



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106928211 B

(45)授权公告日 2020.09.08

(21)申请号 201610898708.2

徐香 拉金德.欣格

(22)申请日 2009.04.22

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 曹立莉 许斐斐

申请公布号 CN 106928211 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

C07D 413/14(2006.01)

61/047,399 2008.04.23 US

C07D 487/08(2006.01)

61/048,997 2008.04.30 US

C07D 417/14(2006.01)

61/054,035 2008.05.16 US

C07D 471/04(2006.01)

61/054,934 2008.05.21 US

C07D 401/14(2006.01)

61/058,854 2008.06.04 US

C07D 401/12(2006.01)

61/078,166 2008.07.03 US

C07D 211/58(2006.01)

61/078,209 2008.07.03 US

(56)对比文件

61/078,180 2008.07.03 US

CN 1230187 A,1999.09.29

(62)分案原申请数据

WO 2006026235 A1,2006.03.09

200980123855.0 2009.04.22

EP 1780211 A2,2007.05.02

(73)专利权人 里格尔药品股份有限公司

CN 1890208 A,2007.01.03

地址 美国加利福尼亚州

审查员 臧乐芸

(72)发明人 余家新 鸿辉 伊哈布.S.达维施

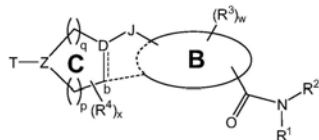
权利要求书4页 说明书108页

(54)发明名称

用于治疗代谢障碍的甲酰胺化合物

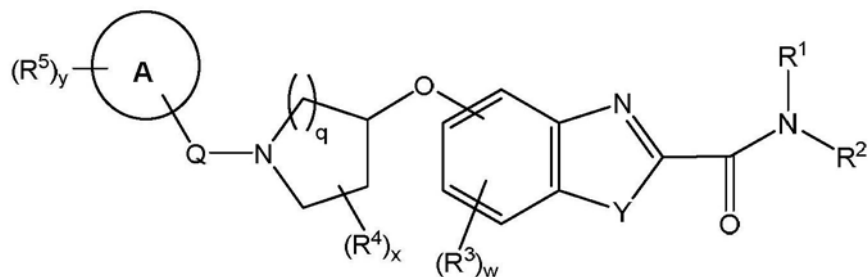
(57)摘要

本发明披露了甲酰胺化合物以及药物组合物和使用方法。一个实施方案是具有结构(I)的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、D、J、Z、T、p、q、w和x如本申请中所述。在某些实施方案中,本申请披露的化合物活化AMPK通道,以及可用于治疗与代谢相关的障碍和病症。



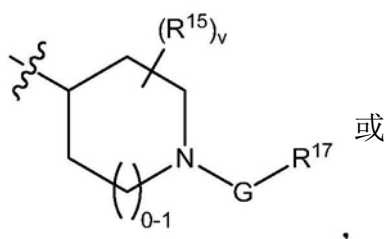
(I)

1. 具有以下结构式的化合物，

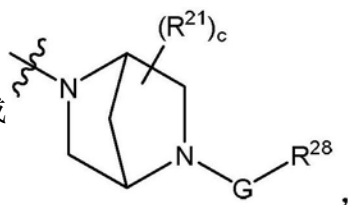


其中

a) R^1 是 H、 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ，以及 R^2 是



b) R^1 和 R^2 组合起来形成



以及

Y 是 O 或 S；

v 和 c 各自为 0、1 或 2；

R^{15} 和 R^{21} 各自独立选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 和 -卤素，以及在同一个碳上的两个 R^{15} 或 R^{21} 独立地组合起来形成氧代；

G 为单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

R^{17} 和 R^{28} 各自为苯基或吡啶基，其任选地取代有 1 或 2 个独立地选自以下的取代基： $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、-卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ；

R^3 为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_7$ ；

w 为 0 或 1；

每个 R^4 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 和 -卤素，和在同一个碳上的两个 R^4 任选组合起来形成氧代；

q 为 1 或 2；

x 为 0、1 或 2；

Q 为 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或单键；

由 “A” 表示的环为苯基；

每个 R^5 独立地选自 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、-卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ；和

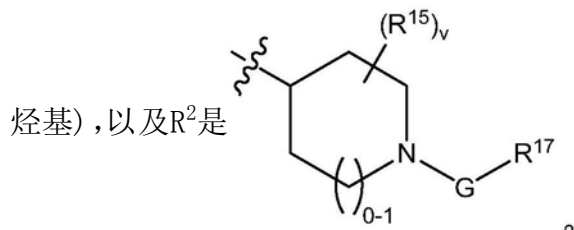
y 为 0、1 或 2；

其中

每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立地选自H、 $-(C_1-C_2\text{烷基})$ 和 $-(C_1-C_2\text{卤代烷基})$ ，和

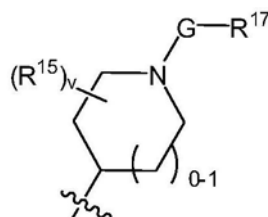
每个 R^9 独立地选自 $-H$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 和 $-C(O)O-(C_1-C_4\text{烷基})$ ，或其可药用盐。

2. 权利要求1的化合物，其中 R^1 是H、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_4$

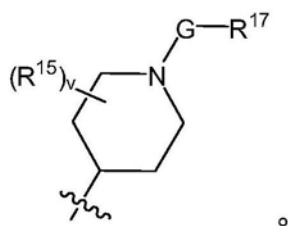


3. 权利要求2的化合物，其中 R^1 是H。

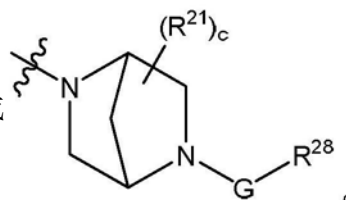
4. 权利要求2的化合物，其中所述



部分具有结构



5. 权利要求1的化合物，其中 R^1 和 R^2 组合起来形成



6. 权利要求1的化合物，其中 v 和 c 各自为0。

7. 权利要求1的化合物，其中 G 是 $-CH_2-$ 。

8. 权利要求1的化合物，其中 G 是 $-C(O)-$ 。

9. 权利要求1的化合物，其中 R^{17} 和 R^{28} 各自为苯基，其任选地取代有1或2个独立地选自以下的取代基： $-(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 。

10. 权利要求1的化合物，其中 R^{17} 和 R^{28} 各自为吡啶基，其任选地取代有1或2个独立地选自以下的取代基： $-(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 。

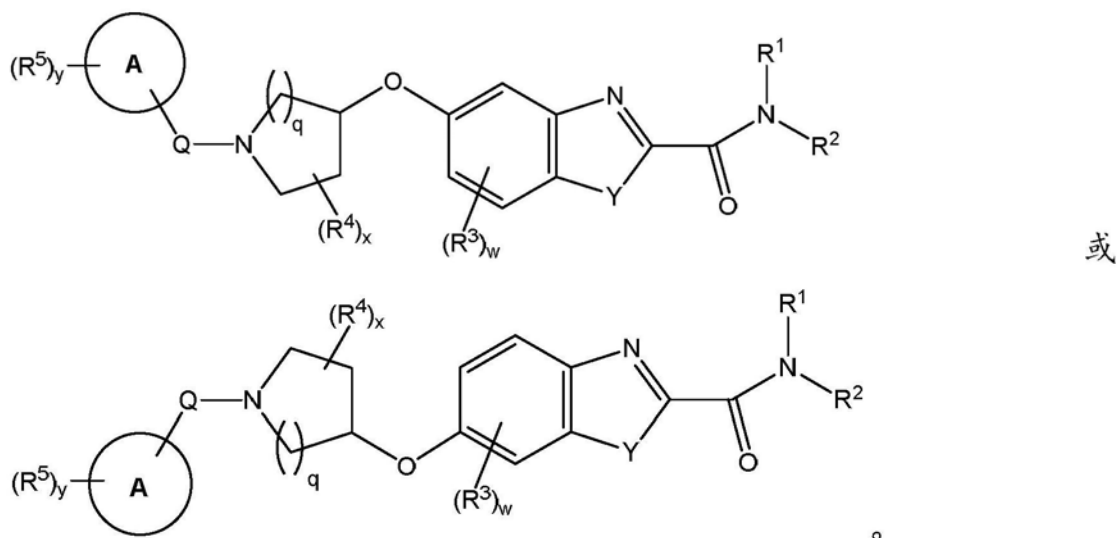
11. 权利要求1的化合物，其中 R^{17} 和 R^{28} 各自为未取代的或各自取代有1或2个独立地选自以下的取代基：卤素、氰基、 $-(C_1-C_3\text{卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_2\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_2\text{烷基})$ 、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)NR^9R^7$ 和 NO_2 ，其中每个 R^7 独立地为H或 $-(C_1-C_2\text{烷基})$ ， R^9 为H或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ ，和 R^{10} 为H或 $-(C_1-C_2\text{烷基})$ 。

12. 权利要求1的化合物,其中w是0且x是0。

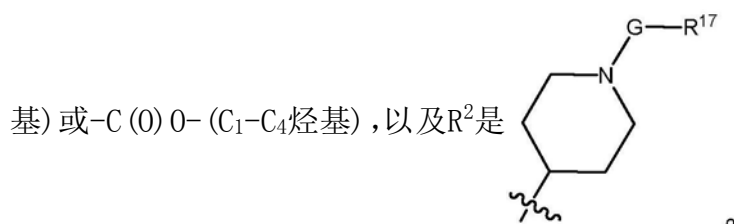
13. 权利要求1的化合物,其中y不是0并且至少一个R⁵为卤素、氰基、-(C₁-C₃卤代烷基)、-O-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₁-C₃烷基)、-O-(C₁-C₂烷基)、-C(O)-R¹⁰、-C(O)O-R⁷、-C(O)NR⁹R⁷或NO₂,其中每个R⁷独立地为H或-(C₁-C₂烷基),R⁹为H或-(C₁-C₄烷基),和R¹⁰为H或-(C₁-C₂烷基)。

14. 权利要求1的化合物,其中q是2。

15. 权利要求1的化合物,其中所述化合物具有结构式

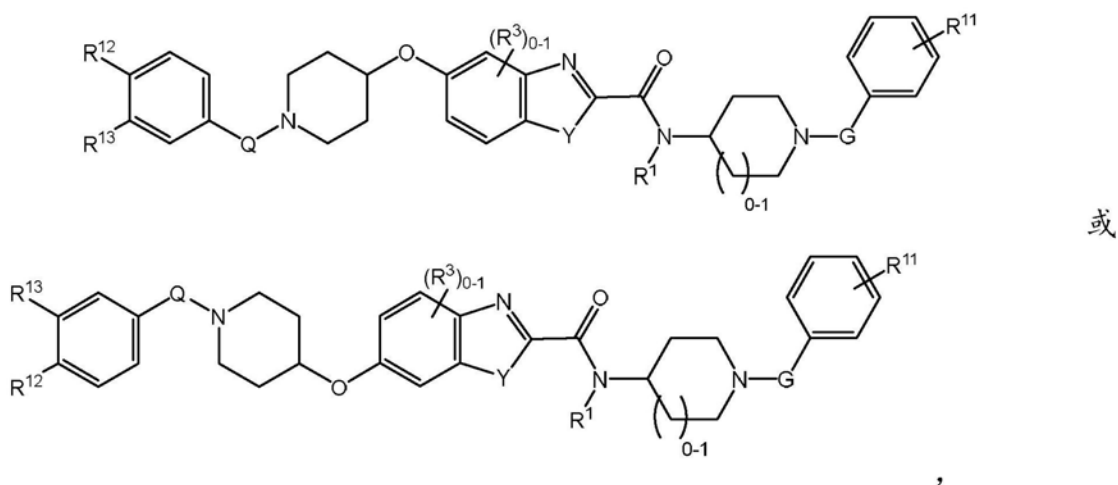


16. 权利要求15的化合物,其中q为2,x为0,v为0,R¹是H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)O-(C₁-C₄烷基),以及R²是



17. 权利要求16的化合物,其中R¹是H。

18. 权利要求1的化合物,其具有结构:



其中

R¹为H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)O-(C₁-C₄烷基);

G为单键、-CH₂-、-C(O)-或-S(O)₂-;

R³为-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅或-C₃H₇;

Q为-C(O)-、-CH₂-或单键;和

每个R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₃卤代烷基)、-O-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₁-C₃烷基)、-O-(C₁-C₂烷基)、-C(O)-R¹⁰、-C(O)O-R⁷、-C(O)NR⁹R⁷和NO₂,其中每个R⁷独立地为H或-(C₁-C₂烷基),R⁹为H或-(C₁-C₄烷基)和R¹⁰为H或-(C₁-C₂烷基)。

19. 权利要求18的化合物,其中R¹是H,且其中不存在R³。

20. 权利要求1的化合物,其中Y是O。

21. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为

N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(1-(4-氰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(4-(吡啶-4-甲酰基)环己基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

(5-(吡啶-4-基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲酮

4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)苯甲酰胺

4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)苯甲腈

(5-(吡啶-4-甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲酮

4-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)苯甲腈

(5-(4-氟苯甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲酮

N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺

N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺,

或其可药用盐。

22. 权利要求1-21中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and 预防代谢障碍的药物中的用途。

用于治疗代谢障碍的甲酰胺化合物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2009年4月22日;申请号:201410251477.7(发明名称:用于治疗代谢障碍的甲酰胺化合物)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求美国临时专利申请61/047,399(2008年4月23日提交);61/048,997(2008年4月30日提交);61/054,035(2008年5月16日提交);61/054,934(2008年5月21日提交);61/058,854(2008年6月4日提交);61/078,166(2008年7月3日提交);61/078,180(2008年7月3日提交)和61/078,209(2008年7月3日提交)的较早提交日期的权益,将所有申请以其全文引入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本公开一般地涉及化合物、药物组合物和所述化合物和含所述化合物的组合物的使用方法。更具体地,本公开涉及某些甲酰胺化合物及其药物组合物,和使用某些甲酰胺化合物治疗和预防代谢障碍如II型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病的方法。

背景技术

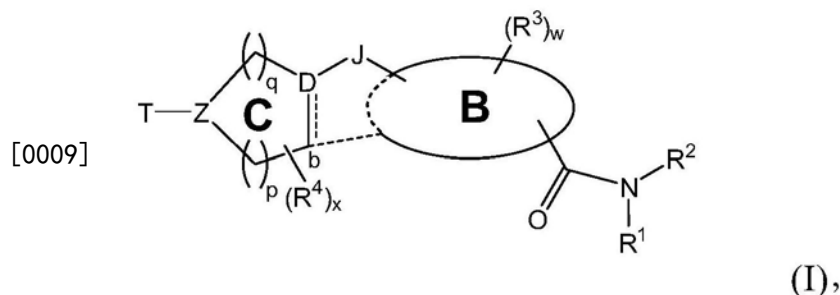
[0005] 脂连蛋白(adiponectin)是专门在脂肪组织中表达和从脂肪组织分泌的蛋白质激素,是最丰富的脂肪特异性蛋白质。脂连蛋白涉及胰岛素敏感性组织中的葡萄糖和脂类代谢的调节。在一些胰岛素抵抗状态如肥胖症和2型糖尿病中以及在冠状动脉疾病、动脉粥样硬化和高血压患者中已经证实了降低的循环脂连蛋白水平。脂连蛋白水平与胰岛素敏感度、HDL(高密度脂蛋白)水平和胰岛素刺激的葡萄糖处置(insulin stimulated glucose disposal)正相关和与肥胖以及葡萄糖、胰岛素和甘油三酯水平负相关。噻唑烷二酮药物(其通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ)来增强胰岛素敏感度)提高人类的内源性脂连蛋白产生。

[0006] 脂连蛋白在肝和骨骼肌中结合它的受体,由此活化5'-AMP-激活性蛋白激酶(AMPK)途径。脂连蛋白受体1和2是在骨骼肌和肝组织中发现的膜结合蛋白。由于是多底物酶(multi-substrate enzyme),AMPK调节多种代谢过程,例如葡萄糖转换、糖酵解和脂类代谢。它充当细胞能量稳态(cellular energy homeostasis)的传感器以及响应于某些激素和肌收缩以及细胞内代谢性应激信号如运动、缺血、缺氧和营养缺乏而活化。一旦活化,AMPK开启分解代谢途径(例如脂肪酸氧化和糖酵解)和关闭消耗ATP的途径(例如脂肪生成)。脂连蛋白通过直接刺激脂细胞和肌肉中的葡萄糖摄取和通过提高肝和肌肉中的脂肪酸氧化而改善胰岛素敏感度,从而导致降低的循环脂肪酸水平和降低的细胞内甘油三酯含量。而且,脂连蛋白通过降低糖原合酶活性降低糖原浓度。脂连蛋白还起着预防炎症和动脉粥样硬化的作用。它抑制粘附分子在血管内皮细胞中的表达和从巨噬细胞产生细胞因子,从而抑制在动脉粥样硬化早期阶段中发生的炎症过程。

发明内容

[0007] 所需要的是治疗与循环脂连蛋白水平相关的病症如II型糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病的化合物、药物组合物及其使用方法。

[0008] 本申请披露了具有结构式(I)的化合物及其可药用盐、前药和N-氧化物(及其溶剂化物和水合物)



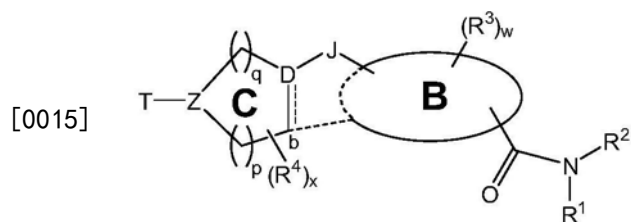
[0010] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、D、J、Z、T、p、q、w和x如本申请中所述。

[0011] 本申请还披露了药物组合物。该组合物的实例包括具有至少一种可药用载体、稀释剂或者赋形剂；以及本申请所述的化合物、可药用盐、前药或N-氧化物(或者溶剂化物或水合物)的组合物。

[0012] 本公开的另一方面包括调节受试者中的代谢的方法。相应地，还披露了使用本发明披露的化合物和药物组合物治疗代谢障碍的方法。

[0013] 具体地，本发明涉及以下方面：

[0014] 1. 具有以下结构式的化合物或其可药用盐、前药或者N-氧化物，



[0016] 其中

[0017] 环系“B”为-(芳基或者杂芳基)-；

[0018] 环系“C”为氮杂环烷基环，其中

[0019] D为C、CH、 CR^4 或N，

[0020] Z为CH、 CR^4 或N，条件是D和Z中的至少一个为N，以及

[0021] 在D和由“b”表示的位置处的碳之间的键为单键或双键；

[0022] J为-O-、-N(R^{38})-C(O)-、-C(O)-或者不存在，条件是：

[0023] (a) 当J为-O-或-N(R^{38})-C(O)-时，D为CH或 CR^4 ，Z为N，J连接环系“B”和“C”，连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线不存在，以及在D和由“b”表示的位置处的碳原子之间的键为单键，

[0024] (b) 当J为-C(O)-时，J连接环系“B”和“C”，连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线不存在，以及在D和由“b”表示的位置处的碳原子之间的键为单键，

[0025] (c) 当J不存在时，连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线表示环系“B”和“C”通过连接D和环系“C”中的由“b”表示的碳原子的键耦合，以及

[0026] (d) 当J为-O-时,由“B”表示的环系不是苯基;

[0027] R^1 为H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)O-(C₁-C₄烷基),以及

[0028] R^2 为-Hca、-Cak-N(R⁹)-G-R²²或-(C₂-C₈烷基)-N(R⁹)-R²⁴,其中所述(C₂-C₈烷基)中的一个或两个碳任选被-O-、-S-或-N(R⁹)-代替,以及R²⁴为-R²³、-G-R²³或-C(O)O-(C₁-C₆烷基),条件是所述(C₂-C₈烷基)中的两个相邻的碳不被-O-代替,或者

[0029] R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起组合起来形成-Hca;

[0030] 每个 R^3 独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN;

[0031] w为0、1、2、3或4;

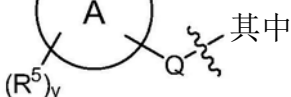
[0032] 每个 R^4 独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个 R^4 任选组合起来形成氧代;

[0033] p为0、1、2、3或4;

[0034] q为0、1、2、3或4,条件是p和q的和为1、2、3或4;

[0035] x为0或为小于或等于p+q的整数,其中当D或Z为CR⁴时,D或Z中的 R^4 为环系“C”上的x个 R^4 基团中的一个;

[0036] T为-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰或者

[0037]  其中

[0038] Q为-S(O)₂、-L或(C₀-C₃烷基)-,其中-(C₀-C₃烷基)-中的每个碳任选并且独立地取代有一个或两个R¹⁶;

[0039] 由“A”表示的环为杂芳基、芳基、环烷基或杂环烷基;

[0040] 每个 R^5 独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN;以及

[0041] y为0、1、2、3或4;

[0042] 其中

[0043] 每个L独立选自-NR⁹C(O)O-、-OC(O)NR⁹-、-NR⁹C(O)-NR⁹-、-NR⁹C(O)S-、-SC(O)NR⁹-、-NR⁹C(O)-、-C(O)-NR⁹-、-NR⁹C(S)O-、-OC(S)NR⁹-、-NR⁹C(S)-NR⁹-、-NR⁹C(S)S-、-SC(S)NR⁹-、-NR⁹C(S)-、-C(S)NR⁹-、-SC(O)NR⁹-、-NR⁹C(S)-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(O)S-、-SC(O)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-OC(O)O-、-SC(O)O-、-OC(O)S-、-SC(S)O-、-OC(S)S-、-NR⁹C(NR²)NR⁹-、-NR⁹SO₂-、-SO₂NR⁹-和-NR⁹SO₂NR⁹-;

[0044] 每个 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)

基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),

[0045] 每个R⁹独立选自-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)和-C(O)O-(C₁-C₄烷基),

[0046] 每个G独立为-S(O)₂-、L或-(C₀-C₃烷基)-,其中所述-(C₀-C₃烷基)-中的每个碳任选并且独立地取代有一个或两个R¹⁶,

[0047] 每个R¹⁶独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,或者在同一个碳上的两个R¹⁶组合起来形成氧代,

[0048] R³⁸独立选自-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)和-C(O)O-(C₁-C₄烷基),

[0049] R²²和R²³各自独立地为Ar或Het,

[0050] 每个Ar为任选取代的芳基,

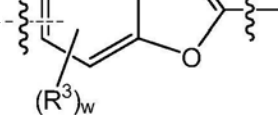
[0051] 每个Het为任选取代的杂芳基,

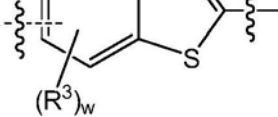
[0052] 每个Cak为任选取代的环烷基,

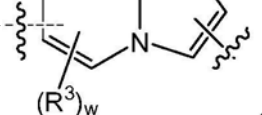
[0053] 每个Hca为任选取代的杂环烷基,以及

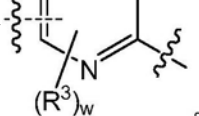
[0054] 每个烷基被任选取代。

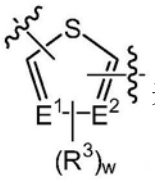
[0055] 2.1的化合物,其中环系“B”为  并且不与所述氮杂环烷基稠合。

[0056] 3.1的化合物,其中环系“B”为  。

[0057] 4.1的化合物,其中环系“B”为  。

[0058] 5.1的化合物,其中环系“B”为  。

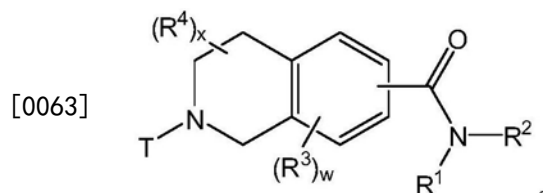
[0059] 6.1的化合物,其中环系“B”为  。

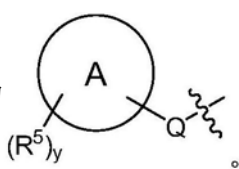
[0060] 7.1的化合物,其中环系“B”为  并且不与环系“C”稠合,其中w为0或1,E¹

和E²中的一个为N,以及另一个为CH、取代有R³的C、取代有所述-J-(环系“C”)的C或取代有所述-C(O)-NR¹R²的C。

[0061] 8.1-7中任一项的化合物,其中p和q的和为2或3。

[0062] 9.1的化合物,其中所述化合物具有结构式



[0064] 10.1-9中任一项的化合物,其中T为 。

[0065] 11.10的化合物,其中每个R¹⁶独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R¹⁶任选组合起来形成氧代,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或者卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0066] 12.10或11的化合物,其中Q至多具有一个R¹⁶或氧代取代基。

[0067] 13.10的化合物,其中Q为未取代的-(C₁-C₃烷基)-。

[0068] 14.10的化合物,其中Q为-CH₂-、单键、-C(O)-、-S(O)₂-或-CH(CH₃)-。

[0069] 15.10-14中任一项的化合物,其中y为0。

[0070] 16.10-14中任一项的化合物,其中y为1。

[0071] 17.10-14中任一项的化合物,其中每个R⁵独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

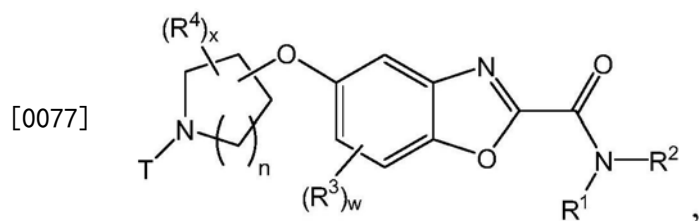
[0072] 18.10-17中任一项的化合物,其中所述由“A”表示的环系为芳基或杂芳基。

[0073] 19.10-17中任一项的化合物,其中所述由“A”表示的环系为苯基。

[0074] 20.10-17中任一项的化合物,其中所述由“A”表示的环系为杂芳基。

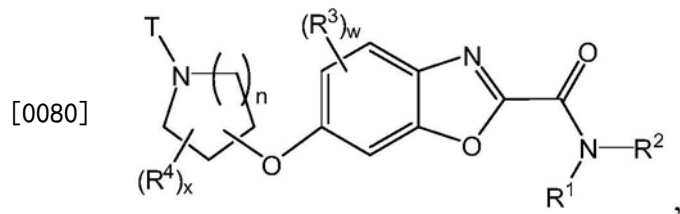
[0075] 21.10-17中任一项的化合物,其中所述由“A”表示的环系为吡啶基、噻吩基或呋喃基。

[0076] 22.1或10-21中任一项的化合物,其中所述化合物具有结构式



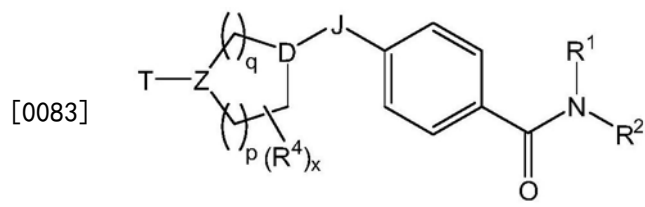
[0078] 其中n为1、2、3或4。

[0079] 23.1或10-21中任一项的化合物,其中所述化合物具有结构式

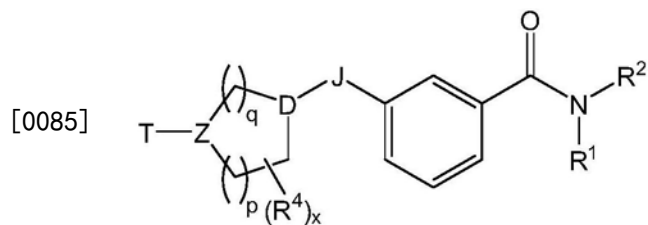


[0081] 其中n为1、2、3或4。

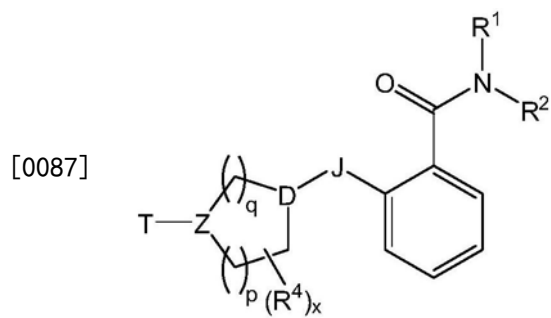
[0082] 24.1或10-21中任一项的化合物,其中所述化合物具有结构式



[0084] 25.1或10-21中任一项的化合物,其中所述化合物具有结构式



[0086] 26.1或10-21中任一项的化合物,其中所述化合物具有结构式

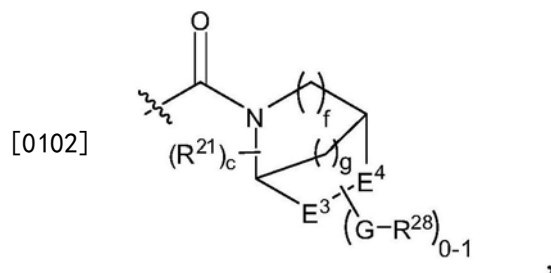


[0088] 27.24-26中任一项的化合物,其中J为-C(O)-,Z为CH或者取代有x个R⁴中一个R⁴的C,以及D为N。

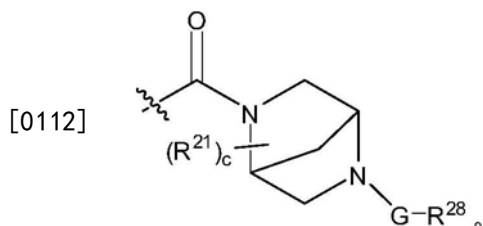
[0089] 28.24-26中任一项的化合物,其中J为-C(O),Z为N以及D为N。

[0090] 29.24-26中任一项的化合物,其中J为-N(R³⁸)-C(O)-,Z为N以及D为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

- [0091] 30.1-29中任一项的化合物,其中 R^1 为H。
- [0092] 31.1-30中任一项的化合物,其中 R^2 为Hca。
- [0093] 32.31的化合物,其中 R^2 为任选取代的单环杂环烷基。
- [0094] 33.31的化合物,其中 R^2 为-(任选取代的氮杂环丁烷-3-基)、-(任选取代的哌啶-4-基)、-(任选取代的吡咯烷-3-基)或-(任选取代的氮杂环庚烷-4-基)。
- [0095] 34.33的化合物,其中 R^2 在其1-位取代有-(C₀-C₃烷基)-Ar或-(C₀-C₃烷基)-Het。
- [0096] 35.33的化合物,其中 R^2 在其1-位取代有-C(O)-O(C₀-C₆烷基)、-C(O)-Het、-C(O)-Ar、-S(O)₂-Het、-S(O)₂-Ar或-S(O)₂-O(C₀-C₆烷基)。
- [0097] 36.33的化合物,其中 R^2 在其1-位取代有-C(O)-NR⁹-Het或-C(O)-NR⁹-Ar。
- [0098] 37.1-29中任一项的化合物,其中 R^2 为-Cak-N(R⁹)-G-R²²。
- [0099] 38.1-29中任一项的化合物,其中 R^2 为-(C₂-C₈烷基)-N(R⁹)-R²⁴,其中所述(C₂-C₈烷基)中的一个或两个碳任选被-O-或-N(R⁹)-代替,以及R²⁴为-R²³、-GR²³或-C(O)-O-(C₁-C₆烷基)。
- [0100] 39.1-29中任一项的化合物,其中R¹和R²与它们连接的氮一起组合起来形成Hca。
- [0101] 40.39的化合物,其中所述C(O)-NR¹R²部分为



- [0103] 其中
- [0104] f为0或1;
- [0105] g为0、1或2;
- [0106] c为0、1、2、3或4;
- [0107] R²⁸为Ar或Het;
- [0108] 每个R²¹独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代;
- [0109] E³为NH、被c个R²¹中的一个取代的N、被所述-G-R²⁸取代的N、CH₂、被c个R²¹中的一个取代的CH、被所述-G-R²⁸取代的CH或者被c个R²¹中的一个和所述-G-R²⁸取代的C;以及
- [0110] E⁴为不存在、NH、被c个R²¹中的一个取代的N、被所述-G-R²⁸取代的N、CH₂、被c个R²¹中的一个取代的CH、被所述-G-R²⁸取代的CH或者被c个R²¹中的一个和所述-G-R²⁸取代的C,条件是E³和E⁴不同时为N。
- [0111] 41.40的化合物,其中所述C(O)-NR¹R²部分为



[0113] 42.1-41中任一项的化合物,其中w为0。

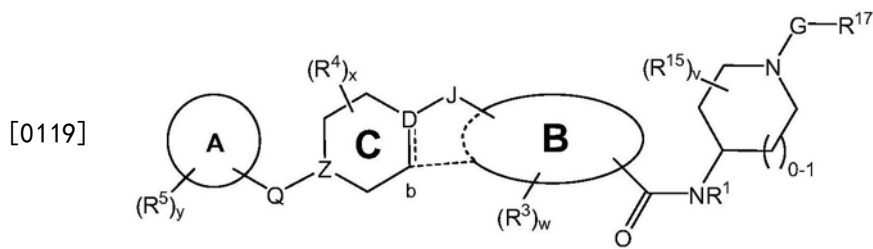
[0114] 43.1-41中任一项的化合物,其中w至少为1以及至少一个R³选自卤素、氰基、-(C₁-C₄氟烷基)、-O-(C₁-C₄氟烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-S(O)₂O-(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca包含与所述-C(O)-结合的氮原子,其中烷基、氟烷基或杂环烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基-的基团。

[0115] 44.1-41中任一项的化合物,其中每个R³独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0116] 45.1-44中任一项的化合物,其中x为0。

[0117] 46.1-44中任一项的化合物,其中每个R⁴独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0118] 47.1-36或42-46中任一项的化合物,其具有结构式



[0120] 其中

[0121] Q和G各自独立地为键、-CH₂-、-C(H)(R¹⁶)-、-C(R¹⁶)₂-、L或-S(O)₂-;

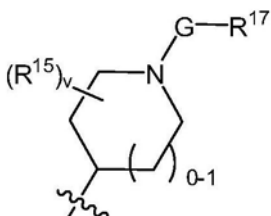
[0122] v为0、1、2、3或4;

[0123] 每个R¹⁵独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R¹⁵任选组合起来形成氧代;

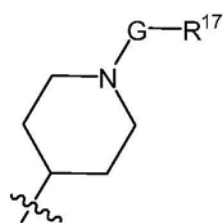
[0124] R¹⁷为Het或Ar。

[0125] 48.47的化合物,其中每个 R^{15} 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$,以及在同一个碳上的两个 R^{15} 任选组合起来形成氧代,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-O$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}$ 和 $-(C_0-C_6\text{烷基})$,以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0126] 49.47或48的化合物,其中所述

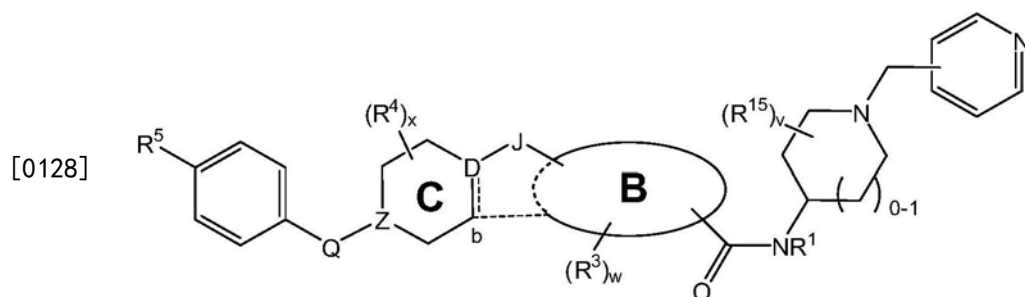


部分具有结构

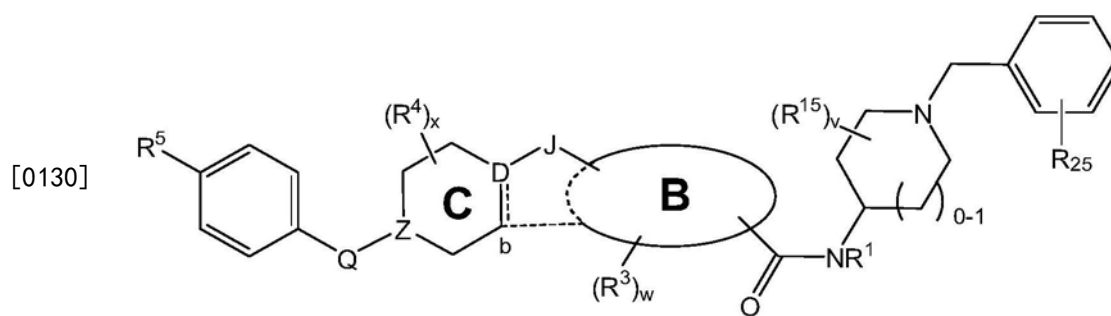


其中G为 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$ 。

[0127] 50.47或48的化合物,其具有结构式

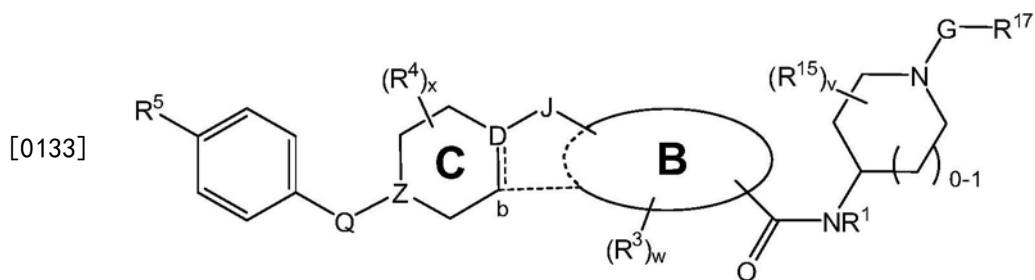


[0129] 51.47或48的化合物,其具有结构式



[0131] 其中 R^{25} 选自卤素、氰基、 $-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-NO_2$ 和 $-C(O)-Hca$,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与所述 $-C(O)-$ 结合,其中烷基或卤代烷基不被含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团取代。

[0132] 52.47或48的化合物,其具有结构式



[0134] 其中Q为-C(=O)-、-S(=O)₂-或-C(=O)-NH-。

[0135] 53.1的化合物,其中所述化合物为

[0136] 4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0137] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0138] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0139] N-(1-(4-氟苄甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0140] N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0141] N-(1-(4-氰基苄甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0142] N-(1-(吡啶-4-甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

[0143] (5-(吡啶-4-基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮;

[0144] 4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苄甲酰胺;

[0145] 4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苄甲腈;

[0146] (5-(吡啶-4-甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮;

[0147] 4-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)苄甲腈;

[0148] (5-(4-氟苄甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮;

[0149] 4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0150] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;

- [0151] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺;
- [0152] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺;
- [0153] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺;
- [0154] 4-(5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0155] N-(哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0156] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0157] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0158] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺;
- [0159] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺;
- [0160] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺;
- [0161] 4-(5-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)噻唑-2-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0162] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(4-乙氧基苄基)哌啶-4-羰基)苯甲酰胺;
- [0163] 4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0164] 4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0165] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺;
- [0166] N¹-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-N⁴-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺;
- [0167] N¹-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-N⁴-(1-苯基哌啶-4-基)对苯二甲酰胺;
- [0168] N¹-(1-苄基哌啶-4-基)-N⁴-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺;
- [0169] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;
- [0170] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;
- [0171] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;
- [0172] 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;
- [0173] 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;

[0174] 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;

[0175] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;

[0176] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺;或者

[0177] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺。

[0178] 54. 一种药物组合物,其包含:

[0179] 至少一种可药用载体、稀释剂或者赋形剂;和

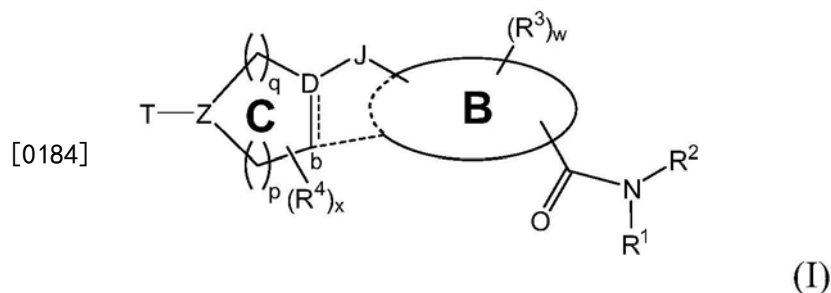
[0180] 1-53中任一项的化合物或其可药用盐、前药或者N-氧化物。

[0181] 55. 活化细胞中的AMPK通道的方法,所述方法包括:

[0182] 使所述细胞与有效量的1-53中任一项的化合物或其可药用盐、前药或者N-氧化物接触,或者与有效量的54的组合物接触。

具体实施方式

[0183] 本公开的一方面提供了具有结构式(I)的化合物及其可药用盐、前药和N-氧化物(及其溶剂化物和水合物):



