

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780044480. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 38/30 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年9月30日

[11] 公开号 CN 101547694A

[22] 申请日 2007.11.30

[21] 申请号 200780044480. X

[30] 优先权

[32] 2006.12.1 [33] US [31] 60/872, 326

[86] 国际申请 PCT/US2007/086070 2007.11.30

[87] 国际公布 WO2008/070552 英 2008.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.1

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·R·耶亚西兰 M·阿贝

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书9页 说明书124页

[54] 发明名称

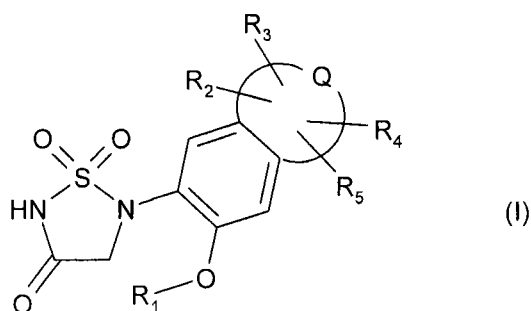
用于促进生理性心脏肥大的蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂在促进生理性心脏肥大和治疗病理性心脏肥大中的用途。

1. 促进个体生理性心脏肥大的方法，该方法包括：
确定患有或推测患有病理性心脏肥大的个体；并且
使个体的心肌细胞与治疗有效量的、足以促进生理性肥大的
PTP 抑制剂接触。
2. PTP 抑制剂在制备用于促进个体生理性心脏肥大的药物
中的用途。
3. 以上权利要求中任意一项的方法或用途，其中个体被诊断
患有心力衰竭。
4. 权利要求 1 或 2 的方法或用途，其中个体被诊断患有舒张
期功能障碍。
5. 权利要求 1 或 2 的方法或用途，其中个体被诊断患有心肌
梗死。
6. 权利要求 1 或 2 的方法或用途，其中个体被诊断患有扩张
性、家族性或缺血性心肌病。
7. 权利要求 1 的方法，其中所述的接触通过向个体全身性施
用抑制剂来完成。
8. 权利要求 7 的方法，其中全身性施用包括口服施用。
9. 权利要求 7 的方法或用途，其中全身性施用包括静脉内施
用。
10. 权利要求 1 的方法，其中所述的接触通过直接施用于心脏
来完成。
11. 权利要求 10 的方法，其中所述的施用通过直接注射于心
肌来完成。
12. 权利要求 10 的方法，其中所述的施用通过在供给心肌的
冠状动脉中使用导管来完成。
13. 以上权利要求中任意一项的方法或用途，其中的 PTP 抑

制剂是下式(I)化合物或其可药用盐



其中：

Q 和与其相连的各碳原子一起形成芳族的或者部分或完全饱和的非芳族 5-至 8-元碳环或杂环；

R_1 是氢、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

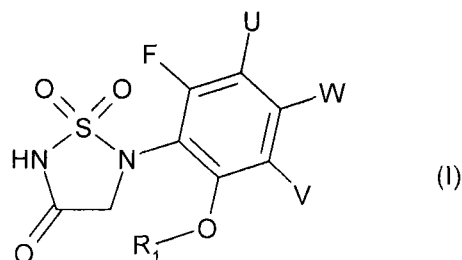
R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一

起形成 3-至 7-元稠环；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环。

14. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法或用途，其中的 PTP 抑制剂是下式(I)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$ ，其中：

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

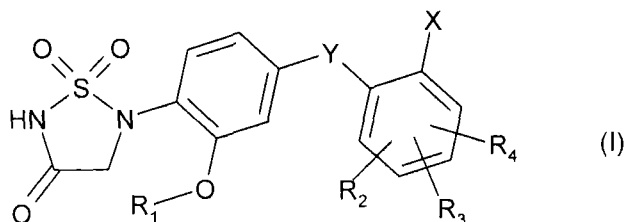
U 、 W 和 V 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、芳基氧基、芳硫基、杂环基、杂环基氧基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔

基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 U 和 W 以及与其相连的各碳原子一起形成任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环；或

结合的 W 和 V 以及与其相连的各碳原子一起形成任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环。

15. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法或用途，其中的 PTP 抑制剂是下式 (I) 化合物或其可药用盐



其中：

R₁ 是氢、-C(O)R₅、-C(O)NR₆R₇ 或 -C(O)OR₈，其中：

R₅ 和 R₆ 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₇ 和 R₈ 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₂、R₃ 和 R₄ 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的

取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 5-至 7-元稠环，条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上；或

结合的 R_2 和 R_3 以及与其相连的碳原子一起形成稠合的 5-至 6-元芳族环或杂芳族环，条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上；

X 是氢、氟、氰基或者游离或酯化的羧基；或

X 是 $-NR_9C(O)R_{10}$ 、 $-NR_9C(O)OR_{11}$ 、 $-NR_9S(O)_2R_{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{14}$ 或 $-O_nC(O)NR_{15}R_{16}$ ，其中：

R_9 是氢、低级烷基、酰基、烷氧基羰基或磺酰基；

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

R_{10} 、 R_{12} 和 R_{13} 相互独立地是 $-NR_{17}R_{18}$ ，其中：

R_{17} 和 R_{18} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；或

结合的 R_{17} 和 R_{18} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

R_{15} 和 R_{16} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；或

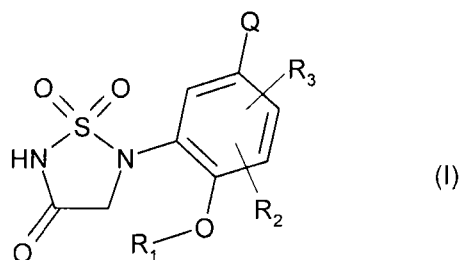
结合的 R_{15} 和 R_{16} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

m 和 n 相互独立地是 0 或整数 1；或

C-X 被氮所代替；

Y 是 CH_2 、O 或 S。

16. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法或用途，其中的 PTP 抑制剂是下式 (I) 化合物或其可药用盐



其中：

Q 是烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、环烷基、芳基、芳基氧基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；

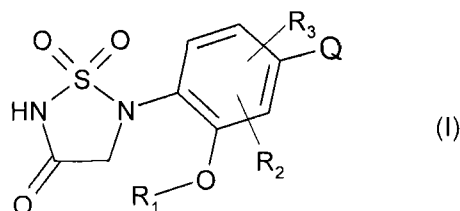
R_1 是氢、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $-C(O)OR_7$ ，其中：

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、

氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；
 R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基。

17. 权利要求 1 至 12 中任意一项的方法或用途，其中的 PTP 抑制剂是下式(I)化合物或其可药用盐



其中：

Q 是：

i) $-X$ 或

ii) $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中：

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$ ；或

Y 是环丙基或

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、氨基甲酰基、芳基或烷基；或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 不存在；

Z 是 $-C(O)-O-$ ；或

Z 是 $-C(O)-$ ；或

Z 是 $-C(O)-NR_\alpha$ -亚烷基-或 $-C(O)-NR_\alpha$ -亚烷基- $O-$ ，其中 R_α 是 H 或低级烷基；或

Z 是 $-CO-NR_\alpha-(CH_2)_n'-(CR_8',R_9')_p'-(CH_2)_m'-$ 或

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_\alpha-(\text{CH}_2)_n-(\text{CR}_8\text{R}_9)_p-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, 其中 p' 是 0 或整数 1, n' 和 m' 相互独立地是 0 或整数 1 至 8, R_8 和 R_9 相互独立地是氢或低级烷基, R_α 是 H 或低级烷基; 或

Z 是 $-\text{NR}_\alpha'-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NR}_\alpha'-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, 其中 R_α' 是 H 或低级烷基, 或结合的 R_α' 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或

Z 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; 或

Z 是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$; 或

Z 是 $-\text{NR}_\beta-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 R_β 是 H、低级烷基, 或结合的 R_β 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或

Z 是 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; 或

Z 是 $-\text{NR}_\gamma-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_\gamma'-$; 其中 R_γ' 是 H、烷基、芳基、杂环基或低级烷氧基, 且 R_γ 是 H、低级烷基, 或结合的 R_γ 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或结合的 R_γ' 和 X 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环, 或

Z 是 $-\text{NR}_\tau-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 R_τ 是 H 或低级烷基,

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{OH}$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基;

R_1 是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, 其中:

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环

基；

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基；

并且其中，当 X 是芳基且 Y 和 Z 不存在时， $n + m + p > 1$ 或是 0，

当 X 是-O-芳基且 Y 和 Z 不存在时， $n + m + p$ 不是 0，或

当 X 是-S-芳基且 Y 和 Z 不存在时， $n + m + p$ 不是 0，或

当 X 是- CH_2 -芳基且 Y 和 Z 不存在时， $n + m + p$ 不是 0，或

当 X 是芳基、Z 不存在且 Y 是-O-或 Y 是-S-时， $n + m + p$ 不是 0，

或

其中 Q 不能是- CH_2 -芳基、-S-芳基或-O-芳基。

18. 以上权利要求中任意一项的方法，还包括将 IGF1 分子施用于个体。

19. IGF1 和 PTP 抑制剂在制备用于促进个体生理性心脏肥大的药物中的用途。

用于促进生理性心脏肥大的蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂

发明领域

本发明涉及抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)、特别是 PTP-1B 的化合物，以及它们在促进生理性心脏肥大中的应用。

发明背景

心力衰竭是心脏不恰当泵血的病症，其导致血流量减少、静脉和肺中血液贮存(充血)和可使心脏进一步衰弱的其他变化。

心力衰竭可以出现在任何年龄的人中，甚至是在幼儿(尤其是先天性心脏缺陷的那些)中。然而，更普遍的是在老年人中，因为老年人更有可能患有损伤心肌的病症，而且因为心脏中与年龄相关的变化往往会使心脏泵效率降低。大概在 100 人中有 1 人会发生心力衰竭。由于人们寿命延长，而且由于在一些国家某些可导致心脏疾病的危险因素(例如吸烟、高血压和高脂肪膳食)在影响着更多的人，所以该病症有越来越普遍的趋势。

心力衰竭并不意味着心脏停止跳动；它是指心脏不能满足需要它进行的工作(它的工作负荷量)。然而，这个定义显然太简单了。心力衰竭是非常复杂的，没有简单的定义能够包含它许多的起因、方面、形式及后果。

任何直接影响心脏的病症都可以导致心力衰竭，一些间接影响心脏的病症也可以如此。一些病症很快引起心力衰竭；其它的在很多年后才会引起。一些病症引起收缩功能障碍，导致损坏心脏泵出血液的能力，其它的引起舒张功能障碍，导致损坏心脏充盈血液的能力。一些病症，例如高血压和心脏瓣膜障碍可以引起这两种类型的功能障碍。

心力衰竭的症状可能突然开始，尤其是当原因是心脏病发作。然而，在大多数人中，症状历经数天至数月才显现。该病症可能在某些时期稳定但常常缓慢并隐伏地发展。

当患有心力衰竭的人进行身力活动时 would 感到疲倦和虚弱，原因是他们的肌肉未能接受足够的血液。在老年人身上，心力衰竭有时引起不清醒的症状，例如嗜睡、意识模糊和定向障碍，还有虚弱和疲劳。

心力衰竭以一种被称作病理性心脏肥大的独特的现象为特征，其是与心肌细胞宽度的扩大超过肌细胞长度的增加(向心性细胞肥大)有关的病症，导致心室壁和隔膜变厚在心室腔方向上具有净增加。

然而，不是所有形式的心脏肥大都是有害的，因为通过锻炼的大量有氧训练或怀孕引起的生理性心脏生长状态长期以来被认为是有益的。这种状态被称为生理性心脏肥大，且其与心肌细胞的长度增加超过肌细胞宽度的任何增加(离心性细胞肥大)有关，可使心室壁和隔膜增长一致且与心室腔尺寸的增长相匹配。

除了行为上的改变(例如，饮食和锻炼)，没有药物干预可以直接影响心肌细胞以促进生理性心脏肥大并因而治疗病理性心脏肥大。

心脏肥大的综述可参见，例如 Heineke 和 Molkenin, *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589-598, 2006。

发明概述

本发明基于以下发现：PTP 抑制剂直接地改变心肌细胞生理学来促进哺乳动物如人类个体或患者的生理性心脏肥大。本发明的方法包括通过促进生理性心脏肥大治疗或预防病理性心脏肥大或任何以病理性心脏肥大特征的病症，例如心力衰竭、心肌梗死、心肌病，如扩张性、家族性或缺血性心肌病。

相应地，本发明包括通过确认患有或推测患有病理性心脏肥大的个体并使个体的心肌细胞与治疗有效量的、足够促进生理性肥大的 PTP 抑制剂接触来促进个体生理性心脏肥大的方法。本发明还包括 PTP 抑制剂在制备用于促进个体生理性心脏肥大的药物中的用途。这些个体可能被诊断为患有心力衰竭、舒张或收缩功能障碍、心肌梗死、或扩张性、家族性或缺血性心肌病。

PTP 抑制剂可以全身(例如, 经口服或静脉内途径)施用或直接施用于心脏(例如, 经直接注射或通过向供给心肌的冠状动脉中使用导管)。

任何适合的 PTP 抑制剂, 例如下一个部分中所述, 都可以用于促进生理性心脏肥大。因为已知胰岛素样生长因子-1 (IGF1)对心肌有益, 所以在本发明的方法中可以将 IGF1 与 PTP 抑制剂共同施用, 尤其是在个体 IGF1 水平低的情况下。

所有引用的参考或文献都被引入本文作为参考。

发明详述

本发明涉及通过促进生理性心脏肥大治疗以病理性心脏肥大、特别是心力衰竭为特征的疾病。任何 PTP 抑制剂都可以用于本发明的方法, 例如在美国专利和专利申请 7,115,624; 7,078,425; 7,022,730; 6,911,468 和 2005/0090502 中所描述的抑制剂。另外, PTP、特别是 PTP-1B 和 T-细胞 PTP 的特异性抑制剂可以包括下述的化合物的类型和其中的具体化合物。

化学结构定义

以下列出的是用于描述本发明化合物的各种术语的定义。除非这些定义在特定的情况下单个地或作为较大基团的一部分而另有限定, 否则它们正如其在整个说明书中所用的那样适用于术语。一般而言, 不论何时当烷基作为结构的一部分述及时, 还意欲表示任选被取代的烷基。

相应地, 术语“任选地被取代的烷基”是指具有 1 至 20 个碳原子、优选 1 至 8 个碳原子的未被取代的或被取代的直链或支链烃基。示例性的未被取代的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等。被取代的烷基包括但不限于被一个或多个下列基团取代的烷基: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、

芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基等。

术语“低级烷基”是指任何含有 1 至 7、优选地是 1 至 4 个碳原子的上述烷基。

术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

术语“链烯基”是指任何含有至少两个碳原子并在连接点含有碳碳双键的上述烷基。优选地是具有 2 至 8 个碳原子的基团。

术语“炔基”是指任何含有至少两个碳原子并在连接点含有碳碳三键的上述烷基。优选地是具有 2 至 8 个碳原子的基团。

术语“亚烷基”是指通过单键连接的 1 至 6 个碳原子的直链桥基，例如 $-(\text{CH}_2)_x-$ ，其中 x 是 1 至 6，所述的直链桥基可被一个或多个选自 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR”的杂原子所间隔，其中 R”可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、酰基、氨基甲酰基、磺酰基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基或芳烷氧基羰基等；且亚烷基可进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代：羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或任选地被一个至四个选自卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基、杂环基氧基等的取代基所取代的(C₁₋₈)烷基。

术语“环烷基”是指任选地被取代的具有 3 至 12 个碳原子的单环、二环或三环烷基，它们各自可以被一个或多个取代基所取代，如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨基甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、硫羰基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、杂环基等。

示例性的单环烃基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。示例性的二环烃基包括龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基等。

示例性的三环烃基包括金刚烷基等。

术语“烷氧基”是指烷基-O-。

术语“烷酰基”是指烷基-C(O)-。

术语“烷酰基氧基”是指烷基-C(O)-O-。

术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”是分别是指烷基-NH-和(烷基)₂N-。

术语“烷酰基氨基”是指烷基-C(O)-NH-。

术语“烷硫基”是指烷基-S-。

术语“烷基氨基硫代羰基”是指烷基-NHC(S)-。

术语“三烷基甲硅烷基”是指(烷基)₃Si-。

术语“三烷基甲硅烷基氧基”是指(烷基)₃SiO-。

术语“烷基硫羰基”是指烷基-S(O)-。

术语“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-。

术语“烷氧基羰基”是指烷基-O-C(O)-。

术语“烷氧基羰基氧基”是指烷基-O-C(O)O-。

术语“羧基羰基”是指HO-C(O)C(O)-。

术语“氨基甲酰基”是指H₂NC(O)-、烷基-NHC(O)-、(烷基)₂NC(O)-、芳基-NHC(O)-、烷基(芳基)-NC(O)-、杂芳基-NHC(O)-、烷基(杂芳基)-NC(O)-、芳烷基-NHC(O)-、烷基(芳烷基)-NC(O)-等。

术语“氨磺酰基”是指H₂NS(O)₂-、烷基-NHS(O)₂-、(烷基)₂NS(O)₂-、芳基-NHS(O)₂-、烷基(芳基)-NS(O)₂-、(芳基)₂NS(O)₂-、杂芳基-NHS(O)₂-、芳烷基-NHS(O)₂-、杂芳烷基-NHS(O)₂-等。

术语“磺酰氨基”是指烷基-S(O)₂-NH-、芳基-S(O)₂-NH-、芳烷基-S(O)₂-NH-、杂芳基-S(O)₂-NH-、杂芳烷基-S(O)₂-NH-、烷基-S(O)₂-N(烷

基)-、芳基-S(O)₂-N(烷基)-、芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-等。

术语“磺酰基”是指烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基等。

术语“磺酸酯基”或“磺酰基氧基”是指烷基-S(O)₂-O-、芳基-S(O)₂-O-、芳烷基-S(O)₂-O-、杂芳基-S(O)₂-O-、杂芳烷基-S(O)₂-O-等。

术语“任选地被取代的氨基”是指可以任选地被如酰基、磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂芳烷氧基羰基、羧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基等取代基所取代的伯或仲胺基。

