 65:885-893 (1991); Berkemeier *et al.*, *Neuron* 7:857-866 (1991); Escandon *et al.*, *Neurosci. Res.* 34:601-613 (1993); Lamballe *et al.*, *Cell* 66:967-970 (1991))。例如, TrkA 主要结合 NGF (Kaplan *et al.*, 1991; Klein *et al.*, 1991), 并据报道其结合 NT-3 (*J. Biol. Chem.* 271(10):5623-7, 1996); TrkB



结合 BDNF 和 NT-4/5 (Soppet *et al.*, 1991; Squinto *et al.*, 1991; Berkemeier *et al.*, 1991; Escandon *et al.*, 1993; Lamballe *et al.*, 1991; Klein *et al.*, 1992; Vale and Shooter, *Methods Enzymol.* 109:21-39 (1985); Barbacid, *Oncogene* 8:2033-2042 (1993)); 而 TrkC 专门结合 NT-3 (Lamballe *et al.*, 1991; Vale 和 Shooter, 1985)。当 Trk 受体与共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup> 共表达时,这是特别明显的。(对于综述,参见 Meakin 和 Shooter, 1992; Barbacid, 1993; Chao, 1994; Bradshaw *et al.*, 1994; Ibáñez, 1995)。

[0009]生化试验表明,神经营养蛋白受体形成至少三种不同类型的复合物: Trk 受体的同型二聚体、同聚 p75<sup>NTR</sup> 受体和 Trk 和 p75<sup>NTR</sup> 的混合复合物。这些复合物可在细胞中共存,并可通过生化平衡被连接。功能上,它们的信号传导已表明是非依赖性的、协同的或拮抗的。细胞对神经营养蛋白的应答因此由下列决定:其受体补体的定性和定量组成结合活性和失活受体的库之间的生化平衡(Dechant, *Cell Tissue Res.* 305:229-238, (2001))、以及神经营养蛋白下游的其它细胞和生化成分,例如信号转导所涉及的蛋白质、脂类和无机分子的有效性。

[0010]由于在各种疾病状态尤其是疼痛、炎症、神经疾病和呼吸、泌尿生殖和胃肠系统的疾病中 NGF 和其前体 proNGF 参与结合同聚和异聚神经营养蛋白受体复合物,因此需要调节 NGF 与共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup> 和 Trk 受体 TrkA 的相互作用的药剂及其使用方法。

### 发明概述

[0011]对于神经营养蛋白介导的活性以及与神经营养蛋白介导活性相关的症状、疾病和紊乱需要新的治疗和疗法。还需要对于在疼痛、炎症、神经疾病、呼吸疾病、泌尿生殖疾病和/或胃肠疾病的一种或多种症状的治疗或预防或缓解中有用的化合物。而且,需要对于使用本文提供的化合物调节 NGF、proNGF、p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的活性的方法。

[0012]在一方面,本发明提供了式 16、式 17、式 18、式 19、式 20、式 21、式 22 的发明化合物,以及表 1 的化合物。

[0013]在另一方面,本发明提供了调节神经营养蛋白和神经营养蛋白受体的相互作用的方法,包括使表达神经营养蛋白受体的细胞与有

效量的发明化合物接触。

[0014]在一个实施方式中，神经营养蛋白是神经生长因子和/或其前体。在另一实施方式中，神经营养蛋白受体选自 p75<sup>NTR</sup> 和 TrkA。在又一实施方式中，神经营养蛋白受体是 p75<sup>NTR</sup>。在仍另一实施方式中，神经营养蛋白受体是 TrkA。在另一实施方式中，所述化合物进一步包括调节 NGF 和/或 proNGF 与 TrkA 的相互作用。

[0015]在另一个实施方式中，所述方法被用于在需要的受试者中调节神经营养蛋白介导的活性。在另一实施方式中，神经营养蛋白介导的活性与疼痛相关。在又另一实施方式中，神经营养蛋白介导的活性与炎症疾病相关。在另一实施方式中，神经营养蛋白介导的活性与神经疾病相关。

[0016]在另一实施方式中，通过本发明的化合物治疗的疼痛选自皮肤痛 (cutaneous pain)、躯体痛、内脏痛 (visceral pain) 和神经性疼痛 (neuropathic pain)。在另一实施方式中，疼痛是急性痛或慢性痛。

[0017]在仍另一实施方式中，皮肤痛与皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、疾病、紊乱或赘生物有关。在另一实施方式中，皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、疾病或紊乱选自创伤、刀伤 (cuts)、撕裂、穿刺、烧伤、外科切口、感染、牛皮癣、湿疹、和炎症 (例如，急性炎症)。

[0018]在另一实施方式中，躯体痛与肌肉骨骼系统和结缔系统的损伤、疾病、紊乱或赘生物有关。在另一实施方式中，肌肉骨骼系统和结缔系统的损伤、疾病或紊乱选自扭伤、骨折、关节炎、关节痛、肌痛、慢性腰背痛 (chronic lower back pain)、癌症相关疼痛、牙痛、纤维肌痛、原发性疼痛病 (idiopathic pain disorder)、慢性非特异性疼痛、术后疼痛、和牵引痛。

[0019]在另一实施方式中，内脏痛与循环系统、呼吸系统、胃肠系统或泌尿生殖系统的的损伤、疾病、紊乱或赘生物有关。在一实施方式中，用本发明的化合物治疗的循环系统的疾病或紊乱选自缺血性心脏病、心绞痛、急性心肌梗死、心律失常、静脉炎、间歇性跛行、静脉曲张、和痔。在一实施方式中，用本发明的化合物治疗的呼吸系统

的疾病或紊乱选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、呼吸道感染、慢性支气管炎和气肿。在一实施方式中,用本发明的化合物治疗的胃肠系统的疾病或紊乱选自胃炎、十二指肠炎、过敏性肠综合征、结肠炎、克罗恩病、溃疡和憩室炎。在一实施方式中,用本发明的化合物治疗的泌尿生殖系统的疾病或紊乱选自膀胱炎、尿路感染、肾小球性肾炎、多囊肾病和肾结石。

[0020]在另一实施方式中,神经性疼痛与神经系统的损伤、疾病、紊乱或赘生物有关。在仍另一实施方式中,神经系统的损伤、疾病或紊乱选自神经痛、神经病、头痛、慢性头痛、假性肢痛和脊髓损伤。

[0021]在一个实施方式中,用本发明的化合物治疗的炎性疾病选自皮肤和皮下组织、肌肉骨骼和结缔组织系统、呼吸系统、循环系统、泌尿生殖系统、胃肠系统或神经系统的炎性疾病。在一个实施方式中,皮肤和皮下组织的炎性疾病选自牛皮癣、皮炎和湿疹。在一个实施方式中,肌肉骨骼和结缔组织系统的炎性疾病选自关节炎、痛风、肌炎、粘液囊炎和滑膜炎。在一个实施方式中,通过本发明的化合物治疗的呼吸系统的炎性疾病选自哮喘、支气管炎、鼻窦炎、咽炎、鼻炎和呼吸道感染。在另一个实施方式中,循环系统的炎性疾病选自血管炎、动脉粥样硬化、静脉炎、心炎和冠心病。在一个实施方式中,通过本发明的化合物治疗的胃肠系统的炎性疾病选自炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、憩室炎、病毒感染、细菌感染、慢性肝炎、龈炎、口炎和胃炎。在一个实施方式中,通过本发明的化合物治疗的泌尿生殖系统的炎性疾病选自膀胱炎、肾炎综合征、肾小球性肾炎、尿路感染、前列腺炎、输卵管炎、子宫内膜组织异位和胱氨酸病。

[0022]在另一实施方式中,通过本发明的化合物治疗的神经疾病选自精神分裂症、双相性精神障碍、压抑、阿耳茨海默病、癫痫、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、中风、脑缺血、神经病、视网膜色素退化(retinal pigment degeneration)、青光眼、心律失常、杭廷顿舞蹈病、和帕金森病。

[0023]在另一方面,本发明提供了在需要治疗的受试者中治疗疼痛的方法,包括向所述受试者施用有效量的本发明的化合物。在一个实

施方式中，所述疼痛选自皮肤痛、躯体痛、内脏痛和神经性疼痛。在另一实施方式中，所述疼痛是急性痛、爆发性痛（breakthrough pain）或慢性痛。

[0024]在另一方面，本发明提供了在需要治疗的受试者中治疗炎性疾病的方法，包括向所述受试者施用有效量的本发明的化合物。在一个实施方式中，所述炎性疾病是肌肉骨骼和结缔组织系统、呼吸系统、循环系统、泌尿生殖系统、胃肠系统或神经系统的炎性疾病。

[0025]在另一方面，本发明提供了在需要治疗的受试者中治疗神经疾病的方法，包括向所述受试者施用有效量的本发明的化合物。在一个实施方式中，神经疾病选自精神分裂症、双相性精神障碍、压抑、阿耳茨海默氏病、癫痫、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、中风、脑缺血、神经病、视网膜色素退化、青光眼、心律失常、杭廷顿舞蹈病和帕金森病。

[0026]本发明提供了治疗与需要治疗的受试者的泌尿生殖系统和/或胃肠系统相关的疾病或紊乱的方法，包括向所述受试者施用有效量的本发明的化合物。在一个实施方式中，胃肠系统的疾病或紊乱选自胃炎、十二指肠炎、过敏性肠综合征、结肠炎、克罗恩病、溃疡和憩室炎。在另一实施方式中，泌尿生殖系统的疾病或紊乱选自膀胱炎、尿路感染、肾小球性肾炎、多囊肾病、肾结石和泌尿生殖系统的癌症。

[0027]在另一方面，本发明提供了一种方法，包括向所述受试者施用另外的治疗剂。在一个实施方式中，所述另外的治疗剂选自镇痛剂、抗炎剂、麻醉剂、皮质类固醇、镇痉药、抗抑郁药、止恶心药/止吐药、抗精神病药、心血管药和癌症治疗剂。

## 附图简述

[0028]图 1 示出了在存在或不存在化合物 90 的情况下，从 NGF-受激的 PC12 细胞提取的磷酸化 Erk 1/2 蛋白的蛋白质印记免疫检测，如实施例 3 中所示。这些结果显示化合物 90 抑制 PC12 细胞中的 NGF（5 ng/mL）诱导的 Erk 1/2 磷酸化。

[0029]图 2A 示出如实施例 1 所述通过在 PC12 细胞中的各个 NGF 结合顶替实验得到的对化合物 90 的剂量应答曲线。该剂量应答曲线证

明了化合物 90 有效阻断 NGF 结合至表达 TrkA 和 p75 的细胞。

[0030]图 2B 示出了如实施例 1 所述通过在 A875 细胞中的单个 NGF 结合顶替实验得到的对化合物 90 的剂量应答曲线。该剂量应答曲线证明了化合物 90 有效阻断 NGF 结合至表达 p75 的细胞。

[0031]图 3A 示出了如实施例 1 所述通过在 HEK\_Trk 细胞中的单个 NGF 结合顶替实验得到的化合物 90 的结合顶替曲线。该剂量应答曲线证明了化合物 90 有效阻断 NGF 结合至 TrkA。

[0032]图 3B 示出了通过实施例 4 中描述的实验得到的化合物 90 的神经突生长抑制曲线。这些曲线表明化合物 90 有效抑制 NGF 诱导的神经突生长。

[0033]图 4A 示出了如实施例 1 所述通过在 PC12 细胞中的单个 NGF 结合顶替实验得到的对化合物 91 的剂量应答曲线。该剂量应答曲线证明了化合物 91 有效阻断 NGF 结合至表达 TrkA 和 p75 的细胞。

[0034]图 4B 示出了如实施例 3 描述的, 在存在或不存在化合物 90 的情况下, 从 NGF-受激的 PC12 细胞中提取的磷酸化 Erk 1/2 蛋白质的典型蛋白质印记的免疫检测。这些结果证明了化合物 91 抑制 PC12 细胞中的 NGF-诱导的 Erk 1/2 磷酸化。

[0035]图 5 示出了通过如实施例 1 所描述的, PC12 细胞中的单个 NGF 结合顶替实验得到的对化合物 18 的剂量应答曲线。剂量应答曲线表明化合物 18 有效抑制 NGF 结合到表达 TrkA 和 p75 细胞。

[0036]图 6 示出了如使用实施例 3 中的步骤所需的磷酸基-Erk 1/2 印记, 其证明了化合物 90 抑制 NGF (1 ng/mL) -诱导的 PC12 细胞中的 Erk 1/2 磷酸化。

[0037]图 7 图解说明了在小鼠扭体试验中化合物 91 的显著镇痛效应, 如实施例 6 所述。

## 发明详述

[0038]本发明涉及发现调节神经营养蛋白——或其成熟(例如, NGF)形式或前体(例如, proNGF)形式——与神经营养蛋白受体(诸如共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup>和/或 Trk 受体)的相互作用的化合物。这类化合物可用于例如调节 NGF 和/或其前体(例如, proNGF)与 p75<sup>NTR</sup>的

相互作用，且本发明内的化合物还可具有调节 NGF 和/或 proNGF 与 TrkA 的相互作用的能力。例如，调节 NGF 或 proNGF 结合至 p75<sup>NTR</sup> 的化合物能够进一步调节神经营养蛋白与 TrkA 的结合。这类化合物还可用于治疗患有这样的病症的受试者，所述病症具有由 NGF 和/或其前体与 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的相互作用直接或间接介导——至少部分——的至少一种症状。

[0039]神经生长因子（下文也被称为“NGF”）是一种原型性神经营养蛋白，并且其在外周感觉神经元和交感神经元的发育期间的基本作用最为人知。NGF 由高分子量前体(pro-NGF)产生，该前体含有连接于 N 端的前域，其在神经元的反高尔基网状系统中被内切蛋白酶弗林蛋白酶切割(Mowla *et al.*, J. Biol.Chem. 276:12660-12666, 2001; Mowla *et al.*, J. Neurosci. 19:2069-2080, 1999)。Pro-NGF 已经表现出在 CNS 损伤后以能够引发细胞凋亡（例如神经细胞和少突胶质细胞的凋亡）的活性形式被诱导和分泌，已经证明，pro-NGF 和 p75<sup>NTR</sup> 的相互作用的破坏援救了受损的成年大鼠皮层脊髓神经元（例如，Harrington *et al.*, PNAS USA 101(16):6226-6230, 2004）。成熟 NGF 调节外周神经元和某些 CNS 神经元的表型（例如，胞体和树突大小、基因表达和神经递质表型），特别地，贯穿动物寿命的基底前脑和纹状体胆碱能神经元(Miller *et al.*, Neuron 32:767-770, 2001; Ruberti *et al.*, J. Neurosci. 20(7):2589, 2000; Chen *et al.*, J. Neurosci. 17(19):7288-96, 1997; Fagan *et al.*, J. Neurosci. 17(20):7644-54, 1997)。NGF 已涉及阿耳茨海默氏病、癫痫和疼痛的发病机理(Ben Ari and Represa, TINS 13:312-318 (1990); McKee *et al.*, Ann. Neurol. 30:156 (1991); Leven and Mendel, TINS 16:353-359 (1993); Woolf and Doubell, Current Opinions in Neurobiol. 4:525-534 (1994); Rashid *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:9495-9499 (1995); McMahan *et al.*, Nature Med. 1:774-780 (1995))。NGF 与其受体的相互作用由其一级氨基酸结构内的独特序列来决定。尽管 NGF 的几个区参与 NGF/TrkA 相互作用，但是突变研究表明，相对少的关键残基——即位于 NGF 氨基端和羧基端的那些残基——是高亲和性结合 TrkA 主要所需的。

[0040]最近的结果已经表明，NGF 可能在炎症和呼吸系统、泌尿

生殖系统和胃肠系统的疾病中发挥作用。例如，在胃肠道中，神经营养蛋白和神经营养因子在炎症过程中调节神经肽表达、与炎性细胞和上皮细胞相互作用、以及调节运动性(Reinshagen, M. *et al.*, *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3(4): 565-568)。NGF 已经表现出成为膀胱过度活动的潜在相关治疗靶标(Lamb, K. *et al.*, *J. Pain.* 2004; 5(3): 150-156)。Kim 等人的研究表明，NGF 的增加可能与膀胱出口梗阻的矫正导致的刺激性症状有关(*BJU Int.* 2004; 94(6): 915-918)。Shi 等人已经证明，NGF 和其受体在胰腺癌中过度表达，且促进其恶性表型(*Pancreatology.* 2001; 1(5):517-524)。NGF 作为肠神经系统中的神经保护因子的潜能已经得到证明，如其在肠炎的情况下可导致兴奋性和抑制性通路之间的永久性失衡从而在损害肠功能的机制中发挥作用(Maruccio, L. *et al.* *Histol. Histopathol.* 2004; 19(2):349-356; Lin, A. *et al.*, *Exp. Neurol.* 2005; 191(2):337-43)。NGF 还表现出在大鼠卵巢发育中发挥重要作用(Romero, C. *et al.*, 2002; 143(4):1485-1494)。数据已经进一步表明，NGF 可在炎症、支气管高反应性和哮喘中的气道重构中发挥作用，并可帮助我们理解涉及慢性炎性气道疾病的神经-免疫串扰(Frossard, N. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500(1-3): 453-465)。

[0041]基于小鼠颌下腺的研究，已经假设，体内 NGF 主要是成熟形式的 NGF，并且成熟的 NGF 是该分子的生物学活性的原因。然而，最近已表明，proNGF 在中枢神经系统组织中是丰富的，而成熟的 NGF 未检测到，这表明 proNGF 可能具有与其前体的作用不同的功能。而且，该数据表明，proNGF 可能是造成某些生物活性的原因，该生物活性通常归因于体内成熟 NGF(Fahnestock, M. *et al.*, *J. Neurochem.* 2004; 89(3):581-592; Fahnestock, M. *et al.*, *Prog. Brain Res.* 2004; 146: 107-110)。例如，已经证明，在阿耳茨海默氏病的临床前期，proNGF 水平增加(Peng, S. *et al.*, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004 Jun; 63(6):641-9)。此外，Beattie 等人的研究(*Neuron* 2002 Oct 24; 36(3): 275-386)已表明，proNGF 通过在脊髓损伤后经由 p75<sup>NTR</sup> 激活凋亡机制在消除受损的细胞中发挥重要的作用。

[0042]基于上述内容，需要对于调节神经生长因子及其受体与受体 TrkA 以及共同神经营养蛋白受体 p75<sup>NTR</sup> 的相互作用的组合物、以及其

使用方法。

## 定义

[0043]如此处所使用，术语“电负性原子”是指在生理条件下在特定化合物中携带部分或完全负性电荷的原子。电负性原子可以是：例如氧原子、氮原子、硫原子或卤素原子，所述卤素原子诸如氟、氯、溴或碘原子。优选地，电负性原子是氧原子。如此处所使用，术语“电负性官能团”是指包括至少一个电负性原子的官能团。电负性基团包括酸官能团和其它极性官能团。例如，合适的电负性官能团包括但不限于羰基、硫代羰基、酯、亚氨基、酰氨基、胺、羧酸、磺酸、亚磺酸、氨基磺酸、膦酸、硼酸、硫酸、羟基、硫羟基、氰基、氰酸盐、硫氰酸盐、异氰酸盐、异硫氰酸盐、碳酸盐、硝酸盐和硝基。应当理解，除非另外说明，本文提及酸性官能团还包括该官能团的盐连同合适的阳离子。

[0044]如此处所使用，术语“酸”是指可容易向其它化合物提供氢离子的任何取代基。特别优选的官能团包括羧酸、磺酸、亚磺酸、氨基磺酸、膦酸和硼酸官能团。

[0045]术语“烃基”包括饱和脂族基，包括直链烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等）、支链烷基（异丙基、叔丁基、异丁基等）、环烷（脂环）基（环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基）、烷基取代的环烷基、和环烷基取代的烷基。术语“烃基”还包括烯基和炔基。而且，表达“ $C_x-C_y$ -烷基”——其中  $x$  是 1-5 且  $y$  是 2-10——是指具有特定范围的碳的特定烃基（直链或支链）。例如，表达  $C_1-C_4$ -烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基和异丁基。

