

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03825297. X

[51] Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 285/10 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100393713C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.9.24 [21] 申请号 03825297. X

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 24 [33] US [31] 60/412,847

[86] 国际申请 PCT/US2003/030185 2003. 9. 24

[87] 国际公布 WO2004/029031 英 2004. 4. 8

[85] 进入国家阶段日期 2005. 5. 20

[73] 专利权人 欧洲凯尔特公司

地址 卢森堡卢森堡市

[72] 发明人 孙 群 周晓明

[56] 参考文献

WO9621648 1996. 7. 18

CN1296477A 2001. 5. 23

审查员 李雪莹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 刘 玥

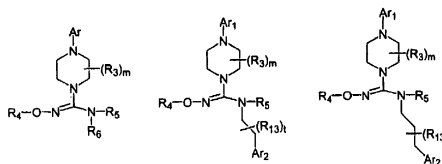
权利要求书 3 页 说明书 195 页

[54] 发明名称

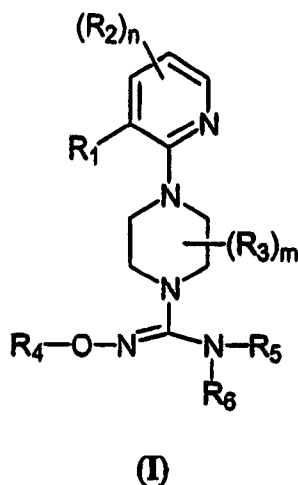
用于治疗疼痛的治疗剂

[57] 摘要

本发明公开了通式如下的化合物或其药学可接受的盐(“羟基氨基哌嗪化合物”): 其中的 Ar、Ar₁、Ar₂、R₃ - R₆、R₁₃、m 和 t 都已经公开于此; 含有有效量的羟基氨基哌嗪化合物的组合物; 以及, 治疗或预防动物疼痛以及其它疾病的方法, 包括向有此需要的动物给予有效量的羟基氨基哌嗪化合物。



1. 式(I)化合物或其药学可接受的盐:



其中:

R_1 是-卤素、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、或 $-CH_2(\text{卤素})$;

每一 R_2 独立的为:

(a)-卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基, 或 $-NH_2$;

(b)- (C_1-C_{10}) 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基,

其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_3 独立的为:

(a)-卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基, 或 $-NH_2$;

(b)- (C_1-C_{10}) 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、

-(C₈-C₁₄) 二环烯基、-(C₈-C₁₄) 三环烯基、-(3-至7-元) 杂环、或-(7-至10-元) 二环杂环，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个R₇基团取代；或者

(c)-苯基、-萘基、-(C₁₄) 芳基、或-(5-至10-元) 杂芳基，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个R₈基团取代；

R₄是-H、-(C₁-C₁₀) 烷基、-C(O)R₉或-C(O)NHR₉；

R₅是-H或-(C₁-C₁₀) 烷基；

R₆是：

(a)-(C₁-C₁₀) 烷基、-(C₂-C₁₀) 烯基、-(C₂-C₁₀) 炔基、-(C₃-C₁₀) 环烷基、-(C₈-C₁₄) 二环烷基、-(C₈-C₁₄) 三环烷基、-(C₅-C₁₀) 环烯基、-(C₈-C₁₄) 二环烯基、-(C₈-C₁₄) 三环烯基、-(3-至7-元) 杂环或-(7-至10-元) 二环杂环，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个R₇基团取代；或者

(b)-苯基、-萘基、-(C₁₄) 芳基、或-(5-至10-元) 杂芳基，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个R₈基团取代；

每一R₇和R₈独立的为-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₃-C₈) 环烷基、-(C₅-C₈) 环烯基、-苯基、-(3-至5-元) 杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₁₀)₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、-COR₁₀、-C(O)OR₁₀、-OC(O)R₁₀、-OC(O)OR₁₀、-SR₁₀、-S(O)R₁₀、或-S(O)₂R₁₀；

每一R₉是-H、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₃-C₈) 环烷基、-(C₅-C₈) 环烯基、-苯基、-(3-至5-元) 杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-OH、-N(R₁₀)₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、或-SR₁₀；

每一R₁₀独立的为-H、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、-(C₃-C₈) 环烷基、-(C₅-C₈) 环烯基、-苯基、-(3-至5-元) 杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂或-CH₂(卤素)；

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I；

n是0-2之间的整数；和

m 是0-2之间的整数。

2. 权利要求1的化合物，其中：

n 是0；

m 是0；且

R_6 是苯基。

3. 权利要求2的化合物，其中的 R_6 苯基是未被取代的。

4. 权利要求2的化合物，其中的 R_6 苯基被对位取代的。

5. 权利要求4的化合物，其中的 R_6 苯基被 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-CF_3$ 取代。

6. 权利要求5的化合物，其中的 $-(C_1-C_6)$ 烷基是叔丁基或异丙基。

7. 权利要求1的化合物，其中：

n 是0；

m 是1；

R_3 是甲基；且

R_6 是苯基。

8. 权利要求7的化合物，其中的 R_6 苯基是未被取代的。

9. 权利要求7的化合物，其中的 R_6 苯基是对位取代的。

10. 权利要求9的化合物，其中的 R_6 苯基被 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-CF_3$ 取代取代。

11. 权利要求10的化合物，其中的 $-(C_1-C_6)$ 烷基是叔丁基或异丙基。

12. 一种组合物，所述组合物含有有效量的前述权利要求任一项的化合物以及药学可接受的载体或赋形剂。

13. 有效量的权利要求1-11任一项的化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的应用。

14. 有效量的权利要求1-11任一项的化合物在制备用于抑制能表达VR1的细胞中VR1功能的药物中的应用。

用于治疗疼痛的治疗剂

本申请要求享有于2002年9月24日提交的美国临时申请号60/412,847的权益，所述临时申请的所有内容都在此文中整体引入作为参考。

1. 发明领域

本发明涉及羟基亚氨基哌嗪化合物、含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物的组合物、以及治疗或预防疾病诸如疼痛的方法，该方法包括向由此需要的动物给予有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物。

2. 发明背景

疼痛是患者为之求医问药的最常见症状。疼痛可以是急性或慢性的。而急性疼痛通常是自身限制性的，慢性疼痛可持续3个月或更长的时间并可严重的影响患者的性格、生活方式、能力和生活质量(K. M. Foley, *Pain, in Cecil Textbook of Medicine* 100-107(J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996))。

疼痛的控制通常是通过注射给予非-鸦片样镇痛药，诸如乙酰水杨酸、三水杨酸胆碱镁、扑热息痛、布洛芬、非诺洛芬、diflusal、和萘普生；或者鸦片样镇痛药，包括吗啡、氢吗啡酮、美沙酮、左啡诺、芬太尼、氧可酮、氧吗啡酮来控制的。

小便失禁(UI)是指不能控制的排尿，通常是由于膀胱逼尿肌不稳定造成的。无论任何年龄、何种身体状况的人，以及无论是住在卫生保健院还是社区的人员都会受UI的影响。现今，UI困扰着15-30%的在家老年人、三分之一的住在紧急医护室的病人、以及至少一半的住在长期医护室的病人(R. M. Resnick, *Lancet* 346: 94(1995))。患有UI的患者还易于诱发尿道感染、压迫性溃疡、会阴皮疹和尿脓毒症。在精神上，UI与窘迫，社会性瘀斑形成(social stigmatization)，抑郁，收容入院的风险相关(Herzo等人, *Annu. Rev. Gerontol. Geriatr.* 9:74(1989))。在经济上，UI的花费非常巨大；仅仅是在美国，每年与UI相关的医疗费超过\$150亿元。

生理学的膀胱收缩可导致大量的膀胱平滑肌上的神经节后蕈毒碱受体位点的乙酰胆碱-诱导性刺激。UI的治疗包括给予具有膀胱-舒缓性质的药物,该药物可有助于控制膀胱-挤压-肌肉的过度活性。例如,用于治疗UI的抗胆碱能类化合物诸如溴丙胺太林和甘罗溴铵,以及平滑肌缓驰剂的组合物诸如外消旋奥昔布宁和双环胺或抗胆碱能化合物的组合物(参见,例如A. J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22: 557-577(1995); Levin 等人, *J. Urol.* 128: 396-398(1982); Cooke 等人, *S. Afr. Med. J.* 63: 3(1983); R. K. Mirakhur 等人, *Anaesthesia* 38: 1195-1204(1983))。然而,这些药物并不能在所有患无抑制性膀胱收缩(障碍)的患者上产生效果。给予抗胆碱能化合物药物是治疗此类疾病的主要方式。

然而,目前的商业可得的治疗UI的药物都不能完全成功的治疗所有类型的UI患者,同样也不能避免显著的副作用。例如,与常用抗-UI药物的抗胆碱能化合物活性有关的嗜睡、口干燥、便秘、视力模糊、头疼、心动过速和心率失常,都会频繁的发生并且不利的影响患者的顺应性。尽管抗胆碱能化合物对众多患者的不利影响是广泛存在的,抗胆碱能化合物现在仍用于患有UI患者的处方。*The Merck Manual of Medical Information* 631-634(R. Berkow ed., 1997)。

约十分之一的人患有溃疡。溃疡是由酸-分泌因子也称作“攻击因子”诸如胃酸、胃蛋白酶和幽门螺旋杆菌感染,和局部粘膜-保护因子诸如碳酸氢盐、粘液和前列腺素的分泌之间的不平衡而导致的。

溃疡的常规治疗涉及减少或抑制攻击因子。例如,抗酸剂诸如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸氢钠和碳酸氢钙可用于中和胃酸。然而,抗酸剂可导致碱中毒,从而引起恶心、头痛、和虚弱。抗酸剂还可干扰其它药物吸收入血流的进程,以及,引起腹泻。

H₂拮抗剂,诸如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁也同样用于治疗溃疡。H₂拮抗剂通过减少由胃和十二指肠内的组胺和其它H₂激动剂引起的胃酸和消化酶的分泌,以促进溃疡愈合。然而,H₂拮抗剂可导致男性乳房增大和阳痿、精神改变(特别在老年人中)、头疼、头晕、恶心、肌痛、腹泻、皮疹和发烧。

H⁺、K⁺-ATPase抑制剂诸如奥美拉唑和兰索拉唑也用于治疗溃疡。H⁺、K⁺-ATPase抑制剂抑制了胃部分泌酸所需的酶的产生。与H⁺、K⁺-

ATPase抑制剂相关的副作用包括恶心、腹泻、腹部绞痛、头痛、头晕、嗜睡、皮疹和血浆氨基转移酶活性的暂时性提高。

硫糖铝(Sucraflate)也用于治疗溃疡。硫糖铝可粘附在上皮细胞上并被认为能在溃疡基点上形成保护衣以促进愈合。然而,硫糖铝能导致便秘、口干燥,并能干扰其它药物的吸收。

当幽门螺旋杆菌是潜在的导致溃疡的因素时,通常使用抗生素。抗生素疗法通常与给予铋化合物诸如碱式水杨酸铋和胶体枸橼酸铋相结合。铋化合物被认为能促进粘液和 HCO_3^- 的分泌,抑制胃蛋白酶活性,并能作为抗幽门螺旋杆菌(*H. pylori.*)的抗菌剂起作用。然而,铋化合物的摄入会导致 Bi^{3+} 的血浆浓度上升并干扰其它药物的吸收。

前列腺素类似物,诸如米索前列醇(misoprostal),能抑制酸的分泌并刺激粘液和碳酸氢盐的分泌,同时也用于治疗溃疡,特别是需要非甾族抗炎药的患者体内的溃疡。然而,口服有效剂量的前列腺素类似物可导致腹泻和腹部绞痛。此外,某些前列腺素类似物会导致堕胎。

甘珀酸,一种无机皮质激素,可用于治疗溃疡。甘珀酸显示能改变粘液的组成和数量,由此增强粘膜屏障。然而,甘珀酸可导致 Na^+ 和流体潴留、高血压、低钾血,并降低葡萄糖耐量。

蕈毒碱乙酰胆碱能拮抗剂诸如哌仑西平(pirenzapine)和替仑西平(telenzapine)可用于减少酸分泌并治疗溃疡。蕈毒碱乙酰胆碱能拮抗剂的副作用包括口干燥、视力模糊和便秘。*The Merck Manual of Medical Information* 496-500(R. Berkow ed., 1997)和*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 901-915(J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996)。

炎性肠病(IBD)是一种慢性疾病,其中的肠发生炎症,并通常导致复发性腹部通性痉挛和腹泻。IBD的两种类型是克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎。

克罗恩病,其可包括节段性回肠炎、肉芽肿性回肠炎(granulomatous ileitis)和回肠结肠炎,是一种肠壁的慢性炎症。克罗恩病在两性中都能发病,并且在东欧祖先的犹太人中更为常见。大多数克罗恩病的病例开始于30岁之前,并且多数开始于14至24岁之间。该疾病典型的可影响肠壁的整体厚度。通常,该疾病影响小肠(回肠)的低位以及大肠,但是该疾病可以发生于消化道的任何部分。

克罗恩病的早期症状是慢性腹泻、绞痛性腹痛、高烧、食欲降低并且体重下降。与克罗恩病相关的并发症包括肠道梗塞、连接管道异常(瘻管)和脓肿的发生。患有克罗恩病的患者患大肠癌的危险会增大。通常, 克罗恩病与其它的疾病诸如胆道结石, 营养素吸收不足、淀粉样变性病, 关节炎, 巩膜表层炎, 溃疡性口炎, 结节性红斑、(拉)坏疽性脓皮症、强直性脊柱炎、骶髂关节炎、眼色素层炎和原发性硬化性胆管炎。现今为止人们对治愈克罗恩病没有认识。

伴随克罗恩病的副反应痛性痉挛和腹泻可以通过抗胆碱能化合物药物、地芬诺酯、洛哌丁胺、除臭鸦片酊或可待因来缓解。通常, 这些药物在餐前服用。

广谱抗生素通常用于治疗克罗恩病的症状。抗生素甲硝唑通常在该疾病影响大肠或在肛门周围导致脓肿和瘻管时使用。然而, 长期使用甲硝唑会损坏神经, 导致手臂和腿部的针刺感。柳氮磺吡啶及其化学相关药物可抑制轻度炎症, 特别是大肠的炎症。然而, 这些药物对于突发的严重突发疾病几乎没有效果。皮质醇, 诸如泼尼松, 可缓解高烧、腹泻病减轻腹痛和触痛(tenderness)。然而, 长期的使用皮质醇疗法经常会导致严重的副作用诸如高血糖水平、感染危险增加、骨质疏松症、水潴留、以及皮肤变脆。诸如硫唑嘌呤和mercaptopurine的药物可缓解免疫系统, 并对患有克罗恩病而又对其它药物没有应答的患者是有效的。然而, 这些药物, 通常在产生效果之前需要3-6个月的时间, 并且会导致严重的副作用诸如过敏、胰腺炎和白细胞计数下降。

当克罗恩病导致肠梗阻, 或者当脓肿或瘻管无法治愈时, 必需时可使用手术除去肠内的患病段。然而, 手术不能治愈疾病, 并且在重新结合肠时容易复发炎症。几乎半数的病例需要第二次手术。The Merck Manual of Medical Information 528-530(R. Berkow ed., 1997)。

溃疡性结肠炎是一种大肠发炎并溃烂的慢性疾病, 该疾病可导致偶发带血腹泻、腹部通性痉挛和高烧。溃疡性结肠炎通常在15-30岁之间初发, 然而, 也有小部分的人在50-70岁才初发此病。与克罗恩病不同, 溃疡性结肠炎不会影响到小肠, 也不会影响肠内的整个厚度。该疾病通常初发于直肠和乙状结肠, 并且最终部分或完全扩散至大肠。

溃疡性结肠炎的起因尚不可知。溃疡性结肠炎的治疗涉及控制炎症，缓解症状，以及，替换失去的流体和营养素。

过敏性肠综合征(IBS)是一种整个胃肠道活性紊乱的疾病，可导致腹痛、便秘和/或腹泻。IBS对女性的影响人数为男性的3倍以上。

IBS有两种主要类型。第一种类型，痉挛性结肠型，通常是通过进食引起的，并且通常产生周期性的伴随着疼痛的便秘和腹泻。在粪便中会出现粘液。疼痛通常是一次连续的钝痛或绞痛，通常发生在小腹。患有痉挛性结肠型IBS的患者还会经历胃气胀、发气、恶心、头痛、疲劳、抑郁、焦虑和思想难以集中。第二类型的IBS通常会产生无痛腹泻或便秘。腹泻可突然发生并伴随着紧急的尿急。通常，腹泻在餐后立即发生，有时在醒来后立刻发生。

典型的IBS疗法包括改变IBS-患者的饮食。通常，IBS患者被建议避免摄取豆类、卷心菜、山梨醇和果糖。低脂高纤维的膳食可以帮助某些IBS患者。经常的体育锻炼也可帮助胃肠道正常运作。可降低胃肠道功能的诸如丙胺太林的药物对于治疗IBS通常并不有效。抗腹泻药，诸如地芬诺酯和洛哌丁胺对腹泻有一定帮助。*The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997)。

某些药物试剂也用于治疗成瘾。授予Mayer等人的美国专利号5,556,838公开了无毒的NMDA-阻断剂与成瘾物质共同给药以预防耐受性或戒断症状的發生的应用。授予Rose等人的美国专利号5,574,052公开了成瘾性物质与拮抗剂共同给药以部分的阻断成瘾物质的药理学作用。授予Mendelson等人的美国专利号5,075,341公开了鸦片激动剂/拮抗剂的混合物以治疗可卡因和鸦片成瘾的应用。授予Downs的美国专利号5,232,934公开了给予3-苯氧基吡啶以治疗成瘾。授予Imperato等人的美国专利号5,039,680和5,198,459公开了使用血清素拮抗剂以治疗化学成瘾的方法。授予Nestler等人的美国专利号5,556,837公开了输注BDNF或NT-4生长因子以抑制或逆转成瘾个体的与行为变化相一致的神经适应性变化。授予Sagan等人的美国专利号5,762,925公开了向动物中枢神经系统植入包封的肾上腺髓质细胞以抑制鸦片样不耐的发展。授予Beer等人的美国专利号6,204,284公开了用于预防或缓解由药物成瘾导致的戒断症状并且用于预防或缓解由药物成瘾导致的外消旋(±)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷。

帕金森氏病是一种包括身体反应迟钝(缓慢且运动不能)、肌强直、静止性震颤(通常能在随意运动期间缓解)的临床症状,并发生体位平衡损伤,从而导致步伐和下坠的紊乱。帕金森氏病的特征是黑质密部的色素能、多巴胺能神经元丧失以及出现细胞内包埋(诸如已知的Lewy bodies)(*Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 506(9th ed. 1996))。不进行治疗,帕金森氏病会发展成坚硬的运动不能状况从而患者无法自理。不动症的并发症,包括吸入性肺炎或肺栓塞,通常会导致死亡。常用于治疗帕金森氏病的药物包括卡比多巴/左旋多巴、培高利特、溴隐停、司来吉兰、金刚烷胺和盐酸苯海索。然而,仍需要可用于治疗帕金森氏病并具有改进的治疗效果的药物。

焦虑是伴随着烦躁、紧张、心动过速和呼吸困难的一种恐惧、忧虑或对无根据的危险的恐惧。现在,苯并二氮杂卓是最常用的治疗焦虑症状的抗-焦虑剂。然而,苯并二氮杂卓具有导致认知和熟练运动功能损伤的危险,特别是对于老年人而言,从而会导致混乱、delirium和骨折性摔倒。镇静剂也用于治疗焦虑。氮丙辛类,诸如丁螺环酮同样也用于治疗中度的焦虑。然而,氮丙辛对于治疗伴随着恐慌发作的重度焦虑几乎没有作用。

癫痫的特征是反复的癫痫发作。治疗癫痫发作和癫痫的药物的例子包括卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪(lamotrigine)、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、benzodiazepines、加巴喷丁、拉莫三嗪、 γ -乙烯基GABA、乙酰唑胺、和非尔氨酯。然而,抗-癫痫发作药物会导致如下副作用:诸如嗜睡;机能亢进;幻觉;思想无法集中;中枢和外周神经系统毒性,诸如眼球震颤、共济失调、复视和眩晕;齿龈增生;胃肠道紊乱诸如恶心、呕吐、上腹部疼痛和厌食;对内分泌的影响诸如抑制抗利尿激素、高血糖、糖尿、软骨病;以及过敏症诸如猩红热样疹、麻疹样疹、Stevens-Johnson综合征(渗出性多形红斑)、系统性红斑狼疮和肝坏死;以及血液反应诸如红细胞发育不全、粒性白血球缺乏症、血小板减少症、再生障碍性贫血和巨幼红细胞性贫血。*The Merck Manual of Medical Information* 345-350(R. Berkow ed., 1997)。

中风或脑血管意外是由于大脑血流缺乏或缺氧而导致的脑组织死

亡(脑梗塞)。中风可以是局部缺血性的或出血性的。治疗中风的药物的例子包括抗凝血剂诸如肝素、破坏血块的药物诸如溶栓酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂、以及可减少肿胀的药物诸如甘露醇或皮质醇。*The Merck Manual of Medical Information* 352-355 (R. Berkow ed., 1997)。

瘙痒症是一种会导致抓挠的令人不悦的感觉。瘙痒症的原因可以是皮肤干燥、疥疮、皮炎、herpetiformis、特异性皮炎、pruritus vulvae et ani、粟粒疹、虫咬、虱病、接触性皮炎、药物反应、荨麻疹、怀孕荨麻疹、牛皮癣、扁平苔藓、单纯慢性苔藓、表皮脱落性皮炎、毛囊炎、大疱性类天疱疮和纤维玻璃皮炎。一般的，瘙痒症用紫外线B或PUVA的光疗法治疗，或者用诸如纳曲酮、纳美芬、达那唑、三环类化合物(tricyclics)和抗抑郁剂的治疗剂进行治疗。

亲代谢性谷氨酸盐受体5 (“mGluR5”)的选择性拮抗剂显示在体内动物模型中具有止痛效果(K. Walker 等人, *Neuropharmacology* 40: 1-9 (2000) and A. Dogrul 等人, *Neuroscience Letters*, 292 (2): 115-118 (2000))。

mGluR5受体的选择性拮抗剂显示在动物模型体内具有抗焦虑和抗抑郁活性 (E. Tatarczynska 等人, *Br. J. Pharmacol.* 132 (7): 1423-1430 (2001) and P. J. M. Will 等人, *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7): 331-37 (2001))。

mGluR5受体的选择性拮抗剂显示在体内具有抗-帕金森活性(K. J. Ossowska 等人, *Neuropharmacology* 41 (4): 413-20 (2001) and P. J. M. Will 等人, *Trends in Pharmacological Sciences* 22 (7): 331-37 (2001))。

mGluR5受体的选择性拮抗剂同样显示在体内具有抗成瘾活性(C. Chiamulera 等人, *Nature Neuroscience* 4 (9): 873-74 (2001))。

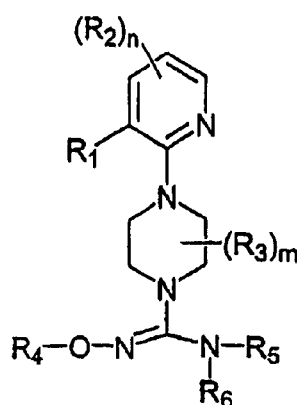
然而，本领域中仍然明确的需要一种新的可用于治疗或预防疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森综合征、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、瘙痒、精神病、认知疾病、记忆损伤、脑功能受限制、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症 (“ALS”)、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁的药物。

本申请第2部分所引用的任何参考文献并不能理解为承认所述参

考文献是本申请的现有技术。

3. 发明概述

本发明包括具有式(I)的化合物及其药学可接受的盐:



(I)

其中:

R₁是-卤素、-CH₃、-NO₂、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、或-CH₂(卤素);

每一R₂独立的为:

(a)-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基、或-NH₂;

(b)-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₁-C₁₄)二环烷基、-(C₁-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₆-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环、或-(7-至10-元)二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个R₇基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个R₈基团取代;

每一R₃独立的为:

(a)-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基、或-NH₂;

(b)-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₁-C₁₄)二环烷基、-(C₁-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₆-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环、或-(7-

至10-元)二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c) -苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

R_4 是-H、-(C_1 - C_{10})烷基、-C(O) R_9 或-C(O)NHR₉;

R_5 是-H或-(C_1 - C_{10})烷基;

R_6 是:

(a) -(C_1 - C_{10})烷基、-(C_2 - C_{10})烯基、-(C_2 - C_{10})炔基、-(C_3 - C_{10})环烷基、-(C_8 - C_{14})二环烷基、-(C_8 - C_{14})三环烷基、-(C_5 - C_{10})环烯基、-(C_8 - C_{14})二环烯基、-(C_8 - C_{14})三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(b) -苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_7 和 R_8 独立的为-(C_1 - C_6)烷基、-(C_2 - C_6)烯基、-(C_2 - C_6)炔基、-(C_3 - C_6)环烷基、-(C_5 - C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R_{10})₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、-COR₁₀、-C(O)OR₁₀、-OC(O)R₁₀、-OC(O)OR₁₀、-SR₁₀、-S(O)R₁₀、或-S(O)₂R₁₀;

每一 R_9 是-H、-(C_1 - C_6)烷基、-(C_2 - C_6)烯基、-(C_2 - C_6)炔基、-(C_3 - C_6)环烷基、-(C_5 - C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-OH、-N(R_{10})₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、或-SR₁₀;

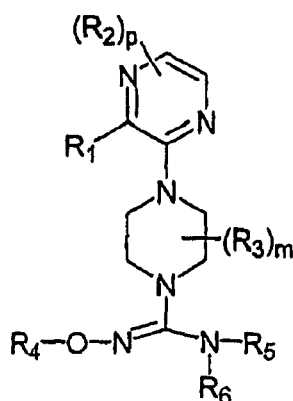
每一 R_{10} 独立的为-H、-(C_1 - C_6)烷基、-(C_2 - C_6)烯基、-(C_2 - C_6)炔基、-(C_3 - C_6)环烷基、-(C_5 - C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂或-CH₂(卤素);

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I;

n 是0-3之间的整数; 和

m 是0-2之间的整数。

本发明包含具有式(II)的化合物及其药学可接受的盐:



(II)

其中：

R_1 是 - 卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ ；

每一 R_2 独立的为：

(a) - 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，或 $-\text{NH}_2$ ；

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_7 基团取代；或者

(c) - 苯基、- 萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_8 基团取代；

每一 R_3 独立的为：

(a) - 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，或 $-\text{NH}_2$ ；

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_7 基团取代；或者

(c) - 苯基、- 萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_8 基团取代；

R_4 是-H、-(C_1-C_{10})烷基、-C(O) R_9 或-C(O)NHR₉;

R_5 是-H或-(C_1-C_{10})烷基;

R_6 是:

(a) -(C_1-C_{10})烷基、-(C_2-C_{10})烯基、-(C_2-C_{10})炔基、-(C_3-C_{10})环烷基、-(C_8-C_{14})二环烷基、-(C_8-C_{14})三环烷基、-(C_5-C_{10})环烯基、-(C_8-C_{14})二环烯基、-(C_8-C_{14})三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(b) -苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_7 和 R_8 独立的为-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)烯基、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_5-C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R_{10})₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、-COR₁₀、-C(O)OR₁₀、-OC(O)R₁₀、-OC(O)OR₁₀、-SR₁₀、-S(O)R₁₀、或-S(O)₂R₁₀;

每一 R_9 是-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)烯基、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_5-C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-OH、-N(R_{10})₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、或-SR₁₀;

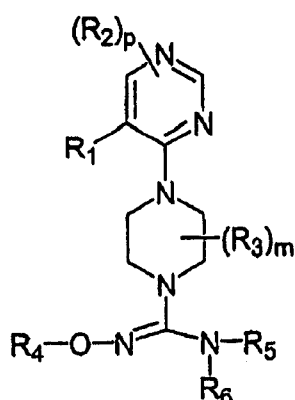
每一 R_{10} 独立的为-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)烯基、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_5-C_6)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂或-CH₂(卤素);

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I;

p是0-2之间的整数; 和

m是0-2之间的整数.

本发明还包含具有式(III)的化合物及其药学可接受的盐:



(III)

其中:

R_1 是-卤素、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、或 $-CH_2(\text{卤素})$;

每一 R_2 独立的为:

(a)-卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基, 或 $-NH_2$;

(b)- (C_1-C_{10}) 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_3 独立的为:

(a)-卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、或 $-NH_2$;

(b)- (C_1-C_{10}) 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

R_4 是-H、 $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-C(O)R_9$ 或 $-C(O)NHR_9$;

R_5 是-H或 $-(C_1-C_{10})$ 烷基;

R_6 是:

(a) $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3-至7-元)$ 杂环或 $-(7-至10-元)$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(b) $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5-至10-元)$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_7 和 R_8 独立的为 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(R_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{C}(O)\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{OC}(O)R_{10}$ 、 $-\text{OC}(O)\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{S}(O)R_{10}$ 、或 $-\text{S}(O)_2R_{10}$;

每一 R_9 是-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(R_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{SR}_{10}$;

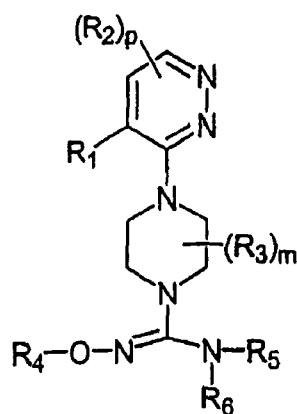
每一 R_{10} 独立的为-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I;

p 是0-2之间的整数; 和

m 是0-2之间的整数。

本发明还包含具有式(IV)的化合物及其药学可接受的盐:



(IV)

其中:

R_1 是-卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一 R_2 独立的为:

(a)-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基, 或 $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代;

每一 R_3 独立的为:

(a)-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、或 $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代;

R_4 是-H、 $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-C(O)R_9$ 或 $-C(O)NHR_9$;

R_5 是-H或 $-(C_1-C_{10})$ 烷基;

R_6 是:

(a) $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3-至7-元)$ 杂环或 $-(7-至10-元)$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(b) -苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5-至10-元)$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_7 和 R_8 独立的为 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、 $-CH_2(\text{卤素})$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CH=NR_{10}$ 、 $-NR_{10}OH$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)R_{10}$ 、 $-OC(O)OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、或 $-S(O)_2R_{10}$;

每一 R_9 是-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 、 $-CH_2(\text{卤素})$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-CH=NR_{10}$ 、 $-NR_{10}OH$ 、 $-OR_{10}$ 、或 $-SR_{10}$;

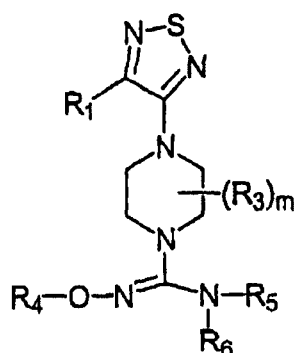
每一 R_{10} 独立的为-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、 $-(C_5-C_8)$ 环烯基、-苯基、 $-(3-至5-元)$ 杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-CH(\text{卤素})_2$ 或 $-CH_2(\text{卤素})$;

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I;

p 是0-2之间的整数; 且

m 是0-2之间的整数.