术语“芳基”是指在环部分中有 6 至 12 个碳原子的单环或二环芳族烃基，如苯基、萘基、四氢萘基、联苯基和二苯基，这些基团各自可以任选地被一个至五个如烷基、三氟甲基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰基氧基、任选地被取代的氨基、硫羟、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、磺酸酯基、杂环基等的取代基所取代。

术语“单环芳基”是指如芳基中所述的任选地被取代的苯基。

术语“芳烷基”是指直接经由烷基键合的芳基，例如苄基。

术语“芳烷酰基”是指芳烷基-C(O)-。

术语“芳烷硫基”是指芳烷基-S-。

术语“芳烷氧基”是指直接经由烷氧基键合的芳基。

术语“芳基磺酰基”是指芳基 S(O)₂。

术语“芳硫基”是指芳基-S-。

术语“芳酰基”是指芳基-C(O)-。

术语“芳酰基氨基”是指芳基-C(O)-NH-。

术语“芳基氧基羰基”是指芳基-O-C(O)-。

术语“杂环基”或“杂环”是指任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族环基，例如其是在至少一个含有碳原子的环中含有至少一

个杂原子的 4-至 7-元单环、7-至 12-元二环或 10-至 15-元三环的环系统，杂环基含有杂原子的各环可以具有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子也可以任选地被氧化。可以连接在杂环基团的杂原子或碳原子上。

示例性的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基等。

示例性的二环杂环基团包括：吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、苯并二氮杂萘基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶(例如呋喃并[2,3 c]吡啶基、呋喃并[3,2 b]-吡啶基)或呋喃并[2,3 b]吡啶基)、二氢异吲哚基、1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢喹唑啉基(例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、酞嗪基等。

示例性的三环杂环基团包括咔唑基、二苯并氮杂萘基、二噻吩并氮杂萘基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、咕吨基、咔啉基等。

术语“杂环基”包括被取代的杂环基团。被取代的杂环基团是指被 1、2 或 3 个选自下列基团的取代基所取代的杂环基团：

- (a) 任选地被取代的烷基；
- (b) 羟基(或被保护的羟基)；
- (c) 卤素；

- (d) 氧代(即=O);
- (e) 任选地被取代的氨基、烷基氨基或二烷基氨基;
- (f) 烷氧基;
- (g) 环烷基;
- (h) 羧基;
- (i) 杂环氧基;
- (j) 烷氧基羰基, 例如未被取代的低级烷氧基羰基;
- (k) 巯基;
- (l) 硝基;
- (m) 氰基;
- (n) 氨磺酰基或磺酰氨基;
- (o) 烷基羰基氧基;
- (p) 芳基羰基氧基;
- (q) 芳硫基;
- (r) 芳基氧基;
- (s) 烷硫基;
- (t) 甲酰基;
- (u) 氨基甲酰基;
- (v) 芳烷基; 和
- (w) 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。

术语“杂环氧基”是指经由氧桥键合的杂环基。

术语“杂芳基”是指芳族杂环, 例如单环或二环芳基, 如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等, 其任选地被例如低级烷基、低级烷氧基或卤素所取代。

术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基 $S(O)_2$ 。

术语“杂芳酰基”是指杂芳基-C(O)-。

术语“杂芳酰基氨基”是指杂芳基-C(O)NH-。

术语“杂芳烷基”是指经由烷基键合的杂芳基。

术语“杂芳烷酰基”是指杂芳烷基-C(O)-。

术语“杂芳烷酰基氨基”是指杂芳烷基-C(O)NH-。

术语“酰基”是指烷酰基、环烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基等。

术语“酰氧基”是指烷酰基氧基、环烷酰基氧基、芳酰基氧基、杂芳酰基氧基、芳烷酰基氧基、杂芳烷酰基氧基等。

术语“酰基氨基”是指烷酰基氨基、环烷酰基氨基、芳酰基氨基、杂芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、杂芳烷酰基氨基等。

术语“酯化的羧基”是指任选地被取代的烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂环氧基羰基等。

本发明中所用的任何化合物的可药用盐是指与碱形成的盐，即阳离子盐，例如碱金属和碱土金属盐例如钠、锂、钾、钙、镁盐，以及铵盐如铵、三甲基铵、二乙基铵和三(羟甲基)-甲基-铵盐，和与氨基酸形成的盐。

类似地，酸加成盐如那些与无机酸、有机羧酸和有机磺酸例如盐酸、马来酸和甲磺酸形成的盐是可能的，条件是碱性基团例如吡啶基构成结构的一部分。

在按照本文所述的方法转化为本发明中有用的化合物的起始化合物和中间体中，存在的官能团如氨基、硫羟基、羧基和羟基任选被在制备有机化学中常用的常规保护基团所保护。被保护的氨基、硫羟基、羧基和羟基是可以在温和条件下转化为游离的氨基、硫羟基、羧基和羟基而分子骨架没有被破坏或者没有发生其它不希望的副反应的那些基团。

引入保护基团的目的是为了保护官能团以避免在用于进行所需化学转化的条件下与反应组分发生不希望的反应。对于特定反应的保护基团的需要和选择是本领域技术人员已知的并且取决于被保护的官能团(羟基、氨基等)的性质、所述取代基是其一部分的分子的结构和稳定性以及反应条件。

满足这些条件的众所周知的保护基团及其引入和除去例如在McOmie的“有机化学中的保护基团”(Protective Groups in Organic Chemistry, 普莱姆(Plenum)出版社, 伦敦, 纽约(1973))以及Greene和Wuts的“有机合成中的保护基团”(Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc, 纽约(1999))中有描述。

以上提到的反应可以按照标准方法在如下条件下进行: 分别在有或无稀释剂(优选对试剂而言是惰性的并且是试剂的溶剂的那些)、催化剂、缩合剂或所述的其它物质和/或惰性气氛的存在下, 在降低温度、室温或升高温度下(优选在所用溶剂的沸点或者接近所用溶剂的沸点), 以及在大气压下或在高于大气压的气压下。

本发明还包括本方法的任意变体, 其中可在其任意阶段获得的中间产物用作原料并进行剩余步骤, 或者其中原料在反应条件下原位形成, 或者其中反应组分以其盐或旋光纯的对映体的形式使用。

还可以按照通常本身已知的方法使用于本发明的化合物和中间体相互转化。

根据原料和方法的选择, 新化合物可以是可能的异构体或其混合物之一的形式, 例如作为基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、旋光异构体(对映异构体、对映体)、外消旋物或其混合物。上述可能的异构体或其混合物在本发明的范围内。

可以根据组分的物理化学差异将任意所得的异构体混合物分离为纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物, 例如通过色谱法和/或分级结晶来进行。

可以通过已知方法例如通过分离使用旋光活性的酸或碱得到的其非对映异构的盐并释放出旋光活性的酸性或碱性化合物来将任何所得的终产物或中间体的外消旋物拆分为旋光对映体。因此, 可以例如通过将D-或L-(α -甲基苄胺、辛可尼丁、辛可宁、奎宁、奎尼丁、麻黄碱、脱氢枞胺、番木鳖碱或士的宁)-盐分级结晶而将羧酸中间体拆分为其旋光对映体。还可以通过手性色谱法如使用手性吸附剂的高压液相色谱法将外消旋产物进行拆

分。

最后,用于本发明的化合物以游离形式、作为其盐(如果存在成盐基团的话)或作为其前药衍生物而获得。

特别而言,1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮部分的NH-基团可以转化为与可药用碱形成的盐。可以使用常规方法、有利地在醚或醇溶剂如低级链烷醇的存在下成盐。可以用醚例如乙醚从后者的溶液中使盐沉淀。可以通过用酸处理将所得的盐转化为游离化合物。这些或其它盐还可以用于纯化所得的化合物。

具有碱性基团的用于本发明的化合物可以被转化为酸加成盐、尤其是可药用盐。这些盐例如可用无机酸、有机羧酸或有机磺酸来形成,所述的无机酸例如有矿物酸,例如硫酸、磷酸或氢卤酸;所述的有机羧酸例如有(C₁₋₄)烷烃羧酸(例如其是未取代的或被卤素取代)例如乙酸,例如有饱和或不饱和的二元羧酸例如草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸,例如有羟基-羧酸例如乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或枸橼酸,例如有氨基酸例如门冬氨酸或谷氨酸;所述的有机磺酸例如有(C₁₋₄)烷基-磺酸(例如甲磺酸)或者芳基磺酸,其为未被取代的或被取代的(例如被卤素取代)。优选与盐酸、甲磺酸和马来酸形成的盐。

本发明的任意化合物的前药衍生物是在施用后在体内通过某种化学或生理学过程而释放出母体化合物的所述化合物的衍生物,例如前药在被带到生理pH后或通过酶作用而被转化为母体化合物。示例性前药衍生物例如有游离羧酸的酯以及硫醇、醇或酚的S-酰基和O-酰基衍生物,其中酰基具有如本文所定义的含义。优选可在生理条件下通过溶剂解转化为母体羧酸的可药用的酯类衍生物,例如本领域常规使用的低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单或二取代的低级烷基酯,如 ω -(氨基、单或二低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯,如新戊酰氧基甲基酯等。

考虑到游离化合物、前药衍生物和其盐形式的化合物之间的密切关系,

所以无论何时在本上下文中提到化合物，也涉及前药衍生物和相应的盐，条件是前药衍生物和相应的盐在所述情况下是可能或适宜的。

化合物、包括其盐还可以以其水合物的形式得到，或者包括用于其结晶的其它溶剂。

因此，本发明的具有药理活性的化合物可以用于制备药物组合物，所述的药物组合物包含与适于肠内或胃肠道外应用的赋形剂或载体结合或混合的有效量的所述化合物。优选片剂和明胶胶囊剂，它们包含活性成分以及：

a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；

b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂，还包含

c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，还包含

d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和/或

e) 吸收剂，着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射的组合物优选是水性的等张溶液或混悬液，栓剂可有利地由脂肪乳液或混悬液来制备。

所述的组合物可以是灭菌的和/或含有辅助剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外，它们还可以含有其它有治疗价值的物质。所述的组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备，并且含有约0.1-75%、优选约1-50%的活性成分。

适于透皮应用的制剂包括治疗有效量的本发明的化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以帮助穿过宿主的皮肤。就特征而言，透皮装置是包含背衬层、含有该化合物和任选的载体的贮库、任选的控速屏障以在延长时间内向宿主皮肤以受控和预定的速率递送化合物以及将该装置固定到皮肤的工具的绷带剂形式。

用于本发明的药物组合物可以仅含有治疗有效量的如上定义的本发明的化合物，或者还含有其它治疗剂，例如各自为如本领域报道的有效治疗

剂量。可以与 PTP 抑制剂一起施用的一个这样的化合物是人类类胰岛素生长因子 1 或 IGF1, 无论其是经配制的或是被稳定化的, 例如由 Insmad Inc 开发的 IPLEX™或如 US 2006/0166328 中所述的。

通过代码、通用名或商品名所识别的治疗剂的结构可从标准手册“默克索引”的现行版本或从数据库例如 Patents International (例如 IMS 世界出版物)中获得。其相应的内容引入本文作为参考。

如在整个说明书中和在权利要求中所用的那样, 术语“治疗”包括如相关领域人员已知的治疗的所有不同形式或模式, 并且特别包括预防性治疗、治愈性治疗、延缓发展性治疗和姑息性治疗。

以上引用的性质可以在体外和体内试验中有利地使用哺乳动物例如小鼠、大鼠、狗、猴或离体器官、组织及其制备物来证明。所述的化合物可以在体外以溶液、例如优选水溶液的形式来应用, 以及在体内经肠内、经胃肠外、有利地经静脉内、例如作为混悬液或在水溶液中来应用。体外的剂量可以在约 10^{-3} 摩尔浓度至 10^{-10} 摩尔浓度的范围内。根据施用途径, 体内的治疗有效量可以在约1至500mg/kg、优选在约5至100mg/kg的范围内。

可以通过以下方法或按照本领域充分描述的方法(例如Peters G.等人, *J. Biol. Chem*, 2000, 275, 18201-09)来评价本发明的化合物的活性。

例如, 可以按照如下方法体外测定PTP-1B抑制活性:

通过使用96孔微量滴定板模式测定从磷酸肽底物中释放的无机磷酸盐的量进行了在多种物质的存在下对PTP-1B (hPTP-1B)活性的评价。在环境温度在试验缓冲液(包含50mM TRIS (pH7.5)、50mM NaCl、3mM DTT)中进行了试验(100 μ L)。试验通常在0.4%二甲基亚砜(DMSO)的存在下进行。但是, 对于某些难溶性化合物, 使用了高达10%的浓度。通过将0.4pmol hPTP-1B (氨基酸1-411)加入到含有试验缓冲液、3nmol合成磷酸肽底物(GNGDpYMPMSPKS)和受试化合物的孔中而引发典型的反应。10分钟后, 加入180 μ L孔雀石绿试剂(0.88mM孔雀石绿、8.2mM钼酸铵、1N HCl水溶液和0.01% Triton X-100)以终止反应。15分钟后, 将无机磷酸盐(酶反应的产物)定量为由与Malichite试剂络合所引起的绿色, 并且使用分子仪器公司

(Molecular Devices) (Sunnyvale, CA)的SpectraMAX Plus分光光度计将其测定为 A_{620} 。将受试化合物溶解在100% DMSO (西格玛(Sigma)公司, D-8779)中,用DMSO稀释。将活性定义为由未受抑制的hPTP-1B_[1-411]的活性所产生的吸光度减去含有酸灭活的hPTP-1B_[1-411]的管的吸光度的净变化。

通过PCR由人海马cDNA文库(克隆技术公司(Clontech))克隆了hPTP-1B_[1-411],在NcoI限制性位点将其插入到pET 19-b载体(诺瓦基公司(Novagen))中。用该克隆使大肠杆菌(E. coli)菌株BL21 (DE3)转化,在-80℃作为在20%甘油中的储备培养物保存。为了产生酶,将储备培养物接种到Lb/Amp中,于37℃生长。在培养物已经达到 $OD_{600} = 0.6$ 后,通过用1mM IPTG诱导而引发PTP-1B的表达。4小时后,通过离心收集细菌沉淀物。将细胞重新混悬在70mL裂解缓冲液(50mM Tris、100mM NaCl、5mM DTT、0.1% Triton X-100、pH7.6)中,在冰上孵育30分钟,然后超声处理(4×10 秒脉冲,最大功率)。在 $100,000 \times g$ 下将裂解物离心60分钟,将上清液进行缓冲液更换,经阳离子交换POROS 20SP柱、然后经阴离子交换Source 30Q (法玛西亚(Pharmacia)公司)柱使用线性NaCl梯度洗脱进行纯化。将酶合并,调至1mg/mL,于-80℃冷冻。

或者,可以通过测定已知的竞争性底物的水解产物来进行在多种物质的存在下人PTP-1B活性的评价。例如,底物磷酸对硝基苯酯(pNPP)的裂解引起黄色对硝基苯酚(pNP)的释放,其可以采用分光光度计进行实时监测。同样,荧光底物6,8-二氟-4-甲基伞形酮磷酸铵盐(DiFMUP)的水解可引起荧光性的DiFMU的释放,其可以使用荧光读数器以连续模式容易地进行跟踪(Anal. Biochem. 273, 41, 1999; Anal. Biochem. 338, 32, 2005)。

pNPP试验

在室温在缓冲液(50mM HEPES、pH7.0, 50mM KCl、1mM EDTA、3mM DTT、0.05% NP-40)中将化合物与1nM重组人PTP-1B_[1-298]或PTP-1B_[1-322]孵育5分钟。通过加入pNPP (2mM终浓度)引发反应,并在室温进行120分

钟。用5N NaOH使反应物淬灭。使用任意标准384孔板读数器于405nm测定吸光度。

DiFMUP试验

于室温在缓冲液(50mM Hepes、pH7.0, 50mM KCl、1mM EDTA、3mM DTT、0.05% NP-40 (或0.001% BSA))中将化合物与1nM重组人PTP-1B_[1-298]或PTP-1B_[1-322]孵育5分钟。通过加入DiFMUP (6 μ M终浓度)引发反应, 在荧光板读数器上于355nm激发波长和460nm发射波长动态进行。历经15分钟的反应速率用于计算抑制作用。

将PTP-1B_[1-298]在含有使用pET19b载体(诺瓦基公司(Novagen))构建的质粒的大肠杆菌BL21(DE3)中表达。使用“按需”补料-分批(“On Demand” Fed-batch)策略使细菌在基础培养基中生长。通常, 以补料-分批模式引发5.5升发酵, 于37 $^{\circ}$ C自动生长过夜。光密度在20-24OD₆₀₀之间变化, 于30 $^{\circ}$ C用IPTG诱导培养物至终浓度为0.5mM。8小时后收集细菌细胞, 得到200-350gm (湿重)。将细胞冷冻为沉淀物, 于-80 $^{\circ}$ C保存备用。所有步骤均于4 $^{\circ}$ C进行, 另有说明除外。在37 $^{\circ}$ C将细胞(~15g)短暂地融化, 重新混悬在50mL裂解缓冲液中, 所述裂解缓冲液含有50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM DTT (pH8.0)并含有一片完全(不含EDTA)蛋白酶混合剂(宝灵曼公司(Boehringer Mannheim))、100 μ M PMSF和100 μ g/mL DNase I。使用Virsonic 60 (威吐斯公司(Virtus))进行超声处理(4 \times 10秒脉冲, 最大功率)使细胞裂解。在35,000 \times g下收集沉淀物, 使用Polytron将其重新混悬在25mL裂解缓冲液中, 如前所述进行收集。合并两份上清液, 在100,000 \times g下离心30分钟。可以在该阶段将可溶性裂解物于-80 $^{\circ}$ C保存或将其用于进一步纯化。使用10kD MWCO膜进行透析过滤以用于在进行阳离子交换色谱之前进行缓冲液更换蛋白质并降低NaCl浓度。透析过滤缓冲液含有50mM MES、75mM NaCl、5mM DTT (pH6.5)。然后将可溶性上清液装到用阳离子交换缓冲液(50mM MES和75mM NaCl, pH6.5)以20mL/min的速率平衡的POROS 20 SP (1 \times 10cm)柱上。除将流速降低至10mL/min外, 分析柱(4.6