[0046]术语烃基还包括这样的烃基，其还包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在一个实施方式中，直链或支链烷基在其骨架中具有 10 个或更少的碳原子（例如，对于直链， $C_1-C_{10}$ ，对于支链， $C_3-C_{10}$ ），更优选 6 个或更少的碳。同样，优选的环烷基在它们的环结构中具有 4-7 个碳原子，且在它们的环结构中更优选具有 5 或 6 个碳。



[0047]而且，烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等）包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”，后者指具有取代基的烷基部分，所述取代基取代烃骨架上的一个或多个碳上的氢，这使得该分子行使目标功能。术语“取代的”旨在描述具有取代基的部分，所述取代基取代分子的一个或多个原子例如 C、O 或 N 上的氢。这类取代基可包括例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰酰氧基、芳基羰酰氧基、烷氧基羰酰氧基、芳氧基羰酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酰基、次膦酰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰酰氨基、芳基羰酰氨基、氨基甲酰基和脲基）、脞基、亚氨基、氢硫基、烷基硫代、芳基硫代、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、吗啉代、苯酚、苄基、苯基、哌嗪、环戊烷、环己烷、吡啶、5H-四唑、三唑、哌啶、或芳基或杂芳基部分。

[0048]本发明的取代基的进一步的例子——其不意图是限制性的——包括选自下列的部分：直链或支链烷基(优选 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)、环烷基(优选 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)、烷氧基(优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、硫代烷基(优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、烯基(优选 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)、炔基(优选 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)、杂环的、碳环的、芳基(例如，苯基)、芳氧基(例如，苯氧基)、芳烷基(例如，苄基)、芳氧基烷基(例如，苯氧基烷基)、芳基乙酰氨基、烷基芳基、杂芳烷基、烷基羰基和芳基羰基或其它这类酰基、杂芳基羰基、或杂芳基、(CR'R'')<sub>0-3</sub>NR'R'' (例如，-NH<sub>2</sub>)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CN (例如，-CN)、-NO<sub>2</sub>、卤素(例如，-F、-Cl、-Br、或-I)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>C(卤素)<sub>3</sub> (例如，-CF<sub>3</sub>)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CH(卤素)<sub>2</sub>、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CH<sub>2</sub>(卤素)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CONR'R''、(CR'R'')<sub>0-3</sub>(CNH)NR'R''、(CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR'R''、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CHO、(CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H、(CR'R'')<sub>0-3</sub>S(O)<sub>0-3</sub>R' (例如，-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>O(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (例如，-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>和 -OCH<sub>3</sub>)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>S(CR'R'')<sub>0-3</sub>H (例如，-SH 和 -SCH<sub>3</sub>)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>OH(例如，-OH)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>COR'、(CR'R'')<sub>0-3</sub>(取代或未取代的苯基)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)、(CR'R'')<sub>0-3</sub>CO<sub>2</sub>R' (例如，-CO<sub>2</sub>H)、

或(CR'R'')<sub>0-3</sub>OR'基团、或任何天然存在的氨基酸的侧链；其中 R'和 R''各自独立是氢、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基、或芳基。这类取代基可包括例如卤素、羟基、烷基羰酰氧基、芳基羰酰氧基、烷氧基羰酰氧基、芳氧基羰酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酰基、次磷酰基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰酰氨基、芳基羰酰氨基、氨基甲酰基和脲基）、脞基、脞基、氢硫基、烷基硫代、芳基硫代、硫代羧酸酯、硫酸酯、磺酰基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、或芳基或杂芳基部分。在某些实施方式中，羰基部分(C=O)可进一步用脞基部分衍生化，例如，醛部分可被衍生化为其脞基(-C=N-OH)类似物。本领域普通技术人员将理解，如果合适，在烃链上被取代的部分本身可被取代。环烷基可用例如上述的取代基进一步取代。“芳烷基”部分是用芳基取代的烷基（例如，苯甲基（即，苄基））。

[0049]术语“烯基”包括在长度和可能的取代基上类似于上述烷基的不饱和脂族基团，其包含至少一个双键。

[0050]例如，术语“烯基”包括直链烯基（例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等）、支链烯基、环烯（脂环）基（环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基）、烷基或烯基取代的环烯基、和环烷基或环烯基取代的烯基。术语烯基还包括这样的烯基，其包括取代烃骨架上的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在一些实施方式中，直链或支链烯基在其骨架中具有 6 个或更少的碳原子（例如，对于直链，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>，对于支链，C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）。同样，环烯基在它们的环结构中可具有 3-8 个碳原子，且在它们的环结构更优选具有 5 个或 6 个碳。术语 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 包括含有 2 至 6 个碳原子的烯基。

[0051]而且，术语烯基包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”，后者指具有取代基的烯基部分，所述取代基取代烃骨架上的一个或多个碳上的氢。这类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰酰氧基、芳基羰酰氧基、烷氧基羰酰氧基、芳氧基羰酰氧基、

羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酰基、次磷酰基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰酰氨基、芳基羰酰氨基、氨基甲酰基和脒基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷基硫代、芳基硫代、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳基或杂芳基部分。

[0052]术语“炔基”包括包括在长度和可能的取代基上类似于上述烷基的不饱和脂族基团，其包含至少一个三键。

[0053]例如，术语“炔基”包括直链炔基（例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等）、支链炔基、和环烷基或环烯基取代的炔基。术语炔基还包括这样的炔基，其包括取代烃骨架的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在一些实施方式中，直链或支链炔基在其骨架中具有 6 个或更少的碳原子（例如，对于直链， $C_2-C_6$ ，对于支链， $C_3-C_6$ ）。术语  $C_2-C_6$  包括含有 2 至 6 个碳原子的炔基。

[0054]而且，术语炔基包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”，后者指具有取代基的炔基部分，所述取代基取代烃骨架上的一个或多个碳上的氢。这类取代基可包括例如烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰酰氧基、芳基羰酰氧基、烷氧基羰酰氧基、芳氧基羰酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酰基、次磷酰基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰酰氨基、芳基羰酰氨基、氨基甲酰基和脒基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷基硫代、芳基硫代、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳基或杂芳基部分。

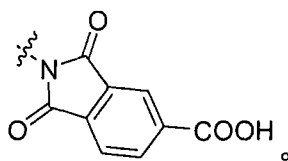
[0055]术语“胺”或“氨基”应当被理解为都广泛适用于分子、部

分或官能团，如在本领域中一般所理解的，并且可以是伯、仲或叔的。术语“胺”或“氨基”包括其中氮原子被共价结合到至少一个碳、氢或杂原子上的化合物。例如，该术语包括但不限于“烷基氨基”、“芳基氨基”、“二芳基氨基”、“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”、“芳基氨基烷基”、“烷氨基烷基”、“酰胺”、“酰氨基”和“氨基羰基”。术语“烷基氨基”包括其中氮原子结合到至少一个另外的烷基的基团和化合物。术语“二烷基氨基”包括其中氮原子结合到至少两个另外的烷基的基团。术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别结合于至少一个或两个芳基的基团。术语“烷基芳基氨基”、“烷基氨基烷基”或“芳基氨基烷基”是指结合于至少一个烷基和至少一个芳基的氨基基团。术语“烷氨基烷基”是指结合于氮原子的烷基、烯基或炔基，所述氮原子也结合于烷基基团。

[0056]术语“酰胺”、“酰氨基”或“氨基羰基”包括含有氮原子的化合物或部分，所述氮原子结合于羰基或硫代羰基的碳。该术语包括“烷氨基羰基”或“烷基氨基羰基”基团，其包括结合于氨基的烷基、烯基、芳基或炔基，所述氨基结合于羰基基团。该术语包括芳基氨基羰基和芳基羰基氨基基团，其包括结合于氨基的芳基或杂芳基部分，所述氨基结合于羰基或硫代羰基的碳。术语“烷基氨基羰基”、“烯基氨基羰基”、“炔基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“烷基羰基氨基”、“烯基羰基氨基”、“炔基羰基氨基”和“芳基羰基氨基”被包括在术语“酰胺”之内。酰胺还包括脲基（氨基羰基氨基）和氨基甲酸（羟基羰基氨基）。

[0057]在本发明的具体实施方式中，术语“酰胺”或“氨基”是指具有式  $N(R^8)R^9$ 、 $CH_2N(R^8)R^9$  和  $CH(CH_3)N(R^8)R^9$  的取代基，其中  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地选自 -H 和  $-(C_{1-4} \text{烷基})_{0-1}G$ ，其中 G 选自 -COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-O-C<sub>1-4</sub> 烷基、-S-C<sub>1-4</sub> 烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>-烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub> 烷基-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub> 烷基和 -C(O)-芳基；

或者  $N(R^8)R^9$  是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代或



[0058]术语“芳基”包括基团，其包括5-和6-元单环芳基，其可包括零至四个杂原子，例如，苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。而且，术语“芳基”包括多环芳基，例如三环芳基、二环芳基，诸如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、葱基、菲基、1,5-二氮杂萘、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、氮杂嘌呤（deazapurine）、或中氮茛。在环结构中具有杂原子的那些芳基基团也可被称为“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族化合物”。芳族环可在一个或多个环位置处用如上所述的这类取代基进行取代，例如，烷基、卤素、羟基、烷基羰酰氧基、芳基羰酰氧基、烷氧基羰酰氧基、芳氧基羰酰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、磷酰基、次磷酰基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰氨基（包括烷基羰酰氨基、芳基羰酰氨基、氨基甲酰基和脲基）、脒基、亚氨基、氢硫基、烷基硫代、芳基硫代、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酰基、氨基磺酰、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氨基、杂环基、烷基芳基、或芳基或杂芳基部分。芳基还可以与脂环或不是芳族的杂环稠合或桥接，以便形成多环（例如，1,2,3,4-四氢化萘）。

[0059]将注意到，本发明的一些化合物的结构包括不对称碳原子。由此也应当理解，源于这类不对称性的异构体（例如所有对映异构体和非对映异构体）被包括在本发明的范围之内。这类异构体可通过典型的分离技术和通过立体化学控制分析以基本上纯的形式获得。而且，在本申请中讨论的结构以及其它化合物和部分也包括其所有互变异构体。此处所述的化合物可通过本领域公认的合成策略获得。

[0060]此外，短语“其任何组合”意指任何数目的所列官能团和分

子可以被组合，以产生较大的分子结构。例如，术语“苯基”、“羰基”（或“=O”）、“-O-”、“-OH”和 C<sub>1-6</sub>（即，-CH<sub>3</sub> 和 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）可以被组合，形成 3-甲氧基-4-丙氧基苯甲酸取代基；或者术语“酸”（即，-COOH）和 C<sub>1-6</sub>（即，-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）可以被组合，形成乙酯取代基。也应当理解，当将官能团和分子组合以产生较大的分子结构时，氢可被除去或加入，根据满足每个原子的价态所需。

[0061]如此处所使用，术语“可药用盐”是指从药学上可接受的非毒性酸制备的本发明的盐，所述酸包括无机酸和有机酸。合适的非毒性酸包括无机和有机酸，例如乙酸、苯甲磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸(pamoic)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对苯磺酸等。特别优选的盐是本发明的化合物的钠盐、赖氨酸盐和银盐。

[0062]如此处所使用，术语“神经营养因子”或“神经营养蛋白”（本文中也称为“NT”）是指通常为二聚体形式的蛋白家族成员，其在结构上同源於 NGF。该术语包括前体（前神经营养蛋白，例如，pro-NGF）和成熟蛋白，所述前体和成熟蛋白包括三个表面 3-发夹环、一个 p 股、一个内部转角区以及 N-和 C-端。神经营养蛋白促进至少一种与脊椎动物神经元存活、分化和功能相关的生物活性，如使用例如在 US 2002/0169182A1 和 Riopelle *et al.*, *Can J. of Phys. and Pharm.* 60:707 (1982); Harrington *et al.* *PNAS USA* 101(16):6226-6230, (2004))中描述的分析所测定。神经营养因子包括例如脑衍生神经营养因子(BDNF)、NGF、神经营养蛋白 3(NT-3)、神经营养蛋白 4/5 (NT-4/5)和神经营养蛋白 6 (NT-6) (R. M. Lindsay *et al.*: *TINS*, vol. 17, p. 182 (1994) and R. M. Lindsay: *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* vol. 351, p. 365-373 (1996))。此外，睫状节神经细胞营养因子(CNTF)、神经胶质衍生神经营养因子(GDNF)、神经胶质细胞生长因子(GGF2)、中枢神经生长因子(AF-1)、肝细胞生长因子 (HGF) (A. Ebens *et al.*, *Neuron*, vol. 17, p. 1157-1172 (1996))也被认为是神经营养因子。而且，上述神经营养因子的生物技术工程化的产品——其通过常规基因工程技术进行的部分取代、添加、

缺失或去除得到——也被包括在本发明的神经营养因子的范围内，只要这类产品表现出天然存在的神经营养因子的生物活性。

[0063]如此处所使用，术语“神经营养蛋白受体”（也被称为“NTR”）意指结合神经营养蛋白的受体。在一些实施方式中，神经营养蛋白受体是受体酪氨酸激酶家族的成员，一般被称为“Trk”受体或“Trks”，其表达于细胞表面。Trk 家族包括但不限于 TrkA、TrkB 和 TrkC。在具体的实施方式中，神经营养蛋白是 TrkA。在其它实施方式中，神经营养蛋白受体是 p75<sup>NTR</sup>，也称为 p75 或低亲和性神经生长因子受体或共同神经营养蛋白受体。这些受体可以来自表达神经营养蛋白受体的任何动物物种（例如，人、鼠、兔、猪、马等），并包括全长受体、它们的截短形式和变体形式，所述变体形式诸如通过选择性剪接和/或插入的那些、和天然存在的等位基因变体、以及这类受体的功能性衍生物。

[0064]“神经营养蛋白介导的活性”是在存在神经营养蛋白的情况下通常被直接或间接调节（例如，抑制或促进）的生物活性。神经营养蛋白介导的活性包括：例如，神经营养蛋白结合于 p75<sup>NTR</sup> 受体或神经营养蛋白结合于 Trk 受体之一（例如，TrkA）、促进神经营养蛋白受体二聚化和/或磷酸化、神经元存活、包括神经元突起形成和神经突增生的神经元分化、神经传递和诸如酶的诱导等生物化学变化的能力。由具体的神经营养蛋白如 NGF 或 pro-NGF 介导的生物活性在本文通过提及该神经营养蛋白而被提及，例如 NGF-介导的活性。（注意，“NGF-介导的活性”还包括“pro-NGF 介导的活性”。）为确定化合物抑制神经营养蛋白介导的活性的能力，可使用常规的体内和体外测定。例如，诸如在 US 2002/0169182 A1 中描述的测定等受体结合测定，可用于评价化合物抑制神经营养蛋白/受体结合的程度。神经突存活和增生的抑制也可使用由 Riopelle 等人在 *Can. J. of Phys. and Pharm.*, 1982, 60: 707 中描述的体外测定来确定。用于确定化合物抑制神经营养蛋白介导的活性的能力的体外和体内测定的其它例子被描述于本申请的“发明实施方式”部分。

[0065]如此处所使用，“神经传递”是小信号传导分子——称为神

经递质——以经调节的方式从神经元迅速传递至另一个细胞的过程。典型地，在与传入动作电位有关去极化之后，神经递质从突触前神经末梢分泌。然后，神经递质通过突触间隙扩散，以作用于突触后细胞上的特异受体，该突触后细胞最通常是神经元，但也可以是另一种细胞类型（例如，神经肌肉接头处的肌纤维）。神经递质的作用可以是兴奋性的——使突触后细胞去极化，或抑制性的——导致超极化。神经传递可由神经调制物快速增加或降低，该神经调制物通常作用于突触前或突触后。神经营养蛋白家族（尤其是 NGF 和 BDNF）已表现出对各种神经细胞类型具有显著的神经调制效应(Lohof *et al.*, *Nature*. 363(6427):350-3 (1993); Li *et al.* *J Neurosci.* 18(24):10231-40. (1998))。BDNF 也已经表现出类似神经递质的行为，其直接作用于靶细胞，以通过快速且直接对某些离子通道进行门控来改变兴奋性(Rose *et al.*, *Bioessays*. 26(11):1185-94. (2004))。

[0066]存在几种研究神经传递的简易方式。使用 HPLC、放射标记的神经递质或其它方法，可直接将从培养的神经元释放的神经递质。通过染料例如 FM 1-43、突触小泡循环的荧光标记物可对神经传递进行评估。而且，神经元之间的神经传递可使用标准的电生理技术进行直接监测，如同神经营养蛋白对离子通道电流的任何直接的神经递质样效应也可以一样。这些不同的方法已经被用于研究神经营养蛋白例如 BDNF 和 NGF 对神经递质释放和神经传递的影响(Lohof *et al.*; Li *et al.*; Rose *et al.*)。

[0067]如此处所使用，术语“接触”是指使本发明的化合物与靶标如 NGF、p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 以这样的方式放在一起：所述化合物可影响所述靶标的活性，或直接进行，即通过与靶标本身相互作用；或间接进行，即通过与所述靶标的催化活性依赖的另一靶标相互作用。例如，本发明的化合物可通过直接接触（例如，结合于）TrkA 或通过接触（例如，结合于）可影响 TrkA 的活性的 p75<sup>NTR</sup> 来影响 TrkA 的活性。这类“接触”可以“体外”或“体内”进行，所述“体外”即在试管、培养皿等中，所述“体内”，即施用于受试者，诸如小鼠、大鼠或人。在试管中，接触可以仅包括化合物和感兴趣的靶标，或者它可包括全



细胞的接触。细胞也可在细胞培养皿上维持或生长，且与该环境中的发明化合物接触。“接触”可指化合物直接结合靶标或接近靶标。

[0068]神经营养蛋白介导的活性的例子包括但不限于疼痛（例如，炎性痛、急性痛、慢性恶性痛、慢性非恶性痛和神经性疼痛）、炎症病症、泌尿生殖和胃肠系统疾病和病症、以及神经疾病（例如，神经变性病或神经精神病）。

[0069]“疼痛”被定义为与真实的或潜在的组织损伤有关的感觉上和情绪上的不愉快体验，或以这类损伤加以描述（国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain) – IASP）。疼痛最通常基于持续时间（即，急性与慢性痛）和/或基础的病理生理学（即，伤害性与神经性疼痛）。

[0070]急性痛可被描述为与情绪和认知以及感觉上的特征有关的不愉快体验，所述特征发生于对组织创伤和疾病的应答中以及作为防御机制。急性痛通常伴随有病理状态（例如，创伤、手术、产程、医疗操作、急性病态），并且疼痛随着主要损伤的痊愈而消退。急性痛主要是伤害性的，但也可以是神经性的。

[0071]慢性痛是延续至治愈期外的疼痛，其可识别的病理水平通常较低且不足以解释疼痛的存在、强度和/或程度（美国疼痛学会 (American Pain Society) – APS）。与急性痛不同，慢性痛无适应性目的。慢性痛可以是伤害性的、神经性的或两者，且由损伤（例如，创伤或手术）、恶性症状或多种慢性症状（例如，关节炎、纤维肌痛和神经病）引起。在一些情况下，慢性痛开始出现而无明显原因。

[0072]“伤害性疼痛 (Nociceptive pain)”是由于组织和器官的损伤而导致的疼痛。伤害性疼痛由机体的浅组织或深组织中的痛觉受体的正在进行的激活引起。“伤害性疼痛”被进一步表征为“躯体痛”——包括“皮肤痛”和“深层躯体痛”，以及“内脏痛”。

[0073]“躯体痛”包括“皮肤痛”和“深层躯体痛”。皮肤痛是由皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、疾病、紊乱或赘生物引起的。与皮肤痛相关的病症的例子包括但不限于刀伤、烧伤、感染、撕裂、以及创伤性损伤和术后或手术疼痛（例如，在切口处）。