本发明还包含具有式(V)的化合物及其药学可接受的盐:



(V)

其中:

R_1 是-卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一 R_3 独立的为:

(a)-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、或 $-\text{NH}_2$;

(b)- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c)-苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

R_4 是 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$;

R_5 是 $-\text{H}$ 或 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基;

R_6 是:

(a)- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(b)-苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_7 和 R_8 独立的为 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_5-C_6)$ 环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、-卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$;

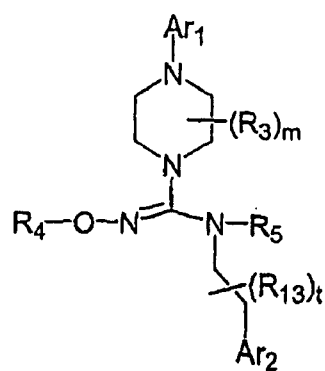
每一 R_9 是 $-\text{H}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_5-C_6)$ 环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{SR}_{10}$;

每一 R_{10} 独立的为 $-\text{H}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_5-C_6)$ 环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、 $-C(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一卤素独立的为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$; 和

m 是0-2之间的整数。

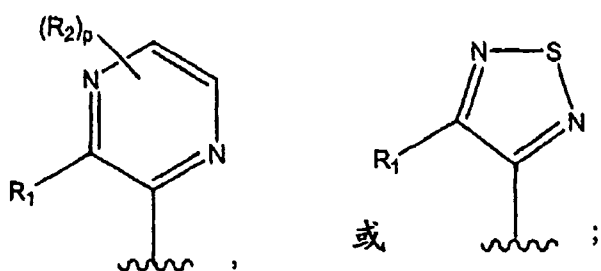
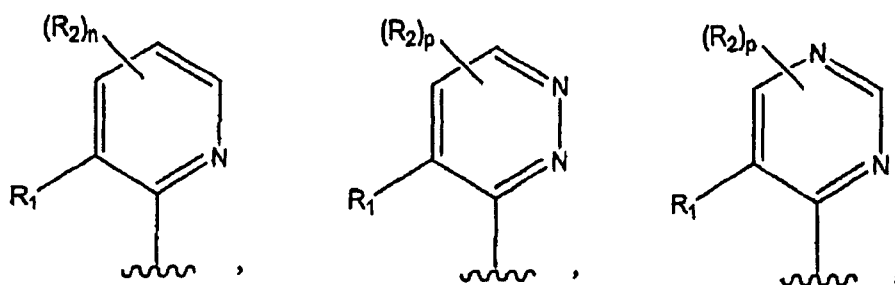
本发明还包含具有式(V)的化合物及其药学可接受的盐:



(VI)

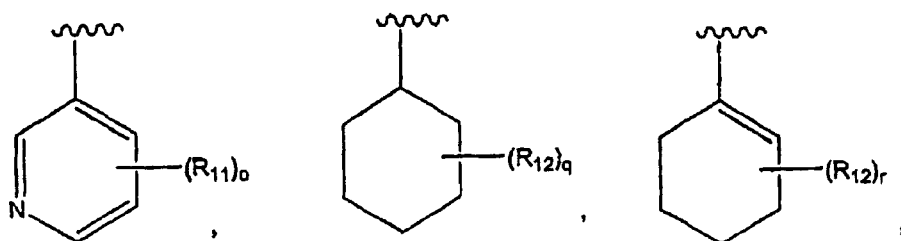
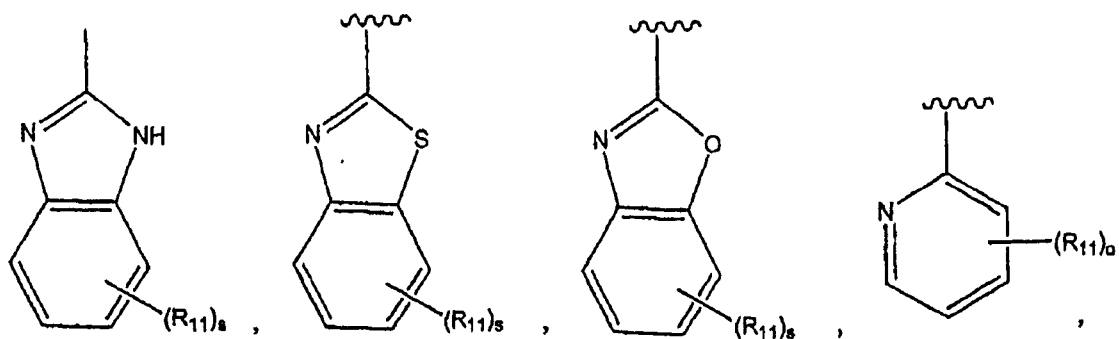
其中:

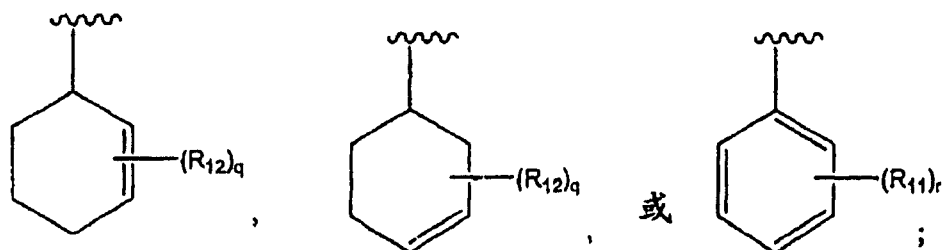
Ar_1 是



或

A_{12} 是





R_1 是-H、-卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一 R_2 独立的为:

(a) -卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、或 $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c) -苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

每一 R_3 独立的为:

(a) -卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、或 $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代; 或者

(c) -苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代;

R_4 是-H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$;

R_5 是-H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基;

每一 R_7 和 R_8 独立的为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烯基、-苯基、 $-(3\text{-至}5\text{-元})$ 杂环、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、-卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、

$-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$;

每一 R_9 是 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3\text{-至}5\text{-元})$ 杂环、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{10}$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{SR}_{10}$;

每一 R_{10} 独立的为 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3\text{-至}5\text{-元})$ 杂环、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$;

每一 R_{11} 和 R_{12} 独立的为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

每一 R_{13} 独立的为 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_6)$ 环烯基、 $-\text{苯基}$ 、 $-(3\text{-至}5\text{-元})$ 杂环、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、 $\text{CH}_2(\text{卤素})$ 或 $-\text{卤素}$;

每一卤素独立的为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$;

s 是0-4之间的整数;

o 是0-4之间的整数;

q 是0-6之间的整数;

r 是0-5之间的整数;

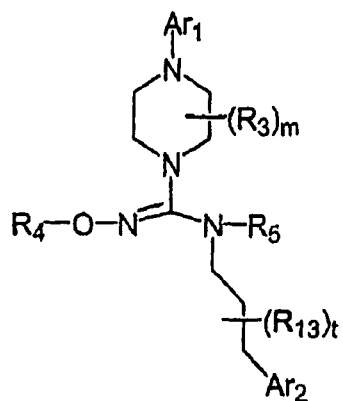
t 是0-2之间的整数;

p 是0-2之间的整数;

n 是0-3之间的整数; 以及

m 是0-2之间的整数。

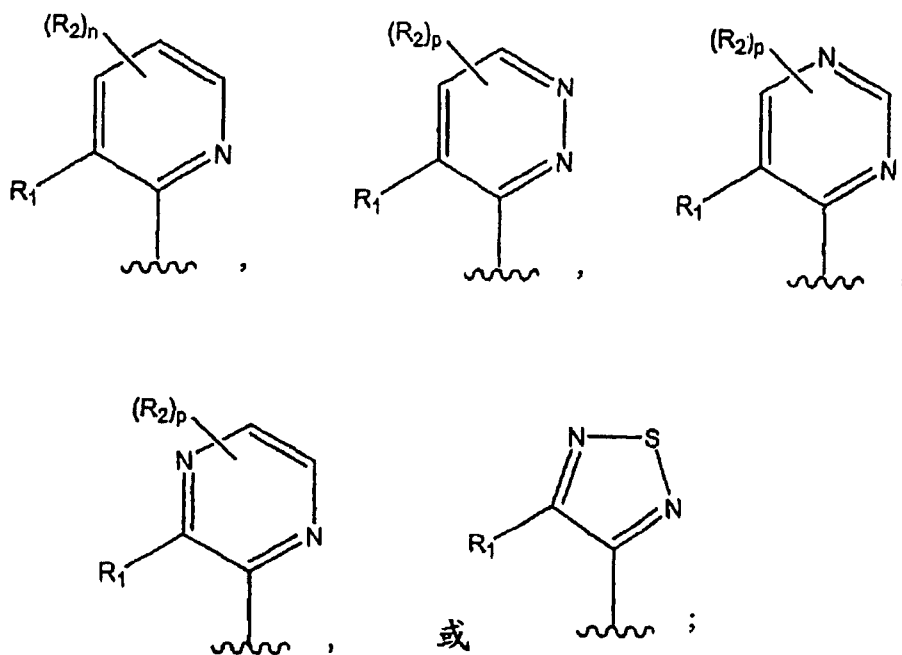
本发明还包含具有式(VII)的化合物及其药学可接受的盐:



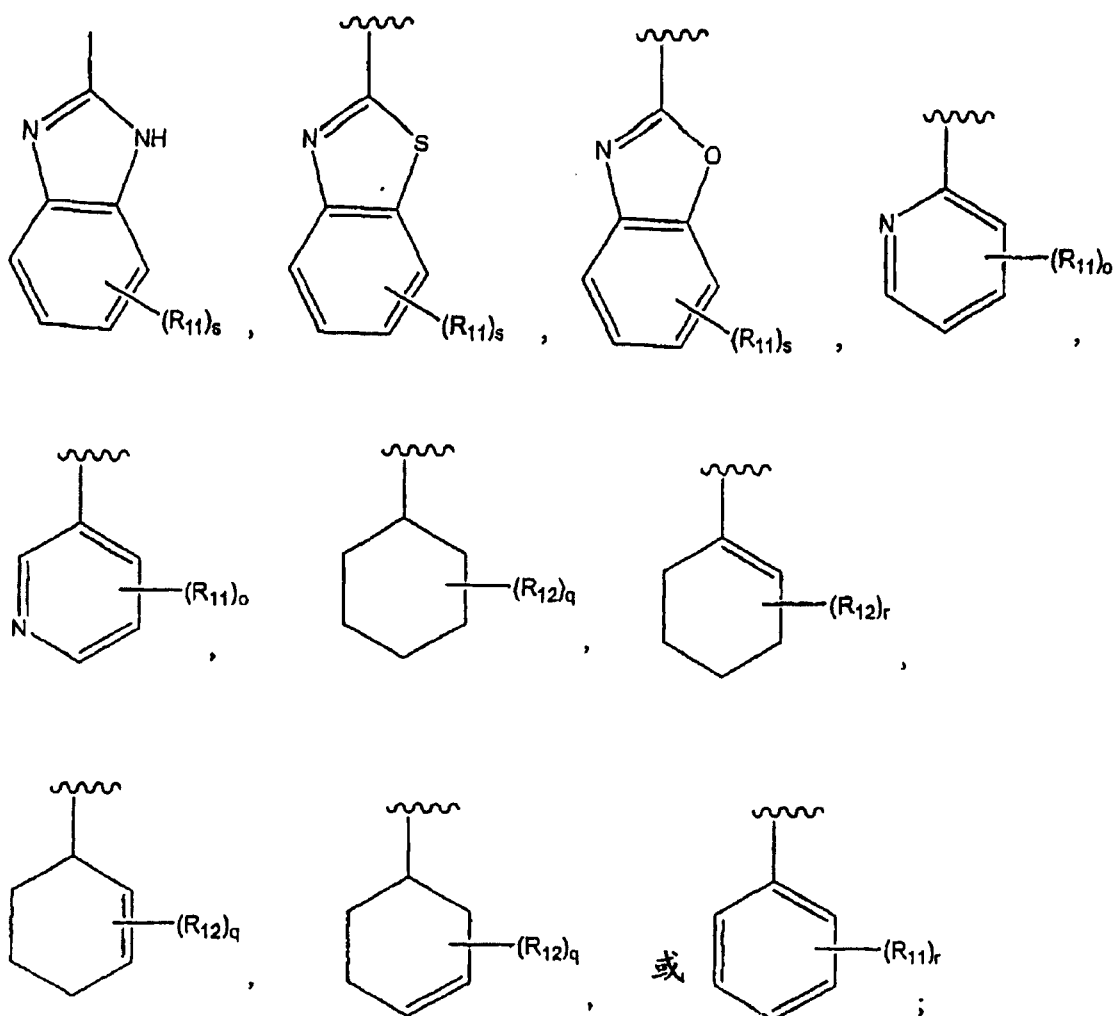
(VII)

其中:

Ar₁是



Ar₂ 是



R_1 是-H、-卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 、或 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ ；

每一 R_2 独立的为：

(a) -卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，或 $-\text{NH}_2$ ；

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-元})$ 杂环、或 $-(7\text{-至}10\text{-元})$ 二环杂环，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_7 基团取代；或者

(c) -苯基、-萘基、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5\text{-至}10\text{-元})$ 杂芳基，其中的每个基团是未被取代的，或者被一个或多个 R_8 基团取代；

每一 R_3 独立的为：

(a) -卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基、或-NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₅-C₁₄)二环烯基、-(C₅-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环、或-(7-至10-元)二环杂环, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个R₇基团取代; 或者

(c) -苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中的每个基团是未被取代的, 或者被一个或多个R₈基团取代;

R₄是-H、-(C₁-C₁₀)烷基、-C(O)R₉或-C(O)NHR₉;

R₅是-H或-(C₁-C₁₀)烷基;

每一R₇和R₈独立的为-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₁₀)₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、-COR₁₀、-C(O)OR₁₀、-OC(O)R₁₀、-OC(O)OR₁₀、-SR₁₀、-S(O)R₁₀、或-S(O)₂R₁₀;

每一R₉是-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-OH、-N(R₁₀)₂、-CH=NR₁₀、-NR₁₀OH、-OR₁₀、或-SR₁₀;

每一R₁₀独立的为-H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂或-CH₂(卤素);

每一R₁₁和R₁₂独立的为-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、-CH₂(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N₃、-NO₂、-N(R₇)₂、-CH=NR₇、-NR₇OH、-OR₇、-COR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SR₇、-S(O)R₇或-S(O)₂R₇;

每一R₁₃独立的为-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₈)环烷基、-(C₅-C₈)环烯基、-苯基、-(3-至5-元)杂环、-C(卤素)₃、-CH(卤素)₂、CH₂(卤素)或-卤素;

每一卤素独立的为-F、-Cl、-Br或-I;

s 是0-4之间的整数;

- o 是0-4之间的整数;
- q 是0-6之间的整数;
- r 是0-5之间的整数;
- t 是0-2之间的整数;
- p 是0-2之间的整数;
- n 是0-3之间的整数; 以及
- m 是0-2之间的整数。

式(I)-(VII)的化合物或其药学可接受的盐(“羟基亚氨基哌嗪化合物”)可用于治疗或预防动物体内的疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森综合征、焦虑、癫痫、中风、癫痫发作、骚痒、精神病、认知疾病、记忆损伤、脑功能受限制、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症(“ALS”)、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁(每种都是一种“疾病”)。

本发明还涉及含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物以及药学可接受的载体或赋形剂的组合物。该组合物可用于治疗或预防动物体内的疾病。

本发明进一步的涉及一种治疗疾病的方法,包括向由此需要的动物给予有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物。

本发明进一步的涉及一种预防疾病的方法,包括向由此需要的动物给予有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物。

本发明还进一步的涉及抑制细胞内Vanilloid受体1(“VR1”)功能的方法,包括用有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物接触能够表达VR1的细胞。

本发明还进一步的涉及抑制细胞内mGluR5功能的方法,包括将有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物接触能表达mGluR5的细胞。

本发明还进一步涉及抑制细胞内亲代谢性谷氨酸盐受体1(“mGluR1”)功能的方法,包括将有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物接触能表达mGluR1的细胞。

本发明还进一步涉及制备一种组合物的方法,包括将羟基亚氨基哌嗪化合物以及药学可接受的载体或赋形剂相混合。

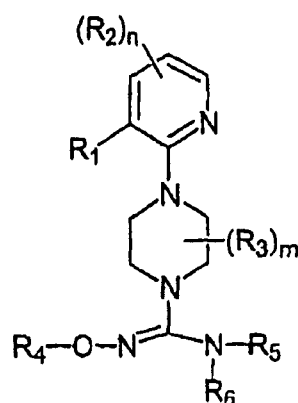
本发明还进一步涉及一种含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物的容器的试剂盒。

本发明可以通过参考以下详细的描述和示阐述性的实施例来理解，所述描述和实施例用于详细说明本发明的非限制性的实施方案。

4. 发明详述

4.1 式(I)的羟基亚氨基哌嗪化合物

如上所述，本发明包含式(I)的化合物及其药学可接受的盐



(I)

其中的 R_1-R_6 、 n 和 m 如上文的式(I)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

在另一项实施方案中， n 是0。

在另一项实施方案中， n 是1。

在另一项实施方案中， n 是2。

在另一项实施方案中， n 是3。

在另一项实施方案中， n 是0-3之间的整数。

在另一项实施方案中， m 是0。

在另一项实施方案中， m 是1。

在另一项实施方案中， m 是2。

在另一项实施方案中， R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中， R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中， R_1 是-Br。

在另一项实施方案中， R_1 是-I。

在另一项实施方案中， R_1 是-F。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{CH}_3$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{NO}_2$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{OH}$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{OCH}_3$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{NH}_2$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 。

在另一项实施方案中, n 是 1 且 R_2 是 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、或 $-\text{NH}_2$ 。

在另一项实施方案中, n 是 1 且 R_2 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3-$ 至 7-元) 杂环、或 $-(7-$ 至 10-元) 二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, n 是 1 且 R_2 是 $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5-$ 至 10-元) 杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是 1 且 R_3 是 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、或 $-\text{NH}_2$ 。

在另一项实施方案中, m 是 1 且 R_3 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ 三环烯基、 $-(3-$ 至 7-元) 杂环或 $-(7-$ 至 10-元) 二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是 1 且 R_3 是 $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(\text{C}_{14})$ 芳基、或 $-(5-$ 至 10-元) 杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是 1 且 R_3 是一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_3 是一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是 (R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_3 是一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基, 并且连接到

R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是甲基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, R_4 是-H。

在另一项实施方案中, R_4 是-(C_1 - C_{10})烷基。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O) R_9 。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O)NHR₉。

在另一项实施方案中, R_5 是-H。

在另一项实施方案中, R_5 是-(C_1 - C_{10})烷基。

在另一项实施方案中, R_6 是-(C_1 - C_{10})烷基、-(C_2 - C_{10})烯基、-(C_2 - C_{10})炔基、-(C_3 - C_{10})环烷基、-(C_3 - C_{14})二环烷基、-(C_3 - C_{14})三环烷基、-(C_3 - C_{10})环烯基、-(C_3 - C_{14})二环烯基、-(C_3 - C_{14})三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是- CH_3 , R_4 是-H, R_5 是-H, 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C_1 - C_6)烷基取代。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基在 R_6 -苯基的对位取代。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的叔-丁基。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的异丙基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是- CF_3 , R_4 是-H, R_5 是-H, 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被-(C_1 - C_6)烷基取代。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C_1 - C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是-Cl, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是

-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的异丙基。

在另一项实施方案中， n 和 m 是0， R_1 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， n 和 m 是0， R_1 是 $-CF_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， n 和 m 是0， R_1 是 $-Cl$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， n 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， n 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， n 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在

另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-Cl$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 和 m 是0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$,

R_5 是-H且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是-Cl, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是-H, R_5 是H且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

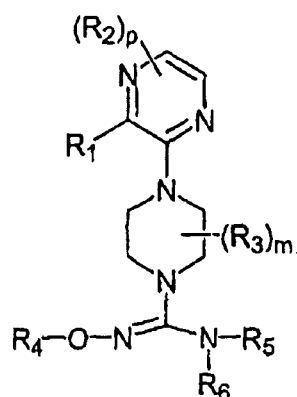
在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是-H且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是-H且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, n 是0, m 是1, R_1 是-Cl, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是-H且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

4.2 式(II)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包括式(II)的化合物及其药学可接受的盐:



(II)

其中 R_1 - R_6 、 p 和 m 如上文的式(II)的羟基亚氨基哌嗪化合物所定义。

在另一项实施方案中, p 是0。

在另一项实施方案中, p 是1。

在另一项实施方案中, p 是2。

在另一项实施方案中, m 是0。

在另一项实施方案中, m 是1。

在另一项实施方案中, m 是2。

在另一项实施方案中, R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中, R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中, R_1 是-Br。

在另一项实施方案中, R_1 是-I。

在另一项实施方案中, R_1 是-F。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-NO₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-OH。

在另一项实施方案中, R_1 是-OCH₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-NH₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-C(卤素)₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH(卤素)₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₂(卤素)。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是甲基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, R_4 是-H。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-C(O)R_9$ 。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-C(O)NHR_9$ 。

在另一项实施方案中, R_5 是-H。

在另一项实施方案中, R_5 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, R_6 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_6-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、 $-(3-至7-元)$ 杂环或 $-(7-至10元)$ 二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或 $-(5-至10-元)$ 杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是-H, R_5 是-H, 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基在 R_6 -苯基的对位取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的叔-丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是-H, R_5 是-H, 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施

方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是 0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是 0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是 0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是 0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是 0, m 是 1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是 0, m 是 1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是 $-$ 苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是-Cl, R_3 是-CH₃, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, (C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是-CH₃, R_3 是-CH₃, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, (C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是-CF₃, R_3 是-CH₃, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, (C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是-Cl, R_3 是-CH₃, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, (C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-CH₃, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-CF₃, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-Cl, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-CH₃, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-CF₃, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-Cl, R_4 是-CH₃, R_5 是-H且 R_6 是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 H 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

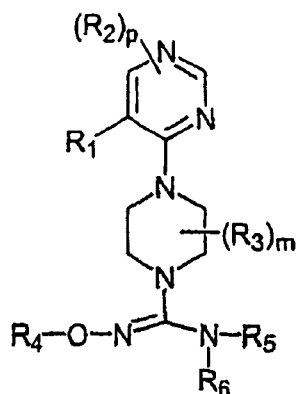
在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

4.3 式(III)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包括式(III)的化合物及其药学可接受的盐：



(III)

其中 R_1 - R_6 、 p 和 m 如上文的式(III)的羟基亚氨基哌嗪化合物所定义。

在—项实施方案中， p 是0。

在另一项实施方案中， p 是1。

在另一项实施方案中， p 是2。

在另一项实施方案中， m 是0。

在另一项实施方案中， m 是1。

在另一项实施方案中, m 是2。

在另一项实施方案中, R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中, R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中, R_1 是-Br。

在另一项实施方案中, R_1 是-I。

在另一项实施方案中, R_1 是-F。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-NO₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-OH。

在另一项实施方案中, R_1 是-OCH₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-NH₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-C(卤素)₃。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH(卤素)₂。

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₂(卤素)。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₅-C₁₄)二环烯基、-(C₅-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, p 是1且 R_2 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₅-C₁₄)二环烯基、-(C₅-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或

-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_1 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是一个 $-(C_1-C_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是甲基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, R_4 是-H。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-C(O)R_9$ 。

在另一项实施方案中, R_4 是 $-C(O)NHR_9$ 。

在另一项实施方案中, R_5 是-H。

在另一项实施方案中, R_5 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基。

在另一项实施方案中, R_6 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-(C_2-C_{10})$ 烯基、 $-(C_2-C_{10})$ 炔基、 $-(C_3-C_{10})$ 环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$ 环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$ 三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基、-萘基、 $-(C_{14})$ 芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是-H、 R_5 是-H, 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基在 R_6 -苯基的对位取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的叔-丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-\text{CF}_3$, R_4 是 $-\text{H}$, R_5 是 $-\text{H}$, 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-\text{Cl}$, R_4 是 $-\text{H}$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-\text{CH}_3$, R_4 是 $-\text{CH}_3$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-\text{CF}_3$, R_4 是 $-\text{CH}_3$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-\text{Cl}$, R_4 是 $-\text{CH}_3$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-\text{CH}_3$, R_3 是 $-\text{CH}_3$, R_4 是 $-\text{H}$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-\text{CF}_3$, R_3 是 $-\text{CH}_3$, R_4 是 $-\text{H}$, R_5 是 $-\text{H}$ 且 R_6 是 $-\text{苯基}$ 。在另一项实施方案中, $-\text{苯基}$ 被一个 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基

取代。在另一项实施方案中，(C₁-C₆)烷基取代在R₆-苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中，p是0，m是1，R₁是-C1，R₃是-CH₃，R₄是-H，R₅是-H且R₆是-苯基。在另一项实施方案中，R₆-苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中，(C₁-C₆)烷基取代在R₆-苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中，p是0，m是1，R₁是-CH₃，R₃是-CH₃，R₄是-CH₃，R₅是-H且R₆是-苯基。在另一项实施方案中，R₆-苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中，(C₁-C₆)烷基取代在R₆-苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中，p是0，m是1，R₁是-CF₃，R₃是-CH₃，R₄是-CH₃，R₅是-H且R₆是-苯基。在另一项实施方案中，R₆-苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中，(C₁-C₆)烷基取代在R₆-苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中，p是0，m是1，R₁是-C1，R₃是-CH₃，R₄是-CH₃，R₅是-H且R₆是-苯基。在另一项实施方案中，R₆-苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中，(C₁-C₆)烷基取代在R₆-苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C₁-C₆)烷基是取代在R₆-苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中，p和m是0，R₁是-CH₃，R₄是-H，R₅是-H且R₆是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中，p和m是0，R₁是-CF₃，R₄是-H，R₅是-H且R₆是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中，p和m是0，R₁是-C1，R₄是-H，R₅是-H且R₆是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中，p和m是0，R₁是-CH₃，R₄是-CH₃，R₅是-H且R₆是对位被-CF₃取代的-苯基。

在另一项实施方案中，p和m是0，R₁是-CF₃，R₄是-CH₃，R₅是-H且R₆

是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 和 m 是0， R_1 是 $-Cl$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 H 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

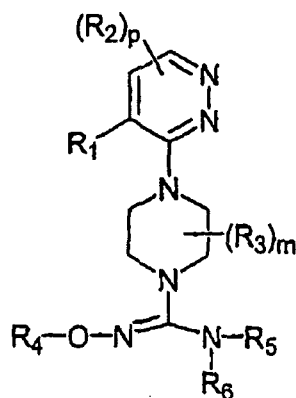
在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

4.4 式(IV)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包括式(IV)的化合物及其药学可接受的盐：



(IV)

其中 R_1-R_6 、 p 和 m 如上文的式(IV)的羟基亚氨基哌嗪化合物所定义。

在—项实施方案中， p 是0。

在另一项实施方案中， p 是1。

在另一项实施方案中， p 是2。

在另一项实施方案中， m 是0。

在另一项实施方案中， m 是1。

在另一项实施方案中， m 是2。

在另一项实施方案中， R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中， R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中， R_1 是-Br。

在另一项实施方案中， R_1 是-I。

在另一项实施方案中， R_1 是-F。

在另一项实施方案中， R_1 是-CH₃。

在另一项实施方案中， R_1 是-NO₂。

在另一项实施方案中， R_1 是-OH。

在另一项实施方案中， R_1 是-OCH₃。

在另一项实施方案中， R_1 是-NH₂。

在另一项实施方案中， R_1 是-C(卤素)₃。

在另一项实施方案中， R_1 是-CH(卤素)₂。

在另一项实施方案中， R_1 是-CH₂(卤素)。

在另一项实施方案中， p 是1且 R_2 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中， p 是1且 R_2 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环，其中每一项可以是未被取代的，或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中， p 是1且 R_2 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基，其中每一项可以是未被取代的，或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中， m 是1且 R_3 是-卤素、-CN、-OH、NO₂、-O(C₁-C₆)烷基或-NH₂。

在另一项实施方案中， m 是1且 R_3 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-

至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环,其中每一项可以是未被取代的,或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基,其中每一项可以是未被取代的,或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是一个-(C_1 - C_{10})烷基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C_1 - C_{10})烷基,并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C_1 - C_{10})烷基,并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是甲基。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基,并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基,并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, R_4 是-H。

在另一项实施方案中, R_4 是-(C_1 - C_{10})烷基。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O) R_9 。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O)NHR₉。

在另一项实施方案中, R_5 是-H。

在另一项实施方案中, R_5 是-(C_1 - C_{10})烷基。

在另一项实施方案中, R_6 是-(C_1 - C_{10})烷基、-(C_2 - C_{10})烯基、-(C_2 - C_{10})炔基、-(C_3 - C_{10})环烷基、-(C_8 - C_{14})二环烷基、-(C_8 - C_{14})三环烷基、-(C_5 - C_{10})环烯基、-(C_8 - C_{14})二环烯基、-(C_8 - C_{14})三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10元)二环杂环,其中每一项可以是未被取代的,或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基、-萘基、-(C_{14})芳基、或-(5-至10-元)杂芳基,其中每一项可以是未被取代的,或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是-CH₃, R_4 是-H, R_5 是-H,且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C_1 - C_6)烷基取代。在

另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基在 R_6 -苯基的对位取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的叔-丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对-位上的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-H$ 、 R_5 是 $-H$ 、且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是在 R_6 -苯基对位取代的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在

另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 是0， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中， (C_1-C_6) 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的叔丁基。在另一项实施方案中， $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位的异丙基。

在另一项实施方案中， p 和 m 是0， R_1 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 和 m 是0， R_1 是 $-CF_3$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， p 和 m 是0， R_1 是 $-Cl$ ， R_4 是 $-H$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 和 m 是0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-Cl$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 H 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

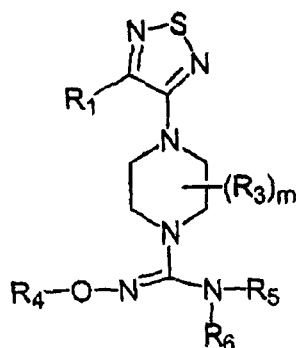
在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中, p 是0, m 是1, R_1 是 $-Cl$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

4.5 式(V)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包含式(V)的化合物及其药学可接受的盐:



(V)

其中 R_1 、 R_3 - R_6 和 m 如上文的式(V)的羟基亚氨基哌嗪化合物所定义。

在另一项实施方案中, m 是0.

在另一项实施方案中, m 是1.

在另一项实施方案中, m 是2.

在另一项实施方案中, R_1 是-卤素.

在另一项实施方案中, R_1 是-Cl.

在另一项实施方案中, R_1 是-Br.

在另一项实施方案中, R_1 是-I.

在另一项实施方案中, R_1 是-F.

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₃.

在另一项实施方案中, R_1 是-NO₂.

在另一项实施方案中, R_1 是-OH.

在另一项实施方案中, R_1 是-OCH₃.

在另一项实施方案中, R_1 是-NH₂.

在另一项实施方案中, R_1 是-C(卤素)₃.

在另一项实施方案中, R_1 是-CH(卤素)₂.

在另一项实施方案中, R_1 是-CH₂(卤素).

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-卤素、-CN、-OH、NO₂或-NH₂.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₅-C₁₄)二环烯基、-(C₅-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_6 基团取代.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基.

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(R)-构型.

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是甲基.