× 100mm)以类似的方式运行。使用线性盐梯度(75-500mM NaCl, 在25 CV中)从柱中洗脱出蛋白质。按照SDS-PAGE分析对含有PTP-1B_[1-298]的级分进行了鉴别和合并。使用Sephacryl S-100 HR (法玛西亚公司(Pharmacia))进行了最后纯化。将柱(2.6 × 35cm)用50mM HEPES、100mM NaCl、3mM DTT (pH7.5)平衡, 以2mL/min的流速运行。将最终蛋白质合并, 使用带有MWCO 10,000的Ultrafree-15浓缩器(密理博公司(Millipore))将其浓缩至~5mg/mL。将浓缩的蛋白质于-80℃保存备用。

与酶活性位点的竞争性结合可以如下测定:

通过获得在所加化合物(1-2mM)存在和不存在的条件下250μL 0.15mM PTP-1B_[1-298]的¹H-¹⁵N HSQC谱来检测配体结合。通过在将化合物加入到¹⁵N-标记的蛋白质中后观察二维HSQC谱中¹⁵N-或¹H-酰胺化学位移的变化测定了结合。由于¹⁵N谱编辑, 没有观察到来自配体的信号, 而仅观察到了蛋白质信号。因此, 可以在高化合物浓度下检测结合。引起与用已知活性位点结合剂所看到的变化类似的化学位移变化模式的化合物被认为是阳性的。

所有蛋白质均在含有使用pET19b载体(诺瓦基公司(Novagen))构建的质粒的大肠杆菌BL21 (DE3)中表达。通过使细菌在含有¹⁵N-标记的氯化铵的基础培养基中生长, 制备了均匀¹⁵N-标记的PTP-1B₁₋₂₉₈。所有纯化步骤均于4℃进行。于37℃将细胞(~15g)短暂地融化, 重新混悬在50mL裂解缓冲液中, 所述裂解缓冲液含有50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM DTT (pH8.0)并含有一片完全(不含EDTA)蛋白酶混合剂(宝灵曼公司)、100μM PMSF和100μg/mL DNase I。通过超声处理使细胞裂解。在35,000 × g下收集沉淀物, 使用Polytron将其重新混悬在25mL裂解缓冲液中, 如前所述进行收集。合并两份上清液, 在100,000 × g下离心30分钟。使用10kD MWCO膜进行透析过滤以用于在进行阳离子交换色谱之前进行缓冲液更换蛋白质并降低NaCl浓度。透析过滤缓冲液含有50mM MES、75mM NaCl、5mM DTT (pH6.5)。然后将可溶性上清液装到用阳离子交换缓冲液(50mM MES和75mM NaCl, pH6.5)以20mL/min的速率平衡的POROS 20 SP (1 × 10cm)

柱上。使用线性盐梯度(75-500mM NaCl, 在25 CV中)从柱中洗脱出蛋白质。按照SDS-PAGE分析对含有PTP-1B's的级分进行了鉴别和合并。使用POROS 20 HQ柱(1 × 10cm)通过阴离子交换色谱法对PTP-1B₁₋₂₉₈进行了进一步纯化。将从阳离子交换色谱得到的合并物浓缩, 在含有75mM NaCl和5mM DTT的50mM Tris-HCl (pH7.5)中进行缓冲液更换。以20mL/min将蛋白质装到柱上, 使用线性NaCl梯度(75-500mM, 在25 CV中)洗脱。使用Sephacryl S-100 HR (法玛西亚公司) (50mM HEPES、100mM NaCl、3mM DTT、pH7.5)进行了最后纯化。NMR样品由在10%D₂O/90%H₂O Bis-Tris-d₁₀缓冲溶液(50mM, pH=6.5)中的均匀¹⁵N-标记的PTP-1B₁₋₂₉₈(0.15mM)和抑制剂(1-2mM)组成, 所述缓冲溶液含有NaCl (50mM)、DL-1,4-二硫苏糖醇-d₁₀ (5mM)和叠氮化钠(0.02%)。

在 20 °C 在 Bruker DRX500 或 DMX600 核磁共振波谱仪上记录了¹H-¹⁵N HSQC 核磁共振谱。在所有 NMR 实验中, 应用了脉冲场梯度以压制溶剂信号。通过使用 States-TPPI 方法完成了间接采样维中的正交检测。在 Silicon Graphics 计算机上使用 Bruker 软件对数据进行了加工并使用 NMRCompass 软件(MSI)对数据进行了分析。

用于测定抑制剂在心肌细胞活性的的分析方法

可以使用以下体外和动物模型试验来测定 PTP 抑制剂可否用于促进生理性心脏肥大(或相似地, 治疗病理性心脏肥大)。

组织培养

新生大鼠心室肌细胞

测定特定的 PTP 抑制剂是否直接作用于心肌细胞以促进离心性细胞肥大需要细胞培养系统。新生大鼠心室肌细胞(NVRM)的培养通常用于这个目的且在本领域众所周知。

新生的心室肌细胞可以从 2-至 3-日龄的新生 Wistar 大鼠或其它大鼠如 Sprague-Dawley (可得自 Charles River Laboratories, USA 通过浸入

70% (v/v)的乙醇麻醉并处死大鼠。取出心室并用 Hank's 溶液洗涤三次, 然后绞碎并用 0.25% (w/v)的胰蛋白酶在 37°C 孵育 10 分钟。加入相同体积的含 10% (v/v)胎牛血清的 RPMI-1640, 用于终止消化。弃上清液。然后, 在 37°C 用新鲜的 0.25%的胰蛋白酶将细胞孵育 20 分钟, 并收集上清液。可以将第二个的消化步骤重复多达四次以除去非肌细胞。在室温下通过在台式离心机在 200g 离心 10 分钟分离上清液中的细胞。将细胞重悬于 RPMI-1640 中并置于 37°C、含 5% (v/v) CO₂ 的潮湿空气的培养箱中孵育。通常将培养物铺于 96-孔的微量滴定板以便于筛选试验。

为了进一步证实心肌细胞培养物的纯度以及在向各培养物中加入不同化合物和添加物的时期内评价心肌细胞形状, 可以使用免疫共聚焦荧光使心肌细胞更好的显影。固定心肌细胞并用预冷却的甲醇(-20°C, 15 分钟)对其进行透化处理。用 PBS 洗涤后, 将细胞用 1:200 的含单克隆的抗- α -辅肌动蛋白(西格玛公司)的 PBS 和 1%的 BSA 孵育(室温, 1 小时)。接着用 1:400 Alexa Fluor® 488 标记的羊抗小鼠 IgG (H+L) (Molecular Probes) 孵育 PBS 洗涤过的细胞(室温, 30 分钟)并用共聚焦显微镜观测。通常, 在 NRVM 分离 96 小时后有 98%以上的细胞是 α -辅肌动蛋白-阳性的, 这确定了肌细胞在培养物中占绝对多数。

使用上文刚刚描述的 NRVM 培养物, 可以通过在血清饥饿 24 小时后向培养物中加入活性剂如(12-)十四酸佛波酯(-13-)乙酸盐(PMA), 而引起向心性细胞肥大(用以代替病理性心脏肥大)。其它向心性细胞肥大的诱导物包括前列腺素 F2a、去氧肾上腺素和甲状腺激素 T3 (三碘甲状腺原氨酸)。诱导 NRVM 培养物出现这种不希望的状态后, 可以加入多种化合物例如公认的 PTP 抑制剂以评价心肌细胞形态学上的变化, 例如使用上文所述的免疫荧光显微镜检查。

ANF 分泌

除了可检测形态学之外, 上述的 NRVM 培养物还可以用来评价是否有对病理性心脏肥大的灵敏的指标蛋白由心肌细胞分泌至细胞培养基中。

心钠素(ANF)是病理性心脏肥大的灵敏的指标物。它具有 126 个氨基

酸的长度，其断裂生成 28 个氨基酸的 C-端活性肽(ANP)。在正常生理条件下，其在心房中表达，当在心脏疾病状况下如心力衰竭，其在心室中也强烈表达。心肌细胞培养物中的 ANF 生成的量与心肌细胞培养物中病理性心脏肥大的程度相关。

使用竞争-ELISA 测定来自处理过的和未处理的心肌细胞上清液中 ANF 的浓度。使用抗大鼠 ANF 抗体结合上清液中的内源性 ANF，然后使用蛋白 G-包被板捕获并正确定向所述抗体。加入生物素化的 ANF 与内源性 ANF 进行竞争。链霉抗生物素-HRP 结合缀合的 ANF 上的生物素残基，且 HRP 与 TMB 底物反应引起颜色改变(在 450nm 处)。使用标准曲线，可以由吸光度值计算出 ANF ng/ml，并确定剂量-反应曲线。如上所述，化合物如 PMA 可以诱导这些培养物中 ANF 的分泌。此外，白血病抑制因子(LIF)也可以诱导心肌细胞分泌 ANF。

ANF 在心肌细胞的分泌可以确定 PTP 抑制剂是否可用于本发明的方法。如果含有 LIF 的 NRVM 对照培养物在上清液中表达高水平的 ANF，但是与之相反包含 LIF 和 PTP 抑制剂的培养物含有低水平的 ANF，则该结果表明 PTP 抑制剂可用于本发明的方法。

商品化的 ELISA 试剂盒可用于测试样品中 ANF 的存在。参见，例如由 Bachem (King of Prussia, PA, USA)所售的 EIA Kit S-1132。

心肌细胞细胞毒性

在心肌细胞中的细胞毒性可通过评价上清液中的腺苷酸激酶活性来间接地测定。当心肌细胞细胞膜破裂时，该酶在释放的组分中。在上清液中所测定的腺苷酸激酶活性的程度与心肌细胞细胞毒性的程度相关。与其他 PTP 抑制剂相比，可使上清液中腺苷酸激酶活性低的 PTP 抑制剂，证实是体内施用或试验所需要的化合物。

用于测试基于检测腺苷酸激酶活性的细胞毒性的试剂盒商购可得。参见，例如由 Cambrex (USA)所出售的 ToxiLight Bioassay Kit LT07-117。

在病理性心脏肥大动物模型的体内试验

技术人员可得到多种以病理性心脏肥大为特征的小动物模型，包括遗传性和非遗传性模型。此外，制备非遗传性动物模型的方法可以用于已存在的显示病理性心脏肥大的心力衰竭的动物模型，或用于具有相关病症例如糖尿病或肥胖症的动物模型，以将不同的疾病状态结合在一个动物模型。这类动物模型的综述，可参见 Wang 等人, *J Pharmacol Toxicol Methods* 50:163-174, 2004。在以下所述的各模型中，实际上对技术人员可获得的任何模型而言，可以将候选 PTP 抑制剂施用于动物，与对照进行比较，并分析数据来确定该 PTP 抑制剂是否促进生理性心脏肥大。这些试验的具体内容是技术人员熟知的。

非遗传动物模型

心肌梗死

冠状动脉闭塞模型与心力衰竭和病理性心脏肥大特别相关。该种模型已经在小鼠中培养成功(参见, 例如 Bayat 等人, *Bas Res Cardiol* 97:206-213, 2002)。为了产生冠状动脉闭塞, 经开胸术暴露其心脏, 并在立体显微镜下用 8-0 缝合线在接近主分叉处将左冠状动脉永久性结扎。关胸后, 让动物从外科手术恢复。两周恢复期后存活的小鼠逐渐出现心力衰竭和病理性心脏肥大。该模型梗死面积变化很大, 范围由 10% 至 45%, 且这导致对心力衰竭的发展而言时程不同。左心室梗死 30% 以上的小鼠通常呈现出伴有左心室扩张、病理肥大、收缩功能损伤和运动持续时间减少等心力衰竭的典型特征。在这些小鼠中, 病理性心脏肥大和心力衰竭的分子指标例如心肌中脑利钠肽和心钠素 (ANF) 的 mRNA 含量有显著的增长。然而, 这些变化在梗死较小的小鼠中很微小。年龄也影响冠脉结扎小鼠中心力衰竭发展的时程。尽管在永久冠脉结扎后有大面积的梗死, 两月龄的 C57BL/6N 小鼠可很好的耐受冠状动脉闭塞没有心力衰竭的体征, 然而 14 个月龄小鼠却发展为心力衰竭, 其中只有约 36% 的动物可以存活超过 8 周。

心脏压力过度负荷

主动脉弓缩窄 (TAC) 被用于机械性地诱导心脏压力过度负荷。传统的

开胸术(参见, 例如, Espositoet 等人, *Circul* 105:85-92, 2002)或经由胸骨近端的小切口进行主动脉带微创术(Hu 等人, *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 285:H1261-H1269, 2003)均可导致 TAC。简言之, 解剖出右无名动脉和左颈总动脉之间的横主动脉(transverse aorta), 并用尼龙缝线绑住主动脉和钝 27-号针头, 随后将针头迅速取出, 从而导致缩窄。或者, 可使用膈膜与肾动脉之间的腹总动脉缩窄诱发压力过度负荷。横主动脉或腹主动脉缩窄都可以使心脏立即遭受压力过度负荷的挑战, 且在几天内会出现病理性心脏肥大。一般而言, 缩窄离心脏越近, 肥大的范围越大且进展为心力衰竭的可能性越大。主动脉的缩窄后, 心脏收缩力最初会增加, 同时交感神经系统活性增强, 而在主动脉缩窄 8 周后, 进行性的左心室增大和功能障碍是显著的。如上所述, 在各种遗传学模型上应用压力过度负荷可以得到有关候选 PTP 抑制剂在不同或复合疾病状况下的效用的有价值的信息。

心脏容量过度负荷

已报导在小鼠中由主动脉腔静脉分流诱发的明显的心力衰竭模型(Scheuermann-Freestone 等人, *Eur J Heart Failure* 3:535-543, 2001)。简言之, 经腹部正中切口将腔静脉以及腹主动脉与肾动脉上的外围组织分离。暂时夹紧肾动脉近端的主动脉后, 用外径 0.6 mm 的一次性针穿刺肾动脉远端的主动脉。然后将针穿进邻近的腔静脉以连接两个血管。随后, 撤出针, 将主动脉的穿刺点用一滴腈基丙烯酸酯胶封口。除去夹钳后, 通过腔静脉中静脉和动脉血液的膨大和混合在视觉上证实了主动脉腔静脉分流的显著性。在分流诱导四周后, 产生了显著的病理性心脏肥大, 伴随左心室收缩性的降低和舒张末期压的增加。该模型提供了相对简单和快捷的诱导心力衰竭的方法而无需进行开胸术。正如采用心脏压力过度负荷模型, 在各种基因-操作的小鼠中应用容量过度负荷可以得到有关候选 PTP 抑制剂在不同或复合疾病状况下的效用的有价值的信息。

遗传性动物模型

已报导在基因工程小鼠中有大量的由基因敲除或超表达建立的病理性

心脏肥大和心力衰竭模型。在这些模型中涉及的主基因通常可以被归类为涉及细胞骨架和肌节蛋白类的那些、涉及神经介质受体的那些、涉及细胞信号传导蛋白的那些、涉及钙(Ca^{2+})-调节蛋白那些和涉及细胞外基质(ECM)蛋白的那些。此外,某些动物模型可能含有许多基因缺陷,其本质不总是被完全认识,这导致病理性心脏肥大的易感性或引起病理性心脏肥大的疾病。为了简短,只在下文描述某些类型的某些模型。

基于细胞骨架和肌节蛋白类的遗传性模型

细胞骨架蛋白类在维持细胞结构组构和心肌细胞的机械转导中起重要作用。细胞骨架肌 LIM 蛋白(MLP)的敲除导致严重的心脏扩大、病理性心脏肥大和纤维化、心脏功能下降和对 β -激动剂刺激的响应迟钝,这些是人类心肌病和心力衰竭的典型特征(Arber 等人, Cell 88:393-403, 1997)。这些敲除的小鼠存活的时间与正常寿命接近,因而这使得这些模型适合于长期观察 PTP 抑制剂对心脏功能和结构重塑的影响。该模型的持续时间还显示出评价通过促进生理性心脏肥大预防病理性心脏肥大或相关疾病的实用性。肌节蛋白是肌细胞收缩器的主要成分。已知许多肌节蛋白的突变与家族性肥大性心肌病(FHC)有关,该病是一种遗传性常染色体显型疾病。在表达编码各种肌节蛋白的突变基因的转基因小鼠重新产生了 FHC 的表型,这些肌节蛋白包括 β -肌球蛋白重链(β -MHC)、肌钙蛋白 T 和肌球蛋白结合蛋白 C。在几种心脏肌节蛋白包括肌动蛋白、 β -MHC 和肌钙蛋白 T 中的突变,也被确定是遗传性扩张性心肌病的原因,并因此可能是基于细胞骨架或肌节蛋白的另外的转基因模型的根据。

Dahl-盐敏感(SS)大鼠

当以高盐饮食饲养, Dahl-SS 大鼠发展为高血压并最终发展为代偿失调的、压力负荷过度的病理性心脏肥大。Dahl-SS 大鼠是研究得很好的动物模型,用于评价对心力衰竭的药理学治疗的影响。所以,该模型特别用于筛选候选 PTP 抑制剂来评价促进生理性心脏肥大。大鼠被喂食高盐饮食以诱发疾病状态,其中 NaCl 百分比的选择建立在它对 Dahl-SS 大鼠心脏发病机制的已知影响的基础之上,正如最早在 Kong 等人, Physiol

Genomics 21:34-42, 2005 所描述的。盐可以每日直接添加至例如悬挂的喂食斗中，并仔细地与日配给量的食物混合。以这种方式，盐的量不会稀释以重量计的其它养分，且钠摄取量在试验组之间可以保持等量。大鼠通常在 12-小时光照：12-小时黑暗交替条件下饲养，并无限制地供水。使用该模型的实验装置的其它描述，可参见例如 Seymour 等人，J Mol Cell Cardiol 41:661-668, 2006。

自发性高血压性心力衰竭(SHHF)

相对新的高血压诱导的心力衰竭和病理性心脏肥大的遗传模型——自发性高血压性心力衰竭(SHHF/Mcc-facp)大鼠现在商购可得(Genetic Models, Inc., Indianapolis, IN, USA)。该模型源自自发性高血压大鼠(SHR)和 Koletsky 肥胖大鼠的杂交，然后被喂养成 SHR。这些大鼠表现出早发性高血压，且所有动物发展为心力衰竭和病理性心脏肥大。当心力衰竭时，SHHF 大鼠表现出与在患有高血压、心肌病和心力衰竭的患者中记录的变化相似的众多症状和生物化学变化。不同年龄的 SHHF 动物的评价可便于测试 PTP 抑制剂在不同年龄的治疗。SHHF 模型的使用可通过实验设计阐明，例如 Anderson 等人，Hyperten 33:402-407, 1999。