[0074] “深层躯体痛”是由肌肉骨骼组织——包括韧带、腱、骨、血管和结缔组织——的损伤、疾病、紊乱或赘生物引起的。深层躯体痛或与深层躯体痛有关的症状的例子包括但不限于扭伤、骨折、关节痛、血管炎、肌痛和肌筋膜炎。关节痛是指由受到损伤（诸如挫伤、断裂或错位）和/或发炎（如关节炎）的关节引起的疼痛。血管炎是指伴随疼痛的血管发炎。肌肉痛是指起源于肌肉的疼痛。肌筋膜炎是指滋生于筋膜和/或肌肉的损伤或炎症的疼痛。

[0075] “内脏”痛与机体器官和内腔的损伤、炎症、疾病或赘生物有关，包括但不限于循环系统、呼吸系统、胃肠系统、泌尿生殖系统、免疫系统、以及耳、鼻和喉。内脏痛极其难以定位，并且对于内脏组织的几种损伤表现出“牵引”痛，其感觉位于与损伤部位完全不相关的区域。例如，心肌缺血（流向一部分心脏肌肉组织的血流的损失）可能是最著名的牵引痛的例子；该感觉可能以限制性感觉（a restricted feeling）发生于上胸中，或以疼痛发生于左肩、臂或甚至手中。假性肢痛是来自不再具有的肢或不再从其获得生理信号的肢的疼痛感觉——一种几乎由截肢者和四肢瘫痪者普遍报道的体验。

[0076] “神经性疼痛”或“神经原性痛”是由神经系统的原发损害、机能障碍或干扰而引发或引起的疼痛。“神经性疼痛”可作为外周神经系统（“外周神经性疼痛”）和/或中枢神经系统（“中枢性痛”）的创伤、炎症、疾病或赘生物的结果而发生。例如，神经性疼痛可由经刺激的、萎缩的、受挤挟的、切断的或发炎（神经炎）的一条神经或多条神经引起。存在许多神经性疼痛综合征，例如糖尿病性神经痛、三叉神经痛、带状疱疹后神经痛（“带状疱疹”）、中风后疼痛和复杂性局部疼痛综合征（也称为交感反射性营养不良或“RSD”和灼痛）。

[0077] 如此处所使用，术语“炎性疾病或病症”包括由炎症至少部分地导致的或加重的疾病或病症，所述炎症一般以增加的血流、水肿、免疫细胞激活（例如，增殖、细胞因子产生、或增强的吞噬作用）、发热、发红、肿胀、疼痛和患病组织和器官的功能丧失为特征。炎症的原因可以是由于躯体损伤、化学物质、微生物、组织坏死、癌症或其它药剂导致的。炎性疾病包括急性炎性疾病、慢性炎性疾病、和复发

性炎性疾病。急性炎性疾病——尽管它们可以持续几周——通常具有相对短的持续时间，并持续大约几分钟至大约一到两天。急性炎性疾病的主要特征包括增加的血流、流体和血浆蛋白的渗出（水肿）和例如嗜中性粒细胞等淋巴细胞的迁移。一般地，慢性炎性疾病具有较长的持续时间，例如，数周到数月或数年或更长，并且在组织学上与淋巴细胞和巨噬细胞的存在以及与血管和结缔组织的增生相关。复发性炎性疾病包括在一段时间后复发或具有周期性发作的疾病。一些疾病可落入一个或多个种类。

[0078]如此处所使用，术语“神经疾病”和“神经原性疾病”是指神经系统的损伤、疾病和机能障碍，神经系统包括外周神经系统和中枢神经系统。。神经疾病和神经原性疾病包括但不限于与神经营养蛋白介导的生物活性相关的疾病和症状。神经疾病的例子包括但不限于阿耳茨海默病、癫痫、癌症、神经肌肉病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、中风、脑缺血、神经病（例如化疗诱导的神经病、糖尿病性神经病）、视网膜色素退化、杭廷顿舞蹈病、和帕金森病、以及运动失调性毛细血管扩张症。

[0079]如此处所使用，“神经病”被定义为传送信息至大脑和脊髓或从大脑和脊髓带走信息的神经的障碍，导致一种或多种疼痛、感觉丧失、以及无法控制肌肉。在一些情况下，控制血管、肠和其它器官的障碍导致异常的血压、消化问题以及其它基本机体过程的丧失。外周神经病可包括对单一神经或神经组的损伤（单一神经病变）或可侵袭多个神经（多发性神经病）。

[0080]术语“经治疗的（treated）”、“治疗（treating）”或“治疗（treatment）”包括与正被治疗的疼痛、炎性疾病、神经疾病、泌尿生殖疾病或胃肠疾病相关（例如，与神经营养蛋白介导的活性相关或由其导致的）的至少一种症状的减轻或缓解。在一些实施方式中，治疗包括通过 NT/NTR 调节化合物诸如 NGF/NTR 调节化合物，调节神经营养蛋白（例如，单体或二聚体）和其受体的相互作用，其依次减轻或缓解与正被治疗的神经营养蛋白介导的活性直接或间接相关或由其导致的至少一种症状。例如，治疗可以是减轻疾病的一种或多种症状

或完全消除一种疾病。

[0081]如此处所使用，化合物的“治疗有效量”这一短语是治疗或预防疼痛、炎性疾病、神经疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病（例如预防神经营养蛋白介导的活性的各种形态和躯体的症状）所必需的或足够的量。在一例子中，化合物的有效量是足以在受试者中缓解疾病诸如疼痛、炎症、神经疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病的至少一种症状的量。

[0082]术语“受试者”意图包括能够经受或患有神经营养蛋白状态或神经营养蛋白相关疾病、或任何直接或间接涉及神经营养蛋白信号传导的疾病的动物。在另一个实施方式中，受试者还意图包括动物，其能够患有疼痛、炎性疾病、神经疾病、呼吸疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病。受试者的例子包括哺乳动物，例如人、狗、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人动物。在一些实施方式中，受试者是人，例如，患有疼痛、炎性疾病、神经疾病、呼吸疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病（例如，与神经营养蛋白相关活性相关）的人、处于患上上述疾病的风险的人、或潜在能够患上上述疾病的风险的人。

[0083]词汇“NT/NTR 调节剂”是指调节——即抑制、促进或另外改变——与神经营养蛋白与神经营养蛋白受体的相互作用的化合物。例如，“NT/NTR 调节剂”是指调节例如抑制、促进、或另外改变 NGF（或 proNGF）与 p75<sup>NTR</sup>、TrkA、或 p75<sup>NTR</sup> 和 TrkA 的相互作用的化合物。NGF/NTR 调节剂的例子包括式 16、17、18、19、20、21 和 22 的化合物，包括其盐，例如，可药用盐。NGF/NTR 调节剂的另外的例子包括表 1 的化合物，或其衍生物和片段，包括它们的盐，例如，可药用盐。式 16、17、18、19、20、21 和 22 的化合物以及表 1 的化合物，即本发明的 NT/NTR 调节剂或 NGF/NTR 调节剂，在本文也被称为“本发明的化合物”。在具体的实施方式中，本发明的 NGF/NTR 调节剂，包括表 1 的化合物，可被用于在需要治疗的受试者中治疗与疼痛、炎性疾病、神经疾病、呼吸疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病相关的疾病或病症。在另一个实施方式，本发明的化合物，包括表 1 的化合物，可用

于在需要治疗的受试者中治疗炎性疾病。

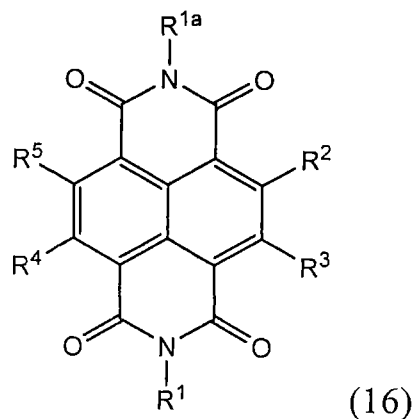
### 神经营养蛋白/神经营养蛋白受体相互作用的调节剂

[0084]一方面，本发明提供了调节神经营养蛋白与神经营养蛋白受体的化合物。在一些实施方式中，所述化合物调节神经生长因子(NGF)和/或其前体与神经营养蛋白受体(NTR)的相互作用。在其它实施方式中，所述化合物调节 NGF 和/或其前体与 p75<sup>NTR</sup> 受体的相互作用。又在其它实施方式中，所述化合物还调节 NGF (或 proNGF)与 TrkA 受体的相互作用。在进一步的实施方式中，所述化合物调节 NGF (或 proNGF)与 p75<sup>NTR</sup> 和 TrkA 受体的相互作用。

[0085]另一方面，本发明的化合物在需要治疗的受试者中治疗与疼痛、炎性疾病、神经疾病、呼吸疾病、胃肠疾病或泌尿生殖疾病相关的疾病或病症，包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0086]不被理论所限制，认为本发明的化合物例如 NGF/NTR 调节剂的电负性原子在生理条件下携带完全或部分负电荷，并由此可与 NGF 赖氨酸残基的带正电侧链进行静电相互作用。因此，将存在相互作用，诸如，氢键相互作用、离子/离子相互作用、离子/偶极相互作用或偶极/偶极相互作用。NGF/NTR 调节剂的疏水区或部分可通过疏水相互作用与 NGF 的疏水区相互作用。不被理论所限制，认为本发明的化合物可以干扰从而调节 NGF 与 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的相互作用。

[0087] 在一个实施方式中，发明的化合物是通式 16 的化合物，



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立选自氢原子、-N(H)-、烷基、烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、氨磺酰、芳基、杂芳基、环烷基、

杂环烷基、酰胺、酯、醚、硫醚、烯烃、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基及其组合；或其可药用盐。

[0088] 在式16的另一个实施方式中，其中 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

[0089] 其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

[0090] 式16的另一个实施方式，其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立选自氢、 $C_1-C_6$ -烷基、卤素、 $NO_2$ 、 $COOH$ 和 $N(R^8)R^9$ ，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}烷基)_{0-1}G$ ，其中G选自 $-COOH$ 、 $-PO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OC_{1-4}烷基$ 、 $-SC_{1-4}烷基$ 、芳基、 $C_1-C_6$ -烷基、 $-C(O)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(O)C_{1-4}烷基$ 和 $-C(O)$ -芳基。

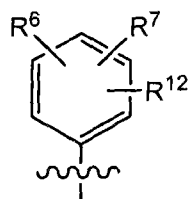
[0091] 式16的又另一个实施方式中， $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢，和 $R^1$ 和 $R^{1a}$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中 $R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $-OH$ 、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和x是0、1、2、3或4。

[0092] 式16的又另一个实施方式中， $R^{13}$ 选自 $-COOH$ 、咪唑基、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-OH$ 、吗啉代、哌嗪基、 $-PO_3H$ 、 $-PO_3C_{1-4}烷基$ 和 $-NO_2$ 。

[0093] 式16的又另一个实施方式中， $R^{13}$ 选自 $-COOH$ 和 $-COONa^+$ 。式16的又另一个实施方式中，x是3且 $R^{13}$ 是 $COOH$ 。式16的又另一个实

实施方式中,  $R^{13}$  是  $C(O)N(R^8)R^9$  或  $N(R^8)R^9$ , 其中  $R^8$  和  $R^9$  各自独立选自  $-H$  和  $-(C_{1-4}\text{烷基})_{0-1}G$ , 其中  $G$  选自  $-COOH$ 、 $-H$ 、 $-PO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OC_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-SC_{1-4}\text{烷基}$ 、芳基、 $-C(O)OC_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)C_{1-4}\text{烷基}$  和  $-C(O)$ -芳基; 或  $N(R^8)R^9$  是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

[0094] 式16的又一个实施方式中, 其中  $R^{13}$  是  $NH_2$  或  $N(CH_3)_2$ 。式16的又一个实施方式中,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是氢, 且  $R^1$  和  $R^{1a}$  是:



$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^{12}$  各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

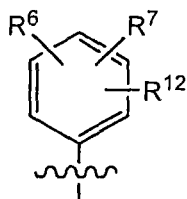
[0095] 式16的又一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-N(H)C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}\text{烷基}$ 、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_1-C_4$ -烷基-酯; 和  $R^{12}$  是氢。

[0096] 式16的又一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、 $SO_3H$ 、氯、氟、 $-OH$ 、 $-COOH$  和  $-COO^-Na^+$ ; 和  $R^{12}$  是氢。式17的又一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $-COOH$ ; 或  $R^6$  是氯,  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $-COOH$ ; 或  $R^6$  和  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $SO_3H$ 。

[0097] 式16的又一个实施方式中,  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  是氢,  $R^1$  是  $(CH_2)_xR^{13}$ , 其中

$R^{13}$  选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $-OH$ 、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基;  $x$  是0、1、2、3或4; 和

$R^{1a}$ 是:



其中

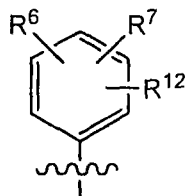
$R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^{12}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

[0098] 式16的又另一个实施方式中, $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ ,其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}烷基)_{0-1}G$ ,其中G选自 $-COOH$ 、-H、 $-PO_3H$ 、 $-SO_3H$ 、-Br、-Cl、-F、 $-OC_{1-4}烷基$ 、 $-SC_{1-4}烷基$ 、芳基、 $-C(O)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(O)C_{1-4}烷基-COOH$ 、 $-C(O)C_{1-4}烷基$ 和 $-C(O)$ -芳基;或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。在又另一个实施方式中, $R^{13}$ 是 $NH_2$ 或 $N(CH_3)_2$ 。

[0099] 式16的又另一个实施方式中, $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢, $R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ,其中 $R^{13}$ 选自 $-COOH$ 、咪唑基、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、-OH、吗啉代、哌嗪基、 $-PO_3H$ 、 $-PO_3C_{1-4}烷基$ 和 $-NO_2$ ;

x是0、1、2、3或4; 和

$R^{1a}$ 是



其中  $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-N(H)C(O)C_{1-4}烷基$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}烷基$ 、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_1-C_4$ -烷基-酯; 和

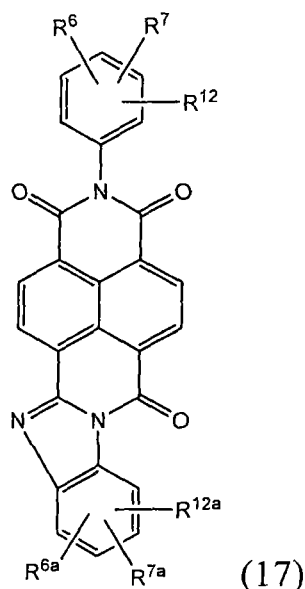
$R^{12}$  是氢。

[0100] 式 16 的又另一个实施方式中,其中 x 是 3 和  $R^{13}$  是  $COOH$ ,



$R^6$  和  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $-\text{COOH}$ ; 或  $R^6$  是氯,  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $-\text{COOH}$ ; 或  $R^6$  和  $R^{12}$  是氢, 且  $R^7$  是  $\text{SO}_3\text{H}$ 。

[0101] 在又一个实施方式中, 本发明的化合物是式 17 的化合物:



其中,  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{12a}$ 各自独立选自氢、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $\text{C}_{3-6}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-6}$ -杂环烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $\text{C}_{1-6}$ -烷基-酯、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基及其组合或其可药用盐。

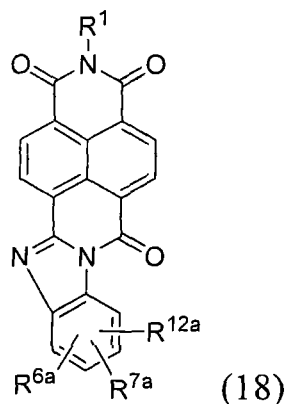
[0102] 在式17的一个实施方式中,  $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 和 $R^{7a}$ 各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}_{1-4}$ 烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和 $\text{C}_{1-4}$ -烷基-酯; 和 $R^{12}$ 和 $R^{12a}$ 是氢。

[0103] 在式 17 的又一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、氯、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ;  $R^{12}$  是氢;  $R^{6a}$  选自氢、氯、氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$  和  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ; 且  $R^{7a}$  和  $R^{12a}$  是氢。

[0104] 在式 17 的又一个实施方式中,  $R^6$  是  $\text{COOH}$ ,  $R^7$  是  $\text{Cl}$ ,  $R^{6a}$  是  $-\text{H}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{COOCH}_3$  或  $\text{Cl}$ , 且  $R^{7a}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{12a}$  是氢。在式 17 的又一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^{6a}$  是  $\text{COOH}$ , 且  $R^7$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{12a}$  是

氢。

[0105] 在一个实施方式中，本发明的化合物是式 18 的化合物



其中， $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{12a}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噁吩基、噁唑基、硝基、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；和

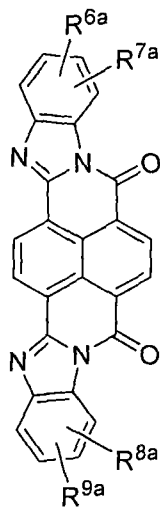
$R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中  $R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噁唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和

$x$ 是0、1、2、3或4。

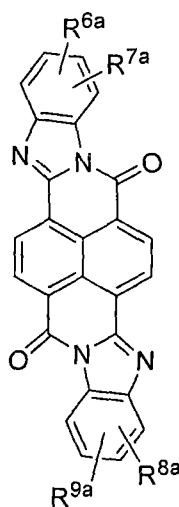
[0106] 在式18的一个实施方式中， $R^{13}$ 选自-COOH、咪唑基、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-OH、吗啉代、哌嗪基、-PO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>C<sub>1-4</sub>烷基和-NO<sub>2</sub>。在式18的另一个实施方式中， $x$ 是3，且 $R^{13}$ 是COOH。在式18的又另一个实施方式中， $R^{13}$ 是C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>各自独立选自-H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>0-1</sub>G，其中G选自-COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-OC<sub>1-4</sub>烷基、-SC<sub>1-4</sub>烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基和-C(O)-芳基；或N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。在式18的另一个实施方式中， $R^{13}$ 是NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0107] 在一个实施方式中，本发明的化合物是式 19 或 20 的化合

物



(19)



(20)

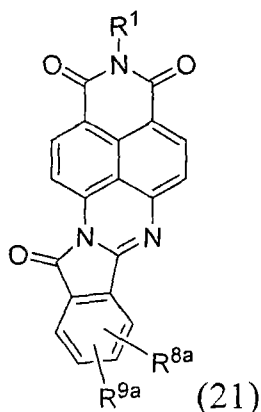
和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物；

其中

$R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 和 $R^{9a}$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、四唑基、砜、脒、硫脒、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

[0108] 在式 19 或 20 的一个实施方式中， $R^{6a}$ 和 $R^{8a}$ 是氢，且 $R^{7a}$ 和 $R^{9a}$ 是 $COONa$ ；或 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 和 $R^{9a}$ 是氢。

[0109] 在一个实施方式中，本发明的化合物是式 21 的化合物：



(21)

和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物接触；

其中

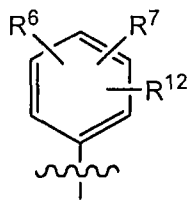
$R^1$ 、 $R^{8a}$ 和 $R^{9a}$ 各自独立选自氢原子、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噁吩基、噁唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噁吩基、噁唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

[0110] 在式21的一个实施方式中， $R^1$ 是 $(CH_2)_xR^{13}$ ，其中 $R^{13}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、氨基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噁唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和 $x$ 是0、1、2、3或4。

[0111] 在式21的另一个实施方式中， $R^{13}$ 是 $C(O)N(R^8)R^9$ 或 $N(R^8)R^9$ ，其中 $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立选自-H和 $-(C_{1-4}烷基)_{0-1}G$ ，其中 $G$ 选自-COOH、-H、- $PO_3H$ 、- $SO_3H$ 、-Br、-Cl、-F、- $OC_{1-4}烷基$ 、- $SC_{1-4}烷基$ 、芳基、- $C(O)OC_{1-6}烷基$ 、- $C(O)C_{1-4}烷基-COOH$ 、- $C(O)C_{1-4}烷基$ 和- $C(O)$ -芳基；或 $N(R^8)R^9$ 是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