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳

是(R)-构型。

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是甲基, 并且连接到 R_3 基团上的碳是(S)-构型。

在另一项实施方案中, R_4 是-H。

在另一项实施方案中, R_4 是-(C₁-C₁₀)烷基。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O) R_9 。

在另一项实施方案中, R_4 是-C(O)NHR₉。

在另一项实施方案中, R_5 是-H。

在另一项实施方案中, R_5 是-(C₁-C₁₀)烷基。

在另一项实施方案中, R_6 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₈-C₁₄)二环烷基、-(C₈-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₈-C₁₄)二环烯基、-(C₈-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10元)二环杂环, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_7 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基、或-(5-至10-元)杂芳基, 其中每一项可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_8 基团取代。

在另一项实施方案中, R_6 是-苯基。

在另一项实施方案中, m 是0, R_1 是-CH₃, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是0, R_1 是-CF₃, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是0, R_1 是-Cl, R_4 是-H, R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个-(C₁-C₆)烷基取代。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, -(C₁-C₆)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施

方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 0, R_1 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 0, R_1 是 $-CF_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 0, R_1 是 $-Cl$, R_4 是 $-CH_3$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_1 是 $-CF_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_1 是 $-Cl$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-H$, R_5 是 $-H$ 且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中, R_6 -苯基被一个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中, $-(C_1-C_6)$ 烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中, m 是 1, R_1 是 $-CH_3$, R_3 是 $-CH_3$, R_4 是 $-CH_3$, R_5

是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个-(C_1-C_6)烷基取代。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是- CF_3 ， R_3 是- CH_3 ， R_4 是- CH_3 ， R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个-(C_1-C_6)烷基取代。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是-Cl， R_3 是- CH_3 ， R_4 是- CH_3 ， R_5 是-H且 R_6 是-苯基。在另一项实施方案中， R_6 -苯基被一个-(C_1-C_6)烷基取代。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基取代在 R_6 -苯基的对位。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基对位上的叔丁基。在另一项实施方案中，-(C_1-C_6)烷基是取代在 R_6 -苯基上的异丙基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是- CH_3 ， R_4 是-H， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是- CF_3 ， R_4 是-H， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是-Cl， R_4 是-H， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是- CH_3 ， R_4 是- CH_3 ， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是- CF_3 ， R_4 是- CH_3 ， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是0， R_1 是-Cl， R_4 是- CH_3 ， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是- CH_3 ， R_3 是- CH_3 ， R_4 是-H且 R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是- CF_3 ， R_3 是- CH_3 ， R_4 是-H， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是-Cl， R_3 是- CH_3 ， R_4 是-H， R_5 是-H且 R_6 是对位被- CF_3 取代的-苯基。

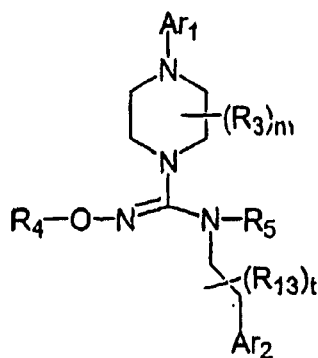
在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是 $-CH_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是 $-CF_3$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

在另一项实施方案中， m 是1， R_1 是 $-Cl$ ， R_3 是 $-CH_3$ ， R_4 是 $-CH_3$ ， R_5 是 $-H$ 且 R_6 是对位被 $-CF_3$ 取代的-苯基。

4.6 式(VI)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包括式(VI)的化合物及其药学可接受的盐：



(VI)

其中 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 - R_5 、 R_{13} 、 m 和 t 如上文的式(VI)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义。

在—项实施方案中， Ar_1 是吡啶基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是嘧啶基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是哒嗪基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是吡嗪基。

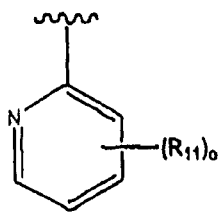
在另一项实施方案中， Ar_1 是噻二唑基。

在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并噻唑基。

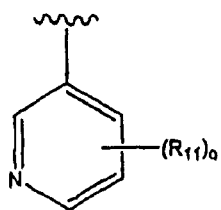
在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并咪唑基。

在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并噁唑基。

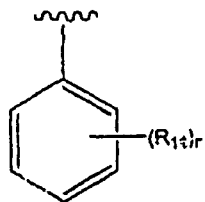
在另一项实施方案中， Ar_2 是



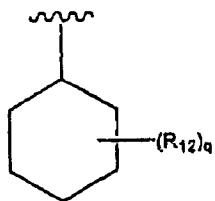
在另一项实施方案中， Ar_2 是



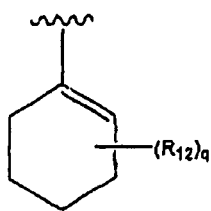
在另一项实施方案中， Ar_2 是



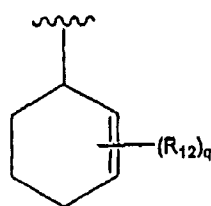
在另一项实施方案中， Ar_2 是



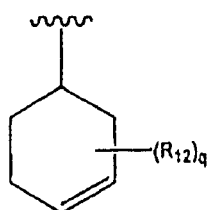
在另一项实施方案中， Ar_2 是



在另一项实施方案中， Ar_2 是



在另一项实施方案中， Ar_2 是



在另一项实施方案中， R_1 是-H。

在另一项实施方案中， R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中， R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中， R_1 是-Br。

在另一项实施方案中， R_1 是-I。

在另一项实施方案中， R_1 是-F。

在另一项实施方案中， R_1 是- CH_3 。

在另一项实施方案中， R_1 是- NO_2 。

在另一项实施方案中， R_1 是-CN。

在另一项实施方案中， R_1 是-OH。

在另一项实施方案中， R_1 是- OCH_3 。

- 在另一项实施方案中, R_1 是 $-NH_2$ 。
- 在另一项实施方案中, R_1 是 $-C(\text{卤素})_3$ 。
- 在另一项实施方案中, R_1 是 $-CH(\text{卤素})_2$ 。
- 在另一项实施方案中, R_1 是 $-CH_2(\text{卤素})$ 。
- 在另一项实施方案中, m 是 0。
- 在另一项实施方案中, m 是 1。
- 在另一项实施方案中, m 是 2。
- 在另一项实施方案中, n 是 0。
- 在另一项实施方案中, n 是 1。
- 在另一项实施方案中, n 是 2。
- 在另一项实施方案中, n 是 3。
- 在另一项实施方案中, p 是 0。
- 在另一项实施方案中, p 是 1。
- 在另一项实施方案中, p 是 2。
- 在另一项实施方案中, t 是 0。
- 在另一项实施方案中, t 是 1。
- 在另一项实施方案中, t 是 2。
- 在另一项实施方案中, s 是 0。
- 在另一项实施方案中, s 是 1。
- 在另一项实施方案中, s 是 2。
- 在另一项实施方案中, s 是 3。
- 在另一项实施方案中, s 是 4。
- 在另一项实施方案中, o 是 0。
- 在另一项实施方案中, o 是 1。
- 在另一项实施方案中, o 是 2。
- 在另一项实施方案中, o 是 3。
- 在另一项实施方案中, o 是 4。
- 在另一项实施方案中, q 是 0。
- 在另一项实施方案中, q 是 1。
- 在另一项实施方案中, q 是 2。
- 在另一项实施方案中, q 是 3。
- 在另一项实施方案中, q 是 4。

在另一项实施方案中, q是5.

在另一项实施方案中, q是6.

在另一项实施方案中, r是0.

在另一项实施方案中, r是1.

在另一项实施方案中, r是2.

在另一项实施方案中, r是3.

在另一项实施方案中, r是4.

在另一项实施方案中, r是5.

在另一项实施方案中, n或p是1且R₂是-卤素、-CN、-OH、-NO₂、或-NH₂.

在另一项实施方案中, n或p是1且R₂是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₁-C₁₄)二环烷基、-(C₁-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₁-C₁₄)二环烯基、-(C₁-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个R₅基团取代.

在另一项实施方案中, n或p是1且R₂是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个R₆基团取代.

在另一项实施方案中, m是1且R₃是-卤素、-CN、-OH、-NO₂、或-NH₂.

在另一项实施方案中, m是1且R₃是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₁-C₁₄)二环烷基、-(C₁-C₁₄)三环烷基、-(C₅-C₁₀)环烯基、-(C₁-C₁₄)二环烯基、-(C₁-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个R₇基团取代.

在另一项实施方案中, m是1且R₃是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个R₈基团取代.

在另一项实施方案中, m是1且R₃是一个-(C₁-C₁₀)烷基.

在另一项实施方案中, m是1, R₃是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且与R₃相连接的碳原子是(R)-构型.

在另一项实施方案中, m是1, R₃是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且与R₃

相连接的碳原子是(S)-构型。

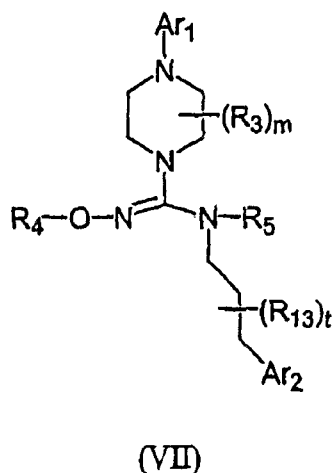
在另一项实施方案中， m 是1且 R_3 是 $-CH_3$ 。

在另一项实施方案中， m 是1， R_3 是 $-CH_3$ ，并且与 R_3 相连接的碳原子是(R)-构型。

在另一项实施方案中， m 是1， R_3 是 $-CH_3$ ，并且与 R_3 相连接的碳原子是(S)-构型。

4.7 式(VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物

本发明还包括式(VII)的化合物及其药学可接受的盐：



其中 Ar_1 、 Ar_2 、 R_3 - R_5 、 R_{13} 、 m 和 t 如上文的式(VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义。

在一项实施方案中， Ar_1 是吡啶基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是嘧啶基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是哒嗪基。

在另一项实施方案中， Ar_1 是吡嗪基。

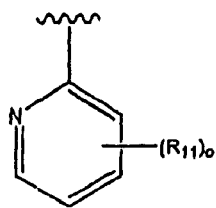
在另一项实施方案中， Ar_1 是噻二唑基。

在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并噻唑基。

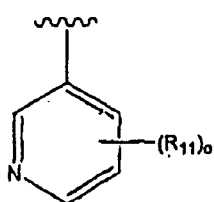
在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并咪唑基。

在另一项实施方案中， Ar_2 是苯并噁唑基。

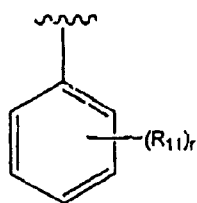
在另一项实施方案中， Ar_2 是



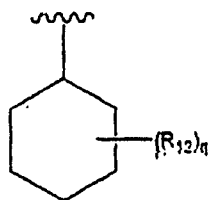
在另一项实施方案中，Ar₂是



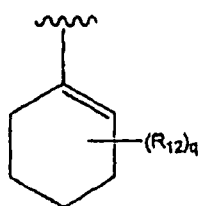
在另一项实施方案中，Ar₂是



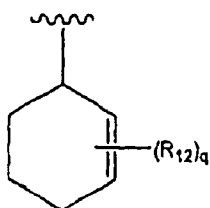
在另一项实施方案中，Ar₂是



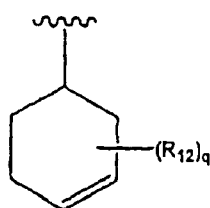
在另一项实施方案中，Ar₂是



在另一项实施方案中， Ar_2 是



在另一项实施方案中， Ar_2 是



在另一项实施方案中， R_1 是-H。

在另一项实施方案中， R_1 是-卤素。

在另一项实施方案中， R_1 是-Cl。

在另一项实施方案中， R_1 是-Br。

在另一项实施方案中， R_1 是-I。

在另一项实施方案中， R_1 是-F。

在另一项实施方案中， R_1 是- CH_3 。

在另一项实施方案中， R_1 是- NO_2 。

在另一项实施方案中， R_1 是-CN。

在另一项实施方案中， R_1 是-OH。

在另一项实施方案中， R_1 是- OCH_3 。

在另一项实施方案中， R_1 是- NH_2 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-C(\text{卤素})_3$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。

在另一项实施方案中, R_1 是 $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 。

在另一项实施方案中, m 是0。

在另一项实施方案中, m 是1。

在另一项实施方案中, m 是2。

在另一项实施方案中, n 是0。

在另一项实施方案中, n 是1。

在另一项实施方案中, n 是2。

在另一项实施方案中, n 是3。

在另一项实施方案中, p 是0。

在另一项实施方案中, p 是1。

在另一项实施方案中, p 是2。

在另一项实施方案中, t 是0。

在另一项实施方案中, t 是1。

在另一项实施方案中, t 是2。

在另一项实施方案中, s 是0。

在另一项实施方案中, s 是1。

在另一项实施方案中, s 是2。

在另一项实施方案中, s 是3。

在另一项实施方案中, s 是4。

在另一项实施方案中, o 是0。

在另一项实施方案中, o 是1。

在另一项实施方案中, o 是2。

在另一项实施方案中, o 是3。

在另一项实施方案中, o 是4。

在另一项实施方案中, q 是0。

在另一项实施方案中, q 是1。

在另一项实施方案中, q 是2。

在另一项实施方案中, q 是3。

在另一项实施方案中, q 是4。

在另一项实施方案中, q 是5。

在另一项实施方案中, q 是6.

在另一项实施方案中, r 是0.

在另一项实施方案中, r 是1.

在另一项实施方案中, r 是2.

在另一项实施方案中, r 是3.

在另一项实施方案中, r 是4.

在另一项实施方案中, r 是5.

在另一项实施方案中, n 或 p 是1且 R_2 是-卤素、-CN、-OH、-NO₂、或-NH₂.

在另一项实施方案中, n 或 p 是1且 R_2 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₃-C₁₀)环烯基、-(C₃-C₁₄)二环烯基、-(C₃-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_2 基团取代.

在另一项实施方案中, n 或 p 是1且 R_2 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_2 基团取代.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-卤素、-CN、-OH、-NO₂、或-NH₂.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-(C₁-C₁₀)烷基、-(C₂-C₁₀)烯基、-(C₂-C₁₀)炔基、-(C₃-C₁₀)环烷基、-(C₃-C₁₄)二环烷基、-(C₃-C₁₄)三环烷基、-(C₃-C₁₀)环烯基、-(C₃-C₁₄)二环烯基、-(C₃-C₁₄)三环烯基、-(3-至7-元)杂环或-(7-至10-元)二环杂环, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_3 基团取代.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是-苯基、-萘基、-(C₁₄)芳基或-(5-至10-元)杂芳基, 每一项都可以是未被取代的, 或者被一个或多个 R_3 基团取代.

在另一项实施方案中, m 是1且 R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基.

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且与 R_3 相连接的碳原子是(R)-构型.

在另一项实施方案中, m 是1, R_3 是一个-(C₁-C₁₀)烷基, 并且与 R_3 相连接的碳原子是(S)-构型.

在另一项实施方案中， m 是1且 R_3 是 $-CH_3$ 。

在另一项实施方案中， m 是1， R_3 是 $-CH_3$ ，并且与 R_3 相连接的碳原子是(R)-构型。

在另一项实施方案中， m 是1， R_3 是 $-CH_3$ ，并且与 R_3 相连接的碳原子是(S)-构型。

4.8 式(I-VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物

在羟基亚氨基哌嗪化合物中，每一 R_3 都可以在哌嗪环的任一碳原子上。在一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团，并且， R_3 连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团，且该 R_3 基团连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻。

在另一项实施方案中，在哌嗪环的同一个碳原子上有两个 R_3 。

在另一项实施方案中，第一个 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻，且第二个 R_3 基团连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有两个 R_3 基团，每个连接在不同的碳原子上，所述碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有两个 R_3 基团，每个连接在不同的碳原子上，所述碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻。

在另一项实施方案中，当羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团时，与 R_3 基团相连的碳原子具有(R)构型。在另一项实施方案中，当羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团时，与 R_3 基团相连接的碳具有(S)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团，并且与 R_3 基团相连接的至少一个碳原子具有(R)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团，并且与 R_3 基团相连接的至少一个碳原子具有(S)构型。

型。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团； R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳是(R)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 基团相连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 基团相连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型； R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 基团相连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型，且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯

乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (R) 构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (R) 构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物含有一个或两个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3

基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物具有一个或两个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团；且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化

合物只有一个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团；与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物仅含有一个 R_3 基团，且与 R_3 基团连接的碳原子与连接在吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或噻二唑基上的氮原子毗邻；与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型；且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

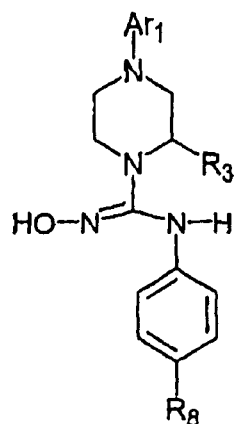
在另一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团;且与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻;与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型。在另一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团;与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻;与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型;且 R_3 是未被取代的、或者被一个或多个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基。在另一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团;与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻;与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型;且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团;与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻;与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型;且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物只有一个 R_3 基团;与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻;与 R_3 基团相连接的碳原子是(S)构型;且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻。在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻,且 R_3 是 CH_3 。在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻,且 R_3 是 CF_3 。在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻,且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯乙基或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)$ -苯丙基上的氮原子毗邻,且与 R_3 基团相连接的碳原子是(R)构型。在另一项实施方案中,与 R_3 相连接的碳原子与连接在-

$C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基 或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻，且与 R_3 基团相连接的碳原子是 (S) 构型，且 R_3 是 $-CH_3$ 。在另一项实施方案中，与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基 或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻，且与 R_3 基团相连接的碳原子是 (R) 构型，且 R_3 是 $-CF_3$ 。在另一项实施方案中，与 R_3 相连接的碳原子与连接在 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)(R_6)$ 、 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯乙基 或 $-C(=N-OR_4)-N(R_5)-$ 苯丙基上的氮原子毗邻，且与 R_3 基团相连接的碳原子是 (R) 构型，且 R_3 是 $-CH_2CH_3$ 。

阐述示例性的羟基亚氨基哌嗪化合物列于表 I-VII 中：

表 I



及其药學可接受的盐，其中：

化合物	Ar_1	R_3
A1 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
A2 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丁基
A3 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲丁基
A4 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
A5 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁氧基
A6 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
A7 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
A8 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
A9 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
A10 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
A11 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
A12 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正丁基
A13 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正丙基
A14 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙基
A15 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
A16 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丁基
A17 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲丁基
A18 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基

A19 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
A20 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
A21 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
A22 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
A23 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
A24 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
A25 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
A26 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正丁基
A27 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丙基
A28 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙基
A29 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
A30 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丁基
A31 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲丁基
A32 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
A33 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
A34 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
A35 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
A36 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
A37 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
A38 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
A39 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
A40 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正丁基
A41 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丙基
A42 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙基
A43 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
A44 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丁基
A45 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲丁基
A46 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
A47 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
A48 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基
A49 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃

A50 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
A51 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
A52 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
A53 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
A54 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正丁基
A55 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正丙基
A56 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙基
A57 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
A58 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丁基
A59 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲丁基
A60 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
A61 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
A62 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
A63 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
A64 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
A65 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
A66 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
A67 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
A68 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正丁基
A69 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正丙基
A70 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙基
A71 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
A72 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丁基
A73 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲丁基
A74 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
A75 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
A76 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
A77 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
A78 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
A79 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl
A80 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br

A81 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I
A82 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正丁基
A83 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丙基
A84 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙基
A85 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
A86 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丁基
A87 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲丁基
A88 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
A89 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
A90 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
A91 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
A92 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
A93 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
A94 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
A95 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
A96 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正丁基
A97 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丙基
A98 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙基
A99 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
A100 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丁基
A101 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲丁基
A102 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
A103 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
A104 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
A105 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
A106 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
A107 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
A108 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
A109 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
A110 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正丁基
A111 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丙基

A112 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
A113 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
A114 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丁基
A115 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲丁基
A116 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
A117 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
A118 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
A119 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
A120 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
A121 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
A122 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
A123 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
A124 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正丁基
A125 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正丙基
A126 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙基
A127 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
A128 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丁基
A129 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲丁基
A130 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
A131 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
A132 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
A133 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
A134 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
A135 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
A136 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
A137 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
A138 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正丁基
A139 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丙基
A140 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙基
A141 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
A142 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丁基

A143 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲丁基
A144 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
A145 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
A146 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
A]47 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
A148 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
A149 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
A150 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
A151 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
A152 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丁基
A153 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
A154 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙基
A155 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
A156 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丁基
A157 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲丁基
A158 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
A159 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
A160 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
A161 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
A162 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
A163 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
A164 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
A165 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
A166 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正丁基
A167 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丙基
A168 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙基
A169 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
A170 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丁基
A171 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲丁基
A172 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
A173 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基

A174 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
A175 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
A176 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
A177 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
A178 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
A179 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
A180 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丁基
A181 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
A182 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙基
A183 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
A184 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丁基
A185 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲丁基
A186 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
A187 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
A188 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
A189 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
A190 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
A191 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
A192 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
A193 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
A194 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丁基
A195 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
A196 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙基
A197 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
A198 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丁基
A199 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲丁基
A200 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
A201 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
A202 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
A203 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃
A204 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃

A205 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
A206 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
A207 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
A208 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正丁基
A209 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丙基
A210 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙基
A211 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
A212 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丁基
A213 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲丁基
A214 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
A215 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
A216 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
A217 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
A218 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
A219 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
A220 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
A221 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
A222 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丁基
A223 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
A224 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙基
A225 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔丁基
A226 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丁基
A227 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-仲丁基
A228 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-环己基
A229 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
A230 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
A231 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-CF ₃
A232 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
A233 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Cl
A234 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Br
A235 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-I

A236 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-正丁基
A237 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-正-丙基
A238 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-异丙基
A239 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
A240 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丁基
A241 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲丁基
A242 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
A243 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
A244 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
A245 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
A246 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
A247 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
A248 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
A249 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
A250 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正丁基
A251 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丙基
A252 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙基
A253 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-叔丁基
A254 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-异丁基
A255 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-仲丁基
A256 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-环己基
A257 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-叔-丁氧基
A258 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-异丙氧基
A259 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-CF ₃
A260 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-OCF ₃
A261 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-Cl
A262 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-Br
A263 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-I
A264 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-正丁基
A265 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-正-丙基
A266 (a、b、c和d)	-3-(4-氯代哒嗪基)	-异丙基

A267 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-叔丁基
A268 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-异丁基
A269 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-仲丁基
A270 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-环己基
A271 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-叔-丁氧基
A272 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-异丙氧基
A273 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-CF ₃
A274 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-OCF ₃
A275 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-Cl
A276 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-Br
A277 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-I
A278 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-正丁基
A279 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-正-丙基
A280 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-异丙基
A281 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
A282 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丁基
A283 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲丁基
A284 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
A285 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
A286 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
A287 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
A288 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
A289 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
A290 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
A291 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
A292 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正丁基
A293 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丙基
A294 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙基
A295 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-叔丁基
A296 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-异丁基
A297 (a、b、c和d)	-5-(4-氯代噻二唑基)	-仲丁基

A298 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
A299 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
A300 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
A301 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
A302 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
A303 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
A304 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
A305 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
A306 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正丁基
A307 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
A308 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙基

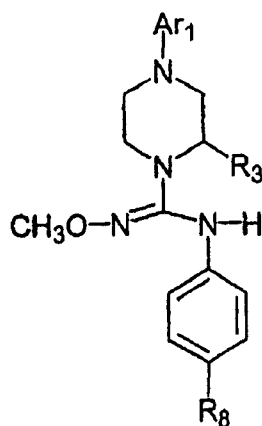
“a”表示R₃是-H。

“b”表示R₃是-CH₃且羟基亚氨基吡嗪化合物是外消旋的。

“c”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(R)构型。

“d”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(S)构型。

表II



及其药學可接受的盐，其中：

化合物	Ar ₁	R ₃
B1 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
B2 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丁基
B3 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲丁基
B4 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
B5 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔-丁氧基
B6 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
B7 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
B8 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
B9 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
B10 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
B11 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
B12 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正丁基
B13 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正丙基
B14 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙基
B15 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
B16 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丁基
B17 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲丁基
B18 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基

B19 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
B20 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
B21 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
B22 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
B23 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
B24 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
B25 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
B26 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正丁基
B27 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正丙基
B28 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙基
B29 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
B30 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丁基
B31 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲丁基
B32 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
B33 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
B34 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
B35 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
B36 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
B37 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
B38 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
B39 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
B40 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正丁基
B41 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正丙基
B42 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙基
B43 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
B44 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丁基
B45 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲丁基
B46 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
B47 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
B48 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基
B49 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃

B50 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
B51 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
B52 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
B53 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
B54 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正丁基
B55 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正丙基
B56 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙基
B57 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
B58 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丁基
B59 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲丁基
B60 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
B61 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
B62 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
B63 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
B64 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
B65 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
B66 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
B67 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
B68 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正丁基
B69 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正丙基
B70 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙基
B71 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
B72 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丁基
B73 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲丁基
B74 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
B75 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
B76 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
B77 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
B78 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
B79 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl
B80 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br

B81 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I
B82 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正丁基
B83 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正丙基
B84 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙基
B85 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
B86 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丁基
B87 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲丁基
B88 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
B89 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
B90 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
B91 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
B92 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
B93 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
B94 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
B95 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
B96 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正丁基
B97 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正丙基
B98 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙基
B99 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
B100 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丁基
B101 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲丁基
B102 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
B103 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
B104 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
B105 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
B106 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
B107 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
B108 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
B109 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
B110 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正丁基
B111 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正丙基

B112 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
B113 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
B114 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丁基
B115 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲丁基
B116 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
B117 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
B118 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
B119 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
B120 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
B121 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
B122 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
B123 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
B124 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正丁基
B125 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正丙基
B126 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙基
B127 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
B128 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丁基
B129 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲丁基
B130 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
B131 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
B132 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
B133 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
B134 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
B135 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
B136 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
B137 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
B138 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正丁基
B139 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正丙基
B140 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙基
B141 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
B142 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丁基

B143 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲丁基
B144 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
B145 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
B146 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
B147 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
B148 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
B149 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
B150 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
B151 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
B152 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丁基
B153 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丙基
B154 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙基
B155 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
B156 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丁基
B157 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲丁基
B158 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
B159 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
B160 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
B161 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
B162 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
B163 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
B164 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
B165 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
B166 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正丁基
B167 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正丙基
B168 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙基
B169 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
B170 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丁基
B171 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲丁基
B172 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
B173 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基

B174 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
B175 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
B176 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
B177 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
B178 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
B179 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
B180 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丁基
B181 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正丙基
B182 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙基
B183 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
B184 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丁基
B185 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲丁基
B186 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
B187 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
B188 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
B189 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
B190 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
B191 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
B192 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
B193 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
B194 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丁基
B195 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丙基
B196 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙基
B197 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
B198 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丁基
B199 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲丁基
B200 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
B201 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
B202 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
B203 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃
B204 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃

B205 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
B206 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
B207 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
B208 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正丁基
B209 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正丙基
B210 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙基
B211 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
B212 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丁基
B213 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲丁基
B214 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
B215 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
B216 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
B217 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
B218 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
B219 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
B220 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
B221 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
B222 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丁基
B223 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正丙基
B224 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙基
B225 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔丁基
B226 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丁基
B227 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-仲丁基
B228 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-环己基
B229 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
B230 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
B231 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-CF ₃
B232 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
B234 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Cl
B234 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Br
B235 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-I

B236 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正丁基
B237 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正丙基
B238 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙基
B239 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
B240 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丁基
B241 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲丁基
B242 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
B243 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
B244 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
B245 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
B246 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
B247 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
B248 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
B249 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
B250 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正丁基
B251 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正丙基
B252 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙基
B253 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
B254 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丁基
B255 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲丁基
B256 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
B257 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
B258 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
B259 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
B260 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
B261 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
B262 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
B263 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
B264 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正丁基
B265 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正丙基
B266 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙基

B267 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
B268 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丁基
B269 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲丁基
B270 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
B271 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
B272 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
B273 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
B274 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
B275 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
B276 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
B277 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
B278 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正丁基
B279 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正丙基
B280 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙基
B281 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
B282 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丁基
B283 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲丁基
B284 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
B285 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
B286 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
B287 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
B288 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
B289 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
B290 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
B291 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
B292 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正丁基
B293 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正丙基
B294 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙基
B295 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
B296 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丁基
B297 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲丁基

B298 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
B299 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
B300 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
B301 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
B302 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
B303 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
B304 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
B305 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
B306 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正丁基
B307 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正丙基
B308 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙基

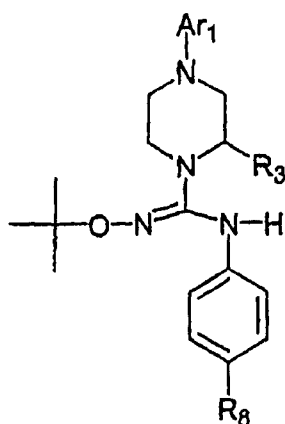
“a” 表示R₃是-H。

“b” 表示R₃是-CH₃且羟基亚氨基哌嗪化合物是外消旋的。

“c” 表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(R)构型。

“d” 表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(S)构型。

表III



及其药學可接受的鹽，其中：

化合物	A ₁	R ₁
C1 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
C2 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
C3 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
C4 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
C5 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔-丁氧基
C6 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
C7 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
C8 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
C9 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
C10 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
C11 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
C12 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丁基
C13 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丙基
C14 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丙基
C15 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
C16 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
C17 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
C18 (a、b、c和d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基

C19 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
C20 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
C21 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
C22 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
C23 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
C24 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
C25 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
C26 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丁基
C27 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丙基
C28 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异-丙基
C29 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
C30 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丁基
C31 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲-丁基
C32 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
C33 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
C34 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
C35 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
C36 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
C37 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
C38 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
C39 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
C40 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-n-丁基
C41 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丙基
C42 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丙基
C43 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
C44 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丁基
C45 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲-丁基
C46 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
C47 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
C48 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基
C49 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃

C50 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
C51 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
C52 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
C53 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
C54 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丁基
C55 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丙基
C56 (a、b、c和d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丙基
C57 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
C58 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丁基
C59 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲-丁基
C60 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
C61 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
C62 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
C63 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
C64 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
C65 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
C66 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
C67 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
C68 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丁基
C69 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丙基
C70 (a、b、c和d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丙基
C71 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
C72 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丁基
C73 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲-丁基
C74 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
C75 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
C76 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
C77 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
C78 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
C79 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl
C80 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br

C81 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I
C82 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丁基
C83 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丙基
C84 (a、b、c和d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丙基
C85 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
C86 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丁基
C87 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲-丁基
C88 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
C89 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
C90 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
C91 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
C92 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
C93 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
C94 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
C95 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
C96 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丁基
C97 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丙基
C98 (a、b、c和d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丙基
C99 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
C100 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异-丁基
C101 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲-丁基
C102 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
C103 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
C104 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
C105 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
C106 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
C107 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
C108 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
C109 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
C110 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丁基
C111 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丙基

C112 (a、b、c和d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
C113 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
C114 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丁基
C115 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲-丁基
C116 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
C117 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
C118 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
C119 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
C120 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
C121 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
C122 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
C123 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
C124 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丁基
C125 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丙基
C126 (a、b、c和d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丙基
C127 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
C128 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丁基
C129 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲-丁基
C130 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
C131 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
C132 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
C133 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
C134 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
C135 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
C136 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
C137 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
C138 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丁基
C139 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丙基
C140 (a、b、c和d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丙基
C141 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
C142 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基

C143 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
C144 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
C145 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
C146 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
C147 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
C148 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
C149 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
C150 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
C151 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
C152 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
C153 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
C154 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
C155 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
C156 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丁基
C157 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲-丁基
C158 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
C159 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
C160 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
C161 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
C162 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
C163 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
C164 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
C165 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
C166 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丁基
C167 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丙基
C168 (a、b、c和d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丙基
C169 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
C170 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
C171 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
C172 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
C173 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基

C174 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
C175 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
C176 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
C177 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
C178 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
C179 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
C180 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
C181 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
C182 (a、b、c和d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
C183 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
C184 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
C185 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
C186 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
C187 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
C188 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
C189 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
C190 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
C191 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
C192 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
C193 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
C194 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
C195 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
C196 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
C197 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
C198 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丁基
C199 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲-丁基
C200 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
C201 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
C202 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
C203 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃
C204 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃

C205 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
C206 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
C207 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
C208 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丁基
C209 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丙基
C210 (a、b、c和d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丙基
C211 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
C212 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
C213 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
C214 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
C215 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
C216 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
C217 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
C218 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
C219 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
C220 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
C221 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
C222 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
C223 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
C224 (a、b、c和d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
C225 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
C226 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
C227 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
C228 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
C229 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
C230 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
C231 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
C232 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
C233 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
C234 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
C235 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I

C236 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
C237 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
C238 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
C239 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
C240 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丁基
C241 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲-丁基
C242 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
C243 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
C244 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
C245 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
C246 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
C247 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
C248 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
C249 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
C250 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丁基
C251 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丙基
C252 (a、b、c和d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丙基
C253 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
C254 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
C255 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
C256 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
C257 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
C258 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
C259 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
C260 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
C261 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
C262 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
C263 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
C264 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
C265 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
C266 (a、b、c和d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基

