



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108553467 A

(43)申请公布日 2018.09.21

(21)申请号 201810509450.1

A61P 11/00(2006.01)

(22)申请日 2013.04.01

A61P 21/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 7/10(2006.01)

61/619,261 2012.04.02 US

A61P 39/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 11/06(2006.01)

201380018757.7 2013.04.01

A61P 9/04(2006.01)

(71)申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·R·贾斯伯 F·马利克

D·T·威

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

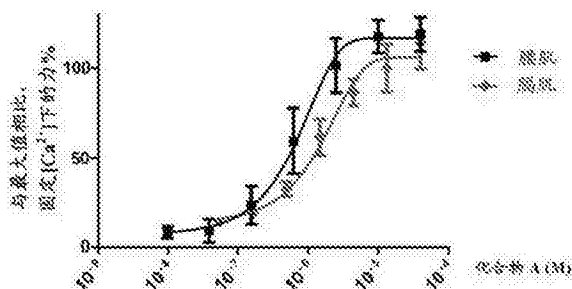
权利要求书1页 说明书61页 附图7页

(54)发明名称

改善膈肌功能的方法

(57)摘要

本发明提供了用于改善患者膈肌功能的组合物和方法。在一些实施方案中,所述方法包括向患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂或者将膈骨骼肌纤维与有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂接触。同样,本发明还提供了用于提高膈肌功能、活动性、效能、对钙敏感性或产生疲劳的时间的组合物和方法。在一些实施方案中,所述接受此类给药的患者罹患膈肌萎缩。



1. 改善有此需要的患者的膈肌功能的方法,其包括向所述患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂。

2. 提高有此需要的患者的膈肌的骨骼肌的功能、活动性、效能、对钙的敏感性或产生疲劳的时间的方法,其包括向所述患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂。

3. 权利要求1或2的方法,其中所述患者罹患膈肌萎缩。

4. 权利要求1或2的方法,其中所述患者罹患选自以下的疾病或病症:呼吸机诱导的膈肌无力或萎缩、甾体诱导的膈肌萎缩、偏侧膈肌麻痹、胎儿水肿、胸腔积液、肉毒菌素中毒、有机磷中毒、格林-巴利综合征、膈肌神经功能障碍、哮喘、心力衰竭、肌萎缩侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)和肌营养不良。

5. 权利要求1-4任一项的方法,其中所述患者使用机械通气。

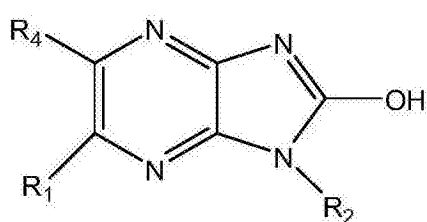
6. 权利要求1-5任一项的方法,其中所述患者从事强体力活动或处于空气中氧分压降低的环境中。

7. 权利要求1-6任一项的方法,其中所述患者用力肺活量(FVC)低于相似条件下健康个体预测值的约75%,或者所述患者显示指示膈肌功能降低的呼吸功增加的迹象。

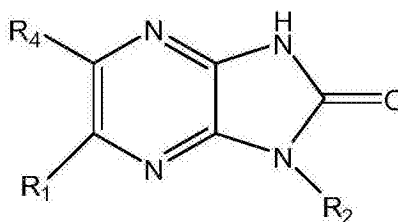
8. 提高膈肌骨骼肌纤维的功能、活动性、效能、力、对钙的敏感性或产生疲劳的时间的方法,其包括将所述纤维与有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂接触。

9. 权利要求2或8的方法,其中所述骨骼肌为快速骨骼肌。

10. 权利要求1-9任一项的方法,其中所述骨骼肌肌钙蛋白激活剂为选自式A的化合物和式B的化合物的化学实体:



式 A



式 B

和其药学上可接受的盐,其中:

R₁为烯基或炔基;

R₄为氢;且

R₂选自3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基;

前提是R₁不是己-1-烯基。

改善膈肌功能的方法

[0001] 本申请是申请日为2013年4月1日、申请号为201380018757.7 (国际申请号为PCT/US2013/034824)、名称为“改善膈肌功能的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2012年4月2日提交的美国申请61/619,261的优先权,其在此引入作为参考用于所有目的。

[0003] 膈肌(diaphragm)分隔胸腔和腹腔,并且是呼吸的主要肌肉。膈肌主要由抗疲劳慢收缩I型和快收缩IIa型肌纤维组成。涉及膈肌神经支配、收缩特性或与胸壁机械偶联的疾病进程可导致膈肌功能障碍,其反过来导致呼吸困难、运动能力降低、睡眠障碍性呼吸、全身症状、睡眠过度、生活质量降低、肺不张和呼吸衰竭。

[0004] 膈肌功能障碍的范围从部分丧失产生压力的能力(无力)到完全丧失膈肌功能(麻痹)。患有双侧膈肌麻痹或者严重的膈肌无力的患者有可能呼吸困难或者复发性呼吸衰竭。当仰卧、用力或者当水漫过他们腰部时,他们在静止时也会出现相当严重的呼吸困难。而且,患有双侧膈肌麻痹的患者在睡眠过程中有睡眠破碎和通气不足的升高危险。始发症状可包括疲劳、睡眠过度、抑郁、早晨头痛和频繁的夜间觉醒。双侧膈肌麻痹的其它并发症包括次分段性肺不张和下呼吸道感染。膈肌功能障碍可能由其它疾病或病症引起并与其它疾病或病症共存,如肌萎缩侧索硬化(ALS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、心力衰竭、脊髓性肌萎缩(SMA)和肌营养不良。

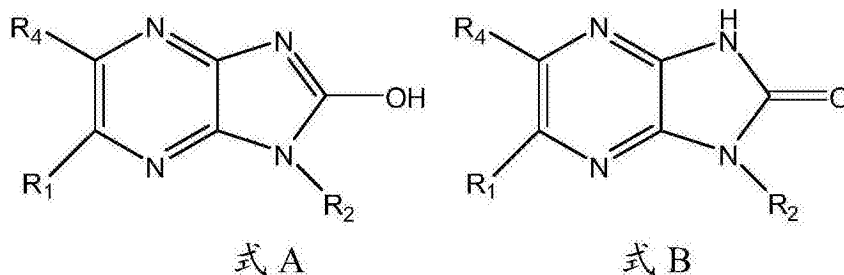
[0005] 在健康人中,大多数骨骼肌由快纤维和慢纤维组成,尽管各自的特性随肌肉类型而变化。慢骨骼纤维,通常称为I型纤维,与心肌具有更多的结构相似性,并且倾向于在精细和姿势控制中更多的使用。它们通常具有更强的有氧能力,并且对持续使用的疲劳更有抗性。快骨骼肌纤维,通常称为II型纤维,被分为快氧化纤维(IIa)和快速糖酵解纤维(IIx/d)。尽管这些肌纤维具有不同的肌球蛋白类型,它们共有很多组分,包括肌钙蛋白和原肌球蛋白调节蛋白。快速骨骼肌纤维倾向于产生更大的力,但较慢速骨骼肌纤维疲劳更快,并且功能性地用于剧烈、大型的运动,如从椅子中站起或者纠正跌落。健康膈肌包含大约等量的快速和慢速骨骼肌纤维,但在疾病状态下特性可能改变。

[0006] 本发明提供了用于改善膈肌功能的组合物和方法。在一些实施方案中,所述方法包括向患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂或者将膈骨骼肌纤维与有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂接触。同样,本发明还提供了用于提高膈肌功能、活动性、效能、对钙敏感性或产生疲劳的时间的组合物和方法。

[0007] 在一些实施方案中,所述接受此类给药的患者罹患膈肌萎缩。在一些实施方案中,所述患者罹患选自以下的疾病或病症:呼吸机诱导的膈肌无力或萎缩、甾体诱导的膈肌萎缩、偏侧膈肌麻痹、胎儿水肿、胸腔积液、肉毒菌素中毒、有机磷中毒、格林-巴利综合征、膈肌神经功能障碍、哮喘、心力衰竭、肌萎缩侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)和肌营养不良。在一些实施方案中,所述患者使用机械通气。在一些实施方案中,所述患者从事强体力活动或者处于空气中氧分压降低的环境中。

[0008] 在一些实施方案中,所述骨骼肌肌钙蛋白激活剂为选自式A的化合物和式B的化合物的化学实体:

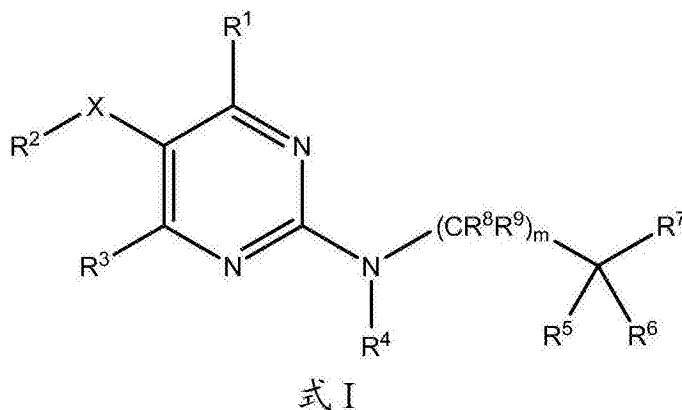
[0009]



[0010] 和其药学上可接受的盐,其中 R_1 、 R_2 和 R_4 如本申请所定义。

[0011] 在一些实施方案中,所述骨骼肌钙蛋白激活剂为选自式I的化合物的化学实体:

[0012]



[0013]

[0014] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X和m如本申请所定义。

[0015] 本发明还涉及以下方面:

[0016] 项1.改善有此需要的患者的膈肌功能的方法,其包括向所述患者给予有效量的骨骼肌钙蛋白激活剂。

[0017] 项2.提高有此需要的患者的膈肌的骨骼肌的功能、活动性、效能、对钙的敏感性或产生疲劳的时间的方法,其包括向所述患者给予有效量的骨骼肌钙蛋白激活剂。

[0018] 项3.项1或2的方法,其中所述患者罹患膈肌萎缩。

[0019] 项4.项1或2的方法,其中所述患者罹患选自以下的疾病或病症:呼吸机诱导的膈肌无力或萎缩、甾体诱导的膈肌萎缩、偏侧膈肌麻痹、胎儿水肿、胸腔积液、肉毒菌素中毒、有机磷中毒、格林-巴利综合征、膈肌神经功能障碍、哮喘、心力衰竭、肌萎缩侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)和肌营养不良。

[0020] 项5.项1-4任一项的方法,其中所述患者使用机械通气。

[0021] 项6.项1-5任一项的方法,其中所述患者从事强体力活动或处于空气中氧分压降低的环境中。

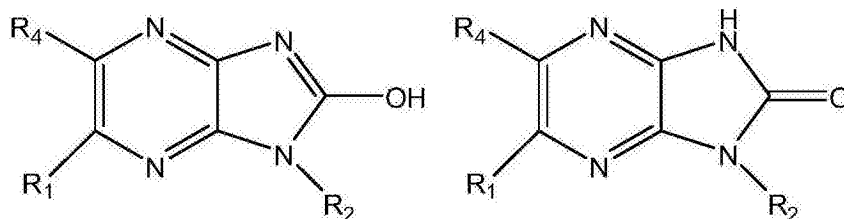
[0022] 项7.项1-6任一项的方法,其中所述患者用力肺活量(FVC)低于相似条件下健康个体预测值的约75%,或者所述患者显示指示膈肌功能降低的呼吸功增加的迹象。

[0023] 项8.提高膈肌骨骼肌纤维的功能、活动性、效能、力、对钙的敏感性或产生疲劳的时间的方法,其包括将所述纤维与有效量的骨骼肌钙蛋白激活剂接触。

[0024] 项9.项2或8的方法,其中所述骨骼肌为快速骨骼肌。

[0025] 项10.项1-9任一项的方法,其中所述骨骼肌钙蛋白激活剂为选自式A的化合物和式B的化合物的化学实体:

[0026]



[0027]

式 A

式 B

[0028] 和其药学上可接受的盐,其中:

[0029] R₁为烯基或炔基;[0030] R₄为氢;且[0031] R₂选自3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基;[0032] 前提是R₁不是己-1-烯基。[0033] 项11.项9的方法,其中R₁选自丁烯基、丙烯基、乙烯基和乙炔基。[0034] 项12.项11的方法,其中R₁选自异丁烯-1-基、(Z)-丙烯-1-基、(E)-丙烯-1-基、丙烯-2-基、乙烯基和乙炔基。[0035] 项13.项11的方法,其中R₁为乙炔基。[0036] 项14.项10-13任一项的方法,其中R₂选自3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基。[0037] 项15.项14的方法,其中R₂选自3-戊基、4-庚基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异丙基和1-羟基丁-2-基。[0038] 项16.项15的方法,其中R₂选自3-戊基、4-庚基、异丁基、仲丁基、叔丁基和异丙基。

[0039] 项17.项10的方法,其中式A的化合物选自:

[0040] 1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0041] 1-[(1R)-1-(吗啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0042] (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0043] (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0044] (E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0045] (E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0046] (E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0047] (E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0048] (Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0049] (Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0050] (Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

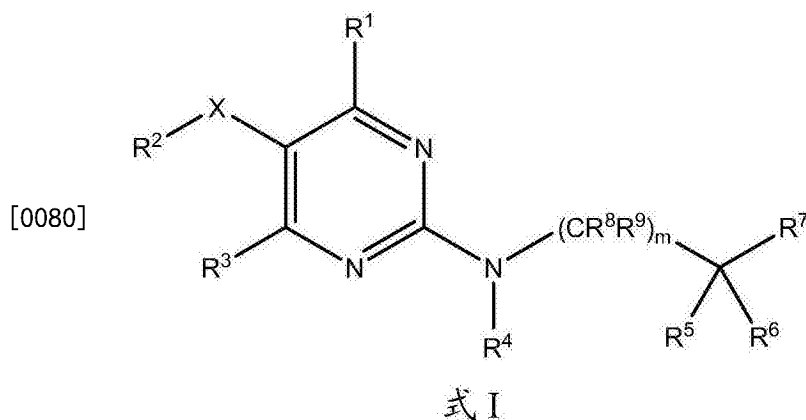
[0051] (Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0052] (Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0053] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0054] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

- [0055] 1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;和
- [0056] 1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙炔基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0057] 或其药学上可接受的盐。
- [0058] 项18.项10的方法,其中式B的化合物选自:
- [0059] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0060] (R)-6-乙炔基-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0061] (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0062] (E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0063] (E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0064] (E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0065] (E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0066] (Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0067] (Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0068] (Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0069] (Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0070] (Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0071] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0072] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0073] 1-(戊-3-基)-6-乙炔基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;和
- [0074] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0075] 或其药学上可接受的盐。
- [0076] 项19.项10的方法,其中所述化学实体选自1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇、6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇和6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮,或其药学上可接受的盐。
- [0077] 项20.项10的方法,其中所述化学实体为6-溴-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇或其药学上可接受的盐。
- [0078] 项21.项10的方法,其中所述化学实体为1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇或其药学上可接受的盐。
- [0079] 项22.项1-9任一项的方法,其中所述骨骼肌肌钙蛋白激活剂为选自式I的化合物的化学实体:



[0081] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0082] R^1 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;

[0083] R^2 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和 NR^bR^c ,其中所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代;

[0084] R^3 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;

[0085] R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 和 SO_2R^a ;

[0086] R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0087] 或者, R^5 和 R^6 与它们连接的碳原子一起形成选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基和3-8元杂环烯基的基团,每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0088] R^7 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基、每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0089] R⁸和R⁹，在每种情况下，各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基；

[0090] X选自键、-(CH₂)_p-、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pO(CH₂)_q-、-(CH₂)_pS(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_q-、-(CH₂)_pOC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pC(O)NR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dC(O)NR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dSO₂(CH₂)_q-和-(CH₂)_pSO₂NR^d(CH₂)_q-；

[0091] 或者，X、R²和R³、与它们连接的碳原子一起形成5-6元环，所述5-6元环任选包含一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子，且任选包含一个或多个双键，且任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0092] R^a，在每种情况下，独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0093] R^b和R^c，在每种情况下，各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基、5-10元杂芳基、C(O)R^g、C(O)OR^g、C(O)NRⁱR^j和SO₂R^g，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0094] R^d，在每种情况下，独立地选自氢和C₁₋₆烷基；

[0095] R^e，在每种情况下，独立地选自氢、CN、OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0096] R^f，在每种情况下，独立地选自卤素、CN、OR^h、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)R^h、NR^dC(O)OR^h、NR^dC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j、NR^dC(S)R^h、NR^dC(S)OR^h、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dC(NR^e)NRⁱR^j、NR^dS(O)R^h、NR^dSO₂R^h、NR^dSO₂NRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)NRⁱR^j、C(S)R^h、C(S)OR^h、C(S)NRⁱR^j、C(NR^e)NRⁱR^j、SR^h、S(O)R^h、SO₂R^h、SO₂NRⁱR^j、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^k取代基取代；

[0097] 或者连接至单个碳原子的两个R^f取代基与它们共同所连接的碳原子一起形成选自羰基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基的基团；

[0098] R^g，在每种情况下，独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、萘基和C₇₋₁₁芳烷基、每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0099] R^h，在每种情况下，独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^k取代基

取代；

[0100] R^i 和 R^j ，在每种情况下，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10元杂芳基、 $C(0)R^g$ 和 $C(0)OR^g$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0101] R^k ，在每种情况下，独立地选自卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $NHC(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $OC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $OC(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C(0)C_{1-6}烷基$ 、 $C(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $C(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $C(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{7-11} 芳烷基取代基任选被1、2或3个选自以下的取代基取代：OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $NHC(0)OC_{1-6}烷基$ 和 $NHC(0)OC_{7-11}芳烷基$ ；

[0102] 或者连接至单个碳原子的两个 R^k 取代基与它们所连接的碳原子一起形成羰基；

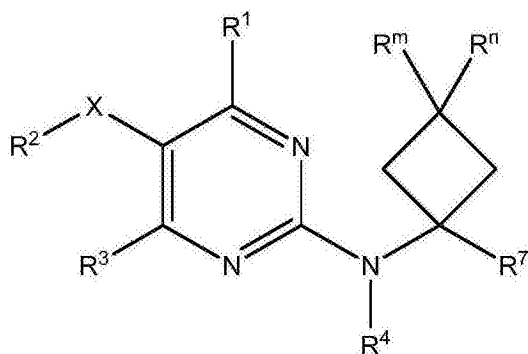
[0103] m 为0、1或2；

[0104] n ，在每种情况下，独立地为0、1或2；

[0105] p 为0、1或2；且

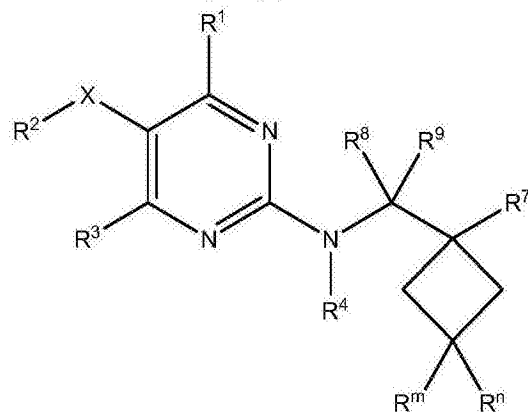
[0106] q 为0、1或2。

[0107] 项23. 项22的方法，其中所述化学实体为式V(a)或V(b)，或其药学上可接受的盐：



式 V(a)

[0108]



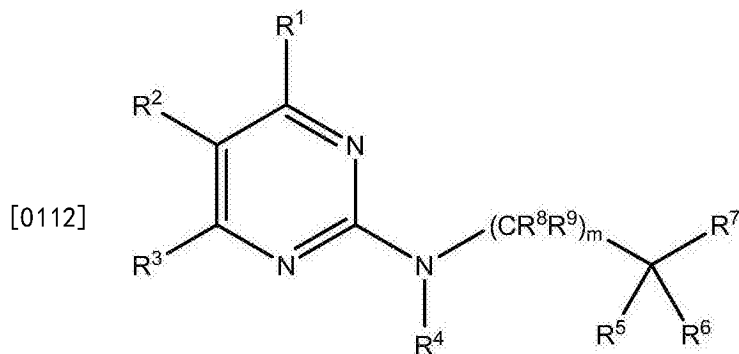
或

式 V(b)

[0109] 其中 R^m 和 R^n 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。

[0110] 项24. 项22或23的方法, 其中X为键。

[0111] 项25. 项24的方法, 其中所述化学实体为式XII (a), 或其药学上可接受的盐:



式 XII(a)。

[0113] 项26. 项22的方法, 其中所述化学实体为1-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[0114] 项27. 项22的方法, 其中所述化学实体为3-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺。

[0115] 根据以下详细描述, 其它方面和实施方案对于本领域的技术人员是显而易见的。

附图说明

[0116] 图1显示在一定钙离子浓度下在去肌膜兔腰肌纤维和去肌膜大鼠膈肌纤维制备物中化合物A的浓度-应答曲线。

[0117] 图2显示当用不同浓度的化合物B处理时, 在各种钙离子浓度下去肌膜大鼠膈肌纤维所产生的力。

[0118] 图3显示当用不同浓度的化合物C处理时, 在各种钙离子浓度下去肌膜大鼠膈肌纤维所产生的力。

[0119] 图4A显示SHAM和LAD大鼠的平均膈肌横截面积。HF膈肌中平均膈肌横截面积显著较低。

[0120] 图4B显示SHAM和LAD大鼠的膈I型肌纤维平均横截面积。

[0121] 图4C显示SHAM和LAD大鼠的膈IIa型肌纤维的平均横截面积。在HF膈肌中可看到IIa型纤维显著萎缩。

[0122] 图4D显示SHAM和LAD大鼠的膈IIb/x型肌纤维的平均横截面积。在HF膈肌中可看到IIb/x型纤维显著萎缩。

[0123] 图5显示通过活体外电场刺激测量的SHAM和HF大鼠膈肌中力的产生。与SHAM膈肌相比, HF膈肌产生显著更小的力。

[0124] 图6显示在存在和不存在化合物B的条件下, 通过活体外电场刺激测量的大鼠膈肌中力的产生。在频率高达30Hz的电刺激下, 与仅经赋形剂处理的膈肌相比, 经化合物B处理的膈肌产生显著更多的力。