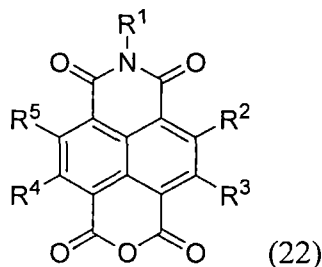
[0112] 在式21的另一个实施方式中， $R^{13}$ 是 $NH_2$ 或 $N(CH_3)_2$ 。在式21的又一个实施方式中， $x$ 是3， $R^{13}$ 是COOH， $R^{8a}$ 是H和 $R^{9a}$ 是COOH。在式21的又一个实施方式中， $R^1$ 是



其中  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^{12}$  各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

[0113] 在式 21 的又一个实施方式中， $R^6$  和  $R^7$  各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ -烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$  烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和  $C_{1-4}$ -烷基-酯；和  $R^{12}$  是氢。在式 21 的又一个实施方式中， $R^6$  是  $COOH$ ， $R^7$  是  $Cl$ ， $R^{12}$  是  $H$ ， $R^{8a}$  是  $H$  且  $R^{9a}$  是  $COOH$ 。

[0114] 在一个实施方式中，本发明化合物是式 22 的化合物



和其可药用盐、对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物接触；

其中

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立选自氢原子、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、氰基、 $C_{1-6}$ -烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、 $C_{3-6}$ -环烷基、 $C_{3-6}$ -杂环烷基、 $C_{1-6}$ -烷基-酰胺、 $C_{1-6}$ -烷基-酯、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $S-C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烯、呋喃基、噁吩基、噻唑基、硝基、 $C_{1-6}$ -烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基；

其中所述烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基可以进一步用  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、卤素、羟基、酸、

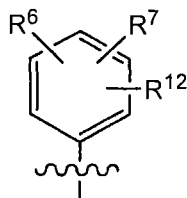
氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、O-C<sub>1-6</sub>-烷基、S-C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或氮杂环庚烷基进行一次或多次独立取代。

[0115] 在式22的一个实施方式中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>是氢，且每一R<sup>1</sup>是：(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>13</sup>，其中R<sup>13</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、氨基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、-OH、卤素、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、硝基、C<sub>1-6</sub>-烯、四唑基、砜、脲、硫脲、吗啉代、哌嗪基、哌啶基和氮杂环庚烷基；和x是0、1、2、3或4。

[0116] 在式22的另一个实施方式中，R<sup>13</sup>是C(O)N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>或N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>，其中R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>各自独立选自-H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>0-1</sub>G，其中G选自-COOH、-H、-PO<sub>3</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-Br、-Cl、-F、-OC<sub>1-4</sub>烷基、-SC<sub>1-4</sub>烷基、芳基、-C(O)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基-COOH、-C(O)C<sub>1-4</sub>烷基和-C(O)-芳基；或N(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup>是吡咯基、四唑基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、二甲基吡咯基、咪唑基、吗啉代。

[0117] 在式22的另一个实施方式中，R<sup>13</sup>是NH<sub>2</sub>或N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在式22的又另一个实施方式中，R<sup>13</sup>选自-COOH、咪唑基、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H、-OH、吗啉代、哌嗪基、-PO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>C<sub>1-4</sub>烷基和-NO<sub>2</sub>；在式22的又另一实施方式中，R<sup>13</sup>选自-COOH和-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>；在式22的又另一实施方式中，x是3且R<sup>13</sup>是-COOH。

[0118] 在式22的又另一个实施方式中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>是氢，且R<sup>1</sup>和R<sup>1a</sup>是：



其中

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>12</sup>各自独立选自氢、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、氨基、卤素、酸、氰基、C<sub>1-6</sub>-烷基-氨磺酰、芳基、杂芳基、C<sub>3-6</sub>-环烷基、C<sub>3-6</sub>-杂环烷基、C<sub>1-6</sub>-烷基-酰胺、C<sub>1-6</sub>-烷基-酯、呋喃基、噻吩基、噻唑基、

硝基、C<sub>1-6</sub>-烯、四唑基、砒、脲、硫脲、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和氮杂环庚烷基。

[0119] 在式 22 的又一个实施方式中，R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立选自氢、卤素、羟基、三卤甲基、氰基、硝基、-N(H)C(O)C<sub>1-4</sub>-烷基、-NH<sub>2</sub>、-N(H)C(O)C<sub>1-4</sub> 烷基、甲氧基、吗啉代、哌嗪基和 C<sub>1-4</sub>-烷基-酯；和 R<sup>12</sup> 是氢。

[0120] 在式 22 的又一个实施方式中，R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立选自氢、SO<sub>3</sub>H、氯、氟、-OH、-COOH 和 -COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>；和 R<sup>12</sup> 是氢。在式 22 的又一个实施方式中，R<sup>6</sup> 和 R<sup>12</sup> 是氢，且 R<sup>7</sup> 是 -COOH；或 R<sup>6</sup> 是氯，R<sup>12</sup> 是氢，且 R<sup>7</sup> 是 -COOH。

[0121] 应当理解，所有上面描述的式 1、3、4、6、7、11、13、14、7A、7B、10A、10B 和 11A 的化合物将进一步包括如满足各个原子的价态所需的相邻原子之间的双键和/或氢。也就是说，双键和/或氢被加入，以为下列类型的原子的每一个提供下列数量的总键：碳：四个键；氮：三个键；氧：两个键；以及硫：二至六个键。

[0122] 在本发明的具体实施方式中，式 1、3、4、6、7、11、13、14、7A、7B、10A、10B 和 11A 的 NGF/NTR 调节剂是表 1 的化合物的任何一个或它们的衍生物和片段，包括它们的盐，例如可药用盐。

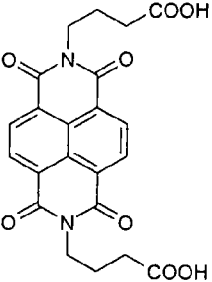
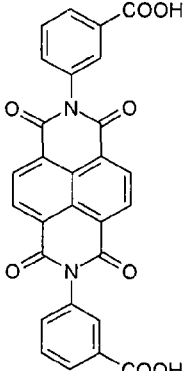
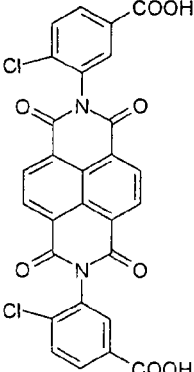
[0123] 在另一实施方式中，本发明涉及式 1、3、4、6、7、11、13、14、7A、7B、10A、10B 和 11A 的 NGF/NTR 调节剂，包括它们的盐，例如可药用盐。本发明的具体实施方式涉及表 1 的调节化合物或它们的衍生物，包括它们的盐，例如可药用盐。

[0124] 在又一实施方式中，本发明涉及药学组合物，其包括本文所述的 NT/NTR 调节化合物和药学上可接受的载体。

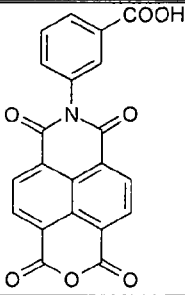
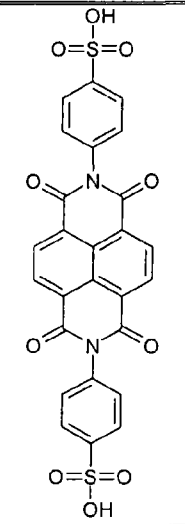
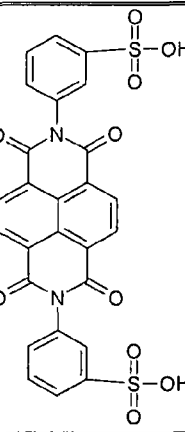
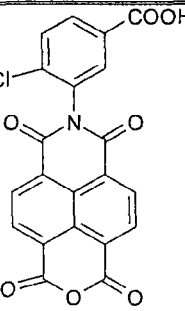
[0125] 在另一实施方式中，本发明包括含有本文所述的本发明化合物的任何新颖的化合物或药物组合物。例如，含有本文(例如，表 1)所述的化合物的化合物和药物组合物是本发明的一部分，其包括它们的盐，例如，可药用盐。

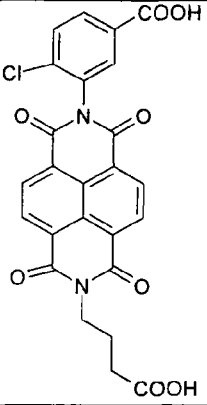
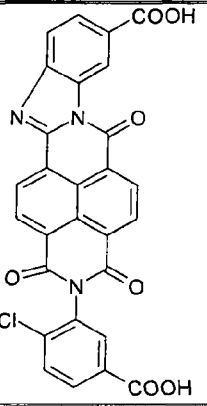
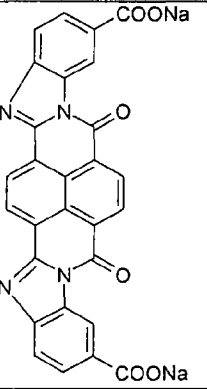
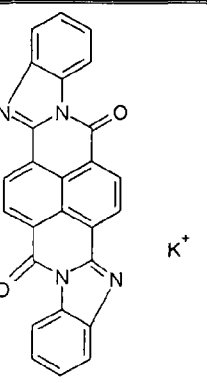
[0126] 获得表 1 所述的 PC12 数据的方法在本文中被描述于实施例 1 中。每个实验被进行至少一次，其中对于每一数据点，n 值为 4。(n/a

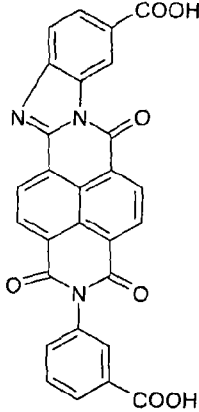
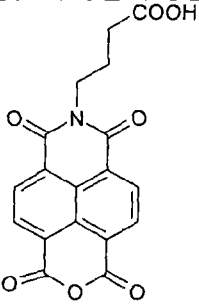
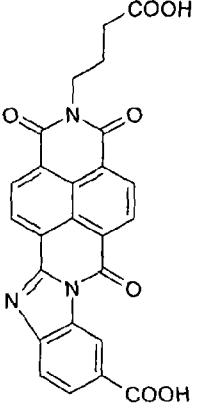
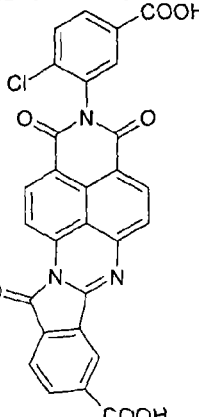
= 未得到)

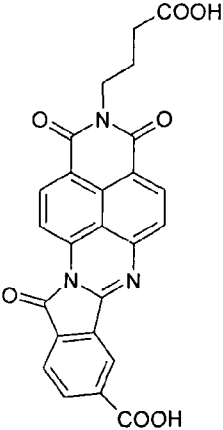
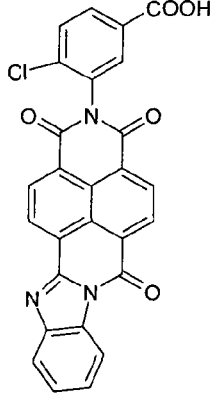
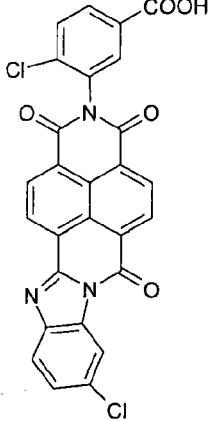
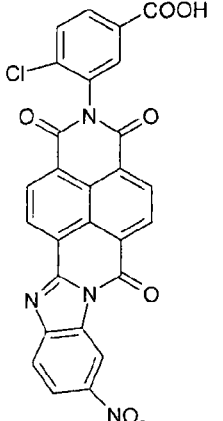
表 1				
		PC12 (TrkA & p75)		
		单点 (% 最大结合)		Abfix IC50
化合物名称	结构	浓度 ( $\mu\text{M}$ )	平均	平均
4-[7-(3-羧基-丙基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[1mn][3,8]异喹啉-2-基]-丁酸 (12)		n/a	n/a	***
3-[7-(3-羧基-丙基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[1mn][3,8]异喹啉-2-基]-4-苯甲酸 (17)		n/a	n/a	***
3-[7-(1-氯-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[1mn][3,8]异喹啉-2-基]-4-氯-苯甲酸 (18)		50	***	***

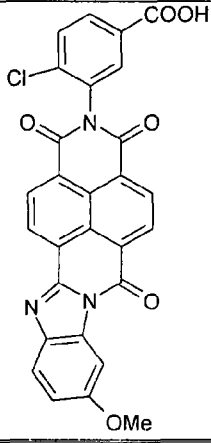
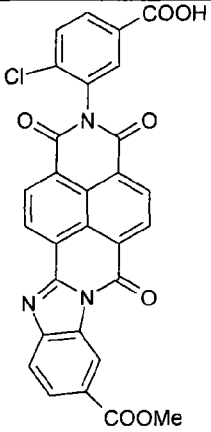


3-(1,3,6,8-四氧代-1,3,6,8-四氢化-2-乙二酸-7-乙酰唑胺-吡啶-7-基)-苯甲酸 (45)		n/a	n/a	*
4-(1,3,6,8-四氧代-7-(4-苯磺酸)-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[1mn][3,8]异喹啉-2-基)-苯磺酸 (54)		50	***	n/a
3-(1,3,6,8-四氧代-7-(3-苯磺酸)-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[1mn][3,8]异喹啉-2-基)-苯甲酸 (55)		50	**/ ***	*
4-氯-3-(1,3,6,8-四氧代-1,3,6,8-四氢化-2-乙二酸-7-乙酰唑胺-吡啶-7-基)-苯甲酸 (58)		50	***	***

<p>3-[7-(3-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[lmn][3,8]异喹啉-2-基]-4-氯代-苯甲酸 (59)</p>		50	***	***
<p>2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (90)</p>		0.2	***	***
<p>1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]二菲咯啉-9-羧酸 (91) (异构体混合物)</p>		n/a	n/a	***
<p>1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]二菲咯啉-钾盐 (92)</p>		50	*	n/a

<p>2-(3-羧基-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]二菲咯啉-9-羧酸 (93)</p>		50	**	***
<p>4-(1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-2-乙二酸-吡啶-7-基)-丁酸 (94)</p>		25	***	***
<p>2-(3-羧基-丙基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (95)</p>		25	*	n/a
<p>两种异构体的混合物 (96)</p>		n/a	n/a	***

<p>两种异构体的混合物 (97)</p>		n/a	n/a	***
<p>2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9 (98)</p>		25	***	***
<p>2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-9-氯代-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉 (99)</p>		10	***	***
<p>2-(5-羧酸-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-9-硝基-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉 (100)</p>		10	***	***

<p>2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-9-甲氧基-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉 (101)</p>		10	**	***
<p>甲基-2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]咪唑并-9-羧酸酯 (102)</p>		10	*	***

### %最大结合范围

5

$$0 < *** < 30$$

$$30 < ** < 50$$

$$* > 50$$

10

### IC<sub>50</sub> 范围

$$0 < *** < 10$$

$$10 < ** < 20$$

$$* > 20$$

15

[0127]在发明的一个实施方式中, 2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]菲咯啉-9-羧

酸(化合物 90)被用于治疗受试者的疼痛。

[0128]在本发明的另一个实施方式中，2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9-羧酸(化合物 90)被用于治疗受试者的炎症。

[0129]在发明的一个实施方式中，3-[7-(1-氯代-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[*lmn*][3,8]异喹啉-2-基]-4-氯代-苯甲酸(化合物 18)被用于治疗受试者的疼痛。

[0130]在发明的另一个实施方式中，3-[7-(1-氯代-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[*lmn*][3,8]异喹啉-2-基]-4-氯代-苯甲酸(化合物 18)被用于治疗受试者的炎症。

[0131]在本发明的一个实施方式中，本发明的调节化合物能够与 NGF、p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 化学相互作用。表述“化学相互作用”意图包括但不限于可逆相互作用诸如疏水/亲水、离子(例如，库仑引力/斥力、离子-偶极、电荷转移)、共价键合、范德华力和氢键合。在一些实施方式中，化学相互作用是可逆迈克尔加成。在具体的实施方式中，迈克尔加成包括——至少部分包括——共价键的形成。

[0132]本发明的化合物可根据本领域已知的标准有机合成步骤进行合成。本发明的化合物的合成步骤在本文中被描述于实施方式部分。此外，与本发明的化合物类似的化合物可在美国专利 6,492,380、美国专利 6,468,990、和美国专利申请 09/758,917 中找到，它们的每一个通过引用被并入于此。

[0133]本发明的化合物的酸加成盐通过药学上可接受的酸被最适宜地形成，并包括例如用无机酸诸如盐酸、硫酸或磷酸和有机酸诸如琥珀酸、马来酸、乙酸或富马酸形成的那些。其它非可药用盐例如草酸盐可用于例如本发明的分离、实验室使用的表 1 的化合物、或用于随后向药学上可接受的酸加成盐的转化。本发明的溶剂合物和水合物也包括在本发明的范围之内。

[0134]给定化合物盐向期望化合物盐的转化通过应用标准技术进行，其中给定盐的水溶液用碱例如碳酸钠或氢氧化钾的溶液处理，以释放游离碱，其然后被提取入合适的溶剂例如醚中。然后，游离碱与

含水部分分离，干燥，用所需要的酸处理，得到期望的盐。特别优选的盐是本发明的化合物的钠盐、赖氨酸盐和银盐。

[0135]在存在惰性溶剂例如二氯甲烷或氯仿中的碱的情况下，通过用期望酯的酰基氯处理那些具有游离羟基或氨基官能度的化合物，可形成本发明的某些化合物的体内可水解的酯或酰胺。合适的碱包括三乙胺或吡啶。相反地，使用标准条件，本发明的化合物、和具有游离羧基的表 1 的化合物可以被酯化，其可包括活化，随后在合适的碱存在下用期望的醇处理。

### 测定

[0136]本发明还涉及 NGF (或 proNGF)与神经应用蛋白受体诸如 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的相互作用的调节方法。在一些实施方式中，所述方法包括在存在 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的情况下，使 NGF 和/或其前体(proNGF)与 NGF/NTR 调节量的 NGF/NTR 调节剂化合物(即，本发明的化合物)接触，从而调节 NGF (和/或 proNGF)与 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的相互作用。

[0137]本发明的方法可在体外实施，例如，在细胞培养筛选测定中实施，以筛选潜在地直接或间接调节受体功能的化合物。在这类方法中，调节化合物可通过在样品或培养物中与 NGF 和/或其前体相互作用并消除它们的任何功能或活性(例如，受体结合)来发挥作用。所述调节化合物还可用于在神经细胞培养中控制 NGF 活性。用于确定本发明范围内的化合物调节 NGF 与 p75<sup>NTR</sup> 和/或 TrkA 的相互作用的能力的体外交联测定是本领域中熟知的并表述于本文的实施例中。确定化合物调节 NGF 就其各自受体的活性的能力的其它测定也是本领域普通技术人员容易得到的(见 Barker *et al.*, Neuron 13(1): 203-215; (1994), Dehant *et al.*, Development 119: 545-558 (1993); 和 US 2002/016982)。

[0138]来自不同物种包括人类的重组的和天然的神经营养蛋白多肽可从几个来源商业获得(例如，Promega Corporation 和 R&D Systems)。此外，用于本文所述测定的神经营养蛋白多肽可通过标准生物技术或通过化学合成容易地进行合成。例如，用含有编码所需神经营养蛋白的核苷酸序列的表达载体的转染的宿主细胞可在合适的条件下培养，以使多肽表达发生。然后，根据标准技术，可分离分泌的肽。许多神经营养多肽