C267 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
C268 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
C269 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
C270 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
C271 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
C272 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
C273 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
C274 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
C275 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
C276 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
C277 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
C278 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
C279 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
C280 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基
C281 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
C282 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丁基
C283 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲-丁基
C284 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
C285 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
C286 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
C287 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
C288 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
C289 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
C290 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
C291 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
C292 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丁基
C293 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丙基
C294 (a、b、c和d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丙基
C295 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
C296 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
C297 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基

C298 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
C299 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
C300 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
C301 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
C302 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
C303 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
C304 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
C305 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
C306 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
C307 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
C308 (a、b、c和d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基

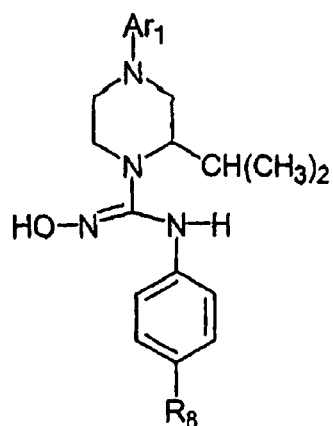
“a”表示R₃是-H。

“b”表示R₃是-CH₃且羟基亚氨基吡嗪化合物是外消旋的。

“c”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(R)构型。

“d”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(S)构型。

表 IV



及其药可接受的盐，其中：

化合物	A_{r1}	R_8
D1 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
D2 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
D3 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
D4 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
D5 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔-丁氧基
D6 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
D7 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
D8 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
D9 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
D10 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
D11 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
D12 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丁基
D13 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丙基
D14 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丙基
D15 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
D16 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
D17 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
D18 (a、b 和 c)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基

D19 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
D20 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
D21 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
D22 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
D23 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
D24 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
D25 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
D26 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丁基
D27 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丙基
D28 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异-丙基
D29 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
D30 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丁基
D31 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲-丁基
D32 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
D33 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
D34 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
D35 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
D36 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
D37 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
D38 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
D39 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
D40 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丁基
D41 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丙基
D42 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丙基
D43 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
D44 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丁基
D45 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲-丁基
D46 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
D47 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
D48 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基
D49 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃

D50 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
D51 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
D52 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
D53 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
D54 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丁基
D55 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丙基
D56 (a、b 和 c)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丙基
D57 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
D58 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丁基
D59 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲-丁基
D60 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
D61 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
D62 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
D63 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
D64 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
D65 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
D66 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
D67 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
D68 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丁基
D69 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丙基
D70 (a、b 和 c)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丙基
D71 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
D72 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丁基
D73 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲-丁基
D74 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
D75 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
D76 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
D77 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
D78 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
D79 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl
D80 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br

D81 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I-
D82 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丁基
D83 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丙基
D84 (a、b 和 c)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丙基
D85 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
D86 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丁基
D87 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲-丁基
D88 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
D89 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
D90 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
D91 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
D92 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
D93 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
D94 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
D95 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
D96 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丁基
D97 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丙基
D98 (a、b 和 c)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丙基
D99 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
D100 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异-丁基
D101 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲-丁基
D102 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
D103 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
D104 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
D105 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
D106 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
D107 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
D108 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
D109 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
D110 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丁基
D111 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丙基

D112 (a、b 和 c)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
D113 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
D114 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丁基
D115 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲-丁基
D116 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
D117 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
D118 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
D119 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
D120 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
D121 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
D122 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
D123 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
D124 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丁基
D125 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丙基
D126 (a、b 和 c)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丙基
D127 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
D128 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丁基
D129 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲-丁基
D130 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
D131 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
D132 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
D133 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
D124 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
D135 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
D136 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
D137 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
D138 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丁基
D139 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丙基
D140 (a、b 和 c)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丙基
D141 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
D142 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基

D143 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
D144 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
D145 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
D146 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
D147 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
D148 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
D149 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
D150 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
D151 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
D152 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
D153 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
D154 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
D155 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
D156 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丁基
D157 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲-丁基
D158 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
D159 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
D160 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
D161 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
D162 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
D163 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
D164 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
D165 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
D166 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丁基
D167 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丙基
D168 (a、b 和 c)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丙基
D169 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
D170 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
D171 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
D172 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
D173 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基

D174 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
D175 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
D176 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
D177 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
D178 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
D179 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
D180 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
D181 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
D182 (a、b 和 c)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
D183 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
D184 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
D185 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
D186 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
D187 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
D188 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
D189 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
D190 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
D191 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
D192 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
D193 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
D194 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
D195 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
D196 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
D197 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
D198 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丁基
D199 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲-丁基
D200 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
D201 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
D202 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
D203 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃
D204 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃

D205 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
D206 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
D207 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
D208 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丁基
D209 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丙基
D210 (a、b 和 c)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丙基
D211 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
D212 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
D213 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
D214 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
D215 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
D216 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
D217 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
D218 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
D219 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
D220 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
D221 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
D222 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
D223 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
D224 (a、b 和 c)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
D225 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔丁基
D226 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异-丁基
D227 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
D228 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-环己基
D229 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
D230 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
D231 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-CF ₃
D232 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
D233 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Cl
D234 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Br
D235 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-I

D236 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
D237 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
D238 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
D239 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
D240 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丁基
D241 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲-丁基
D242 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
D243 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
D244 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
D245 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
D246 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
D247 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
D248 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
D249 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
D250 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丁基
D251 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丙基
D252 (a、b 和 c)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丙基
D253 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
D254 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
D255 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
D256 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
D257 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
D258 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
D259 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
D260 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
D261 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
D262 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
D263 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
D264 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
D265 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
D266 (a、b 和 c)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基

D267 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
D268 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
D269 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
D270 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
D271 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
D272 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
D273 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
D274 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
D275 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
D276 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
D277 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
D278 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
D279 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
D280 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基
D281 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
D282 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丁基
D283 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲-丁基
D284 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
D285 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
D286 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
D287 (a、b 和 c)	-5-4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
D288 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
D289 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
D290 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
D291 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
D292 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丁基
D293 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丙基
D294 (a、b 和 c)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丙基
D295 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
D296 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
D297 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基

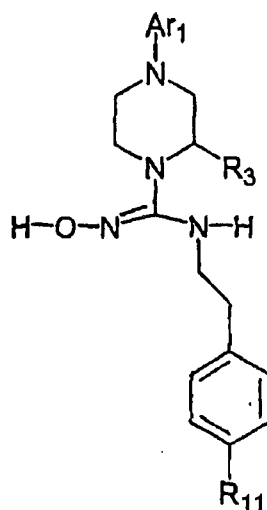
D298 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
D299 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
D300 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
D301 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
D302 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
D303 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
D304 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
D305 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
D306 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
D307 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
D308 (a、b 和 c)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基

“a”表示羟基亚氨基哌嗪化合物是外消旋的。

“b”表示与-CH(CH₃)₂连接的碳原子是(R)构型。

“c”表示与-CH(CH₃)₂连接的碳原子是(S)构型。

表V



及其药学可接受的盐，其中：

化合物	<u>A₁₁</u>	<u>R₁₁</u>
E1 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
E2 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
E3 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
E4 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
E5 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔-丁氧基
E6 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
E7 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
E8 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
E9 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
E10 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
E11 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
E12 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丁基
E13 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丙基
E14 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丙基
E15 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
E16 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
E17 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基

E18 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-环己基
E19 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
E20 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
E21 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
E22 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
E23 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
E24 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
E25 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
E26 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丁基
E27 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丙基
E28 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异-丙基
E29 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
E30 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丁基
E31 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲-丁基
E32 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
E33 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
E34 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
E35 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
E36 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
E37 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
E38 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
E39 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
E40 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丁基
E41 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丙基
E42 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丙基
E43 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
E44 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丁基
E45 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲-丁基
E46 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
E47 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
E48 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基

E49 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃
E50 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
E51 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
E52 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
E53 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
E54 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丁基
E55 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丙基
E56 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丙基
E57 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
E58 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丁基
E59 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲-丁基
E60 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
E61 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
E62 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
E63 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
E64 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
E65 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
E66 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
E67 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
E68 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丁基
E69 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丙基
E70 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丙基
E71 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
E72 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丁基
E73 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲-丁基
E74 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
E75 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
E76 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
E77 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
E78 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
E79 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl

E80 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br
E81 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I
E82 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丁基
E83 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丙基
E84 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丙基
E85 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
E86 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丁基
E87 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲-丁基
E88 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
E89 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
E90 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
E91 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
E92 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
E93 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
E94 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
E95 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
E96 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丁基
E97 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丙基
E98 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丙基
E99 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
E100 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异-丁基
E101 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲-丁基
E102 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
E103 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
E104 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
E105 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
E106 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
E107 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
E108 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
E109 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
E110 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丁基

E111 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丙基
E112 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
E113 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
E114 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丁基
E115 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲-丁基
E116 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
E117 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
E118 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
E119 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
E120 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
E121 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
E122 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
E123 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
E124 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丁基
E125 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丙基
E126 (a、b、c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丙基
E127 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
E128 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丁基
E129 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲-丁基
E130 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
E131 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
E132 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
E133 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
E134 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
E135 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
E136 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
E137 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
E138 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丁基
E139 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丙基
E140 (a、b、c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丙基
E141 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基

E142 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
E143 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
E144 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
E145 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
E146 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
E147 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
E148 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
E149 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
E150 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
E151 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
E152 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
E153 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
E154 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
E155 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
E156 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丁基
E157 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲-丁基
E158 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
E159 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
E160 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
E161 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
E162 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
E163 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
E164 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
E165 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
E166 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丁基
E167 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丙基
E168 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丙基
E169 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
E170 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
E171 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
E172 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基

E173 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
E174 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
E175 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
E176 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
E177 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
E178 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
E179 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
E180 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
E181 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
E182 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
E183 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
E184 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
E185 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
E186 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
E187 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
E188 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
E189 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
E190 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
E191 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
E192 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
E193 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
E194 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
E195 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
E196 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
E197 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
E198 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丁基
E199 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲-丁基
E200 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
E201 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
E202 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
E203 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃

E204 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃
E205 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
E206 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
E207 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
E208 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丁基
E209 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丙基
E210 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丙基
E211 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
E212 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
E213 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
E214 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
E215 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
E216 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
E217 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
E218 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
E219 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
E220 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
E221 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
E222 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
E223 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
E224 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
E225 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
E226 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
E227 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
E228 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
E229 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
E230 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
E231 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
E232 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
E233 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
E234 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br

E235 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
E236 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
E237 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
E238 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
E239 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
E240 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丁基
E241 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲-丁基
E242 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
E243 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
E244 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
E245 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
E246 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
E247 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
E248 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
E249 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
E250 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丁基
E251 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丙基
E252 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丙基
E253 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
E254 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
E255 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
E256 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
E257 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
E258 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
E259 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
E260 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
E261 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
E262 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
E263 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
E264 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
E265 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基

E266 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
E267 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
E268 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
E269 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
E270 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
E271 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
E272 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
E273 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
E274 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
E275 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
E276 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
E277 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
E278 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
E279 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
E280 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基
E281 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
E282 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丁基
E283 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲-丁基
E284 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
E285 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
E286 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
E287 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
E288 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
E289 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
E290 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
E291 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
E292 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丁基
E293 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丙基
E294 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丙基
E295 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
E296 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基

E297 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
E298 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
E299 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
E300 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
E301 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
E302 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
E303 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
E304 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
E305 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
E306 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
E307 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
E308 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基

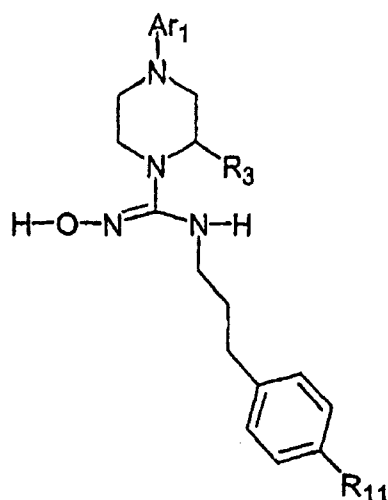
“a”表示R₃是-H。

“b”表示R₃是-CH₃且羟基亚氨基哌嗪化合物是外消旋的。

“c”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(R)构型。

“d”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(S)构型。

表 VI



及其药学可接受的盐，其中：

化合物	Ar ₁	R ₁₁
F1 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
F2 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
F3 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基
F4 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-环己基
F5 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔-丁氧基
F6 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异丙氧基
F7 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-CF ₃
F8 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-OCF ₃
F9 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Cl
F10 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-Br
F11 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-I
F12 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丁基
F13 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-正-丙基
F14 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丙基
F15 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-叔丁基
F16 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-异-丁基
F17 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氯代吡啶基)	-仲-丁基

F18 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-环己基
F19 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-叔-丁氧基
F20 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异丙氧基
F21 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-CF ₃
F22 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-OCF ₃
F23 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Cl
F24 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-Br
F25 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-I
F26 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丁基
F27 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-正-丙基
F28 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡啶基)	-异-丙基
F29 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔丁基
F30 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丁基
F31 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-仲-丁基
F32 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-环己基
F33 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-叔-丁氧基
F34 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异丙氧基
F35 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-CF ₃
F36 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-OCF ₃
F37 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Cl
F38 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-Br
F39 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-I
F40 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丁基
F41 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-正-丙基
F42 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡啶基)	-异-丙基
F43 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔丁基
F44 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丁基
F45 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-仲-丁基
F46 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-环己基
F47 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-叔-丁氧基
F48 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异丙氧基

F49 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-CF ₃
F50 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-OCF ₃
F51 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Cl
F52 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-Br
F53 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-I
F54 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丁基
F55 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-正-丙基
F56 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CF ₃ -吡啶基)	-异-丙基
F57 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔丁基
F58 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丁基
F59 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-仲-丁基
F60 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-环己基
F61 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-叔-丁氧基
F62 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异丙氧基
F63 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-CF ₃
F64 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-OCF ₃
F65 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Cl
F66 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-Br
F67 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-I
F68 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丁基
F69 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-正-丙基
F70 (a、b、c 和 d)	-2-(3-CHF ₂ -吡啶基)	-异-丙基
F71 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔丁基
F72 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丁基
F73 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-仲-丁基
F74 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-环己基
F75 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-叔-丁氧基
F76 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异丙氧基
F77 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-CF ₃
F78 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-OCF ₃
F79 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Cl

F80 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-Br
F81 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-I
F82 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丁基
F83 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-正-丙基
F84 (a、b、c 和 d)	-2-(3-羟基吡啶基)	-异-丙基
F85 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔丁基
F86 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丁基
F87 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-仲-丁基
F88 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-环己基
F89 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-叔-丁氧基
F90 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异丙氧基
F91 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-CF ₃
F92 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-OCF ₃
F93 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Cl
F94 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-Br
F95 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-I
F96 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丁基
F97 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-正-丙基
F98 (a、b、c 和 d)	-2-(3-硝基吡啶基)	-异-丙基
F99 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔丁基
F100 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异-丁基
F101 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-仲-丁基
F102 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-环己基
F103 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-叔-丁氧基
F104 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙氧基
F105 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-CF ₃
F106 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-OCF ₃
F107 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Cl
F108 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-Br
F109 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-I
F110 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丁基

F111 (a, b, c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-正-丙基
F112 (a, b, c 和 d)	-2-(3-氟基吡啶基)	-异丙基
F113 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔丁基
F114 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丁基
F115 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-仲-丁基
F116 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-环己基
F117 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-叔-丁氧基
F118 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异丙氧基
F119 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-CF ₃
F120 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-OCF ₃
F121 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Cl
F122 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-Br
F123 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-I
F124 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丁基
F125 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-正-丙基
F126 (a, b, c 和 d)	-2-(3-溴代吡啶基)	-异-丙基
F127 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔丁基
F128 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丁基
F129 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-仲-丁基
F130 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-环己基
F131 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-叔-丁氧基
F132 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异丙氧基
F133 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-CF ₃
F134 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-OCF ₃
F135 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Cl
F136 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-Br
F137 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-I
F138 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丁基
F139 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-正-丙基
F140 (a, b, c 和 d)	-2-(3-碘代吡啶基)	-异-丙基
F141 (a, b, c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基

F142 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
F143 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
F144 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基
F145 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
F146 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
F147 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
F148 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
F149 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
F150 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
F151 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
F152 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
F153 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
F154 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
F155 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔丁基
F156 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丁基
F157 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-仲-丁基
F158 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-环己基
F159 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-叔-丁氧基
F160 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异丙氧基
F161 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-CF ₃
F162 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-OCF ₃
F163 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Cl
F164 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-Br
F165 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-I
F166 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丁基
F167 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-正-丙基
F168 (a、b、c 和 d)	-4-(5-甲基嘧啶基)	-异-丙基
F169 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔丁基
F170 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丁基
F171 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-仲-丁基
F172 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-环己基

F173 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-叔-丁氧基
F174 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异丙氧基
F175 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-CF ₃
F176 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-OCF ₃
F177 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Cl
F178 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-Br
F179 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-I
F180 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丁基
F181 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-正-丙基
F182 (a、b、c 和 d)	-4-(5-氟代嘧啶基)	-异-丙基
F183 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
F184 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
F185 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
F186 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
F187 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
F188 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
F189 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
F190 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
F191 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
F192 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
F193 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
F194 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
F195 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
F196 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
F197 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔丁基
F198 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丁基
F199 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-仲-丁基
F200 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-环己基
F201 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-叔-丁氧基
F202 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异丙氧基
F203 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-CF ₃

F204 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-OCF ₃
F205 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Cl
F206 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-Br
F207 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-I
F208 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丁基
F209 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-正-丙基
F210 (a、b、c 和 d)	-2-(3-甲基吡嗪基)	-异-丙基
F211 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔丁基
F212 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丁基
F213 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
F214 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-环己基
F215 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
F216 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
F217 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-CF ₃
F218 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
F219 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Cl
F220 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-Br
F221 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-I
F222 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丁基
F223 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-正-丙基
F224 (a、b、c 和 d)	-2-(3-氟代吡嗪基)	-异-丙基
F225 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔丁基
F226 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异-丁基
F227 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-仲-丁基
F228 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-环己基
F229 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-叔-丁氧基
F230 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-异丙氧基
F231 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-CF ₃
F232 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-OCF ₃
F233 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Cl
F234 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代吡嗪基)	-Br

F235 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
F236 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
F237 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基
F238 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
F239 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔丁基
F240 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丁基
F241 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-仲-丁基
F242 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-环己基
F243 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-叔-丁氧基
F244 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异丙氧基
F245 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-CF ₃
F246 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-OCF ₃
F247 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Cl
F248 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-Br
F249 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-I
F250 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丁基
F251 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-正-丙基
F252 (a、b、c 和 d)	-3-(4-甲基哒嗪基)	-异-丙基
F253 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔丁基
F254 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丁基
F255 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-仲-丁基
F256 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-环己基
F257 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-叔-丁氧基
F258 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异丙氧基
F259 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-CF ₃
F260 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-OCF ₃
F261 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Cl
F262 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-Br
F263 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-I
F264 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丁基
F265 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-正-丙基

F266 (a、b、c 和 d)	-3-(4-氟代哒嗪基)	-异-丙基
F267 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
F268 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基
F269 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
F270 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
F271 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
F272 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
F273 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
F274 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
F275 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
F276 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
F277 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
F278 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
F279 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
F280 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基
F281 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔丁基
F282 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丁基
F283 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-仲-丁基
F284 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-环己基
F285 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-叔-丁氧基
F286 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异丙氧基
F287 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-CF ₃
F288 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-OCF ₃
F289 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Cl
F290 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-Br
F291 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-I
F292 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丁基
F293 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-正-丙基
F294 (a、b、c 和 d)	-5-(4-甲基噻二唑基)	-异-丙基
F295 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔丁基
F296 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丁基

F297 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-仲-丁基
F298 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-环己基
F299 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-叔-丁氧基
F300 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异丙氧基
F301 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-CF ₃
F302 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-OCF ₃
F303 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Cl
F304 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-Br
F305 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-I
F306 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丁基
F307 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-正-丙基
F308 (a、b、c 和 d)	-5-(4-氟代噻二唑基)	-异-丙基

“a”表示R₃是-H。

“b”表示R₃是-CH₃且羟基亚氨基哌嗪化合物是外消旋的。

“c”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(R)构型。

“d”表示R₃是-CH₃且与R₃连接的碳原子是(S)构型。

4.9 定义

如此文中所述，上文中使用的术语具有以下涵义：

“-(C₁-C₁₀)烷基”指的是具有1-10个碳原子的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链-(C₁-C₁₀)烷基包括-甲基、-乙基、-正-丙基、-正-丁基、-正-戊基、-正-己基、-正-庚基、-正-辛基、-正-壬基、和-正-癸基。代表性的支链-(C₁-C₁₀)烷基包括-异丙基、-仲-丁基、-异丁基、-叔-丁基、-异戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1二甲基丙基、1,2二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,2-二甲基己基、1,3-二甲基己基、3,3-二甲基己基、1,2-二甲基庚基、1,3-二甲基庚基和3,3-二甲基庚基。

“-(C₁-C₆)烷基”指的是具有1-6个碳原子的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链-(C₁-C₆)烷基包括-甲基、-乙基、-正-丙基、-正-丁基、-正-戊基和-正-己基。代表性的支链-(C₁-C₆)烷基包括-异丙基、-仲-丁基、-异丁基、-叔-丁基、-异戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1二甲基丙基、1,2二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、和3,3-二甲基丁基。

“-(C₂-C₁₀)烯基”指的是具有2-10个碳原子以及至少一个碳碳双键的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链和支链(C₂-C₁₀)烯基包括-乙烯基、-丙烯基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-1-庚烯基、-2-庚烯基、-3-庚烯基、-1-辛烯基、-2-辛烯基、-3-辛烯基、-1-壬烯基、-2-壬烯基、-3-壬烯基、-1-癸烯基、-2-癸烯基、-3-癸烯基等等。

“-(C₂-C₆)烯基”指的是具有2-6个碳原子以及至少一个碳碳双键的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链和支链(C₂-C₆)烯基包

括乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、-1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基等等。

“-(C₂-C₁₀)炔基”指的是具有2-10碳原子以及至少一个碳碳三键的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链和支链-(C₂-C₁₀)炔基包括-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、-4-戊炔基、-1-己炔基、-2-己炔基、-5-己炔基、-1-庚炔基、-2-庚炔基、-6-庚炔基、-1-辛炔基、-2-辛炔基、-7-辛炔基、-1-壬炔基、-2-壬炔基、-8-壬炔基、-1-辛炔基、-2-辛炔基、-9-辛炔基等等。

“-(C₂-C₆)炔基”指的是具有2-6个碳原子和至少一个碳碳三键的直链或支链的非-环性烃化合物。代表性的直链和支链(C₂-C₆)炔基包括-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、-4-戊炔基、-1-己炔基、-2-己炔基、-5-己炔基等等。

“-(C₃-C₁₀)环烷基”指的是具有3-10个碳原子的饱和的环性烃。代表性的(C₃-C₁₀)环烷基是-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环己基、-环庚基、-环辛基、-环壬烷、和-环癸基。

“-(C₃-C₈)环烷基”指的是含有3-8个碳原子的饱和的环性烃。代表性的(C₃-C₈)环烷基包括-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环己基、-环庚基、和-环辛基。

“-(C₈-C₁₄)二环烷基”指的是一种含有8-14个碳原子和至少一个饱和的环烷基的二-环性烃环系。代表性的-(C₈-C₁₄)二环烷基包括-茛萘基、-1,2,3,4-四氢萘基、-5,6,7,8-四氢萘基、-全氢化萘基等等。

“-(C₈-C₁₄)三环烷基”指的是一种含有8-14个碳原子和至少一个饱和环的三环烃环系。代表性的-(C₈-C₁₄)三环烷基包括-芘基、-1,2,3,4-四氢蒽基、-全氢化蒽基-醋蒽基、-1,2,3,4-四氢菲基、-5,6,7,8-四氢菲基、-全氢化菲基等等。

“-(C₅-C₁₀)环烯基”指的是在环系中含有至少一个碳碳双键的且含有5-10个碳原子的环性非-芳香性烃化合物。代表性的(C₅-C₁₀)环烯基包括-环戊烯基、-环戊二烯基、-环己烯基、-环己二烯基、-环庚烯基、-环庚二烯基、-环庚三烯基、-环辛烯基、-环辛二烯基、-环辛三

烯基、-环辛四烯基、-环壬烯基-环壬二烯基、-环癸烯基、-环癸二烯基等等。

“(C₅-C₈)环烯基”指的是在环系中含有至少一个碳碳双键以及含有5-8个碳原子的环状非-芳香性烃化合物。代表性的(C₅-C₈)环烯基包括-环戊烯基、-环戊二烯基、-环己烯基、-环己二烯基、-环庚烯基、-环庚二烯基、-环庚三烯基、-环辛烯基、-环辛二烯基、-环辛三烯基、-环辛四烯基等等。

“(C₈-C₁₄)二环烯基”指的是在每个环中含有至少一个碳碳双键，并且含有8-14个碳原子的二-环状烃环系。代表性的-(C₈-C₁₄)二环烯基包括-茛基、-并环戊二烯基、-萘基、-萹基、-heptalenylyl、-1,2,7,8-四氢萘基等等。

“(C₈-C₁₄)三环烯基”指的是在每个环中含有至少一个碳碳双键并且含有8-14个碳原子的三-环性烃环系。代表性的-(C₈-C₁₄)三环烯基包括-蒽基、-菲基、-phenalenylyl、-芘基、*as*-indacenyl、*s*-indacenyl等等。

“(3-至7-元)杂环”或“(3-至7-元)杂环”指的是3-至7-元单环性杂环，可以是饱和的、不饱和的、非芳香性的、或芳香性的。3-元的(3-至7-元)杂环可含有至多3个杂原子；而4-至7-元的(3-至7-元)杂环可含有至多4个杂原子。每一杂原子独立的选自氮(可以被季铵化)；氧；硫(包括亚砷和砷)。-(3-至7-元)杂环可以通过氮、硫或碳原子与其它相连接。代表性的-(3-至7-元)杂环包括吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰胺基、戊内酰胺基、环氧乙烷基(oxiranylyl)、氧杂环丁烷基(oxetanylyl)、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢硫代吡唑基等等。

“(3-至5-元)杂环”或“(3-至5-元)杂环”指的是3-至5-元单环性杂环，可以是饱和、不饱和、非芳香性或芳香性的。3-成环原子的(3-至5-元)杂环可含有至多3个杂原子；且和4-至5-成环原子的-(3-至5-元)杂环可含有至多4个杂环原子。每一杂原子独立的选自氮(可以被季铵化)；氧；硫(包括亚砷和砷)。-(3-至5-元)杂环可以通过氮、硫或碳原子与其它相连接。代表性的-(3-至5-元)杂环包括咪唑基、苯

硫基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、三嗪基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、乙内酰脲基，环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等等。

“(7-至10-元)二环杂环”或“(7-至10-元)二环杂环”指的是7-至10-元二环性杂环，可以是饱和、不饱和、非芳香性或芳香性的。(7-至10-元)二环杂环可含有独立选自氮(可以被季铵化)；氧；硫(包括亚砷和砷)的1-4个杂原子。(7-至10-元)二环杂环可以通过氮、硫或碳原子与其它相连接。代表性的(7-至10-元)二环杂环包括-喹啉基、-异喹啉基、-色酮基、-香豆素基、-吲哚基、-中氮茛基、-苯并[b]呋喃基、-苯并[b]噻吩基、吲唑基、-嘌呤基、-4H-噻嗪基、-异噻啉基、-噻啉基、-酞嗪基、-茶啉基、-吡啶基、-β-吡啶基等等。

“(C₁₄)芳基”指的是14-元的芳香碳环基诸如-蒽基或-菲基。

“(5-至10-元)杂芳基”指的是5-10元一种芳香性杂环，包括单-和双环系，其中一个或两个环中的至少一个碳原子被独立的选自氮、氧和硫的杂原子取代。(5-至10-元)杂芳环中的一个或两个环含有至少一个碳原子。代表性的(5-至10-元)杂芳基包括吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻二唑基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基、和噻唑啉基。

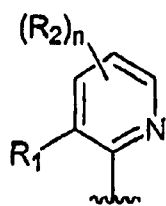
“-CH₂(卤素)”指的是甲基中的一个氢原子被卤素取代的甲基。代表性的-CH₂(卤素)基团包括-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、和-CH₂I。

“-CH(卤素)₂”指的是甲基中的两个氢原子被卤素取代的甲基。代表性的-CH(卤素)₂基团包括-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、CHBrCl、CHClI、和-CHI₂。

“-C(卤素)₃”指的是甲基中的每个氢原子都被卤素取代的甲基。代表性的-C(卤素)₃基团包括-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、和-CI₃。

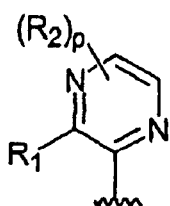
“-卤素”指的是-F、-Cl、-Br或-I。

术语“吡啶基”指的是



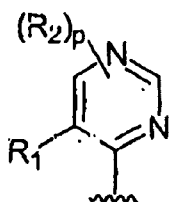
其中R₁、R₂和n如上文的式(I)羟基亚氨基吡啶化合物中所定义的。

术语“吡啶基”指的是



其中R₁、R₂和p如上文的式(II)羟基亚氨基嘧啶化合物中所定义的。

术语“嘧啶基”指的是



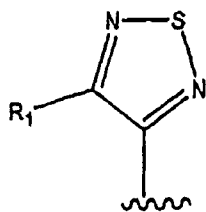
其中R₁、R₂和p如上文的式(III)羟基亚氨基嘧啶化合物中所定义的。

术语“哒嗪基”指的是



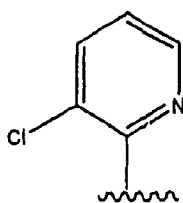
其中R₁、R₂和p如上文的式(IV)羟基亚氨基嘧啶化合物中所定义的。

术语“噻二唑基”指的是

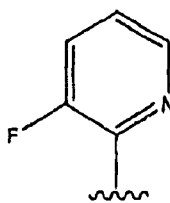


其中R₁如上文的式(I)-(IV)羟基氨基嘧啶化合物中所定义的。

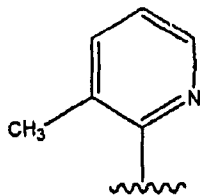
术语“2-(3-氯代吡啶基)”指的是



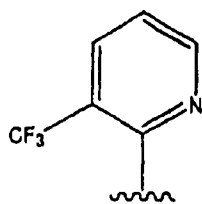
术语“2-(3-氟代吡啶基)”指的是



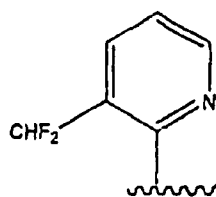
术语“2-(3-甲基吡啶基)”指的是



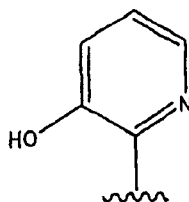
术语“2-(3-CF₃-甲基吡啶基)”指的是



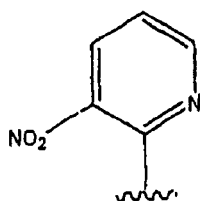
术语“2-(3- CHF_2 -吡啶基)”指的是



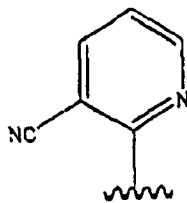
术语“2-(3-羟基吡啶基)”指的是



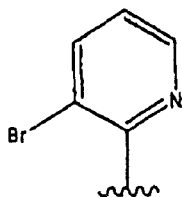
术语“2-(3-硝基吡啶基)”指的是



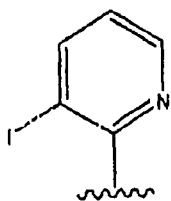
术语“2-(3-氟基吡啶基)”指的是



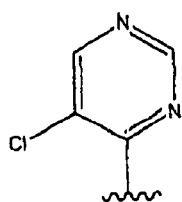
术语“2-(3-溴代吡啶基)”指的是



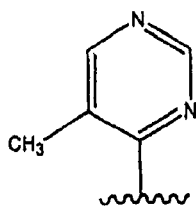
术语“2-(3-碘代吡啶基)”指的是



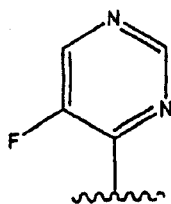
术语“4-(5-氯代嘧啶基)”指的是



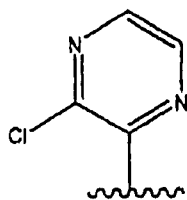
术语“4-(5-甲基嘧啶基)”指的是



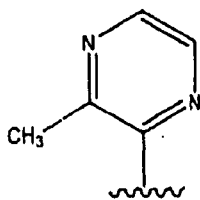
术语“4-(5-氟代嘧啶基)”指的是



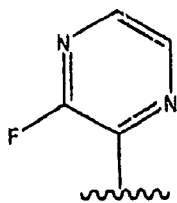
术语“2-(3-氯代吡嗪基)”指的是



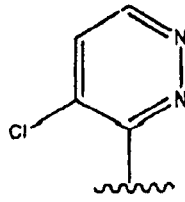
术语“2-(3-甲基吡嗪基)”指的是



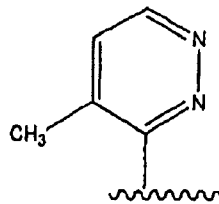
术语“2-(3-氟代吡嗪基)”指的是



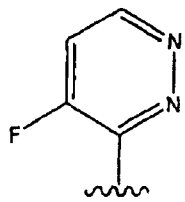
术语“3-(4-氯代吡嗪基)”指的是



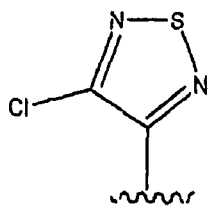
术语“3-(4-甲基吡嗪基)”指的是



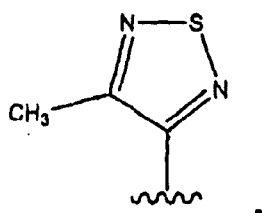
术语“3-(4-氟代吡嗪基)”指的是



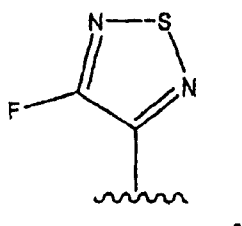
术语“5-(4-氯代噻二唑基)”指的是



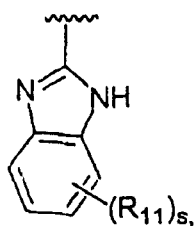
术语“5-(4-甲基噻二唑基)”指的是



术语“5-(4-氟代噻二唑基)”指的是

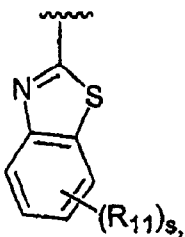


术语“苯并咪唑基”指的是



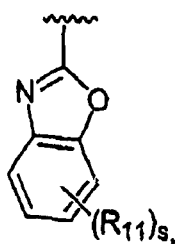
其中 R_{11} 和 s 如上文的式(VI)或(VII)羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