[0125] 图7显示在存在和不存在化合物B的条件下, 通过活体外电场刺激测量的大鼠膈肌在600次收缩中力的产生。与仅经赋形剂处理的膈肌相比, 经化合物B处理的膈肌以剂量依

赖性的方式产生显著更多的力。

[0126] 图8A显示在存在和不存在化合物D的条件下,通过活体外电场刺激测量的SHAM大鼠膈肌中力的产生。在次最大频率的电刺激下,化合物D显著增加SHAM膈肌产生的力。

[0127] 图8B显示在存在和不存在化合物D的条件下,通过活体外电场刺激测量的LAD大鼠膈肌中力的产生。在频率高达30Hz的电刺激下,与仅经赋形剂处理的膈肌相比,经化合物B处理的膈肌产生显著更多的力。在次最大频率的电刺激下,化合物D显著增加LAD膈肌产生的力。

[0128] 图9显示在存在和不存在化合物D的条件下,通过活体外电场刺激测量的LAD和SHAM去肌膜大鼠膈肌纤维在各种钙浓度下产生的力。化合物D显著提高SHAM和HF膈肌纤维的 Ca^{2+} 敏感性。

[0129] 图10显示在各种浓度的化合物C的条件下,通过活体外电场刺激测量的从WT和SOD1小鼠得到的小鼠膈肌中力的产生。在频度高达30Hz的电刺激下,与仅经赋形剂处理的膈肌相比,经化合物C处理的WT和SOD1膈肌产生显著更多的力。

[0130] 图11显示通过无限制全身体积描记术评价的SOD1小鼠在30分钟5% CO_2 刺激前、中和后的呼吸参数。与仅经赋形剂处理的动物相比,化合物C处理的动物在基线和暴露于5% CO_2 气体混合物30分钟恢复后时具有显著更高的潮气量。

[0131] 如本申请所用,以下词汇和短语通常预期具有下文所述的含义,除非它们在所属的上下文中另有所指。

[0132] 除非上下文另有所指,否则在本申请中,提及化学式例如式A或I的化合物包括本申请所定义的该式的所有亚组,包括本申请所述的所有亚结构、亚属、优选方案、实施方案、实施例和特定化合物。

[0133] 提及化学式的化合物和其亚组包括其离子形式、多晶型物、假晶型物、无定形形式、溶剂化物、共晶体、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物(例如,N-氧化物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或其受保护形式。“结晶形式”、“多晶型物”和“新型形式”在本申请可互换使用,且意欲包括该化合物的所有结晶和无定形形式,包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、共晶体、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物、构象的多晶型物和无定形形式,以及它们的混合物,除非是指特定的晶体或无定形形式。在一些实施方案中,提及化学式的化合物(例如,式A、式B和/或式I的化合物)和其亚组包括多晶型物、溶剂化物、共晶体、异构体、互变异构体和/或其氧化物。在一些实施方案中,提及化学式的化合物(例如,式A、式B和/或式I的化合物)和其亚组包括多晶型物、溶剂化物和/或其共晶体。在一些实施方案中,提及化学式的化合物(例如,式A、式B和/或式I的化合物)和其亚组包括异构体、互变异构体和/或其氧化物。在一些实施方案中,提及化学式的化合物(例如,式A、式B和/或式I的化合物)和其亚组包括其溶剂化物。类似地,术语“盐”包括化合物盐的溶剂化物。

[0134] “任选的或任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,且该表述包括事件或情况的发生情形和事件或情况的不发生情形。例如,“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员应当理解的是,就含有一个或多个取代基的任意基团而言,这样的基团不意欲引入立体化学上不实际的、合成上不可行的和/或内

在不稳定的任意取代或取代模式。

[0135] 当给定一个数值范围时(例如, C₁₋₆烷基), 在该范围内的每个数值以及所有介于中间的范围均被包括在内。例如, “C₁₋₆烷基”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₄₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄、C₃₋₄、C₁₋₃、C₂₋₃和C₁₋₂烷基。

[0136] 当一个基团被定义为任选经取代的时, 它可能被其本身或另一基团的部分所取代。例如, 如果R^x被定义为“C₁₋₆烷基或OC₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基任选经卤素取代”, 则单独的C₁₋₆烷基和构成OC₁₋₆烷基部分的C₁₋₆烷基两者均可经卤素取代。

[0137] “烷基”涵盖直链和支链烷基, 其具有所标示数目的碳原子, 通常为1至20个碳原子, 例如1至8个碳原子, 如1至6个碳原子。例如C₁₋₆烷基涵盖1至6个碳原子的直链和支链烷基。当命名具有特定碳数的烷基残基时, 意欲涵盖所有具有该碳数的支链和直链形式; 因此, 例如“丁基”已至包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; “丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”指的是具有1至7个碳的烷基。在一些实施方案中, “低级烷基”指的是具有1至6个碳的烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的一个亚组, 其是指与烷基相同的残基, 但具有两个连接点。亚烷基通常将具有2至20个碳原子, 例如2至8个碳原子, 例如2至6个碳原子。例如, C₀亚烷基表示共价键且C₁亚烷基为亚甲基。

[0138] “卤代烷基”包括被至少一个卤素原子取代的具有所标示碳原子数目(例如, 1至6个碳原子)的直链和支链碳链。在卤代烷基含有多于一个卤素原子的情形中, 所属卤素可能相同(例如, 二氯甲基)或不同(例如, 氯氟甲基)。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、2-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,2-二氯乙基、五氯乙基和五氟乙基。

[0139] “烯基”是指通过从母体烷基的相邻碳原子除去一分子的氢而衍生得到的具有至少一个碳碳双键的不饱和的支链和直链烷基。该基团可以是双键的顺式或反式构型。典型的烯基包括但不限于乙烯基; 丙烯基, 如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基; 丁烯基, 如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基; 等等。在一些实施方案中, 烯基具有2至20个碳原子, 而在其它实施方案中, 具有2至6个碳原子。“低级烯基”是指具有2至6个碳原子的烯基。

[0140] “炔基”是指通过从母体烷基的相邻碳原子脱去两分子的氢而衍生得到的具有至少一个碳碳三键的不饱和的支链或直链烷基。典型的炔基包括但不限于乙炔基; 丙炔基, 如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基; 丁炔基, 如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基; 等等。在一些实施方案中, 炔基具有2至20个碳原子, 而在其它实施方案中, 具有3至6个碳原子。“低级炔基”是指具有2至6个碳原子的炔基。

[0141] “环烷基”表示非芳族碳环, 通常具有3至7个环碳原子。该环可以是饱和的或者具有一个或多个碳碳双键。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基, 以及桥连和笼形环基例如降莰烷。

[0142] “环烯基”表示非芳族碳环, 其含有标示的碳原子数(例如, 3至10, 或3至8, 或3至6个环碳原子)和至少一个通过从相应的环烷基的相邻碳原子脱去一分子氢而衍生得到的碳

碳双键。环烯基可以是单环或多环(例如,双环、三环)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基,以及桥连和笼形环基(例如双环[2.2.2]辛烯)。此外,多环环烯基的一个环可以是芳族的,前提是该多环环烯基经由非芳族碳原子与母体结构结合。例如,茛-1-基(其中该部分经由非芳族碳原子与母体结构结合)被视为环烯基,而茛-4-基(其中该部分经由芳族碳原子与母体结构结合)不被视为环烯基。由稠合至芳族环的环烯基组成的多环环烯基的实例如下所述。

[0143] 术语“烷氧基”是指-O-烷基,其包括通过氧与母体结构连接的1至8个碳原子的直链、支链、环状构型和其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环己基氧基等。“低级烷氧基”是指具有1至6个碳的烷氧基。

[0144] 术语“取代的烷氧基”是指其中烷基构成部分被取代的烷氧基(即,-O-(取代的烷基)),其中“取代的烷基”是指其中一个或多个氢原子(例如多至5个,例如多至3个)被独立地选自以下的取代基取代的烷基:-R^a、-OR^b、任选取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(例如-COR^b)、任选取代的烷氧基羰基(例如-CO₂R^b)、氨基羰基(例如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO²R^a、

[0145] -OCONR^bR^c、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、硫基(例如SR^b)、亚磺酰基(亚磺酰基)(例如-SOR^a)和磺酰基(例如-SO²R^a和-SO₂NR^bR^c) ,

[0146] 其中R^a选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0147] R^b选自H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0148] R^c独立地选自氢和任选取代的C₁-C₄烷基;或者

[0149] R^b和R^c与它们所连接的氮一起形成任选取代的杂环烷基;且

[0150] 其中每个任选取代的基团是未取代的或者独立地经一个或多个,如1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0151] 在一些实施方案中,取代的烷氧基为“多烷氧基”或-O-(任选取代的亚烷基)-(任选取代的烷氧基),且包括基团如-OCH₂CH₂OCH₃和乙二醇醚残基如聚乙二醇,以及-O(CH₂CH₂O)_xCH₃,其中x为2-20的整数,例如2-10,和例如2-5的整数。另一种取代的烷氧基为羟基烷氧基或-OCH₂(CH₂)_yOH,其中y为1-10,例如1-4的整数。

[0152] 术语“烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接的式(烷氧基)(C=O)-的基团,其中该烷氧基具有标示的碳原子数。因此C₁-C₆烷氧基羰基是通过氧与羰基连接基连接的具有1至6个

碳原子的烷氧基。“低级烷氧基羰基”是指其中该烷氧基为低级烷氧基的烷氧基羰基。

[0153] 术语“取代的烷氧基羰基”是指基团(取代的烷基)-O-C(O)-,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接,且其中“取代的”是指烷基中一个或多个(如多至5个,如多至3个)氢原子被取代基所代替,所述取代基独立地选自于: $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(例如 $-COR^b$)、任选取代的烷氧基羰基(例如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(例如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、硫基(例如 SR^b)、亚磺酰基(例如 $-SOR^a$)和磺酰基(例如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$),

[0154] 其中 R^a 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0155] R^b 选自H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0156] R^c 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;或者

[0157] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基;且

[0158] 其中每个任选取代的基团是未取代的或者独立地经一个或多个,例如1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-OC_1$ - C_4 烷基、 $-OC_1$ - C_4 烷基苯基、 $-C_1$ - C_4 烷基-OH、 $-OC_1$ - C_4 卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、 $-C_1$ - C_4 烷基-NH₂、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_4 烷基、 $-CON(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-CONH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NHC(O)($ 苯基)、 $-N(C_1$ - C_4 烷基) $C(O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-N(C_1$ - C_4 烷基) $C(O)($ 苯基)、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基苯基、 $-C(O)C_1$ - C_4 卤代烷基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 卤代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1$ - C_4 烷基)、 $-SO_2NH$ (苯基)、 $-NHSO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 $-NHSO_2$ (苯基)和 $-NHSO_2(C_1$ - C_4 卤代烷基)。

[0159] “芳基”涵盖:

[0160] 6-元碳环芳族环,例如,苯;

[0161] 双环系统,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如,萘、二氢化萘和四氢化萘;和

[0162] 三环系统,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如,茚。

[0163] 例如,芳基包括6-元碳环芳族环,其稠合至含有1个或多个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元杂环烷基环。对于此类稠合的、双环系统(其中只有一个环为碳环芳族环),连接点可以在碳环芳族环或者杂环烷基环上。自取代的苯衍生物形成的并且在环原子处具有游离价的二价基团命名为取代的亚苯基。通过从具有游离价态的碳原子脱去一个氢原子从而由以“基(-基)”为结尾命名的一价的多环烃基而衍生得到的二价基团,其可通过在相应的一价基团的名称上添加“亚(-idene)”来命名,例如,具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。然而,芳基并不涵盖杂芳基或者不以任何方式与杂芳基(其在下文单独定义)重叠。因此,如果一个或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合,所形成的环系统为杂芳基而不是本申请所定义的芳基。

[0164] “芳烷氧基”是指-O-芳烷基基团。类似地,“杂芳烷氧基”是指-O-杂芳烷基基团;

“芳基氧基”是指-O-芳基；和“杂芳基氧基”是指-O-杂芳基基团。

[0165] “芳烷基”是指其中芳基部分经由烷基残基与母体结构连接的残基。实例包括苄基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。“杂芳烷基”是指其中杂芳基部分经由烷基残基与母体结构连接的残基。实例包括呋喃基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

[0166] “卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被多个卤素，但不一定是多个相同的卤素取代的芳基和烷基；因此4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。

[0167] “杂芳基”涵盖：

[0168] 5至7元芳香单环，其包含一个或多个（如1至4个，或在某些实施方案中是1至3个）选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳；

[0169] 双环杂环烷基环，其包含一个或多个（如1至4个，或在某些实施方案中是1至3个）选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳，且其中至少一个杂原子存在于芳环中；和

[0170] 三环杂环烷基环，其包含一个或多个（如1至5个，或在某些实施方案中是1至4个）选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳，且其中至少一个杂原子存在于芳环中。

[0171] 例如，杂芳基包括与5至7元环烷基或杂环烷基环稠合的5至7元杂环烷基芳环。对于此类其中只有一个环包含一个或多个杂原子的稠合的、双环的杂芳环体系，连接点可以在任一环上。当杂芳基基团中S和O原子的总数超过1时，这些杂原子彼此不相邻。在某些实施方案中，杂芳基基团中S和O原子的总数不超过2。在某些实施方案中，芳族杂环中S和O原子的总数不超过1。杂芳基基团的实例包括但不限于（自优先指定为1位的连接位置编号）2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基（thiadiazolynyl）、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基（苯并噻吩基）、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、吡嗪基、三唑基、唑基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有游离价态的碳原子脱去一个氢原子从而由以“基”为结尾命名的一价的多环烃基而衍生得到的二价基团，其可通过在相应的一价基团的名称上添加“亚（-idene）”来命名，例如具有两个连接点的吡啶基基团是吡啶亚基。杂芳基不涵盖本申请所定义的芳基、环烷基或杂环烷基或不与本申请所定义的芳基、环烷基或杂环烷基重叠。

[0172] 取代的杂芳基还包括被一个或多个氧化物（-O⁻）取代基取代的环体系，如吡啶基N-氧化物。

[0173] “杂环烷基”是指单独的、非芳族环，其通常具有3至7个环原子，除1-3个杂原子以外还包含至少2个碳原子，所述杂原子独立地选自于氧、硫和氮，以及包含至少一种前述杂原子的组合。环可以是饱和的或具有一个或多个碳碳双键。适合的杂环烷基基团包括，如（自优先指定为1位的连接位置编号）2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和2,5-哌嗪基。吗啉基基团也在考虑中，包括2-吗啉基和3-吗啉基（编号中氧被优先指定为1位）。取代的杂环烷基还包括被一个或多个氧代（=O）或氧化物（-O⁻）取代基取代的环体系，如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧化代-1-硫代吗啉基。

[0174] “杂环烷基”还包括双环体系，其中一个非芳族环（通常具有3至7个环原子），除1-3个杂原子以外还包含至少2个碳原子，所述杂原子独立地选自于氧、硫和氮，以及包含至少

一种前述杂原子的组合；且另一个环(通常具有3至7个环原子)任选地包含1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子，且是非芳族的。

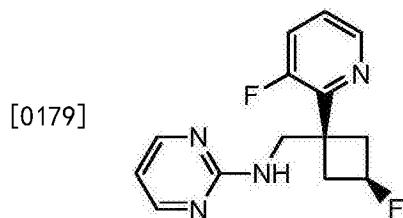
[0175] “杂环烯基”表示具有标示原子数的非芳族环(例如，3至10，或3至元杂环烷基)，其由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如，1、2、3或4个杂原子)，其余为碳的环原子，和至少一个通过从相应的杂环烷基的相邻碳原子、相邻氮原子或相邻碳和氮原子脱去一分子氢而衍生得到的双键组成。杂环烯基可以是单环的或多环的(例如，双环的、三环的)。当氮存在于杂环烯基中时，若相邻原子和基团允许，它可以以氧化态存在(即， N^+-O^-)。此外，当硫存在于杂环烯基环中时，若相邻原子和基团允许，它可以以氧化态存在(即， S^+-O^- 或 $-SO_2-$)。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如，2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如，2,3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如，2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二氢咪唑基(例如，2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如，3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如，1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)和二氢吡啶(例如，1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。此外，多环杂环烯基的一个环可以是芳族的(例如，芳基或杂芳基)，前提是该多环杂环烯基经由非芳族碳或氮原子连接至母体结构。例如，1,2-二氢喹啉-1-基(其中该部分经由非芳族氮原子连接至母体结构)被视为杂环烯基，而1,2-二氢喹啉-8-基(其中该部分经由芳族碳原子连接至母体结构)不被视为杂环烯基。由与芳族环稠合的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例如下文所述。

[0176] 由与非芳族环(例如，环烷基、环烯基，杂环烷基、杂环烯基)稠合的芳族环(例如，芳基或杂芳基)组成的多环环的实例包括茛基、2,3-二氢-1H-茛基、1,2,3,4-四氢化萘基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己二烯基、吲哚啉基、异吲哚啉基、2,3-二氢-1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-环戊并[d]噻唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、吲哚-2-酮、吲哚-3-酮、异吲哚-1-酮、1,2-二氢吲唑-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹啉-2(1H)-酮、喹啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本申请所讨论的，各环是否被视为芳基，杂芳基，环烷基、环烯基，杂环烷基或杂环烯基由将该部分连接至母体结构的原子来决定。

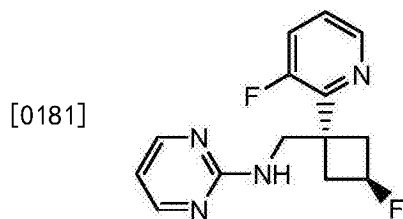
[0177] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是只在原子的空间排列

上不同的异构体。“对映异构体”是一对彼此非重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。术语“(±)”用于在适当时表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但彼此不为镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统规定。当化合物为纯对映异构体时,各手性碳处的立体化学可通过R或S说明。拆分的绝对构型未知的化合物可被指定为(+)或(-),取决于它们在钠D线旋转平面偏振光的方向(右旋-或左旋)。一些本申请所述的化合物包含一个或多个不对称中心,从而可能产生对映异构体、非对映异构体或其它可定义的立体异构体形式,就绝对立体化学而言,为(R)-或(S)-。本发明意欲包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物,光学纯形式和中间体混合物。可使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分光学活性(R)-和(S)-异构体。除非另外指明,当本申请所述的化合物包含烯族双键或其它几何不对称中心时,应当预期该化合物包括E和Z几何异构体。

[0178] 环状内消旋化合物的结构中所述的立体化学不是绝对的;而是该立体化学意欲表明取代基彼此间的相对位置,例如顺式或反式。例如,

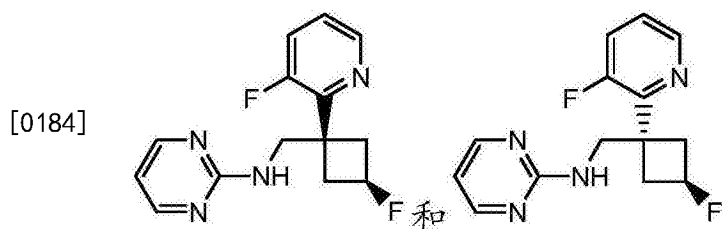


[0180] 意欲表示其中环丁基环上的氟和吡啶基取代基彼此为顺式构型的化合物,而



[0182] 意欲表示其中环丁基环上的氟和吡啶基取代基彼此为反式构型的化合物。

[0183] 当化合物可以一种或多种内消旋异构体存在时,所有可能的内消旋异构体都意欲包括在内。例如,化合物{[3-氟-1-(3-氟(2-吡啶基))环丁基]甲基}嘧啶-2-基胺意欲包括顺式和反式内消旋异构体:



[0185] 以及其混合物。除非另有指明,否则本申请所述的化合物包括所有可能的内消旋异构体及其混合物。

[0186] “互变异构体”是结构上不同的异构体,其通过互变异构而互变。“互变异构”是异构化的形式,且包括质子移变或质子迁移互变异构,其被认为是酸-碱化学的子集。“质子移变互变异构”或“质子迁移互变异构”涉及质子的迁移并伴有键级变化,通常是单键与相邻双键的互换。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。互变

异构的实例是酮-烯醇互变异构。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。一些本申请所公开的化学式的化合物是互变异构的。

[0187] 离去基团或原子是在反应条件下将从起始物料分裂解(cleave)的任何基团或原子,从而促进在特定位置点的反应。此类基团的适合的实例包括但不限于,卤原子、甲磺酰基氧基、对硝基苯磺酰基氧基和甲苯磺酰基氧基。

[0188] 保护基团具有有机合成中与其相关的常规含义,即选择性阻断多官能性化合物中的一个或多个活性位点从而使得化学反应能选择性的在另一未被保护的活性位点上进行的基团,且该基团在选择性反应完成后能容易地除去。多种保护基团公开于,例如T.H.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley&Sons, New York (1999) 中。例如羟基受保护形式就是化合物中存在的至少一个羟基被羟基保护基团保护。同样,胺和其它活性基团也可类似地被保护。

[0189] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等等。此类介质和试剂用于药学活性物质的用途是本领域公知的。除迄今为止一些常规介质或试剂与该活性成分不相容外,其治疗性组合中的用于均考虑在内。补充活性成分也可掺入至所述组合中。

[0190] 术语“药学上可接受的盐”是指保持本申请所述的化合物的生物学有效性和性质的盐,且其不是生物学或其它方面上不利的。在很多情况中,由于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团存在,本申请所述的化合物能够形成酸和/或碱的盐。药学上可接受的酸加成盐可以通过使用无机酸和有机酸来形成。可以而衍生得到盐的无机酸包括如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以而衍生得到盐的有机酸包括如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以通过无机和有机碱来形成。可以而衍生得到盐的无机碱包括如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。可以而衍生得到盐的有机碱包括如伯、仲和叔胺、取代的胺(其包括天然存在的取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂等,具体如异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐选自铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0191] 术语“溶剂化物”是指与一个或多个药学上可接受的溶剂的分子物理缔合的化合物(如选自式A和式I,或其药学上可接受的盐的化合物)。应该理解“式X的化合物”涵盖式X的化合物,和这些化合物的溶剂化物,以及其混合物。

[0192] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两个(或更多)点处配位形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地,“盐”包括盐的螯合物,且“溶剂化物”包括溶剂化物的螯合物。