的编码多核苷酸、前体和启动子是已知的，包括一些哺乳动物物种的神经营养蛋白的编码序列。例如，GenBank M61176 列出了 BDNF 的编码序列(也见，XM.006027)；BDNF 前体在 BF439589 被列出；而 BDNF 特异性启动子在 Eo5933 被列出。其它神经营养蛋白——proNGF 和成熟 NGF(例如，NCBI 编号 P01138 和 CAA37703)、NT-4/5 和 NT-3——的类似范围的编码序列，也是通过 GenBank 和其它公众可进入的核苷酸和氨基酸序列数据库可得的。可选地，通过培养可产生神经营养蛋白的原代细胞培养物或已建立的细胞系，并从它们的培养液（例如，培养物上清、培养的细胞）分离，可获得神经营养蛋白例如 NGF。

[0139]所述方法也可在体内实施，例如，以调节一种或多种由 NGF(和/或 proNGF)与 p75<sup>NTR</sup> 的相互作用和/或 NGF 与 TrkA 的相互作用来介导的过程。确定本发明的化合物治疗与神经营养蛋白介导的生物活性相关或由其引起的疾病（疼痛、炎性疾病、呼吸疾病、神经疾病、泌尿生殖疾病和胃肠疾病）的能力的动物模型是本领域技术人员熟知的并容易获得的。

[0140]例如，基于神经损伤（最常见是坐骨神经）的神经性疼痛动物模型被描述于 Zeltser *et al.*, 2000, *Pain* 89:19-24; Bennett *et al.*, 1988, *Pain* 33:87-107; Seltzer *et al.*, 1990, *Pain* 43:205-218; Kim *et al.*, 1992, *Pain* 50:355-363; Decosterd *et al.*, 2000, *Pain* 87:149-158 和 DeLeo *et al.*, 1994, *Pain* 56:9-16。还存在糖尿病性神经病(STZ 诱导的糖尿病性神经病—Courteix *et al.*, 1994, *Pain* 57:153-160)和药物诱导的神经病(长春新碱诱导的神经病—Aley *et al.*, 1996, *Neuroscience* 73: 259-265; 肿瘤相关免疫治疗, 抗-GD2 抗体—Slart *et al.*, 1997, *Pain* 60:119-125)的模型。在鼠中采用动物化学刺激，可重现人急性痛：Martinez *et al.*, *Pain* 81: 179-186; 1999 (扭体试验—小鼠腹膜注射乙酸), Coderre *et al.*, *Pain*. 1993, 54:43-50 (足底注射福尔马林)。其它类型的急性痛模型被描述于 Whiteside *et al.*, 2004, *Br J Pharmacol* 141:85-91 (切口模型，术后疼痛模型)以及 Johaneck 和 Simone, 2004, *Pain* 109:432-442 (热损伤模型)。使用完全弗氏佐剂(足底注射)的炎性痛动物模型被描述于 Jasmin *et al.*, 1998, *Pain* 75: 367-382。足底注射刺激性剂(完全弗氏佐剂、碘乙酸盐、辣椒碱、尿酸盐晶体等)被用于在动物中形成关节炎 (Fernihough *et al.*, 2004, *Pain*



112:83-93; Coderre 和 Wall, 1987, *Pain* 28:379-393; Otsuki *et al.*, 1986, *Brain Res.* 365:235-240)。应激诱导的痛觉过敏模型被描述于 Quintero *et al.*, 2000, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 67:449-458。进一步的疼痛动物模型在文章 Walker *et al.* 1999 *Molecular Medicine Today* 5:319-321 中被考虑, 其基于行为信号比较了不同类型的疼痛的模型, 不同类型的疼痛为急性痛、慢性/炎性痛和慢性/神经性疼痛。抑郁动物模型由 E. Tatarczynska *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 132(7): 1423-1430 (2001)和 P. J. M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)描述; 焦虑模型由 D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2):203-222 (1985)描述。其它的疼痛动物模型在本文中也被描述于实施方式部分。

[0141] 泌尿生殖模型包括通过将硫酸鱼精蛋白和氯化钾输注入膀胱来降低测试动物的膀胱容量的方法(见, Chuang, Y. C. *et al.*, *Urology* 61(3): 664-670, 2003)。这些方法还包括使用广为接受的涉及膀胱的尿路疾病模型, 其利用膀胱内给药的乙酸, 如 Sasaki *et al.* (2002) *J. Urol.* 168: 1259-64 中所述。治疗脊髓损伤患者的效率可利用如 Yoshiyama *et al.* (1999) *Urology* 54: 929-33 所述的方法进行测试。

[0142] 胃肠模型可在 Gawad, K. A., *et al.*, *Ambulatory long-term pH monitoring in pigs, Surg Endosc*, (2003); Johnson, S. E. *et al.*, *Esophageal Acid Clearance Test in Healthy Dogs, Can. J. Vet. Res.* 53(2): 244-7 (1989); 和 Cicente, Y. *et al.*, *Esophageal Acid Clearance: More Volume-dependent Than Motility Dependent in Healthy Piglets, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 35(2): 173-9 (2002)中找到。多种测定的模型可用于评价对直肠扩张的内脏运动和疼痛应答。参见, 例如 Gunter *et al.*, *Physiol. Behav.*, 69(3): 379-82 (2000), Depoortere *et al.*, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 294(3): 983-990 (2000), Morteau *et al.*, *Fund. Clin. Pharmacol.*, 8(6): 553-62 (1994), Gibson *et al.*, *Gastroenterology (Suppl. 1)*, 120(5): A19-A20 (2001) 和 Gschossmann *et al.*, *Eur. J. Gastro. Hepat.*, 14(10): 1067-72 (2002), 它们的全部内容各自通过引用被并入于此。

[0143] 基于在全动物中与肠肌收缩相关的机械或电子事件的体内记录或者在器官浴槽中体外记录分离的胃肠肠肌制备物的活动, 可对

胃肠蠕动进行评价(见, 例如, Yaun *et al.*, Br. J. Pharmacol., 112(4):1095-1100 (1994), Jin *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 288(1): 93-97 (1999)和 Venkova *et al.*, J. Pharm. Exp. Ther., 300(3): 1046-1052 (2002))。Tatersall *et al.*和 Bountra *et al.*, European Journal of Pharmacology, 250: 5 (1993) R5 和 249:(1993) R3-R4 和 Milano *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(2): 951-961 (1995)。

[0144]研究神经疾病的动物模型包括但不限于 Morris *et al.*, (Learn. Motiv. 1981; 12: 239-60)和 Abeliovitch *et al.*, Cell 1993; 75: 1263-71)中描述的那些。例如, 研究脊髓损伤的神经模型被描述于 Yoshiyama, M. *et al.*, Urology 54(5): 929-933 (1999)。

[0145]疼痛和炎症的动物模型的进一步的例子包括但不限于表2中列出的模型。

表2

15

模型名称	测试方式	简要描述	潜在临床征候的非限制性例子 (参考文献)
急性期疼痛			
用尾试验	热	大鼠的尾尖被浸入热水中, 并记录从水中缩回的时间。可选地, 辐照热源被应用于尾并确定缩回时间。潜伏期的延长证明了止痛效应。	急性伤害性疼痛 (Hardy <i>et al.</i> Am J Physiol 1957 ;189 :1-5.; Ben-Bassat <i>et al.</i> Arch Intern Pharmacodyn Ther 1959; 122 :434-47.)
热盘试验	热	大鼠在升温的加热表面上行走并观察具体的疼痛反应行为如舔爪、跳跃。测量出现这类行为的时间。延长的潜伏期证明了止痛效应。	急性伤害性疼痛 (Woolfe <i>et al.</i> J Pharmacol Exp Ther 1944; 80 :300-7.)

Hargreaves 试验	热	聚焦光束被投射于大鼠的后腿的小的表面上, 伴随升温。测量缩回时间。止痛效应转换成延长的潜伏期。	急性伤害性疼痛 (Yeomans <i>et al.</i> Pain 1994; 59: 85-94.)
针试验或 Randall Selitto	机械	用钝的针将逐渐增加的校正压力施用于大鼠的爪。测量压力强度。可选地, 用卡钳将增加的压力施用于该爪, 直到疼痛阈值达到, 动物缩回爪。	急性伤害性疼痛 (Green <i>et al.</i> Br J Pharmacol 1951; 6: 572-85.; Randall <i>et al.</i> Arch Int Pharmacodyn Ther 1957; 111: 409-19)
痛觉过敏模型/慢性炎症性痛模型			
Hargreaves 或 Randall & Selitto	热和/或机械	致敏剂(例如, 完全弗氏佐剂(CFA)、角叉菜胶、松节油等)被注射入大鼠的爪子中, 产生局部炎症并测量对机械刺激(Randall & Selitto)和/或热(Hargreaves)刺激的敏感性, 比较于对侧的非致敏爪	与组织炎症相关的慢性痛, 例如术后疼痛 (Hargreaves <i>et al.</i> Pain 1988; 32: 77-88.) Randall LO, Selitto JJ. Arch Int Pharmacodyn 1957; 3: 409-19.
Yeomans 模型	热	大鼠后爪注射辣椒碱——一种小 C 纤维的致敏剂、或 DMSO——一种 A- $\delta$ 纤维的致敏剂。辐射热以不同的梯度施用, 以区别刺激 C 纤维或 A- $\delta$ 纤维, 并将两种通路介导的效应区分开来	与组织炎症相关的慢性痛, 例如术后疼痛 (Yeomans <i>et al.</i> Pain 1994; 59: 85-94.; Otsuki <i>et al.</i> Brain Res 1986; 365: 235-240.)
慢性恶性痛(癌性痛)			
骨癌模型	热和/或机械	在该模型中, 通过将肿瘤细胞注射入股骨的骨髓隙并封闭注射部位, 溶骨小鼠肉瘤 NCTC2472 细胞被用于诱导骨癌	骨癌疼痛 (Schwei <i>et al.</i> , J. Neurosci. 1999; 19: 10886-10897.)
癌症扩散	热和/或	Meth A 肉瘤细胞被植入 BALB/c	恶性神经性疼痛

疼痛模型 (CIP)	机械	小鼠的坐骨神经周围，并且这些动物当肿瘤生长而压迫神经时表现出异常性疼痛和热痛觉过敏的信号。还可见自发性疼痛（抬爪）	(Shimoyama <i>et al.</i> , Pain 2002; 99: 167-174.)
慢性非恶性痛			
肌痛	热和/或机械	将酸式盐重复注入一块腓肠肌，产生双侧、持久的爪机械性过敏（即痛觉过敏），而无相关的组织损伤	纤维肌痛 (Sluka <i>et al.</i> Pain 2003; 106: 229-239.)
UV-照射	热和/或机械	大鼠后爪暴露于 UV 照射，产生了高度可靠的和持久的异常性疼痛。用 UV-B 进行的各种照射期产生了具有不同时程的皮肤炎	与一级和二级烧伤有关的炎性痛 (Perkins <i>et al.</i> Pain 1993; 53: 191-197.)
慢性神经性疼痛			
慢性缩窄性损伤 (CCI) 或 Bennett 和 Xie 模型	大多数为机械，但也可以为热	坐骨神经的疏松慢性结扎。使用 Von Frey hairs 试验或爪缩回试验 (Hargreaves) 测试热或机械性敏感	临床神经性疼痛：神经压迫性和直接机械性神经损伤可能是相关的临床比较 (Bennett & Xie, Neuropharmacology 1984; 23: 1415-1418.)

Chung's 模型或脊 神经结扎 模型 (SNL)	大多数 为机械, 但也可 以为热	坐骨神经的两根脊神经之一的紧 密结扎。使用 Von Frey hairs 试验 或爪缩回试验(Hargreaves)测试热 或机械性敏感	同上: 神经根受压可能是 相关的临床比较 (Kim 和 Chung, Pain 1990; 41: 235-251.)
--	---------------------------	---	--

[0146]因此,如本文所述鉴定的物质(例如,NGF/NTR 调节剂)可用于动物模型中,以确定用这类物质治疗的效率、毒性或副作用。

- 5 [0147]因此,本发明涉及通过上述筛选测定鉴定的新物质在如本文所述的治疗中的用途。

### 药物组合物

- [0148]本发明还提供药物组合物。这类组合物包括治疗(或预防)  
10 有效量的 NGF/NTR 调节剂,以及优选地,上述的一种或多种本发明的化合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。合适的药学上可接受的载体包括但不限于盐水、缓冲盐水、葡萄糖、水、甘油、乙醇和它们的组合。载体和组合物可以是无菌的。制剂应当适合给药模式。

- [0149]短语“可药用载体”是领域公知的,并包括药学上可接受的  
15 材料、组分或载剂,它们适于向哺乳动物施用本发明的化合物。载体包括液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、溶剂或包胶材料,它们参与将主题物质从一个器官或机体的部分携带或输送至另一个器官或机体的部分。在与制剂的其它成分相容或无害于受试者方面,每一载体必须是“可接受的”。可作为可药用载体的材料的一些例子包括:糖,诸  
20 如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠;西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;二醇类,例如丙二醇;多元醇,例如丙三醇、山梨醇、甘露醇、和聚乙二  
25 醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;褐藻酸;无热原水;等渗盐水;林格溶液;乙醇;磷

酸盐缓冲液；和其它在药物制剂中使用的非毒性的相容性物质。

[0150]湿润剂、乳化剂和润滑剂诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸酯、以及着色剂、隔离剂、涂层剂、甜味剂、调味和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于所述组合物中。

[0151]可药用抗氧化剂的例子包括：水溶性抗氧化剂，例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等；油溶性抗氧化剂，例如棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲酸(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等；和金属螯合剂，例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0152]合适的药学上可接受的载体包括但不限于水、盐溶液（例如，NaCl）、醇、阿拉伯胶、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、糖类例如乳糖、直链淀粉或淀粉、聚乙二醇、硬脂酸镁滑石、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。药物组合物可被灭菌，并且如果期望，可与助剂混合，所述助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味和/或芳香物质等，它们不有害地与活性化合物反应。

[0153]如果需要，组合物还可以含有次要量的湿润剂或乳化剂、或pH缓冲剂。组合物可以是液体溶液、悬浮液、乳化液、片剂、丸剂、胶囊、缓释制剂、或粉末。组合物可与常规粘合剂和载体如甘油三酯一起被配制成栓剂。口服制剂可包括标准载体例如药物级甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。

[0154]根据常规方法，所述组合物可被配制成适于对人类静脉给药的药物组合物。在需要的时候，组合物还可包括稳定剂和局部麻醉剂，以减轻注射部位的疼痛。一般地，成分被单独供应或在单位剂型中被混合在一起，例如在密封容器诸如安瓿或示出活性剂的量的小药囊中作为干燥冻干粉末或无水浓缩物。当组合物将通过输注给药时，它可以用含有无菌药物级水、盐水或葡萄糖水的输注瓶进行分散。当组合物被注射给药时，一安瓿的注射用无菌水或者盐水可被提供，使成分可以在给药前被混合。

[0155]本发明的药物组合物还可包括控制本发明的化合物的释放

的药剂，从而提供时控或缓释组合物。

[0156]本发明还涉及本文公开的化合物的前药、以及含有这类前药的药物组合物。例如，包括酸性官能团或羟基基团的本发明的化合物还可以用合适的醇或酸制备成相应的酯并施用。所述酯随后在受试者内被内源性酶切割，产生活性剂。

[0157]本发明的制剂包括适于经口给药、鼻内给药、局部给药、经粘膜给药、经皮给药、颊部给药、舌下给药、直肠给药、阴道给药和/或肠胃外给药。所述制剂可便利地以单位剂型存在，并可通过药学领域熟知的任何方法制备。可与载体材料结合形成单一剂型的活性成分的量将通常为该化合物产生治疗效果的量。一般地，在一百个百分比内，该量将从约1个百分比到约九十九个百分比的活性成分，优选从约5个百分比到约70个百分比，最优选从约10个百分比到约30个百分比。

[0158]制备这些制剂或组合物的方法包括步骤：使本发明的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分形成结合。一般地，所述制剂通过使本发明的化合物与液体载体或细分的固体载体或者两者形成均化且紧密的结合，然后如果需要，使产品成型，来加以制备。

[0159]适于经口给药的本发明的制剂可以具有下列形式：胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（使用经调味的基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶）、粉末、颗粒、或作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液、或作为水包油或油包水液体乳化剂、或作为酞剂或糖浆、或作为软锭剂（使用惰性基质，例如明胶和甘油、或蔗糖和西黄蓍胶）和/或作为漱口剂等，每一种都含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以作为大丸剂、干药糖剂或膏剂进行给药。

[0160]在用于经口给药的本发明的固体剂型（胶囊、片剂、丸剂、锭剂、粉末、颗粒等）中，活性成分与一种或多种药学上可接受的载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或下列的任何一种混合：填料或膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；粘合剂，例如诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；保湿剂，例如甘油；崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或

木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠；溶液阻滞剂，例如石蜡；吸收促进剂，例如季铵化合物；湿润剂，例如诸如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯；吸收剂，例如高岭土和膨润土；润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物；以及着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包括缓冲剂。相似类型的固体组分也可被用作软和硬填充明胶胶囊中的填料，所述胶囊使用赋形剂诸如乳糖（lactose）或乳糖（milk sugar）、以及高分子量聚乙二醇等。

[0161]片剂可通过压制或模制进行制备，任选地用一种或多种辅助成分。压制片剂可以使用粘合剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，羟基乙酸淀粉钠或交联的羟甲基纤维素钠）、表面活性或分散剂进行制备。模制片剂可通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物进行制备。

[0162]本发明的药物组合物的片剂和其它固体剂型，例如锭剂、胶囊、药物和颗粒，可以任选用包衣和外壳进行刻痕或制备，例如肠包衣和其它药物配制领域内熟知的其它包衣。使用例如提供期望释放曲线的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体，它们还可被配制以便提供其中成分的缓释或控释。它们还可通过例如经细菌滤器过滤或通过在使用前即刻加入以可溶解在无菌水中的无菌固体组分的形式的灭菌剂或一些其它无菌可注射介质来进行除菌。这些组合物还可任选包含遮光剂并且可以具有使它们仅释放活性剂（一种或多种）的组成，或者优选地，在胃肠道的某一部分释放，任选地，以迟延的方式进行。可被使用的植入组分的例子包括高分子物质和蜡。活性成分还可以是微胶囊的形式，如果合适的话，具有一种或多种上述的赋形剂。

[0163]用于本发明的化合物的经口给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳状液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分之外，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂例如诸如水或其它溶剂、稳定剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲



醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类（具体而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇、和山梨醇的脂肪酸酯，以及它们的混合物。

[0164]除了惰性稀释剂，口服组合物还可包括佐剂，例如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0165]悬浮液，除了活性化合物外，可包含悬浮剂，例如乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和聚氧乙烯山梨糖醇酐酯、微晶纤维素、金属氢氧化铝、膨润土、琼脂和西黄蓍胶、以及它们的混合物。

[0166]用于直肠或阴道给药的本发明的药物组合物的制剂可以以栓剂存在，其可通过混合一种或多种本发明的化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体加以制备，所述赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂用蜡或水杨酸盐，并且其在室温下为固体，但在体温下为液体，因此，将在直肠或阴道腔中融化，并释放活性化合物。

[0167]适于阴道给药的本发明的制剂还包括阴道栓、棉塞、乳剂、凝胶、膏剂、泡沫或含有本领域已知适宜的载体的喷雾剂。

[0168]用于本发明的化合物的局部或经皮给药的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏剂、乳剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体、以及与任何防腐剂、缓冲剂、或可能需要的推进剂进行混合。

[0169]除了本发明的化合物，软膏剂、膏剂、乳剂和凝胶可含有赋形剂，例如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或它们的混合物。

[0170]除了本发明的化合物，粉末和喷雾剂可含有赋形剂，例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有惯用的推进剂，例如含氯氟烃和挥发性未取代的烃，例如丁烷和丙烷。