术语“苯并噻唑基”指的是



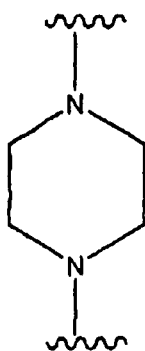
其中 R_{11} 和 s 如上文的式(VI)或(VII)羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

术语“苯并噁唑基”指的是

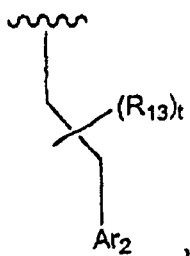


其中 R_{11} 和 s 如上文的式(VI)或(VII)羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

术语“哌嗪环”指的是

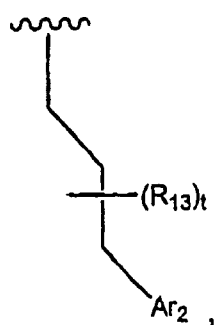


术语“苯乙基”指的是连接在 Ar_2 端基上的亚乙基，其中，亚乙基中两个氢原子中的一个或任意个任意的被一个 R_{13} 基团取代。苯乙基如下所述：



其中的 R_{13} 、 Ar_2 和 t 如上文式(VI)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

术语“苯丙基”指的是连接在 Ar_2 端基上的 n -亚丙基，其中， n -亚丙基上两个氢原子中的一个或每个都可以任意的被 R_{13} 基团取代。苯丙基如下所述：



其中的 R_{13} 、 Ar_2 和 t 如上文式(VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

术语“动物”包括，但不限于牛、猴子、黑猩猩；狒狒、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠和人类。

如此文中所述，术语“药学可接受的盐”是由酸和一种羟基亚氨基哌嗪化合物的碱性官能团诸如氨基团形成的盐。阐述性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖二酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和扑酸盐(也即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。术语“药学可接受的盐”还指由含有酸性官能团如羧酸功能团的羟基亚氨基哌嗪化合物与无机或有机碱形成的盐。适宜的碱包括但不限于碱金属诸如钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属诸如钙和镁的氢氧化物；其它金属诸如铝和锌的氢氧化物；氨和有机胺，诸如未取代或羟基-取代的单-、二-或三-烷基胺；二环己胺；三丁基胺；吡啶；N-甲基；N-乙胺；二乙胺；三乙胺；单-、双-或三-(2-羟基-低级烷基胺)诸如单-、双-或三-(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔-丁基胺、或三-(羟甲基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基低级烷基)-胺，诸如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺、或三-(2-羟乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；以及诸如精氨酸和赖氨酸等的氨基酸。

与羟基亚氨基哌嗪化合物同时出现的术语“有效量”指的是可有效治疗或预防疾病的量。

与另一治疗剂同时出现的术语“有效量”指的是可提供该治疗剂治疗效果的量。

当第一种基团被一个或多个第二基团取代时，第一基团中的一个或多个氢原子中的每一个都可以被第二基团取代。在一项实施方案中，第一基团的每个碳原子独立地被一个或两个第二基团所取代。在另一项实施方案中，第一基团的每个碳原子独立的仅被一个第二基团取代。

术语“UI”指的是小便失禁。

术语“IBD”指的是炎性肠病。

术语“IBS”指的是过敏性肠综合征。

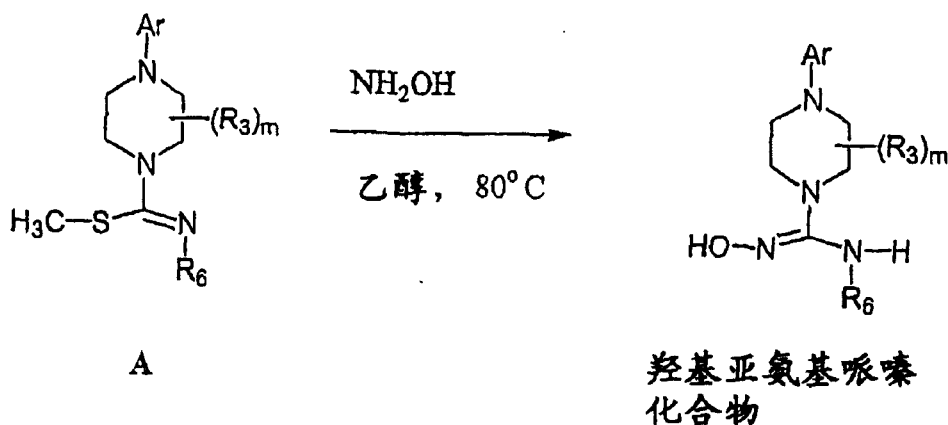
术语“ALS”指的是肌萎缩性侧索硬化症。

术语“治疗”等等包括疾病或其症状的缓解或中止。

术语“预防”等等包括避免疾病或其症状的发生。

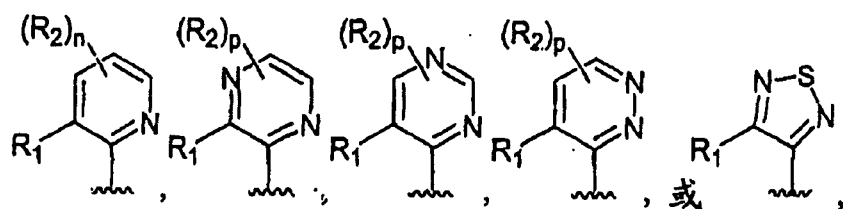
4.10 羟基亚氨基哌嗪化合物的制备方法

羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过常规有机合成方法，包括以下在流程图中的阐述性方法制备。R₁是-H的羟基亚氨基哌嗪化合物，可以通过流程图A中所述的阐述性方法获得。



流程图A

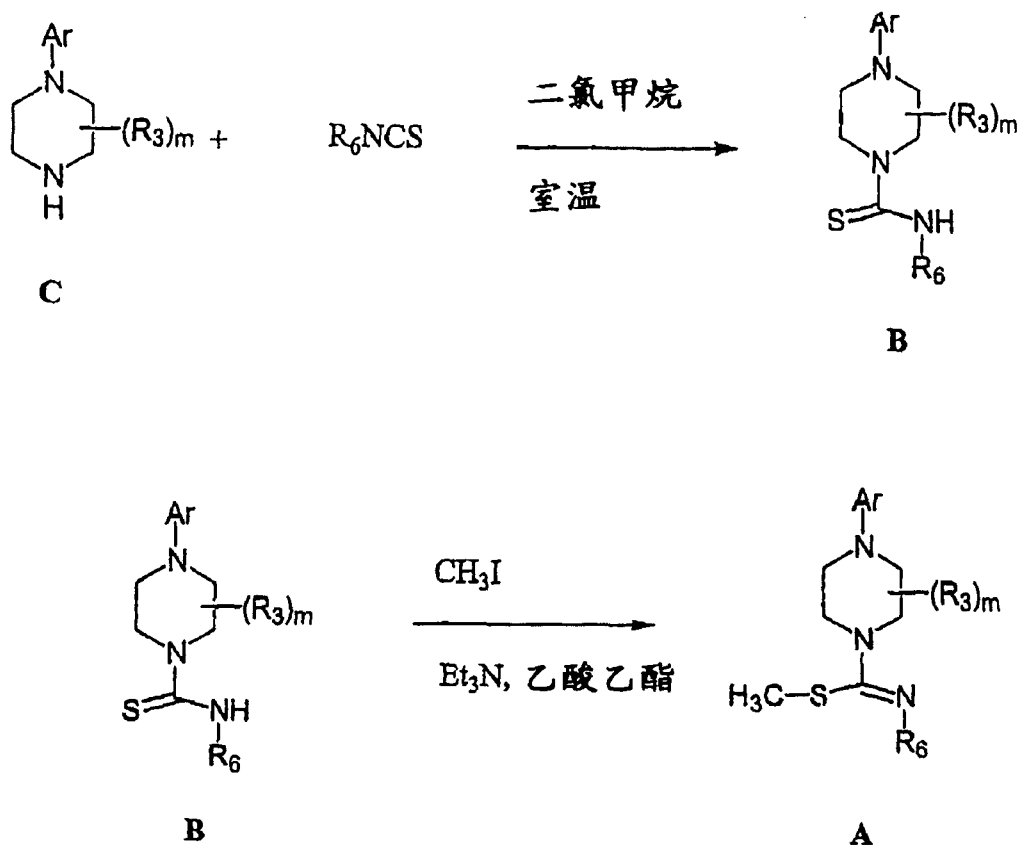
其中，R₃、R₆和m如上文羟基亚氨基哌嗪化合物所定义的，且Ar是



其中, R_1 、 R_2 、 p 如上文式(I)-(VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物中所定义的。

式A化合物(约0.3 mmol)与羟胺(水中50重量%, 约5.8 mmol)在约1.5 mL的乙醇中反应, 同时在80℃的温度下搅拌约2小时。然后, 在减压条件下浓缩混合物以获得可进行进一步纯化的羟基亚氨基哌嗪化合物。在一项实施方案中, 羟基亚氨基哌嗪化合物使用柱色谱或重结晶法纯化。

式A化合物可以通过以下所示的流程B获得:

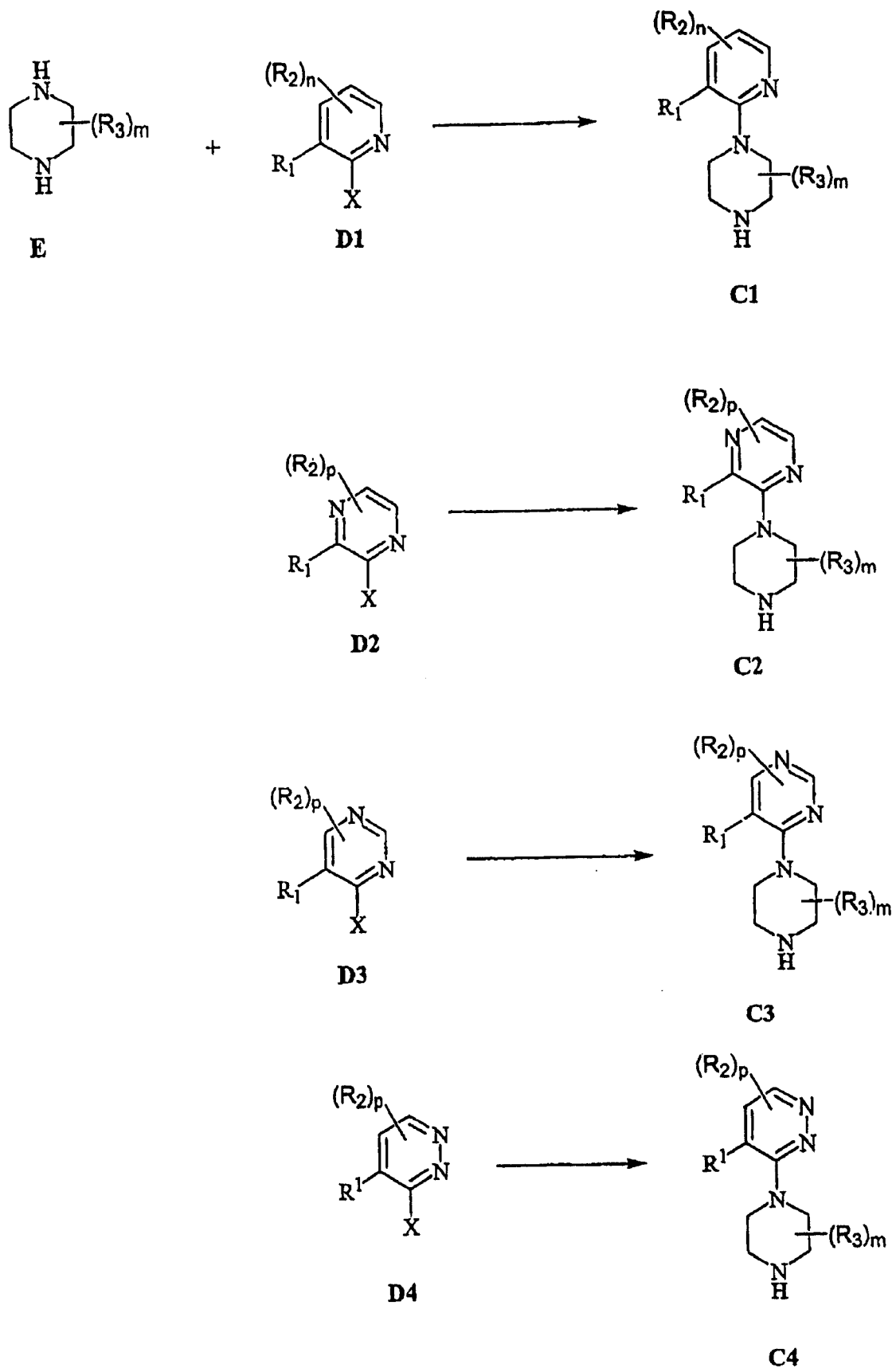


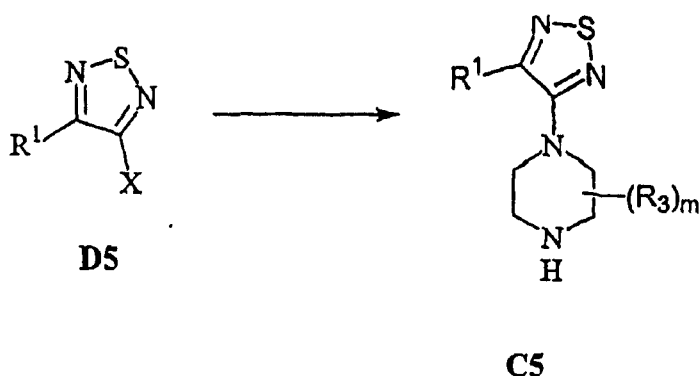
流程图B

在室温下搅拌式C化合物(约1mmol)和异硫氰酸盐(酯) R_6NCS (约1mmol)在1.5 mL的二氯甲烷中的溶液约5小时。然后,在减压条件下浓缩所得混合物以获得可进一步纯化的式B化合物。在一项实施方案中,使用柱色谱或重结晶法纯化式B化合物。然后,式B化合物(约0.6 mmol)与碘代甲烷(约0.9 mmol)在约3mL的四氢呋喃中反应,同时在室温条件下搅拌约12小时。使用减压法除去多余的碘代甲烷。然后,将三乙胺(约1.74 mmol)在约2.5 mL的乙酸乙酯中的溶液加入到混合物中,然后将混合物搅拌约2小时。然后在减压下浓缩混合物以获得可进一步纯化的式A化合物。在一项实施方案中,式A化合物使用柱色谱或重结晶法进行纯化。

如果式C化合物的Ar基团被羟基或氨基取代,或者, $-R_3$ 是羟基或氨基的时候,在式C化合物与 R_6NCS 反应之前,该羟基或氨基需使用适宜的本领域技术人员公知的保护基团进行保护。适用于羟基的适宜的保护基团包括但不限于甲醚、甲氧基甲基醚、甲氧基硫代甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、双(2-氯代乙氧基)乙基醚、四氢吡喃基醚、四氢噻喃基醚、4-甲氧基四氢吡喃基醚、甲氧基四氢噻喃基醚、四氢呋喃基醚、四氢噻吩基醚、1-乙氧基乙基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(苯基氢硒基醚)、叔-丁基醚、烯丙基醚、苯甲基醚、邻-硝基苯甲基醚、三苯基甲醚、邻-萘基联苯基甲醚、对-甲氧基二苯基甲醚、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基醚(tritylone)、三甲基甲硅烷基醚、异丙基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔-丁基二苯基甲硅烷基醚、三苄基甲硅烷基醚、三异丙基甲硅烷基醚、甲酸酯、醋酸酯、三氯乙酸酯、苯氧基乙酸酯、异丁酸酯、新戊酸酯、adamantoate ester、苯甲酸酯、2,4,6-三甲基(mesitoate)酯、碳酸甲基酯、2,2,2-三氯碳酸酯、烯丙基碳酸酯、碳酸对-硝基苯基酯、碳酸苯甲基酯、碳酸对-硝基苯甲基酯、S-苯甲基硫代碳酸酯、氨基甲酸N-苯基酯、硝酸酯、和次磺酸2,4-二硝基苯基酯(参见,如T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981))。适宜的用于氨基的保护基团包括但不限于氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙基酯、氨基甲酸9-苄基甲基酯、和氨基甲酸叔-丁基酯(T. W. Greene等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 309-405(2d ed. 1991))。

式C的化合物可以通过如下流程C中所示方法得到:





流程图C

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 、和 p 如上文式(I)-(VII)的羟基亚氨基哌嗪化合物所定义的。在一项实施方案中， X 是溴化物、氯化物、或碘化物。

在三乙胺(约30 mmol)存在的情况下，式D1-D5的化合物(约20 mmol)与式E化合物(约27.5 mmol)在15 mL的二甲亚砜中反应，任选的可进行加热24小时，以获得式C化合物。式C化合物可以从反应混合物中分离并纯化。在一项实施方案中，式C化合物使用柱色谱或重结晶法纯化。如果式E化合物被一个羟基或氨基取代，则在式D1-D5化合物进行反应之前，所述羟基或氨基可以使用适宜的保护基团、并且使用本领域技术人员公知的方法进行保护。适宜的保护基团包括但不限于上文所描述的那些基团。

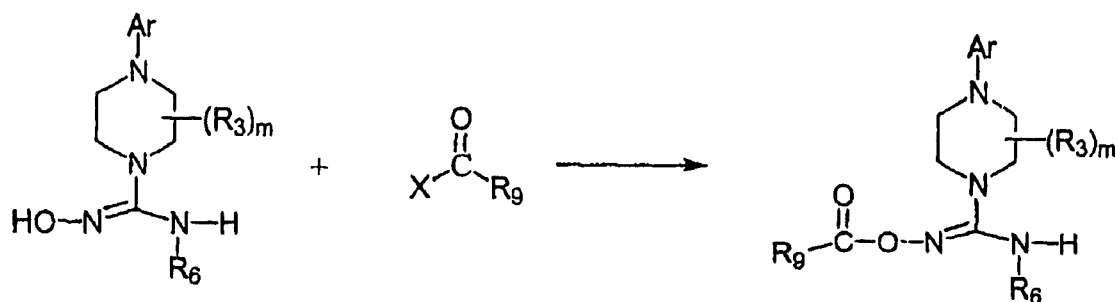
式D和E化合物是商业可得的，或者，可以通过本领域公知的方法进行制备。 m 是0的式E化合物可从Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com) 商购得到。

异硫氰酸盐酯， $R_1\text{NCS}$ 可以商购得到，或者，可以通过本领域公知的方法制备得到(参见，如J. March, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure* 417, 429, 670, 904, and 930(4th ed. 1992))。

R_1 是 $-(C_1-C_{10})$ 烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过如下方法得到：溶解于二甲基甲酰胺(约1.5 mL)中的 R_1 为 $-H$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物(约0.2 mmol，可以如上文所述的制备)与NaH(60重量%，约0.21 mmol)反应，同时搅拌约0.5小时。然后，向所得混合物中加入 $-(C_1-C_{10})$ 烷基卤化物(约0.2 mmol)，例如，碘代甲烷，所得混合物搅拌约4小时。

然后, 所得混合物用水熄灭反应, 并用乙醚萃取, 干燥有机层, 并且, 在减压条件下除去溶剂获得 R_4 为 $-(C_1-C_{10})$ 烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物。 R_4 为 $-(C_1-C_{10})$ 烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物然后可以进一步的纯化。在一项实施方案中, R_4 为 $-(C_1-C_{10})$ 烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物使用柱色谱或重结晶法进行纯化。如果 R_4 为 $-H$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物被羟基或氨基取代, 则在与 $-(C_1-C_{10})$ 烷基卤化物进行反应之前, 所述羟基或氨基可以使用适宜的保护基团, 使用本领域技术人员公知的方法进行保护。适宜的保护基团包括但不限于上文所描述的那些基团。

R_4 为 $-C(O)R_9$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过将 R_4 为 $-H$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物与通式为 $X-C(O)R_9$ 的酰基卤进行反应获得, 其中的 X 和 R_9 如上文所定义, 如流程图D所示。



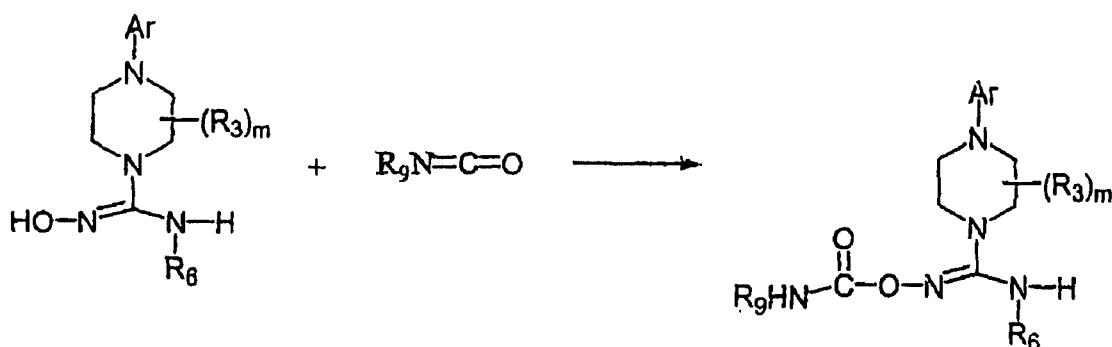
流程图D

其中 X 是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$, 且 Ar 、 R_3 、 R_6 、 R_9 和 m 如上文所定义。如果 R_4 为 $-H$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物的 Ar 基团被羟基或氨基取代, 或者, $-R_3$ 是羟基或氨基, 则在与通式 $X-C(O)R_9$ 的酰基卤进行反应之前, 所述羟基或氨基需使用适宜的保护基团, 使用本领域技术人员公知的方法进行保护。适宜的保护基团包括但不限于上文所述的基团。

酰基氯与胺耦合的代表性步骤可见于T. R. Herrin等人, *J. Med. Chem.* 1216-1223(1975)。制备酰基卤的方法是本领域技术人员公知的, 并且描述于J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms and Structure* 437-8(4th ed. 1992)之中。例如, 酰基卤可以通过将羧酸与亚硫酸氯、亚硫酸溴、亚硫酸碘反应得到。酰基氯可以通过将羧酸与三氯化磷或三溴化磷反应得到。酰基氯可以通

过将羧酸与 Ph_3P 在四氯化碳中反应得到。酰基氟可以通过将羧酸与氟尿酰氟反应得到。

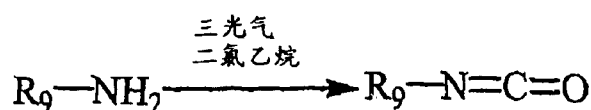
R_4 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过将 R_4 为 $-\text{H}$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物与异氰酸盐(酯), $\text{R}_9-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, 在适宜的溶剂例如甲苯中, 在适宜的温度例如回流温度下反应, 以获得 R_4 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_9$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物, 如流程图E所示:



流程图E

其中 Ar 、 R_1 、 R_6 、 R_9 和 m 如上文所定义。如果 R_4 是 $-\text{H}$ 的羟基亚氨基哌嗪化合物中的 Ar 被羟基或氨基取代, 或者, $-\text{R}_3$ 是羟基或氨基, 则在其与通式 $\text{R}_9-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 的异氰酸盐(或酯)进行反应之前, 所述羟基或氨基需使用适宜的保护基团, 使用本领域技术人员公知的方法进行保护。适宜的保护基团包括但不限于上文所述的基团。

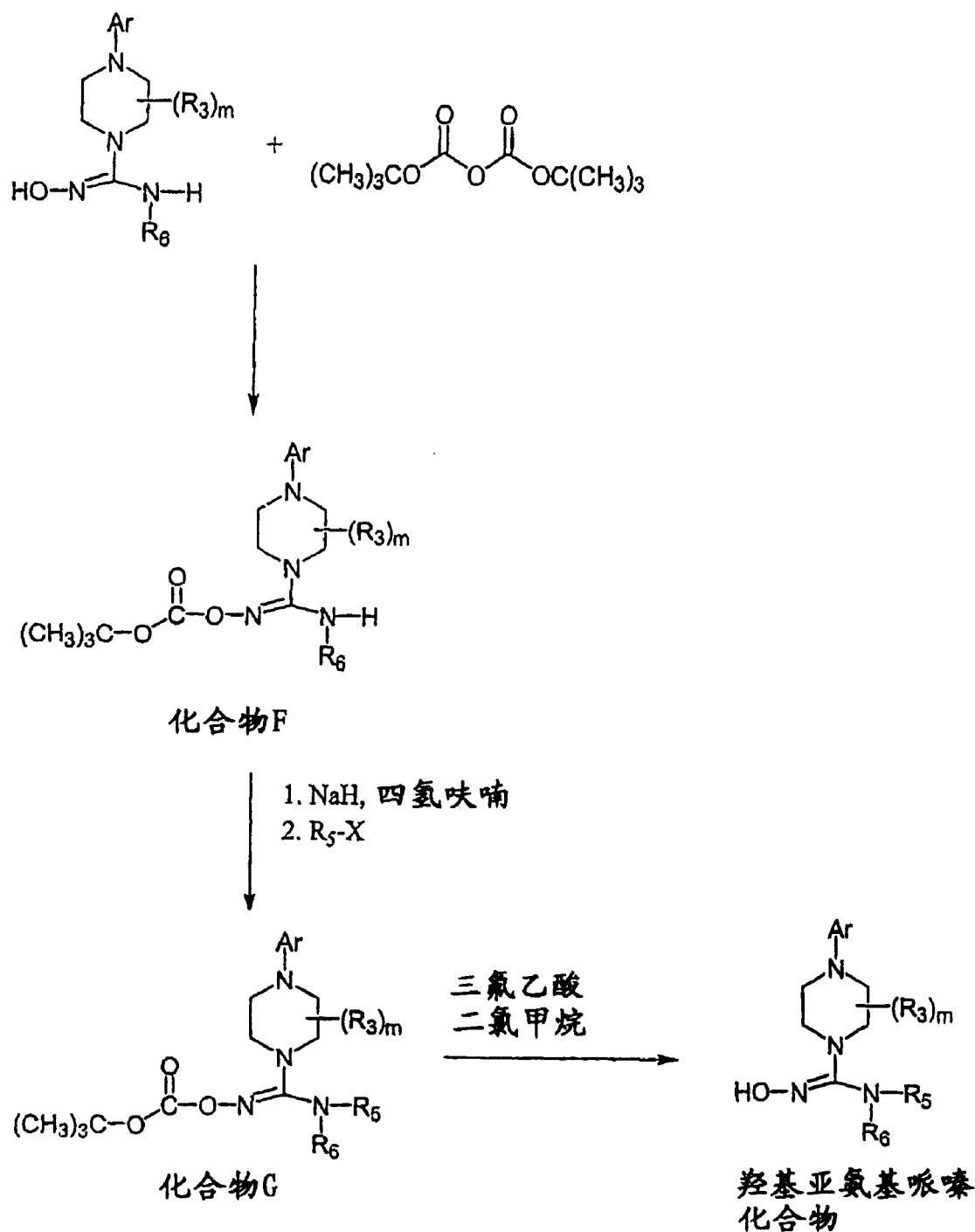
异氰酸盐(酯) $\text{R}_9-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 是商业可得的, 或者可以通过公知的方法将 R_9NH_2 与碳酰氟相反应获得(参见, 如H. Eckert等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26: 894(1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; *Chem Abstr.* 106: 4294d(1987); 和L. Contarca等人, *Synthesis* 553-576(1996))。例如胺类, R_9-NH_2 , 可以与三碳酰氟在二氯甲烷中反应, 如以下流程图F所示。



流程图F

一般地，在室温下，三碳酰氯(0.3当量)在1,2-二氯乙烷(0.3 M)中的溶液缓慢的加入到搅拌后的 R_1NH_2 (1.0当量)在1,2-二氯乙烷(0.3 M)中的溶液中。然后，反应混合物在室温下搅拌约10分钟，然后将温度升至约70℃。在70℃下搅拌约3小时之后，将反应混合物冷却至室温，过滤，浓缩滤液以得到所需的异氰酸盐(酯)。

R_5 为 $-(C_1-C_{10})$ 烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物可通过以下流程图G所示的方法得到：



流程图G

其中的Ar、R₃、R₆和m如上文所定义；X是-Cl、-Br、-I或-F；且R₅-(C₁-C₁₀)烷基。

在二甲基氨基吡啶存在的情况下，R₄是-H且R₅是-H的羟基亚氨基哌嗪化合物与二-叔-丁基碳酸氢酯在二氯甲烷中反应，根据公知的技术以获得式F的化合物。然后，式F的化合物与氯化钠在四氢呋喃中反应，然后与烷基卤化物R₅-X（其中R₅是-(C₁-C₁₀)烷基且X是-Cl、-Br、-I或-F）反应以得到通式G的化合物。根据公知的方法，通式G的化合物然后与三氟醋酸在二氯甲烷中反应以得到R₅是-(C₁-C₁₀)烷基的羟基亚氨基哌嗪化合物。

式VI-VII的羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过与流程图A-G相似的方法得到，其中流程图B中的异硫氰酸盐（酯）R₆NCS中的R₆是苯乙基或苯丙基。

