(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103561747 A
(43)申请公布日 2014.02.05

(21)申请号 201280025073.5

(22)申请日 2012.03.26

(30)优先权数据
61/467,989 2011.03.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/030527 2012.03.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/135097 EN 2012.10.04

(71)申请人 英维沃医药有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 H. 帕茨克 G. 凯尼格 J-F. 布莱恩

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 31/55(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书13页 说明书113页 附图5页

(54)发明名称

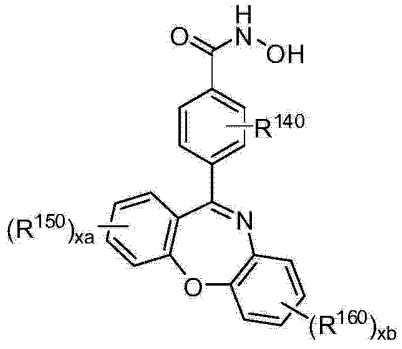
靶向治疗额颞叶变性的方法

(57)摘要

如本发明中所述，本发明通过使用FTLD靶向药物对患有额颞叶变性的受试者提供靶向治疗。具体而言，本文所提供的FTLD证明有高的脑渗透性，其降低了与外周给药有关的危险性问题。此外，当对基于FTLD诊断测定的结果为治疗所选出的受试者给药时，本发明的FTLD靶向药物，提供FTLD的靶向治疗。

CN 103561747 A

1. 治疗额颞痴呆 (FTD) 或额颞叶变性 (FTLD) 的方法，其包括对有其需要的患者给予有效量的包含式 (IV) 的化合物或其可药用盐的组合物，所述式 (IV) 的化合物为：



(IV)

其中

R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xa 和 xb 表示各自独立地选自 0、1 和 2 的数字；并且

R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

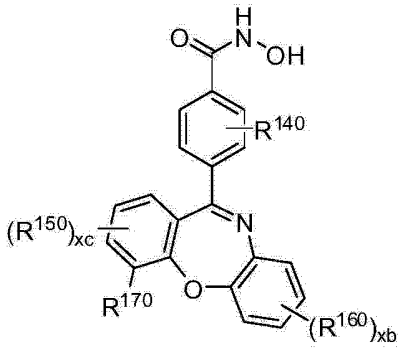
或者

R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基、其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述组合物包含式 (V) 的化合物或其可药用盐，所述式 (V) 的化合物为：



(V)

其中

R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xb 表示选自 0、1 和 2 的数字；并且

R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xc 为 0 或 1；并且

R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$

烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基 $)_2$；

R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

或者

R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；并且

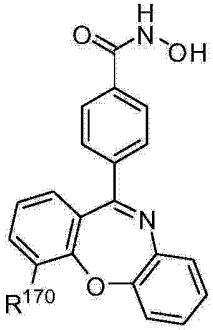
R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

3. 权利要求 2 的方法，其中 xb 和 xc 为 0。

4. 权利要求 3 的方法，其中 R^{140} 选自：H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$ 和 $-NO_2$。

5. 权利要求 3 或 4 的方法，其中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

6. 权利要求 2 的方法，其中所述组合物包含式 (VI) 的化合物或其可药用盐，所述式 (VI) 的化合物为：



(VI)。

7. 权利要求 6 的方法，其中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

8. 权利要求 1 的方法，其中所述组合物包含选自以下的化合物：

(Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

4-(10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

N- 羟基 -4-(10- 甲基 -10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(8- 氯 -5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并 [b] 吡啶并 [3,2-f][1,4] 氧氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-氟二苯并[bf][14]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬 2-氧化物、

(Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(7-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(8-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[bf][14]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰

胺、

(Z)-4-(1-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(11-环丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(2-吗啉代乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(甲基亚磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(3-吗啉代二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺、

(E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基烟酰胺、

(E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基呋喃-2-甲酰胺、

(E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基噻吩-2-甲酰胺、

(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺

(Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

(Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺，

或其可药用盐。

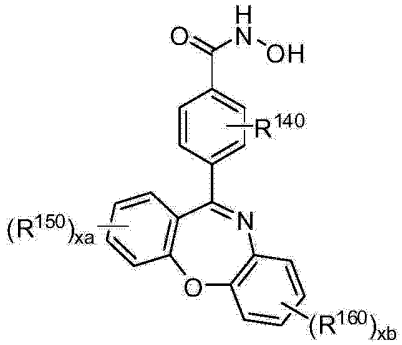
9. 权利要求1的方法，其中所述组合物包含(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺或其可药用盐。

10. 权利要求1的方法，其中所述患者患有FTD。

11. 权利要求1的方法，其中所述患者患有FTLD。

12. 治疗面临发展额颞痴呆(FTD)或额颞叶变性(FTLD)危险的患者的方法，所述方法

包括对患者给予有效量的包含式 (IV) 化合物或其可药用盐的药物组合物，所述式 (IV) 化合物为：



(IV)

其中

R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xa 和 xb 表示各自独立地选自 0、1 和 2 的数字；并且

R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

或者

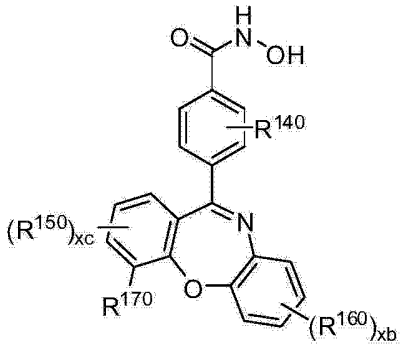
R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一

至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述组合物包含式 (V) 的化合物或其可药用盐，所述式 (V) 的化合物为：



(V)

其中

R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xb 表示选自 0、1 和 2 的数字；并且

R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

xc 为 0 或 1；并且

R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自

卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

或者

R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；并且

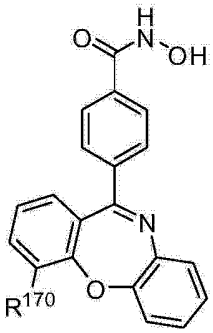
R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基、其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

14. 权利要求 13 的方法，其中 xb 和 xc 为 0。

15. 权利要求 14 的方法，其中 R^{140} 选自：H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$ 和 $-NO_2$。

16. 权利要求 14 或 15 的方法，其中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

17. 权利要求 13 的方法，其中所述组合物包含式 (VI) 的化合物或其可药用盐，所述式 (VI) 的化合物为：



(VI)。

18. 权利要求 17 的方法，其中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

19. 权利要求 12 的方法，其中所述组合物包含选自以下的化合物：

(Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

4-(10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

N- 羟基 -4-(10- 甲基 -10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(8- 氯 -5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬 2-氧化物、

(Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(7-氯二苯并[bf][14]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2-氯二苯并[bf][14]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(8-氰基二苯并[bf][14]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(2- 甲氧基乙氧基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(1- 氟二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(2-(三氟甲基) 苯并 [f] 吡啶并 [2,3-b][1,4] 氧氮杂䓬 -6- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(11- 环丙基 -11H- 苯并 [b] 吡啶并 [2,3-e][1,4] 二氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5- 环丙基 -5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(2- 吗啉代乙氧基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并 [f] 吡啶并 [2,3-b][1,4] 氧氮杂䓬 -6- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(2- 氟 -4- 甲氧基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(甲基硫基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(三氟甲基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(甲基亚磺酰基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-4-(5H- 苯并 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(甲基磺酰基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(E)-4-((二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基氨基) 甲基)-N- 羟基苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4- 甲氧基 -8-(三氟甲基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(3- 吗啉代二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4- 丙基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(4-(三氟甲氧基) 二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(Z)-N- 羟基 -4-(6- 甲基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

(E)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-3- 氟 -N- 羟基苯甲酰胺、

(E)-6-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基烟酰胺、

(E)-5-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基呋喃 -2- 甲酰胺、

(E)-5-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基噻吩 -2- 甲酰胺、

(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

(E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

(Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

(Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

(Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺，

或其可药用盐。

20. 权利要求12的方法，其中所述组合物包含(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺或其可药用盐。

21. 权利要求1-20中任一项的方法，其中所述患者带有前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因。

22. 权利要求21的方法，其中所述前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因为rs5848的突

变型 T 等位基因。

23. 权利要求 1-22 中任一项的方法，其中以 10mg - 1g 的每日口服剂量对人类患者给予所述化合物 .

24. 权利要求 23 的方法，其中以 20 - 800mg 的每日口服剂量给予所述化合物。

25. 权利要求 23 的方法，其中以 40 - 600mg 的每日口服剂量给予所述化合物。

26. 权利要求 23 的方法，其中以 50 - 400mg 的每日口服剂量给予所述化合物。

27. 在受试者中靶向治疗额颞叶变性 (FTLD) 的方法，其中所述方法包括对鉴定为患有 FTLD 的受试者给予 FTLD 靶向药物，从而使得在受试者中治疗 FTLD。

28. 权利要求 23 的方法，其中鉴定为患有 FTLD 的受试者是通过 FTLD 诊断测定鉴定的。

29. 权利要求 23 或 24 的方法，还包括以下步骤 :通过对受试者给予 FTLD 诊断测定来鉴定患有 FTLD 的受试者。

30. 权利要求 23-25 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为鉴定前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因的测定。

31. 权利要求 26 的方法，其中所述前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因为 rs5848 的突变型 T 等位基因。

32. 权利要求 23-25 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为测量前颗粒体蛋白水平的测定。

33. 权利要求 23-25 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为测量前颗粒体蛋白 mRNA 的测定。

34. 权利要求 23-29 中任一项的方法，其中所述受试者为哺乳动物。

35. 权利要求 23-29 中任一项的方法，其中所述哺乳动物为人。

36. 在受试者中治疗额颞叶痴呆的方法，其中所述方法包括对鉴定为患有 FTLD 的受试者给予 FTLD 靶向药物，从而使得在受试者中治疗额颞叶痴呆。

37. 权利要求 36 的方法，其中鉴定为患有 FTLD 的受试者是通过 FTLD 诊断测定鉴定的。

38. 权利要求 36 或 39 的方法，还包括以下步骤 :通过对受试者给予 FTLD 诊断测定来鉴定患有 FTLD 的受试者。

39. 权利要求 36-38 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为鉴定前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因的测定。

40. 权利要求 39 的方法，其中所述前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因为 rs5848 的突变型 T 等位基因。

41. 权利要求 32-40 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为测量前颗粒体蛋白水平的测定。

42. 权利要求 36-40 中任一项的方法，其中所述 FTLD 诊断测定为测量前颗粒体蛋白 mRNA 的测定。

43. 权利要求 36-42 中任一项的方法，其中所述受试者为哺乳动物。

44. 权利要求 36-42 中任一项的方法，其中所述哺乳动物为人。

靶向治疗额颞叶变性的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在2011年3月26日提交的美国临时申请61/467,989的优先权，在此将其全部引入作为参考。

背景技术

[0003] 额颞叶变性(FTLD，Frontotemporal lobar degeneration)是占所有痴呆患者约5%的进行性神经变性病症(Graff-Radford and Woodruff,Semin. Neurol.,27:48-57(2007))。该病症是阿尔茨海默氏症(AD)之后早发神经变性痴呆的第二常见的形式，它影响10-20%的在65岁前具有痴呆发作的患者。FTLD患者表现有突出的行为和人格改变，常伴有语言障碍，其逐渐进展成认知缺损和痴呆(McKhann et al.,Arch. Neurol.,58:1803-1809(2001)and Neary et al.,Neurology,51:1546-54(1998))。FTLD可单独出现或者与运动神经元病(MND)组合出现(Lomen-Hoerth et al.,Neurology,59:1077-79(2002))。与临床FTLD有关的最常见神经病理学为具有神经元内含物(neuronal inclusion)的额叶和前颞叶萎缩，所述神经元内含物对泛素和TAR-DNA结合蛋白43(TDP-43)呈免疫反应性，但对tau和α-突触核蛋白(alpha-synuclein)呈阴性(FTLD-U)(Josephs et al.,Neuropathol.Appl.Neurobiol.,30:369-73(2004);Lipton et al.,Acta.Neuropathol.(Berl),108:379-85(2004);and Mackenzie et al.,Acta. Neuropathol.,112:551-59(2006))。在新大脑皮质、纹状体和齿状回中的神经元胞质内含物(NCIs)是FTLD-U的病理学标志。基于NCIs、营养不良性神经突的分布和神经元核内内含物(NIIs)的存在，现已描绘出多达四种亚型的FTLD-U。几乎所有具PGRN突变的情况都具有共同的FTLD-U亚型，其特征在于NCIs、在皮质第II层的短细神经突和透镜状(lenticular)NIIs。该亚型被Mackenzie及同事称为类型1(Mackenzie et al.,Acta. Neuropathol.,112:539-49(2006))而被Sampathu及同事称为类型3(Sampathu et al.,Am.J.Pathol.,169:1343-52(2006))。

[0004] FTLD具有高的家族发病率，报告高达50%的患者有痴呆的家族史。在FTLD领域的最近分子遗传学进展已经显示(revealed)，FTLD-U的遗传基础是异质的(heterogeneous)，而成因机制则刚开始被解开(Rademakers and Hutton,Curr.Neurol. Neurosci.Rep.,7:434-42(2007))。编码在染色体17上分泌的生长因子前颗粒体蛋白(PGRN)的基因的功能缺失突变被视作家族性FTLD-U的主要原因，并存在于全世界多达25%的家族性FTLD-U患者中(Baker et al.,Nature,442:916-9(2006);Cruts et al.,Nature,442:920-4(2006);and Gass et al.,Hum.Mol.Genet.,15:2988-3001(2006))。除此之外，在少数FTLD-U家族中报告含有蛋白基因的缬酪肽(VCP)和编码带电多泡体蛋白(CHMP2B)的基因突变(Skibinski et al.,Nat.Genet.,37:806-8(2005)and Watts et al.,Nat.Genet.,36:377-81(2004))。

[0005] 在痴呆受试者中具有如此低的FTLD发病率，明显需要针对该患者人群和该特异性病症的特异性疗法。

[0006] 额颞痴呆 (FTD) 是与 FTLD 有关的临床综合征。症状可包括：适当举止、感同身受 (empathize with others)、学习、推理、做出判断、沟通和进行日常活动的进行性无能 (progressive inability)。

发明内容

[0007] 本发明通过使用本发明所述 FTLD 靶向药物，为患有 FTD 或 FTLD（例如，与 FTLD 有关的 FTD）的受试者提供靶向治疗。具体而言，本文所提供的 FTLD 靶向药物证明有高的脑渗透性 (penetration)，其降低了与外周给药有关的危险性问题。此外，当对基于 FTD 或 FTLD 诊断测定的结果为治疗所选出的受试者给药时，本发明的 FTLD 靶向药物，提供 FTD 或 FTLD（例如，患有与 FTLD 相关的 FTD 的患者）的靶向治疗。

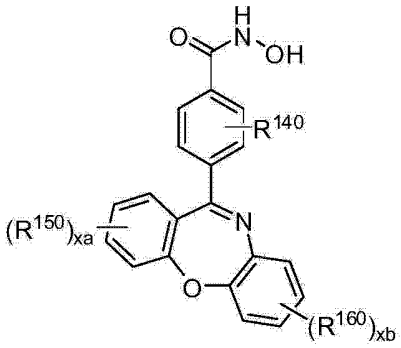
[0008] 相应地，本发明的一个方面提供在受试者中靶向治疗额颞痴呆 (FTD) 或额颞叶变性 (FTLD) 的方法。所述方法包括对鉴定为患有 FTD 或者 FTLD 或者 FTD 和 FTLD 两者的受试者给予 FTLD 靶向药物。

[0009] 在另一个方面，本发明提供在受试者中治疗额颞叶痴呆的方法。所述方法包括以下步骤：对鉴定为患有 FTLD 的患者给予 FTLD 靶向药物，从而使得在受试者中治疗额颞叶痴呆。

[0010] 在再一个方面，本发明提供包含 FTLD 靶向药物的减少的外周制剂，以及可药用载体，其中配制所述 FTLD 靶向药物以改善 FTLD 的靶向治疗。

[0011] 本发明提供治疗额颞痴呆 (FTD) 或额颞叶变性 (FTLD) 的方法，所述方法包括对有其需要的患者给予有效量的组合物，所述组合物包含式 (IV) 的化合物或其可药用盐，所述式 (IV) 的化合物为：

[0012]



(IV)

[0013] 其中

[0014] R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0015] xa 和 xb 表示各自独立地选自 0、1 和 2 的数字；并且

[0016] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷

基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷 基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷 基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷 基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷 基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷 基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基 $)_2$；

[0017] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0018] 或者

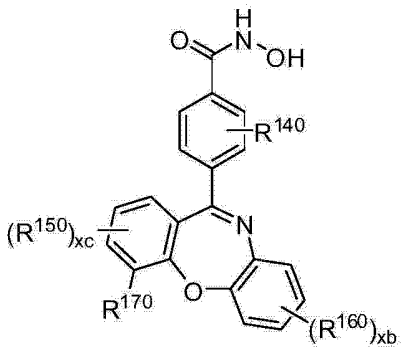
[0019] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0020] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0021] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

[0022] 在某些实施方案中所述组合物包含式 (V) 的化合物或其可药用盐，所述式 (V) 的化合物为：

[0023]



(V)

[0024] 其中

[0025] R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基 $)_2$；

[0026] Xb 表示选自 0、1 和 2 的数字；并且

[0027] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基 $)_2$；

[0028] xc 为 0 或 1；并且

[0029] R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基 $)_2$；

[0030] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0031] 或者

[0032] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0033] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；并且

[0034] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

[0035] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或为其可药用盐，并且 xb 和 xc 为 0。

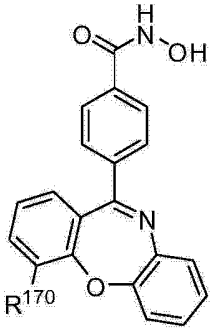
[0036] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或为其可药用盐，并且 R^{140} 选自：H、-OH、卤

素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$ 和 $-NO_2$。

[0037] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或 VI 或为其可药用盐，并且 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

[0038] 在某些实施方案中所述组合物包含式 (VI) 的化合物或其可药用盐，所述式 (VI) 的化合物为：

[0039]



(VI)。

[0040] 在某些实施方案中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

[0041] 在某些实施方案中所述组合物包含选自以下的化合物：

[0042] (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0043] 4-(10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0044] N- 羟基 -4-(10- 甲基 -10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0045] (Z)-4-(8- 氯 -5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0046] (Z)-4-(苯并 [b] 吡啶并 [3,2-f][1,4] 氧氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0047] (Z)-4-(2- 氟二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0048] (Z)-N- 羟基 -4-(2- 甲氧基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0049] (Z)-4-(苯并 [b] 吡啶并 [4,3-f][1,4] 氧氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0050] (Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0051] (Z)-N- 羟基 -4-(8-(三氟甲基)二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0052] (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-2- 氟 -N- 羟基苯甲酰胺、

[0053] (Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并 [b] 吡啶并 [4,3-f][1,4] 氧氮杂䓬 2- 氧化物、

[0054] (Z)-N- 羟基 -4-(3- 甲氧基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0055] (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0056] (Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0057] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0058] (Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0059] (Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0060] (Z)-4-(7-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0061] (Z)-4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0062] (Z)-4-(8-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0063] (Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0064] (Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0065] (Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0066] (Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0067] (Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0068] (Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0069] (Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0070] (Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0071] (Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0072] (Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0073] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0074] (Z)-4-(1-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0075] (Z)-N-羟基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)苯甲酰胺、

[0076] (Z)-4-(11-环丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0077] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0078] (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0079] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-吗啉代乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0080] (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0081] (Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0082] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0083] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0084] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基亚磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0085] (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0086] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0087] (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0088] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0089] (Z)-N-羟基-4-(3-吗啉代二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0090] (Z)-N-羟基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0091] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0092] (Z)-N-羟基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0093] (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0094] (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基烟酰胺、

[0095] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基呋喃-2-甲酰胺、

[0096] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基噻吩-2-甲酰胺、

[0097] (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0098] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

[0099] (Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0100] (E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0101] (Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0102] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0103] (E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0104] (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0105] (Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0106] (Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0107] (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0108] (Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

[0109] (Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0110] (Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0111] (Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0112] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺，

[0113] 或其可药用盐。

[0114] 在一些实施方案中所述组合物包含(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺或其可药用盐。

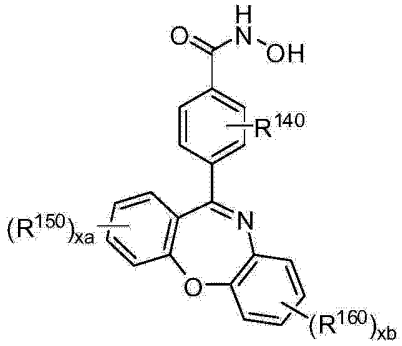
[0115] 在一些实施方案中所述患者患有FTD。

[0116] 在一些实施方案中所述患者患有FTLD。

[0117] 在一些实施方案中所述患者患有FTD和FTLD。

[0118] 本发明还包括治疗面临发展额颞痴呆(FTD)或额颞叶变性(FTLD)危险的患者的方法，所述方法包括对患者给予有效量的包含式(IV)化合物或其可药用盐的药物组合物，所述式(IV)化合物为：

[0119]



(IV)

[0120] 其中

[0121] R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0122] xa 和 xb 表示各自独立地选自 0、1 和 2 的数字；并且

[0123] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基－芳基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基－环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0124] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0125] 或者

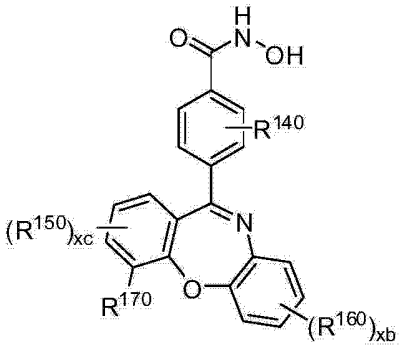
[0126] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0127] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0128] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基－芳基、$-C_0-C_4$ 烷基－杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基－杂环基、其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

[0129] 在某些实施方案中所述组合物包含式 (V) 的化合物或其可药用盐，所述式 (V) 的化合物为：

[0130]



(V)

[0131] 其中

[0132] R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0133] xb 表示选自 0、1 和 2 的数字；并且

[0134] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0135] xc 为 0 或 1；并且

[0136] R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自

卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0137] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0138] 或者

[0139] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0140] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；并且

[0141] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基、其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

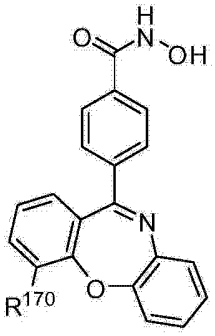
[0142] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或为其可药用盐，并且 xb 和 xc 为 0。

[0143] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或为其可药用盐，并且 R^{140} 选自：H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-CF_3$、$-OCF_3$ 和 $-NO_2$。

[0144] 在某些实施方案中所述化合物具有式 V 或 VI 或为其可药用盐，并且 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

[0145] 在某些实施方案中所述组合物包含式 (VI) 的化合物或其可药用盐，所述式 (VI) 的化合物为：

[0146]



(VI)

[0147] 在某些实施方案中 R^{170} 选自：H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

[0148] 在某些实施方案中所述组合物包含选自以下的化合物：

[0149] (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0150] 4-(10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0151] N- 羟基 -4-(10- 甲基 -10,11- 二氢二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲

酰胺、

[0152] (Z)-4-(8-氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0153] (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0154] (Z)-4-(2-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0155] (Z)-N-羟基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0156] (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0157] (Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0158] (Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0159] (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0160] (Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬2-氧化物、

[0161] (Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0162] (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0163] (Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0164] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0165] (Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0166] (Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0167] (Z)-4-(7-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0168] (Z)-4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0169] (Z)-4-(8-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0170] (Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0171] (Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0172] (Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0173] (Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0174] (Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0175] (Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0176] (Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0177] (Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0178] (Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0179] (Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0180] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0181] (Z)-4-(1-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0182] (Z)-N-羟基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)苯甲酰胺、

[0183] (Z)-4-(11-环丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0184] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0185] (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0186] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-吗啉代乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0187] (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0188] (Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0189] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0190] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0191] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基亚磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0192] (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0193] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0194] (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0195] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0196] (Z)-N-羟基-4-(3-吗啉代二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0197] (Z)-N-羟基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0198] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0199] (Z)-N-羟基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0200] (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0201] (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基烟酰胺、

[0202] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基呋喃-2-甲酰胺、

[0203] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基噻吩-2-甲酰胺、

[0204] (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0205] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

[0206] (Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0207] (E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0208] (Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0209] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0210] (E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0211] (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0212] (Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0213] (Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0214] (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0215] (Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

[0216] (Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0217] (Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0218] (Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0219] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺，

[0220] 或其可药用盐。

[0221] 在一些实施方案中所述组合物包含 (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬-11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺或其可药用盐。

[0222] 在治疗患有 FTD 或 FTLD 的患者或者面临危险的患者的方法的一些实施方案中,所述患者带有 (harbors) 前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因 (例如,rs5848 的突变型 T 等位基因)。

[0223] 在上述方法中 :以 10mg-1g、20-800mg、40-600mg 或 50-400mg 的每日口服剂量对人类患者给予所述化合物。

附图说明

[0224] 图 1 描述在衍生自 E17Sprague-Dawley 大鼠的初级皮质神经元中的研究结果,所述研究检查化合物 1 对前颗粒体蛋白 mRNA 表达的相对水平的影响 (0.1 和 0.3μM 化合物 1, 图 1A;3.0μM 化合物 1, 图 1B)。

[0225] 图 2 描述在 FTLD 患者成淋巴细胞细胞系中的研究结果,所述研究检查化合物 1 对前颗粒体蛋白 mRNA(图 2A) 和蛋白 (图 2B) 水平的影响。

[0226] 图 3 描述在来自前颗粒体蛋白突变载体的初级成纤维细胞中的研究结果,所述研究检查化合物 1 对前颗粒体蛋白 mRNA(图 3A) 和蛋白 (图 3B) 水平的影响。

[0227] 图 4 描述在来自正常人受试者的永生化成淋巴细胞中的研究结果,所述研究检查化合物 1 对前颗粒体蛋白表达的影响。柱状图 (图 4B) 表示蛋白质印迹的定量 (图 4A)。

[0228] 图 5 描述检查化合物 1 对以 100mg/kg 化合物 1 处理的小鼠影响的研究结果。图 5A 描述大脑皮质中前颗粒体蛋白 mRNA 相对表达,而图 5B 描述大脑皮质中前颗粒体蛋白表达。

[0229] 图 6 描述检查化合物 1 对以 100mg/kg 化合物 1 处理的大鼠影响的研究结果。图 6A 描述 CSF 前颗粒体蛋白水平,而图 6B 描述血浆前颗粒体蛋白水平。

[0230] 图 7 描述在大鼠初级皮质神经元中的研究结果,所述研究检查化合物 1 对前颗粒体蛋白水平的影响。

具体实施方式

[0231] 如本发明中所述,本发明通过使用 FTLD 靶向药物对患有额颞痴呆或额颞叶变性的受试者提供靶向治疗。具体而言,本文所提供的 FTLD 靶向药物证明有高的脑渗透性,其降低与外周给药有关的危险性问题。此外,当对基于 FTD 或 FTLD 诊断测定的结果为治疗所选出的受试者给药时,本发明的 FTLD 靶向药物,提供 FTD 或 FTLD 的靶向治疗 (例如,与 FTLD 有关的 FTD)。

[0232] 为了方便,将参照下面显示的下列定义描述包括靶向药物、方法和药物组合物的本发明。除非另有说明,下面本文所用的术语定义如下 :

[0233] I. 定义

[0234] 对本公开来说,将会使用下列定义 (除非另有清楚地说明)。

[0235] 本文所用的术语“处置”、“治疗”等涵盖动物中疾病状态的治疗并包括以下至少一种 :(i) 预防出现疾病状态,具体而言,当所述动物易感染疾病状态但尚未发展具有该疾病

的症状时；(ii) 抑制疾病状态，即，部分地或完全地阻止其发展；(iii) 缓解疾病状态，即，引起疾病状态的消退，或者改善疾病的症状；以及 (iv) 疾病状态的逆转或消退，优选疾病的消除或治愈。在优选的实施方案中术语“处置”、“治疗”等，涵盖动物中疾病状态的治疗并包括上面的 (ii)、(iii) 和 (iv) 的至少一种。在本公开的优选实施方案中所述动物为哺乳动物，优选灵长类，更优选人。如本领域中所知，对全身递送相对 (versus) 局部递送的调整而言，年龄、体重、一般健康状况 (general health)、性别、饮食、给药时间、药物相互作用和病症的严重度可以是必要的，并且是本领域的普通技术人员用常规实验方法可确定的。

[0236] 表述“额颞叶变性的靶向治疗”和“FTLD 的靶向治疗”在本文中可互换使用，并且如临床上和 / 或通过前颗粒体蛋白或前颗粒体蛋白 mRNA 水平所定量的，描述在治疗患有 FTLD 或额颞叶痴呆的受试者中提供高水平成功的治疗方法。所述靶向治疗是基于本文所述的理解：影响前颗粒体蛋白水平的前颗粒体蛋白基因的突变发生率与 FTLD 之间具有明显相关性，例如，大于 80%，例如，大于 85%，例如，大于 90%，例如，大于 91%，例如，大于 92%，例如，大于 93%，例如，大于 94%，例如，大于 95%，例如，大于 96%，例如，大于 97%，例如，大于 98%，例如，大于 99%，例如，大于 99.5%，例如，100%。本发明的化合物，即，“FTLD 靶向药物”促使 (operate) 前颗粒体蛋白表达的恢复或增加。在具体实施方案中，所述 FTLD 靶向药物具有可接受的安全性分布，其中在实现期望效果（例如，FTLD 靶向治疗）的剂量时，血液血浆水平是十分安全的并提供脑渗透。

[0237] 如本文所用，术语“组蛋白脱乙酰基酶”和“HDAC”意指从蛋白移去乙酰基的酶家族的任意一种，所述蛋白例如，组蛋白 N- 末端赖氨酸残基的 ε - 氨基。除非文中另有说明，术语“组蛋白”意思是指来自任何种属的任意组蛋白，其包括 H1、H2A、H2B、H3、H4 和 H5。优选的组蛋白脱乙酰基酶包括 I 类和 II 类酶。其它优选的组蛋白脱乙酰基酶包括 IV 类酶。优选地，组蛋白脱乙酰基酶为人 HDAC，其包括，但不限于，HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10 和 HDAC-11。在其它一些优选的实施方案中，所述组蛋白脱乙酰基酶衍生自原生动物来源或真菌来源。

[0238] 术语“组蛋白脱乙酰激酶抑制剂”和“组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂”意指具有如本文所定义的结构的化合物，所述化合物能够与组蛋白脱乙酰基酶相互作用并抑制其酶活性。

[0239] 为了简单，化学部分在各处主要被定义成并且指一价化学部分（例如，烷基、芳基等等）。尽管如此，在本领域技术人员明白的适当化学环境下，这样的术语还用来表达 (convey) 相应的多价部分。例如，当“烷基”部分指一价基（例如 CH_3-CH_2-）时，在某些环境中二价连接部分可以是“烷基”，在该情况中本领域的技术人员应当理解所述烷基为二价基（例如，-CH_2-CH_2-），所述二价基相当于术语“亚烷基”（类似地，在需要二价部分且将其限定为“芳基”的环境中，本领域的技术人员应当理解的是，术语“芳基”指相应的二价部分亚芳基）。应当理解所有原子具有它们形成键的正常化合价数（即，对于碳为 4，对于 N 为 3，对于 O 为 2，以及取决于 S 的氧化态，对于 S 为 2、4 或 6）。有时 (On occasion) 部分可被定义成，例如，$(A)_a$-B-，其中 a 为 0 或 1。在这样的实例中，当 a 为 0 时所述部分为 B- 而当 a 为 1 时所述部分为 A-B-。

[0240] 为了简单，提及“C_n-C_m”杂环基或“C_n-C_m”杂芳基意思是具有“n”至“m”个环原子的杂环基或杂芳基，其中“n”和“m”为整数。因此，例如，C_5-C_6- 杂环基为具有至少一个杂

原子的 5- 或 6- 元环，并且包括吡咯烷基 (C_5) 和哌啶基 (C_6) ；C_6- 杂芳基包括，例如，吡啶基和嘧啶基。

[0241] 术语“烃基”指直线的、分支的或环状的烷基、烯基或炔基，各自如本文所定义。“C_0”烃基用于指共价键。因此，“C_0-C_3- 烃基”包括共价键、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基和环丙基。

[0242] 术语“烷基”意指直线的或分支的链状脂肪族基团，所述基团具有 1 至 12 个碳原子，优选 1-8 个碳原子，并且更优选 1-6 个碳原子。其它优选的烷基具有 2 至 12 个碳原子，优选 2-8 个碳原子并且更优选 2-6 个碳原子。优选的烷基包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。“C_0”烷基（如在“C_0-C_3- 烷基”中）为共价键。

[0243] 术语“烯基”意指具有一个或多个碳 - 碳双键的不饱和的直线的或分支的链状脂肪族基团，所述基团具有 2 至 12 个碳原子，优选 2-8 个碳原子，并且更优选 2-6 个碳原子。优选的烯基包括，但不限于，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0244] 术语“炔基”意指具有一个或多个碳 - 碳三键的不饱和的直线的或分支的链状脂肪族基团，所述基团具有 2 至 12 个碳原子，优选 2-8 个碳原子，并且更优选 2-6 个碳原子。优选的炔基包括，但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0245] 本文所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”分别意指上文所定义的烷基、烯基或炔基，所述烷基、烯基或炔基位于其它两个化学基团之间并且用于连接两个其它化学基团。优选的亚烷基包括，但不限于，亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。优选的亚烯基包括，但不限于，亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。优选的亚炔基包括，但不限于，亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

[0246] 术语“环烷基”意指饱和的或不饱和的单环的、双环的、三环的或多环的烃基，所述烃基具有约 3 至 15 个碳，优选具有 3 至 12 个碳，优选 3 至 8 个碳，并且更优选 3 至 6 个碳。在某些优选的实施方案中，所述环烷基稠合于芳基、杂芳基或杂环基团。优选的环烷基包括，但不限于，环戊烯 -2- 酮 (cyclopenten-2-enone)、环戊烯 -2- 醇 (cyclopenten-2-enol)、环己烯 -2- 酮、环己烯 -2- 醇、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。

[0247] 在某些优选的实施方案中，所述环烷基为桥连环烷基，优选 C_5-C_{10} 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基为 C_5 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基为 C_6 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基为 C_7 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基为 C_8 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基为 C_9 桥连的双环。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 0、1、2 或 3 个碳原子的桥。0 个碳原子的桥为键，并等同于稠合到另一环结构的环烷基。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 0、1 或 3 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 1 或 3 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 1 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 2 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的环烷基具有 3 个碳原子的桥。如果桥连的环烷基被描述为“任选取代的”，其意在任选地在包括所述桥的任何位置上被取代。所述桥连的环烷基不限定于任何具体的立体化学。

[0248] 术语“杂烷基”意指饱和的或不饱和的，直线的或分支的链状脂肪族基团，其中所

述链中一个或多个碳原子独立地被杂原子所代替，所述杂原子选自 O、$S(O)_{0-2}$、N 和 $N(R^{33})$。

[0249] 术语“芳基”意指单环的、双环的、三环的或多环的 C_6-C_{14} 芳族部分，其优选包含一至三个芳族环。优选地，所述芳基为 C_6-C_{10} 芳基，更优选 C_6 芳基。优选的芳基包括，但不限于，苯基、萘基、蒽基和芴基。

[0250] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”意指包含与烷基共价连接的芳基的基团。如果芳烷基被描述为“任选取代的”，其意指所述芳基和烷基部分的任一或两者都可以是任选地取代或未取代的。优选地，所述芳烷基为 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{10}) 芳基，其包括，但不限于，苄基、苯乙基和萘基甲基。为了简单，当写作“芳基烷基”时，该术语以及与其有关的术语，意在指明化合物中如“芳基 - 烷基”的基团次序。类似地，“烷基 - 芳基”意在指明化合物中如“烷基 - 芳基”的基团次序。

[0251] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指为具有约 3 至约 14 个原子的单环的、双环的或多环的结构的基团，其中一个或多个原子独立地选自 N、O 和 S。所述环结构可以是饱和的、不饱和的或部分不饱和的。在某些优选的实施方案中，所述杂环基团是非芳族的。在双环的或多环的结构中，一个或多个环可以是芳族的；例如双环杂环的一个环或者三环杂环的一个或两个环可以是芳族的，如在茚满和 9,10- 二氢蒽中。优选的杂环基团包括，但不限于，环氧基团、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、噁唑烷基、噁唑烷酮基和吗啉代。在某些优选的实施方案中，所述杂环基团稠合于芳基、杂芳基或环烷基。这种稠合的环的实例包括，但不限于，四氢喹啉和二氢苯并呋喃。从该术语的范围中明确排除的是其中环的 O 或 S 原子与另一 O 或 S 原子相邻的化合物。

[0252] 在某些优选的实施方案中，所述杂环基团是桥连的杂环基团，优选 C_6-C_{10} 桥连的双环基团，其中一个或多个碳原子独立地被选自 N、O 和 S 的杂原子所代替。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团为 C_6 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团为 C_7 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团为 C_8 桥连的双环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团为 C_9 桥连的双环。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 0、1、2 或 3 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 0、1 或 3 个碳原子的桥。0 个碳原子的桥为键，并且等同于稠合于另一环结构的杂环基团。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 1 或 3 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 1 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 2 个碳原子的桥。在某些优选的实施方案中，所述桥连的杂环基团具有 3 个碳原子的桥。如果桥连的杂环基团被描述为“任选取代的”，其意在任选地在包括所述桥的任何位置上被取代。所述桥连的杂环基团不限定于任何具体的立体化学。

[0253] 在某些优选的实施方案中，所述杂环基团为杂芳基。如本文所用，术语“杂芳基”意指具有 5 至 14 个环原子的单环的、双环的、三环的或多环的基团，优选 5、6、9 或 10 个环原子；所述基团具有在环状排列 (cyclic array) 中共享的 6、10 或 14 个 π 电子；除了碳原子之外，所述基团具有一个或多个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。例如，杂芳基可以为嘧啶基 (pyrimidinyl)、吡啶基 (pyridinyl)、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基和茚满基 (indolinyl)。优选的杂芳基包括，但不限于，噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基吡啶基 (pyridyl)、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、

异喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基和异噁唑基。

[0254] 术语“亚芳基”、“亚杂芳基”或“亚杂环基”分别意指上文所定义的芳基、杂芳基或杂环基，所述芳基、杂芳基或杂环基位于两个其它的化学基团之间并且用于连接两个其它的化学基团。

[0255] 优选的杂环基和杂芳基包括，但不限于，吖啶基、吖辛因基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基 (benzothiofuranyl)、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH- 咔唑基、咔啉基 (carbolinyl)、苯并二氢吡喃基 (chromanyl)、苯并吡喃基 (chromenyl)、噌啉基 (cinnolinyl)、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基 (dithiazinyl)、二氢呋喃并 [2,3-b] 四氢呋喃 (dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran)、呋喃基 (furanyl)、呋喃基 (furyl)、呋咱基 (furazanyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吲唑基、吲哚烯基 (indolenyl)、二氢吲哚基 (indolinyl)、吲嗪基 (indolizinyl)、吲哚基、3H- 吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基 (isoindolinyl)、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基 (methylenedioxyphenyl)、吗啉基、二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基 (phenanthridinyl)、菲咯啉基 (phenanthrolinyl)、吩嗪基 (phenazinyl)、吩噻嗪基 (phenothiazinyl)、吩噁噻基 (phenoxathiinyl)、吩噁嗪基 (phenoxazinyl)、酞嗪基 (phthalazinyl)、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基 (piperidonyl)、4- 哌啶酮基、胡椒基 (piperonyl)、蝶啶基 (pteridinyl)、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基 (pyridinyl)、吡啶基 (pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H- 吡咯基、吡咯基、喹唑啉基 (quinazolinyl)、喹啉基 (quinolinyl)、4H- 喹嗪基 (quinolizinyl)、喹喔啉 (quinoxalinyl)、奎宁环基 (quinuclidinyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、噻二唑基 (例如，1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基)、噻蒽基 (thianthrenyl)、噻唑基、噻吩基 (thienyl)、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基 (thiophenyl)、三嗪基、三唑基 (例如，1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、1,2,5- 三唑基、1,3,4- 三唑基) 和呫吨基。