[0185] 其中

[0186] 环系“B”为-(芳基或者杂芳基)-;

[0187] 环系“C”为氮杂环烷基环,其中

[0188] D为C、CH、CR⁴或N,

[0189] Z为CH、CR⁴或N,条件是D和Z中的至少一个为N,以及

[0190] 在D和由“b”表示的位置处的碳之间的键为单键或双键;

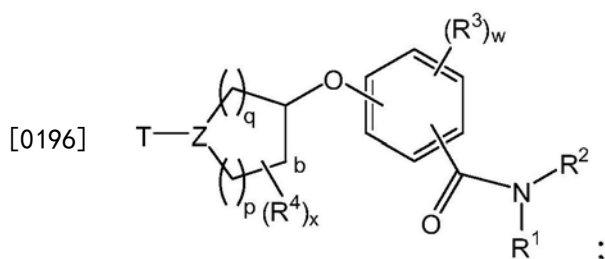
[0191] J为-O-、-N(R³⁸)-C(O)-、-C(O)-或不存在,条件是:

[0192] (a) 当J为-O-或-N(R³⁸)-C(O)-时,D为CH或CR⁴,Z为N,J连接环系“B”和“C”,连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线不存在,以及在D和由“b”表示的位置处的碳原子之间的键为单键,

[0193] (b) 当J为-C(O)-时,J连接环系“B”和“C”,连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线不存在,以及在D和由“b”表示的位置处的碳原子之间的键为单键,

[0194] (c) 当J不存在时,连接环系“B”和环系“C”中的由“b”表示的碳的虚线表示环系“B”和“C”通过连接D和环系“C”中的由“b”表示的碳原子的键稠合,以及

[0195] (d) 当J为-O-时,由“B”表示的环系不是苯基,即,所述化合物不具有下式



[0197] R^1 为H、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_4\text{烷基})$ ，和

[0198] R^2 为 $-Hca$ 、 $-Cak-N(R^9)-G-R^{22}$ 或 $-(C_2-C_8\text{烷基})-N(R^9)-R^{24}$ ，其中所述 $(C_2-C_8\text{烷基})$ 中的一个或两个(例如，非相邻的)碳任选被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^9)-$ 代替，以及 R^{24} 为 $-R^{23}$ 、 $-G-R^{23}$ 或 $-C(O)O-(C_1-C_6\text{烷基})$ ，条件是所述 $(C_2-C_8\text{烷基})$ 中的两个相邻的碳不被 $-O-$ 代替，或者

[0199] R^1 和 R^2 与它们连接的氮一起形成 $-Hca$ ；

[0200] 每个 R^3 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；

[0201] w 为0、1、2、3或4；

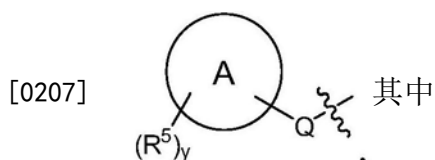
[0202] 每个 R^4 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ，以及在同一个碳上的两个 R^4 任选组合起来形成氧代(oxo)；

[0203] p 为0、1、2、3或4；

[0204] q 为0、1、2、3或4，条件是 p 和 q 的和为1、2、3或4；

[0205] x 为0或为小于或等于 $p+q$ 的整数，其中当 D 或 Z 为 CR^4 时， D 或 Z 中的 R^4 为环系“C”上的 x 个 R^4 基团中的一个；

[0206] T 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 或



[0208] Q 为 $-S(O)_2-$ 、 L 或 $(C_0-C_3\text{烷基})-$ ，其中所述 $-(C_0-C_3\text{烷基})-$ 中的每个碳任选并且独立地取代有一个或两个 R^{16} ；

[0209] “A”表示的环为杂芳基、芳基、环烷基或杂环烷基；

[0210] 每个 R^5 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$ ；以及

[0211] y 为0、1、2、3或4；

[0212] 其中

[0213] 每个 L 独立选自 $-NR^9C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)S-$ 、 $-SC(O)NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^9-$ 、 $-NR^9C(S)O-$ 、 $-OC(S)NR^9-$ 、 $-NR^9C(S)-NR^9-$ 、 $-NR^9C(S)S-$ 、 $-SC(S)$

NR^9 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^2)\text{NR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9$ 、

[0214] 每个 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})$ 、

[0215] 每个 R^9 独立选自 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、

[0216] 每个 G 独立为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 L 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-$ ，其中所述 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-$ 中的每个碳任选并且独立地取代有一个或两个 R^{16} 、

[0217] 每个 R^{16} 独立选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$ ，或者在同一个碳上的两个 R^{16} 组合起来形成氧代，

[0218] R^{38} 独立选自 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、

[0219] R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为 Ar 或 Het 、

[0220] 每个 Ar 为任选取代的芳基，

[0221] 每个 Het 为任选取代的杂芳基，

[0222] 每个 Cak 为任选取代的环烷基，

[0223] 每个 Hca 为任选取代的杂环烷基，以及

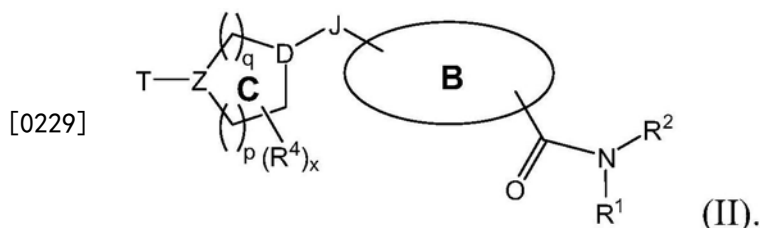
[0224] 每个烷基被任选取代。

[0225] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的某些实施方案中， J 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{38})-\text{C}(\text{O})-$ 以及 D 为 CH 或取代有 x 个 R^4 基团中的一个的 $\text{C}-$ （其中 C 为碳原子）。在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的其它实施方案中， J 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 。在某些该实施方案中， D 为 N 。

[0226] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的某些实施方案中， Z 为 N 以及 D 为 C 、 CH 或取代有 x 个 R^4 基团中的一个的 $\text{C}-$ 。在其它实施方案中， D 为 N 以及 Z 为 CH 或取代有 x 个 R^4 基团中的一个的 $\text{C}-$ 。在进一步的实施方案中， D 为 N 以及 Z 为 N 。

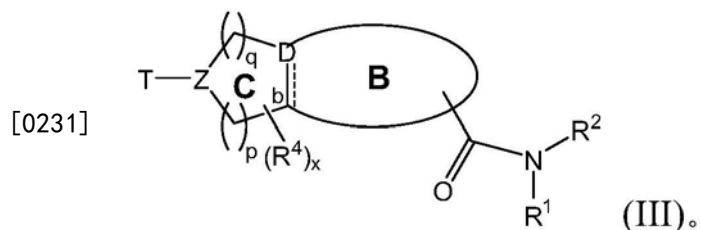
[0227] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的某些实施方案中， R^{38} 为 $-\text{H}$ 。在其它实施方案中， R^{38} 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ，例如甲基、乙基或丙基。在其它实施方案中， R^{38} 为 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ，例如乙酰基。在其它实施方案中， R^{38} 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-$ ，例如 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 叔丁基。在某些实施方案中， R^{38} 的烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0228] 在上述本发明披露的具有结构式(I)的化合物的某些实施方案中，环系“B”不与环系“C”在“b”表示的位置处稠合，使得所述化合物具有结构式(II)：

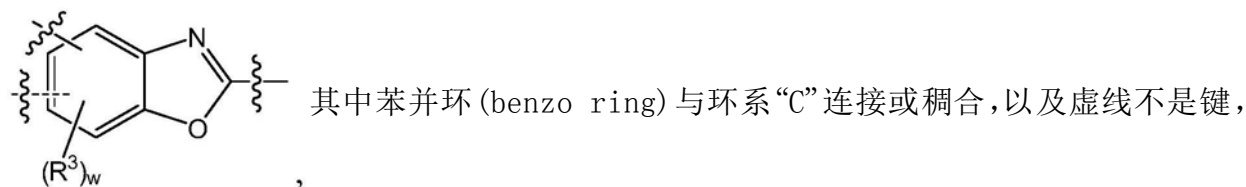


[0230] 在其它实施方案中，环系“B”与环系“C”在“b”表示的位置处稠合；例如，所述化合

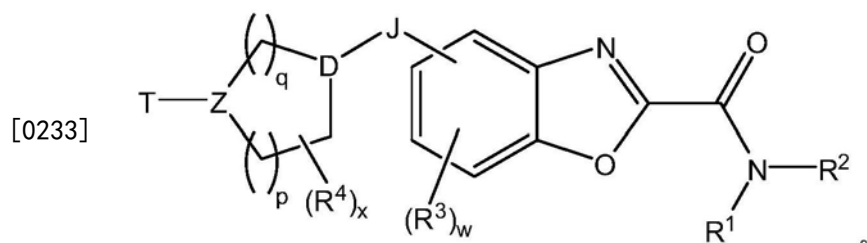
物可具有结构式 (III)：



[0232] 在本发明披露的具有结构式 (I) 的化合物的某些实施方案中，“B”表示

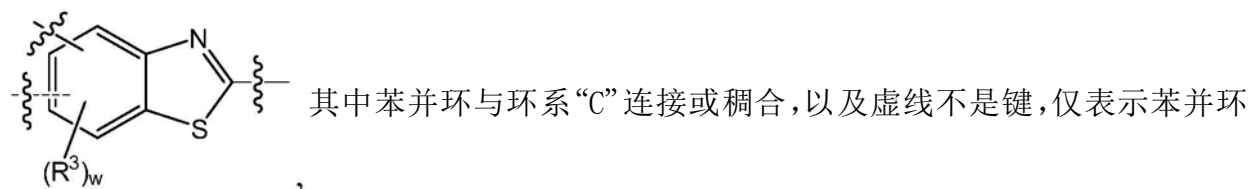


仅表示苯并环与环系“C”稠合或不稠合。该化合物 (其中环系“B”不与环系“C”稠合) 的实例由下式表示

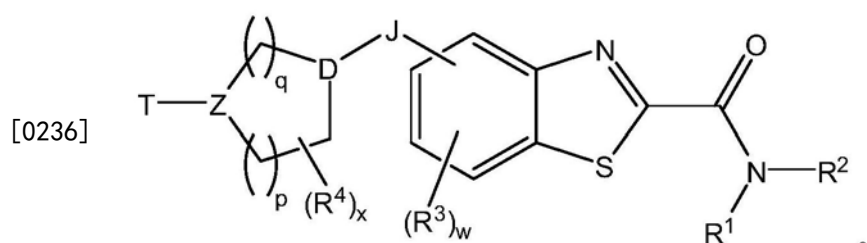


[0234] 在某些该实施方案中, J 为 -O-, Z 为 N 以及 D 为 CH 或被 x 个 R⁴ 中的一个取代的 C-。

[0235] 在本发明披露的具有结构式 (I) 的化合物的其它实施方案中，“B”表示

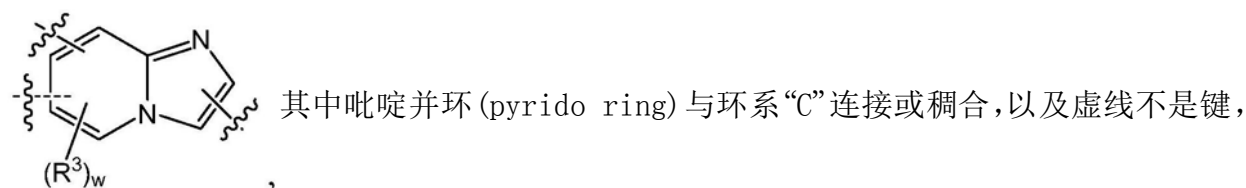


与环系“C”稠合或不稠合。该化合物 (其中环系“B”不与环系“C”稠合) 的实例由下式表示



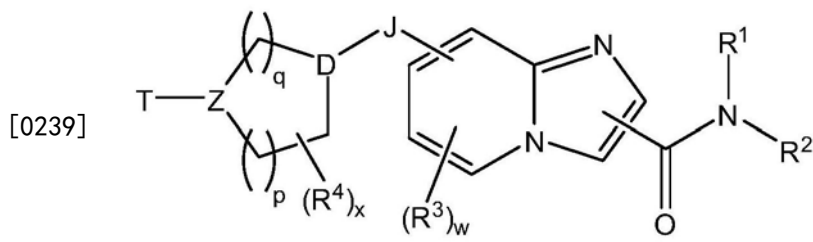
[0237] 在某些该实施方案中, J 为 -O-, Z 为 N 以及 D 为 CH 或被 x 个 R⁴ 中的一个取代的 C-。

[0238] 在本发明披露的具有结构式 (I) 的化合物的其它实施方案中，“B”表示



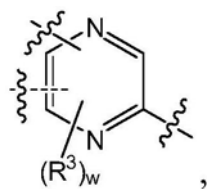
仅表示吡啶并环与环系“C”稠合或不稠合。该化合物 (其中环系“B”不与环系“C”稠合) 的实

例由下式表示



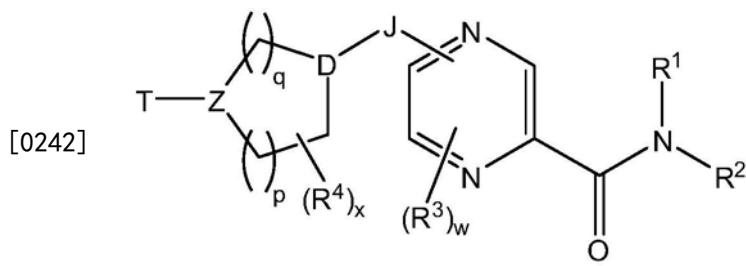
[0240] 在某些该实施方案中, J为-O-, Z为N以及D为CH或被x个R⁴中的一个取代的C-。浮动键(Floating bonds)表示连接在咪唑并[1,2-a]吡啶环系的任何碳上。在一些实施方案中, 例如, J部分位于咪唑并[1,2-a]吡啶环系的吡啶环上, 以及甲酰胺(即, -C(O)-NR¹R²)部分位于咪唑并[1,2-a]吡啶环系的咪唑并环(imidazo ring)上, 以及任何R³基团可位于咪唑并[1,2-a]吡啶环系的任一环上。

[0241] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的其它实施方案中, “B”表示



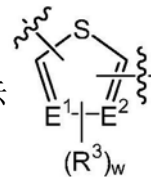
其中吡啶环与环系“C”连接或稠合, 以及虚线不是键, 仅表示吡啶环与环系

“C”稠合或不稠合。该化合物(其中环系“B”不与环系“C”稠合)的实例由下式表示



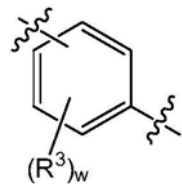
[0243] 在某些该实施方案中, J为-O-, Z为N以及D为CH或被x个R⁴中的一个取代的C-。

[0244] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的其它实施方案中, “B”表示



并且不与环系“C”稠合, E¹和E²中的一个为N, 另一个为CH、取代有R³的C、取代有-J-(环系“C”)的C或取代有-C(O)-NR¹R²的C, w为0或1。在某些该实施方案中, J为-O-, Z为N以及D为CH或被x个R⁴中的一个取代的C-。

[0245] 在本发明披露的具有结构式(I)的化合物的其它实施方案中, 环系“B”为

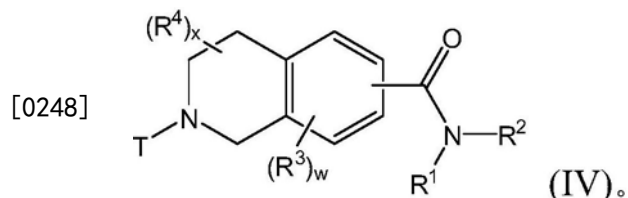


并且不与环系“C”稠合。在该实施方案中, J不为0。在某些该实施方案中, J为-C

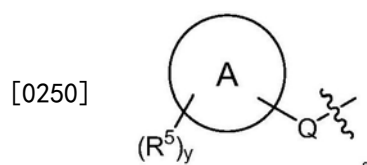
(O)-, Z为N、CH或被x个R⁴中的一个取代的C-, 以及D为N。在其它该实施方案中, J为-N(R³⁸)-C(O)-, Z为N以及D为CH或被x个R⁴中的一个取代的C-。

[0246] 在根据结构式 (I) - (III) 的某些实施方案中, p 和 q 的和为 2 或 3。例如, 在一个实施方案中, p 和 q 的和为 2 (例如, p 为 1 和 q 为 1)。在另一个实施方案中, p 和 q 的和为 3 (例如, p 为 1 和 q 为 2)。

[0247] 在本发明披露的具有结构式 (I) 的化合物的其它实施方案中, 环系“B”为苯基并且与环系“C”稠合 (即, J 不存在), Z 为 N, D 为 C, q 为 2 以及 p 为 1, 使得所述化合物具有结构式 (IV):

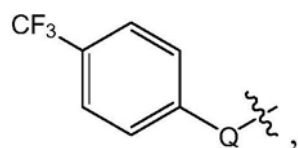


[0249] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的某些实施方案中, T 为

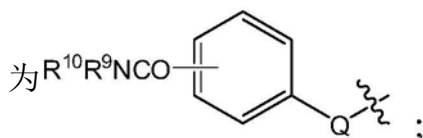


[0251] 在该实施方案中, Q 为 $-S(O)_2-$ 、 L 或 $-(C_0-C_3\text{烷基})-$, 其中所述 $(C_0-C_3\text{烷基})$ 中的每个碳任选并且独立地取代有一个或两个 R^{16} , 其中每个 R^{16} 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的 R^{16} 中的两个任选组合起来形成氧代。在某些实施方案中, 每个 R^{16} 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ (例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的两个 R^{16} 任选组合起来形成氧代, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-O$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$, 以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。例如, 在具体化合物中, 每个 R^{16} 为 $-(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-S(O)_{0-2}R^{10}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的两个 R^{16} 任选组合起来形成氧代, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_2\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_2\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-L$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-O$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-C(O)$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-S(O)_{0-2}$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})$, 以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在某些实施方案中, Q 具有至多一个 R^{16} 或氧代取代基。 Q 可为例如未取代的 $-(C_0-C_3\text{烷基})-$ 。在其它实施方案中, Q 为具有单一氧代基团作为其唯一取代基的 $(C_1-C_3\text{烷基})$ 。例如, 在某些实施方案中, Q 为 $-\text{CH}_2-$; 单键; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

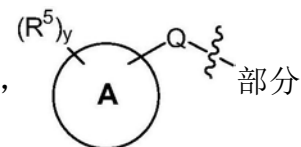
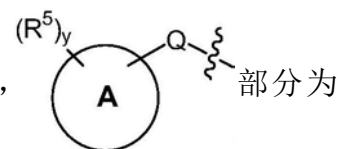
[0252] 在具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的某些实施方案中,



例如,对-(三氟甲基)苯基。在其它实施方案中,



在一个该实施方案中,Q为单键。



[0253] 在“A”表示的环系上的取代基数目 y 为0、1、2、3或4。例如,在本发明披露的具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的一些实施方案中, y 为0、1、2或3,例如1。在一个实施方案中, y 不为0,以及至少一个 R^5 为卤素、氰基、 $-(C_1-C_4$ 卤代烃基)、 $-O-(C_1-C_4$ 卤代烃基)、 $-(C_1-C_4$ 烃基)、 $-O-(C_1-C_4$ 烃基)、 $-C(O)-(C_0-C_4$ 烃基)、 $-C(O)O-(C_0-C_4$ 烃基)、 $-C(O)N(C_0-C_4$ 烃基)(C_0-C_4 烃基)、 NO_2 或 $-C(O)-Hca$,其中所述 Hca 含有环氮原子,其通过该环氮原子与 $-C(O)-$ 结合,以及其中烃基、卤代烃基或杂环烃基不被含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代。

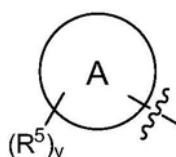
[0254] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的某些实施方案中,每个 R^5 独立选自 $-(C_1-C_6$ 烃基)、 $-(C_1-C_6$ 卤代烃基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- NR^8R^9 、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- OR^{10} 、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 NO_2 和 CN ,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_6$ 烃基)、 $-(C_1-C_6$ 卤代烃基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $L-(C_0-C_6$ 烃基)、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $NR^9(C_0-C_6$ 烃基)、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $O-(C_0-C_6$ 烃基)、 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $C(O)-(C_0-C_6$ 烃基)和 $-(C_0-C_6$ 烃基)- $S(O)_{0-2}-(C_0-C_6$ 烃基),以及其中烃基或卤代烃基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烃基-或杂环烃基-的基团。例如,在一个实施方案中,每个 R^5 为 $-(C_1-C_3$ 烃基)、 $-(C_1-C_3$ 卤代烃基)、 $-(C_0-C_3$ 烃基)- $L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3$ 烃基)- NR^8R^9 、 $-(C_0-C_3$ 烃基)- OR^{10} 、 $-(C_0-C_3$ 烃基)- $C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3$ 烃基)- $S(O)_{0-2}R^{10}$ 、卤素、 NO_2 和 CN ,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_2$ 烃基)、 $-(C_1-C_2$ 卤代烃基)、 $-(C_0-C_2$ 烃基)- $L-(C_0-C_2$ 烃基)、 $-(C_0-C_2$ 烃基)- $NR^9(C_0-C_2$ 烃基)、 $-(C_0-C_2$ 烃基)- $O-(C_0-C_2$ 烃基)、 $-(C_0-C_2$ 烃基)- $C(O)-(C_0-C_2$ 烃基)和 $-(C_0-C_2$ 烃基)- $S(O)_{0-2}-(C_0-C_2$ 烃基),以及其中烃基或卤代烃基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烃基-或杂环烃基-的基团。

[0255] 在具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的一个实施方案中, y 为0。

[0256] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (IV) 的化合物中,由“A”表示的环系为杂芳基、芳基、环烃基或杂环烃基。例如,在一个实施方案中,由“A”表示的环系为芳基或杂芳基。由“A”表示的环系可为例如单环芳基或者杂芳基。在一个实施方案中,当“A”环系为芳基时,Q为任选取代有氧代,和任选取代有一个或多个 R^{16} 的 $-(C_0-C_3$ 烃基)-。例如,Q可为具有单一氧代作为其唯一取代基的 $-(C_1-C_3$ 烃基)-,或未取代的 $-(C_0-C_3$ 烃基)-。例如,在某些实施方案中,Q为 $-CH_2-$;单键; $-S(O)_2-$; $-C(O)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 。

[0257] 例如,在本发明披露的具有结构式 (I) - (IV) 的化合物的某些实施方案中,由“A”表示的环系为苯基。在一个实施方案中, y 为1以及 R^5 在Q的对位与苯基连接。在另一个实施方案中, y 为1以及 R^5 选自卤素、氰基、 $-(C_1-C_4$ 卤代烃基)、 $-O-(C_1-C_4$ 卤代烃基)、 $-(C_1-C_4$ 烃基)、

O- (C₁-C₄烷基)、-C(O)- (C₀-C₄烷基)、-C(O)O- (C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca, 其中所述Hca含有环氮原子, 其通过该环氮原子与-C(O)-结合, 以及其中(C₀-C₄烷基)或(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。R⁵可为例如-C1、-F、氰基、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)NH₂、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

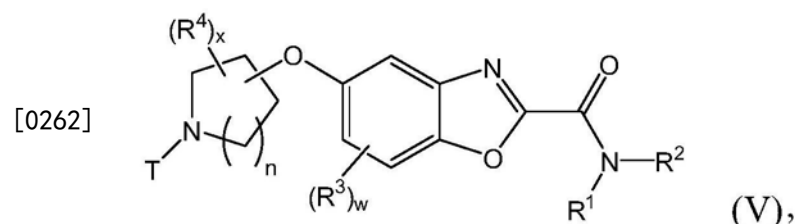
基。在另一个实施方案中,  部分为3,4-二卤代苯基。

[0258] 在本发明披露的具有结构式(I)-(IV)的化合物的另一个实施方案中, 由“A”表示的环系为杂芳基。例如, 在某些实施方案中, 由“A”表示的环系为吡啶基、噻吩基或呋喃基。在一个实施方案中, 当“A”环系为杂芳基时, Q为任选取代有氧代, 和任选取代有一个或多个R¹⁶的-(C₀-C₃烷基)-。例如, Q可为具有单一氧代作为其唯一取代基的-(C₁-C₃烷基)-, 或者未取代的-(C₀-C₃烷基)-。在某些实施方案中, Q为-CH₂-; 单键; -S(O)₂-; -C(O)-或-CH(CH₃)-。

[0259] 在某些实施方案(例如, 当环系“B”为苯基且与环系“C”稠合, J不存在, Z为N, D为碳, q为2和p为1时)中, T不为-C(O)O-(C₀-C₆烷基)。

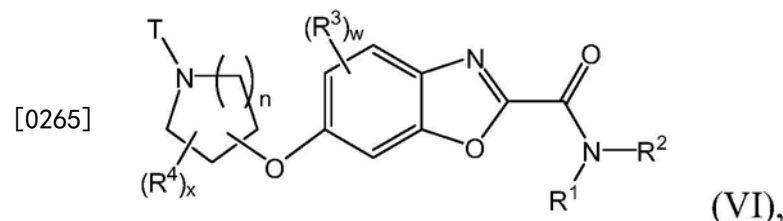
[0260] 在某些实施方案(例如, 当环系“B”为苯基且与环系“C”稠合, J不存在, Z为N, D为碳, q为2和p为1时)中, T不为-CH₂C(O)OH; -NH-CH₂-C(O)OH; -O-CH₂-C(O)OH; -CH₂-CH₂-C(O)OH; -CH=CH-C(O)OH; -N(C(O)CH₃)-CH₂-C(O)OH; =CH-C(O)OH或=CH-CH₂-CH₂-C(O)OH。

[0261] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中, 所述化合物具有结构式(V):



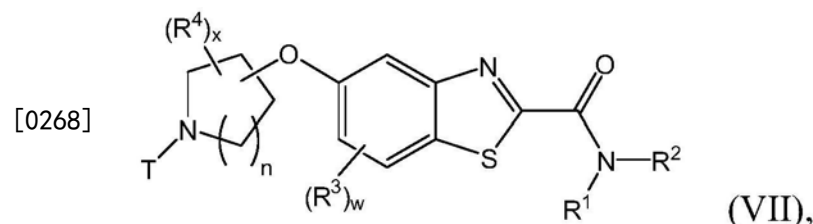
[0263] 其中n为1、2、3或4, 以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0264] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中, 所述化合物具有结构式(VI):



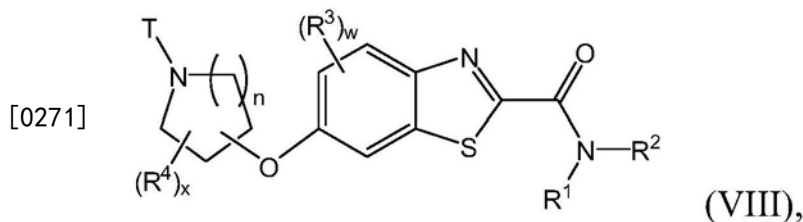
[0266] 其中n为1、2、3或4, 以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0267] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中, 所述化合物具有结构式(VII):



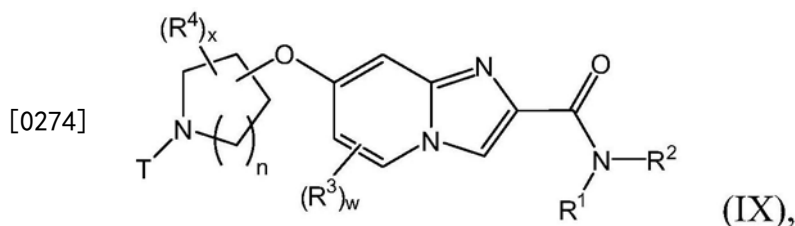
[0269] 其中n为1、2、3或4, 以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0270] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(VIII):



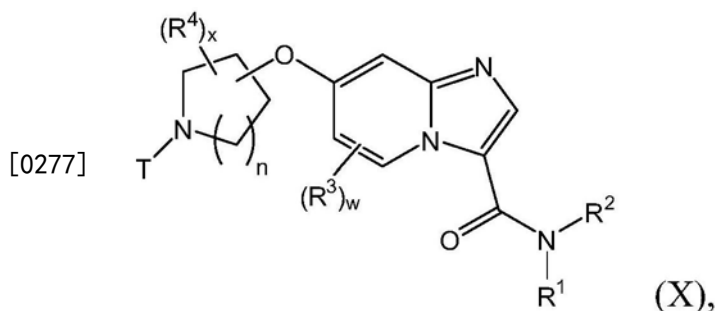
[0272] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0273] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(IX):



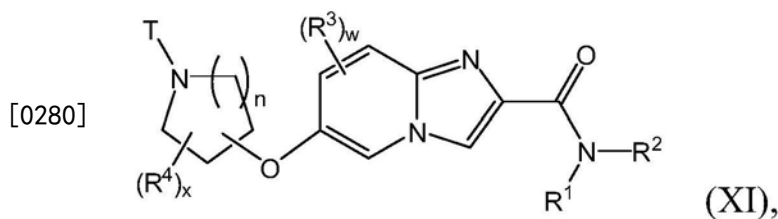
[0275] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0276] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(X):



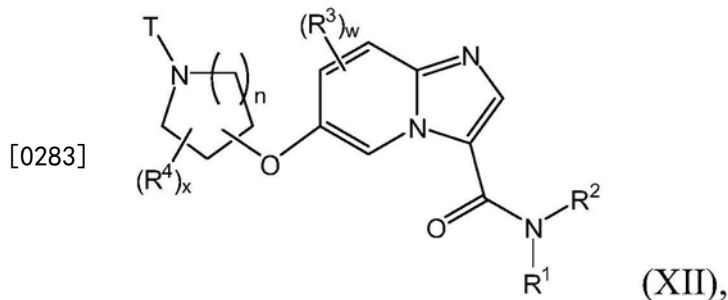
[0278] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0279] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(XI):



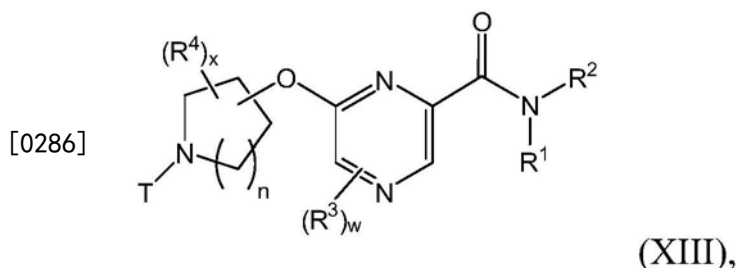
[0281] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0282] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(XII):



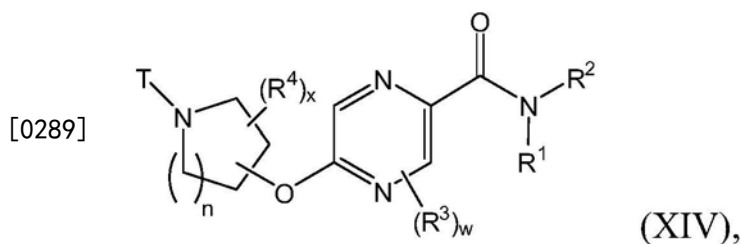
[0284] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)所述定义。

[0285] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XIII):



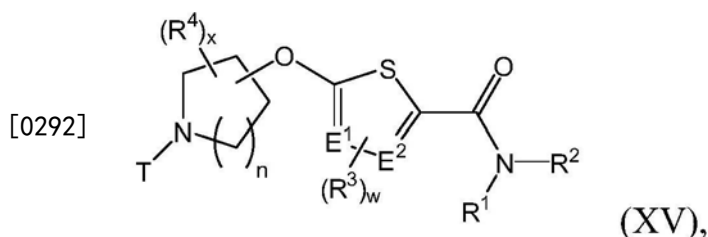
[0287] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

[0288] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XIV):



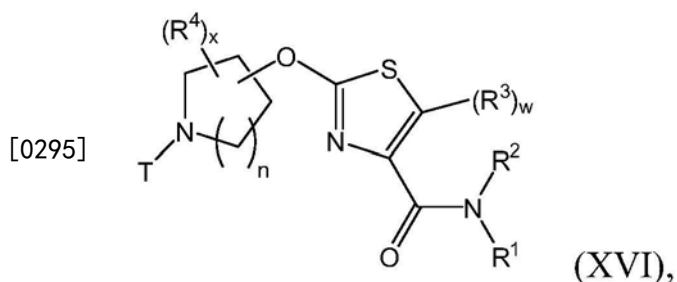
[0290] 其中n为1、2、3或4,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

[0291] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XV):



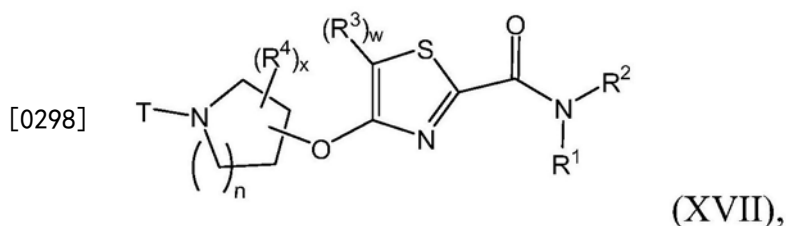
[0293] 其中n为1、2、3或4,w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。例如,在一个实施方案中,E¹为N以及E²为-CH-或-CR³。在另一个实施方案中,E¹为-CH-或-CR³-以及E²为N。

[0294] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XVI):



[0296] 其中n为1、2、3或4,w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

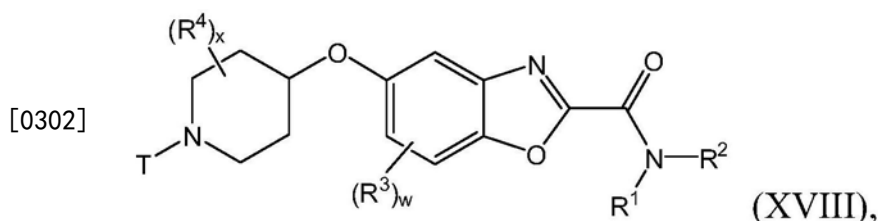
[0297] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XVII):



[0299] 其中n为1、2、3或4,w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

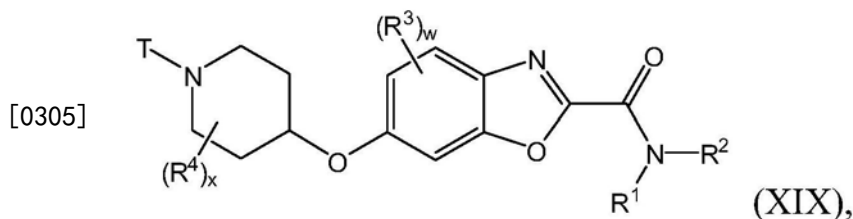
[0300] 在结构式(V)–(XVII)披露的化合物的某些实施方案中,n为1或2。例如,在一个实施方案中,n为2。在另一个实施方案中,n为1。

[0301] 例如,在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式(XVIII):



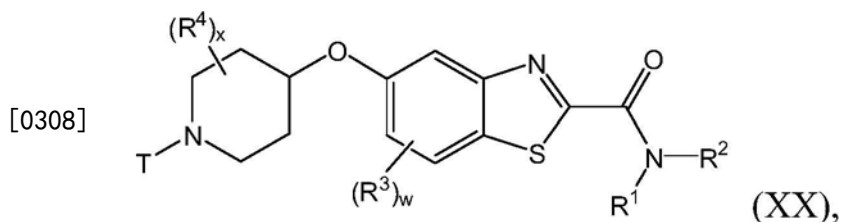
[0303] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0304] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XIX):



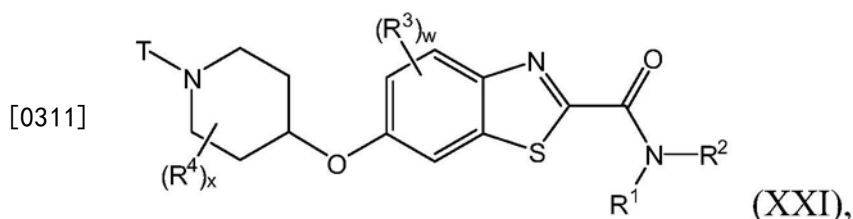
[0306] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0307] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XX):



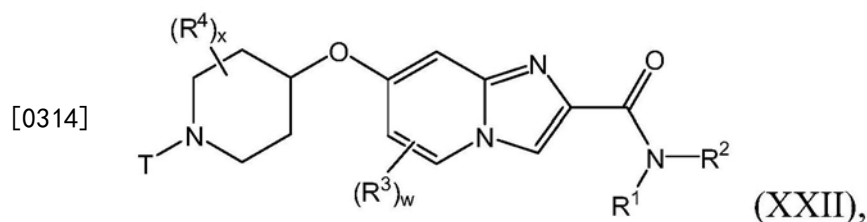
[0309] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0310] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXI):



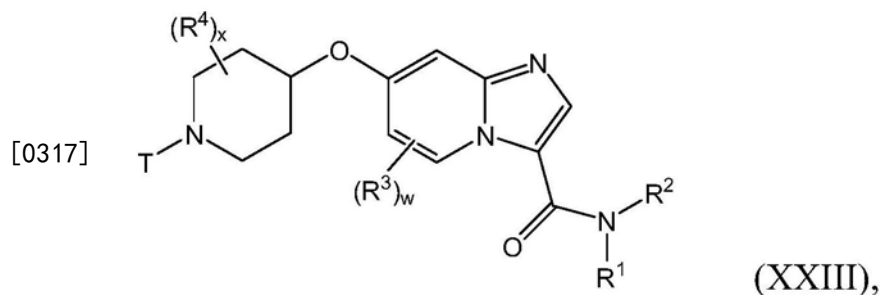
[0312] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0313] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXII):



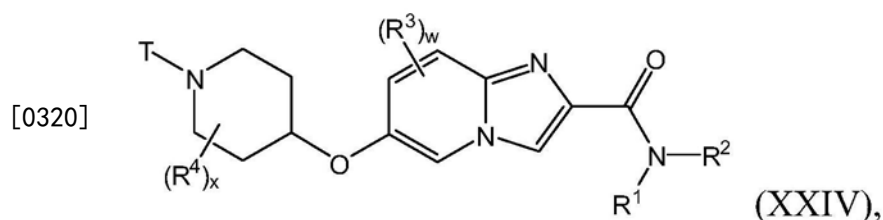
[0315] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0316] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXIII):



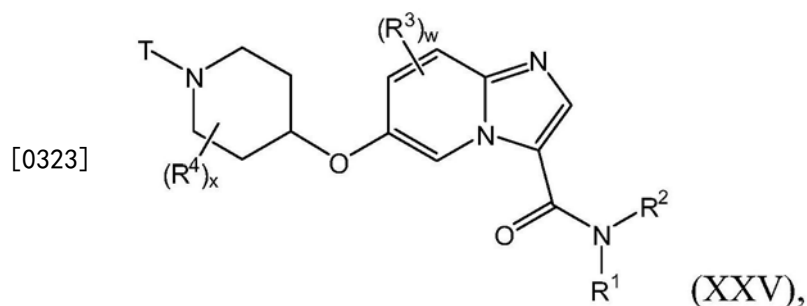
[0318] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0319] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXIV):



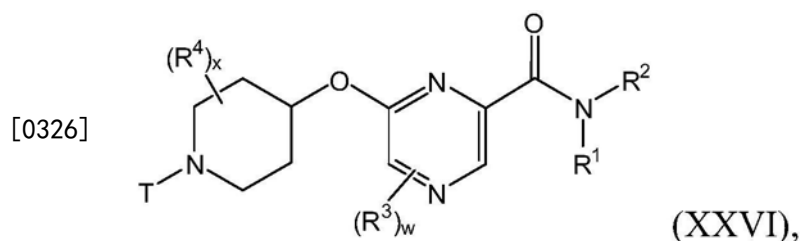
[0321] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0322] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXV):



[0324] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

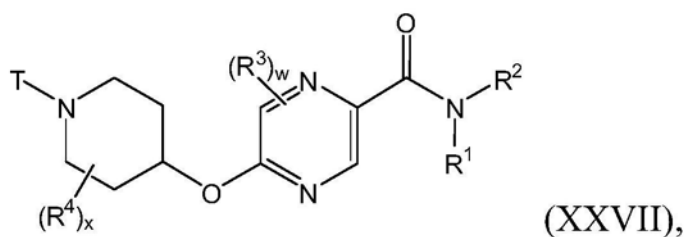
[0325] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXVI):



[0327] 其中所有变量如上面对结构式(I)–(IV)所述定义。

[0328] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式(XXVII):