某些羟基亚氨基哌嗪化合物可含有一个或多个不对称中心，因此，可以不同的对映异构体和非对映异构体形式存在。

羟基亚氨基哌嗪化合物旋光异构体或非对映异构体的形式存在。相应的，本发明包括羟基亚氨基哌嗪化合物以及此处所描述的以旋光异构体、非对映异构体、和它们的混合物，包括外消旋混合物形式的化合物的用途。

此外，羟基亚氨基哌嗪化合物的一个或多个氢、碳或其它原子可以被氘、碳或其它原子的同位素替代。所述包含在本发明中的化合物在药代动力学和结合测试中用作研究和诊断的工具。

4.11 羟基亚氨基哌嗪化合物的治疗用途

根据本发明，羟基亚氨基哌嗪化合物向由此治疗或预防疾病需要的动物给药。

在一项实施方案中，有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防任一通过抑制VR1可被治疗或预防的疾病。通过抑制VR1可被治疗或预防的疾病的例子包括但不限于疼痛、UI、溃疡、IBD和IBS。

在另一项实施方案中，有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防任何通过抑制mGluR5而可被治疗或预防的疾病。通过抑制mGluR5而可被治疗或预防的疾病的例子包括但不限于疼痛、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森氏综合征、焦虑、骚痒症和精神病。

在另一项实施方案中，有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防任何通过抑制mGluR1而可被治疗或预防的疾病。通过抑制mGluR1而可被治疗或预防的疾病的例子包括但不限于疼痛、UI、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森氏综合征、焦虑、癫痫症、中风、癫痫发作、骚痒症、精神病、认知紊乱、记忆受损、脑功能受限、亨廷顿舞蹈症、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍和抑郁。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防急性或慢性疼痛。使用羟基亚氨基哌嗪化合物可被治疗或预防的疼痛的例子包括但不限于癌症疼痛、脑疼痛、分娩痛、心肌梗塞痛、胰腺痛、腹绞痛、术后-疼痛、头痛、肌肉痛、关节炎疼痛和与牙周疾病，包括牙龈炎和牙周病相关的疼痛。

进行治疗或预防的疼痛可与炎症疾病相关的炎症相关，其可在体内的炎症处发生，以及，其可以是局部炎症应答和/或系统性炎症。例如，“亚苯基化合物”可用于治疗或预防与炎症疾病相关的疼痛，包括但不限于：器官移植排斥；由器官移植导致的再氧合损伤(see Grupp 等人, *J. Mol. Cell Cardiol.* 31: 297-303 (1999))包括但不限于，心、肺、肝或肾移植；关节处的慢性炎症，包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和与骨再吸收增加相关的骨疾病；肠炎，诸如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴特雷综合症、和克罗恩病；肺炎诸如哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性气官疾病；眼睛炎症，包括角膜营养障碍、沙眼、盘尾丝虫病、眼色素层炎、交感性眼炎和眼内炎；牙龈慢性炎症，包括牙龈炎和牙周病；肺结核；麻风病；肾的炎症疾病包括尿毒症并发症、肾小球性肾炎和肾病变；皮肤炎症性疾病包括硬化性皮炎、牛皮癣和湿疹；中枢神经系统炎症，包括神经系统慢性脱髓鞘疾病、多发性硬化、AIDS-相关的神经变性和阿耳茨海默疾病、感染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症和病毒性或自体免疫性脑炎；自主免疫性疾病，包括I型和II型糖尿病；糖尿病性并发症，包括但不限于，糖尿病内障、青光眼、视网膜病、肾病(诸如微白蛋白尿症和行进性糖尿病肾病)、多神经病、单一神经病变、自主性神经病、脚坏疽、动脉硬化性冠状动脉疾病、外周动脉疾病、非酮症 血糖过多-高渗性昏迷、足部溃疡、关节问题和皮

肤和粘膜并发症(诸如感染、腔点、念珠菌感染或糖尿病脂性渐进性坏死);免疫-复合物血管炎和系统性红斑狼疮(SLE);心脏病炎症,诸如心肌病、缺血性心脏病、血胆固醇过多和动脉粥样硬化;以及,各种其它具有明显的炎性成分的疾病,包括先兆子痫、慢性肝衰竭、脑、脊髓外伤和癌症。亚苯基化合物也可用于抑制、治疗或预防与炎症性疾病有关的疼痛,例如,身体的全身性炎症、例如革兰氏阴性或阳性菌休克、出血性或过敏性休克、或者由促炎性细胞因子应答引起的癌症化疗诱导的休克,例如,与促炎性细胞因子相关的休克。所述休克可以被例如,用于治疗癌症的化疗试剂所诱导。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防UI。可使用羟基亚氨基哌嗪化合物进行治疗或预防的UI的例子包括但不限于,欲望性尿失禁、压迫性尿失禁、溢流性尿失禁、神经源性失禁、和完全性失禁。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防溃疡。可用羟基亚氨基哌嗪化合物治疗或预防的溃疡的例子包括但不限于,十二指肠溃疡、胃溃疡、边缘性溃疡、食管溃疡和应激性溃疡。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防IBD,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防IBS。可用羟基亚氨基哌嗪化合物进行治疗的IBS的例子包括但不限于,痉挛性结肠型IBS和便秘-为主的IBS。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防成瘾型紊乱,包括但不限于,进食紊乱、冲动控制紊乱、酒精-相关的紊乱、尼古丁-相关的紊乱、安非他命-相关的紊乱、大麻-相关的紊乱、可卡因-相关的紊乱、迷幻药-相关的紊乱、吸入剂-相关的紊乱、和鸦片样-相关的紊乱,所有上述紊乱的亚型示于下文:

进食紊乱包括但不限于,易饿病,非催泻型;易饿病,催泻型;厌食;以及非特指型食欲过盛(NOS)。

冲动控制紊乱包括但不限于,间歇性发作紊乱、盗窃癖、放火癖、病态性赌博、拔毛癖、和非特指性冲动控制紊乱(NOS)。

酒精-相关的紊乱包括但不限于,伴有幻想的酒精-诱导型精神障碍、酒精滥用、酒精中毒、酒精戒断症状、酒精中毒性妄想症、酒精戒断妄想症、酒精诱导的顽固性痴呆、酒精-诱导型顽固性遗忘症、酒

精依赖、伴随幻觉的酒精-诱导型精神障碍、酒精-诱导型情绪紊乱、酒精-诱导型焦虑紊乱、酒精-诱导型性功能障碍、酒精-诱导型睡眠障碍、非特指性酒精-相关的紊乱(NOS)、酒精中毒和酒精戒断。

尼古丁-相关的紊乱包括但不限于，尼古丁依赖、尼古丁戒断、和非特指性尼古丁-相关的紊乱(NOS)。

安非他命-相关的紊乱包括但不限于，安非他命依赖、安非他命滥用、安非他命中毒、安非他命戒断、安非他命中毒性谵妄、伴随幻想的安非他命-诱导的精神障碍、伴随幻觉的安非他命-诱导的精神障碍、安非他命-诱导的情绪紊乱、安非他命-诱导的焦虑、安非他命-诱导的性功能障碍、安非他命-诱导的睡眠障碍、非特指性安非他命相关的紊乱(NOS)、安非他命中毒、和安非他命戒断。

大麻-相关的紊乱包括但不限于，大麻依赖、大麻滥用、大麻中毒、大麻中毒性谵妄、伴随幻想的大麻-诱导型紊乱、伴随幻觉的大麻-诱导的精神障碍、大麻-诱导的焦虑、非特指性大麻相关的紊乱(NOS)和大麻中毒。

可卡因-相关的紊乱包括但不限于，可卡因依赖、可卡因滥用、可卡因中毒、可卡因戒断、可卡因中毒性谵妄、伴随幻想的可卡因-诱导的紊乱、伴随幻觉的可卡因-诱导的精神障碍、可卡因-诱导的情绪紊乱、可卡因-诱导的焦虑、可卡因-诱导的性功能障碍、可卡因-诱导的睡眠障碍、非特指性可卡因相关的紊乱(NOS)、可卡因中毒、和可卡因戒断。

迷幻剂-相关的紊乱包括但不限于，迷幻剂依赖、迷幻剂滥用、迷幻剂中毒、迷幻剂戒断、迷幻剂中毒性谵妄、伴随幻想的迷幻剂-诱导的精神障碍、伴随幻觉的迷幻剂-诱导的精神障碍、迷幻剂-诱导的情绪紊乱、迷幻剂-诱导的焦虑、迷幻剂-诱导的性功能障碍、迷幻剂-诱导的睡眠障碍、非特指性迷幻剂相关的紊乱(NOS)、迷幻剂中毒、和迷幻剂顽固性感知紊乱(幻觉重现)。

吸入剂-相关的紊乱包括但不限于，吸入剂依赖、吸入剂滥用、吸入剂中毒、吸入剂中毒性谵妄、伴随幻想的吸入剂-诱导的精神障碍、伴随幻觉的吸入剂-诱导的精神障碍、吸入剂-诱导的焦虑、非特指性吸入剂相关的紊乱(NOS)、和吸入剂中毒。

鸦片样-相关的紊乱包括但不限于，鸦片样依赖、鸦片样滥用、鸦

片样中毒、鸦片样中毒性谵妄、伴随幻想的鸦片样-诱导的精神障碍、伴随幻觉的鸦片样-诱导的精神障碍、鸦片样-诱导的焦虑、非特指性鸦片样相关的紊乱(NOS)、鸦片样中毒和鸦片样戒断。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防帕金森氏病和帕金森氏综合征以及与帕金森氏病和帕金森氏综合征相关的症状，包括但不限于，运动过慢、肌强直、静止性震颤、和体位平衡损伤。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防常规焦虑或重度焦虑以及与焦虑相关的症状，包括但不限于，坐立不安；紧张；心动过速；呼吸困难；抑郁，包括慢性“神经性”抑郁；惊恐性障碍；广场恐怖症和其它特定的恐慌症；进食紊乱和人格障碍。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防癫痫症，包括但不限于，部分癫痫症、一般性癫痫症、和与癫痫症相关的症状，包括但不限于，单纯性部分癫痫发作、杰克逊癫痫发作、复合性部分(精神运动性)癫痫发作、惊厥性癫痫发作(癫痫大发作或强直性-阵挛性癫痫发作)、癫痫小发作(缺失性)癫痫发作、和癫痫持续状态。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防中风，包括但不限于，缺血性中风和出血性中风。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防癫痫发作，包括但不限于，婴儿性痉挛、发热性癫痫发作和癫痫性癫痫发作。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防瘙痒症，包括但不限于，由皮肤干燥引起的瘙痒症、疥疮、皮炎、疱疹、遗传性过敏性皮炎、外阴瘙痒 et ani、粟粒疹、虫咬、虱病、接触性皮炎、药物反应、荨麻疹、荨麻疹性妊娠疹、牛皮癣、扁平苔藓、单纯慢性苔藓、剥落性皮炎毛囊炎、大疱性类天疱疮或纤维性皮炎。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防精神病，包括但不限于，精神分裂症，包括偏执狂性精神分裂症、青春期痴呆或紊乱性精神分裂症、紧张性精神分裂症、未分化性精神分裂症、阴性或缺乏亚型精神分裂症、和非-缺乏性精神分裂症；妄想症，包括erotomaniac亚型妄想性精神障碍、夸大亚型妄想症、嫉妒亚型妄想症、色情狂亚型妄想症和躯体亚型妄想症和单纯性精神病。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防认知紊乱，包括但不限于，妄想和痴呆诸如多-梗死性痴呆、拳击员痴呆、AIDS引起的痴呆和

阿耳茨海默症引起的痴呆。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防记忆损伤，包括但不限于，分离性遗忘症和分离性漫游。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防脑功能受限，包括但不限于，由手术或器官移植、脑血供应受限、脊髓损伤、头损伤、缺氧、强心剂停止、或低血糖引起的脑功能受限。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防亨廷顿舞蹈病。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防ALS。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防视网膜病，包括但不限于，动脉硬化性视网膜病、糖尿病动脉硬化性视网膜病、高血压视网膜病、非-增殖性视网膜病、和增殖性视网膜病。羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防肌肉痉挛。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防偏头痛包括但不限于，无先兆型偏头痛（“普通偏头痛”）、有先兆的偏头痛（“经典型偏头痛”）、无头痛性偏头痛、基底性偏头痛、家族偏瘫性偏头痛、偏头痛性梗死和先兆延长肠性偏头痛。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防呕吐，包括但不限于，恶心呕吐、干性呕吐（干呕）和反胃。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防运动障碍，包括但不限于，迟发性运动障碍和胆汁性运动障碍。

羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防抑郁，包括但不限于，严重抑郁和双相性精神障碍。

为了不被理论所束缚，申请人相信，羟基亚氨基哌嗪化合物是VR1拮抗剂。

本发明还涉及抑制细胞内VR1功能的方法，包括，将能表达VR1的细胞与一定量的可有效抑制细胞内VR1功能的羟基亚氨基哌嗪化合物相接触。该方法可以在体外使用，例如，作为一种选择可表达VR1细胞的测试，因此可作为选择可用于治疗或预防疼痛、IJI、溃疡、IBD或IBS的化合物的测试的一部分。该方法同样可用于动物（例如人体）体内抑制细胞内的VR1功能，通过将动物细胞与有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物相接触。在一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的疼痛。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此

需要的动物的UI。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的溃疡。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的IBD。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的IBS。

含有可表达VR1的细胞的组织的实例包括但不限于，神经元、大脑、肾脏、膀胱上皮和膀胱组织。分析可表达VR1细胞的方法是本领域公知的。

为了不被理论所束缚，申请人认为羟基亚氨基哌嗪化合物是mGluR5拮抗剂。

本发明进一步的涉及抑制细胞内mGluR5功能的方法，包括将能表达mGluR5的细胞与一定量的可有效抑制细胞内mGluR5功能的羟基亚氨基哌嗪化合物相接触。该方法可用于体外，例如，作为选择可表达mGluR5细胞的测试，相应的，可用于作为选择可用于治疗或预防疼痛、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森氏综合征、焦虑、骚痒症或精神病化合物的测试的一部分。该方法同样可用于动物(例如人体)体内抑制细胞内的mGluR5功能，通过将动物细胞与有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物相接触。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的疼痛。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的成瘾型紊乱。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏病。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏综合征。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的焦虑。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的骚痒症。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的精神病。

可表达mGluR5的细胞的例子是神经元和中枢神经系统，特别是大脑，更特别的是在伏核中的神经胶质细胞。测定可表达mGluR5的细胞的方法是本领域公知的。

为了不被理论所束缚，申请人认为羟基亚氨基哌嗪化合物是mGluR1拮抗剂。

本发明进一步的涉及抑制细胞内mGluR1功能的方法，包括将能表达mGluR1的细胞与一定量的可有效抑制细胞内mGluR1功能的羟基亚氨基

基哌嗪化合物相接触。该方法可用于体外，例如，作为选择可表达 mGluR1 细胞的测试，相应的，可用于作为选择可用于治疗或预防疼痛、UI、成瘾型紊乱、帕金森氏病、帕金森氏综合征、焦虑、癫痫症、中风、癫痫发作、骚痒症、精神病、认知紊乱、记忆受损、脑功能受限、亨廷顿舞蹈症、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍、或抑郁的化合物测试的一部分。该方法同样可用于动物（例如人体）体内抑制细胞内的 mGluR1 功能，通过将动物细胞与有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物相接触。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的疼痛。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的 UI。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的成瘾型紊乱。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏病。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏综合征。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的焦虑。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的癫痫。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的中风。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的癫痫发作，在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的骚痒症。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的精神病。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的认知紊乱。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的记忆受损。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的脑功能受限。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的亨廷顿舞蹈症。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的 ALS。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的痴呆。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的视网膜病。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的肌肉痉挛。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的偏头痛。在另一项实施方案中，该方法用于治疗、预防或抑制有此需要的动物的的呕吐。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的运动障

碍。在另一项实施方案中，该方法可用于治疗或预防有此需要的动物的抑郁。

可表达mGluR1的细胞的例子包括但不限于，小脑浦肯野(氏)神经元细胞、浦肯野(氏)细胞体(punctate)、小脑脊髓细胞；嗅球小球的神经元和向神经细胞；犬脑皮层浅层细胞；海马细胞；丘脑细胞；上丘细胞；脊柱三叉神经核细胞。用于检测可表达mGluR1的细胞的方法是本领域公知的。

4.11.1 治疗性/预防性给药以及本发明组合物

根据其活性，羟基亚氨基哌嗪化合物可有利的用于兽药和人的药物。如上文所述，羟基亚氨基哌嗪化合物可用于治疗或预防有此需要的动物的疾病。

当向动物给药时，羟基亚氨基哌嗪化合物可作为组合物的组分给药，该组合物可含有药学可接受的载体或赋形剂。本发明的含有羟基亚氨基哌嗪化合物的组合物，可以口服给药。本发明羟基亚氨基哌嗪化合物也可以任何其它的常规途径给药，例如，通过输注或丸块注射、通过上皮或粘膜皮肤衬(例如，口服、直肠和粘膜内等等)吸收，并且，可以与其它的生物活性成分一同给药。给药可以是全身性或局部的。各种给药系统都是公知的，诸如脂质体、微粒、微囊、胶囊等等，并且，可用于给药羟基亚氨基哌嗪化合物。

给药方法包括但不限于，皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口腔、舌下、脑内、阴道内、经皮、直肠、吸入、或者，局部，特别的是耳朵、鼻子、眼睛或皮肤给药。给药方式遵医嘱。在多数情况下，给药的结果是将羟基亚氨基哌嗪化合物释放到血流中。

在特定的实施方式中，需要局部的给予羟基亚氨基哌嗪化合物。这可以通过，例如(并非限制)通过在手术期间局部输注，局部应用，例如在术后与创伤敷料联用，通过注射，通过导管，通过栓剂或灌肠法，或者通过植入物手段实施，所述植入物可以是多孔、非多孔或凝胶性材料，包括薄膜诸如sialastic membranes或纤维。

在某些实施方案中，可通过任一合适的途径将羟基亚氨基哌嗪化合物导入到中枢神经系统或胃肠道中，包括心室内、鞘内和硬膜外注

射和灌肠法。脑室内注射可以通过脑室内导管进行，例如，连接到一种贮器，诸如Ommaya 贮器上。

肺部给药可以使用，例如通过使用吸入剂或喷雾器、以及含有雾化剂的制剂，或者通过灌流碳氟化合物或合成的肺部表面活性剂。在某些实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可与常规粘合剂和赋形剂诸如甘油三酯制成栓剂。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可在囊泡，特别是脂质体中给药(参见Langer, *Science* 249: 1527-1533(1990)和Treat等人, *Liposomes in The Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327和353-365(1989))。

在另一个实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可通过一个控释系统或缓释系统给药(参见，如Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138(1984))。公开于Langer, *Science* 249: 1527-1533(1990)的综述中的其它的控释或缓释系统都可使用。在一项实施方案中，可使用一种泵(Langer, *Science* 249: 1527-1533(1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201(1987); Buchwald 等人, *Surgery* 88 : 507(1980); 和Saudek 等人, *N. Engl. J. Med.* 321: 574(1989))。在另一项实施方案中，可以使用聚合性材料(参见 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); Levy 等人, *Science* 228: 190 (1985); During 等人, *Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); 和Howard 等人, *J. Neurosurg.* 71: 105(1989))。在另一项实施方案中，控释或缓释系统可置于接近羟基亚氨基哌嗪化合物的靶向，例如脊柱、大脑或胃肠道，由此可以获得仅仅是系统性剂量的一部分。

本发明组合物可任选的包括适宜量的药学可接受的赋形剂，用于形成适宜给动物给药的剂型。所述药学赋形剂可以是液体的，诸如水或油，包括石油、动物油、植物油或合成源的，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等。药物赋形剂可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素等等。此外，辅剂、稳定

剂、增稠剂、润滑剂和着色剂都可以使用。在一项实施方案中，药学可接受的赋形剂在给予动物的时候是无菌的。当羟基亚氨基哌嗪化合物为静脉给药时，水是特别有用的赋形剂。盐水和水性葡萄糖和甘油溶液都可作为液体赋形剂使用，特别是作为注射溶液使用。适宜的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩粉、二氧化硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、盐酸钠、干性脱脂乳、甘油、聚乙二醇、水、乙醇等等。如有需要，本发明组合物可含有微量的湿润剂或乳化剂，或pH缓冲剂。

本发明组合物可以是溶液、悬浮液、乳液、片剂、小丸、小片、胶囊、含液体的胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、乳剂、气溶胶、喷剂、悬浮液或任一适宜使用的形式。在一项实施方案中，组合物为胶囊的形式(参见，如美国专利号5,698,155)。其它药物赋形剂的适宜的例子描述于*Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676(Alfonso R. Gennaro ed., 1. 9th ed. 1995)，此处引入作为参考。

在一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可根据给药方式制成适于人类口服给药的组合物。用于口服给药的组合物可以是例如片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉末剂、乳液、胶粘剂、糖浆剂或酞剂。口服给药的组合物可含有一种或多种试剂，例如，甜味剂诸如果糖、阿司巴坦或糖精；矫味剂诸如薄荷、冬青树或樱桃油；着色剂；和防腐剂，用以提供可靠的药物制剂。进而，当为片剂或小丸时，组合物可以进行包衣以延缓在胃肠道的崩解和吸收，由此提供一种在延长时间内的缓释作用。选择性的环绕渗透活性组分的渗透膜也适于口服给药的组合物。在后者平台中，环绕着胶囊的环境流体被渗透活性组分所吸收，其通过小孔溶胀以替换试剂或试剂组分。所述给药平台可提供基本上为零级的释放曲线，而快速释放的曲线是短刺状的。可以使用延时物质诸如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可以包括标准的赋形剂诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一项实施方案中，赋形剂是药用级别的。

在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可以制成供静脉给药的形式。一般地，静脉给药组合物包含无菌等渗的水性缓冲剂。如有需要，组合物也可含有加溶剂。静脉给药组合物可任选的含有局部麻醉剂诸如利多卡因以减轻注射点的疼痛。通常，组分可以单个剂型

单独或者混合给药，例如，作为冻干粉末或者不含水的浓缩物在熔融封缄容器诸如指示活性成分的安瓿或小袋中使用。当羟基亚氨基哌嗪化合物通过输注给药时，它们可以分散在，例如，含有无菌药物级水或盐水的输注瓶中。当羟基亚氨基哌嗪化合物是注射给药时，需提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿以在给药前混合成分。

羟基亚氨基哌嗪化合物可以通过本领域普通技术人员公知的控释或缓释装置给药。它们的例子包括但不限于公开于美国专利号 3,845,770； 3,916,899； 3,536,809； 3,598,123； 4,008,719； 5,674,533； 5,059,595； 5,591,767； 5,120,548； 5,073,543； 5,639,476； 5,354,556和5,733,566中的内容，每一专利都在此引入作为参考。所述剂型可使用可提供控释或缓释性能的一种或多种活性成分，例如羟丙甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球、或它们的混合以提供所需的各种比例的释放曲线。本领域普通技术人员公知的适宜的控释或缓释制剂(包括那些公开于此的制剂)可进行选择与本发明活性成分使用。由此，本发明包括适于口服给药的单个单元剂型诸如，但不限于片剂、胶囊、软胶囊和适于控释或缓释的片剂。

控释或缓释的组合物比非控释或缓释药物具有普通的改进的药物疗效。在一项实施方案中，控释或缓释的组合物含有微量的羟基亚氨基哌嗪化合物以在最短的时间内治疗或预防疾病。控释或缓释的组组合物的优点包括药物活性增加、给药频率减少和患者顺应性增加。此外，控释或缓释的组合物可有利的影响起效时间或者其它性质，诸如羟基亚氨基哌嗪化合物的血药浓度，并且可以减少副作用的产生。

控释或缓释的组合物最初可释放一定量的羟基亚氨基哌嗪化合物，从而可迅速的产生所需的治疗或预防效果，并且可逐渐且连续的释放其它量的羟基亚氨基哌嗪化合物以在一段延迟的时间内维持此治疗或预防效果的水平。为了维持羟基亚氨基哌嗪化合物在体内的持续效果，羟基亚氨基哌嗪化合物可以从剂型中以可替代被代谢并从体内排泄的羟基亚氨基哌嗪化合物的速率释放。活性成分的控释或缓释可以被各种情况刺激，包括但不限于，pH的改变、温度的改变、酶的浓度或利用度、水的浓度或利用度或者其它的生理条件或化合物。

可有效治疗或预防疾病的羟基亚氨基哌嗪化合物的量可以通过标

准的临床技术进行确定。此外，可任选的使用体外或体内测试以帮助鉴别最佳的剂量范围。使用的精确剂量根据给药途径、疾病的严重程度来确定，并且可以根据医生的判断和/或每种动物的环境来进行确定。然而，适宜的有效剂量约为0.01 mg/kg体重至约2500 mg/kg体重，一般的约为100 mg/kg体重或更少。在一项实施方案中，有效剂量为约0.01 mg/kg体重至约100 mg/kg体重的羟基亚氨基哌嗪化合物，在另一项实施方案中，为约0.020 mg/kg体重至约50 mg/kg体重，在另一项实施方案中，约为0.025 mg/kg体重至约20 mg/kg体重。在一项实施方案中，约每24小时给药有效剂量直至疾病有所减轻。在另一项实施方案中，约每12小时给药有效量直至疾病减轻。在另一项实施方案中，约每8小时给予有效剂量直至疾病减轻。在另一项实施方案中，约每6小时给予有效剂量直至疾病减轻。在另一项实施方案中，约每4小时给予有效剂量直至疾病减轻。此文所描述的有效剂量指的是总给药量；也即，如果给予超过一种的羟基亚氨基哌嗪化合物，有效量指的是总的给药量。

当可表达VRI、mGluR5或mGluR1的细胞在体外与羟基亚氨基哌嗪化合物相接触时，可抑制细胞内VR1、mGluR5或GluR1受体功能的有效剂量一般为约0.01 μg/L至约5 mg/L，在一项实施方案中，约为0.01 μg/L至约2.5 mg/L，在另一项实施方案中，约为0.01 μg/L至约0.5 mg/L，以及在另一项实施方案中，约为0.01 μg/L至约0.25 mg/L的药学可接受的载体或赋形剂的溶液或悬浮液。在一项实施方案中，含羟基亚氨基哌嗪化合物溶液或悬浮液的体积约为0.01 μL至约1 mL。在另一项实施方案中，溶液或悬浮液的体积约为200 μL。

当可表达VRI、mGluR5或mGluR1的细胞在体内与羟基亚氨基哌嗪化合物相接触时，可抑制细胞内VR1、mGluR5或GluR1受体功能的有效剂量一般为0.01 mg/kg体重至约2500 mg/kg体重，一般为约100 mg/kg体重或更少。在一项实施方案中，有效剂量约为0.01 mg/kg体重至约100 mg/kg体重的羟基亚氨基哌嗪化合物，在另一项实施方案中，约为0.02 mg/kg体重至约50 mg/kg体重，以及，在另一项实施方案中，约为0.025 mg/kg体重至约20 mg/kg体重。在一项实施方案中，约每24小时给予一次有效剂量。在另一项实施方案中，约每12小时给予一次有效剂量。在另一项实施方案中，约每8小时给予一次有效剂量。在另一项实施方

案中，约每6小时给予一次有效剂量。在另一项实施方案中，约每4小时给予一次有效剂量。

羟基亚氨基哌嗪化合物可在体外或体内进行测试用于在给予人体之前获得所需的治疗性或预防性活性。动物模型系统可用于证明其安全性和有效性。

本发明治疗或预防有此需要的动物的疾病的方法进一步的包括向接受羟基亚氨基哌嗪化合物给药的动物给予另一种治疗剂。在一项实施方案中，另一种治疗剂以有效量给予。

用于抑制可表达VR1的细胞中的VR1功能的本发明方法可进一步的包括将细胞与有效量的另一种治疗剂相接触。

用于抑制可表达mGluR5的细胞中的mGluR5功能的本发明方法可进一步的包括将细胞与有效量的另一种治疗剂相接触。

用于抑制可表达mGluR1的细胞中的mGluR1功能的本发明方法可进一步的包括将细胞与有效量的另一种治疗剂相接触。

另一种治疗剂包括但不限于鸦片样激动剂、非鸦片样止痛剂、非甾体抗炎剂、抗偏头痛试剂、Cox-II抑制剂、止吐剂、 β -肾上腺素能阻断剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、 Ca^{2+} -通道阻断剂、抗癌剂、UI治疗或预防剂、溃疡治疗或预防剂、IBD治疗或预防剂、IBS治疗或预防剂、成瘾型紊乱的治疗剂、帕金森氏病的治疗剂、帕金森氏综合征的治疗剂、焦虑治疗剂、癫痫症治疗剂、中风治疗剂、癫痫发作治疗剂、骚痒症治疗剂、精神病治疗剂、亨廷顿舞蹈症治疗剂、ALS治疗剂、认知紊乱治疗剂、偏头痛治疗剂、呕吐治疗或抑制剂、运动障碍治疗剂、或抑郁治疗剂、以及它们的混合物。

其它治疗剂的有效量是本领域技术人员所公知的。然而，确定其它治疗性试剂的最佳有效量也是本领域熟练技术人员可预测的。在本发明的一项实施方案中，当另一种治疗剂给予动物时，羟基亚氨基哌嗪化合物的有效量低于不给予其它治疗剂时的有效量。在该情况下，为了不被理论所束缚，申请人认为羟基亚氨基哌嗪化合物以及其它的治疗试剂可协同的治疗疾病。

有用的鸦片样激动剂的例子包括但不限于，阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苯甲基吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他嗪、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋

吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲基噻吩丁烯胺、吗苯丁酯、地匹哌酮、伊他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼嗪 芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他芬、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、烟酰吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、阿片全碱、喷他佐新、苯吗庚酮、非诺啡烷、啡那佐辛、苯哌利定、去痛定、哌肟米特、普罗庚嗪、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、它们的药学可接受的盐以及它们的混合物。

在某些实施方案中，鸦片样激动剂选自可待因、氢吗啡酮、氢可酮、氧可酮、二氢可待因、二氢吗啡、吗啡、曲马多、氧代吗啡、它们的药学可接受的盐和它们的混合物。

有用的非-鸦片样镇痛药的例子包括非甾体抗炎剂，诸如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡前列素、卡洛芬、奥沙普秦、pramoprofen、muroprofen、trioxaprofen、舒洛芬、氨洛芬、塞洛芬酸、氟洛芬、布氟酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氧萘酸、oxpinac、甲灭酸、甲氟芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、diflurisal、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、以及它们的药学可接受的盐和它们的混合物。其它适宜的非-鸦片样镇痛药包括以下非限制性的化学类止痛退热的非甾体抗炎药：水杨酸衍生物，包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟尼柳、双水杨酸、柳氮磺吡啶、和 奥沙拉秦；对氨基苯酚衍生物，包括扑热息痛和非那西丁；吲哚和萘醋酸，包括吲哚美辛、舒林酸、和 依托度酸；杂芳基醋酸，包括托美丁、双氯芬酸、和 酮咯酸；维生素L(灭酸酯类)，包括甲芬那酸和甲氟芬那酸；烯醇酸，包括昔康类(吡罗昔康、替诺昔康)、和 吡唑烷酮(保泰松，oxyphenthartazone)；以及alkanone类，包括萘丁美酮。对于更为详细的NSAIDs的说明，可参见Paul A, Insel, *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological*

Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinchoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) 和 Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), 其在此处引入作为参考。

有用的Cox-II抑制剂和5-脂肪氧化酶抑制剂, 以及它们的组合物的例子描述于美国专利号6,136,839, 其在此文中引入作为参考。有用的Cox-II抑制剂的例子包括但不限于, 罗非考昔和塞来考昔。

有用的抗偏头痛剂的例子包括但不限于, 阿吡必利、二氢麦角胺、多拉司琼、麦角柯碱、麦角异柯宁碱、麦角克列满汀碱、ergot、麦角胺、氟美烯酮醋酸盐、二甲替嗪、麦角乙脲、洛美利嗪、美西麦角奥昔托隆、苯噻啶、和它们的混合物。