[0171]经皮贴剂具有向机体控制输送本发明的化合物这一附加优点。通过将所述化合物溶解或分散于适当的介质中，可制备这类剂型。

吸收增强剂也可用于增加所述化合物经皮肤的通量。通过提供速率控制膜或将所述活性化合物分散在聚合物基质或凝胶，可以控制这类通量的速率。

[0172]眼用制剂、眼软膏、粉末、溶液等也被考虑为本发明的范围之内。

[0173]适于肠胃外给药的本发明的药物组合物包括一个或多个本发明的化合物，连同一同或多种药学上可接受的等渗水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳化液，或恰在使用前可被重构入无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末，其可含有含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与目标受体的血液等渗的溶质、或者悬浮或增稠剂。

[0174]可用于本发明的药物组合物的合适的水性和非水性载体的例子包括水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等）、和它们的合适的混合物、植物油诸如橄榄油、以及可注射的有机酯诸如油酸乙酯。例如，通过使用涂覆材料例如卵磷脂、通过在分散的情况下维持需要的颗粒大小、以及通过使用表面活性剂，可维持适当的流动性。

[0175]这些组合物还可包含佐剂，例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过包含入各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等，可确保微生物作用的预防。将等渗剂例如糖、氯化钠等包括入组合物也是期望的。此外，通过包含入延迟吸收的药剂例如单硬脂酸铝和明胶，可实现注射的药物形式的延长吸收。

[0176]在一些情况下，为了延长药物的效果，降低皮下或肌肉内注射的药物的吸收是期望的。通过使用具有不良水溶性的晶体或无晶形材料的液体悬浮剂，这可被实现。然后，药物的吸收速率取决于其溶解速率，溶解速率又取决于晶体大小和晶型。可选地，通过将药物溶解或分散于油载体中，实现肠胃外给药的药物形式的延迟吸收。

[0177]通过在生物可降解的聚合物例如聚交酯-聚乙醇酸交酯形成主题化合物的微胶囊基质，制备可注射的长效剂型。取决于药物与聚合物的比率和所使用的具体聚合物的性质，药物释放的速率可被控制。其它生物可降解的聚合物的例子包括聚原酸酯和聚酐。长效可注射剂

型还通过将药物截留在与机体组织相容的脂质体或微乳液中而加以制备。

## 给药方法

[0178]本发明提供了在受试者中治疗由 NGF/NTR 相互作用介导的病症的方法，所述病症包括但不限于疼痛、炎性疾病、呼吸疾病、神经疾病、胃肠疾病和泌尿生殖疾病。所述方法包括步骤：向所述受试者施用治疗有效量的 NGF/NTR 调节剂。待治疗的病症可以是由神经营养蛋白(例如，NGF)与神经营养蛋白受体(例如，p75<sup>NTR</sup> 和 TrkA)的相互作用介导的——至少部分介导的——任何病症。

[0179]待施用的给定化合物的量将基于个体被确定，并通过——至少部分通过——考虑个体的体型、待治疗的症状的严重程度和所寻求的结果加以确定。本文所述的 NGF/NTR 调节剂可以单独给药或以包括所述调节剂、可药用载体或稀释剂以及任选的一种或多种另外的药物的药物组合物进行给药。

[0180]这些化合物可以通过任何合适的给药途径被施用于人类和其它动物，用于治疗。NGF/NTR 调节剂可以被皮下、静脉内、胃肠外、腹膜内、皮内、肌内、局部、经肠（例如，经口）、直肠内、鼻内、颊部、舌下、全身、阴道内、通过吸入喷雾、药泵或经由在含有常规的非毒性、生理上可接受的载体（carrier or vehicle）中的植入储库进行给药。优选的给药方法是通过经口输送。其被施用的剂型（例如，糖浆、酞剂、胶囊、片剂、溶液、泡沫、乳化剂、凝胶、溶胶）将部分取决于其被施用的途径。例如，对于粘膜（例如口腔粘膜、直肠粘膜、小肠粘膜、支气管粘膜）给药，可使用滴鼻液、气溶胶、吸入剂、喷雾器、滴眼液或栓剂。本发明的化合物和药剂可与其它生物活性剂一起给药，所述生物活性剂例如止痛剂例如阿片制剂、抗炎剂例如 NSAID、麻醉剂和其它可控制 NTR 介导病症的一种或多种症状或病因的其它药剂。

[0181]在一个具体的实施方式中，对需要治疗的局部区域局部施用本发明的药剂可以是期望的；这可通过例如但并非限制于手术期间局

部输注、局部应用、经皮贴剂、通过注射、通过导管、通过栓剂或通过植入物来实现，所述植入物可以是多孔的、无孔的、或胶质材料，包括膜例如塑料（sialastic）膜或纤维。例如，所述药剂可被注射入关节或膀胱。

[0182]本发明的化合物可任选地与一种或多种另外的药物联合给药，所述另外的药物例如已知用于治疗 and/或减轻由 NGF p75<sup>NTR</sup> 或 TrkA 介导的病症的症状。另外的药物可与本发明的化合物同时或顺序给药。例如，本发明的化合物可与止痛剂、抗炎性剂、麻醉剂、糖皮质激素（例如，地塞米松、倍氯米松双丙酸酯(BDP)治疗）、镇痉药、抗抑郁药、止恶心药、抗精神病药、心血管药（例如， $\beta$ -阻断剂）或癌症治疗剂的至少一种联合给药。在某些实施方式中，本发明的化合物与疼痛药物联合给药。如此处所使用，短语“疼痛药物”意图指止痛剂、抗炎性剂、麻醉剂、糖皮质激素、抗癫痫药、巴比妥酸盐、抗抑郁药和大麻。

[0183]上述提到的联合治疗可在本发明的化合物给药之前、同时或之后开始。因此，本发明的方法可进一步包括施用次级治疗的步骤，例如疾病或病症的次级治疗或减轻其它治疗的副作用的次级治疗。这类次级治疗可包括例如抗炎药疗、和涉及治疗疼痛的任何治疗。此外或可选地，进一步的治疗可包括施用药物，以进一步治疗疾病、或治疗疾病或其它治疗的副作用（例如，止恶心药、抗炎药、抗抑郁药、抗精神病药、镇痉药、类固醇、心血管药和癌症化疗剂）。

[0184]如此处所使用，“止痛剂”是减轻疼痛而不显著损害意识或感性知觉并可导致如糖皮质激素的药剂，其如抗炎药一样降低炎症。止痛剂可被再分成 NSAID（非类固醇抗炎药 (non-steroidal-anti-inflammatory agents)）、麻醉类止痛剂和非麻醉类止痛剂。NSAID 可进一步再分成非选择性 COX（环加氧酶）抑制剂和选择性 COX2 抑制剂。阿片样物质止痛剂可以是天然的、合成的或半合成的阿片样物质（麻醉剂）止痛剂，并包括例如吗啡、可卡因、麦啉、丙氧酚、羟考酮、羟吗啡酮、海洛因、曲吗多和芬太尼。非阿片样物质（非麻醉剂）止痛剂包括例如醋氨酚、氯压定、NMDA 拮抗剂和大

麻素。非选择性 COX 抑制剂包括但不限于乙酰水杨酸(ASA)、布洛芬、萘普生、酮基布洛芬、吡罗昔康、依托度酸、和溴芬酸。选择性 COX2 抑制剂包括但不限于塞来考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、和艾托考昔。

[0185]如此处所使用，“麻醉剂”是干扰给药部位附近的感性知觉的药剂——一种局部麻醉剂，或者导致意识的改变或丧失的药剂，例如全身麻醉剂。局部麻醉剂包括但不限于利多卡因和 buvicaine。

[0186]抗癫痫药的非限制性例子是酰胺咪嗪、苯妥英和加巴喷丁。抗抑郁药的非限制性例子是阿米替林和去甲丙咪嗪（desmethyl imiprimine）。

[0187]抗炎药的非限制性例子包括糖皮质激素（例如，氢化可的松、可的松、泼尼松、氢化泼尼松、甲基去氢可的松、去炎松、氟强的松龙、倍他米松和地塞米松）、水杨酸盐、抗组胺药和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂。

[0188]如本文所使用，短语“肠胃外给药”和“肠胃外施用”意指肠内和局部给药以外的给药模式，通常通过注射进行，并且非限制性地包括静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0189]如此处所使用，短语“全身给药”、“全身施用”、“外周给药”和“外周施用”意指化合物、药物或其它材料除了直接进入中枢神经系统的给药，使得它进入受试者的系统，从而经历代谢和其它类似的过程，例如皮下给药。

[0190]无论所选择的给药途径如何，可以以合适的水合形式使用的本发明的化合物、和/或本发明的药物组合物通过本领域普通技术人员已知的常规方法被配制成药学上可接受的剂型。

[0191]本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化，以便对于具体的受试者、组合物和给药模式获得实现期望的治疗应答有效而不对所述受试者产生毒性的活性分量。

[0192]所选择的剂量水平将取决于多种因素，包括所使用的本发明的具体化合物、或它们的酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所使用的具体化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所使用的化合物

联合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗受试者的年龄、性别、体重、病症、总体健康状况和先前的医疗史、以及医学领域中熟知的类似因素。

[0193]具有本领域普通技术的医生或兽医可容易确定并开出所需要的药物组合物的有效量。例如，本发明的化合物的剂量可以通过应用待被治疗的病症的动物模型得到剂量应答曲线来加以确定。例如，医生或兽医能够以低于实现期望的治疗效果所需的水平开始药物组合物中使用的本发明化合物的剂量开始，并逐渐增加剂量直到实现所期望的效果。

[0194]一般而言，本发明的合适的日剂量将为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量这类有效剂量将通常取决于上述因素。一般地，对于受试者，本发明的化合物的静脉内和皮下剂量当用于指示的止痛效应时的范围为每天每千克体重约 0.0001 至约 100 mg，更优选每天每千克体重约 0.01 至约 100 mg，仍更优选每天每千克体重约 0.1 至约 50 mg。有效量是治疗神经营养蛋白相关状态或神经营养蛋白疾病的量。

[0195]如果期望，活性化合物的有效日剂量可以在一天内以合适的间隔以两次、三次、四次、五次、六次或更多次分开的亚剂量给药进行施用，任选地，以单位剂型进行。

[0196]尽管对于本发明的化合物而言单独给药是可能的，但是作为药物组合物进行给药是优选的。

## 治疗方法

[0197]上述化合物可被用于施用给受试者，用于调节神经营养蛋白介导的活性，包括但不限于疼痛、炎症疾病、神经疾病和由神经营养蛋白介导的活性直接或间接调节——至少部分调节——的细胞、器官、或生理系统的任何异常功能。此外，应当理解，所述化合物还可减轻或治疗本文所讨论的疾病或病症的一种或多种另外的症状。

[0198]因此，一方面，本发明的化合物可被用于治疗疼痛，包括急性、慢性、恶心和非恶性躯体痛（包括皮肤痛和深层躯体痛）、内脏痛和神经性疼痛。应当进一步理解，所述化合物还可减轻或治疗疼痛和

感觉缺陷的一种或多种征兆或症状（例如，痛觉过敏、异常性疼痛、触物感痛、感觉过敏、痛觉过敏(hyperpathia)、感觉异常）。

[0199]在本发明的这个方面的一些实施方式中，本发明的化合物还可用于治疗与皮肤、皮下组织和相关器官的损伤、炎症、疾病和病症有关的躯体痛或皮肤痛，包括但不限于刀伤、烧伤、撕裂、穿刺、切口、手术疼痛、术后疼痛、口牙手术、牛皮癣、湿疹、皮炎和过敏。本发明的化合物还可用于治疗与皮肤、皮下组织和相关器官的恶性和非恶性肿瘤相关的躯体痛（例如，黑素瘤、基底细胞癌）。

[0200]在本发明的这个方面的其它实施方式中，本发明的化合物还可用于治疗与肌肉骨骼和结缔组织的损伤、炎症、疾病和病症有关的深层躯体痛，包括但不限于关节痛、肌痛(myalgia)、纤维肌痛、肌筋膜痛综合征、牙痛、腰背痛、产程和分娩疼痛、手术疼痛、术后疼痛、头痛、原发性疼痛病、扭伤、骨折、骨损伤、骨质疏松、严重烧伤、痛风、关节炎、骨关节炎、肌炎和背痛（例如，椎骨脱离、半脱位、坐骨神经痛和斜颈）。本发明的化合物还可用于治疗与肌肉骨骼和结缔组织相关的恶性和非恶性肿瘤相同关的深层躯体痛（例如，肉瘤、横纹肌肉瘤和骨癌）。

[0201]在本发明的这个方面的一些实施方式中，本发明的化合物还可用于治疗与循环系统、呼吸系统、泌尿生殖系统、胃肠系统和眼、耳、鼻和喉的损伤、炎症、疾病和病症有关的内脏痛。

[0202]例如，本发明的化合物可用于治疗与循环系统的损伤、炎症、和病症有关的内脏痛，包括但不限于缺血性疾病、缺血性心脏病（例如，心绞痛、急性心肌梗塞、冠状动脉血栓形成、冠状动脉功能不全）、血液和淋巴管疾病（例如，外周血管疾病、间歇性跛行、静脉曲张、痔、静脉栓塞或血栓、静脉炎、血栓性静脉炎、淋巴结炎、淋巴管炎）、和与循环系统的恶性和非恶性肿瘤相关的内脏痛（例如，淋巴瘤、骨髓瘤、霍奇金病）。

[0203]在另一个例子中，本发明的化合物可用于治疗与呼吸系统的损伤、炎症、疾病和病症有关的内脏痛，包括但不限于上呼吸道感染（例如，鼻咽炎、鼻窦炎和鼻炎）、流感、肺炎（例如，细菌性、病毒性、

寄生性和真菌性)、下呼吸道感染(例如,支气管炎、细支气管炎、气管支气管炎)、间质性肺病、气肿、支气管扩张、哮喘持续状态、哮喘、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、胸膜疾病、和与呼吸系统的恶性和非恶性肿瘤相关的内脏痛(例如,小细胞癌、肺癌、气管赘生物、喉赘生物)

[0204]在另一个例子中,本发明的化合物可用于治疗与胃肠系统的损伤、炎症和病症有关的内脏痛,包括但不限于牙齿和口腔粘膜的损伤、炎症和疾病(例如,阻生牙(impacted teeth)、龋齿、牙周病、阿弗他溃疡性口炎、牙髓炎、龈炎、牙周炎、和口腔炎),食管、胃和十二指肠的损伤、炎症和疾病(例如,溃疡、消化不良、食管炎、胃炎、十二指肠炎、憩室炎和阑尾炎),肠的损伤、炎症和疾病(例如,克罗恩病、麻痹性肠梗阻、肠梗阻、过敏性肠综合征、神经原性肠综合征(neurogenic bowel)、巨结肠、炎性肠病、溃疡性结肠炎、和胃肠炎),腹膜的损伤、炎症和疾病(例如,腹膜炎),肝的损伤、炎症和疾病(例如,肝炎、肝坏死、肝梗死、肝静脉闭塞病),膀胱、胆管和胰腺的损伤、炎症和疾病(例如,胆石病、胆囊结石、胆总管石病、胆囊炎、和胰腺炎),功能性腹痛综合征(FAPS),胃肠运动疾病(gastrointestinal motility disorders),以及与胃肠系统的恶性和非恶性肿瘤相关的内脏痛(例如,食管、胃、小肠、结肠、肝和胰腺的肿瘤)。

[0205]在另一个例子中,本发明的化合物可用于治疗与泌尿生殖系统的损伤、炎症、疾病和病症有关的内脏痛,包括但不限于肾的损伤、炎症和疾病(例如,肾石病、血管球性肾炎、肾炎、间质性肾炎、肾盂炎、肾盂肾炎),尿路的损伤、炎症和疾病(包括,尿石病、尿道炎、尿路感染),膀胱的损伤、炎症和疾病(例如,膀胱炎、神经性膀胱功能障碍、神经原性膀胱功能障碍、膀胱过度活动、膀胱颈阻塞),男性生殖器官的损伤、炎症和疾病(例如,前列腺炎、睾丸炎和附睾炎),女性生殖器官的损伤、炎症和疾病(例如,盆腔炎症性疾病、子宫内膜异位、痛经、卵巢囊肿),以及与泌尿生殖系统的恶性和非恶性肿瘤相关的内脏痛(例如,膀胱、前列腺、乳腺和卵巢的肿瘤)。

[0206]在本发明的这个方面的进一步的实施方式中,本发明的化合



物可用于治疗与神经系统的损伤、炎症、疾病和病症有关的神经性疼痛，包括但不限于神经病（例如，糖尿病性神经病、药物诱导的神经病、放疗诱导的神经病）、神经炎、神经根病、脊神经根炎、神经变性疾病（例如肌营养不良）、脊髓损伤、外周神经损伤、癌症相关神经损伤、Morton 神经瘤、头痛（例如，非器质性慢性头痛、紧缩性头痛（tension-type headache）、丛集性头痛和偏头痛）、多发性躯体化综合征（multiple somatization syndrome）、带状疱疹后神经痛(带状疱疹)、三叉神经痛、复杂性局部疼痛综合症(也称为灼痛或交感反射性营养不良)、神经根痛、假性肢痛、慢性疼痛、神经干痛、躯体病样疼痛症、中枢性疼痛、非心脏性胸痛、中枢性中风后头痛。

[0207]另一方面，本发明的化合物可被用于与皮肤、皮下组织和相关器官、肌肉骨骼和结缔组织系统、呼吸系统、循环系统、泌尿生殖系统和胃肠系统的损伤、疾病或病症相关的炎症。

[0208]在本发明的这个方面的一些实施方式中，可用本发明的化合物治疗的皮肤、皮下组织和相关器官的炎症症状、疾病或病症的例子包括但不限于过敏、特应性皮炎、牛皮癣、湿疹和皮炎。

[0209]在本发明的这个方面的其它实施方式中，可用本发明的化合物治疗的肌肉骨骼和结缔组织系统的炎症症状、疾病或病症包括但不限于关节炎、骨关节炎和肌炎。

[0210]在本发明的这个方面的其它实施方式中，可用本发明的化合物治疗的呼吸系统的炎症症状、疾病或病症包括但不限于过敏、哮喘、鼻炎、神经原性炎症、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾患(COPD)、成人型呼吸窘迫综合征、鼻咽炎、鼻窦炎、和支气管炎。

[0211]在本发明的这个方面的其它实施方式中，可用本发明的化合物治疗的呼吸系统的炎症症状、疾病或病症包括但不限于心内膜炎、心包炎、心肌炎、静脉炎、淋巴结炎和动脉粥样硬化。

[0212]在本发明的这个方面的进一步的实施方式中，可用本发明的化合物治疗的泌尿生殖系统的炎症症状、疾病或病症包括但不限于肾的炎症（例如，肾炎、间质性肾炎）、膀胱的炎症(例如，膀胱炎)、尿道的炎症（例如，尿道炎）、男性生殖器官的炎症（例如，前列腺炎）、和

女性生殖器官的炎症(例如, 盆腔炎症性疾病)。

[0213]在本发明的这个方面的进一步的实施方式中, 可用本发明的化合物治疗的胃肠系统的炎性症状、疾病或病症包括但不限于胃炎、胃肠炎、结肠炎(例如, 溃疡性结肠炎)、肠炎综合征(inflammatory bowel syndrome)、克罗恩病、胆囊炎、胰腺炎和阑尾炎。

[0214]在本发明的这个方面的进一步的实施方式中, 可用本发明的化合物治疗的炎性症状、疾病或病症包括但不限于与微生物感染(例如, 细菌、病毒和真菌感染)、物理因素(例如, 烧伤、辐射、和创伤)、化学剂(例如, 毒素和腐蚀性物质)、组织坏死和各种类型的免疫反应和自身免疫性疾病(例如, 红斑狼疮)相关的炎症。