[0256] 芳族多环包括，但不限于，双环的和三环的稠合环系，其包括例如萘基。

[0257] 非芳族多环包括，但不限于，双环的和三环的稠合环系，其中各个环可以是 4-9 元的并且各个环可含有 0、1 或多个双键和 / 或三键。非芳族多环的适当实例包括，但不限于，萘烷 (decalin)、八氢茚 (octahydroindene)、全氢苯并环庚烯 (perhydrobenzocycloheptene) 和全氢苯并 -[f]- 薁 (perhydrobenzo-[f]-azulene)。

[0258] 多杂芳基包括双环的和三环的稠合环系，其中各个环可独立地为 5 或 6 元的并且含有一个或多个杂原子，例如，1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 或 S 的杂原子，如此使得所述稠合环系为芳族的。多杂芳基环系的适当实例包括，但不限于，喹啉、异喹啉、吡啶并吡嗪、吡咯并吡啶、呋喃并吡啶 (furopyridine)、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩 (benzothiofuran)、苯并吲哚、苯并噁唑、吡咯并喹啉等。

[0259] 非芳族的多杂环基团包括但不限于双环的和三环的环系，其中各个环可以是 4-9

元的，含有一个或多个杂原子，例如，1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 或 S 的杂原子，并且含有 0 或一个或多个 C-C 双键或三键。非芳族的多杂环的适当实例包括但不限于，己糖醇基团、顺式 - 全氢 - 环庚三烯并 [b] 吡啶基、十氢 - 苯并 [f][1,4] 氧氮杂䓬基、2,8- 二氧杂双环 [3.3.0] 辛烷、六氢 - 噻吩并 [3,2-b] 噻吩、全氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯、全氢二氮杂萘 (perhydronaphthyridine)、全氢 -1H- 双环戊二烯并 [b,e] 吡喃。

[0260] 混合的芳基和非芳基多杂环基团包括但不限于双环的和三环的稠合环系，其中各个环可以是 4-9 元的，含有一个或多个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子并且至少一个环必须为芳族的。混合的芳基和非芳基多杂环的适当实例包括 2,3- 二氢吲哚、1,2,3,4- 四氢喹啉、5,11- 二氢 -10H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬、5H- 二苯并 [b,e][1,4] 二氮杂䓬、1,2- 二氢吡咯并 [3,4-b][1,5] 苯并二氮杂䓬、1,5- 二氢吡啶并 [2,3-b][1,4] 二氮杂䓬 -4- 酮、1,2,3,4,6,11- 六氢 - 苯并 [b] 吡啶并 [2,3-e][1,4] 二氮杂䓬 -5- 酮、亚甲基二氧基苯基、二 - 亚甲基二氧基苯基、1,2,3,4- 四氢萘、二苯并环庚烷 (dibenzosuberane)、二氢蒽和 9H- 芴。

[0261] 如本文所用，并且除非另有说明，当部分（例如，烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基等等）被描述为“任选取代的”，其意思是所述基团任选地具有一个至四个非氢取代基，优选一个至三个非氢取代基，更优选一个或两个非氢取代基。适当取代基包括，但不限于，卤素、羟基、氧代（例如，取代有氧代的环上的 -CH- 为 -C(O)-）、硝基、卤代烃基、烃基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、芳基氧基、氨基、酰基氨基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、氨基烷基、酰基、羧基、羟基烷基、烷基磺酰基 (alkanesulfonyl)、芳基磺酰基 (arenesulfonyl)、烷基磺酰氨基 (alkanesulfonamido)、芳基磺酰氨基 (arenesulfonamido)、芳烷基磺酰氨基、烷基羰基、酰基氧基、氰基和脲基。优选的取代基本身不能再被取代（除非另有清楚地说明），所述取代基为：

[0262] (a) 卤素、氰基、氧代、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、胍基，

[0263] (b)C_1-C_5 烷基或烯基或芳烷基亚胺基、氨基甲酰基、叠氮基、酰氨基 (carboxamido)、巯基、羟基、羟基烷基、烷基芳基、芳基烷基、C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 烯基、C_1-C_8 烷氧基、C_1-C_8 烷氧基羰基、芳基氧基羰基、C_2-C_8 酰基、C_2-C_8 酰基氨基、C_1-C_8 烷基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫基、C_1-C_8 烷基亚磺酰基、芳基烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、C_0-C_6N- 烷基氨基甲酰基、C_2-C_{15}N,N- 二烷基氨基甲酰基、C_3-C_7 环烷基、芳酰基、芳基氧基、芳基烷基醚、芳基、稠合于环烷基或杂环或另一芳基环的芳基、C_3-C_7 杂环、C_5-C_{15} 杂芳基或者稠合于或螺稠合于环烷基、杂环基或芳基的这些环的任一个，其中上述各个取代基任选地再取代有另外一个上面 (a) 中所列出的部分；以及

[0264] (c)-$(CR^{32}R^{33a})_s$-$NR^{30}R^{31}$，其中 s 为 0（在该情况下氮直接与被取代的部分连接）至 6，R^{32} 和 R^{33a} 各自独立地为氢、卤素、羟基或 C_1-C_4 烷基，并且 R^{30} 和 R^{31} 各自独立地为氢、氰基、氧代、羟基、-C_1-C_8 烷基、C_1-C_8 杂烷基、C_1-C_8 烯基、酰氨基 (carboxamido)、C_1-C_3 烷基 - 酰氨基、酰氨基 -C_1-C_3 烷基、脒基、C_2-C_8 羟基烷基、C_1-C_3 烷基芳基、芳基 -C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷基杂芳基、杂芳基 -C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷基杂环基、杂环基 -C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷基环烷基、环烷基 -C_1-C_3 烷基、C_2-C_8 烷氧基、C_2-C_8 烷氧基 -C_1-C_4 烷基、C_1-C_8 烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基 -C_1-C_3 烷氧基羰基、杂芳基氧基羰基、杂芳基 -C_1-C_3 烷氧基羰基、C_1-C_8 酰基、C_0-C_8 烷

基-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-羰基、C_0-C_8烷基-NH-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-NH-羰基、C_0-C_8烷基-O-羰基、芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、杂芳基-C_0-C_8烷基-O-羰基、环烷基-C_0-C_8烷基-O-羰基、C_1-C_8烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、C_1-C_8烷基-NH-磺酰基、芳基烷基-NH-磺酰基、芳基-NH-磺酰基、杂芳基烷基-NH-磺酰基、杂芳基-NH-磺酰基、芳酰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、环烷基-C_1-C_3烷基-、杂环基-C_1-C_3烷基-、杂芳基-C_1-C_3烷基-或者保护基，其中上述各个取代基再任选地取代有另外一个上面(a)中所列出的部分；或者

[0265] R^{30}和R^{31}与它们所连接的N一起形成杂环基或杂芳基，每个所述杂环基或杂芳基任选地取代有1至3个取代基，所述取代基选自上面的(a)、保护基和(X^{30}-Y^{31}-)，其中所述杂环基还可以是桥连的(其与亚甲基、亚乙基或亚丙基桥形成双环部分)；其中

[0266] X^{30}选自C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基-、C_2-C_8炔基-、-C_0-C_3烷基-C_2-C_8烯基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-C_2-C_8炔基-C_0-C_3烷基、C_0-C_3烷基-O-C_0-C_3烷基-、HO-C_0-C_3烷基-、C_0-C_4烷基-N(R^{30})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3烯基-、N(R^{30})(R^{31})-C_0-C_3炔基-、($N(R^{30})(R^{31})$)$_2$-C=N-、C_0-C_3烷基-S(O)$_{0-2}$-C_0-C_3烷基-、CF_3-C_0-C_3烷基-、C_1-C_8杂烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基-C_1-C_3烷基-、环烷基-C_1-C_3烷基-、杂环基-C_1-C_3烷基-、杂芳基-C_1-C_3烷基-、N(R^{30})(R^{31})-杂环基-C_1-C_3烷基-，其中所述芳基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地取代有来自(a)的1至3个取代基；并且Y^{31}选自直接键、-O-、-N(R^{30})-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R^{30})-C(O)-、-C(O)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(S)-、-C(S)-N(R^{30})-、-N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{30})-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(NR^{31})-、-C(NR^{31})-N(R^{30})、-N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R^{31})-、-N(R^{30})-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R^{31})-、-S(O)$_{0-2}$-、-SO_2N(R^{31})-、-N(R^{31})-SO_2-和-N(R^{30})-SO_2N(R^{31})-。

[0267] 作为非限制性实例，取代的苯基包括2-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟-苯基、2-氟-3-丙基苯基。作为另一个非限制性实例，取代的正辛基包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基和3-环戊基-辛基。本定义内包括取代有氧的亚甲基从而形成羰基-CO-。

[0268] 当有两个任选的取代基与相邻的环结构原子连接时，例如苯基、噻吩基(thiophenyl)或吡啶基，所述取代基与它们所连接的原子一起，任选地形成5-或6-元的环烷基或具有1、2或3个环杂原子的杂环。

[0269] 在优选的实施方案中，烃基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基(heterocyclic)、芳基、杂芳基、芳族的多环、非芳族的多环、多杂芳基、非芳族的多杂环基(polyheterocyclic)以及混合的芳基和非芳基多杂环基团是未取代的。

[0270] 在其它优选的实施方案中，烃基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基(heterocyclic)、芳基、杂芳基、芳族的多环、非芳族的多环、多杂芳基、非芳族的多杂环基(polyheterocyclic)以及混合的芳基和非芳基多杂环基团取代有1至3个独立选择的取代基。

[0271] 烷基上优选的取代基包括，但不限于，羟基、卤素(例如，单个卤素取代基或多个卤素取代基；在后面的情况下，基团如CF_3或带有(bearing)多于一个Cl的烷基)、氰基、硝基、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、-OR^u、-SR^u、-S(=O)R^y、-S(=O)$_2R^y$、-P(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2OR^y$、-P(=O)$_2OR^y$、-NR^vR^w、-NR^vS(=O)$_2R^y$、-NR^vP(=O)$_2R^y$、-S(=O)$_2NR^vR^w$、-P(=O)$_2NR^vR^w$、-C(

=0)OR^y、-C(=0)R^u、-C(=0)NR^vR^w、-OC(=0)R^u、-OC(=0)NR^vR^w、-NR^vC(=0)OR^y、-NR^xC(=0)NR^vR^w、-$NR^xS(=0)_2NR^vR^w$、-$NR^xP(=0)_2NR^vR^w$、-NR^vC(=0)R^u 或 -$NR^vP(=0)_2R^y$，其中 R^u 为氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；R^v、R^w 和 R^x 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环或芳基，或者所述 R^v 和 R^w 与它们所连接的 N 一起任选地形成杂环；并且 R^y 为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在上述示例性取代基中，基团例如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身可以是任选取代的。

[0272] 烯基和炔基上优选的取代基包括，但不限于，烷基或取代的烷基，以及作为优选的烷基取代基所列举的基团。

[0273] 环烷基上优选的取代基包括，但不限于，硝基、氰基、烷基或取代的烷基，以及关于作为优选的烷基取代基所列举的基团。其它优选的取代基包括，但不限于，螺连接的或稠合的环状取代基，优选螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环（杂芳基除外）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0274] 环烯基上优选的取代基包括，但不限于，硝基、氰基、烷基或取代的烷基，以及作为优选的烷基取代基所列举的基团。其它优选的取代基包括，但不限于，螺连接的或稠合的环状取代基，尤其是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环（杂芳基除外）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0275] 芳基上优选的取代基包括，但不限于，硝基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、氰基、烷基或取代的烷基，以及上面作为优选的烷基取代基所列举的基团。其它优选的取代基包括，但不限于，稠合的环状基团，尤其是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以是任选取代的。芳基（苯基，作为非限制性实例）上其它优选的取代基包括，但不限于，卤代烷基和作为优选的烷基取代基所列举的基团。

[0276] 杂环基团上优选的取代基包括，但不限于，环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、硝基、氧代（即，=0）、氰基、烷基、取代的烷基，以及作为优选的烷基取代基所列举的基团。杂环基团上其它优选的取代基包括，但不限于，在任何可用的一个或多个连接点的螺连接的或稠合的环状取代基，更优选螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环（杂芳基除外）、稠合的环烷基、稠合的环烯基（cycloakenyl）、稠合的杂环和稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0277] 在优选的实施方案中，杂环基团是在一个或多个位置的碳、氮和/或硫上取代的。氮上优选的取代基包括，但不限于 N- 氧化物、烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基羰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基（aralkoxycarbonyl）。硫上优选的取代基包括，但不限于，氧代和 C_{1-6} 烷基。在某些优选的实施方案中，氮和硫杂原子可独立地被任选氧化并且氮杂原子可独立地被任选季铵化。

[0278] 烷基上特别优选的取代基包括卤素和羟基。

[0279] 环基团例如芳基、杂芳基、环烷基和杂环基上的特别优选的取代基包括卤素、烷氧基和烷基。

[0280] 芳族多环上优选的取代基包括，但不限于，氧代、C_1-C_6 烷基、环烷基烷基（例如环

丙基甲基）、氧基烷基、卤素、硝基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基酮基（alkyl ketones）、腈基（nitrile）、羧基烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基，以及 OR^{aa}，例如烷氧基，其中 R^{aa} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基，以及 $(CH_2)_{0-6}Z^aR^{bb}$，其中 Z^a 选自 O、NR^{cc}、S 和 S(O)，并且 R^{bb} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、C_4-C_9 杂环烷基烷基、芳基、混合的芳基和非芳基多环、杂芳基、芳基烷基（例如苄基）和杂芳基烷基（例如吡啶基甲基）；并且 R^{cc} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基（例如苄基）、杂芳基烷基（例如吡啶基甲基）和氨基酰基。

[0281] 非芳族的多环上优选的取代基包括，但不限于，氧代、C_3-C_9 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。除非另有说明，非芳族的多环取代基既包括未取代的环烷基又包括为一个或多个适当取代基所取代的环烷基，所述取代基包括，但不限于，C_1-C_6 烷基、氧代、卤素、羟基、氨基烷基、氧基烷基、烷基氨基和 OR^{aa}，例如烷氧基。这种环氧基的优选取代基包括卤素、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。

[0282] 多杂芳基碳原子上优选的取代基包括但不限于，直线的或分支的任选取代的 C_1-C_6 烷基、不饱和烃基（unsaturation）（即，有一个或多个双重或三重 C-C 键）、酰基、氧代、环烷基、卤素、氧基烷基、烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基、OR^{aa}（例如烷氧基）和式 $-O-(CH_2CH{=}CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ 的取代基。适当的直线的或分支的 C_1-C_6 烷基取代基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。优选的取代基包括卤素、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。优选氮原子上的取代包括，例如 N-氧化物或 R^{cc}。氮原子上优选的取代基包括 H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。优选硫原子是未取代的。硫原子上优选的取代基包括但不限于氧代和低级烷基。

[0283] 非芳族的多杂环基团碳原子上优选的取代基包括但不限于直线的或分支的任选取代的 C_1-C_6 烷基、不饱和烃基（即，有一个或多个双重或三重 C-C 键）、酰基、氧代、环烷基（cycloalky）、卤素、氧基烷基、烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基和 OR^{aa}，例如烷氧基。适当的直线的或分支的 C_1-C_6 烷基取代基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。优选的取代基包括卤素、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。优选氮原子上的取代包括，例如，N-氧化物或 R^{cc}。优选的 N 取代基包括 H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。优选地，硫原子是未取代的。优选的 S 取代基包括氧代和低级烷基。

[0284] 混合的芳基和非芳基多杂环基团上优选的取代基包括，但不限于，硝基或如上面对非芳族的多环基团所描述的取代基。碳原子上优选的取代基包括，但不限于，-N-OH、=N-OH、任选取代的烷基、不饱和烃基（即，有一个或多个双重或三重 C-C 键）、氧代、酰基、环烷基（cycloalky）、卤素、氧基烷基、烷基氨基、氨基烷基、酰基氨基和 OR^{aa}，例如烷氧基。优选氮原子上的取代包括，例如，N-氧化物或 R^{cc}。优选的 N 取代基包括 H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。优选硫原子是未取代的。优选的 S 取代基包括氧代和低级烷基。

[0285] “卤代烃基”为其中一个至所有氢已经代替有一个或多个卤素的烃基部分。

[0286] 术语“卤素（halogen）”或“卤素（halo）”意指氯、溴、氟或碘。如本文所用，术语“酰基”指烷基羰基或芳基羰基取代基。术语“酰基氨基”指在氮原子处连接的酰胺基团（即，R-CO-NH-）。术语“氨基甲酰基”指在羰基碳原子处连接的酰胺基团（即，NH_2-CO-）。酰基氨基或氨基甲酰基取代基的氮原子还是是任选取代的。术语“磺酰氨基”指通过硫或氮原

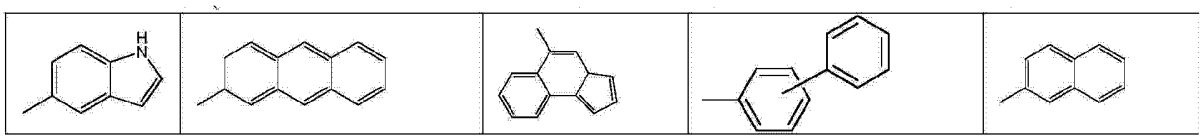
子连接的磺酰胺取代基。术语“氨基”意思是包括 NH_2、烷基氨基、芳基氨基和环状氨基。本文所用的术语“脲基”指取代的或未取代的脲部分。

[0287] 术语“基 (radical)”意指包含一个或多个不成对电子的化学部分。

[0288] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时，应当理解的是，该定义包括所有的选自一个特定 (specified) 基团的取代基或者选自两个或多个特定基团的取代基。

[0289] 除此之外，环状部分（即，环烷基、杂环基、芳基、杂芳基）上的取代基包括稠合于母体环状部分的 5-6 元的单环部分和 9-14 元的双环部分，从而形成双环的或三环的稠合环系。环状部分上的取代基还包括通过共价键连接于母体环状部分的 5-6 元的单环部分和 9-14 元的双环部分，从而形成双环的或三环的环系（。例如，任选取代的苯基包括，但不限于，下列基团：

[0290]



[0291] “未取代的”部分（例如，未取代的环烷基、未取代的杂芳基等等）意思是如上面所定义的不具有任选的取代基的部分。因此，例如“未取代的芳基”不包括取代有卤素的苯基。

[0292] 术语“保护基”意指合成中由于官能团受到另一反应干扰而用于掩蔽官能团化学特性的基团。优良的保护基应当易于安放上 (put on)、易于除去并且为高产率反应，并且对所需反应条件呈惰性。通过官能团的化学修饰将保护基 (protecting group) 或保护性基团 (protective group) 引入分子中，从而在随后的化学反应中获得化学选择性。本领域的技术人员应当认识到，在本公开任何用于制备化合物的方法中，可能有必要和 / 或有需要保护在所涉及分子上敏感的或反应性的基团。这可借助于常规保护基来实现，所述保护基例如但不限于 Bn-（或 $-CH_2Ph$）、$-CHPh_2$、alloc（或 $CH_2=CH-CH_2-O-C(O)-$）、BOC-、-Cbz（或 Z-）、-F-moc、$-C(O)-CF_3$、N- 邻苯二甲酰亚胺、1-Adoc-、TBDMS-、TBDPS-、TMS-、TIPS-、IPDMS-、$-SiR_3$、SEM-、t-Bu-、Tr-、THP- 和烯丙基 -。在方便的时候使用本领域已知的方法可将这些保护基除去。

[0293] 如本文所用的术语，术语“治疗有效量”指引起 (elicits) 期望的治疗效果的量。治疗效果依赖于所要治疗的疾病和期望的结果。由此 (As such)，治疗效果可以是与疾病有关的严重度的降低和 / 或疾病进展的抑制（部分或完全）。此外，治疗效果可以是大脑中前颗粒体蛋白产量的增加。引起治疗响应所需的量可基于患者的年龄、健康、体型 (size) 和性别测定。最佳的量还可基于监测患者对治疗的响应测定。可通过任何途径给药，所述途径包括，但不限于，肠胃外途径、口服途径、舌下途径、透皮途径、局部途径、鼻内途径、气管内途径或直肠内途径。在某些特别优选的实施方案中，在医院环境 (setting) 静脉内给予本公开的化合物。在某些其它优选的实施方案中，可优选通过口服途径给药。

[0294] 本公开的一些化合物可具有一个或多个手性中心和 / 或几何异构中心 (E- 和 Z- 异构体)，并且应当理解的是，本公开包括所有这样的光学的 (optical)、非对映异构体和几何异构体。本公开还包括本文所公开的化合物的所有互变异构形式。

[0295] 本公开还包括本公开的化合物的前药。术语“前药”意在表示 (represent) 共价

连接的载体，当将对哺乳动物受试者给予所述前药时，其能够释放活性成分。所述活性成分的释放发生在体内。前药可通过本领域技术人员已知的技术制备。这些技术通常修饰给定化合物中适当的官能团。然而这些修饰的官能团通过常规操作处理或在体内再生原来的官能团。本公开的化合物的前药包括其中羟基、氨基、羧基或类似基团被修饰的化合物。前药的实例包括，但不限于酯（例如，乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物）、式（I）的化合物中羟基或氨基官能团的氨基甲酸酯（例如，N,N-二甲基氨基羰基）、酰胺（例如，三氟乙酰氨基、乙酰氨基等）等。

[0296] 本公开的化合物可以其本来的形式或作为前药（as is or as a prodrug）给药，例如以体内可水解的酯或体内可水解的酰胺的形式。含有羧基或羟基的本公开化合物的可水解的酯为，例如，在人体或动物体中水解从而产生所述母体酸或醇的可药用酯。适当的羧基的可药用酯包括 C_{1-6}- 烷氧基甲基酯（例如，甲氧基甲基酯）、C_{1-6}- 烷酰基氧基甲基酯（例如，特戊酰氧基甲基酯）、2- 苯并 [c] 呋喃酮基酯（phthalidyl esters）、C_{3-8}- 环烷氧基羰基氧基 C_{1-6}- 烷基酯（例如，1- 环己基羰基氧基乙基酯）；1,3- 二氧杂环戊烯 -2- 酮基甲基酯（例如，5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯 -2- 酮基甲基酯）；以及 C_{1-6}- 烷氧基羰基氧基乙基酯（例如，1- 甲氧基羰基氧基乙基酯）并可在本公开化合物的任何适当的羧基上形成。

[0297] 含有羟基的本公开化合物的体内可水解的酯包括例如磷酸酯的无机酯和 α - 酰基氧基烷基醚及作为酯断裂的体内水解结果从而得到母体羟基的相关化合物。α - 酰基氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2- 二甲基丙酰基氧基 - 甲氧基。形成羟基的体内可水解的酯的选择包括烷酰基（alkanoyl）、苯甲酰基、苯基乙酰基及取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基（得到烷基碳酸酯）、二烷基氨基甲酰基和 N-(N,N- 二烷基氨基乙基)-N- 烷基氨基甲酰基（得到氨基甲酸酯）、N,N- 二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上取代基的实例包括经亚甲基从环氮原子连接至苯甲酰基环的 3- 或 4- 位的吗啉代和哌嗪子基（piperazino）。含有羧基的本公开化合物的体内可水解的酰胺的适当值（suitable value）为，例如，N-C_{1-6}- 烷基酰胺或 N,N- 二 -C_{1-6}- 烷基酰胺例如 N- 甲基酰胺、N- 乙基酰胺、N- 丙基酰胺、N,N- 二甲基酰胺、N- 乙基 -N- 甲基酰胺或 N,N- 二乙基酰胺。

[0298] 为了简单，并且除非另有说明，化学部分以与给定的（例如，在式（I）中给定）次序相应的方向书写，。例如，如果 J 为 -C_{0-6} 烷基 - 芳基 -C_{2-6} 杂烷基 -，意思是 -C_{0-6} 烷基部分（portion）连接于 Q 而 -C_{2-6} 杂烷基部分（portion）连接于 L。

[0299] II. 本发明的化合物

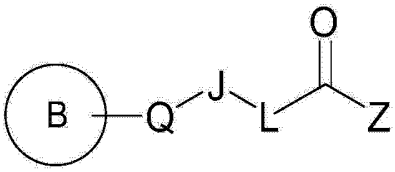
[0300] 如本发明中所述，本发明通过使用 FTLD 靶向药物为患有 FTD 或 FTLD 的受试者提供靶向治疗。具体而言，本文所提供的 FTLD 靶向药物证明有高的脑渗透性，其降低了与外周给药有关的危险性问题。此外，当对基于 FTD 或 FTLD 诊断测定的结果为治疗所选出的受试者给药时，本发明的 FTLD 靶向药物，提供 FTD 或 FTLD 的靶向治疗。因此，在展现 FTD 的症状之前或之后，所述化合物对于治疗患有与 FTLD 有关的 FTD 的受试者和对于治疗患有与降低的前颗粒体蛋白表达有关的 FTLD 的受试者是有用的。

[0301] 作为 FTLD 靶向药物，由于增强的脑渗透性，以及由此更安全的治疗分布，本文所述本发明的化合物已经被鉴定为具有出乎意料增强效用（utility）的 HDAC 抑制剂。由此，本发明的化合物可用于为患有额颞叶变性的受试者提供治疗。

[0302] 在第一个实施方案中，所述 FTLD 靶向药物为式（I）所代表的化合物，以及其 N- 氧

化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药及其络合物 (complexes)，以及外消旋的混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式 (I) 为：

[0303]



(I)

[0304] 其中

[0305] Z 选自 $-N(R^1)OR^2$ 和 H；

[0306] L 选自共价键和 $-N(OR^2)-$；

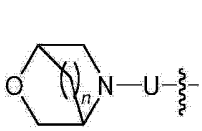
[0307] 其中，当 L 为 $-N(OR^2)-$ 时，Z 为 H；并且

[0308] 其中，当 Z 为 H 时，L 为 $-N(OR^2)-$；

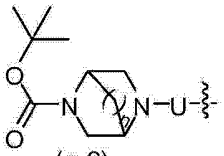
[0309] J 选自共价键、=CH-、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_8$ 杂烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_8$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_8$ 炔基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_6$ 杂烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_6$ 杂烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_4-C_6$ 杂环基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基杂芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_6$ 烯基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_6$ 烯基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_6$ 炔基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_6$ 炔基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 - 杂芳基 - 杂芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 - 杂芳基 - 芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 - 芳基 - 杂芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 - 芳基 - 芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基部分是任选取代的，并且其中当 J 为 =CH- 时，Q 为共价键且 B 经 sp^2 碳与 J 连接；

[0310] Q 选自被任选取代的以下基团：

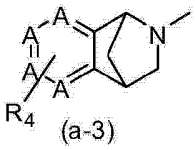
[0311]



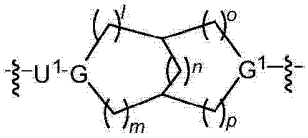
(a-1)、



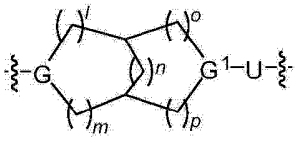
(a-2)，



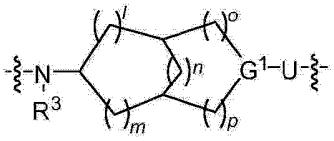
(a-3)、



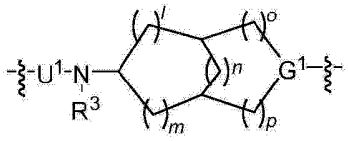
(a-4)、



(a-5)、



(a-6)、



(a-7)、

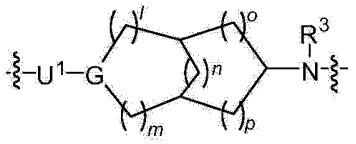
[0312] 或者在可能的情况下 (where possible)，(R,R) 或 (S,S) 对映异构体或其对映异构体的混合物，

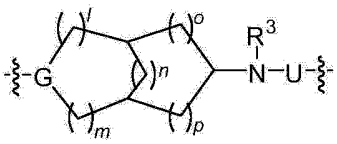
[0313] 其中 G 和 G^1 独立地选自碳和 N；变量 l、m、n、o 和 p 表示各自独立地选自 0、1、2 或 3 的数字，条件是 (provided that) l、m、n、o 和 p 的总和为 4、5、6 或 7，如此使得 Q 所代表的基团分别包含 6、7、8 或 9 元的桥连的或稠合的杂环基，此外条件是 G 和 G^1 都为 N 时，则 l 和 o 的总和不为 0，以及 m 和 p 的总和不为 0，并且其中 n 为 0 至 3 的整数；(优选地，Q 包含 7 或 8- 元的环；在一个具体实施方案中，n 为 0，如此使得 Q 包含稠合的双环)；

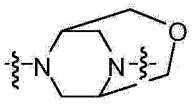
[0314] U 选自 $-C_0-C_8$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、共价键和 $-O-C_2-C_4$ 烷基 -；并且

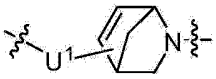
[0315] U^1 选自 H、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C_0-C_8$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(R^1)(R^2)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(R^1)(R^2)-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、共价键、$(R^3)(R^{3a})N-C_2-C_4$ 烷基 -、$-O-C_2-C_4$ 烷基 - 和

[0316]

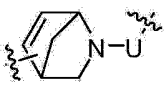

(a-8)、

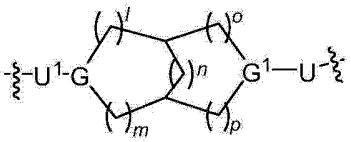

(a-9)、

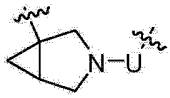

(a-10)、

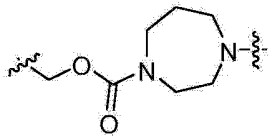

(a-11)、

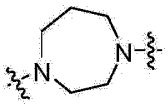
(a-12)、

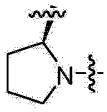

(a-13)、

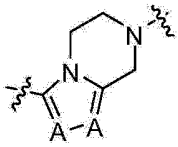

(a-14)、

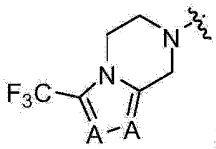

(a-15)、

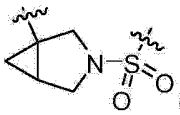

(a-16)、


(a-17)、


(a-18)、


(a-19)、


(a-20)和


(a-21);

$R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 -；

[0317] 或者

[0318] Q 选自共价键、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 杂环基 -、=N-O-、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-$ 环烷

基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-$ 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-N(R^3)-$ 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-$ 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C(O)-O-$ 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-O-$ 环烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-(CR^3=CR^3)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-(C\equiv C)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-$ 烯基 $-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-SO_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-SO_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 -、- 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-SO_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-SO_2-N(R^3)-$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-O-$，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分为任选取代的；其中 B—选自 b-1[a] 至 b-1k 以及 b-1 至 b-125，并且其中当 Q 经 =N-O- 或 =N-O-C_{0-3} 烷基连接于 B—时，它是经 B—中的碳连接的，并且其中各个烷基、杂烷基、环烷基、杂环基和烯基部分为任选取代的；以及其中当 Q 为共价键且 J 经 =CH- 连接于 B—时，则它是经 B—中的 sp^2 碳连接的；或者

[0319] 当 B—选自 b-1 至 b-121 且是经 B—中的 N 连接时，则 Q 选自共价键、$-C(O)-C_1-C_3$ 烷基 -O-、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_6$ 烷基 $-(CR^3=CR^3)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_1-C_6$ 烷基 $-(C\equiv C)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C(O)-O-C_0-C_4$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_3$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S(O)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_3$ 烷基 -C=N-O-C_0-C_3 烷基、$-SO_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_4$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_4$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_4$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-S(O_2)-N(R^3)-$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-O-$，其中各个烷基、杂环基和烯基部分为任选取代的，并且其中所述杂环基部分为与 $-(CH_2)_{0-3}-$ 任选桥连的；

[0320] R^1 和 R^2 独立地选自 -H、C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基和保护基；

[0321] 各个 R^3 独立地选自 -H、烷基、C_0-C_3 烷基 - 杂环基、C_1-C_3 烷基 -C_2-C_6 烯基、C_1-C_3 烷基 -C_2-C_3 炔基、-C_2-C_4 烷基 -OR^1、-C_2-C_4 烷基 -$NR^{3b}R^{3c}$、-C_2-C_4 烷基 -NR^1R^2、杂烷基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、-$C(O)$-NH_2、-$C(O)$-$NR^{3b}R^{3c}$、-$C(O)$-NR^1R^2、-$C(O)$-OR^1、-$S(O)_2$-NR^1R^2、-$S(O)_2$-R^1、-$C(O)$-R^1、-C_3-C_6 环烷基、-C_0-C_3 烷基 -C_3-C_7 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、C_0-C_3 烷基 - 杂芳基和杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分任选地取代有一个至三个独立选择的取代基；

[0322] 各个 R^{3a} 独立地选自 -H、烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 -OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、-$C(O)$-NH_2、-C_3-C_6 环烷基、- 烷基 -C_3-C_6 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基、共价键，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分为任选取代的；

[0323] 其中 R^3 和 R^{3a} 与它们所连接的原子一起，任选地形成杂环基 (heterocyclic ring)，其中所述杂环基部分为任选取代的；

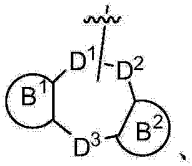
[0324] 其中 R^{3b} 和 R^{3c} 与它们所连接的原子一起，任选地形成杂环基，其中所述杂环基部分为任选取代的；

[0325] 条件是当 Q 为结构 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-20) 时或者当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})$-C_2-C_4 烷基 - 或 R^3-O-C_2-C_4 烷基 - 时，B—不存在；

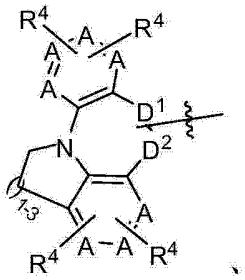
[0326] B—选自氢、芳基、芳基 - 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - 烷基 -、杂环基、环烷基、杂环基 - 烷基、环烷基 - 烷基、C_1-C_{10} 烷基、(芳基)$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -，(芳基)(杂芳基)CH-C_0-C_6 烷基 - 和 (杂芳基)$_2$CH-C_0-C_6 烷基 -，各个所述取代基为任选取代的，或者

[0327] B—为选自以下的基：

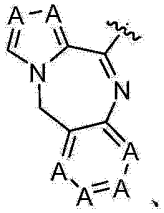
[0328]



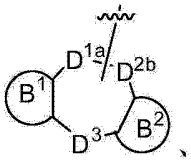
(b-1a)



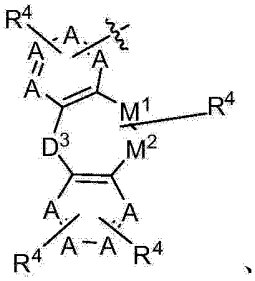
(b-1b)



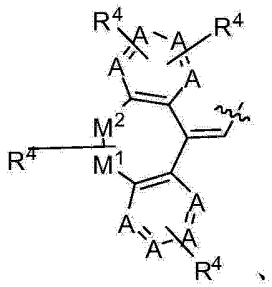
(b-1c)



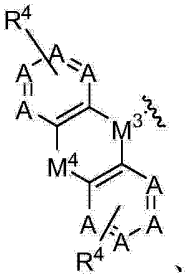
(b-1d)



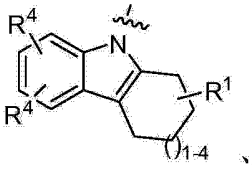
(b-1e)



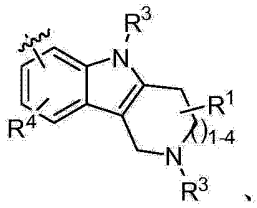
(b-1f)



(b-1g)

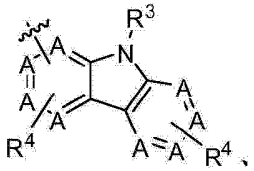


(b-1h)

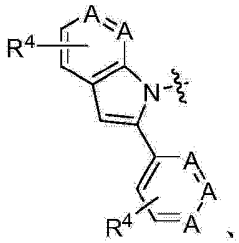


(b-1i)

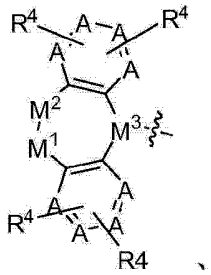
[0329]



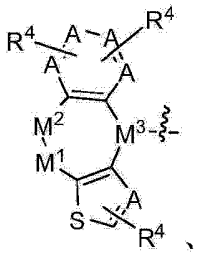
(b-1j)



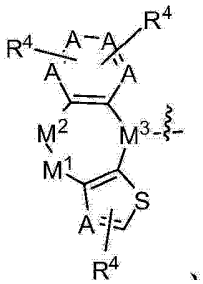
(b-1k)



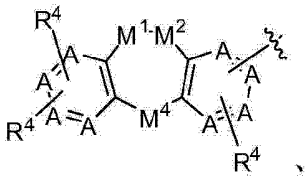
(b-1)



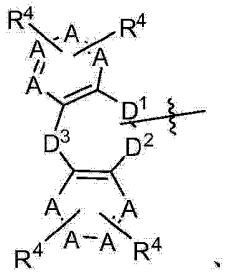
(b-2)



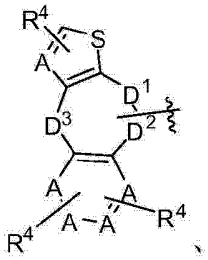
(b-3)



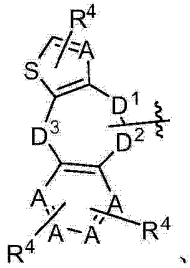
(b-4)



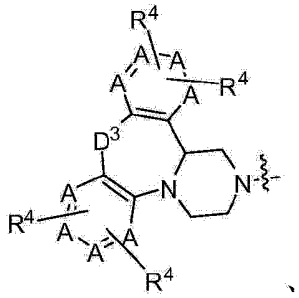
(b-5)



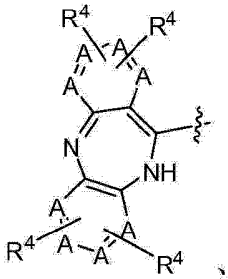
(b-6)



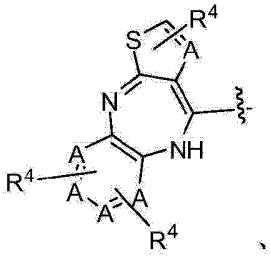
(b-7)



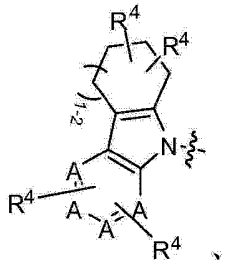
(b-8)



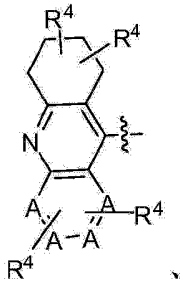
(b-9)