Zucker 糖尿病肥胖大鼠

肥胖的 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)雄性大鼠是通常使用的 2 型糖尿病遗传模型，不是严格的病理性心脏肥大的疾病模型。然而，因为心力衰竭和病理性心脏肥大在糖尿病患者中经常出现，所以 ZDF 大鼠可以与上述的或那些技术人员已知的任何非遗传模型进行结合。例如，可以在 ZDF 大鼠上进行培养上述心脏压力过度负荷模型的步骤，从而制备出在糖尿病背景下表现有病理性心脏肥大的动物模型。ZDF 大鼠出现肥胖是由于苗条蛋白受体胞外域上的错义突变引起的常染色体隐性 *fa* 基因的表达。ZDF 大鼠以肥胖、高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗和高脂血症为特征(Peterson 等人，ILAR News 32:16-19, 1990)。与之相反，杂合子 *fa*/+动物都瘦，具有功能性苗条蛋白受体及正常的葡萄糖、胰岛素和血脂分布。尽管雌性 ZDF 大鼠有着与雄性 ZDF 大鼠相当的肥胖度和胰岛素抵抗水平，但是当喂食致

糖尿病饮食时，它们只会发展为高血糖(Corsetti 等人, *therosclerosis* 148:231-241, 2000)。致糖尿病饮食的一个实例是 C13004 (具有 5%的麦芽糖糊精和 30%的 Merric 7-60 的 Purina 5015, 其中 Merric 7-60 包含 12% 蛋白质、48%脂肪、40%碳水化合物), 其商购可得自 Research Diets(New Brunswick, NJ)。关于 ZDF 大鼠的样本实验装置的进一步描述可参见 Schrijvers 等人, *Nephrol dial Transplant* 21:324-329, 2006。

db/db 小鼠

如在 ZDF 大鼠中所述的, 通过例如心脏压力过度负荷模型, 这种糖尿病和肥胖模型可用作病理性心脏肥大的背景。苗条蛋白受体-缺乏的 db/db 小鼠是 II 型糖尿病的完善的模型。在离体工作心脏装置(11mM 葡萄糖, 0.7mM FA, 无胰岛素)中, 这些小鼠心脏机械功能降低, 伴随左心室(LV)舒张末期压力增大、左心室发展压降低且心排出量和心脏功率均有减少 (Belke 等人, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279:E1104-1113, 2000), 甚至没有额外的损伤例如 TAC。关于 db/db 小鼠的样本实验装置的进一步描述可参见 Van den Bergh 等人, *Eur J Heart Failure* 8:777-783, 2006。

一旦建立了任何这些动物模型, 就提供了用于测试可用于本发明各方法的 PTP 抑制剂(包括下述的分子)的体内系统。例如, 在建立心脏病模型后, 依据化合物的物理性质可以将抑制剂经口服或胃肠外施用于动物, 经过特定的时期, 在此期间或之后可以评价各种生物化学和生理学指标。参见, 例如下面所述的人类心力衰竭的诊断。样本无损成像技术例如超声心动描记术或磁共振成像对监测这些动物的疾病进程特别有用。

不同于人类患者, 这些动物模型的优势在于在试验末期这些动物可以被处死, 并回收心脏组织用于组织学。与未经治疗的动物相比, 使用标准组织学染色技术, 可以测定用 PTP 抑制剂治疗的动物所表现出的病理性或生理性肥大的程度。

心力衰竭和病理性心脏肥大的诊断

医生通常基于单独症状推测心力衰竭, 并因此推测病理性心脏肥大。

通过下列身体检查结果来支持该诊断，这些身体检查结果包括虚弱、经常脉搏快、血压降低、心音异常和肺部积液(通过听诊器均可听到)、心脏增大、颈部静脉肿大、肝脏肿大和在腹部或腿肿胀。胸肺 X 光检查可以显示心脏扩大和肺部积液。

通常会进行评价心脏功能的程序。几乎总是执行心电图(ECG)以测定心律是否正常，心室壁是否增厚且患者是否有过心脏病发作。

超声心动描记术使用声波以生成心脏的影像，是评价心功能包括心脏泵出能力和心脏瓣膜功能的最好的手段之一。它可以显示心脏壁是否增厚，瓣膜功能是否正常，收缩是否正常和心脏的任意区域是否收缩异常。超声心动描记术通过使医生能够判断心脏壁的厚度及射血分数，可以帮助确定心力衰竭是否由收缩期或舒张期功能障碍引起。射血分数(心脏功能的一个重要衡量标准)是心脏每搏所泵出血液的百分比。正常的左心室会射出其约60%的血量。如果射血分数低，则可能有收缩期功能障碍；如果射血分数正常或高，则可能有舒张期功能障碍。

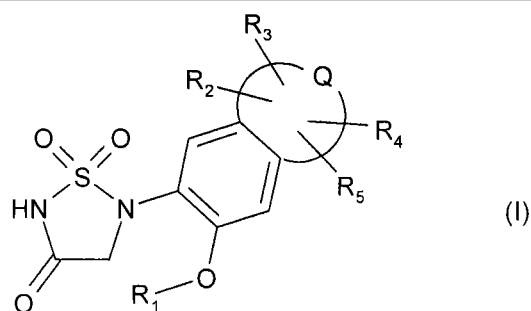
可以采用其它手段，例如放射性核素显像和用血管造影术的心导管插入术，来鉴定心力衰竭的原因。很少需要进行活组织检查，通常当医生怀疑有心脏浸润(如在淀粉样变性中所出现的)或由细菌、病毒或其它感染引起的心肌炎时才会采用。然而，活组织检查可以帮助明确地确定患者患有病理性心脏肥大。

PTP 抑制剂的具体实例

本发明的方法可以使用下面类型中所述的 1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮的衍生物来实施。

第 1 类 PTP 抑制剂

可以用下式(I)化合物或其可药用盐来实施本发明的方法



其中：

Q 和与其相连的各碳原子结合在一起形成芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环；

R_1 是氢、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

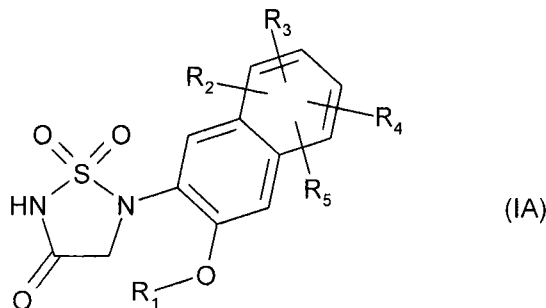
R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 3-至 7-元稠环；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环。

优选地是具有下式(IA)的 A 组中的化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

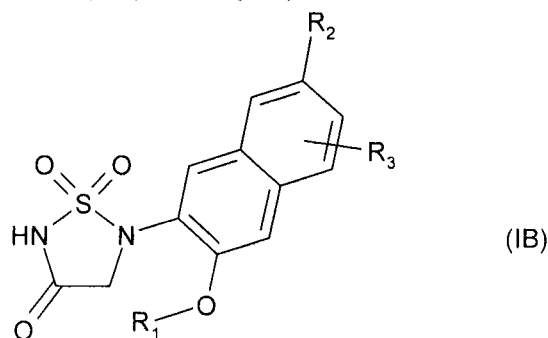
结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成

5-至 7-元稠环。

优选地是式(IA)化合物或其可药用盐，其中：

R_4 和 R_5 是氢。

更优选地是具有下式(II)的式(IA)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 是 $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$, 其中:

Y 是氧或 $S(O)_q$, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y 是反式 $CH=CH$; 或

Y 不存在;

n 是整数 1 至 6;

R_{10} 和 R_{11} 相互独立地是氢或低级烷基; 或

结合的 R_{10} 和 R_{11} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

m 是 0 或整数 1 或 2;

X 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

进一步优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

R_3 是氢。

进一步还优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

n 是整数 2 或 3;

R_{10} 和 R_{11} 相互独立地是氢或低级烷基;

m 是 0 或 1;

X 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

更优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在。

更优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 3;

R_{10} 和 R_{11} 是低级烷基;

m 是 0 或 1;

X 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

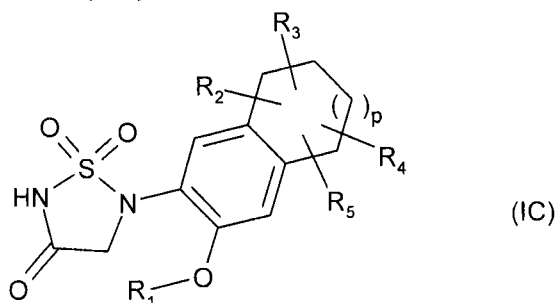
最优选地是式(II)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{10} 和 R_{11} 是甲基。

特别优选地是式(IB)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$ ，其中 R_6 是单环芳基。

还优选地是具有下式(IC)的 A 组中的化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 3-至 7-元稠环；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环；

p 是 0 或 1。

优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

R_4 和 R_5 是氢。

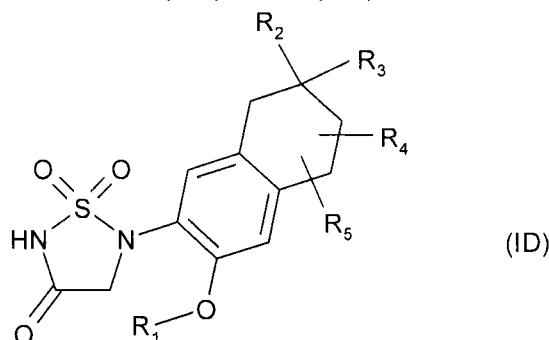
还优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素或任选地被至少一个卤素所取代的(C₁₋₄)烷基。

还优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

p 是 1。

进一步优选地是具有下式(ID)的式(IC)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(O)OR_9$ ，其中：

R_6 和 R_7 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_8 和 R_9 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环。

优选地是式(ID)化合物或其可药用盐，其中：

R_4 和 R_5 是氢。

还优选地是指定为 B 组的式(ID)化合物或其可药用盐，其中

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素或任选地被至少一个卤素所取代的 (C_{1-4}) 烷基。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$ ，其中 R_6 是单环芳基。

还优选地是指定为 C 组的式(ID)化合物或其可药用盐，其中

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 5-元螺环。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$ ，其中 R_6 是单环芳基。

还优选地是指定为 D 组的式(ID)化合物或其可药用盐，其中：

R_2 是 $-Y-(CH_2)_n-CR_{10}R_{11}-(CH_2)_m-X$ ，其中：

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是反式 $CH=CH$ ；或

Y 不存在；

n 是整数 1 至 6;

R_{10} 和 R_{11} 相互独立地是氢或低级烷基; 或

结合的 R_{10} 和 R_{11} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

m 是 0 或整数 1 或 2;

X 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_3 是氢。

进一步优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是整数 2 或 3;

R_{10} 和 R_{11} 相互独立地是氢或低级烷基;

m 是 0 或 1;

X 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

更优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在。

更优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 3;

R_{10} 和 R_{11} 是低级烷基;

m 是 0 或 1;

X 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

最优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{10} 和 R_{11} 是甲基。

特别优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_6$, 其中 R_6 是单环芳基。

具体的实施方案是:

5-(3,6-二羟基萘-2-基)-1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

- 5-(3,7-二羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钾盐;
- 5-(7-溴-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(7-乙基-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-萘-2-基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[2-(4-三氟甲基苯基)-乙基]-萘-2-基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-萘-2-基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(4-甲基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- {3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)萘-2-基]-苯基}-乙酸;
- 5-(3-羟基-7-苯基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯甲酸;
- 5-[3-羟基-7-(3-三氟甲氧基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- {3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}乙腈;
- 5-[3-羟基-7-(3-羟基甲基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-丙酸;
- 6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-腈;
- 3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苄腈;
- 5-[7-(3,3-二甲基丁基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(3-三氟甲基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯甲酸乙酯;
- 5-[3-羟基-7-(3-甲磺酰基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

3-{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-丙腈;

5-[3-羟基-7-(3-甲氧基甲基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7-咪喃-3-基-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

N-{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-甲磺酰胺;

5-[7-(2-氟基苯基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-邻甲苯基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-戊基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-丙基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[3-羟基-7-(四氢咪喃-3-基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-乙酸乙酯;

3-{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苯基}-丙酸乙酯;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊酸乙酯;

4-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2,2-二甲基丁酸;

5-[3-羟基-7-((*S*)-4-羟基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

4-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基丁腈;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基戊酸乙酯;

5-[3-羟基-7-(3-甲基丁基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2,2-二甲基戊腈;

- 5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊酸;
- 5-[3-羟基-7-(5-羟基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 2-羟基-6-{2-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基氧基]-乙氧基}-*N,N*-二甲基苯甲酰胺;
- 2-羟基-6-{4-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-丁氧基}-*N,N*-二甲基苯甲酰胺;
- 5-{3-羟基-7-[3-(2-羟基乙氧基)-丙基]-萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[2-(2-甲氧基苯基)-乙基]-萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(5-氧代己基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{7-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-丙基]-3-羟基-萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[3-(2-氧代环己基)-丙基]-萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[4-羟基-4-(四氢呋喃-2-基)-丁基]-萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{3-羟基-7-[1-(2-氧代吡咯烷-1-基)-乙基]萘-2-基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(3-苯基丙基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(3-五氟苯基丙基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 2-{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-丙基}苄腈;
- 5-[3-羟基-7-((*R*)-4-羟基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(4-羟基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[3-羟基-7-(4-羟基-3-甲基丁基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

5-[7-(4-乙基-4-羟基己基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

5-[3-羟基-7-(4-羟基庚基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-{3-羟基-7-[3-(1-羟基环己基)-丙基]-萘-2-基}-1,1-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2,2-二甲基戊酸;

5-{3-羟基-7-[2-((1*S*,2*R*)-2-羟基环戊基)-乙基]-萘-2-基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊腈;

5-{3-羟基-7-[3-(2-羟基环己基)-丙基]-萘-2-基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2,2-二甲基戊酸甲酯;

5-[3-羟基-7-(5,5,5-三氟-4-羟基-4-甲基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

乙酸 4-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基丁酯;

5-[3-羟基-7-(5,5,5-三氟-4-羟基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[3-羟基-7-(4-羟基-4-甲基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7-环戊基-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7-环己基-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[3-羟基-7-(3-甲基硫烷基苯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[3-羟基-7-((*E*)-4-羟基-4-甲基戊-1-烯基)-萘-2-基]-1,1-二氧化-1,2,5-

噻二唑烷-3-酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-噻吩-2-腈;

{3-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-苄基}-氨基甲酸甲酯;

(E)-5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊-4-烯腈;

(E)-5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基戊-4-烯酸乙酯;

(E)-5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基戊-4-烯酸;

(E)-5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊-4-烯酸;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-戊酸异丙酯;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基戊酸甲酯;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2-甲基戊酸;

5-[7-(4,5-二羟基-4,5-二甲基己-1-烯基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[7-(4,5-二羟基-4,5-二甲基己基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[7-(4,4-二甲基戊基)-3-羟基萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

2,2-二甲基丙酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

丙酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

2-乙基丁酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

己酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

2-乙酸基-苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

戊酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

乙酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

3-甲基苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

2-甲基苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

4-丁基苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

环己烷甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

4-叔丁基苯甲酸 6-(3-氰基-3-甲基丙基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

2,2-二甲基丙酸 6-(3-氰基苯基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-(4-乙氧基羰基丁基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-(3-甲基丁基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-((*E*)-4-羟基-4-甲基戊-1-烯基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-甲基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-(5-羟基-4,4-二甲基戊基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

5-[3-羟基-7-(5-羟基-4,4-二甲基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3,6-二羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(6-乙氧基-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-三氟甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7-异丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7-乙基-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7,7-二乙基-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3-羟基-7,7-二丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(6'-羟基-3',4'-二氢-1'H-螺[环戊烷-1,2'-萘]-7'-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮 1,1-二氧化物;

5-((S)-7-乙基-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2,2-二甲基戊酸甲酯;

5-[6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2,2-二甲基戊酸;

5-(6-羟基-2-甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(6-羟基茚满-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(6-羟基-2,2-二甲基茚满-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(6-羟基-2-甲基茚满-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

苯甲酸 6,6-二甲基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基酯;

苯甲酸(*S*)-6-乙基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基酯;

苯甲酸 6-乙基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基酯;

苯甲酸 6,6-二乙基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基酯;

苯甲酸 2,2-二甲基-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-茚满-5-基酯;

5-(3-烯丙氧基-6-羟基苯并[d]异噁唑-5-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯钾盐;

5-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸 3-甲基丁酯;

5-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸异丁酯;

5-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸; 和

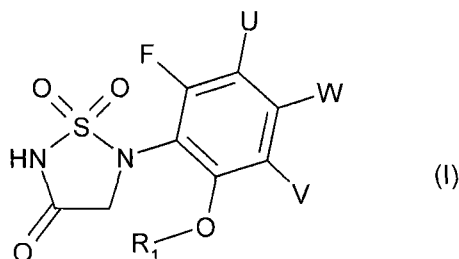
5-(7-羟基-3-甲氧基-2-氧代-2*H*-色烯-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

- 5-(3-羟基-7-甲氧基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮;
 5-(3-羟基-7-甲氧基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐;
 5-(3-羟基-7-丙氧基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮;
 5-(3-羟基-7-丙氧基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐;
 5-(3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮;
 5-(3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧化-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮钾盐;
 5-(3-羟基-7-甲基-萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮; 和
 5-(3-羟基-7-甲基-萘-2-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钾盐
 或其可药用盐。

第2类 PTP 抑制剂

可以用式(I)化合物或其可药用盐来实施本发明的方法



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$, 其中:

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

U、W 和 V 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷

硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、芳基氧基、芳硫基、杂环基、杂环基氧基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 U 和 W 以及与其相连的各碳原子一起形成任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环；或

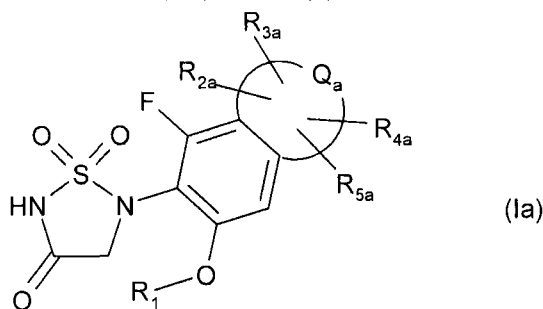
结合的 W 和 V 以及与其相连的各碳原子一起形成任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环。