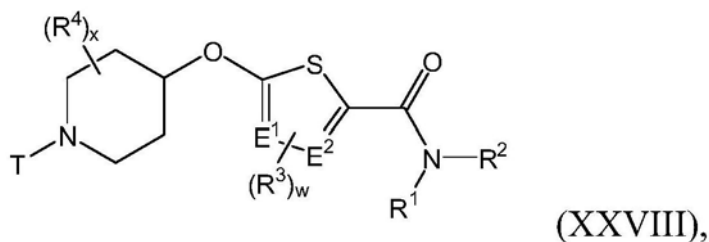
[0329]



[0330] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

[0331] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXVIII) :

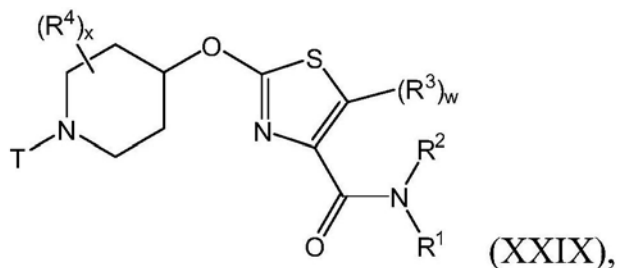
[0332]



[0333] 其中w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。在一个实施方案中,E¹为-CH-或-CR³-,以及E²为N。在另一个实施方案中,E¹为N以及E²为-CH-或-CR³-。

[0334] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXIX) :

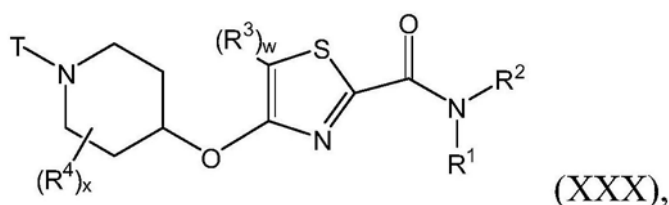
[0335]



[0336] 其中w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

[0337] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXX) :

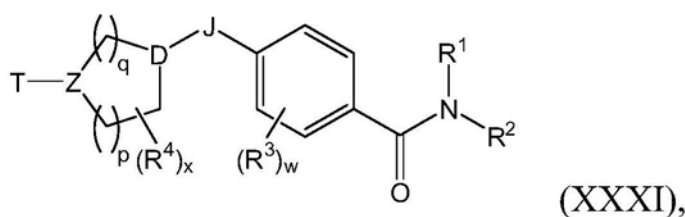
[0338]



[0339] 其中w为0或1,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

[0340] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXXI) :

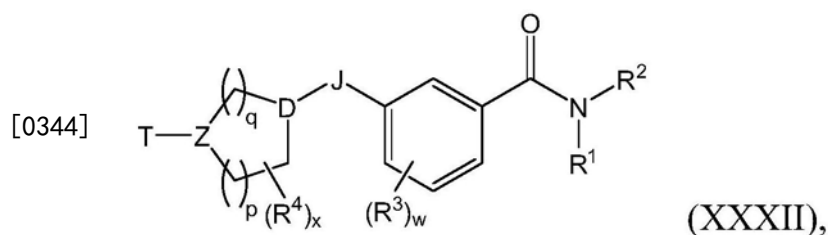
[0341]



[0342] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中,J为-C

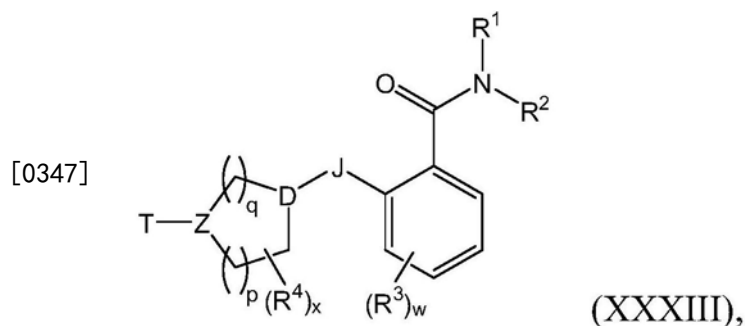
(O)-, Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C以及D为N。在另一该实施方案中, J为-C(O)-, Z为N以及D为N。在又一该实施方案中, J为-N(R³⁸)-C(O)- (例如, -NH-C(O)-), Z为N以及D为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0343] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中, 所述化合物具有结构式 (XXXII):



[0345] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中, J为-C(O)-, Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C以及D为N。在另一该实施方案中, J为-C(O)-, Z为N以及D为N。在又一该实施方案中, J为-N(R³⁸)-C(O)- (例如, -NH-C(O)-), Z为N以及D为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

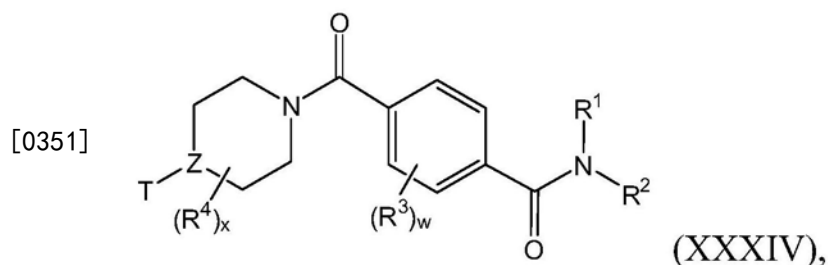
[0346] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中, 所述化合物具有结构式 (XXXIII):



[0348] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中, J为-C(O)-, Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C以及D为N。在另一该实施方案中, J为-C(O)-, Z为N以及D为N。在又一该实施方案中, J为-N(R³⁸)-C(O)- (例如, -NH-C(O)-), Z为N以及D为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

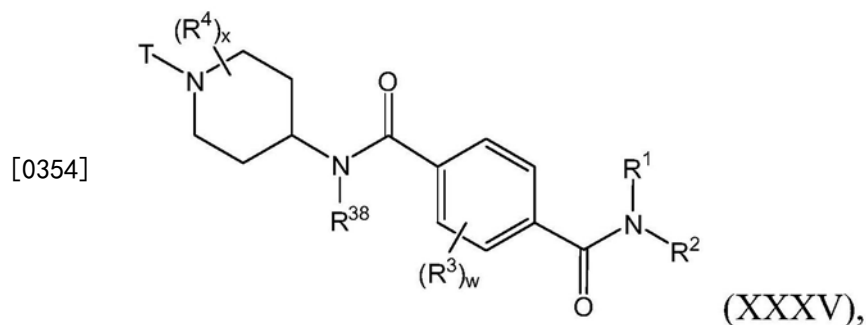
[0349] 在根据结构式 (XXXI) - (XXXIII) 的某些实施方案中, p和q的和为2或3。例如, 在一个实施方案中, p和q的和为2 (例如, p为1以及q为1)。在另一个实施方案中, p和q的和为3 (例如, p为1以及q为2)。

[0350] 例如, 在本发明披露的化合物的一个实施方案中, 所述化合物具有结构式 (XXXIV):



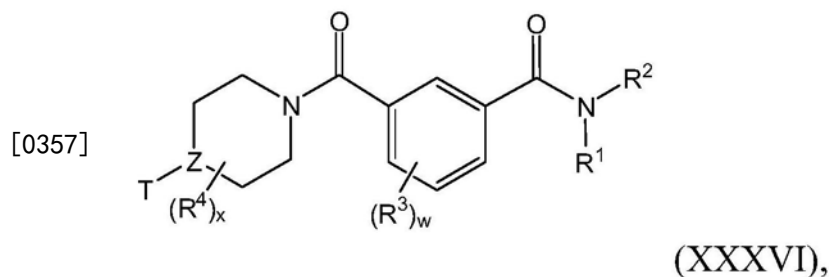
[0352] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中, Z为N。在另一该实施方案中, Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0353] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中, 所述化合物具有结构式 (XXXV):



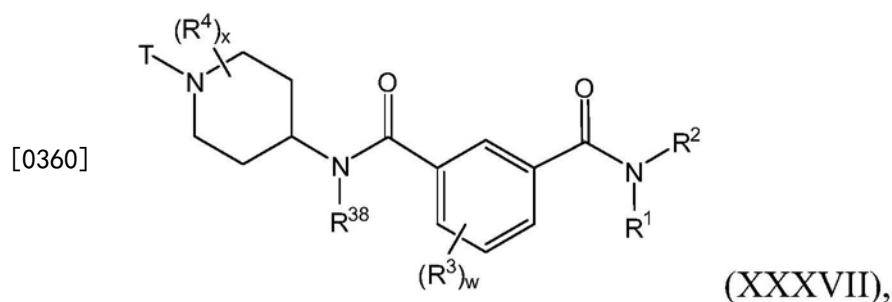
[0355] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

[0356] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXXVI) :



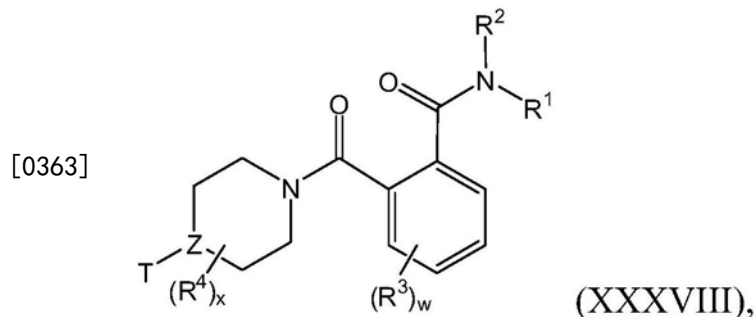
[0358] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中,Z为N。在另一该实施方案中,Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0359] 例如,在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXXVII) :



[0361] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

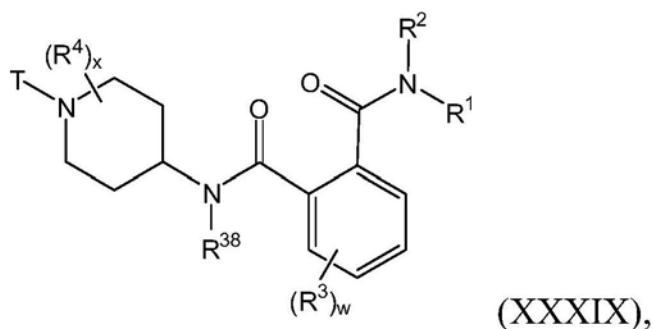
[0362] 例如,在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXXVIII) :



[0364] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。在一个该实施方案中,Z为N。在另一该实施方案中,Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0365] 在本发明披露的化合物的另一实施方案中,所述化合物具有结构式 (XXXIX) :

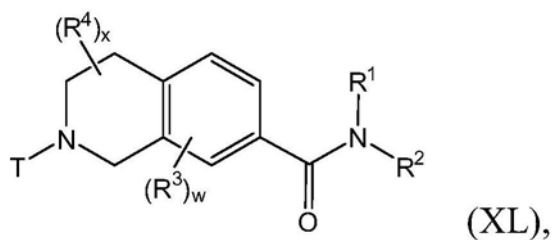
[0366]



[0367] 其中所有变量如上面对结构式 (I) – (IV) 所述定义。

[0368] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XL) :

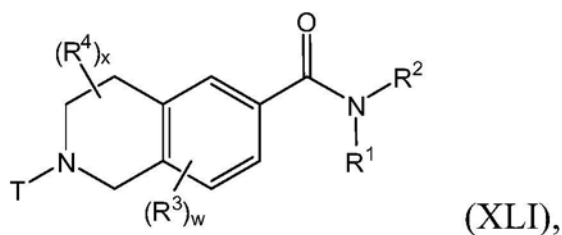
[0369]



[0370] 其中所有变量如上面对结构式 (I) – (IV) 所述定义。

[0371] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XLI) :

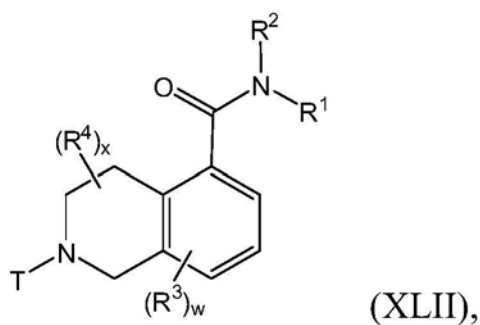
[0372]



[0373] 其中所有变量如上面对结构式 (I) – (IV) 所述定义。

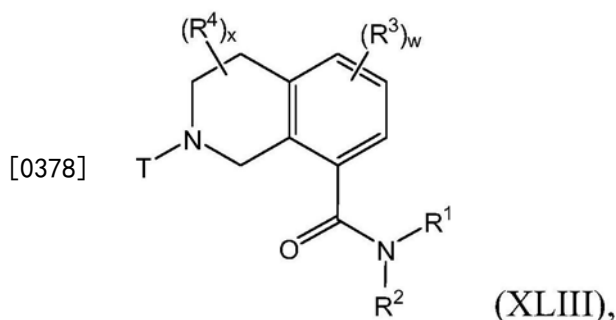
[0374] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XLII) :

[0375]



[0376] 其中所有变量如上面对结构式 (I) – (IV) 所述定义。

[0377] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中,所述化合物具有结构式 (XLIII) :



[0379] 其中所有变量如上面对结构式 (I) - (IV) 所述定义。

[0380] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (XLIII) 的化合物的某些实施方案中, R^1 为 H、- (C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基) 或 -C(O)O-(C₁-C₄烷基), 以及 R^2 为 -Hca、-Cak-N(R⁹)-G-R²² 或 - (C₂-C₈烷基)-N(R⁹)-R²⁴, 其中所述 (C₂-C₈烷基) 中的一个或两个 (例如, 非相邻的) 碳任选被 -O-、-S- 或 -N(R⁹)- 代替, 以及 R^{24} 为 -R²³、-G-R²³ 或 -C(O)O-(C₁-C₆烷基), 条件是所述 (C₂-C₈烷基) 中的两个相邻的碳不被 -O- 代替。例如, 在一个实施方案中, R^1 为 H、- (C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基) 或 -C(O)O-(C₁-C₄烷基), 以及 R^2 为 -Hca。

[0381] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的某些实施方案中, R^1 为 -H。在其它实施方案中, R^1 为 (C₁-C₄烷基), 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0382] 在本发明披露的任何结构式 (I) - (XLIII) 化合物的某些实施方案中, R^2 为 -Hca。在某些实施方案中, R^2 为任选取代的单环杂环烷基。

[0383] 在本发明披露的任何结构式 (I) - (XLIII) 化合物中的某些中, R^2 为 - (任选取代的氮杂环丁烷基)、- (任选取代的吡咯烷基)、- (任选取代的哌啶基) 或 - (任选取代的氮杂环庚烷基)。例如, R^2 可为 - (任选取代的哌啶基) 或 - (任选取代的吡咯烷基)。在一个实施方案中, R^2 为 - (任选取代的哌啶基)。在另一个实施方案中, R^2 为 - (任选取代的吡咯烷基)。

[0384] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的某些具体实施方案中, R^2 为 - (任选取代的氮杂环丁烷-3-基)、- (任选取代的哌啶-4-基)、- (任选取代的吡咯烷-3-基) 或 - (任选取代的氮杂环庚烷-4-基)。例如, 在一个实施方案中, R^2 为 - (任选取代的哌啶-4-基)。在另一个实施方案中, R^2 为 - (任选取代的吡咯烷-3-基)。

[0385] 在本发明披露的具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的某些实施方案中, 上述的氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和氮杂环庚烷基 R^2 部分在它们的 1-位被取代。例如, 在一个实施方案中, R^2 在它的 1-位取代有 - (C₀-C₃烷基)-Ar 或 - (C₀-C₃烷基)-Het, 例如 - (未取代的 C₀-C₃烷基)-Ar 或 - (未取代的 C₀-C₃烷基)-Het。例如, 在一个具体实施方案中, 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的 1-位取代有任选取代的苄基或任选取代的苯基。在另一个实施方案中, 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的 1-位取代有苄基 (取代有吸电子基团); 或取代有吡啶基甲基 (任选取代有吸电子基团)。例如, 所述苄基或吡啶基甲基可取代有选自以下的吸电子基团: 卤素、氰基、- (C₁-C₄氟烷基)、-O- (C₁-C₄氟烷基)、-C(O)- (C₀-C₄烷基)、-C(O)O- (C₀-C₄烷基)、-C(O)N (C₀-C₄烷基) (C₀-C₄烷基)、-S(O)₂O- (C₀-C₄烷基)、NO₂ 和 -C(O)-Hca, 其中所述 Hca 包含与 -C(O)- 结合的氮原子, 其中烷基、氟烷基或杂环烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。在其它实施方案中, 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的 1-位取代有未取代的苄基或未取代的苯基。

[0386] 在本申请披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有任选取代的吡啶基甲基、任选取代的呋喃基甲基、任选取代的噻吩基甲基、任选取代的噁唑基甲基或任选取代的咪唑基甲基。例如,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分可取代有未取代的吡啶基甲基、未取代的呋喃基甲基、未取代的噻吩基甲基、未取代的噁唑基甲基或未取代的咪唑基甲基。在其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分可取代有如上所述的取代有吸电子基团的吡啶基甲基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基或咪唑基甲基。

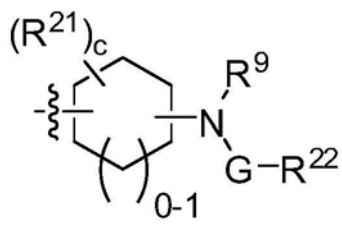
[0387] 在本申请披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的某些实施方案中,所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有-L-Ar或-L-Het,其中Ar和Het可为例如如上面对-(C₀-C₃烷基)-Ar或-(C₀-C₃烷基)-Het所述。在一个该实施方案中,L为-C(O)-NR⁹-,例如-C(O)-NH-。

[0388] 在本发明披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的其它实施方案中,所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有-C(O)-O(C₀-C₆烷基)、-C(O)-Het、-C(O)-Ar、-S(O)₂-Het、-S(O)₂-Ar或-S(O)₂-O(C₀-C₆烷基),其中Ar和Het可为例如如上面对-(C₀-C₃烷基)-Ar或-(C₀-C₃烷基)-Het所述。在一个实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有-C(O)-Het或-C(O)-Ar;在另一个实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有-S(O)₂-Het或-S(O)₂-Ar。例如,在某些实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有任选取代的苯甲酰基(例如,如上所述取代有吸电子基团);或取代有任选取代的吡啶-3-甲基(nicotinyl)、吡啶-4-甲基(isonicotinyl)或吡啶-2-甲基(picolinyl)(例如,如上所述任选取代有吸电子基团)。在其它实施方案中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基 R^2 部分在它的1-位取代有未取代的苯甲酰基;或未取代的吡啶-3-甲酰基(nicotinoyl)、吡啶-4-甲酰基(isonicotinoyl)或吡啶-2-甲酰基(picolinoyl)。

[0389] 在某些实施方案中, R^2 为任选取代的桥连的氮杂环烷基或二氮杂环烷基,例如,桥连氮杂二环己基、桥连氮杂二环庚基、桥连氮杂二环辛基、桥连二氮杂二环己基、桥连二氮杂二环庚基或桥连二氮杂二环辛基。该 R^2 部分的具体实例包括任选取代的氮杂二环[2.2.2]辛基、任选取代的氮杂二环[3.2.1]辛基和任选取代的2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基。

[0390] 当 R^2 为桥连氮杂环烷基或二氮杂环烷基时,它可如上面对氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和氮杂环庚烷基 R^2 部分所述被取代。例如,桥连氮杂环烷基或二氮杂环烷基 R^2 部分可取代(例如,在氮处)有如上所述的-(C₀-C₃烷基)-Ar、-(C₀-C₃烷基)-Het、-L-Ar、-L-Het、-C(O)-O(C₀-C₆烷基)、-C(O)-Het、-C(O)-Ar、-S(O)₂-Het、-S(O)₂-Ar或-S(O)₂-O(C₀-C₆烷基)。

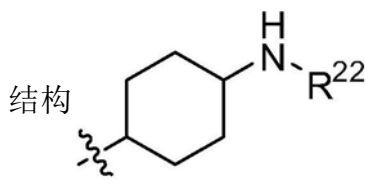
[0391] 在具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的某些实施方案中, R^2 为如上所述的-Cak-N(R⁹)-G-R²²。例如,在披露的化合物的一个实施方案中, R^2 具有结构



其中c为0、1、2、3或4,以及每个R²¹独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆

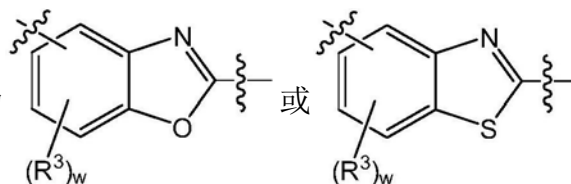
卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代。在本发明披露的化合物的某些实施方案中,每个R²¹独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。例如,在一个实施方案中,每个R²¹为-(C₁-C₃烷基)、-(C₁-C₃卤代烷基)、-(C₀-C₃烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₃烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₃烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代,其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₂烷基)、-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₀-C₂烷基)-L-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-NR⁹(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-O-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-C(O)-(C₀-C₂烷基)和-(C₀-C₂烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在某些实施方案中,c为1或2。在其它实施方案中,c为0。在某些实施方案中,R⁹为H。在某些实施方案中,G为单键。在本发明披露的化合物的某些实施方案中,R²²不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在本发明披露的化合物的某些实施方案中,R²³不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。

[0392] 在具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的一个实施方案中,R²具有



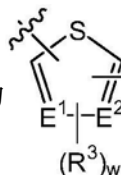
[0393] 在具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物的某些实施方案中,R²为-(C₂-C₈烷基)-N(R⁹)-R²⁴,其中所述(C₂-C₈烷基)中的一个或两个碳任选被-O-或-N(R⁹)-代替,以及R²⁴为-R²³、-GR²³或-C(O)O-(C₁-C₆烷基)。在某些实施方案中,所述(C₂-C₈烷基)未取代且碳不被-O-或-N(R⁹)-代替。例如,在一个实施方案中,R²为-CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁹)-R²⁴或-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁹)-R²⁴。在其它实施方案中,所述(C₂-C₈烷基)被取代和/或一个或两个碳被-O-或-N(R⁹)-代替。例如,在一个实施方案中,R²为-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(R⁹)-R²⁴; -CH₂-CH(CH₃)-N(R⁹)-R²⁴;或-CH₂-CH₂-O-CH₂-C(O)-N(R⁹)-R²⁴。在某些实施方案中,R⁹为H。在某些实施方案中,R²⁴为Ar或Het。在某些实施方案中,R²⁴不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在某些实施方案中,所述(C₂-C₈烷基)为(C₂-C₅烷基)。

[0394] 在某些实施方案(例如,当环系“B”为



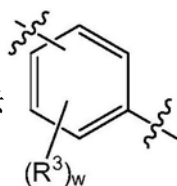
时)中,当 R^2 为氮杂二环烷基部分(例如,1-氮杂二环庚基、1-氮杂二环辛基、1-氮杂二环壬基或1-氮杂二环癸基)时, R^2 不在邻位(即,在与酰胺氮相邻的位置处)取代有 $-(C_0-C_4)-Het$ 。

[0395] 在某些实施方案(例如,当环系“B”为



时)中, R^2 不为苯并-、吡啶并-、嘧啶并-、吡嗪并-或哒嗪并-稠合的氮杂环烷基。在其它实施方案中, R^2 不为7-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基。在其它实施方案中, R^2 不为奎宁环-3-基部分。

[0396] 在某些实施方案(例如,当“B”表示

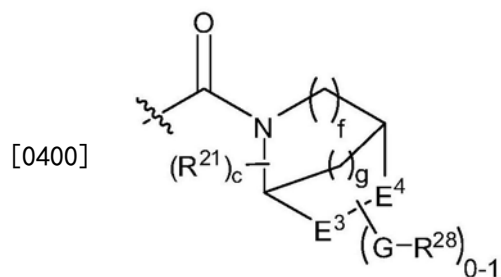


基部分或任选取代的任选环稠合的氮杂环丁烷-2-酮-3-基部分。在一个实施方案中, R^2 不为氧取代的杂环烷基。

[0397] 在本发明披露的化合物的某些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们连接的氮(即,甲酰胺的氮)组合起来形成Hca。 R^1 、 R^2 和所述氮可组合起来形成例如任选取代的单环氮杂环烷基或二环氮杂环烷基,例如哌啶、吡咯烷、哌嗪或咪唑烷。在其它实施方案中, R^1 和 R^2 组合起来形成任选取代的桥连氮杂环烷基或二氮杂环烷基,例如,桥连氮杂二环己基、桥连氮杂二环庚基、桥连氮杂二环辛基、桥连二氮杂二环己基、桥连二氮杂二环庚基或桥连二氮杂二环辛基。该 R^2 部分的具体实例包括氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基和2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基。

[0398] 当 R^1 、 R^2 和所述氮组合起来形成Hca时,Hca可如上面对氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和氮杂环庚烷基 R^2 部分所述取代。例如,杂环烷基可取代有如上所述的 $-(C_0-C_3\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-Het$ 、 $-L-Ar$ 、 $-L-Het$ 、 $-C(O)-O(C_0-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)-Het$ 、 $-C(O)-Ar$ 、 $-S(O)_2-Het$ 、 $-S(O)_2-Ar$ 或 $-S(O)_2-O(C_0-C_6\text{烷基})$ 。当 R^1 和 R^2 组合起来形成二氮杂环烷基时,它可在氮原子处被取代。

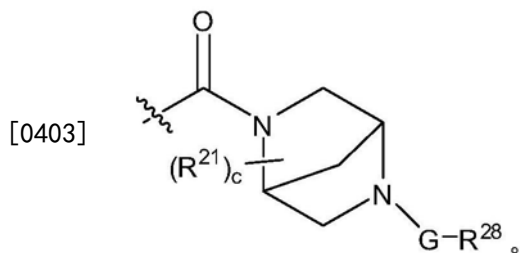
[0399] 例如,在某些实施方案中, $-C(O)-NR^1R^2$ 部分为



[0401] 其中 f 为0或1; g 为0、1或2; c 为0、1、2、3或4; R^{28} 为Ar或Het; E^3 为NH、被 c 个 R^{21} 中的一

个取代的N、被所述-G-R²⁸取代的N、CH₂、被c个R²¹中的一个取代的CH、被所述-G-R²⁸取代的CH或被c个R²¹中的一个和所述-G-R²⁸取代的C；以及E⁴为不存在、NH、被c个R²¹中的一个取代的N、被所述-G-R²⁸取代的N、CH₂、被c个R²¹中的一个取代的CH、被所述-G-R²⁸取代的CH或被c个R²¹中的一个和所述-G-R²⁸取代的C，条件是E³和E⁴不同时为N。当g为0时，R¹、R²和所述氮组合起来形成单环氮杂环烷基或二氮杂环烷基。在其它实施方案中，当g为1或2时，R¹、R²和所述氮组合起来形成桥连二环氮杂环烷基或二氮杂环烷基。所述c个R²¹部分可位于氮杂环烷基或二氮杂环烷基环系上的任何位置处。每个R²¹独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak、-(C₀-C₆烷基)-Hca、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN，以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代。在本发明披露的化合物的某些实施方案中，每个R²¹独立选自-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)（例如，二氟甲基和三氟甲基等）、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN，以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代，其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基)，以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。例如，在一个实施方案中，每个R²¹为-(C₁-C₃烷基)、-(C₁-C₃卤代烷基)、-(C₀-C₃烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₃烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₃烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN，以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代，其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₂烷基)、-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₀-C₂烷基)-L-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-NR⁹-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-O-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-C(O)-(C₀-C₂烷基)和-(C₀-C₂烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂烷基)，以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在某些实施方案中，c为1或2。在其它实施方案中，c为0。在某些实施方案中，G为单键、CH₂或C(O)。在本发明披露的化合物的某些实施方案中，R²⁸不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在一个实施方案中，R²⁸为取代有0-3个选自下列的取代基的单环芳基或者杂芳基：卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)和NO₂，其中每个烷基不被进一步取代。所述-G-R²⁸部分当存在时在一些实施方案中可如下面对-G-R¹⁷所述。

[0402] 例如，在某些实施方案中，所述-C(O)-NR¹R²部分为



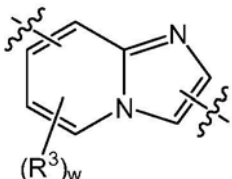
[0404] 在具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化合物中，在环系“B”上取代基的数目w为0、1、2或3。例如，在一个实施方案中，w为0、1或2。在另一个实施方案中，w为0。在其它

实施方案中, w 至少为 1, 以及至少一个 R^3 选自卤素、氰基、 $-(C_1-C_4\text{氟烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{氟烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中所述 Hca 包含与 $-C(O)-$ 结合的氮原子, 其中烷基、氟烷基或杂环烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。例如, 在某些实施方案中, 至少一个 R^3 为卤素 (例如, 氯) 或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ (例如, 甲基、乙基或丙基)。在某些实施方案中, R^3 在“B”环系的 6-元芳族环上 J 部分的间位处取代。

[0405] 在具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的某些实施方案中, 每个 R^3 独立选自 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ (例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)O_2R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-L$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-O$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)-(C_0-C_6\text{烷基})$ 和 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)O_2-(C_0-C_6\text{烷基})$, 以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^3 为 $-(C_1-C_3\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_3\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-L-R^7$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-NR^8R^9$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-OR^{10}$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-C(O)R^{10}$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})-S(O)O_2R^{10}$ 、卤素、 $-NO_2$ 和 $-CN$, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自 H 、 $-(C_1-C_2\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_2\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-L$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-O$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-C(O)-(C_0-C_2\text{烷基})$ 和 $-(C_0-C_2\text{烷基})-S(O)O_2-(C_0-C_2\text{烷基})$, 以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。例如, 在某些实施方案中, 每个 R^3 为卤素 (例如, 氯) 或 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ (例如, 甲基、乙基或丙基)。

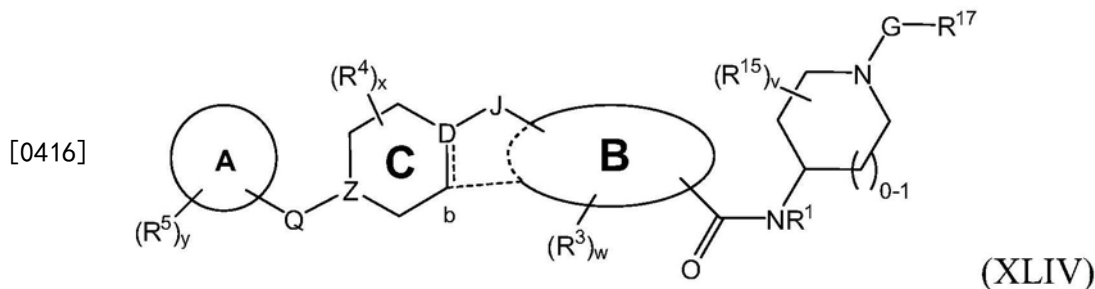
[0406] 在具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的某些实施方案中, w 至少为 1, 以及至少一个 R^3 为 $-NR^8R^9$ 。例如, 在一个实施方案中, w 为 1。在某些该实施方案中, R^3 在“B”环系的 6-元芳族环上 J 部分的间位处取代。

[0407] 在具有结构式 (I) - (XLIII) 中的任何结构式的化合物的其它实施方案中, w 至少为 1, 以及至少一个 R^3 为 $-(C_0-C_3\text{烷基})-Y^1-(C_1-C_3\text{烷基})-Y^2-(C_0-C_3\text{烷基})$, 其中每个 Y^1 和 Y^2 独立地为 L 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^9$ 。例如, 在一个实施方案中, w 为 1。在某些该实施方案中, R^3 在“B”环系的 6-元芳族环上 J 部分的间位处取代。在一个具体实施方案中, R^3 为 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(O)-OCH_3$ 。

[0408] 在环系“B”为  的某些实施方案中, 中心咪唑并 [1,2-a] 吡啶环系的咪唑并部分 (imidazo portion) 除甲酰胺取代基之外无其他取代基。

在另一个实施方案中, 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶核的 2-位 R^3 不为 $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-基})$; $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(6,7\text{-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基})$; $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(6,7,8,9\text{-四氢-5H-环庚并[b]吡啶-9-基})$; $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(2,3\text{-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基})$; $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(3,4\text{-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-4-基})$; 或 $-(C_1\text{烷基})-N(R^8)-(6,7,8,9\text{-四氢氧杂环庚三烯并[3,2-b]吡啶-9-基})$ 。在另一个实施方案中, 所述化合物不具有这样的两个 R^3 部分, 所述两个 R^3 部分包含 Ar 或 Het 作为每一部分的结构的一部分。在另一个实施方案中,

[0415] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (XLIV):



[0417] 其中Q和G各自独立地为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{16})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{16})_2-$ 、L (例如, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 或 $-\text{NR}^9-\text{C}(\text{O})-$) 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$; v为0、1、2、3或4; 每个 R^{15} 独立选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_0-2\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的两个 R^{15} 任选组合起来形成氧代; R^{17} 为Het或Ar, 以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (XLI) 中的任何结构式所述定义。在一个实施方案中, Q为单键。在另一个实施方案中, Q为 $-\text{CH}_2-$ 。在其它实施方案中, Q为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。在某些实施方案中, G为 $-\text{CH}_2-$ 。在其它实施方案中, G为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。在其它实施方案中, G为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。在其它实施方案中, G为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 。上面列举的Q和G部分可以以任何可能的组合组合起来。例如, 在一个实施方案中, Q为单键以及G为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。如上所述, 在某些实施方案中, 由“A”表示的环系为芳基或者杂芳基。在一个实施方案中, 由“A”表示的环系取代有一个或多个如上所述的吸电子基团。在另一个实施方案中, R^{17} 取代有一个或多个如上所述的吸电子基团。在某些实施方案中, 由“A”表示的环系、 R^{17} 或者上述二者都不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。在某些实施方案中, 与 $-\text{G}-\text{R}^{17}$ 结合的氮杂环烷基为哌啶基; 在其它实施方案中, 它是吡咯烷基。

[0418] 在本发明披露的具有结构式 (XLIV) 的化合物中, v为0、1、2、3或4。在一个实施方案中, v为0、1、2或3。例如, v可为0, 或者可为1或2。

[0419] 在本发明披露的具有结构式 (XLIV) 的化合物的某些实施方案中, 两个 R^{15} 基团组合起来形成氧代。所述氧代可例如结合在氮杂环烷基环的氮的 α 位。在其它实施方案中, 两个 R^{15} 基团不组合起来形成氧代。

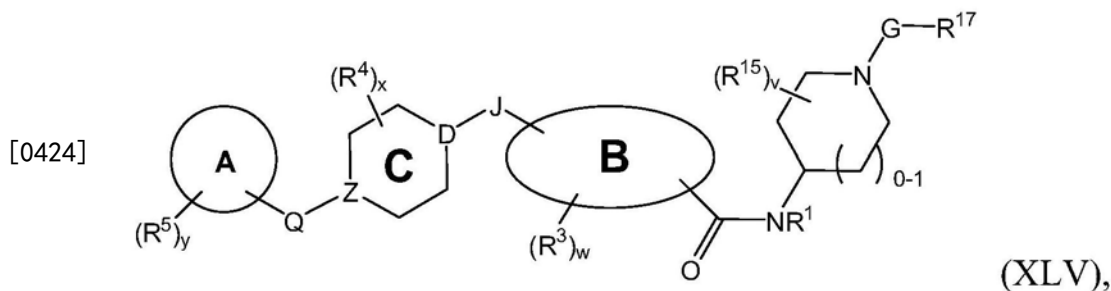
[0420] 在本发明披露的具有结构式 (XLIV) 的化合物的某些实施方案中, 当v为4时, 并非所有的四个 R^{15} 部分均为 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。

[0421] 在本发明披露的具有结构式 (XLIV) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^{15} 独立选自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基})$ (例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_0-2\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的两个 R^{15} 任选组合起来形成氧代, 其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自H、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{L}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{O}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_0-2-$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烷基})$, 以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。例如, 在一个实施方案中, 每个 R^{15} 为 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{卤代烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-\text{L}-\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_0-2\text{R}^{10}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{CN}$, 以及在同一个碳上的两个 R^{15} 任选组合起来形成

氧代,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自H、-(C₁-C₂烷基)、-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₀-C₂烷基)-L-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-NR⁹(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-O-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-C(O)-(C₀-C₂烷基)和-(C₀-C₂烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在一些实施方案中,一个 R^{15} 为-C(O)NR⁹R⁷,其可例如结合在哌啶氮的 α 位,或者结合在与-N(R¹)-连接的位置处。

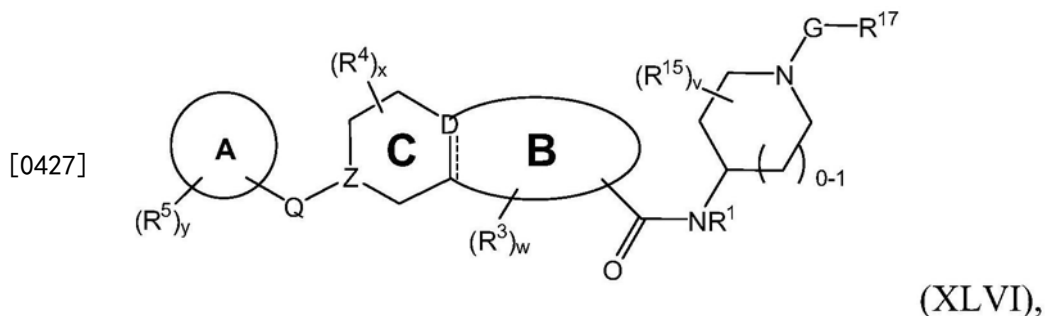
[0422] 在本发明披露的具有结构式(XLIV)的化合物的某些实施方案中, R^{17} 为未取代的芳基或者杂芳基。在其它实施方案中, R^{17} 的Ar或Het取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₆烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。例如,在一个实施方案中, R^{17} 的Ar或Het取代有1、2或3个独立选自以下的取代基:-(C₁-C₃烷基)、-(C₁-C₃卤代烷基)、-(C₀-C₃烷基)-L-R⁷、-(C₀-C₃烷基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₃烷基)-OR¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₃烷基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^{10} 独立选自H、-(C₁-C₂烷基)、-(C₁-C₂卤代烷基)、-(C₀-C₂烷基)-L-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-NR⁹(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-O-(C₀-C₂烷基)、-(C₀-C₂烷基)-C(O)-(C₀-C₂烷基)和-(C₀-C₂烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂烷基),以及其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团。在某些实施方案中, R^{17} 取代有1、2或3个选自以下的取代基:卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca。 R^{17} 可取代有例如一个该取代基或两个该取代基。

[0423] 例如,在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XLV):



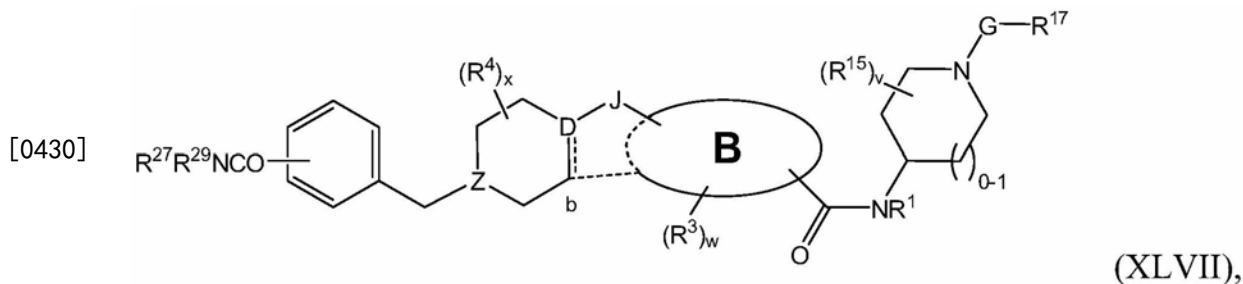
[0425] 其中所有变量如上面对于结构式(I)-(XLIV)中的任何结构式所定义。

[0426] 在其它实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XLVI):



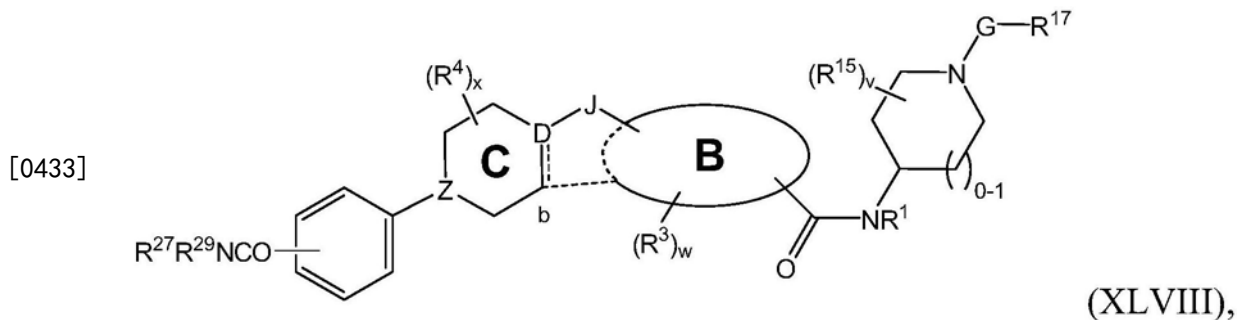
[0428] 其中所有变量如上面对于结构式(I)-(XLIV)中的任何结构式所定义。