(b-10)

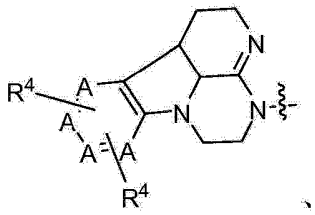


(b-11)

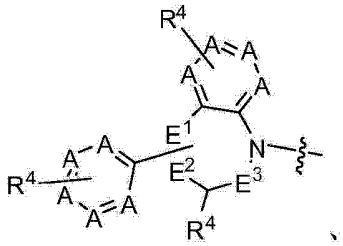


(b-12)

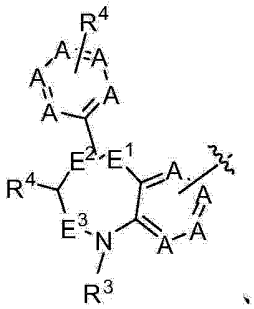
[0330]



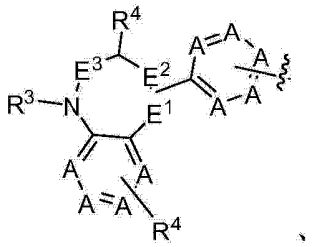
(b-13)



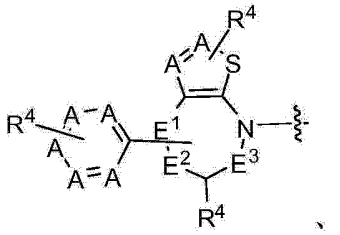
(b-14)



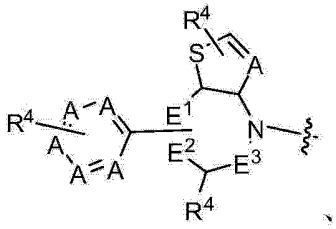
(b-15)



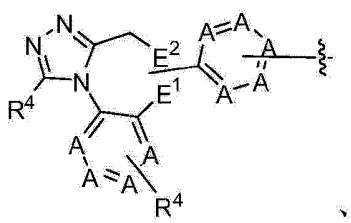
(b-16)



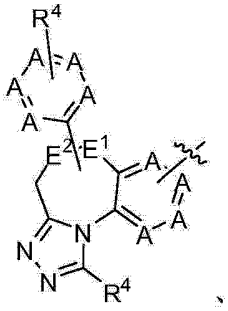
(b-17)



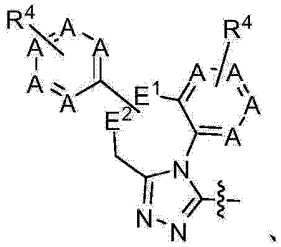
(b-18)



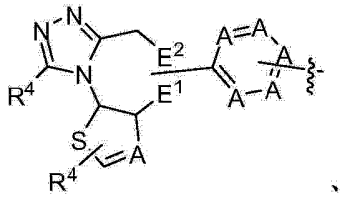
(b-19)



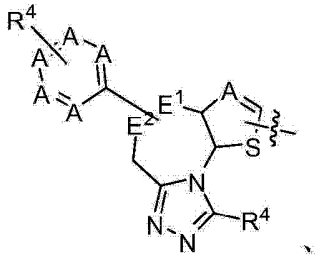
(b-20)



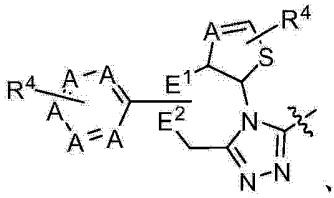
(b-21)



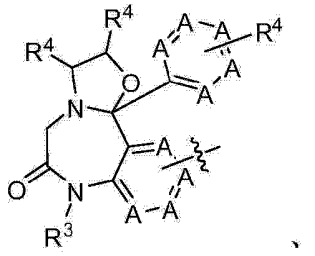
(b-22)



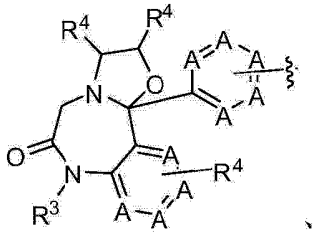
(b-23)



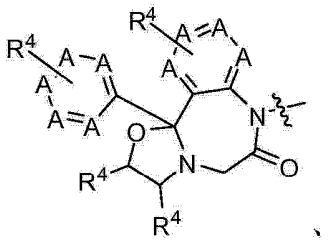
(b-24)



(b-25)

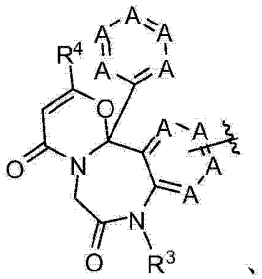


(b-26)

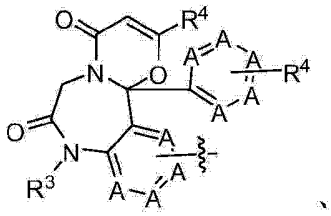


(b-27)

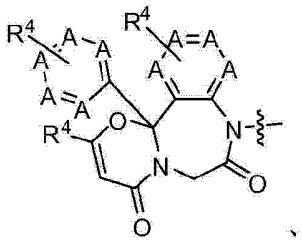
[0331]



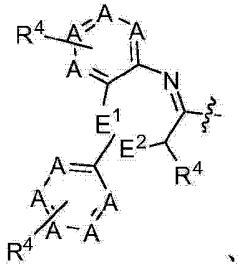
(b-28)



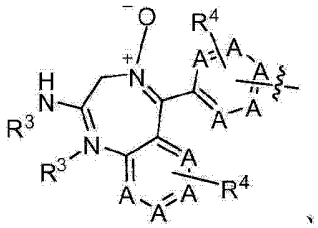
(b-29)



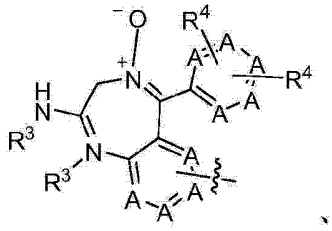
(b-30)



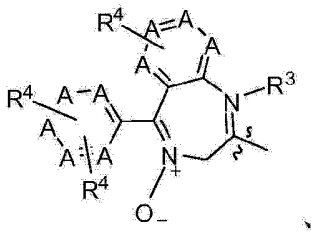
(b-31)



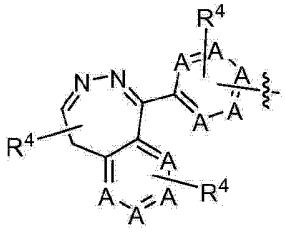
(b-32)



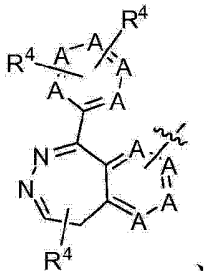
(b-33)



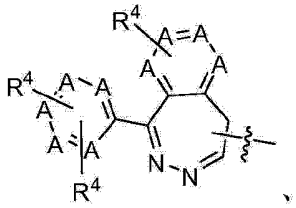
(b-34)



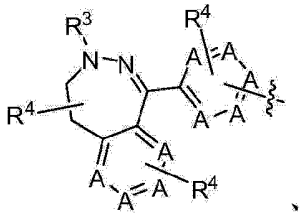
(b-35)



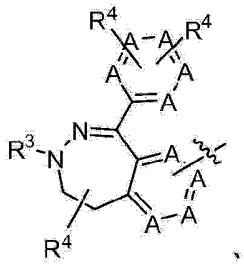
(b-36)



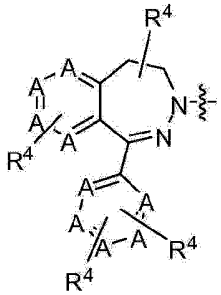
(b-37)



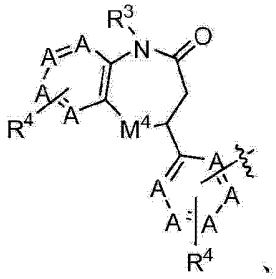
(b-38)



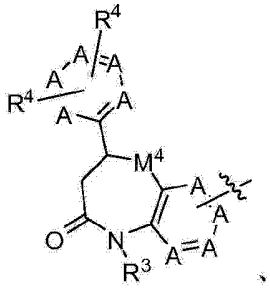
(b-39)



(b-40)

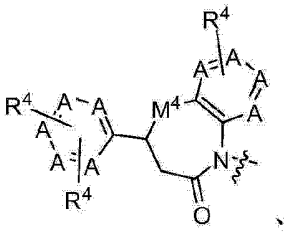


(b-41)

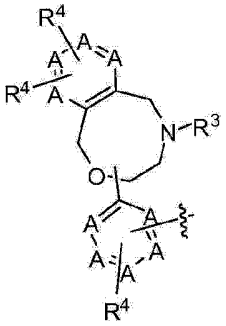


(b-42)

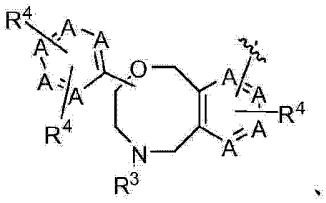
[0332]



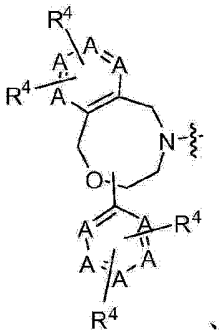
(b-43)



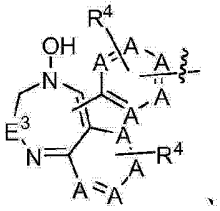
(b-44)



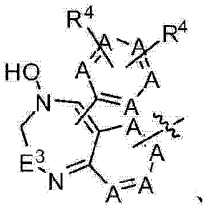
(b-45)



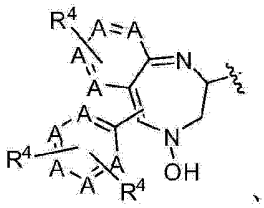
(b-46)



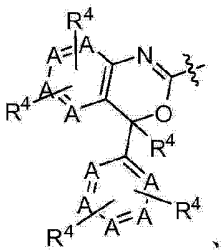
(b-47)



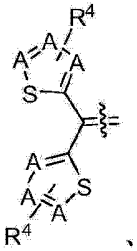
(b-48)



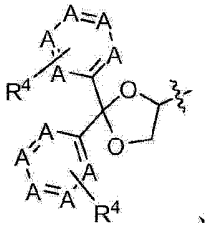
(b-49)



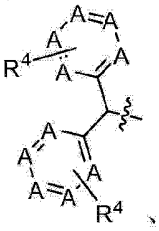
(b-50)



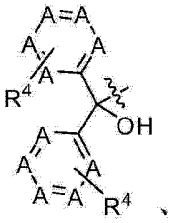
(b-51)



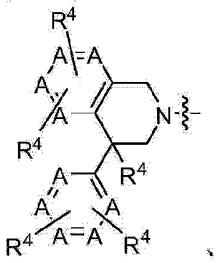
(b-52)



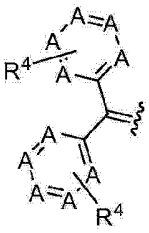
(b-53)



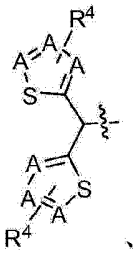
(b-54)



(b-55)

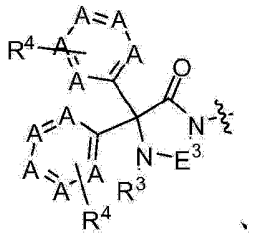


(b-56)

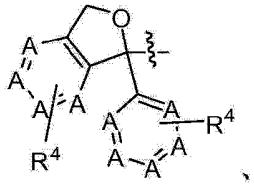


(b-57)

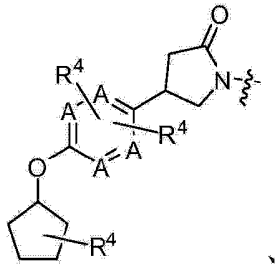
[0333]



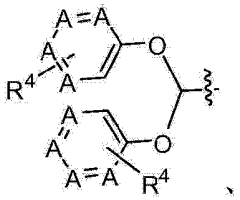
(b-58)



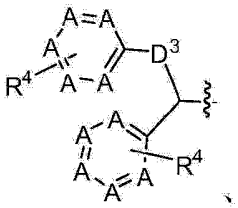
(b-59)



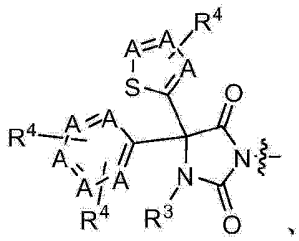
(b-60)



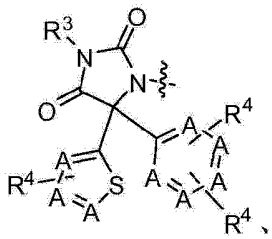
(b-61)



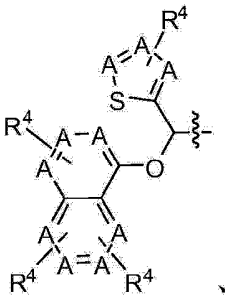
(b-62)



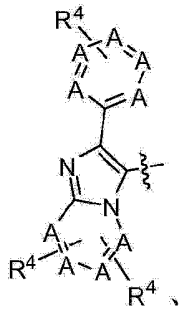
(b-63)



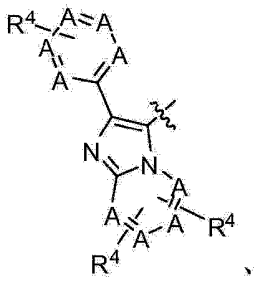
(b-64)



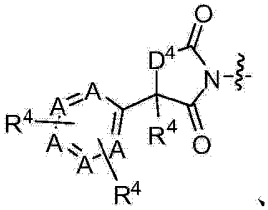
(b-65)



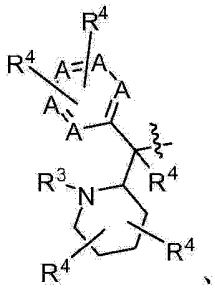
(b-66)



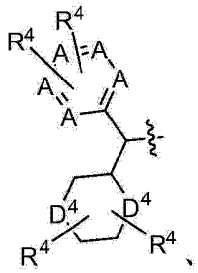
(b-67)



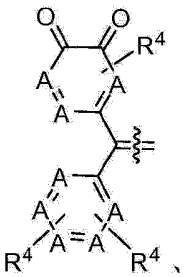
(b-68)



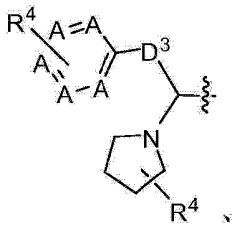
(b-69)



(b-70)

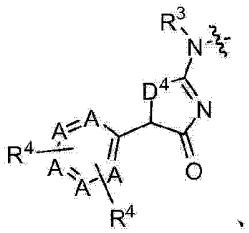


(b-71)

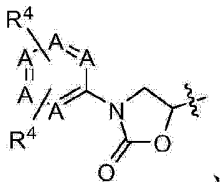


(b-72)

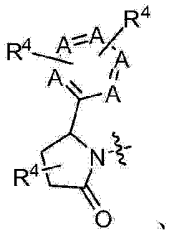
[0334]



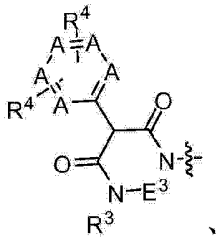
(b-73)



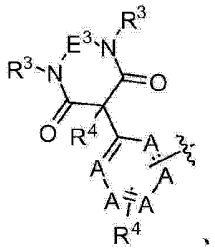
(b-74)



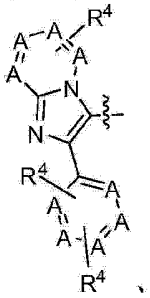
(b-75)



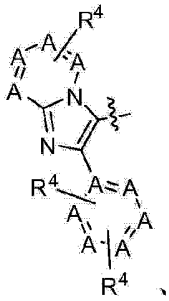
(b-76)



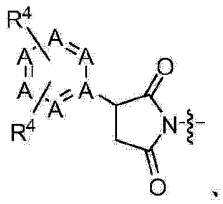
(b-77)



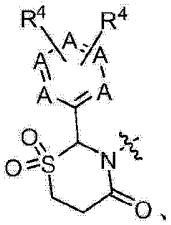
(b-78)



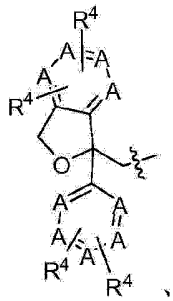
(b-79)



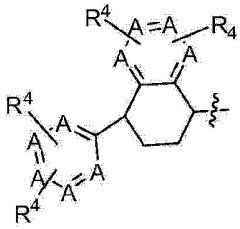
(b-80)



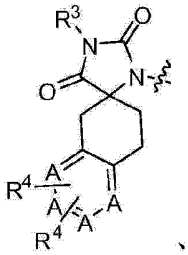
(b-81)



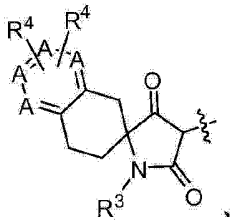
(b-82)



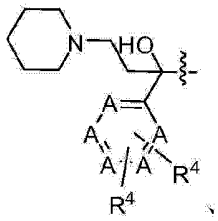
(b-83)



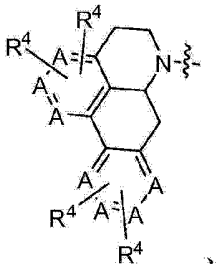
(b-84)



(b-85)

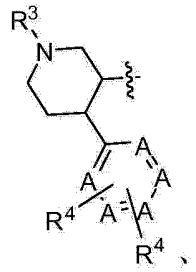


(b-86)

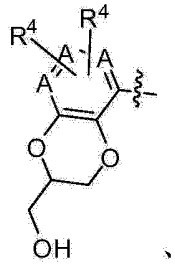


(b-87)

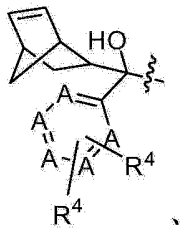
[0335]



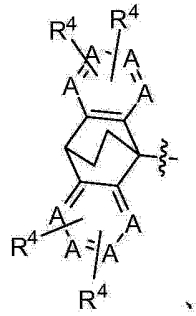
(b-88)



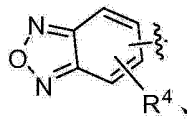
(b-89)



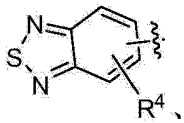
(b-90)



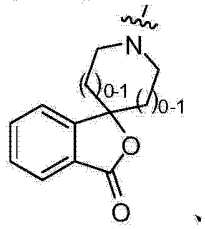
(b-91)



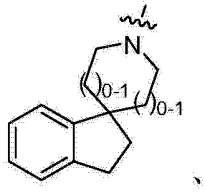
(b-92)



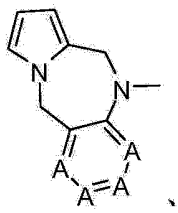
(b-93)



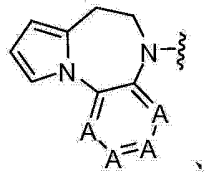
(b-94)



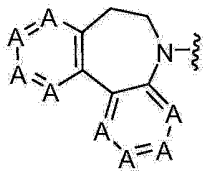
(b-95)



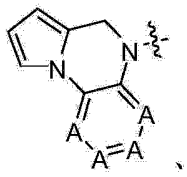
(b-96)



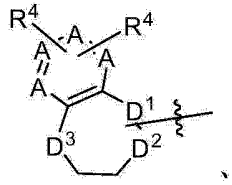
(b-97)



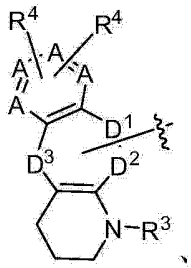
(b-98)



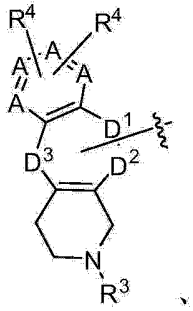
(b-99)



(b-100)

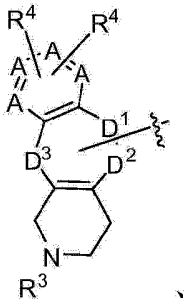


(b-101)

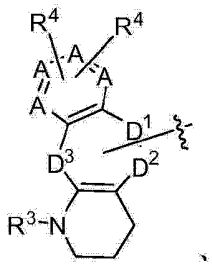


(b-102)

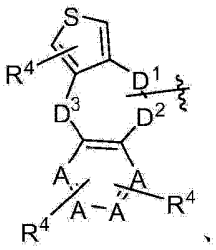
[0336]



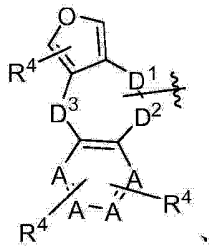
(b-103)



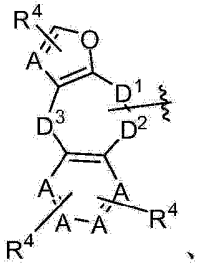
(b-104)



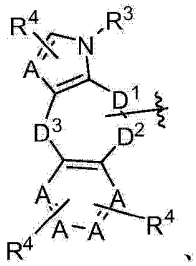
(b-105)



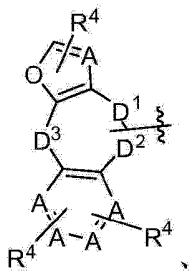
(b-106)



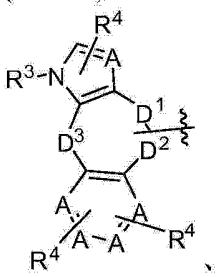
(b-107)



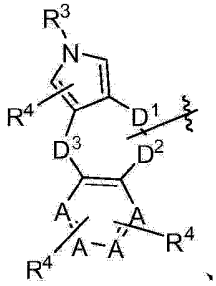
(b-108)



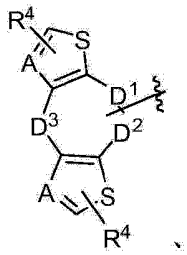
(b-109)



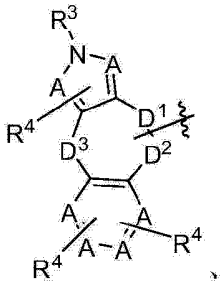
(b-110)



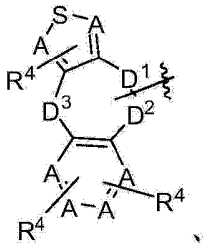
(b-111)



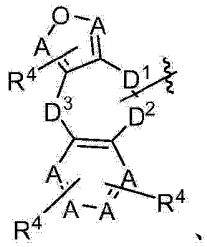
(b-112)



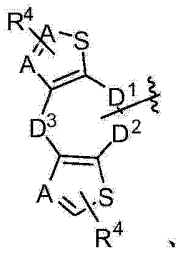
(b-113)



(b-114)

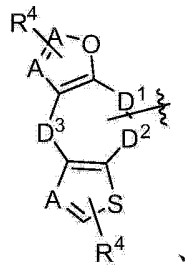


(b-115)

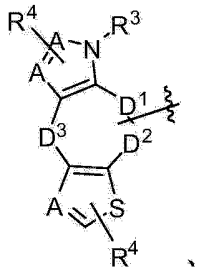


(b-116)

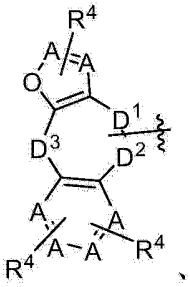
[0337]



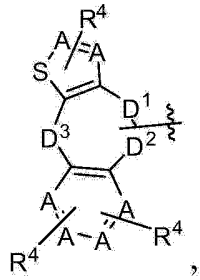
(b-117)、



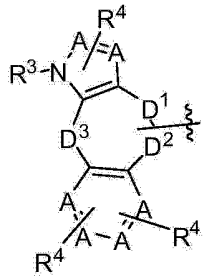
(b-118)、



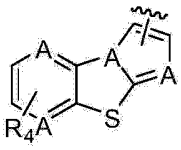
(b-119)、



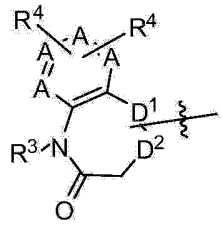
(b-120)，以及



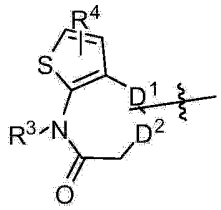
(b-121)、



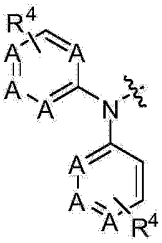
(b-122)



(b-123)



(b-124)



(b-125)

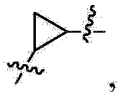
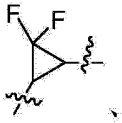
[0338] 其中 B_1 和 B_2 独立地选自苯基、5- 或 6- 元的杂芳基和杂环基，各个所述取代基任选地取代有一个至三个独立选择的取代基；

[0339] 条件是当 B —选自氢、芳基、芳基 - 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - 烷基 -、杂环基、环烷基、杂环基 - 烷基、环烷基 - 烷基、C_1-C_{10} 烷基、（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -、（芳基）（杂芳基）CH-C_0-C_6 烷基 - 和（杂芳基）$_2$CH-C_0-C_6 烷基 -，且各个所述取代基为任选取代的时，则 Q 选自 a-3、a-4、a-5、a-6、a-7、a-8、a-9、a-10、a-11、a-12、a-13 和 a-14，

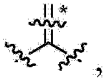
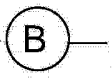
[0340] 其中

[0341] 各个 A 独立地选自 N、-N- 氧化物、-CH ＝和 -C(R^4)=，其中在 B —基团中每个 5 或 6 元的环中至多两个 A 为 N，并且其中至多一个 A 为 -N- 氧化物形式；

[0342] 所述基团 M^1-M^2 选自共价键、-N(R^3)CH_2-、-CH_2N(R^3)-、-S(O)$_{0-2}$-CH_2-、-CH_2S(O)$_{0-2}$-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-C(O)N(R^3)-、-C(O)-O-、-C(O)-CH_2-、-CH(OH)-CH_2-、-CH(F)-CH_2-、-CH_2-C(O)-、-CH_2-CH(OH)-、-CH_2-CH(F)-、-N(R^3)-C(O)-、-SO_2N(R^3)-、-N(R^3)SO_2-、-CH(R^4)CH_2-、-CH_2CH(R^4)-、-N=C(R^4)-、-C(R^4)=N-、-CH_2-CH_2-、-CH=CH-、-CH(R^3)-CH(R^3)-、-C(R^3)=C(R^3)-、-C(R^4)=C(R^4

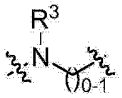
)-、-CF=CH-、-CH=CF-，  ，  、$-CH_2-$、$-C(R^3)(R^{3a})-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-N(R^3)-$，或者不存在；

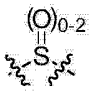
[0343] M^3 选自 和 ；

[0344] 或者 M^3 为  ，其中 Q 经 =N-O- 或 $=N-O-C_{0-3}$ 烷基连接于 ，或者 J 经 =CH- 连接于  ，

[0345] 其中 * 代表与 Q 连接的点；

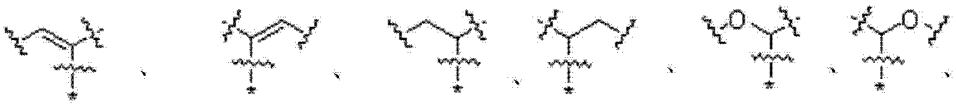
[0346] M^4 选自

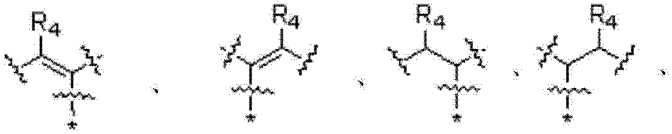
[0347]  、 、 、 、 、 和共价键；

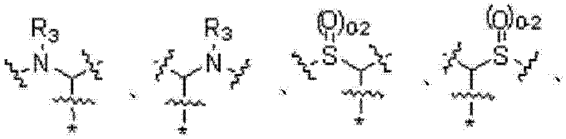
[0348] 其中，当 M^1-M^2 为共价键时，M^4 选自 和  ；

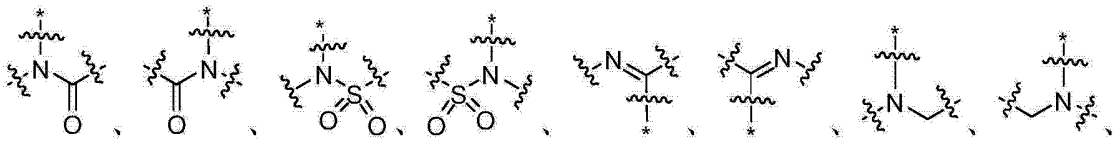
[0349] 所述基团 D^1-D^2 和 D^{1a}-D^{2a} 选自

[0350]

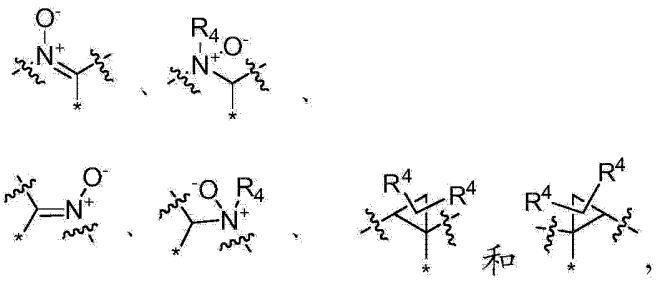




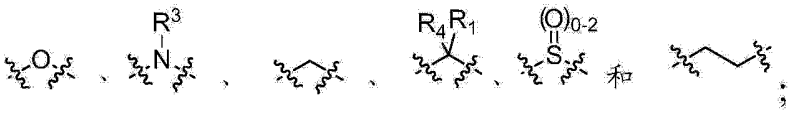
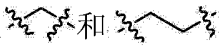


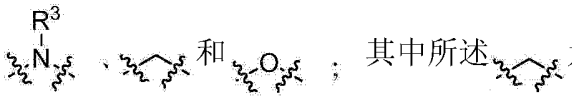


[0351]

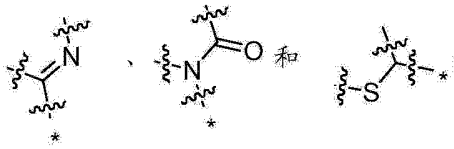


[0352] 其中，* 代表与 Q 连接的点；

[0353] D^3 选自共价键、  其中所述  为任选取代的；

[0354] D^4 选自  ；其中所述为任选取代的；

[0355] 所述基团 E^1-E^2 选自

[0356]  ；其中 * 代表与 Q 连接的点；并且

[0357] E^3 选自 -C(O)-、-C(S)-、$-CH_2-$、$-C(OH)_2-$ 和 $-C=N(R^3)-$；

[0358] 并且

[0359] R^4 独立地选自 -H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_1-C_6 烷基 $-R^3$、$-C_0$-C_6 烷基 $-OR^3$、$-C_0$-C_6 烷基 $-OR^1$、$-C_0$-C_6 烷基 $-C(O)-OR^3$、$-C_0$-C_6 烷基 $-C(O)NR^3R^{3a}$、$-CH=CH-C(O)-OR^3$、$-CH=CH-C(O)-N(R^3)(R^{3a})$、$-N(R^3)-C(O)-CF_3$、$-N(R^3)-C_2$-$C_6$ 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-C_0$-C_6 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-N(R^3)-C(O)-C_1$-C_6 烷基 $-R^3$、$-N(R^3)-S(O)_2-C_1$-C_6 烷基 $-R^3$、$-S(O)_2-N(R^3)R^{3a}$、$-O-C_2$-C_6 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-O-C_2$-C_6 烷基 $-OR^1$、$-S-R^3$、$-S(O)-C_1$-C_6 烷基 $-R^3$、$-S(O)_2-C_1$-C_6 烷基 $-R^3$、C_3-C_6 环烷基、杂环基、C_4-C_7 杂环基 $-R^3$、$-O-C_2$-C_4 烷基 - 杂环基、-O- 杂环基 $-C(O)-OR^3$、$-O-C_0$-C_4 烷基 - 芳基、$-O-C_0$-C_4 烷基 - 杂芳基、$-O-C(O)-NR^3-C_0$-C_4 烷基 - 芳基、$-O-C(O)-NR^3-C_0$-C_4 烷基 - 杂芳基、$-O-C_0$-C_4 烷基 - 杂环基芳基、$-O-C_0$-C_4 烷基 - 杂环基 - 杂芳基、$-N(R^3)-C_2$-C_4 烷基 - 杂环基、$-N(R^3)C(O)N(R^3)-C_0$-C_4 烷基 - 杂环基 $-R^3$、$-C_0$-C_4 烷基 $-OC(O)-R^3$、$-C_0$-C_4 烷基 $-N(R^3)C(O)-O-R^3$、$-C_0$-C_4 烷基 - 杂环基 $-C(O)-O-R^3$、$-N(R^3)-C_2$-C_4 烷基 - 杂环基、F、Cl、Br、I、NO_2、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-SCF_3$、$-SF_5$、$-SO_3H$、-CN、$-C_1$-C_6 烷基芳基、芳基、杂芳基、环烷基、$-C_1$-C_6 烷基杂芳基，其中上述 R^4 的各个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分为任选取代的；

[0360] 或者

[0361] Ⓑ—选自结构 b-1[a] 至 b-1k 以及 (b-1) 至 (b-125) 并且 Q-J-L 一起形成选自以下的基团：$-C_3$-C_8 烷基 -、$-C(O)-C_3$-C_8 烷基 -、$-C_0$-C_3 烷基 $-O-C_3$-C_8 烷基 -、$-C_0$-C_3 烷基 $-C_1$-C_4 烯基 $-C_0$-C_3 烷基 -、$=N-O-C_1$-C_8 烷基 -、$=N-O-C_0$-C_3 烷基 - 芳基 $-C_0$-C_3 烷基 -、$=N-O-C_0$-C_3 烷基 - 芳基 $-C_0$-C_3 烯基 -、$=N-O-C_0$-C_3 烷基 - 芳基 $-C_0$-C_3 炔基 -、$=N-O-C_0$-C_3 烷基 - 杂芳基 $-C_0$-C_3

烷基-、=N-O-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烯基-、=N-O-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基-、-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基-、-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_1-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_1-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_0-C_3烷基-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_3烷基-O-C(O)-杂环基-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_2-C_4烷基-O-C_0-C_3烷基-芳基-、-C_2-C_4烷基-O-C_0-C_3烷基-芳基-C_0-C_3烷基-、-C_2-C_4烷基-O-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4烯基、-C_2-C_4烷基-O-C_0-C_3烷基-芳基-C_2-C_4炔基、-C_2-C_4烷基-O-C_0-C_3烷基-杂芳基-C_0-C_3烷基、-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3烯基-、-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_3烷基-杂芳基-C_2-C_3炔基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连的杂环基-杂芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连的杂环基-N(R^3)-杂芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-N(R^3)-桥连的杂环基-杂芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连的杂环基-芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连的杂环基-N(R^3)-芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-N(R^3)-桥连的杂环基-芳基-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连的杂环基-芳基-C_2-C_6烯基-、-C_0-C_6烷基-U-桥连

的杂环基 $-N(R^3)-$ 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-U-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 -U- 桥连的杂环基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 -U- 桥连的杂环基 $-N(R^3)-$ 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-U-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-$ 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -，其中各个烷基、烯基、芳基、炔基、杂芳基和杂环基部分为任选取代的；并且其中所述桥为亚甲基或亚丙基；

[0362] 条件是式 (I) 排除以下化合物，其中

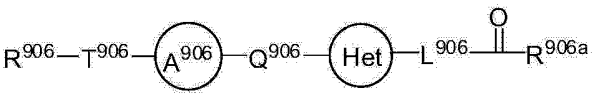
[0363] -Q-J-L-C(O)Z 为任选取代的 $-C_1-C_{13}$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2$ 烯基 -C(O)NHOH；并且

[0364] (B)—选自芳族的多环、非芳族的多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基、非芳族的多杂环及混合的芳基和非芳基多杂环，各个所述基团为任选取代的；

[0365] 以及

[0366] 条件是式 (I) 排除式 (A) 的化合物

[0367]



[0368] 其中 R^{906} 选自芳基和杂芳基；

[0369] T^{906} 选自 $-C_{0-6}$ 烷基 $-S(O)_2-C_{0-6}$ 烷基 -、$-C_{0-6}$ 烷基 $-C(O)-C_{0-6}$ 烷基 - 和 C_{1-3} 烷基，其中 T^{906} 在连接于 R^{906} 的碳原子处取代有选自以下的部分：芳基、杂芳基、环烷基和杂环；

[0370] A^{906} 为任选取代的非桥连的杂环；

[0371] Q^{906} 为键；

[0372] Het 为任选取代的 5- 元的芳基环；

[0373] L^{906} 为键或 $-C_{1-4}$ 烷基 -；并且

[0374] R^{906a} 为 $-N(R^{906b})OH$，其中 R^{906b} 选自 H、任选取代的烷基和任选取代的芳基；

[0375] 以及

[0376] 条件是式 (I) 排除以下化合物，其中

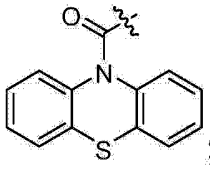
[0377] -Q-J-L-C(O)Z 为任选取代的 $-C_0-C_4$ 烷基 $-X-C_1-C_4$ 烷基 - 苯基 $-C_2$ 烯基 -C(O)NHOH；

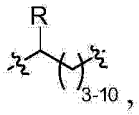
[0378] (B)—为与碳环或其它杂环稠合的 (condensed)5- 或 6- 元的芳族的杂环基团，所述(B)—取代有 1 至 4 个取代基，所述取代基选自苯基、另一 5- 或 6- 元的芳族杂环和杂环基团，所述杂环基团任选地取代有 C_{1-4} 烷基、苄基或吡啶基甲基；并且

[0379] X为具有下述结构的部分，所述结构选自-C(O)N(R^{A1})-、-O-C(O)-N(R^{A1})-、-SO_2-、-N(R^{A2})SO_2-，其中R^{A1}和R^{A2}独立地为-H或任选取代的C_1-C_4烷基；

[0380] 以及

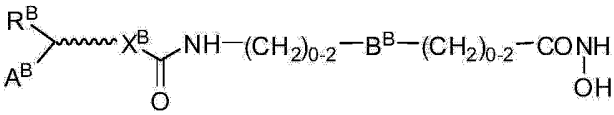
[0381] 条件是式(I)排除以下化合物，其中B-Q-为

[0382]  并且；

[0383] -J-L-为  其中R是直接连接的或者经连接基(linker)连接的，并且选自取代的或未取代的芳基、环烷基、环烷基氨基、石脑油(naphtha)基团、吡啶氨基、哌啶子基(piperidino)、9-嘌呤-6-胺基、噻唑氨基、羟基、分支的或未分支的烷基、烯基、烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基和吡啶基团，其中所述连接基选自酰胺部分、-O-、-S-、-NH-和-CH_2-；以及

[0384] 条件是式(I)排除式(B)的化合物

[0385]



(B)