其它的治疗剂也可以是止吐剂。有用的止吐剂的例子包括但不限于、metoclopramide、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、乙醇胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯噻胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、oxyperndyl、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼、和它们的混合物。

有用的 β -肾上腺素能阻断剂的例子包括但不限于、醋丁洛尔、阿普洛尔、氨磺洛尔、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、必索洛尔、波咧洛尔、布库洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布拉洛尔、盐酸布替君、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、卡维洛尔、塞利洛尔、塞他洛尔、氟拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、甲咧洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、萘呋洛尔、奈必洛尔、硝苯洛尔、尼普地洛、氧烯洛尔、喷布洛尔、咧哌洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、硫氧洛尔、他林洛尔、特他洛尔、替利洛尔、噻吗洛尔、托利洛尔、和希苯洛尔。

有用的抗惊厥剂的例子包括但不限于、乙酰苯丁脲、阿布妥因、阿洛双酮、氨鲁米特、4-氨基-3-羟基丁酸、苯乳胺、贝克拉胺、布拉

胺酯、溴化钙、卡马西平、桂溴胺、氯美噻唑、氯硝西洋、癸氧酰胺、地沙双酮、二甲双酮、doxenitroin、依特比妥、依沙双酮、乙琥胺、乙苯妥英、非尔氨酯、氟苯乙砒、加巴喷丁、5-羟色氨酸、拉莫三嗪、溴化镁、硫酸镁、美芬妥英、甲苯比妥、美沙比妥、1-甲基苯乙妥因、甲琥胺、5-甲基-5-(3-菲基)-乙内酰脲、3-甲基-5-苯基乙内酰脲、那可比妥、尼美西洋、硝西洋、奥卡西平、甲乙双酮、苯乙酰脲、非沙比妥、苯丁酰脲、苯巴比妥、苯琥胺、苯基甲基巴比妥酸、苯妥英、苯噻妥英钠、碘化钾、pregabalin、扑米酮、卤加比、溴化钠、solanum、溴化铊、琥氯非尼、舒噻美、替群妥英、噻加宾、托吡酯、三甲双酮、丙戊酸、丙戊酰胺、氨基烯酸、和唑尼沙胺。

有用的抗抑郁剂的例子包括但不限于、苯奈达林、卡罗沙酮、西酞普兰、(S)-西酞普兰、二甲沙生、芬咖明、咧达品、盐酸茚洛秦、奈福泮、诺米芬辛、羟色氨酸、奥昔哌汀、帕罗西汀、舍曲林、胺苯硫卓酮、曲唑酮、苯酰甲苄肼、异丙氯肼、异丙烟肼、异卡波肼、尼亚拉胺、奥他莫辛、苯乙肼、可替宁、罗利普令、咯利普兰、马普替林、美曲吡啶、米安色林、mirtazepine、阿地唑仑、阿米替林、氧阿米替林、阿莫沙平、布替林、氟米帕明、地美替林、地昔帕明、二苯西平、二甲他林、二苯噻庚英、多塞平、三氟丙嗪、丙米嗪、N-氧化丙米嗪、伊普吡啶、洛非帕明、美利曲辛、美他帕明、去甲替林、胍替林、奥匹哌醇、苯噻啶、丙吡西平、普罗替林、奎纽帕明、噻奈普汀、曲米帕明、阿屈非尼、贝那替秦、丁氮苯丙酮、布他西丁、地奥沙屈、度洛西汀、依托哌酮、非巴氨酯、非莫西汀、芬戊二醇、氟西汀、氟伏沙明、血卟啉、金丝桃素、左芬氟拉明、美地沙明、米那普仑、米那普令、吗氯贝胺、奈法唑酮、奥沙氟生、吡贝拉林、普罗林坦、吡琥胺酯、利坦色林、罗克吡啶、铷盐酸盐、舒必利、坦度螺酮、托扎咪酮、托芬那辛、托洛沙酮、反苯环丙胺、L-色氨酸、文拉法辛、维洛沙秦、和齐美定。

有用的Ca²⁺-通道阻断剂的例子包括但不限于、苜普地尔、克仑硫卓、地尔硫卓、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、普尼拉明、司莫地尔、特罗地林、维拉帕米、氟氯地平、阿雷地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、依高地平、菲洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地

平、尼索地平、尼群地平、桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪、洛美利嗪、苜环烷、依他苯酮、泛托法隆、和哌克昔林。

有用的抗癌试剂的例子包括但不限于、阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、阿美萸醌醋酸盐、氟鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、门冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替哌、比卡鲁胺、盐酸比生群、双奈法德二甲磺酸酯、比折来新、博来霉素硫酸盐、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素C、卡普萘酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、克立那托去铁胺、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎胍宁、地扎胍宁去铁胺、地吡醌、多西他奇、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、屈洛昔芬柠檬酸盐、屈他雄酮丙酸盐、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氟酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、磷酸雌莫司汀钠、依他硝唑、依托泊苷、依托泊苷 磷酸盐、氟苯乙嘧啶、盐酸法依唑、法扎拉滨、芬维A胺、氟尿苷、氟达拉滨 磷酸盐、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、白细胞介素II(包括重组白介素II或rIL2)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -1a、干扰素 γ -1b、异丙铂、盐酸伊立替康、兰瑞肽醋酸盐、来曲唑、醋酸亮丙瑞林醋酸盐、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萸醌、马索罗酚、美登素、盐酸氮芥、甲地孕酮醋酸盐、美仑孕酮醋酸盐、美法仑、美诺立尔、疏嘌呤、甲氧蝶呤、甲氧蝶呤钠、氟苯氨啶、美妥替哌、米丁度胺、mitocarcin、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托萸醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、溴新斯的明、培洛霉素硫酸盐、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗萸醌、普卡霉素、普洛美坦、吡菲尔钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌罗霉素、盐酸嘌罗霉素、pyrazofurin、利波腺苷、罗谷亚胺、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、莫

司汀、螺铂、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可嘉兰钠、替加氟、盐酸替洛萸醌、替莫泊芬、替尼泊芬、替罗昔隆、鞣内酪、硫咪唑啉、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林、替拉扎明、托瑞米芬柠檬酸盐、曲扎龙醋酸盐、曲西立滨磷酸盐、三甲曲沙、三甲曲沙葡萄糖醛酸、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬、长春碱硫酸盐、长春新碱硫酸盐、长春地辛、长春地辛硫酸盐、长春匹定硫酸盐、长春甘酯硫酸盐、长春罗新硫酸盐、长春瑞滨酒石酸盐、长春罗定硫酸盐、长春利定硫酸盐、伏氯唑、折尼铂、净司他丁、盐酸佐柔比星。

其它抗-癌药物的例子包括但不限于、20-上-1、25二羟基维生素D3; 5-乙炔尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; acylfulvene; adecypenol; 阿多来新; 阿地白介素; ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺; 氮莫司汀; 磺胺异唑; 氮磷汀; 氨基乙酰丙酸; 氮柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯; 抗-胚胎激活形态发生蛋白-1; 抗雄激素、前列腺癌; 抗雌激素; 抗癌酮; 反义寡核苷酸; 阿非迪霉素甘氨酸盐; 细胞凋亡基因调节剂; 细胞凋亡控制剂; 无嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨基酶; asulacrine; 阿他美坦; 阿莫司汀; axinastatin 1; axinastatin2: axinastatin 3; 阿扎司琼; 阿扎毒素; 重氮酪氨酸; 浆果赤霉素 III 衍生物; balanol; 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯佐利定; 苯甲酰十字孢碱; β 内酰胺衍生物; β -alethine; betaclamycin B; 桦木脑酸; bFGF 抑制剂; 比卡鲁胺; 比生群; bisaziridinylspermine; 双奈法德; bistratene A; 比折来新; breflate; 溴匹立明; 布度钛; 布替诺林硫酸中毒; 卡泊三醇; 钙感光蛋白 C; 喜树碱衍生物; 金丝雀痘 IL-2; 卡培他滨; 氮甲酰-氨基-三唑; 羧基氨基三唑; CaRest M3; CARN 700; 软骨衍生抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 溴粟精胺; 天蚕抗菌肽B; 西曲瑞克; chlorins; 氯代喹恶啉 氮苯磺胺; 西卡前列素; 顺-吡啉; 克拉屈滨; 氮米芬类似物; 克霉唑; collismycin A; collismycin B; 考布他汀 A4; 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin 816; 克立那托; cryptophycin 8; cryptophycin A 衍生物; 氮琥珀胆碱 A; cyclopentantraquinones; 睫状肌麻痹; cypemycin; 阿糖胞苷酯;

细胞溶解性因子; 磷酸己烷雌酚; 达昔单抗; 地西他滨; 脱氢代代宁 B; 地洛瑞林; 地塞米松; dexifosfamide; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡醌; 代代宁B; didox; diethylnorspermine; 二氢-5-阿扎胞苷; 二氢紫杉醇、9-; dioxamycin; 二苯基螺莫司汀; 多西他奇; 二十二烷醇; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; duocarmycin SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄烯; 乙嘧替氟; 表柔比星; 依立雄胺; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 依托泊苷 磷酸盐; 依西美坦; 法倔唑; . 法扎拉滨; 芬维A胺; 非格司亭; 非那雄胺; flavopiridol; 氟卓斯汀; fluasterone; 氟达拉滨; 盐酸fluorodaunorunicin; 福酚美克; 福美坦; 福司曲星; 福莫司汀; texaphyrin钷; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶 抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; hepsulfam; heregulin; 六甲撑二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 咪唑并吡啶酮; 咪喹莫特; 免疫促进剂 肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介素; 碘苜瓜; 碘阿霉素; 甘薯苦醇、4-; 伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B; 伊他司琼; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N 三乙酸酯; 兰瑞肽; leinamycin; 来格司亭; 磨茹多糖硫酸盐; leptolstatin; 来曲唑; 白血球过多症抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 醋酸亮丙瑞林+雌激素+黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 线性聚胺类似物; 亲脂性双糖肽; 亲脂性铂化合物; lissoclinamide 7; 洛铂; 蚯蚓磷脂; 洛美曲索; 氟尼达明; 洛索萘醌; 洛伐他汀; 洛索立宾; 勒托替康; lutetium texaphyrin; lysofylline; 溶解肽; 美坦新; mannostatin A; 马立马司他; 马索罗酚; maspin; matrilysin抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; 汞溴红; 美替瑞林; 甲硫氨酸酶; 甲氧氟普胺; MIF 抑制剂; 米非司酮; 米替福新; milimostim; 错配的双链 RNA; 米托胍胺; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 米托蒽胺; mitotoxin 成纤维细胞生长因子-皂草素; 、米托萘醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 单克隆抗体人类绒促性腺激素; 单磷酸类脂脂质A+myobacterium 细胞壁sk; 莫哌达醇; 多重抗药性基因抑制剂; 多重肿瘤抑制1-基础疗法; 芥抗癌试剂; mycaperoxide B; mycobacterial细胞壁提取物; myriaporone;

N-乙酰地那林; N-取代的苯酰胺类; 那法瑞林; 那瑞替喷; 纳洛酮+喷他佐辛; napavin; naphterpin; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 中性肽链内断酶; 尼鲁米特; nisamycin; 氧化亚氮调节剂; nitric oxide 抗氧化剂; 卡莫司汀; O6-苜鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口腔细胞因子诱导剂; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palauamine; palmitoylrhizoxin; 帕米膦酸; 人参三醇; 帕诺米芬; parabactin; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星; 木聚硫钠 多硫化钠; 喷司他丁; pentrozole; 全氟溴烷; 培磷酰胺; perillyl 醇; phenazinomycin; 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶链菌; 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; placetin A; placetinB; 纤溶酶原活化抑制剂; 铂复合物; 铂化合物; 铂-三胺复合物; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 泼尼松; 丙基二-吡啶酮; 前列腺素 J2; 蛋白酶体抑制剂; 蛋白 A-基础免疫调节剂; 蛋白激酶C抑制剂; 微合金; 蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; 红紫素; 吡唑啉吡啶; 吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯结合物; raf 拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂; ras 抑制剂; ras-GAP 抑制剂; 瑞普替丁 demethylated; 铈 Re 186 etidronate; 根霉素; 核酶; RII 维胺酯; 罗谷亚胺; rohitukine; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi 1 mimetics; 司莫司汀; 衰老衍生抑制剂 1; 敏感寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西佐喃; 索布佐生; borocaptate 钠; 苯乙酸钠; solverol; 促生长因子结合蛋白; 索纳明; 膦门冬酸; spicamycin D; 螺莫司汀; splenopentin; spongistatin 1; 角鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分化抑制剂; stipiamide; 基质降解酶抑制剂; sulfinosine; 强效肠道血管活性肽; suradista; 苏拉明; 苦马豆碱; 合成性葡萄糖胺聚糖; 他莫司汀; 他莫昔芬 甲硫氨酸; 牛磺莫司汀; 他扎罗汀; 替可加兰钠; 替加氟; tellurapyrylium; 端区酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替尼泊昔; 四氯 decaoxide; tetrazomine; thaliblastine; 噻可拉林; 血小板生成素; 促血小板生成素 rnimetic; thymalfasiu; 胸腺喷丁受体激动剂; 胸腺曲南; 促甲状腺激素; 本紫红素乙酸锡;

替拉扎明; 二氯环戊二烯钛; topsentin; 扎瑞米芬; 全能干细胞因子; 转录抑制剂s; 维A酸; triacetyluridine; 曲西立滨; 三甲曲沙; 曲普瑞林; 扎烷司琼; 妥罗雄脲; 酪氨酸激酶抑制剂; tyrphostins; UBC抑制剂; 乌苯美司; 泌尿生殖窦-衍生的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; variolin B; 矢量系统、红细胞基因疗法; 维拉雷琐; vermine; verdins; 维替泊芬; 长春瑞滨; vinxaltine; vitaxin; 伏氯唑; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苻维; 和净司他丁 stimalamer.

有用的治疗或预防UI的治疗剂的例子包括但布限于丙胺太林、丙米嗪、莨菪碱、奥昔布宁、和双环胺。

有用的治疗或预防溃疡的治疗剂的例子包括抗酸剂诸如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸氢钠、和 碳酸氢钙; 硫糖铝(Sucraflate); 铋化合物 诸如碱式水杨酸铋和次柠檬酸铋; H₂拮抗剂 诸如西米替丁、雷尼替丁、法莫替丁、和 尼扎替丁; H⁺、K⁺-ATPase 抑制剂诸如omeprazole、iansoprazole、和 南索拉唑; 甘珀酸; misprostol; 和抗生素诸如tetracycline、甲硝唑、imidazole、克拉霉素、和阿莫西林。

可用于预防或治疗IBD的治疗剂的例子包括但不限于、抗胆碱能化合物药物; 地芬诺酯; 洛哌丁胺; 除臭鸦片酞; 可待因; 光谱抗生素 诸如甲硝唑; 柳氮磺吡啶; 奥沙拉秦; 美沙拉秦; 泼尼松; 硫唑嘌呤; 疏嘌呤; 和甲氨蝶呤。

可用于治疗或预防IBS的治疗剂的例子包括包括但不限于、丙胺太林; 蕈毒碱受体拮抗剂诸如盐酸哌仑西平、美索曲明、异丙托铵、tiotropium、东莨菪碱、甲基东莨菪碱、后马托品、甲溴后马托品、和 溴甲胺太林; 以及抗腹泻药诸如地芬诺酯和洛哌丁胺。

可用于治疗或预防成瘾型紊乱的治疗剂的例子包括但不限于、美沙酮、地昔帕明、金刚烷胺、氟西汀、丁丙诺啡、鸦片激动剂、3-苯氧基吡啶、盐酸左醋美沙朵、和血清素拮抗剂。

可用于治疗或抑制帕金森氏病和帕金森氏综合征的治疗剂的例子包括但不限于、卡比多巴/左旋多巴、培高利特、溴隐停、罗匹尼罗、普拉克索、恩他卡朋、托卡朋、司来吉兰、金刚烷胺、和盐酸苯海索。

可用于治疗或预防焦虑的治疗剂的例子包括但不限于、苯并二氮杂卓、诸如阿普唑仑、溴替唑仑、氟氮卓、氟巴占、氟硝西洋、氟卓

酸钾、地莫西洋、地西洋、艾司唑仑、氟马西尼、氟西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋、和三唑仑；非-苯并二氮杂卓试剂诸如丁螺环酮、吉哌隆、ipsaprione、替螺酮、zolpicone、唑吡坦、和扎来普隆；镇定剂、诸如巴比妥类例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、和硫喷妥钠；以及丙二醇氨基甲酸酯、诸如甲丙氨酯和泰巴氨酯。

可用于治疗或预防癫痫的治疗剂的例子包括但不限于、卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪(lamotrigine)、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、benzodiaepines、加巴喷丁、拉莫三嗪、 γ -乙烷基 GABA、乙酰唑胺、和非尔氨酯。

可用于治疗或预防中风的治疗剂的例子包括但不限于、抗凝血剂诸如肝素、破坏结块的试剂、诸如溶栓酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂、减少溶胀的试剂诸如甘露醇或皮质醇、和乙酰水杨酸。

用于治疗或预防癫痫发作的试剂的例子包括但不限于、卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪(lamotrigine)、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、benzodiaepines、加巴喷丁、拉莫三嗪、 γ -乙烷基 GABA、乙酰唑胺、和非尔氨酯。

用于治疗或预防骚痒症的治疗剂的例子包括但不限于、纳曲酮；纳美芬；达那唑；三环类诸如阿米替林、丙米嗪、和多塞平；诸如以下给出的抗抑郁剂；薄荷醇；樟脑；苯酚；丙吗卡因；辣椒辣素；tar；类固醇；和抗组胺剂。

可用于治疗或预防精神病的治疗剂的例子包括但不限于、吩噻嗪系 诸如盐酸氯丙嗪、苯磺酸美索达嗪、和盐酸硫利哒嗪；噻吨诸如氯代丙噻吨和盐酸氯砒噻吨；氯氮平；利培酮；奥氮平；喹硫平；富马酸喹硫平；氟哌啶醇；氟哌啶醇癸酸；洛沙平 琥珀酸盐；盐酸吗啡啶醇；匹莫齐特；和ziprasidone。

用于治疗或抑制亨廷顿舞蹈症的治疗剂的例子包括但不限于、氟哌啶醇和匹莫齐特。

用于治疗或预防ALS的治疗剂的例子包括但不限于、巴氯芬、神经营养因子、利鲁唑、tizaalidine、苯并二氮杂卓诸如clonazepan和丹曲林。

用于治疗或预防认知紊乱的治疗剂的例子包括但不限于、用于治疗或预防痴呆的试剂诸如他克林；多奈哌齐；布洛芬；抗精神病药物诸如硫利哒嗪和氟哌啶醇；以及诸如以下给出的抗抑郁剂药物。

用于治疗或预防偏头痛的治疗剂的例子包括但不限于、舒马普坦；美西麦角；麦角胺；咖啡因；和 β -阻断剂诸如普萘洛尔、维拉帕米、和双丙戊酸钠。

用于治疗或预防或抑制呕吐的治疗剂的例子包括但不限于、5-HT₃受体拮抗剂诸如昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、和托烷司琼；多巴胺受体拮抗剂诸如丙氯拉嗪、硫乙拉嗪、氟丙嗪、甲氧氯普胺、和多潘立酮；糖皮质激素诸如地塞米松；和苯并二氮杂卓诸如劳拉西泮和阿普唑仑。

用于治疗或预防运动障碍的治疗剂的例子包括但不限于、利舍平和丁苯那嗪。

用于治疗或预防抑郁的治疗剂的例子包括但不限于、三环抗抑郁剂诸如amitriptyline、阿莫沙平、丁氯苯丙酮、西酞普兰、(S)-西酞普兰、氟米帕明、地昔帕明、多塞平、丙米嗪、麦普替林、萘发扎酮、去甲替林、普罗替林、曲唑酮、曲米帕明、和 venlafaxine；选择性血清素重摄取抑制剂诸如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、和 setraline；单胺氧化酶抑制剂诸如异卡波肼、帕吉林、苯乙肼、和反苯环丙胺；以及精神兴奋剂诸如右安非他命和哌甲酯。

羟基亚氨基哌嗪化合物以及其它的治疗剂可以加合的起作用，或者、在一项实施方案中，可以是协同的起作用。在一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物与另一种治疗试剂一同给药。在一项实施方案中，可以给予含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物和有效量的另一种治疗剂的组合物。另外的，含有有效量羟基亚氨基哌嗪化合物的组合物，以及，含有有效量的其它治疗剂的不同组合物可以一同给药。在另一项实施方案中，有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物可以在有效量的其它试剂给药之前或之后给药。在另一项实施方案中，羟基亚氨基哌嗪化合物可以在另一种治疗剂表现出其治疗效果时给药，或者，另一种治疗试剂可以在羟基亚氨基哌嗪化合物表现出其对动物疾病的预防性或治疗性效果之时给药。

本发明组合物可以通过包括将羟基亚氨基哌嗪化合物以及药学可

接受的载体或赋形剂混合的方法制备。混合可以通过公知的用于混合化合物(或盐)和药学可接受的载体或赋形剂的方法进行。在一项实施方案中,羟基亚氨基哌嗪化合物在组合物中以有效量存在。

4.11.1 试剂盒

本发明包括可使羟基亚氨基哌嗪化合物对动物的给药简单化的试剂盒。

本发明一般的试剂盒包含羟基亚氨基哌嗪化合物的单元剂型。在一项实施方案中,单元剂型是一种容器,其可以是无菌的,并含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物以及药学可接受的载体或赋形剂。试剂盒可进一步的含有指导羟基亚氨基哌嗪化合物用于治疗疾病的标签或者印刷说明。试剂盒可进一步的含有另一种治疗剂的单元剂型,例如,一种含有有效量其它试剂的容器。在一项实施方案中,试剂盒可包括含有有效量的羟基亚氨基哌嗪化合物和有效量的另一种试剂的容器。另一种治疗剂的例子包括但不限于上文所列的化合物。

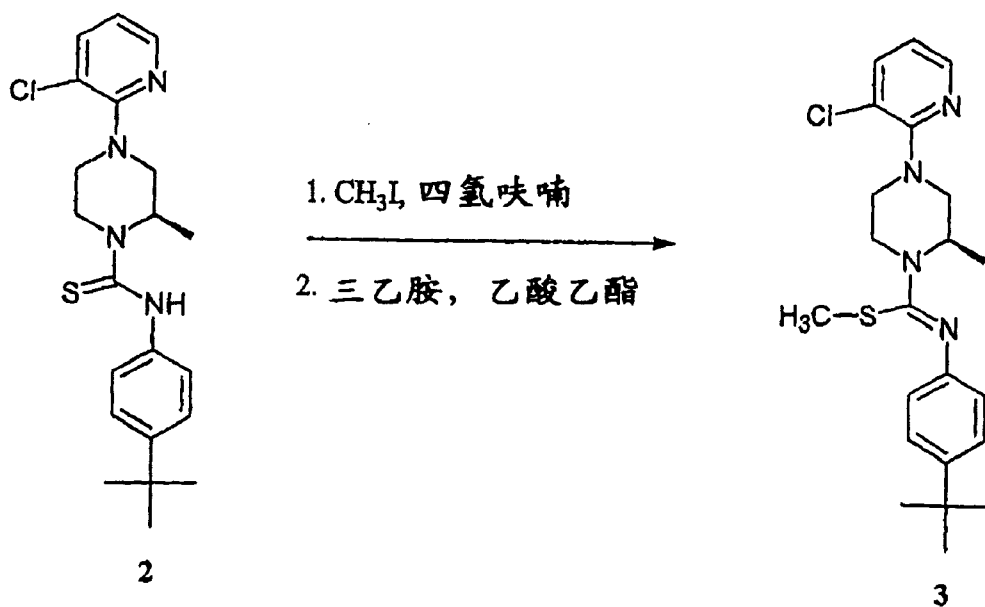
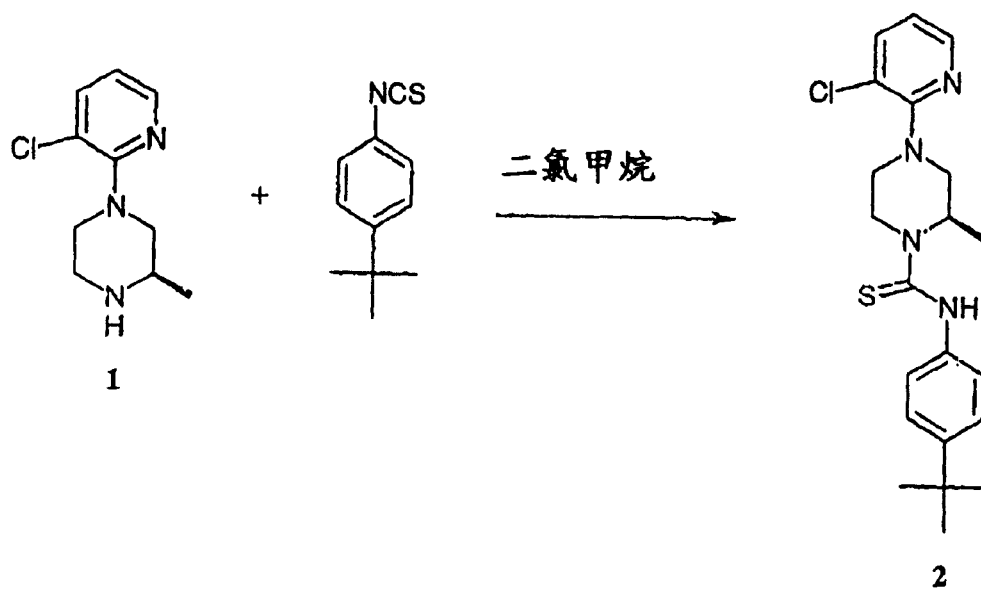
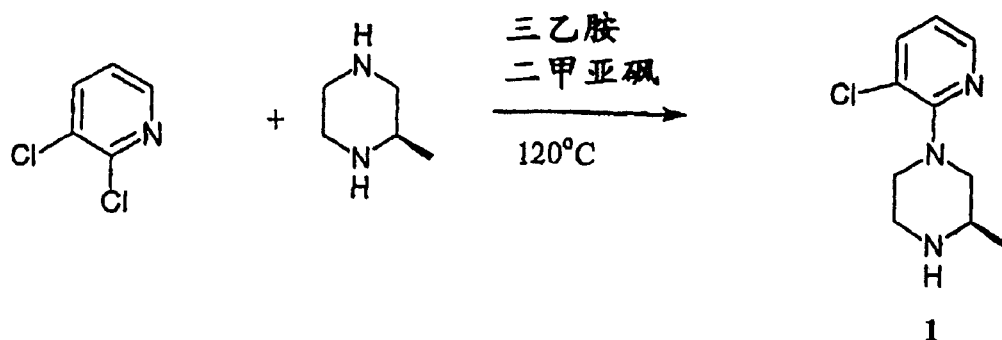
本发明的试剂盒可进一步的包含一种用于单元剂型给药的装置。所述装置的例子包括但不限于注射器、滴液包、贴片和吸入器和灌肠包。

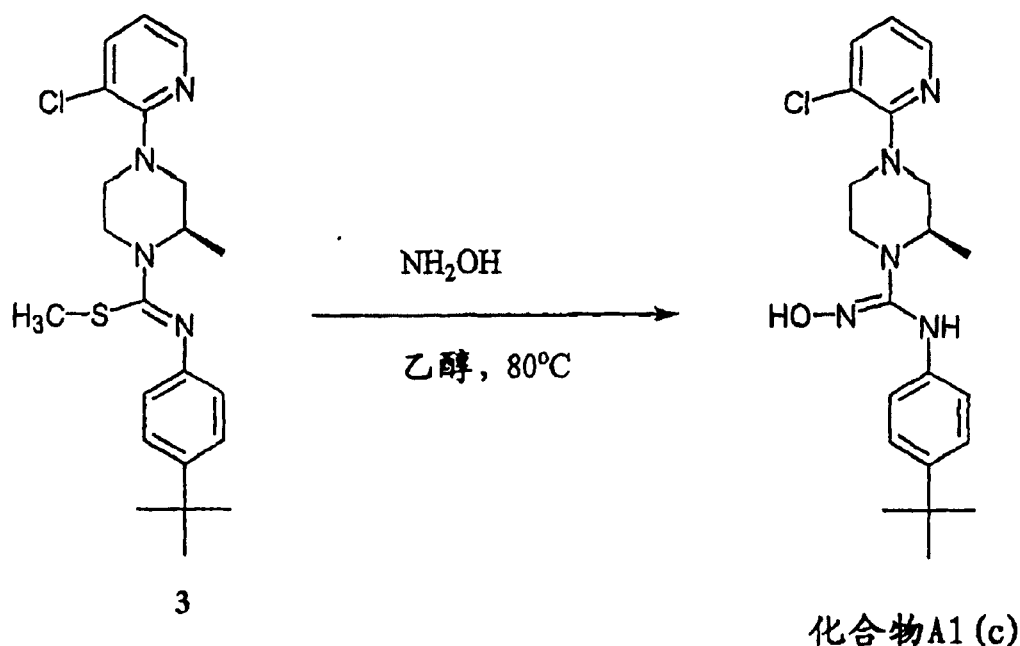
以下实施例有助于理解本发明但是不能限制本发明以及权利要求的内容。本发明的变体,包括已知的或者进一步的开发的所有等价形式的替换,都在于本领域技术人员的预见之内,并且,制剂的改变或者试验设计的变化都认为是落于本发明范围之内。

5. 实施例

实施例1-10涉及阐述性的羟基亚氨基哌嗪化合物的合成。

5.1 实施例1: 化合物A1(c)的合成





2,3-二氯吡啶(2.94g, 20.0mmol)、(R)-2-甲基哌嗪(2.75g, 27.5mmol)(商购于Sigma-Aldrich, St. Louis, MO(www.sigma-aldrich.com))、和三乙胺(3.04g, 30mmol)溶解于15mL的二甲亚砜中,加热所得混合物至约100°C约24小时。然后,将反应混合物冷却至室温,并用饱和水性碳酸氢钠溶液萃取。干燥有机层,浓缩,并使用硅胶柱纯化,使用梯度洗脱(乙酸乙酯至2:1乙酸乙酯:甲醇)得到化合物1(N-(3-氯吡啶-2-基)-哌嗪),其为黄色液体(90%产率)。

化合物1(1.0mmol)和在1.5mL的二氯甲烷中的4-(叔-丁基)-异硫氰酸苯酯(可购自Ryan Scientific Inc. of Isle of Palms, SC(www.ryansci.com)(1.0mmol)的溶液在室温下(约25°C)搅拌约5小时。然后将在减压条件下浓缩混合物,并且直接使用硅胶柱纯化,使用梯度洗脱(10:1己烷:乙酸乙酯至3:1己烷:乙酸乙酯)以获得化合物2(63%产率)。使用¹H NMR鉴定化合物2。

化合物2: ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.21(dd, J= 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.63(dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.15(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91(dd, J =4.8, 7.8 Hz, 1H), 5.14(br, 1H), 4.41(dd, J=13.1 Hz, 1H), 3.76(m, 2H), 3.58(dt, J= 3.4, 12.5 Hz, 1H), 3.17(dd, J = 3.4, 12.5Hz, 1H), 3.02(dt, J=3.4, 12.5 Hz, 1H), 1.51(d, J=6.75Hz, 3H), 1.33(s, 9H) ppm.

按照上述方法制备的化合物2 (234.0mg, 0.58mmol) 和吲哚美辛 (124 mg, 0.87mmol) 溶于3.0mL的二甲基甲酰胺的溶液在室温(约25℃)下搅拌溶液约12小时。反应混合物在减压下浓缩除去多余的碘代甲烷。三乙胺(1.74 mmol)在乙酸乙酯(2.5 mL)中的溶液加入到混合物中, 并搅拌混合物约2小时。然后, 在减压条件下浓缩混合物, 并使用柱色谱纯化(硅胶, 使用2:1 己烷:乙酸乙酯洗脱)用以得到化合物3 (65% 产率)。使用¹H NMR鉴定化合物3。

化合物3: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.14 (br, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.07 (dd, J=13.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (dt, J=3.4, 13.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=3.4, 12.5 Hz, 1H), 3.02 (dt, J=3.4, 12.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.75 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.