[0193] “非共价络合物”是通过化合物与另一分子相互作用形成的,其中在所示化合物与所述分子之间没有形成共价键。例如,可通过范德华相互作用、氢键和静电作用(也称作离子键合)发生络合。这样的非共价络合物也包括在术语“化合物”内。

[0194] 术语“前药”是指以非活性或较低活性形式给予随后转化(例如,通过前药在机体内的代谢过程)成活性化合物的物质。给予前药背后的理由是为了优化药物的吸收、分布、

代谢和/或排泄。前药可通过制备活性化合物(例如,本申请所述的式A的化合物或另一种化合物)的衍生物来获得,其在使用条件下(例如,在体内)转化形成活性化合物。前药向活性化合物的转化可自发进行(例如,通过水解反应)或者它可被另一种试剂(例如,酶、光、酸或碱,和/或温度)催化或诱导。对使用条件而言,该试剂可以是内生的(例如,酶存在于给予前药的细胞中,或者胃部的酸性条件中)或者该试剂可外源性地提供。前药可通过将活性化合物中的一种或多种官能团转化成另一种官能团来获得,其随后在给予至机体时转化回初始官能团。例如,羟基官能团可被转化成磺酸酯、磷酸酯、酯或碳酸酯基团,其依次在体内水解恢复成羟基。类似地,氨基官能团可被转化成,例如酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脒、苯膦基、磷酰基或氧硫基(sulfonyl)官能团,其可在体内水解恢复成氨基。羧基官能团可被转化成,例如,酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或脒官能团,其可在体内被水解恢复成羧基。前药的实例包括但不限于,本申请所述的式A化合物和其它化合物中存在的官能团(如醇或胺基)的磷酸酯/盐、乙酸酯/盐、甲酸酯/盐和苯甲酸酯/盐衍生物。

[0195] 本申请所述的化合物可以是富同位素形式,例如富含 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 。在一些实施方案中,该化合物含有至少一个氘原子。此类氘代形式可例如通过美国专利5,846,514和6,334,997所述的方法制备。此类氘代化合物可改善本申请所述化合物的效果并增加作用持续时间。氘取代的化合物可使用多种方法合成,如那些描述于以下文献中的方法: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 和 Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

[0196] 术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基,除非另外明确地定义,否则分别是指烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基,其中一个或多个(如多至5个,例如多至3个)氢原子被独立地选自以下的取代基替换:

[0197] $-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、任选取代的氨基(包括 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^c)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$)、卤素、氰基、硝基、氧代(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(如 $-\text{COR}^b$)、任选取代的烷氧基羰基(如 $-\text{CO}_2\text{R}^b$)、氨基羰基(如 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$)、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^b)\text{OR}^c$ 、硫基(如 SR^b)、亚磺酰基(如 $-\text{SOR}^a$)和磺酰基(如 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$),

[0198] 其中

[0199] R^a 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0200] R^b 选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;且

[0201] R^c 独立地选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基;或者

[0202] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基;且

[0203] 其中每个任选取代的基团是未取代的或者独立地被一个或多个,如1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基苯基、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-OH、 $-\text{OC}_1$ - C_4 卤代烷基、卤素、-

OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0204] 术语“硫基”是指基团：-S- (任选取代的烷基)、-S- (任选取代的环烷基)、-S- (任选取代的芳基)、-S- (任选取代的杂芳基)和-S- (任选取代的杂环烷基)。

[0205] 术语“亚磺酰基”是指基团：-S(O)-H、-S(O)- (任选取代的烷基)、-S(O)- (任选取代的环烷基)、-S(O)- (任选取代的氨基)、-S(O)- (任选取代的芳基)、-S(O)- (任选取代的杂芳基)和-S(O)- (任选取代的杂环烷基)。

[0206] 术语“磺酰基”是指基团：-S(O₂)-H、-S(O₂)- (任选取代的烷基)、-S(O₂)- (任选取代的环烷基)、-S(O₂)- (任选取代的氨基)、-S(O₂)- (任选取代的芳基)、-S(O₂)- (任选取代的杂芳基)和-S(O₂)- (任选取代的杂环烷基)。

[0207] 术语“活性剂”用于表示具有生物学活性的化合物。在一些实施方案中，“活性剂”是具有治疗效用的化合物。在一些实施方案中，化合物促进骨骼肌功能或活动的至少一方面，如功率输出、骨骼肌强度、骨骼肌耐力、氧消耗量、效能，和/或钙敏感性。

[0208] 化合物也包括这些化合物的结晶和无定形形式，包括例如，多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和所述化合物的无定形形式，以及其混合物。“结晶形式”、“多晶型物”和“新型形式”在本申请可互换使用，且意欲包括所述化合物的所有结晶和无定形形式，包括例如，多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及其混合物，除非是指特定结晶或无定形形式。

[0209] 化学实体包括但不限于，所公开化学式的化合物和其所有药学上可接受的形式。本申请所述的化合物的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、螯合物、非共价络合物、前药和其混合物。在一些实施方案中，本申请所述的化合物为药学上可接受的盐形式。因此，术语“化学实体”也涵盖药学上可接受的盐、螯合物、非共价络合物、前药和混合物。

[0210] 术语“患者”和“受试者”是指动物，如哺乳鸟类或鱼类。在一些实施方案中，所述患者或受试者是哺乳动物。哺乳动物包括，例如，小鼠、大鼠、狗、猫、猪、羊、马、牛和人。在一些实施方案中，所述患者或受试者是人，例如已经或者将要成为治疗、观察或实验的对象的人。本申请所述的化合物、组合物和方法可用于人类治疗和兽医学应用。

[0211] 如本申请所用，“骨骼肌”包括骨骼肌组织以及其组分，如骨骼肌纤维，肌原纤维(其包含骨骼肌纤维)，骨骼肌节(其包含肌原纤维)和本申请所述的骨骼肌节的各种组分(其包含骨骼肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I、肌钙蛋白T和其片段及同工型)。在一些实施方案中，“骨骼肌”包括快速骨骼肌组织以及其组分，如快速骨骼肌纤维、肌原纤维(其包含快速骨骼肌纤维)、骨骼肌节(其包含肌原纤维)和本申请所述的快速骨骼肌节的各种组分(其包含快速骨骼肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I、肌钙蛋白T和其片段及同工型)。骨骼肌不包括心肌或肌节组分的组合(其以此类

组合的形式整体存在于心肌中)。

[0212] 如本申请所用,术语“治疗”是指调节快速骨骼肌收缩性的能力。如本申请所用,“调节(modulation)”(和相关术语,如调节(modulate、modulated、modulating))是指作为对本申请所述化合物存在的直接或间接应答,快速骨骼肌节的一种或多种组分(包括来自快速骨骼肌的肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I和肌钙蛋白T,包括其片段和同工型)的功能或效能相对于不存在该化合物时该快速骨骼肌节的活动改变。这种变化可能是活动的增加(强化)或者活动的降低(抑制),并且可归因于该化合物与肌节的直接相互作用,或归因于该化合物与一种或多种依次影响该肌节或其一种或多种组分的其它因子的相互作用。在一些实施方案中,调节是一种或多种该快速骨骼肌肌节的组分(包括来自快速骨骼肌的肌球蛋白、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白C、肌钙蛋白I和肌钙蛋白T,包括其片段和同工型)的功能或效能的强化。调节可通过任何机理并在任何生理学水平上介导,例如,通过该快速骨骼肌节的敏化从而在较低 Ca^{2+} 浓度上收缩。如本申请所用,“效能”或“肌肉效能”意指机械功输出量与总代谢消耗之比。

[0213] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指当给药至需此治疗的哺乳动物时,足以实现如下所定义的治疗的选自所公开化学式的化合物的量。治疗有效量根据所治疗的受试者和疾病情况、受试者的体重和年龄、疾病情况的严重性、选自所公开化学式的具体化合物、所要遵循的给药方案、给药的时间、给药的方式等改变,本领域的通技术人员可以很容易地确定上述全部。

[0214] “治疗”意指患者中疾病的任何治疗,包括:

[0215] 预防疾病,即使该疾病的临床症状不出现;

[0216] 抑制该疾病;

[0217] 减缓或阻止临床症状的发展;和/或

[0218] 缓解该疾病,即使临床症状消退。

[0219] 如本申请所用,肌肉的“功率输出”是指功/周期时间,且可基于肌肉的性能从 PoLo /周期时间单位按比例放大。功率输出可通过改变,例如激活周期长度变化期间的参数(包括激活时间(激活期)和激活周期(工作期))来调节。

[0220] “ATP酶”是指水解ATP的酶。ATP酶包括包含分子马达的蛋白如肌球蛋白。

[0221] 如本申请所用,“选择性结合”是指优先结合一种类型而不是其它类型的肌肉或肌肉纤维中的靶蛋白。例如,如果与慢速肌肉纤维或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C相比或者与心肌肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C相比,化合物优先结合快速骨骼肌纤维或肌节的肌钙蛋白复合物中的肌钙蛋白C,则该化合物选择性地结合快速骨骼肌钙蛋白C。

[0222] 本发明提供的骨骼肌肌钙蛋白激活剂能够有效地改善膈肌功能,尤其是功能障碍的膈肌。膈肌的功能障碍可包括部分丧失产生压力的能力(无力)和完全丧失膈肌功能(麻痹)。当膈肌在应激条件下或遭受功能障碍时,例如面对神经肌肉障碍和/或显示为肌无力的病症时,此类改善在临床上尤其有用的。

[0223] 可以预见的是骨骼肌肌钙蛋白激活剂,特别是本申请所公开的那些,通过与肌钙蛋白复合物结合选择性使膈肌中的快速骨骼肌对钙敏感。通过提高肌钙蛋白-原肌球蛋白调节性复合物(其为调节肌动蛋白和肌球蛋白间力生成相互作用的肌节内的钙感受器)的

钙敏感性,骨骼肌肌钙蛋白激活剂改善肌力生成。作为其激活对肌钙蛋白-原肌球蛋白复合物的结果,骨骼肌肌钙蛋白激活剂放大了肌肉对神经肌肉输入的应答而且还降低了肌肉的疲劳度。

[0224] 本发明提供了用于改善膈肌功能的组合物和方法。在一些实施方案中,该方法需要向患者给予有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂或者使膈肌骨骼肌纤维与有效量的骨骼肌肌钙蛋白激活剂接触。本发明还提供了用于提高膈肌功能、活度、效能、对钙的敏感性或延长使骨骼肌疲劳的时间的组合物和方法。在一些实施方案中,膈肌中的骨骼肌为快速骨骼肌。

[0225] 在一些实施方案中,向有需要改善膈肌功能的患者给予所述骨骼肌肌钙蛋白激活剂。在一些实施方案中,所述患者罹患骨骼肌功能障碍。在一些实施方案中,所述患者罹患膈肌无力或麻痹。一些实施方案中,所述患者罹患单侧或双侧膈肌无力或麻痹。

[0226] 已知很多疾病和病症引起膈肌功能障碍或膈肌无力或麻痹,或者与膈肌功能障碍、膈肌无力或麻痹共存。此类疾病和病症的非限制性实施例包括多发性硬化、中风、阿-基氏脑畸形、四肢麻痹、肌萎缩侧索硬化(ALS)、脊髓灰质炎、脊髓性肌萎缩(SMA)、脊髓空洞症、格林-巴利综合征、肿瘤压迫、神经痛性神经病、危重病性多神经病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、夏-马-图三氏病、特发性过度通气(包括慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘)、重症肌无力、朗-伊二氏综合征、肉毒中毒、有机磷酸盐暴露、药物使用、肌营养不良(包括杜兴肌营养不良、贝克肌营养不良、肢带型肌营养不良、先天性肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良、肌强直性肌营养不良、眼咽肌营养不良、远端型肌营养不良症和埃-德二氏肌营养不良)、肌炎(感染性、炎性、代谢性)、酸性麦芽糖酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、糖皮质激素类和失用性萎缩。

[0227] 本发明提供了用于治疗罹患由任何一种或多种这些疾病或病症引起的膈肌功能障碍的患者或者也罹患任何一种或多种这些疾病或病症的患者的方法。

[0228] 在一些实施方案中,所述患者罹患选自以下的疾病或病症:睡眠障碍性呼吸、呼吸机诱导的膈肌无力或萎缩、甾体诱导的膈肌萎缩、偏侧膈肌麻痹、胎儿水肿、胸腔积液、肉毒菌素中毒、有机磷中毒、格林-巴利综合征、膈肌神经功能障碍和哮喘。

[0229] 在一些实施方案中,所述患者罹患膈肌萎缩。膈肌萎缩,例如可由于不用(disuse)而引起。在一些实施方案中,患者使用机械通气。完全的膈肌不活动和机械通气的组合可引起肌纤维的失用性萎缩。可以预见的是本申请所述的化合物可改善膈肌功能或治疗或预防正在经历机械通气治疗的患者中的膈肌萎缩。

[0230] 患有先天性心力衰竭的患者的活动经常受限于疲劳和呼吸急促(呼吸困难)。重要的是,快速(2型)骨骼肌纤维似乎膈肌萎缩(Howell et al. J Appl Physiol. 1995 Aug; 79(2):389-97)。通过给予本申请所述的快速骨骼肌钙蛋白激活剂引起的膈肌功能的提升将提高呼吸功能并改善呼吸困难的症状,并且提高心力衰竭患者体力活动的的能力。在一些实施方案中,该方法包括通过给予快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂改善心力衰竭患者的膈肌功能。

[0231] 患有ALS的患者发病率和死亡率的主要原因是呼吸衰竭。通过给予快速骨骼肌钙蛋白激活剂改善膈肌和呼吸功能,可以改善ALS患者的生命质量。在一些实施方案中,所述方法包括通过给予快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂改善罹患ALS的患者的膈肌功能。

[0232] 肌肉营养不良是一组减弱肌肉骨骼系统并妨碍运动的肌肉疾病。肌肉营养不良的特征在于进展性骨骼肌无力、肌蛋白缺损和肌肉细胞和组织的死亡。肌肉营养不良的类型包括杜兴肌营养不良、贝克肌营养不良、肢带型肌营养不良、先天性肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良、肌强直性肌营养不良、眼咽肌营养不良、远端型肌营养不良症和埃-德二氏肌营养不良。在一些实施方案中,该方法包括通过给予快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂改善罹患肌肉营养不良的患者的膈肌功能。在一些实施方案中,所述肌肉营养不良选自杜兴肌营养不良、贝克肌营养不良、肢带型肌营养不良、先天性肌营养不良症、面肩肱型肌营养不良、肌强直性肌营养不良、眼咽肌营养不良、远端型肌营养不良症和埃-德二氏肌营养不良。

[0233] 本申请所述的方法,在一些实施方案中,也可使健康个体受益。例如,从事强体力劳动的个体或处于氧分压降低的空气(例如,在高海拔)环境中的个体也可从使用骨骼肌肌钙蛋白激活剂的治疗中受益。

[0234] 在一些实施方案中,除改善受试者膈肌功能外或者代替改善患者的膈肌功能,给予骨骼肌肌钙蛋白激活剂改善一种或多种其它涉及呼吸的肌肉如肋间外肌或肋间内肌的功能。

[0235] 可使用本领域已知的方法鉴别需要改善膈肌功能的患者。例如,胸部X射线可显示隆起的偏侧膈肌和基质次分段性肺不张。而且,膈肌的荧光透视检查已广泛用于评估膈肌功能。

[0236] 肺功能试验,尤其是直立或仰卧肺活量的测量,是非侵入性膈肌功能试验。单侧膈肌麻痹,可能轻度地限制总肺容量(预测值的70至79%)。在重度膈肌无力或双侧膈肌麻痹中,通常存在中至重度限制(总肺容量预测值的30至50%)。在单侧和双侧膈肌麻痹中,当患者为仰卧位时,限制性功能障碍变得愈发严重。当患者为仰卧位时,肺活量降低30至50%支持了双侧膈肌麻痹的诊断,而当患者处于坐位时,肺活量降低10至30%可看到轻度膈肌无力或单侧膈肌麻痹。在一些实施方案中,患者具有单侧膈肌麻痹。在一些实施方案中,患者具有重度膈肌无力或双侧膈肌麻痹。

[0237] 在一些实施方案中,所述患者用力肺活量(FVC)低于相似条件下健康个体预测值的约75%,或者低于约70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%或20%。在一些实施方案中,所述患者显示指示膈肌功能降低的呼吸功增加的证据,例如,显著呼吸急促、肋间凹陷或其它被认为是呼吸窘迫的体征。

[0238] 膈肌功能的两种另外量度为最大静态吸气压和鼻吸气压。在一些实施方案中,所述患者最大静态吸气压或鼻吸气压低于相似条件下健康个体的预测值的约75%,或低于约70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%或20%。

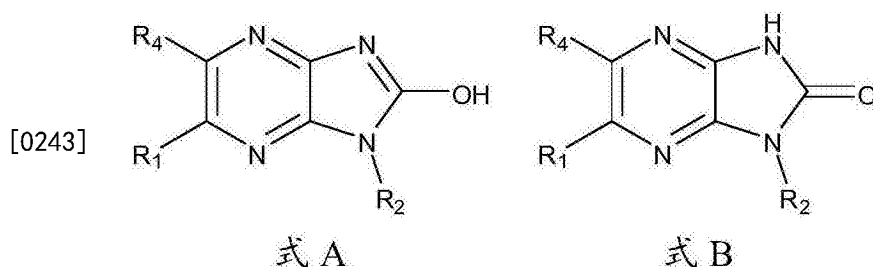
[0239] 膈肌功能的直接测量包括侵入性方法如经膈肌压力[Pdi]或非侵袭性手段如超声检查。此时,男性中鼻吸气Pdi或Pdi最大值大于80cm水柱,女性中则大于70cm水柱,排除有临床意义的膈肌无力。单侧膈肌神经刺激下,颤搐Pdi大于10cm水柱,或者双侧膈肌神经刺激下大于20cm也排除有临床意义的无力。

[0240] 在一些实施方案中,所述患者为具有鼻吸气Pdi或Pdi最大值低于约80cm水柱,或者低于约75cm、70cm、65cm、60cm、55cm、50cm、45cm、40cm、35cm、30cm,或25cm水柱的男性患者。在一些实施方案中,所述患者为具有鼻吸气Pdi或Pdi最大值低于约70cm水柱,或者低于约65cm、60cm、55cm、50cm、45cm、40cm、35cm、30cm、25cm或20cm水柱的女性患者。在一些实施

方案中,所述患者在单侧膈肌神经刺激下颤搐Pdi低于约10cm,或者低于约9cm、8cm、7cm、6cm、5cm、4cm、3cm、2cm或1cm水柱。在一些实施方案中,所述患者在双侧膈肌神经刺激下颤搐Pdi低于约20cm,或者低于约19cm、18cm、17cm、16cm、15cm、14cm、13cm、12cm、11cm、10cm、9cm、8cm、7cm、6cm、5cm、4cm、3cm、2cm或1cm水柱。

[0241] 在一些实施方案中,本申请所述的用于改善膈肌功能的方法还包括向该患者给予适用于改善膈肌功能的第二治疗剂。当用于与本申请所述的化合物和组合物组合时,此类第二治疗剂可以以,例如内科医生案头参考资料(PDR)中所标示的量使用,或者由本领域的普通技术人员确定。

[0242] 在一些实施方案中,骨骼肌钙蛋白激活剂为选自式A的化合物和式B的化合物的化学实体:



[0244] 和其药学上可接受的盐,其中

[0245] R_1 和 R_4 独立地选自氢、卤素、羟基、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的氨基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基羰基、磺酰基、硫基、亚磺酰基、羧基、任选取代的烷氧基羰基和氰基;或者, R_4 和 R_1 与任何介入的原子一起形成选自以下的稠合环系统:任选取代的稠合芳基、任选取代的稠合杂芳基、任选取代的稠合环烷基和任选取代的稠合杂环烷基;且

[0246] R_2 选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基;

[0247] 前提是

[0248] R_1 不是己-1-烯基;且进一步的前提是

[0249] 式A的化合物或式B的化合物不是

[0250] (S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0251] 1,5,6-三甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0252] 1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0253] 6-溴-1-(3-硝基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

[0254] 5-(羟基甲基)-1,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;或

[0255] 1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0256] 在一些实施方案中, R_2 选自任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的杂环烷基。

[0257] 在一些实施方案中, R_2 选自杂环烷基、环烷基、低级烷基和经任选取代的苯基、羟基、任选取代的烷氧基、任选取代的氨基和任选取代的杂环烷基取代的低级烷基。

[0258] 在一些实施方案中, R_2 选自1-(R)-苯基乙基、1-(S)-苯基乙基、苄基、3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-

2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基。

[0259] 在一些实施方案中，R₁选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、任选取代的氨基、任选取代的吡唑基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的低级烷氧基和-S-（任选取代的低级烷基）。

[0260] 在一些实施方案中，R₁选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、二烷基氨基、经烷基和选自酰基、氨基羰基、烷氧基羰基和磺酰基取代的氨基；任选取代的吡唑基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的低级烷氧基和-S-（任选取代的低级烷基）。

[0261] 在一些实施方案中，R₁选自氢、卤素、酰基、烯基、炔基、低级烷氧基、任选取代的氨基、经低级烷基取代的吡唑基、-S-（任选取代的低级烷基）、低级烷基和经卤素取代的低级烷基。

[0262] 在一些实施方案中，R₁选自氢、卤素、酰基、烯基、炔基、低级烷氧基、二烷基氨基、经烷基和选自酰基、氨基羰基、烷氧基羰基和磺酰基的基团取代的氨基，经低级烷基取代的吡唑基、-S-（任选取代的低级烷基）、低级烷基和经卤素取代的低级烷基。

[0263] 在一些实施方案中，R₁选自氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、丙基、己烯基、丁烯基、丙烯基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、甲基硫基、二甲基氨基和经多至三个氟基取代的甲基。

[0264] 在一些实施方案中，R₁选自氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二甲基氨基、异丁烯-1-基、(Z)-丙烯-1-基、(E)-丙烯-1-基、丙烯-2-基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲基硫基和三氟甲基。

