



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102365275 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201080015415. 6

A61P 3/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 01. 28

A61P 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/147, 982 2009. 01. 28 US

(56) 对比文件

CN 1305472 A, 2001. 07. 25, 说明书第 5 页倒数第 1-2 段, 第 62 页表 1D.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2011. 09. 28

WO 2008/083124 A1, 2008. 07. 10, 权利要求 1-69.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2010/022411 2010. 01. 28

WO 2008/083124 A1, 2008. 07. 10, 权利要求 1-69.

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02010/088392 EN 2010. 08. 05

审查员 刘广宇

(73) 专利权人 里格尔药品股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 I. S. 达维什 鸿辉 R. 辛格 徐香

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

A61K 31/501 (2006. 01)

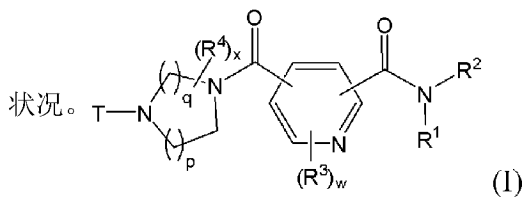
权利要求书 7 页 说明书 47 页

(54) 发明名称

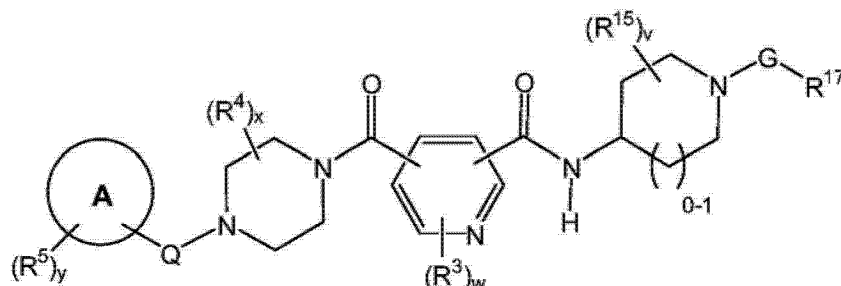
羧酰胺化合物及其使用方法

(57) 摘要

本申请公开了羧酰胺化合物以及药物组合物和使用方法。一个实施方案为具有结构 (I) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T、p、q、w 和 x 如本申请所描述的。在某些实施方案中, 本申请公开的化合物激活 AMPK 通道, 并可用于治疗代谢相关的障碍和



1. 具有以下结构式的化合物或其可药用盐，



其中

每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；

w 为 0、1 或 2；

每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ，并且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代；

x 为 0、1 或 2；

Q 为 $-CH_2-$ 、单键、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

“ A ”所表示的环系为苯基、吡啶基、嘧啶基；

每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；并且

y 为 0、1、2、3 或 4；

每个 R^{15} 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 以及同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代；并且

v 为 0、1 或 2；

G 为 $-CH_2-$ 、单键、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^{17} 为苯基或吡啶基，被 0、1、2 或 3 个独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 的取代基所取代，

其中

R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 并且

每个 R^9 独立地选自 H 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 和 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Q 为 $-CH_2-$ 。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Q 为单键。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 y 为 0。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 y 为 1。

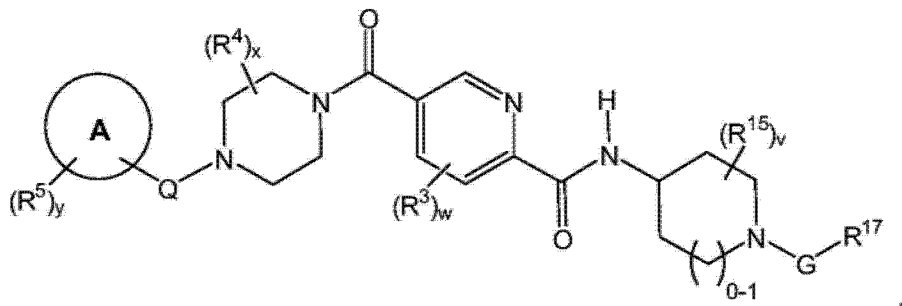
6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 y 不为 0 且 R^5 中的至少一个为卤代、氰基、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤})$

代烃基)、-O-(C₁-C₂ 卤代烃基)、-(C₁-C₃ 烃基)、-O-(C₁-C₂ 烃基)、-C(O)-(C₀-C₂ 烃基)、-C(O)-O-(C₀-C₂ 烃基)、-C(O)N(C₀-C₄ 烃基)(C₀-C₂ 烃基)或NO₂。

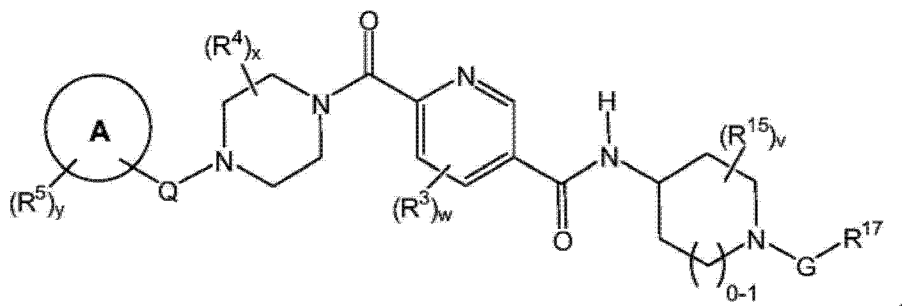
7. 根据权利要求 1 的化合物,其中“A”所表示的环系为苯基。

8. 根据权利要求 1 的化合物,其中“A”所表示的环系为吡啶基。

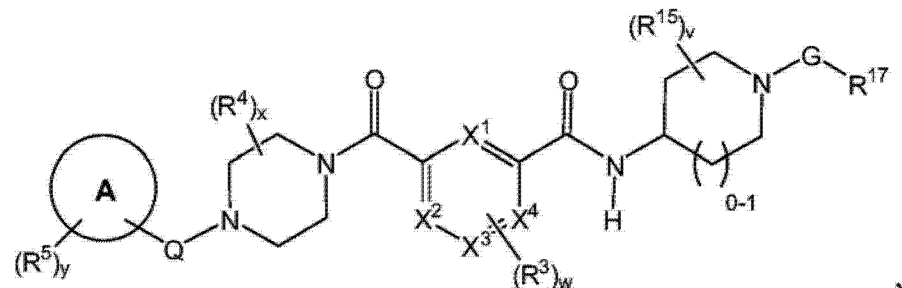
9. 根据权利要求 1 的化合物,其中化合物具有结构式



10. 根据权利要求 1 的化合物,其中化合物具有结构式

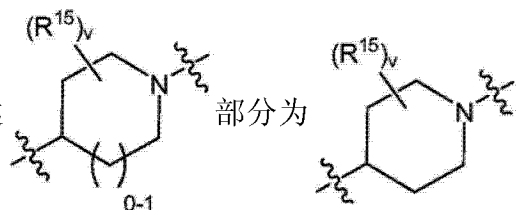


11. 根据权利要求 1 的化合物,其中化合物具有结构式

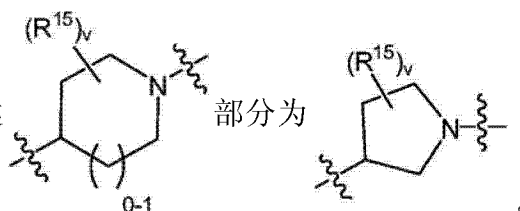


其中 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 中的一个为 N,其余为 C。

12. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述



13. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述



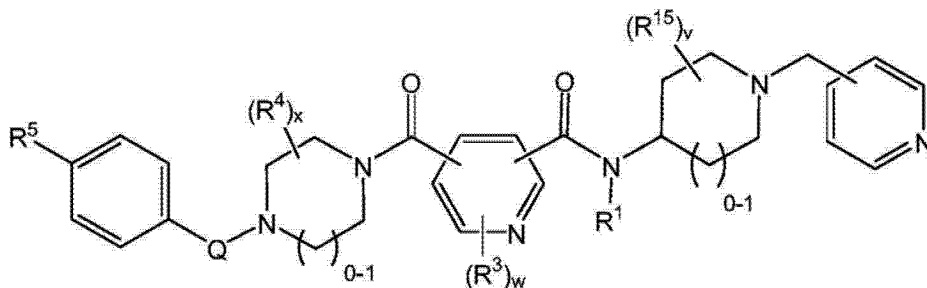
14. 根据权利要求 1 的化合物,其中 w 为 0。

15. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 w 至少为 1 并且至少一个 R^3 选自: 卤代、氰基、 $-(C_1-C_3 \text{ 氟代烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_2 \text{ 氟代烃基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烃基})(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-S(O)_2O-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 和 NO_2 。

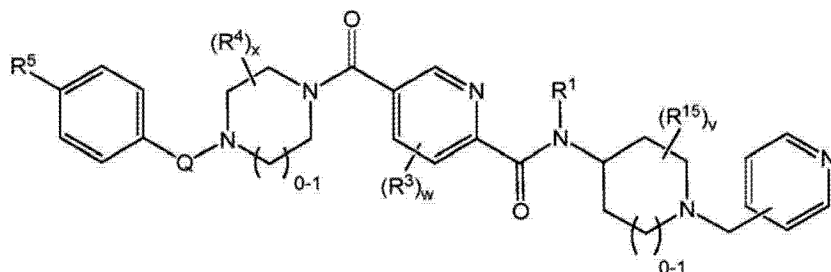
16. 根据权利要求 1 的化合物, 其中每个 R^3 为卤代或 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 。

17. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 x 为 0。

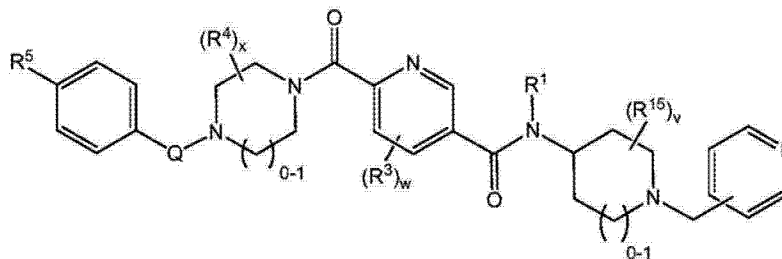
18. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有结构式



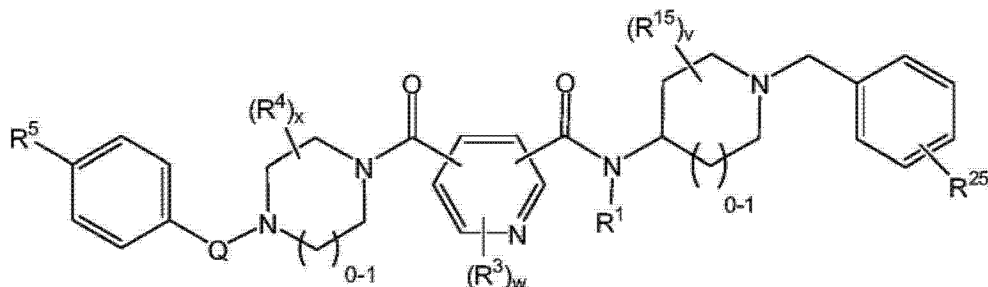
19. 根据权利要求 18 的化合物, 其具有结构式



20. 根据权利要求 18 的化合物, 其具有结构式

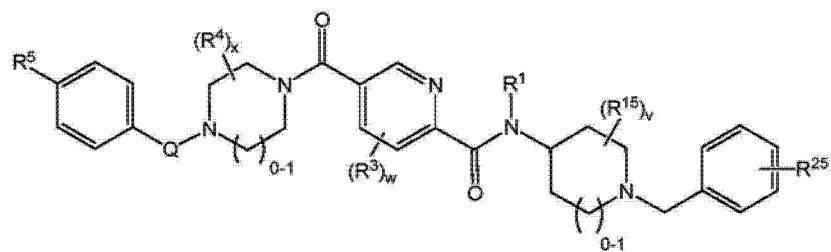


21. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有结构式

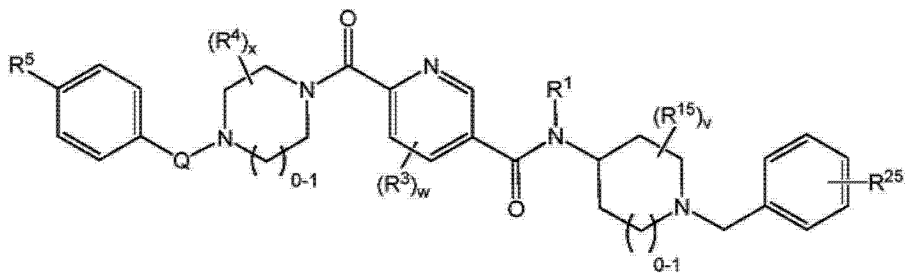


其中 R^{25} 选自卤代、氰基、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_2 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_2 \text{ 烃基})$ 和 NO_2 。

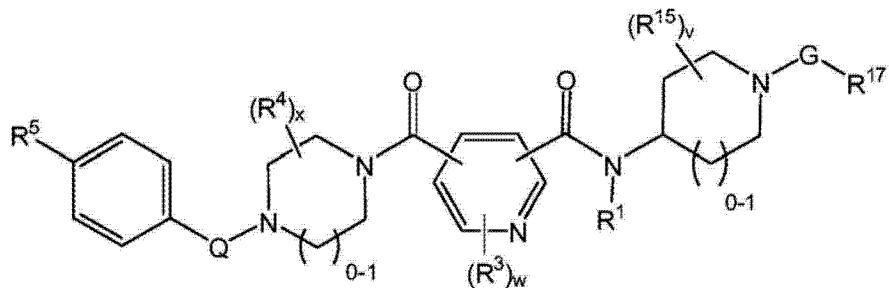
22. 根据权利要求 21 的化合物, 其具有结构式



23. 根据权利要求 21 的化合物, 其具有结构式

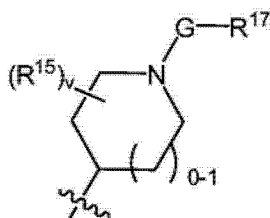


24. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有结构式

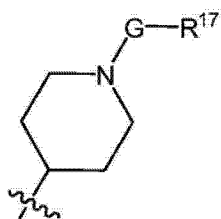


其中 Q 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

25. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

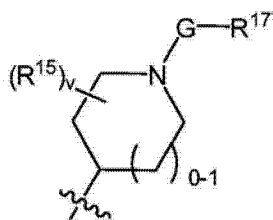


部分具有结构

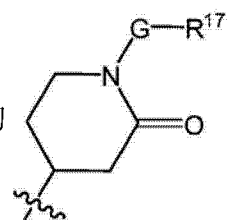


其中 G 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

26. 根据权利要求 1 的化合物, 其中



部分具有结构



其中 G 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

27. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 v 为 0、w 为 0 且 x 为 0。

28. 根据权利要求 1 的化合物, 其中每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 和 $-\text{卤素}$;

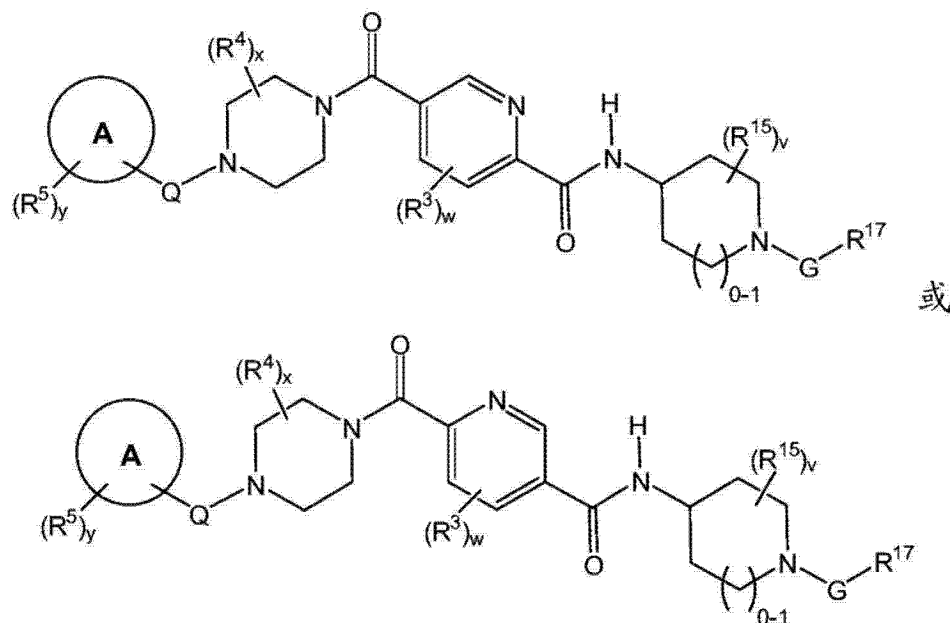
w 为 0 或 1;

每个 R^4 独立地选自 $-\text{卤素}$, 且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代;

“A”所表示的所述环系为苯基; 并且

每个 R^{15} 独立地选自 $-\text{卤素}$, 且同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代。

29. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有结构式



其中

每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$;

w 为 0、1 或 2;

每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 并且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代;

x 为 0、1 或 2;

Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、单键、 $-\text{S(O)}_2-$ 或 $-\text{C(O)}-$;

“A”表示的环系为苯基;

每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$; 以及

Y 为 0、1、2、3 或 4;

每个 R^{15} 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 并且同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代; 以及

v 为 0、1 或 2;

G 为 $-\text{CH}_2-$ 、单键、 $-\text{S(O)}_2-$ 或 $-\text{C(O)}-$;

R^{17} 为苯基或吡啶基, 其取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$

基)、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$,

其中

每个 R^8 和 R^{10} 独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-NR^9(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$, 以及

每个 R^9 独立地选自 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 和 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 。

30. 根据权利要求 29 的化合物, 其中

每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烃基})$ 和 $-\text{卤素}$;

w 为 0 或 1;

每个 R^4 独立地选自 $-\text{卤素}$, 并且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代; 以及

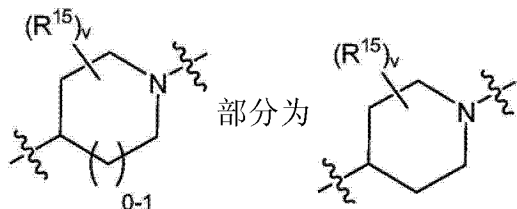
每个 R^{15} 独立地选自 $-\text{卤素}$, 并且同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代。

31. 根据权利要求 30 的化合物, 其中 x 为 0。

32. 根据权利要求 31 的化合物, 其中 w 为 0。

33. 根据权利要求 32 的化合物, 其中 v 为 0。

34. 根据权利要求 33 的化合物, 其中



35. 根据权利要求 34 的化合物, 其中 Q 为 $-\text{CH}_2-$ 或单键; 以及 G 为 $-C(O)-$ 或 $-\text{CH}_2-$ 。

36. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为

5-(4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)吡啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺;

(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氟苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺;

(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺;

(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺;

N-(1-(4-氯苄基)吡咯烷-3-基)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺; 或

5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺。

37. 药物组合物, 包括: 至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂; 以及权利要求 1-36 任

一项的化合物或其可药用盐。

38. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中激活 AMPK 通道的药物中的应用。

39. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中增加脂肪酸氧化作用的药物中的应用。

40. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中降低糖原浓度的药物中的应用。

41. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中增加葡萄糖摄取的药物中的应用。

42. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中降低甘油三酯水平的药物中的应用。

43. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗 II 型糖尿病的药物中的应用。

44. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗或预防动脉粥样硬化或心血管疾病的药物中的应用。

45. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中上调神经酰胺酶的功能的药物中的应用。

46. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在细胞中降低神经酰胺浓度的药物中的应用。

47. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗或预防其中细胞增殖不足或需要细胞增殖的障碍的药物中的应用。

48. 有效量的根据权利要求 1-36 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在受试者中治疗或预防与升高的神经酰胺水平有关的疾病的药物中的应用。

羧酰胺化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2009 年 1 月 28 日提出的美国临时专利申请序列号 61/147,982 的优先权,在此将其整体引入本文中作为参考。

技术领域

[0003] 本公开一般地涉及化合物、药物组合物和使用这些化合物和包含它们的组合物的方法。本公开更加具体地涉及某些羧酰胺化合物及其药物组合物,以及使用某些羧酰胺、氨苯磺胺和胺化合物治疗和预防代谢性疾病诸如 II 型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病的方法。

背景技术

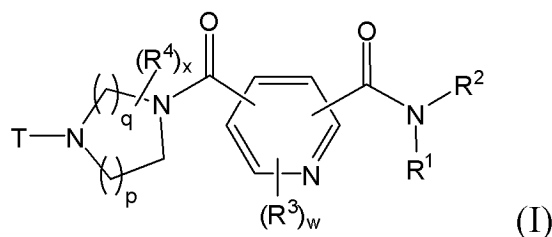
[0004] 脂连蛋白 (adiponectin) 是专门在脂肪组织中表达和从脂肪组织分泌的蛋白质激素,是最丰富的脂肪特异性蛋白质。脂连蛋白涉及胰岛素敏感性组织中的葡萄糖和脂类代谢的调节。在一些胰岛素抵抗状态如肥胖症和 2 型糖尿病中以及在冠状动脉疾病、动脉粥样硬化和高血压患者中已经证实了降低的循环脂连蛋白水平。脂连蛋白水平与胰岛素敏感度、HDL (高密度脂蛋白) 水平和胰岛素刺激的葡萄糖处置 (insulin stimulated glucose disposal) 正相关和与肥胖以及葡萄糖、胰岛素和甘油三酯水平负相关。噻唑烷二酮药物 (其通过活化过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) 来增强胰岛素敏感度) 提高人类的内源性脂连蛋白产生。