[0215]另一方面, 本发明的化合物可被用于治疗神经系统的损伤、疾病或病症, 包括但不限于神经变性疾病(例如, 阿耳茨海默病、杜兴病)、癫痫、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化、中风、脑缺血、神经病(例如, 化疗诱导性神经病、糖尿病性神经病)、视网膜色素退化、中枢神经系统的创伤(例如, 脊髓损伤)、和神经系统的癌症(例如, 成神经细胞瘤、视网膜成神经细胞瘤、脑癌、和神经胶质瘤)、以及其它某些癌症(例如, 黑素瘤、胰腺癌)。

[0216]在本发明的进一步的方面, 本发明的化合物可用于治疗皮肤、皮下组织和相关器官的其它疾病(例如, 脱发)、呼吸系统的其它疾病(例如, 哮喘)、循环系统的其它疾病(例如, 心律失常和纤维性颤动和交感神经支配过度(sympathetic hyper-innervation))和泌尿生殖系统的其它疾病(例如, 神经原性膀胱功能障碍和膀胱过度活动)。

[0217]本发明提供了治疗受试者的方法, 所述受试者将受益于本发明的组合物。将受益于 NGF/NTR 调节剂(即, 本发明的化合物)的任何治疗性征候都可用本发明的方法进行治疗。所述方法包括步骤: 向所述受试者施用本发明的组合物, 使得所述疾病或病症得到治疗。

[0218]本发明进一步提供了在受试者中预防疾病或病症的方法, 所述疾病或病症可通过施用本发明的组合物进行治疗。“在风险中”的受试者可能患有或不患有可检测的疾病, 并且在本文中所述的治疗方法之前可能已经表现出或未表现出可检测的疾病。“在风险中”表示基于

常规风险评估方法，个体被确定更可能发展出症状，或者个体具有一个或更多个与根据本发明的方法可被治疗的疾病或病症的发展相关的风险因素。例如，风险因素包括家族史、药疗史和暴露于已知或疑似增加患病风险的环境物质的历史。处于可用本文提交的药剂治疗的疾病或病症的风险中的受试者也可例如本领域普通技术人员已知的诊断或预后测定的任何一种或组合来进行鉴别。在所述疾病或病症的症状特征显示出来之前，可施用预防剂，使得所述疾病或病症被预防，或可选地，其进展被延迟。

### 发明的实施方式

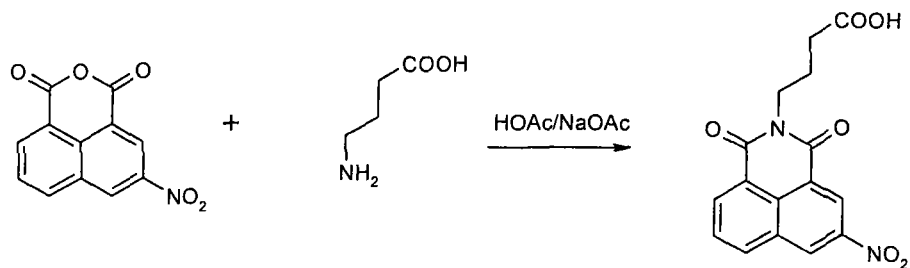
[0219]本发明通过下面的实施例被进一步阐述，其可用于本发明化合物的神经营养蛋白/神经营养蛋白前体结合抑制。所述实施例不应当被理解成进一步的限制。整个实施例中使用的动物是公认的动物模型，并且在这些动物模型中的效果证明是在人类中的效果预测。

### 化合物合成

#### 实施例1: 制备萘二甲酰亚胺衍生物的一般步骤

[0220]在 N<sub>2</sub> 气氛下，向萘二甲酸酐衍生物（1 当量）在冰醋酸的搅拌溶液中加入伯胺（1 当量）和乙酸钠（1 当量）。使反应混合物回流。持续回流，并且通过 TLC 监测反应过程。完成后，如果得到的溶液澄清，则在减压下蒸发溶剂，且残余的固体由合适的溶剂（一种或多种）进行再沉淀和/或重结晶。如果最终的混合物含有沉淀，则该混合物冷却至室温，并通过过滤收集固体，用蒸馏水或稀酸洗涤，并由合适的溶剂（一种或多种）进一步进行再沉淀和/或重结晶。回收滤液，并处理为澄清溶液，以获得进一步的产物。最终产物在真空下干燥 24-48 小时。

#### 实施例2: 3-[7-(1-氯-4-羧基-苯基)-1,3,6,8-四氧代-3,6,7,8-四氢化-1H-苯并[lmn][3,8] 异喹啉-2-基]-4-氯-苯甲酸 (化合物18)



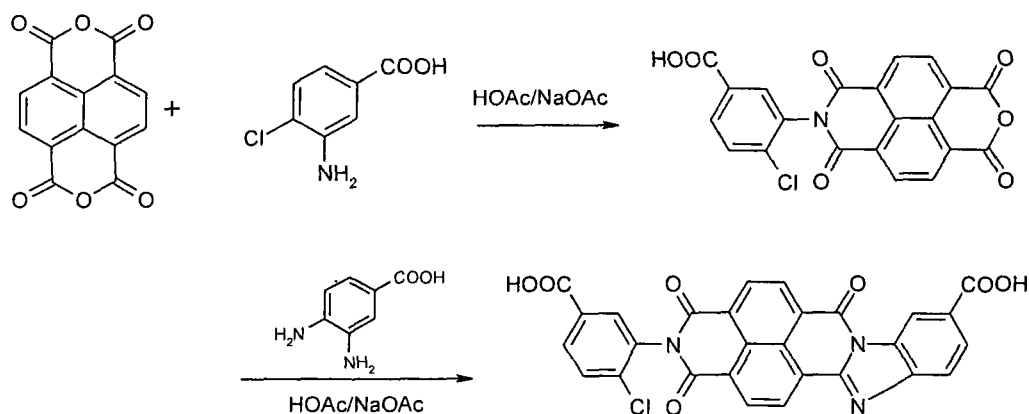
[0221]使用实施例 1 所述的一般步骤，在 100mL 冰醋酸中由 3-氨基-4-氯苯甲酸 (1.71g, 10mmol) 和 1,4,5,8-萘四羧基二酸酐(1.34g, 5mmol)制备所述化合物。

$^1\text{H}$  NMR (d6-DMSO, 400MHz): 7.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.12 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 8.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 8.82 (s, 4H), 13.40 (bs, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (dept): 131.1, 132.0, 132.3, 133.1;

[0222]MS (ES-)  $m/z$ : 574.2 (M, 100 %).

**实施例 3: 2-(5-羧基-2-氯代-苯基)-1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[*lmn*]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*][3,8]菲咯啉-9-羧酸 (化合物90) 的制备**



[0223]使用实施例 1 所述的一般步骤，在 100mL 冰醋酸中由 3-氨基-4-氯苯甲酸 (0.86g, 5mmol) 和 1,4,5,8-萘四羧基二酸酐(1.34g, 5mmol) 制备所述化合物。

$^1\text{H}$  NMR (d6-DMSO, 400MHz): 7.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.78 (s, 4H);

MS (ES-)  $m/z$ : 420.1 (M-1, 100 %).

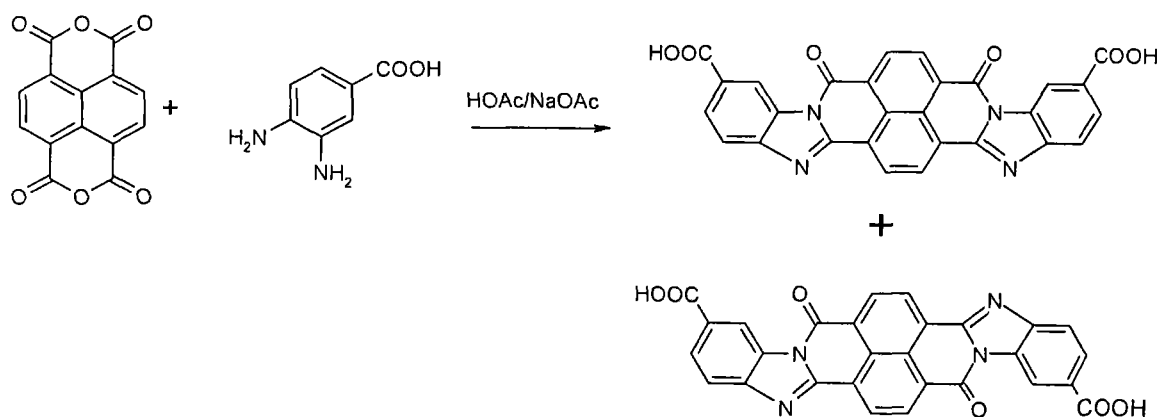
[0224]使用实施例 1 的一般步骤, 化合物 90 由在 20mL 冰醋酸中的中间体(实施例 1; 0.42g, 1mmol)和 3,4-二氨基苯甲酸(0.15g, 1mmol)制备化合物 90。

$^1\text{H}$  NMR (d6-DMSO, 400MHz): 7.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.73-8.79 (m, 2H), 8.85-8.91 (m, 3H), 13.29 (bs, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (dept): 117.4, 121.0, 127.8, 127.9, 131.0, 131.8, 131.9, 132.2, 132.3, 133.2;

MS (ES-)  $m/z$ : 536.2 (M-1, 100 %).

**实施例 4: 1,3,6-三氧代-1,2,3,6-四氢化-苯并[lmn]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][3,8]二菲咯啉-9-羧酸 (化合物 91)**



[0225]使用实施例 1 所述的一般步骤, 在 100mL 冰醋酸中由 3,4-二氨基苯甲酸 (10mmol)和 1,4,5,8-萘四羧基二酸酐(1.34g, 5mmol)制备所述化合物。

### 生物活性

### 材料和方法

#### 细胞培养

[0226]所有细胞在 37°C 下在 5% CO<sub>2</sub> 中温育。PC12 细胞在添加有 10%胎牛血清(FBS)的 RPMI-1640 培养基中进行维持。A875 人黑素瘤细胞在含 10% FBS 的 DMEM 中维持。HEK 293 细胞用人 TrkA 质粒稳定转染(见下文),并在含 10% FBS 和用于选择的 G418 (600 µg/mL)的 DMEM 中维持。

### 细胞转染

[0227]使用脂转染胺试剂(Invitrogen),通过用 TrkA 表达载体转染细胞,实现人 TrkA 在 HEK 细胞中的表达。HEK 细胞以每平皿 10<sup>6</sup> 个细胞的浓度在 100 mm 平皿中进行铺板。第二天,预备好稀释于每平皿 1 mL OptiMEM (Invitrogen)中的 DNA 溶液,并在室温下温育 15 分钟。同时,42 µl 的脂转染胺试剂布置于 OptiMEM (每平皿 1 mL)中,并室温下温育 15 分钟。然后,DNA 和脂转染胺试剂溶液被混合在一起,并进一步温育 15 分钟。在该 30 分钟的温育期间,用 OptiMEM 漂洗细胞两次。然后,在 OptiMEM 中的 DNA-脂转染胺溶液被加入该平皿,其然后被放入培养箱(37°C; 5% CO<sub>2</sub>)中 3 小时。然后,该溶液被吸出,并用 DMEM 漂洗细胞。从这时起,细胞在它们的正常生长培养基 DMEM + FBS (10%)中生长。对于稳定细胞系,培养基含有 G418 (600 µg/mL),一种细胞中维持 TrkA 表达的选择试剂。TrkA 的存在用 <sup>125</sup>I-NGF 结合(见下文)和用 TrkA 特异性抗血清标记的蛋白印迹进行确认。

### 实施例 1: NGF 结合

[0228]使用本领域普通技术人员熟悉的方法评价 NGF 结合。简言之,通过用无钙-镁平衡盐(Grey's)溶液取代培养基并在 37°C 温育 15 分钟,收获表达一种或两种 NGF 受体的细胞(PC12: TrkA + p75; A875: 仅 p75; HEK\_TrkA: 仅 TrkA)。对于 NGF 结合,细胞以 2 x 10<sup>6</sup> 个细胞/mL 的浓度重悬于 HEPES-Krebs-Ringer (HKR) 缓冲液(10mM HEPES; 125mM NaCl; 4.8mM KCl; 1.3mM CaCl<sub>2</sub>; 1.2mM MgSO<sub>4</sub>; 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1 mg/ml BSA; 1 mg/ml 葡萄糖; pH 7.4)并在不同浓度的所述化合物存在或不存在的条件下暴露于 <sup>125</sup>I-NGF (~0.1 nM)。通过在所述化

合物不存在的情况下温育  $^{125}\text{I}$ -NGF 与过量的非放射性 NGF，确定非特异性结合，用作参考。在两小时的  $4^\circ\text{C}$  温育期之后，在通过过滤或经由甘油(10%，在 HKR 中)进行离心而与未结合 NGF 分离后，在  $\gamma$  放射计数器中定量结合于细胞的  $^{125}\text{I}$ -NGF。结合的抑制被计算为特异性结合的百分比（计算为无化合物时在过量的非放射性 NGF 不存在或存在情况下的  $^{125}\text{I}$ -NGF 结合之间的差异）。通常，用给定化合物的七种浓度，每一浓度三个平行试验，产生剂量应答抑制曲线。对于大多数化合物，产生多个剂量-应答曲线。

[0229]使用 PC12 细胞，采用本文描述的步骤，获得表 1 中示出的  $\text{IC}_{50}$  数据。使用该方法从各个实验得到的  $\text{IC}_{50}$  计算曲线的例子被示于图 2A、2B、3A、4A 和 5 中，其中化合物 90、91 和 18 表现出有效阻断 NGF 结合到 TrkA 和/或 p75。

### 实施例 2: NGF 交联至受体

[0230]在化学交联以及用 SDS-PAGE 根据分子量进行蛋白分离之后，定性评价 NGF 结合到 TrkA 和 p75。使用 Grey's 溶液，回收 PC12 (对于 p75 和 TrkA 结合)、HEK\_TrkA (仅对于 TrkA)和 A875 (仅对于 p75) 细胞，离心沉淀，并悬于 HKR 中。在  $4^\circ\text{C}$  下，在所述化合物存在或不存在的条件下，总体积 1 mL 的  $2 \times 10^6$  细胞/mL 与  $\sim 0.1 \text{ nM}$   $^{125}\text{I}$ -NGF 温育，旋转，持续 2 小时。在结合反应结束时，20  $\mu\text{L}$  体积的  $\text{BS}^3$  (双[磺基琥珀酰亚胺]辛二酸酯)交联剂被加入，最终浓度为 0.4 mM，并在室温下温育、摇动另外的 30 分钟。细胞在 HKR 中洗涤两次。在离心后，沉淀物直接在 SDS 样品缓冲液中溶解，并在  $95^\circ\text{C}$  下加热 10 分钟。所有样品在 6% SDS-PAGE 凝胶上进行电泳，然后干燥凝胶并进行放射自显影。通过使干燥的凝胶暴露于胶片(BioMax, Kodak)过夜，使在 p75-NGF 偶联物和 TrkA-NGF 偶联物的合适分子量处的条带可视化。通过条带密度的变化，确定所述化合物对 NGF 结合的调节效应。NGF 与其受体的降低的结合由较浅的条带表示。

[0231]从该定性评价得到的结果与实施例 1 的结合测定得到的定量数据一致。

### 实施例 3: Erk 磷酸化

[0232]本测定可用于确定本发明的化合物是功能性的 NGF 拮抗剂，而不是受体激动剂（激动剂可以令人信服地阻断 NGF 结合，但实际上激活所述受体）。Erk 1/2 是在 TrkA 下游被激活的激酶，并且是 NGF-诱导的信号转导级联中得到成分研究的一个成员。

[0233]表达 TrkA 和 p75 的 PC12 细胞被短期暴露于 5 ng/mL NGF (15 min; 37°C; 5% CO<sub>2</sub>)，该 NGF 与所述化合物或不与所述化合物预温育（30 分钟，室温）。细胞在 Laemmli 样品缓冲液(对于 SDS-PAGE)或含有 Triton X-100 (对于 ELISA)的裂解缓冲液中裂解。在 SDS-PAGE 后，蛋白质被电印迹于硝化纤维素上并对于磷酸化的 Erk 1 和 2 进行免疫探测。在添加有 5% (w/v)牛血清白蛋白(BSA)的 Tris-缓冲盐-Tween (10 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl, 和 0.2% Tween 20)中进行免疫印迹的封闭性抗体和一抗温育，在 5% (w/v)干燥的脱脂奶粉中进行二抗温育。通过化学发光检测免疫反应性条带。

[0234]对于化合物 90，一个代表性的磷酸化-Erk 1/2 印迹的例子示于图 1 和 4A 中，其证明了化合物 90 和 91 抑制 PC12 细胞中 NGF-诱导的 Erk 1/2 磷酸化。图 6 显示使用此步骤所需的化合物 90 的额外磷酸化 Erk 1/2 印记，其证明了在 PC12 细胞中化合物 90 抑制 NGF-诱导的 Erk 1/2 磷酸化作用。

[0235]为通过 ELISA 检测磷酸化的 Erk 1/2，使用来自 R&D (Minneapolis, MN) Systems 的试剂盒。简言之，细胞在缓冲液(在 PBS 中，1 mM EDTA, 0.5% Triton X-100, 5 mM NaF, 1 M 脲, 10 µg/mL 抑酶醛肽, 10 µg/mL 抑胃酶肽, 100 µM PMSF, 3 µg/mL 牛胰蛋白酶抑制剂, 2.5 mM 焦磷酸钠, 1 mM 原钒酸钠, pH 7.2 - 7.4)中裂解。裂解液在用抗 -Erk 1/2 捕捉抗体包被的 ELISA 板中于 4°C 温育过夜。然后，固定的 Erk 1/2 暴露于对磷酸化 Erk 特异性的生物素化检测抗体。采用标准的 HRP-链霉抗生物素反应，对磷酸化 Erk 1/2 的量进行比色定量。

### 实施例 4: 神经突增生

[0236]进行本测定，作为 NGF 拮抗性的进一步的功能标记，并且



本测定利用了 NGF 诱导的 PC12 细胞的分化(神经突增生)。PC12 细胞的培养物在用聚-D-赖氨酸与包被的 Terasaki 板上生长。细胞暴露于 NGF (1-50 (优选 5) ng/ml), 以诱导如其它地方[LA Greene & AS Tischler, *Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor, Proc Natl Acad Sci U S A. 1976 July; 73(7): 2424-2428*]描述的神经突增生。除了 NGF 外, 细胞被暴露于不同浓度的化合物或载体。在化合物存在或不存在下暴露于 NGF 4 天之后, 定量神经突增生。如果神经突的口径从起点到终点大致相同并且长度等于或大于胞体直径的 1.5 倍, 则对神经突进行评分。对于每一条件, 计算每存活细胞总数的带神经突的细胞数; 在 NGF 存在下(无化合物暴露)具有神经突的细胞数被考虑来代表最大(100%)增生, 其与本发明的化合物对 NGF 诱导的增生的抑制效应进行比较。

[0237]该实验的结果示于图 3B 中, 其证明了化合物 90 以剂量依赖的方式有效抑制由 5ng/mL 的 NGF 诱导的神经突增生。X 轴表示单位为 M 的对数浓度。

### 实施例 5: 福尔马林模型-急性强直性痛模型

[0238]使用 27 号注射针, 将 50  $\mu$ l 的 2.5%福尔马林皮下注射入雄性 SD (Sprague-Dawley) 大鼠的一只后爪的足底面, 并在接下来的 60 分钟内, 测量疼痛应答。在福尔马林注射之前 15-45 分钟, 施用化合物或载体 (*i.p.*(腹膜内)或 *s.c.*(皮下))。通过测量在四种行为种类之一中所用的时间量, 确定每 5 分钟单元的疼痛分值, 所述四种行为种类如下: 0, 注射爪与对侧爪无区别; 1, 在注射爪上几乎不承重或不承重; 2, 抬起注射爪, 并不与任何表面接触; 3, 舔、咬或晃动注射爪。通过使每一种类所用时间乘以种类权重, 对这些乘积求和, 并除以每 5 分钟时间单元的总时间, 计算范围从 0 到 3 的加权疼痛分值(Coderre *et al.*, Pain 1993; 54: 43)。基于所得到的应答模式, 鉴别出疼痛行为的 2 个阶段并加以评分: 第一阶段(P1; 0-5 min)和第二阶段(P2; 11-40 min)。