[0429] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (XLVII) :



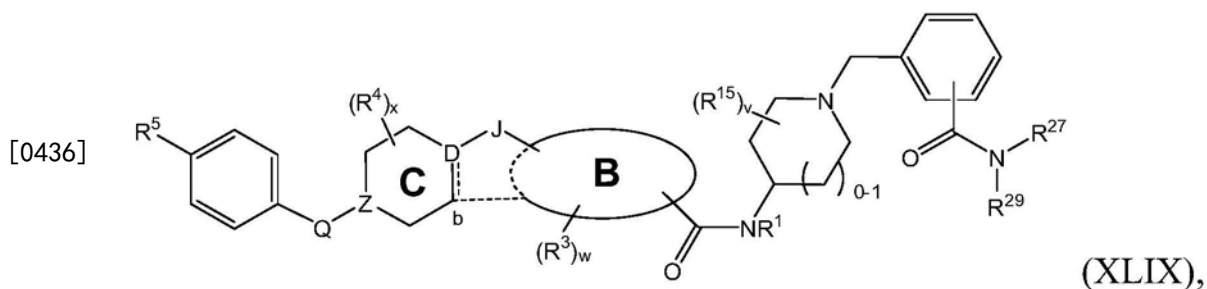
[0431] 其中 R^{27} 选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及 R^{29} 为-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代,或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 均为H。

[0432] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (XLVIII) :



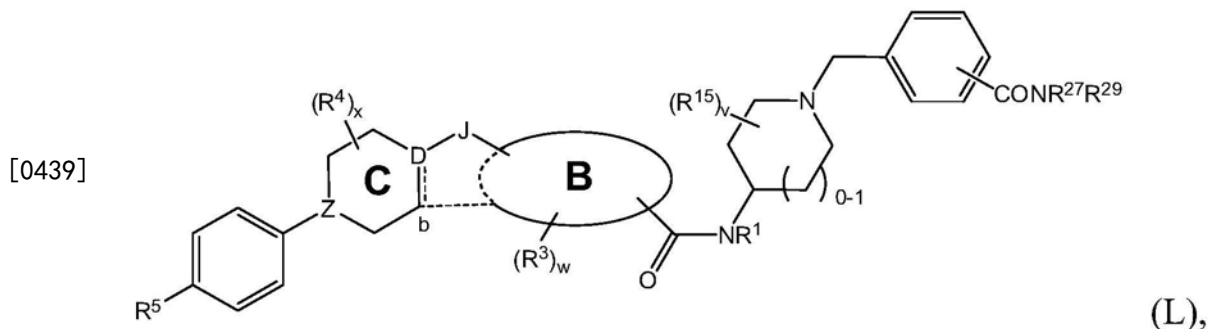
[0434] 其中 R^{27} 选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及 R^{29} 为-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代,或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 均为H。

[0435] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (XLIX) :



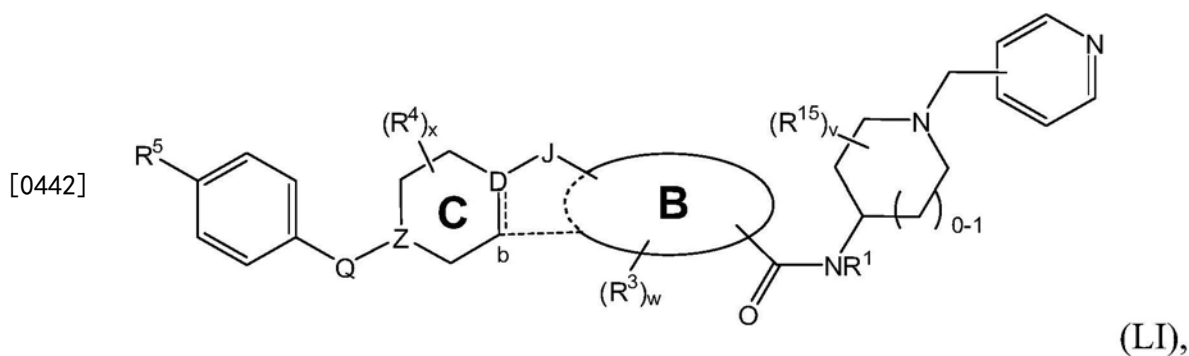
[0437] 其中 R^{27} 选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基) (例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及 R^{29} 为H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代,或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 均为H。

[0438] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(L):



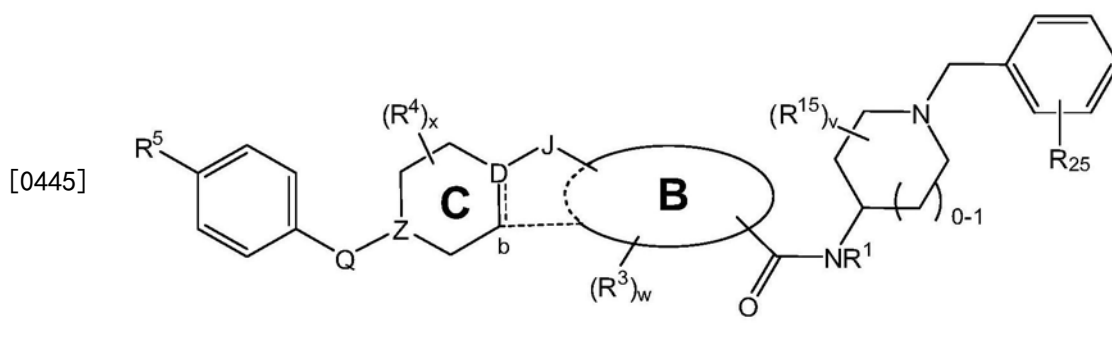
[0440] 其中 R^{27} 选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基) (例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及 R^{29} 为H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代,或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 均为H。

[0441] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LI):



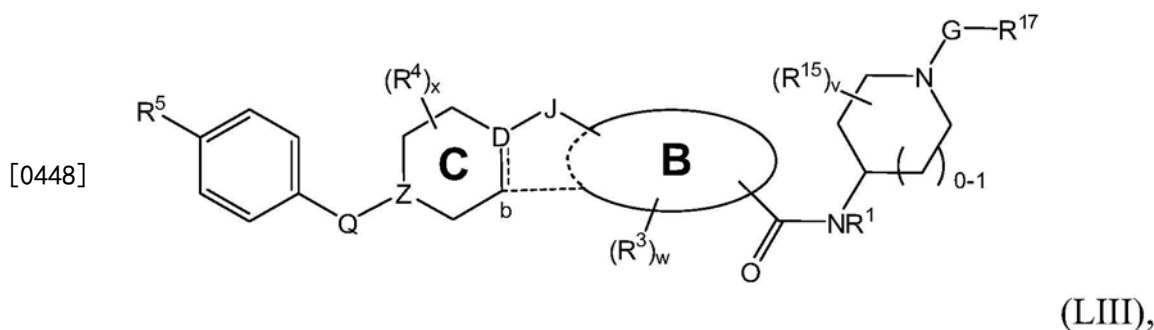
[0443] 其中所有变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。

[0444] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LII):



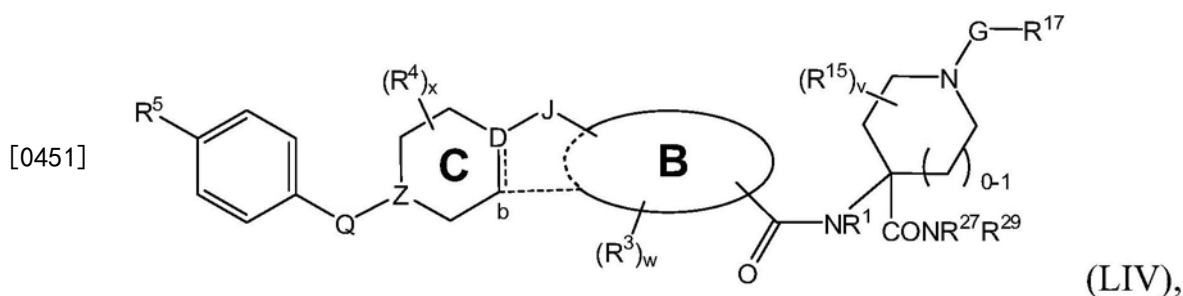
[0446] 其中 R^{25} 选自卤素、氰基、 $-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $C_0-C_4\text{烷基}$ 、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$ ，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与 $-C(O)-$ 结合，其中烷基或卤代烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代；以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。 R^{25} 可为例如 $-Cl$ 、 $-F$ 、氰基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

[0447] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(LIII)：



[0449] 其中G为 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$ 以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。

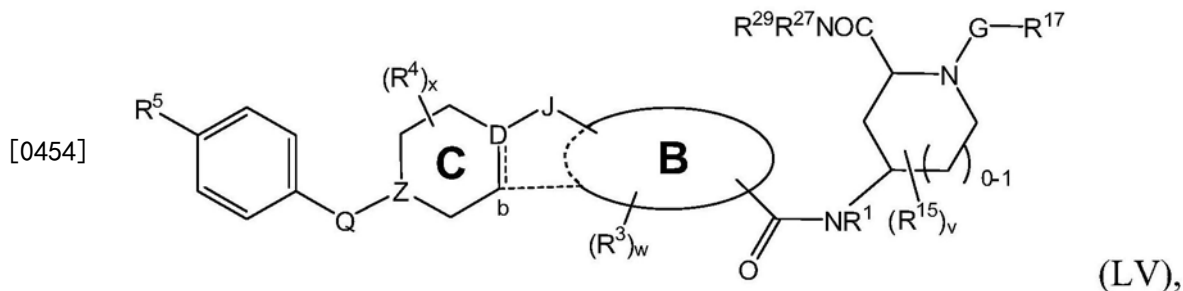
[0450] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(LIV)：



[0452] 其中 R^{27} 选自H、 $-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ （例如，二氟甲基和三氟甲基等）、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 、 $-L-(C_0-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-NR^9$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-O-(C_0-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-C(O)-(C_0-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-S(O)_{0-2}-(C_0-C_6\text{烷基})$ ，其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团，以及 R^{29} 为H、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-C(O)-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ ，其中 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代，或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca，以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中， R^{27} 和 R^{29} 均为H。在一些实施方案中，具有结构式(LIV)的化合物作为外消旋混合物或成比例混合物

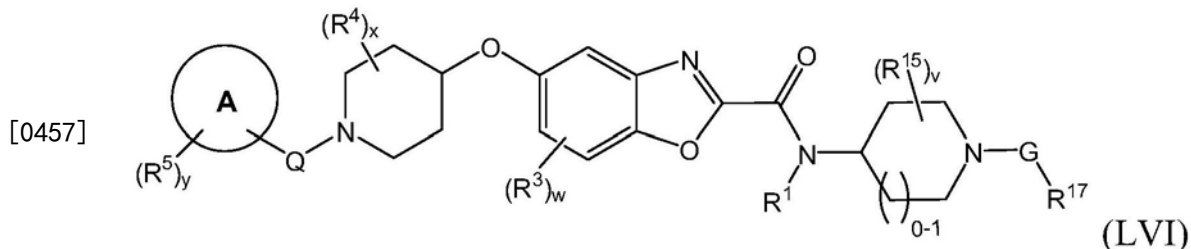
(scalemic mixture) 存在。在其它实施方案中,具有结构式 (LIV) 的化合物以对映体富集形式(例如作为基本上纯的立体异构体)存在。

[0453] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LV) :



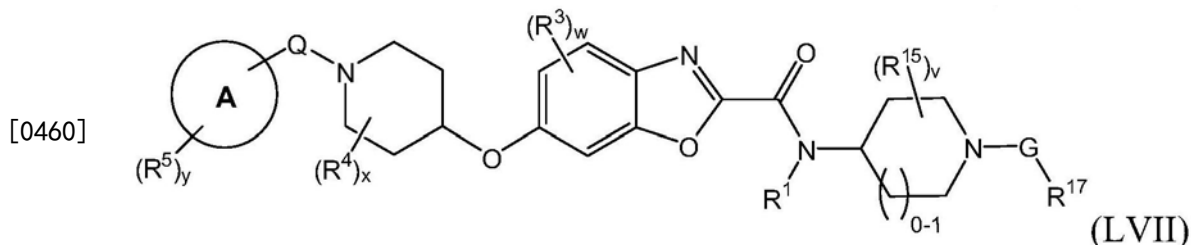
[0455] 其中 R^{27} 选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及 R^{29} 为H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-C(O)-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代,或者 R^{27} 和 R^{29} 与它们结合的氮一起形成Hca,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(XLVI)中的任何结构式所述。在一个实施方案中, R^{27} 和 R^{29} 均为H。在一些实施方案中,具有结构式(LV)的化合物作为外消旋混合物或成比例混合物存在。在其它实施方案中,具有结构式(LV)的化合物以对映体富集形式(例如作为基本上纯的立体异构体)存在。

[0456] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LVI) :



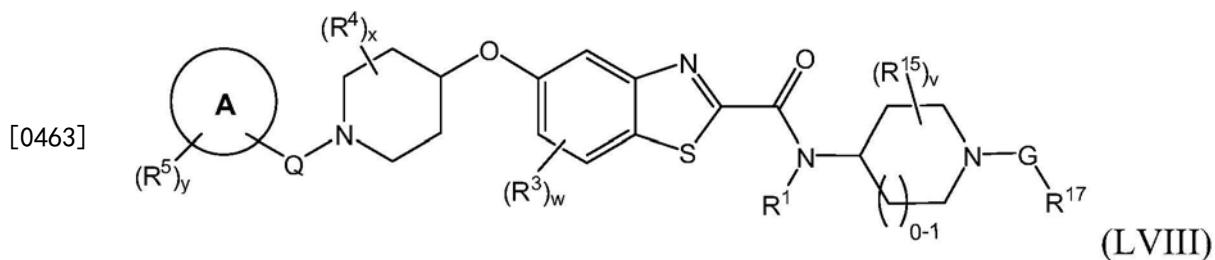
[0458] 其中G、v、 R^{15} 和 R^{17} 如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)和(XVIII)所述定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。

[0459] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LVII) :



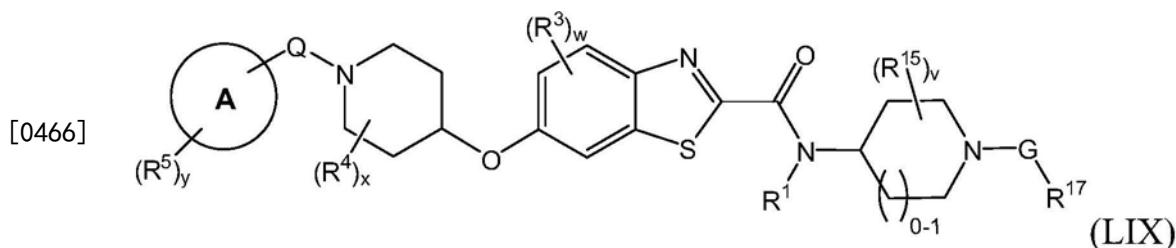
[0461] 其中G、v、 R^{15} 和 R^{17} 如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)和(XIX)所述定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。

[0462] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LVIII) :



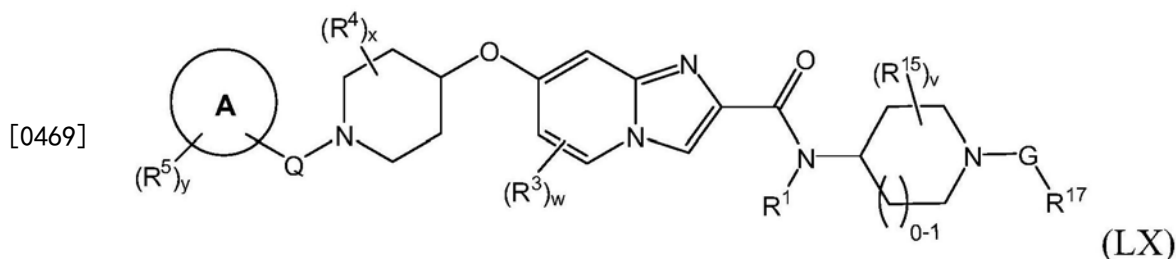
[0464] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (XX) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式 (XLVII) - (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0465] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LIX) :



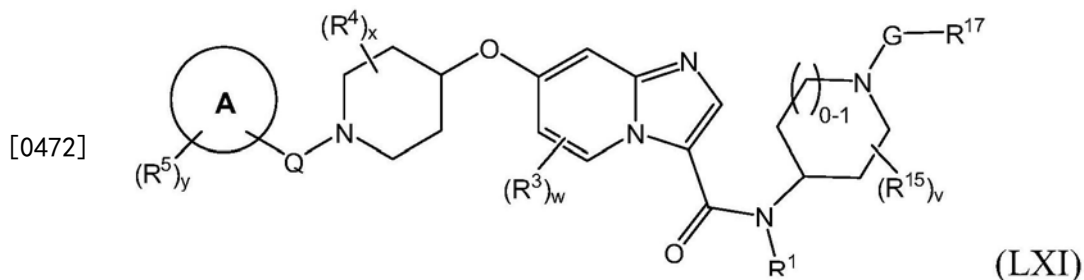
[0467] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (XXI) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式 (XLVII) - (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0468] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LX) :



[0470] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLVII) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (XXII) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式 (XLVIII) - (LV) 中的任何结构式所述定义。

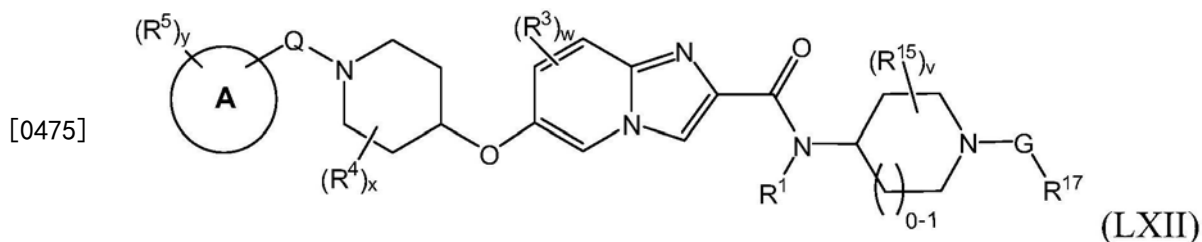
[0471] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXI) :



[0473] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (XXIII) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构

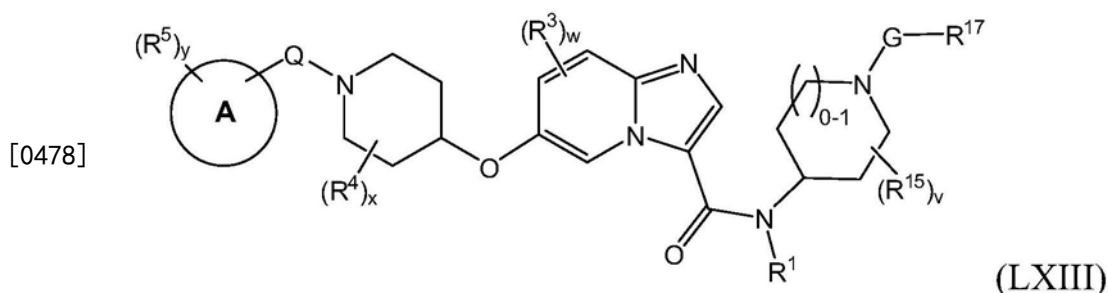
式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0474] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXII) :



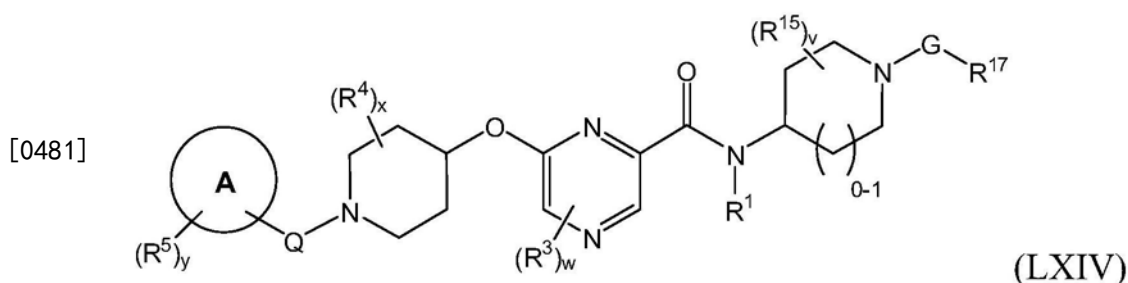
[0476] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式 (I) – (IV) 和 (XXIV) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0477] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXIII) :



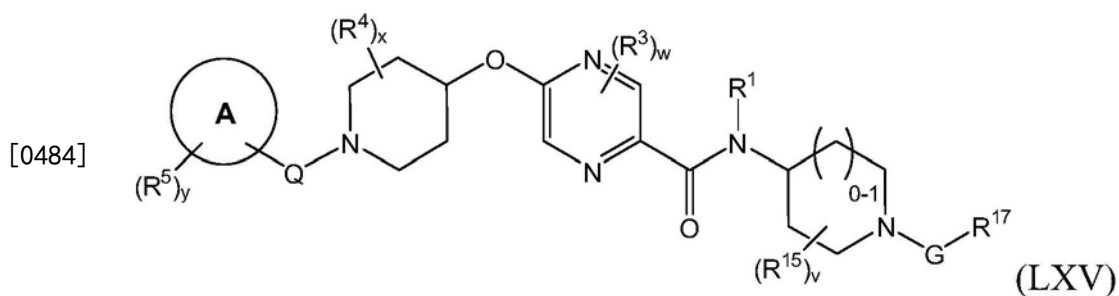
[0479] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式 (I) – (IV) 和 (XXV) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0480] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXIV) :



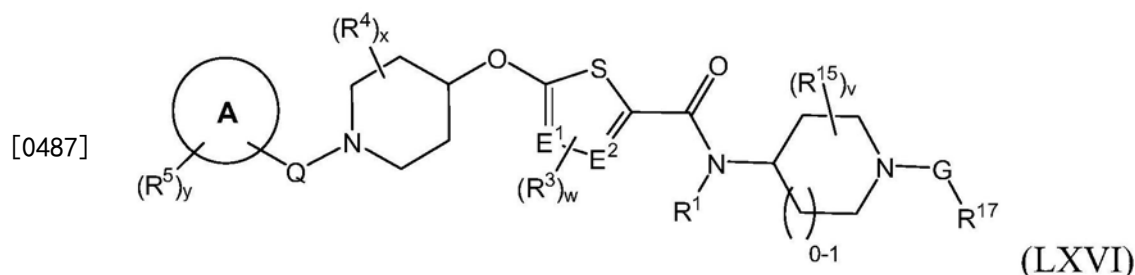
[0482] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式 (I) – (IV) 和 (XXVI) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0483] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXV) :



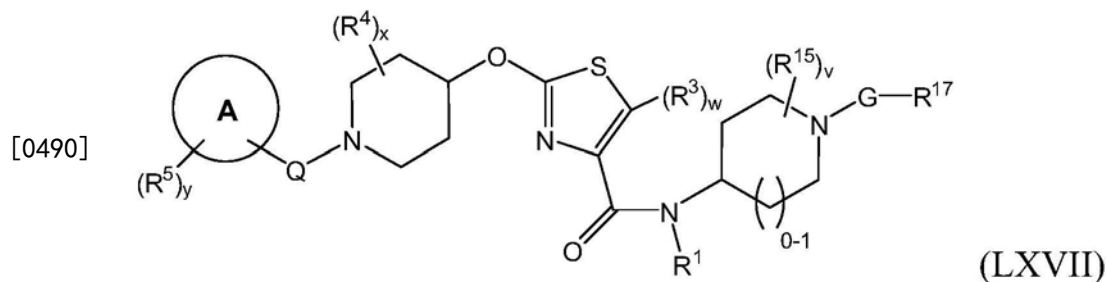
[0485] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)和(XXVII)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。

[0486] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXVI):



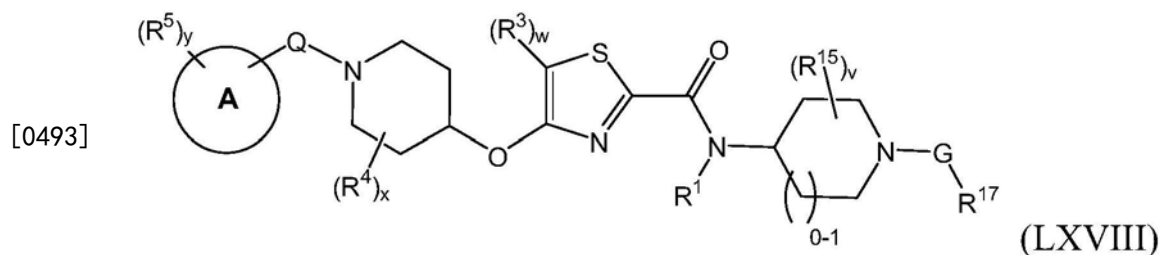
[0488] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)和(XXVIII)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。在一个实施方案中,E¹为碳以及E²为N。在另一个实施方案中,E¹为N以及E²为碳。

[0489] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXVII):



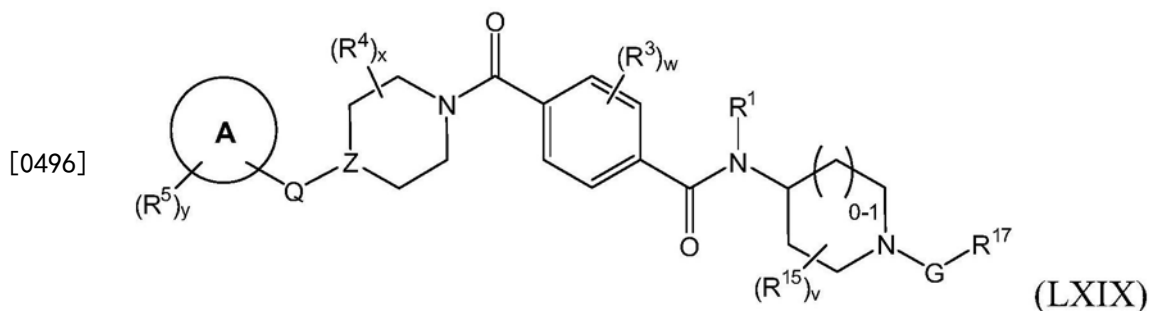
[0491] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)或(XXIX)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

[0492] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXVIII):



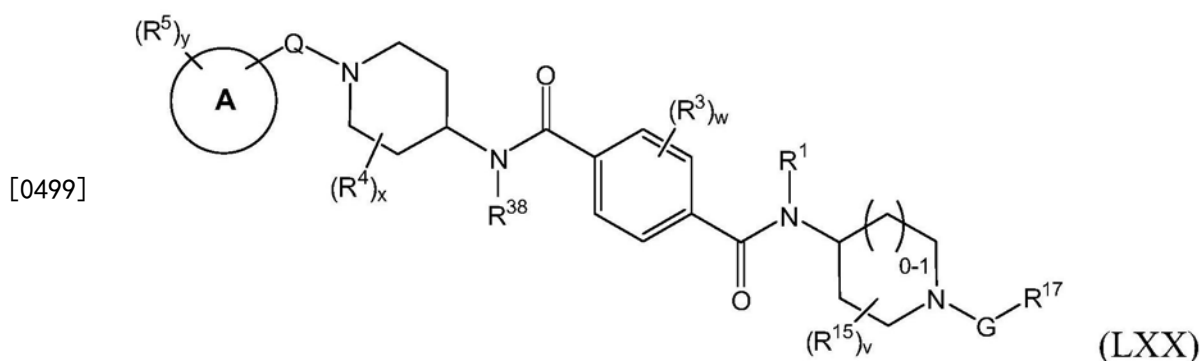
[0494] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对于结构式(I)-(IV)和(XXX)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对于结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。当w为0时,所示由R³占据的环位置带有氢原子。

[0495] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXIX):



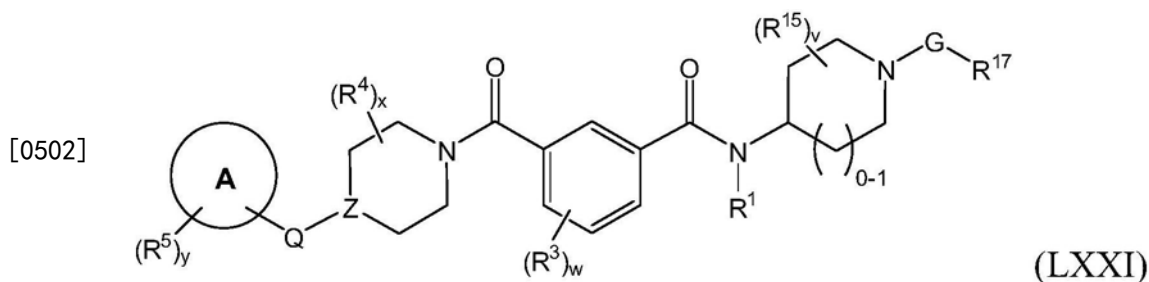
[0497] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) – (IV) 和 (XXXIV) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。在某些实施方案中,Z为N。在其它实施方案中,Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0498] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXX) :



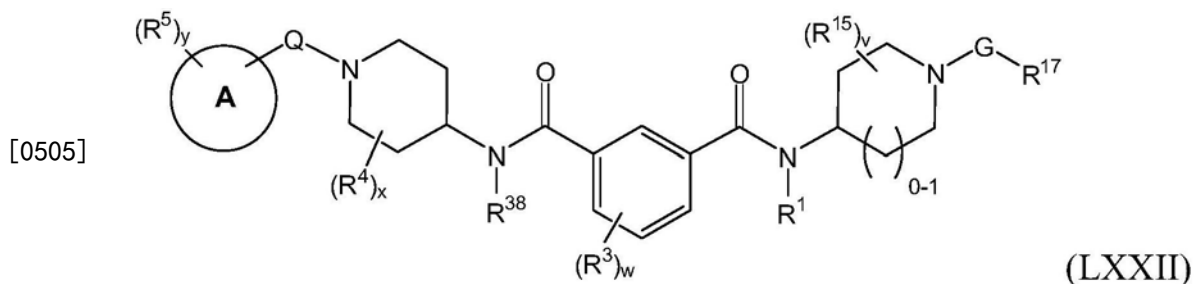
[0500] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) – (IV) 和 (XXXV) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。

[0501] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXXI) :



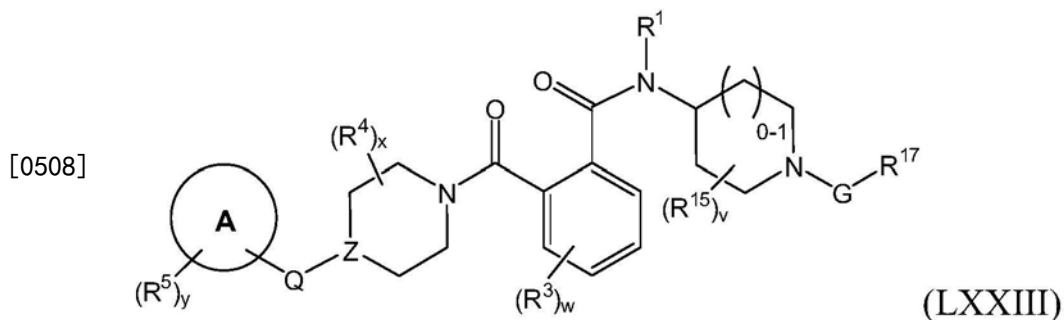
[0503] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式 (XLIV) 所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式 (I) – (IV) 和 (XXXVI) 所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如结构式 (XLVII) – (LV) 中的任何结构式所述定义。在某些实施方案中,Z为N。在其它实施方案中,Z为CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C。

[0504] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (LXXII) :



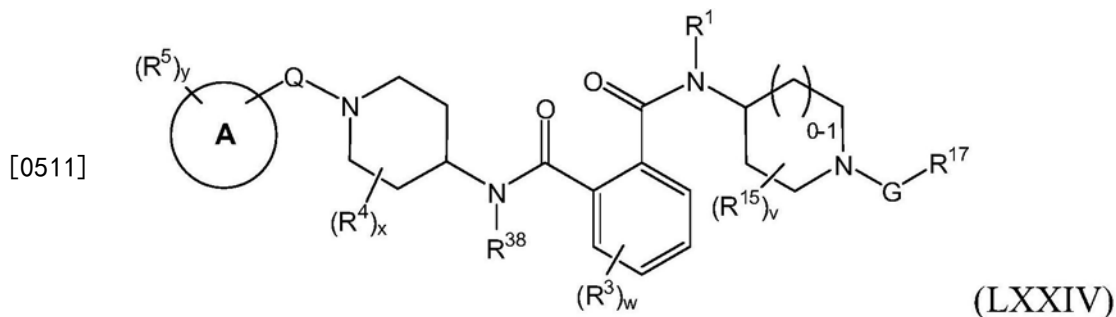
[0506] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XXXVII)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。

[0507] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXIII):



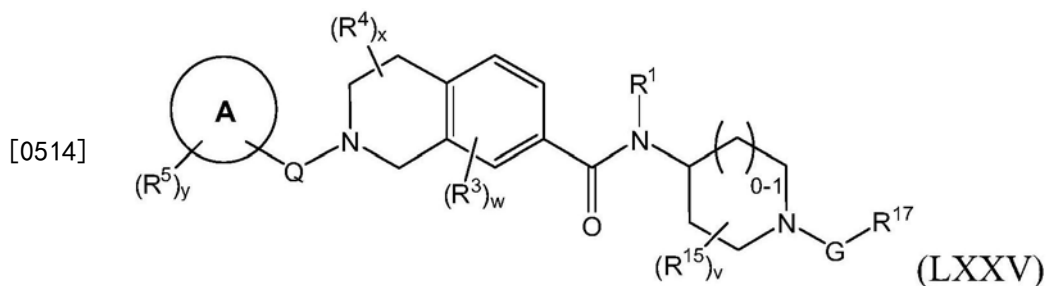
[0509] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XXXVIII)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。在某些实施方案中,Z为N。在其它实施方案中,Z为碳(例如,CH或取代有x个R⁴中一个R⁴的C)。

[0510] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXIV):



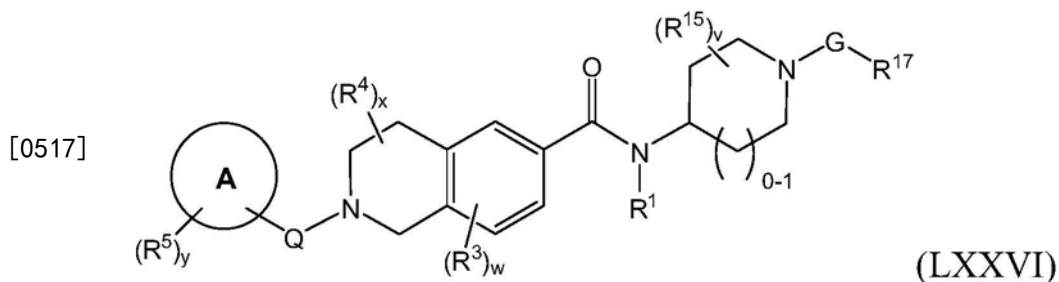
[0512] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XXXIX)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。

[0513] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXV):



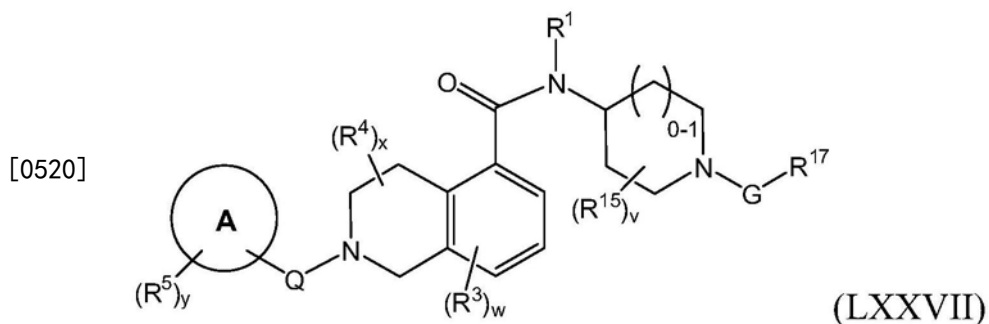
[0515] 其中G、v、 R^{15} 和 R^{17} 如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XL)所述定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。

[0516] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXVI):



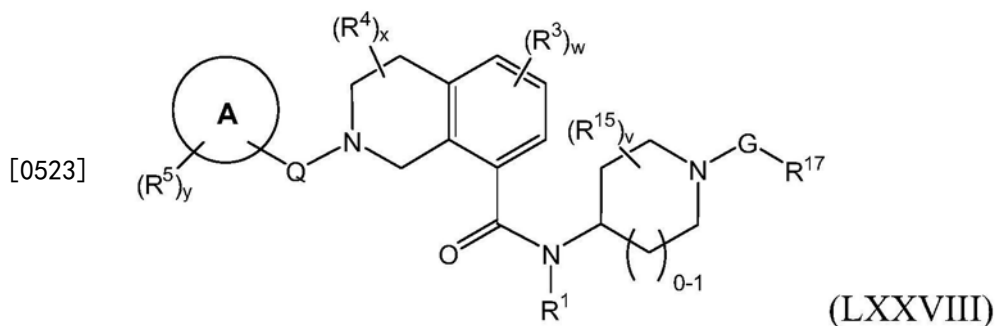
[0518] 其中G、v、 R^{15} 和 R^{17} 如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XLI)所述定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。

[0519] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXVII):



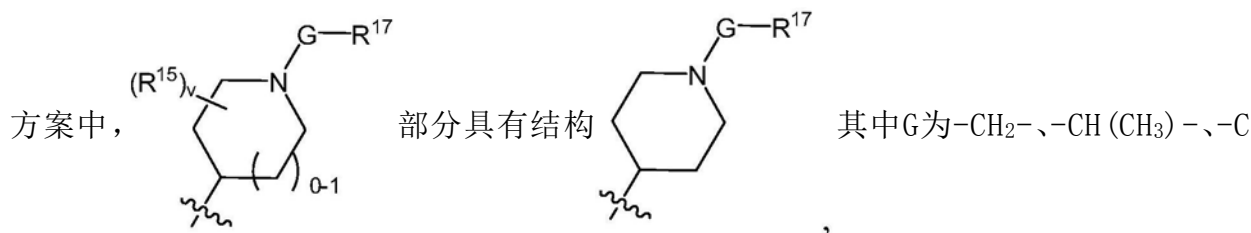
[0521] 其中G、v、 R^{15} 和 R^{17} 如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)–(IV)和(XLII)所述定义。 R^5 、y、v、 R^{15} 、 R^{17} 、Q、G和“A”表示的环例如可如对结构式(XLVII)–(LV)中的任何结构式所述定义。

[0522] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXVIII):



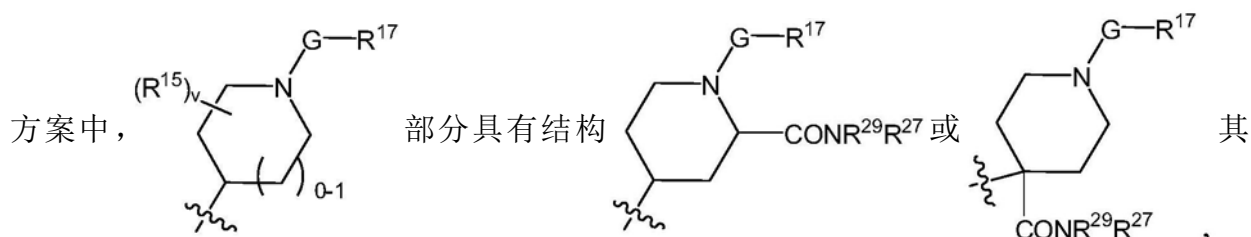
[0524] 其中G、v、R¹⁵和R¹⁷如上面对于结构式(XLIV)所述定义,以及所有其它变量如上面对结构式(I)-(IV)和(XLIII)所述定义。R⁵、y、v、R¹⁵、R¹⁷、Q、G和“A”表示的环例如可如结构式(XLVII)-(LV)中的任何结构式所述定义。