[0005] 脂连蛋白在肝和骨骼肌中结合它的受体,由此活化 5' -AMP- 激活性蛋白激酶 (AMPK) 途径。脂连蛋白受体 1 和 2 是在骨骼肌和肝组织中发现的膜结合蛋白。由于是多底物酶 (multi-substrate enzyme), AMPK 调节多种代谢过程,例如葡萄糖转换、糖酵解和脂类代谢。它充当细胞能量稳态 (cellular energy homeostasis) 的传感器以及响应于某些激素和肌收缩以及细胞内代谢性应激信号如运动、缺血、缺氧和营养缺乏而活化。一旦活化, AMPK 开启分解代谢途径 (例如脂肪酸氧化和糖酵解) 和关闭消耗 ATP 的途径 (例如脂肪生成)。脂连蛋白通过直接刺激脂细胞和肌肉中的葡萄糖摄取和通过提高肝和肌肉中的脂肪酸氧化而改善胰岛素敏感度,从而导致降低的循环脂肪酸水平和降低的细胞内甘油三酯含量。而且,脂连蛋白通过降低糖原合酶活性降低糖原浓度。脂连蛋白还起着预防炎症和动脉粥样硬化的作用。它抑制粘附分子在血管内皮细胞中的表达和从巨噬细胞产生细胞因子,从而抑制在动脉粥样硬化早期阶段中发生的炎症过程。所需要的是治疗与循环脂连蛋白水平相关的病症如 II 型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病的化合物、药物组合物及其使用方法。

发明内容

[0006] 本申请公开了具有结构式 (I) 的化合物及其可药用盐、前药和 N 氧化物 (及其溶剂化物和水合物)

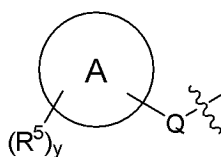
[0007]



[0008] 其中

[0009] R^1 为 H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；[0010] R^2 为 $-Hca$ 、 $-Cak-N(R^9)-G-R^{22}$ 或 $-(C_2-C_8 \text{ 烷基})-N(R^9)-R^{24}$ ，其中 $(C_2-C_8 \text{ 烷基})$ 的一个或两个碳原子任选被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^9)-$ 所代替以及 R^{24} 为 $-R^{23}$ 、 $-G-R^{23}$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，条件是 $(C_2-C_8 \text{ 烷基})$ 的两个相邻的碳原子不被 $-O-$ 所代替；[0011] 每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；[0012] w 为 0、1、2 或 3；[0013] 每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ，并且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代；[0014] x 为 0、1、2、3 或 4；[0015] p 为 0、1、2、3 或 4；[0016] q 为 2、3 或 4；[0017] p 和 q 的总和为 2、3、4、5 或 6；[0018] T 为 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 或

[0019]



[0020] 其中

[0021] Q 为 $-S(O)_2-$ 、 L 或 $(C_0-C_3 \text{ 烷基})-$ ，其中 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-$ 的每个碳原子任选独立地被一个或两个 R^{16} 取代；

[0022] “A”所表示的环系为杂芳基、芳基、环烷基或杂环烷基；

[0023] 每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；并且[0024] Y 为 0、1、2、3 或 4；

[0025] 其中

[0026] 每个 L 独立地选自 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^2)\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9-$ ，

[0027] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ ，

[0028] 每个 R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ，

[0029] 每个 G 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、L 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ ，其中 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ 的每个碳原子任选独立地被一个或两个 R^{16} 取代，

[0030] 每个 R^{16} 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ，并且任选同一碳原子上的两个 R^{16} 一起形成氧代，

[0031] 每个 R^{22} 和 R^{23} 独立地为 Ar 或 Het，

[0032] 每个 Ar 为任选取代的芳基，

[0033] 每个 Het 为任选取代的杂芳基，

[0034] 每个 Cak 为任选取代的环烷基，

[0035] 每个 Hca 为任选取代的杂环烷基，并且

[0036] 每个烷基为任选取代的。

[0037] 本申请还公开了药物组合物。这样的组合物的例子包括那些具有至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂；以及上面描述的化合物、可药用盐、前药或 N-氧化物（或溶剂化物或水合物）的组合物。

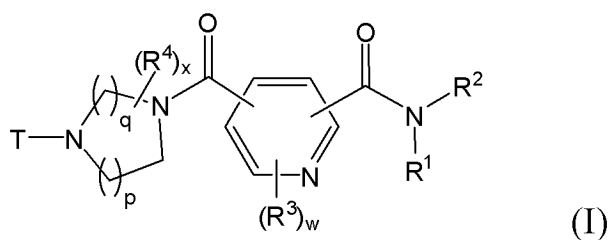
[0038] 本申请公开的另一方面包括在受试者中调节代谢的方法。相应地，还公开了使用本申请公开的化合物和药物组合物治疗代谢性疾病的方法。

[0039] 本申请公开的另一方面包括调节鞘脂类代谢的方法，例如在受试者中调节神经酰胺信号转导。在一个方面，调节鞘脂类代谢包括调节神经酰胺酶活性，例如通过上调神经酰胺酶的功能。相应地，还公开了使用本申请公开的化合物和药物组合物治疗与神经酰胺相关的疾病和障碍的方法。

具体实施方式

[0040] 本公开的一个方面提供了具有结构式 (I) 的化合物及其可药用盐、前药和 N-氧化物（及其溶剂化物和水合物）：

[0041]



[0042] 其中

[0043] R^1 为 H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；

[0044] R^2 为 $-Hca$ 、 $-Cak-N(R^9)-G-R^{22}$ 或 $-(C_2-C_8 \text{ 烷基})-N(R^9)-R^{24}$ ，其中 $(C_2-C_8 \text{ 烷基})$ 的一个或两个碳原子任选被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^9)-$ 所代替以及 R^{24} 为 $-R^{23}$ 、 $-G-R^{23}$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，条件是 $(C_2-C_8 \text{ 烷基})$ 的两个相邻的碳原子不被 $-O-$ 所代替；

[0045] 每个 R^3 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；

[0046] w 为 0、1、2 或 3；

[0047] 每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ，并且同一碳原子上的两个 R^4 任选一起形成氧代；

[0048] x 为 0、1、2、3 或 4；

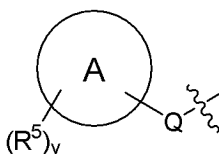
[0049] p 为 0、1、2、3 或 4；

[0050] q 为 2、3 或 4；

[0051] p 和 q 的总和为 2、3、4、5 或 6；

[0052] T 为 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 或

[0053]



[0054] 其中

[0055] Q 为 $-S(O)_2-$ 、 L 或 $(C_0-C_3 \text{ 烷基})-$ ，其中 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-$ 的每个碳原子任选独立地被一个或两个 R^{16} 取代；

[0056] “A”所表示的环系为杂芳基、芳基、环烷基或杂环烷基；

[0057] 每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；并且

[0058] y 为 0、1、2、3 或 4；

[0059] 其中

[0060] 每个 L 独立地选自 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{S}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{S}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^2)\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9-$ ，

[0061] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ ，

[0062] 每个 R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ，

[0063] 每个 G 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、L 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ ，其中 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ 的每个碳原子任选独立地被一个或两个 R^{16} 取代，

[0064] 每个 R^{16} 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ，并且任选同一碳原子上的两个 R^{16} 一起形成氧代，

[0065] 每个 R^{22} 和 R^{23} 独立地为 Ar 或 Het，

[0066] 每个 Ar 为任选取代的芳基，

[0067] 每个 Het 为任选取代的杂芳基，

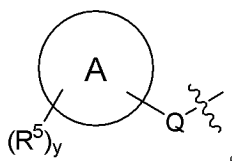
[0068] 每个 Cak 为任选取代的环烷基，

[0069] 每个 Hca 为任选取代的杂环烷基，并且

[0070] 每个烷基为任选取代的。

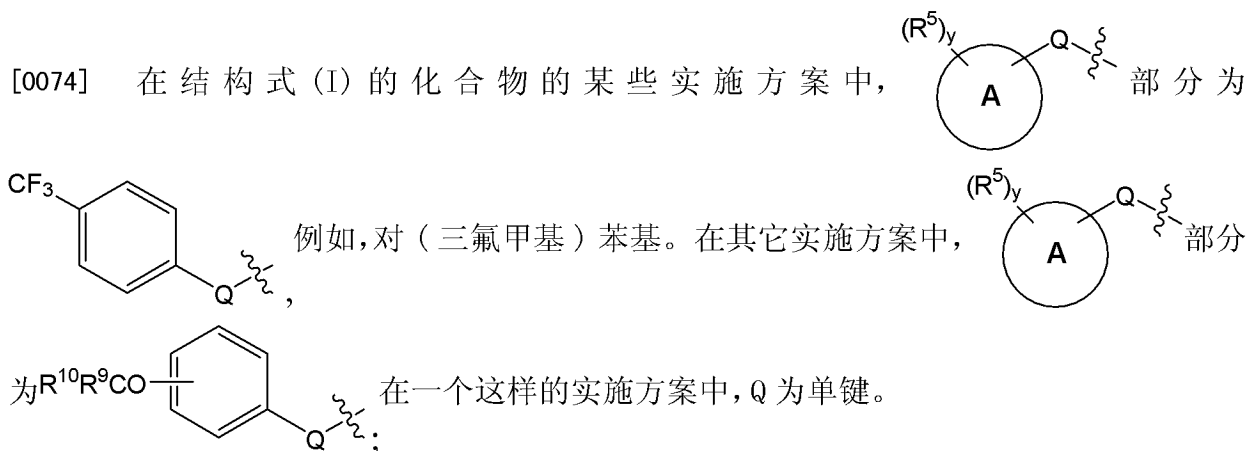
[0071] 在本申请公开的结构式 (I) 的化合物的某些实施方案中，T 为

[0072]



[0073] 在这样的实施方案中，Q 为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、L 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-$ ，其中 $(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})$ 的每个碳原子任选独立地被一个或两个 R^{16} 取代，其中每个 R^{16} 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ，并且任选同一碳原子上的两个 R^{16} 一起形成氧代。在某些实施方案中，每个 R^{16} 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ （例如二氟甲基、三氟甲基等）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ，并且同一碳原子上的两个 R^{16} 任选一起形成氧代，其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地选自 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ ，并且其中

没有烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如,在特定的化合物中,每个 R^{16} 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 并且同一碳原子上的两个 R^{16} 任选一起形成氧代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-L-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-NR^9(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$, 并且其中没有烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在某些实施方案中, Q 具有在其上取代的最多一个 R^{16} 或氧代。 Q 可以为, 例如, 未取代的 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-$ 。在其它实施方案中, Q 为 $(C_1-C_3 \text{ 烃基})$, 所述 $(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 具有单个氧代作为其仅有的取代基。例如, 在某些实施方案中, Q 为 $-CH_2-$; 单键; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$; 或 $-CH(CH_3)-$ 。



[0075] “A”所表示的环系上的取代基数目, y , 为 0、1、2、3 或 4。例如, 在本申请公开的结构式 (I) 的化合物的某些实施方案中, y 为 0、1、2 或 3, 诸如 1。在一个实施方案中, y 不为 0 且 R^5 中的至少一个为卤代、氰基、 $-(C_1-C_4 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ ($C_0-C_4 \text{ 烃基}$)、 NO_2 或 $-C(O)-Hca$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-C(O)-$ 相连接, 并且其中没有烃基、卤代烃基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。

[0076] 在本申请公开的结构式 (I) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烃基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烃基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 和 $-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烃基})$, 并且其中没有烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^5 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-L-(C_0-C_2$

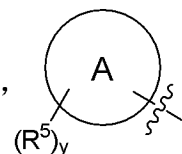
烃基)、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-NR^9(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烃基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烃基})$ ，并且其中没有烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的。

[0077] 在结构式 (I) 的化合物的一个实施方案中， y 为 0。

[0078] 在本申请公开的结构式 (I) 的化合物中，“A”所表示的环系为杂芳基、芳基、环烃基或杂环烃基。例如，在一个实施方案中，“A”所表示的环系为芳基或杂芳基。“A”所表示的环系可以为，例如，单环芳基或杂芳基。在一个实施方案中，当“A”环系是芳基时，Q 为任选被氧代取代并且任选被一个或多个 R^{16} 取代的 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-$ 。例如，Q 可以为具有单个氧代作为其仅有的取代基的 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})-$ ，或未取代的 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-$ 。例如，在某些实施方案中，Q 为 $-CH_2-$ ；单键； $-S(O)_2-$ ； $-C(O)-$ ；或 $-CH(CH_3)-$ 。

[0079] 例如，在本申请公开的结构式 (I) 的化合物的某些实施方案中，“A”所表示的环系为苯基。在一个实施方案中， y 为 1 且 R^5 被连接至相对于 Q 的苯基的对位。在另一个实施方案中， y 为 1 且 R^5 选自自由卤代、氰基、 $-(C_1-C_4 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 卤代烃基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ ($C_0-C_4 \text{ 烃基}$)、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$ 构成的组，其中 Hca 含有环氮原子，通过所述环氮原子使其与 $-C(O)-$ 相连接，并且其中没有 $(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 或 $(C_1-C_4 \text{ 烃基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的。 R^5 可以为，例如， $-Cl$ 、 $-F$ 、氰基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、

三氟甲基、二氟甲基，二氟甲氧基或三氟甲氧基。在另一个实施方案中，

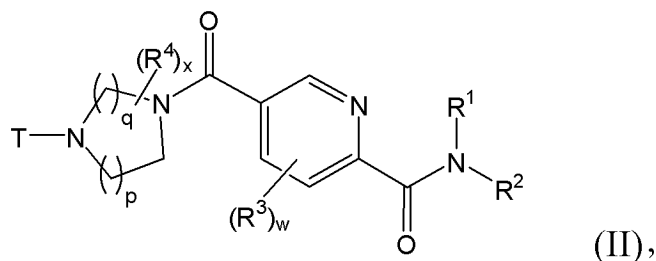


3,4-二卤代苯基。

[0080] 在本申请公开的结构式 (I) 的化合物的另一个实施方案中，“A”所表示的环系为杂芳基。例如，在某些实施方案中，“A”所表示的环系为吡啶基、噻吩基或呋喃基。在一个实施方案中，当“A”环系为杂芳基时，Q 为任选被氧代取代并且任选被一个或多个 R^{16} 取代的 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-$ 。例如，Q 可以为具有单个氧代作为其仅有的取代基的 $-(C_1-C_3 \text{ 烃基})-$ ，或未取代的 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-$ 。在某些实施方案中，Q 为 $-CH_2-$ ；单键； $-S(O)_2-$ ； $-C(O)-$ ；或 $-CH(CH_3)-$ 。

[0081] 在本申请公开的化合物的一个实施方案中，化合物具有结构式 (II)：

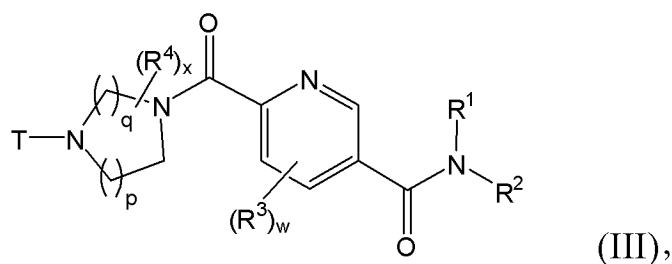
[0082]



[0083] 其中变量如上面描述的关于结构式 (I) 定义的那样来定义。

[0084] 在本申请公开的化合物的一个实施方案中，化合物具有结构式 (III)：

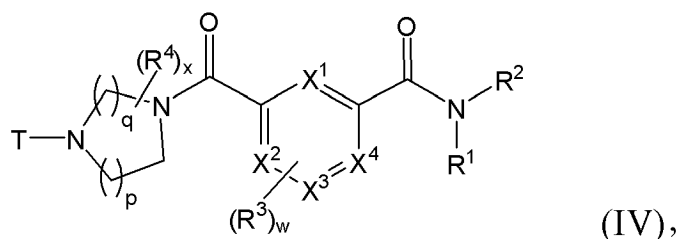
[0085]



[0086] 其中变量如上面描述的关于结构式 (I) 定义的那样来定义。

[0087] 在本申请公开的化合物的另一个实施方案中, 化合物具有结构式 (IV) :

[0088]



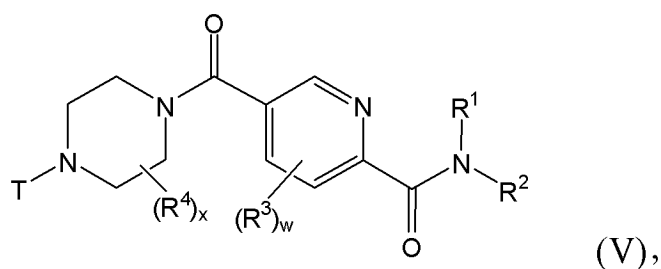
[0089] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一个为 N, 其余为 C (例如, 独立地为被 w 个 R^3 基团中的一个取代的 CH 或 C), 并且所有其它变量被定义为如上面描述的关于结构式 (I) 的定义。例如, 在一个实施方案中, X^1 为 N 且 X^2 、 X^3 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^2 为 N 且 X^1 、 X^3 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^3 为 N 且 X^1 、 X^2 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^4 为 N 且 X^1 、 X^2 和 X^3 为 C。

[0090] 在根据结构式 (I)-(IV) 的化合物中, p 为 0、1、2、3 或 4 且 q 为 2、3 或 4。例如, 在一个实施方案中, q 为 2。在某些实施方案中, p 为 1。

[0091] 在根据结构式 (I)-(IV) 的某些实施方案中, p 和 q 的总和为 2 或 3。例如, 在一个实施方案中, p 和 q 的总和为 2 (例如, p 为 0 且 q 为 2)。在另一个实施方案中, p 和 q 的总和为 3 (例如, p 为 1 且 q 为 2)。在其它实施方案中 p 和 q 的总和为 4、5 或 6。相应地包含 p 和 q 个碳原子的环可以为 5、6、7、8 或 9 元环。

[0092] 在本申请公开的化合物的一个实施方案中, 化合物具有结构式 (V) :

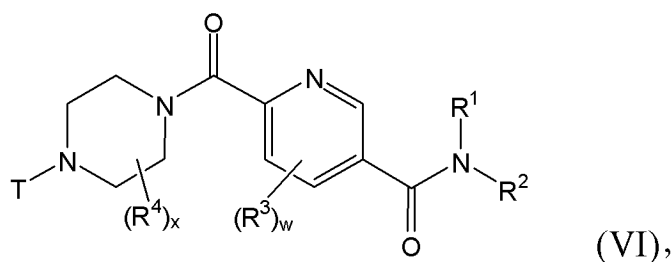
[0093]



[0094] 其中变量如上面描述的关于结构式 (I) 定义的那样来定义。

[0095] 在本申请公开的化合物的另一个实施方案中, 化合物具有结构式 (VI) :

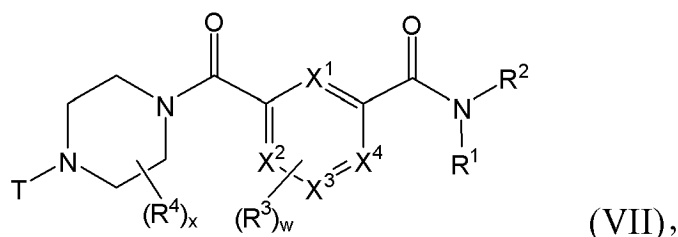
[0096]



[0097] 其中变量如上面描述的关于结构式 (I) 定义的那样来定义。

[0098] 在本申请公开的化合物的另一个实施方案中, 化合物具有结构式 (VII) :

[0099]



[0100] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一个为 N, 其余为 C (例如, 独立地为被 w 个 R^3 基团中的一个取代的 CH 或 C), 并且所有其它变量被定义为如上面描述的关于结构式 (I) 的定义。例如, 在一个实施方案中, X^1 为 N 且 X^2 、 X^3 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^2 为 N 且 X^1 、 X^3 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^3 为 N 且 X^1 、 X^2 和 X^4 为 C。在另一个实施方案中, X^4 为 N 且 X^1 、 X^2 和 X^3 为 C。

[0101] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, R^1 为 -H。在其它实施方案中, R^1 为 (C_1 - C_4 烷基), 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。其它实施方案中, R^1 为 -C(O)-O- (C_1 - C_4 烷基), 例如 -C(O)-O- 叔丁基。在某些实施方案中, R^1 中的烷基不被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。

[0102] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, R^2 为 -Hca。在某些实施方案中, R^2 为任选取代的单环杂环烷基。在一个实施方案中, R^2 不为氧取代的杂环烷基。