[0239]使用 Prism™ 4.01 软件包(GraphPad, San Diego, CA, USA), 进行统计分析。使用 ANOVA, 随后通过用于事后配对比较的 Bonferroni

法，分析在治疗组和对照载体组之间的应答水平的差异。 $p$  值  $< 0.05$  被认为是显著的。

### 实施例 6: 扭体试验

[0240]醋酸腹部收缩试验(Martinez *et al.*, Pain 1999; 81: 179)被用于确定不同化合物在急性内脏化学伤害感受模型中的功效。将 200  $\mu$ l 在盐水中的 0.6%醋酸腹膜内(*i.p.*)注射入小鼠中，并在注射后 30 分钟内观察它们表现出的腹部收缩(扭体)的次数。在醋酸注射之前 15-45 分钟，施用化合物或载体 (*i.p.* 或 *s.c.*)。每一扭体事件以躯干的纵长拉伸为特征，伴随着后备的弯曲。

[0241]使用 Prism™ 4.01 软件包(GraphPad, San Diego, CA, USA)，进行统计分析。使用 ANOVA，随后通过用于事后配对比较的 Bonferroni 法，分析在治疗组和对照载体组之间的应答水平的差异。 $p$  值  $< 0.05$  被认为是显著的。

[0242]该实验的结果被示于图 7 中。如此实施例中所述，在如上所述腹膜内注射乙酸之前 10-20 分钟，用载体(VEH)或化合物 91(5 mg/kg *i.p.*; [CMP 1] and 50 mg/kg *i.p.* [CMP 2])处理动物。化合物 91 表现出显著的镇痛效应(\*\*  $p < 0.01$ ; 相比于载体处理组)，如在化学诱导的腹部收缩的减少所示( $58 \pm 4$  [n = 6] to  $16 \pm 9$  [n = 6])。

### 实施例 7: CFA 模型 - 慢性伤害性(炎性痛)疼痛模型

[0243]在后爪中注射弯曲弗氏佐剂(CFA)已经表现出产生持久的炎性病症，其与在注射部位的行为性疼痛过敏和异常性疼痛相关(Hylden *et al.*, Pain 1989; 37: 229)。在短暂的氟烷麻醉下，大鼠(体重 200 – 250 g)接受 CFA (50%，在盐水中，100  $\mu$ l, Sigma) *s.c.*注射入后爪的足底面。在 24 h 后，动物用载体或化合物 (*s.c.* 或 *i.p.*) 处理，并且在处理后不同的时间点(例如，30、60 或 90 分钟)，测试它们的后爪承重应答，如使用 Incapacitance Tester (如, Linton Instrumentation, UK)所评价(Zhu *et al.*, 2005)。该仪器包括双通道刻度，其分别测量分布于每只后爪的动物重量。尽管正常大鼠在两只后爪之间等同分配它们的体

重(50-50)，但是在患爪和健爪之间的体重分配差异是患爪的不适水平的自然反应(伤害感受行为)。大鼠被置于塑料室中，所述塑料室被设计，以便每只后爪放在单独的传感垫。设置平均器，以记录5s期间内传感器上的负荷，所示出的两个数表示大鼠体重在每只爪上按克(g)计的分布。对于每一只大鼠，从每只爪获取三个读数，然后求平均。侧向承重差被计算为三次试验中两只后爪之间的差(左爪读数-右爪读数)的绝对值的平均数。

### **实施例 8: Seltzer 或部分神经结扎(PNL)模型 (神经性疼痛模型)**

[0244]部分神经结扎(PNL)模型(Seltzer *et al.*, *Pain* 1990; 43:205)被用于诱导慢性神经性疼痛。雄性SD大鼠用异氟烷麻醉，并通过在紧靠大腿中部中的神经三根分叉部的坐骨神经的1/3至1/2四周系上紧的结扎线，实现对坐骨神经的损伤。在神经损伤后，动物发展出热性和机械性痛觉过敏和异常性疼痛，以及持久的自发性疼痛或触物感痛。

[0245]机械性异常性疼痛试验：使用具有不同径度的 Von Frey 丝(Stoelting, Wood Dale, IL, USA)，评价机械性异常性疼痛的损伤前和损伤后基线值以及处理后值(载体或化合物处理的动物)。动物被置于带孔金属平台上，并在测试前使其适应它们的环境30分钟。在每一治疗组中，确定每只爪(同侧/患爪和对侧/健爪)的平均值和平均值的标准误差(SEM)。由于该刺激通常不被认为是疼痛的，所以在该测试中显著的损伤诱导的应答增加(即，较低的应答阈值)被认为是机械性异常性疼痛的量度。在损伤后两周评价化合物的效应。施用化合物或载体(*i.p.*或 *s.c.*)，并在给药后不同的时间点(例如，30、60和90分钟)测量对机械性异常性疼痛的效应。

[0246]数据分析：使用 Prism™ 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA)进行统计分析。通过在每个时间点比较载体组中的对侧爪和同侧爪，确定患爪的机械性超敏。使用 RM-ANOVA 或单因子 ANOVA，随后是用于事后配对比较(例如，载体对化合物)的 Bonferroni 法，比较损伤后基线(BL)值与处理后值，确定载体(VEH)和化合物的效应。

### 实施例 9: Decosterd 模型或神经分支选择性损伤模型(SNI) (神经性疼痛模型)

[0247]神经分支选择性损伤(SNI)模型(Decosterd *et al.*, *Pain* 2000; 87: 149)被用于诱导慢性神经性疼痛。雌性 SD 大鼠用异氟烷麻醉, 并且坐骨神经的三个末梢分支的两个被切断(胫和腓总神经), 留下剩余的腓肠神经是完整的。在神经损伤后, 动物发展出热性和机械性痛觉过敏和异常性疼痛, 以及长期的自发性疼痛或持续数月的触物感痛。

[0248]机械性异常性疼痛试验: 使用具有不同径度的 Von Frey 丝(Stoelting, Wood Dale, IL, USA), 评价机械性异常性疼痛的损伤前和损伤后基线值以及处理后值(载体或化合物处理的动物)。动物被置于带孔金属平台上, 并在测试前使其适应它们的环境 30 分钟。在每一治疗组中, 确定每只爪(同侧/患爪和对侧/健爪)的平均值和平均值的标准误差(SEM)。由于该刺激通常不被认为是疼痛的, 所以在该测试中显著的损伤诱导的应答增加(即, 较低的应答阈值)被认为是机械性异常性疼痛的量度。在损伤后两周评价化合物的效应。施用化合物或载体(*i.p.*或 *s.c.*), 并在给药后不同的时间点(例如, 30、60 和 90 分钟)测量对机械性异常性疼痛的效应。

[0249]数据分析: 使用 Prism™ 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA) 进行统计分析。通过在每个时间点比较载体组中的对侧爪和同侧爪, 确定患爪的机械性超敏。使用 RM-ANOVA 或单因子 ANOVA, 随后是用于事后配对比较(例如, 载体对化合物)的 Bonferroni 法, 比较损伤后基线(BL)值与处理后值, 确定载体(VEH)和化合物的效应。

### 实施例 10: Chung 或脊髓神经结扎(SNL)模型 (神经性疼痛模型)

[0250]脊髓神经结扎(SNL)模型(Kim 和 Chung, *Pain* 1992; 50: 355)被用于诱导慢性神经性疼痛。雌性 SD 大鼠(Harlan, Indianapolis, IN, USA)用异氟烷麻醉, 左 L5 横突被除去, 并且 L5 和 L6 脊髓神经用 6-0 缝合丝线紧密结扎。然后, 用内部缝合线和外部 U 形钉闭合伤口。

[0251]机械性异常性疼痛试验: 根据上-下(up-down)法(Chaplan *et*

*al.*, *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55), 使用具有不同径度的 8 根 Semmes-Weinstein 丝(Stoelting, Wood Dale, IL, USA), 评价无害性机械性敏感的损伤前和损伤后基线值以及处理后值(载体或化合物处理的动物)。动物被置于带孔金属平台上, 并在测试前使其适应它们的环境 30 分钟。在每一治疗组中, 确定每只爪(同侧/患爪和对侧/健爪)的平均值和平均值的标准误差(SEM)。由于该刺激通常不被认为是疼痛的, 所以在该测试中显著的损伤诱导的应答增加(即, 较低的应答阈值)被认为是机械性异常性疼痛的量度。在损伤后两周评价化合物的效应。施用化合物或载体(*i.p.*或*s.c.*), 并在给药后不同的时间点(例如, 30、60 和 90 分钟)测量对机械性异常性疼痛的效应。由不参与检测动物的不同实验人员进行注射。

[0252] 数据分析: 使用 Prism™ 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, USA)进行统计分析。通过在每个时间点比较载体组中的对侧爪和同侧爪, 确定患爪的机械性超敏。使用 RM-ANOVA 或单因子 ANOVA, 随后是用于事后配对比较(例如, 载体对化合物)的 Bonferroni 法, 比较损伤后基线(BL)值与处理后值, 确定载体(VEH)和化合物的效应。

### 等价物

[0253] 只是使用常规实验, 本领域普通技术人员将认识到或能够确定本文描述的发明的具体实施方式的许多等价物。这类等价物意图被包括在下列权利要求中。

### 通过引用并入

[0254] 本文引用的所有专利、公开的专利申请和其它参考文献的全部内容通过引用由此全部明确并入本文。与本申请同一天提交的、题为“METHODS OF MODULATING NEUROTROPHIN-MEDIATED ACTIVITY”、代理人案卷编号 PCI-030 和与本申请同一天提交的、题为“METHODS OF MODULATING NEUROTROPHIN-MEDIATED ACTIVITY”、代理人案卷编号 PCI-049 的共同未决申请的全部内容以其全部内容被明确并入本文, 如同应用于本发明的化合物。

化合物90抑制NGF诱导的Erk磷酸化

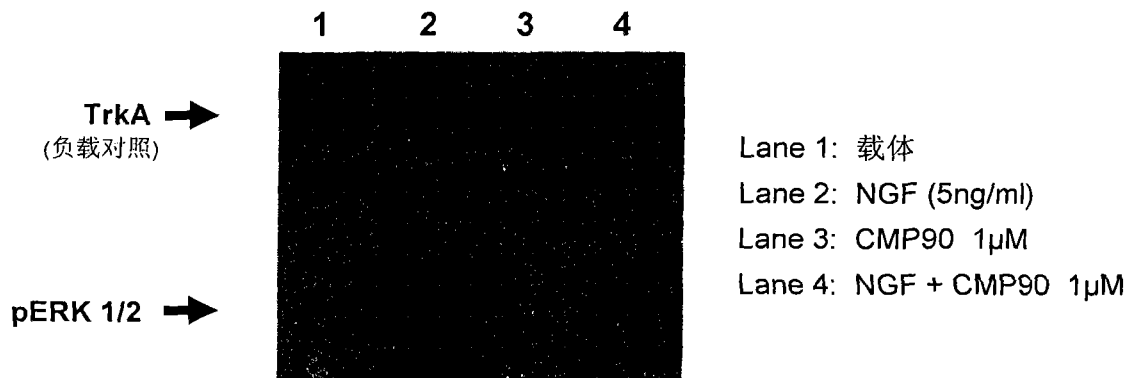


图1

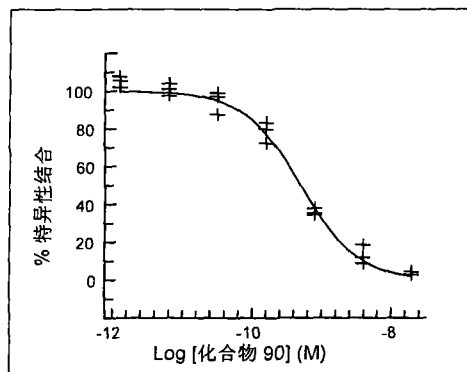
化合物90对NGF结合至PC12细胞的  
剂量依赖性抑制

图 2A

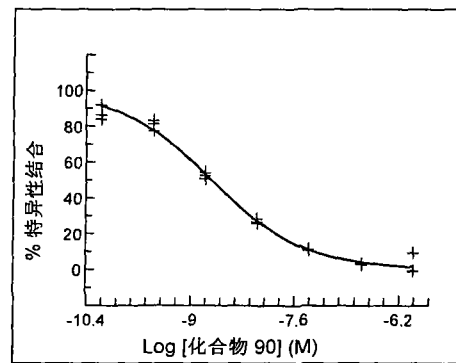
化合物90对NGF结合至A875细胞的  
剂量依赖性抑制

图 2B

化合物90对NGF结合至HEK\_trkA细胞的  
剂量依赖性抑制

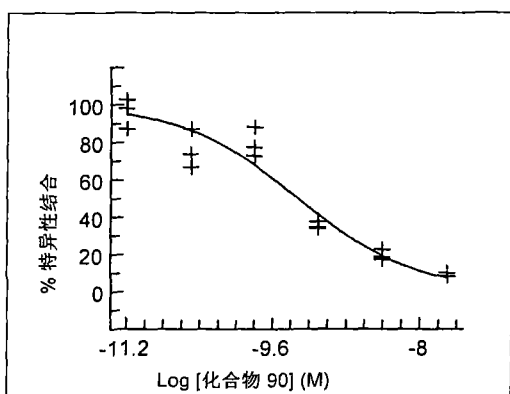


图 3A

化合物90对NGF诱导的神经突生长的  
剂量依赖性抑制

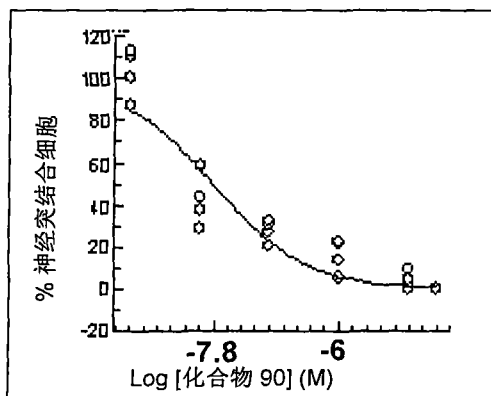


图 3B



化合物91对NGF结合至PC12细胞的  
剂量依赖性抑制

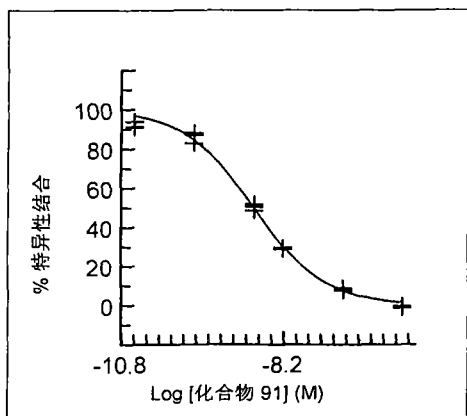


图 4A

化合物91对NGF诱导的Erk磷酸化的  
剂量依赖性抑制

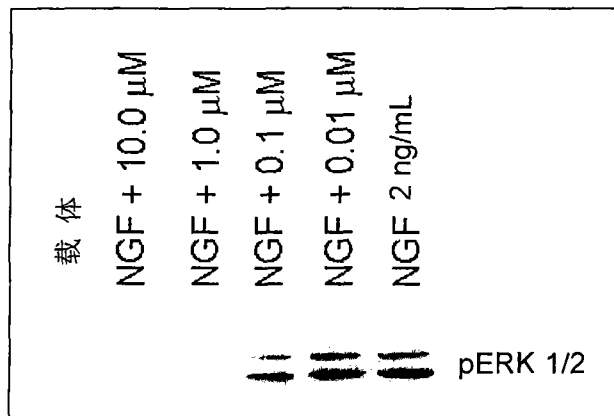


图 4B

化合物18对NGF结合至PC12细胞的  
剂量依赖性抑制

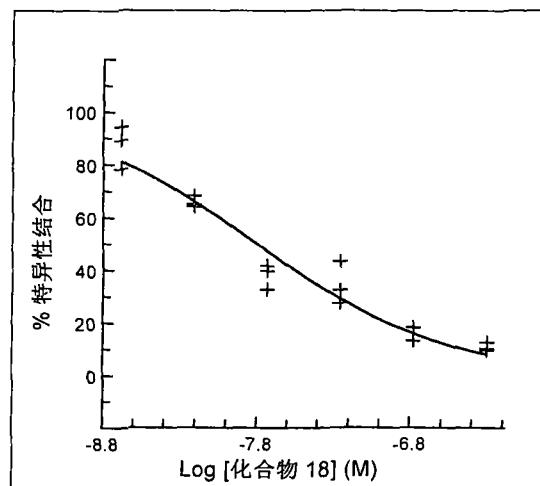


图 5

化合物90对NGF诱导的Erk磷酸化的  
剂量依赖性抑制

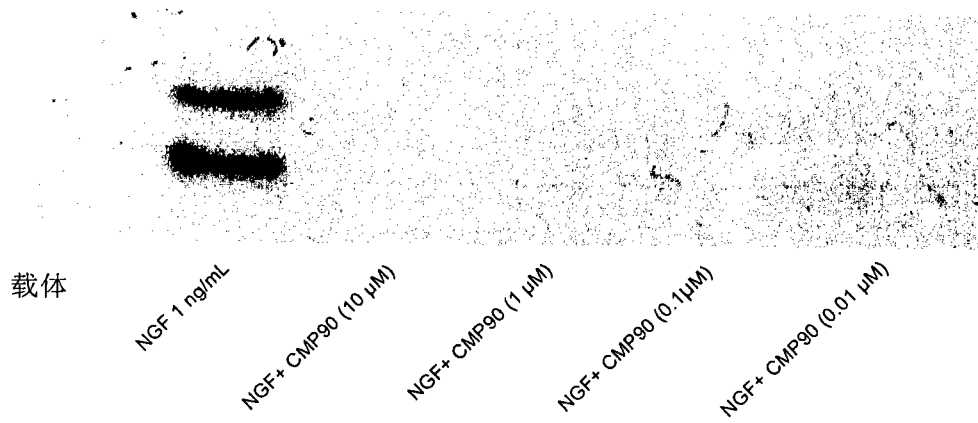


图 6

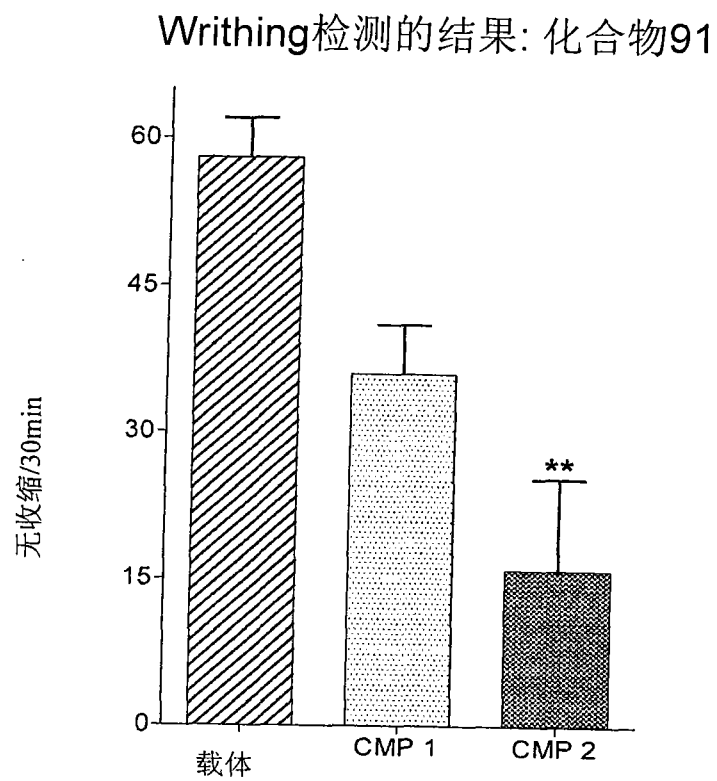


图 7