[0265] 在一些实施方案中，R₄选自氢、卤素、酰基、任选取代的烷基、烯基、任选取代的环烷基、任选取代的氨基羰基、硫基、任选取代的氨基和任选取代的烷氧基羰基。

[0266] 在一些实施方案中，R₄选自氢、卤素、酰基、任选取代的低级烷基、低级烯基、任选取代的环烷基、任选取代的氨基羰基、硫基、任选取代的氨基和任选取代的低级烷氧基羰基。

[0267] 在一些实施方案中，R₄选自氢、卤素、酰基、低级烷基、低级烯基、环烷基、任选取代的氨基羰基、硫基和低级烷氧基羰基。

[0268] 在一些实施方案中，R₄选自氢、溴、氯、氟、乙酰基、甲基、乙基、乙烯基、环己烯-1-基、甲基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、甲基硫基和甲氧基羰基。

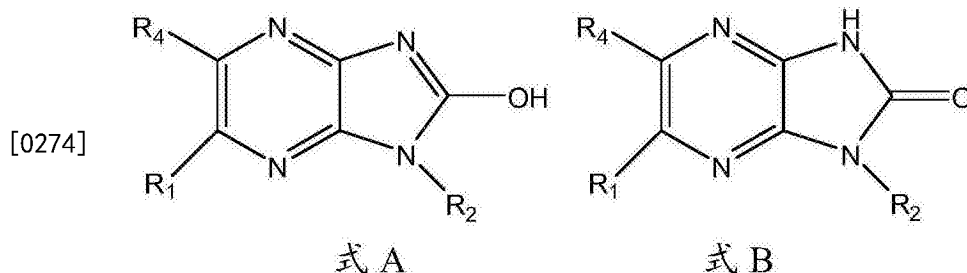
[0269] 在一些实施方案中，R₄为氢。

[0270] 在一些实施方案中，R₄和R₁与任何介入的原子一起形成选自以下的稠合环系统：任选取代的稠合芳基、任选取代的稠合环烷基和任选取代的稠合杂环烷基。

[0271] 在一些实施方案中，R₄和R₁一起形成任选取代的苯并基团。

[0272] 在一些实施方案中，R₄和R₁一起形成苯并基团。

[0273] 在一些实施方案中，骨骼肌钙蛋白激活剂为选自式A化合物和式B化合物的化学实体：



[0275] 和其药学上可接受的盐,其中:

[0276] R₁为烯基或炔基;

[0277] R₄为氢;且

[0278] R₂选自3-戊基、4-庚基、4-甲基-1-吗啉代戊-2-基、异丁基、环己基、环丙基、仲丁基、叔丁基、异丙基、1-羟基丁-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲氧基丁-2-基、1-氨基丁-2-基和1-吗啉代丁-2-基;

[0279] 前提是R₁不是己-1-烯基。

[0280] 在一些实施方案中,式A的化合物选自:

[0281] 1-((1R)-1-甲基-2-吗啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0282] 1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0283] 1-(乙基丙基)-6-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0284] 1-(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基乙基)-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0285] 6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0286] 1-(乙基丙基)-6-(三氟甲基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0287] 1-[(1R)-1-(吗啉-4-基甲基)丙基]-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0288] 1-(乙基丙基)-6-{2-[1-(乙基丙基)-2-羟基咪唑并[4,5-e]吡嗪-6-基]乙炔基}咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0289] 6-(二甲基氨基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0290] 6-乙基-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0291] (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0292] (E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0293] (E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0294] (E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0295] (E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0296] (R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0297] (R)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0298] (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0299] (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0300] (R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0301] (R)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

[0302] (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[0303] (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(吗啉代)甲酮;

- [0304] (S)-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)(哌啶-1-基)甲酮;
- [0305] (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0306] (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2-醇;
- [0307] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0308] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0309] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0310] (S)-1-(2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)乙酮;
- [0311] (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲腈;
- [0312] (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- [0313] (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸;
- [0314] (S)-2-羟基-N,N-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- [0315] (S)-2-羟基-N-甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- [0316] (S)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0317] (S)-6-((二甲基氨基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0318] (S)-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0319] (S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0320] (S)-6-(甲基磺酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0321] (S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0322] (S)-6-(吗啉代甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0323] (S)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0324] (S)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0325] (S)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0326] (S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0327] (S)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0328] (S)-6-环己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0329] (S)-6-环己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0330] (S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0331] (S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0332] (S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0333] (S)-6-异丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0334] (S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0335] (S)-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酸甲酯;
- [0336] (S)-N,N-二乙基-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- [0337] (S)-N-苄基-2-羟基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲酰胺;
- [0338] (S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0339] (S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0340] (S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0341] (Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

- [0342] (Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0343] (Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0344] (Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0345] (Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0346] 1-(1-氨基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0347] 1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0348] 1-(2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)乙酮;
- [0349] 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0350] 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2,6-二醇;
- [0351] 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2-醇;
- [0352] 1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0353] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0354] 1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0355] 1-苄基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0356] 1-苄基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0357] 1-环己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0358] 1-环丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0359] 1-异丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0360] 2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)-1-吗啉代丁-1-酮;
- [0361] 2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁酸;
- [0362] 2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丙-1,3-二醇;
- [0363] 2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
- [0364] 2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲腈;
- [0365] 2-羟基-N,N-二甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0366] 2-羟基-N-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0367] 5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0368] 5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0369] 5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0370] 6-(甲基亚磺酰基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0371] 6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0372] 6-(甲基硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0373] 6-溴-1-(1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0374] 6-溴-1-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0375] 6-溴-1-(1-(二甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0376] 6-溴-1-(1-(甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0377] 6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0378] 6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0379] 6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;

- [0380] 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0381] 6-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0382] 6-溴-1-环己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0383] 6-溴-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0384] 6-溴-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0385] 6-溴-1-叔丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0386] 6-环丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0387] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0388] 6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0389] 6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0390] 2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
- [0391] 4-(2-(6-溴-2-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
- [0392] 1-(乙基丙基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0393] 6-溴-1-(丙基丁基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0394] 1-[(1R)-3-甲基-1-(吗啉-4-基甲基)丁基]-6-溴咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0395] 1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0396] 1-(乙基丙基)-6-(1-甲基乙炔基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0397] 1-(乙基丙基)-6-(甲基乙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;
- [0398] 6-氯-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇;和
- [0399] 6-(二甲基氨基)-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇,
- [0400] 或其药学上可接受的盐。
- [0401] 在一些实施方案中,式B化合物选自以下式A化合物的互变异构体:
- [0402] (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0403] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0404] 6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0405] 6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0406] 1-(戊-3-基)-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0407] 1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0408] (R)-6-乙炔基-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0409] 6-((2-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)乙炔基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0410] 6-(二甲基氨基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0411] 6-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0412] (E)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0413] (E)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0414] (E)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0415] (E)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0416] (E)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

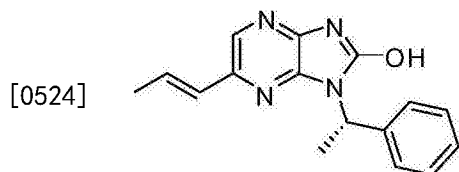
- [0417] (R)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0418] (R)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0419] (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0420] (R)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0421] (R)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0422] (R)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0423] (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0424] (S)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2(3H)-酮;
- [0425] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0426] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-(哌啶-1-羰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0427] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0428] (S)-1-(1-苯基乙基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0429] (S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲腈;
- [0430] (S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0431] (S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
- [0432] (S)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0433] (S)-6-((二甲基氨基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0434] (S)-6-(2-羟基丙-2-基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0435] (S)-6-(2-甲基丙-1-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0436] (S)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0437] (S)-6-(甲基磺酰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0438] (S)-6-(甲基硫基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0439] (S)-6-(吗啉-4-羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0440] (S)-6-(吗啉代甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0441] (S)-6-乙酰基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0442] (S)-6-溴-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0443] (S)-6-溴-1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0444] (S)-6-溴-1-(1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0445] (S)-6-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0446] (S)-6-溴-1-仲丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0447] (S)-6-环己烯基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0448] (S)-6-环己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0449] (S)-6-乙氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0450] (S)-6-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0451] (S)-6-己基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0452] (S)-6-异丁基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0453] (S)-6-甲氧基-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0454] (S)-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
- [0455] (S)-N,N-二乙基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0456] (S)-N,N-二甲基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0457] (S)-N-苄基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0458] (S)-N-甲基-2-氧代-3-(1-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0459] (S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0460] (S,Z)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0461] (S,Z)-6-(己-2-烯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0462] (Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0463] (Z)-1-环己基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0464] (Z)-1-环丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0465] (Z)-1-异丙基-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0466] (Z)-6-(丙-1-烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0467] 1-(1-氨基丁-2-基)-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0468] 1-(1-吗啉代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0469] 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0470] 1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]喹喔啉-2(3H)-酮;
- [0471] 1-(戊-3-基)-5-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0472] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-炔基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0473] 1-(戊-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0474] 1-苄基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0475] 1-苄基-6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0476] 1-环己基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0477] 1-环丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0478] 1-异丙基-6-(甲基硫基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0479] 2-(6-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁酸;
- [0480] 2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸;
- [0481] 2-氧代-3-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲腈;
- [0482] 5-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0483] 5-乙酰基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0484] 5-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0485] 5-乙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0486] 6-(甲基亚磺酰基)-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;

- [0487] 6-(甲基硫基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0488] 6-(甲基硫基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0489] 6-溴-1-(1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0490] 6-溴-1-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0491] 6-溴-1-(1-(二甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0492] 6-溴-1-(1-(甲基氨基)丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0493] 6-溴-1-(1,3-二羟基丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0494] 6-溴-1-(1-甲氧基丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0495] 6-溴-1-(1-吗啉代-1-氧代丁-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0496] 6-溴-1-(2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0497] 6-溴-1-(2-吗啉代乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0498] 6-溴-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0499] 6-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0500] 6-溴-1-环己基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0501] 6-溴-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0502] 6-溴-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0503] 6-溴-1-叔丁基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0504] 6-环丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0505] 6-乙炔基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0506] 6-羟基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0507] 6-甲氧基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0508] 6-甲基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0509] 2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯;
- [0510] 4-(2-(6-溴-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)丁基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
- [0511] N,N-二甲基-2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0512] N-甲基-2-氧代-1-(戊-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酰胺;
- [0513] 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0514] 6-溴-1-(庚-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0515] (R)-6-溴-1-(4-甲基-1-吗啉代戊-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0516] 1-(戊-3-基)-6-乙烯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0517] 1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0518] 6-异丙基-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;
- [0519] 6-氯-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮;和
- [0520] 6-(二甲基氨基)-1-(戊-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮,
- [0521] 或其药学上可接受的盐。
- [0522] 在一些实施方案中,式A的化合物为6-溴-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇(化合物A)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式A的化合物为1-(乙基丙基)-6-乙

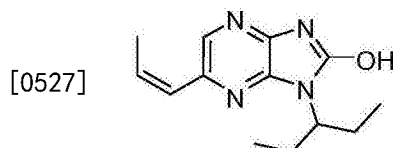
炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇(化合物C)或其药学上可接受的盐。

[0523] 可如下所述命名和编号式A的化合物(例如,使用从Cheminnovation获得的NamExpert™或从Cambridge Soft Corporation获得的ChemDraw Ultra version 10.0的自动命名特征)。例如化合物:



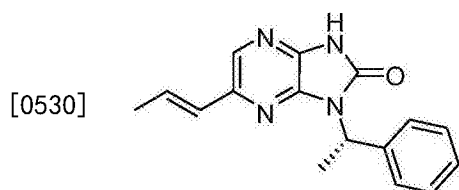
[0525] 即,式A的化合物,其中R₁为(E)-丙烯-1-基,R₂为(S)-仲苯乙基且R₄为H,可被命名为(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇。

[0526] 同样,化合物:



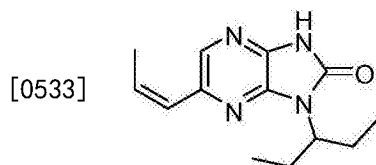
[0528] 即,式A的化合物,其中R₁为(Z)-丙烯-1-基,R₂为3-戊基且R₄为H,可被命名为(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇。

[0529] 类似地,可如下所述命名和编号式B的化合物(例如,使用从Cheminnovation获得的NamExpert™或从Cambridge Soft Corporation获得的ChemDraw Ultra version 10.0的自动命名特征)。例如,化合物:



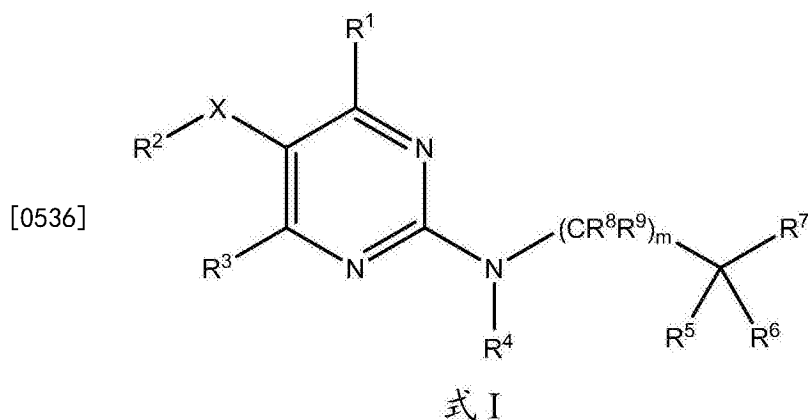
[0531] 即,式B的化合物,其中R₁为(E)-丙烯-1-基,R₂为(S)-仲苯乙基且R₄为H,可被命名为(S,E)-1-(1-苯基乙基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0532] 同样,化合物:



[0534] 即,式B的化合物,其中R₁为(Z)-丙烯-1-基,R₂为3-戊基且R₄为H,可被命名为(Z)-1-(戊-3-基)-6-(丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮。

[0535] 在一些实施方案中,骨骼肌钙蛋白激活剂为式I的化合物:



[0537] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0538] R^1 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;

[0539] R^2 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和 NR^bR^c ,其中 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基的每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_nC_{6-10}$ 芳基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代;

[0540] R^3 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基;

[0541] R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 和 SO_2R^a ;

[0542] R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0543] 或者, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基和3-8元杂环烯基的基团,每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0544] R^7 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0545] R⁸和R⁹在每种情况下各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基；

[0546] X选自键、-(CH₂)_p-、-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pO(CH₂)_q-、-(CH₂)_pS(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_q-、-(CH₂)_pOC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dC(O)(CH₂)_q-、-(CH₂)_pC(O)NR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dC(O)NR^d(CH₂)_q-、-(CH₂)_pNR^dSO₂(CH₂)_q-和-(CH₂)_pSO₂NR^d(CH₂)_q-；

[0547] 或者，X、R²和R³与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环，其任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子，并任选地含有一个或多个双键，且任选被1、2、3、4或5个R^f取代基；

[0548] R^a在每种情况下独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0549] R^b和R^c，在每种情况下，各自独立地选自：氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基、5-10元杂芳基、C(O)R^g、C(O)OR^g、C(O)NRⁱR^j和SO₂R^g，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代；

[0550] R^d，在每种情况下，独立地选自氢和C₁₋₆烷基；

[0551] R^e，在每种情况下，独立地选自氢、CN、OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0552] R^f，在每种情况下，独立地选自卤素、CN、OR^h、OC(O)R^h、OC(O)OR^h、OC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)R^h、NR^dC(O)OR^h、NR^dC(O)NRⁱR^j、NR^dC(O)C(O)NRⁱR^j、NR^dC(S)R^h、NR^dC(S)OR^h、NR^dC(S)NRⁱR^j、NR^dC(NR^e)NRⁱR^j、NR^dS(O)R^h、NR^dSO₂R^h、NR^dSO₂NRⁱR^j、C(O)R^h、C(O)OR^h、C(O)NRⁱR^j、C(S)R^h、C(S)OR^h、C(S)NRⁱR^j、C(NR^e)NRⁱR^j、SR^h、S(O)R^h、SO₂R^h、SO₂NRⁱR^j、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^k取代基取代；

[0553] 或者两个连接至单个碳原子的R^f取代基与它们所连接的碳原子一起形成选自羰基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基的基团；

[0554] R^g，在每种情况下，独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、萘基和C₇₋₁₁芳烷基，每个基团任选被1、2、3、4或5个选自卤素、CN、OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代；

[0555] R^h，在每种情况下，独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^k取代基

取代;

[0556] R^i 和 R^j ,在每种情况下,各自独立地选自:氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基、5-10元杂芳基、 $C(0)R^g$ 和 $C(0)OR^g$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个选自卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代;

[0557] R^k ,在每种情况下,独立地选自:卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、

[0558] $NHC(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $OC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $OC(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $OC(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C(0)C_{1-6}烷基$ 、 $C(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $C(0)OC_{1-6}烷基$ 、 $C(0)OC_{7-11}芳烷基$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{7-11} 芳烷基取代基任选被1、2或3选自以下的取代基取代:OH、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $NHC(0)C_{1-6}烷基$ 、 $NHC(0)C_{7-11}芳烷基$ 、 $NHC(0)OC_{1-6}烷基$ 和 $NHC(0)OC_{7-11}芳烷基$;

[0559] 或者两个连接至单个碳原子的 R^k 取代基与它们所连接的碳原子一起形成羰基基团;

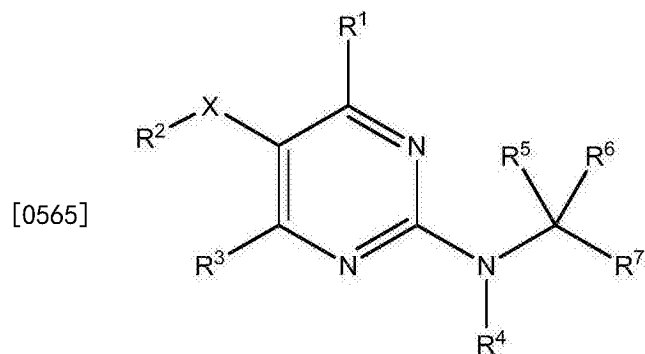
[0560] m 为0、1或2;

[0561] n ,在每种情况下,独立地为0、1或2;

[0562] p 为0、1或2;且

[0563] q 为0、1或2。

[0564] 在式I化合物的一些实施方案中, m 为0,即式II的化合物,或其药学上可接受的盐:

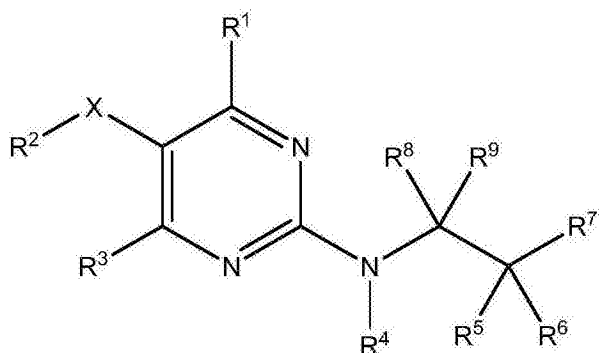


式 II

[0566] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和X如本申请所定义。

[0567] 在式I化合物的一些实施方案中, m 为1,即式III的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0568]

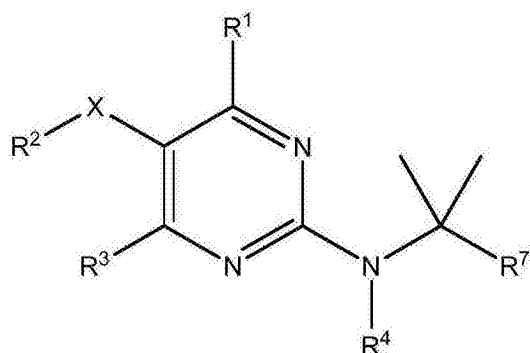


式 III

[0569] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和X如本申请所定义。[0570] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 中的一个为氢和另一个为 C_{1-6} 烷基。[0571] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地为 C_{1-6} 烷基。[0572] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自为甲基。

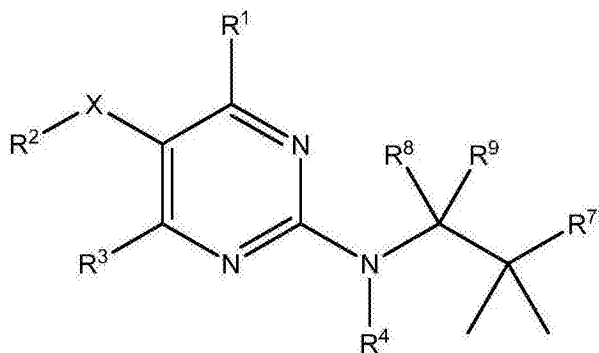
[0573] 在一些实施方案中,式IV (a) 或IV (b) 的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0574]



式 IV(a)

[0575]



式 IV(b)

[0576] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和X如本申请所定义。

[0577] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基,每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0578] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成 C_{3-6} 环烷基,所述 C_{3-6} 环烷基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、

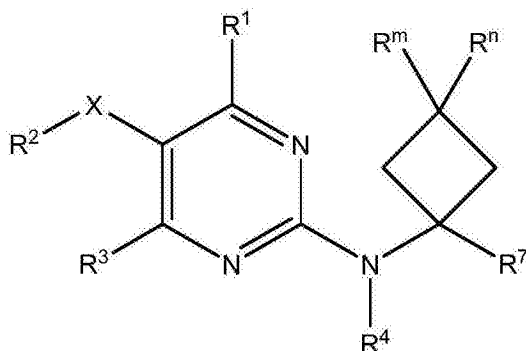
C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0579] 在一些实施方案中，R⁵和R⁶与它们所连接的碳一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基，每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0580] 在一些实施方案中，R⁵和R⁶与它们所连接的碳一起形成环丁基，所述环丁基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

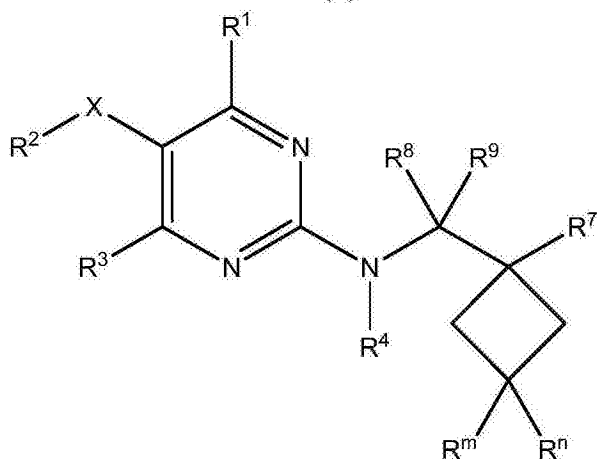
[0581] 在一些实施方案中，R⁵和R⁶与它们所连接的碳一起形成环丁基，所述环丁基被一个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，其中所述取代基与R⁷在环丁基上彼此为反式构型。