按照上述方法制备的化合物3 (120 mg, 0.29 mmol) 和羟胺 (50 wt %的水溶液, 383.0 mg, 5.8 mmol) 在乙醇 (1.5 mL) 中的溶液在80℃下搅拌约2小时。冷却混合物至室温(约25℃), 浓缩, 使用柱色谱(硅胶, 使用梯度洗脱, 10:1己烷:乙酸乙酯至2:1己烷:乙酸乙酯)纯化以获得化合物A1 (c), 也即N-(4-叔-丁基-苯基)-4-(3-氯代-吡啶-2-基)-N-羟基-(R)-2-甲基-咪嗪-1-甲脒 (carboxamidine) (71%产率); 使用¹H NMR鉴定化合物A1 (c)。

化合物A1 (c): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.63 (br, 1H), 1.32 (d, J=6.75 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm.

5.2 实施例2: 化合物A1 (d) 的合成

化合物A1 (d) 的制备与制备A1 (c) 的步骤相似, 除了使用(S)-2-甲基咪嗪 (商购于Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) 以代替(R)-2-甲基咪嗪。使¹H NMR鉴定化合物A1 (d), i.e., N-(4-tr叔-丁基-苯基)-4-(3-氯代-吡啶-2-基)-N-羟基-(S)-

2-甲基-哌嗪-1-甲脒)。

化合物A1(d): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.21 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.63 (br, 1H), 1.32 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm.

5.3 实施例3:化合物A1(a)的合成

化合物A1(a)采用与制备化合物A1(c)相似的步骤制备,除了使用哌嗪以代替(R)-2-甲基哌嗪。使用 $^1\text{H NMR}$ 鉴定化合物A1(a)。

化合物A1(a): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.21 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.63 (br, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

5.4 实施例4:化合物A29(a)的合成

化合物A29(a)采用与制备化合物A1(a)相似的步骤制备,除了使用2-氯代-3-甲基吡啶以代替2,3-二氯吡啶。使用 $^1\text{H NMR}$ 鉴定化合物A29(a)。

化合物A29(a): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.18 (dd, $J = 1.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (dd, $J = 4.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (br, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (br, 1H), 1.31 (s, 9H) ppm.

5.5 实施例5:化合物A35(a)的合成

化合物A35(a)采用与制备化合物A29(a)相似的步骤制备,除了使用4-(三氟甲基)-苯基异硫氰酸盐(酯)以代替4-(叔-丁基)-苯基异硫氰酸盐(酯)。使用 $^1\text{H NMR}$ 鉴定化合物A35(a)。

化合物A35(a): $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.19 (dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.06 (br, 1H), 6.90 (dd, $J = 4.9, 7.3$ Hz, 1H),

6.72 (br, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.19 (s, 3H) ppm.

5.6 实施例6: 化合物A43(c)的合成

化合物A43(c)采用与制备化合物A1(c)相似的步骤制备,除了使用2-氯代-3-三氟甲基吡啶代替2,3-二氯吡啶。使用¹H NMR鉴定化合物A43(c)。

化合物A43(c): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (dd, J =1.5, 4.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J =1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J =4.7, 7.8 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.63 (br, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.25 (d, J =7.6 Hz, 3H) ppm.

5.7 实施例7: 化合物A183(a)的合成

化合物A183(a)采用与制备化合物A1(a)相似的步骤制备,除了使用2,3-二氯吡嗪以代替2,3-二氯吡啶。使用¹H NMR鉴定化合物A183(a)。

化合物A183(a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.68 (bs, 1H), 3.35 (bs, 4H), 3.25 (bs, 4H), 1.28 (s, 9H) ppm.

5.8 实施例8: 化合物A267(a)的合成

化合物A267(a)采用与制备化合物A1(a)相似的步骤制备,除了使用4,5-二氯-2-硫杂-1,3-二唑以代替2,3-二氯吡啶。使用¹H NMR鉴定化合物A267(a)。

化合物A267(a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.78 (bs, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.25 (bs, 4H), 1.28 (s, 9H) ppm.

5.9 实施例9: 化合物A43(a)的合成

化合物A43(a)采用与制备化合物A1(a)相似的步骤制备,除了使用2-氯代-3-三氟甲基吡啶以代替2,3-二氯吡啶。使用¹H NMR鉴定化合物A43(a)。

化合物A43(a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.90-

7.87 (m, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.18–7.16 (m, 2H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.7– (s, 1H), 3.30–3.27 (m, 4H), 3.24–3.21 (m, 4H), 1.31 (s, 9H) ppm.

5.10 实施例10: 化合物 B1(a) 的合成

化合物A1(a) (77.4 mg, 0.20 mmol) (如实施例5.3所描述的制备) 溶于1.5 mL无水二甲基甲酰胺中的溶液加入NaH(60 wt %, 8.4 mg, 0.21 mmol), 所得混合物在室温(约25℃)下搅拌约0.5小时。然后向反应混合物中加入碘代甲烷(28.4 mg, 0.20 mmol), 然后将混合物在室温(约25℃)下搅拌约4小时。然后使用水熄灭反应混合物, 并用乙醚萃取。合并有机层, 干燥(MgSO₄)并在减压下浓缩。然后使用柱色谱纯化所得残留物(硅胶, 使用梯度洗脱, (10: 1己烷: 乙酸乙酯至2: 1己烷: 乙酸乙酯)以获得化合物B1(a) (64%产率)。使用¹H NMR 鉴定化合物B1(a)。

化合物B1(a): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (dd, J =1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J =8.7 Hz, 2H), 6.88 (dd, J =4.8, 7.8 Hz, 1H), 6.60 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.31 (s, 9H) ppm.

5.11 实施例11: 羟亚氨基哌嗪化合物与mGluR5的结合

可使用以下测试以证实羟基亚氨基哌嗪化合物与mGluR5的结合。

细胞培养物: 从 Sprague-Dawley 18天大的胚胎的皮层中制备初级神经胶质培养物。切开皮层并研磨分离。所得细胞匀浆铺于聚-D-赖氨酸预包衣的T175 瓶(BIOCOAT, 商购于 Becton Dickinson and Company Inc. of Franklin Lakes, NJ), 处于Dulbecco's Modified Eagle's 介质("DMEM," pH 7.4)中, 使用25 mM HEPES缓冲, 并用15%胎牛血清("FCS," 商购于 Hyclone Laboratories Inc. of Omaha, NE)补养, 然后在37℃和5%CO₂环境下培养。24小时后, FCS补养降低到10%。在第六天, 通过强烈的轻拍瓶侧以除去少突神经胶质细胞和小神经胶质。在纯化操作之后的那一天, 通过以65,000 细胞/孔的浓度铺垫在96 聚-D 赖氨酸预包衣的T175烧瓶 (BIOCOAT) (在DMEM 和10% FCS 之中), 建立起了二级星形胶质细胞培养物。24小时之后, 用不含血清

的介质冲洗星形胶质细胞,然后在不含谷氨酸盐的DMEM中培养,用0.5% FCS、20 mM HEPES、10 ng/mL 表皮生长因子(“EGF”)、1 mM 丙酮酸钠、和IX 青霉素/链霉素补养,在pH 7.5条件下,在37℃和5%CO₂条件下培养3至5天。该操作使得mGluR5 受体通过星形胶质细胞表达,正如S.Miller 等人, *J. Neuroscience* 15(9): 6103-6109(1995)所证实的。

测试草案: 用EGF培养3-5天之后,使用127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl₂、700 mM NaH₂PO₄、2 mM CaCl₂、5 mM NaHCO₃、8 mM HEPES、10 mM 葡萄糖(“测试缓冲剂”)在pH 7.4下洗涤星形胶质细胞,并用染料Fluo-4(商购于 Molecular Probes Inc. of Eugene, OR)载入,使用含Fluo-4(3 mM final)的0.1 mL的测试缓冲剂。在载入染料90分钟之后,细胞用0.2 mL测试缓冲剂洗涤两次,并再次用0.1 mL的测试缓冲剂悬浮。含有星形胶质细胞的平板然后转移至荧光成像平板读数计(Fluorometric Imaging Plate reader(商购于 Molecular Devices Corporation of Sunnyvale, CA))用于测定在谷氨酸存在,以及,存在或不存在拮抗剂之下的钙流量。在监测荧光15秒后,建立一条基线,含各种浓度的羟基亚氨基哌嗪化合物的DMSO溶液使用测试缓冲剂稀释(0.05 mL, 稀释4X 用于比较曲线)后加入到细胞平板中,荧光监测2分钟。然后,0.05 mL的4X 谷氨酸盐溶液(激动剂)加入到每个小孔中以使得最终的每孔谷氨酸盐的浓度为10 mM。加入激动剂后监测平板荧光60秒。在每一测试中的DMSO的最终浓度为1.0%。在每一项试验中,荧光作为时间的函数进行监测,而数据分析则使用Microsoft Excel和GraphPad Prism进行。剂量-反应曲线使用非线性回归进行拟合以确定IC₅₀的值。在每一项试验中,每一数据点都确定两次。

5.12 实施例12:预防或治疗疼痛的体内测试

试验动物: 每次试验的起始使用重量200-260 g的大鼠。大鼠分组圈养,并可随时自由获取食物和水,除了在口服给予羟基亚氨基哌嗪化合物之前,食物需在给药前16小时除去。对照组作为给予羟基亚氨基哌嗪化合物治疗的小鼠的对照。对照组给予的是羟基亚氨基哌嗪化合物的载体。给予对照组的载体的体积与给予测试组的载体和羟基亚

氨基哌嗪化合物的体积相同。

急性疼痛：为了测试羟基亚氨基哌嗪化合物对治疗或预防急性疼痛中的作用，使用大鼠尾巴轻弹测试(rat tail flick test)。大鼠置于棉花窝的内侧，尾巴暴露在辐射热的3cm(从尾尖开始)点的光线，使用尾巴轻弹剂量(Model 7360, 商购于 Ugo Basile of Italy)。尾巴轻弹的潜伏期定义为热刺激的开始和尾巴轻弹的间隔。没有在15秒中之内发生反应的动物需从尾巴拍弹单元中除去并指定15秒的爪收缩潜伏期。尾巴轻弹的潜伏期在(预-处理)前和给予羟基亚氨基哌嗪化合物后1、3和6小时立即测定。数据表达为尾巴轻弹潜伏期和最大可能效果(% MPE)的百分比，也即，15秒，按照以下方法计算：

$$\% \text{MPE} = \frac{[(\text{后给药潜伏期}) - (\text{前-给药潜伏期})]}{(15 \text{ s 前-给药潜伏期})} \times 100$$

大鼠尾巴轻弹测试描述于F. E. D'Amour 等人, "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-79 (1941) 之中。

急性疼痛可以通过测定动物对有害机械刺激的反应来确定，通过确定如下所述的爪收缩阈(PWT)来确定。

炎性疼痛：为了测定羟基亚氨基哌嗪化合物对治疗或预防炎性疼痛的作用，使用炎性疼痛的Freund's 完全佐剂(FCA)模型。FCA-诱导的大鼠后爪的炎症与永久性炎性机械性痛觉过敏相关，并且可以提供可信的临床可用的止痛药的抗-痛觉过敏作用的预测(L. Bartho 等人, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," *Narayn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 342: 666-670 (1990))。每只动物的左后爪给予50μL的踇肌内注射100%的FCA。注射后24小时，测试动物对有害机械刺激的反应(通过PWT确定)，如下所述。然后，大鼠给予单个注射1、3、10或30mg/kg的羟基亚氨基哌嗪化合物、30mg/kg吲哚美辛或载体。在给

药2、4、6和24小时之后确定对有害机械刺激的反应。每只动物的痛觉过敏的百分逆转定义如下：

$$\% \text{ 逆转} = \frac{[(\text{给药后PWT}) - (\text{给药前PWT})]}{(\text{给药前基线PWT})} \times 100$$

神经性疼痛：为了测定羟基亚氨基哌嗪化合物对治疗或预防神经性疼痛的反应，可以使用Selter模型或Chung模型。

在Selter模型中，使用神经性疼痛的部分坐骨神经结扎模型以获得大鼠神经性疼痛过敏(Z. Seltaer 等人, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Parital Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43: 205-218 (1990)). 左坐骨神经的部分结扎在恩氟烷/O₂吸入麻醉的情况下进行。在导入麻醉之后，大鼠左大腿去毛，通过一个小的切口暴露高大腿处的坐骨神经，并在接近共同坐骨神经的后二头肌半腱肌神经枝的远端小心的清洁周围的结缔组织。7-0缝合线插入到神经中，弯曲3/8，逆向一切割最小-针头并扎紧，从而，神经厚度的背侧1/3至1/2在结扎处内。伤口与单肌缝合(7-0 丝)和Michelle 片接近。在手术之后，创伤区域用抗菌粉去污。假性-处理的大鼠进行相同的手术步骤，除了神经没有动。在手术之后，称量动物并将其置于温暖的垫上直至其从麻醉中醒来。然后将动物送回笼子直至进行行为测试。通过确定PWT来测定动物对有害机械刺激的反应，如下所述，在给药之前、之后1、3和6小时立即对动物左后爪和右后爪进行测定。神经性痛觉增敏的百分逆转定义如下：

$$\% \text{ 逆转} = 100 - [(\text{右给药前PWT} - \text{左给药后PWT}) / \text{右给药前PWT} - \text{左给药前PWT}] \times 100$$

在Chung模型中，使用神经性疼痛的脊神经结扎模型以制造大鼠的机械痛觉增敏、热痛觉增敏、和触觉性异常疼痛。在异氟烷/O₂吸入麻醉下实施手术。在实施麻醉后，开3 cm的切口，从棘突处位于L₄-S₁的水平分离左脊柱旁肌肉。仔细的用一对小的修骨钳将L6横突取出，以

视检L₄-L₆脊神经。分离左L₅(或L5和L6)脊神经并用丝线扎紧。实施完全止血,伤口使用非吸收性缝合线,诸如尼龙缝合线或不锈钢缝合。假性-处理大鼠进行相同的手术,除了没有动它们的脊神经。在手术后给动物称重,并皮下注射盐水或ringers 乳酸盐,使用抗菌粉对伤口去污,将大鼠置于温暖的垫子上直至他们从麻醉中醒来。然后将动物放回笼子直至行为测试开始。通过确定PWT测定动物对有害机械刺激的应答,如下文所述,在给予羟基亚氨基哌嗪化合物之前和之后的1、3、和5小时对动物的左后和右后爪进行测定。也可对动物对有害热刺激或触觉异常性疼痛的应答进行测定,如下文所述。用于神经性疼痛的Chung模型记载于S. H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3): 355-363(1992)。

作为机械性痛觉增敏测试的对机械刺激的应答: 爪压力测试(paw pressure assay)可用于测定机械性痛觉增敏。对于此试验,使用analgesymeter(Model 7200,商购于 Ugo Basile of Italy)测定对有害机械刺激的后爪收缩阈(PWT),正如C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 31: 451-455(1988)中所记载的。用于后爪的最大重量设为250 g,试验终点为爪子的完全收缩。每只大鼠在每个时间点确定一次PWT,并只测定其受伤(同侧)的爪子。

作为热痛觉增敏测试的对热刺激的应答: 可使用踉测试来测定热痛觉增敏。对于此测定,使用踉检测装置(商购于 Ugo Basile of Italy)测定对应有害的热刺激的爪子收缩的潜伏期,所述方法依据K. Hargreaves 等人, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1): 77-88(1988)中记载的方法。最大暴露时间设为32秒以避免组织损伤,试验的终点是爪子收缩逃离热源。在每一时间点测定三次潜伏期并平均。只测定受损(同侧)爪子。

触觉异常性疼痛测试: 为了测定触觉异常性疼痛,大鼠置于清洁、有机玻璃隔室中,底部为金属筛网,并且可在环境内熟悉至少15分钟。

在熟悉之后，每只老鼠的左(手术)脚的蹠面出现一系列的von Frey 单纤维。该von Frey单纤维系列由6根直径逐渐增加的单纤维组成，直径最小的纤维最先出现。每根细丝进行5次试验，每次试验间隔约2分钟。每次细丝出现持续4-8秒直至感受到伤害的收缩行为出现为止。退缩、爪子收缩或舔爪子都背视为感受到伤害的行为反应。

5.13 实施例13: 预防或治疗焦虑的体内测试

可使用升级的迷津试验或冲击-探针埋藏测试(shock-probe burying test)来测试羟基亚氨基哌嗪化合物对大鼠或小鼠的抗焦虑活性。

升级的迷津测试: 升级的迷津测试由4臂平台组成，两个开放，两个闭合(50x10x50 cm，附有开放式屋顶)。大鼠(或小鼠)置于平台的中心，4臂的交叉处，面向一个闭合臂。比较测试期间在开放臂处待的时间与在闭合臂处待的时间，并记录。该测试在给药之间进行一次，并在给药之后再进行一次。测试结果以在开放臂处待的平均时间和进入开放臂的平均动物个数来表示。已知的抗焦虑药物可以增加在开放处的时间以及进入开放臂的动物个数。升级的迷津测试公开于D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-Anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2): 203-222(1985)。

冲击-探针埋藏测试(shock-probe burying test): 对于冲击-探针埋藏测试，测试装置由40x30x40 cm的有机玻璃盒组成，平衡的覆盖上约5 cm的寝具(bedding material)(气味吸收剂kitty litter)，并在一端有个小洞，通过这个小洞塞入一根冲击探针(6.5 cm长，直径0.5 cm)。有机玻璃冲击探针螺旋形的被两根铜线包裹，所有的电流都通过两根铜线给予。电流设为2 mA。大鼠可在连续4天内以对测试装置习惯30分钟，习惯时冲击探针不在盒子中。在测试日，在给予药物之后动物置于测试箱的角落中。对探针不进行通电，直至大鼠的鼻子或前爪接触到探针，此时大鼠收到短暂的2 mA的冲击。从大鼠收到第一次冲击开始15分钟的测试时间，探针在剩余的测试时间内持续通电。冲击可引出大鼠的埋藏行为。在第一次冲击之后，记录大鼠用鼻子或前爪将寝具喷向探针或对着探针喷的持续时间(埋藏行为)，同时记录

大鼠从探针处获得的接触-诱导的冲击。已知的抗焦虑药物可减少埋藏行为的量。此外，大鼠对每一冲击的反应的指标分成4个点值。在15分钟的测试时间内保持不动的总时间作为总活性的指标。冲击-探针埋藏试验记载于D. Treit, 1985, *supra*。

5.14 实施例14: 预防或治疗成瘾型紊乱的体内测试

可以条件性位置偏爱试验或药物自身给药测试来测定羟基亚氨基哌嗪化合物削弱已知的滥用药物的倾向性。

条件性位置偏爱试验: 条件性位置偏爱试验的装置由两个大的木头做的隔室(45x45x30 cm)组成, 前面的墙是有机玻璃。这两个大的隔室是截然不同的。每个大隔室的背部的门通向一个木头小盒子(36x18x20 cm), 油漆成灰色, 天花板是金属筛网。两个大隔室的区别在于阴影(白色vs黑色)、光照强度(白色隔室的有机玻璃门被铝箔遮盖, 只留7x7 cm的小窗户)、手感(白色隔室有3 cm厚的地板(40x40 cm)并有9个平均分布的5cm直径的洞, 黑色的房子的地板是金属筛网)和嗅觉(在白色隔室中是盐水, 而黑色隔室中是1 mL的10%醋酸)。在习惯以及测试的时间里, 通向小盒子的门保持开放状态, 给大鼠自由进出两个大隔室的机会。

大鼠被放在装置中的第一段时期是习惯期, 并且通向小的灰隔室的通道是开放的, 大鼠可以自由进出两个大隔室。在习惯期间, 大鼠通常对两个隔室没有偏爱。在习惯之后, 大鼠被给予6段条件反射期。大鼠分成4组, 载体预-处理+载体(对照组)、羟基亚氨基哌嗪化合物预-处理+载体、载体预-处理+吗啡、羟基亚氨基哌嗪化合物预-处理+吗啡。在每一个给予条件的期间, 大鼠注射药物组合中的一种, 并且限制在一个隔室中长达30分钟。到了第二天, 接受载体+载体处置的大鼠被限制在另一个的大的隔室中。每个大鼠接受三种条件期, 其由3种药物组合物-隔室和3种载体-隔室配对组成。注射的顺序和药物/隔室配对在组中都是平衡的。在测试日, 大鼠在测试前(30 min至1 h)注射吗啡或载体, 并且将大鼠置于装置中, 通向灰色隔室的门保持开放, 大鼠暴露在整个装置中的时间为20分钟。记录大鼠在每个隔室中待的时间。已知的药物滥用可增加测试期间大鼠在与药物配对的隔室中的时间。如果羟基亚氨基哌嗪化合物阻断了获得吗啡为条件的地点的偏爱

(倾向), 那么预-处理了羟基亚氨基哌嗪化合物的大鼠在每个地方的时间不会有差别, 而且给予在两个隔室之内的载体+载体的组之间不会有差别。在每个隔室中的数据进行分析(药物组合物-配对 vs 载体-配对)。通常的, 试验用3个剂量的羟基亚氨基哌嗪化合物的最小量重复。

药物自我给药测试: 用于药物自我给药的装置是标准的商业可得的操作系统。在试验开始之前, 对大鼠进行训练使用一个杠杆以获得所需的食物。在能稳定的压杠杆之后, 测定大鼠压杠杆以获得所需药物的行为。大鼠被置入慢性内在颈动脉导管用于静脉给予化合物并在训练开始之前7天进行恢复。每天都进行试验3小时, 进行5天。训练大鼠自我给予已知的滥用药物诸如吗啡。然后给大鼠两根杠杆, 一根“活性”杠杆和“非活性”杠杆。按压活性杠杆可导致药物以固定比例1 (FR1) 计划(也即, 一次按压给一次输注)随后有20秒钟的休息期(有杠杆上的灯光作为指示)。按压非活性杠杆只能输入赋形剂。持续训练大鼠直至所有量的吗啡输注稳定在 $\pm 10\%$ 每次试验期。然后使用受过训练的老鼠以评估羟基亚氨基哌嗪化合物预-处理对药物-自我给药的影响效果。在测试日, 大鼠预先用羟基亚氨基哌嗪化合物或赋形剂给药, 然后使其照常进行自我-给药。如果羟基亚氨基哌嗪化合物阻断了吗啡的成瘾效果, 用羟基亚氨基哌嗪化合物预-处理的大鼠的应答率要低于它们之前的应答率, 与赋形剂预-处理大鼠相比也是一样的。分析每测试期间的药物输注的改变的数据(测试期间的输注数量-训练期间的输注数量)。

5.15 实施例15: 针对mGluR1的拮抗性质的功能性测试

对mGluR1拮抗性质的定性的功能性测试也是本领域公知的。例如, 可以使用以下操作。

使用cDNA 编码大鼠mGluR1受体(M. Masu and S. Nakanishi, *Nature* 349: 760-765 (1991))产生CHO-大鼠mGluR1细胞系。cDNA编码大鼠mGluR1受体可以从例如Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan)得到。

40,000 CHO-大鼠mGluR1细胞/孔置于Costar 3409, 黑色澄清的底部, 96孔, 组织培养物处置的平板(商购于 Fisher Scientific of Chicago, IL), 并在Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM,

pH7.4)中培养,用谷氨酸盐、10% FBS、1% Pen/Strep和 500pg/mL Geneticin补养约12小时。CHO-大鼠mGluR1细胞然后洗涤并用Optimem 介质(商购于 Invitrogen, Carlsbad, CA)处理,并在向细胞载入染料Fluo-4(商购于 Molecular Probes Inc., Eugene OR)之前培养1-4 小时。在培养之后,细胞平板使用载入的缓冲剂(127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl₂、700 uM、NaH₂PO₄、2 mM CaCl₂、5mMNaHCO₃、8 mM HEPES和10 mM葡萄糖, pH 7.4)冲洗,并用存在于0.1mL的载入缓冲液中3μM Fluo-4进行培养90分钟。然后细胞用0.2mL载入缓冲液冲洗两次,重新悬浮于0.1mL的载入缓冲剂中,并且转移到荧光成像平板读数器 (Fluorometric Imaging Plate Reader) (FLIPR) (商购于 Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA)中,用以测定在存在谷氨酸盐的时候,以及存在或不存在羟基亚氨基哌嗪化合物时候的钙流量。

为了测定钙流量,检测荧光约15分钟以建立一条基线,含有各种约50 μM至约0.8μM的不同浓度的羟基亚氨基哌嗪化合物的DMSO稀释语族载入缓冲剂之中(0.05 mL 稀释4X),然后加入到细胞平板中,检测荧光约2分钟。然后,0.05 mL, 4X 的谷氨酸盐溶液(激动剂)加入到每一孔中以使每孔中的谷氨酸盐的浓度最终都为10μM,然后再监测荧光1分钟。在测试中的DMSO的最终浓度为1%。在每一试验中,荧光作为时间函数进行监控,并且使用非-线性回归分析数据以确定IC₅₀的值。在每一项试验中,每个数据点都需要确定两次。

5.16 实施例16:羟基亚氨基哌嗪化合物对VR1的结合

测定能够抑制VR1的化合物的方法是本领域技术人员公知的,例如,公开于授予Duckworth等人的美国专利号6,239,267;授予McIntyre等人的美国专利号6,406,908或授予Julius等人的美国专利号6,335,180。

化合物A1(a)与VR1的结合:测试草案

人VR1克隆。使用人脊髓RNA(商购于Clontech, Palo Alto, CA)。在1.0μg 总RNA上进行逆转录,如其在生产说明中阐述的,使用Thermoscript 逆转录酶(商购于 Invitrogen, Carlsbad, CA)和寡dT引物。逆转录反应在55EC下温育1 小时,在85EC下热-灭活5分钟,并

在37EC下RNase H-处理20分钟。

在注解前，通过比较人染色体序列、公开的大鼠序列，可获得人VR1 cDNA序列。除去内含子序列，侧面连接上编码的序列以产生假设的人的cDNA。从腹侧插入人VR1编码区域的引物设计如下：AAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA；以及反向引物GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT。

VR1的PCR是通过十分之一的逆转录反应混合物进行的，根据生产手册(Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN)，使用超长模板聚合酶(Expand Long Template Polymerase)和最终体积为50 μ L的扩展缓冲剂2。在94EC下变性2分钟之后，PCR扩增在94EC下15秒、58EC30秒、和68EC下3分钟循环25次，然后最终在72EC下温育7分钟以实现完全扩增。-2.8 kb的PCR产物使用1.0%琼脂糖、含1.6 μ g/mL龙胆紫的三-醋酸凝胶进行凝胶-分离，并且使用S. N. A. P. UV-不含凝胶的提纯试剂盒(商购于 Invitrogen)进行纯化。VR1 PCR产物克隆到pIND/V5-His-TOPO载体(商购于 Invitrogen)上，操作根据生产指南进行。根据标准程序进行DNA制备、限制性核酸内切酶和初始DNA测序。全长的测序可证实人VR1的鉴定。

可诱导的细胞系的繁殖。除非另有提及，细胞培养反应物购自于Life Technologies of Rockville, MD。表达蜕皮激素受体的HEK293-EcR细胞(商购于 Invitrogen)在生长介质(含10%胎牛血清的Dulbecco's Modified Eagles Medium(商购于 HYCLONE, Logan, UT)、1x青霉素/链霉素、1x谷酰胺、1 mM丙酮酸钠和400 μ g/mL Zeocin(商购于 Invitrogen))中培养。使用Fugene转染试剂(商购于 Roche Applied Sciences, Basel, Switzerland)，将VR1-pIND结构转染到HEK293-EcR细胞系中。在48小时后，细胞转染到选择介质(Selection Medium)(含有300 μ g/mL G418的生长介质(商购于 Invitrogen))之中。约3周后，分离出单个的Zeocin/G418抵抗克隆体并进行扩展。为了确定功能性克隆体，多种克隆体置于96孔平板上，并使用选择介质，使用5 μ M坡那甾酮A("PonA")(商购于 Invitrogen)补养，诱导表达48小时。在测试日，细胞载入Fluo-4(钙-敏感性染料，商购于 Molecular Probes, Eugene, OR)，使用荧光成像平板读数器("FLIPR")(商购于 Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA)

测定CAP-介导的钙流量，如下文所述。功能性的克隆体需要进行再次测试、扩增和冷藏保存。

基于pH-的测试。在进行该测试前两天，细胞接种在聚-D-赖氨酸包裹的96-孔澄清-底端黑色平板(商购于 Becton-Dickinson)上，在含有5 μ M PonA(商购于 Invitrogen)的生长介质中以75,000细胞/孔的浓度接种，以诱导表达。在测试日，平板使用含pH为7.4的1.6 mM CaCl₂和20 mM HEPES(“洗涤缓冲剂”)的0.2 mL 1x 汉克(氏)平衡盐溶液(商购于 Life Technologies)冲洗，然后使用含有Fluo-4(3 μ M最终浓度，商购于 Molecular Probes)的0.1 mL洗涤缓冲液载入。1小时之后，细胞用0.2 mL洗涤缓冲剂洗涤两次，并重新悬浮在含有pH 7.4的3.5 mM CaCl₂和10 mM柠檬酸盐(“测试缓冲剂”)的0.05 mL 1x 汉克(氏)平衡盐溶液(商购于 Life Technologies)中。然后将平板转移到FLIPR(商购于 Molecular Devices)用以测试。化合物A1(a)在测试缓冲剂中稀释，然后将50 mL所得溶液加入到细胞平板中，然后监测溶液2分钟。化合物A1(a)的最终浓度在约50 pM至约3 μ M。然后向每一孔中加入激动缓冲剂(用1N HCl滴定洗涤缓冲剂，在与测试缓冲剂以1:1混合时能获得pH为5.5的溶液)(0.1 mL)，平板再温育1分钟。在整个时段内收集数据，并用Excel和Graph Pad Prism分析。根据此方案测试的化合物A1(a)的IC₅₀为40.9 \pm 16.7 nM(n =4)。

基于辣椒素的测试。在进行此测试前两天，细胞接种在聚-D-赖氨酸包裹的96-孔澄清-底部黑色平板(50,000细胞/孔)，置于含有5 μ M PonA(商购于 Invitrogen)的生长介质中以诱导表达。在测试日，平板使用含有pH 7.4的1 mM CaCl₂和20 mM HEPES的0.2 mL 1x 汉克(氏)平衡盐溶液(商购于 Life Technologies)洗涤，并且细胞使用含有Fluo-4(3 μ M最终)的0.1 mL的洗涤缓冲剂载入。1小时之后，细胞使用0.2 mL洗涤缓冲剂冲洗两次，并且再次悬浮于0.1 mL的洗涤缓冲剂之中。将平板转移到FLIPR(商购于 Molecular Devices)进行测试。50 μ L的化合物A1(a)使用测试缓冲剂稀释，然后加入到细胞平板中，并温育2分钟。化合物A1(a)的最终浓度约为50 pM至约3 μ M。人VR1通过加入50 μ L的辣椒素(400 nM)而活化，然后平板再次温育3分钟。收集整个时段内的数据，并且使用Excel和GraphPad Prism分析。根据此方案测试的化合物A1(a)的IC₅₀为58.3

$\pm 10.1 \text{ nM} (n = 4)$.

基于pH的测试和基于辣椒素的测试的结果证实，化合物A1(a)，羟基亚氨基哌嗪化合物的阐述性例子，可与VR1结合并调节人VR1的活性，相应的，其可用于治疗或预防疼痛、UI、溃疡、IBD或IBS。

本发明不能被公开于实施例中的实施方案所限制，所述实施方案用于阐述本发明的某些方面，并且，任何功能相当的实施方案都被认为是落入本发明范围之内的。事实上，在此文中出示和记载的之外的各种本发明的变体对于本领域技术人员而言都是显而易见的，因此都是落入所附权利要求的范围之内的。

本文引用了许多参考文献，这些公开物以整体引入作为参考。