优选地是式(I)化合物或其可药用盐，其中：

结合的 U 和 W 以及与其相连的各碳原子一起形成任选地被取代的芳族的或者部分或完全饱和的非芳族的 5-至 8-元碳环或杂环；

V 是氢。

进一步优选地是具有下式(Ia)的式(I)化合物或其可药用盐



其中：

Q_a 和与其相连的各碳原子一起形成芳族的或者部分或完全饱和的非芳族 5-至 8-元碳环或杂环；

R₁ 是氢、-C(O)R₂、-C(O)NR₃R₄ 或 -C(O)OR₅，其中：

R₂ 和 R₃ 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、

环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

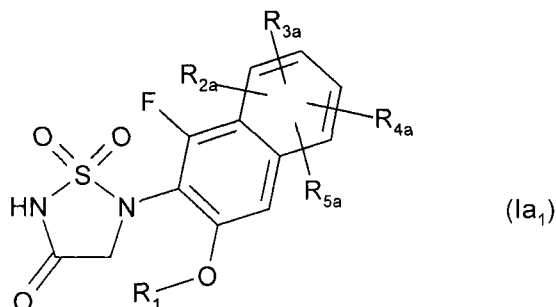
结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 3-至 7-元稠环；或

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环。

优选地是指定为 A 组的式(Ia)化合物或其可药用盐，其中：

Q_a 和与其相连的各碳原子一起形成芳族的或者部分或完全饱和的 5-至 6-元碳环。

优选地是具有下式(Ia₁)的 A 组的化合物或其可药用盐



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$, 其中:

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

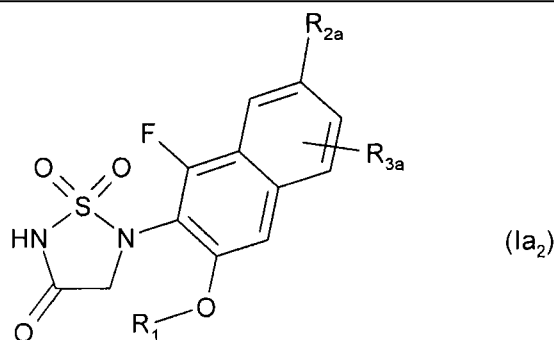
R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基; 或

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 5-至 7-元稠环。

优选地是式(Ia₁)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{4a} 和 R_{5a} 是氢。

进一步优选地是具有下式(Ia₂)的式(Ia₁)化合物或其可药用盐



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$, 其中:

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_{2a} 和 R_{3a} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{2a} 是 $-Y_a-(CH_2)_n-CR_{6a}R_{7a}-(CH_2)_m-X_a$ 其中

Y_a 是氧或 $S(O)_q$, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y_a 是反式 $CH=CH$; 或

Y_a 不存在

n 是整数 1 至 6;

R_{6a} 和 R_{7a} 相互独立地是氢或低级烷基; 或

结合的 R_{6a} 和 R_{7a} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

m 是 0 或整数 1 或 2;

X_a 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

进一步优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{3a} 是氢。

进一步还优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

n 是整数 2 或 3;

R_{6a} 和 R_{7a} 相互独立地是氢或低级烷基;

m 是 0 或 1;

X_a 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

更优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

Y_a 不存在。

更优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 3;

R_{6a} 和 R_{7a} 是低级烷基;

m 是 0 或 1;

X_a 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

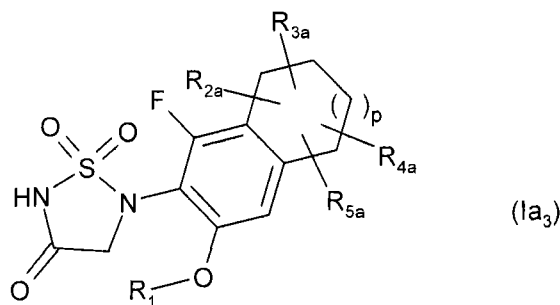
最优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{6a} 和 R_{7a} 是甲基。

特别优选地是式(Ia₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_2$, 其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是具有下式(Ia₃)的 A 组中的化合物或其可药用盐



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$, 其中:

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基; 或

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 3-至 7-元稠环; 或

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环;

p 是 0 或 1。

优选地是式(Ia₃)化合物或其可药用盐，其中：

R_{4a} 和 R_{5a} 是氢。

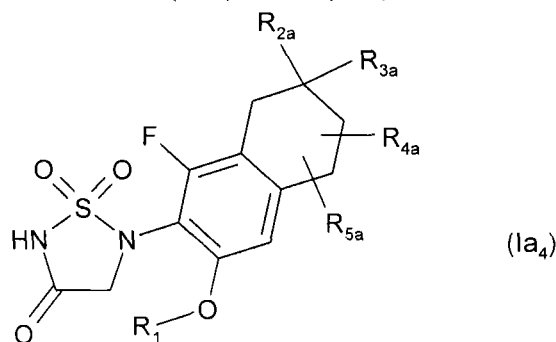
还优选地是式(Ia₃)化合物或其可药用盐，其中：

R_{2a} 和 R_{3a} 相互独立地是氢、卤素或任选地被至少一个卤素所取代的(C₁₋₄)烷基。

还优选地是式(Ia₃)化合物或其可药用盐，其中：

p 是 1。

进一步优选地是具有下式(Ia₄)的式(Ia₃)化合物或其可药用盐



其中：

R₁ 是氢、-C(O)R₂、-C(O)NR₃R₄ 或 -C(O)OR₅，其中：

R₂ 和 R₃ 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₄ 和 R₅ 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{2a}、R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、

羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元螺环。

优选地是式(Ia₄)化合物或其可药用盐，其中：

R_{4a} 和 R_{5a} 是氢。

还优选地是指定为 B 组的式(Ia₄)化合物或其可药用盐，其中

R_{2a} 和 R_{3a} 相互独立地是氢、卤素或任选地被至少一个卤素所取代的 (C₁₋₄)烷基。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 -C(O) R_2 ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是指定为 C 组的式(Ia₄)化合物或其可药用盐，其中：

结合的 R_{2a} 和 R_{3a} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 5-元螺环。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 -C(O) R_2 ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是指定为 D 组的式(Ia₄)化合物，其中：

R_{2a} 是 -Y_a-(CH₂)_n-CR_{6a}R_{7a}-(CH₂)_m-X_a，其中：

Y_a 是氧或 S(O)_q，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y_a 是反式 CH=CH；或

Y_a 不存在；

n 是整数 1 至 6；

R_{6a} 和 R_{7a} 相互独立地是氢或低级烷基；或

结合的 R_{6a} 和 R_{7a} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

m 是 0 或整数 1 或 2;

X_a 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{3a} 是氢。

进一步优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是整数 2 或 3;

R_{6a} 和 R_{7a} 相互独立地是氢或低级烷基;

m 是 0 或 1;

X_a 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、单环芳基或杂环基。

更优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y_a 不存在。

更优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 3;

R_{6a} 和 R_{7a} 是低级烷基;

m 是 0 或 1;

X_a 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

最优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{6a} 和 R_{7a} 是甲基。

特别优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

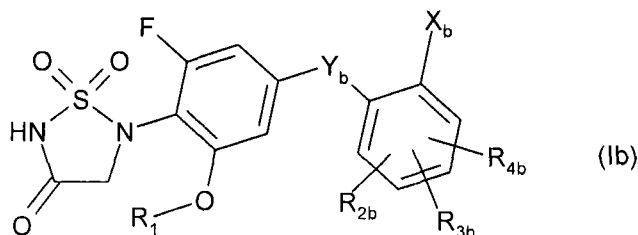
R_1 是氢或 $-C(O)R_2$, 其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

U 和 V 是氢;

W 是芳基氧基、芳硫基或被单环芳基取代的甲基。

进一步还优选地是具有下式(Ib)的式(I)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$ ，其中：

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{2b} 、 R_{3b} 和 R_{4b} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_{2b} 和 R_{3b} 是亚烷基，该亚烷基和其相连的各环原子一起形成 5-至 7-元稠环，条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上；或

结合的 R_{2b} 和 R_{3b} 以及与其相连的碳原子一起形成稠合的 5-至 6-元芳族环或杂芳族环，条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上；

X_b 是氢、氟、氰基或者游离或酯化的羧基；或

X_b 是 $-NR_{5b}C(O)R_{6b}$ 、 $-NR_{5b}C(O)OR_{7b}$ 、 $-NR_{5b}S(O)_2R_{8b}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2R_{9b}$ 、 $-OS(O)_2R_{10b}$ 或 $-O_sC(O)NR_{11b}R_{12b}$ ，其中：

R_{5b} 是氢、低级烷基、酰基、烷氧基羰基或磺酰基；

R_{6b} 、 R_{7b} 、 R_{8b} 、 R_{9b} 和 R_{10b} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

R_{6b} 、 R_{8b} 和 R_{9b} 相互独立地是 $-NR_{13b}R_{14b}$ ，其中：

R_{13b} 和 R_{14b} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；

或

结合的 R_{13b} 和 R_{14b} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

R_{11b} 和 R_{12b} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；

或

结合的 R_{11b} 和 R_{12b} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

r 和 s 相互独立地是 0 或整数 1；或

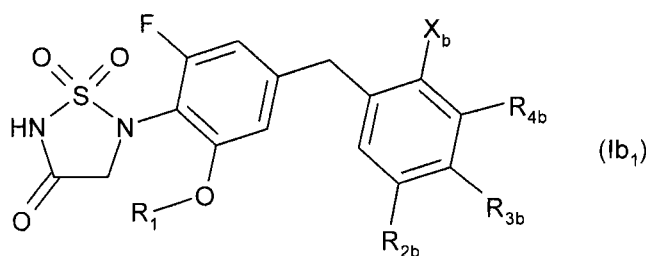
$C-X_b$ 被氮所代替；

Y_b 是 O、S 或 CH_2 。

优选地是式 (Ib) 化合物或其可药用盐，其中：

Y_b 是 CH_2 。

进一步优选地是具有下式 (Ib₁) 的式 (Ib) 化合物或其可药用盐



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$, 其中:

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_{2b} 、 R_{3b} 和 R_{4b} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基; 或

结合的 R_{2b} 和 R_{3b} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 5-至 7-元稠环; 或

结合的 R_{2b} 和 R_{3b} 以及与其相连的碳原子一起形成稠合的 5-至 6-元芳族环或杂芳族环;

X_b 是氰基; 或

X_b 是 $-NR_{5b}C(O)R_{6b}$ 、 $-NR_{5b}C(O)OR_{7b}$ 、 $-NR_{5b}S(O)_2R_{8b}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2R_{9b}$ 或 $-OS(O)_2R_{10b}$ ，其中：

R_{5b} 是氢或低级烷基；

R_{6b} 、 R_{7b} 、 R_{8b} 、 R_{13} 和 R_{10b} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

R_{6b} 、 R_{8b} 和 R_{9b} 相互独立地是 $-NR_{13b}R_{14b}$ ，其中：

R_{13b} 和 R_{14b} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；
或

结合的 R_{13b} 和 R_{14b} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

r 是 0；或

$C-X_b$ 被氮所代替。

优选地是式 (Ib_1) 化合物或其可药用盐，其中：

X_b 是氰基；或

X_b 是 $-NR_{5b}S(O)_2R_{8b}$ 或 $-OS(O)_2R_{10b}$ ，其中：

R_{5b} 是氢或低级烷基；

R_{8b} 和 R_{10b} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

特别优选地是指定为 E 组的式(Ib₁)化合物或其可药用盐, 其中 R_{5b} 是氢。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{8b} 和 R_{10b} 相互独立地是单环芳基或 C₍₁₋₄₎烷基。

进一步优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 是氢或-C(O)R₂, 其中 R₂ 是单环芳基。

特别优选地是指定为 F 组的式(Ib₁)化合物或其可药用盐, 其中

R_{2b}、R_{3b} 和 R_{4b} 相互独立地是氢、卤素、羟基、单环芳基、C₍₁₋₄₎烷氧基或 C₍₁₋₄₎烷基, 其任选地被至少一个卤素所取代。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{5b} 是氢。

进一步优选地是 F 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{8b} 和 R_{10b} 相互独立地是单环芳基或 C₍₁₋₄₎烷基。

更优选地是 F 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 是氢或-C(O)R₂, 其中 R₂ 是单环芳基。

还优选地是指定为 G 组的式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 是氢、-C(O)R₂、-C(O)NR₃R₄ 或-C(O)OR₅, 其中:

R₂ 和 R₃ 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R₄ 和 R₅ 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

U 是烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、环烷基、芳基、芳基氧基、杂环基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、

烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；

W 和 V 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基。

优选地是指定为 H 组的 G 组中的化合物或其可药用盐，其中：

U 是 $-Y_c-(CH_2)_p-CR_{2c}R_{3c}-(CH_2)_t-X_c$ 其中

Y_c 是氧或 $S(O)_v$ ，其中 v 是 0 或整数 1 或 2；或

Y_c 是 $C \equiv C$ ；或

Y_c 不存在；

p 和 t 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_{2c} 和 R_{3c} 相互独立地是氢或低级烷基；或

结合的 R_{2c} 和 R_{3c} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

X_c 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

优选地是 H 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_{2c} 和 R_{3c} 是氢。

进一步优选地是 H 组的化合物或其可药用盐，其中：

p 是 0 或整数 1 至 3；

t 是 0 或 1；

R_{2c} 和 R_{3c} 相互独立地是氢或低级烷基；

X_c 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

特别优选地是指定为 I 组的 H 组中的化合物或其可药用盐，其中

Y_c 是 $C \equiv C$ ；或

Y_c 不存在。

优选地是 I 组的化合物或其可药用盐，其中：

Y_c 不存在；

p 是整数 5 或 6；

t 是 0 或 1；

R_{2c} 和 R_{3c} 是低级烷基；

X_c 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

进一步优选地是 I 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_{2c} 和 R_{3c} 是甲基。

特别优选地是 I 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_2$ ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是指定为 J 组的 I 组中的化合物或其可药用盐，其中

Y_c 不存在；

p 是整数 4 或 5；

t 是 0；

R_{2c} 和 R_{3c} 是氢；

X_c 是单环芳基氧基。

优选地是 J 组中的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_2$ ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是指定为 K 组的 J 组中的化合物或其可药用盐，其中

Y_c 是 $C \equiv C$ ；

p 是整数 2 或 3；

t 是 0；

R_{2c} 和 R_{3c} 是氢；

X_c 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

优选地是 K 组的化合物或其可药用盐，其中：

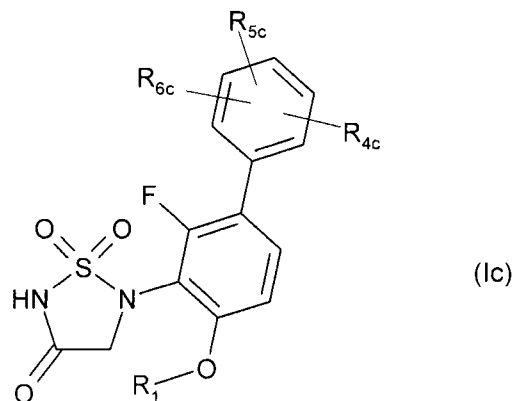
R_1 是氢或 $-C(O)R_2$ ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是指定为 L 组的 G 组中的化合物或其可药用盐，其中

Q_c 是单环芳基或 5-至 6-元杂环。

优选地是指定为 M 组的 L 组中的化合物或其可药用盐，其中 R_{2c} 和 R_{3c} 是氢。

优选地是具有下式(Ic)的 M 组中的化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$ ，其中：

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{4c} 、 R_{5c} 和 R_{6c} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基、杂环基和杂环基氧基；或

$C-R_{4c}$ 、 $C-R_{5c}$ 和 $C-R_{6c}$ 相互独立地被氮所代替。

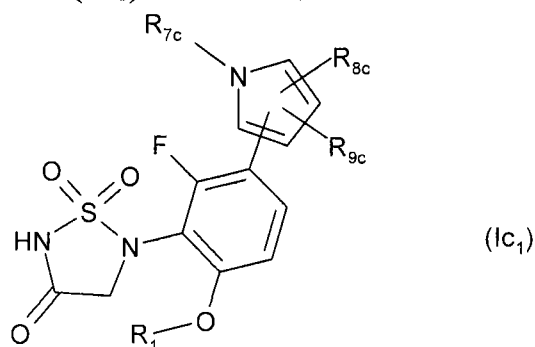
优选地是式(Ic)化合物或其可药用盐，其中：

R_{4c} 和 R_{5c} 是氢。

还优选地是式(Ic)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_2$ ，其中 R_2 是单环芳基。

还优选地是具有下式(Ic₁)的 M 组中的化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)OR_5$ ，其中：

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_4 和 R_5 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{7c} 是氢、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羰、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；

R_{8c} 和 R_{9c} 相互独立地是氢或低级烷基；或

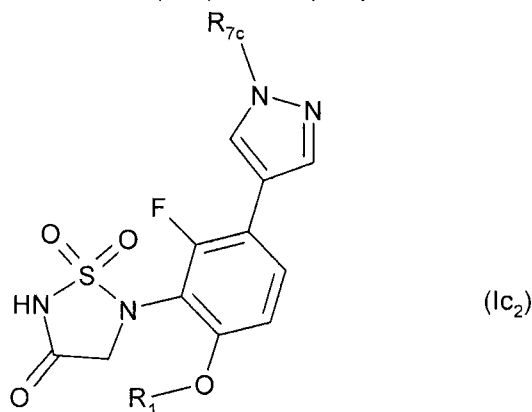
$C-R_{8c}$ 和 $C-R_{9c}$ 相互独立地被氮所代替。

优选地是式(Ic₁)化合物或其可药用盐，其中：

C-R_{8c}被氮所代替；

R_{9c}是氢。

进一步优选地是具有下式(Ic₂)的式(Ic₁)化合物或其可药用盐



其中：

R₁是氢、-C(O)R₂、-C(O)NR₃R₄或-C(O)OR₅，其中：

R₂和R₃相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₄和R₅相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{7c}是氢、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

优选地是式(Ic₂)化合物或其可药用盐，其中：

R_{7c}是-(CH₂)_p-CR_{10c}R_{11c}-(CH₂)_t-Z_c，其中

p 和 t 相互独立地是 0 或整数 1 至 6;