[0582] 在一些实施方案中，R⁵和R⁶与它们所连接的碳一起形成环丁基，所述环丁基被一个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基，其中所述取代基与R⁷在环丁基上彼此为顺式构型。在一些实施方案中，式V(a)或V(b)的化合物，或其药学上可接受的盐：



式 V(a)

[0583]



式 V(b)

[0584] 其中R^m和Rⁿ各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基，且R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹和X如本申请所定义。

[0585] 在一些实施方案中，R^m和Rⁿ各自为氢。

[0586] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为卤素。

[0587] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为氟。

[0588] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 中的一个为氢且另一个为卤素。在此类化合物的一些实施方案中, 该卤素与 R^7 在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中, 该卤素和 R^7 在环丁基上彼此为顺式构型。

[0589] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 中的一个为氢且另一个为氟。在此类化合物的一些实施方案中, 该氟和 R^7 在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中, 该氟和 R^7 在环丁基上彼此为顺式构型。

[0590] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成3-6元杂环烷基, 所述3-6元杂环烷基中的每一个任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0591] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、环氧乙烷、环氧丙烷或四氢呋喃, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0592] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地为 C_{1-6} 烷基, 或 R^5 和 R^6 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0593] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自为甲基, 或者 R^5 和 R^6 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0594] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地为 C_{1-6} 烷基, 或 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

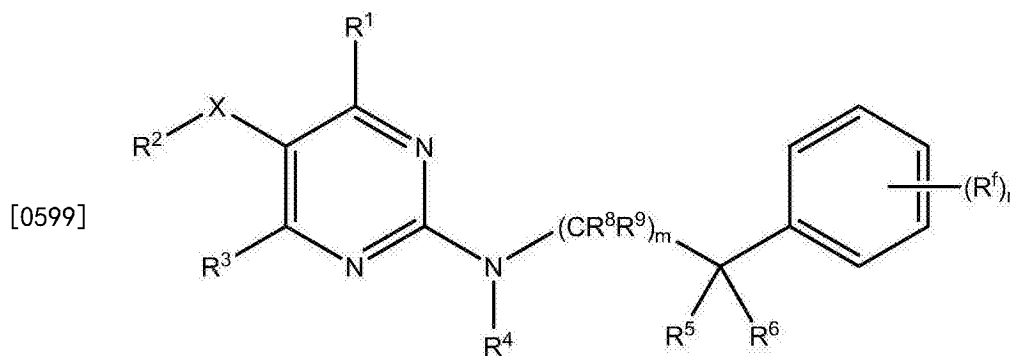
[0595] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 各自为甲基, 或者 R^5 和 R^6 与它们连接的碳一起形成环丁基, 所述环丁基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 NR^bR^c 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0596] 在一些实施方案中, R^7 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷

基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0597] 在一些实施方案中，R^f为苯基，所述苯基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^bR^c、NR^bR^c、NR^dC(O)R^a、NR^dC(O)OR^a、NR^dC(O)NR^bR^c、NR^dC(O)C(O)NR^bR^c、NR^dC(S)R^a、NR^dC(S)OR^a、NR^dC(S)NR^bR^c、NR^dC(NR^e)NR^bR^c、NR^dS(O)R^a、NR^dSO₂R^a、NR^dSO₂NR^bR^c、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、C(S)R^a、C(S)OR^a、C(S)NR^bR^c、C(NR^e)NR^bR^c、SR^a、S(O)R^a、SO₂R^a、SO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₁芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

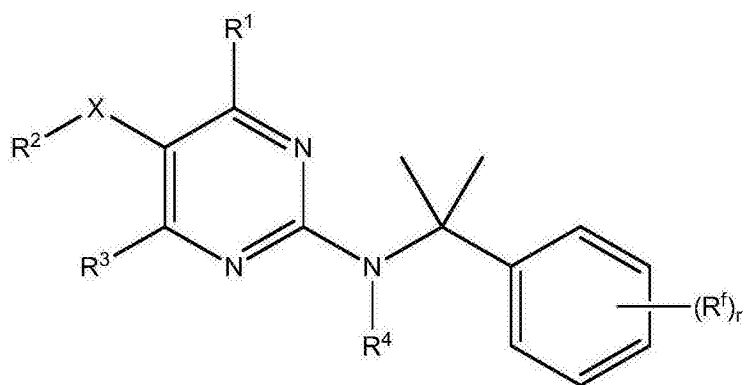
[0598] 在一些实施方案中，所述化合物为式VI，或其药学上可接受的盐：



式 VI

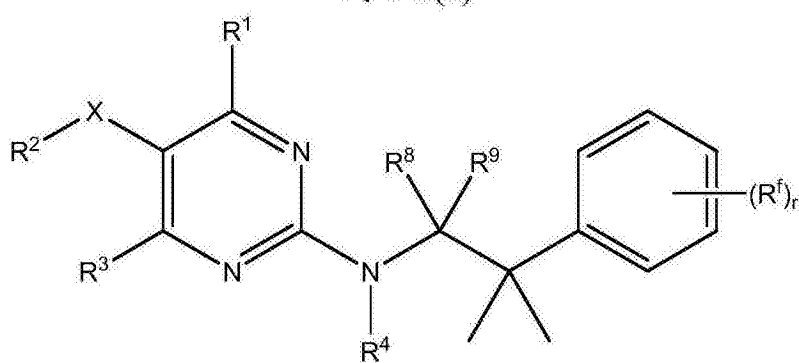
[0600] 其中r为0、1、2、3或4，且R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R^f、X和m如本申请所定义。

[0601] 在一些实施方案中，所述化合物为式VII (a) 或VII (b)，或其药学上可接受的盐：



[0602]

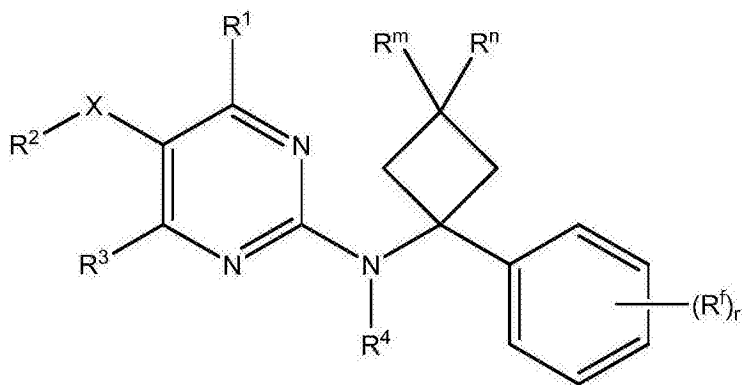
式 VII(a)



式 VII(b)

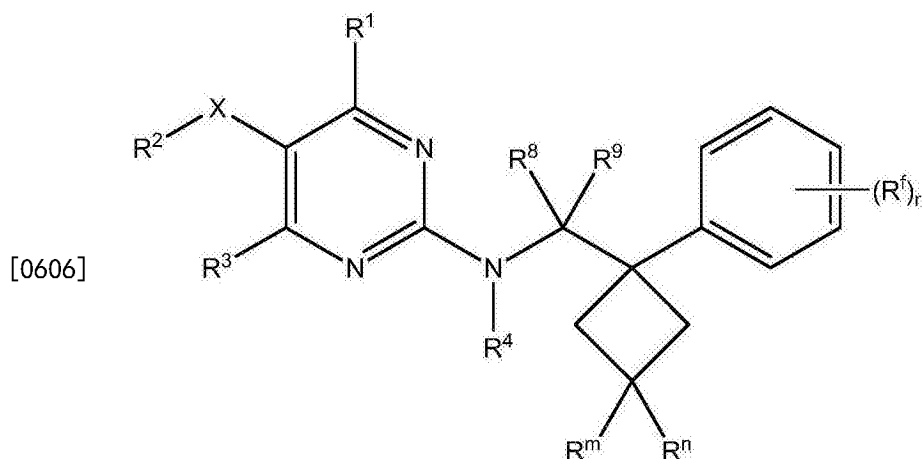
[0603] 其中 r 为0、1、2、3或4,且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、 R_f 和 X 如本申请所定义。

[0604] 在一些实施方案中,所述化合物为式VIII (a) 或VIII (b),或其药学上可接受的盐:



[0605]

式 VIII(a)



式 VIII(b)

[0607] 其中 R^m 和 R^n 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基; r 为0、1、2、3或4;和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^f 和 X 如本申请所定义。

[0608] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为氢。

[0609] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为卤素。

[0610] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 各自为氟。

[0611] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 中的一个为氢和另一个为卤素。在此类化合物的一些实施方案中,该卤素和苯基环在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中,该卤素和苯基环在环丁基上彼此为顺式构型。

[0612] 在一些实施方案中, R^m 和 R^n 中的一个为氢和另一个为氟。在此类化合物的一些实施方案中,该氟和苯基环在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中,该氟和苯基环在环丁基上彼此为顺式构型。

[0613] 在一些实施方案中, R^7 选自苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2-(羟基甲基)苯基、3-(羟基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、2-(氨基甲基)苯基、3-(氨基甲基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、2-苯酚、3-苯酚、4-苯酚、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-二氟甲氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-苯扎明、3-苯扎明、4-苯扎明、N-甲基-2-苯扎明、N-甲基-3-苯扎明、N-甲基-4-苯扎明、N,N-二甲基-2-苯扎明、N,N-二甲基-3-苯扎明和N,N-二甲基-4-苯扎明。

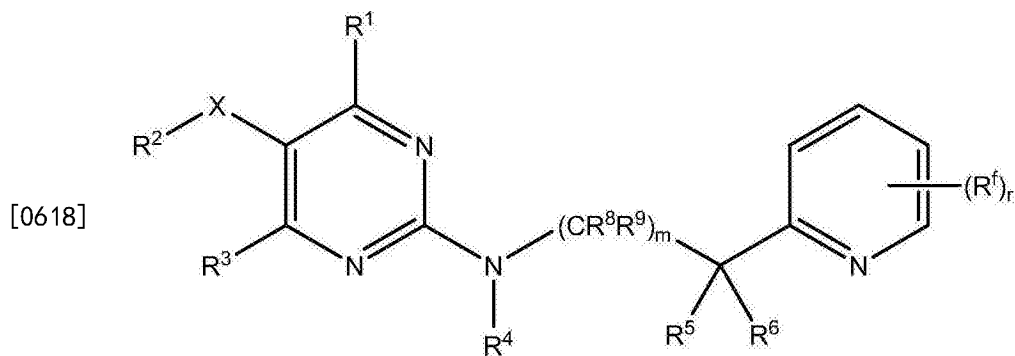
[0614] 在一些实施方案中, R^7 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取

代基取代。

[0615] 在一些实施方案中, R^7 为吡啶基, 所述吡啶基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0616] 在一些实施方案中, R^7 选自2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基, 每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 OR^a 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^a$ 、 $OC(O)NR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 $NR^dC(O)R^a$ 、 $NR^dC(O)OR^a$ 、 $NR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(S)R^a$ 、 $NR^dC(S)OR^a$ 、 $NR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $NR^dS(O)R^a$ 、 $NR^dSO_2R^a$ 、 $NR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 $C(S)R^a$ 、 $C(S)OR^a$ 、 $C(S)NR^bR^c$ 、 $C(NR^e)NR^bR^c$ 、 SR^a 、 $S(O)R^a$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、3-6元杂环烷基、3-6元杂环烯基、苯基、萘基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-11} 芳烷基和5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

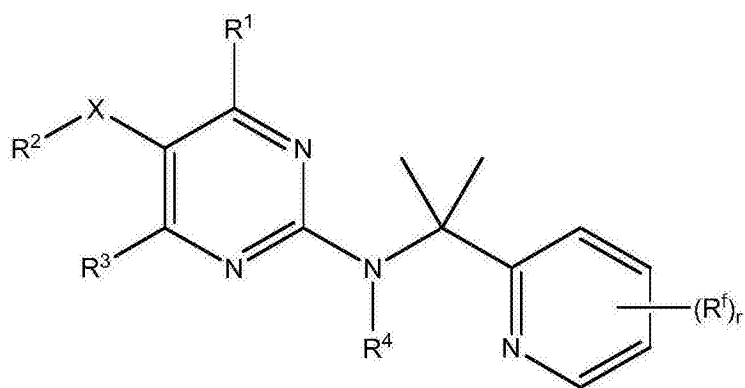
[0617] 在一些实施方案中, 所述化合物为式IX, 或其药学上可接受的盐:



式 IX

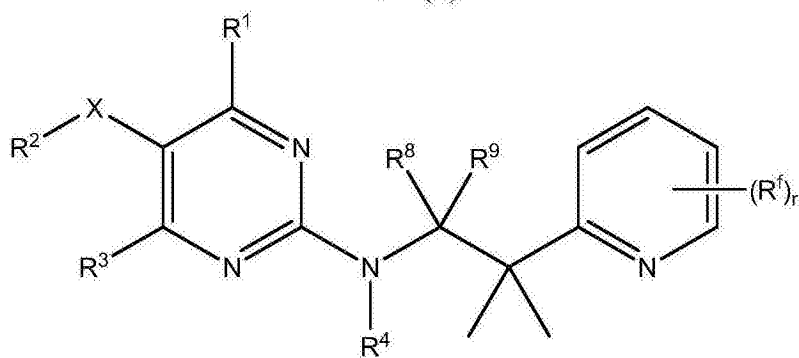
[0619] 其中 r 为0、1、2、3或4, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^f 、 X 和 m 如本申请所定义。

[0620] 在一些实施方案中, 所述化合物为式X (a) 或X (b), 或其药学上可接受的盐:



式 X(a)

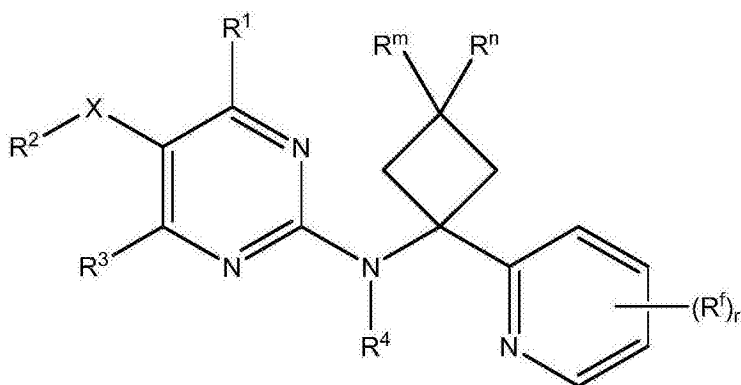
[0621]



式 X(b)

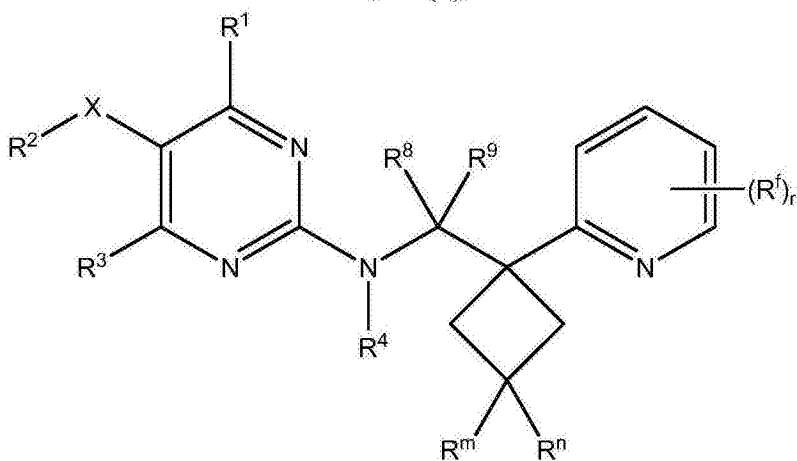
[0622] 其中r为0、1、2、3或4,且R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^f和X如本申请所定义。

[0623] 在一些实施方案中,所述化合物为式XI (a) 或XI (b) ,或其药学上可接受的盐:



式 XI(a)

[0624]



式 XI(b)

[0625] 其中R^m和Rⁿ各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₆烷基;r为0、1、2、3或4;和R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、R⁹、R^f和X如本申请所定义。

[0626] 在一些实施方案中,R^m和Rⁿ各自为氢。

[0627] 在一些实施方案中,R^m和Rⁿ各自为卤素。

[0628] 在一些实施方案中,R^m和Rⁿ各自为氟。

[0629] 在一些实施方案中,R^m和Rⁿ中的一个为氢且另一个为卤素。在此类化合物的一些实施方案中,该卤素和吡啶基环在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中,该卤素和吡啶基环在环丁基上彼此为顺式构型。

[0630] 在一些实施方案中,R^m和Rⁿ中的一个为氢且另一个为氟。在此类化合物的一些实施方案中,该氟和吡啶基环在环丁基上彼此为反式构型。在此类化合物的一些实施方案中,该氟和吡啶基环在环丁基上彼此为顺式构型。

[0631] 在一些实施方案中,R⁷选自吡啶-2-基、3-氟-吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、6-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、4-氯-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基、6-氯-吡啶-2-基、3-氰基-吡啶-2-基、4-氰基-吡啶-2-基、5-氰基-吡啶-2-基、6-氰基-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、4-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、3-二氟甲基-吡啶-2-基、4-二氟甲基-吡啶-2-基、5-二氟甲基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-三氟甲基-吡啶-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、3-羟基甲基-吡啶-2-基、4-羟基甲基-吡啶-2-基、5-羟基甲基-吡啶-2-基、6-羟基

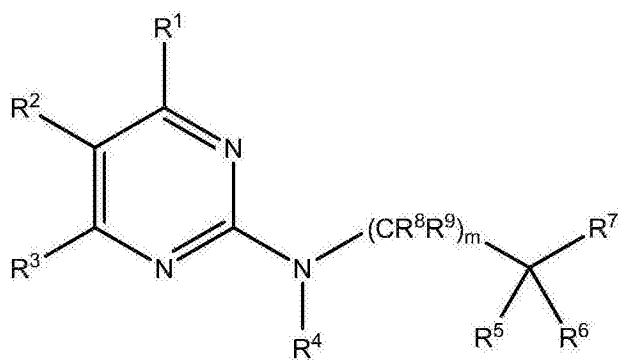
甲基-吡啶-2-基、3-氨基甲基-吡啶-2-基、4-氨基甲基-吡啶-2-基、5-氨基甲基-吡啶-2-基、6-氨基甲基-吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、4-羟基-吡啶-2-基、5-羟基-吡啶-2-基、6-羟基-吡啶-2-基、3-甲氧基-吡啶-2-基、4-甲氧基-吡啶-2-基、5-甲氧基-吡啶-2-基、6-甲氧基-吡啶-2-基、3-二氟甲氧基-吡啶-2-基、4-二氟甲氧基-吡啶-2-基、5-二氟甲氧基-吡啶-2-基、6-二氟甲氧基-吡啶-2-基、3-三氟甲氧基-吡啶-2-基、4-三氟甲氧基-吡啶-2-基、5-三氟甲氧基-吡啶-2-基、6-三氟甲氧基-吡啶-2-基、3-甲基硫基-吡啶-2-基、4-甲基硫基-吡啶-2-基、5-甲基硫基-吡啶-2-基、6-甲基硫基-吡啶-2-基、3-甲酰胺-吡啶-2-基、4-甲酰胺-吡啶-2-基、5-甲酰胺-吡啶-2-基、6-甲酰胺-吡啶-2-基和3-氟-6-甲基-吡啶-2-基。

[0632] 在一些实施方案中, R^7 选自吡啶-3-基、2-氟-吡啶-3-基、4-氟-吡啶-3-基、5-氟-吡啶-3-基、6-氟-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-3-基、4-氯-吡啶-3-基、5-氯-吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、2-氰基-吡啶-3-基、4-氰基-吡啶-3-基、5-氰基-吡啶-3-基、6-氰基-吡啶-3-基、2-甲基-吡啶-3-基、4-甲基-吡啶-3-基、5-甲基-吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、2-二氟甲基-吡啶-3-基、4-二氟甲基-吡啶-3-基、5-二氟甲基-吡啶-3-基、6-二氟甲基-吡啶-3-基、2-三氟甲基-吡啶-3-基、4-三氟甲基-吡啶-3-基、5-三氟甲基-吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、2-羟基甲基-吡啶-3-基、4-羟基甲基-吡啶-3-基、5-羟基甲基-吡啶-3-基、6-羟基甲基-吡啶-3-基、2-氨基甲基-吡啶-3-基、4-氨基甲基-吡啶-3-基、5-氨基甲基-吡啶-3-基、6-氨基甲基-吡啶-3-基、2-羟基-吡啶-3-基、4-羟基-吡啶-3-基、5-羟基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、2-甲氧基-吡啶-3-基、4-甲氧基-吡啶-3-基、5-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲氧基-吡啶-3-基、2-二氟甲氧基-吡啶-3-基、4-二氟甲氧基-吡啶-3-基、5-二氟甲氧基-吡啶-3-基、6-二氟甲氧基-吡啶-3-基、2-三氟甲氧基-吡啶-3-基、4-三氟甲氧基-吡啶-3-基、5-三氟甲氧基-吡啶-3-基、6-三氟甲氧基-吡啶-3-基、2-甲基硫基-吡啶-3-基、4-甲基硫基-吡啶-3-基、5-甲基硫基-吡啶-3-基、6-甲基硫基-吡啶-3-基、2-甲酰胺-吡啶-3-基、4-甲酰胺-吡啶-3-基、5-甲酰胺-吡啶-3-基和6-甲酰胺-吡啶-3-基。

[0633] 在一些实施方案中, 在VI、VII (a)、VII (b)、VIII (a)、VIII (b)、IX、X (a)、X (b)、XI (a) 或XI (b) 中, X选自键、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ 和 $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$ 。