[0525] 在具有结构式(XLIV)-(XLVIII)、(LIII)和(LVI)-(LXXVIII)的化合物的某些实施方案中,



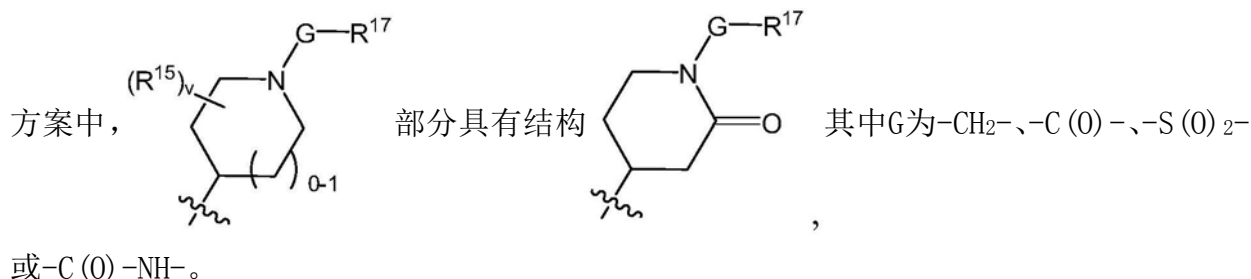
(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-。例如,在一个实施方案中,G为-CH₂-。在另一个实施方案中,G为-C(O)-或-S(O)₂-。在另一个实施方案中,G为-C(O)-NH-。

[0526] 在具有结构式(XLIV)-(XLVIII)、(LIII)和(LVI)-(LXXVIII)的化合物的其它实施方案中,



中G为-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-,R²⁷选自H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如,二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基),其中杂环烷基、烷基或卤代烷基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团,以及R²⁹为-H、-(C₁-C₄烷基)、-CO-(C₁-C₄烷基)或-CO-O-(C₁-C₄烷基),其中(C₁-C₄烷基)不被含芳基-、杂芳基-、环烷基-或杂环烷基-的基团取代,或者R²⁷和R²⁹与它们结合的氮一起形成Hca。在该实施方案中,所述化合物可作为外消旋混合物或成比例混合物存在,或者以对映体富集形式(例如作为基本上纯的立体异构体)存在。

[0527] 在具有结构式(XLIV)-(XLVIII)、(LIII)和(LVI)-(LXXVIII)的化合物的其它实施方案中,



[0528] 在具有结构式(XLIV)-(XLVIII)、(LIII)和(LVI)-(LXXVIII)的化合物的某些实施方案中,R¹⁷部分具有结构



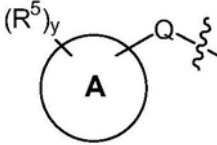
S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烃基), 其中杂环烃基、烃基或卤代烃基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烃基-或杂环烃基-的基团, 以及R²⁹为-H、-(C₁-C₄烃基)、-CO-(C₁-C₄烃基)或-CO-O-(C₁-C₄烃基), 其中(C₁-C₄烃基)不被含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代, 或者R²⁷和R²⁹与它们结合的氮一起形成Hca。

[0529] 在具有结构式(XLIV)-(LXXVIII)的化合物的某些实施方案中, w为1, 以及R³为-NR⁸R⁹。在某些该实施方案中, R³在6-元芳族环的J部分的间位处取代。

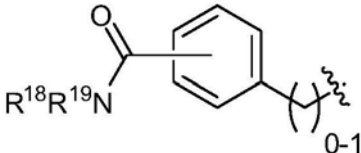
[0530] 在具有结构式(XLIV)-(LXXVIII)的化合物的其它实施方案中, w为1, 以及R³为-(C₀-C₃烃基)-Y¹-(C₁-C₃烃基)-Y²-(C₀-C₃烃基), 其中每个Y¹和Y²独立地为L、-O-、-S-或-NR⁹。在某些该实施方案中, R³在6-元芳族环的J部分的间位处取代。

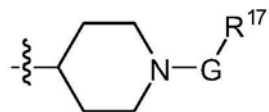
[0531] 在上述的某些实施方案中, 每个R²⁷选自-(C₁-C₃烃基)、-(C₁-C₃卤代烃基)、-(C₀-C₃烃基)-L-R⁷、-(C₀-C₃烃基)-NR⁸R⁹、-(C₀-C₃烃基)-OR¹⁰、-(C₀-C₃烃基)-C(O)R¹⁰、-(C₀-C₃烃基)-S(O)₀₋₂R¹⁰、-卤素、-NO₂和-CN, 以及在同一个碳上的两个R²¹任选组合起来形成氧代, 其中每个R⁷、R⁸和R¹⁰独立选自H、-(C₁-C₂烃基)、-(C₁-C₂卤代烃基)、-(C₀-C₂烃基)-L-(C₀-C₂烃基)、-(C₀-C₂烃基)-NR⁹-(C₀-C₂烃基)、-(C₀-C₂烃基)-O-(C₀-C₂烃基)、-(C₀-C₂烃基)-C(O)-(C₀-C₂烃基)和-(C₀-C₂烃基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₂烃基), 以及其中烃基或卤代烃基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烃基-或杂环烃基-的基团, 以及每个R²⁹为H、甲基或乙基, 或者R²⁷和R²⁹与它们结合的氮一起形成Hca。

[0532] 在具有结构式(XLIV)-(XLVI)和(XLIX)-(LXXVIII)的化合物的某些实施方案中,

至少一个R⁵部分为卤代烃基, 以及在这些式的示例性实施方案中,  部分为对-(三氟甲基)苯基。

[0533] 在一个实施方案中, 本发明披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的化

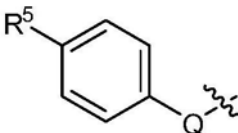
合物具有T部分(其具有结构式 ) 和R²部分(其具有结构式

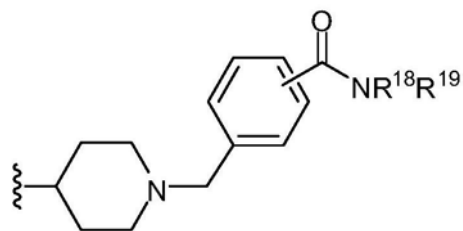


), 其中G和R¹⁷如上面对于结构式(I)-(LXXVIII)中的任何结构式所述,

R¹⁸为H、-(C₁-C₆烃基)、-(C₁-C₆卤代烃基)(例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烃基)-L-(C₀-C₆烃基)、-(C₀-C₆烃基)-NR⁹-(C₀-C₆烃基)、-(C₀-C₆烃基)-O-(C₀-C₆烃基)、-(C₀-C₆烃基)-C(O)-(C₀-C₆烃基)和-(C₀-C₆烃基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烃基), 其中烃基或卤代烃基不取代有含芳基-、杂芳基-、环烃基-或杂环烃基-的基团, 以及R¹⁹为-H、-(C₁-C₄烃基)、-CO-(C₁-C₄烃基)或-CO-O-(C₁-C₄烃基), 其中烃基不被含芳基、杂芳基、环烃基或杂环烃基的基团取代, 或者R¹⁸和R¹⁹与它们结合的氮一起形成Hca。在一个实施方案中, R¹⁸和R¹⁹均为H。

[0534] 在另一个实施方案中, 本发明披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的

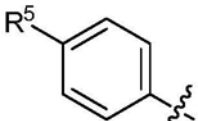
化合物具有T部分(其具有结构式 ) 和 R² 部分(其具有结构式

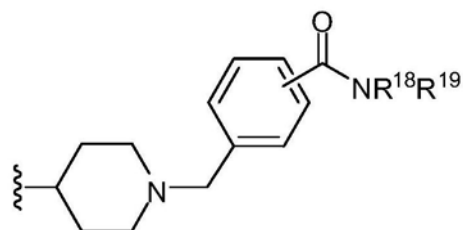


), 其中Q和R⁵如上面对结构式(I)-(LXXVIII)中的任何结

构式所述定义, R¹⁸为H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基), 其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团, 以及R¹⁹为-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-CO-O-(C₁-C₄烷基), 其中烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代, 或者R¹⁸和R¹⁹与它们结合的氮一起形成Hca。在一个实施方案中, R¹⁸和R¹⁹均为H。

[0535] 在另一个实施方案中, 本发明披露的具有结构式(I)-(XLIII)中的任何结构式的

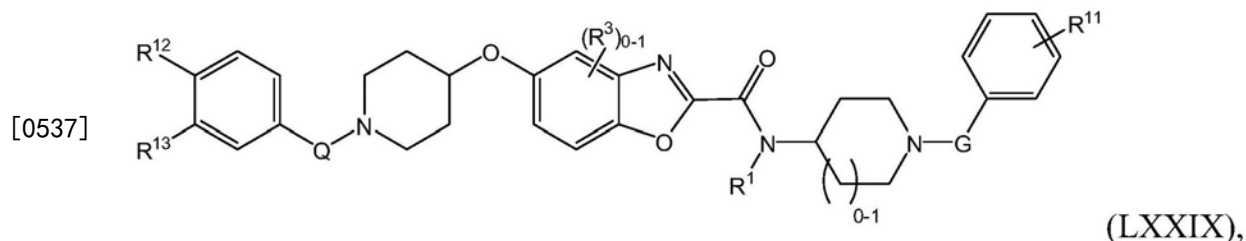
化合物具有T部分(其具有结构式 ) 和 R² 部分(其具有结构式



), 其中Q和R⁵如上面对结构式(I)-(LXXVIII)中的任何结

构式所述定义, R¹⁸为H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆卤代烷基)(例如, 二氟甲基和三氟甲基等)、-(C₀-C₆烷基)-L-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-NR⁹(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-O-(C₀-C₆烷基)、-(C₀-C₆烷基)-C(O)-(C₀-C₆烷基)和-(C₀-C₆烷基)-S(O)₀₋₂-(C₀-C₆烷基), 其中烷基或卤代烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团, 以及R¹⁹为-H、-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₁-C₄烷基)或-CO-O-(C₁-C₄烷基), 其中烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代, 或者R¹⁸和R¹⁹与它们结合的氮一起形成Hca。在一个实施方案中, R¹⁸和R¹⁹均为H。

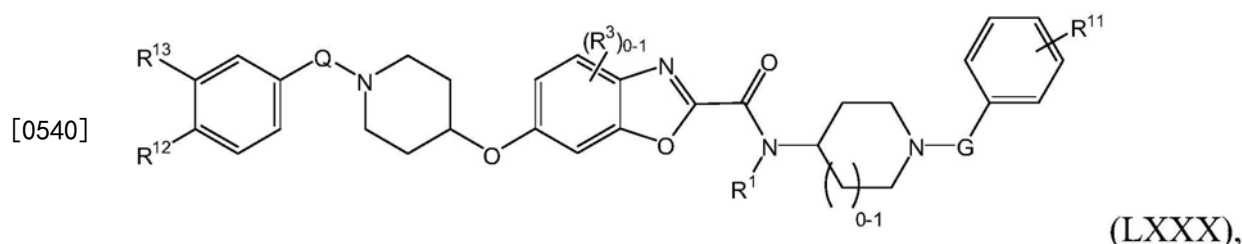
[0536] 在某些实施方案中, 本发明披露的化合物具有结构式(LXXIX):



[0538] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键; G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-; R¹和

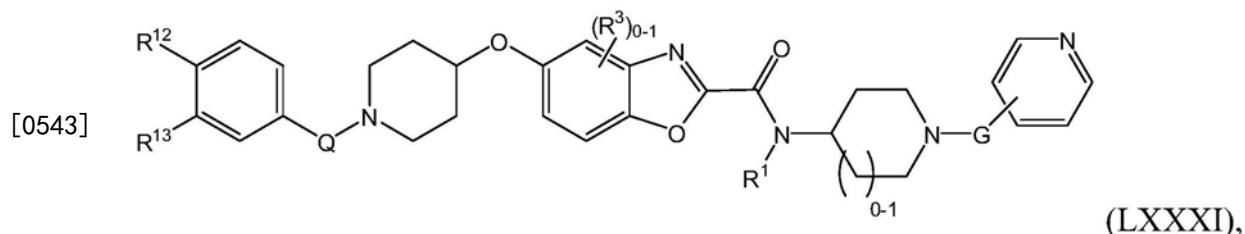
R^3 如上面对结构式(I)-(IV)和(LVI)中的任何结构式所述;以及 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的对位;在另一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有 R^3 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个 R^3 (例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。

[0539] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXX):



[0541] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-; R^1 和 R^3 如上面对结构式(I)-(IV)和(LVII)中的任何结构式所述;以及 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的对位;在另一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有 R^3 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个 R^3 (例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。

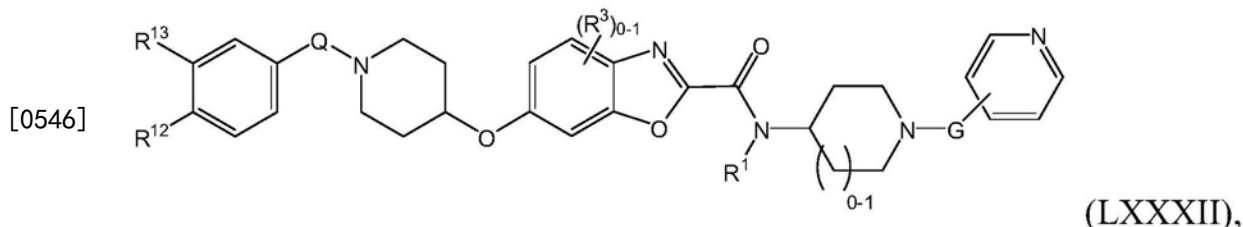
[0542] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXXI):



[0544] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-; R^1 和 R^3 如上面对结构式(I)-(IV)和(LVI)中的任何结构式所述;以及 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被

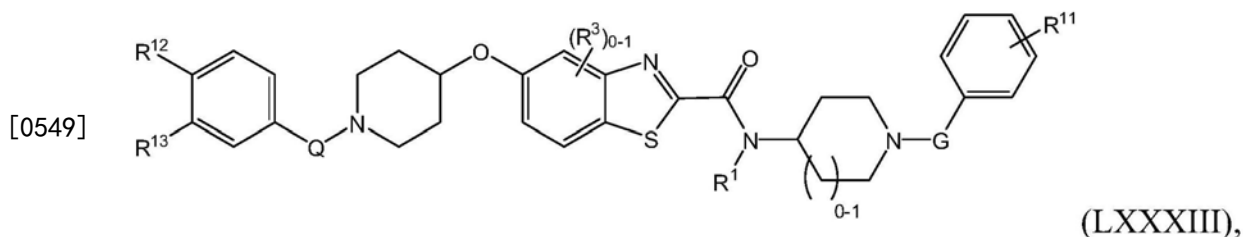
含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, 所述吡啶氮位于G部分的对位; 在另一个实施方案中, 所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中, 没有 R^3 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, -Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。

[0545] 在某些实施方案中, 本发明披露的化合物具有结构式 (LXXXII) :



[0547] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键; G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-; R^1 和 R^3 如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (LVI) 中的任何结构式所述; 以及 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca, 其中所述Hca含有环氮原子, 其通过该环氮原子与-C(O)-结合, 其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, 所述吡啶氮位于G部分的对位; 在另一个实施方案中, 所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中, 没有 R^3 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中, 一个 R^3 (例如, -Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。

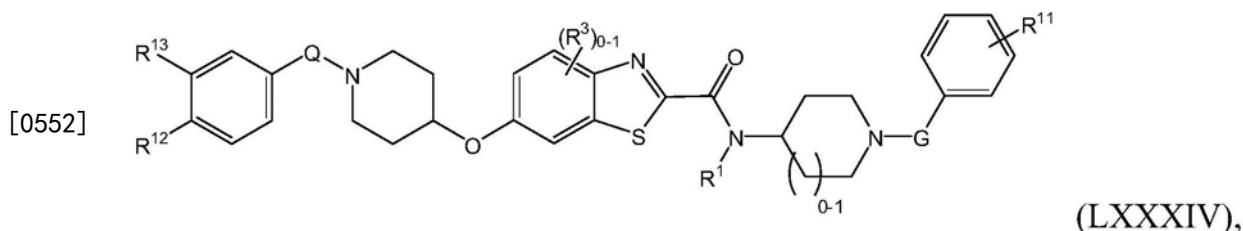
[0548] 在某些实施方案中, 本发明披露的化合物具有结构式 (LXXXIII) :



[0550] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键; G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-; R^1 和 R^3 如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (LVIII) 中的任何结构式所述; 以及 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca, 其中所述Hca含有环氮原子, 其通过该环氮原子与-C(O)-结合, 其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的对位; 在另一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中, 没有 R^3 在中心的苯并[d]噁唑的苯并部分上取代。在另

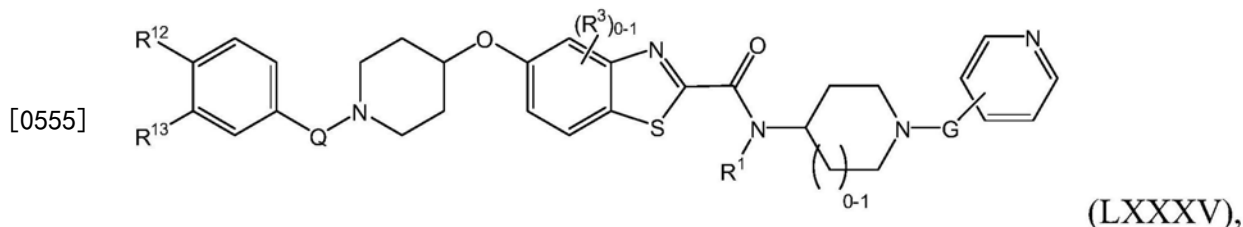
一个实施方案中,一个 R^3 (例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇)在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。

[0551] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXXIV):



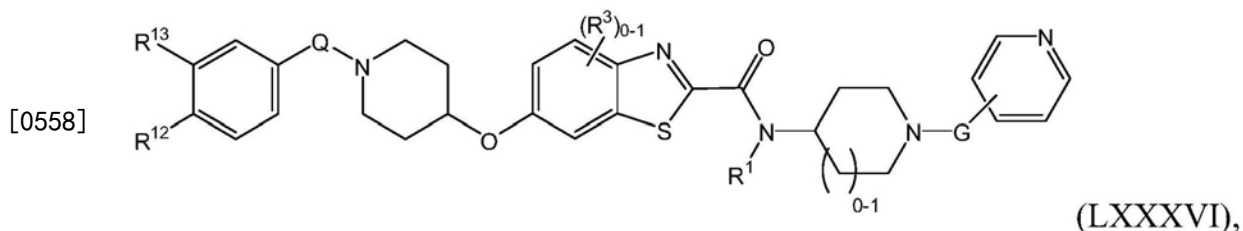
[0553] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LIX)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇)在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。

[0554] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXXV):



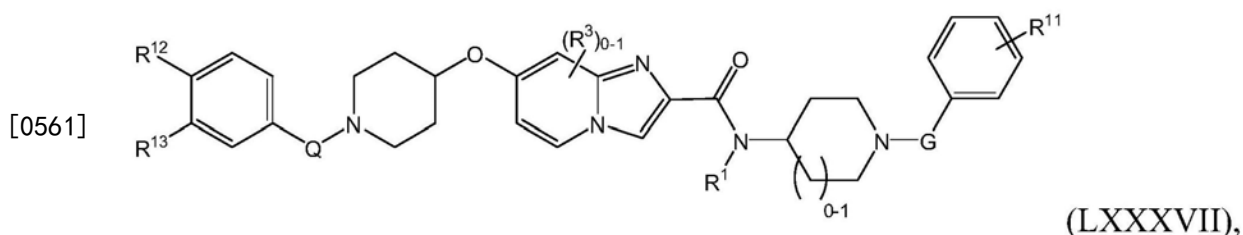
[0556] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LVIII)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇)在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。

[0557] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(LXXXVI):



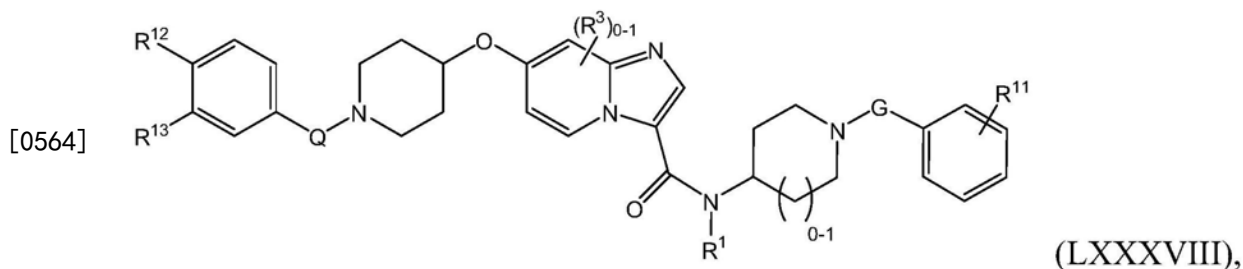
[0559] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LIX)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心的苯并[d]噻唑的苯并部分上取代。

[0560] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(LXXXVII)：



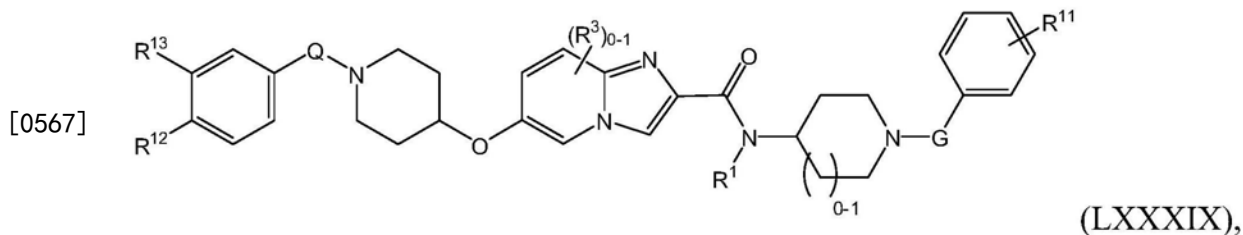
[0562] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LX)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0563] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(LXXXVIII)：



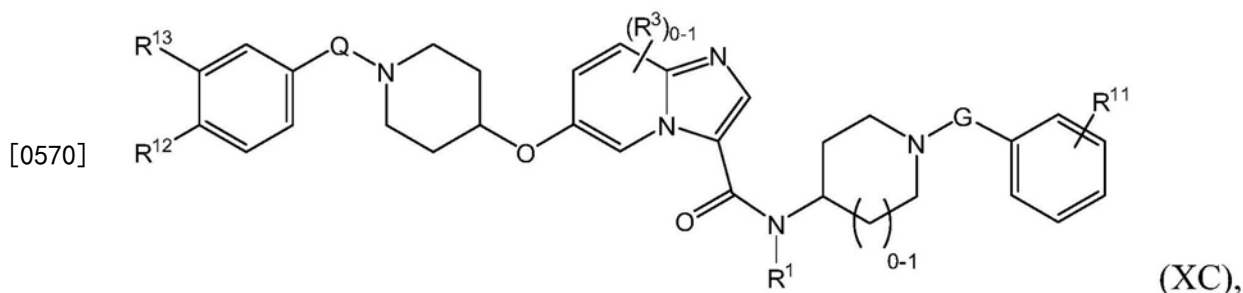
[0565] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXI)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0566] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(LXXXIX)：



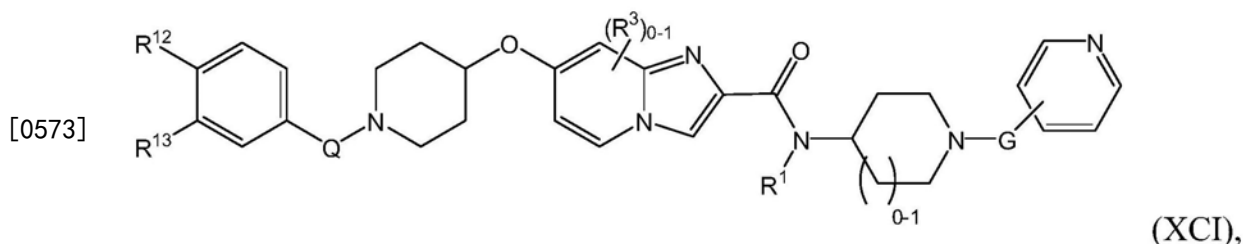
[0568] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0569] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(XC)：



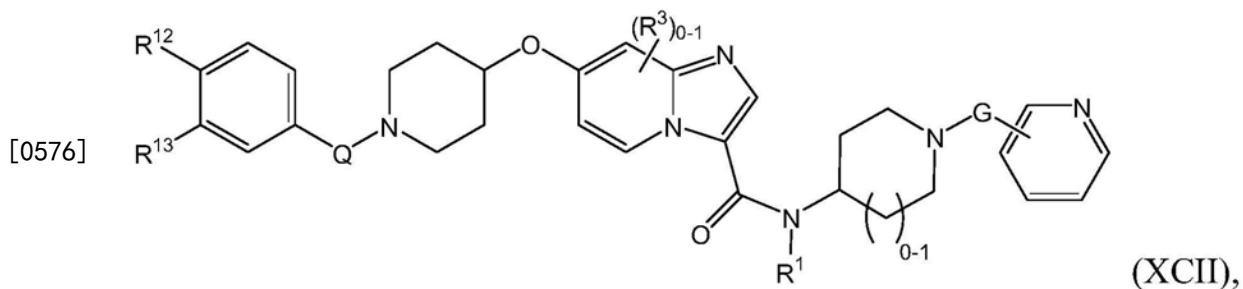
[0571] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXIII)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0572] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCI):



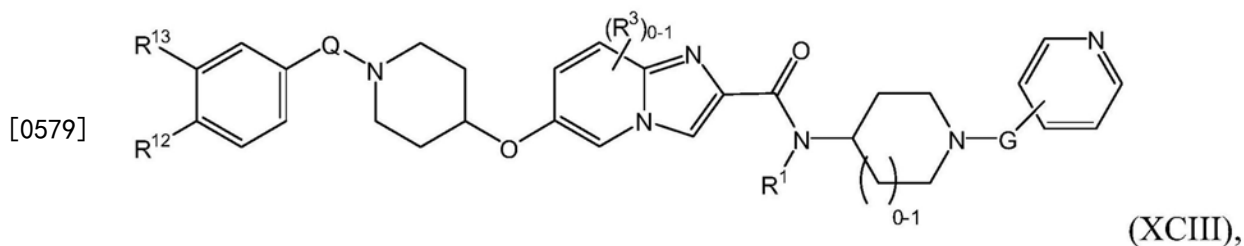
[0574] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LX)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0575] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCII):



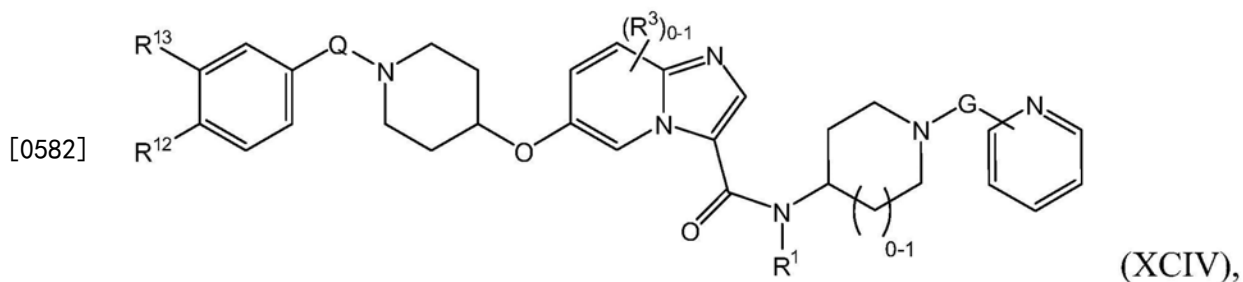
[0577] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXI)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0578] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCIII):



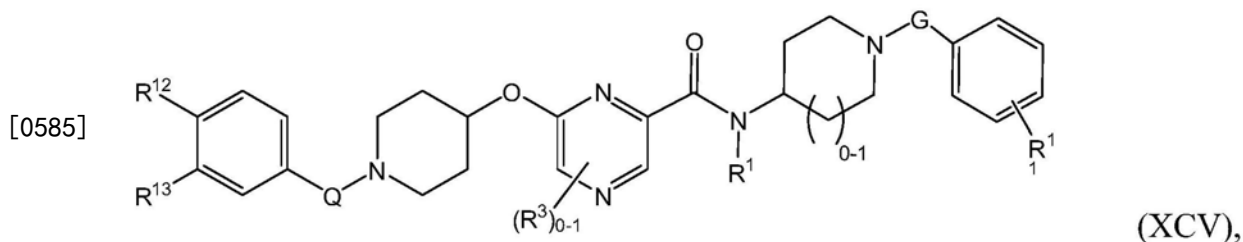
[0580] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXII)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0581] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCIV):



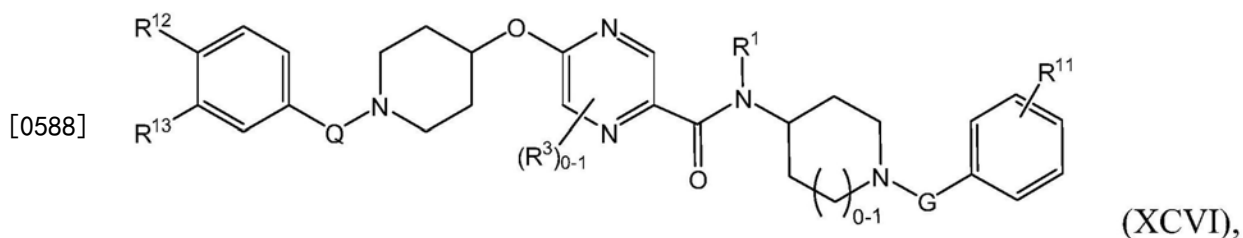
[0583] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXIII)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心咪唑并[1,2-a]吡啶上取代。

[0584] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(XCV)：



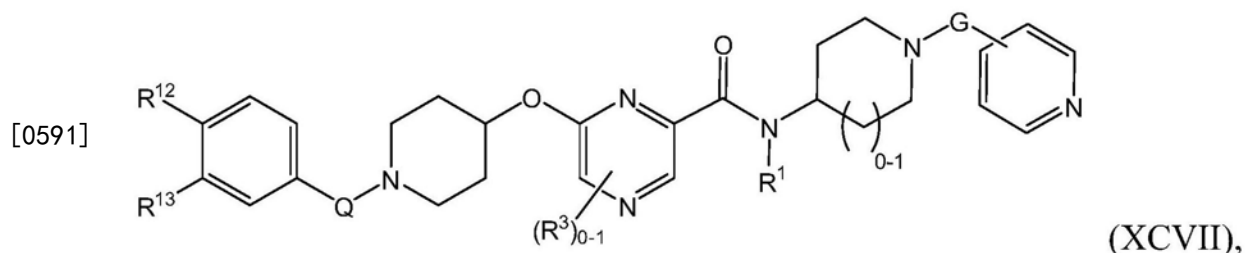
[0586] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXIV)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心吡嗪上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心吡嗪上取代。

[0587] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(XCVI)：



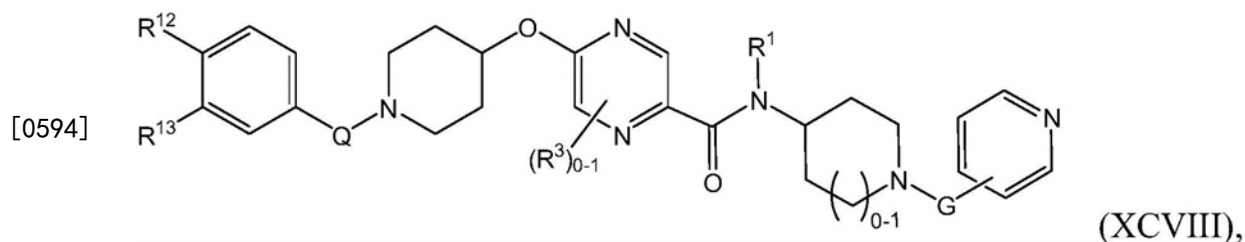
[0589] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXV)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心吡嗪上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心吡嗪上取代。

[0590] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCVII):



[0592] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)和(LXIV)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心吡嗪上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心吡嗪上取代。

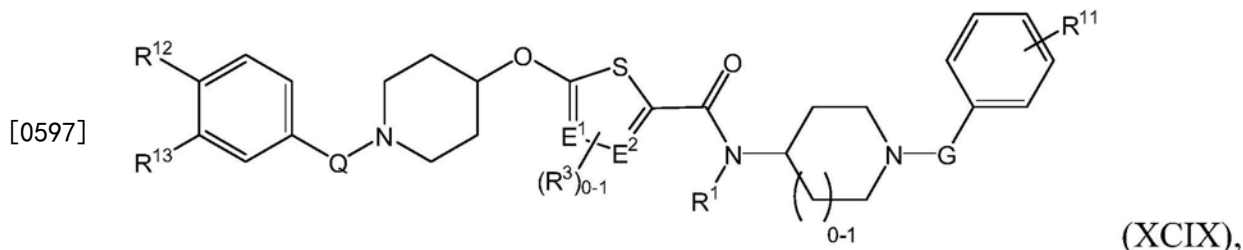
[0593] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(XCVIII):



[0595] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXV)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的

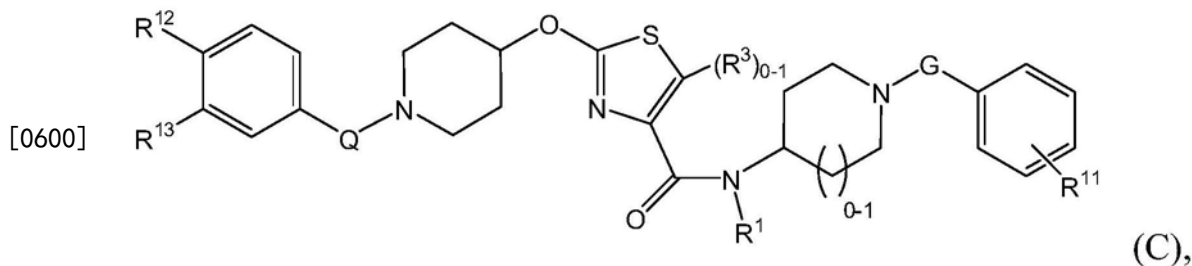
至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有 R^3 在中心吡啶上取代。在另一个实施方案中,一个 R^3 (例如, $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$) 在中心吡啶上取代。

[0596] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (XCIX):



[0598] 其中Q为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或单键;G为单键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$; E^1 、 E^2 、 R^1 和 R^3 如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (LXVI) 中的任何结构式所述;以及 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、 $-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4\text{烷基})$ ($C_0-C_4\text{烷基}$)、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与 $-C(O)-$ 结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的对位;在另一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有 R^3 在中心噻唑上取代。在另一个实施方案中,一个 R^3 (例如, $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$) 在中心噻唑上取代。在一个实施方案中, E^1 为碳以及 E^2 为N。在另一个实施方案中, E^1 为N以及 E^2 为碳。

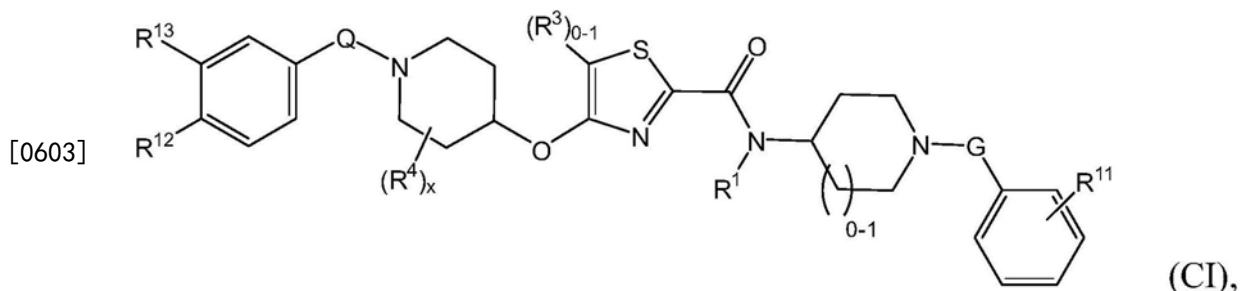
[0599] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (C):



[0601] 其中Q为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 或单键;G为单键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-NH-$; R^1 和 R^3 如上面对结构式 (I) - (IV) 和 (LXVII) 中的任何结构式所述;以及 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立选自H、卤素、氰基、 $-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_0-C_4\text{烷基})$ ($C_0-C_4\text{烷基}$)、 NO_2 和 $-C(O)-Hca$, 其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与 $-C(O)-$ 结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的至少一个不为H。在一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的对位;在另一个实施方案中, R^{11} 连接在G部分的间位。在一个实施方案中, R^1 为H。在另一个实施方案中, R^1 为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有 R^3 在中心噻唑上取代(即,所示由 R^3 占据的环位置带有氢原子)。在另一个实施方案中,一个 R^3 (例如, $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$) 在中心噻唑上

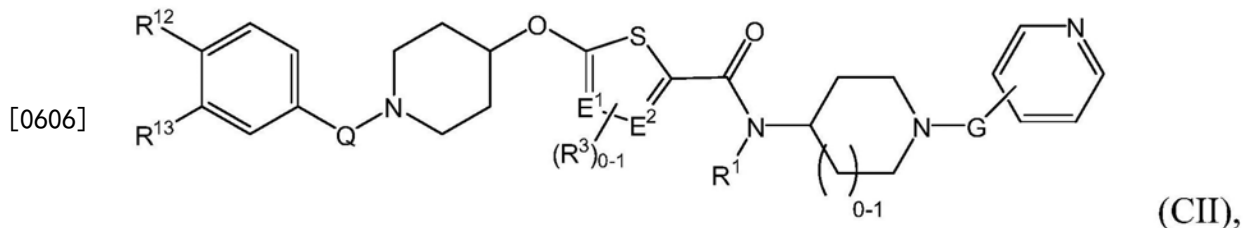
取代。

[0602] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (CI) :



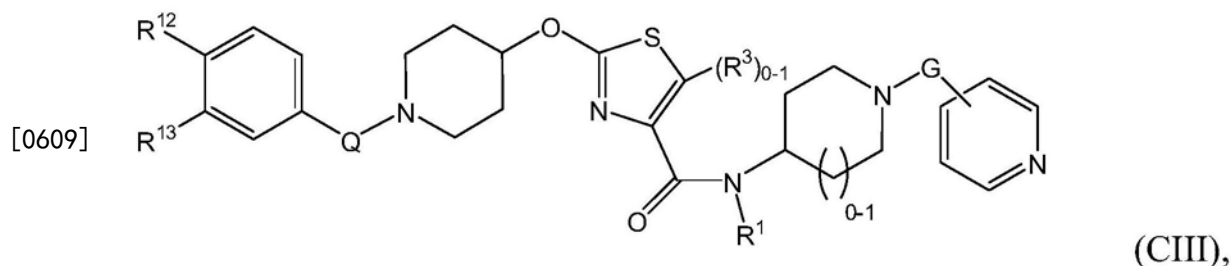
[0604] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXVIII)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心噻唑上取代(即,所示由R³占据的环位置带有氢原子)。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心噻唑上取代。

[0605] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (CII) :



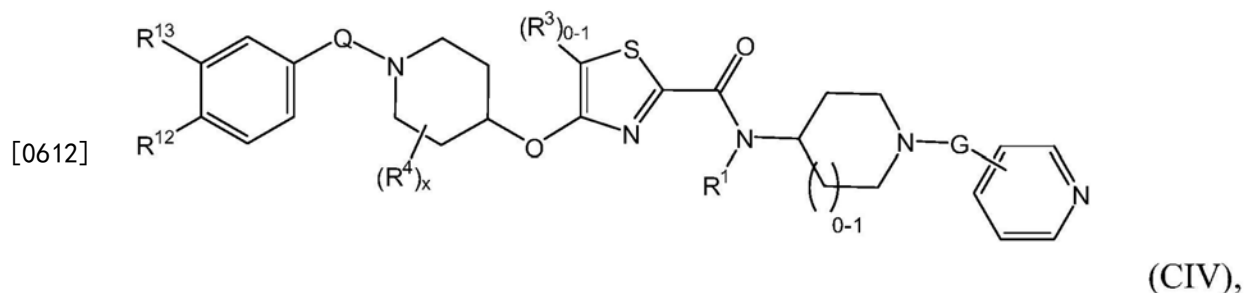
[0607] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;E¹、E²、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXVI)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心噻唑上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心噻唑上取代。在一个实施方案中,E¹为碳以及E²为N。在另一个实施方案中,E¹为N以及E²为碳。

[0608] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式 (CIII) :



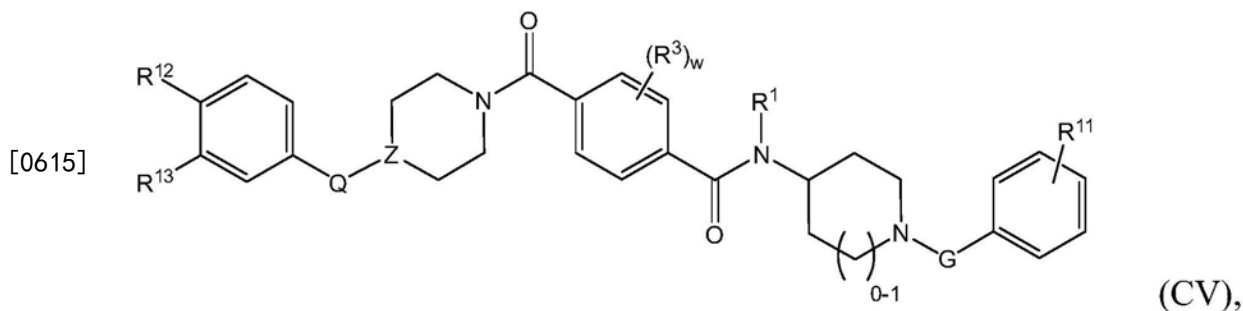
[0610] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXVII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心噻唑上取代(即，所示由R³占据的环位置带有氢原子)。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心噻唑上取代。