R_{10c} 和 R_{11c} 相互独立地是氢或低级烷基; 或

结合的 R_{10c} 和 R_{11c} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

Z_c 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

进一步优选地是式(Ic₂)化合物或其可药用盐, 其中:

p 是整数 1 至 3;

t 是 0 或 1;

R_{10c} 和 R_{11c} 相互独立地是氢或低级烷基;

Z_c 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

更优选地是式(Ic₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_{10c} 和 R_{11c} 是氢;

Z_c 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

最优选地是式(Ic₂)化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或-C(O) R_2 , 其中 R_2 是单环芳基。

这些化合物的具体实施方案是:

甲磺酸 2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

甲磺酸 2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲基苯基酯;

甲磺酸 2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基酯;

甲磺酸 2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

N-{2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲基

苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基

苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-氟-5-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-

甲磺酰胺;

5-(4-苄基-2-氟-6-羟基-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

苯甲酸 5-苄基-3-氟-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 3-氟-5-甲基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

5-(4-环丁基甲基-2-氟-6-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮钾盐;

5-(4-环己基甲基-2-氟-6-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

7-[2-氟-4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基庚腈;

5-(2,4-二氟-6-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(1-氟-3-羟基-7-甲基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(1-氟-3-羟基萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(7-乙基-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[1-氟-3-羟基-7-(5-羟基-4,4-二甲基戊基)-萘-2-基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基]-2,2-二甲基-戊酸;

苯甲酸 4-氟-6-甲基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 6-乙基-4-氟-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基酯;

苯甲酸 4-氟-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 4-氟-6-(5-羟基-4,4-二甲基戊基)-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷

-2-基)-萘-2-基酯;

苯甲酸 3-氟-5-(2-甲磺酰基氧基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 3-氟-5-(2-甲磺酰基氧基-4-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 4-(6-氟基-6,6-二甲基己基)-3-氟-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 3-氟-5-(2-甲磺酰基氨基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

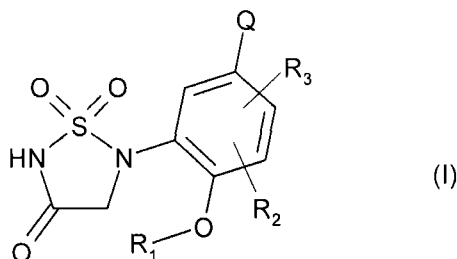
苯甲酸 3-氟-5-(2-甲磺酰基氨基-4-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯; 和

苯甲酸 3-氟-5-(2-甲磺酰基氧基-3-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯;

或其可药用盐。

第3类 PTP 抑制剂

可以用式(I)化合物或其可药用盐实施本发明的方法



其中:

Q 是烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或(C₁₋₈)烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基

氧基;

R_1 是氢、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $-C(O)OR_7$, 其中:

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基。

优选地是指定为 A 组的式(I)化合物或其可药用盐, 其中

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-CR_8R_9-(CH_2)_m-X$, 其中:

Y 是氧或 $S(O)_q$, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y 是 $C\equiv C$; 或

Y 不存在;

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8;

R_8 和 R_9 相互独立地是氢或低级烷基; 或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

X 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 和 R_3 是氢。

进一步优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 0 或整数 1 至 3;

m 是 0 或 1;

R_8 和 R_9 相互独立地是氢或低级烷基;

X 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

特别优选地是指定为 B 组的 A 组中的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 是 $C\equiv C$; 或

Y 不存在。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在;

n 是整数 5 或 6;

m 是 0 或 1;

R_8 和 R_9 是低级烷基;

X 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

进一步优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_8 和 R_9 是甲基。

特别优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_4$, 其中 R_4 是单环芳基。

还优选地是指定为 C 组的 B 组中的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在;

n 是整数 4 或 5;

m 是 0;

R_8 和 R_9 是氢;

X 是单环芳基氧基。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_4$, 其中 R_4 是单环芳基。

还优选地是指定为 D 组的 B 组中的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 是 $C\equiv C$;

n 是整数 2 或 3;

m 是 0;

R_8 和 R_9 是氢;

X 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_4$, 其中 R_4 是单环芳基。

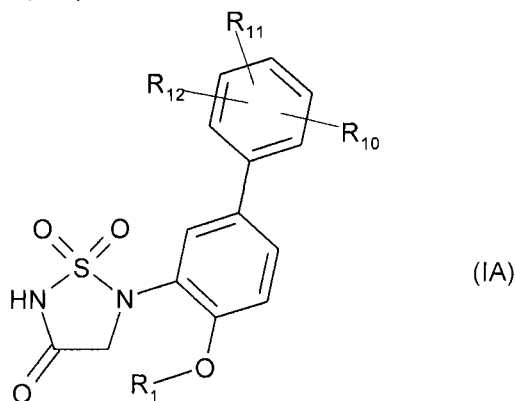
优选地是指定为 E 组的式(I)化合物或其可药用盐, 其中

Q 是单环芳基或 5-至 6-元杂环。

优选地是指定为 G 组的 E 组中的化合物或其可药用盐, 其中

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是具有下式(IA)的 G 组中的化合物或其可药用盐



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $-C(O)OR_7$, 其中:

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8})

烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羟、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

C-R₁₀、C-R₁₁和C-R₁₂相互独立地被氮所代替。

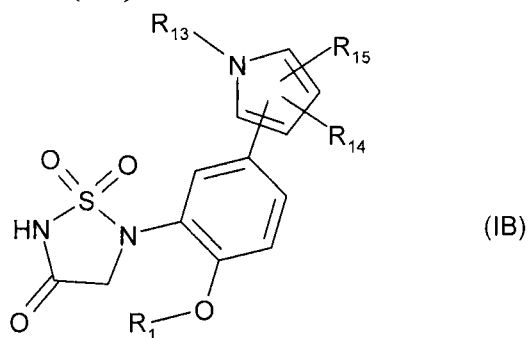
优选地是式(IA)化合物或其可药用盐，其中：

R₁₀和R₁₁是氢。

还优选地是式(IA)化合物或其可药用盐，其中：

R₁是氢或-C(O)R₄，其中R₄是单环芳基。

还优选地是具有下式(II)的G组中的化合物或其可药用盐



其中：

R₁是氢、-C(O)R₄、-C(O)NR₅R₆或-C(O)OR₇，其中：

R₄和R₅相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₆和R₇相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R₁₃是氢、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基或(C₁₋₈)烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧

基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；

R_{14} 和 R_{15} 相互独立地是氢或低级烷基；或

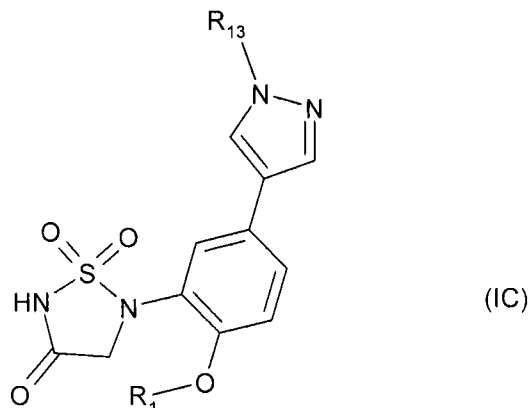
$C-R_{14}$ 和 $C-R_{15}$ 相互独立地被氮所代替。

优选地是式(IB)化合物或其可药用盐，其中：

$C-R_{14}$ 被氮所代替；

R_{15} 是氢。

进一步优选地是具有下式(IC)的式(IB)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $-C(O)OR_7$ ，其中：

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_{13} 是氢、磺酰基、环烷基、芳基、杂环基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧

基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、任选地被取代的氨基、氨基甲酰基、硫羟、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

R_{13} 是 $-(CH_2)_n-CR_{16}R_{17}-(CH_2)_m-Z$ ，其中

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 6；

R_{16} 和 R_{17} 相互独立地是氢或低级烷基；或

合并的 R_{16} 和 R_{17} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

Z 是羟基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

进一步优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

n 是整数 1 至 3；

m 是 0 或 1；

R_{16} 和 R_{17} 相互独立地是氢或低级烷基；

Z 是羟基、氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、单环芳基或单环芳基氧基。

更优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

R_{16} 和 R_{17} 是氢；

Z 是羟基、氰基或者游离或酯化的羧基。

最优选地是式(IC)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢或 $-C(O)R_4$ ，其中 R_4 是单环芳基。

这些化合物的具体实施方案是：

5-[2-羟基-5-(1*H*-吡咯-2-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮；

5-(4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮；

5-[2-羟基-5-(2*H*-吡唑-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮；

5-[2-羟基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(5-呋喃-3-基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(1*H*-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(4'-乙酰基-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(4'-苯甲酰基-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(1*H*-吡咯-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

甲磺酸 4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基酯;

5-(3'-氨基-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(4-羟基-2'-甲基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(1*H*-吡啶-2-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-乙腈;

4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯基-3-甲酸(2-氰基乙基)-酰胺;

3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-丙酸甲酯;

4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯基-3-甲酸(2-氨基甲酰基乙基)-酰胺;

5-[3'-(2-氨基乙基)-4-羟基联苯-3-基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3'-氨基甲基-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-5-吡啶-3-基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(4-羟基-2'-甲氧基-联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-5-吡啶-4-基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-乙酸;

5-(4'-氯-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(3'-氯-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

- 5-[5-(6-氟吡啶-3-基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-丙酸乙酯;
- 5-(4-羟基-3'-甲基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(3'-氟-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(4'-氟-4-羟基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(4-羟基-4'-甲基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-丙腈;
- 4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯基-3-腈;
- 5-(4-羟基-3',5'-二甲基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(4-羟基-3'-甲氧基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- N*-(2-羟基乙基)-2-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-乙酰胺;
- 2,2,2-三氟-*N*-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-乙酰胺;
- 1-乙基-3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-脲;
- 1-乙基-3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基甲基]-脲;
- [4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- N*-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基甲基]-乙酰胺;
- [4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基甲基]-氨基甲酸苄基酯;
- 1-乙基-3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-脲;
- 3-[4'-羟基-3'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-3-基]-丙酸;

5-{4-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-戊酸;

5-[2-羟基-5-(1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(1-异丁基-1*H*-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-{4-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1*H*-吡唑-1-基}-戊酸乙酯;

5-{2-羟基-5-[1-(4,4,4-三氟丁基)-1*H*-吡唑-4-基]-苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-{2-羟基-5-[1-(3-甲基丁基)-1*H*-吡唑-4-基]-苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-{4-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1*H*-吡唑-1-基}-戊腈;

4-{4-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1*H*-吡唑-1-基}-丁腈;

5-(2-羟基-5-苯氧基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(5-苄基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-5-甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(5-己基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(5-丁基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(四氢呋喃-3-基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[5-(4-氟苯基乙炔基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-己-5-炔腈;

6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-己-5-炔酸;

5-[5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

- 5-[2-羟基-5-(5-甲基己基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-己酸;
- 5-[5-(苄基氨基甲基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(5-丁基氨基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{2-羟基-5-[(2-甲氧基苄基氨基)-甲基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{5-[(2-乙氧基苄基氨基)-甲基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-{2-羟基-5-[(2-异丙氧基苄基氨基)-甲基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(2-羟基-5-{[2-(1-甲基-2-苯基乙氧基)-苄基氨基]-甲基}-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[2-羟基-5-(3-甲基丁氧基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[2-羟基-5-(4-甲基戊基氧基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(2-羟基-5-丙氧基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 2-羟基-6-{4-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- 2-羟基-6-{5-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-戊基氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- 2-羟基-6-{6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-己基氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- 2-氟-6-{6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-己基氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- 2-羟基-6-{7-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-庚基氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- 5-(4-羟基-4'-羟基甲基联苯-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(2-羟基-4,5-二甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基戊

酸;

8-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基辛酸

乙酯;

8-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基辛

酸;

7-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基庚

酸;

6-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基己

酸;

7-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基庚酸

乙酯;

8-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基辛

腈;

5-[2-羟基-5-(6-羟基-6-甲基庚基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

5-[2-羟基-5-(7-羟基-6,6-二甲基庚基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

5-[2-羟基-5-(5-羟基-5-甲基己基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

5-[2-羟基-5-(8-羟基-7,7-二甲基辛基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷

-3-酮;

7-[4-羟基-3-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2,2-二甲基庚

腈;

5-[2-羟基-5-(5-羟基-5-甲基己-1-炔基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑

烷-3-酮;

5-[2-羟基-5-(2-吡啶-3-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

5-(2-羟基-4-甲基-5-戊基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-4-甲基-5-丙基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(5-庚基-2-羟基-4-甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

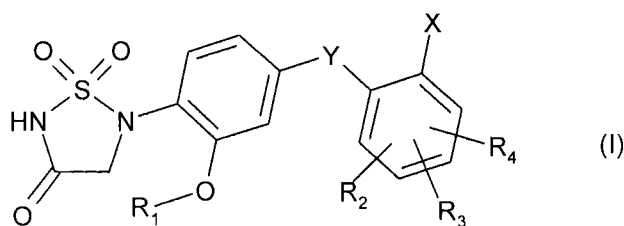
5-[5-(2-环己基乙基)-2-羟基-4-甲基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

苯甲酸 4-(7-羟基-6,6-二甲基庚基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯; 和

苯甲酸 4-(6-氰基-6,6-二甲基己基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基酯; 或其可药用盐。

第 4 类 PTP 抑制剂

可以用式(I)化合物或其可药用盐实施本发明的该方法



其中:

R_1 是氢、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 或 $-C(O)OR_8$, 其中:

R_5 和 R_6 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_7 和 R_8 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_2 、 R_3 和 R_4 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或(C_{1-8})

烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羟、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基; 或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的各环原子在一起形成 5-至 7-元稠环, 条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上; 或

结合的 R_2 和 R_3 以及与其相连的碳原子一起形成稠合的 5-至 6-元芳族环或杂芳族环, 条件是 R_2 和 R_3 连接于彼此相邻的碳原子上;

X 是氢、氟、氰基或者游离或酯化的羧基; 或

X 是 $-NR_9C(O)R_{10}$ 、 $-NR_9C(O)OR_{11}$ 、 $-NR_9S(O)_2R_{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{14}$ 或 $-O_nC(O)NR_{15}R_{16}$, 其中:

R_9 是氢、低级烷基、酰基、烷氧基羰基或磺酰基;

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羟、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基; 或

R_{10} 、 R_{12} 和 R_{13} 相互独立地是 $-NR_{17}R_{18}$, 其中:

R_{17} 和 R_{18} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基; 或

结合的 R_{17} 和 R_{18} 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环;

R_{15} 和 R_{16} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基; 或

结合的 R_{15} 和 R_{16} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

m 和 n 相互独立地是 0 或整数 1；或

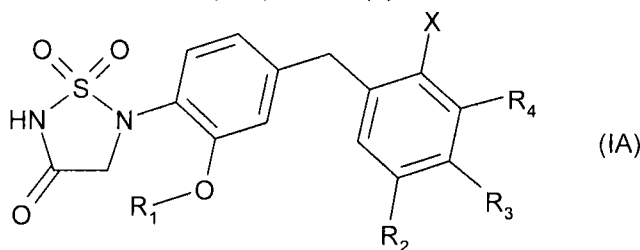
C-X 被氮所代替；

Y 是 CH_2 、O 或 S。

优选地是式(I)化合物或其可药用盐，其中：

Y 是 CH_2 。

进一步优选地是具有下式(IA)的式(I)化合物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 或 $-C(O)OR_8$ ，其中：

R_5 和 R_6 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_7 和 R_8 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 、 R_3 和 R_4 相互独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、烷氧基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、游离或酯化的羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、任选地被取代的氨基、环烷基、芳基、杂环基、链烯基、炔基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羰基、烷硫基、烷基硫羰

基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

结合的 R_2 和 R_3 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的各环原子一起形成 5-至 7-元稠环；或

结合的 R_2 和 R_3 以及与其相连的碳原子一起形成稠合的 5-至 6-元芳族环或杂芳族环；

X 是氰基；或

X 是 $-NR_9C(O)R_{10}$ 、 $-NR_9C(O)OR_{11}$ 、 $-NR_9S(O)_2R_{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_2R_{13}$ 或 $-OS(O)_2R_{14}$ ，其中

R_9 是氢或低级烷基；

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羟、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基；或

R_{10} 、 R_{12} 和 R_{13} 相互独立地是 $-NR_{17}R_{18}$ ，其中：

R_{17} 和 R_{18} 相互独立地是氢、烷基、环烷基、芳烷基、芳基或杂环基；或

结合的 R_{17} 和 R_{18} 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的氮原子一起形成 4-至 7-元环；

m 是 0；或

C-X 被氮所代替。

优选地是式(IA)化合物或其可药用盐，其中：

X 是氰基；或

X 是 $-NR_9S(O)_2R_{12}$ 或 $-OS(O)_2R_{14}$ ，其中

R_9 是氢或低级烷基;

R_{12} 和 R_{14} 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或 (C_{1-8}) 烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、羟基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、硫羧、烷硫基、烷基硫羧基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、游离或酯化的羧基、芳基、芳基氧基、芳硫基、链烯基、炔基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、杂环基和杂环基氧基。

特别优选地是指定为 A 组的式(IA)化合物或其可药用盐, 其中 R_9 是氢。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{12} 和 R_{14} 相互独立地是单环芳基或 $C_{(1-4)}$ 烷基。

进一步优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_5$, 其中 R_5 是单环芳基。

特别优选地是指定为 B 组的式(IA)化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 、 R_3 和 R_4 相互独立地是氢、卤素、羟基、单环芳基、 $C_{(1-4)}$ 烷氧基或 $C_{(1-4)}$ 烷基, 其任选地被至少一个卤素所取代。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_9 是氢。

进一步优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_{12} 和 R_{14} 相互独立地是单环芳基或 $C_{(1-4)}$ 烷基。

更优选地是 B 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢或 $-C(O)R_5$, 其中 R_5 是单环芳基。

这些化合物的具体实施方案是:

5-(4-苄基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-4-(3-羟基苄基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-4-(3-甲氧基苄基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[4-(2-氟-3-三氟甲基苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