[0386] 其中

[0387] R^B为H或苯基；

[0388] A^B为任选地部分或完全不饱和的双环的或三环的残基，并且其任选含有一个或多个选自N、S和O的杂原子，并且任选地被以下取代基所取代：羟基、烷酰基氧基、伯氨基、仲氨基或叔氨基、氨基C_1-C_4烷基、单(C_1-C_4)烷基-氨基C_1-C_4烷基或二(C_1-C_4)烷基-氨基C_1-C_4烷基、卤素、C_1-C_4烷基和三(C_1-C_4)烷基铵C_1-C_4烷基；

[0389] ～～～为任选地含有双键或NR基团的1至5个碳原子的链，其中R为H或C_1-C_4烷基；

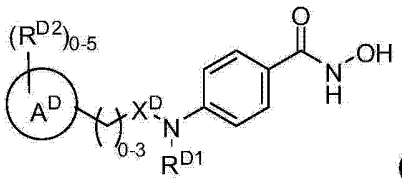
[0390] X^B不存在、为氧原子或NR基团，其中R为H或C_1-C_4烷基；并且

[0391] B^B为亚苯基或亚环己基环；

[0392] 以及

[0393] 条件是式(I)排除式(D)的化合物

[0394]



(D)

[0395] 其中

[0396] A^D选自4-至10-元的芳族的或非芳族的杂环基；

[0397] X^D 为 C=O 或 $S(O)_2$；

[0398] R^{D1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

[0399] R^{D2} 独立地选自氧代、(C=O)-NH_2、C_1-C_6 烷基 - 芳基和杂环基，当 A^D 为非芳族的杂环时，其中所述烷基和芳基部分任选地取代有一个至三个 R^b；或者

[0400] R^{D2} 独立地选自 OH、NO_2、$(C=O)_{0-1}$-O_{0-1}-C_1-C_6 烷基、CN、$(C=O)_{0-1}$-O_{0-1}-C_3-C_{10} 环烷基、卤素、$(C=O)_{0-1}$-$N(R^a)_2$、CF_3、NH-$S(O)_{0-2}$-R^a、$(C=O)_{0-1}$-O_{0-1}- 杂环基、$(C=O)_{0-1}$-O_{0-1}- 芳基、$S(O)_{0-2}$-R^a、$NH(C=O)R^a$、C_1-C_6 烷基 - 芳基和杂环基，当 A^D 为芳族的杂环基时，其中所述烷基、环烷基、芳基和杂环基任选地取代有一个至三个 R^b；

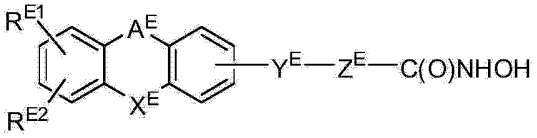
[0401] R^a 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；并且

[0402] R^b 独立地选自氧代、NO_2、$N(R^a)_2$、OH、CN、卤素、CF_3 和 C_1-C_6 烷基；

[0403] 以及

[0404] 条件是式 (I) 排除式 (E) 的化合物

[0405]



(E)

[0406] 其中

[0407] A^E 选自 -CH_2-O-、-CH_2-S-、-CH_2-CH_2- 和 -NH-CO-；

[0408] X^E 选自 -$N(R^{E3})$-、=C(O) 和 -CH(OH)-；

[0409] Y^E 选自 O、S 和 -$N(R^{E4})$-；

[0410] Z^E 选自直链 C4-C8 亚烷基，其中一个 CH_2 基团可以被氧或硫原子所代替，或者其中 2 个碳原子形成 C=C 双键，并且所述双键是未取代的或者被一个或两个取代基所取代，所述取代基选自 C_1-C_4 烷基和卤素；

[0411] R^{E1} 和 R^{E2} 独立地选自 H、卤素、C_1-C_4 烷基、三氟甲基、羟基、C_1-C_4 烷氧基、苄基氧基、C_1-C_3 亚烷基二氧基、硝基、氨基、C_1-C_4 烷基氨基、二 [(C_1-C_4) 烷基]- 氨基和 C_1-C_4 烷酰基氨基；并且

[0412] R^{E3} 和 R^{E4} 独立地选自 H 和 C_1-C_4 烷基；以及

[0413] 条件是式 (I) 排除式 (F) 的化合物

[0414] A^F-Q^{1F}-J^F-Q^{2F}-C(O)-NH-OH(F)

[0415] 其中

[0416] A^F 为 C_5-C_{20} 芳基或 5-20 元的杂芳基，所述基团各自具有一个环或者两个或多个稠合的环，其中至少一个环为芳族的，所述芳基和杂芳基为任选取代的；

[0417] Q^{1F} 为具有至少 2 个碳原子主链长度的连接基，所述连接基为任选取代的；

[0418] J^F 为 -$N(R^F)$-C(O)- 或 -C(O)-$N(R^F)$-；

[0419] Q^{2F} 选自 C_1-C_{10} 烷基、C_5-C_{20} 芳基、5 至 20 元的杂芳基、C_5-C_{20} 芳基 -C_1-C_{10} 烷基、5 至 20 元的杂芳基 -C_1-C_{10} 烷基、C_1-C_{10} 烷基 -C_5-C_{20} 芳基和 C_1-C_{10} 烷基 -5 至 20 元的杂芳基，各个所述取代基为任选取代的；并且

[0420] R^F 选自 H、C_1-C_7 烷基、C_3-C_{20} 杂环基和 C_5-C_{20} 芳基，各个取代基为任选取代的；以及

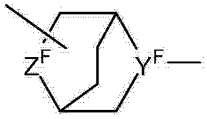
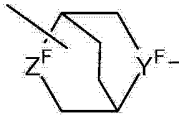
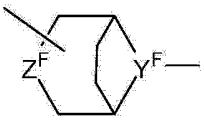
[0421] 条件是式 (I) 排除以下化合物，其中

[0422] Z 为 $-N(R^1)(OR^2)$；

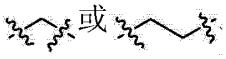
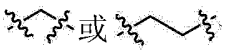
[0423] R^1 和 R^2 独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、芳基和杂芳基；

[0424] L 为键；并且

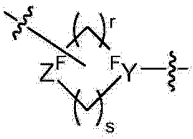
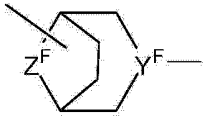
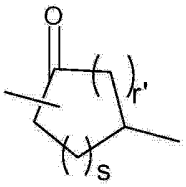
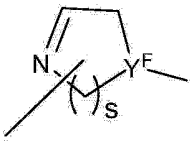
[0425] B—选自氢、芳基、芳基－烷基－、杂芳基、杂芳基－烷基－、杂环基、环烷基、杂环基－烷基、环烷基－烷基、C_1-C_{10} 烷基、(芳基)$_2$-CH-C_0-C_6 烷基－、(芳基)(杂芳基)CH-C_0-C_6 烷基－和(杂芳基)$_2$CH-C_0-C_6 烷基－，各个所述基团为任选取代的；并且

[0426] Q 包含选自以下的环： 、  、  和  ，其中 Y^F 为氮或 -CH<，并且如果 Z^F 不连接于 B—，Z^F 为氧、NH 或 $-CH_2-$，或者如果 Z^F 经共价键或基连接于 B—，Z^F 为氮或 -CH<，所述基选自 H、$-C(R^1)(R^2)-$、$-C_0-C_8$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_1-C_8$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C(R^1)(R^2)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C(R^1)(R^2)-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基－、$-C_0-C_8$ 烷基－5 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基－、共价键、$(R^3)(R^{3a})N-C_2-C_4$ 烷基－、$-O-C_2-C_4$ 烷基－和 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基－；

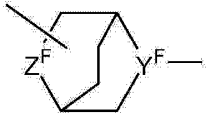
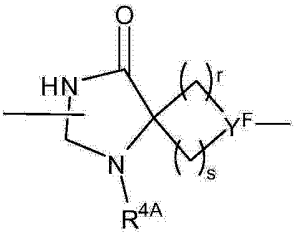
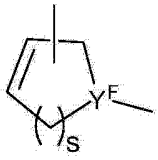
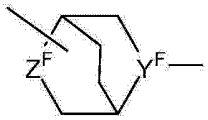
[0427] 或者

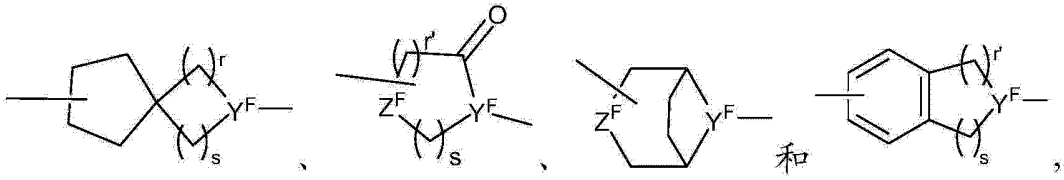
[0428] B—选自 b-53、b-62(其中 D^3 为 )、b-69(其中 R^4 为 H)、b-70、b-72(其中 D^3 为 )、b-92 和 b-93；并且

[0429] Q-J 选自 $-X^F-C_{0-4}$ 烷基－芳基 $-C_{0-4}$ 烷基－、$-X^F-C_{0-4}$ 烷基－杂芳基 $-C_{0-4}$ 烷基－和 $-X^F-C_{0-4}$ 烷基－杂环基 $-C_{0-4}$ 烷基－，其中所述烷基、芳基、杂芳基和杂环基为任选取代的，并且其中所述杂环基为单饱和的或双饱和的或者单不饱和的或双不饱和的杂环，并且其中

[0430] X^F 选自  、  、  、  、

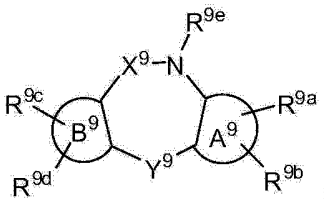
[0431]

 、  、  、  、

[0432] 

其中左侧连接于 B—，并且其中 r 和 s 各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5，其中 r 和 s 不能都为 0 并且当 r 或 s 为 0 时，则意在表示直接连接；各个 r’独立地为 0、1、2、3 或 4 并且当 s 为 0 时 r’不能为 0；R^{4A} 为 H、C_{1-6} 烷基或苯基；Y^F 为氮或 -CH<，并且如果 Z^F 不连接于 B—，Z^F 为氧、NH 或 $-CH_2-$，或者如果 Z^F 连接于 B—，Z^F 为氮或 -CH<；以及

[0433] 条件是式 (I) 排除具有下列结构的化合物：

[0434]  其中

[0435] X^9 选自 CO、SO_2 和 CH_2；

[0436] Y^9 选自 $N-R^{9f}$、$CH-OR^{9f}$、$CH-NR^{9f}R^{9i}$ 和 $C=CH-CO-R^{9g}$；

[0437] A^9 和 B^9 独立地选自 5- 或 6- 元的环；

[0438] R^{9a}、R^{9b}、R^{9c} 和 R^{9d} 独立地选自 H、卤素、CF_3、NO_2、$NR^{9i}R^{9j}$、CN、COOH、$(CH_2)_{0-2}-CONR^{9i}R^{9j}$、$C_{1-6}$ 烷基、OH、$O-C_{1-6}$ 烷基、O- 环丙基、$O-(CH_2)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、$O-(CH_2)_2-NR^{9i}R^{9j}$、$O-CONHR^{9i}$、$CH_2-Z^9-R^{9h}$、COR^{9i}、$CR^{9i}R^{9m}R^{9n}$、SR^{9i}、SO_2R^{9o}、$CR^{9i}NOR^{9i}$、$CR^{9i}NNR^{9i}R^{9j}$、$Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ 基团、呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、1,2,3- 噁噻唑、1,2,3- 三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吗啉、硫吗啉、哌啶和吡咯烷；

[0439] R^{9e} 和 R^{9f} 为 $Q^{9a}-(CH_2)_{2-9}CONHOH$；

[0440] R^{9g} 为 $NH-(CH_2)_{2-9}CONHOH$；

[0441] R^{9h} 为 $(CH_2)P-R^{9k}$ 基团，其中 R^{9k} 可以为甲基或羟基；

[0442] Z^9 选自 O、NR^{9L} 和 S；

[0443] Q^9 选自化学键、-O-、-S-、$-NR^{9L}-$、$-NR^{9i}CO-$、$-CONR^{9i}-$、$-W^9-$、$-COW^9-$，其中 W^9 为哌啶或吡咯烷；

[0444] Q^{9a} 为键或 -CO-；

[0445] R^{9i} 和 R^{9j} 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0446] R^{9L} 为 H 或 R^{9h}；

[0447] R^{9m} 和 R^{9n} 可以为通过由 2 或 3 个 CH_2 组成的烷基链所连接的氟原子或氧原子；并且

[0448] R^{9o} 为 C_{1-6} 烷基；条件是 (1) 所述分子中仅存在一个 $(CH_2)_{2-9}CONHOH$ 并且 (2) 当 X^9 为 CO 且 A^9 和 B^9 都为苯基时，则 R^{9c} 和 R^{9d} 不能表示 (signify)$Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$。

[0449] 在本公开的优选实施方案中，B_1和B_2独立地选自苯基、杂芳基和杂环基，其中各个苯基、杂芳基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、$-C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$烷氧基、$-O-C_2-C_6$烷基$-O-R^{53}$、$-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基-芳基、$-C_0-C_6$烷基-杂芳基、$-C_0-C_6$烷基$-C_3-C_7$环烷基、$-C_0-C_6$烷基-杂环基、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$和-O-杂环基$-R^{53}$。

[0450] 在本公开的优选实施方案中，B_1和B_2独立地选自苯基、杂芳基和杂环基，其中各个苯基、杂芳基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自R^4。

[0451] 在本公开的FTLD靶向药物的优选实施方案中，J-Q选自$-C_1-C_9$烷基、$-C_1-C_9$杂烷基、苯基、芳基、杂芳基、$-C_1-C_4$烷基-苯基、$-C_1-C_4$烷基-芳基、$-C_1-C_4$烷基-杂芳基、$-NR^{33}$芳基、$-NR^{33}-C_1-C_4$烷基-芳基、$-NR^{33}$杂芳基和$NR^{33}-C_1-C_4$烷基-杂芳基，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自F、-OH和氧代，并且其中苯基、芳基和杂芳基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、$-OR^{53}$、$-C_1-C_4$烷基、$-C_1-C_4$烷氧基、$-O-C_2-C_4$烷基$-O-C_1-C_6$烷基、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$烷基$-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$和$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$，其中R^{33}独立地选自-H、$-C_1-C_6$烷基、$-C_0-C_6$烷基$-C_3-C_7$环烷基和$-C_0-C_4$烷基苯基，其中各个苯基和环烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、$-NO_2$、$-CF_3$、$-OCF_3$、氨基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C_1-C_6$烷基$-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-C_1-C_4$烷氧基、-CN、$-O-C_2$烷基$-O-CH_3$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$或$-C_1-C_4$烷基。

[0452] 在本公开的FTLD靶向药物的优选实施方案（实施方案A）中，Q包含桥连的杂环，B—包含第一环结构，所述第一环结构经共价键连接于所述桥连的杂环，并且J包含第二环结构，所述第二环结构经共价键连接于所述桥连的杂环，各个所述部分为任选取代的。在另一个优选实施方案中，L为共价键。

[0453] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案B）中，L为共价键、Q为包含一个或三个碳桥的杂环，并且J为杂芳基，其中各个B—、Q和J为任选取代的。

[0454] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案B-2）中，L为共价键，Q包括含未取代的亚甲基、亚乙基或亚丙基桥的杂环，并且J为杂芳基，其中各个B—、Q和J可为任选取代的。

[0455] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案B-3）中，L为共价

键，Q 包括含未取代的亚甲基、亚乙基或亚丙基桥的杂环，并且 J 为芳基，其中各个 B—、Q 和 J 可为任选取代的。

[0456] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 C）中，L 为共价键、Q 为包含一个或三个碳桥的杂环，并且 J 为嘧啶，其中各个 B—、Q 和 J 为任选取代的。

[0457] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 D）中，L 为共价键，Q 为包含未取代的亚甲基桥的杂环，并且 J 为嘧啶，其中各个 B—、Q 和 J 可为任选取代的。

[0458] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 E）中，L 为共价键，Q 为包含三个碳桥的杂环；并且 J 为嘧啶，其中各个 B—、Q 和 J 为任选取代的。

[0459] 在本公开的另一个优选实施方案（实施方案 F）中，L 为共价键，Q 为 2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷，并且 J 为嘧啶，其中各个 B—、Q 和 J 为任选取代的。

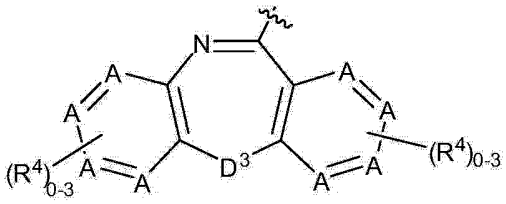
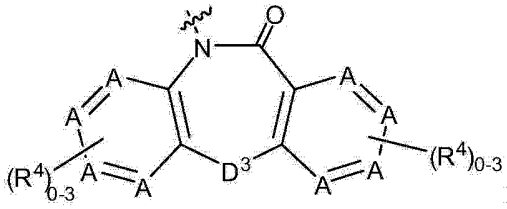
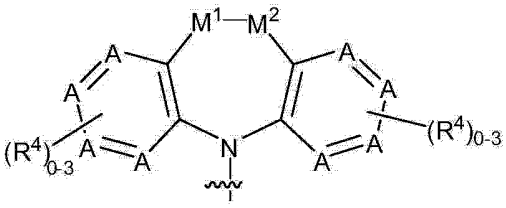
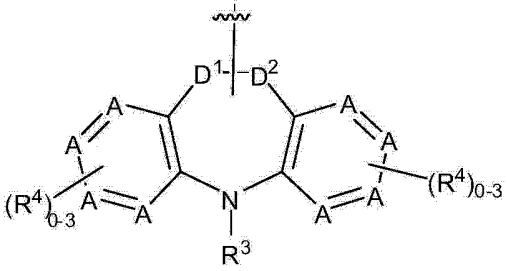
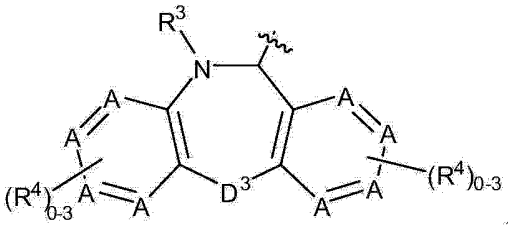
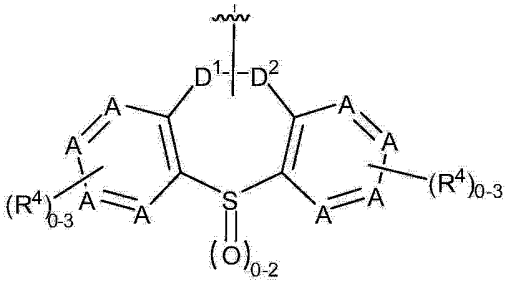
[0460] 在上述各项的优选实施方案（实施方案 G）中，B— 为任选取代的芳基或杂芳基，优选芳基，更优选苯基。

[0461] 在实施方案 A 至 F 各项的优选实施方案（实施方案 G-1）中，B— 为任选取代的杂芳基，优选吡啶。

[0462] 在本公开的 FTLD 靶向药物的优选实施方案（实施方案 H）中，B— 为选自以下的基：

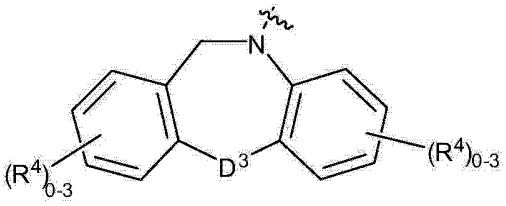
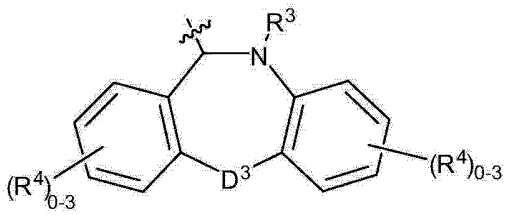
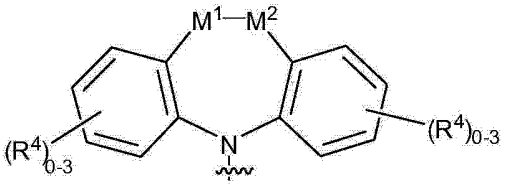
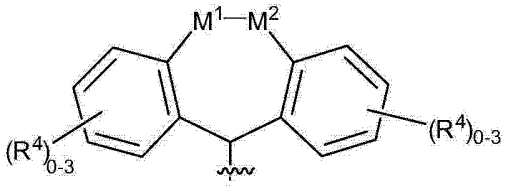
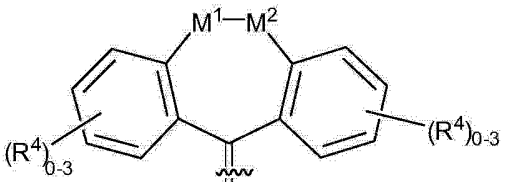
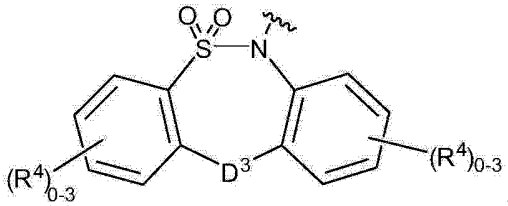
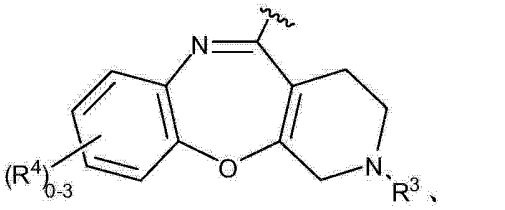
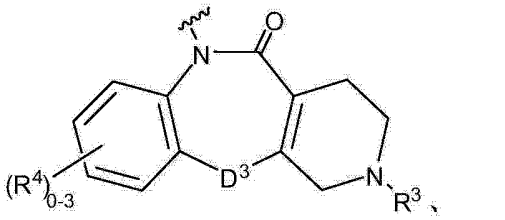
[0463]

CN 103561747 A 说 明 书 50/113 页 、

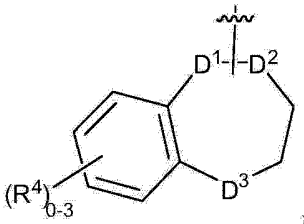

、

和

、

、

及

。

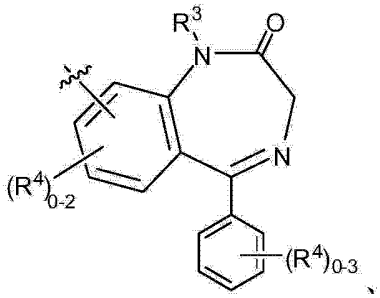
[0464] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案I）中，Ⓑ—为选自以下的基：

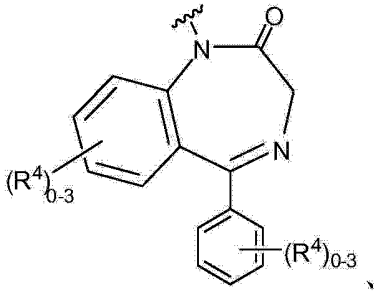
[0465]

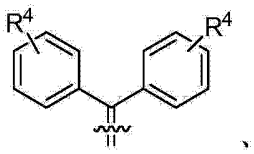

、

、

、

、

、

、

、

、

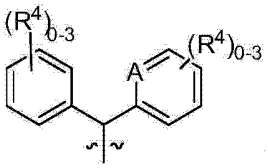
[0466]



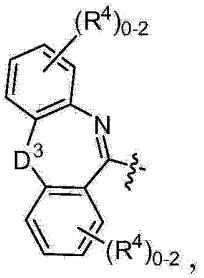




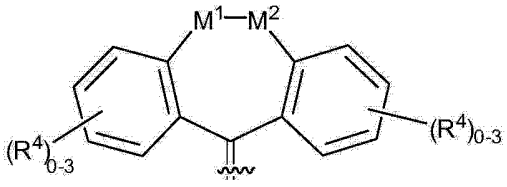




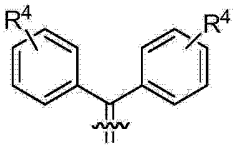
和



其中当 B— 为

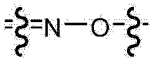


或

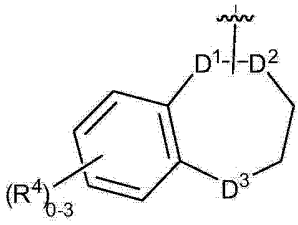


时，

[0467] Q 是 连接的，并且其中当 为



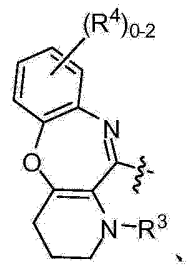
B—

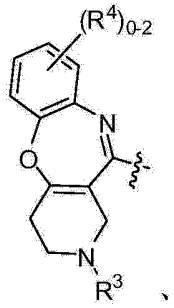


时，Q 是经 D^1-D^2 连接的。

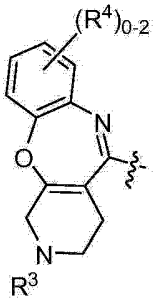
[0468] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 J）中，B—为选自以下的基：

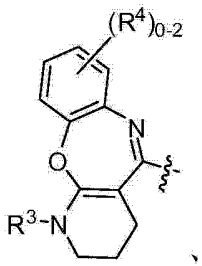
[0469]

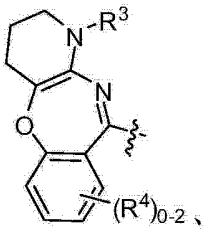


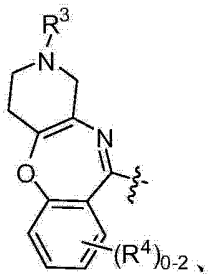


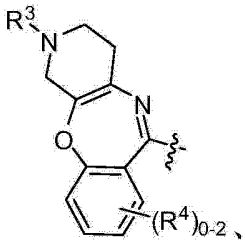
[0470]

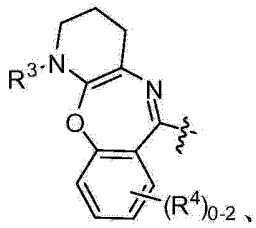


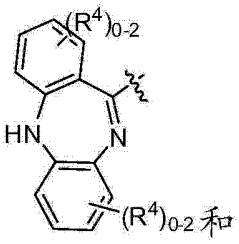


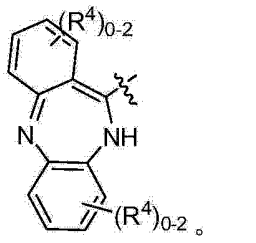






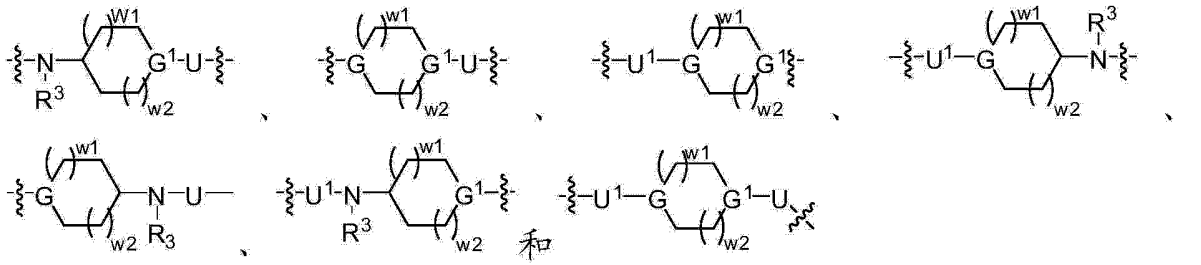






[0471] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 K）中，Q 为任选取代的选自以下的部分：

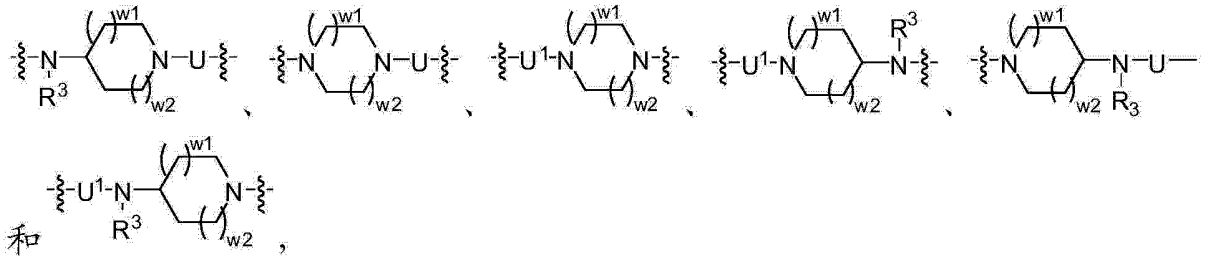
[0472]



[0473] 或者在可能的情况下，为其 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，其中 G 和 G^1 独立地选自 -CH- 和 N；w1 和 w2 独立地为 0、1、2 或 3，条件是当 G 和 G^1 两者都为 N 时，则 w1 和 W2 独立地为 1、2 或 3；并且其中各个环结构包含 0（即，键）、1、2 或 3 个在两个非相邻碳原子之间的碳桥，条件是当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基 - 或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 - 时 Ⓑ—不存在。排除任何桥原子，所述环大小优选地为 6、7、8 或 9 个环原子。

[0474] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 L）中，Q 为任选取代的选自以下的部分：

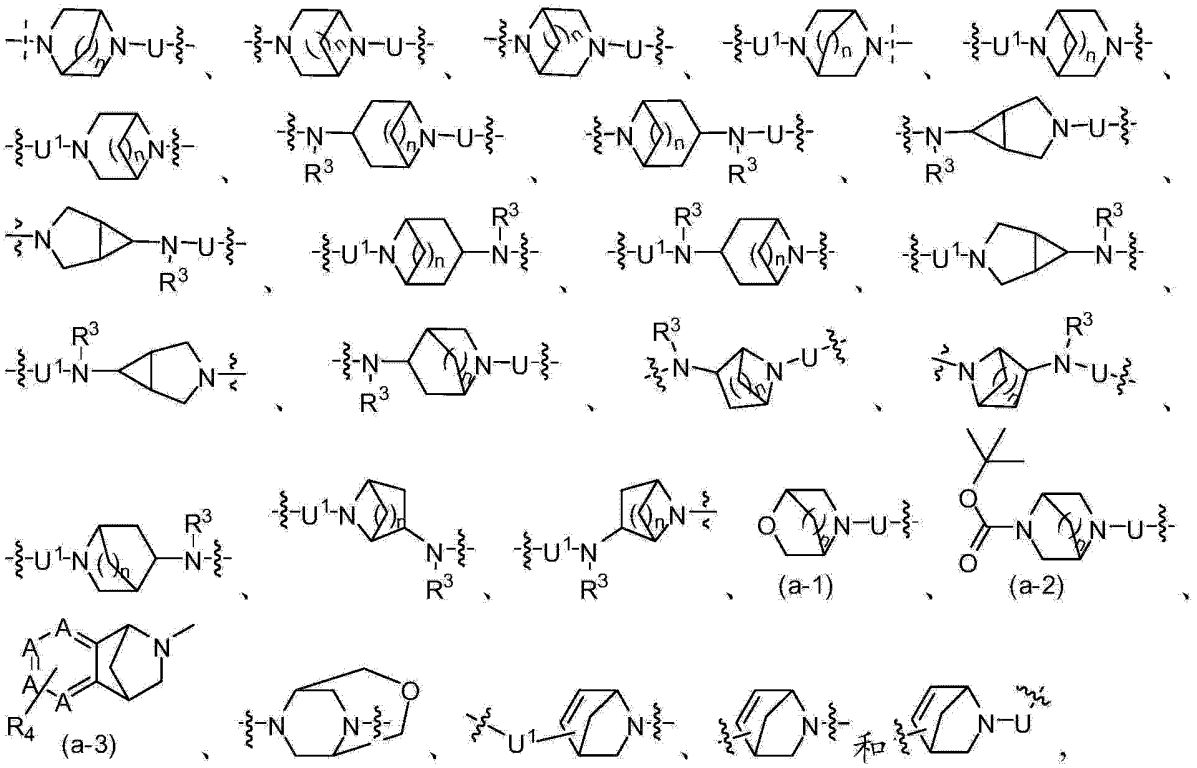
[0475]



[0476] 或者在可能的情况下，为其 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，其中 w1 和 w2 独立地为 0、1、2 或 3，条件是当所述环包含两个 N 原子时，则 w1 和 w2 独立地为 1、2 或 3；并且其中各个环结构包含 0（即，键）、1、2 或 3 个在两个非相邻碳原子之间的碳桥，条件是当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基 - 或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 - 时 Ⓑ—不存在。

[0477] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 M）中，Q 为任选取代的选自以下的部分：

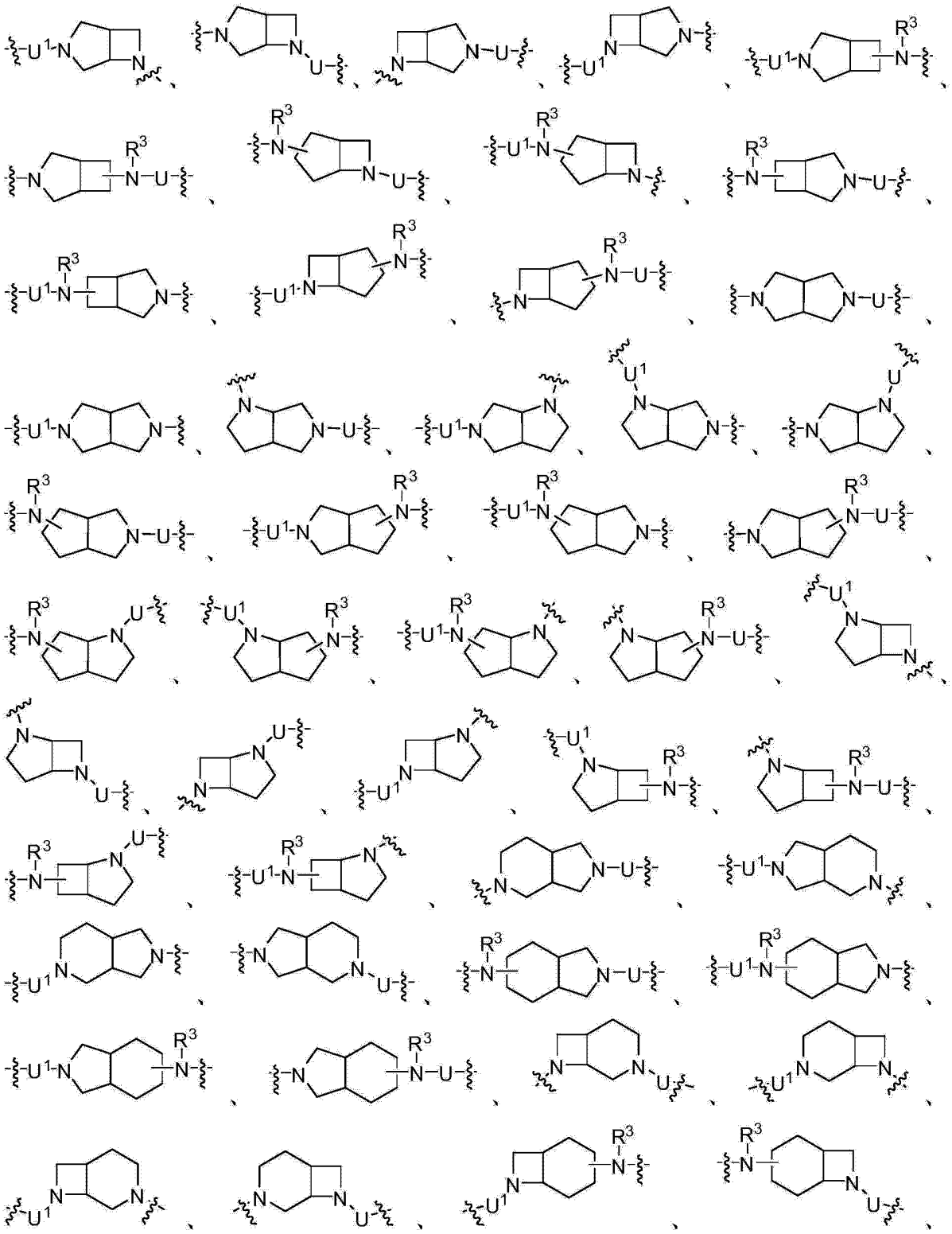
[0478]



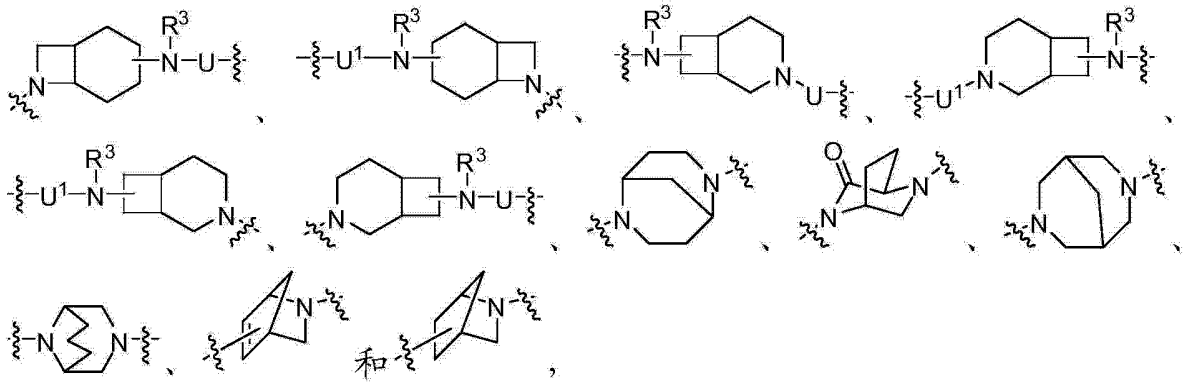
[0479] 或者其中可能时，为其 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，其中 n 为 1、2 或 3，并且其中当 Q 为结构 (a-1)、(a-2)、(a-3) 时或者当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基－或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基－时 B— 不存在。

[0480] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 N）中，Q 为任选取代的选自以下的部分：

[0481]



[0482]



[0483] 或者其中可能时，为其 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，其中当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基 - 或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 - 时 B —不存在。