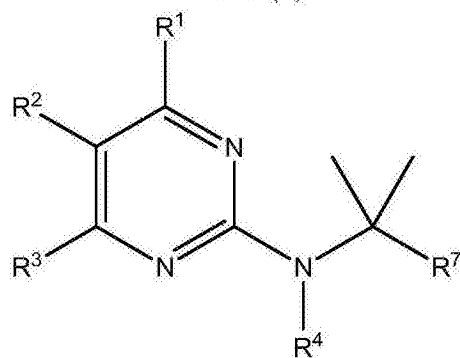
[0634] 在一些实施方案中, X为键。

[0635] 在一些实施方案中, 所述化合物为式XII (a)、XII (b)、XII (c)、XII (d)、XII (e)、XII (f)、XII (g)、XII (h)、XII (i)、XII (j)、XII (k)、XII (l)、XII (m)、XII (n) 或XII (o), 或其药学上可接受的盐:

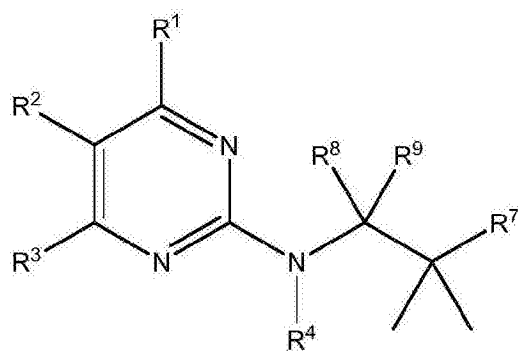


式 XII(a)

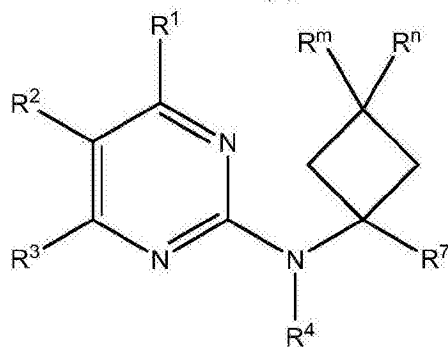
[0636]



式 XII(b)

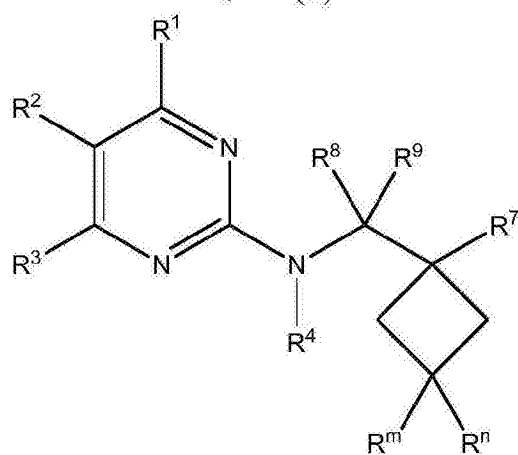


式 XII(c)

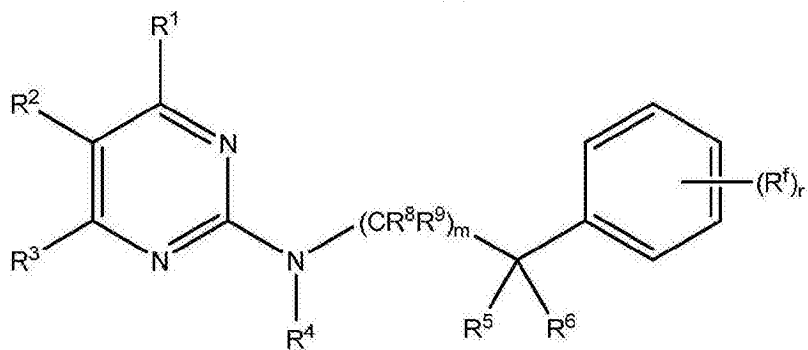


式 XII(d)

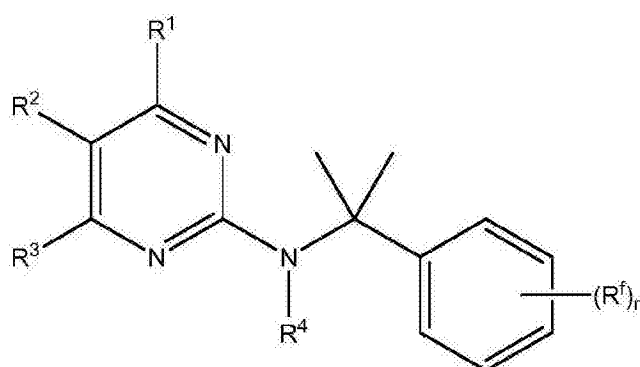
[0637]



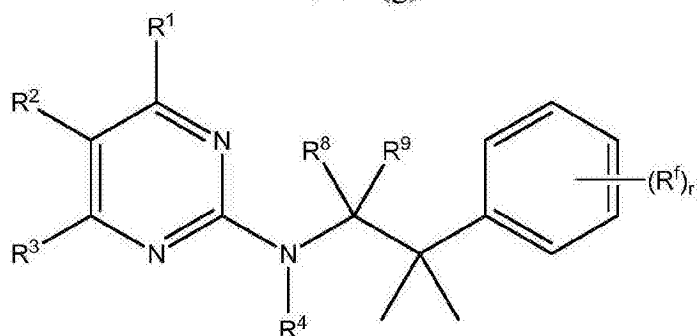
式 XII(e)



式 XII(f)

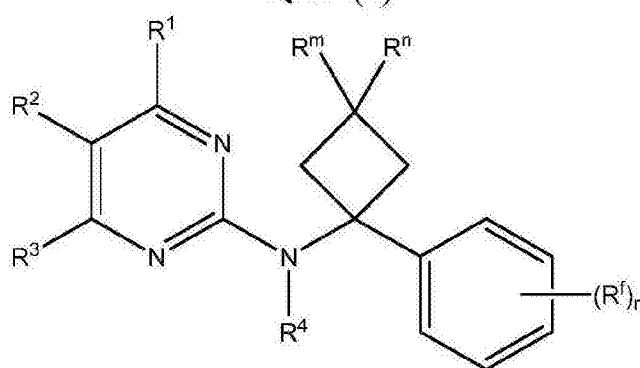


式 XII(g)

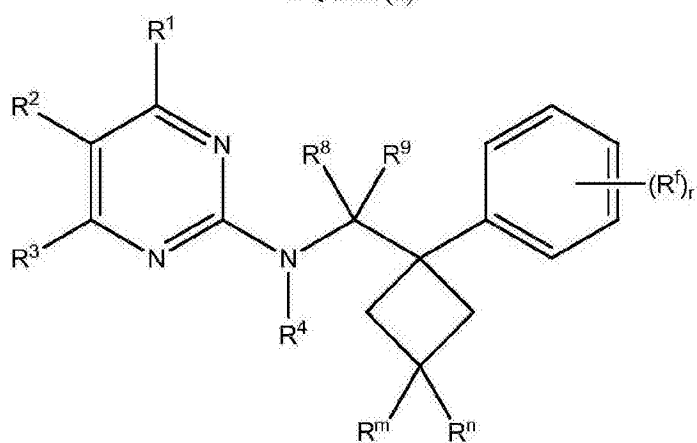


式 XII(h)

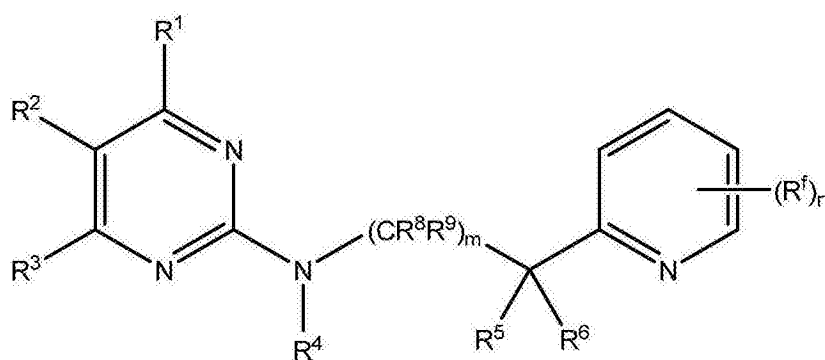
[0638]



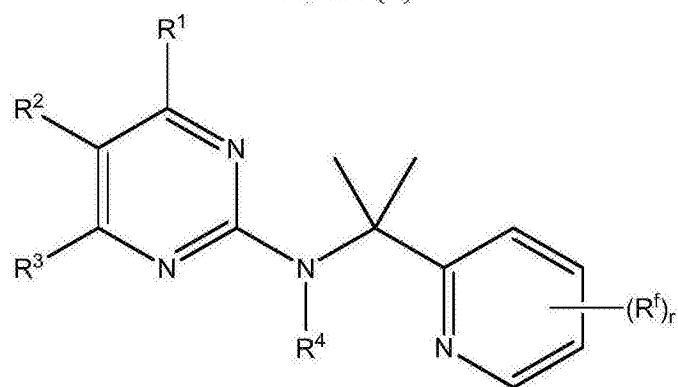
式 XII(i)



式 XII(j)

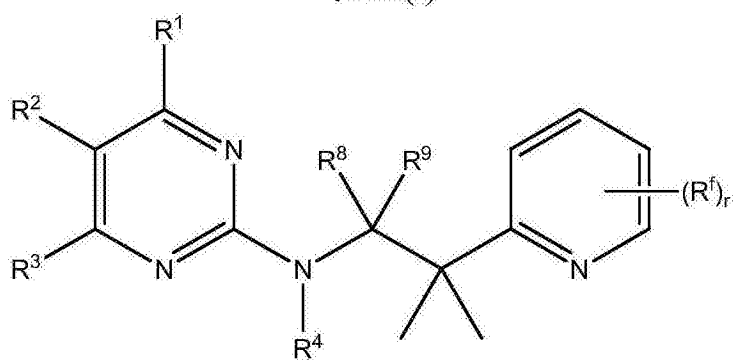


式 XII(k)

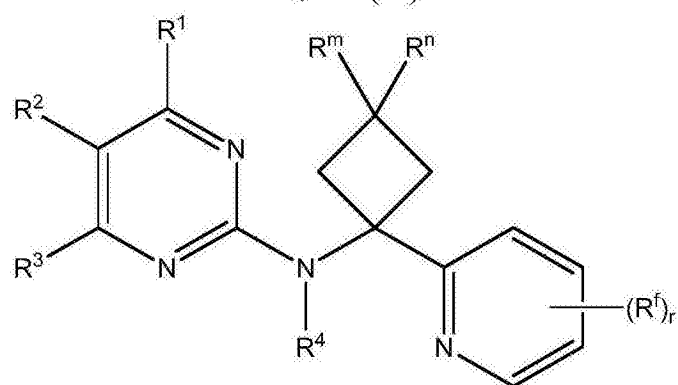


式 XII(l)

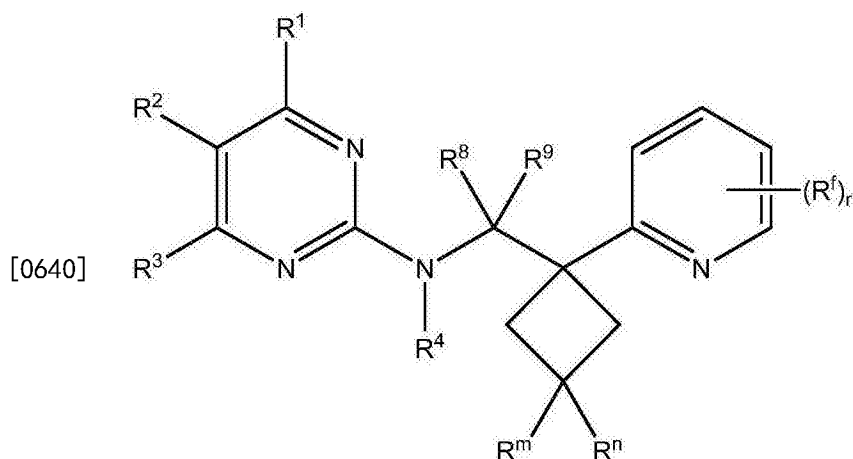
[0639]



式 XII(m)



式 XII(n)



式 XII(o)

[0641] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^f 、 R^m 、 R^n 、 m 和 r 如本申请所定义。

[0642] 在一些实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0643] 在一些实施方案中, X 选自 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 和 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0644] 在一些实施方案中, X 为 $-\text{NR}^d-$ 。

[0645] 在一些实施方案中, X 选自 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ 和 $-\text{NR}^d\text{CH}_2-$ 。

[0646] 在一些实施方案中, X 选自 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d-$ 。

[0647] 在一些实施方案中, X 选自 $-\text{CH}_2\text{NR}^d\text{C}(\text{O})-$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{CH}_2-$ 。

[0648] 在一些实施方案中, R^2 选自 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-8元杂环烷基、3-8元杂环烯基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,每个基团任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8元杂环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10元杂芳基}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8元杂环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10元杂芳基}$ 中的每个基团任选1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0649] 在一些实施方案中, R^2 为苯基,所述苯基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8元杂环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10元杂芳基}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{3-8元杂环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n\text{5-10元杂芳基}$ 中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0650] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基被 1、2、3、4 或 5 个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被 1、2、3、4 或 5 个 R^f 取代基取代; 其中至少一个取代基连接在间位。

[0651] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基被选自 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 的取代基取代; 且任选被 1、2 或 3 个另外选自以下的取代基取代: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被 1、2、3、4 或 5 个 R^f 取代基取代。

[0652] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基被选自 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基和 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 取代; 且任选被 1、2 或 3 个另外选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0653] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基在间位被选自 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 的取代基取代; 且任选被 1、2 或 3 个另外选自以下的取代基取代: 卤素、CN、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被 1、2、3、4 或 5 个 R^f 取代基取代。

[0654] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基在间位被选自 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 取代, 且任选被 1、2 或 3 个另外选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基的取代基取代。

[0655] 在一些实施方案中, R^2 为苯基, 所述苯基在间位被选自 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)OC_{1-6}$

烷基、C(O)NHC₁₋₆烷基和C(O)N(C₁₋₆烷基)₂取代；且任选被1、2或3个另外选自卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基的取代基取代。

[0656] 在一些实施方案中，R²为苯基，所述苯基被(CH₂)_nNR^dC(O)R^a取代，其中R^a为C₁₋₆烷基或3-8元杂环烷基，每个基团任选被1、2或3个选自以下的基团取代：卤素、CN、氧代、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10元杂芳基；且任选被1、2或3个另外选自以下的基团取代：卤素、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0657] 在一些实施方案中，R²为苯基，所述苯基被(CH₂)_nNR^dC(O)R^a取代，其中R^a选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OH和C₁₋₆烷基-NH₂，每个基团任选被1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、CN、氧代、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基和(CH₂)_n5-10元杂芳基；且任选被1、2或3个另外选自以下的取代基取代：卤素、CN、(CH₂)_nOR^a、(CH₂)_nOC(O)R^a、(CH₂)_nOC(O)OR^a、(CH₂)_nOC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)R^a、(CH₂)_nNR^dC(O)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(S)R^a、(CH₂)_nNR^dC(S)OR^a、(CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nNR^dS(O)R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂R^a、(CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c、(CH₂)_nC(O)R^a、(CH₂)_nC(O)OR^a、(CH₂)_nC(O)NR^bR^c、(CH₂)_nC(S)R^a、(CH₂)_nC(S)OR^a、(CH₂)_nC(S)NR^bR^c、(CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c、(CH₂)_nSR^a、(CH₂)_nS(O)R^a、(CH₂)_nSO₂R^a、(CH₂)_nSO₂NR^bR^c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、(CH₂)_nC₃₋₈环烷基、(CH₂)_n3-8元杂环烷基、(CH₂)_n苯基、(CH₂)_n萘基和(CH₂)_n5-10元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0658] 在一些实施方案中，R²为3-苯甲酰胺、N-甲基-3-苯甲酰胺、N,N-二甲基-3-苯甲酰胺、4-氟-3-苯甲酰胺、N-甲基-4-氟-3-苯甲酰胺、N,N-二甲基-4-氟-3-苯甲酰胺、3-苯甲酸、3-苯甲酸甲酯、4-氟-3-苯甲酸和4-氟-3-苯甲酸甲酯。

[0659] 在一些实施方案中, R^2 为5-10元杂芳基, 所述5-10元杂芳基任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0660] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基(吡嗪基)、哒嗪基(pyridazyl)、三嗪基(triazyl)、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基、每个基团任选被1、2、3或4个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0661] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基, 每个基团任选被 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 的取代基取代; 且任选被1、2或3个另外选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(S)R^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$ 、 $(CH_2)_nSR^a$ 、 $(CH_2)_nS(O)R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2R^a$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0662] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基、每个基团任选被 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 取代。

[0663] 在一些实施方案中, R^2 选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基、每个基团任选 $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$ 取代。

[0664] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基、每个基团任选被 $(CH_2)_n C(O)NH_2$ 取代。

[0665] 在一些实施方案中, R^2 选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基、每个基团任选被 $(CH_2)_n C(O)NH_2$ 取代。

[0666] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基、每个基团任选被 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 取代, 其中 R^a 为 C_{1-6} 烷基或3-8元杂环烷基, 各自任选被1、2或3个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0667] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基、每个基团任选被 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 取代, 其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH和 C_{1-6} 烷基-NH₂、各自任选被1、2或3个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 元杂芳基。

[0668] 在一些实施方案中, R^2 选自呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基和四唑基、各自任选被 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 取代, 其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH和 C_{1-6} 烷基-NH₂、各自任选被1、2或3个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 元杂芳基。

[0669] 在一些实施方案中, R^2 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基、每个基团任选被 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 取代, 其中 R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH和 C_{1-6} 烷基-NH₂、各自任选被1、2或3个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、氧代、 $(CH_2)_n OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(O)C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n NR^d S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n NR^d SO_2 NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(S)R^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)OR^a$ 、 $(CH_2)_n C(S)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n C(NR^e)NR^b R^c$ 、 $(CH_2)_n SR^a$ 、 $(CH_2)_n S(O)R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 R^a$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^b R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(CH_2)_n C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_n 3-8$ 元杂环烷基、 $(CH_2)_n$ 苯基、 $(CH_2)_n$ 萘基和 $(CH_2)_n 5-10$ 元杂芳基。

NR^bR^c 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0670] 在一些实施方案中, R^2 选自1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-4-基、3-氨基(1H-吡啶-5-基)、3-氨基(1H-吡啶-6-基)、3-氨基(1H-吡啶-7-基)、1-甲基(1H-吡啶-6-基)、3-甲基(1H-吡啶-6-基)、3-氨基-1-甲基(1H-吡啶-5-基)、3-氰基(1H-吡啶-5-基)、3-甲酰胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲脒(1H-吡啶-5-基)、3-乙炔基(1H-吡啶-5-基)、3-乙基(1H-吡啶-5-基)、3-乙酰胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲基磺酰基胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲氧基甲酰胺(1H-吡啶-5-基)、3-甲基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-二甲基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-乙基氨基(1H-吡啶-5-基)、3-(2-氨基乙基)氨基(1H-吡啶-5-基)、3-(2-羟基乙基)氨基(1H-吡啶-5-基)、3-[(甲基乙基)氨基](1H-吡啶-5-基)、6-苯并咪唑-5-基、6-(2-甲基苯并咪唑-5-基)、2-氨基苯并咪唑-5-基、2-羟基苯并咪唑-5-基、2-乙酰胺苯并咪唑-5-基、3-氨基苯并[3,4-d]异噁唑-5-基、3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基、3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基、2-甲基苯并噁唑-5-基和2-甲基苯并噁唑-6-基。

[0671] 在一些实施方案中, R^2 选自3-6元杂环烷基和3-6元杂环烯基、各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0672] 在一些实施方案中, R^2 选自氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基、各自任选被1、2、3、4或5个选自以下的取代基取代:卤素、CN、氧代、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_nC(\text{NR}^e)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $(\text{CH}_2)_nC_{3-8}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_n3-8$ 元杂环烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n$ 萘基和 $(\text{CH}_2)_n5-10$ 元杂芳基中的每个基团任选被1、2、3、4或5个 R^f 取代基取代。

[0673] 在一些实施方案中, R^2 为 NR^bR^c ,其中 R^b 和 R^c 如本申请所定义。

[0674] 在一些实施方案中, R^2 为 NR^bR^c ,其中 R^b 和 R^c 中的一个为氢且另一个为 C_{1-6} 烷基,所述

C₁₋₆烷基任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0675] 在一些实施方案中,X为-C(O)-和R²为NR^bR^c,其中R^b和R^c如本申请所定义。

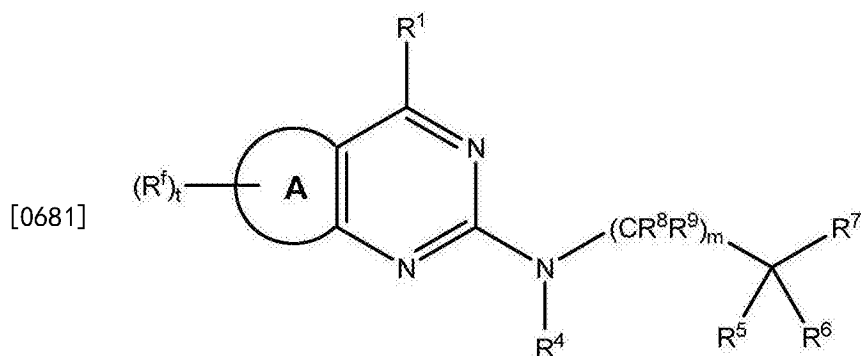
[0676] 在一些实施方案中,X为-C(O)-和R²为NR^bR^c,其中R^b和R^c中的一个为氢且另一个为C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0677] 在一些实施方案中,X为-(CH₂)_p-和R²为NR^bR^c,其中R^b和R^c如本申请所定义。

[0678] 在一些实施方案中,X为-(CH₂)_p-和R²为NR^bR^c,其中R^b和R^c中的一个为氢且另一个为C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0679] 在一些实施方案中,X、R²和R³与它们所连接的碳原子一起形成5-6元环,所述5-6元环任选含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子,且任选含有一个或多个双键,且任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0680] 在一些实施方案中,所述化合物为式XIII,或其药学上可接受的盐:



式 XIII

[0682] 其中A为5或6元环,所述5或6元环任选含有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子,且任选含有一个或多个双键;t为0、1、2、3或4;且R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^f和m如本申请所定义。

[0683] 在一些实施方案中,环A与它连接的嘧啶环一起形成选自以下的基团:喹唑啉、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、吡啶并[3,2-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢喹唑啉、5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,2-d]嘧啶、噻吩并[3,2-d]嘧啶、噻唑并[4,5-d]嘧啶、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶、7H-嘌呤、噻吩并[2,3-d]嘧啶、噻唑并[5,4-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、9H-嘌呤、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶、6,7-二氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶和6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶,各自任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0684] 在一些实施方案中,环A与它连接的嘧啶环一起形成选自以下的基团:喹唑啉、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、噻吩并[2,3-d]嘧啶和噻唑并[5,4-d]嘧啶,各自任选被1、2、3、4或5个R^f取代基取代。

[0685] 在一些实施方案中,R¹选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C(O)OR^a、C(O)NR^bR^c、OR^a、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0686] 在一些实施方案中,R¹选自氢、卤素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、NH₂、NHC₁₋₆烷基和N(C₁₋₆烷基)₂。

- [0687] 在一些实施方案中, R^1 选自氢、卤素、CN、 CF_3 和甲基。
- [0688] 在一些实施方案中, R^1 为氢。
- [0689] 在一些实施方案中, R^3 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 、 OR^a 、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基。
- [0690] 在一些实施方案中, R^3 选自氢、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基和 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 。
- [0691] 在一些实施方案中, R^3 选自氢、卤素、CN、 CF_3 和甲基。
- [0692] 在一些实施方案中, R^3 为氢。
- [0693] 在一些实施方案中, R^1 和 R^3 各自为氢。
- [0694] 在一些实施方案中, R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^bR^c$ 和 SO_2R^a 。
- [0695] 在一些实施方案中, R^4 为氢。
- [0696] 在一些实施方案中, R^1 、 R^3 和 R^4 各自为氢。
- [0697] 在一些实施方案中, R^8 和 R^9 , 在每种情况下, 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。
- [0698] 在一些实施方案中, R^8 和 R^9 , 在每种情况下, 各自为氢。
- [0699] 在一些实施方案中, 式I的化合物为1-(2-((3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 式I的化合物为1-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(化合物D)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 式I的化合物为3-(2-((-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 式I的化合物为3-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)-嘧啶-5-基)苯甲酰胺(化合物B)或其药学上可接受的盐。
- [0700] 本申请所述的制备化合物的方法是本领域现成可用的。例如, 美国专利7,956,056公开了制备式A和式B化合物的方法。而且, W02011/133888提供了式I-XIII的合成方法。这些专利和专利申请的内容整体引入本申请作为参考。
- [0701] 还应当预见到适用于本申请所述的方法的骨骼肌肌钙蛋白激活剂可以是美国专利8,227,603、8,063,082、7,956,056、7,851,484、7,598,248和7,989,469, 和PCT公开W0/2013/010015、W0/2008/016648、W0/2009/099594、W0/2011/0133920、W0/2011/133888、W0/2011/133882和W0/2011/13392中公开的化合物。这些专利和专利申请的内容整体引入本申请作为参考。在一些实施方案中, 所述骨骼肌肌钙蛋白激活剂为1-((1R)-1-甲基丙基)-6-氯-7-吡唑基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-醇或其药学上可接受的盐。
- [0702] 本申请所述的化学实体以治疗有效剂量, 例如足以为前述疾病状态提供治疗的剂量给药。尽管对于本申请所述的化学实体而言, 人类剂量水平尚待优化, 但是通常日剂量为约0.05至100mg/kg体重; 在一些实施方案中, 约0.10至10.0mg/kg体重, 和在一些实施方案中, 约0.15至1.0mg/kg体重。因此, 向70kg的人给药, 在一些实施方案中, 剂量范围将为每天约3.5至7000mg; 在一些实施方案中, 每天约7.0至700.0mg, 和在一些实施方案中, 每天约10.0至100.0mg。当然, 所给药的化学实体的量取决于所治疗的受试者和疾病状态、病痛的严重度、给药的方式和方案以及处方医师的判断; 例如, 口服给药的可能剂量范围将为每天约70至700mg, 而对于静脉内给药可能的剂量范围为每天约70至700mg, 取决于化合物的药

代动力学。

[0703] 本申请所述的化学实体可经由起到类似效用的试剂给药的任何可接受的方式给药,这些方式包括但不限于,口服、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部、透皮、腹膜内、肌内、肺内、经阴道、经直肠或眼内。在一些实施方案中,使用口服或胃肠外给药。

[0704] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气溶胶剂型,例如,片剂、胶囊剂、散剂、液体制剂、混悬剂、栓剂、气雾剂等等。化学实体也可以缓释或控释剂型(包括贮库型注射剂、渗透泵、丸剂、透皮(包括电转运)贴剂等等)给药从而以预定的速率延长和/或定时、脉冲给药。在一些实施方案中,所述组合物以适用于单次给药精确剂量的单位剂型提供。

[0705] 本申请所述的化学实体可单独给药或更通常与常规药用载体、赋形剂等等(例如,甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等等)组合给药。如果需要,所述药物组合物也可含有少量的非毒性辅助物质,如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等等(例如,醋酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、单月桂酸失水山梨醇酯、醋酸三乙醇胺、油酸三乙醇胺等等)。通常,取决于预期的给药方式,所述药物组合物含有约0.005%至95%;在一些实施方案中,约0.5%至50%重量的化学实体。制备此类剂型的现行方法对于本领域技术人员而言是已知的或者是显而易见的;例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

[0706] 在一些实施方案中,所述组合物为丸剂或片剂形式,因此所述组合物含有(连同活性成分)稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂如硬脂酸镁等;和粘合剂如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一种固体剂型中,粉末、丸(marume)、溶液或混悬液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中)被包入明胶胶囊中。

[0707] 液体药学上可给予的组合物可,例如,通过将至少一种化学实体和任选的药用佐剂溶解、分散等至载体(例如,水、盐水、葡萄糖溶液、甘油、乙二醇、乙醇等)中从而形成溶液或混悬液。注射剂可以以常规形式,以液体溶液或混悬液,以乳剂,或者以适于在注射前溶解或混悬于液体中的固体形式制备。此类胃肠外组合物中包含的化学实体的百分数高度依赖于其特定的性质,和化学实体的活性以及受试者的需要。然而,在溶液中,0.01%至10%的活性成分的百分数是可用的,而且如果所述组合物为固体(其随后稀释至上述百分数),活性成分的百分数将会更高。在一些实施方案中,所述组合物包含约0.2至2%于溶液中的活性剂。

[0708] 本申请所述的化学实体的药物组合物也可以气雾剂或用于雾化器的溶液或以用于吸入的微精粉末的形式,单独或者与惰性载体如乳糖组合给药至呼吸道。在此类情况中,所述药物组合物的颗粒具有小于50微米的直径,在一些实施方案中,小于10微米。

[0709] 以下实施例用于更完全地描述本申请所述公开的化合物和方法。应当理解这些实施例决不用于限制本发明的真实范围,而是用于解释性目的。

[0710] 实施例1:力-pCa去肌膜肌纤维分析的一般方法

[0711] 本实施例表明了去肌膜肌纤维的制备和这些纤维的用途,以研究快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂对肌(例如,膈肌)纤维的作用。

[0712] 使用基于Lynch和Faulkner (Am J Physiol 275:C1548-54 (1998))的方案制备用

于体外去肌膜纤维研究的肌肉组织。简而言之,迅速地分离大鼠膈肌或兔腰肌,并使用生理盐水清洗。然后在4℃将肌肉在去肌溶液(125mM丙酸钾,20mM咪唑,5mM EGTA,2mM MgCl₂,2mM ATP,pH 7.0)(补充有0.5%Brij 58(Sigma Chemicals,St.Louis,MO)或0.5%Triton X-100(Sigma Chemicals,St.Louis,MO))中孵育30分钟。然后在-20℃将肌肉放置于贮存溶液(125mM丙酸钾,20mM咪唑,5mM EGTA,2mM MgCl₂,2mM ATP,甘油50%,pH 7.0)中。在-20℃将肌肉在贮存溶液中孵育以备稍后使用。

[0713] 对于去肌膜分析,在4℃从严格缓冲液(20μM MOPS,5μM MgCl₂,120μM醋酸钾,1μM EGTA,pH 7.0)中较大的组织片段分离单一的肌纤维。然后将其悬浮于400A力传感器(Aurora Scientific,Ontario,Canada)和固定杆之间,并用2-4μl 5%的甲基纤维素的丙酮溶液固定。然后在10℃将纤维在缓和缓冲液(20μM MOPS,5.5μM MgCl₂,132μM醋酸钾,4.4μM ATP,22μM磷酸肌酸,1mg/ml肌酸激酶,1mM DTT,44ppm止泡剂,pH 7.0)中孵育纤维,并调整基线张力。通过将纤维缓冲液改变成补充有1mM EGTA和一种或多种浓度的氯化钙水溶液来在各纤维中产生张力。将检验品添加至于1%DMSO溶液中的缓冲液中。

[0714] 实施例2:化合物A的力-pCa去肌膜肌纤维分析

[0715] 在等容条件下在根据实施例1的操作从兔腰肌和大鼠膈肌得到的渗透化处理的单个纤维中评价快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂,化合物A(6-溴-1-(乙基丙基)咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇)对骨骼肌力的功能性作用。使用15μM氯化钙溶液,实现膈肌3.16μM游离钙离子(pCa=5.5)的终浓度,而腰肌的游离钙浓度为1.78μM(pCa=5.75)(使用网络资源(www.stanford.edu/~cpatton/webmaxc/webmaxcS.htm)计算钙浓度)。腰肌几乎全部由快速纤维构成。因为在这些组织的制备中除去了肌膜,可在直接施用钙之后测量收缩力。如图1所示,经化合物A(10nM-40μM)处理的去肌膜腰肌或膈肌纤维显示在一定的钙浓度时纤维敏感度呈剂量依赖性增加。对于腰肌,EC₅₀为0.59μM(n=3)而大鼠膈肌EC₅₀为1.2μM(n=4)。

[0716] 如图1,化合物A增加了大鼠膈肌和兔腰肌的张力。

[0717] 实施例3:化合物B的力-pCa去肌膜肌纤维分析

[0718] 根据实施例1的操作,在存在和不存在快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂化合物B,(3-(2-(((反式)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)苯甲酰胺)的条件下,在暴露于升高浓度的钙的大鼠去肌膜膈肌纤维中测量力的产生。本实验的结果显示于图2和下表1中。

[0719] 表1:50%最大张力时的pCa

[0720]		Log [Ca ²⁺] (M)
	赋形剂	-5.43 ± 0.03
	0.5 μM	-5.78 ± 0.008
	1 μM	-5.90 ± 0.03
[0721]	10 μM	-6.46 ± 0.03

[0722] 如表1和图2所示,化合物B剂量依赖性地增加了大鼠去肌膜膈肌纤维的钙敏感性。与仅经赋形剂处理的肌纤维相比,经10μM化合物B处理的肌纤维展现出10倍增加的钙敏感

度。

[0723] 实施例4:化合物C的力-pCa去肌膜肌纤维分析

[0724] 根据实施例1的操作,在存在和不存在快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂化合物C,1-(乙基丙基)-6-乙炔基咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-醇的条件下,在暴露于升高浓度的钙的大鼠去肌膜膈肌纤维中测量力的产生。本实验的结果显示于图3和下表2中。

[0725] 表2:50%最大张力时的pCa

[0726]

	Log [Ca ²⁺] (M)
赋形剂	-5.43 ± 0.054
0.1 μM	-5.59 ± 0.007
1 μM	-6.19 ± 0.018
10 μM	-6.74 ± 0.28

[0727] 如表2和图3所示,化合物C剂量依赖性地增加了大鼠去肌膜膈肌纤维的钙敏感性。与仅经赋形剂处理的肌纤维相比,经10 μM化合物C处理的肌纤维展现出10倍增加的钙敏感度。

[0728] 实施例5:兔心力衰竭(HF)模型中的膈肌特征

[0729] 心力衰竭对呼吸功能具有损害作用。据假设膈肌,作为呼吸中涉及的主要肌肉,会受到心力衰竭的影响,而快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂会改善其功能。

[0730] 在本实验中,使用大鼠模型研究HF对膈肌的作用,其中左前降支(LAD)冠状动脉被结扎。将来自SHAM和LAD大鼠的膈肌离体,洗净,并钉至软木板上,并在熔化的异丙烷中冷冻。在pH 4.35下预孵育后,切割一系列10 μm冷冻切片并用肌球蛋白ATP酶染色。在200x总放大倍数(Olympus BX41)获得数字图像,并通过Axiovision软件(Zeiss)分析。将染色纤维分为I型、IIa型或II b/x型,并测量各个肌纤维切片的面积(μm²)。SHAM和LAD大鼠的纤维类型分布总结于表3中和图4A-4D中(注:在图表中,*表示p<0.05)。

[0731] 表3

[0732]

	SHAM	LAD
% I型	35.3 ± 2.5	40 ± 2.5
% IIa型	34.1 ± 3.5	30.8 ± 1.9
% II b/x型	30.4 ± 2.6	29.1 ± 2.1

[0733] 本实验显示了平均膈肌切片面积显著低于HF膈肌。在各个纤维类型内,HF膈肌中观测到IIa型和IIb/x型纤维显著萎缩。通过肌球蛋白ATP酶活性表征的纤维类型分布在SHAM和HF动物之间并无显著不同。

[0734] 实施例6:大鼠HF模型中力-频率关系分析

[0735] 基于自Treat NMD网站(http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/sops/dmd/MDX/DMD_M.1.2.002.pdf)调整的标准操作方案在器官浴槽中通过电场刺激测量膈肌收缩力。将来自SHAM和LAD大鼠的膈肌和最末的浮肋离体,在生理盐水中冲洗,并放置在含有Krebs-Henseleit缓冲液(118mM NaCl,10mM葡萄糖,4.6mM KCl,1.2mM KH₂PO₄,1.2mM MgSO₄·7H₂O,24.8mM NaHCO₃,2.5mM CaCl₂,50mg/L筒箭毒碱,50U/L胰岛素,pH:7.4)的温控

水套室中(26-27℃)(其不停地经95%O₂/5%O₂充气)。在平衡10分钟后,将缚住浮肋至中心腱的竖条从膈肌上切除。将编丝缝线系于中心腱和浮肋上,并连接至两个铂电极之间的力传感器上。将膈肌带设定成产生最大颤搐张力的长度(L₀)。通过在10-150Hz之间的频率(Grass Stimulator,800ms成串时程(train duration),0.6ms脉冲宽度)刺激肌肉获得该肌肉的力-频率曲线。

[0736] 图5显示LAD动物的膈肌展现出较SHAM动物的膈肌较小的力输出量。

[0737] 实施例7:化合物B的力-频率关系分析

[0738] 根据实施例6的操作,在存在和不存在化合物B的条件下,通过电场刺激离体测量大鼠膈肌中的力产生。将化合物B悬浮于DMSO中,并直接添加至浴槽中。

[0739] 如图6所示,在频率高达30Hz的电刺激下,与仅经赋形剂处理的膈肌相比,经化合物B处理的膈肌产生了显著更多的力。

[0740] 实施例8:膈肌反复收缩疲劳分析

[0741] 根据实施例7的操作,在10分钟周期内,使膈肌经反复电刺激(20Hz刺激,330ms成串时程,1串/秒)。在存在和不存在化合物B(5μM和10μM)下通过场电刺激离体测量大鼠膈肌在600次收缩中的力的产生。如图7所示,与仅经赋形剂处理的膈肌相比,经化合物B处理的膈肌以剂量依赖性方式产生了显著更多的力。

[0742] 实施例9:化合物D的力-频率关系分析

[0743] 根据实施例6的操作,在存在和不存在化合物D,1-(2-(((trans)-3-氟-1-(3-氟吡啶-2-基)环丁基)甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺的条件下,通过电场刺激离体测量大鼠膈肌中的力产生。将化合物D悬浮于DMSO中,并直接添加至槽中。

[0744] 如图8A和图8B所示,在次最大频率的电刺激下,在SHAM和HF膈肌中30μM化合物D均显著增加了力。

[0745] 实施例10:在大鼠HF模型中化合物D的力-pCa去肌膜肌纤维分析

[0746] 根据实施例1的操作,在存在和不存在化合物D的条件下,在暴露于升高浓度的钙的SHAM和LAD大鼠的去肌膜膈肌纤维中测量力的产生。

[0747] 如图9所示,HF膈肌纤维具有显著低于SHAM纤维的Ca²⁺敏感性。化合物D(3μM)显著地升高SHAM和HF膈肌纤维中的Ca²⁺敏感性。

[0748] 实施例11:小鼠ALS模型中膈肌力-频率关系分析

[0749] 呼吸无力是ALS的并发症。据猜想,快速骨骼肌钙蛋白激活剂能够增加罹患ALS的受试者的膈肌的力输出量。为验证该猜想,SOD1转基因小鼠、啮齿类ALS模型用于本实验中。

[0750] 基于自Treat NMD网站(http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/sops/dmd/MDX/DMD_M.1.2.002.pdf)调整的标准操作方案在器官浴槽中通过电场刺激测量膈肌收缩力。将来自野生型和SOD1小鼠的膈肌和最末的浮肋剪切,在生理盐水中冲洗,并放置在含有Krebs-Henseleit缓冲液(118mM NaCl,10mM葡萄糖,4.6mM KCl,1.2mM KH₂PO₄,1.2mM MgSO₄·7H₂O,24.8mM NaHCO₃,2.5mM CaCl₂,50mg/L筒箭毒碱,50U/L胰岛素,pH:7.4)的温控水套室中(26-27℃)(其不停地经95%O₂/5%O₂充气)。在平衡10分钟后,将缚住浮肋至中心腱的竖条从膈肌上切除。将编丝缝线系于中心腱和浮肋上,并连接至两个铂电极之间的力传感器上。将膈肌带设定成产生最大颤搐张力的长度(L₀)。通过在10-150Hz之间的频率

(Grass Stimulator, 800ms成串时程(train duration), 0.6ms脉冲宽度)刺激肌肉获得该肌肉的力-频率曲线。将化合物C悬浮于DMSO中并直接添加至浴槽中。

[0751] 如图10所示,在WT和SOD1小鼠膈肌中,化合物C以剂量依赖性方式增加次最大力输出量。在SOD1膈肌中观测到较高频率刺激时力降低的趋势。在频率高达30Hz电刺激下,与仅经赋形剂处理的膈肌相比,经化合物C处理的WT和SOD1膈肌均产生了显著更多的力。

[0752] 实施例12:无限制全身体积描记术(UWBP)

[0753] 向野生型(WT)和SOD1小鼠给药赋形剂或10mg/kg化合物C并将其放置于体积描记术室中30分钟以逐步适应环境。在适应环境后,在室内空气下监测呼吸参数,包括潮气量、呼吸速率和每分钟通气量。在完成基线室内空气测量时,将动物暴露于5%CO₂气体中30分钟。在5%CO₂暴露后,将动物再次暴露于室内空气下并监测。

[0754] 如图11所示,与赋形剂处理的动物相比,化合物C处理的动物在基线和30分钟暴露于5%CO₂气体混合物恢复后具有显著更高的潮气量。

[0755] 尽管一些实施方案在本申请已经显示并描述,但在不背离本发明精神和范围的条件下可以做出各种修改和替换。例如,为了权利要求构建的目的,不应预期以比文字语言更窄的方式解释随后所述的权利要求,因此不应预期以本说明书的例示性实施方案解读权利要求。相应地,应当理解本申请通过解释的方法描述本发明,而非限制权利要求的范围。