[0611] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CIV)：



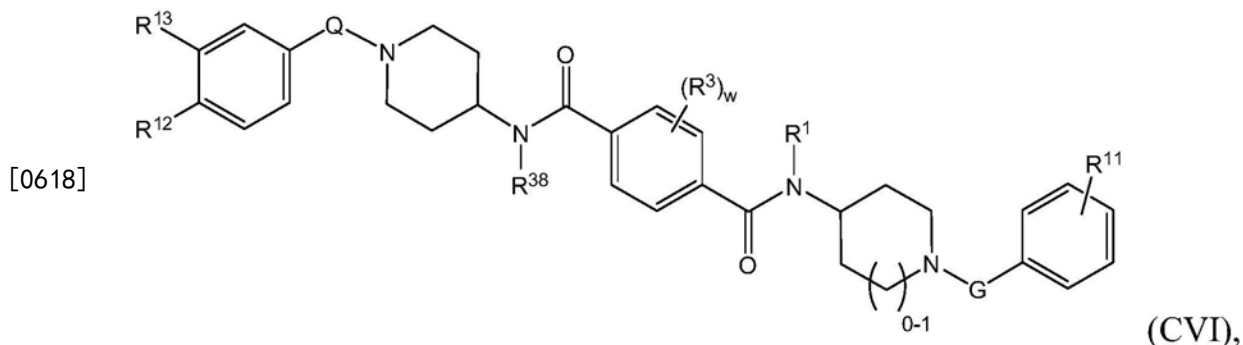
[0613] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXVIII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心噻唑上取代(即，所示由R³占据的环位置带有氢原子)。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心噻唑上取代。

[0614] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CV)：



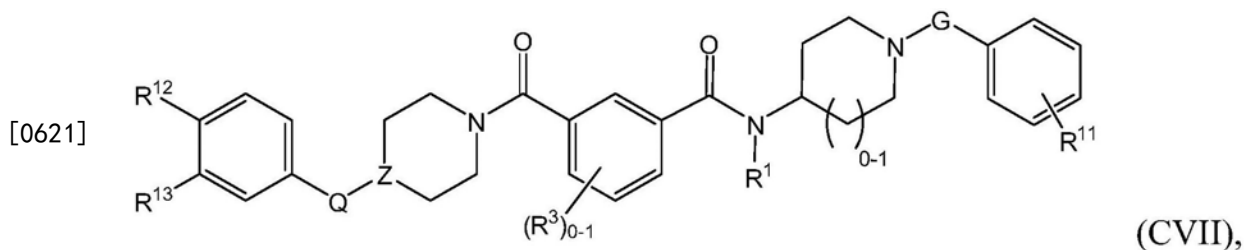
[0616] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；Z、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXIX)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，Z为N。在另一个实施方案中，Z为CH。

[0617] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CVI)：



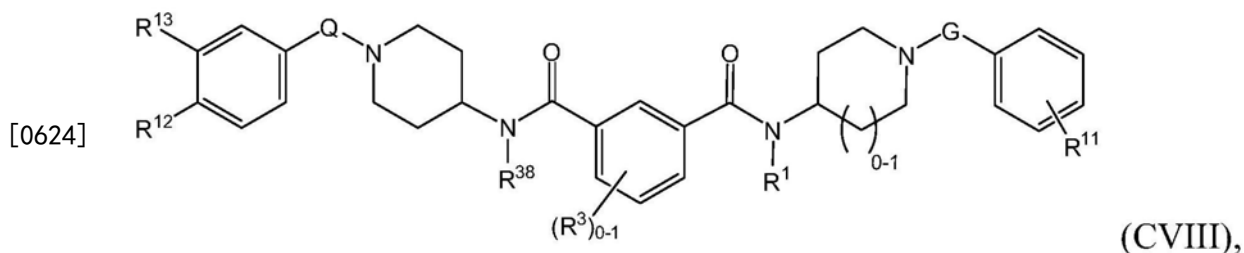
[0619] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹、R³和R³⁸如上面对结构式(I)-(IV)和(LXX)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，R³⁸为H。在另一个实施方案中，R³⁸为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0620] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CVII)：



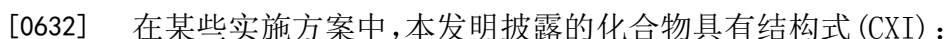
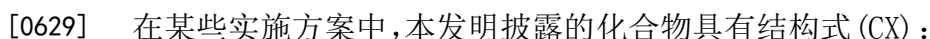
[0622] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；Z、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXI)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，Z为N。在另一个实施方案中，Z为CH。

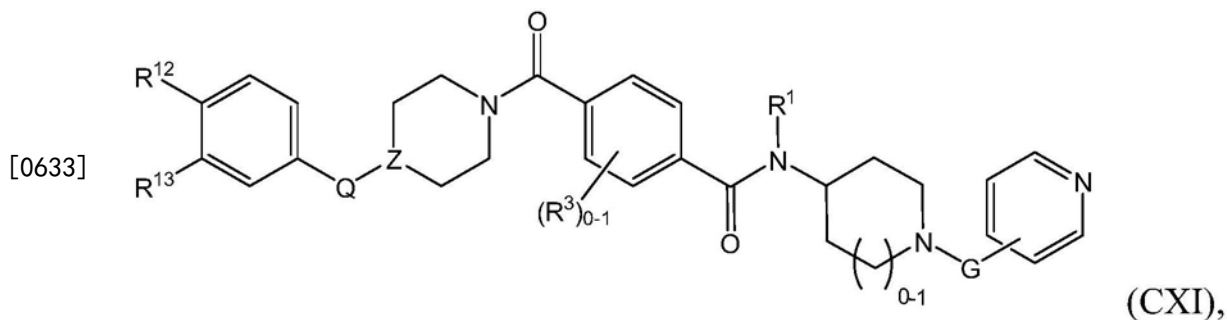
[0623] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CVIII)：



[0625] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹、R³和R³⁸如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，R³⁸为H。在另一个实施方案中，R³⁸为甲基、乙基、丙基或丁基。

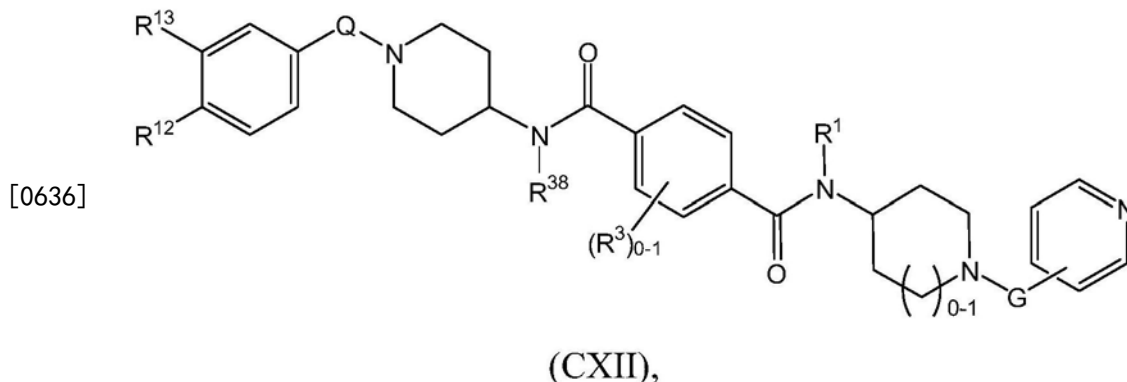
[0626] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CIX)：





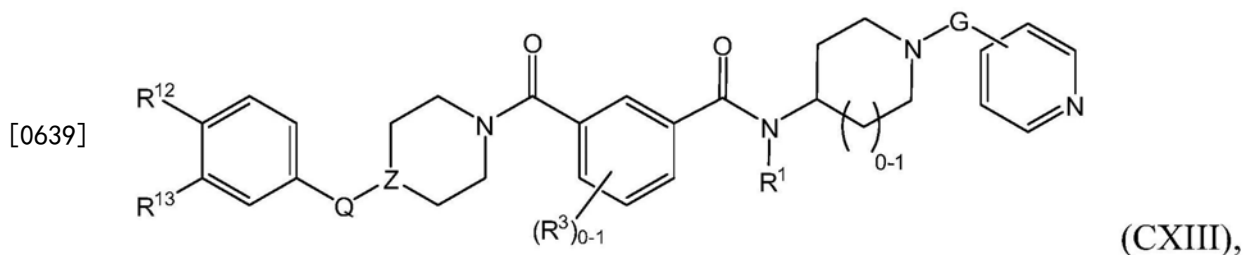
[0634] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;Z、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXIX)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中,Z为N。在另一个实施方案中,Z为CH。

[0635] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXII):



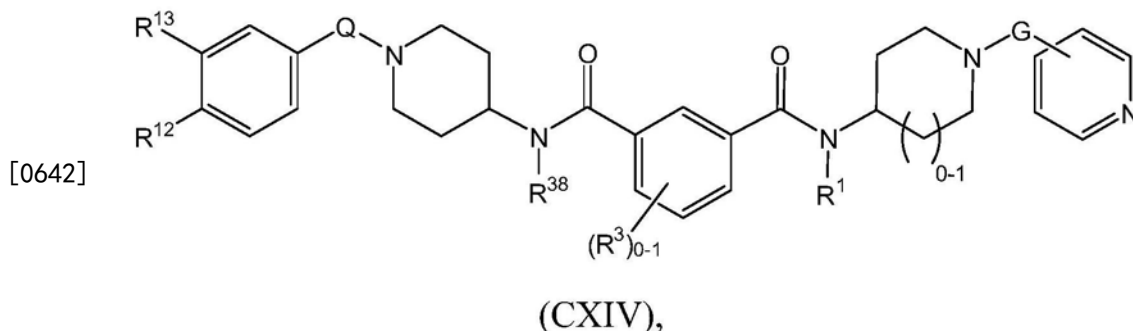
[0637] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹、R³和R³⁸如上面对结构式(I)-(IV)和(LXX)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中,R³⁸为H。在另一个实施方案中,R³⁸为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0638] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXIII):



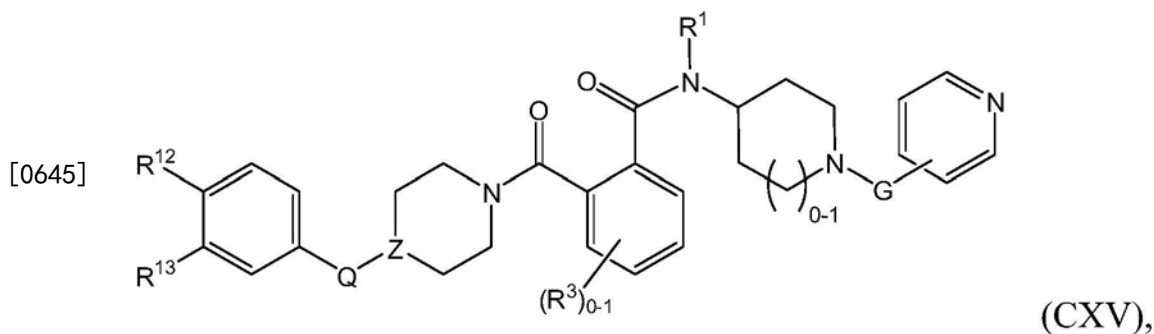
[0640] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;Z、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXI)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中,Z为N。在另一个实施方案中,Z为CH。

[0641] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXIV):



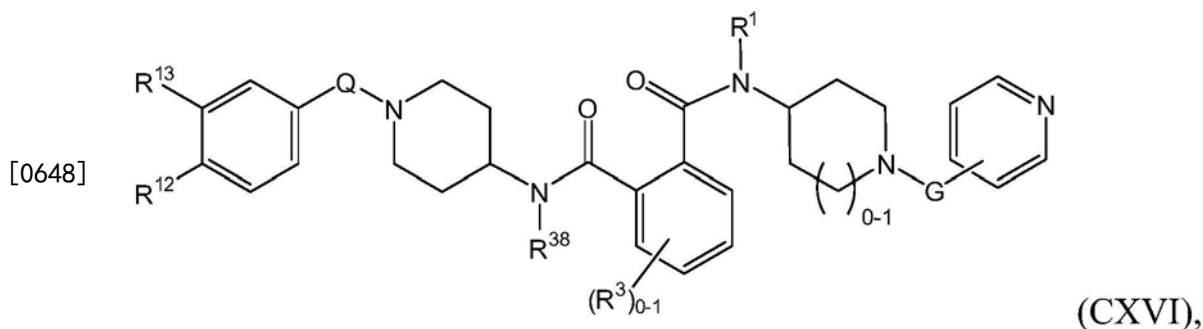
[0643] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹、R³和R³⁸如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXII)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中,R³⁸为H。在另一个实施方案中,R³⁸为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0644] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXV):



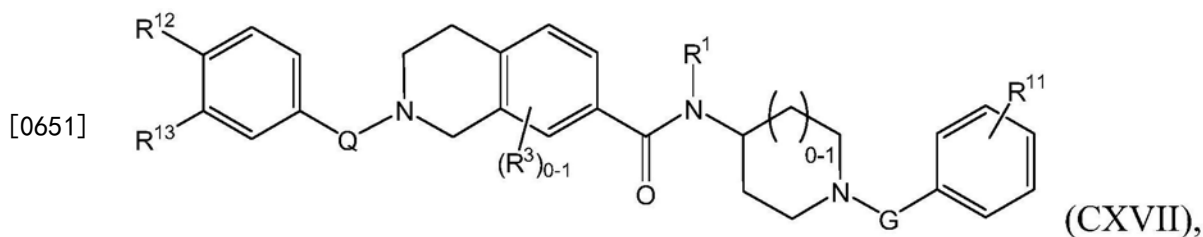
[0646] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；Z、R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXIII)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，Z为N。在另一个实施方案中，Z为CH。

[0647] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CXVI)：



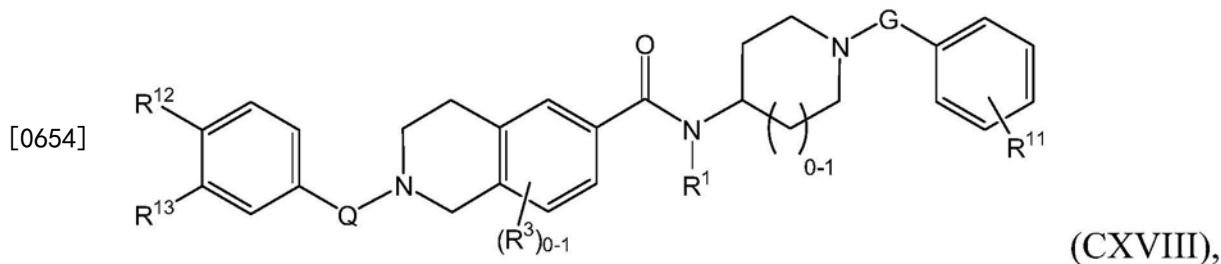
[0649] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹、R³和R³⁸如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXIV)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心苯环上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心苯环上取代。在一个实施方案中，R³⁸为H。在另一个实施方案中，R³⁸为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0650] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CXVII)：



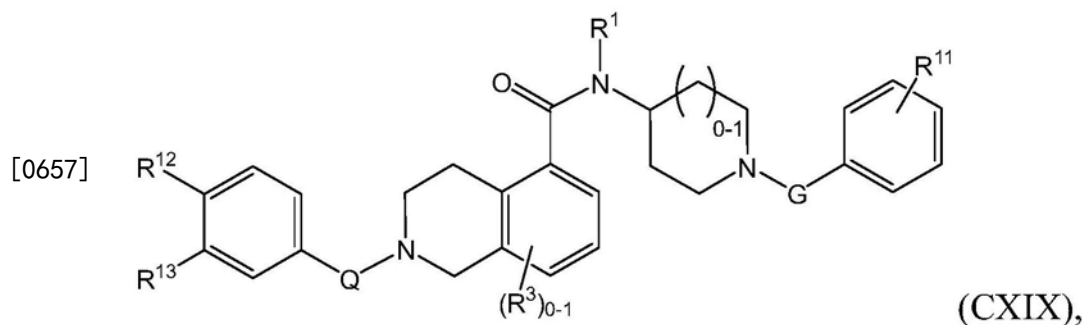
[0652] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXV)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0653] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXVIII):



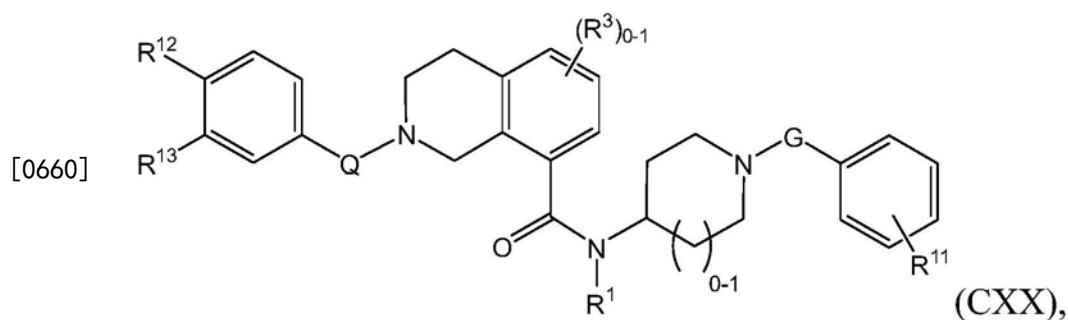
[0655] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVI)中的任何结构式所述;以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的对位;在另一个实施方案中,R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0656] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXIX):



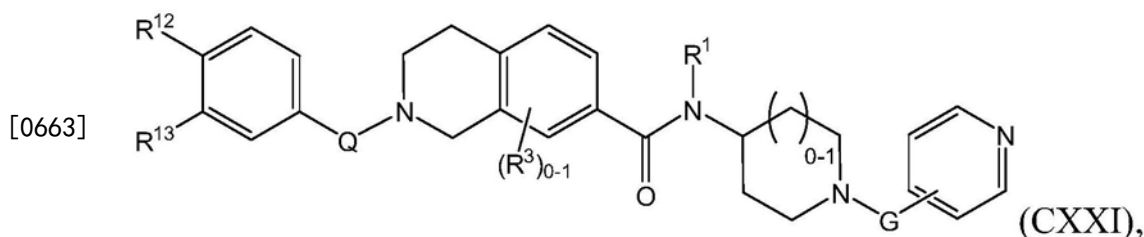
[0658] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心的苯并部分上取代。

[0659] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CXX)：



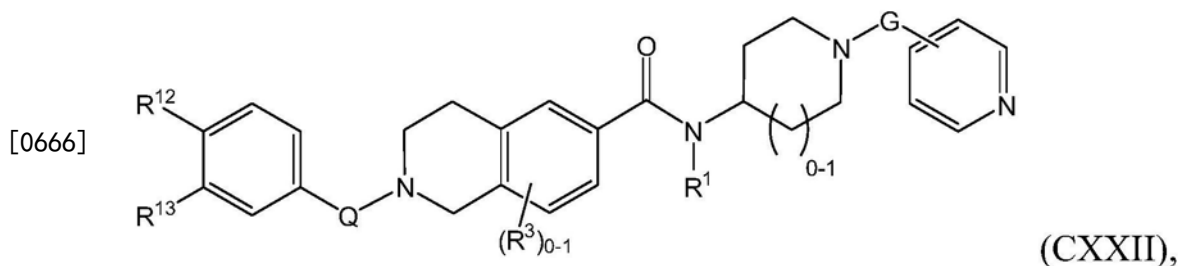
[0661] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVIII)中的任何结构式所述；以及R¹¹、R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹¹、R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的对位；在另一个实施方案中，R¹¹连接在G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中，一个R³（例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇）在中心的苯并部分上取代。

[0662] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CXXI)：



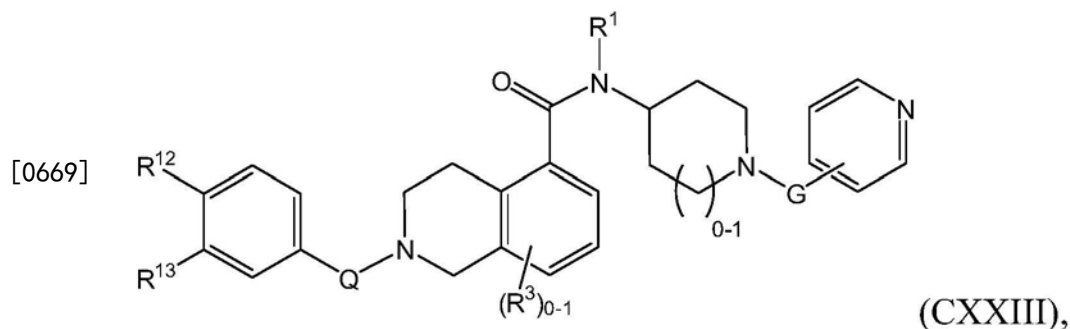
[0664] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXV)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0665] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXXII):



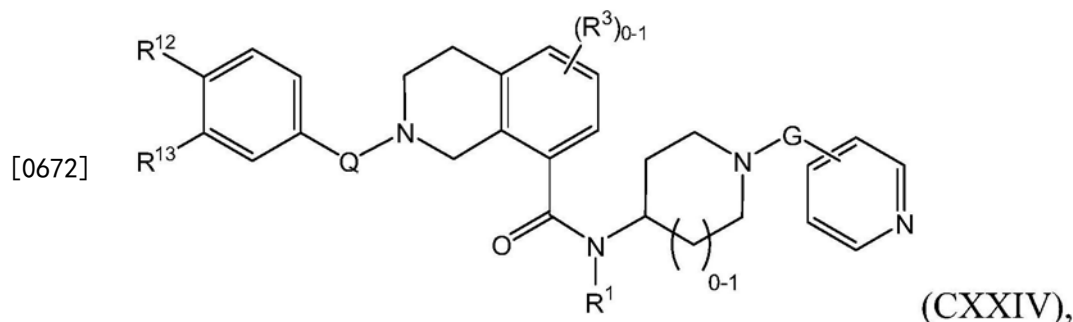
[0667] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键;G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-;R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVI)中的任何结构式所述;以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca含有环氮原子,其通过该环氮原子与-C(O)-结合,其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中,R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的对位;在另一个实施方案中,所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中,R¹为H。在另一个实施方案中,R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中,没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中,一个R³(例如,-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0668] 在某些实施方案中,本发明披露的化合物具有结构式(CXXIII):



[0670] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVII)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0671] 在某些实施方案中，本发明披露的化合物具有结构式(CXXIV)：



[0673] 其中Q为-CH₂-、-C(O)-或单键；G为单键、-CH₂-、-C(O)-、-S(O)₂-或-C(O)-NH-；R¹和R³如上面对结构式(I)-(IV)和(LXXVIII)中的任何结构式所述；以及R¹²和R¹³独立选自H、卤素、氰基、-(C₁-C₄卤代烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca，其中所述Hca含有环氮原子，其通过该环氮原子与-C(O)-结合，其中烷基、卤代烷基或杂环烷基不被含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团取代。在一个具体的该实施方案中，R¹²和R¹³中的至少一个不为H。在一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的对位；在另一个实施方案中，所述吡啶氮位于G部分的间位。在一个实施方案中，R¹为H。在另一个实施方案中，R¹为甲基、乙基、丙基或丁基。在一个实施方案中，没有R³在中心的苯并部分上取代。在另一个实施方案中，一个R³(例如，-Cl、-F、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇) 在中心的苯并部分上取代。

[0674] 在本发明披露的化合物的一个实施方案中，所述化合物具有结构式(XLIV)，其中所述“A”环系为芳基或者杂芳基；以及其中所述化合物具有计算的低能三维构象异构体(computed low energy three-dimensional conformer)，其中

- [0675] 所述甲酰胺-C(=O)-基团的氧位于(0 Å, 0 Å, 0 Å);
- [0676] 所述“B”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点(centerpoint)位于(-3.1 Å, 0.4 Å, 1.2 Å)的3.5 Å范围内;
- [0677] 右手边的氮杂环烷基(即,与-G-R¹⁷结合)的氮位于(0.8 Å, 1.6 Å,-5.3 Å)的3.5 Å范围内;
- [0678] 左手边的氮杂环烷基(即,与-Q-(A环)-(R⁵)_y结合)的中心点位于(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的3.5 Å范围内;以及
- [0679] “A”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-7.4 Å,-1.9 Å, 10.7 Å)的3.5 Å范围内。
- [0680] 在本发明披露的具有结构式(XLIV)的化合物的某些实施方案中,在计算的低能三维构象异构体中:
- [0681] 所述甲酰胺-C(=O)-基团的氧位于(0 Å, 0 Å, 0 Å);
- [0682] “B”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-3.1 Å, 0.4 Å, 1.2 Å)的2.5 Å范围内;
- [0683] 右手边的氮杂环烷基的氮位于(0.8 Å, 1.6 Å,-5.3 Å)的1.8 Å范围内;
- [0684] 左手边的氮杂环烷基的中心点位于(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的2.5 Å范围内;以及
- [0685] “A”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-7.4 Å,-1.9 Å, 10.7 Å)的2.5 Å范围内。
- [0686] 在本发明披露的具有结构式(XLIV)的化合物的一个实施方案中,所述“A”环系为取代有疏水部分的芳基或者杂芳基;R¹⁷取代有电子受体;以及所述化合物具有计算的低能三维构象异构体,其中
- [0687] 所述甲酰胺-C(=O)-基团的氧位于(0 Å, 0 Å, 0 Å);
- [0688] “B”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-3.1 Å, 0.4 Å, 1.2 Å)的3.5 Å范围内;
- [0689] 右手边的氮杂环烷基的氮位于(0.8 Å, 1.6 Å,-5.3 Å)的3.5 Å范围内;
- [0690] 左手边的氮杂环烷基的中心点位于(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的3.5 Å范围内;以及
- [0691] “A”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-7.4 Å,-1.9 Å, 10.7 Å)的3.5 Å范围内;
- [0692] 在“A”环系上取代的疏水部分位于(-9.0 Å,-3.2 Å, 13.4 Å)的3.5 Å范围内;以及

- [0693] 在R¹⁷上取代的电子受体位于(7.0 Å,-2.7 Å,-7.0 Å)的3.5 Å范围内。
- [0694] 所述疏水部分可为例如以SMARTS查询格式定义的下列部分中的任何部分：
- [0695] #INCLUDE
- [0696] [a]F group (2)
- [0697] [a]Cl group (2)
- [0698] [a]Br group (2)
- [0699] [a]I group (2)
- [0700] [a]C(F)(F)(F) group (2,3,4,5)
- [0701] [a][CH2]C(F)(F)(F) group (2,3,4,5,6)
- [0702] [a]O[CH3] group (2,3)
- [0703] [a]S[CH3] group (2,3)
- [0704] [a]OC(F)(F)(F) group (2,3,4,5,6)
- [0705] C(F)(F)(F) group
- [0706] F group
- [0707] Cl group
- [0708] Br group
- [0709] I group
- [0710] default_aromatic_surface group
- [0711] default_aliphatic_surface group
- [0712] C[S;X2]C group
- [0713] [S;X2]CC group
- [0714] [S;X2]C group。
- [0715] 所述电子受体可为例如以SMARTS查询格式定义的下列部分中的任何部分：
- [0716] #INCLUDE
- [0717] [N;X1]#[#6] vector (1)
- [0718] [N;X1]#CC vector (1)
- [0719] [N;X2](=C~[C,c])C vector (1)
- [0720] [N;X2](O)=N[a] vector (1)
- [0721] [N;X2](=N-O)[a] vector (1)
- [0722] [n;X2]1ccccc1 vector (1)
- [0723] [n;X2]([a])([a]) vector (1)
- [0724] [N;X2](=C~[C,c])(~[*]) vector (1)
- [0725] [N;X3](C)(C)[N;X3]C vector (1)
- [0726] [N;X2](=C)(~[*]) vector (1)
- [0727] [N;X2](~[C,c])=[N;X2] vector (1)
- [0728] [n;X2]1c[nH]cc1 vector (1)
- [0729] 0=[S;X4](=O)([!#8])([!#8]) vector (1)
- [0730] [O;X2]C vector (1)
- [0731] [O;X2]N vector (1)

[0732] [0;X1] = [C,c] vector (1)
[0733] o vector (1)
[0734] [0;X2] (C) C vector (1)
[0735] [0;X2] c1ncccc1 vector (1)
[0736] [0;X2] ~ [a] vector (1)
[0737] 0=P0 ([!#1]) vector (1)
[0738] [0;X2] vector (1)
[0739] [S;X2] (C) C vector (1)
[0740] [S;X2] (=C) N vector (1)
[0741] #EXCLUDE
[0742] 0=C[0-,0H] point
[0743] [0-,0H] C (=0) point
[0744] [nH] ([a]) [a] point
[0745] [#7;X3] [*] = [0,S] point
[0746] [N;X3] (C) (C) [C;X3] point
[0747] [N;X3] [a] point
[0748] N (=N=N) [#6] point
[0749] [NH2] (C (=0) [NH2]) point
[0750] [NH] (C (=0) (C =0) point
[0751] [NH2] (S (=0) (=0) [#6]) [#6] point
[0752] [NH] (S (=0) (=0) [#6]) [#6] point
[0753] n1c ([NH2]) ccnc1 ([NH2]) point
[0754] olcccc1 point
[0755] olcncc1 point
[0756] olcccc1 point
[0757] [0;X2] C=O point
[0758] [0;X2] point。

[0759] 在本发明披露的具有结构式 (XLIV) 的化合物的一个实施方案中,“A”环系为取代有疏水部分的芳基或者杂芳基; R^{17} 取代有电子受体;以及所述化合物具有计算的低能三维构象异构体,其中

[0760] 所述甲酰胺-C (O)-基团的氧位于(0 Å, 0 Å, 0 Å);

[0761] “B”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-3.1 Å, 0.4 Å, 1.2 Å) 的 2.5 Å 范围内;

[0762] 右手边的氮杂环烃基的氮位于(0.8 Å, 1.6 Å,-5.3 Å)的1.8 Å 范围内;

[0763] 左手边的氮杂环烃基的中心点位于(-6.2 Å, 0.1 Å, 7.4 Å)的2.5 Å 范围内;以及

[0764] “A”环系的芳基或者杂芳基的芳族环的中心点位于(-7.4 Å,-1.9 Å, 10.7 Å)的 2.5 Å 范围内;

[0765] 在“A”环系上取代的疏水部分位于 $(-9.0 \text{ \AA}, -3.2 \text{ \AA}, 13.4 \text{ \AA})$ 的 2.5 \AA 范围内；以及

[0766] 在 R^{17} 上取代的电子受体位于 $(7.0 \text{ \AA}, -2.7 \text{ \AA}, -7.0 \text{ \AA})$ 的 2 \AA 范围内。

[0767] 在本发明披露的化合物的某些实施方案中，计算的低能三维构象异构体具有从给定的点不超过 3 \AA 的均方根差和大于0.2的向量分数。

[0768] 在本发明披露的化合物的某些实施方案中，计算的低能三维构象异构体具有从给定的点不超过 1.5 \AA 的均方根差和大于0.4的向量分数。

[0769] 在本发明披露的化合物的某些实施方案中，计算的低能三维构象异构体具有从给定的点不超过 1.2 \AA 的均方根差和大于0.5的向量分数。

[0770] 碳环或杂环的中心点是位于低能三维构象异构体的环的组成原子(即，排除任何取代基)的平均位置。例如，左手边的氮杂环烷基的中心点是它的一个或多个环碳原子和一个或多个环氮原子的平均位置。类似地，苯环的中心点是它的六个环碳的平均位置。仅计算单环的中心点；多环系具有多个中心点，每个环一个中心点。例如，苯并呋喃具有两个中心点，一个计算为构成稠合苯亚单元的六元碳环的平均位置，另一个计算为构成稠合呋喃亚单元的四个碳原子和一个氧原子的平均位置。

[0771] 低能三维构象异构体可使用可得自 **Schrödinger** LLC 的 Phase 软件包版本 3.0 计算。低能三维构象异构体可通过扭转搜索程序(torsion search procedure)在 OPLS_2005 力场下用与距离依赖性介电常数(distance dependent dielectric constant)生成。本领域技术人员应理解，应将低能构象异构体平移和旋转，使得 E-C(O)-基团的氧位于 $(0 \text{ \AA}, 0 \text{ \AA}, 0 \text{ \AA})$ ，或者使得 E-S(O)₂-基团的一个氧位于 $(0 \text{ \AA}, 0 \text{ \AA}, 0 \text{ \AA})$ ，从而使得所列特征的剩余部分的均方根差相对于给定的点最小化。

[0772] 本领域技术人员应理解，可将上述的各种实施方案组合起来，以形成本发明披露的化合物的其它实施方案。例如，在一个实施方案中，Q 为 $-\text{CH}_2-$ ，如上所述，以及 G 为 $-\text{CH}_2-$ ，如上所述。在另一个实施方案中，由“A”表示的环系为不与氮杂环烷基稠合的苯基，由“B”表示的环系为苯基，J 为 $-\text{N}(R^{38})-$ ，D 为碳以及 Z 为 N。

[0773] 根据结构式(I)的化合物的实例包括下表1中列出的化合物。这些化合物可根据下述的一般方案，例如使用与下面实施例中所述的操作相似的操作制备。

表 1

编号	名称	结构
1	4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	
2	N-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
3	N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
4	N-(1-(4-氟苄基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
5	N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
6	N-(1-(4-氟苄基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
7	N-(1-(吡啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺	
8	(5-(吡啶-4-基甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-基)甲酮	

[0774]

[0775]

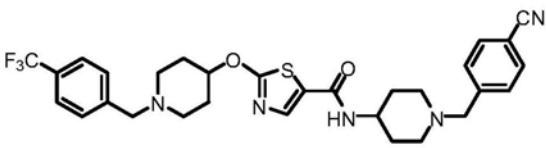
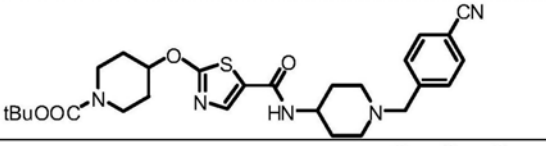
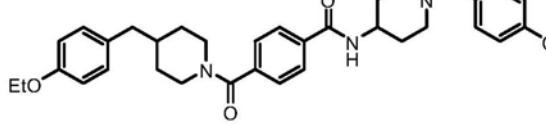
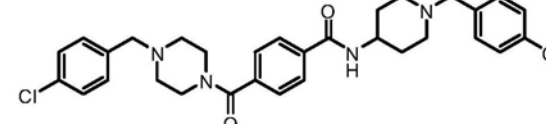
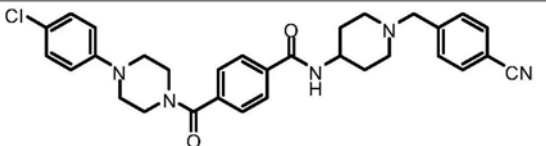
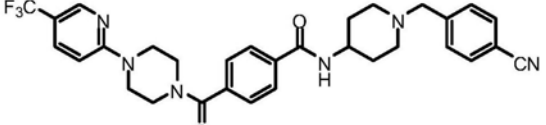
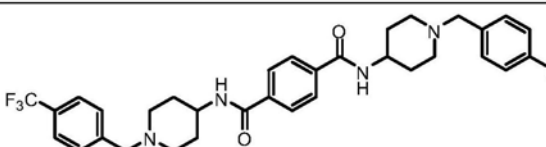
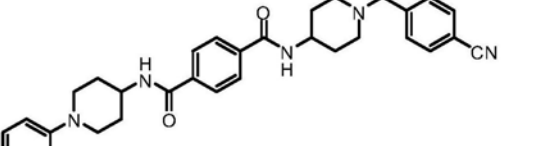
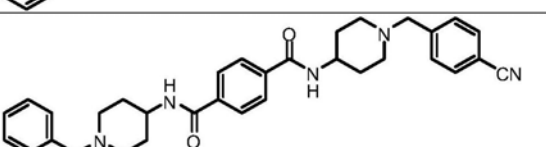
表 1		
编号	名称	结构
9	4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯甲酰胺	
10	4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯甲腈	
11	(5-(吡啶-4-甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮	
12	4-(5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)苯甲腈	
13	(5-(4-氟苯甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮	
14	4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	
15	N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺	

表 1

编号	名称	结构
16	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺	
17	<i>N</i> -(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-2-甲酰胺	
18	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-2-甲酰胺	
19	4-(5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	
20	<i>N</i> -(哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺	
21	<i>N</i> -(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺	
22	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺	
23	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺	
24	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺	

[0776]

表 1

编号	名称	结构
25	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺	
26	4-(5-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氧基甲酰基)噻唑-2-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	
27	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(4-乙氧基苄基)哌啶-4-羰基)苯甲酰胺	
28	4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)- <i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺	
29	4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)- <i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺	
30	<i>N</i> -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺	
31	<i>N</i> ¹ -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)- <i>N</i> ⁴ -(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺	
32	<i>N</i> ¹ -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)- <i>N</i> ⁴ -(1-苄基哌啶-4-基)对苯二甲酰胺	
33	<i>N</i> ¹ -(1-苄基哌啶-4-基)- <i>N</i> ⁴ -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺	

[0777]

表 1

编号	名称	结构
34	<i>N</i> -(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
35	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
36	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
37	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
38	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
39	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
40	<i>N</i> -(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
41	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	
42	2-(4-氟苄基)- <i>N</i> -(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺	

[0778]

[0779] 本公开涵盖具体描述的实施方案的组合。例如，段落[0020]披露了环系“B”的某些实施方案，段落[0023]披露了T的某些实施方案；还涵盖其中环系“B”如段落[0020]中所述并且T如段落[0023]中所述的实施方案。本公开涵盖所有该组合，只要各种结构特征的定义彼此之间不冲突即可。

[0780] 为简洁起见，在全文中主要作为单价化学部分（例如，烃基、芳基等）定义和提及化学部分（chemical moieties）。然而，本领域技术人员清楚的是，该术语在适当的结构情况下也用于表达相应的多价部分。例如，尽管“烃基”部分可表示单价基团（例如CH₃-CH₂-），但是在一些情况中，二价连接部分可为“烃基”，在该情况中本领域技术人员将理解烃基为二

价基团(例如, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 其等同于术语“亚烃基”(类似地, 在需要二价部分并陈述为“芳基”的情况下, 本领域技术人员将理解的是, 术语“芳基”指的是相应的二价部分, 亚芳基)。将所有原子理解成具有它们的正常的键形成化合价数(即, 碳为4, N为3, O为2以及S为2、4或6, 取决于S的氧化态)。在本发明披露的化合物中的氮可为超化合价(hypervalent), 例如, N-氧化物或四取代的铵盐。有时可将部分定义为例如 $(\text{A})_a-\text{B}-$, 其中a为0或1。在该情况中, 当a为0时, 所述部分为B-, 当a为1时, 所述部分为A-B-。

[0781] 本申请使用的术语“烃基”包括烷基、烯基和炔基, 其具有指定数目的碳原子, 理想的是从1至约12个碳(即, 包含1和12)。术语“ C_m-C_n 烃基”表示具有从m至n个碳原子的烃基(即, 包含m和n)。术语“ C_m-C_n 烃基”表示具有从m至n个碳原子的烃基。例如, “ C_1-C_6 烃基”为具有1至6个碳原子的烃基。烃基可为直链或支链的, 并且取决于上下文, 可为单价基团或二价基团(即, 亚烃基)。在烃基具有0个碳原子的情况中(即, “ C_0 烃基”), 所述基团仅为单共价键(如果它是二价基团)或者为氢原子(如果它是单价基团)。例如, 部分“ $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{烃基})-\text{Ar}$ ”表示通过单键或具有1-6个碳的亚烃基桥连接任取代的芳基。“烃基”的实例包括, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、3-己烯基和炔丙基。如果碳原子的数目未指定, 则主题“烃基”或“烃基”部分具有1-12个碳。

[0782] 术语“卤代烃基”取代有一个或多个卤素原子(例如F、Cl、Br和I)的烃基。更具体的术语, 例如, “氟烃基”是取代有一个或多个氟原子的烃基。“氟烃基”的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基和六氟异丙基等。在本申请披露的化合物的某些实施方案中, 每个卤代烃基为氟烃基。