[0103] 在本申请公开的某些结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物中, R^2 为 -(任选取代的氮杂环丁烷基)、-(任选取代的吡咯烷基)、-(任选取代的哌啶基) 或 -(任选取代的氮杂环庚烷基)。例如, R^2 可以为 -(任选取代的哌啶基) 或 -(任选取代的吡咯烷基)。在一个实施方案中, R^2 为 -(任选取代的哌啶基)。在另一个实施方案中, R^2 为 -(任选取代的吡咯烷基)。

[0104] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些特定实施方案中, R^2 为 -(任选取代的氮杂环丁烷-3-基)、-(任选取代的哌啶-4-基)、-(任选取代的吡咯烷-3-基) 或 -(任选取代的氮杂环庚烷-4-基)。例如, 在一个实施方案中, R^2 为 -(任选取代的哌啶-4-基)。在另一个实施方案中, R^2 为 -(任选取代的吡咯烷-3-基)。

[0105] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, 上面描述的氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和氮杂环庚烷基 R^2 部分在它们的 1- 位取代。例如, 在一个实施方案中, R^2 在其 1- 位上被 -(C_0 - C_3 烷基)-Ar 或 -(C_0 - C_3 烷基)-Het 取代, 例如 -(未取代的 C_0 - C_3 烷基)-Ar 或 -(未取代的 C_0 - C_3 烷基)-Het。例如, 在一个特定实施方

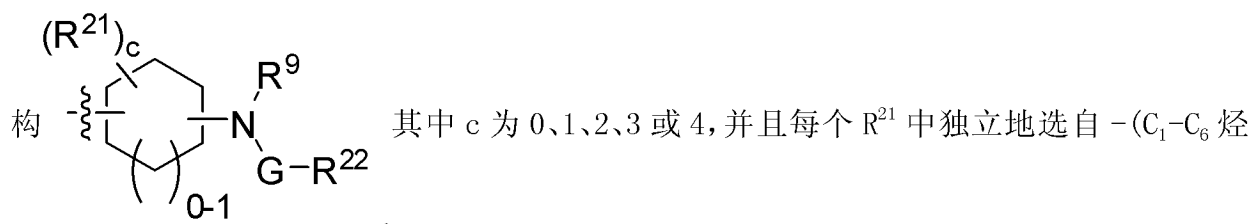
案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被任选取代的苄基或任选取代的苯基取代。在另一个实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被取代有吸电子基团的苄基取代;或被任选被取代有吸电子基团的吡啶基甲基取代。例如,苄基或吡啶基甲基可以被选自下组的吸电子基团取代:卤代、氰基、 $-(C_1-C_4 \text{ 氟代烃基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 氟代烃基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烃基})(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 $-S(O)_2O-(C_0-C_4 \text{ 烃基})$ 、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中 Hca 包括与 $-C(O)-$ 相连接的氮原子,其中没有烃基、氟代烃基或杂环烃基是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的。在其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被未取代的苄基或未取代的苯基取代。

[0106] 在本申请公开的具有结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被任选取代的吡啶基甲基、任选取代的呋喃基甲基、任选取代的噻吩基甲基、任选取代的噁唑基甲基或任选取代的咪唑基甲基取代。例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分可以被未取代的吡啶基甲基、未取代的呋喃基甲基、未取代的噻吩基甲基、未取代的噁唑基甲基或未取代的咪唑基甲基取代。在其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分可以被取代有上面描述的吸电子基团的吡啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基或咪唑基甲基取代。

[0107] 在本申请公开的具有结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被 $-L-Ar$ 或 $-L-Het$ 取代,其中 Ar 和 Het 可以为,例如,如上面关于 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-Ar$ 或 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-Het$ 所描述的。在一个这样的实施方案中,L 为 $-C(O)-NR^9-$, 诸如 $-C(O)-NH-$ 。

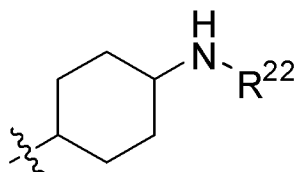
[0108] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被 $-C(O)-O(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 、 $-C(O)-Het$ 、 $-C(O)-Ar$ 、 $-S(O)_2-Het$ 、 $-S(O)_2-Ar$ 或 $-S(O)_2-O(C_0-C_6 \text{ 烃基})$ 取代,其中 Ar 和 Het 可以为,例如,上面关于 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-Ar$ 或 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-Het$ 所描述的。在一个实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被 $-C(O)-Het$ 或 $-C(O)-Ar$ 取代;在另一个实施方案中,在其 1- 位上被 $-S(O)_2-Het$ 或 $-S(O)_2-Ar$ 取代。例如,在某些实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被任选取代的苯甲酰基(例如,被上面描述的吸电子基团取代);或被任选取代的烟碱基、异烟碱基或皮考啉基(例如,任选被上面描述的吸电子基团取代的)取代。在其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在其 1- 位上被未取代的苯甲酰基取代;或被未取代的吡啶-3-甲酰基(nicotinoyl)、吡啶-4-甲酰基(isonicotinoyl)或吡啶-2-甲酰基(picolinoyl)取代。

[0109] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, R^2 为 $-Cak-N(R^9)-G-R^{22}$, 如上面描述的。例如,在公开的化合物的一个实施方案中, R^2 具有结



[0110] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的一个实施方案中, R² 具有结构

[0111]



[0112] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, R² 为 -(C₂-C₈ 烃基)-N(R⁹)-R²⁴, 其中 (C₂-C₈ 烃基) 的一个或两个碳原子任选被 -O- 或 -N(R⁹)- 所代替并且 R²⁴ 为 -R²³、-GR²³ 或 -C(O)O-(C₁-C₆ 烃基)。在某些实施方案中, (C₂-C₈ 烃基) 为未取代的并且没有碳原子是被 -O- 或 -N(R⁹)- 所代替的。例如, 在一个实施方案中, R² 为 -CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁹)-R²⁴ 或 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁹)-R²⁴。在其它实施方案中, (C₂-C₈ 烃基) 是取代的和 / 或一个或两个碳原子被 -O- 或 -N(R⁹)- 所代替。例如, 在一个实施方案中, R² 为

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{24}$; $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{24}$; 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{24}$ 。在某些实施方案中, R^9 为 H。在某些实施方案中, R^{24} 为 Ar 或 Het。在某些实施方案中, R^{24} 没有被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在某些实施方案中, $(\text{C}_2-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 为 $(\text{C}_2-\text{C}_5 \text{ 烷基})$ 。

[0113] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物中, 中心的吡啶上的取代基的数目 w 为 0、1、2 或 3。例如, 在一个实施方案中, w 为 0、1 或 2。在另一个实施方案中, w 为 0。在其它实施方案中, w 至少为 1, 并且 R^3 中的至少一个选自由下述构成的组: 卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 氟代烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 氟代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$, 其中 Hca 包括与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接的氮原子, 其中没有烷基、氟代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在某些实施方案中, R^3 中的至少一个为卤代 (例如, 氯代) 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ (例如, 甲基、乙基或丙基)。在某些实施方案中, R^3 相对于连接有二氮杂环烷基部分的羰基的间位在中心吡啶上被取代。

[0114] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, 每个 R^3 独立地选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、- 卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{L}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^3 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、- 卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})-\text{L}-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})-\text{NR}^9(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})$ 和 $-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烷基})$, 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在某些实施方案中, 每个 R^3 为卤代 (例如, 氯代) 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ (例如, 甲基、乙基或丙基)。

[0115] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, w 至少为 1, 并且 R^3 中的至少一个为 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 。例如, 在一个实施方案中, w 为 1。在某些这样的实施方案中, R^3 相对于连接有二氮杂环烷基部分的羰基的间位在中心吡啶上被取代。

[0116] 在结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的其它实施方案中, w 至少为 1, 并且 R^3 中的至少一个为 $-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{Y}^1-(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 烷基})-\text{Y}^2-(\text{C}_0-\text{C}_3 \text{ 烷基})$, 其中 Y^1 和 Y^2 中的每个独立地为 L、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^9-$ 。例如, 在一个实施方案中, w 为 1。在某些这样的实施方案中, R^3 相对于连接有二氮杂环烷基部分的羰基的间位在中心吡啶上被取代。在一个特定实施方案中, R^3 为 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ 。

[0117] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物中, 二氮杂环烷基环上的取代基的数目 x , 为 0、1、2、3 或 4。在一个实施方案中, x 为 0、1、2 或 3。例如, x 可以为 0, 或可以为 1 或 2。

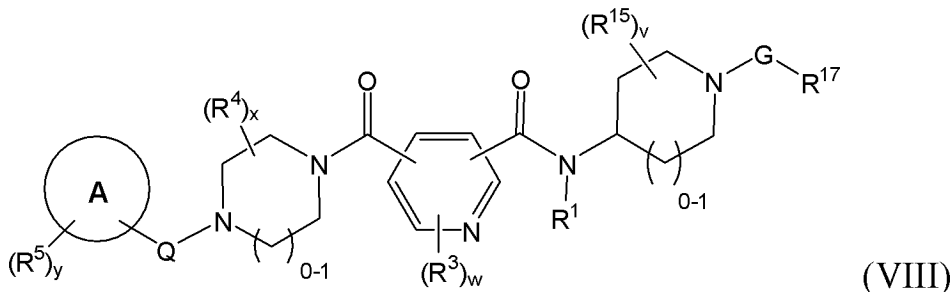
[0118] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, 两个 R^4 基团一起形成氧代。氧代可以连接在, 例如, 二氮杂环烷基环的氮原子的 α 位上。在其它实施方案中, 没有两个 R^4 基团一起形成氧代。

[0119] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, 当 x 为 4 时, 并非所有四个 R^4 基团都为 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

[0120] 在本申请公开的结构式 (I)-(VII) 任一所述的化合物的某些实施方案中, 每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地选自 H 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^4 为 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$, 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。

[0121] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (VIII) :

[0122]



[0123] 其中 Q 和 G 中的每个独立地为键、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(R^{16})-$ 、 $-C(R^{16})_2-$ 、 L (例如, $-C(O)-NR^9-$ 或 $-NR^9-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$; v 为 0、1、2、3 或 4; 每个 R^{15} 独立地选自 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 并且同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代; R^{17} 为 Het 或 Ar , 并且所有其它变量如上面描述的关于结构式 (I)-(VII) 任一所述的那样定义。在一个实施方案中, Q 为单键。在另一个实施方案中, Q 为 $-CH_2-$ 。在其它实施方案中, Q 为 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 。在某些实施方案中, G 为 $-CH_2-$ 。在其它实施方案中, G 为 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 。在其它实施方案中, G 为 $-CH(CH_3)-$ 。在其它实施方案中, G 为 $-C(O)-NH-$ 。上面列举的 Q 和 G 部分可以以任何可能的方式进行组合。例如, 在一个实施方案中, Q 为单键并且 G 为 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$ 。如上面描述的, 在某些实施方案中, “ A ” 所表示的环系为芳基或杂芳基。在一个实施方案中, “ A ” 所表示的环系被一个或

多个如上面描述的吸电子基团取代。在另一个实施方案中, R^{17} 被一个或多个如上面描述的吸电子基团取代。在某些实施方案中, “A” 所表示的环系、 R^{17} 或这两者没有被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在某些实施方案中, 与 $-G-R^{17}$ 相连接的氮杂环烷基为哌啶基; 在其它实施方案中, 其为吡咯烷基。

[0124] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物中, v 为 0、1、2、3 或 4。在一个实施方案中, v 为 0、1、2 或 3。例如, v 可以为 0, 或可以为 1 或 2。

[0125] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中, 两个 R^{15} 基团一起形成氧代。氧代可以连接在, 例如, 相对于氮杂环烷基环的氮原子的 α 位上。在其它实施方案中, 没有两个 R^{15} 基团一起形成氧代。

[0126] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中, 当 v 为 4 时, 并非所有四个 R^{15} 部分都为 (C_1-C_6) 烷基。

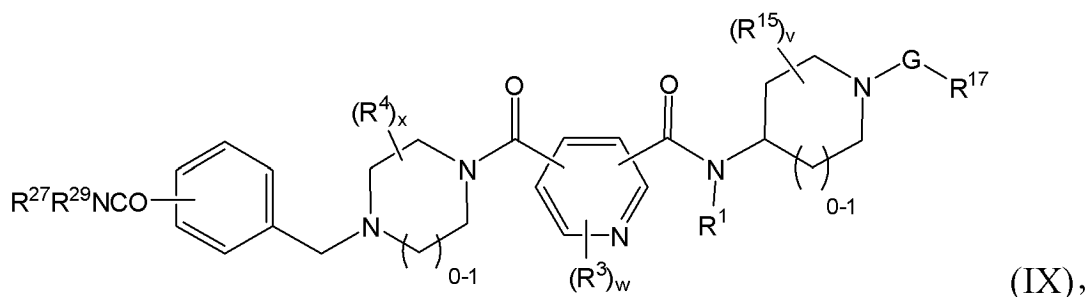
[0127] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^{15} 独立地选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基) (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 以及同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-L-(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-NR^9(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-O-(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基) 和 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6)$ 烷基), 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^{15} 为 $-(C_1-C_3)$ 烷基)、 $-(C_1-C_3)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 以及同一碳原子上的两个 R^{15} 任选一起形成氧代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2)$ 烷基)、 $-(C_1-C_2)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-L-(C_0-C_2)$ 烷基)、 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-NR^9(C_0-C_2)$ 烷基)、 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-O-(C_0-C_2)$ 烷基)、 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-C(O)-(C_0-C_2)$ 烷基) 和 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2)$ 烷基), 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一些实施方案中, 一个 R^{15} 为 $-C(O)NR^9R^7$, 其可以连接在, 例如, 相对于哌啶的氮原子的 α 位上, 或连接在与 $-N(R^1)-$ 相连的位置上。

[0128] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中, R^{17} 为未取代的芳基或杂芳基。在其它实施方案中, $R^{17}Ar$ 或 Het 被 1、2 或 3 个独立地选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基) (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 的取代基取代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-L-(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-NR^9(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-O-(C_0-C_6)$ 烷基)、 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基) 和 $-(C_0-C_6)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6)$ 烷基), 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。例如, 在一个实施方案中, $R^{17}Ar$ 或 Het 被 1、2 或 3 个独立地选自 $-(C_1-C_3)$ 烷基)、 $-(C_1-C_3)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3)$ 烷基) $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、- 卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 的取代基取代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2)$ 烷基)、 $-(C_1-C_2)$ 卤代烷基)、 $-(C_0-C_2)$ 烷基) $-L-(C_0-C_2)$ 烷基)、 $-(C_0-C_2)$

烃基)-NR⁹(C₀-C₂ 烃基)、-(C₀-C₂ 烃基)-O-(C₀-C₂ 烃基)、-(C₀-C₂ 烃基)-C(O)-(C₀-C₂ 烃基)和-(C₀-C₂ 烃基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂ 烃基),并且其中没有烃基或卤代烃基被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代。在某些实施方案中,R¹⁷被1、2或3个选自卤代、氰基、-(C₁-C₄ 卤代烃基)、-O-(C₁-C₄ 卤代烃基)、-(C₁-C₄ 烃基)、-O-(C₁-C₄ 烃基)、-C(O)-(C₀-C₄ 烃基)、-C(O)O-(C₀-C₄ 烃基)、-C(O)N(C₀-C₄ 烃基)(C₀-C₄ 烃基)、NO₂和-C(O)-Hca的取代基取代。R¹⁷可以被,例如,一个这样的取代基或两个这样的取代基取代。

[0129] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式(IX):

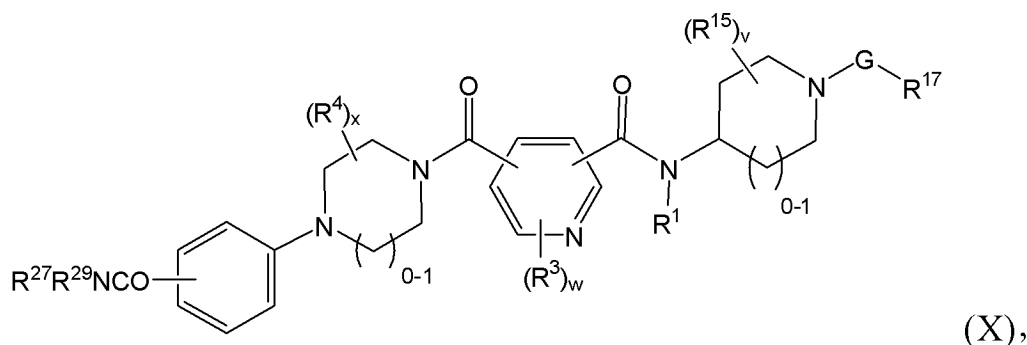
[0130]



[0131] 其中R²⁷选自H、-(C₁-C₆ 烃基)、-(C₁-C₆ 卤代烃基)(例如二氟甲基、三氟甲基等)、-(C₀-C₆ 烃基)-L-(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-NR⁹(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-O-(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-C(O)-(C₀-C₆ 烃基)-(C₀-C₆ 烃基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ 烃基),其中没有杂环烃基、烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的,并且R²⁹为-H、-(C₁-C₄ 烃基)、-C(O)-(C₁-C₄ 烃基)或-C(O)-O-(C₁-C₄ 烃基),其中没有(C₁-C₄ 烃基)是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的,或者R²⁷和R²⁹与它们所连接的氮原子一起形成Hca,并且所有其它变量如上面关于结构式(I)-(VIII)任一所描述的。在一个实施方案中,R²⁷和R²⁹两者均为H。

[0132] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式(X):

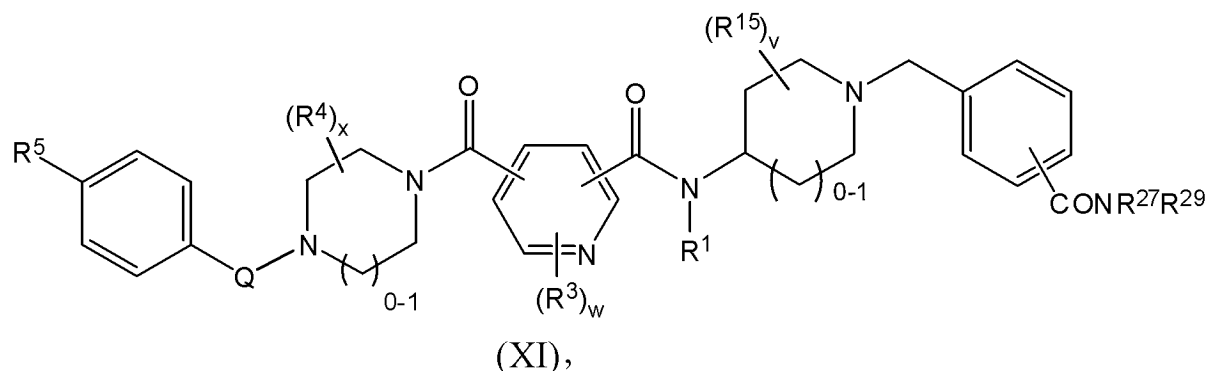
[0133]



[0134] 其中R²⁷选自H、-(C₁-C₆ 烃基)、-(C₁-C₆ 卤代烃基)(例如二氟甲基、三氟甲基等)、-(C₀-C₆ 烃基)-L-(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-NR⁹(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-O-(C₀-C₆ 烃基)、-(C₀-C₆ 烃基)-C(O)-(C₀-C₆ 烃基)-(C₀-C₆ 烃基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆ 烃基),其中没有杂环烃基、烃基或卤代烃基是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的,并且R²⁹为-H、-(C₁-C₄ 烃基)、-CO-O-(C₁-C₄ 烃基)或-CO-O-(C₁-C₄ 烃基),其中没有(C₁-C₄ 烃基)是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的,或者R²⁷和R²⁹与它们所连接的氮原子一起形成Hca,并且所有其它变量如上面关于结构式(I)-(VIII)任一所描述的。在一个实施方案中,R²⁷和R²⁹两者均为H。

[0135] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XI) :

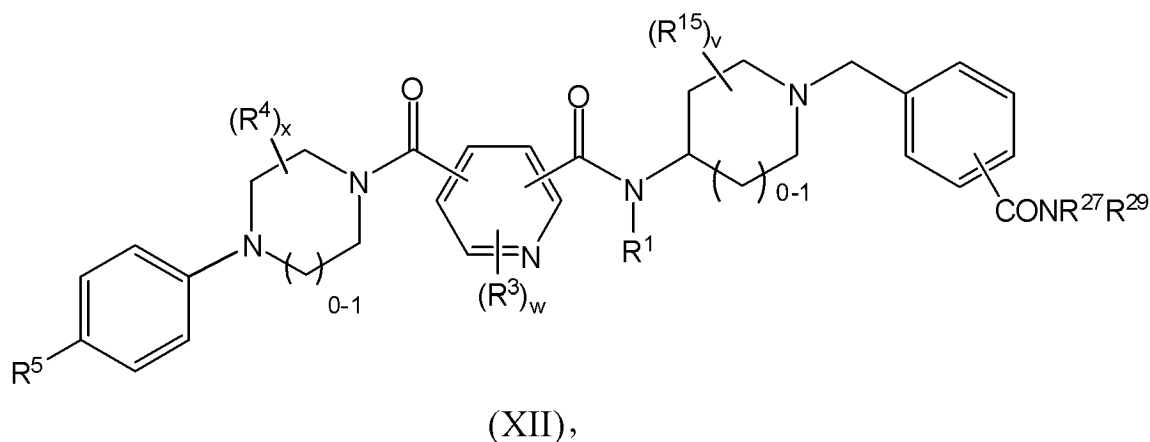
[0136]