[0484] 在本公开的 FTLD 靶向药物的优选实施方案（实施方案 0）中，

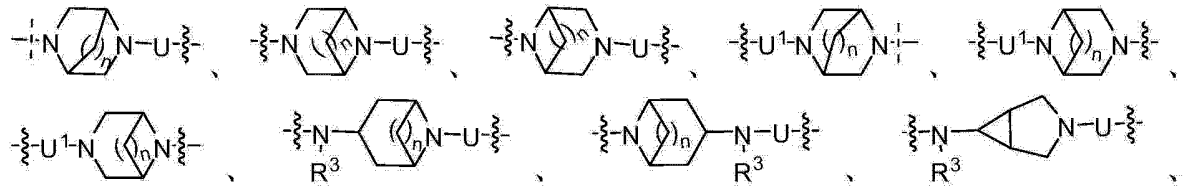
[0485] Z 为 $-N(R^1)(OR^2)$；

[0486] L 为共价键；

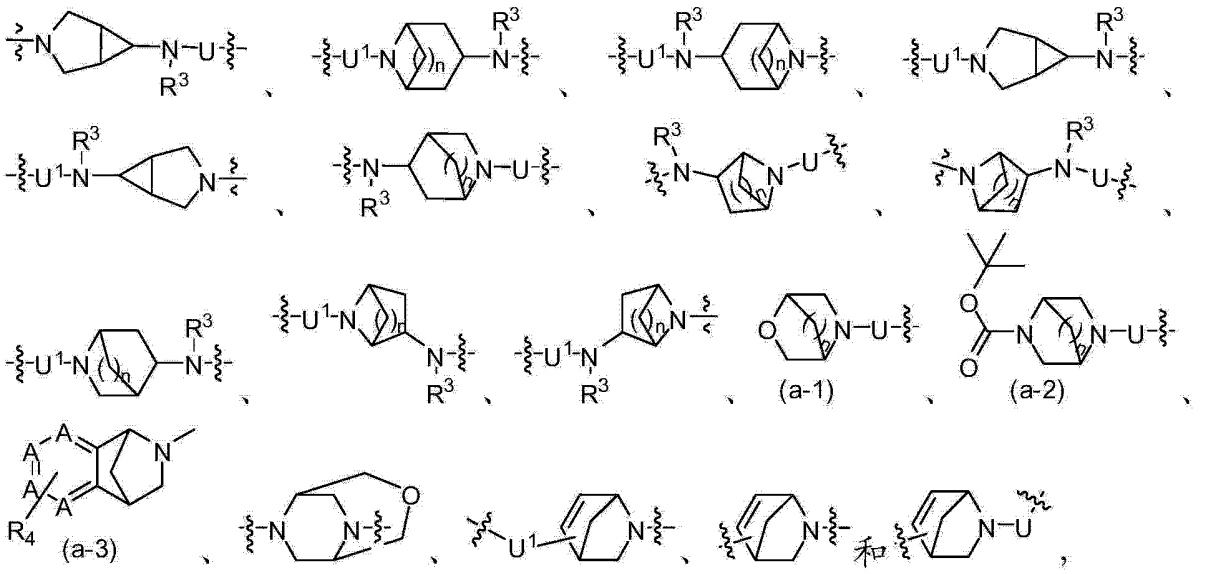
[0487] J 选自共价键、=CH-、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_8$ 杂烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_8$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_8$ 炔基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_4-C_6$ 杂环基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_2-C_6$ 烯基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烯基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基部分为任选取代的，其中当 J 为 =CH- 时，Q 为共价键并且 B 经 sp^2 碳与 J 连接；

[0488] Q 为选自以下的部分：

[0489]



[0490]



[0491] 或者为其任选取代的 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，其中 n 为 0、1、2 或 3；并且

[0492] U 选自 $-C_0-C_8$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、共价键和 $-O-C_2-C_4$ 烷基 -；并且

[0493] U^1 选自 H、$-C_0-C_8$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-O-C(S)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_8$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、共价键、$(R^3)(R^{3a})N-C_2-C_4$ 烷基 -、$-O-C_2-C_4$ 烷基 - 和 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 -；

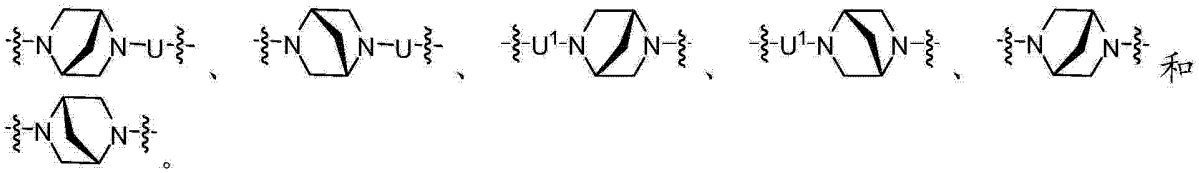
[0494] 其中当 Q 为结构 (a-1)、(a-2)、(a-3) 时或者当 U^1 为 H、$N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基 - 或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基 - 时 Ⓑ —不存在。

[0495] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 0 的优选实施方案（实施方案 0-1）中，J 选自 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_8$ 杂烷基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_4-C_6$ 杂环基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 杂烷基 -、$-C_4-C_6$ 杂环基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 炔基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_2-C_6$ 烯基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烯基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基芳基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基 $-C_0-C_6$ 烷基 -，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基部分为任选取代的。

[0496] 在实施方案 0-1 的优选实施方案（实施方案 0-2）中，J 为 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 - 或 $-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -。

[0497] 在实施方案 0-2 的优选实施方案（实施方案 0-3）中，Q 选自

[0498]



[0499] 在实施方案 0-3 的优选实施方案（实施方案 0-4）中，U 和 U^1 为共价键。

[0500] 在实施方案 0-3 的优选实施方案（实施方案 0-5）中，U 和 U^1 为 -C(O)-。

[0501] 在实施方案 0-3 的另一个优选实施方案（实施方案 0-6）中，部分 U 为 -C(O)-O-C_0-C_3 烷基 -。

[0502] 在实施方案 0-3 的另一个优选实施方案（实施方案 0-7）中，U^1 为 -C_0-C_3 烷基 -O-C(O)-。

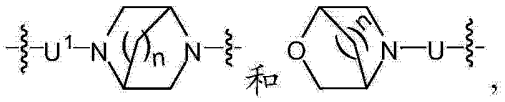
[0503] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 P）中，

[0504] J 选自 -C_1-C_8 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -C_2 烯基 -C_0-C_3 烷基、-C_0-C_6 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -C_2 烯基 -C_0-C_3 烷基、-C_0-C_6 烷基 - 芳基 -C_0-C_6 烷基 - 和 -C_0-C_6 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_6 烷基 -，其中各个取代基为任选取代的；

[0505] Q 选自共价键、-C_1-C_8 烷基 -、=N-O-、-C_0-C_6 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -C(O)-C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -$(CR^3{=}CR^3)_{1-2}$-C_0-C_6 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -$(C\equiv C)_{1-2}$-C_0-C_6 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -N(R^3)-C(O)-C_0-C_3 烷基 -，其中各个烷基和杂环基部分为任选取代的；

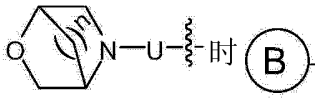
[0506] 或者

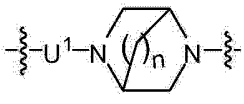
[0507] Q 选自：

[0508]  ，其中

[0509] U^1 选自 -C_0-C_8 烷基 -C(O)-C_0-C_3 烷基 -、-C_1-C_8 烷基 -、-C_0-C_8 烷基 -O-C(O)-C_0-C_3 烷基 - 和共价键；

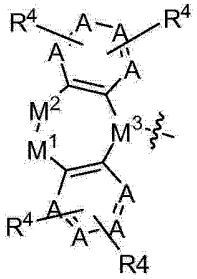
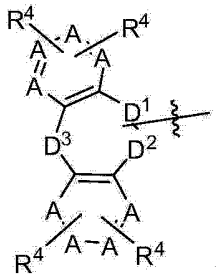
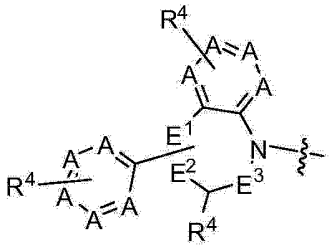
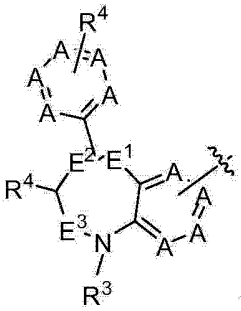
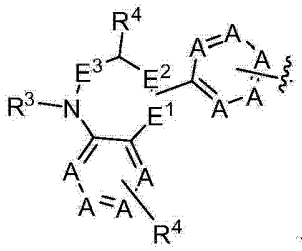
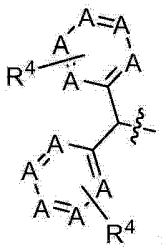
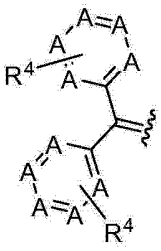
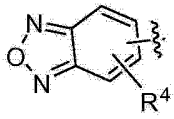
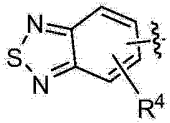
[0510] 其中，当 B 经 B 中的 N 与 Q 连接时，则 Q 选自共价键、-C(O)-C_1-C_3 烷基 -O-、-C_1-C_8 烷基 -、-C_0-C_6 烷基 -C(O)-C_0-C_3 烷基 -、-C_2-C_6 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 -、-C_1-C_6 烷基 -$(CR^3{=}CR^3)_{1-2}$-C_0-C_6 烷基 - 和 -C_1-C_6 烷基 -$(C\equiv C)_{1-2}$-C_0-C_6 烷基 -，其中各个烷基部分为任选取代的；

[0511] 条件是当 Q 为  时 B—不存在；并且

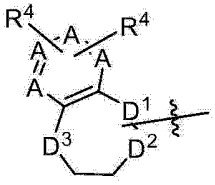
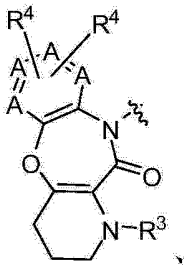
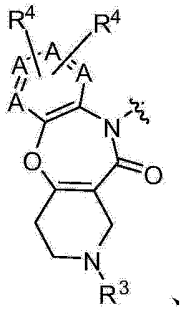
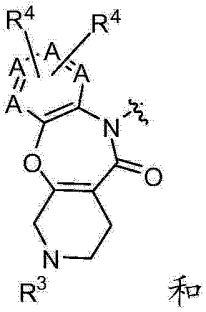
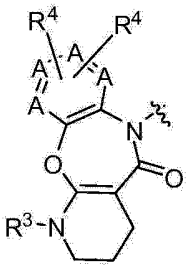
[0512] B—选自氢、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基 - 烷基 -、（杂芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 - 和（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -，各个取代基为任选取代的，条件是 Q 为  ；或者

[0513] Ⓑ—为选自以下的基：

[0514]

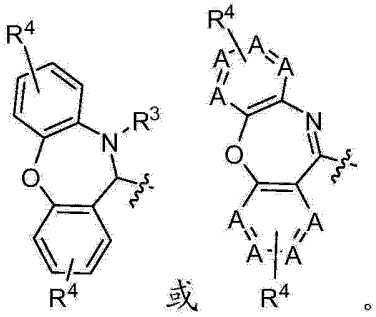

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0515]


、

、

、

和

。

[0516] 在实施方案 P 的优选实施方案（实施方案 P-1）中，Ⓑ—为

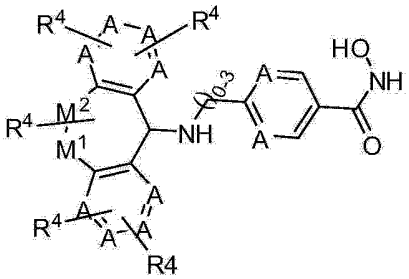
[0517]



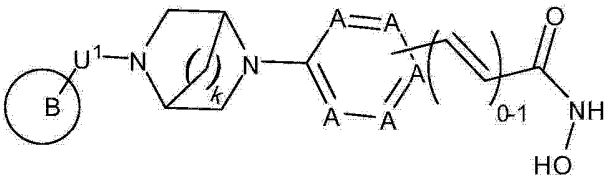
或 。

[0518] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 Q）中，所述化合物具有选自基团的结构，所述基团由以下取代基组成：

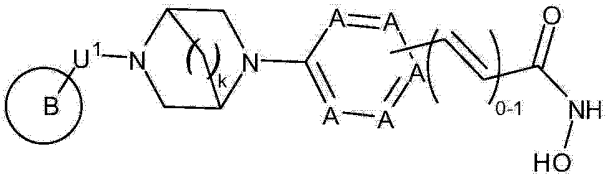
[0519]



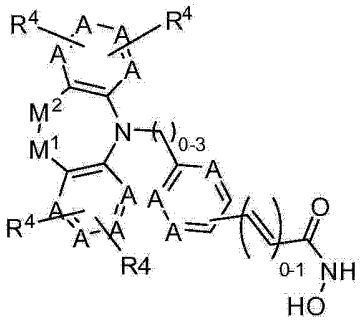
、



、

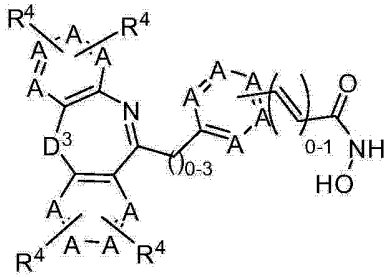


、

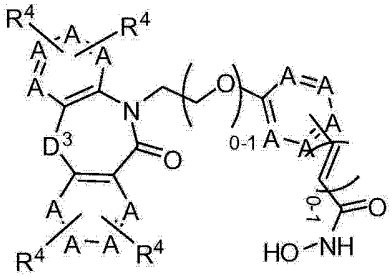


、

[0520]

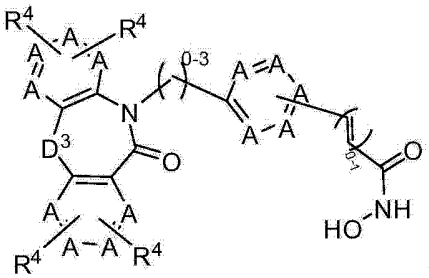


、



和

[0521]



，其中 k 为 0 或 3。

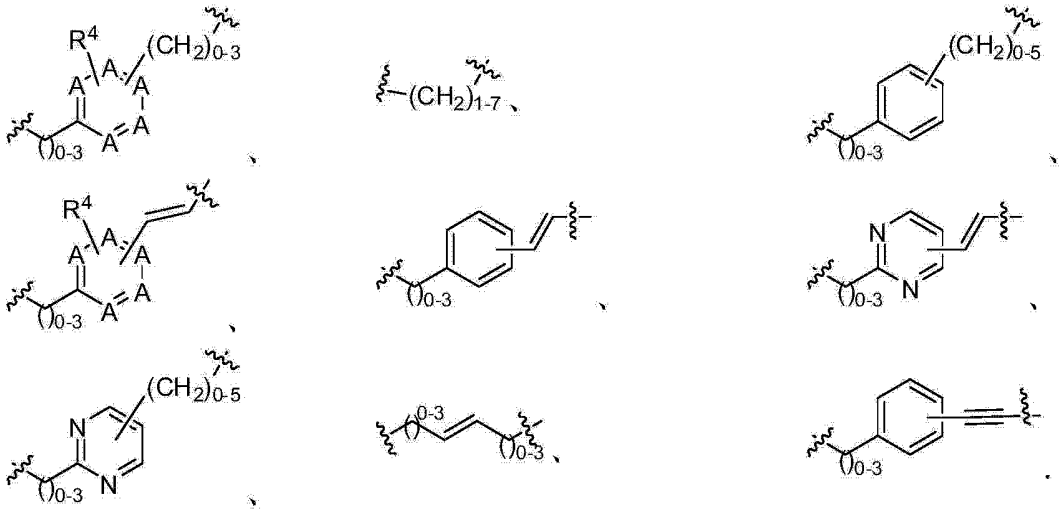
[0522] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案R）中，Z为$-NR^1OR^2$，R^1和R^2为H，并且L为共价键。

[0523] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案S）中，Z为H并且L为-N(OH)。

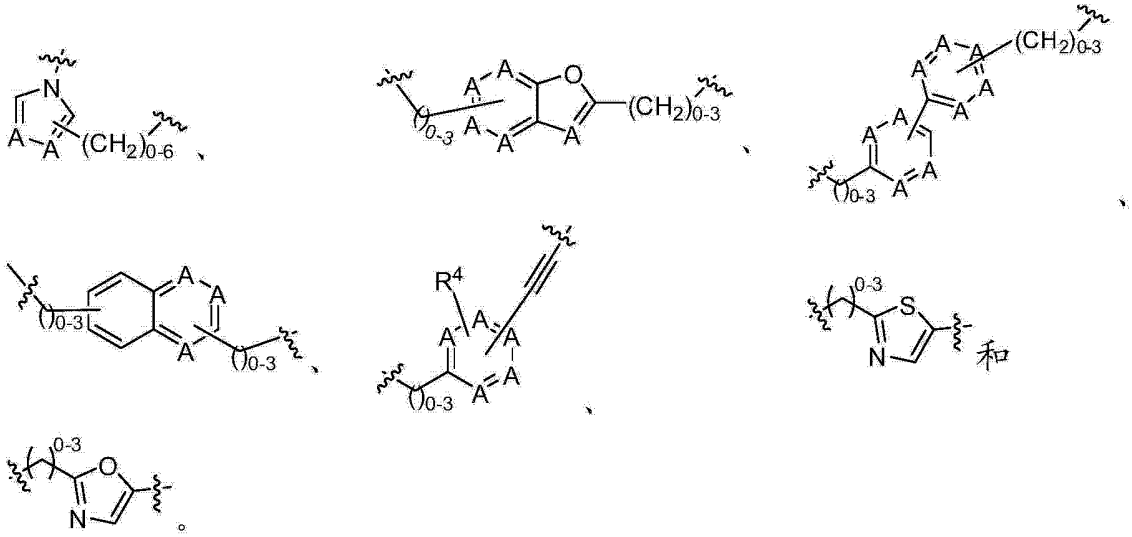
[0524] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案T）中，J选自$-C_1-C_8$烷基-、$-C_0-C_3$烷基$-C_1-C_8$烯基$-C_0-C_3-$烷基、$-C_0-C_6$烷基-芳基$-C_0-C_6$烷基-、$-C_0-C_6$烷基-芳基$-C_2-C_6$烯基、$-C_0-C_6$烷基-杂芳基$-C_0-C_6$烷基-和$-C_0-C_6$烷基-杂环基-杂芳基$-C_0-C_6$烷基-。

[0525] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案U）中，J选自

[0526]



[0527]



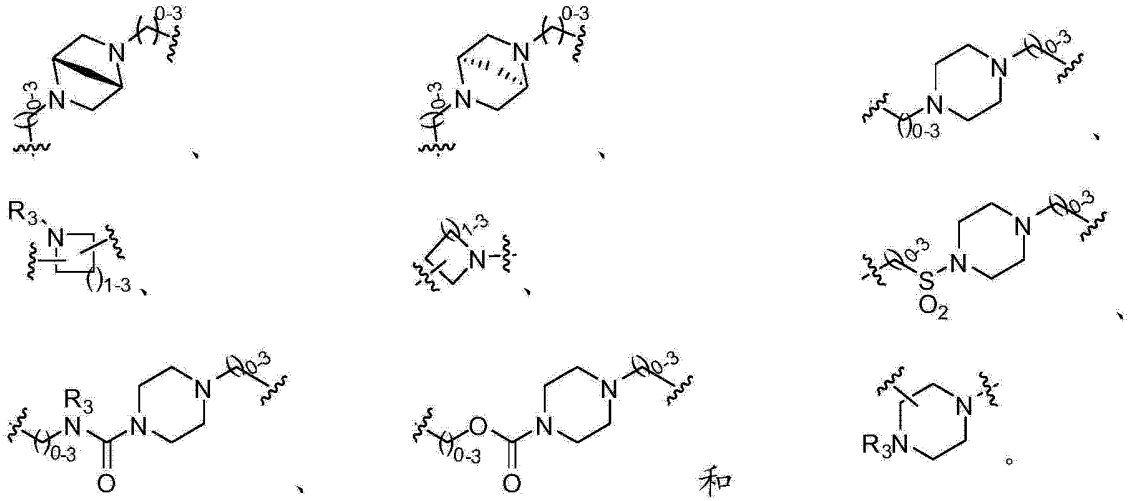
[0528] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案V）中，Q选自共价键、$-C_1-C_8$烷基-、=N-O-、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^3)-C_0-C_3$烷基-、$-C_0-C_6$烷基-杂环基$-C_0-C_3$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)-C_0-C_3$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-O-C_0-C_3$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-(CR^3=CR^3)_{1-2}-C_0-C_6$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-(C\equiv C)_{1-2}-C_0-C_6$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$烷基-、$-C_0-C_6$烷基$-N(R^3)-C(O)-$烯基$-C_0-C_4$烷基-、$-C_0-C_6$

烷基 $-C(O)-N(R^3)-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-SO_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-SO_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C=N-O-C_0-C_3$ 烷基 -、- 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-SO_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-SO_2-N(R^3)-$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-O-$，其中各个烷基、杂环基和烯基部分为任选取代的。

[0529] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 W）中，Q 选自共价键、$=N-O-$、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R_3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR_3-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_0-C_3$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3-$ 烷基。

[0530] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 X）中，Q 选自

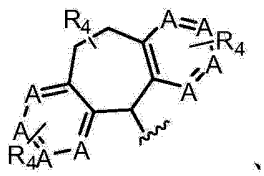
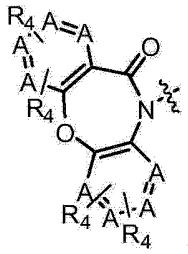
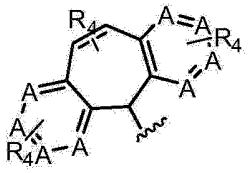
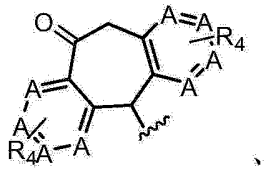
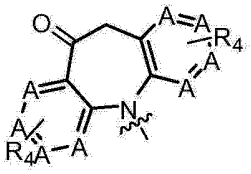
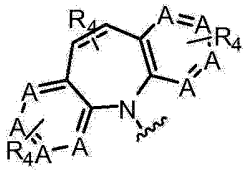
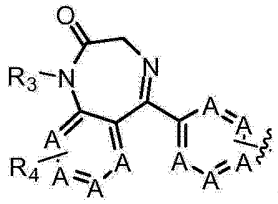
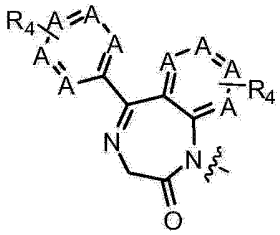
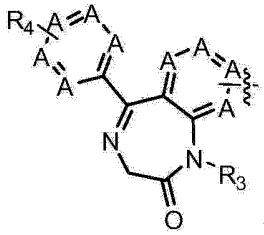
[0531]



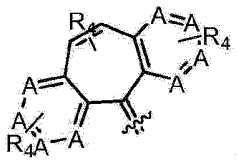
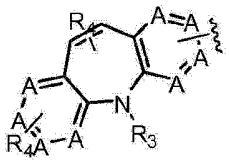
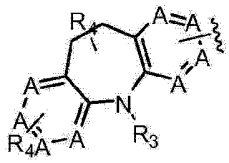
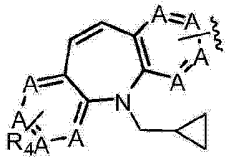
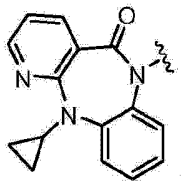
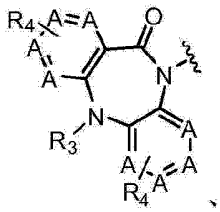
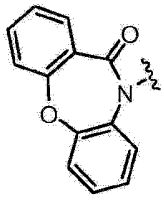
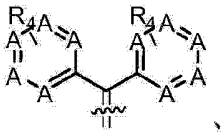
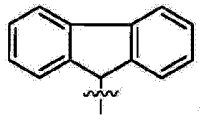
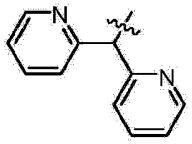
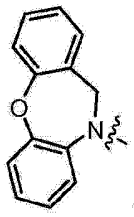
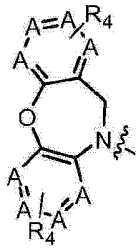
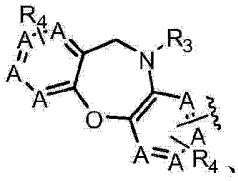
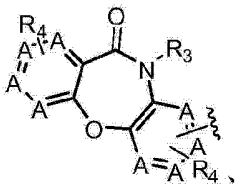
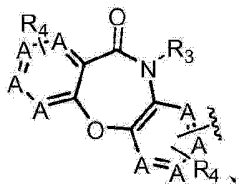
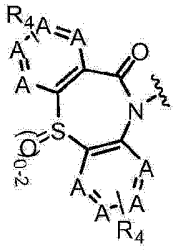
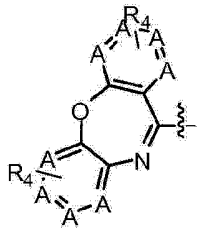
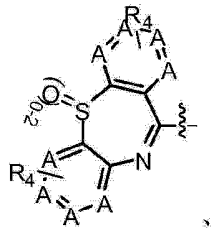
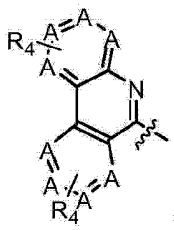
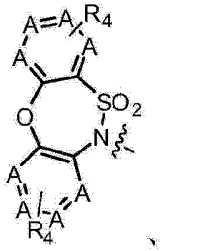
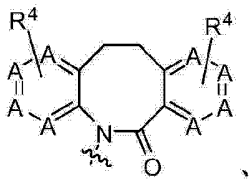
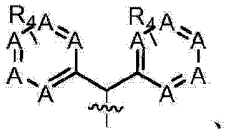
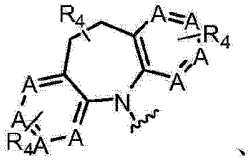
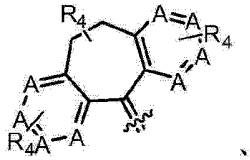
[0532] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 Y）中，(B)—选自芳基、芳基 - 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - 烷基 -、（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -、（芳基）（杂芳基）CH-C_0-C_6 烷基 -、（杂芳基）$_2$CH-C_0-C_6 烷基 - 和（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -C(O)-，其中各个基团任选地取代有 1、2、3 或 4 个取代基，所述取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、C_1-C_6 烷基、硝基、氰基、C_2-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷基氨基和 CF_3。

[0533] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 Z）中，(B)—选自

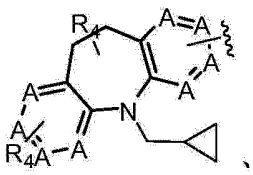
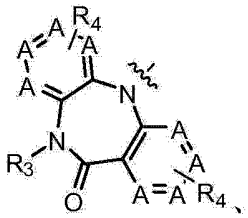
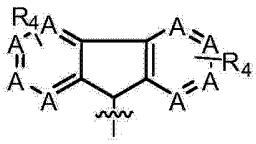
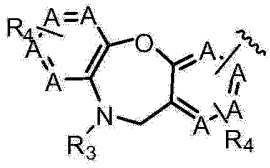
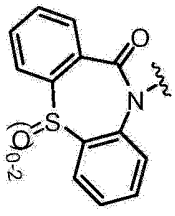
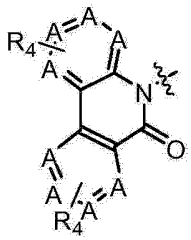
[0534]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0535]

[0536]

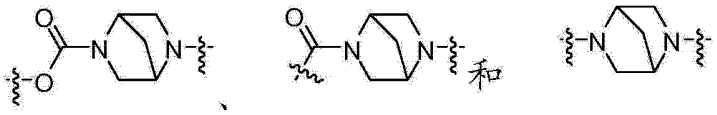

、

、

、

、

和

。

[0537] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案AA）中，J的各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6烯基、C_2-C_3炔基、C_2-C_4烷基-OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6环烷基、-烷基-C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

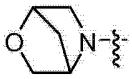
[0538] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案BB）中，Q选自共价键、-C_1-C_8烷基-、=N-O-、-C_0-C_6烷基-N(R^3)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-C(O)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-O-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-(CR^3=CR^3)$_{1-2}$-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-(C≡C)$_{1-2}$-C_0-C_6烷基-、-C_0-C_6烷基-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-N(R^3)-C(O)-烯基-C_0-C_4烷基-、-C_0-C_6烷基-C(O)-N(R^3)-C_0-C_4烷基-、-C_0-C_6烷基-SO_2-N(R^3)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-N(R^3)-SO_2-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-N(R^3)-S(O)$_2$-N(R^3)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-S-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-S(O)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-S(O)$_2$-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_3烷基-C=N-O-C_0-C_3烷基-、-杂环基-C_0-C_3烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-SO_2-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-C(O)-C_0-C_6烷基-桥连的杂环基-C_0-C_3烷基-、-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-O-C(O)-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-O-C(S)-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-N(R^3)-S(O)$_2$-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-、-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-SO_2-N(R^3)-、-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-C(O)-N(R^3)-和-C_0-C_6烷基-杂环基-C_0-C_3烷基-C(O)-O-，其中各个烷基、杂环基和烯基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6烯基、C_2-C_3炔基、C_2-C_4烷基-OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6环烷基、-烷基-C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

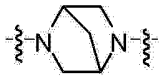
[0539] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案CC）中，Q为任选取代的(1R,4R)或(1S,4S)2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷对映异构体或者对映异构体的混合物，优选(1R,4R)对映异构体，更优选(1S,4S)对映异构体，Q选自：

[0540]



[0541] 或者

[0542] Q 为  并且 B—不存在；或者

[0543] Q 为  并且 B—为 H。

[0544] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 DD）中，当 B—经 B—中的 N 与 Q 连接时，则 Q 选自 $-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_1-C_6$ 烷基 $-(CR^3=CR^3)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_1-C_6$ 烷基 $-(C\equiv C)_{1-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C(O)-O-C_0-C_4$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_3$ 烷基 $-N(R^3)-S(O)_2-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S(O)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基、$-C_2-C_3$ 烷基 $-C=N-O-C_0-C_3$ 烷基、$-SO_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(O)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-O-C(S)-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-N(R^3)-S(O)_2-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-S(O_2)-N(R^3)-$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 $-C(O)-O-$，其中各个烷基、杂环基和烯基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 $-OR^1$、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-C_3-C_6$ 环烷基、- 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基，并且其中所述杂环基部分任选地具有 $-(CH_2)_{0-3}-$ 的桥。

[0545] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 EE）中，各个 R_3 独立地选自 -H、烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 $-OR^1$、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-C_3-C_6$ 环烷基、- 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、杂芳基和共价键，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 $-OR^1$、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-C_3-C_6$ 环烷基、- 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

[0546] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 FF）中，Q-J-L 选自 $-C_3-C_8$ 烷基 -、$-C(O)-C_3-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-O-C_3-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_1-C_4$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$=N-O-C_1-C_8$ 烷基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_3$ 烯基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_3$ 炔基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_3$ 烯基 -、$=N-O-C_0-C_3$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_3$

炔基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_1-C_3 烯基 -、-C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_1-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 -C(O)-N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 芳基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 烯基、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 炔基、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂环基 -C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 炔基 -、-C_2-C_4 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -、-C_2-C_4 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_2-C_4 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 烯基、-C_2-C_4 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 炔基、-C_2-C_4 烷基 -O-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基、-C_2-C_4 烷基 -O-C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 烯基 - 和 -C_2-C_4 烷基 -O-C_1-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_2-C_3 炔基 -，其中各个烷基、烯基、芳基、炔基、杂芳基和杂环基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 -OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6 环烷基、- 烷基 -C_3-C_6 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

[0547] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 GG）中，

[0548] B—选自氢、芳基、芳基 - 烷基 -、杂芳基、杂芳基 - 烷基 -、（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -、（芳基）（杂芳基）CH-C_0-C_6 烷基 -、（杂芳基）$_2$CH-C_0-C_6 烷基 - 和（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -C(O)-，各个基团任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 -OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6 环烷基、- 烷基 -C_3-C_6 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基，条件是 Q 的变量 n 为 0、1 或 3。

[0549] 在另一个优选实施方案（实施方案 HH）中，B—选自结构 (b-1) 至 (b-121) 并且 Q-J-L 一起形成选自以下的基团：-C_3-C_8 烷基 -、-C(O)-C_3-C_8 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -O-C_3-C_8 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -C_1-C_4 烯基 -C_0-C_3 烷基 -、=N-O-C_1-C_8 烷基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烯基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 炔基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烯基 -、=N-O-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_4 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_1-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 - 杂芳基 -C_1-C_3 炔基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_0-C_3 烷基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3 烷基 - 芳基 -C_2-C_3 烯基 -、-C_0-C_3 烷基 -N(R^3)-C_0-C_3

烷基－芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－N(R^3)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4烯基、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4烯基、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4烯基、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4烯基、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4炔基、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4炔基、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4炔基、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4炔基、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_0-C_3烷基－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－N(R^3)－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_0-C_3烷基－O－C(O)－杂环基－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、－C_2-C_4烷基－O－C_0-C_3烷基－芳基－、－C_2-C_4烷基－O－C_0-C_3烷基－芳基－C_0-C_3烷基－、－C_2-C_4烷基－O－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4烯基、－C_2-C_4烷基－O－C_0-C_3烷基－芳基－C_2-C_4炔基、－C_2-C_4烷基－O－C_0-C_3烷基－杂芳基－C_0-C_3烷基、－C_2-C_4烷基－O－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3烯基－、－C_2-C_4烷基－O－C_1-C_3烷基－杂芳基－C_2-C_3炔基－、

[0550] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－杂芳基－C_0-C_6烷基－、

[0551] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－N(R^3)－杂芳基－C_0-C_6烷基－、

[0552] －C_0-C_6烷基－U－N(R^3)－桥连的杂环基－杂芳基－C_0-C_6烷基－、

[0553] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－芳基－C_0-C_6烷基－、

[0554] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－N(R^3)－芳基－C_0-C_6烷基－、

[0555] －C_0-C_6烷基－U－N(R^3)－桥连的杂环基－芳基－C_0-C_6烷基－、

[0556] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－芳基－C_2-C_6烯基－、

[0557] －C_0-C_6烷基－U－桥连的杂环基－N(R^3)－芳基－C_2-C_6烯基－、

[0558] －C_0-C_6烷基－U－N(R^3)－桥连的杂环基－芳基－C_2-C_6烯基－、

[0559] $-C_0-C_6$ 烷基 -U- 桥连的杂环基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0560] $-C_0-C_6$ 烷基 -U- 桥连的杂环基 $-N(R^3)$ - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0561] $-C_0-C_6$ 烷基 $-U-N(R^3)$ - 桥连的杂环基 - 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0562] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0563] $-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)$ - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0564] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0565] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0566] $-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)$ - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0567] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、

[0568] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0569] $-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)$ - 桥连的杂环基 -U- 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0570] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0571] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、

[0572] $-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)$ - 桥连的杂环基 -U- 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -，以及

[0573] $-C_0-C_6$ 烷基 - 桥连的杂环基 $-N(R^3)-U-$ 杂芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -，

[0574] 其中各个烷基、烯基、芳基、炔基、杂芳基和杂环基部分为任选取代的；并且其中所述桥为亚甲基或亚丙基。

[0575] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 II）中，B-Q-J-L- 一起，其中各个所述 B-Q-J-L 基团任选地取代有至多 4 个取代基，所述取代基独立地选自羟基、氨基、卤素、C_1-C_6 烷基、硝基、氰基、C_2-C_6 烷氧基、C_1-C_6 氨基和 CF_3、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 $-OR^1$、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-C_3-C_6$ 环烷基、- 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基和烷基杂芳基。

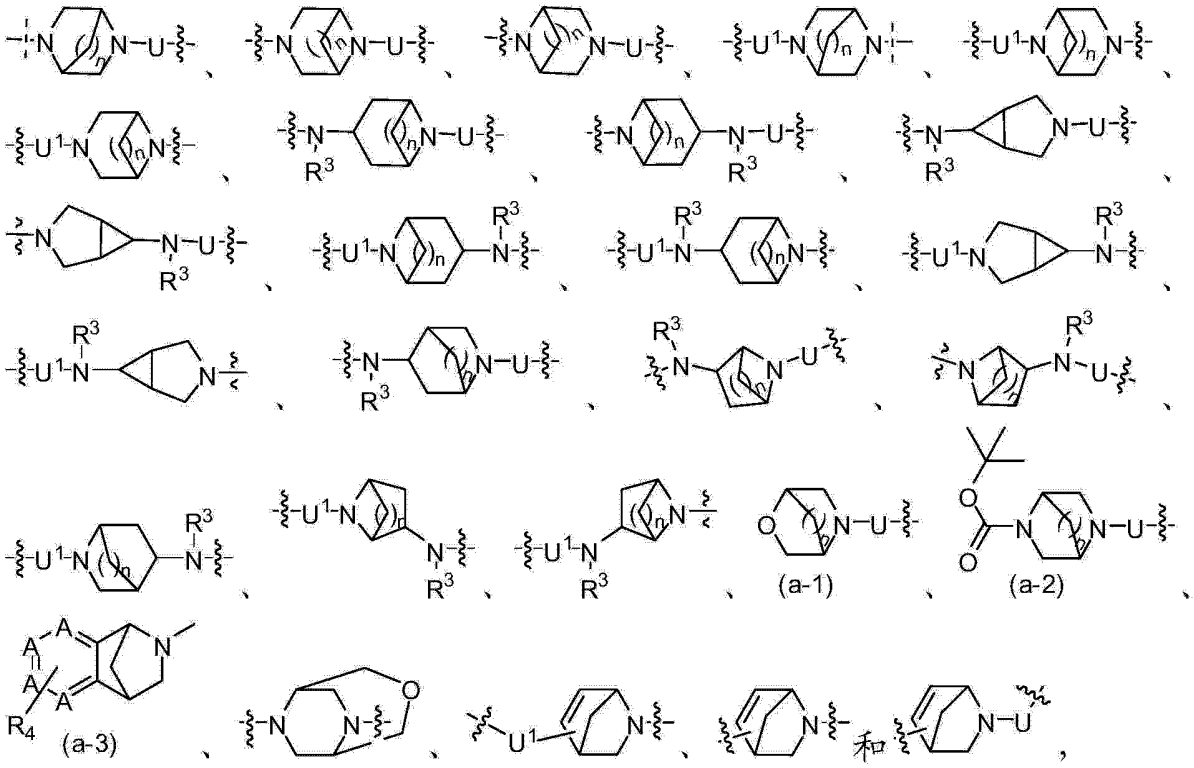
[0576] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 JJ）中，R^4 独立地选自 -H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_1-C_6 烷基 $-R^3$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OR^3$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OR^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-OR^3$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^3R^{3a}$、$-CH=CH-C(O)-OR^3$、$-CH=CH-C(O)-N(R^3)(R^{3a})$、$-N(R^3)-C(O)-CF_3$、$-N(R^3)-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-N(R^3)-C(O)-C_1-C_6$ 烷基 $-R^3$、$-N(R^3)-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基 $-R^3$、$-S(O)_2-N(R^3)R^{3a}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-N(R^3)(R^{3a})$、$-S-R^3$、$-S(O)-C_1-C_6$ 烷基 $-R^3$、$-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基 $-R^3$，C_3-C_6 环烷基、杂环基、C_4-C_7 杂环基 $-R^3$、$-O-C_2-C_4$ 烷基 - 杂环基、-O- 杂环基 $-C(O)-OR^3$、$-O-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-O-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基、$-O-C(O)-NR^3-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-O-C(O)-NR^3-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基、$-O-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基芳基、$-O-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基 - 杂芳基、$-N(R^3)-C_2-C_4$ 烷基 - 杂环基、$-N(R^3)C(O)N(R^3)-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基 $-R^3$、$-C_0-C_4$ 烷基 $-OC(O)-R^3$、$-C_0-C_4$ 烷基 $-N(R^3)C(O)-O-R^3$、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基 $-C(O)-O-R^3$、$-N(R^3)-C_2-C_4$ 烷基 - 杂环基、F、Cl、Br、I、NO_2、$-CF_3$、$-SO_3H$、-CN、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基、杂芳基、$-C_1-C_6$ 烷基杂芳基，其中上述 R^4 的各个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 $-OR^1$、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、$C(O)CF_3$、$-C(O)-NH_2$、$-C_3-C_6$ 环烷基、- 烷基 $-C_3-C_6$ 环烷基、$-C_1-C_6$ 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