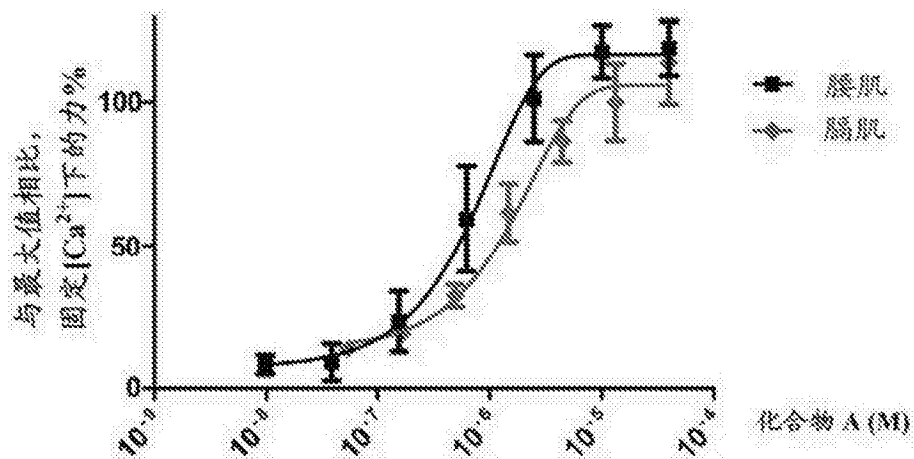


图1

去肌膜膈肌
力- Ca^{2+} 关系

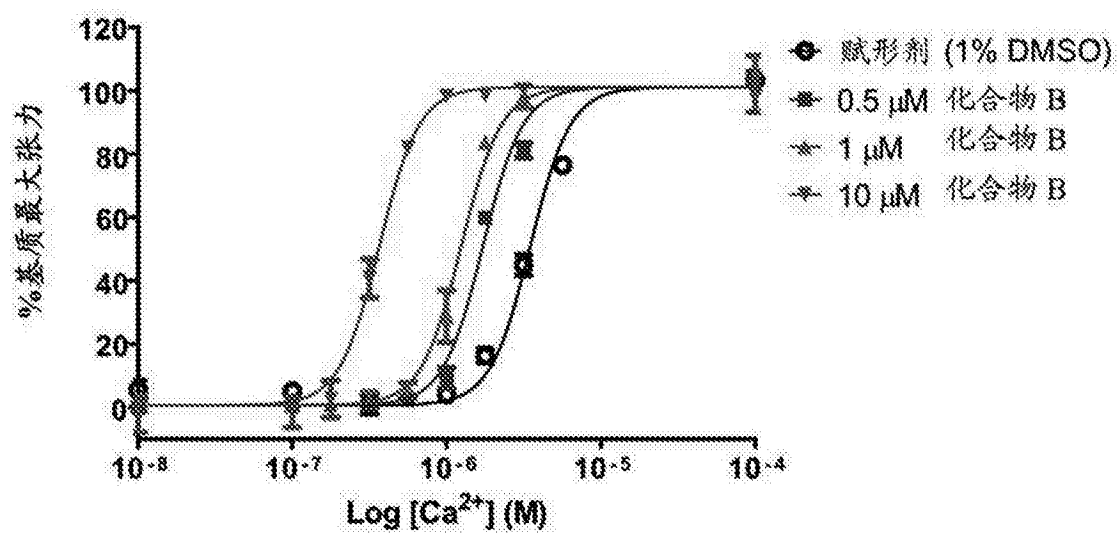


图2

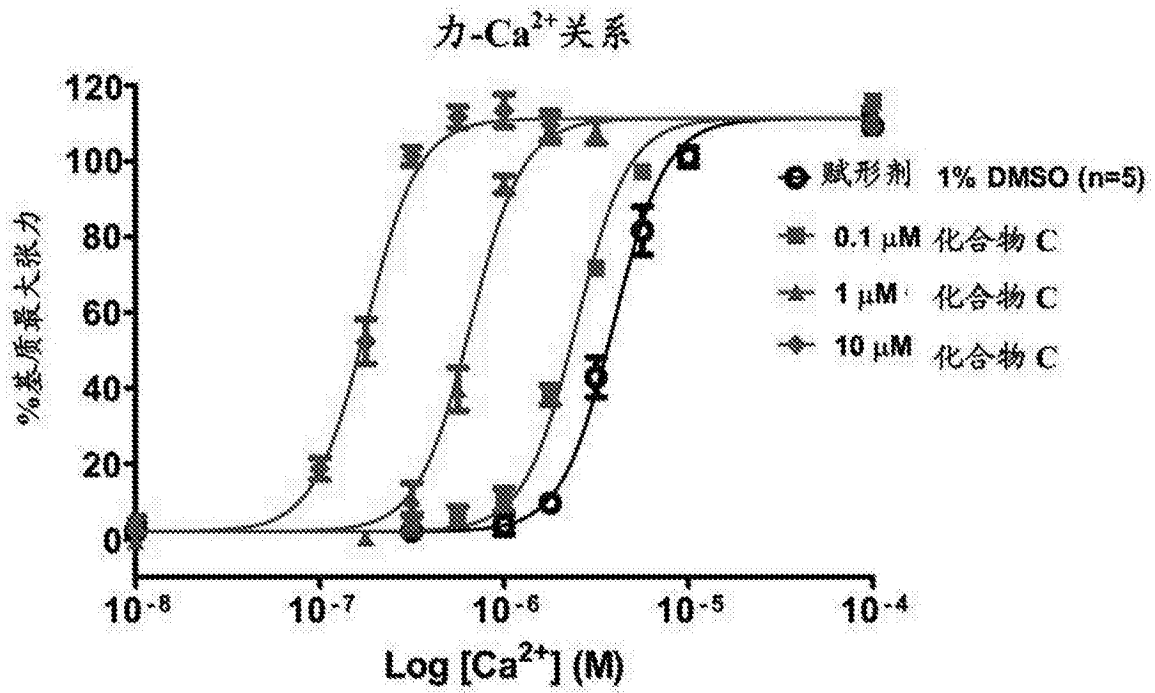


图3

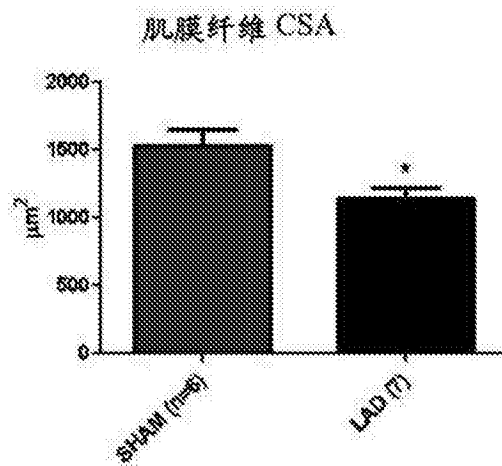


图4A

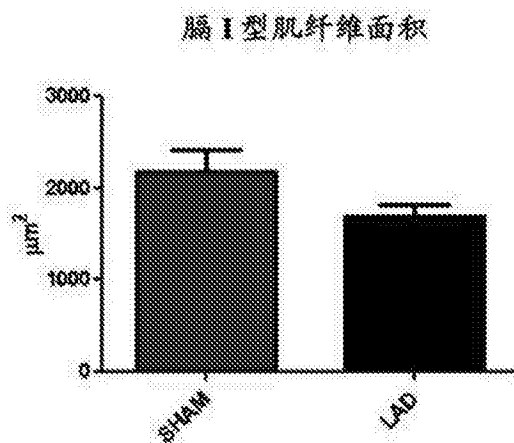


图4B

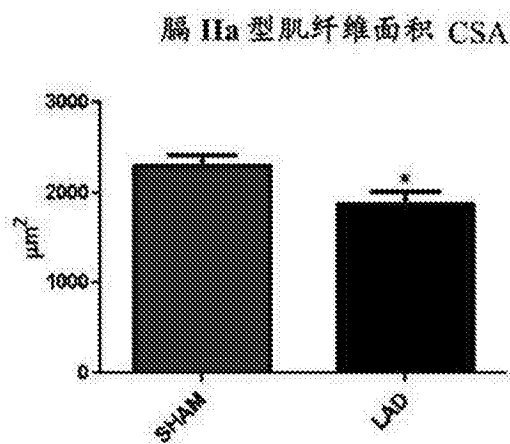


图4C

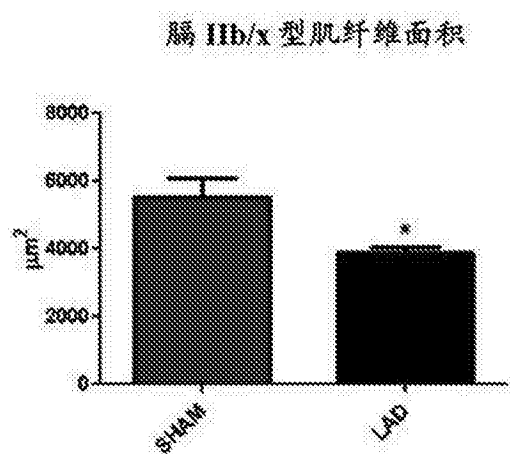


图4D

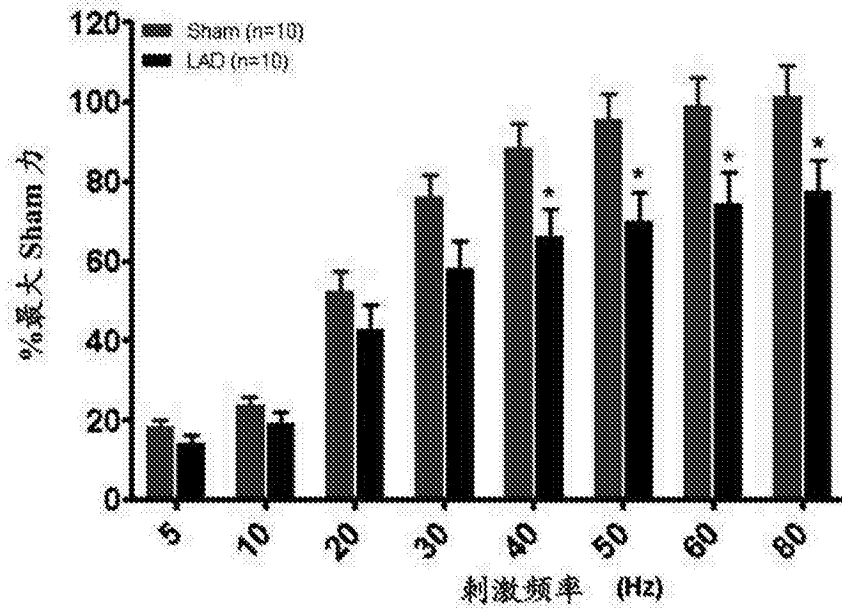


图5

膈力/频率关系

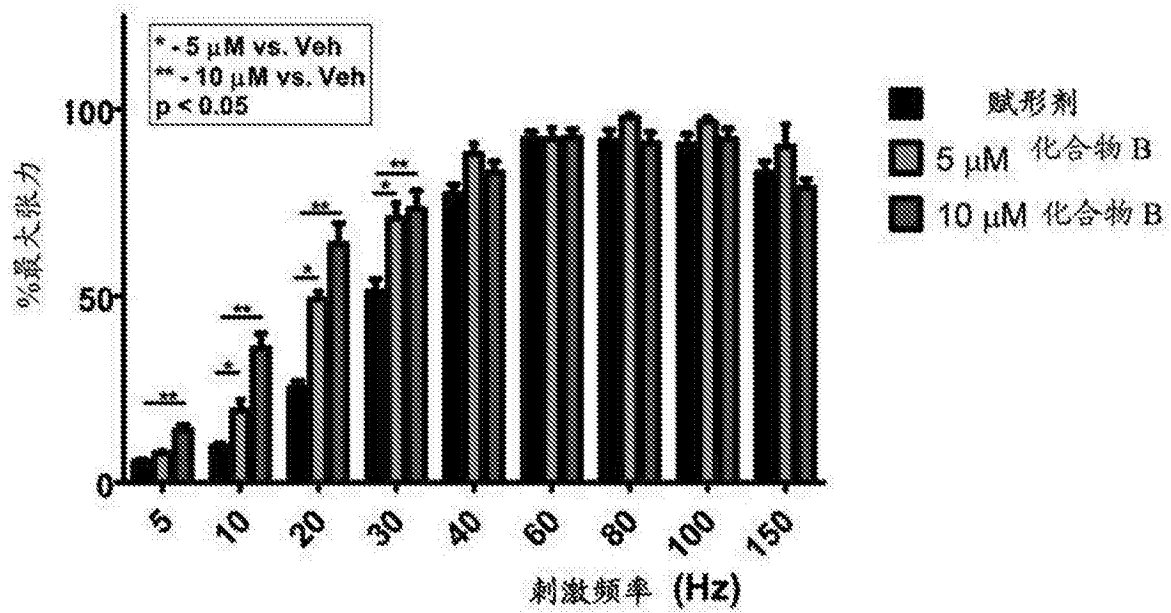


图6

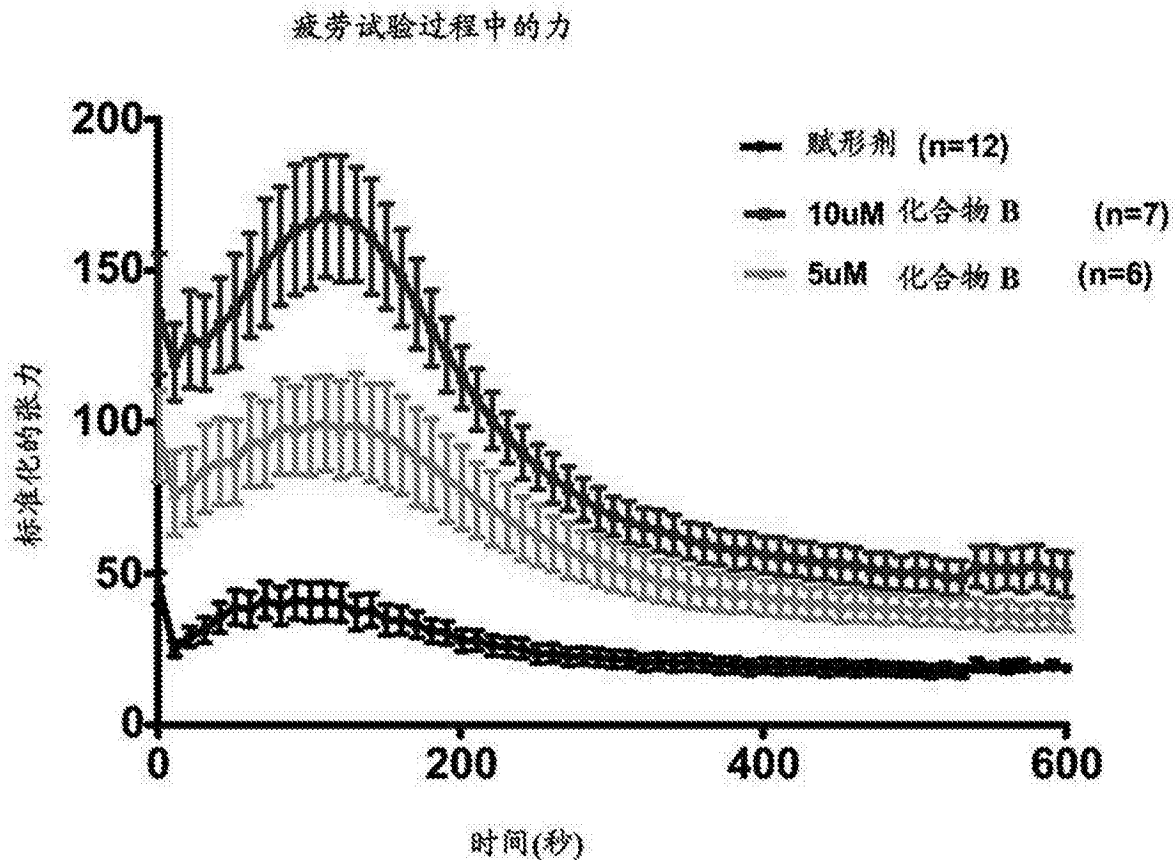


图7

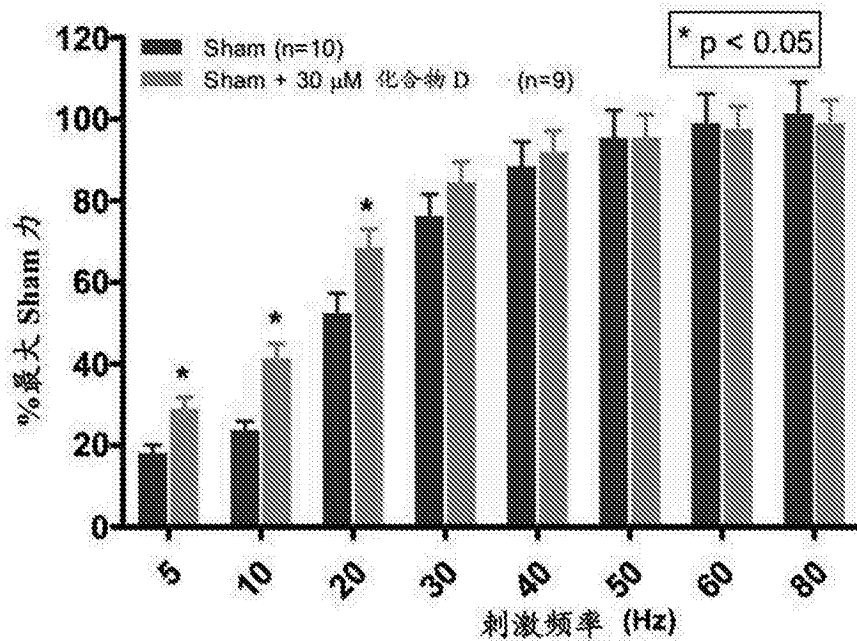


图8A

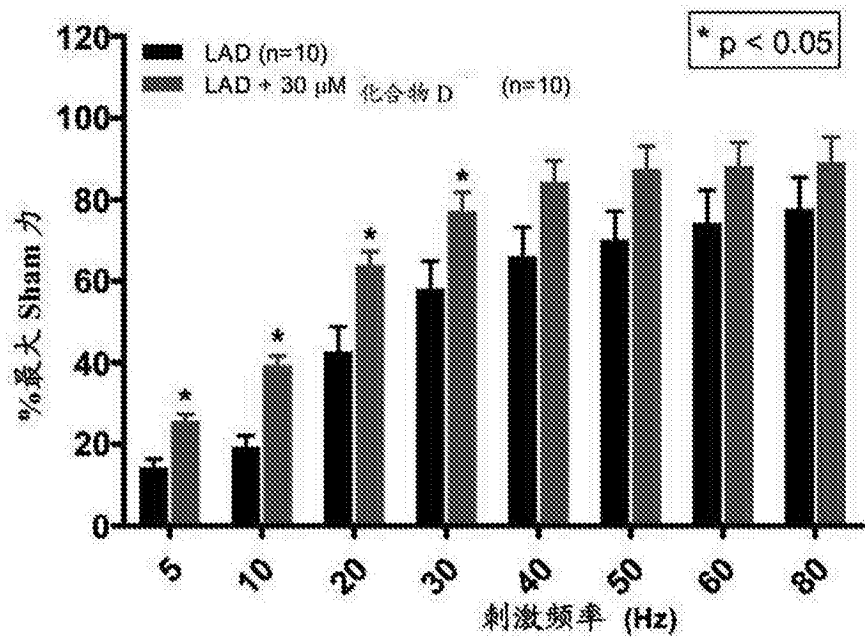


图8B

去肌膜膈肌
力 - Ca^{2+} 关系

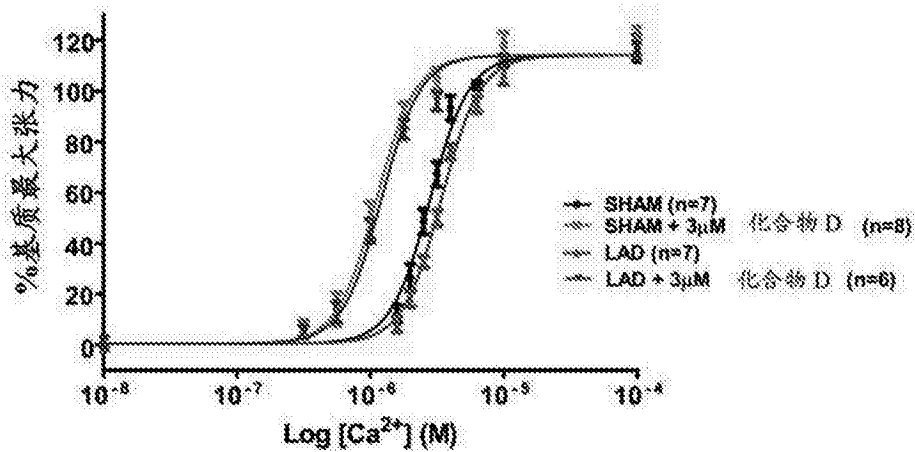


图9

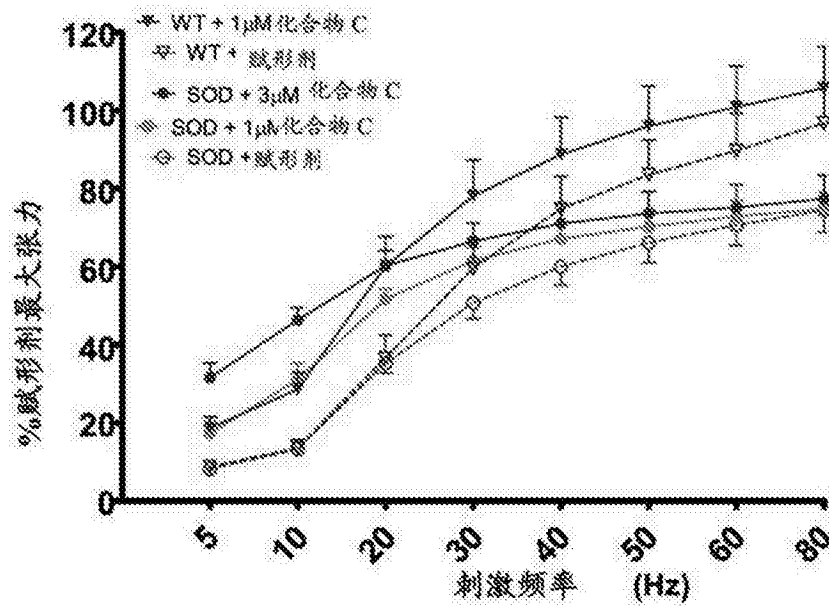


图10

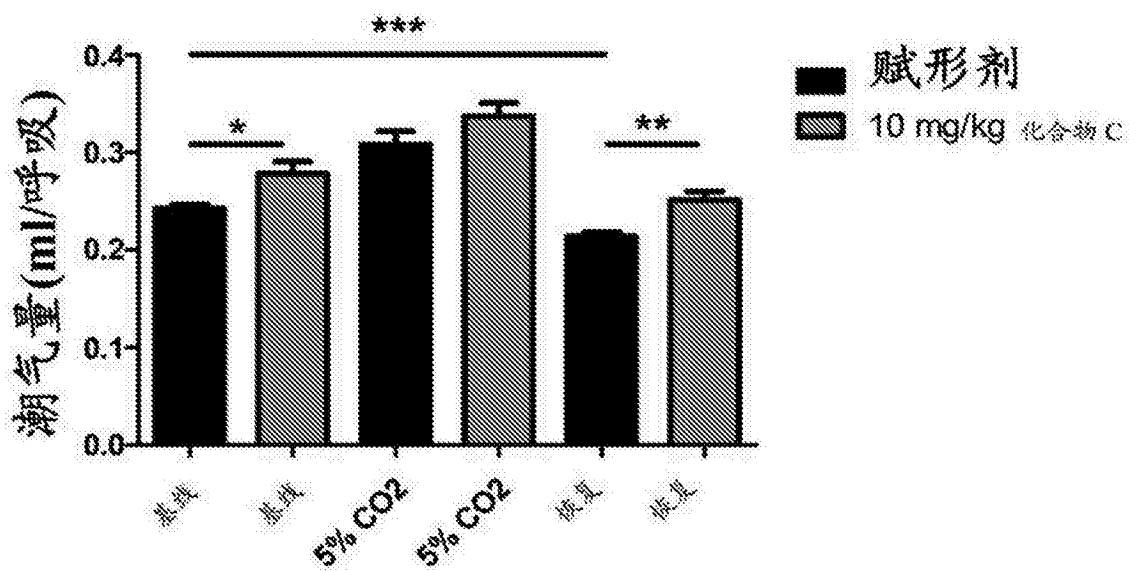


图11