[0137] 其中 R^{27} 选自 H、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca, 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)-(VIII) 任一所描述的。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 两者均为 H。

[0138] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XII) :

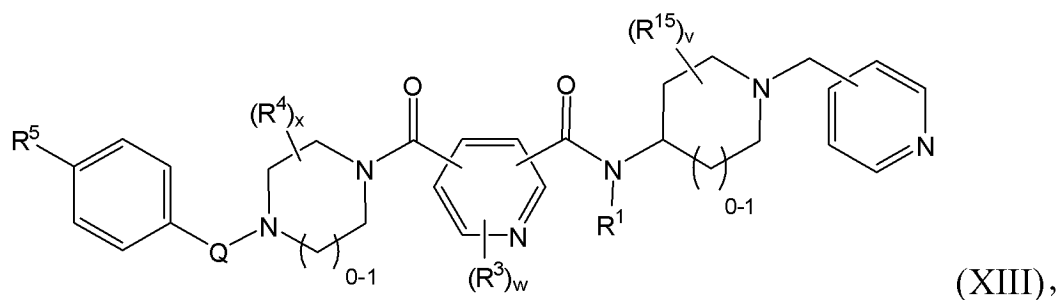
[0139]



[0140] 其中 R^{27} 选自 H、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca, 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)-(VIII) 任一所描述的。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 两者均为 H。

[0141] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XIII) :

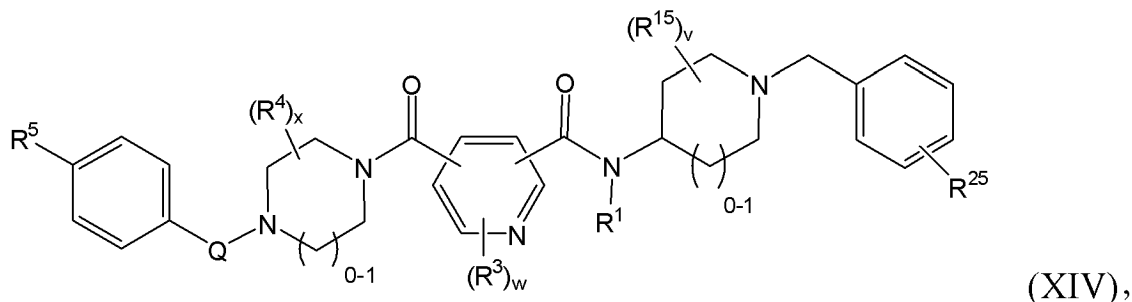
[0142]



[0143] 其中所有变量如上面关于结构式 (I)–(VIII) 任一所描述的。

[0144] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XIV) :

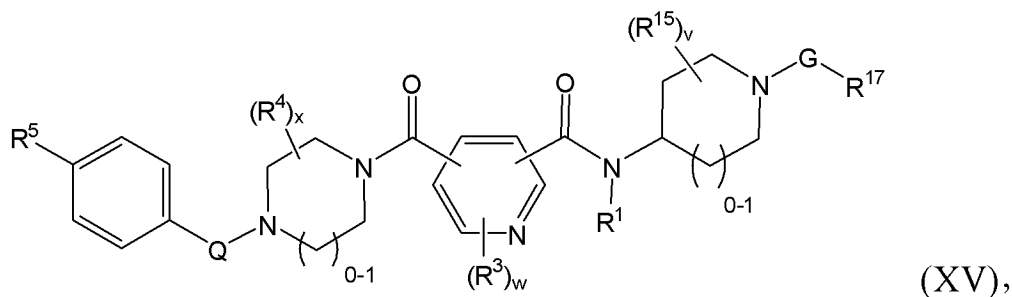
[0145]



[0146] 其中 R^{25} 选自卤代、氰基、 $-(C_1-C_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ ($C_0-C_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-C(O)-$ 相连接, 其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的; 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)–(VIII) 任一所描述的。 R^{25} 可以为, 例如, $-Cl$ 、 $-F$ 、氰基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

[0147] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XV) :

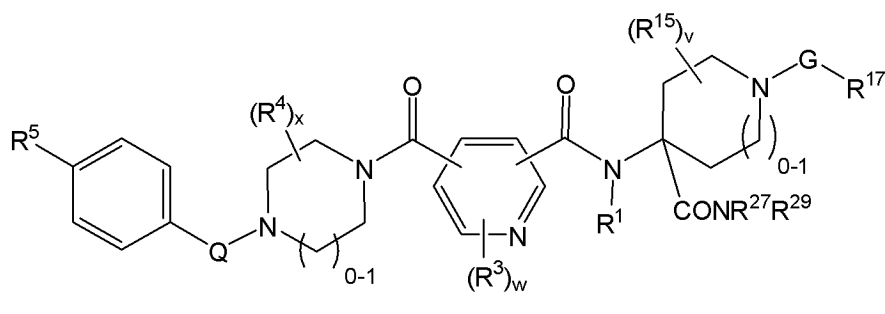
[0148]



[0149] 其中 G 为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$ 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)–(VIII) 任一所描述的。

[0150] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XVI) :

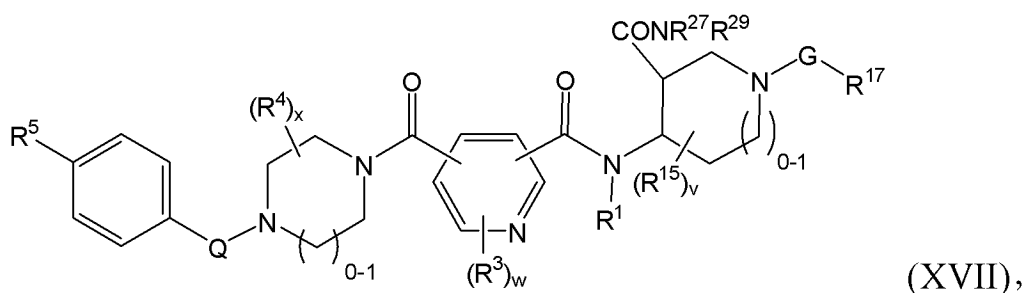
[0151]



[0152] 其中 R^{27} 选自 H、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca, 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)-(VIII) 任一所描述的。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 两者均为 H。在一些实施方案中, 结构式 (VIII) 的化合物是以外消旋混合物或成比例混合物 (scalemic mixture) 的形式提供的。在其它实施方案中, 结构式 (XVI) 的化合物是以富含对映体的形式 (enantiomerically-enriched form) 提供的, 例如基本上纯的立体异构体。

[0153] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XVII) :

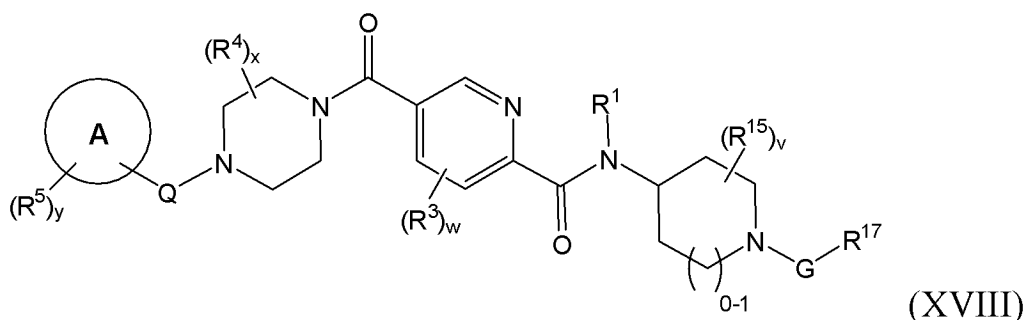
[0154]



[0155] 其中 R^{27} 选自 H、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca, 并且所有其它变量如上面关于结构式 (I)-(VIII) 任一所描述的。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 两者均为 H。在一些实施方案中, 结构式 (VIII) 的化合物是以外消旋混合物或成比例混合物的形式提供的。在其它实施方案中, 结构式 (XVII) 的化合物是以富含对映体的形式提供的, 例如基本上纯的立体异构体。

[0156] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XVIII) :

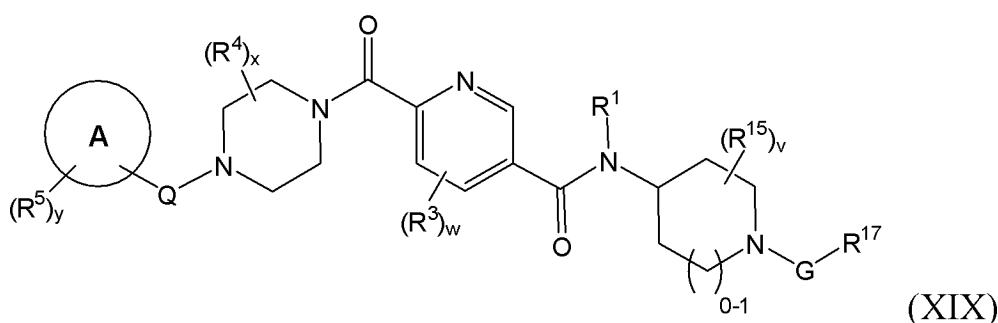
[0157]



[0158] 其中 G、v、 R^{15} 和 R^{17} 被定义为上面描述的关于结构式 (VIII) 的定义, 并且所有其它变量被定义为上面描述的关于结构式 (I) 或 (II) 的定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G 和 “A” 所表示的环可以被定义为, 例如, 关于结构式 (IX)–(XVII) 任一所描述的。

[0159] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XIX) :

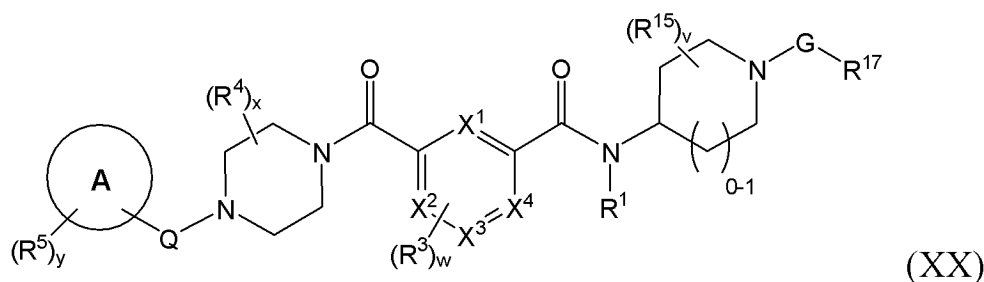
[0160]



[0161] 其中 G、v、 R^{15} 和 R^{17} 被定义为上面描述的关于结构式 (VIII) 的定义, 并且所有其它变量被定义为上面描述的关于结构式 (I) 或 (III) 的定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G 和 “A” 所表示的环可以被定义为, 例如, 关于结构式 (IX)–(XVII) 任一所描述的。

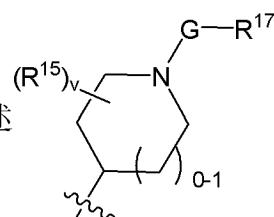
[0162] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XX) :

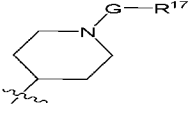
[0163]



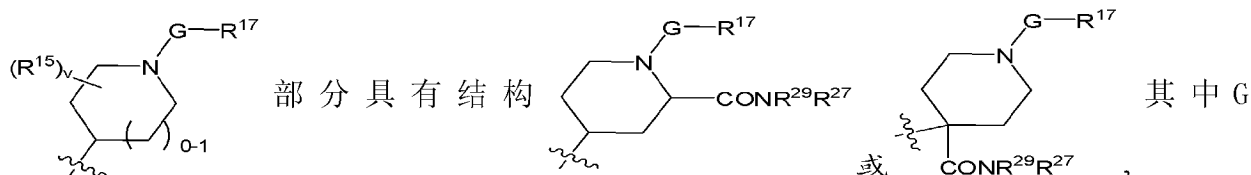
[0164] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一个为 N, 其余为 C (例如, 独立地为被 w 个 R^3 基团中的一个取代的 CH 或 C), 如上面关于结构式 (IV) 和 (VII) 的描述; G、v、 R^{15} 和 R^{17} 被定义为上面描述的关于结构式 (VIII) 的定义, 并且所有其它变量被定义为上面描述的关于结构式 (I) 或 (IV) 的定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G 和 “A” 所表示的环可以被定义为, 例如, 关于结构式 (IX)–(XVII) 任一所描述的。

[0165] 在具有结构式 (VIII)–(XX) 的化合物的某些实施方案中, 所述

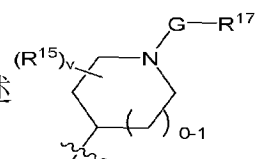


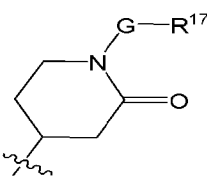
部分具有结构  其中 G 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。例如, 在一个实施方案中, G 为 $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中, G 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。在另一个实施方案中, G 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。

[0166] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的其它实施方案中, 所述

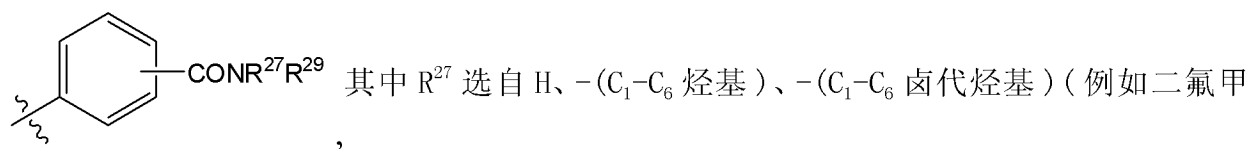


为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, R^{27} 选自 H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ -L- $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9$ ($\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基}$)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 或 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca。在这样的实施方案中, 化合物可以以外消旋混合物或成比例混合物, 或以富含对映体的形式, 例如以基本上纯的立体异构体的形式提供。

[0167] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的其它实施方案中, 所述 

部分具有结构  其中 G 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。

[0168] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的某些实施方案中, R^{17} 部分具有结构



基、三氟甲基等)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ -L- $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{NR}^9$ ($\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基}$)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 其中没有杂环烷基、烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且 R^{29} 为 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 或 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, 其中没有 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca。

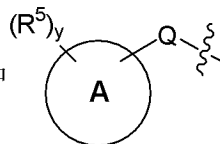
[0169] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的某些实施方案中, w 为 1, 并且 R^3 为 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 。在某些这样的实施方案中, R^3 取代在中心的吡啶上相对于连接有二氮杂环烷基部分的 $-\text{C}(\text{O})-$ 的间位。

[0170] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的其它实施方案中, w 为 1, 并且 R^3 为 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-Y^1-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-Y^2-(C_0-C_3 \text{ 烷基})$, 其中 Y^1 和 Y^2 中的每个独立地为 L 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^9$ 。在某些这样的实施方案中, R^3 取代在中心的吡啶上相对于连接有二氮杂环烷基部分的 $-C(O)-$ 的间位。

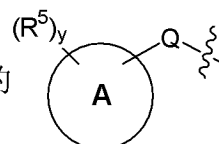
[0171] 在上面描述的某些实施方案中, 每个 R^{27} 选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ 以及同一碳原子上的两个 R^{21} 任选一起形成氧代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^{10} 中的每个独立地选自 H 、 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_2 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$ 和 $-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_2 \text{ 烷基})$, 并且其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 并且每个 R^{29} 为 H 、甲基或乙基, 或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca 。

[0172] 在具有结构式 (VIII)-(XX) 的化合物的某些实施方案中, 至少一个 R^5 部分为卤代

烷基基团, 并且在这些式的示例性的实施方案中

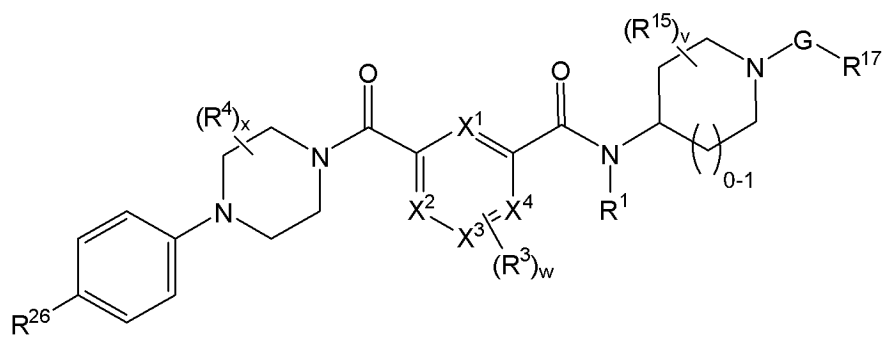
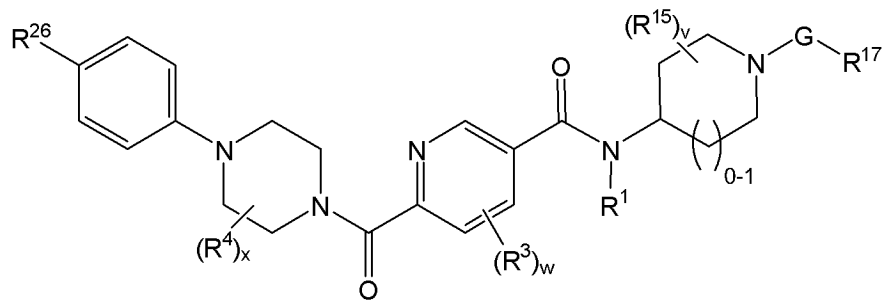
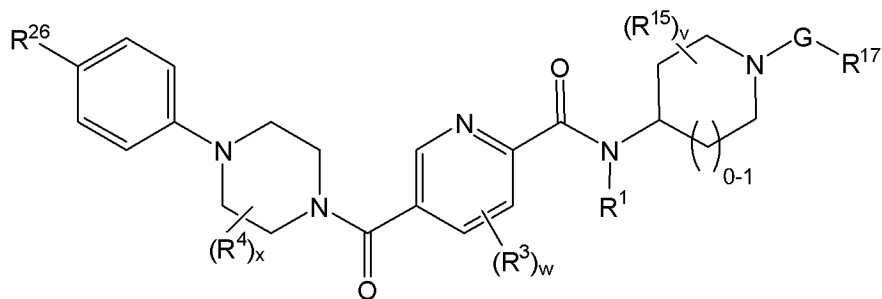


基, 对氟苯基或对氰基苯基。为进一步的说明, 某些包括这样的



性的化合物具有结构式 (XXI)、(XXII) 或 (XXIII) :

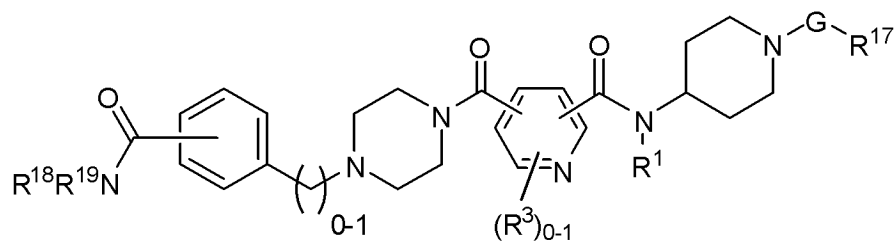
[0173]



[0174] 其中 R^{26} 为三氟甲基、氯、氟或氰基并且所有其它变量如上面关于结构式 (XVIII)、(XIX) 和 (XX) 的描述。

[0175] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XXIV) :

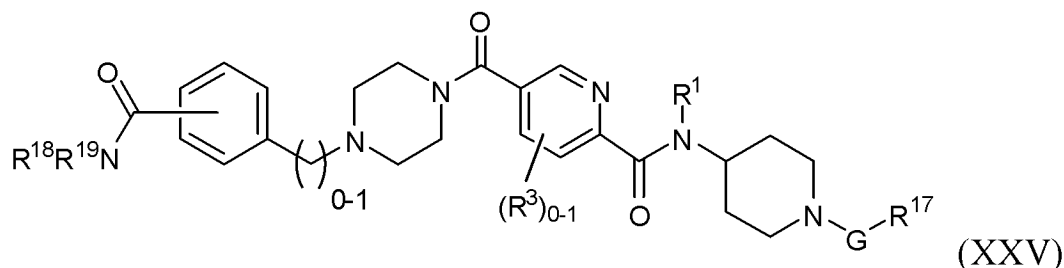
[0176]



[0177] 其中 G 、 R^1 、 R^3 和 R^{17} 如上面关于结构式 (I)–(XXIII) 任一的描述, R^{18} 为 H、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ (例如二氟甲基、三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-L-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-NR^9(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-O-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6 \text{ 烷基})$, 其中没有烷基或卤代烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的并且 R^{19} 为 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-CO-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 其中没有烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的, 或 R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的氮原子一起形成 Hca。在一个实施方案中, R^{18} 和 R^{19} 两者均为 H。

[0178] 例如, 在一个实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XXV) :