[0783] 术语“芳基”表示具有单环的芳族环系(例如, 苯基), 其任选与其它芳族烃环或非芳族烃环稠合。“芳基”包括具有多个稠环并且其中至少一个为碳环和芳族环的环系(例如, 1,2,3,4-四氢萘基、萘基)。芳基的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、茚满基、茚基、二氢萘基、芴基、1,2,3,4-四氢萘基和6,7,8,9-四氢-5H-苯并[a]环庚烯基。在某些实施例中, 芳基包括具有与芳族或脂族杂环稠合的第一芳族碳环的那些芳基, 例如, 2,3-二氢苯并呋喃基。芳基在本申请中为未取代的, 或者当指定为“任取代”时, 除非另作说明, 可在一个或多个可取代位置处取代有如下所述的各种基团。

[0784] 术语“杂芳基”是指在芳族环中含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳族环系。杂芳基可与一个或多个环烃基或杂环烃基环稠合。杂芳基的实例包括, 例如, 吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吡咯基、二氢吡咯基、吡嗪基、吡嗪基、异吡咯基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、咪唑基、异咪唑基、吡唑基、噻唑基、噻唑基、中氮茚基、吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻二唑基、噻二唑基、苯并[1,4]噻嗪基、三唑基、四唑基、异噻唑基、二氮杂萘基、异色满基、色满基、四氢异喹啉基、异二氢吡咯基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、嘌呤基、苯并二氧杂环戊烯基、三嗪基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氢苯并异噻嗪基、苯并异噻嗪基、苯并噻嗪基、二氢苯并异噻嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、色酮基、色满酮基、N-氧化吡啶基、四氢喹啉基、二氢喹啉基、二氢喹啉酮基、二氢异喹啉酮基、二氢香豆素基、二氢异香豆素基、异二氢吡咯酮基、苯并二噻烷基、苯并噻唑酮基、N-氧化吡咯基、N-氧化嘧啶基、N-氧化吡嗪基、N-氧化吡嗪基、N-氧化喹啉基、N-氧化吡咯基、N-氧化二氢吡咯基、N-氧化异喹啉基、N-氧化噻唑

啉基、N-氧化喹啉啉基、N-氧化酞嗪基、N-氧化咪唑基、N-氧化异噻唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化中氮茛基、N-氧化吲唑基、N-氧化苯并噻唑基、N-氧化苯并咪唑基、N-氧化吡咯基、N-氧化噁二唑基、N-氧化噻二唑基、N-氧化三唑基、N-氧化四唑基、S-氧代苯并噻喃基、S,S-二氧代苯并噻喃基。优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基和咪唑基、吡唑基、吲唑基、噻唑基和苯并噻唑基。在某些实施方案中，每个杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、异噻唑基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、N-氧化吡啶基、N-氧化物吡咯基、N-氧化嘧啶基、N-氧化吡嗪基、N-氧化咪唑基、N-氧化异噻唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化噻唑基、N-氧化吡咯基、N-氧化噁二唑基、N-氧化噻二唑基、N-氧化三唑基和N-氧化四唑基。优选的杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吲唑基、噻唑基和苯并噻唑基。杂芳基在本申请中为未取代的，或者当指定为“任取代”时，除非另作说明，可在一个或多个可取代位置处取代有如下所述的各种基团。

[0785] 术语“杂环烷基”指的是含有至少一个优选选自氮、氧和硫的杂原子的非芳族的环或环系,其中所述杂原子位于非芳族环中。所述杂环烷基可为饱和的(即,杂环烷基)或部分不饱和的(即,杂环烯基)。杂环烷基包括单环基团以及二环和多环的环系(包括桥连和稠合的环系)。所述杂环烷基环任选与其它杂环烷基环和/或非芳族烃环和/或苯环稠合。在某些实施方案中,所述杂环烷基在单环中具有3-7个成员。在其它实施方案中,杂环烷基在单环中具有5或6个成员。杂环烷基的实例包括,例如,氮杂二环[2.2.2]辛基(在每种情况中也称为“奎宁环基”或奎宁环衍生物)、氮杂二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基、吗啉基、硫吗啉基、S-氧代硫吗啉基、S,S-二氧代硫吗啉基、2-噁唑烷酮基、哌嗪基、高哌嗪基、哌嗪酮基、吡咯烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、异二氢吲哚二酮基、高哌啶基、高吗啉基、高硫吗啉基、S,S-二氧代高硫吗啉基、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、咪唑烷酮基、S-氧代四氢噻吩基、S,S-二氧代四氢噻吩基和S-氧代高硫吗啉基。尤其理想的杂环烷基包括吗啉基、3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、四氢吡喃基、哌啶基、氮杂二环[2.2.2]辛基、 γ -丁内酯基(即,氧代取代的四氢呋喃基)、 γ -丁内酰氨基(即,氧代取代的吡咯烷)、吡咯烷基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、硫吗啉基、S,S-二氧代硫吗啉基、2-噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、异二氢吲哚二酮基、哌嗪酮基。杂环烷基在本申请中为未取代的,或者当指定为“任选取代”时,除非另作说明,可在一个或多个可取代位置处取代有如下所述的各种基团。

[0786] 术语“环烷基”指的是非芳族的碳环或环系,其可为饱和的(即,环烷基)或部分不饱和的(即,环烯基)。环烷基环任选与其它环烷基环稠合或者以其它方式连接(例如,桥连体系)。存在于披露化合物中的环烷基的某些实例在单环中具有3-7个成员,例如在单环中具有5或6个成员。环烷基的实例包括,例如,环己基、环戊基、环丁基、环丙基、四氢萘基和二环[2.2.1]庚烷基团。环烷基在本申请中为未取代的,或者当指定为“任选取代”时,除非另作说明,可在一个或多个可取代位置处取代有各种基团。

[0787] 术语“环系”包括单环以及稠合和/或桥连的多环。

[0788] 术语“氧杂”表示链中的二价氧基团,有时表示为-O-。

[0789] 术语“氧代”表示双重键合的氧,有时表示为=O,或者例如在描述羰基“C(O)”时可用于显示氧代取代的碳。

[0790] 术语“吸电子基团”表示与类似连接的氢原子相比,从连接的结构吸引电子密度的基团。例如,吸电子基团可选自卤素、氰基、-(C₁-C₄氟烷基)、-O-(C₁-C₄氟烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-S(O)₂O-(C₀-C₄烷基)、NO₂和-C(O)-Hca,其中所述Hca包含与-C(O)-结合的氮原子,其中烷基、氟烷基或杂环烷基不取代有含芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的基团。

[0791] 术语“取代的”当用于修饰指定基团时,表示指定基团的一个或多个氢原子各自独立地被下面定义的不同或相同的取代基代替。

[0792] 除非另作说明,用于取代指定基团中的饱和碳原子上的氢的取代基为-R⁶⁰、卤素、-O⁻M⁺、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、=S、-NR⁸⁰R⁸⁰、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂O⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰和-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰。每个R⁶⁰独立选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,其中的每个任选取代有1、2、3、4或5个选自以下的基团:卤素、-O⁻M⁺、=O、-OR⁷¹、-SR⁷¹、-S⁻M⁺、=S、-NR⁸¹R⁸¹、=NR⁷¹、=N-OR⁷¹、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷¹、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷¹、-OSO₂R⁷¹、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷¹、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷¹)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷¹)₂、-C(O)R⁷¹、-C(S)R⁷¹、-C(NR⁷¹)R⁷¹、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷¹、-C(S)OR⁷¹、-C(O)NR⁸¹R⁸¹、-C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹、-OC(O)R⁷¹、-OC(S)R⁷¹、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷¹、-OC(S)OR⁷¹、-NR⁷¹C(O)R⁷¹、-NR⁷¹C(S)R⁷¹、-NR⁷¹CO₂O⁻M⁺、-NR⁷¹CO₂R⁷¹、-NR⁷¹C(S)OR⁷¹、-NR⁷¹C(O)NR⁸¹R⁸¹、-NR⁷¹C(NR⁷¹)R⁷¹和-NR⁷¹C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹。每个R⁷⁰独立地为氢或R⁶⁰;每个R⁸⁰独立地为R⁷⁰,或者可选择地,两个R⁸⁰与它们结合的氮原子组合起来形成5-、6-或7-元杂环烷基,所述5-、6-或7-元杂环烷基可任选包含1-4个选自O、N和S的相同或不同的另外的杂原子,其中N可具有-H或C₁-C₃烷基取代;以及每个M⁺为具有净单一正电荷的抗衡离子。每个R⁷¹独立地为氢或R⁶¹,其中R⁶¹为烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,其中的每个任选取代有1、2、3、4或5个选自以下的基团:卤素、-O⁻M⁺、=O、-OR⁷²、-SR⁷²、-S⁻M⁺、=S、-NR⁸²R⁸²、=NR⁷²、=N-OR⁷²、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷¹、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷²、-OSO₂R⁷²、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷²、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷²)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷²)₂、-C(O)R⁷²、-C(S)R⁷²、-C(NR⁷²)R⁷²、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷²、-C(S)OR⁷²、-C(O)NR⁸²R⁸²、-C(NR⁷²)NR⁸²R⁸²、-OC(O)R⁷²、-OC(S)R⁷²、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷²、-OC(S)OR⁷²、-NR⁷²C(O)R⁷²、-NR⁷²C(S)R⁷²、-NR⁷²CO₂O⁻M⁺、-NR⁷²CO₂R⁷²、-NR⁷²C(S)OR⁷²、-NR⁷²C(O)NR⁸²R⁸²、-NR⁷²C(NR⁷²)R⁷²和-NR⁷²C(NR⁷²)NR⁸²R⁸²;以及每个R⁸¹独立地为R⁷¹,或者可选择地,两个R⁸¹与它们结合的氮原子组合起来形成5-、6-或7-元杂环烷基,所述5-、6-或7-元杂环烷基可任选包含1-4个选自O、N和S的相同或不同的另外的杂原子,其中N可具有-H或C₁-C₃烷基取代。每个R⁷²独立地为氢、(C₁-C₆烷基)或(C₁-C₆氟烷基);每个R⁸²独立地为R⁷²,或者可选择地,两个R⁸²与它们结合的氮原子

组合起来形成5-、6-或7-元杂环烷基,所述5-、6-或7-元杂环烷基可任选包含1、2、3或4个选自O、N和S的相同或不同的另外的杂原子,其中N可具有-H或C₁-C₃烷基取代。每个M⁺可独立地为,例如,碱金属离子如K⁺、Na⁺、Li⁺;铵离子如⁺N(R⁶⁰)₄;或者碱土金属离子如[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}或[Ba²⁺]_{0.5}(下标0.5表示,例如,该二价碱土金属离子的抗衡离子中的一个可为本发明披露化合物的离子化形式以及另一个为典型的抗衡离子如氯,或者两个离子化的本发明披露的分子可作为该二价碱土金属离子的抗衡离子,或者双重离子化化合物可作为该二价碱土金属离子的抗衡离子)。作为具体实例,-NR⁸⁰R⁸⁰意在包括-NH₂、-NH-烷基、N-吡咯烷基、N-哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基和N-吗啉基。

[0793] 除非另作说明,在“取代的”烯、炔、芳基和杂芳基中的不饱和碳原子上的氢的取代基为-R⁶⁰、卤素、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-NR⁸⁰R⁸⁰、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃⁻²(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂⁻M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂⁻M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰和-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,其中R⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰和M⁺如上面所定义。

[0794] 除非另作说明,在“取代的”杂烷基和杂环烷基中的氮原子上的氢的取代基为-R⁶⁰、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-NR⁸⁰R⁸⁰、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-NO、-NO₂、-S(O)₂R⁷⁰、-S(O)₂O⁻M⁺、-S(O)₂OR⁷⁰、-OS(O)₂R⁷⁰、-OS(O)₂O⁻M⁺、-OS(O)₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰)、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-C(O)OR⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OC(O)OR⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰和-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰,其中R⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰和M⁺如上面所定义。

[0795] 在本申请披露的化合物的某些实施方案中,取代的基团具有1、2、3或4个取代基,1、2或3个取代基,1或2个取代基或1个取代基。

[0796] 在某些优选实施方案中,在“取代的”烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基上的取代基为-卤素、-OH、-O-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄卤代烷基)、-N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-SH、-S(O)₀₋₂-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄卤代烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-N(C₀-C₄烷基)C(O)(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-OC(O)-(C₀-C₄烷基)、S(O)₂-O(C₀-C₄烷基)和-NO₂,其中烷基不被进一步取代。

[0797] 本申请披露的化合物也可作为可药用盐提供。术语“可药用盐”或“其可药用盐”指的是从可药用的无毒的酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。如果所述化合物为碱性,则盐可从可药用的无毒的酸制备。该盐可为,例如,下列酸中的至少一种的酸加成盐:苯磺酸、柠檬酸、α-葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(d,l或dl)、对甲苯磺酸(甲苯磺酸)、戊酸、棕榈酸、扑酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、4-氯苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基琥珀酸、富马酸、半乳糖二酸(粘酸)、D-葡萄糖醛酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、马尿酸、羟乙磺酸(乙醇磺酸)、乳糖酸、马来酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、新戊酸、对苯二甲酸、硫氰酸、胆酸、正十二烷基硫酸、3-羟基萘-2-甲酸、1-羟基萘-2-甲酸、油酸、十一碳烯酸、抗坏血酸、(+)-樟脑酸、右旋樟脑磺酸、二氯乙酸、乙烷磺酸、甲酸、氢碘酸、氢溴酸、氢氯酸、甲烷磺酸、烟酸、硝酸、乳清

酸、草酸、苦味酸、L-焦谷氨酸、糖精、水杨酸、龙胆酸和/或4-乙酰氨基苯甲酸。

[0798] 本申请所述的化合物也可以按前药形式提供。“前药”指的是活性化合物(药物)的衍生物,其在使用条件下,例如在体内经历转化,以释放活性药物。前药经常是,但不必须是,药理惰性的,直到转化成活性药物。前药通常通过以下方法获得:用前基团(progroup)(下面进行了定义)掩蔽在药物中被认为活性所部分需要的官能团,以形成前部分(promoiety),该前部分在指定的使用条件下经历转化,例如断裂,以释放官能团,因此释放出活性药物。前部分的断裂可自发进行,例如通过水解反应,或者它可被另一种试剂催化或诱导,例如通过酶,通过光,通过酸或通过物理或环境参数的变化或者暴露于物理或环境参数,例如温度的变化。所述试剂可为使用条件内源性的,例如存在于向其给予前药的细胞中的酶或胃的酸性条件,或者可对它进行外源性供给。适于掩蔽活性药物中的官能团以得到前药的宽范围的前基团以及所得的前部分是本领域公知的。例如,可将羟基官能团掩蔽为磺酸酯、酯或碳酸酯前部分,所述前部分可在体内水解以提供羟基。可将氨基官能团掩蔽为酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、脲、苯膦基(phos苯基)、磷酰基或亚磺酰(sulfenyl)前部分,所述前部分可在体内水解以提供氨基。可将羧基掩蔽为酯(包括甲硅烷基酯和硫酯)、酰胺或酰肼前部分,所述前部分可在体内水解以提供羧基。适合的前基团和它们各自的前部分的具体实例对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0799] 本申请披露的化合物也可以作为N-氧化物提供。

[0800] 本发明披露的化合物、盐、前药和N-氧化物可例如按溶剂化物或水合物的形式提供。

[0801] 药物化学领域的普通技术人员还应理解,披露的结构意在包括本发明化合物的同位素富集形式。本申请使用的“同位素”包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。本领域技术人员在考虑本发明化合物之后明显的是,某些原子可针对该原子的同位素进行富集。例如,具有氟原子的化合物可按放射性氟同位素¹⁸F富集的形式合成。类似地,化合物可富集氢的重同位素,氘和氚,以及可富集碳的放射性同位素,例如¹³C。该化合物可用于,例如,研究AMPK通道及其在代谢中的作用。

[0802] 通过实施脂连蛋白竞争性结合测定,测定化合物与膜结合脂连蛋白受体的结合。在一个该操作中,将HEK 293细胞膜涂覆到COSTAR 384板上,然后用1%酪蛋白将其封闭。将多组氨酸标记的球状脂连蛋白和候选化合物在HEPES缓冲液中与膜一起孵育。洗掉未结合的配体并使用辣根过氧化物酶接合的抗-多组氨酸测定脂连蛋白结合程度。可选择与结合至膜的脂连蛋白竞争的化合物(即,与在无候选化合物的情况下实施的对照相比,给出降低的信号)作为命中(hit),并使用下述功能测定进一步筛选,以识别脂连蛋白受体激动剂。

[0803] 可通过球状脂连蛋白,使用谷胱甘肽S-转移酶(GST)实施细胞内蛋白质印迹(western assay),以证实人肝细胞内AMPK的活化。AMPK活性可通过磷酸化乙酰Co-A羧化酶的相对浓度测量,所述磷酸化乙酰Co-A羧化酶是AMPK的产物之一。pACC的增加与脂肪酸氧化速率的增加相关。

[0804] 具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物可按含一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂的剂量单位剂型,例如,口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾或者经直肠给药。本申请使用的术语肠胃外包括经皮、皮下、血管内(例如,静脉内)、肌内或鞘内注射或输注技术等。

[0805] 可使用本发明披露的化合物制备药物组合物。例如,在一个实施方案中,药物组合

物包含可药用载体、稀释剂或者赋形剂,和上面对结构式(I)–(CXXIV)所述的化合物。

[0806] 在本申请披露的药物组合物中,具有结构式(I)–(CXXIV)的一种或多种化合物可与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂和,如果需要的话,其它活性成分一起存在。含有具有结构式(I)–(CXXIV)的化合物的药物组合物可为适于口服使用的形式,例如,作为片剂、糖锭(troches)、锭剂(lozenges)、水混悬剂或油混悬剂、可分散粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂或糖浆剂或酏剂。

[0807] 意欲用于口服的组合物可根据制造药物组合物的任何适合的方法制备,以及该组合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药学上优质和适口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒可药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可为例如,惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或者可通过已知技术对它们进行包衣。在一些情况中,该包衣可通过适合的技术制备,以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,由此在较长时间内提供持续作用。例如,可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0808] 用于口服的制剂也可以作为硬胶囊剂提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者作为软胶囊剂提供,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0809] 用于口服的制剂也可以作为锭剂提供。

[0810] 水混悬剂含有与适于制造水混悬剂的赋形剂混合的活性材料。该赋形剂可为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素

(hydropropylmethylcellulose)、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶;分散或湿润剂如天然存在的磷脂,例如,卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(polyethylene sorbitan monooleate)。水混悬剂也可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0811] 油混悬剂可通过将活性成分混悬在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中配制。油混悬剂可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂和矫味剂,以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸保存。

[0812] 适于通过添加水制备水混悬剂的可分散粉末和颗粒提供与分散或湿润剂、混悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散或湿润剂或助悬剂已通过上面提及的实例例示。也可以提供另外的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0813] 药物组合物也可以为水包油乳剂的形式。油相可为植物油或矿物油或这些油的混合物。适合的乳化剂可为天然存在的胶,例如阿拉伯胶或黄蓍树胶,天然存在的磷脂,例如大豆磷脂、卵磷脂和衍生自脂肪酸和己糖醇/酐的酯或偏酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂也可含

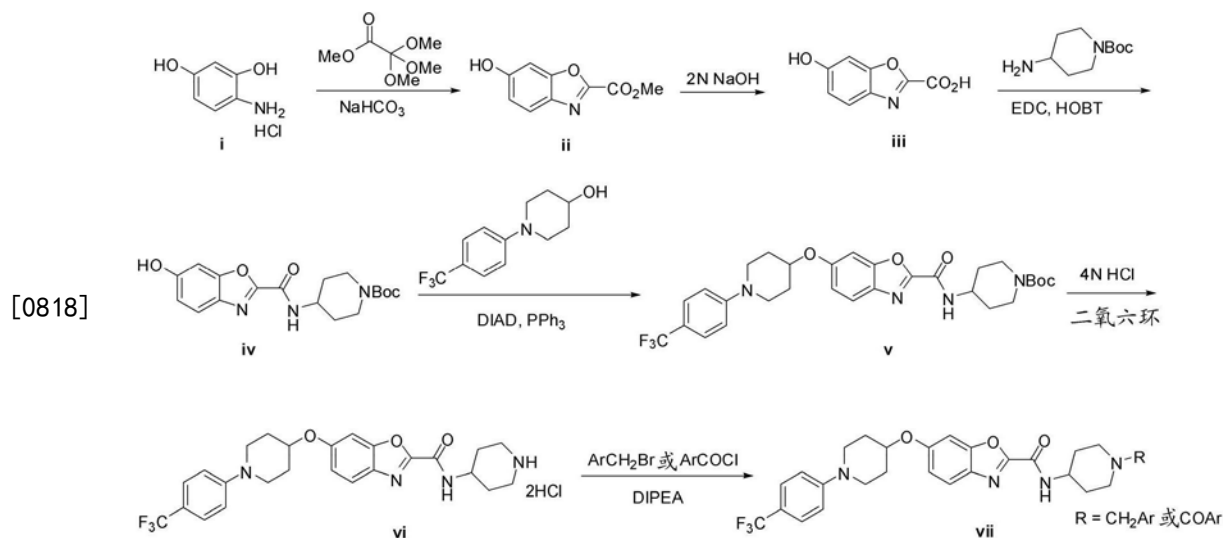
有甜味和矫味剂。

[0814] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖)配制。该制剂也可含有缓和剂(demulcent)、防腐剂、矫味剂和着色剂。药物组合物可为无菌可注射的水或油混悬剂的形式。该混悬剂可根据已知技术,使用那些适合的分散或湿润剂和助悬剂(上面已提及)配制。无菌可注射制剂也可在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如作为1,3-丁二醇溶液。水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液是可使用的可接受的媒介物和溶剂。另外,可使用无菌非挥发油作为溶剂或助悬介质。对于该目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在可注射物的制备中使用脂肪酸如油酸。

[0815] 具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物也可按栓剂形式给药,例如,用于药物的直肠给药。这些组合物可通过以下方法制备:将所述化合物与适合的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温为固体,但是在直肠温度为液体,因此在直肠中将熔化以释放药物。该材料包括可可脂和聚乙二醇。

[0816] 具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物也可以在无菌介质中以肠胃外的方式给药。取决于使用的媒介物和浓度,药物可悬浮或溶解在媒介物中。有利的是,可将辅助剂如局部麻醉药、防腐剂和缓冲剂溶解在媒介物中。

[0817] 本申请披露的化合物可使用本领域普通技术人员熟悉的操作和如本申请所述制备。例如,具有结构式(V)-(VI)的化合物可根据下面的方案1或类似的合成方案制备:

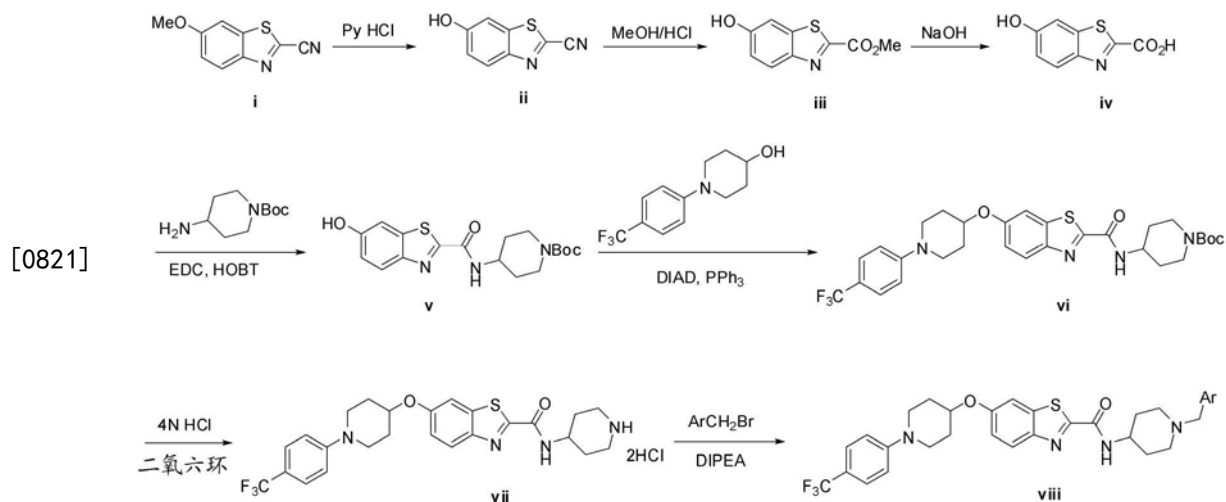


方案 1

[0819] 参见方案1,使4-氨基间苯二酚i例如与三甲氧基乙酸甲酯反应,以形成羟基苯并[d]噁唑甲酸甲酯ii,接着将其皂化,然后与杂环烷基胺(例如,经保护的4-氨基哌啶)缩合,以形成N-杂环烷基羟基苯并[d]噁唑甲酰胺iv。使羟基苯并[d]噁唑甲酰胺iv与例如1-取代的哌啶-4-醇(例如,1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-醇)偶联,以形成N-取代的-杂环烷基氧基苯并[d]噁唑甲酰胺v。然后甲酰胺的杂环烷基部分可被进一步取代。例如,如方案1中所示,其中酰胺的N-取代基为1-保护的哌啶-4-基,可除去保护基以及可使哌啶氮与芳酰基卤化物或芳基甲基卤化物偶联,以形成化合物vii。当然,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。

合成实施例在下面的实施例1中提供。

[0820] 具有结构式 (VII) - (VIII) 的化合物可根据下面的方案2或类似合成方案制备：

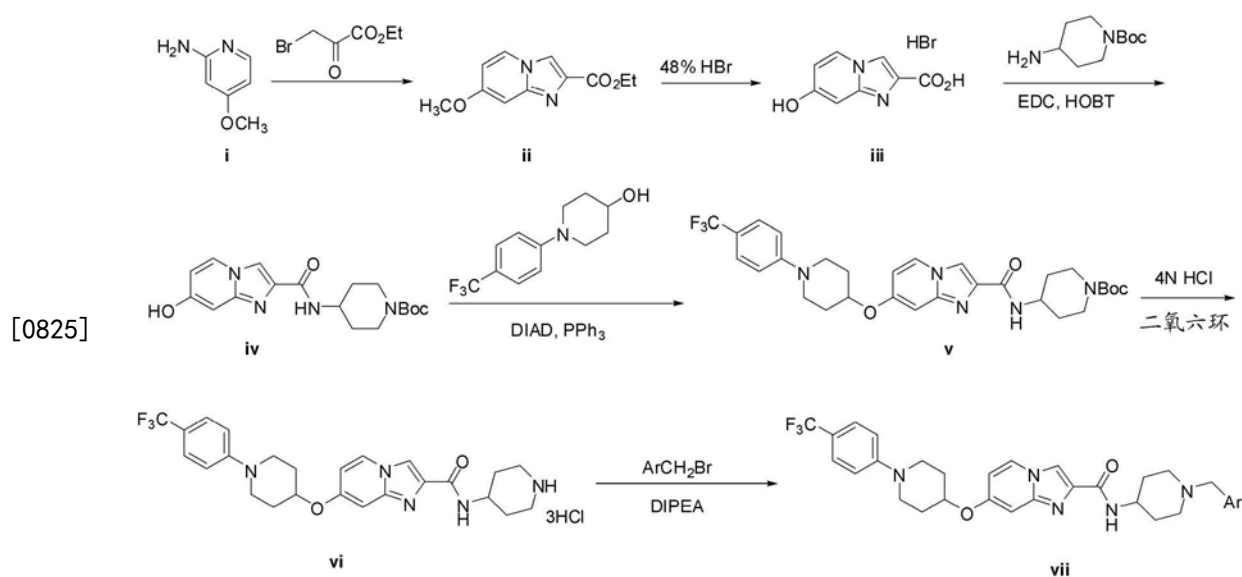


[0822]

方案 2

[0823] 参见方案2,使6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-腈i例如与吡啶鎓盐酸盐反应,然后与酸性甲醇反应以形成羟基苯并[d]噻唑甲酸甲酯iii,接着将其皂化和酸化以形成酸iv。然后使酸iv与杂环烷基胺(例如,经保护的4-氨基哌啶)缩合,以形成N-杂环烷基羟基苯并[d]噻唑甲酰胺v。使羟基苯并[d]噻唑甲酰胺v与例如1-取代的哌啶-4-醇(例如,1-(4-三氟甲基苯基)哌啶-4-醇)偶联,然后去保护以形成N-取代的-杂环烷基氧基苯并[d]噻唑甲酰胺vi。然后甲酰胺的杂环烷基部分可被进一步取代。例如,如方案2中所示,其中酰胺的N-取代基为1-保护的哌啶-4-基,可除去保护基,以及可使哌啶氮与芳基甲基卤化物(或者例如芳酰基卤化物)偶联,以形成化合物viii。本领域普通技术人员应理解,可使用不同的试剂以影响单独步骤中的一个或多个,或者在适当的情况下保护中间体。具体合成实施例在下面的实施例2中提供。

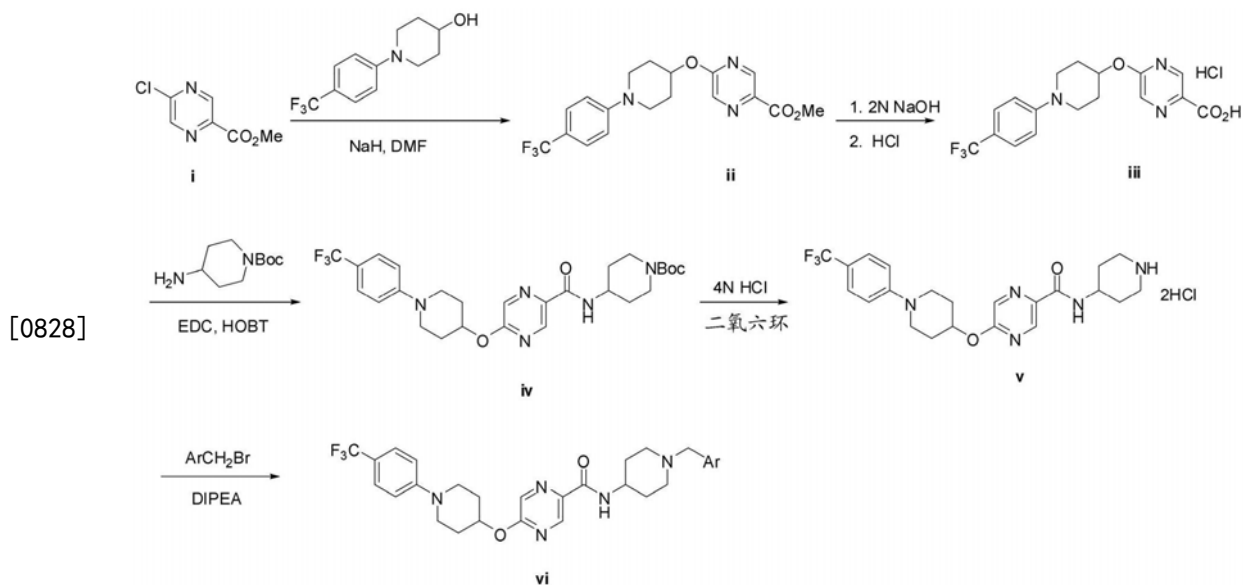
[0824] 具有结构式 (IX) - (XII) 的化合物可根据下面的方案3或类似的合成方案制备：



方案 3

[0826] 参见方案3,使2-氨基-4-甲氧基吡啶与3-溴-2-氧代丙酸乙酯反应以形成7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯ii,例如用氢溴酸将其水解,以提供作为氢溴酸盐的7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸iii。然后使7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸iii与杂环烷基胺(例如,经保护的4-氨基哌啶)缩合,以形成N-杂环烷基7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺iv。使7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺iv与例如1-取代的哌啶-4-醇(例如,1-(4-三氟甲基苯基)哌啶-4-醇)偶联,以形成N-取代的-杂环烷基氧基咪唑并[1,2-a]吡啶甲酰胺v。然后甲酰胺的杂环烷基部分可被进一步取代。例如,如方案3中所示,其中酰胺的N-取代基为1-保护的哌啶-4-基,可除去保护基,以及可使哌啶氮与芳基甲基卤化物(或者可选择地,芳酰基卤化物)偶联,以形成化合物vii。当然,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。具体的合成实施例在下面的实施例3中提供。

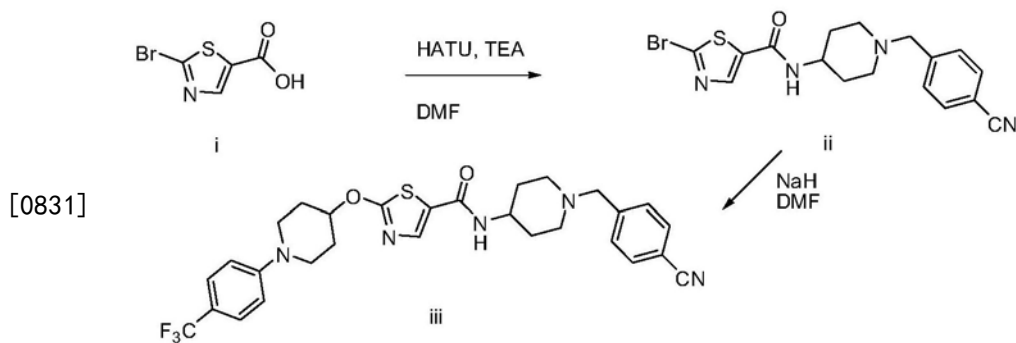
[0827] 具有结构式(XIII)-(XIV)的化合物可根据下面的方案4或类似的合成方案制备:



方案 4

[0829] 参见方案4,使氯代吡啶-2-甲酸甲酯i例如与1-取代的哌啶-4-醇(例如,1-(4-三氟甲基苯基)哌啶-4-醇)反应,以形成(哌啶-4-基氧基)吡啶-2-甲酸甲酯ii,接着将其皂化,然后酸化,以形成相应的羧酸iii。使(哌啶-4-基氧基)吡啶-2-甲酸iii与杂环烷基胺(例如,经保护的4-氨基哌啶)缩合,以形成N-取代的-杂环烷基氧基吡啶甲酰胺iv。然后甲酰胺的杂环烷基部分可被进一步取代。例如,如方案4中所示,其中酰胺的N-取代基为1-保护的哌啶-4-基,可除去保护基,以及可使哌啶氮与芳基甲基卤化物(或者可选择地,芳酰基卤化物)偶联,以形成化合物vii。当然,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。具体的合成实施例在下面的实施例4中提供。

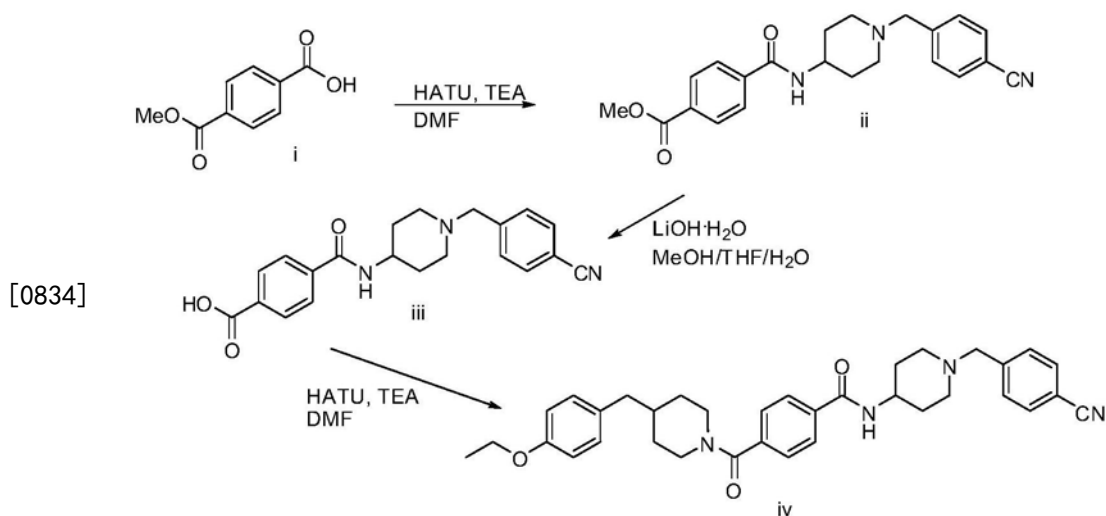
[0830] 具有结构式(XV)-(XVII)的化合物可根据下面的方案5或类似的合成方案制备:



方案 5

[0832] 参见方案5,可使溴代噻唑甲酸i与适当取代的杂环烷基胺(例如,在方案1的实施例中的4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苯甲腈)缩合,以形成N-杂环烷基溴代噻唑甲酰胺ii。然后可使溴代噻唑甲酰胺ii与例如1-取代的哌啶-4-醇(例如,1-(4-三氟甲基苯基)哌啶-4-醇)偶联,以形成N-取代的杂环烷基氧基噻唑甲酰胺iii。当然,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,使用某些取代基的保护形式或使用可选择的合成策略,以合成本发明披露的化合物。具体的合成实施例在下面的实施例5中提供。

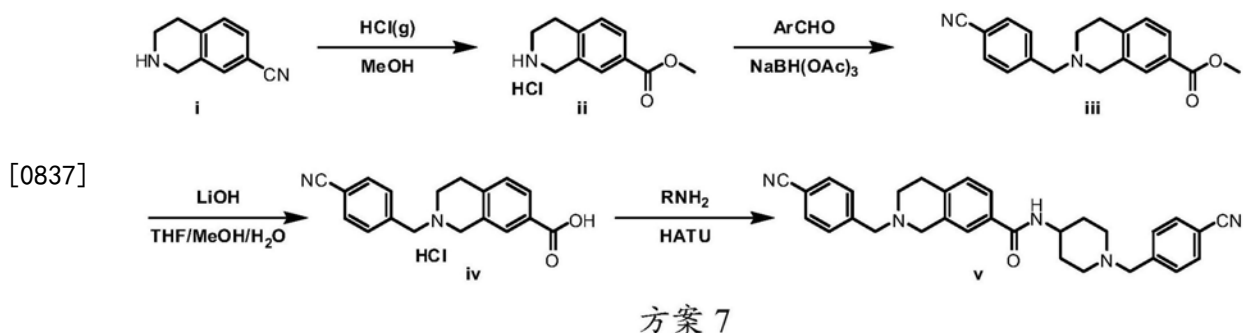
[0833] 具有结构式(XXXI)-(XXXIII)的化合物可根据下面的方案6或类似的合成方案制备:



方案 6

[0835] 参见方案6,可使羧酸酯i与适当取代的杂环烷基胺(例如,在方案6实施例中的4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苯甲腈)缩合,以形成(杂环烷基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯ii。然后可将苯甲酸酯ii皂化,以形成相应的苯甲酸iii,然后使其与适当的胺(例如,如方案6中所示的取代的哌啶,或者可选择地,取代的哌嗪,或取代的哌啶基胺)偶联,以形成N-取代的对苯二甲酰胺ii。当然,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。具体的合成实施例在下面的实施例6中提供。

[0836] 具有结构式(XL)-(XLI)的化合物可根据下面的方案7或类似的合成方案制备:



[0838] 参见方案7,可将氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉i转化成相应的甲基酯ii,然后与芳基醛还原偶联,以形成2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉甲酸甲酯iii。将iii皂化成相应的羧酸iv,然后与杂环烷基胺(在这种情况下,1-苄基哌啶-4-基胺)缩合,以提供甲酰胺v。当然,本领域技术人员可改变该方案以提供最终化合物的希望的取代和区位化学(regiochemistry)。而且,在某些情况中,本领域普通技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。具体的合成实施例在下面的实施例7中提供。

[0839] 本领域技术人员可改变方案1-7的反应顺序以使其适合希望的目标分子。当然,在某些情况中,本领域技术人员将使用不同的试剂来影响单独的步骤中的一个或多个,或者使用某些取代基的保护形式。另外,本领域技术人员应理解,具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物可完全使用不同的路线合成。

[0840] 适用于本发明披露的药物组合物的化合物包括上表1的化合物。这些化合物可根据上述一般方案,例如使用与下面实施例中所述的操作类似的操作制备。

[0841] 尽管不意在被理论束缚,但是本发明人推测,具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物是作为脂连蛋白受体激动剂的脂连蛋白模拟物,由此活化AMPK通道。AMPK通道的活化具有增加葡萄糖摄取,减少糖原合成和增加脂肪酸氧化的效果,由此减少糖原、细胞内甘油三酯和脂肪酸浓度并导致胰岛素敏感度增加。因为它们活化AMPK通道,具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物还应该抑制在动脉粥样硬化早期阶段发生的发炎过程。因此,具有结构式(I)-(CXXIV)的化合物可用于治疗II型糖尿病以及治疗和预防动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease)疾病。