[0577] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 KK）中，R^{3a} 独立地

选自 -H、烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 -OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6 环烷基、- 烷基 -C_3-C_6 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基、共价键，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自烷基、杂环基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_3 炔基、C_2-C_4 烷基 -OR^1、杂烷基、杂芳基、C_0-C_6 烷基杂芳基、C(O)CF_3、-C(O)-NH_2、-C_3-C_6 环烷基、- 烷基 -C_3-C_6 环烷基、-C_1-C_6 烷基芳基、芳基、烷基杂芳基和杂芳基。

[0578] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 LL）中，Q 选自：

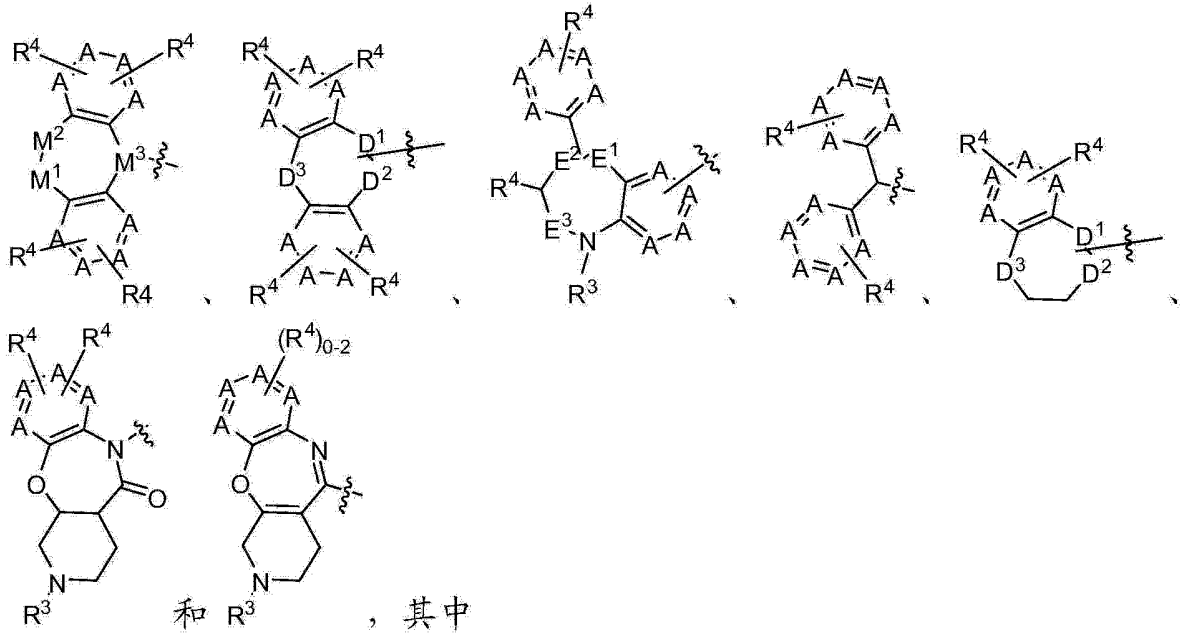
[0579]



[0580] 或者为其任选取代的 (R,R) 或 (S,S) 对映异构体或者对映异构体的混合物，优选 (R,R) 对映异构体，更优选 (S,S) 对映异构体，各个对映异构体任选地取代有选自以下的取代基：卤素、烷基和芳基。

[0581] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 MM）中，B—选自：

[0582]



[0583] $-M^1-M^2-$ 为 -CH=CH- 或 $-CH_2-CH_2-$；

[0584] A 选自 N、$C(R^4)$ 和 CH；

[0585] Z 为 -NHOH；

[0586] L 为共价键；

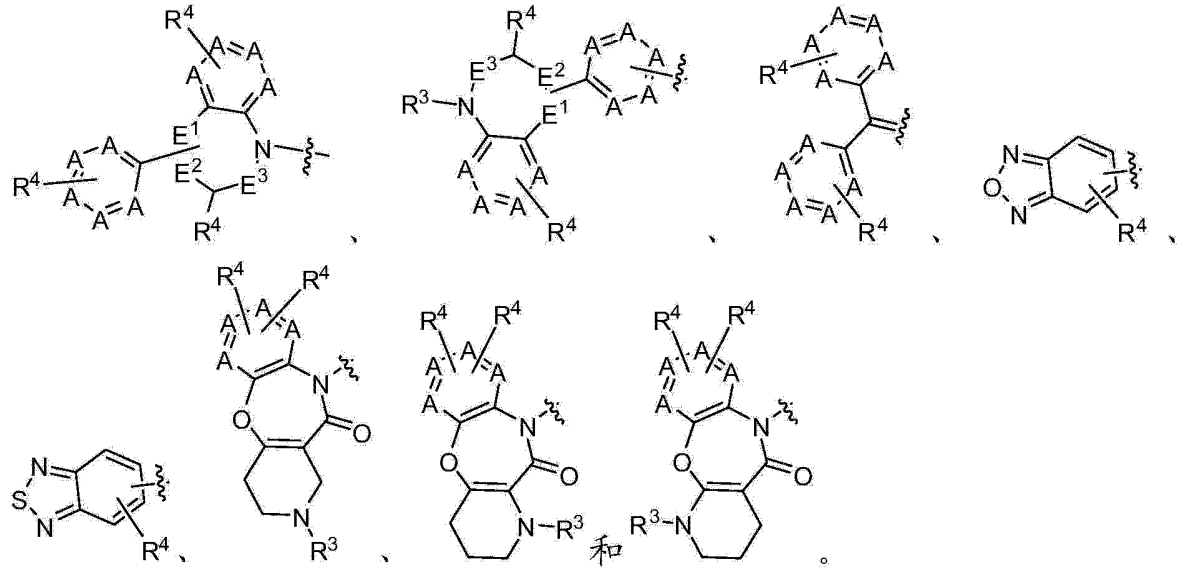
[0587] J 选自 $-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 - 和 -CH= ；并且

[0588] Q 选自共价键、=N-O-、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -。

[0589] 在实施方案 MM 的优选实施方案（实施方案 MM-1）中，

[0590] Ⓑ—还选自：

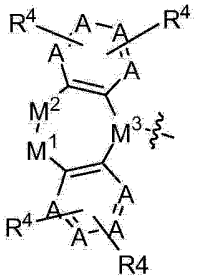
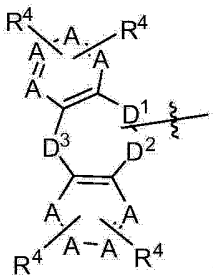
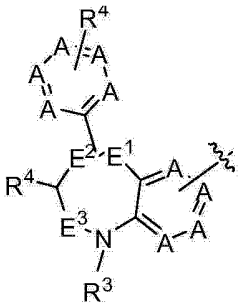
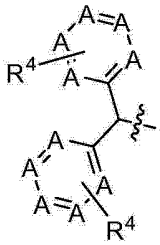
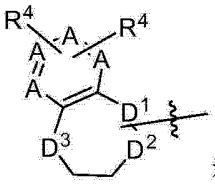
[0591]

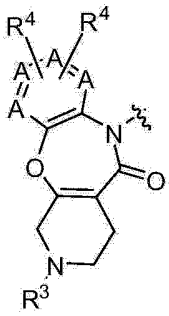


[0592] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 NN）中，

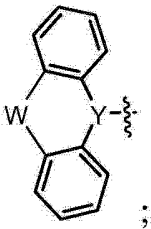
[0593] B—选自：

[0594]

 、  、  、  、  和

[0595]  并且；

[0596] Q 为 $-C_0-C_6$ 烷基 -。

[0597] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 00）中，B—为任选取代的  ；

[0598] W 为 -CH=CH- 或 $-CH_2-CH_2-$；

[0599] Y 选自 N、$C(R^4)$ 和 CH；

[0600] Z 为 -NHOH；

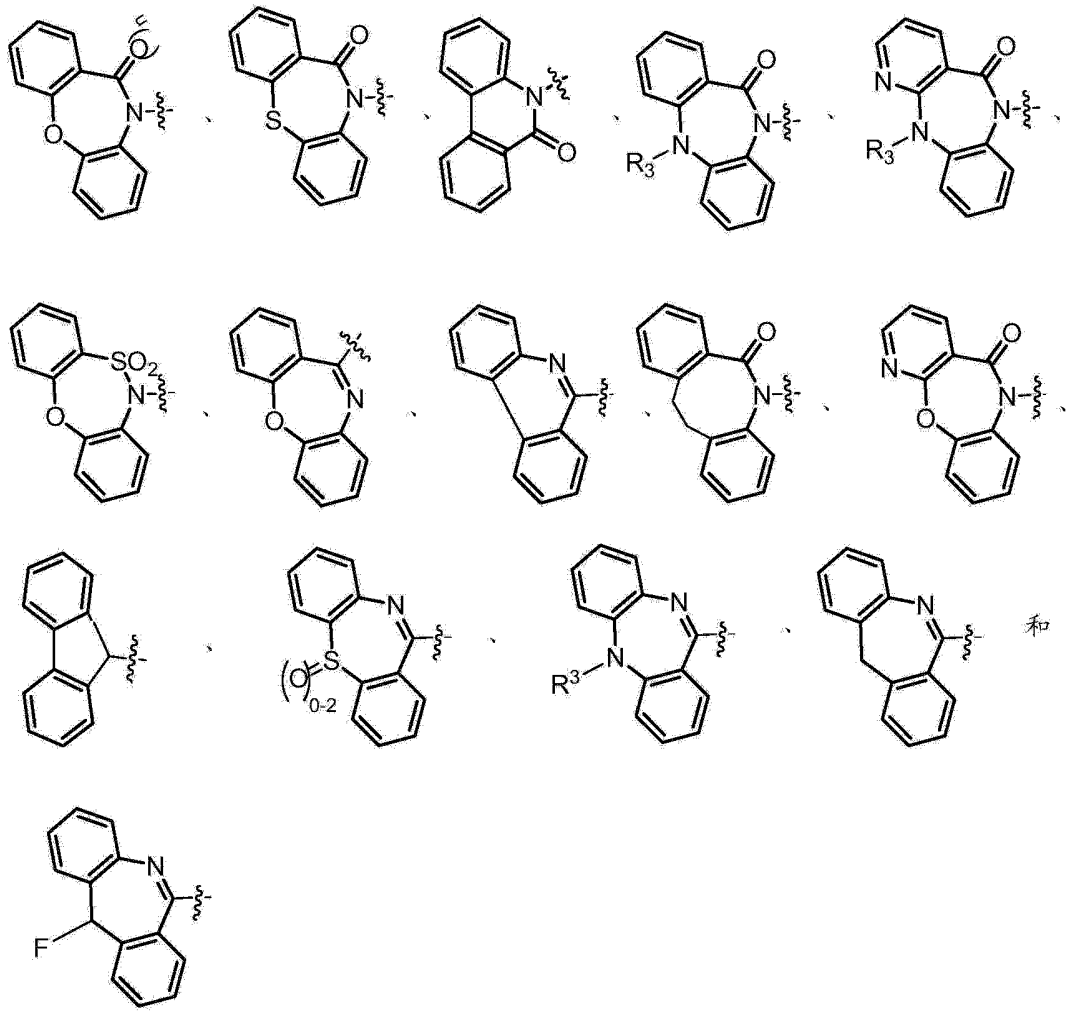
[0601] L 为共价键；

[0602] J 选自 $-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 - 和 -CH=；并且

[0603] Q 选自共价键、=N-O-、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-N(R^3)-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_3$ 烷基 -。

[0604] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 PP）中，B—选自

[0605]



[0606] 各个取代基在苯环上任选地取代有一个或两个 R^4；

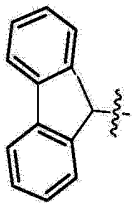
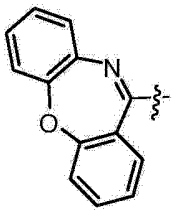
[0607] Z 为 $-NR^1OR^2$ 或 H；

[0608] R^1 和 R^2 为 -H；

[0609] L 为共价键或 -N(OH)-；

[0610] J 为 $-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_3$ 烷基 $-C_2-C_6$ 烯基 $-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 - 和 $-C_2-C_6$ 烯基 - 芳基 $-C_0-C_6$ 烷基 -；

[0611] Q 选自共价键、$-C_1-C_3$ 烷基 -(C ≡ C)$-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_1-C_3$ 烷基 -(CH=CH)$-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 -O$-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_2-C_6$ 烷基 -C(O)$-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_2-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -；或者

[0612] 当 B— 为  或  时，Q 选自共价键、$-C_1-C_3$ 烷基 -(C ≡ C)$-C_0-C_3$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_1-C_3$ 烷基 -(CH=CH)$-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 -O$-C_0-C_3$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 -C(O)$-C_0-C_3$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C_0-C_3$ 烷基 -；

[0613] 并且

[0614] R^3 为 H 或环烷基。

[0615] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 QQ）中，

[0616] B—选自（芳基）$_2$-CH-C_0-C_6 烷基 -、（芳基）$_2$-C_1-C_6 烷基 - 和（杂芳基）$_2$-C_1-C_6 烷基 -，其中各个芳基、烷基和杂芳基部分为任选取代的；

[0617] Z 为 NHOH；

[0618] Q 选自 -C_0-C_6 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_6 烷基 -、=N-O-、-C_0-C_6 烷基 - 杂环基 -C_0-C_3 烷基和 -C_0-C_6 烷基 -O-C_0-C_3 烷基；

[0619] J 为 -C_0-C_6 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_6 烷基；并且

[0620] L 为共价键。

[0621] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 RR）中，

[0622] B—选自芳基和（芳基）2- 烷基，各个取代基为任选取代的以及为 H；

[0623] Q 选自 -C_0-C_6 烷基 - 桥连的杂环基 -C_0-C_3 烷基 - 和 C_0-C_4 烷基 -O-C(O)-C_0-C_3 烷基

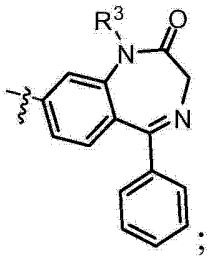
；

[0624] J 为 -C_0-C_6 烷基 - 杂芳基 -C_0-C_6 烷基；

[0625] L 为共价键；并且

[0626] Z 为 NHOH。

[0627] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 SS）中，

[0628] B— 为 

；

[0629] Z 为 -NHOH；

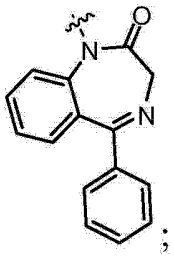
[0630] R^3 为 H 或烷基；

[0631] L 为共价键；

[0632] J 为 -C_1-C_8 烷基 - 或 -C_0-C_3 烷基 -C_1-C_8 烯基 -C_0-C_3 烷基 -；并且

[0633] Q 为共价键。

[0634] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 TT）中，

[0635] B— 为 

；

[0636] Z 为 -NHOH；

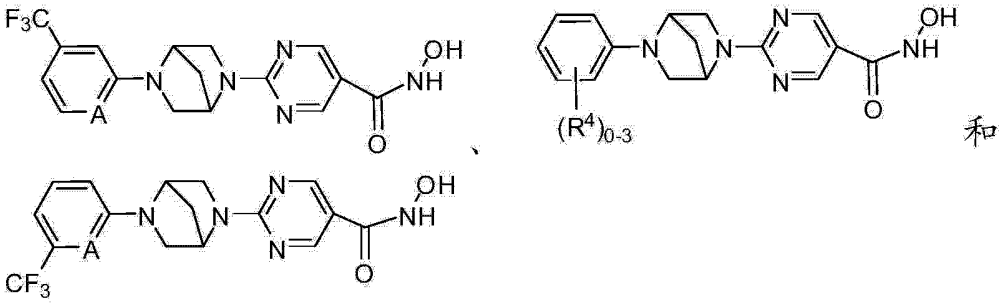
[0637] L 为共价键；

[0638] J 为 $-C_1-C_8$ 烷基 - 或 $-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C_2-C_6$ 烯基 -；并且

[0639] Q 为共价键。

[0640] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 UU）中，所述化合物选自下列结构中的一种：

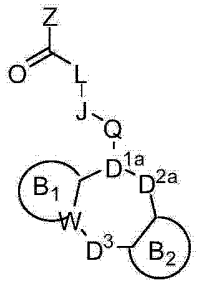
[0641]



[0642] 其中 R^4 如对实施方案 (A) 所定义，并且 A 选自 N 和 -CH=。

[0643] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 VV）中，所述化合物为式 II 所代表的化合物，以及其 N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物，以及外消旋和非外消旋的对映异构体 (scalemic) 混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式 II 为：

[0644]



(II)

[0645] 其中

[0646] Z 选自 $-N(R^1)OR^2$ 和 H；

[0647] L 选自共价键和 $-N(OR^2)-$；

[0648] 其中，当 L 为 $-N(OR^2)-$ 时，则 Z 为 H；并且

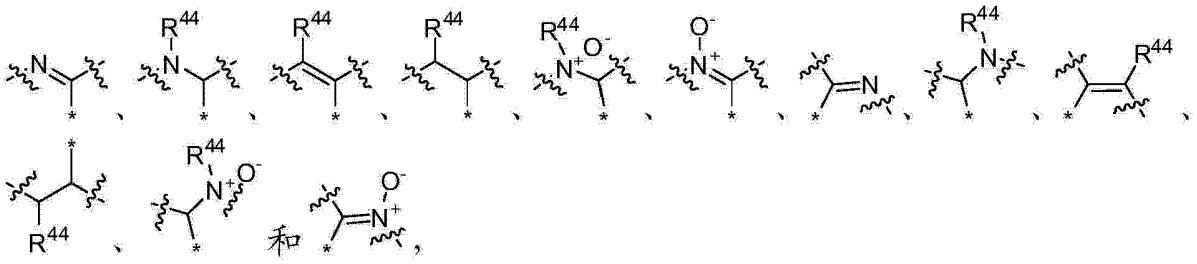
[0649] 其中，当 Z 为 H 时，则 L 为 $-N(OR^2)-$；

[0650] R^1 和 R^2 独立地选自 -H 和 C_1-C_6 烷基；

[0651] W 为氮或碳；

[0652] $D^{1a}-D^{2a}$ 选自：

[0653]



[0654] 其中，* 代表与 Q 连接的点；

[0655] D^3 独立地选自 $-C(R^{55})(R^{66})-$、$-C(R^{55})(OH)-$、$-C(O)-$、$-O-$、$-N(R^{77})-$ 和 $-S(O)_{0-2}-$；

[0656] 和 独立地选自苯基、杂芳基和杂环基，其中各个苯基、杂芳基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-CN$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$；

[0657] R^{44} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基；

[0658] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0659] 或者

[0660] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0661] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0662] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0663] R^{55} 和 R^{66} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基；

[0664] 或者

[0665] R^{55} 和 R^{66}，与它们所连接的原子一起，任选地形成 3-7 元的环烷基或杂环，其中各个环烷基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0666] R^{77} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 杂烷基、$-C_3-C_7$ 环烷基、$-C(O)-R^{53}$、$-C(O)$

O-R^{53}、-环烷基、-C_1-C_4烷基-环烷基、苯基、-C_1-C_4烷基-苯基、-杂环基、-C_1-C_4烷基-杂环基和-C_2-C_6烷基-$NR^{88}R^{99}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自F、-OH和氧代，其中各个苯基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、-C_1-C_4烷基、-C_1-C_4烷氧基、-O-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}R^{53}$、-NH_2、-$NR^{50}R^{51}$、-C_1-C_6烷基-$NR^{50}R^{51}$和-N(C_1-C_6烷基)$_2$；

[0667] 或者R^{77}可与它所连接的N一起具有 或 的环，其中所述环为5-7元的杂环，并且

[0668] R^{88}和R^{99}独立地选自-H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基和-C_0-C_4烷基-C_3-C_7环烷基，其中各个环烷基和烷基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN或-C_1-C_6烷基-芳基；

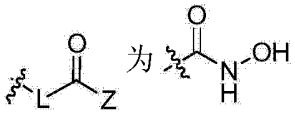
[0669] 或者

[0670] R^{88}和R^{99}，与它们所连接的N原子一起，任选地形成3-10元杂环，其中杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基或-CN。

[0671] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV的优选实施方案（实施方案VV-1）中，

[0672] J-Q选自-C_1-C_9烷基、-C_1-C_9杂烷基，苯基、芳基、杂芳基、-C_1-C_4烷基-苯基、-C_1-C_4烷基-芳基、-C_1-C_4烷基-杂芳基、-NR^{33}芳基、-NR^{33}-C_1-C_4烷基-芳基、-NR^{33}杂芳基和NR^{33}-C_1-C_4烷基-杂芳基，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自F、-OH和氧代，其中各个苯基、芳基和杂芳基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-OR^{53}、-C_1-C_4烷基、-C_1-C_4烷氧基、-O-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_6烷基、-CN、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}R^{53}$、-NH_2、-$NR^{50}R^{51}$、-C_1-C_6烷基-$NR^{50}R^{51}$和-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中R^{33}独立地选自-H、-C_1-C_6烷基、-C_0-C_6烷基-C_3-C_7环烷基和-C_0-C_4烷基-苯基，其中各个苯基和环烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、-NO_2、-CF_3、-OCF_3、氨基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C_1-C_6烷基-$S(O)_{0-2}R^{53}$、-C_1-C_4烷氧基、-CN、-O-C_2烷基-O-CH_3、-$NR^{50}R^{51}$、-C_1-C_6烷基-$NR^{50}R^{51}$或-C_1-C_4烷基。

[0673] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV的优选实施方案（实施方案VV-2）中，所述部分

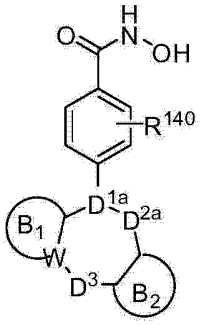
[0674]  。

[0675] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV的优选实施方案（实施方案VV-3）中，

[0676] J-Q选自5-或6-元的杂芳基。

[0677] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV的优选实施方案（实施方案VV-4）中，所述化合物为式（III）所代表的化合物：

[0678]



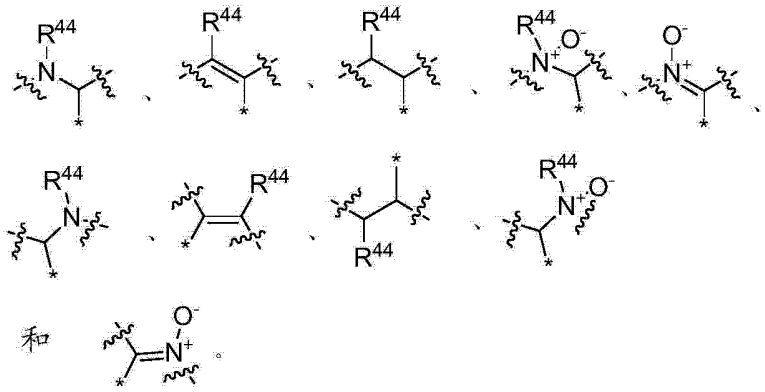
(III)

[0679] 其中 R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$。

[0680] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV-4的优选实施方案（实施方案VV-5）中，

[0681] $D^{1a}-D^{2a}$ 选自

[0682]



[0683] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV-4的优选实施方案（实施方案VV-6）中，

[0684] $D^{1a}-D^{2a}$ 为 或 。

[0685] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV-4的优选实施方案（实施方案VV-7）中，

[0686] $D^{1a}-D^{2a}$ 为 或 ；并且

[0687] D^3 选自 $-C(R^{55})(R^{66})-$、$-C(R^{55})(OH)-$、$-C(O)-$、$-O-$、$-N(R^{77})-$ 和 $-S(O)_{0-2}$。

[0688] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV-4的优选实施方案（实施方案VV-8）中，

[0689] $D^{1a}-D^{2a}$ 为 或 ；并且

[0690] D^3 为 $-N(R^{77})-$。

[0691] 在本公开的FTLD靶向药物的实施方案VV-4的优选实施方案（实施方案VV-9）中，

[0692] $D^{1a}-D^{2a}$ 为 或 ；并且

[0693] D^3 为 -O-。

[0694] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV-4 的优选实施方案（实施方案 VV-10）中，

[0695] D^{1a}-D^{2a} 为 或 ；

[0696] D^3 为 -O- ；并且

[0697] 和 独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基和噁唑基。

[0698] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV-4 的优选实施方案（实施方案 VV-11）中，

[0699] D^{1a}-D^{2a} 为 或 ；

[0700] D^3 为 -O- ；并且

[0701] 和 独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基和噁唑基，其中 和 中至少一个为苯基，其中所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基和噁唑基为独立地任选取代的。

[0702] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV-4 的优选实施方案（实施方案 VV-12）中，

[0703] D^{1a}-D^{2a} 为 或 ；

[0704] D^3 为 -N(R^{77})- ；并且

[0705] 和 独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基和噻吩基。

[0706] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV-4 的优选实施方案（实施方案 VV-13）中，

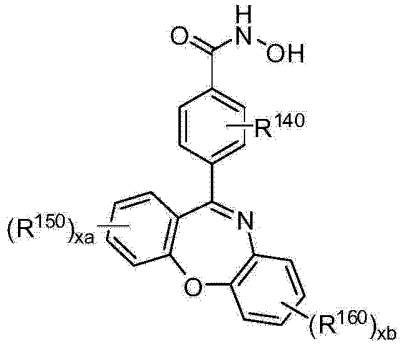
[0707] D^{1a}-D^{2a} 为 或 ；

[0708] D^3 为 -N(R^{77})- ；并且

[0709] 和 独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基和噻吩基，其中 和 中至少一个为苯基，其中所述苯基、吡啶基、嘧啶基和噻吩基为独立地任选取代的。

[0710] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV 的优选实施方案（实施方案 VV-14）中，所述化合物为式（IV）所代表的化合物：

[0711]



(IV)

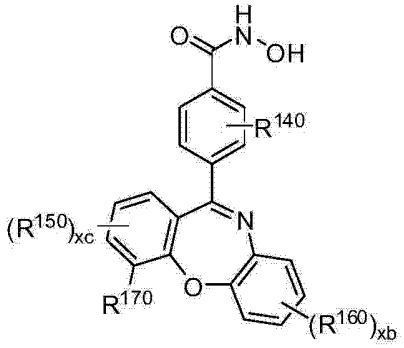
[0712] 其中 R^{140},如式 III 中所定义;

[0713] xa 和 xb 表示各自独立地选自 0、1 和 2 的数字;并且

[0714] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基-芳基、$-C_0-C_6$ 烷基-杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基-环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基-杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O-杂环基 $-R^{53}$,其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基,所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代,并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基,所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$。

[0715] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV 的优选实施方案(实施方案 VV-15)中,所述化合物为式 (V) 所代表的化合物:

[0716]



(V)

[0717] 其中 R^{140} 如式 III 中所定义,并且 xb、R^{150} 和 R^{160} 如式 IV 中所定义;

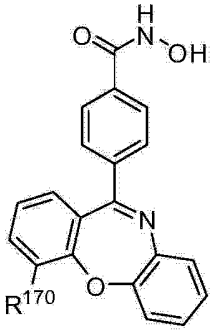
[0718] xc 为 0 或 1;并且

[0719] R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷

基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基－芳基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基－环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$，其中 R^{50}、R^{51}、R^{52} 和 R^{53} 如式 II 中所定义。

[0720] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV 的优选实施方案（实施方案 VV-16）中，所述化合物为式（VI）所代表的化合物：

[0721]

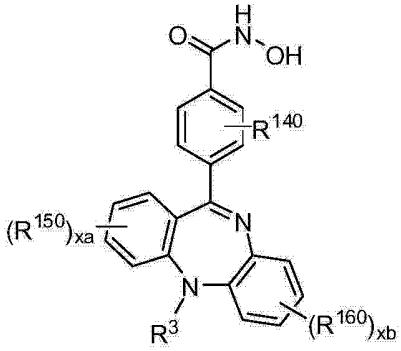


(VI)

[0722] 其中 R^{170} 如式 V 中所定义。

[0723] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV 的优选实施方案（实施方案 VV-17）中，所述化合物为式（VII）所代表的化合物：

[0724]



(VII)

[0725] 其中 R^{140} 如式 III 中所定义，xa、xb、R^{150} 和 R^{160} 如式 IV 中所定义；并且 R^3 如式 I 中所定义。

[0726] 在本公开的 FTLD 靶向药物的实施方案 VV 的优选实施方案（实施方案 VV-18）中，R^3 为 R^{180}，其中

[0727] R^{180} 选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烯基、$-C_1-C_6$ 炔基、$-C_2-C_6$ 烷氧基、$-C_2-C_6$

烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_2-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基和 $-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基。

[0728] 在实施方案 VV 的优选实施方案（实施方案 VV-19）中，所述 FTLD 靶向药物选自：

[0729] (Z)-4-(二苯并 [b, f][1, 4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0730] 4-(10, 11- 二氢二苯并 [b, f][1, 4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺

[0731] N- 羟基 -4-(10- 甲基 -10, 11- 二氢二苯并 [b, f][1, 4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0732] (Z)-4-(8- 氯 -5H- 二苯并 [b, e][1, 4] 二氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0733] (Z)-4-(苯并 [b] 吡啶并 [3, 2-f][1, 4] 氧氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0734] (Z)-4-(2- 氟二苯并 [b, f][1, 4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0735] (Z)-N- 羟基 -4-(2- 甲氧基二苯并 [b, f][1, 4] 氧氮杂䓬 -11- 基) 苯甲酰胺、

[0736] (Z)-4-(苯并 [b] 吡啶并 [4, 3-f][1, 4] 氧氮杂䓬 -5- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0737] (Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0738] (Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0739] (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0740] (Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬2-氧化物、

[0741] (Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0742] (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0743] (Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0744] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0745] (Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0746] (Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0747] (Z)-4-(7-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0748] (Z)-4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0749] (Z)-4-(8-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0750] (Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0751] (Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0752] (Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0753] (Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0754] (Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0755] (Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0756] (Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0757] (Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0758] (Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0759] (Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0760] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0761] (Z)-4-(1-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0762] (Z)-N-羟基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)苯甲酰胺、

[0763] (Z)-4-(11-环丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0764] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0765] (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0766] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-吗啉代乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0767] (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0768] (Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0769] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0770] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0771] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基亚磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0772] (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0773] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0774] (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0775] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0776] (Z)-N-羟基-4-(3-吗啉代二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0777] (Z)-N-羟基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0778] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0779] (Z)-N-羟基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0780] (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0781] (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基烟酰胺、

[0782] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基呋喃-2-甲酰胺、

[0783] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基噻吩-2-甲酰胺、

[0784] (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0785] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

[0786] (Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0787] (E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0788] (Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0789] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0790] (E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0791] (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0792] (Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0793] (Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0794] (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0795] (Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

[0796] (Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

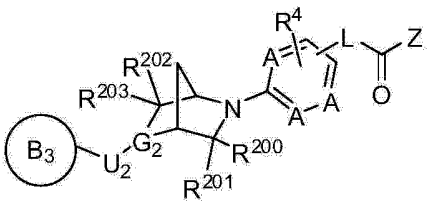
[0797] (Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[0798] (Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺,以及

[0799] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺。

[0800] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案(实施方案WW)中,所述化合物为式VIII所代表的化合物,以及其N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物,以及外消旋和非外消旋的对映异构体混合物、非对映异构体和对映异构体,所述式VIII为:

[0801]



(VIII)

[0802] 其中

[0803] 其中 R^4 和 A 如式 I 中所定义；

[0804] Z 为 $-N(R^1)OR^2$ 或 H；

[0805] L 为共价键或 $-C_0-C_3$ 烷基 $-N(OR^2)-$；

[0806] 其中，当 L 为 C_0-C_3 烷基 $-N(OR^2)-$ 时，则 Z 为 H；并且

[0807] 其中，当 Z 为 H 时，则 L 为 $-C_0-C_3$ 烷基 $-N(OR^2)-$；

[0808] G^2 为碳或 N；

[0809] U^2 选自共价键、$-C_1-C_8$ 烷基 -、$-C(R^{300})(R^{400})-$、$-C(O)-C(R^{301})(R^{401})-$、$-C_0-C_2$ 烷基 $-C(O)-O-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C_0-C_2$ 烷基 $-C(O)-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C_0-C_2$ 烷基 $-C(O)-NR^3-C_0-C_4$ 烷基 -、$-C(O)-O-C(R^{301})(R^{401})-$、$-C(O)-C(R^{301})(R^{401})-$ 和 $-C(O)-NR^3-C(R^{300})(R^{400})-$，

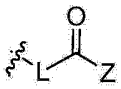
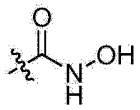
[0810] 其中 R^3 和 R^{3a} 如式 I 中所定义；

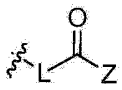
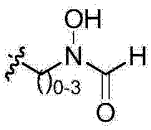
[0811] R^{300} 和 R^{400} 独立地选自 -H、-F、$-C_1-C_6$ 烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基；

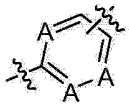
[0812] R^{301} 和 R^{401} 独立地选自 -H、F、OR^1、$-NR^3R^{3a}-$、$-C_1-C_6$ 烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基；

[0813] R^{200}、R^{201}、R^{202} 和 R^{203} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基；并且

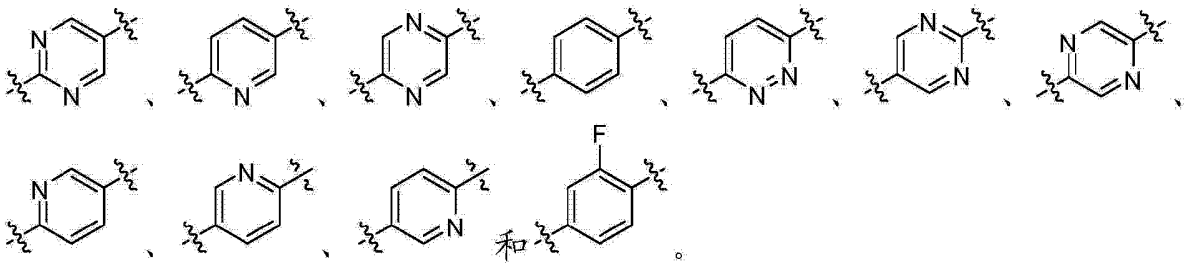
[0814] B_3—选自氢、芳基、杂芳基、烷基、杂环基、环烷基，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、$-SF_5$、$-NO_2$、-CN、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^1$、$-O-R^1$、$-OCF_2H$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3C(O)-R^2$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3S(O)_2-R^2$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3C(O)O-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^1C(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3R^{3a}$ 和 $-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^3R^{3a}$。

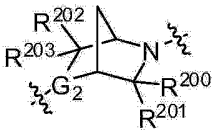
[0815] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-1）中，所述部分  为  。

[0816] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-2）中，所述部分  为  。

[0817] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-3）中，所述部分  为选自以下的基：

[0818]



[0819] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-4）中，所述部分  为基 或 ，或者其对映异构体、其非外消旋的对映异构体混合物(scalemic)，或其对映异构体的混合物。

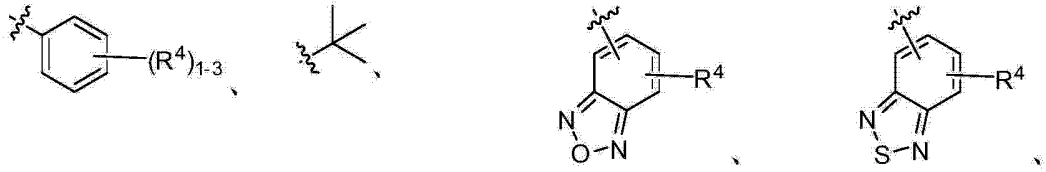
[0820] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-5）中，U^2 为共价键。

[0821] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-6）中，U^2 选自 $-C_1-C_4$ 烷基、-CH(芳基)-、-CH(杂芳基)-、-C(O)-、-C(O)-CH(芳基)-、-C(O)-CH(杂芳基)-、$-C(O)O-C_1-C_2$ 烷基-、-C(O)O- 和 -C(O)NH-。

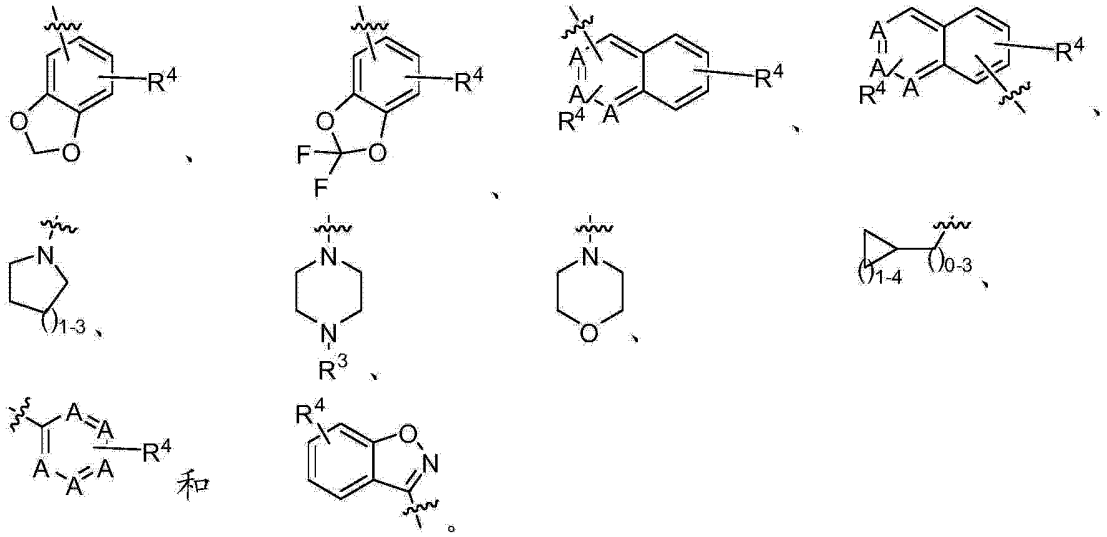
[0822] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-7）中，所述部分 B_3— 为选自以下的基：H、烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-SCF_3$、$-SF_5$、-CN、$-C_1-C_6$ 烷基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^1$、$-O-R^1$、$-OCF_2H$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3C(O)-R^2$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3S(O)_2-R^2$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3C(O)O-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^1C(O)NR^3R^{3a}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^1$、$-C_0-C_6$ 烷基－芳基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基－杂环基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^3R^{3a}$ 和 $-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^3R^{3a}$。

[0823] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-8）中，所述部分 B_3— 为选自以下的基：

[0824]

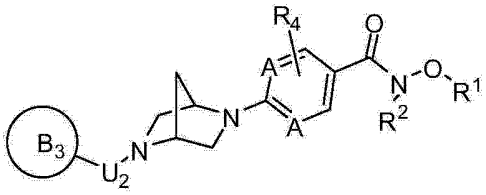


[0825]



[0826] 在实施方案WW的优选实施方案(实施方案WW-9)中,所述FTLD靶向药物为式(IX)所代表的化合物,或者在可能的情况下,为其(R,R)或(S,S)对映异构体、非外消旋的对映异构体混合物或对映异构体的混合物,所述式(IX)为:

[0827]



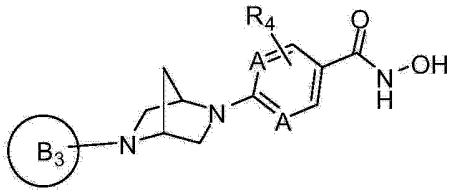
(IX)