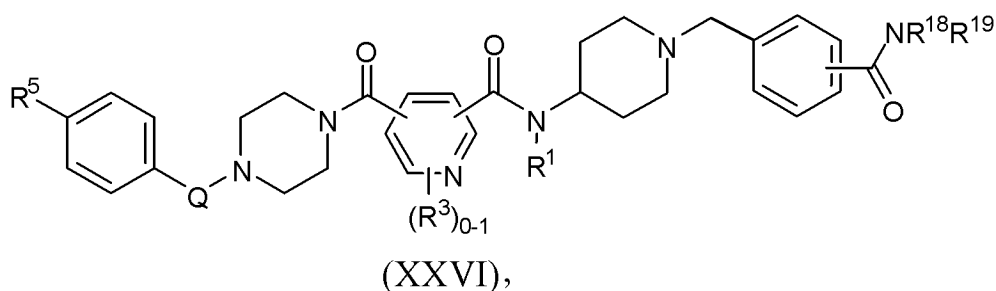
[0179]



[0180] 其中G、R¹、R³和R¹⁷如上面关于结构式(I)、(VIII)、(XIII)、(XIV)、(XVI)或(XXII)任一的描述,并且R¹⁸和R¹⁹被定义为上面描述的关于结构式(XXIV)的定义。

[0181] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式(XXVI):

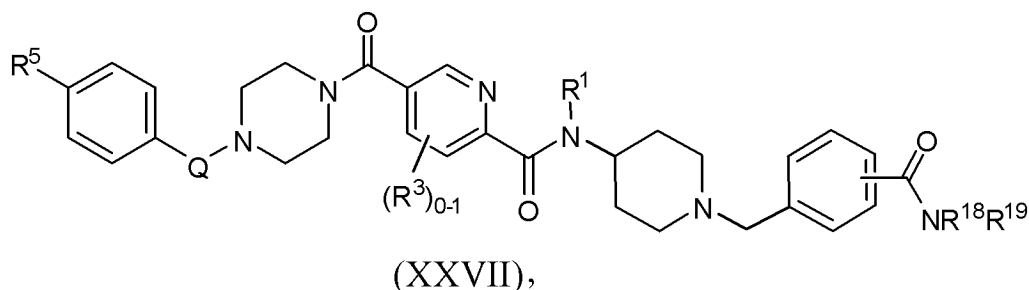
[0182]



[0183] 其中Q、R¹、R³和R⁵被定义为上面描述的关于结构式(I)-(XXIII)任一的定义,并且R¹⁸和R¹⁹被定义为上面描述的关于结构式(XXIV)的定义。

[0184] 例如,在一个实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式(XXVII):

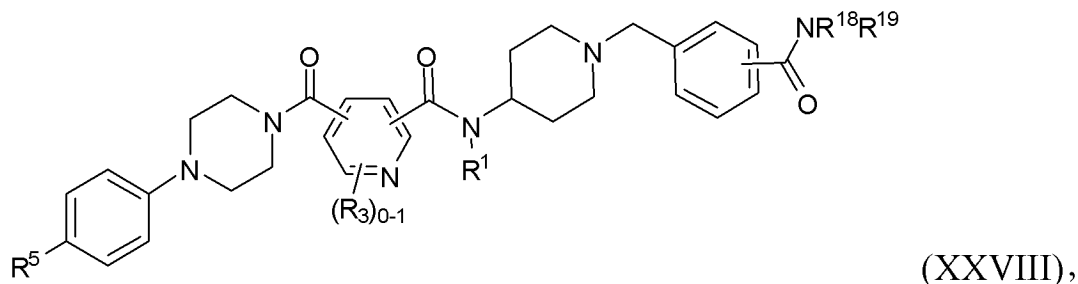
[0185]



[0186] 其中Q、R¹、R³和R⁵被定义为上面描述的关于结构式(I)-(XXIII)任一的定义,并且R¹⁸和R¹⁹被定义为上面描述的关于结构式(XXIV)的定义。

[0187] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式(XXVIII):

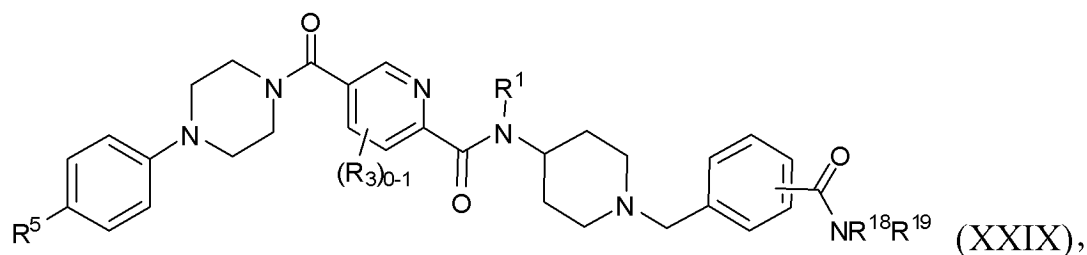
[0188]



[0189] 其中R¹、R³和R⁵被定义为上面描述的关于结构式(I)-(XXIII)任一的定义,并且R¹⁸和R¹⁹被定义为上面描述的关于结构式(XXIV)的定义。

[0190] 例如,在一个实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XXIX) :

[0191]

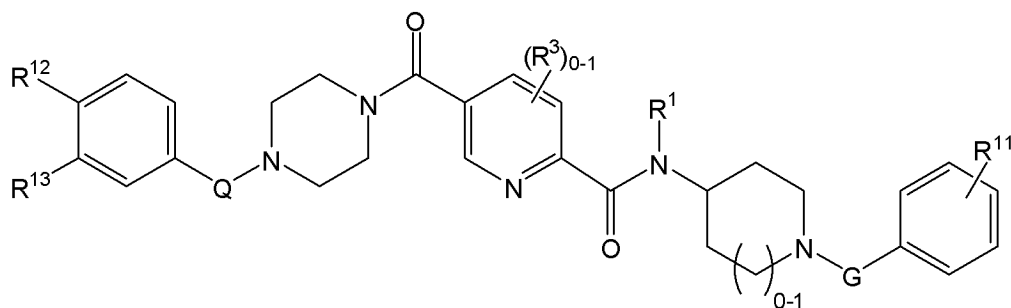


[0192] 其中 R^1 、 R^3 和 R^5 被定义为上面描述的关于结构式 (I)–(XXIII) 任一 的定义,并且 R^{18} 和 R^{19} 被定义为上面描述的关于结构式 (XXIV) 的定义。

[0193] 在根据结构式 (I)–(VII) 任一所述的化合物中, T 和 R^2 可以被定义为上面描述的关于结构式 (VIII)–(XXIX) 的定义。

[0194] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XXX) :

[0195]

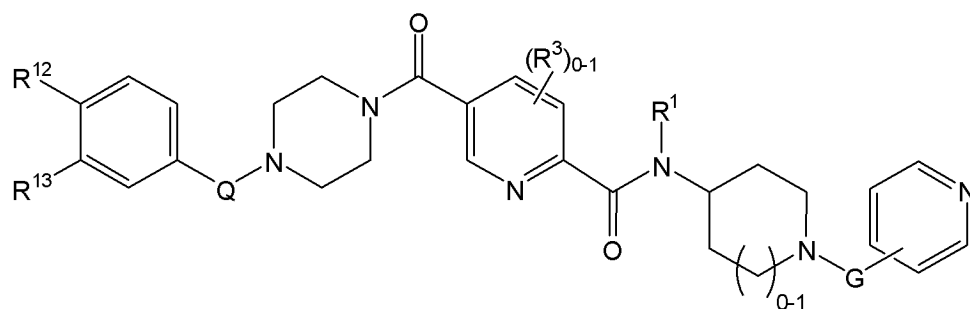


(XXX),

[0196] 其中 Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或单键; G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(II) 和 (VIII) 任一 的描述; 并且 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 、卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接, 其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H 。在一个实施方案中, R^{11} 被连接至相对于 G 部分的对位; 在另一个实施方案中, R^{11} 被连接至相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中, 没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$) 取代在中心的吡啶上。

[0197] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XXXI) :

[0198]

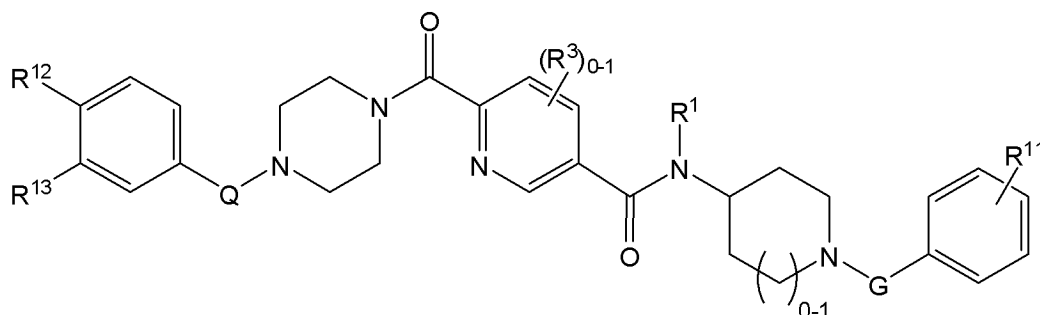


(XXXI),

[0199] 其中 Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或单键 ; G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(II) 和 (VIII) 任一的描述 ; 并且 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-0-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-0-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})0-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接, 其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H。在一个实施方案中, 吡啶氮位于相对于 G 部分的对位 ; 在另一个实施方案中, 吡啶氮位于相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中, 没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$) 取代在中心的吡啶上。

[0200] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XXXII) :

[0201]

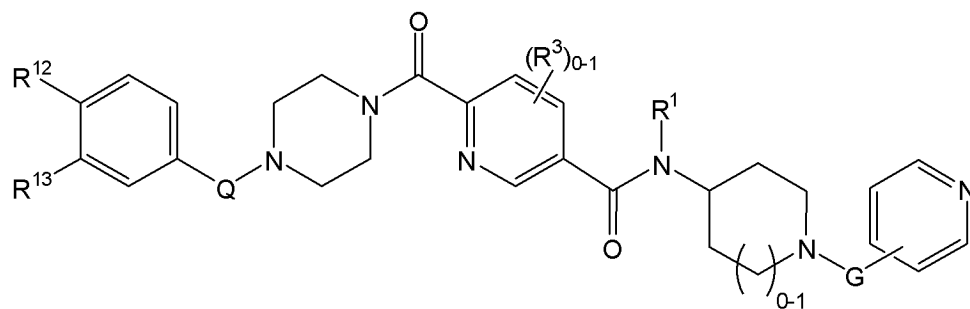


[0202] (XXXII),

[0203] 其中 Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或单键 ; G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(III) 和 (VIII) 任一的描述 ; 并且 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-0-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-0-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})0-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接, 其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H。在一个实施方案中, R^{11} 被连接在相对于 G 部分的对位 ; 在另一个实施方案中, R^{11} 被连接在相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中, 没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$) 取代在中心的吡啶上。

[0204] 在某些实施方案中, 本申请公开的化合物具有结构式 (XXXIII) :

[0205]

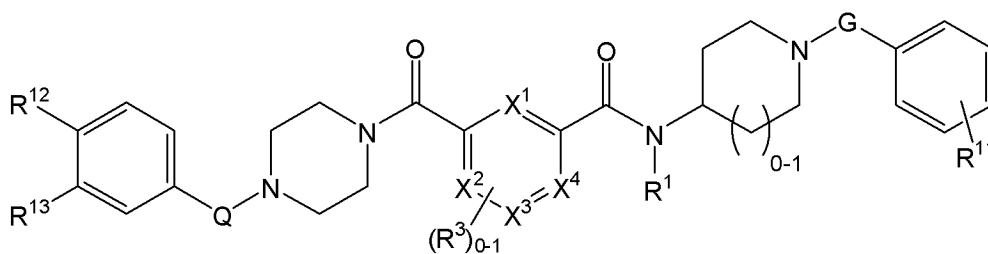


(XXXIII),

[0206] 其中 Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或单键；G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ； R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(III) 和 (VIII) 任一的描述；并且 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ ，其中 Hca 含有环氮原子，通过所述环氮原子使其与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接，其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中， R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H。在一个实施方案中，吡啶氮位于相对于 G 部分的对位；在另一个实施方案中，吡啶氮位于相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中，没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中，一个 R^3 （例如， $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ ）取代在中心的吡啶上。

[0207] 在某些实施方案中，本申请公开的化合物具有结构式 (XXXIV)：

[0208]

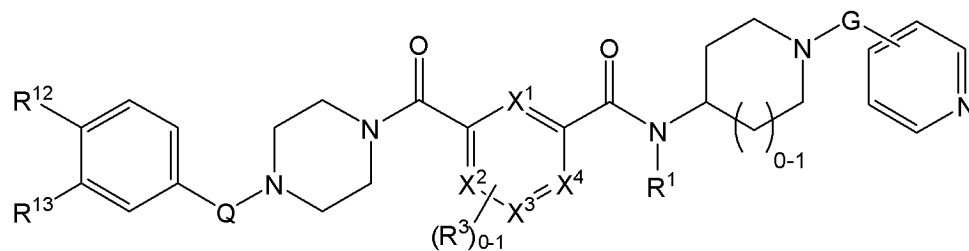


(XXXIV),

[0209] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一个为 N，其余为 C（例如，独立地为被 w 个 R^3 基团中的一个取代的 CH 或 C），如上面关于结构式 (IV) 和 (VII) 的描述；Q 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或单键；G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ； R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(IV) 和 (VIII) 任一的描述；并且 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、卤代、氰基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ($\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基}$)、 NO_2 和 $-\text{C}(\text{O})-\text{Hca}$ ，其中 Hca 含有环氮原子，通过所述环氮原子使其与 $-\text{C}(\text{O})-$ 相连接，其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H。在一个实施方案中， R^{11} 被连接在相对于 G 部分的对位；在另一个实施方案中， R^{11} 被连接在相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中，没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中，一个 R^3 （例如， $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ ）取代在中心的吡啶上。

[0210] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物具有结构式 (XXXV) :

[0211]



(XXXV),

[0212] 其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的一个为 N, 其余为 C (例如, 独立地为被 w 个 R^3 基团中的一个取代的 CH 或 C), 如上面关于结构式 (IV) 和 (VII) 的描述; Q 为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或单键; G 为单键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$; R^1 和 R^3 如上面关于结构式 (I)、(IV) 和 (VIII) 任一的描述; 并且 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H、卤代、氰基、 $-(C_1-C_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ 、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中 Hca 含有环氮原子, 通过所述环氮原子使其与 $-C(O)-$ 相连接, 其中没有烷基、卤代烷基或杂环烷基是被包含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代的。在一个特定的这样的实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为 H。在一个实施方案中, 吡啶氮位于相对于 G 部分的对位; 在另一个实施方案中, 吡啶氮位于相对于 G 部分的间位。在一个实施方案中, 没有 R^3 是取代在中心的吡啶上的。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$) 是取代在中心的吡啶上。

[0213] 在本申请公开的结构式 (I)–(XXXV) 任一所述的化合物的一个实施方案中, 化合物具有结构式 (VIII), 其中“ A ”环系为芳基或杂芳基; 并且其中化合物具有计算的低能量的三维构象异构体, 其中 $-C(O)-NR^1-$ 基团中的氧被定位在 $(0 \text{ Å}, 0 \text{ Å}, 0 \text{ Å})$; 中心的吡啶的中心点 (centerpoint) 被定位在 $(-3.1 \text{ Å}, 0.4 \text{ Å}, 1.2 \text{ Å})$ 的 3.5 Å 以内;

[0214] 右手边的氮杂环烷基 (即, 与 $-G-R^{17}$ 相连接的环) 的氮被定位在 $(0.8 \text{ Å}, 1.6 \text{ Å}, -5.3 \text{ Å})$ 的 3.5 Å 以内;

[0215] 左手边的二氮杂环烷基的中心点被定位在 $(-6.2 \text{ Å}, 0.1 \text{ Å}, 7.4 \text{ Å})$ 的 3.5 Å 以内; 以及

[0216] “ A ”环系的芳基或杂芳基的芳环的中心点被定位在 $(-7.4 \text{ Å}, -1.9 \text{ Å}, 10.7 \text{ Å})$ 的 3.5 Å 以内。

[0217] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中, 在计算的低能量的三维构象异构体中:

[0218] $-C(O)-NR^1-$ 基团中的氧被定位在 $(0 \text{ Å}, 0 \text{ Å}, 0 \text{ Å})$;

[0219] 中心的吡啶的中心点被定位在 $(-3.1 \text{ Å}, 0.4 \text{ Å}, 1.2 \text{ Å})$ 的 2.5 Å 以内;

[0220] 右手边的氮杂环烷基的氮被定位在 $(0.8 \text{ Å}, 1.6 \text{ Å}, -5.3 \text{ Å})$ 的 1.8 Å 以内;

[0221] 左手边的二氮杂环烷基的中心点被定位在 $(-6.2 \text{ Å}, 0.1 \text{ Å}, 7.4 \text{ Å})$ 的 2.5 Å 以内; 以及

[0222] “A”环系的芳基或杂芳基的芳环的中心点被定位在(-7.4 Å, -1.9 Å, 10.7Å)的2.5 Å以内。

[0223] 在本申请公开的结构式 (VIII) 的化合物的一个实施方案中,“A”环系为被疏水性部分取代的芳基或杂芳基;R¹⁷ 被电子受体取代;并且化合物具有计算的低能量的三维构象异构体,其中

[0224] -C(0)-NR¹- 基团中的氧被定位在(0 Å, 0 Å, 0 Å);

[0225] 中心的吡啶的中心点被定位在(-3.1Å, 0.4 Å, 1.2 Å)的3.5 Å以内;

[0226] 右手边的氮杂环烷基的氮被定位在(0.8 Å, 1.6 Å, -5.3 Å)的3.5 Å以内;

[0227] 左手边的二氮杂环烷基的中心点被定位在(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的3.5 Å以内;

[0228] “A”环系的芳基或杂芳基的芳环的中心点被定位在(-7.4 Å, -1.9 Å, 10.7Å)的3.5 Å以内;

[0229] 取代在“A”环系上的疏水性部分被定位在(-9.0 Å, -3.2 Å, 13.4 Å)的3.5 Å以内;以及

[0230] 取代在 R¹⁷ 上的电子受体被定位在(7.0 Å, -2.7 Å, -7.0 Å)的3.5 Å以内。

[0231] 疏水性部分可以为,例如,任一下面在 SMARTS 查询格式中定义的:

[0232] #INCLUDE

[0233] [a]F group(2)

[0234] [a]Cl group(2)

[0235] [a]Br group(2)

[0236] [a]I group(2)

[0237] [a]C(F)(F)(F) group(2,3,4,5)

[0238] [a][CH2]C(F)(F)(F) group(2,3,4,5,6)

[0239] [a]O[CH3] group(2,3)

[0240] [a]S[CH3] group(2,3)

[0241] [a]OC(F)(F)(F) group(2,3,4,5,6)

[0242] C(F)(F)(F) group

[0243] F group

[0244] Cl group

[0245] Br group

[0246] I group

[0247] default_aromatic_surface group

[0248] default_aliphatic_surface group

[0249] C[S;X2]C group

[0250] [S;X2]CC group

[0251] [S;X2]C group。

[0252] 电子受体可以为,例如,任一下面在 SMARTS 查询格式中定义的:

[0253] #INCLUDE

[0254] [N;X1]#[#6]vector(1)
 [0255] [N;X1]#CC vector(1)
 [0256] [N;X2](=C~[C,c])C vector(1)
 [0257] [N;X2](0)=N[a]vector(1)
 [0258] [N;X2](=N-0)[a]vector(1)
 [0259] [n;X2]1ccccc 1vector(1)
 [0260] [n;X2]([a])([a])vector(1)
 [0261] [N;X2](=C~[C,c])(~[*])vector(1)
 [0262] [N;X3](C)(C)[N;X3]C vector(1)
 [0263] [N;X2](=C)(~[*])vector(1)
 [0264] [N;X2](~[C,c])=[N;X2]vector(1)
 [0265] [n;X2]1c[nH]cc1 vector(1)
 [0266] 0=[S;X4](=0)([! #8])([! #8])vector(1)
 [0267] [0;X2]C vector(1)
 [0268] [0;X2]N vector(1)
 [0269] [0;X1]=[C,c]vector(1)
 [0270] o vector(1)
 [0271] [0;X2](C)C vector(1)
 [0272] [0;X2]c1ncccc1 vector(1)
 [0273] [0;X2]~[a]vector(1)
 [0274] 0=P0([! #1])vector(1)
 [0275] [0;X2]vector(1)
 [0276] [S;X2](C)C vector(1)
 [0277] [S;X2](=C)N vector(1)
 [0278] #EXCL UDE
 [0279] 0=C[0-,OH]point
 [0280] [0-,OH]C(=0)point
 [0281] [nH]([a])[a]point
 [0282] [#7;X3][*]=[0,S]point
 [0283] [N;X3](C)(C)[C;X3]point
 [0284] [N;X3][a]point
 [0285] N(=N=N)[#6]point
 [0286] [NH2](C(=0)[NH2])point
 [0287] [NH](C(=0)(C=0)point
 [0288] [NH2](S(=0)(=0)[#6])[#6]point
 [0289] [NH](S(=0)(=0)[#6])[#6]point
 [0290] n1c([NH2])ccnc 1([NH2])point
 [0291] olnccl point
 [0292] olnccl point