- 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄腈;
- 5-[4-(2-氟苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-(2-羟基-4-萘-2-基甲基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[2-羟基-4-(3-三氟甲基苄基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮];
- 5-[2-羟基-4-(2-甲基苄基)苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-(4-氟苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯甲酸甲酯;
- 5-(4-联苯-3-基甲基-2-羟基苄基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-(3-氟-4-甲基苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[2-羟基-4-(4-甲基苄基)苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[2-羟基-4-(4-羟基苄基)苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-(3-氟苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-(4-叔丁基苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- 5-[4-{2-苯磺酰基甲基苄基)-2-羟基苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

- 5-[2-羟基-4-(3-甲基苄基)苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;
- {2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄基}-氨基甲

酸叔丁酯;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄基}-*C*-苄基-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄基}-苯磺酰胺;

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄基}-酰胺;

丙-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄基}-酰胺;

丁-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苄

基}-酰胺;

C-环己基-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-4-异丙基苯磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-氨基磺酰胺;

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-萘-2-基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-乙酰胺;

4-叔-丁基-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-苯甲酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-苯甲酰胺;

5-[4-(4-乙基吡啶-2-基甲基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[4-(6-甲氧基吡啶-2-基甲基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-4-吡啶-2-基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-[2-羟基-4-(2-甲磺酰基苄基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-N-甲基甲磺酰胺;

5-[2-羟基-4-(2-甲磺酰基甲基苄基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮;

5-{4-(3-甲磺酰基苯基)甲基-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮;

C-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-N,N-二甲基甲磺酰胺;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-萘-2-基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-萘-1-基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

甲磺酸 1-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-萘-2-基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲氧基苯基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基酯;

乙磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

丙-1-磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

甲磺酸 4-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲基苯基酯;

甲磺酸 4-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基酯;

乙磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

丙-1-磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基

酯;

5-[4-(2-氟-4-甲基苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-3-酮;

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-*N*-甲基苯甲酰胺钾盐;

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯甲酸二钾盐;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯甲酸;

5-[4-(2,5-二氟苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-3-酮;

5-[4-(3-乙基苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-3-酮;

5-(2-羟基-4-苯氧基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-3-酮钾盐;

2-羟基-6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苄腈;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4-三氟甲基苄腈;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苄腈;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基-苄腈;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4-三氟甲基苄腈;

5-(2-羟基-4-苯基硫烷基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷-3-酮;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基硫烷基]-4-三氟甲基苄腈;

2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基硫烷基]-6-三氟甲基苄腈;

甲磺酸 2-[3-二乙基氨基甲酰基氧基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 2-[3-异丙氧基羰基氧基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

N-{4-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基}-

甲磺酰胺;

N-{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-

甲磺酰胺;

N-{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-

苯磺酰胺;

乙磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯

基}-酰胺;

丙-2-磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-

苯基}-酰胺;

丙-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲

基苯基}-酰胺;

N-{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯

基}-*C*-苯基-甲磺酰胺;

乙磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯

基}-酰胺;

丙-2-磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-

苯基}-酰胺;

丙-1-磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-

苯基}-酰胺;

乙磺酸{4-氟-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-

甲基苯基}-酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基}-

甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4,6-二甲基苯

基}-甲磺酰胺;

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基

苯基}-酰胺;

丙-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲

基苯基}-酰胺;

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4,6-二甲基苯基}-酰胺;

N-{4-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基}-甲磺酰胺;

N-{4-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲基苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲基苯基}-甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲氧基苯基}-甲磺酰胺;

N-{5-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基}-酰胺;

甲磺酸 4-乙基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 4-叔-丁基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

二乙基氨基甲酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

乙磺酸{4-乙基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-酰胺;

丙-1-磺酸{4-乙基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-酰胺;

N-{4-乙基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

N-{4-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基苯基}

甲磺酰胺;

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-联苯-4-基}-

甲磺酰胺;

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲氧基苯基}-甲磺酰胺;

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲氧基苯基}-酰胺;

丙-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲氧基苯基}-酰胺;

甲磺酸 5-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-7-甲基茛满-4-基酯;

甲磺酸 6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-茛满-5-基酯;

N-{2-[4-(1,1-二氧代-4-氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-3-羟基苄基]-1,4-二甲基苯基}磺酰胺;

N-{2-[4-(1,1-二氧代-4-氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-3-羟基苄基]-1-甲基-4-氯苯基}磺酰胺;

N-{2-[4-(1,1-二氧代-4-氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-3-羟基苄基]-4-乙基苯基}磺酰胺;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6-异丙基苯基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲基苯基酯;

甲磺酸 2-氯-6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 5-氯-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-5-甲氧基

苯基酯;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-6-甲氧基苯基酯;

N-{2-氯-6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-甲磺酰胺;

甲磺酸 2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4,6-二甲基苯基酯;

苯甲酸 5-苄基-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氨基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氨基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-[2-(苯甲酰基甲磺酰基氨基)-5-甲基苄基]-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-[2-(苯甲酰基甲磺酰基氨基)-苄基]-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

2-氨基-3-甲基丁酸 5-(2-甲磺酰基氧基-苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(5-氯-2-甲磺酰基氨基-3-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氨基-3,5-二甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

2-氨基-3-甲基丁酸 5-(2-甲磺酰基氧基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基-3,5-二甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

甲磺酸 2-[3-甲氧基羰基氧基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-4-甲基苯基酯;

2-氨基-3-甲基丁酸 5-(2-甲磺酰基氨基-苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

2-(1,1-二氧代-4-氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-5-{2-[(甲氧基羰基)(甲基磺酰基)-氨基]-3,5-二甲基苄基}苯基甲基碳酸酯;

碳酸 5-(2-甲磺酰基氨基-3,5-二甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯酯甲酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氨基-4-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基-4-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-[2-(苯甲酰基甲磺酰基氨基)-4-甲基苄基]-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基-3-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(5-氯-2-甲磺酰基氧基-3-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-[2-(苯甲酰基甲磺酰基氨基)-3-甲基苄基]-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氨基-3-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯;

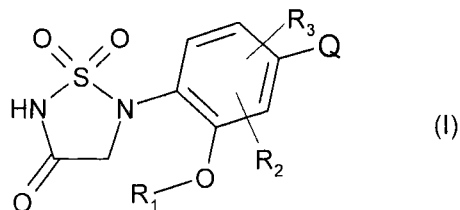
2-甲基苯甲酸 5-(2-甲磺酰基氧基-5-甲基苄基)-2-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基酯; 和

5-(4-苄基-2-羟基-6-甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-3-酮;

或其可药用盐。

第5类 PTP 抑制剂

可以用式(I)化合物或其可药用盐实施本发明的方法



其中:

Q 是:

i) -X 或

ii) -Y-(CH₂)_n-(CR₈R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X, 其中:

Y 是氧或 S(O)_q, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y 是 -C≡C- 或 -C=C-; 或

Y 是环丙基或

Y 不存在;

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8;

R₈ 和 R₉ 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基; 或

结合的 R₈ 和 R₉ 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环;

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 不存在;

Z 是 -C(O)-O-; 或

Z 是 -C(O)-; 或

Z 是 -C(O)-NR_α-亚烷基-或 -C(O)-NR_α-亚烷基-O-, 其中 R_α 是 H 或低级烷基; 或

Z 是 -CO-NR_α-(CH₂)_{n'}-(CR₈R₉)_{p'}-(CH₂)_{m'}-或 -C(O)-NR_α-(CH₂)_{n'}-(CR₈R₉)_{p'}-(CH₂)_{m'}-O-, 其中 p' 是 0 或整数 1, n' 和 m' 相互独立地是 0 或整数 1 至 8, R₈ 和 R₉ 相互独立地是氢或低级烷基, R_α 是 H 或低级烷基; 或

Z 是 $-\text{NR}\alpha'-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NR}\alpha'-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, 其中 $\text{R}\alpha'$ 是 H 或低级烷基, 或结合的 $\text{R}\alpha'$ 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或

Z 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; 或

Z 是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$; 或

Z 是 $-\text{NR}\beta-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 $\text{R}\beta$ 是 H、低级烷基, 或结合的 $\text{R}\beta$ 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或

Z 是 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; 或

Z 是 $-\text{NR}\gamma-\text{C}(\text{O})-\text{NR}\gamma'-$; 其中 $\text{R}\gamma'$ 是 H、烷基、芳基、杂环基或低级烷氧基, 且 $\text{R}\gamma$ 是 H、低级烷基, 或结合的 $\text{R}\gamma$ 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环; 或结合的 $\text{R}\gamma'$ 和 X 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环, 或

Z 是 $-\text{NR}\tau-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中 $\text{R}\tau$ 是 H 或低级烷基,

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{OH}$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基;

R_1 是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, 其中:

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基, 其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代: 卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基;

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基;

并且其中, 当 X 是芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p > 1$ 或是 0,

当 X 是-O-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或
 当 X 是-S-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或
 当 X 是-CH₂-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或
 当 X 是芳基、Z 不存在且 Y 是-O-或 Y 是-S-时, $n + m + p$ 不是 0,
 或

其中 Q 不能是-CH₂-芳基、-S-芳基或-O-芳基。

优选地, Z 官能团的取向是在所列的官能团右侧具有 X 基团-Z→X,
 例如 Z 是-NR α' -C(O)-表示 Z 是-NR α' -C(O)-X。

优选地是指定为 ALPHA 组的式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

Q 是: -Y-(CH₂)_n-(CR₈R₉)_p-(CH₂)_m-Z-X, 其中:

Y 是氧或 S(O)_q, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y 是-C≡C-或-C=C-; 或

Y 是环丙基或

Y 不存在;

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8;

R₈ 和 R₉ 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷
 氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基; 或

结合的 R₈ 和 R₉ 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-
 至 7-元环;

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 不存在;

Z 是-C(O)-O-; 或

Z 是-C(O)-; 或

Z 是-C(O)-NR α -亚烷基-或-C(O)-NR α -亚烷基-O-, 其中 R α 是 H 或低
 级烷基; 或

Z 是-CO-NR α -(CH₂)_{n'}-(CR₈R₉)_{p'}-(CH₂)_{m'}-或
 -C(O)-NR α -(CH₂)_{n'}-(CR₈R₉)_{p'}-(CH₂)_{m'}-O-, 其中 p'是 0 或整数 1, n'和 m'
 相互独立地是 0 或整数 1 至 8, R₈和 R₉相互独立地是氢或低级烷基, R α

是 H 或低级烷基；或

Z 是 $-\text{NR}\alpha'-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{NR}\alpha'-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，其中 $\text{R}\alpha'$ 是 H 或低级烷基，或结合的 $\text{R}\alpha'$ 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或

Z 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ；或

Z 是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；或

Z 是 $-\text{NR}\beta-\text{S}(\text{O})_2-$ ，其中 $\text{R}\beta$ 是 H、低级烷基，或结合的 $\text{R}\beta$ 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或

Z 是 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ；或

Z 是 $-\text{NR}\gamma-\text{C}(\text{O})-\text{NR}\gamma'-$ ；其中 $\text{R}\gamma'$ 是 H、烷基、芳基、杂环基或低级烷氧基，且 $\text{R}\gamma$ 是 H、低级烷基，或结合的 $\text{R}\gamma$ 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或结合的 $\text{R}\gamma'$ 和 X 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环，或

Z 是 $-\text{NR}\tau-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ ，其中 $\text{R}\tau$ 是 H 或低级烷基，

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{OH}$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基；

R_1 是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ，其中：

R_4 和 R_5 相互独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_6 和 R_7 相互独立地是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基，其任选地被一个至四个选自下列基团的取代基所取代：卤素、环烷基、环烷氧基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳基氧基和杂环基；

R_2 和 R_3 相互独立地是氢、卤素、 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基；

并且其中, 当 X 是芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p > 1$ 或是 0, 当 X 是-O-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或当 X 是-S-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或当 X 是-CH₂-芳基且 Y 和 Z 不存在时, $n + m + p$ 不是 0, 或当 X 是芳基、Z 不存在且 Y 是-O-或 Y 是-S-时, $n + m + p$ 不是 0, 或

其中 Q 不能是-CH₂-芳基、-S-芳基或-O-芳基。

优选地, Z 官能团的取向是在所列的官能团右侧具有 X 基团-Z→X, 例如 Z 是-NR α' -C(O)-表示 Z 是-NR α' -C(O)-X。

优选地是 ALPHA 组的化合物或其可药用盐, 其中

Y 是氧; 或

Y 是-C≡C-或-C=C-; 或

Y 是环丙基或

Y 不存在; 且

X 是氢、羟基、NH₂、卤素、烷氧基、烷硫基、烷基、-S(O)-OH、烷基、环烷基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳基氧基;

优选地是 ALPHA 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R₂ 和 R₃ 是氢。

优选地是 ALPHA 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 是氢。

进一步优选地是 ALPHA 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 0 或整数 1 至 4;

m 是 0 或整数 1 至 4;

p 是 0 或 1。

特别优选地是 ALPHA 组的化合物或其可药用盐, 其中:

$m + n + p$ 在 0 和 7 之间或优选地在 0 和 5 之间。

优选地是指定为 A 组的式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$, 其中:

Y 是氧或 $S(O)_q$, 其中 q 是 0 或整数 1 或 2; 或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$; 或

Y 是环丙基; 或

Y 不存在;

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8;

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基;

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 不存在;

Z 是 $-CO-O-$; 或

Z 是 $-CO-$; 或

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-SO-OH$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 是氧; 或

Y 是环丙基; 或

Y 不存在。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、芳烷基、芳基或烷基。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

X 是氢、羟基、烷基、杂环基、杂芳基、芳基。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 A 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢。

进一步优选地是 A 组的化合物或其可药用盐，其中：

n 是 0 或整数 1 至 3；

m 是 0 或整数 1 至 3；

p 是 0 或 1。

特别优选地是 A 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n + p$ 在 0 和 4 之间。

其它优选的化合物是 A 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n + p$ 在 1 和 3 之间，且

n 是 1。

其它优选的化合物是 A 组的化合物，其中：

X 是苯基。

优选地是指定为 B 的式(I)化合物或其可药用盐，其中：

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中：

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$ ；或

Y 是环丙基；或

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基；或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 不存在；

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-SO-OH$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、

芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、烷氧基、烷酰基、烷氧基羰基、芳烷基或烷基。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

X 是氢、 NH_2 、羟基、烷硫基、 $-SO-OH$ 、烷基、环烷基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂芳基、芳基。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢。

进一步优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

n 是 0 或整数 1 至 3；

m 是 0 或整数 1 至 3；

p 是 0 或 1。

特别优选地是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n + p$ 在 0 和 6 之间或优选地在 0 和 4 之间。

其它优选的化合物是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n$ 是 0 和 6 之间或优选地在 0 和 4 之间，且

p 是 0。

其它优选的化合物是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

X 选自苯基或杂芳基，其优选地未被取代或被至少一个取代基、例如一个或两个取代基取代，所述取代基优选地选自羧基、氨基甲酰基和低级烷基。

其它优选的化合物是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n$ 是 1、2 或 3，优选地是 1 或 2，

$m + m + p$ 优选地是 2 或 3，

p 是 1 或 0，且

X 是环烷基、杂环基、杂芳基或芳基，其优选地未被取代或被至少一个取代基、例如一个或两个取代基取代，所述取代基优选地选自磺酰氨基、羧基、氨基甲酰基和低级烷基。

其它优选的化合物是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n$ 是 1、2 或 3，优选地是 1 或 2，

$m + n + p$ 是 2、3 或 4，优选地是 2 或 3，

p 是 1 或 0，且

X 是芳基，其优选地未被取代或被至少一个取代基、例如一个或两个取代基取代，所述取代基优选地选自磺酰氨基、羧基、氨基甲酰基和低级烷基。

其它优选的化合物是 B 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n$ 是 1、2 或 3，优选地是 1 或 2，

p 是 1 或 0，且

X 是“酰胺”类杂环基、环烷基，其被至少一个取代基、例如一个或两个取代基取代，所述取代基优选地是氨磺酰，或者芳基，其被至少一个、例如一个或两个取代基取代，所述优选地是磺酰氨基。

优选地是指定为 C 的式(I)化合物或其可药用盐，其中：

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$ ；或

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基；或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 是 $-CO-NR_\alpha-$ 亚烷基 或 $-CO-NR_\alpha-$ 亚烷基-O-，其中 R_α 是 H 或低级

烷基；或

Z 是 $-\text{CO}-\text{NR}\alpha-(\text{CH}_2)_{n'}-(\text{CR}_8\text{R}_9)_{p'}-(\text{CH}_2)_{m'}$ —或

$-\text{CO}-\text{NR}\alpha-(\text{CH}_2)_{n'}-(\text{CR}_8\text{R}_9)_{p'}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{O}$ —,

其中 p' 是 0 或整数 1, n' 和 m' 相互独立地是 0 或整数 1 至 8, R_8 和 R_9 相互独立地是氢或低级烷基, $R\alpha$ 是 H 或低级烷基；或

Z 是 $-\text{NR}\alpha'-\text{CO}$ —或 $-\text{NR}\alpha'-\text{CO}-\text{O}$ —, 其中 $R\alpha'$ 是 H 或低级烷基, 或结合的 $R\alpha'$ 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或

Z 是 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}$ —；或

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-\text{SO}-\text{OH}$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、烷酰基氨基、芳烷基、芳基或烷基。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

X 是氢、烷基、环烷基、游离或酯化的羧基、芳基、芳烷基、芳基氧基。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢。

进一步优选地是 C 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 0 或整数 1 至 3;

m 是 0 或整数 1 至 3;

p 是 0 或 1。

特别优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n + p$ 在 0 和 6 之间或优选地在 0 和 4 之间。

其它优选的化合物是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

i) $m + n + p$ 在 1 和 3 之间(即 1、2 或 3)

ii) $m + n$ 在 1 和 3 之间(即 1、2 或 3)且 p 是 0

iii) $m + n + p$ 在 1 和 3 之间(即 1、2 或 3)且 p 是 1

iv) m 是 0， n 在 1 和 2 之间(即 1 或 2)且 p 是 1。

特别优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

n' 和 m' 相互独立地是 0 或整数 1 至 6，且

p' 是 0 或整数 1。

特别优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

$p' + n' + m'$ 在 0 和 5 之间，或在 3 和 5 之间即 3、4 或 5。

特别优选地是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

n' 和 m' 相互独立地是 0 或整数 1 至 6，优选地是 1 至 4。

其它优选的化合物是 C 组的化合物或其可药用盐，其中：

$n' + m'$ 在 0 和 5 之间或在 3 和 5 之间，优选地是 4，且

p' 是 0。

特别优选地是 C 组的化合物，其中：

X 是苯基，其优选地未被取代或优选地被至少一个例如一个或两个取代基所取代，所述取代基优选地选自烷氧基羰基、羧基、烷氧基、氰基、低级烷基、(低级烷基)-NHC(O)-、(低级烷基)₂-NC(O)-和羟基。