[0842] 因此,本公开的另一方面涉及活化AMPK通道的方法。根据该方面,活化细胞中的AMPK通道的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0843] 在一个实施方案中,增加细胞中的脂肪酸氧化的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。乙酰Co-A羧化酶(ACC)催化丙二酰Co-A(一种有效的脂肪酸氧化抑制剂)的形成;ACC的磷酸化极大地降低它的催化活性,由此降低丙二酰Co-A的浓度和提高脂肪酸氧化速率。因为本发明披露的化合物能够提高ACC磷酸化速率,所以它们能够降低脂肪酸氧化的抑制,因此提高它的总体速率。

[0844] 在另一个实施方案中,降低细胞中的糖原浓度的方法包括使所述细胞与有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0845] 在另一个实施方案中,提高细胞中的葡萄糖摄取的方法包括使所述细胞与有效量

的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触。

[0846] 在另一个实施方案中,降低受试者中的甘油三酯水平的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

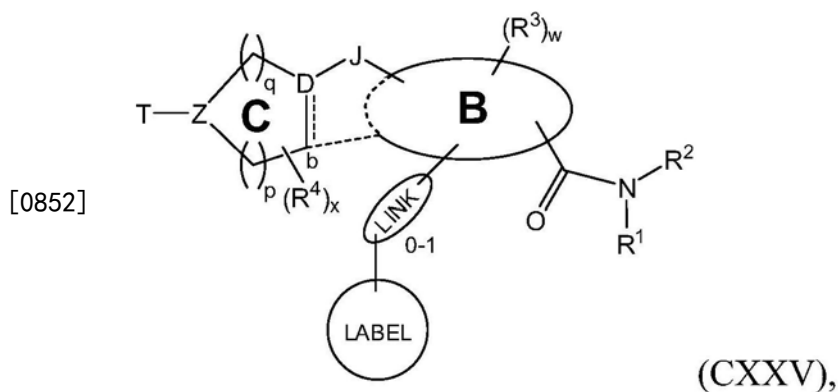
[0847] 在另一个实施方案中,提高受试者中的胰岛素敏感度的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

[0848] 因此,本申请披露的化合物和组合物可用于治疗多种代谢性障碍。例如,在一个实施方案中,治疗需要该治疗的受试者中的II型糖尿病的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、溶剂化物、水合物、N-氧化物或组合物。在另一个实施方案中,治疗或预防受试者中的动脉粥样硬化或心血管疾病的方法包括给予所述受试者有效量的上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物。

[0849] 如上所述,本申请披露的化合物可作为AMPK通道的活化剂。因此,在另一个实施方案中,一种方法包括:通过以足以调节AMPK活性和研究由此导致的效果的量使细胞与上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物接触,或者将上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物给予哺乳动物(例如,人类),来调节AMPK通道(体外或体内)。该方法可用于研究AMPK通道和它在生物机制和病症中的作用(体外和体内)。

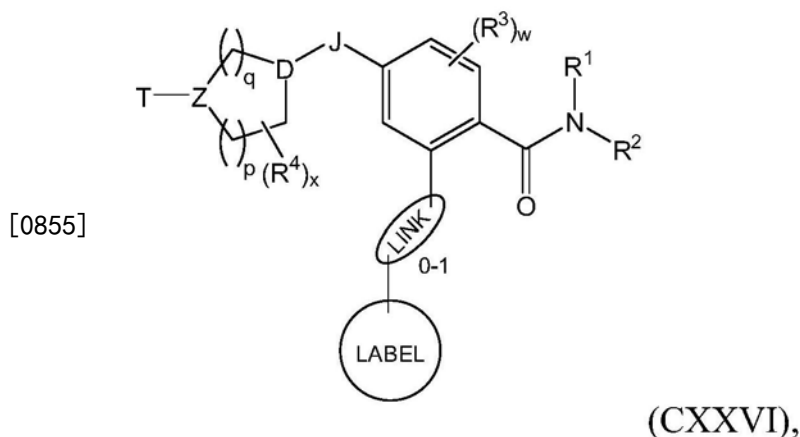
[0850] 另一实施方案是上述化合物、可药用盐、前药、N-氧化物(或其溶剂化物或水合物)或组合物在制造用于上述的任何治疗目的的药物中的用途。例如,所述药物可用于降低受试者中的甘油三酯水平,治疗受试者中的II型糖尿病,或者治疗或预防受试者中的动脉粥样硬化或心血管疾病。

[0851] 可使本申请披露的化合物与标记剂连接,例如用于各种探索受体结合、效果和机制的实验。因此,另一实施方案是标记的结合物,其包含任选通过连接体(linker)与标记剂共价连接的本申请披露的化合物。适合的连接体和标记剂对于考虑了本公开的本领域技术人员而言是显而易见的。标记剂可为,例如,亲和标记如生物素或链霉抗生物素(streptavidin)、半抗原如洋地黄毒苷(digoxigenin)、酶如过氧化物酶或者荧光或发色标记。可使用任何适合的连接体。例如,在一些实施方案中,使用乙二醇、低聚(乙二醇)或聚(乙二醇)连接体。连接体的其它实例包括氨基酸,其可单独使用或与其它连接体基团(例如乙二醇、低聚乙二醇或聚乙二醇)组合使用。适合的连接体包括但不限于单氨基酸以及二肽和三肽。在一个实施方案中,所述连接体包括甘氨酸残基。当然,本领域技术人员将认识到,也可使用其它连接体和标记剂。在其它实施方案中,亚烷基链是连接体。在其它实施方案中,连接体具有结构 $-(C_0-C_3\text{烷基})-Y^m-$,其中每个 Y^m 为 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 或 L ,以及 m 在1-40范围内。例如,在某些实施方案中,标记结合物具有结构式(CXXV):



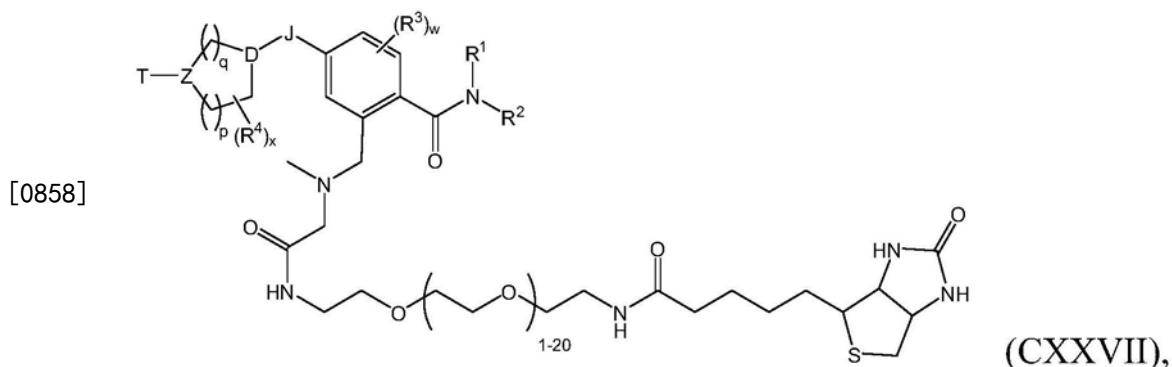
[0853] 其中“LINK”部分为连接体并且是任选的,以及“LABEL”部分为标记剂,以及所有其它变量如上面例如对于结构式(I)所述。在具有结构式(CXXV)的标记结合物中可使用关于结构式(I)-(CXXIV)披露的任何化合物。

[0854] 在某些实施方案中,将-(LINK)₀₋₁-(LABEL)部分连接在“B”环系的苯并、吡啶并、吡嗪并或噻吩并环的J部分间位处。例如,在一个实施方案中,标记结合物具有结构式(CXXVI):



[0856] 其中“LINK”部分为连接体并且是任选的,以及“LABEL”部分为标记剂,以及所有其它变量如上面例如对于结构式(I)所述。

[0857] 例如,在一个具体实施方案中,标记结合物具有结构式(CXXVII):



[0859] 其中所有其它变量如上面例如对于结构式(I)所述。

[0860] 下列实施例意在进一步说明某些实施方案,不意在限制本发明披露的化合物范围。

[0861] 实施例

[0862] 实施例1

[0863] 合成实施例:4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物1)。

[0864] 步骤1

[0865] 将4-氨基苯-1,3-二醇盐酸盐(方案1中的i)(0.50g,3.1mmol)和碳酸氢钠(2.5mg)在三甲氧基乙酸甲酯(2mL)中的混合物在100℃搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶,二氯甲烷/乙酸乙酯=9/1)纯化,得到6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酸甲酯,其为白色固体(0.49g,82%)。¹H-NMR(DMSO-d₆,300MHz):δ10.26(s,1H),7.70(m,1H),7.12(m,1H),6.95(m,1H),3.92(s,3H)ppm;MS(ESI):194.3(M+1)。

[0866] 步骤2

[0867] 将6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酸甲酯(0.19g,1mmol)和1N氢氧化钠水溶液(2mL)的混合物在室温搅拌过夜。然后用浓盐酸酸化反应混合物。将沉淀物过滤,用水洗涤并在减压下干燥,得到6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酸,其为白色固体(0.16g,88%)。¹H-NMR(DMSO-d₆,300MHz):δ10.17(s,1H),7.66(m,1H),7.08(m,1H),6.92(m,1H)ppm;MS(ESI):180.1(M+1)。

[0868] 步骤3

[0869] 向6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酸(0.15g,0.86mmol)在含水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(0.10g,0.99mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.14g,0.99mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.20g,0.99mmol)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.99mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化,得到4-(6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为灰白色固体(0.16g,52%)。¹H-NMR(DMSO-d₆,300MHz):δ10.10(s,1H),9.04(m,1H),7.63(m,1H),7.10(m,1H),7.27(m,5H),6.91(m,1H),3.92(m,3H),2.78(m,2H),1.72(m,2H),1.49(m,2H),1.38(s,9H);MS(ESI):362.1(M+1)。

[0870] 步骤4

[0871] 在室温,向4-(6-羟基苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.15g,0.41mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌着的溶液添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.1g,0.49mmol)、1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-醇(0.1g,0.41mmol)和三苯基膦(0.13g,0.49mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/己烷=2/3)纯化,得到4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物1),其为灰白色固体(0.16g,66%)。¹H-NMR(CDCl₃,300MHz):δ7.65(m,1H),7.48(m,2H),7.15(m,1H),7.05(m,2H),6.96(m,2H),4.56(m,1H),4.12(m,3H),3.60(m,2H),3.28(m,2H),2.93(m,2H),2.04(m,8H),1.47(s,9H)ppm;MS(ESI):589.6(M+1)。

[0872] (b) 合成实施例:化合物2-7。

[0873] 步骤1

[0874] 将4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物1)(0.16g,0.27mmol)和4N盐酸在二氧六环(2mL)中的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用乙醚(2×3mL)洗涤,然后在减压下干燥,得到N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺二盐酸盐,其

为灰白色固体 (0.15g, 99%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ7.83 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.23 (m, 8H), 1.98 (m, 2H) ppm; MS (ES) 489.1 (M+1)。

[0875] 步骤2

[0876] 在室温, 向N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺二盐酸盐 (0.03g, 0.05mmol) 在无水N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 或二氯甲烷 (1mL) 中的搅拌着的混合物添加适当取代的苄基卤化物 (0.06mmol) 或苯甲酰基卤化物 (0.06mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.03g, 0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下浓缩混合物并通过快速色谱法 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇/30%氢氧化铵) 纯化所得残留物, 得到固体形式的化合物2-7。

[0877] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物2): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.63 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.18-6.94 (m, 6H), 4.58 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.11 (m, 8H), 1.61 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 604.7 (M+1)。

[0878] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物3): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.55 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.89-1.91 (m, 8H), 1.67 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 578.5 (M-1)。

[0879] N-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物4): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.66 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.58 (m, 4H) ppm; MS (ESI): 611.6 (M+1)。

[0880] N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物5): ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ7.83 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.23 (m, 8H), 1.98 (m, 2H) ppm; MS (ES) 489.1 (M+1)。

[0881] N-(1-(4-氰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物6): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.74 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.04 (m, 6H), 1.63 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 618.5 (M+1)。

[0882] N-(1-(吡啶-4-甲酰基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺 (化合物7): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.71 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.04 (m, 6H), 1.65 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 594.5 (M+1)。

[0883] (c) 合成实施例: 化合物9-11。

[0884] 化合物9-11使用与实施例1(a)中所述的操作类似的操作制备。

[0885] 4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噁唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯甲酰胺 (化合物9): ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ8.542 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 4.58 (m,

1H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.02 (m, 6H) ppm; MS (ES) 578.6 (M+H) .

[0886] 4-((5-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)甲基)苯甲腈(化合物10): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.91 (m, 6H) ppm; MS (ES) 620.6 (M+H) .

[0887] (5-(吡啶-4-甲酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)甲酮(化合物11): ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.73 (m, 2H), 7.710 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.04 (m, 6H) ppm; MS (ES) 592.5 (M+H) .

[0888] (d) AMPK活性的提高

[0889] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物1-13活化AMPK的能力。化合物1-13的AMPK活化EC₅₀值列在下表2中,其中“A”为小于0.1 μM ;“B”为0.1-1 μM ;“C”为1-10 μM ;以及“D”为10-100 μM :

表 2	
化合物编号	AMPK EC ₅₀
1	A
2	A
3	A
4	A
5	D
6	A
7	A
8	B
9	B
10	B
11	B
12	A
13	A

[0891] 实施例2

[0892] 合成实施例:4-(6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物14)。

[0893] 步骤1

[0894] 将6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-腈(1.0g, 5.3mmol)和无水吡啶鎗盐酸盐(11.3g, 98.1mmol)的混合物在190℃搅拌3小时。在反应完成后冷却至室温,得到黄色固体。该固体经快速色谱法(硅胶,二氯甲烷/乙酸乙酯=25/1)纯化,得到6-羟基苯并[d]噻唑-2-腈,其

为黄色固体 (0.42g, 45%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.20 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.10 (m, 1H) ppm; MS (ESI): 177.1 (M+1)。

[0895] 步骤2

[0896] 将无水甲醇 (30mL) 用干燥HCl气体鼓泡10分钟。向该溶液添加6-羟基苯并[d]噻唑-2-腈 (0.42g, 2.38mmol), 并将所得混合物在室温搅拌4天。将所得固体通过过滤收集, 用水洗涤并在减压下干燥, 得到6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯, 其为黄色固体 (0.43g, 86%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.28 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H) ppm; MS (ESI): 210.1 (M+1)。

[0897] 步骤3

[0898] 将6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (0.21g, 1mmol) 和1N氢氧化钠水溶液 (2mL) 的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用浓盐酸小心酸化。将形成的沉淀物过滤, 用水洗涤, 并在减压下干燥, 得到6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酸, 其为白色固体 (0.20g, 99%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.20 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.06 (m, 1H) ppm; MS (ESI): 196.1 (M+1)。

[0899] 步骤4

[0900] 向6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酸 (0.20g, 1mmol) 在无水N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的搅拌着的混合物添加三乙胺 (0.12g, 1.2mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.16g, 1.2mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.23g, 1.2mmol) 和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.24g, 1.2mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯/己烷=1/1) 纯化, 得到4-(6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为白色固体 (0.23g, 62%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.90 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm; MS (ESI): 379.1 (M+1)。

[0901] 步骤5

[0902] 在室温, 向4-(6-羟基苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20g, 0.54mmol) 在甲苯 (4mL) 中的搅拌着的溶液添加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.13g, 0.64mmol)、1-(4-(三氟甲基) 苯基)-哌啶-4-醇 (0.13g, 0.54mmol) 和三苯基膦 (0.17g, 0.64mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯/己烷=3/7) 纯化, 得到4-(6-(1-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶-4-基氧基) 苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物14), 其为白色固体 (0.28g, 86%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.95 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.06 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm; MS (ESI): 605.5 (M+1)。

[0903] (b) 合成实施例: 化合物15-16.

[0904] 步骤1

[0905] 将4-(6-(1-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶-4-基氧基) 苯并[d]噻唑-2-甲酰氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物14) (0.16g, 0.27mmol) 和4N盐酸在二氧六环 (2mL) 中的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用乙醚 (2×3mL) 洗涤, 然后在减压下干燥, 得到N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基) 苯基) 哌啶-4-基氧基) 苯并[d]噻唑-2-甲酰胺, 其为灰白色

固体 (0.15g, 99%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) 7.83 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.23 (m, 8H), 1.98 (m, 2H) ppm; MS (ES) 489.1 (M+1)。

[0906] 步骤2

[0907] 在室温, 向N-(哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (0.03g, 0.05mmol) 在无水N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 中的搅拌着的混合物添加适当取代的苄基溴化物 (0.06mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.03g, 0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下浓缩混合物并通过快速色谱法 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇/30%氢氧化铵) 纯化所得残留物, 得到固体形式的化合物15-16。

[0908] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (化合物15): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.56 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.13 (m, 8H), 1.68 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 596.5 (M+1)。

[0909] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (化合物16): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ7.95 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.11 (m, 8H), 1.69 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 620.5 (M+1)。

[0910] (c) AMPK活性的提高

[0911] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物14-16的活化AMPK的能力。化合物14-16的AMPK活化EC₅₀值列在下表3中, 其中“A”为小于0.1μM; “B”为0.1-1μM; “C”为1-10μM; 以及“D”为10-100μM:

表 3	
化合物编号	AMPK EC ₅₀
14	C
15	B
16	B

[0912] 实施例3

[0914] 合成实施例: 4-(7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0915] 步骤1

[0916] 使2-氨基-4-甲氧基吡啶 (1.0g, 8.1mmol) 和3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (1.77g, 9.1mmol) 在乙醇 (10mL) 中的混合物回流6小时。在将反应混合物浓缩后, 向残留物添加乙酸乙酯 (20mL)。通过饱和碳酸氢钠水溶液碱化混合物。分离的有机层通过盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 以及所得残留物通过快速色谱法 (硅胶, 二氯甲烷/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯, 其为固体 (1.04g, 58%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ8.37 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.28 (m, 3H) ppm; MS (ESI): 221.1 (M+1)。

[0917] 步骤2

[0918] 将7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(0.22g, 1.0mmol)和48%氢溴酸(20mL)的混合物在回流状态下加热3天。在反应完成后,浓缩反应混合物,将所得残留物用乙醚洗涤并在减压下干燥,得到7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸氢溴酸盐,其为褐色固体(0.24g, 93%)。¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz): δ8.57(m, 1H), 8.44(s, 1H), 7.07(m, 1H), 6.95(m, 1H) ppm; MS(ESI): 178.1 (M+1)。

[0919] 步骤3

[0920] 向7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸氢溴酸盐(0.24g, 0.93mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(0.22g, 2.2mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.16g, 1.2mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.23g, 1.2mmol)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.24g, 1.2mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶, 乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化,得到4-(7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为灰白色固体(0.27g, 81%)。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ7.93(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.25(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.65(m, 1H), 4.08(m, 3H), 3.13(m, 2H), 2.93(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.44(s, 9H) ppm; MS(ESI): 361.1 (M+1)。

[0921] 步骤4

[0922] 在室温,向4-(7-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.18g, 0.50mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌着的溶液添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.12g, 0.6mmol)、1-(4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-醇(0.12g, 0.5mmol)和三苯基膦(0.16g, 0.6mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/30%氢氧化铵=20/1/0.01)纯化,得到4-(7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为灰白色固体(0.13g, 44%)。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ7.97(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.18(m, 1H), 6.95(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.58(m, 1H), 4.56(m, 1H), 4.11(m, 3H), 3.61(m, 2H), 3.26(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.03(m, 4H), 1.66(m, 2H), 1.47(s, 9H) ppm; MS(ESI): 588.4 (M+1)。

[0923] (b) 合成实施例: 化合物17-18。

[0924] 步骤1

[0925] 将4-(7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.13g, 0.22mmol)和4N盐酸在二氧六环(2mL)中的混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并用乙醚(2×3mL)洗涤,然后在减压下干燥,得到N-(哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺二盐酸盐,其为褐色固体(0.13g, 98%)。¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz) δ8.72(m, 1H), 8.56(m, 1H), 7.64(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.26(m, 1H), 4.97(m, 1H), 3.64(m, 5H), 3.01(m, 2H), 2.14(m, 10H) ppm; MS(ES) 488.1 (M+1)。

[0926] 步骤2

[0927] 在室温,向N-(哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺二盐酸盐(0.03g, 0.05mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的搅拌着的混合物添加适当取代的苄基溴化物(0.06mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.03g, 0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下浓缩混合物并通过快速色谱法(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/30%氢氧化铵)纯化所得残留物,得到固体形式的化合物17-18。

[0928] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺(化合物17): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.55 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.02 (m, 4H), 1.68 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 579.6 (M+1)。

[0929] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-7-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺(化合物18): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.96 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.65 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 603.6 (M+1)。

[0930] (c) AMPK活性的提高

[0931] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物17-18活化AMPK的能力。化合物17-18的AMPK活化 EC_{50} 值列于下表4中,其中“A”为小于0.1 μM ;“B”为0.1-1 μM ;“C”为1-10 μM ;以及“D”为10-100 μM :

[0932]	表 4	
	化合物编号	AMPK EC_{50}
	17	A
	18	A

[0933] 实施例4

[0934] 合成实施例:4-(5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物19)。

[0935] 步骤1

[0936] 将1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-醇(0.59g, 2.41mmol)溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,在冰浴中冷却并用60%氢化钠(0.1g, 2.55mmol)处理。混合物历时1小时温热至室温。添加5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(0.5g, 2.9mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并蒸发。所得残留物经快速色谱法(硅胶, 乙酸乙酯/己烷=1/4)纯化,得到5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酸甲酯,其为白色固体(0.23g, 25%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , 300MHz): δ 8.86 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.99 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 382.6 (M+1)。

[0937] 步骤2

[0938] 将5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.10g, 0.26mmol)和2N氢氧化钠水溶液(0.4mL)在丙酮(2mL)中的混合物在室温搅拌0.5小时。将反应混合物通过浓盐酸酸化并在减压下浓缩,得到5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酸盐盐酸盐,其为灰白色固体(0.10g, 96%),不经进一步纯化就用于后续步骤。MS (ESI): 368.4 (M+1)。

[0939] 步骤3

[0940] 向5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酸盐(0.10g, 0.25mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(0.56g, 0.55mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.04g, 0.3mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.06g, 0.3mmol)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.06g, 0.3mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。所得残留物经快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯/己烷=1/1)纯化,得到4-(5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物19),其为白色固体(0.06g, 44%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.89 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm; MS (ESI): 550.7 (M+1)。

[0941] (b) 合成实施例: 化合物20-22。

[0942] 步骤1

[0943] 将4-(5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.06g, 0.11mmol)和4N盐酸在二氧六环(1mL)中的混合物在室温搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩并用乙醚(2×1mL)洗涤,然后在减压下干燥,得到N-(哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物20),其为褐色固体(0.56g, 99%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ8.80 (s, 1H), 8.25 (s, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.07 (m, 8H) ppm; MS (ES) 450.5 (M+1)。

[0944] 步骤2

[0945] 在室温,向N-(哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺二盐酸盐(0.03g, 0.05mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的搅拌着的混合物添加适当取代的苄基溴化物(0.06mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.03g, 0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后在减压下浓缩混合物并通过快速色谱法(硅胶,二氯甲烷/甲醇/30%氢氧化铵)纯化所得残留物,得到固体形式的化合物21-22。

[0946] N-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物21): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.87 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.35-1.69 (m, 10H) ppm; MS (ESI): 541.8 (M+1)。

[0947] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物22): ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ8.89 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.99 (m, 4H), 1.63 (m, 2H) ppm; MS (ESI): 565.9 (M+1)。

[0948] (c) AMPK活性的提高

[0949] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物19-22活化AMPK的能力。化合物19-22的AMPK活化EC₅₀值列在下表5中,其中“A”为小于0.1μM;“B”为0.1-1μM;“C”为1-10μM;“D”为10-100μM以及“F”为>100μM:

表 5

化合物编号	AMPK EC ₅₀	
[0950] 19	C	
20	F	
21	A	
22	A	

[0951] 实施例5

[0952] 合成实施例:N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺(化合物23)。

[0953] 步骤1

[0954] 向2-溴噻唑-5-甲酸(500mg, 2.4mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(1.1mL, 7.92mmol)、HATU(1g, 2.64mmol)和4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苯甲腈(762mg, 2.64mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后倒入水中。将所得固体通过过滤收集并通过柱色谱法纯化,得到972mg(100%)2-溴-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)噻唑-5-甲酰胺,其为黄色固体。LCMS(m/z):406(MH⁺)。

[0955] 步骤2

[0956] 在室温,向1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-醇(121mg, 0.493mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌着的溶液缓慢添加氢氧化钠(30mg, 0.741mmol)。将2-溴-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)噻唑-5-甲酰胺(100mg, 0.247mmol)添加至反应混合物,将其在80℃搅拌过夜,然后倒入冰水中。残留物经快速色谱法(硅胶,2%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺(化合物23),其为黄色固体(30mg, 21%)。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz):δ7.61(m, 2H), 7.499-7.425(m, 5H), 6.93(d, 2H), 6.98(d, 2H), 5.64(d, 1H), 5.207(m, 1H), 3.935(m, 1H), 3.589(m, 2H), 3.561(s, 2H), 3.249(m, 2H), 2.821(m, 2H), 2.196(m, 4H), 2.028(m, 4H), 1.587(m, 2H); LCMS: MS(m/z):570(MH⁺)。

[0957] (b) 合成实施例:化合物24-25。

[0958] 化合物24和25通过与实施例5(a)中所述的操作类似的操作制备。

[0959] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-氰基苯基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺(化合物24):¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz):δ7.61(m, 2H), 7.499-7.425(m, 5H), 6.880(d, 2H), 5.66(d, 1H), 5.2031(m, 1H), 3.935(m, 1H), 3.589(m, 2H), 3.555(s, 2H), 3.321(m, 2H), 2.821(m, 2H), 2.187(m, 4H), 2.015(m, 4H), 1.566(m, 2H); LCMS: MS(m/z):527(MH⁺)。

[0960] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基氧基)噻唑-5-甲酰胺(化合物25):¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz):δ7.570(m, 4H), 7.419-7.471(m, 5H), 5.66(d, 1H), 5.103(m, 1H), 3.935(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.565(m, 4H), 2.76(m, 4H), 2.29(m, 2H), 2.18(m, 2H), 2.015(m, 4H), 1.566(m, 4H); LCMS: MS(m/z):584(MH⁺)。

[0961] 4-(5-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)噻唑-2-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物26):¹H NMR(DMSO-d₆)δ8.26(d, J=7.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.78(d, J=7.4Hz, 2H), 7.71(d, J=7.7Hz, 2H), 5.15-5.05(m, 1H), 3.68-3.58(m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.24-3.12

(m, 2H), 2.82–2.72 (m, 3H), 2.10–1.94 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 2H), 1.69–1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。MS (M+H)⁺ = 526。

[0962] (c) AMPK活性的提高

[0963] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物23–26活化AMPK的能力。化合物23–26的AMPK活化EC₅₀值列在下表6中, 其中“A”为小于0.1μM; “B”为0.1–1μM; “C”为1–10μM; “D”为10–100μM以及“F”为>100μM:

表 6	
化合物编号	AMPK EC ₅₀
[0964] 23	A
24	A
25	A
26	C

[0965] 实施例6

[0966] 合成实施例: N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(4-乙氧基苄基)哌啶-4-羰基)苯甲酰胺(化合物27)。

[0967] 步骤1

[0968] 向4-(甲氧基羰基)苯甲酸(1g, 5.55mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(2.6mL, 18.32mmol)、HATU(2.32g, 6.11mmol)和作为HCl盐的4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苯甲腈(1.6g, 5.55mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后倒入水中。将所得固体通过过滤收集, 通过柱色谱法纯化, 得到0.91g (44%) 4-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯, 其为白色固体。LCMS (m/z): 379 (MH⁺)。

[0969] 步骤2

[0970] 将4-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯(900mg, 2.38mmol)和氢氧化锂(600mg, 14.28mmol)添加至MeOH/THF/H₂O (2/1/1, 20mL)中, 并将混合物搅拌过夜, 然后用2M盐酸(10mL)酸化至pH 5。将白色固体分离, 通过过滤收集并用水洗涤。将合并的滤液和洗涤液通过进一步添加2M盐酸至pH为1酸化, 并用乙酸乙酯萃取溶液三次。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到4-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯甲酸(0.718g, 83%)。LCMS (m/z): 364 (MH⁺)。

[0971] 步骤3

[0972] 向4-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯甲酸(100mg, 0.275mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的搅拌着的混合物添加三乙胺(84μL, 0.825mmol)、HATU(115mg, 0.3mmol)和4-(4-乙氧基苄基)哌啶(61mg, 0.275mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后倒入水中。将所得固体通过过滤收集, 通过柱色谱法纯化, 得到0.7g (55%) N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(4-乙氧基苄基)哌啶-4-羰基)苯甲酰胺(化合物27), 其为灰白色固体。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.761 (d, 2H), 7.600 (m, 2H), 7.434 (m, 4H), 7.022 (d, 2H), 6.812 (d, 2H), 6.022 (d, 1H), 4.658 (m, 1H), 3.994 (dd, 2H), 3.569 (m, 3H), 2.885 (m, 4H), 2.505 (m, 2H), 2.227 (m, 2H), 2.049 (m, 2H), 1.639 (m, 6H), 1.405 (m, 3H); LCMS (m/z): 565 (MH⁺)。

[0973] (b) 合成实施例: 化合物28–33。

[0974] 化合物28-31通过与实施例6(a)中所述的操作类似的操作制备。

[0975] 4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(化合物28): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 6.0 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.563 (s, 2H), 3.496 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.01 (m, 2H); LCMS (m/z): 565 (MH^+)。

[0976] 4-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-羰基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(化合物29): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.79 (d, 2H), 7.600 (d, 2H), 7.434 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.565 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.04 (m, 4H); LCMS (m/z): 542 (MH^+)。

[0977] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺(化合物30): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.396 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.621 (d, 2H), 7.47 (dd, 4H), 6.57 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.06 (m, 4H); LCMS (m/z): 577 (MH^+)。

[0978] N^1 -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)- N^4 -(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺(化合物31): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.783 (m, 4H), 7.585 (m, 4H), 7.434 (m, 4H), 7.44 (d, 4H), 6.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.854 (m, 4H), 2.23 (m, 8H), 2.05 (m, 4H); LCMS (m/z): 604 (MH^+)。

[0979] N^1 -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)- N^4 -(1-苄基哌啶-4-基)对苯二甲酰胺(化合物32): MS (m/z): 522 (MH^+)。

[0980] N^1 -(1-苄基哌啶-4-基)- N^4 -(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)对苯二甲酰胺(化合物33): MS (m/z): 536 (MH^+)。

[0981] (c) AMPK活性的提高

[0982] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物27-33活化AMPK的能力。化合物27-33的AMPK活化 EC_{50} 值列在下表7中,其中“A”为小于0.1 μM ;“B”为0.1-1 μM ;“C”为1-10 μM ;以及“D”为10-100 μM :

表 7	
化合物编号	AMPK EC_{50}
27	A
28	A
29	D
30	A
31	A
32	D
33	D

[0984] 实施例7

[0985] 合成实施例: 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物37)。

[0986] 步骤1

[0987] 将7-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(5g,31.6mmol)在甲醇(150mL)中的溶液用HCl气体饱和(在室温将HCl气体鼓泡到溶液中15分钟)并置于密封管中。将所得反应混合物在65℃加热17小时,浓缩至干并在5%碳酸氢钠溶液(200mL)和二氯甲烷(50mL)之间分配。分离各层,并用二氯甲烷(3×25mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯盐酸盐,其为浅褐色油状残留物(4.5g,63%)。¹H NMR (CDCl₃) δ7.82(1H,dd,J=8.0,1.7Hz);7.74(1H,d,J=1.4Hz);7.18(1H,d,J=8.0Hz);4.16(2H,宽单峰);3.92(3H,s);3.27(2H,宽单峰);2.97(2H,宽单峰)。MS (M+H)⁺=192。

[0988] 步骤2

[0989] 将三乙氧基硼氢化钠(2.2g,10.4mmol)添加至1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯盐酸盐(1.0g,4.4mmol)和4-氰基苯甲醛(0.83g,6.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌过夜,倒在饱和碳酸氢钠溶液(75mL)上并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水(2×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到泡沫状残留物。柱色谱法(30%乙酸乙酯/己烷)提供2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯,其在用乙醚研磨后为白色结晶固体(1.30g,97%)。¹H NMR (CDCl₃) δ7.85(1H,d,J=7.7Hz);7.72-7.58(5H,m);7.23(1H,d,J=8.0Hz);4.00-3.98(2H,m);3.92(3H,s);3.83(2H,宽单峰);3.08(2H,宽单峰);2.97(2H,宽单峰)。MS (M+H)⁺=307。

[0990] 步骤3

[0991] 在室温搅拌2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯(1.26g,4.1mmol)和氢氧化锂水合物(1.04g,24.8mmol)在THF/MeOH/H₂O(2:1:1,48mL)中的溶液,直到所有起始物质消失(过夜)。然后将所得浑浊反应混合物浓缩,得到黄色泡沫状残留物。用10%HCl溶液研磨,得到2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸盐盐酸盐,其在过滤和减压干燥后为白色结晶固体(1.06g,78%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ11.52(1H,宽单峰);7.97(2H,d,J=8.3Hz);7.87(2H,d,J=8.0Hz);7.79(2H,d,J=9.4Hz);7.35(1H,d,J=8.0Hz);4.55(2H,宽单峰);4.36(2H,宽单峰);3.65(1H,宽单峰);3.31(2H,d,J=9.9Hz);3.12(1H,t,J=13.5Hz)。MS (M+H)⁺=293。

[0992] 步骤4

[0993] 向2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸盐盐酸盐(50mg,0.17mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加HATU(78mg,0.21mmol)、4-氨基-1-(4-氰基苄基)哌啶二盐酸盐(52mg,0.18mmol)和三乙胺(125μL,91mg,0.9mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜并倒入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)中,得到白色沉淀物,将其过滤并减压干燥。用乙醚研磨所得固体,得到2-(4-氰基苄基)-N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物37),其为白色结晶固体(69mg,82%)。¹H NMR (DMSO-d₆) :δ8.08(1H,d,J=7.7Hz);7.79(4H,dd,J=8.5,6.9Hz);7.60-7.54(3H,m);7.49(3H,d,J=8.8Hz);7.16(1H,d,J=8.3Hz);3.78-3.66(3H,m);3.55(4H,宽单峰);2.86(2H,t,J=5.2Hz);2.82-2.66(4H,m);2.04(2H,t,J=11.3Hz);1.75(2H,d,J=11.3Hz);1.55(2H,q,J=11.8Hz)。MS (M+H)⁺=490。

[0994] (b) 合成实施例:化合物34-36和38-39。

[0995] 化合物34-36和38-39通过与实施例7(a)中所述的操作类似的操作制备。

[0996] N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物34):¹H NMR (DMSO-d₆) :δ8.08(d,J=7.7Hz,1H),7.78(d,J=8.3Hz,2H),7.57(d,J=

8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (d, J=7.7Hz, 4H), 2.89-2.65 (m, 6H), 2.04 (t, J=10.6Hz, 2H), 1.74 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.54 (q, J=11.6Hz, 2H)。MS (M+H)⁺=483。

[0997] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物35): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ8.47-8.44 (m, 2H), 8.08 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.50 (d, J=9.9Hz, 4H), 2.89-2.64 (m, 6H), 2.02 (t, J=11.1Hz, 2H), 1.74 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.55 (q, J=12.0Hz, 2H)。MS (M+H)⁺=459。

[0998] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物36): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ8.09 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (d, J=8.5Hz, 4H), 2.89-2.74 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.04 (t, J=11.1Hz, 2H), 1.75 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.55 (q, J=10.6Hz, 2H)。MS (M+H)⁺=526。

[0999] 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物38): 白色结晶固体(58mg, 73%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ8.68-8.65 (2H, m); 8.45 (1H, d, J=7.2Hz); 7.99-7.93 (3H, m); 7.74 (3H, d, J=8.0Hz); 7.64 (1H, s); 7.55-7.51 (1H, dd, J=7.7, 4.7Hz); 7.32 (1H, d, J=8.0Hz); 4.54 (3H, 宽单峰); 4.35 (2H, 宽单峰); 4.31 (2H, 宽单峰); 4.06-3.9 (1H, m); 3.43 (3H, d, J=11.3Hz); 3.13 (4H, 宽单峰); 2.01 (2H, d, J=12.4Hz); 1.75 (2H, q, J=11.7Hz)。MS (M+H)⁺=466。

[1000] 2-(4-氰基苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物39): 白色结晶固体(47mg, 52%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ8.09 (1H, d, J=8.0Hz); 7.81 (2H, d, J=8.3Hz); 7.68 (2H, d, J=8.0Hz); 7.60-7.44 (6H, m); 7.16 (1H, d, J=8.0Hz); 3.78-3.66 (3H, m); 3.56 (4H, 宽单峰); 2.91-2.66 (6H, m); 2.07 (2H, m); 1.75 (2H, d, J=11.0Hz); 1.57 (2H, q, J=11.7Hz)。MS (M+H)⁺=533。

[1001] (c) 合成实施例:N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物40)。

[1002] 步骤1

[1003] 如上面实施例7(a)的步骤2中所述,使用4-氟苯甲醛代替4-氰基苯甲醛制备2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯。柱色谱法(20→30%乙酸乙酯/己烷)提供所述化合物,其为灰白色结晶固体(1.26g, 81%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ7.84 (1H, d, J=7.7Hz); 7.71 (1H, s); 7.47 (2H, 宽单峰); 7.22 (1H, d, J=8.0Hz); 7.08 (2H, t, J=8.5Hz); 4.00-3.94 (2H, m); 3.91 (3H, s); 3.86 (2H, 宽单峰); 3.09 (2H, 宽单峰); 2.98 (2H, 宽单峰)。MS (M+H)⁺=300。

[1004] 步骤2

[1005] 如上面实施例7(a)的步骤3中所述,从2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯制备2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸盐酸盐。在过滤和真空干燥后,作为白色结晶固体得到所述化合物(1.20g, 90%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ11.06 (1H, 宽单峰); 7.81-7.79 (2H, m); 7.68 (2H, dd, J=8.3, 5.5Hz); 7.36-7.29 (3H, m); 4.45 (2H, 宽单峰); 4.38-4.34 (2H, m); 3.64 (2H, 宽单峰); 3.14 (2H, 表观(app) t, J=14.9, 9.6Hz)。MS (M+H)⁺=

286。

[1006] 步骤3

[1007] 如上面实施例7(a)的步骤4中所述,从2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯制备N-(1-(4-氰基苄基)哌啶-4-基)-2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物40),得到所述化合物,其为棕褐色结晶固体(70mg,83%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.08(1H,d,J=7.7Hz);7.78(2H,d,J=8.3Hz);7.57(1H,d,J=8.0Hz);7.49(3H,d,J=8.3Hz);7.41-7.36(2H,m);7.18-7.12(3H,m);3.78-3.68(1H,m);3.64(2H,s);3.53(4H,d,J=7.7Hz);2.89-2.65(6H,m);2.04(2H,t,J=10.6Hz);1.74(2H,d,J=12.1Hz);1.54(2H,q,J=11.6Hz)。MS(M+H)⁺=483。

[1008] (d)合成实施例:化合物41-42。

[1009] 化合物41-42通过与实施例7(c)中所述的操作类似的操作制备。

[1010] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物41):棕褐色结晶固体(40mg,50%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.47-8.44(2H,m);8.08(1H,d,J=7.7Hz);7.68(1H,d,J=7.7Hz);7.57(1H,d,J=7.7Hz);7.47(1H,s);7.40-7.32(3H,m);7.18-7.12(3H,m);3.78-3.68(1H,m);3.64(2H,s);3.50(4H,d,J=9.9Hz);2.89-2.64(6H,m);2.02(2H,t,J=11.1Hz);1.74(2H,d,J=11.8Hz);1.55(2H,q,J=12.0Hz)。MS(M+H)⁺=459。

[1011] 2-(4-氟苄基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺(化合物42):白色结晶固体(55mg,60%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.09(1H,d,J=7.7Hz);7.67(2H,d,J=8.3Hz);7.57(1H,d,J=8.0Hz);7.52(2H,d,J=7.7Hz);7.47(1H,s);7.41-7.36(2H,m);7.18-7.12(3H,m);3.78-3.68(1H,m);3.64(2H,s);3.54(4H,d,J=8.5Hz);2.89-2.74(4H,m);2.73-2.64(2H,m);2.04(2H,t,J=11.1Hz);1.75(2H,d,J=12.4Hz);1.55(2H,q,J=10.6Hz)。MS(M+H)⁺=526。

[1012] (e) AMPK活性的提高

[1013] 使用酶联免疫吸附测定测定了化合物34-42活化AMPK的能力。化合物34-42的AMPK活化EC₅₀值列在下表8中,其中“A”为小于0.1 μ M;“B”为0.1-1 μ M;“C”为1-10 μ M;以及“D”为10-100 μ M:

化合物编号	表 8
	AMPK EC ₅₀
34	A
35	C

[1014]

[1015]

表 8	
化合物编号	AMPK EC ₅₀
36	B
37	A
38	A
39	C
40	A
41	C
42	B