[0293] olcccc1 point

[0294] [0;X2]C = 0 point

[0295] [0;X2]point。

[0296] 在本申请公开的结构式 (XXII) 的化合物的一个实施方案中,“A”环系为被疏水性部分取代的芳基或杂芳基; R^{17} 被电子受体取代;并且化合物具有计算的低能量的三维构象异构体,其中

[0297] $-C(O)-NR^1-$ 基团中的氧被定位在(0 Å, 0 Å, 0 Å);

[0298] 中心的吡啶的中心点被定位在(-3.1 Å, 0.4 Å, 1.2 Å)的2.5 Å以内;

[0299] 右手边的氮杂环烃基的氮被定位在(0.8 Å, 1.6 Å, -5.3 Å)的1.8 Å以内;

[0300] 左手边的二氮杂环烃基的中心点被定位在(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的2.5 Å以内;以及

[0301] “A”环系的芳基或杂芳基的芳环的中心点被定位在(-7.4 Å, -1.9 Å, 10.7 Å)的2.5 Å以内;

[0302] 取代在“A”环系上的疏水性部分被定位在(-9.0 Å, -3.2 Å, 13.4 Å)的2.5 Å以内;以及

[0303] 取代在 R^{17} 上的电子受体被定位在(7.0 Å, -2.7 Å, -7.0 Å)的2 Å以内。

[0304] 在本申请公开的化合物的某些实施方案中,计算的低能量的三维构象异构体具有从给定的点的不大于3 Å的均方根偏差,并且向量分数大于 0.2。

[0305] 在本申请公开的化合物的某些实施方案中,计算的低能量的三维构象异构体具有从给定的点的不大于1.5 Å的均方根偏差,并且向量分数大于 0.4。

[0306] 在本申请公开的化合物的某些实施方案中,计算的低能量的三维构象异构体具有从给定的点的不大于1.2 Å的均方根偏差,并且向量分数大于 0.5。

[0307] 碳环或杂环的中心点为被定位在低能量的三维构象异构体中的环的组成原子(即,除任何取代基外)的平均位置。例如,左手边的氮杂环烃基的中心点是它的环碳和氮原子的平均位置。类似地,苯环的中心点为它的六个环碳原子的平均位置。仅按单个环计算中心点;多环系具有多个中心点,每个环一个。例如,苯并呋喃将会有两个中心点,一个按组成稠合的苯亚单元六个碳的环的平均位置计算,另外一个按组成稠合的呋喃亚单元的四个碳原子和一个氧原子的平均位置计算。

[0308] 低能量的三维构象异构体可以用 Phase 软件包 3.0 版本来计算,该软件包可从 Schrödinger LLC 获得。低能量的三维构象异构体可以在具有距离依赖性的介电常数的 OPLS_2005 力场下通过转矩搜索程序来产生。正如本领域的技术人员将会理解的,低能量的构象异构体将会转变和旋转以至于 $-C(O)-$ 基团中的氧被定位在(0 Å, 0 Å, 0 Å),并使得关于给定的点的所列出的其余特征的均方根偏差被最小化。

[0309] 正如本领域的技术人员将会认识到的,上面描述的各种实施方案可以结合以形成本公开的其它实施方案。例如,在一个实施方案中, Q 为 $-CH_2-$, 如上面描述的,以及 G 为 $-CH_2-$, 如上面描述的。

[0310] 根据结构式 (I) 的化合物的实例包括在表 1 中列出的那些。这些化合物可以根据

下面描述的概括性的方案来制备,例如用与下面在实施例中描述的那些类似的方法。

[0311]

表 1		
编号	名称	结构
1	5-(4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺	

[0312]

表 1		
编号	名称	结构
2	N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	
3	N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	
4	(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氟苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺	
5	(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺	
6	(S)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺	
7	N-(1-(4-氯苄基)吡咯烷-3-基)-5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	
8	5-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-甲酰胺	

[0313] 简单来说,通篇来讲化学部分被主要定义和指代为一价的化学部分(例如,烃基、

芳基,等)。尽管如此,在对于那些本领域的技术人员而言是清楚的适当的结构情况下,这样的术语也被用于表示相应的多价部分。例如,尽管“烃基”部分可指代一价基团(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$),在某些情况下二价连接部分可以为“烃基”,该情况下那些本领域的技术人员将会理解烃基是指二价基团(例如, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),其等价于术语“亚烃基(alkylene)”。(类似地,在其中需要二价部分并将其称为“芳基”的情况下,那些本领域的技术人员将会理解术语“芳基”指的是相应的二价部分,亚芳基)。所有原子被理解为具有它们的正常数目的用于成键的化合价(即,碳为4个,N为3个,O为2个,S为2、4或6个,取决于S的氧化状态)。本申请公开的化合物中的氮可以为高价的,例如,N-氧化物或四取代的铵盐。有时某一部分可被定义为,例如, $(\text{A})_a\text{-B-}$,其中a为0或1。在这样的情况下,当a为0时该部分为B-且当a为1时该部分为A-B-。

[0314] 本申请所使用的术语“烃基”包括具有指定数目的碳原子的烷基、烯基和炔基,期望为从1到约个12碳(即,包含1和12在内的)。术语“ $\text{C}_m\text{-C}_n$ 烷基”表示具有从m至n个碳原子的烃基(即,包含m和n在内)。术语“ $\text{C}_m\text{-C}_n$ 烃基”表示具有从m至n个碳原子的烃基。例如,“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烃基”为具有1-6个碳原子的烃基。烃基和烃基基团可以为直链或支链的并取决于上下文,可以为一价基团或二价基团(即,亚烃基)。至于具有0个碳原子的烃基或烃基基团(即,“ C_0 烃基”),如果其为二价基团,该基团仅是指单个共价键或如果其为一价基团,是指氢原子。例如,部分“ $\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{烃基)-Ar}$ ”表示通过单键或具有1-6个碳的亚烃基桥与任选取代的芳基的连接。“烃基”的实例包括,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异-、仲-和叔-丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、3-己烯基和炔丙基。如果未详细说明碳原子的数目,主题“烃基”或“烃基”部分具有1-12个碳。

[0315] 术语“卤代烃基”为被一个或多个卤素原子取代的烃基,例如F、Cl、Br和I。更具体的术语,例如,“氟代烃基”为被一个或多个氟原子取代的烃基。“氟代烃基”的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、六氟异丙基等。在本申请公开的化合物的某些实施方案中,每个卤代烃基都为氟代烃基。

[0316] 术语“芳基”表示具有任选稠合至其它芳族烃环或非芳族烃环的单个环(例如,苯基)的芳族的碳环环系。“芳基”包括具有多个稠环并且其中至少一个为芳族性的环系,(例如,1,2,3,4-四氢萘基、萘基)。芳基的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、茛满基、茛基、二氢萘基、茛基、1,2,3,4-四氢化萘基(tetralinyl)、2,3-二氢苯并呋喃基和6,7,8,9-四氢-5H-苯并[a]环庚烯基。本申请的芳基为未取代的或,当被说明为“任选取代的”时,除非另有说明,可以在一个或多个可取代的位置被如下面描述的各种基团所取代。

[0317] 术语“杂芳基”指的是在芳环中包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳族环系。杂芳基可以与一个或多个环烃基或杂环烃基环稠合。杂芳基的实例包括,例如,吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吲哚基、二氢吲哚基、哒嗪基、吡嗪基、异吲哚基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吡嗪基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、苯并[1,4]噁嗪基、三唑基、四唑基、异噻唑基、二氮杂萘基、异色满基、色满基、四氢异喹啉基、异二氢吲哚基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、三嗪基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氢苯并异噁嗪基、苯并异噁嗪基、苯并噁嗪基、二

氢苯并异噻嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、色原酮基、二氢色原酮基、N-氧化吡啶基、四氢喹啉基、二氢喹啉基、二氢喹啉酮基、二氢异喹啉酮基、二氢香豆素基、二氢异香豆素基、异吲哚酮基、苯并二噁烷基 (benzodioxanyl)、苯并噁唑啉酮基、N-氧化吡咯基、N-氧化嘧啶基、N-氧化哒嗪基、N-氧化吡嗪基、N-氧化喹啉基、N-氧化吲哚基、N-氧化二氢吲哚基、N-氧化异喹啉基、N-氧化喹唑啉基、N-氧化喹喔啉基、N-氧化酞嗪基、N-氧化咪唑基、N-氧化异噁唑基、N-氧化噁唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化吡嗪基、N-氧化吡唑基、N-氧化苯并噻唑基、N-氧化苯并咪唑基、N-氧化吡咯基、N-氧化噁二唑基、N-氧化噻二唑基、N-氧化三唑基、N-氧化四唑基、S-氧化苯并噻喃基、S, S-二氧化苯并噻喃基。优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基 (pyrimidyl)、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、噻唑基和苯并噻唑基。在某些实施方案中,每个杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、N-氧化吡啶基、N-氧化吡咯基、N-氧化嘧啶基、N-氧化哒嗪基、N-氧化吡嗪基、N-氧化咪唑基、N-氧化异噁唑基、N-氧化噁唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化吡咯基、N-氧化噁二唑基、N-氧化噻二唑基、N-氧化三唑基和 N-氧化四唑基。优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、噻唑基和苯并噻唑基。本申请的杂芳基为未取代的或者,当被说明为“任选取代的”时,除非另有说明,可以在一个或多个可取代的位置被如下面描述的各种基团所取代。

[0318] 术语“杂环烷基”指的是含有至少一个优选选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族的环或环系,其中所述杂原子位于非芳族环中。所述杂环烷基可为饱和的(即,杂环烷基)或部分不饱和的(即,杂环烯基)。所述杂环烷基环任选与其它杂环烷基环和/或非芳族烃环和/或苯环稠合。在某些实施方案中,所述杂环烷基在单环中具有 3-7 个成员。在其它实施方案中,杂环烷基在单环中具有 5 或 6 个成员。杂环烷基的实例包括,例如,氮杂二环 [2. 2. 2] 辛基(在每种情况中也称为“奎宁环基”或奎宁环衍生物)、氮杂二环 [3. 2. 1] 辛基、吗啉基、硫吗啉基、S-氧代硫吗啉基、S, S-二氧代硫吗啉基、2-噁唑烷酮基、哌嗪基、高哌嗪基、哌嗪酮基、吡咯烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、3, 4-二氢异喹啉-2(1H)-基、异二氢吲哚二酮基、高哌啶基、高吗啉基、高硫吗啉基、S, S-二氧代高硫吗啉基、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、咪唑烷酮基、S-氧代四氢噻吩基、S, S-二氧代四氢噻吩基和 S-氧代高硫吗啉基。尤其理想的杂环烷基包括吗啉基、3, 4-二氢异喹啉-2(1H)-基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂二环 [2. 2. 2] 辛基、γ-丁内酯基(即,氧代取代的四氢呋喃基)、γ-丁内酯氨基(即,氧代取代的吡咯烷)、吡咯烷基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、硫吗啉基、S, S-二氧代硫吗啉基、2-噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、异二氢吲哚二酮基、哌嗪酮基。杂环烷基在本申请中为未取代的,或者当指定为“任选取代”时,除非另作说明,可在一个或多个可取代位置处取代有如下所述的各种基团。

[0319] 术语“环烷基”指的是非芳族的碳环或环系,其可为饱和的(即,环烷基)或部分不饱和的(即,环烯基)。环烷基环任选与其它环烷基环稠合或者以其它方式连接(例如,桥连体系)。优选的环烷基在单环中具有 3-7 个成员。更优选的环烷基在单环中具有 5 或 6 个成员。环烷基的实例包括,例如,环己基、环戊基、环丁基、环丙基、四氢萘基和二环 [2. 2. 1] 庚烷基团。环烷基在本申请中为未取代的,或者当指定为“任选取代”时,除非另作说明,可

在一个或多个可取代位置处取代有各种基团。

[0320] 术语“氧杂”表示链中的二价氧基团,有时表示为 -O-。

[0321] 术语“氧代”表示双重键合的氧,有时表示为 = O,或者例如在描述羰基“C(O)”时可用于显示氧取代代的碳。

[0322] 术语“吸电子基团”表示相比于类似连接的氢原子,从与其相连接的结构中吸引电子密度的基团。例如,吸电子基团可以选自:卤代、氰基、-(C₁-C₄ 氟代烃基)、-O-(C₁-C₄ 氟代烃基)、-C(O)-(C₀-C₄ 烃基)、-C(O)O-(C₀-C₄ 烃基)、-C(O)N(C₀-C₄ 烃基)(C₀-C₄ 烃基)、-S(O)₂O-(C₀-C₄ 烃基)、NO₂ 和 -C(O)-Hca,其中 Hca 包括与 -C(O)- 相连接的氮原子,其中没有烃基、氟代烃基或杂环烃基是被包含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代的。

[0323] 术语“取代”当被用于修饰特定基团或原子团时,表示特定基团或原子团的一个或多个氢原子中的每个,相互独立地,被下面所定义的不同或相同的取代基所代替。

[0324] 在特定基团或原子团中取代饱和碳原子上的氢的取代基,除非另有说明,是指 -R⁶⁰、卤代、-O⁻M⁺、= O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、= S、-NR⁸⁰R⁸⁰、= NR⁷⁰、= N-OR⁷⁰、三卤甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、= N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ 和 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰。每个 R⁶⁰ 独立地选自:烃基、杂烃基、环烃基、杂环烃基、杂环烃基烃基、环烃基烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基和杂芳基烃基,其中每个任选被 1、2、3、4 或 5 个选自下组的基团取代:卤代、-O⁻M⁺、= O、-OR⁷¹、-SR⁷¹、-S⁻M⁺、= S、-NR⁸¹R⁸¹、= NR⁷¹、= N-OR⁷¹、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、= N₂、-N₃、-SO₂R⁷¹、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷¹、-OSO₂R⁷¹、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷¹、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷¹)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷¹)₂、-C(O)R⁷¹、-C(S)R⁷¹、-C(NR⁷¹)R⁷¹、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷¹、-C(S)OR⁷¹、-C(O)NR⁸¹R⁸¹、-C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹、-OC(O)R⁷¹、-OC(S)R⁷¹、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷¹、-OC(S)OR⁷¹、-NR⁷¹C(O)R⁷¹、-NR⁷¹C(S)R⁷¹、-NR⁷¹CO₂⁻M⁺、-NR⁷¹CO₂R⁷¹、-NR⁷¹C(S)OR⁷¹、-NR⁷¹C(O)NR⁸¹R⁸¹、-NR⁷¹C(NR⁷¹)R⁷¹ 和 -NR⁷¹C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹。每个 R⁷⁰ 独立地为氢或 R⁶⁰;每个 R⁸⁰ 独立地为 R⁷⁰ 或可替换地,两个 R⁸⁰ 和与其相连接的氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 元杂环烃基,所述 5-、6- 或 7- 元杂环烃基可任选包含 1-4 个选自 O、N 和 S 的相同或不同的另外的杂原子,其中 N 可具有 -H 或 C₁-C₃ 烃基取代;以及每个 M⁺ 为具有净单一正电荷的抗衡离子。每个 R⁷¹ 独立地为氢或 R⁶¹,其中 R⁶¹ 为烃基、杂烃基、环烃基、杂环烃基、杂环烃基烃基、环烃基烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基和杂芳基烃基,其中每个任选被 1、2、3、4 或 5 个选自下述的基团取代:卤代、-O⁻M⁺、= O、-OR⁷²、-SR⁷²、-S⁻M⁺、= S、-NR⁸²R⁸²、= NR⁷²、= N-OR⁷²、三卤甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、= N₂、-N₃、-SO₂R⁷¹、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷²、-OSO₂R⁷²、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷²、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷²)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷²)₂、-C(O)R⁷²、-C(S)R⁷²、-C(NR⁷²)R⁷²、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷²、-C(S)OR⁷²、-C(O)NR⁸²R⁸²、-C(NR⁷²)NR⁸²R⁸²、-OC(O)R⁷²、-OC(S)R⁷²、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷²、-OC(S)OR⁷²、-NR⁷²C(O)R⁷²、-NR⁷²C(S)R⁷²、-NR⁷²CO₂⁻M⁺、-NR⁷²CO₂R⁷²、-NR⁷²C(S)OR⁷²、-NR⁷²C(O)NR⁸²R⁸²、-NR⁷²C(NR⁷²)R⁷² 和 -NR⁷²C(NR⁷²)NR⁸²R⁸²;并且每个 R⁸¹ 独立地为 R⁷¹ 或可替换地,两个 R⁸¹ 和与其相连接的氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 元杂环

烃基,所述 5-、6- 或 7- 元杂环烃基可任选包含 1-4 个选自 O、N 和 S 的相同或不同的另外的杂原子,其中 N 可具有 -H 或 C₁-C₃ 烃基取代。每个 R⁷² 独立地为氢、(C₁-C₆ 烃基) 或 (C₁-C₆ 氟代烃基);每个 R⁸² 独立地为 R⁷² 或可替换地,两个 R⁸² 和与其相连接的氮原子一起形成 5-、6- 或 7- 元杂环烃基,所述 5-、6- 或 7- 元杂环烃基可任选包含 1、2、3 或 4 个选自 O、N 和 S 的相同或不同的另外的杂原子,其中 N 可具有 -H 或 C₁-C₃ 烃基取代。每个 M⁺ 可独立地为,例如,碱金属离子,诸如 K⁺、Na⁺、Li⁺;铵离子,诸如 ⁺N(R⁶⁰)₄;或碱土金属离子,诸如 [Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5} 或 [Ba²⁺]_{0.5} (下标 0.5 表示,例如,该二价碱土金属离子的抗衡离子中的一个可为本发明披露化合物的离子化形式以及另一个为典型的抗衡离子如氯,或者两个离子化的本发明披露的分子可作为该二价碱土金属离子的抗衡离子,或者双重离子化化合物可作为该二价碱土金属离子的抗衡离子)。作为特定实例,-NR⁸⁰R⁸⁰ 意味着包括 -NH₂、-NH- 烃基、N- 吡咯烷基、N- 哌嗪基、4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基和 N- 吗啉基。

[0325] 在“取代的”烯、炔、芳基和杂芳基中的不饱和碳原子上的氢的取代基,除非另有说明,是指 -R⁶⁰、卤代、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-NR⁸⁰R⁸⁰、三卤甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃⁻²(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂⁻M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂⁻M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ 和 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,其中 R⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰ 和 M⁺ 由前面所定义。在“取代的”杂烃基和杂环烃基中的氮原子上的氢的取代基,除非另有说明,是指 -R⁶⁰、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-NR⁸⁰R⁸⁰、三卤甲基、-CF₃、-CN、-NO、-NO₂、-S(O)₂R⁷⁰、-S(O)₂O⁻M⁺、-S(O)₂OR⁷⁰、-OS(O)₂R⁷⁰、-OS(O)₂O⁻M⁺、-OS(O)₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰)、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-C(O)OR⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OC(O)OR⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ 和 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,其中 R⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰ 和 M⁺ 由前面所定义。

[0326] 在本申请公开的化合物的某些实施方案中,取代的基团具有 1、2、3 或 4 个取代基,1、2 或 3 个取代基,1 或 2 个取代基,或 1 个取代基。

[0327] 本申请披露的化合物也可作为可药用盐提供。术语“可药用盐”或“其可药用盐”指的是从可药用的无毒的酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。如果所述化合物为碱性,则盐可从可药用的无毒的酸制备。该盐可为,例如,下列酸中的至少一种的酸加成盐:苯磺酸、柠檬酸、α- 葡庚糖酸、D- 葡糖酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(d、l 或 dl)、对甲苯磺酸(甲苯磺酸)、戊酸、棕榈酸、扑酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、4- 氯苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基琥珀酸、富马酸、半乳糖二酸(粘酸)、D- 葡糖醛酸、2- 氧代 - 戊二酸、甘油磷酸、马尿酸、羟乙磺酸(乙醇磺酸)、乳糖酸、马来酸、1,5- 萘 - 二磺酸、萘 -2- 磺酸、新戊酸、对苯二甲酸、硫氰酸、胆酸、正十二烷基硫酸、3- 羟基萘 -2- 甲酸、1- 羟基萘 -2- 甲酸、油酸、十一碳烯酸、抗坏血酸、(+)- 樟脑酸、右旋樟脑磺酸、二氯乙酸、乙烷磺酸、甲酸、氢碘酸、氢溴酸、氢氯酸、甲烷磺酸、烟酸、硝酸、乳清酸、草酸、苦味酸、L- 焦谷氨酸、糖精、水杨酸、龙胆酸和 / 或 4- 乙酰氨基苯甲酸。