[0828] 其中 B_3—和 U_2 如式(VIII)中所定义;并且

[0829] A、R^1、R^2 和 R^4 如式I中所定义。

[0830] 在实施方案WW的优选实施方案(实施方案WW-10)中,所述FTLD靶向药物为式(X)所代表的化合物,或者在可能的情况下,为其(R,R)或(S,S)对映异构体、非外消旋的对映异构体混合物或对映异构体的混合物,所述式(X)为:

[0831]

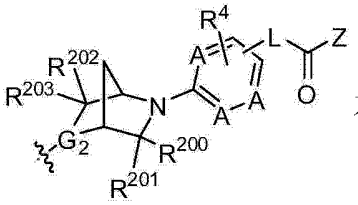


(X)

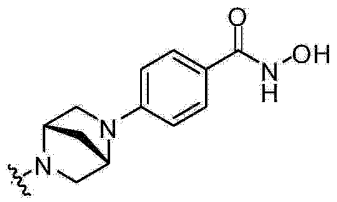
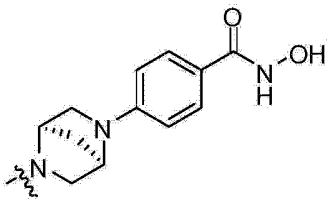
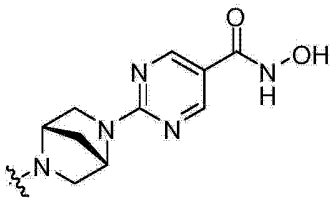
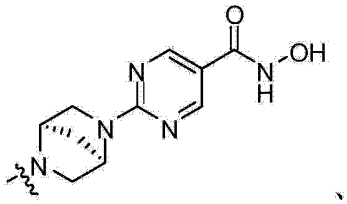
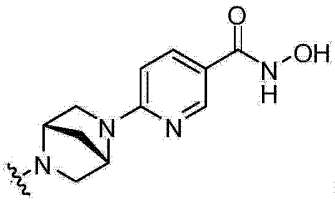
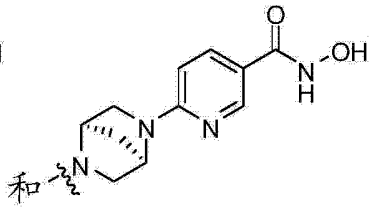
[0832] 其中 B_3—如(VIII)中所定义;并且

[0833] A和 R^4 如式I中所定义。

[0834] 在实施方案WW的优选实施方案(实施方案WW-11)中,所述部分


为选自以下的基：

[0835]

 、  、  、  、  、  和。

[0836] 在实施方案 WW 的优选实施方案（实施方案 WW-12）中，所述 FTLD 靶向药物选自：

[0837] 2-((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0838] N-羟基-2-((1S,4S)-5-对甲苯基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0839] 2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0840] 2-((1S,4S)-5-(4-氯苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0841] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯、

[0842] 2-((1S,4S)-5-(3-氟苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0843] 2-((1S,4S)-5-(4-氟苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0844] 2-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0845] N-羟基-2-((1S,4S)-5-邻甲苯基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0846] N-羟基-2-((1S,4S)-5-苯基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0847] 2-((1S,4S)-5-苯甲酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0848] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0849] 2-((1S,4S)-5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0850] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0851] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0852] 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0853] 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0854] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0855] 2-((1S,4S)-5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0856] 2-((1S,4S)-5-(环己基羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0857] 2-((1S,4S)-5-(2,2-二苯基乙酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0858] N-羟基-4-((1S,4S)-5-对甲苯基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯甲酰胺、

[0859] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸苄酯、

[0860] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸异丁酯、

[0861] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0862] 2-((1S,4S)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0863] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基硫基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0864] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0865] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0866] 2-((1S,4S)-5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-N-羟基嘧啶-5-甲酰胺、

[0867] N-羟基-2-((1S,4S)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-5-甲酰胺、

[0868] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚

烷 -2- 甲酸环戊酯、

[0869] 2-((1S,4S)-5-(苯并 [c][1,2,5] 噁二唑 -4- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0870] N- 羟基 -2-((1S,4S)-5-(5-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0871] N- 羟基 -2-((1R,4R)-5- 对甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0872] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酸异丙酯、

[0873] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酸吡啶 -3- 基甲酯、

[0874] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酸环丙基甲酯、

[0875] (1S,4S)-5-(5-(羟基氨基甲酰基)嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酸四氢 -2H- 吡喃 -4- 基酯、

[0876] 2-((1S,4S)-5-(3,5- 双(三氟甲基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0877] 2-((1S,4S)-5-(苯并 [d] 异噁唑 -3- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0878] 2-((1S,4S)-5-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0879] 2-((1S,4S)-5-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0880] N- 羟基 -2-((1S,4S)-5-(3- 甲氧基苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0881] N- 羟基 -2-((1S,4S)-5- 间甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0882] N- 羟基 -6-(5- 对甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)烟酰胺、

[0883] N- 羟基 -5-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)吡嗪 -2- 甲酰胺、

[0884] 2- 氟 -N- 羟基 -4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)苯甲酰胺、

[0885] N- 羟基 -2-((1S,4S)-5-(吡咯烷 -1- 羰基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0886] N- 羟基 -2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0887] N- 羟基 -6-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)哒嗪 -3- 甲酰胺、

[0888] N- 羟基 -2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1]

庚烷 -2- 基) 嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0889] N- 羟基 -2-((1R,4R)-5- 间甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0890] 2-(5-(3- 氰基苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基嘧啶 -5- 甲酰胺、

[0891] N- 羟基 -4-(5-(3- 甲氧基苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

[0892] N- 羟基 -4-(5- 间甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

[0893] N- 羟基 -4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基) 苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

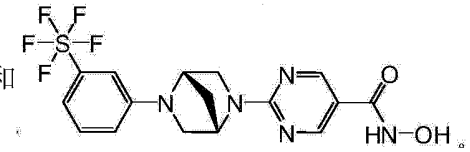
[0894] N- 羟基 -4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

[0895] 4-((1S,4S)-5-(3- 氰基苯基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基)-N- 羟基苯甲酰胺、

[0896] N- 羟基 -4-((1R,4R)-5- 间甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

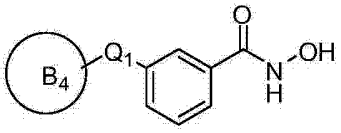
[0897] N- 羟基 -4-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

[0898] N- 羟基 -4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基) 嘧啶 -2- 基)-2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺、

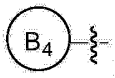
[0899] N- 羟基 -N- 甲基 -4-((1S,4S)-5- 对甲苯基 -2,5- 二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 -2- 基) 苯甲酰胺和 

[0900] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案 (实施方案 XX) 中，所述化合物为式 (XI) 所代表的化合物，以及其 N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物，以及外消旋和非外消旋的对映异构体混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式 (XI) 为 ：

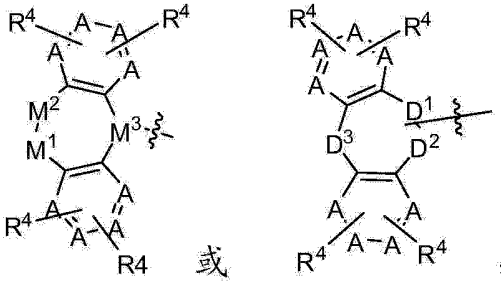
[0901]



(XI)

[0902] 其中  为

[0903]

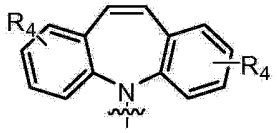
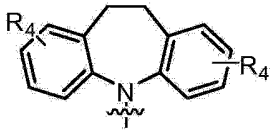
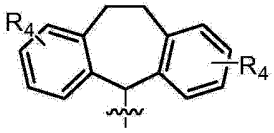
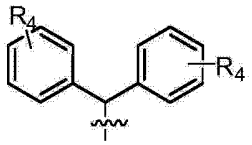
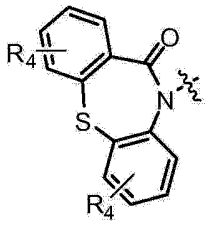
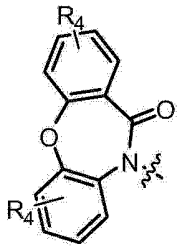
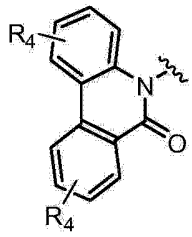
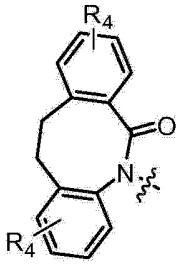
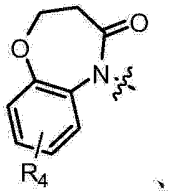
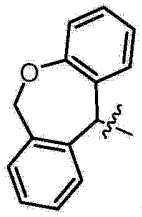
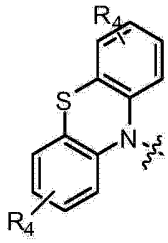
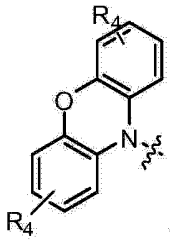
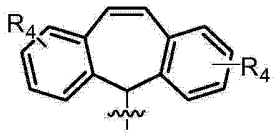
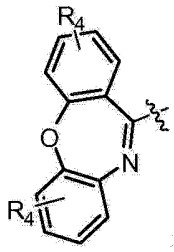
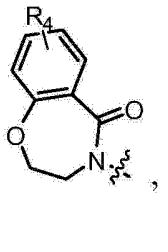


[0904] Q^1 选自 $-C_1-C_6$ 烷基、共价键、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR_3-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR_3C(O)-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR_3-C_0-C_6$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR_3-C_0-C_6$ 烷基 -；并且

[0905] R^3、R^4、M^1-M^2、M^3、A、D^1-D^2、D^3 如式 I 中所定义。

[0906] 在实施方案 XX 的优选实施方案（实施方案 XX-1）中，所述部分 B_4—≋-选自以下取代基：

[0907]

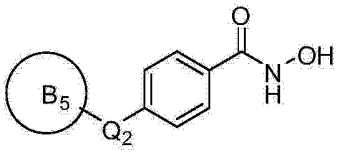

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


，

和

[0908] 其中 R^4 如式 I 中所定义。

[0909] 在本公开的FTLD靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案YY）中，所述化合物为式（XII）所代表的化合物，以及其N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物，以及外消旋和非外消旋的对映异构体混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式（XII）为：

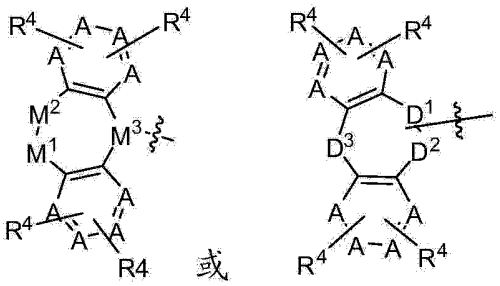
[0910]



(XII)

[0911] 其中 B_5—≋ 为

[0912]

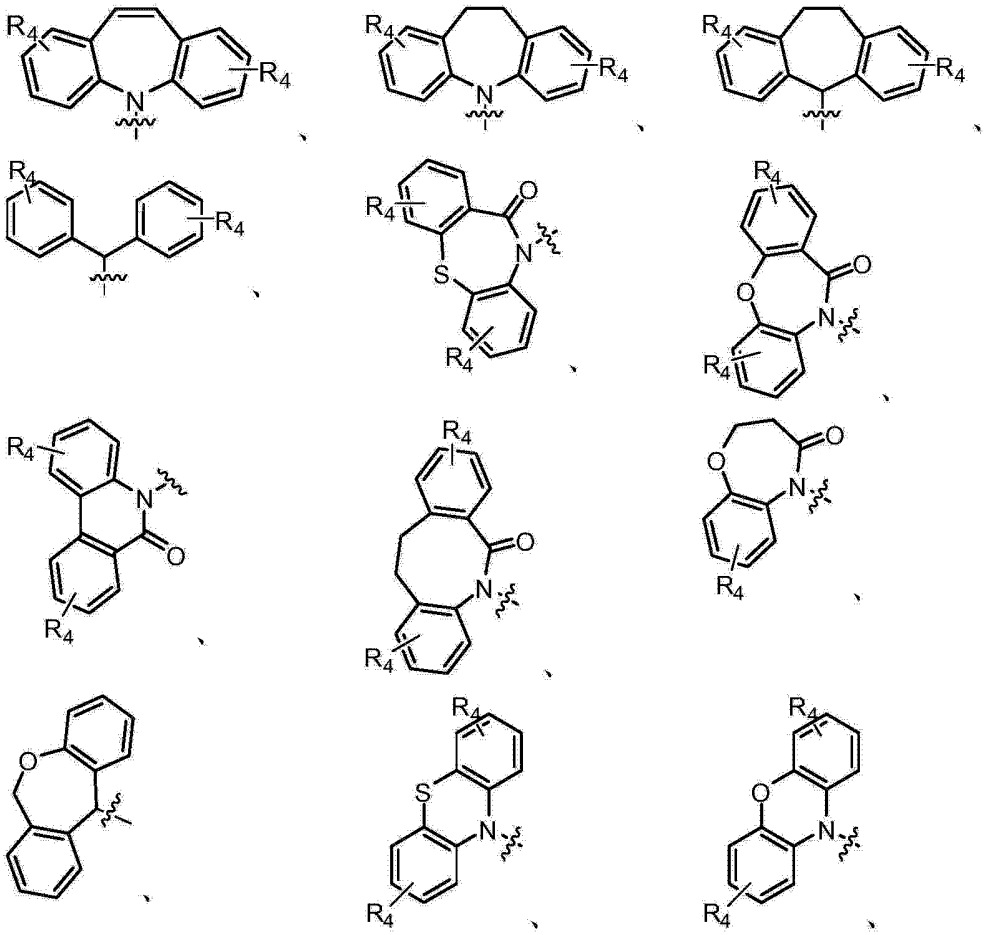


[0913] Q^2 选自 $-C_1-C_6$ 烷基、共价键、$-C_0-C_6$ 烷基 $-O-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR_3-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR_3C(O)-C_0-C_6$ 烷基 -、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR_3-C_0-C_6$ 烷基 - 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR_3-C_0-C_6$ 烷基 -；并且

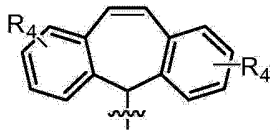
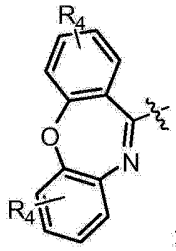
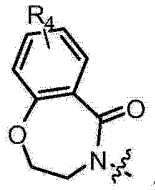
[0914] R^3、R^4、M^1-M^2、M^3、A、D^1-D^2、D^3 如式 I 中所定义；

[0915] 在实施方案 YY 的优选实施方案（实施方案 YY-1）中，所述部分 B_5—≋ 为选自以下的基：

[0916]



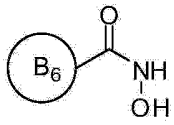
[0917]


、

和

，

[0918] 其中 R^4 如式 I 中所定义。

[0919] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 ZZ）中，所述化合物为式（XIII）所代表的化合物，以及其 N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物，以及外消旋和非外消旋的对映异构体混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式（XIII）为：

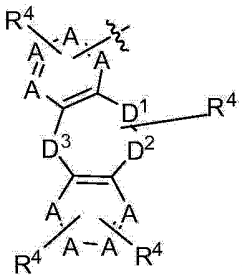
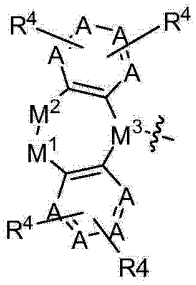
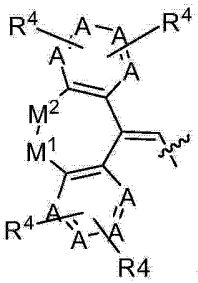
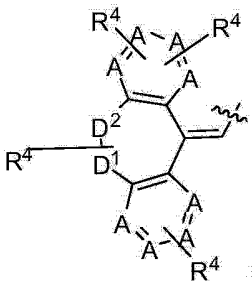
[0920]

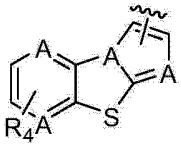


(XIII)

[0921] 其中 B_6—~-为选自以下的基：

[0922]

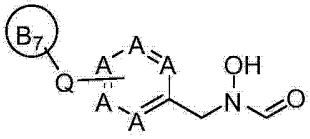

、

、

、

和

[0923] 
，并且

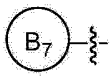
[0924] R^4、M^1-M^2、M^3、A、D^1-D^2、D^3 如式 I 中所定义。

[0925] 在本公开的 FTLD 靶向药物的另一个优选实施方案（实施方案 AAA）中，所述化合物为式（XIV）所代表的化合物，以及其 N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药、多晶型物及其络合物，以及外消旋和非外消旋的对映异构体混合物、非对映异构体和对映异构体，所述式（XIV）为：

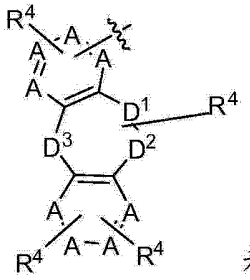
[0926]



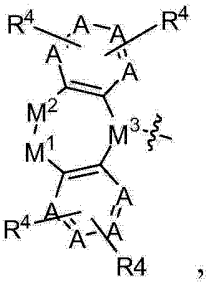
(XIV)

[0927] 其中  为选自以下的基：芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、

[0928]



和



，

[0929] 其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基为任选取代的；并且

[0930] 其中 Q、R^4、M^1-M^2、M^3、A、D^1-D^2、D^3 如式 I 中所定义。

[0931] 另外的化合物形式：

[0932] 式 (I-IX) 的化合物可含有不对称中心并作为不同的对映异构体或非对映异构体存在。所有的对映异构体或非对映异构体形式都包括 (embodied) 在本文中。本发明的化合物还可以是外消旋的，或者是单一对映异构体形式。

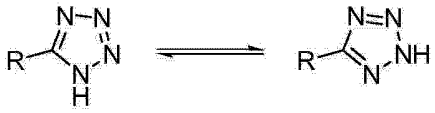
[0933] 本公开中的化合物，例如，FTLD 靶向药物，可以是可药用盐的形式。短语“可药用的”指从可药用的无毒碱和酸制备的盐，所述碱和酸包括无机碱和有机碱及无机酸和有机酸。衍生自无机碱的盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐和锌盐。衍生自有机碱的盐包括铵盐、伯胺盐（例如氨丁三醇盐）、仲胺盐和叔胺盐及氨基酸（例如赖氨酸）盐。衍生自无机酸的盐包括硫酸盐、盐酸盐、磷酸盐、甲基磺酸盐 (methanesulphonic)、氢溴酸盐。衍生自有机酸的盐包括 C_{1-6} 烷基羧酸盐、二羧酸盐和三羧酸盐，例如乙酸盐、丙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、己二酸盐和柠檬酸盐，以及烷基磺酸盐，例如甲基磺酸盐，以及芳基磺酸盐，例如对甲苯磺酸盐和苯磺酸盐。有关盐的详细列举参见 P.H.Stahl and C.G.Wermuth(eds.)“Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection and Use”Wiley-VCH(ISBN3-906390-26-8)。

[0934] 化合物及其可药用化合物可以是溶剂化物的形式。当本发明的化合物以其使溶剂分子掺入到晶格的方式结晶时，可发生溶剂化作用。形成溶剂化物的溶剂的实例为水（水合物）、MeOH、EtOH、iPrOH 和丙酮。本所述本发明的化合物涵盖所有所描述的化合物的溶剂化物。

[0935] 本公开中的化合物可以以称为多晶型物的不同晶形存在。

[0936] 本领域的实践者应当认识到的是，某些化学基团可以以多种互变异构形式存在。本公开的范围意在包括所有这些互变异构形式。例如，四唑可以以两种互变异构形式存在，1-H 四唑和 2-H 四唑。这在下面的图中有描述。该实例并非意在限制互变异构形式的范围。

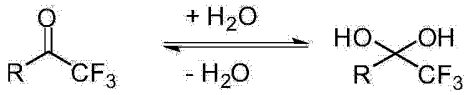
[0937]



1H-四唑 2H-四唑

[0938] 本领域的实践者应当认识到的是，某些亲电酮类可以以水合形式存在。本公开的范围将包括所有这些水合形式。例如，三氟甲基酮可通过向羰基加成水而以水合形式存在。这在下面的图中有描述。本实例并非意在限制水合形式的范围。

[0939]



[0940] 本发明的化合物的合成

[0941] 在某些实施方案中，所述FTLD靶向药物可以用在2009年5月5日提交的并在2009年11月作为WO/2009/137462公开的PCT/US2009/042818中所述的方式来制备和/或取代。

[0942] III. 本发明的方法

[0943] 在另一个实施方案中，本发明提供了在受试者（例如，哺乳动物，例如，人）中靶向治疗FTD或FTLD的方法，其中所述方法包括对鉴定为患有FTD或FTLD的受试者给予FTLD靶向药物，从而使得在受试者中治疗FTD或FTLD。

[0944] 在本发明的某些实施方案中，鉴定为患有FTD或FTLD的受试者是通过FTD或FTLD诊断测定鉴定的。可选择地，采用或者不采用FTD或FTLD诊断测定，在神经变性病症领域中合格的临床医师即可进行这样的评估，从而评估受试者的额颞叶痴呆，期望额颞叶痴呆与FTLD的可计量值具有高相关性。

[0945] 在本发明的某些实施方案中，靶向治疗FTD或FTLD的方法可包括另外的步骤：通过对受试者给予FTD或FTLD诊断测定来鉴定患有FTD或FTLD的受试者。

[0946] 在确定受试者是否可用额颞叶变性（FTLD）来鉴定时，所述FTLD诊断测定可用作可计量的分析工具。在某些实施方案中，所述FTLD诊断测定鉴定前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因，其中前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因的存在判定（identifies）患有FTLD的受试者。在具体的实施方案中，所述前颗粒体蛋白基因的突变型等位基因为rs5848的突变型T等位基因。

[0947] 本文所提供的方法和材料可用于测定是否含哺乳动物GRN核酸的等位基因都含有rs5848的突变型‘T’等位基因，或者是否含哺乳动物GRN核酸的单个等位基因含有rs5848的突变型‘T’等位基因。例如，该说明提供了测定哺乳动物是否为rs5848的突变型‘T’等位基因纯合的或杂合的方法和材料。如本文所述，rs5848的突变型‘T’等位基因纯合的受试者，或者在一些情况下杂合的受试者，被鉴定为患有FTLD。

[0948] 任何适当的方法都可用于在GRN核酸中检测rs5848的突变型‘T’等位基因。例如，可通过以下方法检测突变：cDNA测序、未翻译的序列（untranslated sequences）、变性高效液相色谱（DHPLC;underfill et al.,Genome Res.,7:996-1005(1997)）、等位基因特异性杂交（Stoneking et al.,Am.J.Hum.Genet.,48:370-382(1991);and Prince et al.,Genome Res.,11(1):152-162(2001)）、等位基因特异性限制酶切消化、突变特异性聚合酶链式反应、单股构象多态性检测（Schafer et al.,Nat.

Biotechnol.,15:33-39(1998))、红外基质辅助激光解吸 / 电离质谱 (WO99/57318),以及这些方法的组合。

[0949] 在某些实施方案中,基因组 DNA 可用于在 GRN 核酸中检测 rs5848 的突变型 'T' 等位基因。基因组 DNA 通常从例如外周血样品的生物样品中提取,但也可从其它生物样品中提取,所述其它生物样品包括组织(例如,口腔内壁的粘膜刮取物或者来自肾组织或肝组织)。任何适当的方法可用于从血样品或组织样品中提取基因组 DNA,所述方法包括,例如,苯酚提取。在一些情况下,基因组 DNA 可用试剂盒提取,例如 QIAamp® 组织试剂盒 (Qiagen,Chatsworth,Calif.)、Wizard® 基因组 DNA 纯化试剂盒 (Promega,Madison,Wis.)、Puregene DNA 分离系统 (Gentra Systems,Minneapolis,Minn.) 或 A.S.A.P.3 基因组 DNA 分离试剂盒 (Boehringer Mannheim,Indianapolis,Ind.)。

[0950] 可在进行检测方法之前进行扩增步骤。例如,可扩增 GRN 核酸的 3′ UTR 然后直接测序。引物标记法测序 (Dye primer sequencing) 可用于增加检测杂合样品的准确度。

[0951] 所述哺乳动物可以为任何类型的哺乳动物,其包括,但不限于,小鼠、大鼠、狗、猫、马、绵羊、山羊、牛、猪、猴或人。GRN 核酸的实例包括,但不限于,在 GenBank® Accession Number M75161(GI:183612) 中所显示的核酸序列。

[0952] 本发明还涉及检测与额颞叶痴呆有关的突变的方法和材料。本文所提供的方法和材料,部分是基于这样的发现,前颗粒体蛋白 (GRN) 核酸内的突变是额颞叶痴呆(例如,FTLD) 有关的。人 GRN 基因位于染色体 17q21,并且其编码序列可在 GenBank® Accession Number M75161(g.i.:183612) 中取得。GRN 基因也称为 epithelin 前体、proepithelin、PEPI、acrogranin 及颗粒体蛋白。GRN 基因可具有 12 个外显子,所述外显子一起可编码分子量为 68.5kDa 的多肽。颗粒体蛋白形成富半胱氨酸多肽家族,其中一些多肽具有生长调节活性。在来自造血系统的细胞中和在上皮细胞中 GRN mRNA 的普遍出现暗示了在这些组织中的功能。从单个 GRN 前体可加工至少四种不同的人颗粒体蛋白多肽,所述 GRN 前体可含有 7.5 个各含 12 个保守的半胱氨酸残基的重复序列 (repeats)。GRN 前体和加工的 GRN 多肽都可具有生物活性。本文所用的术语"GRN 多肽"包括,但不限于,人 GRN 多肽(例如,在 GenBank® 中显示 g.i. 编号为 183612、4504151 和 77416865 的人 GRN 多肽)。人前颗粒体蛋白多肽可以为 593 个氨基酸糖基化的多肽,所述多肽具有重复七次半的共有序列。可用在诊断测定中的另外示例性突变包括,但不限于在以下文献中所描述的突变:Gass 等人的 Human Molecular Genetics,2006,Vol.15,No.202988 - 3001,Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration,以及 Baker 等人的 NATURE|Vol442|24August2006,Mutations in progranulin cause tau-Negative frontotemporal dementia linked to chromosome17.

[0953] 可选择地,所述 FTLD 诊断测定测量前颗粒体蛋白或前颗粒体蛋白 mRNA 水平。技术人员可按照本发明以多种可接受的方式测量这些水平。然而,这些水平的分析的示例性方法在实施例 (Exemplifcation) 部分有描述。例如,功能缺失 GRN 突变表明前颗粒体蛋白水平的明显降低。在某些实施方案中,这样的功能缺失突变测量到约为野生型中实测水平的三分之一。在突变载体中 GRN 水平可为 53 至 94ng/ml(均值 ±SD:68±16ng/ml),而非 -GRN 载体显示为 115 至 386ng/ml(均值 ±SD:220±47ng/ml)。

[0954] 在某些实施方案中，本发明的化合物还显示对认知和记忆行为表现(performance)的正性作用(positive effect)。

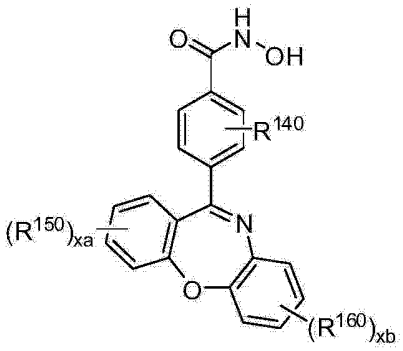
[0955] 在另一个实施方案中，本发明提供了在受试者中治疗额颞叶痴呆的方法，其中所述方法包括对鉴定为患有FTLD的受试者给予FTLD靶向药物，从而使得在受试者中治疗额颞叶痴呆。额颞叶痴呆的受试者的诊断可通过前颗粒体蛋白水平或前颗粒体蛋白mRNA水平的测量和分析来临床确证。痴呆的症状可包括行为的改变，例如导致冲动行为、反复行为、强迫症行为或者甚至犯罪行为的改变。例如，饮食习惯和个人卫生的改变可能是痴呆的症状。痴呆的症状还可包括语言功能障碍，其可作为语言表达中的问题而存在，例如使用恰当的词、命名对象或表达自我的问题。还可发展阅读和书写困难。

[0956] 在再一个实施方案中，本发明提供了在通过FTLD诊断测定鉴定的受试者中治疗额颞叶变性(FTLD)的方法，其中所述方法包括通过对受试者进行FTLD诊断测定鉴定患有FTLD的受试者，以及对所述鉴定的受试者给予FTLD靶向药物，从而使得在受试者中治疗FTLD。

[0957] 所述FLTD靶向药物可包含一种或多种在本发明的化合物部分中所述的化合物。

[0958] 例如，在某些实施方案中，所述FTLD靶向药物具有式(IV)：

[0959]



(IV)

[0960] 其中

[0961] R^{140}选自H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$烷基、$-C_1-C_4$烷氧基、$-O-C_2-C_4$烷基$-O-C_1-C_4$烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$烷基$-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$和$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$；

[0962] xa和xb表示各自独立地选自0、1和2的数字；并且

[0963] R^{150}和R^{160}独立地选自H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$烷基、$-C_1-C_6$烷氧基、$-O-C_2-C_6$烷基$-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$烷基$-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基$-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$烷基-芳基、$-C_0-C_6$烷基-杂芳基、$-C_0-C_6$烷基-环烷基、$-C_0-C_6$烷基-杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$烷基$-NR^{50}R^{51}$和-O-杂环基$-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自F、-OH和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所

述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0964] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0965] 或者

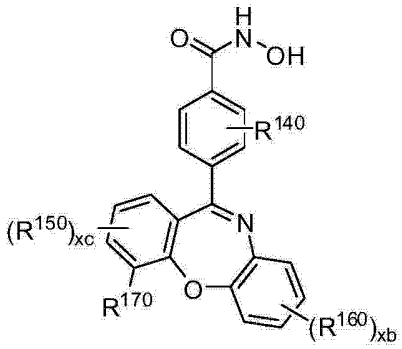
[0966] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0967] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0968] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基，其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

[0969] 在本发明的某些实施方案中，所述 FTLD 靶向药物具有式 (V)：

[0970]



[0971]

(V)

[0972] 其中

[0973] R^{140} 选自 H、-OH、卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0974] xb 表示选自 0、1 和 2 的数字；并且

[0975] R^{150} 和 R^{160} 独立地选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$

烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，并且其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

[0976] xc 为 0 或 1；并且

[0977] R^{170} 选自 H、卤素、-CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_1-C_6$ 烷氧基、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-O-R^{53}$、$-OR^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C(O)O-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 $-OC(O)-R^{53}$、$-C_0-C_6$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂芳基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 环烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 - 杂环基、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-O-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$、$-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 -O- 杂环基 $-R^{53}$，其中各个烷基和杂烷基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自 F、-OH 和氧代，其中各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地取代有一个或两个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-C_1-C_4$ 烷基、$-C_1-C_4$ 烷氧基、$-O-C_2-C_4$ 烷基 $-O-C_1-C_4$ 烷基、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-S(O)_{0-2}R^{53}$、$-NH_2$、$-NR^{50}R^{51}$、$-C_1-C_6$ 烷基 $-NR^{50}R^{51}$ 和 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$

[0978] R^{50} 和 R^{51} 独立地选自 H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0979] 或者

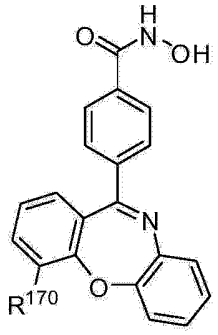
[0980] R^{50} 和 R^{51}，与它们所连接的 N 原子一起，任选地形成 3-10 元杂环，其中所述杂环基任选地取代有一个至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；

[0981] R^{52} 独立地选自 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_6$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基，其中各个烷基和环烷基任选地取代有一个或多个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基；并且

[0982] R^{53} 独立地选自 $-C_1-C_6$ 烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 $-C_3-C_7$ 环烷基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 芳基、$-C_0-C_4$ 烷基 - 杂芳基和 $-C_0-C_4$ 烷基 - 杂环基、其中各个烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选地取代有一至三个取代基，所述取代基独立地选自卤素、-OH、氨基、-CN 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

[0983] 在本发明的某些实施方案中，所述 FTLD 靶向药物具有式 (VI)：

[0984]



(VI)。

[0985] 在本发明的某些实施方案中，所述 FTLD 靶向药物为：

[0986] (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0987] 4-(10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0988] N-羟基-4-(10-甲基-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0989] (Z)-4-(8-氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0990] (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0991] (Z)-4-(2-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0992] (Z)-N-羟基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0993] (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0994] (Z)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[0995] (Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0996] (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[0997] (Z)-5-(4-(羟基氨基甲酰基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂䓬2-氧化物、

[0998] (Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[0999] (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1000] (Z)-N-羟基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1001] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1002] (Z)-4-(9-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1003] (Z)-N-羟基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1004] (Z)-4-(7-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1005] (Z)-4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1006] (Z)-4-(8-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1007] (Z)-N-羟基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1008] (Z)-N-羟基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1009] (Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮杂䓬-10-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1010] (Z)-4-(3-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1011] (Z)-4-(8-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1012] (Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1013] (Z)-4-(6-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1014] (Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1015] (Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1016] (Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1017] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1018] (Z)-4-(1-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1019] (Z)-N-羟基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)苯甲酰胺、

[1020] (Z)-4-(11-环丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1021] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1022] (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1023] (Z)-N-羟基-4-(4-(2-吗啉代乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1024] (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-6-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1025] (Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1026] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1027] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1028] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基亚磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1029] (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1030] (Z)-N-羟基-4-(4-(甲基磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1031] (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1032] (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1033] (Z)-N-羟基-4-(3-吗啉代二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1034] (Z)-N-羟基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1035] (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1036] (Z)-N-羟基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1037] (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-3-氟-N-羟基苯甲酰胺、

[1038] (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基烟酰胺、

[1039] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基呋喃-2-甲酰胺、

[1040] (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基噻吩-2-甲酰胺、

[1041] (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1042] (Z)-4-(5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基-N-甲基苯甲酰胺、

[1043] (Z)-N-羟基-4-(5-异丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1044] (E)-4-((5-环丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1045] (Z)-4-(4-氟二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1046] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺、

[1047] (E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基氨基)乙基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1048] (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1049] (Z)-4-(5-环丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1050] (Z)-N-羟基-4-(11-异丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[1051] (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺、

[1052] (Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂䓬-11-基)苯甲酰氨基氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-甲酸、

[1053] (Z)-N-羟基-4-(11-(3-吗啉代丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[1054] (Z)-N-羟基-4-(11-(2-吗啉代乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯甲酰胺、

[1055] (Z)-4-(11-(环丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)-N-羟基苯甲酰胺和

[1056] (Z)-N-羟基-4-(5-(2-吗啉代乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-11-基)苯甲酰胺

[1057] 或其可药用盐。

[1058] IV. 本发明的药物组合物

[1059] 本发明的另一个实施方案提供了在受试者中靶向治疗FTLD的药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物，其衍生物或可药用盐，以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[1060] 在具体的实施方案中，本发明提供减少了的外周制剂，所述外周制剂包含FTLD靶向药物（例如，本发明的化合物），以及可药用盐，其中配制所述FTLD靶向药物以改善FTLD的靶向治疗。在某些实施方案中，该制剂适合于增加脑渗透性和/或降低外周剂量水平。

[1061] 所述药物组合物或制剂可以以多种剂型给药，所述剂型包括，但不限于，固体剂型或液体剂型、口服剂型、肠胃外剂型、鼻内剂型、栓剂、锭剂、糖锭(troche)、口腔含化剂(buccal)、控释剂型、脉冲释放剂型、即释剂型、静脉注射溶液、混悬剂及其组合。所述剂型(dosage)可以为控释剂型的口服剂型。所述口服剂型可以为片剂或小胶囊。所述化合物，例如，可通过口服或肠胃外途径给药，所述肠胃外途径包括静脉内给药、肌内给药、腹膜内给药、皮下给药、透皮给药、气道给药（气雾剂）、直肠给药、阴道给药和局部给药（其包括口腔给药和舌下给药）。在一个实施方案中，通过经分流器(shunt)连续注射，将所述化合物或包含所述化合物的药物组合物递送到期望的部位，例如脑。

[1062] 在另一个实施方案中，可肠胃外给予所述化合物，例如静脉内(i.v.)给药。给药的制剂通常将会包含溶在可药用载体中的本发明化合物的溶液。在可接受的媒介物和溶剂之中，可使用的是水和林格氏溶液、等渗的氯化钠溶液。除此之外，无菌不挥发油(fixed oil)可常规地用作溶剂或助悬介质。为此可使用任何温和的不挥发油，其包括合成的甘油一酯或甘油二酯。除此之外，例如油酸的脂肪酸同样可用于注射液的制备。这些溶液为无菌的并且通常没有不期望物质。这些制剂可通过常规、熟知的灭菌技术来灭菌。所述制剂可含有近似生理条件所需的可药用辅助物质，例如pH调节剂和缓冲剂、毒性调节剂，例如，乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。在这些制剂中本发明化合物的浓度可很大程度地变化，并且与所选的具体给药模式和患者的需要一致，可主要基于流体体积、粘度、体重等来选择。对于i.v.给药，所述制剂可为无菌可注射制剂，例如无菌可注射的含水的或油质的混悬剂。该混悬剂可按照已知技术使用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。所述无菌可注射制剂还可为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如1,3-丁二醇的溶液。

[1063] 在一个实施方案中，本发明的化合物可通过引入到受试者的中枢神经系统来给

药，例如，引入到受试者的脑脊液中。给药的制剂通常包含溶在可药用载体中的本发明化合物的溶液。在某些方面，本发明的化合物是鞘内引入的，例如，引入到脑室、腰椎部 (lumbar area) 或小脑延髓池 (cisterna magna) 中。在另一方面，本发明的化合物是眼内引入的，从而接触视网膜神经节细胞。

[1064] 可容易地将可药用制剂混悬于含水媒介物中并且经常规皮下注射针头或使用输注泵引入。在引入之前，可将所述制剂灭菌，优选用 γ 辐射或电子束灭菌。

[1065] 在一个实施方案中，鞘内给予受试者包含本发明化合物的药物组合物。如本文所用，术语“鞘内给药”意在包括通过技术将包含本发明化合物的药物组合物递送至受试者的脑脊液中，所述技术包括经颅骨钻孔 (burrhole) 或池的侧脑室注射或者腰椎穿刺等（在 Lazorthes et al. Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery, 143-192 和 Omaya et al., Cancer Drug Delivery, 1:169-179 中有描述，将其内容在此引入作为参考）。术语“腰椎部”意在包括第三和第四腰椎（下背部）之间的区域。施加于“小脑延髓池”意在包括在头的后部颅骨结束而脊髓开始的区域。术语“脑室 (cerebral ventricle)”意在包括与脊髓的中央管连通的脑中的腔。对任何上面提及的部位给予本发明的化合物可通过直接注射包含本发明化合物的药物组合物或者通过使用输注泵来实现。对于注射剂，所述药物组合物可在液体溶液中配制，优选在生理学相容性缓冲液中配制，例如汉克溶液 (Hank's solution) 或林格氏溶液。除此之外，所述药物组合物可以以固体形式配制并在使用之前立即再溶解或混悬。还包括低压冻干形式。所述注射液，例如，可以为药物组合物的推注或连续输注（例如，使用输注泵）的形式。