优选地是指定为 D 组的式(I)化合物或其可药用盐，其中：

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中：

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0；

p 是 0；

Z 不存在；

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-SO-OH$ 、烷基、环烷

基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐，其中：

X 是卤素、氰基、三氟甲基、杂环基、杂芳基、芳基。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 D 组的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢。

进一步优选地是 D 组的化合物或其可药用盐，其中：

X 是芳基或杂芳基。

特别优选地是 D 组的化合物或其可药用盐，其中

X 是被“酰胺”类杂环基所取代的芳基。

优选地是指定为 E 组的式(I)化合物或其可药用盐，其中

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$ ；或

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基；或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 是 $-SO_2-$ 或 $-SO-$ ；或

Z 是 $-NR_\beta-SO_2-$ ，其中 R_β 是 H、低级烷基，或结合的 R_β 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环，优选地是 5-、6-或 7-元环；或

Z 是 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$; 或

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-\text{SO}-\text{OH}$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

Y 不存在。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂环基、氨基甲酰基; 或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

X 是氢、烷基、环烷基、杂芳基、芳基或芳烷基。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢。

进一步优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

n 是 0 或整数 1 至 4;

m 是 0 或整数 1 至 4;

p 是 0 或 1。

特别优选地是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

$m + n + p$ 在 0 和 7 之间或优选地在 0 和 5 之间。

其它优选的化合物是 E 组的化合物或其可药用盐, 其中:

i) $m + n + p$ 是 2 或 3, 或

ii) $m + n$ 是 2 或 3 且 p 是 0, 或

iii) 当结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基, 该亚烷基和与其相连的碳原子一起

形成 5-、6-或 7-元环时， n 是 1 或 2， m 是 0 或 1，且 p 是 1。

其它优选的化合物是 E 组的化合物或其可药用盐，其中：

i) $m + n$ 是 1 或 2， m 是 0 或 1，且 p 是 1，或

ii) 当 R_8 是氢且 R_9 选自芳烷基、杂芳基、杂环基、杂环基、或氨基甲酰基时， n 是 1 或 2， m 是 0 或 1，且 p 是 1。

其它优选的化合物是 E 组的化合物，其中：

X 选自苯基、联苯基、苄基、低级烷基、被一个或两个苯基所取代的甲基、被一个或两个苯基所取代的乙基或被环烷基所取代的甲基。

优选地是指定为 F 组的式(I)化合物或其可药用盐，其中：

Q 是 $-Y-(CH_2)_n-(CR_8R_9)_p-(CH_2)_m-Z-X$ ，其中

Y 是氧或 $S(O)_q$ ，其中 q 是 0 或整数 1 或 2；或

Y 是 $-C\equiv C-$ 或 $-C=C-$ ；或

Y 不存在；

n 和 m 相互独立地是 0 或整数 1 至 8；

R_8 和 R_9 相互独立地是氢、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氨基、烷氧基羰基、芳烷基、杂芳基、杂环基、氨基甲酰基、芳基、或烷基；或

结合的 R_8 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；

p 是 0 或选自 1 或 2 的整数

Z 是 $-NR_{\gamma}-CO-NR_{\gamma}'-$ ；其中 R_{γ}' 是 H、烷基、芳基、杂环基或低级烷氧基，且 R_{γ} 是 H、低级烷基，或结合的 R_{γ} 和 R_9 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或结合的 R_{γ}' 和 X 是亚烷基，该亚烷基和与其相连的碳原子一起形成 3-至 7-元环；或

Z 是 $-NR_{\tau}-CO-NH-SO_2-$ ，其中 R_{τ} 是 H 或低级烷基，

X 是氢、羟基、 NH_2 、卤素、烷氧基、烷硫基、 $-SO-OH$ 、烷基、环烷基、环烷氧基、酰基、酰氧基、氨基甲酰基、任选地被取代的氨基、氰基、三氟甲基、游离或酯化的羧基、杂环基、杂环氧基、杂芳基、杂芳烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基、芳烷硫基、芳硫基。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
Y 不存在。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
 R_8 和 R_9 相互独立地是氢。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
X 是氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
 R_2 和 R_3 是氢。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
 $R_{\gamma'}$ 是 H 或低级烷基。

优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
 R_1 是氢。

特别优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：
 $m + n + p$ 在 0 和 7 之间或优选地在 0 和 5 之间或 2 和 3 之间。

进一步优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：

n 是 0 或整数 1 至 4；

m 是 0 或整数 1 至 4；

p 是 0 或 1。

特别优选地是 F 组的化合物或其可药用盐，其中：

$m + n + p$ 是 2 或 3，且

X 是低级烷基、苯基、苄基或环己基。

依据上文所述各组中的任意化合物，其中：

- 术语烷基优选地是指低级烷基，
- 芳基优选地是苯基，和/或
- 当 R_8 和 R_9 存在时， R_8 或 R_9 中至少有一个是氢。

这些化合物的具体实施方案是：下列具体的示例性化合物，

3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酰

胺

3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-N-甲基
苯甲酰胺

3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-N,N-二
甲基苯甲酰胺

4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-N,N-二
甲基苯甲酰胺

4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酰
胺

4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-N-甲基
苯甲酰胺

3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酸

4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酸

4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苄腈

2-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苄腈

5-(2-羟基-4-苯乙基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷
-3-酮

5-{4-[2-(3-氟基苯基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-
酮

5-{4-[2-(2-氟基苯基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-
酮

5-[2-羟基-4-(2-五氟苯乙基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-对甲苯基乙基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(4-辛基苯基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-
酮

5-[4-(2-联苯-4-基-乙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(4-叔-丁基苯基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷
-3-酮

5-{4-[2-(2,5-二甲基苯基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(2,4-二甲基苯基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(4-三氟甲基苯基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

乙酸 4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯基酯

5-{2-羟基-4-[2-(4-苯氧基苯基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-吡啶-4-基乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-吡啶-3-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-萘乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-喹啉-3-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(4,6-二氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-乙基]-2-羟基-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(2-氨基苯基)-丙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2-苯基丙酸乙酯

5-[2-羟基-4-(1-甲基-2-苯乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-((E)-2-吡啶-3-基-乙烯基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(1-甲氧基-2-苯乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-氧代-2-苯基丁基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮

5-{2-羟基-4-[2-(2H-吡唑-3-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(1H-吡唑-4-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-噻唑-5-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-[1,2,4]三唑-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-咪唑-1-基-乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(2-甲基-噻唑-5-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(2-丙基-噻唑-5-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙基}-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-甲基-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-羟基-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-苯乙基氧基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(4-苯基丁基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯

5-[4-(3-氨基丙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

{(S)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-1,1-二甲基丙基}-氨基甲酸叔丁酯

2-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-哌啶-1-甲酸叔-丁酯

2-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-氮杂环庚烷-1-甲酸叔-丁酯

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯

5-(2-羟基-4-哌啶-3-基甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

{(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酰胺

4-氟-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯甲酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-乙酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-乙基}-丙酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-乙基}-异丁酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-乙基}-2,2-二甲基-丙酰胺

金刚烷-1-甲酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-乙基}-酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-乙酰胺

4-氟-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-苯甲酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-丙酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-异丁酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-2,2-二甲基-丙酰胺

金刚烷-1-甲酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-丙基}-酰胺

5-[2-羟基-4-((S)-5-氧代吡咯烷-2-基甲基)-苄基]-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-3-酮

6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-1H-吡啶-2-酮

6-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-哌啶-2-酮

7-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-氮杂环庚-2-酮

(R)-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

(S)-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苄基]-2,3-二氢-苯

并[c]氮杂环庚-1-酮

(R)-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-2,3,4,5-四氢
苯并[c]氮杂环庚-1-酮

1-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1,2,4,5-四氢苯
并[c]氮杂环庚-3-酮

1-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1,3,4,5-四氢苯
并[d]氮杂环庚-2-酮

7-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6,7-二氢-二苯并
[c,e]氮杂环庚-5-酮

(S)-7-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-6,7-二氢-二
苯并[c,e]氮杂环庚-5-酮

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-3,4-二氢-2H-萘
并[1,8-cd]氮杂环庚-1-酮

5-{4-[2-(1-乙酰基哌啶-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二
唑烷-3-酮

N-{(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环
己基}-乙酰胺

N-{(S)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-
乙基}-2,2,2-三氟乙酰胺

N-{4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁基}-邻氮
甲酰苯甲酸

2-{4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁基}-异吲哚
-1,3-二酮

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-异丙基-N-甲
基丙酰胺

5-{4-[3-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-3-氧代丙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧
代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

N'-(3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰)-胍甲

酸叔-丁酯

N-丁基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-戊基丙酰胺

N-己基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-(4-苯基丁基)-
丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-(5-苯基戊基)-
丙酰胺

N-(2-羟基苯基)-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-
丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-苯基丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-邻甲苯基-丙
酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-异丙基-丙酰
胺

2-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨
基}-2-甲基丙酸

2-羟基-6-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙
酰基氨基}-丁氧基)-苯甲酸甲酯

2-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨
基}-丁氧基)-苯甲酸甲酯

2-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨
基}-丁氧基)-苯甲酸

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-(4-苯氧基丁
基)-丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-[4-(2-三氟甲
基苯氧基)-丁基]-丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-[4-(2-甲磺酰

基苯氧基)-丁基]-丙酰胺

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-N-[4-(3-甲氧基苯氧基)-丁基]-丙酰胺

N-[4-(2,3-二甲氧基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(3-羟基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(2-羟基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(3-羟基-2-甲氧基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(3-羟基-2-甲基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(2-乙酰基-3-甲氧基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

2-羟基-6-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

2-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-6,N,N-三甲基苯甲酰胺

2-氟-6-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

2-羟基-6-(4-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-苯甲酸

N-[4-(2-乙酰基-3-羟基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(2-氰基-3-羟基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(3-羟基-2-甲亚磺酰基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代

-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

N-[4-(3-羟基-2-甲磺酰基苯氧基)-丁基]-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰胺

2-(4-{2-乙酰基氨基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-6-羟基苯甲酸甲酯

2-(4-{{S)-2-乙酰基氨基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酰基氨基}-丁氧基)-6-羟基苯甲酸甲酯

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙酸甲酯

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2-甲基丙酸甲酯

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2-甲基丙酸叔丁酯

(1R*,2R*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-环丙烷甲酸乙酯

(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-环丙烷甲酸乙酯

N-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-N-甲基苯磺酰胺

N-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-N-甲基甲磺酰胺

C-环己基-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-甲磺酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-甲磺酰胺

乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-酰胺

丁-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-酰胺

丙-2-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙

基}-酰胺

辛-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙

基}-酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯磺

酰胺

N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-C-苯

基-甲磺酰胺

4-氟-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-

苯磺酰胺

3,4-二氟-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙

基}-苯磺酰胺

3-(4-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基氨基磺

酰基}-苯基)-丙酸

2-羟基-5-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基

氨基磺酰基}-苯甲酸

萘-1-磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙

基}-酰胺

2-萘-1-基-乙磺酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯

基]-乙基}-酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-甲磺

酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-苯磺

酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-C-苯

基甲磺酰胺

C-(4-氟基苯基)-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯

基]-丙基}-甲磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-4-异丙

基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4)-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基]-苯基}-丙基}-4-三氟甲基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-4-三氟甲氧基苯磺酰胺

C-(3-氨基苯基)-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-甲磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2,4,6-三异丙基苯磺酰胺

2-羟基-5-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基氨基磺酰基}-苯甲酸

3-氨基-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-苯磺酰胺

4-氨基-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-3,5-二甲基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2,5-二甲基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2,4,6-三甲基苯磺酰胺

4-叔-丁基-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-苯磺酰胺

4-(1,1-二甲基丙基)-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-3,4-二甲氧基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2,5-双

-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯磺酰胺

联苯-4-磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2-苯氧基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-3-苯氧基苯磺酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-2,5-双-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯磺酰胺

2,2-二苯基乙磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

C-(2-氨基苯基)-N{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-甲磺酰胺

萘-1-磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

C-环己基-N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-甲磺酰胺

2-萘-1-基-乙磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

2-苯基-2-(2-三氟甲基苯基)-乙磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

2-氧代-2H-色烯-6-磺酸{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-酰胺

N-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-N-异丙基苯磺酰胺

N-(1-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-环丙基)-苯磺酰胺

N-((S)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-

乙基}-甲磺酰胺

乙磺酸{(S)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-酰胺

N-{(S)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-C-苯基-甲磺酰胺

N-{(R)-1-苄基-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-C-苯基甲磺酰胺

N-{4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁基}-甲磺酰胺

N-{5-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-戊基}-甲磺酰胺

5-[2-羟基-4-(1-甲磺酰基哌啶-3-基甲基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(1-甲磺酰基哌啶-2-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1-苯磺酰基哌啶-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-((S)-1-苯磺酰基哌啶-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-((R)-1-苯磺酰基哌啶-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1-苯磺酰基吡咯烷-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1-苯磺酰基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1-苯磺酰基吡咯烷-3-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1-苯磺酰基氮杂环庚-2-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代

-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-((R)-2-甲磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-((R)-2-苯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-{2-[2-(4-三氟甲基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基]-乙基}-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(2-苯基甲磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[2-(1,1-二氧化-1,2-噻嗪烷-3-基)-乙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

N-{(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-甲磺酰胺

N-{(1R,2S)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-甲磺酰胺

N-{(1S,2R)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-甲磺酰胺

乙磺酸{(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-酰胺

N-{(1R*,2S*)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-环己基}-苯磺酰胺

(S)-2-苯磺酰基氨基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-戊基丙酰胺

(S)-2-苯磺酰基氨基-3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-N-(4-苯基丁基)-丙酰胺

N-{(S)-1-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-苯磺酰胺

[{(2-[4-(1,1-二氧化-4-氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-3-羟基苯基]乙基}氨基

基)磺酰基]氨基甲酸叔-丁酯

1-环己基-3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

1-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-3-苯基-脲

1-乙基-3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

1-金刚烷-1-基-3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

苯磺酰基-N-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

1-(2,4-二甲氧基苄基)-3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

1-(2-羟基乙基)-3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲

3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-1,1-双-(2-甲氧基乙基)-脲

吗啉-4-甲酸{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-酰胺

4-(3-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-脲基)-哌啶-1-甲酸叔-丁酯

1-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-乙基}-3-哌啶-4-基-脲

1-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-3-苯基-脲

1-环己基-3-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-脲

1-金刚烷-1-基-3-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-脲

基]-丙基}-脲

3-{3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丙基}-1H-噻唑啉-2,4-二酮

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-哌啶-1-甲酸乙基酰胺

5-(2-羟基-4-甲磺酰基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-乙磺酰基甲基-2-羟基-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(丙-2-磺酰基甲基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-苯磺酰基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-甲亚磺酰基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-乙亚磺酰基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(丙-2-亚磺酰基甲基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮

5-(2-羟基-4-甲基硫烷基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-乙基硫烷基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-异丙基硫烷基甲基苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-苯磺酰基乙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(4-苯磺酰基丁基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[3-(1,1-二氧代四氢噻吩-2-基)-丙-1-炔基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{4-[3-(1,1-二氧代四氢噻吩-2-基)-丙基]-2-羟基苯基}-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-氧代戊基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-甲基-3-氧代戊基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-

酮

5-[2-羟基-4-(2-甲基-3-氧代-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-苯甲酰基丁基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-苯甲酰基戊基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-氧代-2,3-二苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-苄基-3-氧代-3-苯基丙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2,2-二甲基-3-氧代-3-苯基丙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(1-氧代-茚满-2-基甲基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯-5-基甲基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-甲氧基-3-氧代-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-羟基-2-甲基-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(羟基苯基甲基)-丁基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(羟基苯基甲基)-戊基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-苄基-3-羟基-3-苯基丙基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-羟基-2,2-二甲基-3-苯基丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(1-羟基茚满-2-基甲基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-羟基-2-甲氧基-3-苯基-丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-乙烯基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

- 5-[2-羟基-4-(1-羟基乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(2-羟基乙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(3-羟基丁基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-{2-羟基-4-[2-(1-羟基环己基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-苯基丁基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(3-羟基联苯-4-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(3,3'-二羟基联苯-4-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- [3'-羟基-4'-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-乙酸
- 5,5'-(3,3'-二羟基联苯-4-基)-1,1,1',1'-四氧代-1,1',2,2',5,5'-二噻二唑烷基-3,3'-酮
- 5-(4-咪喃-3-基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(2-羟基-4-噻吩-3-基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(4-苯并咪喃-3-基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(6-甲氧基苯并咪喃-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(2-羟基-4-噻唑-5-基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-(2-羟基-4-噻唑-2-基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(1H-吡咯-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(1H-吡唑-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(1H-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-[2-羟基-4-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮
- 5-{2-羟基-4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(四氢呋喃-3-基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-噻唑-2-基甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2H-吡唑-3-基甲基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-吡唑-1-基甲基-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3-三氟甲基吡唑-1-基甲基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-戊酸

4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁-1-亚磺酸

4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-丁腈

4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-2-甲基-丁腈

4-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-3,3-二甲基丁腈

[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酸 2-三甲基甲硅烷基乙酯

[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-乙酸

3-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯氧基]-1,3,4,5-四氢-苯并[b]氮杂萘-2-酮

5-(4-乙基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-己基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-异丁基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-环戊基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-环己基甲基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[1-(2,4,6-三甲基苯基)-乙基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[4-(2-氨基苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(2-羟基苄基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

酮

5-[2-羟基-4-(2-羟基-5-甲基苄基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-

5-[4-(2-氨基甲基苄基)-2-羟基苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

酮

5-[2-羟基-4-(2-甲氧基甲基苄基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-

{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-乙腈

酯

{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-乙酸甲

{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-乙酸

N-乙基-2-{2-[3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-苯基}-乙酰胺

5-(2-羟基-4-{2-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-苄基}-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-{2-羟基-4-[2-(2-羟基乙基)-苄基]-苯基}-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-[2-羟基-4-(吡啶-2-羰基)-苯基]-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(4-苯磺酰基-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-三氟甲基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

5-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

3-羟基-4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄腈和

5-(4-氯-2-羟基苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-酮

或其可药用盐。