[0328] 本申请所述的化合物也可以按前药形式提供。“前药”指的是活性化合物(药

物)的衍生物,其在使用条件下,例如在体内经历转化,以释放活性药物。前药经常是,但不必须是,药理惰性的,直到转化成活性药物。前药通常通过以下方法获得:用前基团(progroup)(下面进行了定义)掩蔽在药物中被认为活性所部分需要的官能团,以形成前部分(promoiety),该前部分在指定的使用条件下经历转化,例如断裂,以释放官能团,因此释放出活性药物。前部分的断裂可自发进行,例如通过水解反应,或者它可被另一种试剂催化或诱导,例如通过酶,通过光,通过酸或通过物理或环境参数的变化或者暴露于物理或环境参数,例如温度的变化。所述试剂可为使用条件内源性的,例如存在于向其给予前药的细胞中的酶或胃的酸性条件,或者可对它进行外源性供给。适于掩蔽活性药物中的官能团以得到前药的宽范围的前基团以及所得的前部分是本领域公知的。例如,可将羟基官能团掩蔽为磺酸酯、酯或碳酸酯前部分,所述前部分可在体内水解以提供羟基。可将氨基官能团掩蔽为酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脒、苯膦基(phosphoryl)、磷酰基或亚磺酰(sulfonyl)前部分,所述前部分可在体内水解以提供氨基。可将羧基掩蔽为酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼前部分,所述前部分可在体内水解以提供羧基。适合的前基团和它们各自的前部分的具体实例对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0329] 本申请披露的化合物也可以作为 N-氧化物提供。

[0330] 本发明披露的化合物、盐、前药和 N-氧化物可例如按溶剂化物或水合物的形式提供。

[0331] 通过实施脂连蛋白竞争性结合测定,测定化合物与膜结合脂连蛋白受体的结合。在一个该操作中,将 HEK 293 细胞膜涂覆到 COSTAR 384 板上,然后用 1%酪蛋白将其封闭。将多组氨酸标记的球状脂连蛋白和候选化合物在 HEPES 缓冲液中与膜一起孵育。洗掉未结合的配体并使用辣根过氧化物酶接合的抗-多组氨酸测定脂连蛋白结合程度。可选择与结合至膜的脂连蛋白竞争的化合物(即,与在无候选化合物的情况下实施的对照相比,给出降低的信号)作为命中(hit),并使用下述功能测定进一步筛选,以识别脂连蛋白受体激动剂。

[0332] 可通过球状脂连蛋白,使用谷胱甘肽 S-转移酶(GST)实施细胞内蛋白质印迹(western assay),以证实人肝细胞内 AMPK 的活化。AMPK 活性可通过磷酸化乙酰 Co-A 羧化酶的相对浓度测量,所述磷酸化乙酰 Co-A 羧化酶是 AMPK 的产物之一。pACC 的增加与脂肪酸氧化速率的增加相关。

[0333] 具有结构式(I)-(XXXV)的化合物可按含一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂的剂量单位剂型,例如,口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾或者经直肠给药。本申请使用的术语肠胃外包括经皮、皮下、血管内(例如,静脉内)、肌肉或鞘内注射或输注技术等。

[0334] 可使用本发明披露的化合物制备药物组合物。例如,在一个实施方案中,药物组合物包含可药用载体、稀释剂或者赋形剂,和上面对结构式(I)-(XXXV)所述的化合物。

[0335] 在本申请披露的药物组合物中,具有结构式(I)-(XXXV)的一种或多种化合物可与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂以及,如果需要的话,其它活性成分一起存在。含有具有结构式(I)-(XXXV)的化合物的药物组合物可为适于口服使用的形式,例如,作为片剂、糖锭(troches)、锭剂(lozenges)、水混悬剂或油混悬剂、可分散粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂或糖浆剂或酏剂。

[0336] 意欲用于口服的组合物可根据制造药物组合物的任何适合的方法制备,以及该组

合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上优质和适口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒可药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可为例如,惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或者可通过已知技术对它们进行包衣。在一些情况中,该包衣可通过适合的技术制备,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,由此在较长时间内提供持续作用。例如,可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0337] 用于口服的制剂也可以作为硬胶囊剂提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者作为软胶囊剂提供,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0338] 用于口服的制剂也可以作为锭剂提供。

[0339] 水混悬剂含有与适于制造水混悬剂的赋形剂混合的活性材料。该赋形剂可为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(hydropropylmethylcellulose)、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶;分散或湿润剂如天然存在的磷脂,例如,卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(polyethylene sorbitan monooleate)。水混悬剂也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,一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0340] 油混悬剂可通过将活性成分混悬在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中配制。油混悬剂可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂和矫味剂,以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸保存。

[0341] 适于通过添加水制备水混悬剂的可分散粉末和颗粒提供与分散或湿润剂、混悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散或湿润剂或助悬剂已通过上面提及的实例例示。也可以提供另外的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0342] 药物组合物也可以为水包油乳剂的形式。油相可为植物油或矿物油或这些油的混合物。适合的乳化剂可为天然存在的胶,例如阿拉伯胶或黄蓍树胶,天然存在的磷脂,例如大豆磷脂、卵磷脂和衍生自脂肪酸和己糖醇/酐的酯或偏酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂也可含有甜味和矫味剂。

[0343] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖)配制。该制剂也可含有缓和剂(demulcent)、防腐剂、矫味剂和着色剂。药物组合物可为无菌可注射的水或油混悬剂的形式。该混悬剂可根据已知技术,使用那些适合的分散或湿润剂和助悬剂(上面已提及)配制。无菌可注射制剂也可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剂或混悬剂,例如作为1,3-丁二醇溶液。水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液是可使用的可接受的媒介物和溶剂。另外,可使用无菌非挥发油作为溶剂或助悬介质。

对于该目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在可注射物的制备中使用脂肪酸如油酸。

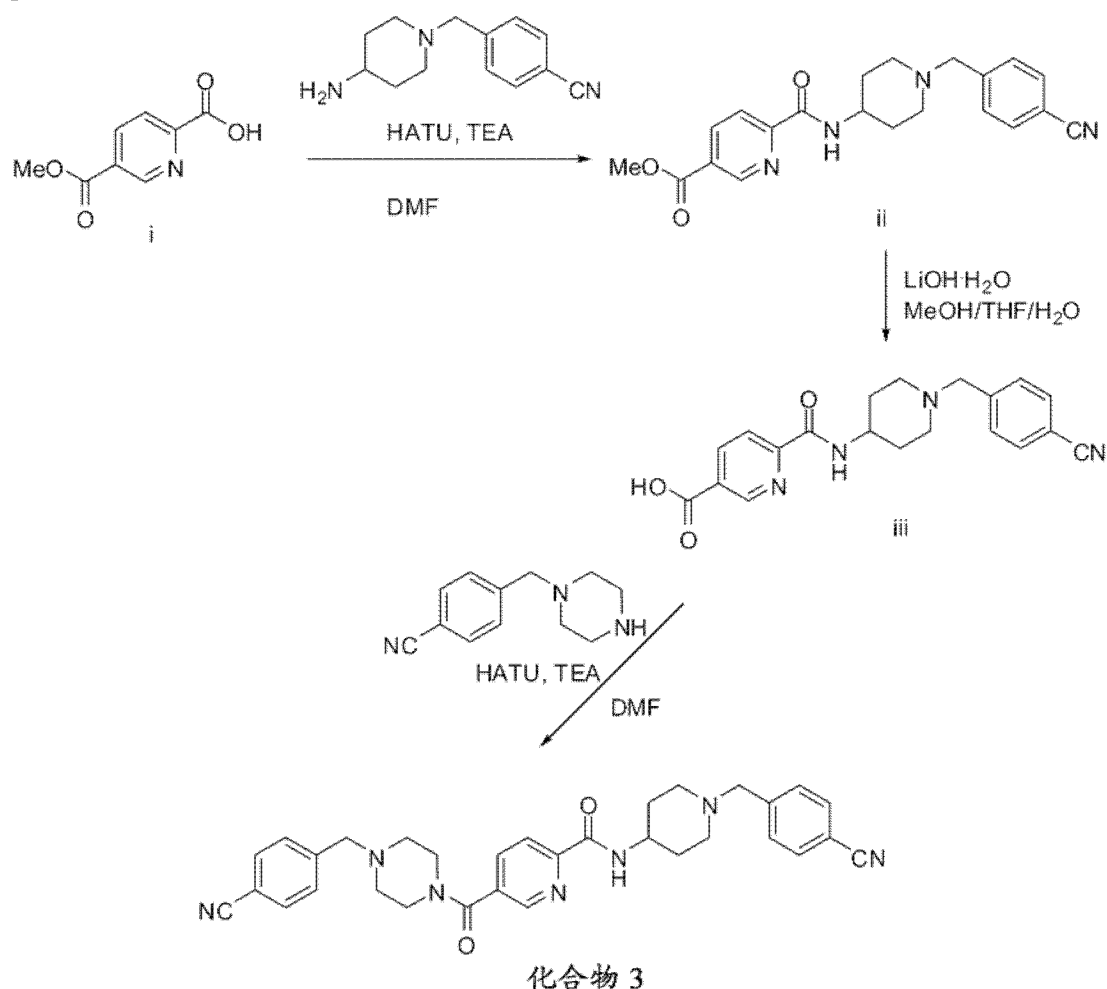
[0344] 结构式 (I)–(XXXV) 的化合物可以根据下面描述的某些方法制成用于皮肤施用的洗剂、油剂或粉末。

[0345] 具有结构式 (I)–(XXXV) 的化合物也可按栓剂形式给药,例如,用于药物的直肠给药。这些组合物可通过以下方法制备:将所述化合物与适合的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温为固体,但是在直肠温度为液体,因此在直肠中熔化以释放药物。该材料包括可可脂和聚乙二醇。

[0346] 具有结构式 (I)–(XXXV) 的化合物也可以在无菌介质中以肠胃外的方式给药。取决于使用的媒介物和浓度,药物可悬浮或溶解在媒介物中。有利的是,可将辅助剂如局部麻醉药、防腐剂和缓冲剂溶解在媒介物中。

[0347] 本申请披露的化合物可使用本领域普通技术人员熟悉的操作和如本申请所述制备。例如,具有结构式 (V)–(VI) 的化合物可根据下面的方案 1 或类似的合成方案制备:

[0348]



[0349] 方案 1

[0350] 根据方案 1, 吡啶二羧酸单甲酯 (i) 例如与胺偶联 (此处为取代的 1- 苄基哌啶 -4- 胺) 以形成羧甲基取代的吡啶羧酰胺 (ii)。将上述酯皂化并质子化以形成相应的羧酸 (iii), 然后将其与适合的胺偶合 (在此方案中为取代的 1- 苄基哌啶 -4- 胺) 以形成表

1 中的化合物。

[0351] 本领域的技术人员可调节方案 1-5 的反应顺序以其适合所需的靶分子。当然,在某些情况下,例如,在一个特定实施方案中,标记的缀合物具有结构式 (XXXVII) :

[0352] 本领域的技术人员将会使用不同的试剂以影响一个或多个单独的步骤或使用某些取代基的保护形式。另外,本领域的技术人员将会认识到结构式 (I)-(XXXV) 的化合物可以完全使用不同的途径来合成。

[0353] 适合在本申请公开的药物组合物中使用的化合物包括上面表 1 中的化合物。这些化合物可以根据上面描述的概括性的方案来制备,例如使用类似于下面在实施例中描述的方法。

[0354] 尽管不意在被理论束缚,但是本发明人推测,具有结构式 (I)-(XXXV) 的化合物是作为脂连蛋白受体激动剂的脂连蛋白模拟物,由此活化 AMPK 通道。AMPK 通道的活化具有增加葡萄糖摄取,减少糖原合成和增加脂肪酸氧化的效果,由此减少糖原、细胞内甘油三酯和脂肪酸浓度并导致胰岛素敏感度增加。因为它们活化 AMPK 通道,具有结构式 (I)-(XXXV) 的化合物还应该抑制在动脉粥样硬化早期阶段发生的发炎过程。因此,具有结构式 (I)-(XXXV) 的化合物可用于治疗 II 型糖尿病以及治疗和预防动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症和非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease) 疾病。

[0355] 因此,本公开的另一方面涉及活化 AMPK 通道的方法。根据该方面,活化细胞中的 AMPK 通道的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0356] 在一个实施方案中,增加细胞中的脂肪酸氧化的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。乙酰 Co-A 羧化酶 (ACC) 催化丙二酰 Co-A(一种有效的脂肪酸氧化抑制剂)的形成;ACC 的磷酸化极大地降低它的催化活性,由此降低丙二酰 Co-A 的浓度和提高脂肪酸氧化速率。因为本发明披露的化合物能够提高 ACC 磷酸化速率,所以它们能够降低脂肪酸氧化的抑制,因此提高它的总体速率。

[0357] 在另一个实施方案中,降低细胞中的糖原浓度的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0358] 在另一个实施方案中,提高细胞中的葡萄糖摄取的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0359] 在另一个实施方案中,降低受试者中的甘油三酯水平的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

[0360] 在另一个实施方案中,提高受试者中的胰岛素敏感度的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

[0361] 因此,本申请披露的化合物和组合物可用于治疗多种代谢性障碍。例如,在一个实施方案中,治疗需要该治疗的受试者中的 II 型糖尿病的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、溶剂化物、水合物、N-氧化物或组合物。在另一个实施方案中,治疗或预防受试者中的动脉粥样硬化或心血管疾病的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

[0362] 如上所述,本申请披露的化合物可作为 AMPK 通道的活化剂。因此,在另一个实施

方案中,一种方法包括:通过以足以调节 AMPK 活性和研究由此导致的效果的量使细胞与上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触,或者将上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物给予哺乳动物(例如,人类),来调节 AMPK 通道(体外或体内)。该方法可用于研究 AMPK 通道和它在生物机制和病症中的作用(体外和体内)。

[0363] 在某些实施方案中,本申请公开的化合物影响脂质信号转导通道。例如,在一些实施方案中,化合物上调神经酰胺酶活性。神经酰胺是鞘脂类代谢最重要的参与者,并且是鞘磷脂和糖鞘脂以及生物活性产物鞘氨醇和 1-磷酸-鞘氨醇的直接前体。此外,内源性神经酰胺自身至少部分地介导多种刺激对细胞分化、凋亡和生长抑制的作用。神经酰胺被神经酰胺酶脱酰化以形成鞘氨醇,鞘氨醇本身被鞘氨醇激酶磷酸化为 1-磷酸-鞘氨醇。

[0364] 已经发现升高的神经酰胺水平诱导细胞凋亡、分化和衰老。此外,升高的神经酰胺水平与多种疾病和障碍有关,包括例如巴滕病(Batten's disease)、炎性肠疾病、播散性血管内凝血、发烧、蛋白质异化作用(protein catabolism)和/或脂肪衰竭、与炎性或代谢性肝病相关的肝脾大、心肌膜炎、内皮细胞和白细胞激活、毛细血管血栓形成、传染因子(infectious agent)导致的脑膜脑炎、器官移植并发症、类风湿性关节炎和结缔组织疾病、自身免疫性疾病、甲状腺机能亢进、辐射/化学治疗剂造成的损害和慢性疲乏综合征。

[0365] 上调神经酰胺酶的功能(并由此降低神经酰胺的浓度)可以被用于治疗涉及细胞增殖(生长)不足或其中在其它方面需要细胞增殖的障碍,例如,变性疾病、生长缺乏(growth deficiency)、损伤、身体外伤和其中神经酰胺在细胞内蓄积的疾病,诸如法布里病(Fabry disease)。可得益于神经酰胺酶的激活的其它障碍包括神经变性疾病诸如阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化和衰老带来的障碍诸如免疫机能障碍,以及诸如那些上面列出的与升高的神经酰胺水平有关的障碍。

[0366] 本申请描述的化合物、盐、前药、N-氧化物、溶剂化物和水合物可以给予,例如,哺乳动物宿主以延迟与神经酰胺介导的信号转导通道的激活有关的细胞应答。化合物可以用于,例如,提供对抗细胞衰老或凋亡由外伤引起的(例如,放射皮炎)和老化(例如,皮肤或其它器官)的保护作用。

[0367] 另外一个实施方案为用于在细胞中(体内或体外)上调神经酰胺酶的功能的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的上面描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0368] 在另一个实施方案中,用于在细胞中(体内或体外)降低神经酰胺浓度的方法包括使所述细胞与有效量的上面描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0369] 在另一个实施方案中,用于在细胞中(体内或体外)抑制对刺激的神经酰胺活化的应答的方法包括使所述细胞与有效量的上面描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。该刺激可以为,例如,用于细胞衰老和/或凋亡的刺激。

[0370] 另外一个实施方案为用于在受试者中治疗或预防其中细胞增殖不足或是期望的疾病或障碍的方法,该方法包括给予受试者有效量的上面描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。各种适用的疾病和障碍是由上面所描述

的。

[0371] 另外一个实施方案为用于在受试者中治疗与升高的神经酰胺水平有关的疾病或障碍的方法,该方法包括给予受试者有效量的本申请描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。各种适用的疾病和障碍是由上面所描述的。在某些实施方案中,该受试者具有超过约 $50\text{pmol}/10^6$ 细胞的神经酰胺水平。

[0372] 此外,由于一些药物可诱导高水平的神经酰胺,本申请描述的化合物、盐、前药、N-氧化物、溶剂化物和水合物可用于与这样的药物联合给药以至少部分地改善上述效果。例如,在某些实施方案中,如本申请描述的有效量的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物与以下药物联合给药:皮质类固醇(例如,地塞米松)、抗炎药(例如,吲哚美辛)、抗病毒药(例如,干扰素)、免疫抑制剂(例如,环孢菌素)、化学治疗药(例如,甲烯土霉素)和免疫增强剂(例如,免疫球蛋白或疫苗)或内分泌药(例如,甲巯咪唑(metimazole))。如本领域的技术人员将会理解的那样,联合给药不仅涉及相同时间给药,也涉及不同时间给予给药但具有时间重叠的药理作用。

[0373] 另外一个实施方案为用于降低受试者的皮肤老化作用的方法,该方法包括使皮肤与如本申请描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0374] 另外一个实施方案为用于治疗或预防受试者的皮肤中放射皮炎的方法,该方法包括使皮肤与如本申请描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0375] 为了鉴定和筛选用于治疗神经酰胺相关的病症的治疗化合物,将还没有暴露于衰老或凋亡诱导剂(例如,细胞因子诸如 $\text{TNF-}\alpha$ 或外源性刺激诸如加热、辐射或化学试剂)的细胞(或细胞内成分诸如微粒体)暴露于这样的试剂和候选化合物。对衰老或凋亡的抑制是作为细胞生长的函数而测量的。本领域普通技术人员将会熟悉获得这样的测量方法的技术。

[0376] 例如,细胞衰老的抑制可以用在依赖血清的细胞被剥夺血清之后进行测量。很多细胞种类依赖于用于生长的血清因子。因此,将这样的细胞剥夺血清提供了用于评估化合物介导对细胞内神经酰胺介导的信号转导的细胞应答的模型。特别地,从依赖血清的细胞培养物中移除血清产生增加的内源性神经酰胺的细胞内水平并也可增加细胞内内源性甘油二酯的水平(参见,例如, Jayadev, et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052(1995))。为了评估本申请描述的化合物对神经酰胺相关病症的体外抑制作用,可以使用血清移除模型(serum withdrawal model)。特别地,可以在 10% 胎牛血清的存在下将于 DMEM 中的 3T3 成纤维细胞细胞接种于 96 孔微量滴定板中。将细胞孵育至 90% 融合。移去培养基,并将细胞洗涤和在无血清 DMEM 中再孵育。向孔中加入多种浓度的测试化合物(例如,0、4、40 或 $400\text{ }\mu\text{M}$) 和可渗透细胞的神经酰胺(例如,0、5 或 $10\text{ }\mu\text{M}$)。孵育 24h 以后,于每孔中加入 $0.5\text{ }\mu\text{Ci}$ [^3H] 胸腺嘧啶脱氧核苷,保持 2h。通过用于检测引入的 [^3H] 胸腺嘧啶脱氧核苷的常规技术来评估测试的细胞群体中的 DNA 合成。测试的结果可以被用于证实测试化合物对细胞衰老抑制效果。

[0377] 细胞凋亡的抑制可以例如用 CD95 刺激来确定。细胞表面受体 CD95(也称 Fas/Apo-1 抗原)的接合启动细胞凋亡。DX2 是功能性的抗 FAS(CD95) 抗体,其与 CD95 结合

将激活鞘磷脂酶催化鞘磷脂水解并生成神经酰胺（参见 re DX2, Cifone, et al., J. Exp. Med., 177, 1547-1552 (1993)）。因此, CD95 的结合是用于通过鞘磷脂信号转导通道传导凋亡的模型。为评价本申请公开的化合物对神经酰胺介导的细胞凋亡的抑制作用, 将人 T 淋巴瘤母细胞 (Jurkat) 以 2×10^6 细胞/mL 浓度悬浮于补充有胰岛素、转铁蛋白、硒和谷氨酰胺的 RPMI-1640。孵育 2h 之后, 在室温下将测试化合物、己酮可可碱或对照化合物 (Ro-1724)、25ng/mL 的抗 FAS 抗体加入到每种混悬液中。再经过 2h 之后, 细胞凋亡是作为排除染活体染料赤藓红 B 的细胞 (血细胞计数器计数) 数目的函数来测量的。实验的结果可以被用于证实测试化合物的凋亡抑制效果。

[0378] 为了评价本申请公开的化合物对人淋巴细胞死亡的抑制作用, 从正常人血中分离人外周血淋巴细胞并通过粘附至塑料基底而清除单核细胞。然后以初始浓度 2×10^6 细胞/mL 将淋巴细胞在含有 10% 自体血浆的 RPMI-1640 培养基中培养。将细胞样品的等分部分分开并将一半的样品与测试化合物或 6,7-二甲氧基-1(2H)-异喹啉 (Aldrich) 一起孵育四天。将剩余一半的样品静置四天。四天后的细胞成活力用血细胞计数器通过赤藓红 B 染料排除来确定。实验的结果可以被用于证实与未处理的淋巴细胞相比测试化合物对人淋巴细胞凋亡的抑制效果。