[1066] 在一个实施方案中，通过向受试者的脑中侧脑室注射给予包含本发明化合物的药物组合物。所述注射，例如，可经在受试者颅骨的钻孔来进行。在另一个实施方案中，经外科手术插入至受试者脑室的分流器给予包囊的治疗药物。例如，可向较大的侧脑室进行注射，即使也可向第三和第四较小的脑室进行注射。

[1067] 在再一个实施方案中，所述药物组合物通过向受试者的小脑延髓池或腰椎部注射来给药。

[1068] 对于口服给药，所述化合物通常以适于被患者摄取的单元剂型提供；所述单元剂型为片剂、丸剂、糖锭剂 (dragee)、锭剂 (lozenge) 或胶囊剂；作为粉剂或颗粒剂；或者作为含水溶液剂、混悬剂、液体、凝胶剂、糖浆剂、膏剂等等。口服使用的片剂可包括与可药用赋形剂混合的活性成分，所述可药用赋形剂例如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、增甜剂 (sweetening agents)、矫味剂 (flavoring agents)、着色剂和防腐剂。适宜的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙及乳糖，而玉米淀粉和藻酸为适宜的崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶，而润滑剂，如果存在，通常应当为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如有需要，片剂可用例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包衣，从而延缓在胃肠道中的吸收。

[1069] 口服使用的药物制剂可通过以下方法获得：将本发明化合物与固体赋形剂组合，如有需要，在加入适当的其它化合物后，任选地磨碎所得混合物并加工颗粒的混合物，从而获得片剂或糖锭剂芯。除了先前提到的之外，适宜的固体赋形剂为糖类或蛋白质充填剂，所述充填剂包括，但不限于，糖，其包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；来自玉米、小麦、稻、马铃薯或其它植物的淀粉；纤维素，例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素

钠；以及树胶，其包括阿拉伯胶和黄蓍树胶；以及蛋白质，例如明胶和胶原。如有需要，可加入崩解剂或增溶剂（solubilizing agents），例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸，或其盐，例如藻酸钠。

[1070] 口服使用的胶囊包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊，所述硬明胶胶囊中活性成分是与固体稀释剂混合的，而所述软明胶胶囊中活性成分是与水或油混合的，所述油例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[1071] 糖锭剂芯提供有适宜的包衣。为此，可使用浓缩的糖溶液，其可任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶（carbopol gel）、聚乙二醇和／或二氧化钛、喷漆溶液（lacquer solution）及适宜的有机溶剂或溶剂混合物。为了鉴别或用来表示活性化合物剂量的不同组合的特征，可向片剂或糖锭剂包衣中加入染料或颜料。

[1072] 对于透粘膜给药（例如，口腔给药、直肠给药、鼻给药、眼给药等等），在制剂中使用适于所要透过的屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域已知的。

[1073] 直肠给药的制剂可呈现为具有包含例如可可脂或水杨酸酯的适当基的栓剂。适于阴道给药的制剂可呈现为阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂，除活性成分之外，所述制剂含有本领域已知适当的这些载体。对于肌内、腹膜内、皮下和静脉内使用，所述化合物通常以缓冲至适当pH和等渗性的无菌含水溶液或混悬液提供。适宜的含水媒介物包括林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液。含水混悬液可包括助悬剂例如纤维素衍生物、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和黄蓍树胶，以及润湿剂例如卵磷脂。含水混悬液的适宜防腐剂包括对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯。

[1074] 直肠给药的栓剂可通过以下方法制备：将药物与适宜的非刺激性赋形剂混合，所述赋形剂在常温为固体但在直肠温度为液体并因此在直肠中融化从而释放药物。这种材料为可可脂和聚乙二醇。

[1075] 所述化合物可配制成敷药棒（applicator sticks）、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂（gels）、乳膏剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂（jellies）、涂布剂、粉剂或气雾剂，通过局部途径透皮递送。

[1076] 所述化合物还可呈现为含水制剂或脂质体制剂。含水混悬剂可含有与适于制备含水混悬剂的赋形剂混合的本发明化合物。这样的赋形剂包括助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶；以及分散剂或润湿剂，例如天然存在的磷脂（例如，卵磷脂）、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯（polyoxyethylene stearate））、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物（例如，十七亚乙氧基十六醇（heptadecaethylene oxycetanol））、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯））。水混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂以及一种或多种增甜剂例如蔗糖、阿斯巴甜（aspartame）或糖精。可调节制剂的克分子渗透压浓度（osmolarity）。

[1077] 油混悬剂可通过以下方法配制：将本发明的化合物混悬在植物油或矿物油或它们的混合物中，所述植物油例如花生油（arachis oil）、橄榄油、芝麻油或椰油，所述矿物油例如液体石蜡。所述油混悬剂可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入增甜剂从而提供适口的口服制剂，例如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂可通过加入例如

抗坏血酸的抗氧化剂来保存。作为可注射油媒介物的实例，见 Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。所述药物制剂还可为水包油乳剂的形式。含油相可为上述的植物油或矿物油，或它们的混合物。适宜的乳化剂包括天然存在的树胶，例如阿拉伯胶和黄蓍树胶；天然存在的磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯；以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。如在糖浆剂和酏剂的制剂中，所述乳剂还可含有增甜剂和矫味剂。所述制剂还可含有缓和剂 (demulcent)、防腐剂或着色剂。

[1078] 除了先前所述制剂之外，还可将所述化合物配制成贮库制剂。这样的长效制剂可通过植入或经皮 (transcutaneous) 递送（例如，皮下或肌内）、肌内注射或透皮贴剂来给药。因此，例如，所述化合物可与以下材料一起配制：适宜的聚合材料或疏水材料（例如，作为在可接受油中的乳剂）或者离子交换树脂，或者微溶的衍生物，例如略溶的盐。

[1079] 所述药物组合物还可包含适宜的固态或凝胶态载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[1080] 对于经吸入给药，以来自加压包装或雾化器的气雾剂形式，使用适宜的推进剂，方便地递送所述化合物，所述推进剂例如，二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气雾剂的情况下，可通过提供按计量的量递送的阀来确定剂量单位。可配制胶囊和例如用于吸入器或吹入器的明胶的药筒，其含有所述化合物的粉末混合物及适宜的粉末基例如乳糖或淀粉。

[1081] 通常适宜的剂量应当在 0.01 至 100mg/ 千克受者的体重 / 天，优选在 0.2 至 10mg/ 千克体重 / 天。期望剂量优选每天一次给药，但可作为在一天当中适当间隔给药的两个、三个、四个、五个、六个或更多亚剂量来给药。

[1082] 所述化合物可作为单独活性药物给药，或者与其它已知的在治疗神经学病症中有益的治疗剂组合给药。在任何情况中，基于所要治疗病症的一种或多种症状的观察（例如，通过标准临床量表或评估所测量的运动或认知机能），通过调整药物给药的量和时机，管理医师 (administering physician) 可提供预防性治疗或治疗性治疗的方法。

[1083] 制剂和给药的技术细节在科学文献和专利文献中有详尽的描述，见，例如，最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa. ("Remington's"). 当已经在可接受的载体中配制药物组合物之后，可将其置于适当的容器中并标记适应症的治疗。对于本发明化合物的给药，这种标记将包括，例如，关于给药的量、频率和方法的指导。

[1084] 本发明通过下列实施例来举例说明，所述实施例并非意在以任何方式限制。

[1085] 实施例 1

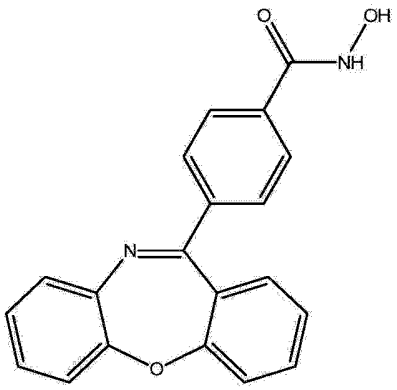
[1086] 基因表达的一般测量法

[1087] 初级的皮质神经元 (Cx) 和海马神经元 (Hp) 是源自 E17Sprague-Dawley 大鼠并在 24- 孔板（对于 Cx 为 325,000 个细胞 / 孔，而对于 Hp 为 250,000 个细胞 / 孔）中培养。每四天将一半培养基更换为新鲜培养基。在培养的第 10 天，将神经元在不同浓度 (0.1 - 3 μM) 的本发明化合物存在下孵育，例如，化合物 1，孵育 2 - 24 小时。在特定的时间点，将条件培养基移去并冷冻直至供 ELISA 测定所需。用 PBS 洗涤细胞并遵循厂商说明书使用来自

Qiagen(Valencia,CA) 的 RNeasy 试剂盒以 Qiazol 试剂提取 RNA。然后按照试剂盒说明书使用来自 Applied Biosystems(Carlsbad,CA) 的高容量 cDNA 逆转录试剂盒将 RNA 转录成 cDNA。

[1088] 使用针对颗粒体蛋白基因和作为参照基因的 Rpl13a 的大鼠特异性探针 (Applied Biosystems,Carlsbad,CA),通过定量 PCR 测量相对前颗粒体蛋白基因表达。所述 ΔΔCt 方法用于相对基因表达水平的计算 (Pfaffl,Nucleic Acids Res.,2001)。该方法比较了用媒介物处理的与用本发明化合物处理的细胞中不同基因(参照和目的基因)的表达。此外,预期该测量法和 mRNA 水平的分析将预测前颗粒体蛋白水平的表达。

[1089]



[1090] (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺(化合物 1)

[1091] 前颗粒体蛋白水平可按照厂商说明书使用来自 Adipogen(Incheon,South Korea) 的 ELISA 试剂盒在神经元培养基中测量。

[1092] 实施例 2

[1093] 剂量 / 时间依赖性前颗粒体蛋白表达水平

[1094] 用 0.1、0.3 和 3μM 的 (Z)-4-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮杂䓬 -11- 基)-N- 羟基苯甲酰胺(化合物 1) 处理后,如实施例 1 中所述,在不同时间点测量神经元颗粒体蛋白基因表达 (1、4、6、8、10、18 和 24 小时)。化合物 1 以剂量和时间依赖性方式增加了前颗粒体蛋白 mRNA 表达,如图 1A 和 1B 中所示,在分别用 0.3μM 和 3μM 处理 8 小时后达到约 2- 倍和约 5- 倍的增加。

[1095] 用最低剂量,处理后 4 小时立刻观察到前颗粒体蛋白基因表达的约 40% 增加并持续 24 小时。

[1096] 假定在正常细胞中获得所述结果,预期化合物 1 在与前颗粒体蛋白缺乏有关的额颞痴呆模型中诱导前颗粒体蛋白表达。确证预期通过调查在携带杂合的人前颗粒体蛋白突变的细胞模型中由化合物 1 的前颗粒体蛋白诱导来建立,所述突变导致半倍剂量不足并最终导致额颞痴呆。在携带引起疾病的基因变更(一种等位基因的突变或敲除)的小鼠模型中,这种分析包括检查大脑皮质和海马、CSF 及血浆,以及其它组织和脑区域中化合物 1 对前颗粒体蛋白水平的影响。

[1097] 实施例 3

[1098] HDAC 抑制剂脑渗透性的比较分析

[1099] 化合物 1,例如,本发明的代表性 FTLD 靶向药物,在急性和重复给药后展现出在啮

齿类中高的脑渗透性。对于化合物 1,实测药物水平的脑：血浆 (b:p) 比率为约 5,表现出极好的脑渗透性。

[1100] 相反,批准用于癌症患者的 HDACi,SAHA(Zolinza),在啮齿类急性给药实验中展现出大约 0.1 的 b:p。此外,与化合物 1 相比,需要约 30 倍过量的血浆蛋白未结合的 (‘游离的’)SAHA 在小鼠脑中产生组蛋白的乙酰化。这意味着 SAHA 的暴露量需要比身体外周高约 30 倍,从而实现化合物 1 在脑中实现的对组蛋白的乙酰化的相同效果。由于靶标组蛋白脱乙酰基酶在身体各处表达,与化合物 1 相比,这将会导致 SAHA 的外周靶上 (on-target) 毒性的增加。除此之外,可预测到高约 30 倍的外周靶外 (off-target) 毒性。

[1101] 在人当中,SAHA 和化合物 1 以 400mg 口服给药预期将会导致大致相等的血浆药物暴露量。然而,由于 400mg 为癌症患者中 SAHA 的最大耐受剂量 (MTD),而在健康志愿者 (所用最高剂量) 中以 400mg 化合物 1 未观察到 MTD,因为它的副作用,预期为实现增加的脑暴露量水平的 SAHA 的使用在人当中将被限制,而本发明的化合物具有作为 FTLD 的靶向治疗的增强的效用。

[1102] 实施例 4

[1103] 患者成淋巴细胞中的剂量 / 时间依赖性前颗粒体蛋白表达水平

[1104] 将从包含颗粒体蛋白基因中不同突变的患者受试者的外周血中分离的永生化 (Epstein-Barr 病毒)B- 淋巴细胞用于测量化合物对前颗粒体蛋白 mRNA 和蛋白表达的作用。将所述细胞系在完全生长培养基 (cGM) 中培养,所述培养基包含补充有 15% 热灭活的 FBS、4mM L- 谷氨酰胺和 1% 青霉素 / 链霉素的 RPMI1640 培养基。在 cGM 中以 400,000-500,000 个细胞 / 孔的密度,将细胞接种到 24- 孔细胞培养板中。过夜孵育后,将细胞用 0.3 或 3μM 的化合物 1 处理。对化合物 1 暴露 8- 或 24- 小时后,收集细胞,旋转并将所得细胞团块在冰冷的的 PBS 单独冲洗。

[1105] 对于前颗粒体蛋白 mRNA 表达的分析,除使用针对人颗粒体蛋白基因特异性的探针 (Applied Biosystems,Carlsbad,CA) 之外,如实施例 1 中所述分析样品。

[1106] 对于前颗粒体蛋白表达的分析,将细胞团块再悬浮于 150μl 冰冷的的补充有蛋白酶抑制剂混合物的 RIPA 裂解缓冲液中并在 4℃孵育 15-20 分钟从而使细胞裂解。通过进行 BCA 蛋白测定 (Pierce) 测定每个样品的总蛋白浓度。遵循厂商实验方法,使用 1:20 稀释的细胞裂解液,通过 ELISA(AdipoGen,Incheon,South Korea) 进行前颗粒体蛋白水平的定量测定。前颗粒体蛋白水平是相对于蛋白量表达的,而化合物处理组是相对于媒介物处理组表达的。

[1107] 在来自前颗粒体蛋白突变载体的成淋巴细胞中,化合物 1 以剂量和时间依赖性方式诱导前颗粒体蛋白 mRNA 的增加,以 3μM 在 24 小时后达到 2.4 倍的增加 (图 2A)。该增加还转变为前颗粒体蛋白表达,虽然程度较小。以 3μM 化合物 1 在 24 小时后该增加至多达到 1.5 倍 (图 2B)。

[1108] 实施例 5

[1109] 患者成纤维细胞中的剂量 / 时间依赖性前颗粒体蛋白表达水平

[1110] 将来自包含前颗粒体蛋白基因不同突变的患者的原代成纤维细胞分离并在完全生长培养基 (cGM) 中培养,所述培养基包含补充有 10% 热灭活的 FBS 和 1% 青霉素 / 链霉素的 D-MEM。在 cGM 中以 150,000-190,000 个细胞 / 孔的密度,将所述成纤维细胞接种到 6- 孔

组织培养板中。过夜孵育后，将所述细胞用 0.3 或 3μM 化合物 1 处理。如实施例 4 中所述进行前颗粒体蛋白 mRNA 表达的分析。如实施例 4 中所述进行前颗粒体蛋白的分析。

[1111] 在来自前颗粒体蛋白突变载体的原代成纤维细胞中，化合物 1 以剂量和时间依赖性方式诱导前颗粒体蛋白 mRNA 的增加，以 3μM 在 8 小时后达到 1.3 倍的增加（图 3A）。该增加还转变为前颗粒体蛋白表达，虽然程度较小。以 0.3μM 化合物 1 在 8 小时后该增加至多达到 1.1 倍（图 3B）。

[1112] 实施例 6

[1113] 人成淋巴细胞中的剂量依赖性前颗粒体蛋白表达水平

[1114] 如实施例 4 中所述分离永生化 (Epstein-Barr 病毒)B- 淋巴细胞的细胞蛋白，所述细胞蛋白是从正常人志愿者外周血中分离的。用化合物 1 处理细胞 24 小时。

[1115] 对于前颗粒体蛋白的蛋白质印迹法分析，使用 MOPS 电泳缓冲液，在 4-12%Bis-Tris 聚丙烯酰胺凝胶上分离 50μg 细胞总蛋白，将其转移至 PVDF 膜并先后用 R&D Systems(Minneapolis,MN) 小鼠单克隆抗 - 人前颗粒体蛋白抗体、IRDye 二抗 (Rockland) 探测。使用 Li-COR Odyssey 成像系统进行检测。使用 Li-COR Odyssey 软件定量前颗粒体蛋白信号（背景扣除后的积分强度）。

[1116] 在来自正常人受试者的永生化成淋巴细胞中，化合物 1 诱导如蛋白质印迹所测量的前颗粒体蛋白的增加（图 4A）。该增加为剂量依赖性的，对于 0.3μM 达到 1.3- 倍而对于 3μM 达到 1.6 倍（图 4B）。

[1117] 实施例 7

[1118] 小鼠脑中的前颗粒体蛋白表达水平

[1119] 将 C57BL/6 小鼠 (n=6/ 组 ;Charles River) 用媒介物 (1% 羧甲基纤维素 - 培养基粘度 /0.5% 吐温 80(99.5:0.5v/v)) 或者用在相同媒介物中制备的口服剂量的 100mg/kg 化合物 1 处理。在特定时间点将动物处死并提取脑。将大脑皮质的左侧和右侧半球分离并用于 RNA 和蛋白提取。

[1120] 遵循厂商说明书，使用来自 Qiagen(Valencia,CA) 的 RNeasy 富脂质组织试剂盒，用 Qiazol 试剂提取 RNA。然后按照试剂盒说明书，使用来自 Applied Biosystems(Carlsbad,CA) 的高容量 cDNA 逆转录试剂盒，将 RNA 转录成 cDNA。使用针对颗粒体蛋白基因和作为参照基因的 Rpl13a 的大鼠特异性探针 (Applied Biosystems,Carlsbad,CA)，通过定量 PCR 测量相对前颗粒体蛋白基因表达。所述 ΔΔCt 方法用于相对基因表达水平的计算 (Pfaffl,Nucleic Acids Res.,2001)。该方法比较了用媒介物处理的与用本发明化合物处理的细胞中不同基因（参照和目的基因）的表达（图 5A）。

[1121] 使用 200mg 脑组织 /ml 缓冲液的提取比率，在具有蛋白酶抑制剂的 50mM Tris pH7.4/150mM NaCl/0.1%SDS 中提取蛋白。以 16,200g 将样品旋转 20 分钟并收集上清液。按照厂商说明书，使用 1:4 稀释的组织提取物（图 5B) 和来自 Adipogen(Incheon,South Korea) 的小鼠 ELISA 试剂盒测量前颗粒体蛋白水平。将前颗粒体蛋白水平归一化成如 BCA 方法 (Pierce) 所测量的蛋白总浓度。

[1122] 在正常小鼠的脑中，急性给药 8 小时后，化合物 1 诱导前颗粒体蛋白 mRNA1.45 倍的增加（图 5A）。蛋白水平伴随增加约 1.16 倍（图 5B）。

[1123] 实施例 8

[1124] 大鼠血浆和 CSF 中的前颗粒体蛋白表达水平

[1125] 腹膜内给予 Sprague Dawley 大鼠 (n=12/ 组 ;Charles River) 媒介物 (Solutol HS15/ 乙醇 (3:2v/v)) 或者在相同媒介物中制备的 100mg/kg 剂量的化合物 1。处理后 4 小时和 8 小时收集 EDTA- 血浆和 CSF,并对于 CSF 使用 1:2 稀释 (图 6A) 而对于血浆使用 1:25 稀释 (图 6B),通过 ELISA(Adipogen,Incheon,South Korea) 评估前颗粒体蛋白水平。

[1126] 在正常大鼠的 CSF 和血浆中,急性给药后 4 小时,化合物 1 诱导 CSF 前颗粒体蛋白约 1.9 倍的增加。在血浆中,前颗粒体蛋白水平伴随增加约 1.4 倍。

[1127] 实施例 9

[1128] 大鼠初级皮质神经元中剂量 / 时间前颗粒体蛋白表达水平

[1129] 如实施例 1 中制备并处理初级皮质神经元。如实施例 4 中所述进行总蛋白提取、测定及前颗粒体蛋白水平测量。

[1130] 在大鼠初级皮质神经元中,化合物 1 诱导前颗粒体蛋白表达的剂量和时间依赖性增加,其用 3μM 化合物 1 在 8 小时后至多达到 1.77- 倍 (图 7)。

[1131] 实施例 1-9 的总结

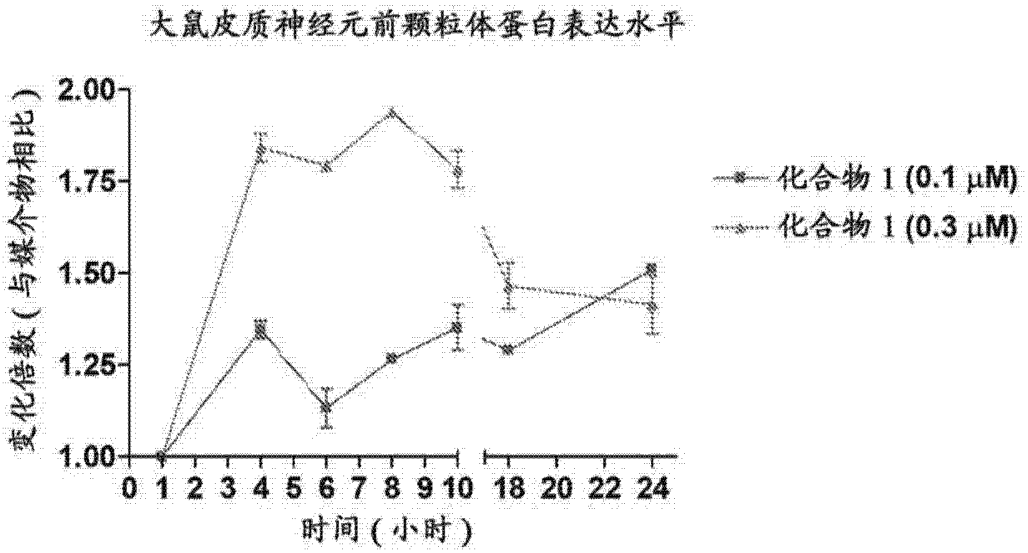
[1132] 实施例 4 和 5 表明化合物 1 在来自人 FTLD-PGRN 突变载体的细胞中明显增加前颗粒体蛋白和 RNA 水平。此外,实施例 1-9 中所包括的实例表明化合物 1 在多种生物系统中可增加前颗粒体蛋白水平,所述生物系统包括培养的脑细胞、血细胞、在体脑 (in vivo brain)、在体 CSF 及人 / 啮齿类样品的在体血液。组合来看,所述实施例显示化合物 1 可用于 FTLD-PGRN 的治疗,具有缓和疾病及减轻症状的可能性。

[1133] 引入作为参考

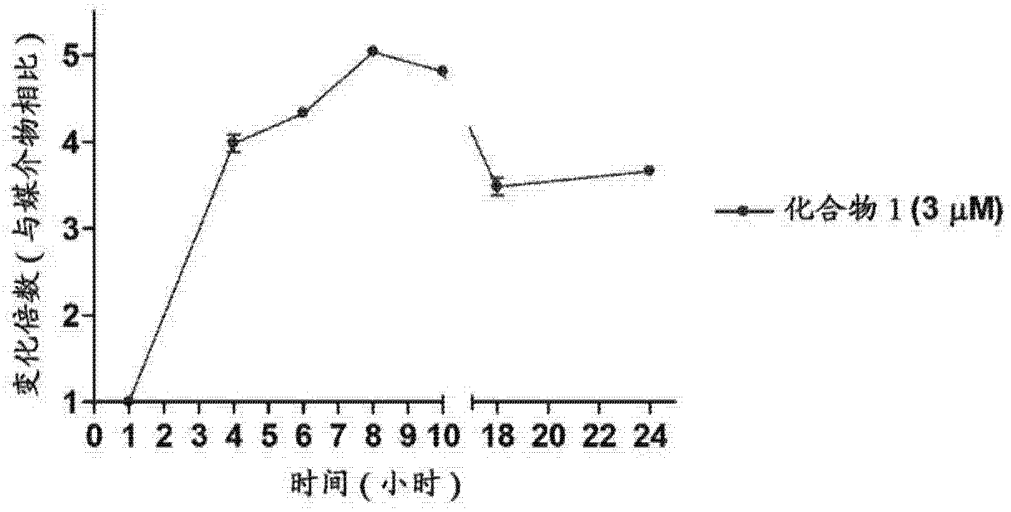
[1134] 特此将本文所引用的所有专利、已公开的专利申请和其它文献的全部内容在此全部清楚地引入作为参考。

[1135] 等价形式

[1136] 仅使用常规实验方法,本领域的技术人员应当理解或者能够确定本文所述具体操作的多种等价形式。这样的等价形式被认为在本发明的范围内并为下列权利要求所涵盖。此外,本文所提供的任何数字的或字母的范围意在包括所述范围的上限值和下限值。除此之外,至少在一个实施方案中,任何列表或分组意在表示所列独立实施方案的简化的或合适的样式 ;由此,所述列表的各个组成部分应当被认为是单独的实施方案。


大鼠皮质神经元前颗粒体蛋白表达水平
变化倍数（与媒介物相比）
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 18 20 22 24
时间（小时）
化合物 1 (0.1 μM)
化合物 1 (0.3 μM)

A


变化倍数（与媒介物相比）
5
4
3
2
1
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 18 20 22 24
时间（小时）
化合物 1 (3 μM)

B

图 1

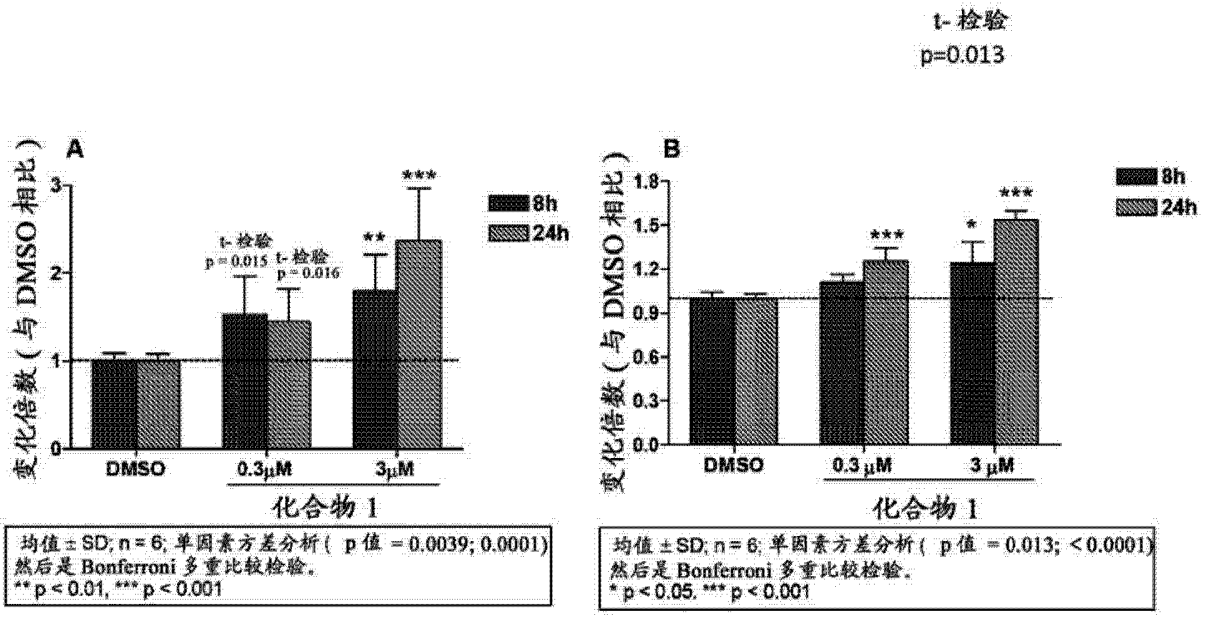

t- 检验
p=0.013
A
B
变化倍数（与 DMSO 相比）
8h
24h
t- 检验
p = 0.015
t- 检验
p = 0.016
DMSO
0.3μM
3μM
化合物 1
均值 ± SD; n = 6; 单因素方差分析（ p 值 = 0.0039; 0.0001）
然后是 Bonferroni 多重比较检验。
** p < 0.01, *** p < 0.001
均值 ± SD; n = 6; 单因素方差分析（ p 值 = 0.013; < 0.0001）
然后是 Bonferroni 多重比较检验。
* p < 0.05, *** p < 0.001

图 2

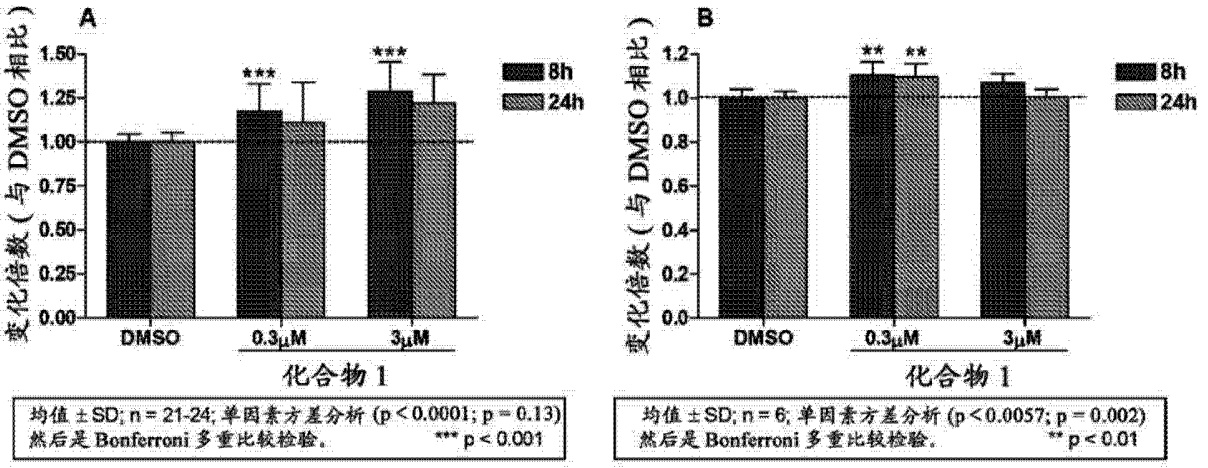
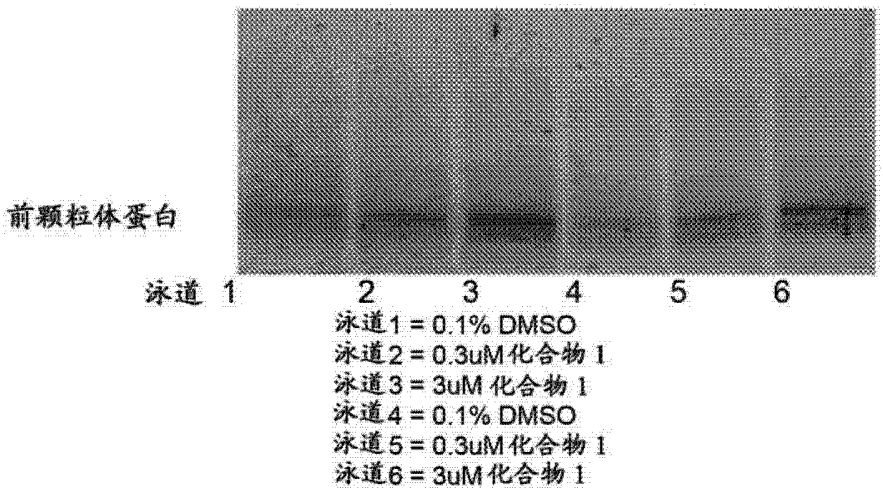
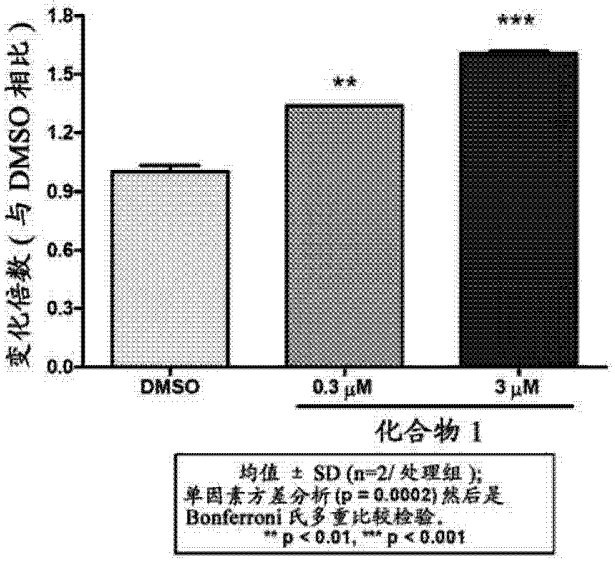

A
B
变化倍数（与 DMSO 相比）
8h
24h
DMSO
0.3μM
3μM
化合物 1
均值 ± SD; n = 21-24; 单因素方差分析 (p < 0.0001; p = 0.13)
然后是 Bonferroni 多重比较检验。 *** p < 0.001
均值 ± SD; n = 6; 单因素方差分析 (p < 0.0057; p = 0.002)
然后是 Bonferroni 多重比较检验。 ** p < 0.01

图 3


前颗粒体蛋白
泳道 1 2 3 4 5 6
泳道1 = 0.1% DMSO
泳道2 = 0.3uM化合物 1
泳道3 = 3uM 化合物 1
泳道4 = 0.1% DMSO
泳道5 = 0.3uM化合物 1
泳道6 = 3uM化合物 1

A


变化倍数（与 DMSO 相比）
1.8
1.5
1.2
0.9
0.6
0.3
0.0
**
***
DMSO
0.3 μM
3 μM
化合物 1
均值 ± SD (n=2/ 处理组);
单因素方差分析 (p = 0.0002) 然后是
Bonferroni 氏多重比较检验.
** p < 0.01, *** p < 0.001

B

图 4

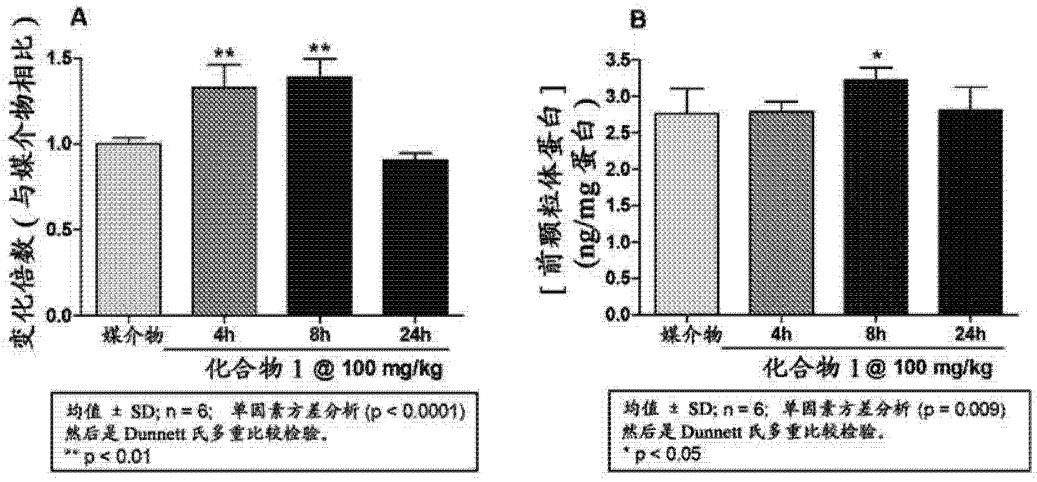
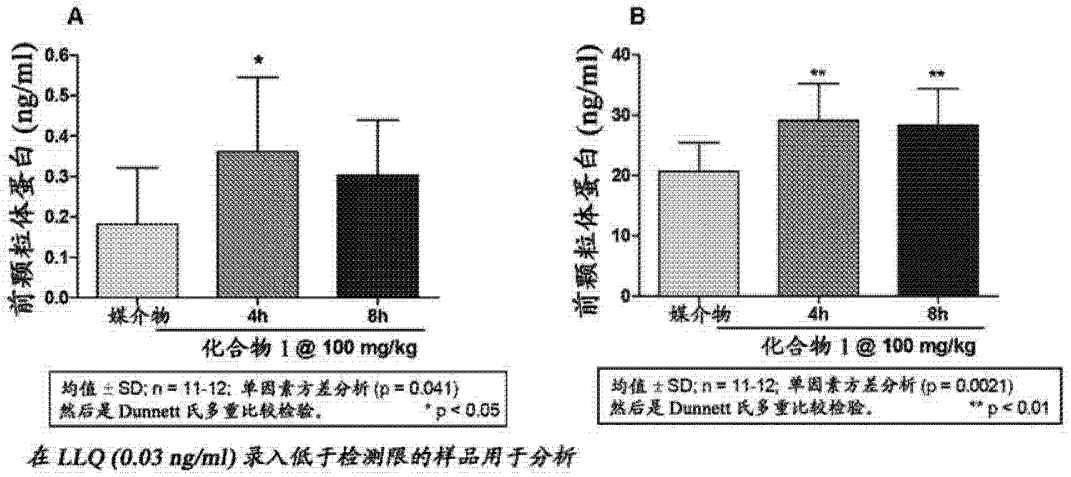


图 5



在 LLQ (0.03 ng/ml) 录入低于检测限的样品用于分析

图 6

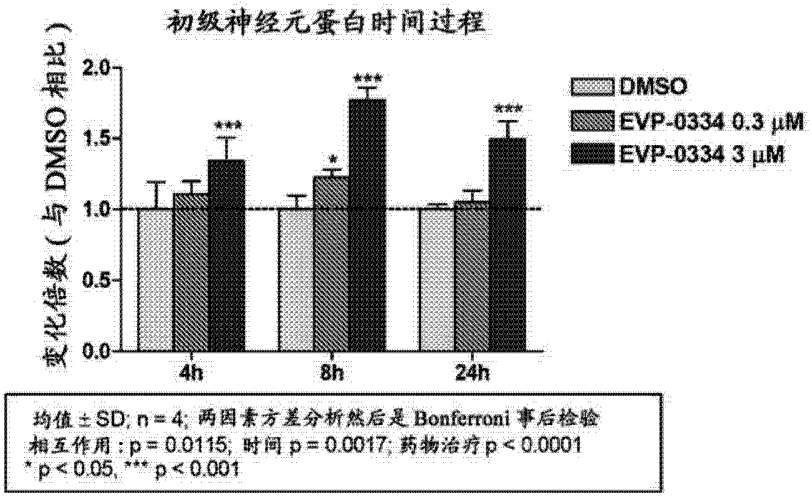

初级神经元蛋白时间过程
变化倍数（与 DMSO 相比）
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
4h
8h
24h
***
*
***
***
DMSO
EVP-0334 0.3 μM
EVP-0334 3 μM
均值 ± SD; n = 4; 两因素方差分析然后是 Bonferroni 事后检验
相互作用：p = 0.0115; 时间 p = 0.0017; 药物治疗 p < 0.0001
* p < 0.05, *** p < 0.001

图 7