[0379] 神经酰胺活化的蛋白激酶 (CaPK) 为 97kDa 的专一性地膜结合蛋白并被认为是在鞘磷脂信号转导通道中发挥作用。特别地, CaPK 被认为是介导得自于表皮生长因子受体的 Thr. sup. 669 周围的氨基酸序列 (即, 氨基酸 663-681) 的肽的磷酸化。这一位点也被促分裂原活化的激酶 MAP (也被认为是细胞外信号调节激酶家族) 所识别。因此, 本申请公开的化合物对细胞中的 CaPK 活性的作用可以作为化合物对鞘磷脂通道的信号转导发挥的作用的指示剂。相应地, 以 2×10^6 细胞/mL 浓度将 Jurkat 细胞悬浮于如上面描述的关于细胞凋亡实验的 RPMI-1640 培养基中。孵育 2h 之后, 将测试化合物; 20 μ M 的神经酰胺或 25ng/ml 的抗 FAS 抗体 DX2 加入到每种混悬液中并孵育 15 分钟。离心分离和洗涤之后, 将细胞在杜恩斯匀浆器 (dounce homogenizer) 中将细胞分别匀浆处理。可以按照 Liu, et al., J. Biol. Chem., 269, 3047-3052 (1994) 的描述测定每个测试样品中的神经酰胺激酶水平, 在此将其整体引入本申请中作为参考。简单地说, 通过超速离心和在 10% PAGE 凝胶上运行, 从经过处理的细胞的匀浆物的每个测试样品中分离膜的碎片。将凝胶用胍的盐酸盐洗涤, 并将其在 HEPES 缓冲液中复原。然后将 [32 P]-ATP 加入到凝胶中并在原处静置 10 分钟。之后用 5% TCA 彻底洗涤。用放射自显影术检测自磷酸化激酶。测定的结果可以被用于证实本申请公开的化合物对 CaPK 的抑制效果。

[0380] 可以以多种方式测量神经酰胺酶活性。例如, 可以在体外测定来自受试者的样品或细胞的样品的 RNA 或蛋白水平、表达的神经酰胺酶 RNA 或蛋白的结构和 / 或活性。因此可以使用很多本领域标准的方法, 包括但不限于神经酰胺酶的酶测定。

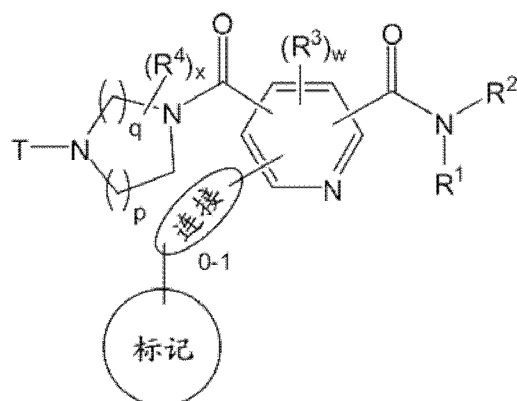
[0381] 细胞的神经酰胺水平可以被直接监测, 或通过细胞中的神经酰胺代谢产物的浓度而间接监测。例如, 神经酰胺水平可以通过从受试者中分离外周血淋巴细胞而直接测量。将细胞离心除去上清液, 并从细胞沉淀物中除去脂质。包含神经酰胺的有机相可用磷酸化神经酰胺的甘油二酯激酶测定来测定, 然后通过放射自显影术来证实神经酰胺的存在。进行甘油二酯激酶测试的方法被描述于, 例如, Cifone, M. G. et al., J. Exp. Med., 180 (4), 1547-52 (1993), Jayadev et al., J. Biol. Chem., 270, 2047-2052. (1995), 和 Perry, D. K. et

al, Methods Enzymology, 312, 22-31 (2000), 在此将其每篇文献整体引入作为参考。

[0382] 另外一个实施方案为如上面描述的化合物、可药用盐、前药、N-氧化物（或其溶剂化物或水合物）或组合物在制备用于上面描述的任一治疗目的的药物中的应用。例如，药物可以被用于在受试者中降低甘油三酯水平，在受试者中治疗 II 型糖尿病，或在受试者中治疗或预防动脉粥样硬化或心血管疾病。在其它实施方案中，药物可以被用于在受试者中降低细胞的神经酰胺水平，例如治疗巴滕病。

[0383] 可使本申请披露的化合物与标记剂连接，例如用于各种探索受体结合、效果和机制的各种实验。因此，另一实施方案是标记的缀合物，其包含任选通过连接体（linker）与标记剂共价连接的本申请披露的化合物。适合的连接体和标记剂对于考虑了本公开的本领域技术人员而言是显而易见的。标记剂可为，例如，亲和标记如生物素或链霉抗生物素（streptavidin）、半抗原如洋地黄毒苷（digoxigenin）、酶如过氧化物酶或者荧光或发色标记。可使用任何适合的连接体。例如，在一些实施方案中，使用乙二醇、低聚（乙二醇）或聚（乙二醇）连接体。连接体的其它实例包括氨基酸，其可单独使用或与其它连接体基团（例如乙二醇、低聚乙二醇或聚乙二醇）组合使用。适合的连接体包括但不限于单氨基酸以及二肽和三肽。在一个实施方案中，所述连接体包括甘氨酸残基。当然，本领域技术人员将认识到，也可使用其它连接体和标记剂。在其它实施方案中，亚烃基链是连接体。在其它实施方案中，连接体具有结构 $-(C_0-C_3 \text{ 烃基})-Y^m-$ ，其中每个 Y^m 为 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 或 L ，以及 m 在 1-40 范围内。例如，在某些实施方案中，标记缀合物具有结构式 (XXXVI)：

[0384]

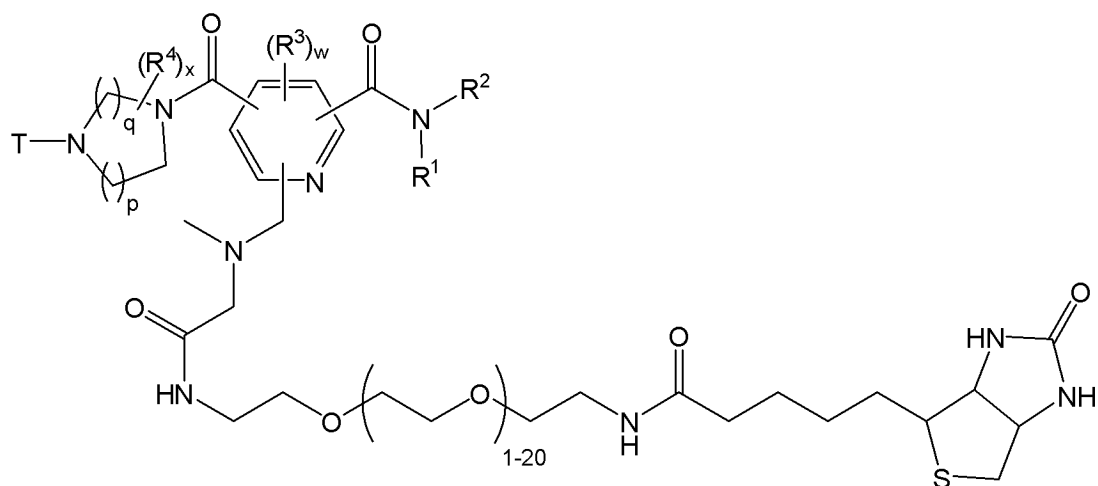


(XXXVI),

[0385] 其中“连接”部分为连接体并且是任选的，以及“标记”部分为标记剂，以及所有其它变量如上面例如对于结构式 (I) 所述。在具有结构式 (XXXVI) 的标记缀合物中可使用关于结构式 (I)-(XXXV) 披露的任何化合物。

[0386] 例如，在一个特定实施方案中，标记的缀合物具有结构式 (XXXVII)：

[0387]

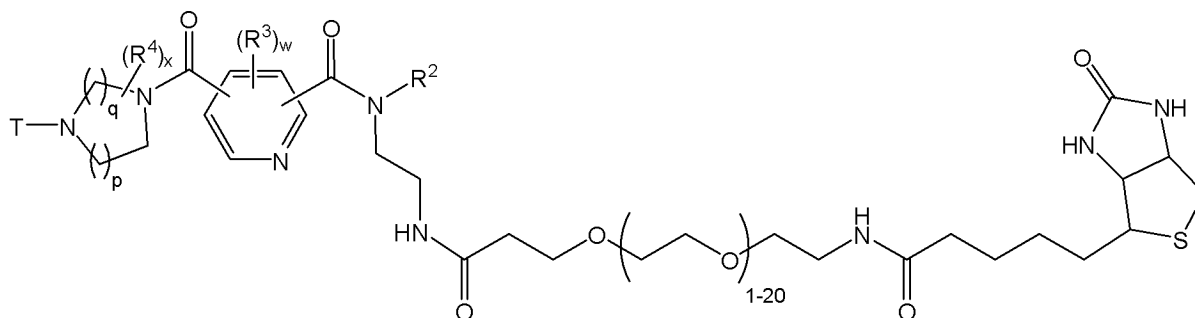


(XXXVII)

[0388] 其中所变量是如上面,例如关于任一结构式 (I)-(XXXV) 所描述的。

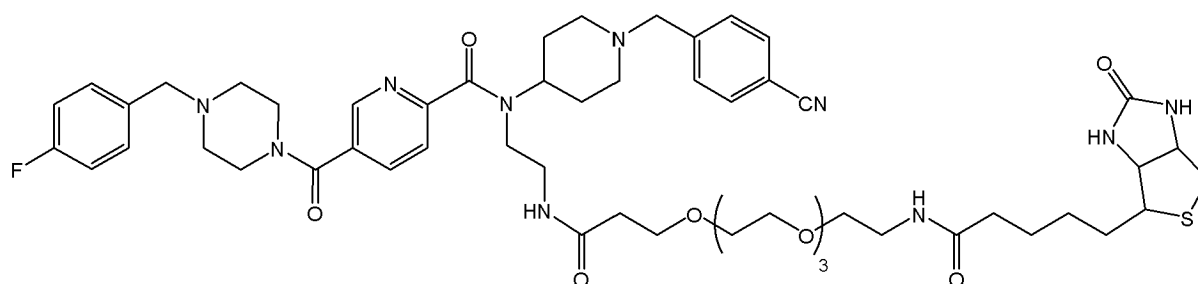
[0389] 另外公开的标记的缀合物的实施方案具有式 (XXXVIII) :

[0390]



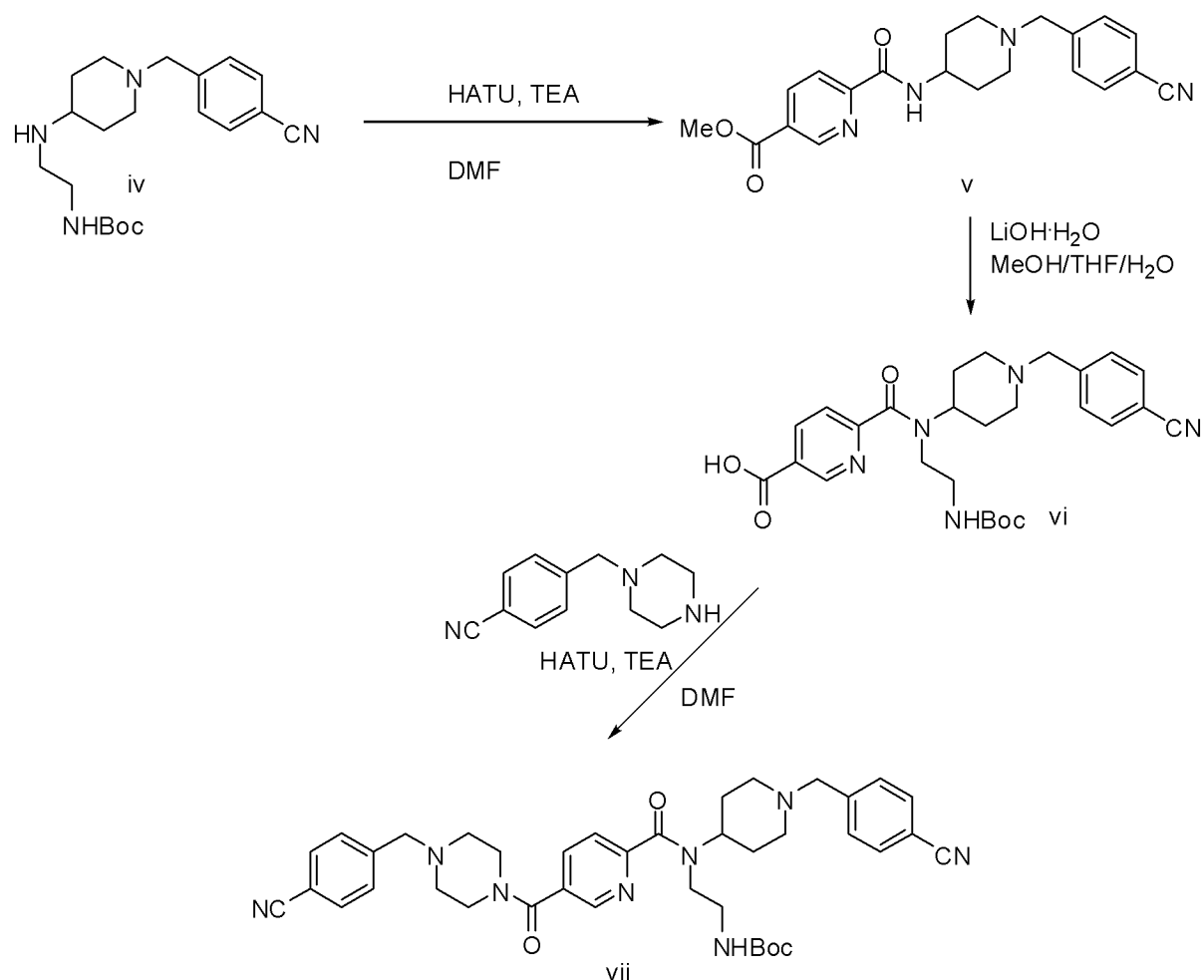
[0391] 根据式 (XXXVIII) 的化合物的特定样品具有式 (XXXIX) 的结构 :

[0392]



[0393] 式 (XXXVIII) 和 (XXXIX) 的化合物可以由那些有机合成领域的技术人员合成,例如通过 N-Boc- 甘氨酸醛与伯胺 HNR^2 的还原胺化作用,例如更特别地在方案 2 中所阐明的 :

[0394]



[0395] 方案 2

[0396] 关于方案 2, 如本领域的技术人员已知的那样, 还原胺化作用产生中间体 (iv)。根据方案 2 酰化中间体 (iv) 以产生中间体 (v), 其在皂化和酰胺键形成之后产生中间体 (vii)。如那些本领域的技术人员已知的, 通过在酸性环境下除去 Boc 基团, 随后通过用适当的商业上可获得的生物素标记试剂酰化, 可使用中间体 (vii) 制备标记的化合物 (XXXIX)。

[0397] 下面的实例的目的是进一步阐述某些实施方案而不是意欲限制本发明的范围。

实施例

[0398] 实施例 1

[0399] 用类似于方案 1 的那些方法制备下面的化合物：

[0400] 化合物 1 : 5-(4-(4-氰基苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) : 8.396(s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.65(m, 2H), 7.621(d, 2H), 7.47(dd, 4H), 6.57(d, 1H), 4.05(m, 1H), 3.90(m, 2H), 3.69(m, 4H), 2.85(m, 2H), 2.24(m, 4H), 2.06(m, 4H); LCMS(m/z) : 577(MH⁺)。

[0401] 化合物 2 : N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) : 8.56(s, 1H), 8.19(d, 2H), 7.88(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.63(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.27(m, 2H), 6.99(d, 2H), 4.05(m, 1H), 3.81(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.38(m, 2H), 2.99(m, 2H), 2.55(m, 2H), 2.40(m, 4H), 2.07(m, 2H), 1.81(m,

2H) ;LCMS(m/z) :541 (MH⁺) 。

[0402] 化合物 3 :N-(1-(4- 氰基苄基) 哌啶-4- 基)-5-(4-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌嗪-1- 羰基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 57 (s, 1H), 8. 21 (s, 1H), 8. 17 (d, 1H), 8. 15 (d, 1H), 7. 84 (d, 1H), 7. 69 (d, 2H), 7. 59 (m, 3H), 7. 43 (d, 2H), 4. 13 (m, 1H), 4. 08 (s, 2H), 3. 81 (m, 2H), 3. 64 (s, 2H), 3. 41 (m, 4H), 2. 58 (m, 6H), 2. 12 (m, 4H) ;LCMS(m/z) : 591 (MH⁺) 。

[0403] 化合物 4 : (S)-5-(4-(4- 氯苄基) 哌嗪-1- 羰基)-N-(1-(4- 氟苄基) 吡咯烷-3- 基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 75 (d, 1H), 8. 38 (s, 1H), 8. 16 (d, 1H), 7. 89 (m, 1H), 7. 39 (m, 2H), 7. 23 (m, 2H), 7. 05 (m, 2H), 6. 83 (m, 2H), 4. 85 (s, 1H), 4. 01 (m, 4H), 3. 62 (s, 2H), 3. 23 (m, 2H), 3. 11 (m, 4H), 2. 82 (m, 2H), 2. 50 (m, 1H), 2. 13 (m, 1H) ;LCMS(m/z) : 523 (MH⁺) 。

[0404] 化合物 5 : (S)-5-(4-(4- 氯苄基) 哌嗪-1- 羰基)-N-(1-(吡啶-4- 基甲基) 吡咯烷-3- 基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 62 (m, 2H), 8. 52 (d, 1H), 8. 21 (m, 2H), 7. 89 (m, 1H), 7. 23 (m, 2H), 6. 83 (m, 2H), 5. 42 (m, 4H), 4. 79 (s, 1H), 3. 93 (m, 2H), 3. 55 (m, 2H), 3. 25 (m, 2H), 3. 04 (m, 2H), 2. 71 (m, 2H), 2. 49 (m, 1H), 2. 01 (m, 1H) ;LCMS(m/z) :504 (MH⁺) 。

[0405] 化合物 6 : (S)-5-(4-(4- 氯苄基) 哌嗪-1- 羰基)-N-(1-(4- 氰基苄基) 吡咯烷-3- 基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 61 (d, 1H), 8. 24 (s, 1H), 8. 17 (d, 1H), 7. 89 (m, 1H), 7. 65 (m, 2H), 7. 57 (m, 2H), 7. 21 (m, 2H), 6. 83 (m, 2H), 4. 85 (s, 1H), 4. 01 (m, 4H), 3. 62 (s, 2H), 3. 23 (m, 2H), 3. 11 (m, 4H), 2. 82 (m, 2H), 2. 50 (m, 1H), 2. 13 (m, 1H) ;LCMS(m/z) : 530 (MH⁺) 。

[0406] 化合物 7 :N-(1-(4- 氯苄基) 吡咯烷-3- 基)-5-(4-(4- 氯苄基) 哌嗪-1- 羰基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 76 (d, 1H), 8. 33 (s, 1H), 8. 17 (d, 1H), 7. 89 (m, 1H), 7. 37 (m, 4H), 7. 22 (m, 2H), 6. 83 (m, 2H), 4. 87 (s, 1H), 4. 05 (m, 4H), 3. 47 (s, 2H), 3. 28 (m, 2H), 3. 15 (m, 4H), 2. 86 (m, 2H), 2. 51 (m, 1H), 2. 19 (m, 1H) ;LCMS(m/z) :539 (MH⁺) 。

[0407] 化合物 8 :5-(4-(4- 氯苄基) 哌嗪-1- 羰基)-N-(1-(4-(三氟甲基) 苄基) 吡咯烷-3- 基) 吡啶-2- 甲酰胺。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) :8. 67 (d, 1H), 8. 31 (s, 1H), 8. 18 (d, 1H), 7. 89 (m, 1H), 7. 59 (m, 4H), 7. 23 (m, 2H), 6. 83 (m, 2H), 4. 85 (s, 1H), 4. 05 (m, 4H), 3. 62 (s, 2H), 3. 18 (m, 2H), 3. 11 (m, 4H), 2. 82 (m, 2H), 2. 50 (m, 1H), 2. 11 (m, 1H) ;LCMS(m/z) :573 (MH⁺) 。

[0408] 实施例 2-AMPK 活性的增加

[0409] 用酶联免疫吸附测定测定了化合物 1-8 激活 AMPK 的能力。针对化合物 1-54 的 AMPK 激活的 EC₅₀ 值示于下面的表 2 中, 其中“A”为小于 0.5 μM ;“B”为 0.5-1 μM ;“C”为 1-5 μM ;“D”为 5-10 μM ;“E”为 10-50 μM ;以及“F”为 > 100 μM :

[0410]

表 2	
化合物编号	AMPK EC ₅₀
1	A
2	A
3	A
4	C
5	C
6	B
7	C
8	C